

- symposium 112. Neurogastroenterology. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2000: 158-62.
16. Hansen MB, Skadhauge E. New aspects of the pathophysiology and treatment of secretory diarrhoea. *Physiol Res* 1995;44:61-78.
  17. Cooke HJ. Neurotransmitters in neuronal reflexes regulating intestinal secretion. *Ann N Y Acad Sci* 2000;915:77-80.
  18. Shanahan F. Enteric neuropathophysiology and inflammatory bowel disease. *Neurogastroenterol Motil* 1998;10:185-7.
  19. Frieling T, Weber E, Schemann M. Neuroimmune interactions: alarm programs as a defence mechanism. I: Krammer H, Singer MV, eds. Falk symposium 112. Neurogastroenterology. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2000: 577-81.
  20. Stanghellini V, Tosetti C, Barbara G et al. Management of dyspeptic patients by general practitioners and specialists. *Gut* 1998; 43(suppl 1):S21-3.
  21. Stanghellini V, Corinaldesi R, Tosetti C. Relevance of gastrointestinal motor disturbances in functional dyspepsia. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1998;12: 533-44.
  22. Badner JA, Sieber WK, Garver KL et al. A genetic study of Hirschsprung disease. *Am J Hum Genet* 1990;46:568-80.
  23. Lyonnet S, Bolino A, Pelet A et al. A gene for Hirschsprung disease maps to the proximal long arm of chromosome 10. *Nat Genet* 1993;4:346-50.
  24. Pelet A, Attie T, Goulet O et al. De-novo mutations of the RET proto-oncogene in Hirschsprung's disease. *Lancet* 1994;344:1769-70.
  25. De Giorgio R, Stanghellini V, Barbara G et al. Primary enteric neuropathies underlying gastrointestinal motor dysfunction. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35:114-22.
  26. Knowles CH, Martin JE. Slow transit constipation: a model of human gut dysmotility. *Neurogastroenterol Motil* 2000;12:181-96.
  27. Kirchgessner AL. Glutamate in the enteric nervous system. *Curr Opin Pharmacol* 2001;1:591-6.
  28. Tornøe K, Hannibal J, Georg B et al. PACAP 1-38 as neurotransmitter in the porcine antrum. *Regul Pept* 2001;101:109-21.
  29. Cooke HJ. »Enteric Tears»: chloride secretion and its neural regulation. *News Physiol Sci* 1998;13:269-74.
  30. Hansen MB, Skadhauge E. Signal transduction pathways for serotonin as an intestinal secretagogue. *Comp Biochem Physiol A Physiol* 1997;118:283-90.
  31. Furness JB. Types of neurons in the enteric nervous system. *J Auton Nerv Syst* 2000;81:87-96.
  32. Xia Y, Hu HZ, Liu S et al. IL-1beta and IL-6 excite neurons and suppress nicotinic and noradrenergic neurotransmission in guinea pig enteric nervous system. *J Clin Invest* 1999;103:1309-16.

## Proteinrestriktion ved kronisk nyreinsufficiens

Peter Marckmann, Henrik Post Hansen & Anne-Lise Kamper

Det har gennem næsten 100 år været kendt, at uræmiske symptomer ved svær kronisk nyreinsufficiens kan mindskes ved begrænsning af kostens proteinindhold. En reduktion i proteinindtagelsen medfører ikke blot et fald i kroppens dannelse af kvælstofholdige affaldsstoffer, primært carbamid, men oftest også en mindre fosfatbelastning. Disse ændringer udgør en væsentlig del af forklaringen på symptomforbedringen. Tidspunktet for påbegyndelse af kronisk dialysebehandling vil derved ofte kunne udskydes i måneder til år.

En voksen gennemsnitsdansker indtager omkring 80 g protein (1,0-1,2 g/kg legemsvægt) dagligt, hvilket udgør 14-15% af kostens energi. Minimumsbehovet ligger for raske på 40-50 g protein dagligt (omkring 0,6 g/kg legemsvægt), men det anbefales at protein udgør mindst 10% af den daglige energiindtagelse, hvilket svarer til omkring 0,7 g/kg. Nyrepatienter, som ikke dialysebehandles, har samme proteinbehov som raske.

