

DIETA IPOPROTEICA E PROTEINURIA

D. Santoro

Istituto di Nefrologia, Università degli Studi, Messina

Low-protein diet and proteinuria

Proteinuria has a direct toxic effect on the kidney and is a predictor of renal disease progression and outcome also in nondiabetic patients. Controlling proteinuria by reducing the dietary protein intake slows the progression of renal damage, as has been demonstrated in many experimental and clinical studies with low-protein diets (LPD). Serum albumin increases in LPD-treated kidney patients due to reduced urinary excretion. Moreover, it has been observed that LPD-treated kidney patients can keep an adequate nitrogen balance. Association of LPD with ACE inhibitors or sartans has an antiproteinuric effect stronger than that of LPD or antihypertensives alone, which is due to their different hemodynamic actions in the kidney. ACE inhibitors and sartans can be contraindicated in patients with stage 5 chronic kidney disease, where LPD is the only option for proteinuria control. Conflicting results with soy protein-based diets advise against the use of such diets in patients with nephrotic syndrome. (G Ital Nefrol 2008; 25 (Suppl. S42): S18-24)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Low-protein diet,
Chronic kidney
disease,
CRF,
Proteinuria

PAROLE CHIAVE:

Dieta
ipoproteica,
Insufficienza
renale cronica,
IRC,
Proteinuria

✉ Indirizzo dell'Autore:

Dr. Domenico Santoro
Via Faranda, 2
98123 Messina
e-mail: dsantoro@unime.it

INTRODUZIONE

Come noto da diversi anni, la proteinuria non è soltanto un *marker* di danno renale perché l'ultrafiltrazione delle proteine è in grado d'indurre un effetto tossico renale diretto (1); inoltre la proteinuria è un fattore predittivo di progressione e di "outcome" renale sia nei pazienti diabetici, sia in quelli non diabetici (2).

PROTEINURIA E PROGRESSIONE DEL DANNO RENALE

I vari studi che avevano come *target* la riduzione della proteinuria hanno dimostrato che a tale ridotta escrezione proteica si accompagna un rallentamento nella progressione del danno renale. Sia lo studio REIN (3) ("Ramipril Efficacy in Nephropathy") che lo studio RENAAL (4) ("Reduction of Endpoints in NIDDM with AT-II Losartan"), che utilizzavano un ACE-inibitore (ramipril) e un sartano (losartan) hanno dimostrato che l'unica delle variabili, tra quelle considerate, che correlava con la progressione verso l'ESRD era l'escrezione di proteine urinarie. In particolare nello studio REIN, i pazienti nefrosici risultavano protetti dal

trattamento con ramipril, con una riduzione del rischio di dialisi del 50% rispetto ai pazienti trattati con placebo. Inoltre, questi studi evidenziavano come il trattamento con un ACE-inibitore (REIN) o un sartano ("Irbesartan Microalbuminuria Type II Diabetes in Hypertensive Patients - IRMA II") (5) determini un miglioramento della proteinuria, indipendentemente dal miglioramento dei livelli pressori. Infatti, la pressione arteriosa, soprattutto nello studio REIN, risultava analoga nei pazienti trattati con placebo e con enalapril.

"LOW PROTEIN DIET" (LPD) NEI PAZIENTI CON PROTEINURIA

Escludendo lo studio effettuato da Blainey (6), in cui era evidenziato che nei pazienti nefrosici sottoposti a dieta iperproteica non si osservava un incremento dei livelli di albumina sierica, l'interesse della dieta LPD nei pazienti nefropatici risale agli inizi degli anni '80, subito dopo i primi studi del gruppo di Boston di Brenner (7) e del gruppo Inglese di El-Nahas (8). Questi studi dimostrarono, nei ratti nefrectomizzati per 5/6, che l'utilizzo di una LPD produceva una maggiore soprav-

vivenza ed una minore iperfiltrazione e sclerosi glomerulare rispetto ai ratti trattati con dieta proteica normale.

STUDI SPERIMENTALI

Uno dei primi studi sperimentali sull'effetto antiproteinurico della LPD è stato condotto su ratti con glomerulopatia a lesioni minime indotta dal trattamento con adriamicina (ADR). Gli animali sottoposti a dieta ipoproteica non sviluppavano proteinuria (9), inoltre sia il filtrato glomerulare (GFR) che il flusso plasmatico renale (RFP) risultavano nella norma nei ratti a dieta normale, mentre il RFP appariva più elevato nei ratti a dieta ipoproteica, ma senza influenze sul GFR. L'aspetto più interessante era la prevenzione delle alterazioni glomerulari (fusione dei pedicelli), osservabili al microscopio elettronico dopo trattamento con adriamicina, che era dimostrabile solo nei ratti sottoposti a LPD.

