



VIA MEDICA

www.fn.viamedica.pl

Paulina Borek, Michał Chmielewski

Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny

Zastosowanie ketoanalogów aminokwasów u niedożywionych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek

Aminoacid ketoanalouges in malnourished patients with chronic kidney disease

ABSTRACT

Low-protein diet is an acknowledged component of nephroprotection. Diminishing the symptoms of uremia, it allows a delayed initiation of renal replacement therapy. On the other hand, malnutrition, a common complication of chronic kidney disease (CKD) requires a determined treatment based on a high-energy

and high-protein diet. The article presents the current knowledge on the low-protein diet in CKD, high-protein diet in malnutrition, and on the attempts to minimize this discrepancy in malnourished CKD subjects with the use of aminoacid ketoanalouges.

Forum Nefrologiczne 2014, vol 7, no 2, 75–80

Key words: aminoacid ketoanalouges, malnutrition, chronic kidney disease

WSTĘP

Przewlekła choroba nerek (PChN) stanowi istotny problem medyczny, społeczny i ekonomiczny. Charakteryzuje się stale rosnącą liczbą pacjentów zarówno w Polsce, jak i na świecie. Według szacunkowych danych epidemiologicznych w Polsce dotyczy ona blisko 12% populacji, to znaczy około 4 mln osób [1]. Niezależnie od schorzenia pierwotnego PChN ma charakter postępujący. U niektórych pacjentów progresja choroby prowadzi do schyłkowej niewydolności nerek, wymagającej leczenia nerkozastępczego. Przewlekła choroba nerek, zwłaszcza w swej schyłkowej fazie, znacznie pogarsza jakość życia pacjenta oraz istotnie obniża jego rokowanie. Śmiertelność wśród dializowanych pacjentów jest nawet kilkadziesiąt razy wyższa w porównaniu z populacją ogólną [2]. Należy także zaznaczyć, że

leczenie nerkozastępcze stanowi duże obciążenie dla budżetu płatnika.

DIETA NISKOBIAŁKOWA JAKO ELEMENT POSTĘPOWANIA NEFROPROTEKCYJNEGO

Przewlekła choroba nerek jest schorzeniem wymagającym zdecydowanego postępowania mającego na celu spowolnienie jej progresji. Terapia pacjenta z PChN, poza leczeniem choroby podstawowej, składa się z farmakoterapii oraz wielu zaleceń będących podstawą tak zwanego postępowania nefroprotekcijnego [3]. Działanie nefroprotekcyjne ma na celu wydłużenie okresu do rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego i istotnie zwiększa szanse na dłuższe przeżycie pacjenta. Jednym z najistotniejszych elementów postępowania nefroprotekcijnego jest leczenie dietetyczne. W zależności od stopnia niewydolności nerek zaleca się zastosowanie diety niskobiałkowej

Adres do korespondencji:
dr hab. n. med. Michał Chmielewski
Klinika Nefrologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, 80–952 Gdańsk
e-mail: chmiel@gumed.edu.pl

Tabela 1. Zalecane spożycie białka w zależności od stadium przewlekłej choroby nerek (PChN) (na podstawie [4])

