

La terapia conservativa della nefropatia diabetica

G. Barsotti, A. Cupisti, E. Morelli, G. Manca Rizza, D. Guzzo,
E. Lupetti, M. Meola

Dipartimento di Medicina Interna,
Cattedra e Scuola di Specializzazione in Nefrologia, Università di Pisa - Pisa

La terapia conservativa della nefropatia diabetica poggia su due interventi di pari importanza clinica: *la terapia farmacologica e la terapia dietetica*. Queste, se associate, possono rallentare, o anche arrestare, il progressivo declino della funzione renale della nefropatia diabetica, sia nel diabete tipo 1 (o IDDM) che tipo 2 (o NIDDM).

Come è noto, nei paesi del Nord Europa e negli Stati Uniti, il diabete rappresenta una delle prime cause di insufficienza renale terminale, e di nuovi ingressi in terapia sostitutiva (1). In Italia, questa incidenza è inferiore, ma in continuo e costante aumento.

Tanto l'IDDM quanto il NIDDM possono causare una nefropatia diabetica progressiva, sebbene questa sia meno frequente nel secondo rispetto al primo. Una volta manifestatasi, la nefropatia diabetica ha un decorso sovrapponibile nei due tipi di diabete. Poiché il NIDDM è tipico dell'età adulta, prima di porre diagnosi di "Nefropatia Diabetica" bisogna escludere la possibilità che altre affezioni renali preesistenti (glomerulonefriti, nefropatie interstiziali, vascolari, da ipertensione, ecc.) siano la causa dell'insufficienza renale progressiva. Quando la funzione renale lo consente, la biopsia renale può essere molto utile per una corretta diagnosi.

Le complicanze extrarenali riducono la speranza di sopravvivenza dei diabetici, anche in assenza di nefropatia. Tuttavia, è ben noto che i diabetici in terapia sostitutiva (dialisi extracorporea, peritoneale, o trapianto), hanno una mortalità nettamente superiore rispetto ai soggetti uremici non diabetici (1-3)

La comparsa di proteinuria dosabile segna l'inizio della nefropatia diabetica vera e propria, che è preceduta da una fase cosiddetta "latente", caratterizzata da nefromegalia, aumento del GFR, microalbuminuria (3). Una volta che sia comparsa la proteinuria rilevabile con lo stick, è quasi impossibile arrestarne la progressione. Solo il trapianto di pancreas si è rivelato in grado di far regredire le lesioni glomerulari tipiche della nefropatia diabetica (4). La riduzione del filtrato glomerulare nel tempo è quanto mai variabile da individuo a individuo. In media, la perdita di GFR può oscillare da -0.4 a -1.5 ml/min/mese. Una volta che il GFR sia sceso al di sotto di 50 ml/min, circa il 50% dei diabetici raggiunge lo stadio di uremia terminale nel corso di 3-6 anni (1-3).

Strategie terapeutiche nella nefropatia diabetica

Mentre uno strettissimo controllo glico-metabolico può far regredire la microalbuminuria nell'IDDM, l'evoluzione della nefropatia diabetica, indicata dalla perdita progressiva del GFR nel tempo, una volta sviluppatasi l'insufficienza renale, ne è marginalmente influenzata (1, 2, 5).

Ben diverso è il risultato ottenibile con un controllo ottimale della pressione arteriosa. Il mantenere una MAP inferiore a 100 mmHg è misura capace di esercitare un sicuro effetto protettivo sulla funzione renale, sia nel IDDM sia nel NIDDM, come ampiamente dimostrato dalla letteratura (6-8).

Negli ultimi anni, un effetto protettivo è stato documentato utilizzando gli ACE-inibitori in confronto con altri farmaci antiipertensivi (9, 10). Più recentemente, anche gli inibitori recettoriali dell'Angiotensina II, sia da soli (11, 12) che in associazione con gli ACEi (13) sembrano esplicare un'azione benefica nell'evoluzione della nefropatia diabetica conclamata, riducendo significativamente la proteinuria e correggendo l'ipertensione.