Feehally et al. (10), in base ad uno studio condotto su ratti resi proteinurici e successivamente sottoposti a diete ad apporto proteico variabile, consigliavano moderazione nell'utilizzo della dieta ipoproteica nella sindrome nefrosica. Infatti, i ratti nefrosici sottoposti a LPD dimostravano una riduzione del peso corporeo e dell'escrezione di proteine, ma anche una degenerazione grassa del fegato.

L'associazione di LPD e terapia antipertensiva si è dimostrata più efficace rispetto alla sola LPD nei ratti spontaneamente ipertesi (11), con miglioramento della glomerulosclerosi segmentale e delle lesioni vascolari e riduzione della proteinuria: l'assenza di tale effetto nei ratti, non trattati con l'antipertensivo, indica che la combinazione di LPD e terapia antipertensiva è l'unica via per arrestare la glomerulosclerosi.

Gli enzimi metabolici della xantina sono stati studiati in un gruppo di ratti trattati con adriamicina e successivamente sottoposti a dieta *standard* e ipoproteica (12). Nei ratti trattati con LPD si è osservata una ridotta attività di due enzimi (xantina ossidasi e xantina deidrogenasi) con contemporanea riduzione della proteinuria. Tali effetti non si sono invece osservati nei ratti a dieta *standard*, inducendo ad ipotizzare che la LPD riduca l'attività degli enzimi metabolici della xantina, i quali sarebbero direttamente coinvolti nel danno renale da adriamicina. Simili risultati sono stati ottenuti anche nei ratti resi nefrosici con iniezioni di puomicina (PAN-*puromycin aminonucleoside*): anche in questo modello l'introduzione di una LPD si associava ad un'intensa riduzione della proteinuria (13).

L'effetto antiproteinurico della LPD nei ratti trattati con ADR è stato associato ad un diretto coinvolgimento dei glicosaminoglicani, la cui produzione e *turnover* si

riducono a seguito a LPD, a differenza di quanto avviene negli stessi ratti trattati con dieta normoproteica (14).

Alcuni Autori hanno attribuito l'efficacia della LPD nel ritardare la glomerulosclerosi, e di conseguenza l'accumulo di matrice extraglomerulare e lo sviluppo di fibrosi, ad un effetto diretto sul TGF-beta. È stato dimostrato che tale citochina, coinvolta nel processo di fibrosi e sclerosi glomerulare per la sua capacità di aumentare la sintesi della matrice extracellulare, si riduce in seguito a restrizione proteica nella dieta (15, 16). In particolare nello studio di Eddy, tale effetto sembra legato ad un'azione diretta sui macrofagi dell'interstizio, la cui proliferazione sarebbe rallentata nei soggetti sottoposti a dieta ipoproteica.

Tale effetto di riduzione del TGF-beta, secondo Narita et al., sarebbe legato ad un meccanismo che coinvolge l'aminoacido L-arginina. Secondo tali Autori, la LPD, in quanto carente di tale aminoacido, sarebbe in grado di ridurre l'espressione e la produzione del TGF-beta, i cui livelli tenderebbero invece ad aumentare, aggiungendo L-arginina, con conseguente aumento della mesangiolisi e della sclerosi glomerulare. Infatti, una dieta normoproteica carente di L-arginina sarebbe in grado di inibire il TGF-beta, mentre l'aggiunta di L-arginina annullerebbe l'effetto (17).

Medesimi risultati sull'effetto antifibrotico della LPD, mediato dalla riduzione del TGF-beta, sono stati ulteriormente verificati in studi successivi che combinavano l'effetto antiproteinurico della LPD, all'utilizzo di farmaci bloccanti l'angiotensina II (18), attraverso due meccanismi entrambi attivi sul TGF-beta (19).

L'utilizzo di un modello di ratti che sviluppa spontaneamente un diabete di tipo 2 ed una forma di nefropatia diabetica molto simile a quella umana, "*OLEFTS rats*" (20), ha permesso di esplorare l'efficacia della LPD nei riguardi di alcuni parametri strutturali e funzionali in corso di nefropatia diabetica. Matsuda et al. (21) hanno sottoposto tali ratti a due regimi dietetici: LPD 11% di proteine e NPD (normoproteica) 24% di proteine, ed hanno studiato le alterazioni funzionali (attraverso studi di *clearance*) e quelle morfologiche dopo 40 e 60 settimane. Nonostante differenze di tipo calorico tra le due diete ed uno scompenso glicemico maggiore dovuto all'iperfagia nei ratti del gruppo LPD, in questi ultimi si osservava, dopo 60 settimane, una riduzione della proteinuria superiore al 50%, oltre a una riduzione della sclerosi glomerulare e della fibrosi interstiziale. Tali effetti morfologici sembravano mediati da una riduzione della componente macrofagica interstiziale.