Stadium PChN	eGFR [ml/min/1,73 m ²]	Zalecane dzienne spożycie białka
1	≥ 90	Normalne spożycie białka (RDA 0,8 g/kg mc./dobę)
2	60–89	Normalne spożycie białka (RDA 0,8 g/kg mc./dobę)
3	30–59	Normalne spożycie białka (RDA 0,8 g/kg mc./dobę)
3a	45–59 (z rosnącym stężeniem kreatyniny w osoczu)	Normalne spożycie białka (RDA 0,8 g/kg mc./dobę)
3b	30–44 (z rosnącym stężeniem kreatyniny w osoczu)	Ograniczenie spożycia białka do 0,6–0,7 g/kg mc./dobę + opcjonalnie suplementacja ketoanalogami aminokwasów 1 tabletką/5 kg mc./dobę (w zależności od ilości białka pełnowartościowego w diecie)
4	15–29 (z rosnącym stężeniem kreatyniny w osoczu)	Ograniczenie spożycia białka do 0,6 g/kg mc./dobę + opcjonalnie suplementacja ketoanalogami aminokwasów 1 tabletką/5 kg mc./dobę (w zależności od ilości białka pełnowartościowego w diecie) Ograniczenie spożycia białka do 0,3–0,4 g/kg mc./dobę + suplementacja ketoanalogami aminokwasów 1 tabletką/5 kg mc./dobę
5	< 10–15 (niedializowani)	Ograniczenie spożycia białka do 0,6 g/kg mc./dobę + opcjonalnie suplementacja ketoanalogami aminokwasów 1 tabletką/5 kg mc./dobę (w zależności od ilości białka pełnowartościowego w diecie) Ograniczenie spożycia białka do 0,3–0,4 g/kg mc./dobę + suplementacja ketoanalogami aminokwasów 1 tabletką/5 kg mc./dobę

eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) — szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego; RDA (*recommended daily allowance*) — zalecane dzienne spożycie

(LPD, *low protein diet*) lub wzbogacanej diety bardzo niskobiałkowej (sVLPD, *supplemented very low protein diet*) (tab. 1) [4–6]. Dieta LPD polega na ograniczeniu spożywanego przez pacjenta białka do 0,6 g/kg mc. na dobę. Terminem sVLPD określa się dietę, w której ilość spożywanego białka ustalona jest na 0,3–0,4 g/kg mc. na dobę, natomiast wzbogacona jest ona o preparaty ketoanalogów aminokwasów. W przypadku LPD 50–60% spożywanego białka powinny stanowić proteiny pełnowartościowe (z produktów pochodzenia zwierzęcego), natomiast w przypadku diety sVLPD trzeba wzbogacać dietę preparatami zawierającymi aminokwasy niezbędne [6]. W diecie sVLPD dzienna ilość energii to 30–35 kcal/kg, głównie w postaci węglowodanów (65%). Tłuszcze stanowią 30% tej diety, natomiast białko jedynie 5%.

Wdrożenie diety niskobiałkowej w PChN zalecane jest w wytycznych *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI) [6], wytycznych *International Society for Renal Nutrition and Metabolism* (ISRNM) [4], jak również w stanowisku Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w dziedzinie Nefrologii [5]. To wynik licznych prac wskazujących, że ograniczenie podaży białka obniża stężenie fosforu, zmniejsza kwasicę metaboliczną, stres oksydacyjny i ryzyko hiperkaliemii, przede wszystkim jednak zmniejsza generację związków azotowych, a tym samym toksycydem mocznicową i spowalnia postęp choroby w kierunku

schyłkowej niewydolności nerek. Dodatkowym aspektem nefroprotekcijnym jest zmniejszenie ilości wydalanego białka u pacjentów z proteinurią. Stopień redukcji białkomoczu u pacjentów leczonych dietą niskobiałkową jest porównywalny z obserwowanym przy stosowaniu wysokich dawek leków blokujących układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA, *renin–angiotensyn–aldosterone*) [7, 8]. Łączenie blokady RAA z dietą niskobiałkową ma ponadto efekt addytywny, co oznacza, że dodanie diety do już stosowanej blokady RAA pogłębia redukcję białkomoczu. Może to mieć dodatkowy efekt nefroprotekcyny [9].