Fra gli altri farmaci da affiancare alla terapia insulinica e alla terapia antiipertensiva, la Pentossifillina si è dimostrata capace di ridurre la proteinuria nei pazienti con NIDDM (14). Come antiossidante, è stata proposta anche la Vitamina E, ma studi recenti dimostrano che dosi eccessive, nei pazienti con diabete tipo 2, avrebbero un effetto favorente la coagulazione. Il suo impiego è pertanto, ancora oggetto di discussione (15).

Giustina et al hanno proposto recentemente l'uso degli inibitori della trombassano A2 sintetasi (Picotamide) come terapia a lungo termine in grado di ridurre la microalbuminuria nei pazienti con diabete tipo 2 non ipertesi (16). Questo farmaco, indipendentemente dagli effetti a livello renale, eserciterebbe un effetto favorevole sulla retinopatia e sulle complicanze macro e microvascolari del diabete (16).

L'eparansolfato, ed in particolare il Danaparoid sodico, avrebbe un effetto favorevole sulla proteinuria, sul fattore von Willebrand e sulla formazione di essudati duri a livello retinico nel IDDM, mentre nel NIDDM scarsi sarebbero i risultati ottenuti con questo farmaco, come recentemente dimostrato da van der Pijl et al (17).

Infine, c'è un totale accordo sulla necessità dell'abolizione del fumo di tabacco per una prevenzione di tutte le complicanze del diabete, il quale appare direttamente implicato nella più rapida evoluzione della nefropatia diabetica (18, 19).

La *dieta ipoproteica* nella nefropatia diabetica con insufficienza renale è stata impiegata da anni, con risultati sempre soddisfacenti. Già nel 1988 (20) dimostrammo come una dieta fortemente ipoproteica (0.3 g/kg/die) di proteine vegetali, supplementata con aminoacidi essenziali e chetoanaloghi in compresse era in grado di rallentare l'evoluzione della nefropatia diabetica nel diabete tipo 1 con insufficienza renale cronica. Con questa dieta si poteva rinviare di mesi o anni l'inizio della terapia sostitutiva. Inoltre, la dieta si mostrava capace di esercitare interessanti effetti metabolici, come il miglioramento del quadro lipemico, la riduzione del fabbisogno insulinico, un miglior controllo

glico-metabolico (20).

Lavori su diete ipoproteiche (23). Pederzoli et al (23) avrebbero dimostrato l'effettiva capacità di ridurre la proteinuria.

Zeller, nel 1988, dimostrò la riduzione della proteinuria con l'evoluzione della nefropatia diabetica, circa l'utilità di queste diete sono venute pubblicate in letteratura. La funzione renale è stata significativamente documentata.

Interessante è la riduzione della proteinuria con la dieta ipoproteica.

Tuttavia, non sono stati dimostrati ad un certo punto con diabete e insufficienza renale che un ridotto apporto nutrizionale, una dieta magra, a ca-

L'esperienza con insulina e stati seguiti da tutti con n. soggetti era una media

Il periodo di diabete e i dati dal nefrologo (renale) è v-

Una volta per un periodo o una d-

Constatato come stati posti di insufficienza 4.0±2.8 an-

Fra ques-

glico-metabolico e la prevenzione o correzione dell'iparatiroidismo secondario (20).

Lavori successivi di Walker, Pedersen e Viberti confermarono l'utilità delle diete ipoproteiche nel rallentare l'evoluzione della nefropatia diabetica (21-23). Pedersen in particolare, sottolineava il fatto che la dieta ipoproteica avrebbe dovuto essere personalizzata e attentamente controllata, per valutare l'effettiva compliance (22).

Zeller, nel 1991, dimostrò con un trial randomizzato e controllato che la riduzione dell'apporto proteico a 0,6 g/kg/die era efficace nel rallentare l'evoluzione dell'apporto proteico con una dieta libera in proteine (24). Altre conferme circa l'utilità della riduzione dell'apporto proteico nella nefropatia diabetica sono venute negli anni successivi (25-28). Pedrini, in uno studio di meta-analisi pubblicato nel 1996, ha dimostrato che l'effetto protettivo su proteinuria e funzione renale residua esercitato dalla dieta ipoproteica nei diabetici è ampia-mente documentato (26).