STUDI CLINICI

Tra i primi studi clinici sul rapporto tra proteinuria e LPD, vi è quello del gruppo Inglese di El-Nahas (22), che ha dimostrato che l'utilizzo di una LPD riduce la proteinuria in misura maggiore nei pazienti con nefrite tubulo-interstiziale cronica, marginalmente nei pazienti con glomerulonefrite cronica, mentre l'effetto appare nullo nei pazienti con nefrosclerosi ipertensiva.

In seguito ad evidenze sperimentali dell'efficacia della LPD nei ratti con proteinuria, Kaysen et al. (23) studiarono 9 pazienti con sindrome nefrosica, sottoposti a periodi di LPD (0.8 g/kg) e periodi di dieta ad alto contenuto di proteine (1.6 g/kg). Tali Autori dimostrarono che il ridotto contenuto proteico nella dieta, pur se riduceva la sintesi di albumina, determina, rispetto ai pazienti a dieta normale, una maggiore concentrazione sierica di albumina a causa della sua ridotta escrezione urinaria. Per la prima volta si proponeva l'utilizzo della LPD nei pazienti con proteinuria.

Un meccanismo di emodinamica renale è stato postulato da Wetzels et al. (24) per spiegare la riduzione della proteinuria in un gruppo (11 soggetti) di soggetti sottoposti sequenzialmente ad una dieta ad elevato e ridotto apporto proteico (rispettivamente 1.8 e 0.6 g/kg): nonostante non vi fossero differenze nel GFR tra i due periodi, si assisteva a una riduzione consensuale del flusso plasmatico renale (FPR) e della proteinuria nel periodo in cui i soggetti effettuavano la LPD.

Alcuni studi, osservazionali su pazienti affetti da glomerulonefrite membranosa, hanno dimostrato che la restrizione proteica non sembra efficace in tale patologia. Infatti, un confronto di regimi dietetici, a basso o normale contenuto proteico non ha evidenziato alcuna differenza in termini di variazione del GFR, FPR e selettività della membrana basale glomerulare (25, 26).

È stato ipotizzato che la LPD e gli ACE-inibitori esercitino un effetto antiproteinurico e riducano l'ipertensione glomerulare con meccanismi diversi. In effetti, la LPD induce vasocostrizione dell'arteriola afferente, mentre gli ACE-inibitori inducono vasodilatazione post-glomerulare (27).

L'effetto additivo della LPD e della terapia antipertensiva con ACE-inibitore sulla riduzione della proteinuria nei pazienti con IRC è stata analizzata da Gansevoort, il quale ha analizzato, in 19 pazienti con proteinuria superiore ai 3 g, l'effetto sequenziale di una LPD a cui veniva aggiunto un ACE-inibitore rispetto allo schema inverso, somministrando dapprima un ACE-inibitore e riducendo successivamente il contenuto proteico attraverso una LPD. I risultati hanno mostrato simili effetti antiproteinurici di entrambi gli schemi di trattamento: la proteinuria si è ridotta del 55% rispetto ai valori basali quando l'ACE-inibitore era aggiunto alla LPD e del 49% quando la LPD era aggiunta all'ACE-inibitore; inoltre,

l'effetto dell'associazione LPD e ACE-inibitore si è dimostrata superiore all'effetto dei singoli trattamenti (28).

Una *post hoc* analisi dello studio MDRD, effettuata su di un gruppo di pazienti con malattia renale moderata (GFR 25-55 mL/min), mostrava che un ridotto *intake* proteico determinava un rallentamento della progressione della malattia renale ed una riduzione dell'escrezione proteica. Tali azioni della LPD si manifestavano specialmente nel gruppo di pazienti con un più rapido peggioramento del GFR (29).

È noto che il mantenimento di un adeguato bilancio azotato nei pazienti con sindrome nefrosica è legato ad una ridotta ossidazione degli aminoacidi, ad una stimolazione della sintesi proteica, ed una inibizione della degradazione proteica. A tal riguardo, Maroni et al., hanno dimostrato che pazienti con sindrome nefrosica, sottoposti a dieta ipoproteica, mantenevano un adeguato bilancio azotato; in particolare, l'ossidazione dell'aminoacido leucina appariva in questi pazienti inversamente correlata alle perdite urinarie. Tale meccanismo di preservazione degli aminoacidi essenziali era indotto e stimolato dall'aumentata escrezione proteica (30), permettendo pertanto un bilancio proteico adeguato.

