

Значение малобелковой диеты в замедлении прогрессирования хронической почечной недостаточности (Обзор литературы)

В.М. Ермоленко, Т.А. Козлова, Н.А. Михайлова
РМАПО, г. Москва

Influence of low-protein diet on progression of chronic renal failure

Review

V.M. Ermolenko, T.A. Kozlova, N.A. Michailova

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, малобелковая диета, кетоаналоги аминокислот.

Еще в 1869 г. L. Beale [23] писал, что ограничение потребления белка облегчает состояние больных с нарушенной функцией почек, а F. Volhard [154] указывал, что у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) «возможно отсрочить» повышение концентрации мочевины в крови на длительный период времени, уменьшая потребление азота до 3–5 г/сут (20–30 г/сут белка). В ряде случаев ему удавалось, ограничивая потребление белка, снизить высокий уровень мочевины в крови, что сопровождалось исчезновением симптомов уремии.

L. Ambard, известный своими работами в области физиологии и патофизиологии почек, в 1909 г. предложил определять «дебит мочевины» – произведение концентрации мочевины на диурез в соотношении к уровню мочевины в крови. В норме константа Ambard равнялась 0,07, а ее увеличение характеризовало степень нарушения функции почек. Двумя годами позднее он отмечал, что больные с уремией часто выглядят истощенными и усугубляют свое состояние, если употребляют в пищу мясо [5].

В силу этого основной целью малобелковой диеты (МБД), предложенной в 1963 г. С. Giordano [59], было, снижая белковую нагрузку и образование в организме мочевины, избавить больных от кожного зуда, анорексии, уремического гастрита, колита и других симптомов, связанных с ретенцией в организме продуктов белкового метаболизма. С. Giordano писал: «Диета, содержащая 20–30 г белка в суточном рационе, безвкусна, трудно исполнима, однако ее строгое соблюдение сопровождается впечатляющим клиническим улучшением».

Продукция мочевины в организме пропорциональна потреблению белка, и метаболически детерми-

нировано, что из 100 г пищевого белка образуется 30 г мочевины. При физиологической норме потребления белка (1 г/кг массы тела) уровень мочевины в крови начинает повышаться, когда скорость клубочковой фильтрации (СКФ) становится менее 25 мл/мин, а такие симптомы, как кожный зуд, мышечные подергивания, слабость, тошнота и рвота, появляются при повышении азота мочевины в сыворотке до 50 мг/дл [161]. У больных даже с резко нарушенной функцией почек (СКФ от 8,2 до 14,8 мл/мин) строгое ограничение потребления белка способно поддерживать нормальные значения в сыворотке азота мочевины, избавляя их от симптомов уремической интоксикации [157]. Уменьшение симптомов уремической интоксикации при ограничении потребления белка отмечали G. Berlyne и соавт. [27], J. Kopple и J. Coburn [94] и др.

Уже через год после публикации С. Giordano в 1964 г. в Lancet была напечатана статья С. Giovanetti и Q. Maggione [60], свидетельствующая, что диета с содержанием в суточном рационе 24–25 г белка, но с добавлением эссенциальных аминокислот (ЭАК) не только предупреждает появление симптомов уремии, но и способна продлевать жизнь больным с ХПН, не получающим заместительной почечной терапии (ЗПТ), или отсрочить необходимость последней. У больных с начальным нарушением функции почек такая диета замедляла прогрессирование ХПН.

Продолжая серию работ по применению МБД, S. Giovanetti [61] показал, что у больных с выраженной ХПН (СКФ 7,8 мл/мин), несмотря на экстремальное уменьшение потребления белка (0,24 г/кг), при условии достаточного количества ЭАК и их кетоаналогов (КА) азотистый баланс остается нейтральным и альбумин сыворотки не снижается, а W. Rose еще в 1949 г. уста-

новил, что для поддержания нейтрального азотистого баланса здоровым людям требуется только небольшое количество неэссенциального азота и ЭАК [135].

Прогрессирование ХПН – многофакторный процесс, включающий изначально адаптивные изменения внутрипочечной гемодинамики в виде гиперфильтрации и внутриклубочковой гипертензии, гипертрофию клубочков с их последующей ишемией, развитие тубулоинтерстициального фиброза, активацию PAC и повышение системного АД, нарушение фосфорно-кальциевого обмена с кальцификацией сосудов и почечных структур, анемию, усугубляющую ишемию почек, дислипидемию, избыточную продукцию свободных радикалов кислорода и т. д. Детально не рассматривая перечисленные механизмы, остановимся на некоторых из них, имеющих отношение к обсуждаемой теме.

Субтотальная нефрэктомия впервые была выполнена J. Bradford в 1899 г. [31], однако только A. Chanutin и соавт. [36] стали применять субтотальную нефрэктомию в качестве экспериментальной модели ХПН и установили, что уменьшение массы почек сопровождается развитием гипертензии, полиурии, альбуминурии, азотемии, гипертрофии сердца, а выраженность этих нарушений зависит от характера питания животных.

В общеизвестных экспериментальных работах B. Brenner и соавт. [32], B. Brenner [33, 34] было показано, что при уменьшении массы почек (субтотальная нефрэктомия) у крыс в сохранивших функцию (ремнантных) нефронах повышается кровоток и СКФ и развивается их гипертрофия. Позднее D. Harris и соавт. [71] продемонстрировали, что у таких животных после поэтапной субтотальной нефрэктомии в сохранивших функцию нефронах резко усиливается метаболизм, поглощение кислорода повышается в 3 раза, продукция глюкозы – на 138%, в 2 раза возрастает СКФ в отдельном нефроне и на 20% транскапиллярное гидравлическое давление. Эти изменения сопровождаются увеличением проницаемости базальных мембран клубочковых капилляров, накоплением макромолекул в мезангии, утратой мембранного отрицательного заряда, усугублением протеинурии.

Гипертрофия клубочков способствует развитию гломерулосклероза. Например, односторонняя нефрэктомия, сопровождающаяся викарной гипертрофией оставшейся почки, утяжеляет течение гломерулонефрита у кроликов и крыс [62, 143, 144], а при экспериментальном диабете гипертрофия клубочков является начальным этапом развития диабетической нефропатии. Моделирование стеноза артерии одной из почек у крыс с экспериментальным диабетом стимулирует дальнейшую гипертрофию контралатеральной почки и ускоряет развитие гломерулосклероза [117]. Y. Yoshida и соавт. [163] считают, что гипертрофия оказывает более выраженное влияние на развитие гломерулосклероза, чем адаптивная гиперперфузия.

Диета с низким или с высоким содержанием белка модулирует размер клубочков как у интактных животных [81], так и в эксперименте по односторонней нефрэктомии или при стрептозотоцин-индуцированном диабете [68, 168] и таким образом увеличивает или уменьшает скорость развития склероза.

Неконтролируемая белковая нагрузка при сниженной функции почек увеличивает гемодинамиче-

скую нагрузку на ремнантные нефроны, ускоряя их «изнашивание», увеличивает гипертрофию клубочков и протеинурию и повышает летальность не только у экспериментальных (с субтотальной нефрэктомией), но и у контрольных (ложнооперированных) животных [89]. В то же время даже суточное голодание заметно снижает протеинурию [44]. F. Walter и T. Addis еще в 1939 г. высказали гипотезу о зависимости размера органа от выполняемой им работы [162]. T. Addis ошибочно считал, что основная работа почек заключается в выведении мочевины, а белковая нагрузка или уменьшение массы действующих нефронов в одинаковой степени (приблизительно на 50%) увеличивают массу органа.

Гипертрофия вызывает ишемию почечных структур и развитие гломерулосклероза, в то время как МБД уменьшает гипертрофию и выраженность структурных изменений при субтотальной нефрэктомии и при нефротоксическом нефрите [142]. При уменьшении массы действующих нефронов обычно усугубляется системная гипертензия, индуцирующая наряду с протеинурией не только гломеруло-, но и интерстициальный фиброз, выраженность которого в значительной степени определяет степень нарушения функций почек [3].

Таким образом, нарушение функции почек, как в эксперименте, так и у человека, сопровождается компенсаторными реакциями в виде гиперперфузии, гиперметаболизма и гипертрофии клубочков. Эти изначально адаптивные изменения, усугубляя гемодинамическую нагрузку на ремнантные нефроны, вызывают нарушения функции эндотелия, повышают проницаемость клубочкового фильтра для макромолекул, усиливают протеинурию с прогрессированием тубулоинтерстициальных изменений и, в конечном итоге, ускоряют развитие почечной недостаточности. Неупорядоченная в отношении потребления белка диета в этих условиях может агравировать уремическую интоксикацию, в то время как ограничение потребления белка ослабляет влияние факторов прогрессирования, замедляя развитие терминальной уремии.