Interessanti, in particolare, le osservazioni di Franz, che suggerisce una dieta ipoproteica (0,8 g/die) che privilegi e proteine vegetali, fin dalla comparsa della microalbuminuria (27).

Tuttavia, abbastanza recentemente sono stati pubblicati due lavori che inducono qualche riflessione. Hoffer ha documentato che la capacità di adattamento ad un ridotto introito di proteine con la dieta è compromessa nei pazienti con diabete insulino-dipendente, al contrario di quanto si verifica nei pazienti con insufficienza renale cronica non diabetica (29). Brodsky afferma, inoltre, che un ridotto apporto proteico, sempre nei diabetici tipo 1, avrebbe effetti nutrizionali negativi, aumentando la massa grassa e riducendo la massa magra, a causa di questa ridotta capacità di adattamento (30).

L'esperienza pisana sull'uso di strategie dietetiche nella nefropatia diabetica con insufficienza renale risale a oltre 15 anni. In questo arco di tempo sono stati seguiti 36 pazienti diabetici, 24 con diabete tipo 1 e 12 con diabete tipo 2, tutti con nefropatia diabetica conclamata. Per quanto concerne il sesso, 21 soggetti erano maschi e 15 femmine. L'età era compresa fra 24 e 67 anni, con una media di $42,6 \pm 10,6$ anni.

Il periodo totale di osservazione, iniziato dopo la comparsa della nefropatia diabetica e dell'insufficienza renale cronica (tutti i pazienti sono stati indirizzati dal nefrologo una volta constatata l'alterazione degli indici di funzione renale) è variato da 3 a 11 anni (media $5,9 \pm 3,6$ anni).

Una volta giunti all'osservazione del nefrologo, i pazienti sono stati seguiti per un periodo di 16-50 mesi (media 26 ± 12 mesi) durante il quale mantenevano o una dieta libera in proteine, o una dieta vagamente ipoproteica.

Constatato il peggioramento più o meno rapido della funzione renale, valutato come decremento medio mensile della clearance della creatinina, sono stati posti a dieta ipoproteica, con diverso apporto di proteine secondo il grado di insufficienza renale. Il periodo di osservazione in terapia dietetica è stato di $4,0 \pm 2,8$ anni.

Fra questi 36 diabetici, 21 (13 maschi e 8 femmine) con una clearance della

creatinina compresa fra 22 e 6.5 ml/min (media 11.2 ± 4.8 ml/min) sono stati posti ad una dieta fortemente ipoproteica (0.3 g/kg/die di proteine vegetali) e fortemente ipofosforica (450-500 mg/die), che definiremo in seguito come *Dieta A*.

Gli altri 15 diabetici (8 maschi, 7 femmine), aventi una funzione renale residua migliore, vale a dire una clearance della creatinina compresa fra 62 e 24 ml/min (media 45.2 ± 12.8 ml/min) sono stati sottoposti ad una dieta totalmente vegetariana, modestamente ipoproteica (0.7 g/kg/die) ed ipofosforica (700 mg/die), con proteine complementari (*Dieta B*). Il concetto di complementarità delle proteine è basato sul principio di Kofrany, e cioè che è possibile soddisfare completamente l'RDA degli aminoacidi essenziali dell'adulto utilizzando le proteine vegetali dei legumi e dei cereali. Questa dieta è per molti versi equivalente alla dieta ipoproteica standard (28), con il vantaggio di essere praticamente priva di colesterolo, e di utilizzare come sia gli zuccheri complessi dei legumi come fonte calorica, particolarmente indicati nei diabetici. L'apporto energetico di entrambe le diete è particolarmente elevato.

Sia la *Dieta A* che la *Dieta B* sono state supplementate con una miscela di aminoacidi essenziali e chetoanaloghi in compresse (Alfa-Kappa Biagini).

Nella Tabella I è riportata la composizione della *Dieta A* e *Dieta B*; nella Tabella II è riportata la composizione delle compresse Alfa-Kappa, che sono state somministrate in ragione di 1 compressa ogni 6 kg di peso corporeo.