Badania nad zastosowaniem diety niskobiałkowej w nefroprotekcji podsumowano w kilku metaanalizach, w tym największej, autorstwa Denisa Fouque’a i Maurica Laville’a, opublikowanej w 2009 roku w bazie Cochrane Collaboration [10]. Analiza objęła ponad 40 badań, w których udział wzięło w sumie 2000 pacjentów. Zastosowanie diety niskobiałkowej było związane z 32-procentową redukcją ryzyka wystąpienia łącznego punktu końcowego, jakim były zgon lub konieczność rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego. Chyba jeszcze bardziej przekonującym dowodem na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania diety niskobiałkowej są wyniki wielośrodkowego badania prospektywnego, w którym 112 pacjentów z niecukrzycową PChN, ze wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular*

filtration rate) 5–7 ml/min w sposób randomizowany przydzielano do grupy sVLPD z dalszym leczeniem zachowawczym lub do grupy, w której rozpoczynano dializoterapię, bez ograniczania białka w diecie. W ponad 2-letniej obserwacji nie stwierdzono różnic w ryzyku zgonu, natomiast częstość hospitalizacji była większa w grupie leczonej dializami [11]. Z badania tego wynika, że w wielu wypadkach można skutecznie i bezpiecznie odroczyć rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego za pomocą diety niskobiałkowej.

Wyniki przedstawionych badań, jak również wielu innych sprawiły, że dieta niskobiałkowa jest obecnie uznany postępowaniem nefroprotekcijnym zalecanym u chorych z PChN. Jednak wraz z narastaniem przeświadczenia o nefroprotekcijnym znaczeniu ograniczania białka w diecie pojawiły się wątpliwości dotyczące wpływu takiego postępowania na stan odżywienia pacjentów z niewydolnością nerek, zwłaszcza że niedożywienie stanowi poważny problem kliniczny w PChN.

PROBLEM NIEDOŻYWIENIA WŚRÓD CHORYCH Z PChN

Niedożywienie jest częstym powikłaniem PChN. Określane według obecnej terminologii mianem „wyniszczenia białkowo-energetycznego” (PEW, *protein-energy wasting*) jest obecne nawet u 50% pacjentów [12, 13]. W badaniach ośrodka gdańskiego cechy PEW stwierdzono u niemal 40% pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek [14]. Główne przyczyny niedożywienia w przebiegu PChN przedstawiono w tabeli 2.

Nieleczone niedożywianie znacznie obniża jakość życia oraz rokowanie dotkniętych nim pacjentów, prowadząc do częstszych hospitalizacji, nasilając ryzyko infekcji, schorzeń sercowo-naczyniowych i śmiertelności [12]. W pracy prezentowanej przez *The United States Renal Data System* (USRDS), w której analizie poddano wyniki 5058 chorych leczonych nerkozastępczo, wykazano, że obecność niedożywienia wiązała się 27-procentowym wzrostem ryzyka zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych w porównaniu z pacjentami z prawidłowym stanem odżywienia [15]. Również wśród pacjentów rozpoczynających dopiero leczenie nerkozastępcze wyniszczenie stanowi niezależny czynnik ryzyka zgonu [16]. Podobny związek pomiędzy niedożywieniem a ryzykiem zgonu stwierdzono również dla innych schorzeń przewlekłych: przewlekłej

Tabela 2. Najczęstsze przyczyny niedożywienia wśród chorych z przewlekłą chorobą nerek (PChN) (na podstawie [18])

Przyczyny niedożywienia w przebiegu PChN
<ul style="list-style-type: none"> • Przewlekły stan zapalny • Toksemia mocznicowa • Nasilony katabolizm • Brak apetytu • Stosowanie nieprawidłowej diety • Konieczność ograniczania białka w codziennym jadłospisie • Nadmierny stres oksydacyjny • Farmakoterapia • Depresja, problemy socjoekonomiczne • Zaawansowany wiek chorych • Częste infekcje

choroby serca, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc czy schorzeń nowotworowych [17]. W leczeniu niedożywienia najważniejsze jest wdrożenie odpowiedniego postępowania dietetycznego. Podstawą terapii jest dieta wysokobiałkowa i wysokokaloryczna. Wykazano, że zastosowanie wysokobiałkowych suplementów diety u pacjentów niedożywionych w przebiegu chorób przewlekłych wiąże się z redukcją ryzyka powikłań rzędu 38%, redukcją hospitalizacji na poziomie 41%, a także poprawą masy i siły mięśniowej [18].