У животных с нарушенной функцией почек рацион с ограничением белка и, следовательно, фосфатов предупреждает и вызывает регрессию вторичного гиперпаратиреоза [16, 72, 76, 111], улучшает состояние скелета [104], нивелирует липидные сдвиги [91], уменьшает активацию иммунных клеток [4], ингибирует интрагломерулярную коагуляцию, уменьшает продукцию тромбосана, предупреждая вазоконстрикцию [82]. В целом ограничение потребления белка животными с уремией позволяет на более длительный срок поддерживать функцию почек на субуремическом уровне [21, 100, 155], причем более сохранная морфология почечной ткани в определенной степени связана с уменьшением продукции аммония в коре и с меньшей активацией комплемента, оказывающего повреждающее действие на почечную ткань [126].

У больных с ХПН пребывание на МБД с добавлением ЭАК и КА в равной степени уменьшает проявления гиперпаратиреоза со снижением концентрации паратгормона в крови как вследствие снижения уровня фосфата в сыворотке [11, 12, 15, 16, 18, 50, 104, 110, 138], так и повышения продукции кальцитриола [53], нормализует в крови содержание оксалатов [19], тестостерона [20], корригирует липидный обмен [6, 39], повышает чувстви-

тельность к инсулину при диабетической нефропатии [57], усиливает фагоцитоз [8], уменьшает протеинурию [7], продукцию свободных радикалов кислорода [45] и потребность в эритропоэтине [46]. Однако основной вопрос, способна ли МБД существенно пролонгировать продолжительность додиализного периода, не нашел однозначного ответа. При этом положительные результаты более ранних работ со сравнительно небольшим количеством участников [114, 121] разительно отличаются от данных последующих мультицентровых исследований и мета-анализов.

В 1984 г. было закончено одно из первых проспективных исследований, подтверждающих сдерживающее влияние МБД на прогрессирование ХПН [136], а по данным А. El-Nahas и соавт. [47] и L. Oldrizzi и соавт. [130], эффективность МБД зависит от нозологии почечного процесса: наибольшее замедление прогрессирования отмечено у больных тубулоинтерстициальным нефритом и пиелонефритом; у 68% больных пиелонефритом за период наблюдения (6–72 мес.) не отмечено прироста креатинина сыворотки. В то же время у больных наследственным поликистозом почек МБД не вызывала изменений внутрисочечной гемодинамики, устраняющих внутрипочечную гипертензию, и не влияла на прогрессирование ХПН, хотя и уменьшала гиперфосфатемию и проявления гиперпаратиреоза [106]. В. Ihle и соавт. [77] рандомизировано назначали 64 больным диеты с содержанием белка 0,75 или 0,4 г/кг в сутки и наблюдали пациентов в течение 18 мес. У первых снижение СКФ составило 6 мл/мин/год и у вторых – 1,2 мл/мин. В уже упоминавшейся работе М. Арагисю и соавт. [12] у 67,5% из 40 больных, соблюдавших в течение 2 лет строгую МБД с добавлением ЭАК и КА, скорость прогрессирования ХПН (исходная СКФ 15,59 мл/мин) была в 3 раза меньше, чем у пациентов, не придерживающихся диетических рекомендаций. Еще более воодушевляющее замедление прогрессирования наблюдали И.Е. Тареева и соавт. [2] у 10 больных, находившихся от 6 до 34 мес. на МБД. В целом прогрессирование замедлялось при изменении внутрисочечной гемодинамики, тщательном контроле гиперфосфатемии и особенно при контроле гипертензии и уменьшении протеинурии [136], которая начинала снижаться после 3 мес. лечения МБД. По данным Р. Fröhling и соавт. [54], основными факторами прогрессирования являлись ацидоз и повышенный уровень паратгормона. Понятно, что в небольших по числу участников исследованиях протеинурия, системное АД и изменения внутрисочечной гемодинамики, уровень паратгормона и другие показатели мониторировались с особой тщательностью.

В то же время результаты мультицентровых исследований, в том числе MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), опубликованные в середине 90-х гг., оказались разочаровывающими [92]. В этом исследовании, обсуждаемом и до настоящего времени, были изучены 2 группы больных: у 585 больных группы А СКФ колебалась от 25 до 55 мл/мин/1,73 м², а у 255 пациентов группы В равнялась 13–24 мл/мин. Больные группы А получали или обычную диету (содержание белка 1,3 г/кг массы тела), или МБД (0,58 г/кг). Больные группы В также были разделены на 2 подгруппы, потреблявшие белок соответственно в количестве 0,58 и 0,28 г/кг. Последним дополнительно назначали ЭАК и КА. Группы

были уравнены по выраженности АД и характеру гипотензивной терапии.

Некоторое замедление прогрессирования ХПН (на 19%) за 3 года наблюдения отмечено только у больных, получавших МБД с очень низким содержанием белка и смеси ЭАК и КА, но это замедление оказалось статистически не значимым ($t = 0,07$). Лечение не влияло на сроки появления уремических симптомов и перевода больных на ЗПТ, а также на летальность (31% у больных на МБД и 33% на обычной диете). У больных группы А на МБД снижение СКФ было только на 10% меньше, чем у пациентов, потреблявших белка 1,3 г/кг, причем первые 4 мес. снижение СКФ у первых происходило быстрее, чем у вторых, и только в последующем замедление становилось ощутимым (на 30%). Суммарный эффект не превышал, как упоминалось, 10%. Ускорение прогрессирования в первые месяцы применения МБД являлось следствием снижения перфузии почек на фоне уменьшения белковой нагрузки, что соответствовало экспериментальным исследованиям [90].

Таким образом, в MDRD-исследовании не было получено весомых доказательств способности МБД существенно замедлять прогрессирование ХПН.

Аналогичные результаты несколько ранее были продемонстрированы в национальном исследовании в Италии, в котором сравнивали скорость прогрессирования ХПН у 226 больных, потреблявших белка 0,6 г/кг, и 230 пациентов, получавших физиологическую норму протеина (1,0 г/кг). Скорость прогрессирования за 30 мес. наблюдения у больных обеих групп значимо не различалась ($p < 0,06$), по-видимому, в силу того, что потребление белка пациентами на МБД на 39,8% превышало количество, предписанное протоколом [107].

Комментируя результаты MDRD и других исследований, W. Mitch [123] писал, что на вопрос, нужно ли больным с ХПН назначать МБД, следует дать однозначный отрицательный ответ.

В обсуждаемый вопрос не внес ясности последующий метаанализ М. Pedrini и соавт. [132], охватывающий 1413 больных с недиабетической уремией и 108 пациентов, страдающих диабетом и диабетической нефропатией (ДН) с почечной недостаточностью. У первых МБД существенно уменьшала риск прогрессирования и летальных исходов, у вторых снижала протеинурию и замедляла прогрессирование. Различие результатов по сравнению с MDRD-исследованием авторы объясняли существенными недостатками в дизайне последнего: не изучалось естественное прогрессирование ХПН, в исследование было включено 20% больных аутосомно-доминантным кистозным заболеванием почек, что более чем в 2 раза превышает его преобладание среди пациентов на ЗПТ.

Другой метаанализ, выполненный В. Kasiske и соавт. [86], включивший 13 рандомизированных исследований, продемонстрировал, что эффективность МБД невелика. Замедление снижения СКФ не превышает 0,53 мл/мин в год, а ограничение потребления белка (0,6 г/кг) в течение 9 лет теоретически приводило при исходной СКФ 40 мл/мин к пролонгированию додиализного периода на 12 мес., а при более низкой СКФ (18,5 мл/мин) – всего на 8,3 мес.

Более обнадеживающие результаты получены у больных ДН и ХПН. В 4-летнем исследовании Н. Hansen

и соавт. [69] наблюдали 82 больных диабетом 1 типа и ДН, 41 из которых находились на МБД (0,6 г/кг), а другие 41 получали стандартный рацион (1,0 г белка/кг массы тела). До начала лечения снижение СКФ составляло в среднем 7,1 мл/мин в 1 год и замедлилось у больных на МБД до 3,9 мл/мин. У больных на стандартном рационе замедление было одинаковым (до 3,8 мл/мин в 1 год), но почечная смерть наблюдалась соответственно у 10 и 27% больных.

Снижение СКФ в первые месяцы лечения МБД, уменьшение клиренса альбумина и протеинурии у больных с ДН выявили D. Cohen с соавт. [42], M. Wiserman и соавт. [164], J. Bending с соавт. [25], а G. Barsotti с соавт. [22] и G. Evanoff с соавт. [48] отмечали у диабетиков на МБД повышение альбумина сыворотки и замедление прогрессирования ХПН.

Известно, что уровень альбумина в сыворотке является интегральным предиктором выживаемости больных на ЗПТ [13, 129].

Насколько МБД может вызывать или усугублять нарушения питания, свойственные больным с ХПН? Этому аспекту, как и другим вопросам диетотерапии почечной недостаточности, посвящена обширная литература.