Effetti delle manipolazioni dietetiche sul decremento nel tempo della funzione renale

Il declino della funzione renale, espresso come decremento medio/mensile della clearance della creatinina, è risultato di 0.82 ± 0.58 ml/min/mese, durante i 26 ± 12 mesi di follow-up durante il quale i pazienti seguivano una dieta libera o una dieta ipoproteica non controllata. Questo decremento della funzione renale è abbastanza simile a quello riportato in letteratura (1, 2, 5).

Nel periodo successivo, in *Dieta A* o *B*, della durata media di 4.0 ± 2.8 anni, il decremento funzionale è stato significativamente minore, pari cioè a 0.24 ± 0.18 ml/min/mese ($p < 0.001$). Questo dato indica un effetto protettivo sulla funzione renale residua delle diete ipoproteiche, nella nefropatia diabetica. Come appare dalla Tabella III, la MAP (ripetutamente controllata sia durante il follow-up a dieta libera che durante il periodo di osservazione in dieta) non ha subito variazioni significative.

L'ipertensione arteriosa è stata trattata con vari farmaci antiipertensivi, compresi i calcio-antagonisti, clonidina, diuretici, ACEi e inibitori recettoriali dell'AngioII. Questi ultimi due, ovviamente, sono stati impiegati solo nei pazienti in *Dieta B*, con funzione renale meno compromessa. Sempre nella Tabella III è riportato l'andamento dell'urea plasmatica, ridottasi significativamente a seguito di dieta, e della proteinuria, che ha anch'essa mostrato un decremento significativo.

Nonostante l'apporto elevato di glicidi complessi, che rende conto di oltre il 60% del valore energetico sia della *Dieta A* che *Dieta B*, abbiamo osservato un

TABELLA I - COMPOSIZIONE DELLE DIETE IPOPROTEICHE PRESCRITTE AI PAZIENTI DIABETICI IN PRESENZA DI GRAVE (DIETA A) O MODERATA (DIETA B) INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

	Dieta A	Dieta B
Apporto proteico (g/kg/die)	0.3	0.7
Valore Calorico (Kcal/kg/die)	30-35	33-35
Carboidrati (%)	63.0	66.0
Lipidi (solo vegetali) (%)	33.6	26.0
Proteine (solo vegetali) (%)	3.4	8.0
Apporto di fosforo (mg/kg/die)	5.5	9.5
Apporto di colesterolo	0	trascurabile

TABELLA II - COMPOSIZIONE DELLA MISCELA DI AMINOACIDI ESSENZIALI E CHETOANALOGHI SOMMINISTRATA IN COMPRESSE (ALFA KAPPA) AI PAZIENTI DIABETICI CON INSUFFICIENZA RENALE

Ciascuna compressa di ALFA KAPPA da 530 mg contiene

Aminoacidi essenziali

(l-lisina, l-treonina, l-tirosina, l-istidina*)

= 249 mg

Chetoanaloghi degli AA. essenziali

(come sali di calcio): cheto-leucina, cheto-isoleucina, cheto-fenilalanina, cheto-valina, cheto-idrossimetionina

= 381 mg

Dose giornaliera: 1 compressa/6 kg p.c. (* AA essenziale nell'insufficienza renale cronica)

miglioramento significativo dell'emoglobina glicata, del fabbisogno insulinico giornaliero e della glicemia a digiuno, ad indicare un miglior controllo glicometabolico dopo l'inizio delle diete. Poiché l'apporto di colesterolo con la *Dieta A e B* è insignificante, la colesterolemia totale si è ridotta significativamente (Tab. III).

Una delle principali remore all'utilizzo di diete ipoproteiche è il timore che queste inducano una malnutrizione. A nostro avviso, la supplementazione con aminoacidi essenziali e chetoanaloghi, attuata sia nella *Dieta A* che nella *Dieta B*, e la corretta applicazione delle diete stesse, non induce malnutrizione. Infatti, sia gli indici antropometrici che gli indici bioumorali capaci di svelare una malnutrizione proteica e/o calorica sono rimasti invariati a seguito di terapia dietetica, nonostante il lungo periodo di trattamento (Tab. IV).