O ile stosowanie wysokobiałkowej suplementacji nie budzi zastrzeżeń u niedożywionych pacjentów poddawanych dializoterapii, wątpliwości pojawiają się, gdy konieczne jest leczenie niedożywienia u pacjentów z PChN w okresie przeddializacyjnym. Konsekwencją wdrożenia leczenia niedożywienia u pacjentów z PChN może być przecież nasilenie progresji choroby nerek wskutek zwiększenia ładunku przyjmowanego białka. Istnieją wyniki badań, w których hipoteza ta znajduje potwierdzenie. Stosowanie doustnej suplementacji żywieniowej (ONS, *oral nutritional support*) u niedożywionych pacjentów z PChN wiązało się z nasileniem kwasicy nieoddechowej, a także klinicznych objawów mocznicy takich jak nudności i wymioty [19]. Jak zatem leczyć niedożywienie bez szkody dla wydolności nerek w przebiegu PChN?

ZASTOSOWANIE KETOANALOGÓW AMINOKWASÓW W LECZENIU NIEDOŻYWIENIA W PChN

Potencjalnym rozwiązaniem problemu zastosowania nefroprotekcyjnej diety niskobiałkowej u niedożywionych pacjentów z PChN jest zastosowanie preparatów zawiera-

▶▶Dieta niskobiałkowa jest obecnie uznany postępowaniem nefroprotekcijnym zalecanym u chorych z PChN◀◀

jących keto- i hydroksyanalogi aminokwasów. Ketoanalogi aminokwasów to związki, które strukturalnie odpowiadają aminokwasom, jednak pozbawione są w swojej budowie atomów azotu, którego nadmiar sprzyja zwiększeniu poziomu mocznika w surowicy. Związki wchodzące w skład jedyne go dostępnego w Polsce preparatu (Ketosteril, Fresenius-Kabi, Niemcy) to trzy ketoanalogi aminokwasów rozgałęzionych (BCAA, *branched chain amino acids*): leucyna, izoleucyna i walina, uzupełnione o hydroksyanalog metioniny oraz fenyloalaninę, lizynę, treoninę, tryptofan i histydyne. Wymienione analogi aminokwasów występują w formie soli wapniowych, stąd na każdą tabletkę Ketosterilu przypada 50 mg wapnia.

Suplementacja niskobiałkowej diety tak zbudowanym preparatem ma uzupełnić ewentualne niedobory białkowe bez ryzyka obciążenia organizmu nadmiarem reszt azotowych. Dotychczasowe prace nad zastosowaniem ketoanalogów aminokwasów u pacjentów z PChN potwierdzają powyższe założenie.

Przede wszystkim istnieją dowody na bezpieczeństwo tak prowadzonej diety, przynajmniej wśród chorych bez cech niedożywienia. W badaniu *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) obserwowano co prawda obniżenie masy ciała w toku stosowania sVLPD z ketoanalogami, jednak jednocześnie zwiększeniu uległo stężenie albumin, w porównaniu z pacjentami na standardowej diecie [20]. W pracy Prakasha i wsp. [21] zarówno stężenie białka całkowitego i albumin, jak i wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) utrzymywały się na niezmiennym poziomie w toku 9-miesięcznej terapii sVLPD. Korzystny wpływ sVLPD na spowolnienie progresji PChN potwierdzono w licznych, choć nie wszystkich pracach doświadczalnych. Donoszono o zmniejszeniu ciśnienia wewnątrzkręgoszpinalnego, a także o bezpośrednim wpływie przeciwzapalnym w czasie stosowania omawianej diety [22]. W badaniach klinicznych wykazywano u pacjentów leczonych sVLPD redukcję nadciśnienia tętniczego i białkomoczu, uznanych czynników ryzyka progresji PChN. Trzeba jednak zaznaczyć, że największe z dotychczasowych badań, MDRD, nie wykazało znaczącego wpływu sVLPD na tempo spadku przesączania kłębuszkowego [23]. Znacznie większe znaczenie przypisuje się diecie sVLPD, jeśli chodzi o ryzyko wystąpienia objawów mocznicy. Znaczące zmniejszenie generacji reszt azotowych przekłada się na poprawę stanu klinicznego pacjentów. Brak