В аналитической статье В. Maconi [112], озаглавленной «Ограничение белка и дефицит питания при болезни почек: факт или фикция?», указывается, что у больных с ХПН при ограничении белка включаются компенсаторные механизмы, обеспечивающие поддержание нейтрального белкового баланса и сохранение тощей массы тела. Этими механизмами являются подавление окисления аминокислот и постпрандиальная ингибция деградации белка [65, 116, 147].

В. Venderly и соавт. [152] у больных, находившихся в преддиализном периоде на диете с ограничением белка до 0,3 и 0,9 г на 1 кг массы, не нашли заметных различий в уровне альбумина сыворотки, а после начала ЗПТ и увеличения потребления белка до 1,2 г/кг концентрация альбумина повысилась на 20,1 и 11,7% и составила соответственно 41,6 и 40,8 г/л. Даже в исследовании Ph. Lucas и соавт. [109], применявших у 12 больных с креатинином плазмы от 594 до 1432 мкм в течение 12,25 мес. рацион с очень низким содержанием белка (0,032 г азота на 1 кг массы тела или 0,2 г белка/кг в сутки) с добавлением ЭАК и их КА, содержание альбумина и трансферрина в крови не изменилось, в то время как концентрация азота мочевины, фосфата и паратгормона снизилась. В течение 3 мес. лечения у больных несколько уменьшилась масса тела (у 4 с избыточным весом это являлось целью работы) и на 0,9 см сократилась окружность предплечья.

При malnutrition снижение альбумина сыворотки сочетается с уменьшением содержания в сыворотке трансферрина, холинэстеразы, факторов комплемента, что нечасто встречается у больных на МБД, дополненной ЭАК и КА [29, 165].

M. Walser [158] установил, что гипоальбуминемия у больных с додиализной ХПН корректируется МБД с добавлением ЭАК и КА до поступления на диализ, в то время как у не получающих МБД она встречается в 20–50% случаев. По данным F. Bergesio и соавт. [26], вегетарианская диета (0,3 г/кг белка в сутки) у больных с ХПН (креатинин сыворотки 5,2 мг/дл) не вызывает malnutrition, но, улучшая липидный профиль и умень-

шая оксидативный стресс, снижает риск развития кардиоваскулярных осложнений. Очевидно, этим свойством МБД объясняется ее способность улучшать выживаемость больных после перевода на ЗПТ [43].

Обобщая большое количество исследований по нутритивному статусу больных с преддиализной ХПН, M. Walser и соавт. [159] сформулировали следующие положения, в силу которых МБД не приводит к malnutrition: МБД предупреждает накопление токсических продуктов, уменьшает или отдалает появление уремической диспепсии, сохраняя достаточным потребление белка и аминокислот, в то время как не упорядоченная в белковом отношении диета, усугубляя диспепсию, способна индуцировать malnutrition.

Приведенные факты свидетельствуют о том, что МБД не вызывает malnutrition, замедляет прогрессирование ХПН и, по свидетельству ряда авторов, не оказывает отрицательного влияния на последующую выживаемость больных на ЗПТ.

J. Coresh и соавт. [43] показали, что из 67 больных, лечившихся в среднем 27 мес. (от 2 до 77 мес.) МБД (0,3 г/кг) с добавлением ЭАК и КА, 44 были переведены по окончании периода наблюдения на ЗПТ. В первые 2 года лечения гемодиализом летальность среди них была значительно ниже, чем средняя летальность в диализной популяции в стране (2 против 11,5 смертей), и в дальнейшем она оставалась ниже средней, хотя это различие не достигало статистической значимости (10 против 14,9 на 96,4 пациенто-лет).

D. Fouque и соавт. [51] проанализировали 7 исследований по применению МБД, которыми в общей сложности были охвачены 1494 больных. 753 из них перед началом ЗПТ не менее 1 года находились на МБД, а 741 получал рацион с высоким содержанием белка. Почечная смерть (перевод на ЗПТ) отмечена у 101 больного первой группы и 141 больного второй группы, демонстрируя у первых снижение на 40%, а выживаемость пациентов на ЗПТ значительно не различалась.

Обычно больным с уремией ЗПТ начинают при снижении СКФ ниже 10 мл/мин (больным сахарным диабетом <15 мл/мин). МБД (0,3 г/кг) с добавлением ЭАК и КА позволяет начинать диализ при существенно меньших значениях СКФ (в среднем 5,6 мл/мин), отдалая момент потребности в диализной терапии на 1 год [160].

В настоящее время никто не сомневается в том, что лечение МБД не следует проводить до стадии терминальной ХПН, пока не появится угрожающий жизни перикардит и другие осложнения уремии, и это закреплено в официальных документах. Например, согласно NKF=DOQI, лечение перитонеальным диализом следует начинать при почечном Kt/V около 2,0, что соответствует СКФ 10,5 мл/мин. Меньшие значения СКФ допускаются у больных без признаков malnutrition и в отсутствие симптомов уремической интоксикации. В этой связи следует упомянуть данные J. Traunor и соавт. [148] и S. Beddhu и соавт. [24] о том, что раннее начало диализа существенно не улучшает выживаемости больных на ЗПТ, хотя общепризнанно, что поздний перевод пациентов на диализ повышает морбидность и летальность [38, 67]. V. Vonomini и соавт. [30] отстаивали целесообразность раннего начала гемодиализа еще в 1985 г.

Вместе с тем неоднозначные результаты применения МБД, трудности ее длительного соблюдения, спонтанное снижение по мере ухудшения почечной функции потребления белка и энергии, а также опасения усугубить нарушения белкового баланса и тем самым повысить риск неблагоприятного исхода во время ЗПТ привели к появлению в 2000 г. новых «Рекомендаций» (NKF=K/DOQI, 2000) по диете больных с ХПН, в соответствии с которыми содержание белка в суточном рационе не должно быть менее 0,6–0,8 г/кг массы тела. При этом составители Рекомендаций исходили из того факта, что больные с ХПН на свободной диете потребляют белка меньше ожидаемого количества, но, если им ограничивают белок, в большинстве случаев не придерживаются этих рекомендаций. Приверженность к МБД (compliance) возможна только при содержании белка в рационе не менее 0,6 г/кг массы тела. Желательно, чтобы больные на МБД дополнительно получали ЭАК и КА.

Смесь ЭАК и КА назначается для поддержания белкового баланса на фоне ограничения потребления белка. У животных с уреимией на фоне диеты с повышенным содержанием белка эффекты ЭАК и КА учсть практически невозможно [75]. Равным образом, трудно разграничить роль собственно уменьшения потребления белка и приема ЭАК и КА в их совокупном эффекте. Например, R. Nanra и K. Kelson [125] назначали 17 больным с СКФ от 18 до 32 мл/мин в среднем на 31,4 мес. МБД (0,4–0,6 г/кг белка в сутки) без добавления аминокислот и отметили замедление прогрессирования ХПН, снижение в сыворотке концентрации мочевины и холестерина, в то время как уровень фосфатов, триглицеридов, альбумина, величина АД и протеинурии не изменились.

В то же время A. Trevino-Bessera и соавт. [149] сумели продемонстрировать важную роль ЭАК и КА. Они на 6 мес. последовательно назначали больным МБД (0,5 г/кг белка), диету с очень низким содержанием белка с добавлением ЭАК и КА и в заключение снова МБД. Во второй стадии исследования у больных снижались в крови мочевина, паратгормон и фосфор и повышались альбумин и кальций, причем содержание последних понижалось к концу третьей стадии исследования.

Согласно Ph. Chauveau и соавт. [37], P. Jungers и соавт. [84], прогрессирование ХПН у больных с выраженной уреимией (СКФ 8,1 мл/мин, креатинин сыворотки 726 мкм) происходило значимо быстрее на МБД, чем на диете с очень низким содержанием белка и с добавлением КА (перевод на ЗПТ через 7,1 и 11,8 мес. соответственно). E. Meisinger и M. Strauch [119] применили у 38 больных с креатинином сыворотки 7,0 мг/дл МБД (30 г/сут белка) с добавлением кетостерила (n = 19) или ультрамина (n = 19), различающихся содержанием ЭАК и КА (в ультрамине (вариант Walser) выше содержание кетоаналогов, а в кетостериле (вариант Rose) – ЭАК), и смогли продемонстрировать нутритивную безопасность обоих вариантов лечения, однако у получавших ультрамин к концу 6-месячного периода наблюдения отмечались некоторое снижение креатинина (на кетостериле он повысился с 7,1 до 8,0 мг/дл), нормализация аминокислотного профиля и уменьшение активности щелочной фосфатазы.

По данным W. Walser и соавт. [156], у 12 больных, соблюдавших МБД – 0,3 г/кг с добавлением ЭАК (10 г/кг), в течение 2–10 мес. скорость прогрессирования

не менялась, замена же ЭАК КА сохраняла практически не измененной СКФ в течение 1–2 лет. Интересно, что лечение КА не сопровождалось изменениями АД, величины протеинурии и фосфатурии.