Per quanto concerne la compliance alla dieta, come dimostra la Tabella V, questa è stata indubbiamente migliore nei pazienti che facevano la dieta vegetariana con proteine complementari (*Dieta B*). Con questa dieta, un'ottima compliance è stata ottenuta in oltre il 50% dei pazienti, che presentavano un'urea appearance inferiore a 10 g/die. Sempre in base all'urea appearance, ripetutamente controllata, una buona compliance alla *Dieta A* è stata rilevata

TABELLA III - EFFETTO DELLE MANIPOLAZIONI DIETETICHE SUL DECLINO PROGRESSIVO DELLA FUNZIONE RENALE, ESPRESSO COME *calo medio* MENSILE DELLA CLEARANCE DELLA CREATININA ENDOGENA (ml/min/mese)

* A dieta libera o non controllata, prima dell'inizio della terapia dietetica:		
Periodo di osservazione:	26±12	mesi
Decremento medio mensile:	0.82±0.58	ml/min/mese
* Dopo l'inizio della dieta ipoproteica (<i>Dieta A o Dieta B</i>):		
Periodo di osservazione:	4.0±2.8	anni
Decremento medio mensile:	0.24±0.18	ml/min/mese
	p<0.001	

TABELLA IV - EFFETTO DEL PASSAGGIO DA DIETA LIBERA, NON CONTROLLATA A DIETE IPOPROTEICHE (DIETA A O B) SUI VARI PARAMETRI STUDIATI

	Dieta libera	Dieta A o B	p
Urea ematica (mg/dl)	76±44	40±32	<0.001
Proteinuria (d/24 h)	3.8±2.4	2.1±1.5	<0.01
Glicemia a digiuno (mg/dl)	166±42	129±26	<0.01
Fabbisogno insulinico (U/die)	46±20	28±8	<0.01
Colesterolemia totale (mg/dl)	204±36	182±49	<0.05
Trigliceridemia (mg/dl)	168±32	178±56	n.s.
M A P (mmHg)	104±4	102±6	n.s.

TABELLA V - EFFETTO DELLE DIETE IPOPROTEICHE (DIETA A O B) SULLO STATO NUTRIZIONALE

	Dieta libera	Dieta A o B	p
Peso corporeo (kg)	68.8±9.6	67.5±9.4	n.s.
TST (cm)	1.5±0.3	1.6±0.3	n.s.
MAMC (cm)	21.8±2.0	22.6±3.1	n.s.
Albuminemia (g/dl)	3.5±0.3	3.6±0.3	n.s.
Transferrinemia (mg/dl)	181±66	176±58	n.s.
Complementemia C3 (mg/dl)	73±12	70±14	n.s.
Ig Totali (g/dl)	1.52±0.32	1.50±0.26	n.s.

nel 31% dei pazienti trattati. Indubbiamente, la possibilità di utilizzare alimenti naturali (pane e pasta normali) come avviene con la *Dieta B*, in sostituzione degli alimenti artificiali (pane e pasta aproteici) impiegati nella *Dieta A*, migliora significativamente l'aderenza dei pazienti alle prescrizioni dietetiche.

Per quanto riguarda l'*outcome* dei pazienti da noi seguiti, 15 di questi (4 in *Dieta A* e 11 in *Dieta B*) sono ancora in trattamento.

Dodi
si mon
ti per p
pazient
si extra
rene-pa

In co
diete su
nella D
di man
apporto
re, e qu
fosforo
ketoaci
bassiss
coleste

Per c
soia, ec
nefrop

L'eff
sicuran
livello
glicom
minor
kinasi
riduzic
dente i

Infir
patia d
riduzic

A no
mente
ipopro
metabo
antioss

BIBLI

1. The
977
2. De
Rev
3. Hul

Dodici pazienti sono in emodialisi standard, uno in terapia combinata: dialisi monosettimanale e dieta, da tre mesi. Due pazienti con IDDM sono deceduti per problemi cardiocircolatori mentre erano in terapia conservativa. 4 pazienti sono deceduti in terapia sostitutiva (1 in dialisi peritoneale, 3 in dialisi extracorporea). Due pazienti con IDDM sono stati sottoposti a trapianto rene-pancreas ed al momento attuale sono stabili.