klinicznych wykładników mocznicy pozwala na odroczenie konieczności rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego. Niektórzy autorzy szacują, że opóźnienie rozpoczęcia dializoterapii w związku ze stosowaniem sVLPD wynosi 12 miesięcy u pacjentów z niecukrzycową chorobą nerek i GFR wynoszącym 10 ml/min [24]. Dieta sVLPD ze swej natury wiąże się również z mniejszym spożyciem soli i fosforu, co może przekładać się na zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego. Wymienione powyżej obserwacje dotyczące redukcji ciśnienia tętniczego w toku stosowania sVLPD mogą mieć związek właśnie z ograniczeniem spożycia soli [25]. Kolejnym mechanizmem redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego może być poprawa insulinowrażliwości, zwykle upośledzonej w przebiegu PChN. Trzymiesięczna terapia sVLPD skutkowała znaczącą poprawą insulinowrażliwości u pacjentów z zaawansowaną PChN [26]. Istnieją też liczne doniesienia świadczące o korzystnym wpływie sVLPD na profil lipidowy, parametry stresu oksydacyjnego, wskaźniki stanu zapalnego i kwasicy nieoddechowej pacjentów z PChN [27]. Wyniki przedstawionych prac sprawiły, że sVLPD wzbogacona o ketoanalogi aminokwasów jest obecnie uznanym postępowaniem nefroprotekcynnym i, obok niewzbogaconej diety LPD, zaleca się ją w polskich i światowych wytycznych żywieniowych. Szczegółowe zasady prowadzenia leczenia ketodieta zawarte są w stanowisku Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w dziedzinie Nefrologii [5].

Otwartą kwestią pozostaje wykorzystanie sVLPD w nefroprotekcji u niedożywionych pacjentów z PChN. Jak wykazano powyżej, sVLPD wydaje się bezpieczna, jej stosowanie wiąże się nawet z poprawą niektórych wskaźników stanu odżywienia. Jednak dotychczasowe doświadczenia w stosowaniu diety z ograniczeniem białka wzbogaconej o ketoanalogi wśród niedożywionych pacjentów z PChN są bardzo skąpe. Bierze się to po części z braku klarownych wytycznych, po części zaś z obaw przed utrzymaniem/pogłębieniem niedożywienia chorych.

Teoretycznie rozwiązaniem tego „konfliktu interesów” mogłoby być zastosowanie diety LPD z dodatkiem ketoanalogów aminokwasów, tak aby sumaryczna dzienna dawka aminokwasów i ich analogów przekładała się na wysoką ilość białka (1,0–1,2 g/kg mc./dobę), zgodną z wytycznymi leczenia niedożywienia, jednak z niską zawartością grup aminowych, w zgodzie z zasadami nefroprotekcji. Jak wspomniano, istnieje niewiele doniesień naukowych dotyczą-

cych wpływu suplementacji diety ketoanalogami aminokwasów u niedożywionych chorych z PChN. W jednym z nielicznych badań wzięło udział 20 niedożywionych chorych (7 w okresie przeddializacyjnym oraz 13 w trakcie dializy) [19]. U pacjentów zastosowano suplementację ketoanalogami w postaci jednej tabletki preparatu Ketosteril na 7 kg/mc., dodatkowo każdy pacjent przechodził edukację żywieniową. U pacjentów uzyskano znamienne wzrost ilości przyjmowanego białka oraz energii. Suplementacja skutkowała wzrostem masy ciała oraz stężenia albumin w surowicy. Dodatkowo zaobserwowano poprawę stanu odżywienia na podstawie kwestionariusza subiektywnej oceny stanu odżywienia (SGA, *Subjective Global Assessment*) oraz wzrost apetytu.