S. Prakash и соавт. [134] лечили в течение 9 мес. 16 больных с креатинином сыворотки 2,5 мг/дл МБД (0,6 г белка/кг) и 18 больных с такими же лабораторными показателями более строгой МБД (0,3 г белка/кг) с добавлением ЭАК и КА. У вторых к концу периода наблюдения СКФ практически не изменилась (28,1 и 27,6 мл/мин), а у первых снизилась с 28,6 до 22,5 мл/мин. Креатинин сыворотки у вторых снизился с 2,26 до 2,07 мг/дл, а у первых повысился с 2,37 до 3,52 мг/дл. У пациентов обеих групп индекс массы тела практически не изменился, как и другие нутриционные показатели (общий белок и альбумин сыворотки). Близкие данные (стабильный уровень креатинина сыворотки, снижение паратгормона и повышение альбумина), но на существенно большей когорте больных получили G. Zakar и соавт. [167].

Таким образом, у больных с преддиализной ХПН при сочетании МБД с приемом кетостерила достаточно сложно разделить эффекты одного и второго, но все же создается впечатление, что добавление кетостерила к МБД усиливает благоприятное влияние МБД, позволяет поддерживать белковый баланс, предупреждать развитие malnutrition.

Заканчивая этот раздел, хотелось бы привести случай, в котором кетодиета привела к неожиданному повышению СКФ. В описании A. Ingale и соавт. [80] речь идет о мужчине 60 лет с мочекаменной болезнью, вторичным пиелонефритом и ХПН. Несмотря на активную терапию пиелонефрита, СКФ снизилась у больного с 50,2 до 34,8 мл/мин, и тогда к проводимому лечению МБД был добавлен кетостерил, на фоне которого СКФ повысилась до 47,7 мл/мин, хотя левая почка оставалась нефункционирующей.

Более очевидной оказалась нефропротективная роль кетостерила в эксперименте, в котором крысам линии Wistar с субтотальной нефрэктомией назначали или стандартную диету, или вегетарианскую диету, дополненную кетостерилем. Через 2 мес. после операции у крыс второй группы было ниже среднее АД, ЧСС и менее выражена гипертрофия левого желудочка [1]. Следует отметить, что дизайн работы далеко не безупречен. Об истинном значении кетостерила в описанных изменениях можно было бы судить с большей определенностью, если бы животные получали одинаковую диету с добавлением или без добавления кетостерила.

Дефицит питания наблюдается у многих больных, начинающих ЗПТ, а во время ЗПТ malnutrition является предиктором повышенной морбидности и летальности. В происхождении malnutrition важнейшая роль принадлежит ацидозу, вызывающему окисление аминокислот и усиление деградации и отчасти синтеза белка. Коррекция ацидоза не только нормализует кислотно-щелочной баланс, но и уменьшает дефицит питания.

Еще в 1995 г. N. Paradoyanakis и соавт. [131] продемонстрировали, что у гемодиализных больных при фиксированном потреблении белка дополнительное назначение кальция карбоната повышало концентрацию бикарбоната плазмы и снижало скорость деградации белка (protein catabolic rate – PCR) с 1,2 до 1 г/кг

в сутки. Увеличение массы тела у больных на гемодиализе отметили G. Seifart и соавт. [140] при повышении содержания бикарбоната в диализирующем растворе с 32 до 36 ммоль/л. По данным В. Williams и соавт. [163], повышение концентрации бикарбоната в диализате с 30 до 40 ммоль/л вызывало увеличение кожной складки на *m. triceps* и ее последующее уменьшение после возвращения бикарбоната к исходным значениям. Полная коррекция ацидоза у 200 больных, получающих ПАПД (повышение бикарбоната сыворотки с 23 до 27,2 ммоль/л), сопровождалась не только улучшением нутриционных показателей, но и уменьшением частоты и длительности госпитализаций [63].

У больных на ПД не обнаружено повышенного катаболизма белка, а развитие дефицита питания обусловлено потерей белка в диализирующий раствор [103]. Рацион с содержанием 1,1 г/кг белка компенсирует эти потери, а при выраженном *malnutrition* улучшение питания достигается применением диализирующего раствора, содержащего аминокислоты.

Потери аминокислот в диализат характерны и для больных, получающих лечение гемодиализом: во время стандартной процедуры протеолиз повышается на 134%, однако длительное лечение гемодиализом оказывает анаболическое действие [79].

Больным с преддиализной ХПН, несмотря на ограничение потребления белка, свойственен нейтральный или положительный азотистый баланс, причем как протеолиз, так и синтез протеина повышены [55], а благоприятное влияние МБД на нутритивный статус не в последнюю очередь связано с уменьшением ацидоза на фоне уменьшения в МБД животного белка.

Изменения метаболизма белка при уремии тесно связаны с нарушенным обменом аминокислот.

Концентрация в плазме больных с преддиализной ХПН аминокислот с разветвленной боковой цепью (АРБЦ), лизина, триптофана и тирозина снижена, как и отношение незаменимых аминокислот к заменимым (валин/глицин; тирозин/фенилаланин). Это снижение обусловлено недостаточным потреблением белка и в значительной степени ацидозом. Так, в эксперименте у крыс с нормальной функцией почек искусственно вызванный ацидоз приводил к снижению в крови концентрации АРБЦ, повышая их декарбоксилирование в мышцах [118]. У животных с уремией Y. Naga и соавт. [70] выявили повышение декарбоксилирования L-валина и L-лейцина за счет высокой активности декарбоксилазы, которая индуцировалась ацидозом; коррекция ацидоза раствором NaHCO_3 снижала активность фермента, не влияя на азотемию. L-валин при уремии подвергается повышенной спланхической и мышечной деградации, что дополнительно снижает его концентрацию в крови [83]. В то же время уровень в сыворотке цитрулина, цистина, гидроксипролина и метилгистидина повышен.

Таким образом, ацидоз и в меньшей степени уремия и ее осложнения вызывают нарушение метаболизма и дефицит ряда незаменимых аминокислот у больных с ХПН, усугубляя нутритивные нарушения. Коррекция метаболических осложнений уремии и восполнение дефицита аминокислот являются необходимым компонентом предупреждения и лечения *malnutrition* у больных с нарушенной функцией почек.

Если в коррекции ацидоза основная роль принад-

лежит МБД, то для восполнения дефицита ЭАК у больных с ХПН широко используют кетостерил (в других странах имеются и другие формуляции ЭАК, например кетоперлен, ультрамин), представляющий смесь незаменимых аминокислот (фенилаланина, лизина, треонина, триптофана – при уремии это незаменимая аминокислота – и гистидина) и КА незаменимых аминокислот – кетовалина, кетолейцина, кетоизолейцина, в которых группа NH_2 , свойственная всем аминокислотам, заменена на кетогруппу $\text{C}=\text{O}$. Метионин представлен гидроксипропионом. Пять аминокислот в этой смеси представляют кальциевые соли; каждая таблетка кетостерила содержит 50 мг кальция. КА не содержат азота, экскреция которого при уремии снижена.

В организме кетогруппа заменяется на группу NH_2 и КА трансформируются в полноценные аминокислоты, причем для образования новых NH_2 потребляется высвобождающийся в процессе метаболизма азот, что дополнительно разгружает азотвыделительную функцию почек. КА также способны непосредственно подавлять урегегенез за счет повышения активности специфической аминокислотной аминотрансферазы, делающей менее доступными для окислительного декарбоксилирования кетокислоты [113].

Введение крысам после субтотальной нефрэктомии ЭАК и КА не повышает ультрафильтрацию в ремнантных нефронах и не усиливает протеинурию [41]. Напротив, по данным V. Terlan и соавт. [145], кетостерил снижает протеинурию, сохраняя тем самым функцию канальцев, и замедляет прогрессирование.

T. Goodship и соавт. [65] установили, что при СКФ 10–5 мл/мин МБД (40 г/сут) способна поддерживать нейтральный или положительный азотистый баланс и контролировать токсичность, а при СКФ ≤ 5 мл/мин аналогичным эффектом обладает диета с очень низким содержанием белка (20 г/сут) с добавлением ЭАК и КА, обеспечивающая более низкую продукцию мочевины и уменьшение метаболических сдвигов.

Всасывание в желудочно-кишечном тракте принимаемых перорально аминокислот и КА не достигает 30%, а их трансформация в ЭАК колеблется от 30% для валина до 70% для фенилаланина. Процент биотрансформации обратно пропорционален белковой нагрузке и прямо зависит от калорийности диеты [102]. Специальные исследования, выполненные J. Arai и соавт. [14], показали, что у больных с ХПН (СКФ 6,0–19,4 мл/мин), которым назначали МБД с одинаковым содержанием белка (0,6 г/кг), но разной калорийностью (25 и 40 ккал/кг), конверсия α -кетовалина в валин происходила существенно быстрее на фоне более калорийной диеты. Кетовалин оказывает заметное влияние на метаболизм мочевины, снижая ее уровень в крови у крыс с уремией [93]. У последних α -кетоизокапроат (кетолейцин) в большей степени используется для синтеза аминокислот, чем у здоровых животных [150]. Лейцин при нормальной функции почек и кетоизолейцин при уремии подавляют деградацию белка в мышцах, позволяя поддерживать в условиях почечной недостаточности нейтральный азотистый баланс на фоне ограничения белка [122].