I rottestudier har man vist, at proteinrestriktion kan forsinke det normale, aldersbetingede tab af nyrefunktion og progressionen af eksperimentel nefropati. En betydelig del af effekten synes at være medieret via renin-angiotensin-systemet. I denne artikel redegøres for de få randomiserede undersøgelser med mennesker, hvor nyrefunktionstab er vurderet ved gentagne isotopbaserede målinger af den glomerulære filtrationshastighed (GFR), og hvor patienternes proteinindtagelse er blevet verificeret og kvantificeret ved måling af carbamidudskillelsen i urinen. I vurderingen af sådanne undersøgelser skal det erindres, at GFR ændrer sig proportionalt med proteinindtagelsen betinget af ændret renal gennemblødning.

Større ændringer i proteinindtagelsen kan således være forbundet med 10-25% fuldt reversible ændringer i GFR. Vi har i den foreliggende gennemgang undladt at medtage undersøgelser, der er baseret på andre og mere usikre metoder til vurdering af nyrefunktionstabets hastighed (plasmakreatinin og derivede estimater, herunder kreatinin-clearance).

### Ikkediabetisk nefropati

Ihle et al [1] randomiserede 64 patienter med plasmakreatinin-værdier på 350-1.000 µmol/l til lavproteindiet (0,4 g/kg legemsvægt/dag) eller en kontrolkost (> 0,75 g protein/kg/dag). Observationstiden var 18 måneder, og nyrefunktionstab blev vurderet ved måling af <sup>51</sup>Cr-EDTA-clearance hver sjette måned. I lavproteingruppen var GFR uændret (13,8 og 12,0 ml/min), hvorimod der i kontrolgruppen var et signifikant fald fra 15 ml/min til 6 ml/min. To patienter i lavproteingruppen og ni i kontrolgruppen fik dialysebehov (p < 0,05). Det var hensigten, at energiindtagelsen skulle have været ens i de to grupper, men der var et 10% vægttab i lavproteingruppen, hvorimod kontrolgruppen var vægtstabil. Dette kan have påvirket resultatet, idet energirestriktion ved dyreforsøg har vist sig at kunne forsinke nyrefunktionstab. Studiet er behæftet med yderligere svagheder, herunder uklart begrundede eksklusioner og suboptimal metodik til bestemmelse af GFR, og kan derfor ikke tillægges afgørende vægt i vurderingen af den renoprotektive effekt af proteinrestriktion.

I det store Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)-studie fra 1994 [2] blev 585 patienter med moderat nyreinsuffi-

Kun i fire metodisk regelrette undersøgelser har man vurderet virkningen af proteinrestriktion på nyrefunktions-tabet ved kronisk nefropati.

I ingen af disse fire undersøgelser har man påvist en sikker effekt af proteinrestriktion på det årlige fald i den glomerulære filtrationsrate (GFR). En eventuel gavnlig virkning af proteinrestriktion på nyrefunktions-tabet må derfor anses for at være yderst beskednen.

Det er veldokumenteret, at proteinrestriktion mindsker de uræmiske symptomer hos svært nyreinsufficente patienter og derved kan forlænge tiden til renal død (dialysebehov).