In conclusione, questi nostri risultati dimostrano il ruolo protettivo delle diete sulla progressione della nefropatia nell'IDDM e nel NIDDM. Soprattutto nella *Dieta B* (ma anche nella *A*) l'uso di proteine di origine vegetale consente di mantenere un ridotto apporto di proteine e fosforo associato ad un elevato apporto calorico. In particolare, la *Dieta B* appare assai più semplice da seguire, e questo migliora sicuramente la compliance. La riduzione dell'apporto di fosforo, la supplementazione con sali di calcio (compreso quello derivante dai ketoacidi) consente di prevenire l'iperparatiroidismo secondario, mentre il bassissimo contenuto delle diete in colesterolo consente di ridurre i livelli di colesterolo totale.

Per quanto concerne la *Dieta B*, i legumi in essa contenuti (fagiolo, ceci, soia, ecc.) appaiono particolarmente raccomandabili nei diabetici, anche senza nefropatia (27, 28).

L'effetto protettivo sulla funzione renale esplicito dalle diete ipoproteiche è sicuramente multifattoriale, ma la correzione di fattori emodinamici alterati a livello glomerulare riveste grande importanza (31) mentre il miglior controllo glicometabolico potrebbe provocare una minor produzione di AGEs, una minor produzione di polioli ed una riduzione dell'attivazione della proteinasi C (PKC) (31). Un ruolo importante può essere esercitato anche dalla riduzione della proteinuria, osservato dopo l'inizio delle diete. Altrettanto evidente il dato che queste diete non sono responsabili di malnutrizione.

Infine, le diete ipoproteiche possono rallentare, ma non arrestare, la nefropatia diabetica. La *Dieta A* tuttavia può consentire, nei pazienti con più grave riduzione funzionale, di dilazionare nel tempo l'inizio della terapia sostitutiva.

A nostro modo di vedere è ancor più importante, tuttavia, aggredire precocemente la nefropatia diabetica con una terapia multipla: dieta moderatamente ipoproteica e facile da seguire (come la *Dieta B*), rigoroso controllo glicometabolico, aggressiva terapia antiipertensiva comprendente ACEi e antiAII, antiossidanti e farmaci in grado di ridurre la proteinuria e prevenire la sclerosi.

BIBLIOGRAFIA

1. The Diabetes Control and Complication Trial Research Group. N Engl J Med 1990; 329: 977-86.
2. De Fronzo RA. Diabetic nephropathy: etiologic and therapeutic considerations. Diabetes Rev 1995, 3: 510-64.
3. Hull AR. Dialysis related mortality in the United States. Cleveland Clin J Med 1994; 61: 393-8.