Помимо влияния на метаболизм азота КА облегчают контроль гиперфосфатемии, снижая уровень в сыворотке неорганического фосфата без опасности разви-

тия гиперкальциемии и интоксикации алюминием. В модельных опытах КА сорбировали фосфат из раствора NaPO_4 при pH 5,0–7,0, в то время как CaCO_3 только при pH 7. У здоровых испытуемых назначение КА вызывало уменьшение абсорбции фосфата в желудочно-кишечном тракте и повышение абсорбции кальция [139]. У больных с ХПН КА снижали в сыворотке уровень фосфора и паратгормона [138], в то время как содержание кальция и кальцитриола оставалось стабильным [10]. По данным M.H. Lafage и соавт. [99], кетодиета, физиологическое потребление кальция и нативного витамина D способно при ХПН улучшать состояние скелета (у 4 из 17 наблюдавшихся больных исчезновение остеомаляционного компонента, у 9 – уменьшение проявлений фиброзного остеита). Следует иметь в виду, что диета с очень низким потреблением белка (20–22 г/сут) содержит не более 7–9 мг фосфата, а сам кетостерил является достаточно активным фосфат-связывающим агентом [17]. Аналогичной способностью обладает α -кетовалин, облегчая течение вторичного гиперпаратиреоза. Считается, что именно фосфат-снижающими свойствами кетостерила обусловлена его способность тормозить прогрессирование ХПН [52].

Благоприятное влияние МБД с добавлением ЭАК и КА оказывает на углеводный и липидный обмен.

У больных, получающих кетостерил, повышаются чувствительность к инсулину и его клиренс, что сопровождается снижением гипергликемии, наблюдаемой у 50% пациентов с ХПН [9], однако это не усложняет контроль содержания сахара в крови даже у больных диабетом.

ХПН свойственно развитие гипертриглицеридемии с одновременным повышением триглицеридов в плазме и увеличением ЛНП, ЛПП и ЛППП, в то время как холестерин ЛВП остается низким из-за уменьшения активности лецитин-холестерин-ацилтрансферазы [85]. Как ЛНП, так и ЛВП подвергаются окислению, в результате чего в крови больных повышается концентрация частиц с небольшой молекулярной массой и окисленных ЛНП и ЛВП. Последние наряду с Lp(a) являются факторами риска развития атеросклероза у больных с ХПН [98].

На фоне МБД (0,6 или 0,3 г/кг) уровень триглицеридов сыворотки остается стабильным [28] или снижается [108], уменьшается концентрация общего холестерина и ЛНП [40], в то время как содержание холестерина в ЛВП несколько увеличивается [21]. Одновременно снижается уровень Lp(a) [124]. При сочетании МБД с кетостерилем снижение триглицеридов может достигать 50% и одновременно уменьшается продукция свободных радикалов кислорода [146].

Коррекция липидных нарушений не только уменьшает вероятность сердечно-сосудистых осложнений, но и замедляет прогрессирование ХПН, о чем свидетельствуют экспериментальные [74, 86] и клинические данные [64].

Следует учитывать, что атеросклероз, приводя к поражению почечных сосудов, способен вызывать нарушение функции почек и тем самым усугублять дислипидемию [35].

Обобщение и анализ многочисленных публикаций, посвященных применению МБД, позволяют сделать несколько заключений, имеющих важное клиническое

значение:

1. В среднесрочной перспективе (в течение нескольких лет) МБД не истощает белковых резервов организма, не вызывает снижения в крови общего белка и альбумина и не оказывает отрицательного влияния на выживаемость во время ЗПТ.

2. Результаты подавляющего большинства исследований свидетельствуют, что как умеренное, так и существенное ограничение потребления белка (0,8–0,6 и 0,3 г/кг) с добавлением ЭАК и КА во всех отношениях предпочтительнее неупорядоченного белкового питания, вызывающего неблагоприятные метаболические изменения, вынуждающие переводить больных на ЗПТ.

3. Дополнительное назначение больным с преддиализной ХПН смеси ЭАК и КА (кетостерила) усиливает метаболически благоприятные эффекты МБД, позволяя нормализовать аминокислотный состав крови, поддерживать в условиях уменьшения потребления белка показатели углеводного и липидного обмена на оптимальном уровне, обуславливая дальнейшее замедление прогрессирования ХПН.

4. Клиническая практика свидетельствует, что МБД с добавлением ЭАК и КА (кетостерила, ультрамина и т. д.) была эффективна в сравнительно небольших по количеству пациентов исследованиях, в которых каждому больному уделяется необходимое внимание и осуществляется строгий контроль потребления белка и энергии, показателей АД, минерального обмена и т. д.

В последние годы отмечается ослабление интереса к диетическому лечению больных с преддиализной ХПН (3–4-я стадии ХБП), что подтверждается числом соответствующих публикаций: в 90-е гг. они исчислялись сотнями, а сейчас их количество сократилось на порядок. В первую очередь это связано с определенными сложностями в организации диеты, появившейся возможностью другими механизмами (например, фармакологическими) обеспечивать благоприятные изменения внутривисцеральной гемодинамики, замедляющие прогрессирование (использование нефропротекторов), влиять не только на гемодинамическое прогрессирование, но и применять антипролиферативные средства, что становится стратегическим направлением в лечении болезней почек [127].

Как упоминалось выше, чтобы МБД (0,6 г/кг) не приводила к катаболизму собственных белков организма, больные должны потреблять не менее 35 ккал/кг в сутки [113], и только на фоне больших количеств белка (0,7 г/кг в сутки) оказывается достаточным потребление 30 ккал/кг в сутки [97]. Энергия необходима не только для всасывания в желудочно-кишечном тракте ЭАК и КА, но и для трансформации КА в организме в полноценные ЭАК [101]. В большинстве случаев такое поддержание потребления энергии, способное обеспечить нейтральный азотистый баланс, требует дополнительных усилий. В одном из исследований, в котором этого не удалось достичь, масса тела больных уменьшалась на 0,14 кг/мес. и, следовательно, у гипотетического пациента с массой тела 70 кг ее пятилетнее снижение достигло бы 10% [37].

Само ограничение белка также является для больных серьезной проблемой, поскольку «только мясо и выпивка (meat and drink) приносят гармонию духа и тела» [49]. Помимо того, что МБД дороже обычной пищи и тре-

бует больше «производственных затрат времени», она меняет образ жизни и может вызывать депрессию [66]. Поэтому нередко бывает достаточно сложно добиться от больных необходимого сотрудничества (compliance), даже в тех случаях, когда больные мотивированы и с ними проводится обсуждение возникающих проблем или подробный инструктаж; в MDRD-исследовании такой инструктаж позволил снизить потребление белка только на 0,1–0,2 г/кг в сутки.

Инструктаж обычно проводится врачом-диетологом, однако в США 50% больных, начинающих ЗПТ, никогда не сталкивались с диетологами и 30% больных виделись с диетологом 1–2 раза [128]. Далеко не все диетологи способны выстроить соответствующую диету почечному больному. Таким образом, для широкого применения МБД помимо всего прочего необходима предварительная подготовка достаточного количества квалифицированных диетологов. В этой связи хотелось бы иметь представление о «почечной» квалификации отечественных диетологов и знать, как часто они общаются с больными до и во время ЗПТ.

МБД замедляет прогрессирование ХПН, воздействуя определенным образом на внутривисцеральную гемодинамику. Аналогичное гемодинамическое влияние (гемодинамические эффекты) могут оказывать и фармакологические препараты. Ранее обсуждалась возможность применения ингибиторов циклооксигеназы и тромбоксансинтазы [153]. В настоящее время доказанное замедление прогрессирования недиабетической и диабетической ХПН достигается назначением ингибиторов АПФ и блокаторов АТ₁-рецепторов ангиотензина II.

В прогрессировании ХПН у больных с ХБП задействованы разнообразные патогенетические схемы, и нет оснований пренебрегать каким-либо воздействием на механизмы, способные затормозить прогрессирование. МБД в определенной степени отвечает этой задаче. Лечение МБД требует преодоления ряда организационных сложностей, достаточной мотивации больных, четкого представления о достижимых результатах. Естественно, что МБД должна сочетаться с другими мероприятиями, направленными на замедление прогрессирования ХБП.