ciens (GFR 25-55 ml/min) randomiseret til enten lavprotein-diæt (0,58 g/kg/dag) eller vanlig proteinrig kost (1,3 g/kg/dag) (studie 1), og 255 patienter med svær nyreinsufficiens (GFR 13-24 ml/min) blev randomiseret til enten lavprotein-diæt (0,58 g/kg/dag) eller ekstralavprotein-diæt (0,28 g/kg/dag med tilskud af ketosyrer) (studie 2). Opfølgningstiden var 2,2 år, og GFR blev bedømt ved <sup>125</sup>I-iothalamat-clearance hver fjerde måned. En del af patienterne var i modsætning til patienterne i *Ibles* studie i behandling med ACE-hæmmere. I DMRD-studiet fandt man ingen signifikant virkning af proteinrestriktion. I studie 1 havde lavproteingruppen et fald i GFR på 10,9 ml/min/3 år sammenlignet med 12,1 ml/min/3 år i kontrolgruppen. Lavproteingruppen i studie 1 havde imidlertid et accelereret initialt fald i GFR (3,4 versus 1,8 ml/min/4 måneder,  $p = 0,004$ ), hvilket er i overensstemmelse med den føromtalt hæmodynamisk betingede GFR-ændring. I den efterfølgende periode var progressionshastigheden langsommere i lavproteingruppen (2,8 versus 3,9 ml/min/år,  $p = 0,009$ ). I studie 2 vises en tendens til langsommere GFR-fald i ekstralavproteingruppen (3,6 versus 4,4 ml/min/år,  $p = 0,07$ ). Ved post hoc-korrelationsanalyser af MDRD-data har man vist, at en reduktion i proteinindtagelsen på 0,2 g/kg/dag var forbundet med et 0,32 ml/min/år (10%) langsommere fald i GFR i studie 1 og med et 1,15 ml/min/år (30%) langsommere fald i GFR i studie 2 [3]. Sammenfattende gav man i MDRD-studiet antydninger, men ingen sikker dokumentation for en gavnlig effekt af proteinrestriktion.

#### Diabetisk nefropati

*Zeller et al* [4] sammenlignede effekten af normal kost (proteinindhold 1,08 g/kg/dag) og en fosfor- og proteinreduceret kost (0,72 g/kg/dag) i en undersøgelse af 35 type 1-diabetikere med diabetisk nyresygdom (proteinuri > 500 mg/dag, initial GFR omkring 50 ml/min). Patienterne blev fulgt i mindst 12 måneder, og GFR blev målt med isotopteknik (iothalamat). De patienter, som fik den proteinreducerede kost, havde et langsommere tab af nyrefunktionen (GFR-ændring: 3,1 versus 12,1 ml/min/år). Tolkningen af undersøgelsen er vanskelig,

fordi blodtrykket var signifikant lavere i gruppen med proteinrestriktion, hvilket formentlig har bidraget til forskellen i nyrefunktionsstab. Det skal ydermere bemærkes, at GFR-faldet i kontrolgruppen var påfaldende højt i forhold til i andre diabetiske populationer.

*Hansen et al* [5] har for nylig publiceret resultaterne af et fireårigt kontrolleret studie af 82 type 1-diabetiske patienter med progressiv diabetisk nyresygdom. Patienterne blev randomiseret til enten lavprotein kost (0,89 g/kg/dag) eller kontrolkost (1,02 g/kg/dag). Nyrefunktions-tabet var ens i de to grupper (GFR-fald: 3,8 versus 3,9 ml/min/år). Identisk lave blodtryksniveauer og et højt antal ACE-hæmmer-behandlede patienter (ca. 90%) var formentlig medvirkende til, at der i modsætning til i studiet udført af *Zeller et al* (1991) ikke blev fundet forskelle i GFR-faldet. Det skal bemærkes, at den kumulative incidens af renal død efter de fire år var 27% i kontrolgruppen mod blot 10% i lavproteingruppen (log-rank test;  $p = 0,042$ ).

Effekten af proteinrestriktion ved type 2-diabetes og nefropati er aldrig blevet undersøgt.

#### Metaanalyser

Der foreligger tre metaanalyser [6-8], hvor man har vurderet virkningen af proteinrestriktion ved kronisk nyresygdom. I to af disse analyser fandtes lavprotein kost at nedsætte risikoen for renal død med op til 40% [6, 7]. I den tredje metaanalyse vurderede *Kasiske et al* [8] effekten af proteinrestriktion på hastigheden af nyrefunktions-tabet på basis af 13 randomiserede, kontrollerede studier med i alt 1.919 patienter. Det blev konkluderet, at proteinrestriktion medfører en yderst beskednen reduktion i GFR-faldet på 0,53 ml/min/år (95%-interval: 0,08-0,98).