Tale meccanismo di compensazione dell'organismo nei confronti della sindrome nefrosica, in corso di LPD, si manifesta anche attraverso una ridotta sintesi di albumina e fibrinogeno, la cui produzione in condizioni di dieta normoproteica risulta aumentata. Giordano et al. hanno effettuato uno studio su soggetti con sindrome nefrosica, sottoposti sequenzialmente ai due regimi dietetici NPD ed LPD, dimostrando effettivamente che, durante la dieta normoproteica, si ha un'aumentata sintesi di albumina e fibrinogeno ed un'aumentata proteolisi (valutata attraverso l'analisi del flusso endogeno di leucina), con contemporaneo aumento della proteinuria. Al contrario, nel periodo LPD, si osserva riduzione della sintesi dell'albumina e del fibrinogeno, riduzione sistemica della proteolisi, aumento dell'albuminemia, oltre ad una significativa riduzione della proteinuria (31). Cataliotti et al. hanno studiato in soggetti con sindrome nefrosica il comportamento del CNP ("*C-Type Natriuretic Peptide*"), un polipeptide natriuretico che appartiene, insieme al ANP (peptide natriuretico atriale) e al BNP (peptide natriuretico cerebrale), a un gruppo di peptidi che, legandosi ai recettori della guanilciclasa, contribuiscono a regolare la funzione cardiorenale. Il CNP è coinvolto nel fenomeno nefrosico dei soggetti altamente proteinurici, ma sembra anche implicato nella risposta antiproteinurica che si ottiene in seguito alla dieta ipoproteica: i livelli sierici e urinari di CNP sono, infatti, aumentati in corso di sindrome nefrosica, ma la concentrazione intrarenale del peptide tende a ridursi nei soggetti sottoposti a LPD (32).

Tra le varie cause di sindrome nefrosica, la glomerulosclerosi focale e segmentaria risente in modo particolarmente favorevole dell'utilizzo di un approccio combinato, dietetico ipoproteico e farmacologico. Kusaba et al. hanno evidenziato in 3 pazienti trattati con LPD ed ACE-inibitori, un'efficace riduzione dell'escrezione proteica senza ulteriore progressione della malattia renale (33).

STUDI NEI PAZIENTI NEFROPATICI CON DIABETE MELLITO

Uno dei primi lavori in pazienti nefropatici diabetici ha dimostrato che l'utilizzo della dieta ipoproteica si associa a riduzione della microalbuminuria; questa s'incrementa nuovamente dopo la liberalizzazione della dieta (34).

In uno studio effettuato su 12 pazienti con differenti malattie glomerulari, sottoposti per 11 giorni ad una dieta a ridotto o elevato contenuto di proteine (rispettivamente, 0.55 e 2 g/kg), si assisteva ad una migliorata selettività della membrana glomerulare, in termini di permeabilità, nei soggetti sottoposti a LDP, valutando l'escrezione di PGE e 6-keto-PGF-1 (35).

Bending et al. (36) hanno mostrato, in 10 soggetti con diabete mellito insulino-dipendente (IDDM) e nefropatia diabetica, che, rispetto ad una dieta a contenuto proteico usuale (80 g), l'effetto della LPD (40 g) induceva una ridotta escrezione di proteine (3.9 vs 2.4 g) senza variazioni del GFR, frazione di filtrazione, FPR e del riassorbimento della beta-2 microglobulina, concludendo che l'effetto della LPD nel ridurre la proteinuria è legato a un miglioramento della selettività di membrana, indipendentemente dalle variazioni della glicemia, della pressione arteriosa e dell'emodinamica intrarenale.

Walker et al. (37) hanno dimostrato, in 19 pazienti con IDDM, che la LPD rispetto ad una dieta normoproteica (0.67 vs 1.13 g/kg) ritarda la progressione del danno renale (0.14 mL/min/mese vs 0.61 mL/min/mese) e riduce l'escrezione di albumina urinaria (340 mg/24 h vs 467 mg/24 h). Anche in questo studio, tali effetti risultavano indipendenti da qualsiasi variazione della pressione arteriosa e della glicemia.

Nonostante precedenti studi (34, 35) avessero proposto l'importanza delle variazioni nella selettività di membrana per spiegare l'effetto anti-proteinurico della LPD, Narita et al. (38), in seguito ad un'analisi qualitativa e quantitativa dell'escrezione proteica di molecole con differente peso e punto isoelettrico hanno evidenziato che la risposta antiproteinurica appariva legata a effetti emodinamici, piuttosto che a differenti permeselettività di membrana.