Литература

1. Береснева О.Н., Парастаева М.М., Иванова Г.Т. и соавт. Роль кетостерола в нефропротекции и кардиопротекции при экспериментальной уремии. *Нефрология* 2006; 1: 56–62.
2. Тареева И.Е., Кутырина И.М., Николаев А.Ю. и соавт. Пути торможения развития хронической почечной недостаточности. *Тер. архив* 2000; 6: 9–14.
3. Чеботарева Н.В., Бобкова И.Н., Козловская Л.В. Молекулярные механизмы интерстициального фиброза при прогрессирующих заболеваниях почек. *Нефрология и диализ* 2006; 1: 26–36.
4. Agus D., Mann R., Cobn D. et al. Inhibitory role of dietary protein restriction on the development and expression of immune mediated antitubular basement membrane-induced tubulointerstitial nephritis in rats. *J Clin Invest* 1985; 76: 930–936.
5. Ambard L. *Physiologie Normale et Pathologie des Reins*. Paris: Masson et Cie, 1920: 264.
6. Aparicio M., Potaux L., Precigout V. et al. Hypertriglyceridemia and low-phosphorus, low-nitrogen diet in patient with chronic renal failure. *Nephron* 1987; 46: 335–336.
7. Aparicio M., Bouchet J., Gin H. et al. Effect of a low-protein diet on urinary albumin excretion in uremic patients. *Nephron* 1988; 50: 288–291.
8. Aparicio M., Vincendeau Ph., Gin H. et al. Effect of a low-protein

diet on chemiluminescence production by leukocytes from uremic patients. *Nephron* 1988; 48: 315–318.

9. Aparicio M., Gin H., Potaux L. et al. Effect of ketoacid diet on glucose tolerance and tissue insulin sensitivity. *Kidney Int* 1989; 36 (Suppl. 27): 231–235.
10. Aparicio M., Gin H., de Precigout V. et al. Compliance with low-protein diet by uremic patients: three years' experience. *Contrib Nephrol* 1990; 81: 71–78.
11. Aparicio M., Lafage M.H., Combe C. et al. Low-protein diet and renal osteodystrophy. *Nephron* 1991; 58: 250–252.
12. Aparicio M., Lafage M.H., Combe C. и соавт. Метаболические эффекты низкобелковой низкофосфорной диеты у больных с хронической почечной недостаточностью. *Клин. фармакол. тер.* 1996; 2: 15–18.
13. Avram M., Shreedhara R., Fein P. et al. Survival on hemodialysis and peritoneal dialysis over 12 years with emphasis on nutritional parameters. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: S77–S80.
14. Arai J., Hara Y., Fukuda S. et al. Metabolic conversion of α -ketovaline to valine in patients with chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1985; 23: 236–240.
15. Barrientos A., Arteaga J., Rodicio L. et al. Role of the control of phosphate in the progression of chronic renal failure. *Mineral Electrolyte Metab* 1982; 7: 127–133.
16. Barsotti G., Morelli E., Guiducci A. et al. Reversal of hyperparathyroidism in severe uremics following very low-protein and low-phosphorus diet. *Nephron* 1982; 30: 310–313.
17. Barsotti G., Morelli E., Cupisti A. et al. Restricted phosphorus and nitrogen intake to slow the progression of chronic renal failure: a controlled trial. *Kidney Int* 1983; 24 (Suppl. 16): 278–284.
18. Barsotti G., Gaimoni A., Morelli E. et al. The decline of renal function slowed by very low-phosphorus intake in chronic renal patients following a low-nitrogen diet. *Clin Nephrol* 1984; 21: 54–59.
19. Barsotti G., Cristofano C., Morelli E. et al. Serum oxalate acid in uremia: effect of a low-protein diet supplemented with essential amino acids and ketoanalogues. *Nephron* 1984; 38: 54–56.
20. Barsotti G., Ciardella F., Morelli E. et al. Restoration of blood levels of testosterone in male uremics following a low-protein diet supplemented with essential amino acids and ketoanalogues. *Contr Nephrol* 1985; 49: 63–69.
21. Barsotti G., Ciardella F., Morelli E. et al. Nutritional treatment of renal failure in type 1 diabetic nephropathy. *Clin Nephrol* 1988; 29: 280–287.
22. Barsotti G., Moriconi L., Cupisti A. et al. Protection of renal function and nutritional status in uremic rats by means of a low-protein, low-phosphorus supplemented diet. *Nephron* 1988; 49: 197–202.
23. Beale L. *Kidney diseases, urinary deposits and calculous disorders. Their nature and treatment*. Philadelphia, Lindsay and Blakiston, 1869.
24. Beddhu S., Samore M., Roberts M. et al. Impact of initiation of dialysis on mortality. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2305–2312.
25. Bendig J., Dodds R., Keen H. et al. Renal response to restriction protein intake in diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1988; 3: 1641–1646.
26. Bergesio F., Monzani G., Guasparini A. et al. Cardiovascular risk factors in severe chronic renal failure: the role of dietary treatment. *Clin Nephrol* 2005; 64: 103–112.
27. Berlyne G., Shaw A., Nilwarngkur S. Dietary treatment of chronic renal failure. Experience with modified Giovannetti diet. *Nephron* 1965; 2: 129–147.
28. Bernard S., Fongue D., Laville M., Zech P. Effects of low-protein diet supplemented with ketoacids on plasma lipids in adult chronic renal failure. *Miner Electrolyte Metab* 1996; 22: 143–146.
29. Blumenkrantz M., Kopple J. VA cooperative dialysis study participants: incidence of nutritional abnormalities in uremic patients entering dialysis therapy. *Kidney Int* 1976; 10: 514.
30. Bonomini V., Felletti C., Scolary M., Stefani S. Benefits of early initiation of dialysis. *Kidney Int* 1985; 28 (Suppl. 17): S57–S59.
31. Bradford J. The results following partial nephrectomy and the influence of the kidney metabolism. *J Physiol* 1899; 23: 415.
32. Brenner B., Meyer T., Hostetter T. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role 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: 652–659.
33. Brenner B. Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of renal disease. *Kidney Int* 1983; 23: 647–655.