#### Vegetabilsk versus animalsk protein

Grøntsager, frugter, afskallede kornprodukter og grønne bønner (men ikke brune og hvide) er relativt fosfatfattige kilder til protein. Animalske proteinkilder har i modsætning hertil generelt et højt fosfatindhold, hvilket er uhensigtsmæssigt for svært nyreinsufficente patienter. Da vegetarisk kost desuden oftest har et lavere proteinindhold end animalsk baserede kosttyper, vil vegetarkost formentlig være forbundet med færre uræmiske symptomer. Der foreligger dog ingen videnskabelig dokumentation herfor. Der er ingen risiko for mangel på aminosyrer ved indtagelse af en varieret vegetarisk kost, men man risikerer mangel på B<sub>2</sub>-, B<sub>12</sub>- og D-vitamin, samt jern, kalcium, zink, jod og selen, hvorfor kosttilskud må overvejes.

#### Ernæringsstatus ved proteinrestriktion

Der er i flere undersøgelser rapporteret om accentueret vægttab blandt nyreinsufficente patienter på proteinreduceret kost [9]. Dette er formentlig forklaret ved, at patienterne primært er blevet instrueret i at undgå visse madvarer. Ved professionel diætetisk vejledning bør utilstrækkelig energiindta-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

gelse ved proteinrestriktion kunne undgås. Der er mange muligheder for at berige en proteinreduceret kost med fedtstoffer og dermed energi. Planteolier er både protein- og fosforfri og således blandt de mest oplagte valg som energikilder i en proteinreduceret kost.

### Konklusion

I Danmark er der årligt omkring 750 patienter, som påbegynder kronisk dialysebehandling. Hovedparten af disse har et længerevarende prædialytisk forløb i nefrologisk regi, hvor det findes velbegrundet at behandle symptomgivende uræmi med diætetisk proteinrestriktion på 0,6-0,8 g protein/kg/dag med henblik på reduktion af de uræmiske symptomer. Det er væsentligt, at patientens totale energiindtagelse fastholdes eller øges i forbindelse med en sådan kostomlægning, idet ernæringstilstanden er en markant prognostisk risikofaktor med hensyn til såvel morbiditet som mortalitet [10]. Det anbefales derfor, at patienterne tilknyttes en dedikeret diætist i forbindelse med overgang til proteinrestriktion.

Det kan ikke ud fra den foreliggende litteraturgennemgang med sikkerhed afgøres, hvorvidt proteinrestriktion kan hæmme progressionen af kronisk nefropati. Hvis der er en gavnlig virkning, skønnes den at være af begrænset betydning. Det skal bemærkes, at anvendelsen af ACE-hæmmere og angiotensinreceptorantagonister var beskeden i tre af de fire refererede undersøgelser. Det må antages, at den øgede brug af disse præparater med veldokumenteret renoprotektiv virkning ved kronisk nefropati vil mindske en eventuel progressionshæmmende virkning af reduceret proteinindtagelse.

Korrespondance: Peter Marckmann, Brovej 5, DK-4000 Roskilde.  
E-mail: peter.marckmann@dadlnet.dk

Antaget den 27. juni 2003.  
Amtssygehuset i Herlev, Nefrologisk Afdeling B.

### Litteratur

1. Ihle BU, Becker GJ, Whitworth JA et al. The effect of protein restriction on the progression of renal insufficiency. *N Engl J Med* 1989;321:1773-7.
2. Klahr S, Levey AS, Beck GJ et al for the Modification of Diet in Renal Disease Study Group. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 1994;330:877-84.
3. Levey AS, Greene T, Beck GJ et al for the Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: what have all of the results of the MDRD study shown? *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2426-39.
4. Zeller K, Whittaker E, Sullivan L et al. 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.
5. Hansen HP, Tauber-Lassen E, Jensen BR et al. Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2002;62:220-8.
6. Fouque D, Wang P, Laville M et al. Low protein diets delay end-stage renal disease in non-diabetic adults with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1986-92.
7. Pedrini MT, Lewey AS, Lau J et al. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and non-diabetic renal disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996;124:627-32.
8. Kasiske BL, Lakatua JDA, Ma JZ et al. A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *Am J Kidney Dis* 1998;31:954-61.

9. Modification of diet in renal disease study group. Effect of dietary protein restriction on nutritional status in the modification of diet in renal disease study. *Kidney Int* 1997;52:778-91.
10. Marckmann P. Nutritional status and mortality of patients in regular dialysis therapy. *J Intern Med* 1989;226:429-32.