RUOLO DELLA SVLPD ("SUPPLEMENTED VERY LOW PROTEIN DIET")

Barsotti et al. (39) hanno dimostrato che l'utilizzo della dieta vegetariana supplementata con chetoanaloghi ha un migliore impatto sulla proteinuria e sulla dislipidemia rispetto ad una dieta iposodica senza restrizioni proteiche, senza influenzare peraltro lo stato nutrizionale dei pazienti.

L'efficacia di una dieta ipoproteica di 0.3 g/kg addizionata con 10-12 g/die di aminoacidi essenziali è stata evidenziata in un gruppo di 5 pazienti nefrosici con GRF non severamente compromesso (30-70 mL/min) (40); la stessa dieta somministrata a un gruppo di 11 pazienti con GFR \leq 30 mL/min non ne rallentava la progressione verso la dialisi, anche se si osservava un miglioramento della proteinuria, assenza di ipoalbuminemia e migliore sopravvivenza per i primi due anni di dialisi (41).

Chauveau et al. hanno analizzato 78 pazienti con proteinuria superiore ad 1 g, estrapolati da un precedente studio su 220 pazienti sottoposti a SVLPD. Tale sottogruppo di pazienti, con proteinuria nelle 24 h di 2.7 ± 1.9 g e GFR di 15.1 ± 6.2 mL/min, è stato riesaminato per analizzare l'impatto di tale dieta nei riguardi dell'*outcome* renale e della proteinuria. I risultati hanno dimostrato che l'efficacia, in termini di riduzione della proteinuria, era massima dopo tre mesi dall'inizio della SVLPD (riduzione di circa la metà: $47 \pm 27\%$), indipendentemente dall'impiego di farmaci attivi sul sistema renina-angiotensina. L'*outcome* renale di questi pazienti appariva correlato all'andamento della proteinuria (la riduzione del GFR appariva più lenta in coloro che presentavano una riduzione della proteinuria $>50\%$), suggerendo che l'efficacia dei trattamenti mirati a ridurre la proteinuria, dietetici e/o farmacologici, sono determinanti nella progressione della malattia renale (42).

RUOLO DELLA DIETA VEGETARIANA A BASE DI PROTEINE DELLA SOIA

D'Amico et al. (43) hanno utilizzato con successo una dieta vegetariana con proteine della soia in 20 soggetti affetti da glomerulonefrite cronica, ancora non trattati per la loro specifica patologia. I loro risultati mostravano una riduzione della proteinuria che ritornava ai valori dell'inizio studio allorché i pazienti erano di nuovo sottoposti ad un periodo di *washout*.

L'ipotesi delle proteine di soia ("*soy-protein hypothesis*"), prevede che la sostituzione delle proteine animali con le proteine di soia, nei soggetti diabetici, prevenga i danni della nefropatia diabetica, riducendo l'iperfiltrazione e l'ipertensione glomerulare. Tali evi-

denze, già verificate nei modelli animali nel breve e nel lungo termine (44), hanno spinto un gruppo di ricercatori a studiare in 8 pazienti con diabete mellito di tipo 2, proteinurici o microalbuminurici, l'effetto di una dieta a base di proteine della soia. Lo studio prevedeva l'utilizzo sequenziale di una dieta a base di proteine animali, sostituita, dopo un periodo di wash-out, da una dieta con proteine della soia. I risultati, contrariamente allo studio di D'Amico, non mostrano una efficacia della dieta sulla proteinuria, che in realtà aumentava, seppure in maniera non statisticamente significativa, mentre si osservava un miglioramento dell'urea durante il trattamento con la soia (45).

CONCLUSIONI

L'importanza della proteinuria nell'evoluzione del danno renale rappresenta un assioma con il quale la maggior parte degli studi sulla progressione del danno sembra concordare. Pertanto ogni tentativo terapeutico atto a ridurre la progressione della malattia renale si associa sempre con l'effetto di una riduzione della proteinuria.

Una recente metanalisi (46) ha chiarito che l'utilizzo della LPD ritarda l'inizio della dialisi. Sicuramente, tra i fattori principali coinvolti in tale ritardo, è quello anti-proteinurico.