34. *Brenner B.* Nephron adaptation to renal injury or ablation. *Am J Physiol* 1985; 249: F324.
35. *Chade A, Lerman A, Lerman L.* Kidney in early atherosclerosis. *Hypertension* 2005; 45: 1042–1049.
36. *Chanutina A, Ferris E.* Experimental renal insufficiency produced by partial nephrectomy. I Control diet. *Arch Int Med* 1936; 58: 60.
37. *Chauveau Ph, Lebki B, Ployard F.* et al. Effect des cetoanalogues des acides amines essentiels sur la progression de l'insuffisance renale chronique avancée: étude prospective contrôlée. *Nephrologie* 1986; 4: 137–142.
38. *Churchill D.* An evidence-based approach to earlier initiation of dialysis. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 899–906.
39. *Ciardella F, Morelli E, Niosi F.* et al. Effect of a low-phosphorus, low-nitrogen diet supplemented with essential amino acids and ketoanalogues on serum triglycerides of chronic uremic patients. *Nephron* 1986; 42: 196–199.
40. *Ciardella F, Morelli E, Cupisti A.* et al. Metabolic effects of very low-protein low-phosphorus diet supplemented with essential amino acids and ketoanalogues in end-stage renal diseases. *Contr Nephrol* 1988; 65: 72–88.
41. *Claris-Appiani A, Assael B, Tirelli A.* Lack of glomerular hemodynamic stimulation after infusion of branched-chain amino acids. *Kidney Int* 1988; 33: 91–94.
42. *Cohen D, Dadds R, Viberti G.* Effect protein restriction in insulin dependent diabetics at risk of nephropathy. *Br Med J* 1987; 294: 795–798.
43. *Coresb J, Walser M, Hill S.* Survival on dialysis among chronic renal failure patients treated with a supplemented low-protein diet before dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1379–1385.
44. *Corman B, Chami-Khazraji S, Schaefferbeke J, Michel J.* Effect of feeding on glomerular filtration in conscious aging rats. *Am J Physiol* 1988; 255: F250–F256.
45. *Cupisti A, Carulli G, Polidori R.* et al. Superoxide anion production and dietary treatment in chronic renal failure. *Nephron* 1991; 57: 119–120.
46. *Di Iorio B, Minutolo R, De Nicola L.* et al. Supplemented very low-protein diet ameliorates responsiveness to erythropoietin in chronic renal failure. *Kidney Int* 2003; 64: 1822–1828.
47. *El-Nabas A, Masters-Thomas A, Brady S.* et al. Selective of low-protein diet in chronic renal diseases. *Brit Med J* 1984; 289: 1337–1341.
48. *Evanoff G, Thompson C, Brown J.* et al. The effect of protein restriction on the progression diabetic nephropathy. A 12-month follow-up. *Arch Int Med* 1987; 147: 492–495.
49. *Fera H.* Fünf Sprachen unter einem Hut. Berlin: Verlage für Volkstum, 1939.
50. *Fioretti P, Melis G, Ciardella F.* et al. Parathyroid function and pituitary-gonadal axis in male uremics; effects of dietary treatment and of maintenance hemodialysis. *Clin Nephrol* 1986; 25: 155–158.
51. *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: 1986–1992.
52. *Fröbling P, Kokot F, Schmicker R.* et al. Influence of ketoacids on serum parathyroid hormone levels in patients with chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1983; 20: 212–215.
53. *Fröbling P, Schmidt-Gayk H, Kokot F.* et al. Influence of vitamin D and ketoacids (KA) on 1,25(OH)₂D levels in patient with chronic renal failure. Vitamin D: Chem Biochem and Clin Update. Proc 6th workshop. Merano, Berlin, 17–22 March, 1985: 952–953.
54. *Fröbling P, Krupki F, Kokot F.* et al. What are the most important factors in the progression of renal failure? *Kidney Int* 1989; 36 (Suppl. 27): S106–S109.
55. *Garibotto Q, Russo R, Sifia A.* et al. Skeletal muscle protein synthesis and degradation in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1994; 45: 1432–1439.
56. *Gin H, Aparicio M, Potaux L.* et al. Low-protein and low-phosphorus diet in patients with chronic renal failure: influence on glucose tolerance and tissue insulin sensitivity. *Metabolism* 1987; 36: 1080–1085.
57. *Gin H, Aparicio M, Potaux L.* et al. Low-protein, low-phosphorus diet and tissue insulin sensitivity in insulin-dependent diabetic patients with chronic renal failure. *Nephron* 1991; 57: 411–415.
58. *Gin H, Combe C, Rigalleau V.* et al. Effects of low-protein, low-phosphorus diet on metabolic insulin clearance in patients with chronic renal failure. *Am J Clin Nutr* 1994; 59: 663–666.
59. *Giordano C.* The use of exogenous and endogenous urea for protein in normal and uremic subjects. *J Lab Clin Med* 1963; 62: 231.
60. *Giovanetti S, Maggiore Q.* A low-nitrogen diet with proteins of high biological value for severe chronic uremia. *Lancet* 1964; 1: 1000–1003.
61. *Giovanetti S.* Unwanted side effects of nutritional therapy for patients with chronic renal failure. In: *Nutritional treatment of chronic renal failure.* Oxford: Kluwer, 1989: 267.
62. *Glasser R, Velosa J, Michael A.* Experimental model of focal sclerosis. *Lab Investing* 1977; 36: 519–526.
63. *Grabam K, Reaich D, Channon S.* et al. Correction acidosis in CAPD decrease whole body protein degradation. *Kidney Int* 1996; 49: 1396–1400.
64. *Grützmaier P, März W, Peschke B.* et al. Lipoproteins and apolipoproteins during progression of chronic renal disease. *Nephron* 1988; 50: 103–111.
65. *Goodsbip T, Mitch W, Hoerr RA.* et al. Adaptation to low-protein diets in renal failure: turnover and nitrogen balance. *J Am Soc Nephrol* 1990; 3: 66–75.
66. *Haebler K.* Physiological aspects of low-protein diet therapy. *Blood Purif* 1989; 7: 32–42.
67. *Hakim R, Lazarus J.* Initiation of dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 596–599.
68. *Halliburton J, Thomson R.* Clinical aspects of compensatory renal hypertrophy. *Cancer Res* 1965; 25: 1882–1887.
69. *Hansen H, Tauber-Lassen B, Jensen B.* et al. Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2002; 62: 220–228.
70. *Hara Y, May R, Kelly R, Mitch W.* Acidosis, not azotemia stimulates branched-chain amino acid catabolism in uremic rats. *Kidney Int* 1987; 32: 808–814.
71. *Harris D, Chan L, Schrier R.* Remnant kidney hypermetabolism and progression of chronic renal failure. *Am J Physiol* 1988; 254: F267–F276.
72. *Haut L, Alfrey A, Guggenbeim S.* et al. Renal toxicity of phosphate in rats. *Kidney Int* 1980; 17: 722–731.
73. *Heidland A, Kult J.* Long-term effects of essential amino acid supplementation in patients on regular dialysis treatment. *Clin Nephrol* 1975; 3: 235–239.
74. *Heifets M, Morrissey J, Purkerson M.* et al. Effect of dietary lipids on renal function in rats with subtotal nephrectomy. *Kidney Int* 1989; 35: 40–47.
75. *Hirschberg R, Cohen A, Kople J.* Effects of ketoacid supplements on renal function and histology in azotemic rats fed high-protein diets. *Am J Nephrol* 1988; 8: 50–55.
76. *Ibels L, Alfrey A, Haut L.* et al. Preservation of function in experimental renal disease by dietary restriction of phosphate. *N Engl J Med* 1978; 298: 122–126.
77. *Ible B, Becker G, Whitworth J, Charlwood R, Kincaid-Smith P.* The effect of protein restriction on the progression of renal insufficiency. *N Engl J Med* 1989; 321: 1773–1777.
78. *Ikizler T, Green J, Wingard R.* et al. Spontaneous dietary intake during progression of chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1386–1391.
79. *Ikizler T, Pupim L, Bronilette J.* et al. Hemodialysis stimulate muscle and whole body protein loss and alters substrate oxidation. *Am Physiol Endocrinol Metab* 2002; 282: E107–E116.
80. *Ingale A, Ingale F, Kulkarni H.* Unexpected rise in GFR in a patient of chronic kidney disease with single functioning kidney following keto-diet: a case report. *Am J Nephrol* 2004; 24: 61.
81. *Isikawa I, Purkerson M, Klabr S.* et al. Mechanism of reduced glomerular filtration rats in chronic malnutrition. *J Clin Invest* 1980; 65: 982–988.
82. *Isikawa I, Purkerson M, Yates J, Klabr S.* Dietary protein intake conditions the degree of renal vasoconstriction in acute renal failure caused by ureteral obstruction. *Am J Physiol* 1985; 249: F54–F57.
83. *Jones M, Kople J.* Valine metabolism in normal and chronically uremic man. *Am J Clin Nutr* 1978; 31: 1660–1664.
84. *Jungers P, Chauveau Ph, Ployard F.* et al. Comparison of ketoacids and low-protein diet on advanced chronic renal failure progression. *Kidney Int* 1987; 32 (Suppl. 22): S67–S71.
85. *Kaysen G.* Hyperlipidemia of chronic renal failure. *Blood Purif* 1994; 12: 60–67.
86. *Kasiske B, Lakatna J, Ma J, Louis T.* A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 954–961.
87. *Keane W, Kasiske B, O'Donnell M.* Hyperlipidemia and the progression of renal disease. *Am J Clin Nutr* 1988; 47: 157–160.
88. *Keane W, Kasiske B, O'Donnell M.* Lipids and progressive glomerulosclerosis. *Am J Nephrol* 1988; 8: 261–281.