Niestety, nadal nie ma randomizowanych badań, w których u niedożywionych pacjentów z PChN zbadano by wpływ niskobiałkowej diety wzbogaconej o ketoanalogi aminokwasów na stan odżywienia oraz na progresję choroby.

PODSUMOWANIE

Z jednej strony ograniczenie ilości białka w diecie stanowi uznane postępowanie nefroprotektoryjne. Zarówno dieta LPD, jak i sVLPD ograniczają laboratoryjne i kliniczne wykładniki mocznicy, pozwalając na późniejsze wdrożenie leczenia nerkozastępczego u pacjentów z PChN. Z drugiej strony podstawą w leczeniu niedożywienia, częstego powikłania PChN, jest zwiększenie ilości białka w diecie. Potencjalnym rozwiązaniem tego konfliktu postępowania terapeutycznych mogłoby być zastosowanie diety niskobiałkowej wzbogaconej o analogi aminokwasów nieposiadające grup aminowych. Wstępne badania wydają się potwierdzać korzystny wpływ tak skonstruowanej diety na stan odżywienia i ograniczenie progresji PChN, jednak niezbędne jest przeprowadzenie wielu następnych, zanim terapia ta znajdzie swe miejsce w praktyce klinicznej.

▶▶ Rozwiązaniem problemu leczenia niedożywionych pacjentów z PChN może być zastosowanie diety niskobiałkowej wzbogaconej o ketoanalogi aminokwasów ◀◀

STRESZCZENIE

Dieta niskobiałkowa jest uznanym składnikiem postępowania nefroprotektoryjnego. Ograniczając objawy mocznicy, pozwala na odroczenie konieczności rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego. Z kolei niedożywienie, częste powikłanie PChN, wymaga zdecydowanego postępowania opartego na diecie wysokokalorycznej i wysokobiałkowej. W niniej-

szym artykule przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat stosowania diet niskobiałkowej w PChN oraz wysokobiałkowej w niedożywieniu, a także próbę minimalizacji tego konfliktu postępowania terapeutycznych u niedożywionych pacjentów z PChN za pomocą ketoanalogów aminokwasów.

Forum Nefrologiczne 2014, tom 7, nr 2, 75–80

Słowa kluczowe: ketoanalogi aminokwasów, niedożywienie, przewlekła choroba nerek

1. Król E., Rutkowski B., Czarniak P. i wsp. Early detection of chronic kidney disease: results of the PolNef study. *Am. J. Nephrol.* 2009; 29: 264–273.
2. Foley R.N., Parfrey P.S., Sarnak M.J. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am. J. Kidney Dis.* 1998; 32 (supl. 3): S112–S119.
3. Rutkowski B., Czekalski S., Myśliwiec M. Nefroprotekcja. Podstawy patofizjologiczne i standardy postępowania terapeutycznego. Czelej, Lublin 2006.
4. Aparicio M., Bellizzi V., Chauveau P. i wsp. Keto acid therapy in predialysis chronic kidney disease patients: final consensus. *J. Ren. Nutr.* 2012; 22 (supl.): S22–S24.
5. Czekalski S., Rutkowski B., Małgorzewicz S., Dębska-Ślizień A. Stanowisko Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w dziedzinie Nefrologii dotyczące stosowania ketoanalogów aminokwasów i roztworu aminokwasów w leczeniu niedożywienia i zapobieganiu mu u dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek. *Forum Nefrologiczne* 2011; 4: 183–188.
6. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation. *Am. J. Kidney Dis.* 2000; 35 (supl. 2): S1–S140.
7. Aparicio M., Bouchet J.L., Gin H. i wsp. Effect of a low-protein diet on urinary albumin excretion in uremic patients. *Nephron.* 1988; 50: 288–291.
8. Maroni B.J., Staffeld C., Young V.R. i wsp. Mechanisms permitting nephrotic patients to achieve nitrogen equilibrium with a protein-restricted diet. *J. Clin. Invest.* 1997; 99: 2479–2487.
9. Gansevoort R.T., de Zeeuw D., de Jong P.E. Additive antiproteinuric effect of ACE inhibition and a low-protein diet in human renal disease. *Nephrol. Dial Transplant.* 1995; 10: 497–504.
10. Fouque D., Laville M. Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009: CD001892.
11. Brunori G., Viola B.F., Parrinello G. i wsp. 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: 569–580.