La teoria dell'iperfiltrazione di Brenner (7) afferma che un eccessivo *intake* proteico causa iperfiltrazione ed ipertensione glomerulare con conseguente rapida progressione del danno renale. Tale teoria spiega uno dei meccanismi coinvolti nell'effetto anti-proteinurico della LPD, quello emodinamico, così come avviene anche per gli ACE-inibitori che agiscono sul sistema renina-angiotensina (4) e per i bloccanti del recettore AT-II (5). Quasi tutti gli studi condotti sull'uomo e sull'animale concordano, con l'efficacia anti-proteinurica della LPD, ma non si può restringere la sua efficacia, nei pazienti proteinurici, soltanto ad un effetto emodinamico. Come emerge da numerosi studi, vari meccanismi sembrano difatti coinvolti, in particolare la permeabilità di membrana e l'espressione di citochine o altre molecole (L-arginina, CNP, ecc.).

L'utilizzo della LPD nella sindrome nefrosica ha rappresentato per molto tempo un argomento di discussione. Anche in questo caso, nonostante solo pochi lavori (25, 26) non concordino con tale utilizzo, di cui uno risale al 1954 (6), l'utilizzo della LPD, come anche quello della SVLPD, sembra efficace.

Alcune patologie non risentono del beneficio della LPD, tra queste la glomerulonefrite membranosa (GNM) (25, 26); altre glomerulopatie, come la sclerosi focale e segmentaria idiopatica, rispondono invece favorevolmente al trattamento dietetico e farmacologi-

co combinato (33).

Naturalmente la GNM, così come le altre glomerulopatie che riconoscono una componente immunologica, hanno un meccanismo fisiopatologico che prevede l'utilizzo di farmaci immunosoppressori. In tali situazioni, la sola LPD può essere insufficiente, pur essendo rivelata utile, e soprattutto sicura in altre forme.

In corso di sindrome nefrosica, l'organismo mette in atto alcuni meccanismi di compensazione per minimizzare i rischi di malnutrizione proteica in particolare, un'aumentata sintesi di albumina ed una ridotta proteolisi (31). Questi meccanismi compensativi sono ancora più accentuati in corso di trattamento dietetico con LPD o SVLPD.

Un normale bilancio azotato è mantenuto anche grazie alla minore ossidazione di alcuni aminoacidi come la leucina, che, al contrario, si verifica in seguito all'aumentata escrezione proteica. Tale meccanismo di ridotta ossidazione aminoacidica, che è mantenuto dalla LPD e che appare correlato in modo inverso con la proteinuria, giustifica il ridotto rischio di malnutrizione anche nei soggetti proteinurici con ridotto introito proteico (30).

Di conseguenza, se da un lato potrebbe sembrare un controsenso introdurre meno proteine in un soggetto con funzione renale normale che per di più già ne perde con le urine, la letteratura ci spiega che in realtà, l'organismo mette in atto dei meccanismi di regolazione metabolica, traendo anzi giovamento da un minor traffico di proteine introdotte con la dieta attraverso l'aumentata sintesi di albumina, la ridotta proteolisi e il conseguente aumento dell'albuminemia (31).

In conclusione, negli ultimi anni la proteinuria è stata indicata come il più importante, indipendente fattore di progressione dell'IRC. Nei pazienti proteinurici con ridotta funzione renale, la scelta più corretta è quella di somministrare una dieta ipoproteica o anche una SVLPD, pur integrando le proteine perse con le urine.

L'associazione con l'ACE-inibitore o il sartanico determina un effetto additivo superiore rispetto ai singoli trattamenti. Tale risposta in termini di proteinuria si spiega per il differente meccanismo emodinamico renale con il quale agiscono sia la LPD che i farmaci attivi sul sistema renina-angiotensina (27, 28). Inoltre, poiché l'utilizzo degli ACE-inibitori e dei sartanici può essere controindicato nello stadio V dell'IRC, la LPD rappresenta l'unica alternativa nei riguardi della proteinuria.

Tale effetto della riduzione della proteinuria con la LPD si verifica ugualmente nei soggetti diabetici e sembra essere indipendente da variazioni della pressione arteriosa (34, 38).

Anche la dieta supplementata con chetoanaloghi è efficace: il risparmio in termini di proteinuria si traduce in un ritardato ingresso in dialisi indipendentemente dall'utilizzo di ACE-inibitori o bloccanti dell'AT-II (39-42).

La dieta con proteine a base di soia ha dato risultati contrastanti (43-45) e non è al momento attuale consigliabile nei pazienti con sindrome nefrosica.

Futuri *trial* randomizzati su un più ampio campione di soggetti con sindrome nefrosica, e soprattutto con un *follow-up* più prolungato, potranno dare delle indicazioni più precise sull'efficacia a breve, ma soprattutto a lungo termine di tali presidi dietetico-terapeutici.