4. Steffes MW. Glomerular lesions in diabetes mellitus: preventable and reversible. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 19-21.
5. Mogensen CE. Prevention and treatment of renal disease in IDDM. *Semin Nephrol* 1990; 10: 260-73
6. Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, Hommel E, Mathias ER, Svendsen PA. Effect of antihypertensive treatment on kidney function in diabetic nephropathy. *Br Med J* 1987; 294: 1443-7.
7. Kasiske BL, Kalil RS, Ma JZ, Liao M, Keane WF. Effect of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes: a meta-regression analysis. *Ann Intern Med* 1993; 118: 129-38.
8. Sampson MJ, Griffith VS, Drury PL. Blood pressure, diet and the progression of nephropathy in patients with type 1 diabetes and hypertension. *Diabet Med* 1994; 11: 150-4.
9. Lewis JB, Berl T, Bain RP, Rohde RT, Lewis EJ. Effect of intensive blood pressure control in the course of type 1 diabetic nephropathy. Collaborative study group. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 809-17.
10. Berger ED, Setzler BA, Werz U, et al. Blood pressure reduction is necessary for the reduction of proteinuria in diabetic nephropathy- comparison of different antihypertensive agents. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (suppl 4): S28-9.
11. Sharma K, Eltayeb BO, McGowan TA, et al. Kaptopril-induced reduction of serum levels of transforming growth factor-beta 1 correlates with long-term renoprotection in insulin-dependent diabetic patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 818-23.
12. Andersen S, Tarnow L, Rossing P, Hansen BV, Parving HH. Renoprotective effects of angiotensin II receptor blockade in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2000; 57: 601-6.
13. Hebert LA, Falkenhain ME, Nahman Jr NS, Cosio FG, O'Doriso TM. Combination ACE inhibitor and angiotensin II receptor antagonist therapy in diabetic nephropathy. *Am J Nephrol* 1999; 19: 1-6.
14. Navarro JF, Mora C. Antiproteinuric effect of pentoxifyllin in patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1999; 22: 1006-8.
15. Ferber P, Moll K, Koschinsky T, et al. High dose supplementation of RRR-alpha-tocopherol decreases cellular hemostasis but accelerates plasmatic coagulation in type 2 diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 1999; 31: 665-71.
16. Giustina A, Perini P, Descenzani P, et al. Long-term treatment with the dual antithromboxane agent picotamide decreases microalbuminuria in normotensive type 2 diabetic patients. *Diabetes* 1998; 47: 423-30.
17. Van der Pijl JW, Lemkes HH, Frolich M, van der Woude FJ, van der Meer FJ, Van Es LA. Effect of danaparoid sodium on proteinuria, von Willebrand factor, and had exudates in patients with diabetes mellitus type 2. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1331-6.
18. Ruggiero L, Rossi JL, Prochaska JO, et al. Smoking and diabetes: readiness for change and provider advice. *Addict Behav* 1999; 24: 573-8.
19. Smoking and diabetes: American Diabetes Association (guidelines). *Diabetes Care* 2000; 23: 93-4.
20. Barsotti G, Ciardella F, Morelli E, Cupisti A, Mantovanelli A, Giovannetti S. Nutritional treatment of renal failure in type 1 diabetic nephropathy. *Clin Nephrol* 1988; 29: 280-7.
21. Walker JD, Bending JJ, Dodds RA, et al. Restriction of dietary protein and progression of renal failure in diabetic nephropathy. *Lancet* 1989; 2: 141-1415.
22. Pedersen MM, Winther E, Mogensen CE. Reducing protein in the diabetic diet. *Diabete Metab* 1990; 16: 454-9.
23. Viberti GC. Recent advance in the treatment of diabetic nephropathy: low-protein diet. *HNO* 1991; 5: 87.
24. Zeller K, Whittaker E, Sullivan L, Raskin P, Jacobson HR. Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1991; 324: 78-84.
25. Percheron C, Colette C, Astre C, Monnier L. Effect of moderate changes in protein intake

- on urina
26. Pedrini i
tion on
Intern M
27. Franz M
28. Barsotti
chronic
29. Hoffer
tus. J N
30. Brodsk
mellitu
31. Hansen
protein
pathy. F
32. Cooper
1998; 4

on urinary albumin excretion in type 1 diabetic patients. *Nutrition* 1995; 11: 345-9.

26. Pedrini MT, Levey AS, Lau J, Chalmer TC, Wang PH. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996; 124: 627-32.

27. Franz MJ. Protein, diabetes, and nephropathy. *Diabetes Educ* 1997; 535-43.

28. Barsotti G, Cupisti A, Barsotti M, et al. Dietary treatment of diabetic nephropathy with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (suppl 8): S49-52.

29. Hoffer LJ. Adaptation to protein restriction is impaired in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Nutr* 1998; 128 (suppl 2): S333-6.

30. Brodsky JG. Nutritional effects of dietary protein restriction in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Nutr* 1998; 128 (suppl 2): S337-9.

31. Hansen HP, Christensen PK, Tauber-Lassen E, Klausen A, Jensen BR, Parving HH. Low-protein diet and kidney function in insulin-dependent diabetic patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1999; 55: 621-8.

32. Cooper ME, Gilbert RE, Epstein M. Pathophysiology of diabetic nephropathy. *Metabolism* 1998; 47 (suppl 1): S3-6.

Barsotti et al