Piśmiennictwo

12. Fouque D., Kalantar-Zadeh K., Kopple J. i wsp. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008; 73: 391–398.
13. Fouque D., Pelletier S., Mafra D., Chauveau P. Nutrition and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2011; 80: 348–357.
14. Małgorzewicz S. Stan odżywienia a wybrane czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów przewlekle leczonych za pomocą hemodializy oraz dializy otrzewnowej. *Ann. Acad. Med. Gedanensis* 2010; 40 (supl. 9): 1–191.
15. Fung F., Sherrard D.J., Gillen D.L. i wsp. Increased risk for cardiovascular mortality among malnourished end-stage renal disease patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 40: 307–314.
16. Carrero J.J., Chmielewski M., Axelsson J. i wsp. Muscle atrophy, inflammation and clinical outcome in incident and prevalent dialysis patients. *Clin. Nutr.* 2008; 27: 557–564.
17. Evans W.J., Morley J.E., Argiles J. i wsp. Cachexia: a new definition. *Clin. Nutr.* 2008; 27: 793–799.
18. Cawood A.L., Elia M., Stratton R.J. Systematic review and meta-analysis of the effects of high protein oral nutritional supplements. *Ageing Res. Rev.* 2012; 11: 278–296.
19. Aparicio M., Bellizzi V., Chauveau P. i wsp. Protein-restricted diets plus keto/amino acids--a valid therapeutic approach for chronic kidney disease patients. *J. Ren. Nutr.* 2012; 22 (supl.): S1–S21.
20. Kopple J.D., Levey A.S., Greene T. i wsp. Effect of dietary protein restriction on nutritional status in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int.* 1997; 52: 778–791.
21. Prakash S., Pande D.P., Sharma S. i wsp. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy of ketodiet in predialytic chronic renal failure. *J. Ren. Nutr.* 2004; 14: 89–96.
22. Gao X., Huang L., Grosjean F. i wsp. Low-protein diet supplemented with ketoacids reduces the severity of renal disease in 5/6 nephrectomized rats: a role for KLF15. *Kidney Int.* 2011; 79: 987–996.
23. Levey A.S., Greene T., Sarnak M.J. i wsp. Effect of dietary protein restriction on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study. *Am. J. Kidney Dis.* 2006; 48: 879–888.
24. Walser M., Mitch W.E., Maroni B.J., Kopple J.D. Should protein intake be restricted in predialysis patients? *Kidney Int.* 1999; 55: 771–777.
25. Bellizzi V., Di Iorio B.R., De Nicola L. i wsp. Very low protein diet supplemented with ketoanalogues improves blood pressure control in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2007; 71: 245–251.
26. Rigalleau V., Blanchetier V., Combe C. i wsp. A low-protein diet improves insulin sensitivity of endogenous glucose production in predialytic uremic patients. *Am. J. Clin. Nutr.* 1997; 65: 1512–1516.
27. Aparicio M., Bellizzi V., Chauveau P. i wsp. Do keto-analogues still have a role in delaying dialysis initiation in CKD predialysis patients? *Semin. Dial.* 2013; 26: 714–719.