RIASSUNTO

La proteinuria ha un effetto tossico diretto sul rene ed è un fattore predittivo di progressione e di "outcome" della nefropatia anche nei pazienti non diabetici. Il controllo della proteinuria rallenta la progressione del danno renale: numerosi studi sperimentali e clinici dimostrano l'effetto antiproteinurico delle diete a ridotto contenuto proteico (LPD). Nei pazienti con sindrome sottoposti a LPD, è stato dimostrato l'incremento della concentrazione sierica di

albumina a causa della sua ridotta escrezione urinaria. È stato anche dimostrato un effetto additivo della LPD e della terapia antipertensiva sulla riduzione della proteinuria nei pazienti con IRC, oltre alla possibilità di mantenere un adeguato bilancio azotato anche nei pazienti nefrosici sottoposti a dieta ipoproteica. L'associazione della LPD con ACE-inibitori o sartani, per il differente meccanismo emodinamico renale con il quale agiscono la LPD e le due classi di antipertensivi, determina un effetto antiproteinurico additivo, superiore rispetto a quello dei singoli trattamenti. L'impiego degli ACE-inibitori e dei sartani può essere tuttavia controindicato in stadio 5: in questi pazienti la LPD è l'unica alternativa per il controllo della proteinuria. I risultati contrastanti delle diete a base di proteine della soia ne sconsigliano l'utilizzo nei pazienti con sindrome nefrosica.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Remuzzi G, Bertani T. Is glomerulosclerosis a consequence of altered glomerular permeability to macromolecules? *Kidney Int* 1990; 38: 384-94.
2. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, de Zeeuw D, Shahinfar S, Toto R, Levey AS; AIPRD Study Group. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 19: 244-52.
3. [No authors listed] 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. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet* 1997; 349: 1857-63.
4. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-9.
5. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I; Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-60.
6. Blainey JD. High protein diets in the treatment of the nephrotic syndrome. *Clin Sci (Lond)* 1954; 13: 567-81.
7. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 1982; 307: 652-9.
8. El-Nahas AM, Paraskevovou H, Zoob S, Rees AJ, Evans DJ. Effect of dietary protein restriction on the development of renal failure after subtotal nephrectomy in rats. *Clin Sci (Lond)* 1983; 65: 399-406.
9. Remuzzi G, Zoja C, Remuzzi A, et al. Low-protein diet prevents glomerular damage in adriamycin-treated rats. *Kidney Int* 1985; 28: 21-7.
10. Feehally J, Baker F, Walls J. Dietary protein manipulation in experimental nephrotic syndrome. *Nephron* 1988; 50: 247-52.
11. Feld LG, Noble B, Springate JE, Feldman MJ, Van Liew JB. Dietary protein restriction and renal injury in the spontaneously hypertensive rat. *Am J Physiol* 1989; 256 (2 Pt 2): F224-8.
12. Ginevri F, Ghiggeri GM, Oleggini R, et al. Low-protein diet and xanthine-metabolising enzymes in adriamycin nephrosis. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5 (Suppl. 1): 63-5.
13. Shibasaki T, Gomi H, Ishimoto F, Sakai O. Effects of low protein diet in puromycin aminonucleoside-induced nephrotic rats. *Nippon Jinzo Gakkai Shi*, 1990; 32: 871-5.
14. Benjelloun AS, Merville P, Cambar J, Aparicio M. Effects of a low-protein diet on urinary glycosaminoglycan excretion in adriamycin-treated rats. *Nephron* 1993; 64: 242-8.
15. Okuda S, Nakamura T, Yamamoto T, Ruoslahti E, Border WA. Dietary protein restriction rapidly reduces transforming growth factor beta 1 expression in experimental glomerulonephritis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88: 9765-9.
16. Eddy AA. Protein restriction reduces transforming growth factor-beta and interstitial fibrosis in nephrotic syndrome. *Am J Physiol* 1994; 266 (6 Pt 2): F884-93.
17. Narita I, Border WA, Ketteler M, Ruoslahti E, Noble NA. L-arginine may mediate the therapeutic effects of low pro-

- tein diets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 4552-6.
18. Peters H, Border WA, Noble NA. Tandem antifibrotic actions of L-arginine supplementation and low protein diet during the repair phase of experimental glomerulonephritis. *Kidney Int* 2000; 57: 992-1001.
 19. Peters H, Border WA, Noble NA. Angiotensin II blockade and low-protein diet produce additive therapeutic effects in experimental glomerulonephritis. *Kidney Int* 2000; 57: 1493-501.
 20. Kawano K, Hirashima T, Mori S, Saitoh Y, Kurosumi M, Natori T. Spontaneous long-term hyperglycemic rat with diabetic complications, Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) strain. *Diabetes* 1992; 41: 1422-8.
 21. Matsuda S, Iwata K, Takahashi K, et al. A low-protein diet concomitant with high calorie intake preserves renal function and structure in diabetic OLETF rats. *Clin Exp Nephrol* 2004; 8: 322-30.
 22. El Nahas AM, Masters-Thomas A, Brady SA, et al. Selective effect of low protein diets in chronic renal diseases. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 289 (6455): 1337-41.
 23. Kaysen GA, Gambertoglio J, Jimenez I, Jones H, Hutchison FN. Effect of dietary protein intake on albumin homeostasis in nephrotic patients. *Kidney Int* 1986; 29: 572-7.
 24. Wetzels JF, Hoitsma AJ, Berden JH, Koene RA. Renal hemodynamic effects of a short-term high protein and low protein diet in patients with renal disease. *Clin Nephrol* 1988; 30: 42-7.
 25. Remuzzi A, Perticucci E, Battaglia C, D'Amico G, Gentile MG, Remuzzi G. Low-protein diet and glomerular size-selective function in membranous glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 317-22.
 26. D'Amico G, Remuzzi G, Maschio G, et al. Effect of dietary proteins and lipids in patients with membranous nephropathy and nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 1991; 35: 237-42.
 27. de Jong PE, Anderson S, de Zeeuw D. Glomerular preload and after load as a tool to lower urinary protein leakage: will such treatment also help to improve renal function outcome? *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 1087-8.
 28. Gansevoort RT, de Zeeuw D, de Jong PE. Additive anti-proteinuric effect of ACE inhibition and a low-protein diet in human renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 497-504.
 29. [No authors listed]. Effects of dietary protein restriction on the progression of moderate renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2616-26.
 30. 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.
 31. 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.
 32. Cataliotti A, Giordano M, De Pascale E, et al. CNP production in the kidney and effects of protein intake restriction in nephrotic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 283: F464-72.
 33. Kusaba T, Hatta T, Sonomura K, et al. Idiopathic nodular glomerulosclerosis: three Japanese cases and review of the literature. *Clin Nephrol* 2007; 67: 32-7.
 34. Ciavarella A, Di Mizio G, Stefoni S, Borgnino LC, Vannini P. Reduced albuminuria after dietary protein restriction in insulin-dependent diabetic patients with clinical nephropathy. *Diabetes Care* 1987; 10: 407-13.
 35. Viberti G, Boggetti E, Wiseman MJ, Dodds R, Gross JL, Keen H. Effect of protein-restricted diet on renal response to a meat meal in humans. *Am J Physiol* 1987; 253 (3 Pt 2): F388-93.
 36. Bending JJ, Dodds RA, Keen H, Viberti GC. Renal response to restricted protein intake in diabetic nephropathy. *Diabetes* 1988; 37: 1641-6.
 37. Walker JD, Bending JJ, Dodds RA, et al. Restriction of dietary protein and progression of renal failure in diabetic nephropathy. *Lancet* 1989; 2 (8677): 1411-5.
 38. Narita T, Koshimura J, Suzuki K, et al. Effects of short-term glycemic control, low protein diet and administration of enalapril on renal hemodynamics and protein permselectivity in type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *Tohoku J Exp Med* 1999; 189: 117-33.
 39. Barsotti G, Morelli E, Cupisti A, Bertoncini P, Giovannetti S. A special, supplemented 'vegan' diet for nephrotic patients. *Am J Nephrol* 1991; 11: 380-5.
 40. Walser M, Hill S, Tomalis EA. Treatment of nephrotic adults with a supplemented, very low-protein diet. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 354-64.
 41. Walser M. Effects of a supplemented very low protein diet in predialysis patients on the serum albumin level, proteinuria, and subsequent survival on dialysis. *Miner Electrolyte Metab* 1998; 24: 64-71.
 42. 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.
 43. D'Amico G, Gentile MG, Manna G, et al. Effect of vegetarian soy diet on hyperlipidaemia in nephrotic syndrome. *Lancet* 1992; 339 (8802): 1131-4.
 44. Kontessis P, Jones S, Dodds R, et al. Renal, metabolic and hormonal responses to ingestion of animal and vegetable proteins. *Kidney Int* 1990; 38: 136-44.
 45. Anderson JW, Blake JE, Turner J, Smith BM. Effects of soy protein on renal function and proteinuria in patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 1998; 68 (6 Suppl.): S1347-53.
 46. Fouque D, Laville M, Boissel JP. Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (2): CD001892.