89. *Kenner Cb, Evan A, Bromgren Ph* et al. Effect of protein intake on renal function and structure in partially nephrectomized rats. *Kidney Int* 1985; 27: 739–750.
90. *King A, Levey A*. Dietary proteins and renal function. *JASN* 1993; 3: 1723–1737.
91. *Klabr S, Tripathy K*. Evaluation of renal function in malnutrition. *Arch Int Med* 1966; 118: 322–325.
92. *Klabr S, Levey A, Beck G* et al. The effects of dietary protein restriction and blood pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 1994; 330: 877–884.
93. *Kleinknecht C, Laounari D, Thorel D* et al. Protein diet and uremic toxicity: myth or reality? *Kidney Int* 1987; 32 (Suppl. 22): 62–66.
94. *Kopple J, Coburn J*. Metabolic studies of low-protein diets in uremia: I. Nitrogen and potassium. *Medicine* 1973; 52: 583–595.
95. *Kopple J, Swendseid M*. Protein and amino acid metabolism in uremic patients undergoing maintenance hemodialysis. *Kidney Int* 1975; 7: S64–S72.
96. *Kopple J, Montefon F, Sbaib J*. Effects of energy intake on nitrogen metabolism in nondialysed patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1986; 22: 48–53.
97. *Kopple J, Levey A, Greene T* et al. Effect of dietary protein restriction on nutritional status in the Modification of Diet in Renal Disease study. *Kidney Int* 1997; 52: 778–779.
98. *Kronenberg F, Utermann G, Dieplinger H*. Lipoprotein(a) in renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 1–25.
99. *Lafage MH, Combe Ch, Fournier A, Aparicio M*. Ketodiet, physiological calcium intake and native vitamin D improve renal osteodystrophy. *Kidney Int* 1992; 42: 1217–1225.
100. *Laouari D, Kleinknecht C, Habib R* et al. The roles of phosphorus deficiency and low-food intake in the preservation of renal function in uremic rats. *Experientia* 1982; 38 (6): 681–682.
101. *Laouari D, Kleinknecht C, Broyer M*. Utilisation des keto-analogues d'acides amines dans l'insuffisance rénale chronique. *Nephrologie* 1986; 7: 133–137.
102. *Laouari D, Rocchiccioli F, Dodu C* et al. Conversion of two branched-chain α -ketoanalogues in normal and uremic rats. *Kidney Int* 1987; 32 (Suppl. 22): S186–S190.
103. *Lim V, Kopple J*. Protein metabolism in patients with chronic renal failure. Role of uremia and dialysis. *Kidney Int* 2000; 58: 1–10.
104. *Lindenau K, Kokot F, Fröbling T*. Suppression of parathyroid hormone by therapy with a mixture of ketoanalogues/amino acids in hemodialysis patient. *Nephron* 1986; 43: 84–86.
105. *Lindenau K, Abendroth K, Kokot F* et al. Therapeutic effect of keto-acids on renal osteodystrophy. *Nephron* 1990; 55: 113–135.
106. *Locatelli F, Marselli D, Ponti R* et al. Effect of low-protein diet on the progression of adult dominant polycystic kidney disease. *Seminar on cystic renal disease*. Milano, 1989: 47–52.
107. *Locatelli F, Alberti D, Graziani G* et al. Prospective, randomised, multicentre trial of effect of protein restriction on progression of chronic renal insufficiency. *Lancet* 1991; 337: 1299–1304.
108. *Loschiavo C, Ferrari S, Panebianco R* et al. Effect of protein-restricted diet on serum lipids and atherosclerosis risk factors in patients with chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1988; 29: 113–118.
109. *Lucas PA, Brown RC, Woodhead JS* et al. 1,25-dihydroxycholecalciferol and parathyroid hormone in advanced chronic renal failure: effects of simultaneous protein and phosphorus restriction. *Clin Nephrol* 1986; 25: 7–10.
110. *Lucas Ph, Meadows J, Roberts D* et al. The risk and benefits of a low-protein-essential amino acid-keto acid diet. *Kidney Int* 1986; 29: 995–1003.
111. *Lumlertgul D, Bruke T, Gillum D* et al. Phosphate depletion arrests progression of chronic renal failure independent of protein intake. *Kidney Int* 1986; 29: 658–666.
112. *Maroni B*. Protein restriction and malnutrition in renal disease: fact of fiction? *Miner Electrolyte Metab* 1997; 23: 225–228.
113. *Maroni B, Staffeld C, Young V* et al. How is lean body mass conserved with the very low-protein regimen? *Miner Electrolyte Metab* 1996; 22: 54–57.
114. *Maroni B*. Impact of chronic renal failure on nitrogen metabolism. *Miner Electrolyte Metab* 1998; 24: 34–40.
115. *Maschio G, Oldriggi L, Tessitore N* et al. Effects of dietary protein and phosphorus restriction on the progression of early renal failure. *Kidney Int* 1982; 22: 371–376.
116. *Masud T, Young V, Charman T* et al. Adaptive responses to very low-protein diets: the first comparison of keto-acids to essential amino acids. *Kidney Int* 1994; 45: 1182–1192.
117. *Mauer S, Steffer M, Asar S* et al. The effects of Golblatt hypertension on the development of the glomerular lesions of diabetes mellitus in the rat. *Diabetes* 1978; 27: 738–744.
118. *May R, Hara Y, Kelly R* et al. Branched chain amino acid metabolism in rat muscle: Abnormal regulation in acidosis. *Am J Physiol* 1987; 252: E712–E718.
119. *Meisinger E, Strauch M*. Controlled trial of two keto-acid supplements on renal function, nutritional status and bone metabolism in uremic patients. *Kidney Int* 1987; 32 (Suppl. 22): S170–S173.
120. *Mitch W, Walsler M, Sapir D*. Nitrogen sparing induced by leucine compared with that induced by its keto-analogue, alpha-ketoisocaproate in fasting obese man. *J Clin Invest* 1981; 67: 553–562.
121. *Mitch W, Steinman T, Walsler M*. The effect of protein restriction plus ketoacids on progression of chronic renal failure. *Clin Res* 1983; 31: 437.
122. *Mitch W, Clark A*. Specificity of the effect of leucine and its metabolites on protein degradation in skeletal muscle. *Biochem J* 1984; 222: 579–586.
123. *Mitch W*. Dietary protein restriction and progressive renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 1997; 30 (2): 297–300.
124. *Monzani G, Bergego F, Ciuti R* et al. Lp(a) levels: effects of progressive chronic renal failure and dietary management. *J Nephrol* 1997; 10: 41–45.
125. *Nanra R, Kelson K*. Chronic renal failure (CRF) diet without amino acid (AA) supplements in progressive renal disease: a controlled trial. *Kidney Int* 1989; 35: 737.
126. *Nath K, Hostetter M, Hostetter T*. Ammonia-complement interaction in the pathogenesis progressive renal injury. *Kidney Int* 1989; 36 (Suppl. 27): S52–S54.
127. *Nelson P, Shankland S*. Therapeutics in renal disease: the road ahead for antiproliferative targets. *Nephron* 2006; 103: e6–e15.
128. NKF=K/DOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Chronic Renal Failure. *Am J Kidney Dis* 2000; 35 (Suppl. 2): S60–S61.
129. *Obrador G, Arora P, Kausz AT* et al. Pre-end stage disease care in the United States: a state of disrepair. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: S44–S54.
130. *Oldrizzi L, Rugiu C, Valvo E* et al. Progression of renal failure in patients with renal diseases of diverse etiology on protein-restricted diet. *Kidney Int* 1985; 27: 553–557.
131. *Paradoyaunakis N, Stefanides C, Patricarea A* et al. The effect of calcium carbonate administration on nitrogen metabolism in patients on hemodialysis. *Proc EDTA* 1985; 22: 83–87.
132. *Pedrin M, Levey A, Lau J* et al. The effect dietary restriction on the progression of diabetic and non-diabetic renal diseases: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996; 124: 627–632.
133. *Peuchant E, Delmas-Beauvieux M, Dubourg L* et al. Antioxidant effects of supplemented very low-protein diet in chronic renal failure. *Free Radical Biol Med* 1997; 22: 313–320.
134. *Prakash S, Pande D, Sharma S* et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy to ketodiet in predialytic chronic renal failure. *J Renal Nutr* 2004; 14: 86–96.
135. *Rose W*. Amino acid requirements in man. *Fed Proc* 1949; 8: 546–542.
136. *Rosman J, Meijer S, Sluiter W* et al. Prospective randomized trial of early dietary protein restriction in chronic renal failure. *Lancet* 1984; 2: 1291–1295.
137. *Rosman J, ter Wee P*. Relationship between proteinuria and response to low-protein diets early in chronic renal failure. *Blood Purif* 1989; 7: 52–57.
138. *Schaefer K, Herrath D, Asmus G* et al. The beneficial effect of ketoacids on serum phosphate and parathyroid hormone in patient with chronic uremia. *Clin Nephrol* 1988; 30 (2): 93–96.
139. *Schaefer K, Erley C, von Herrath D, Stein G*. Calcium salts of keto-acid as a new treatment strategy for uremic hyperphosphatemia. *Kidney Int* 1989; 36 (Suppl. 27): S136–S139.
140. *Seifart G, Ensminger A, Scholz R*. Increase in body mass during long term bicarbonate dialysis. *Kidney Int* 1987; 31 (Suppl. 22): S174–S177.
141. *Seyer-Hansen J, Gundersen H*. Renal hypertrophy in experimental diabetes: a morphometric study. *Diabetologia* 1980; 18: 501–505.
142. *Smadel J, Farr L*. The effect of diet on the pathological changes in rats with nephrotoxic nephritis. *Am J Physiol* 1939; 13: 199–221.
143. *Steffes M, Brown D, Maurer S*. Diabetic glomerulopathy following unilateral nephrectomy in the rat. *Diabetes* 1978; 27: 35–41.
144. *Teodoru C, Saifer A, Frankel H*. Conditioning factors influence evolution of experimental glomerulonephritis in rabbits. *Am J Physiol* 1954; 193: 457–460.

145. *Teplan V, Schüick O, Horanova M, Skibova J.* Effect of keto-acid-amino supplement on the metabolism and renal elimination of branched chain amino acids in patients with chronic renal insufficiency on low-protein diet. *Wien Klin Wschr* 2000; 112: 876–881.
146. *Teplan V, Schüick O, Votrula M.* et al. Metabolic effects of ketoacid-amino acid supplementation in patients with chronic renal insufficiency receiving a low-protein diet and recombinant human erythropoietin – randomized controlled trial. *Wien Klin Wschr* 2001; 113: 661–669.
147. *Tom K, Young V, Charman T.* et al. Long-term adaptive responses to low-protein diet in chronic renal failure. *Am J Physiol* 1995; 268: F668–F677.
148. *Traynor J, Simpson K, Geddes C.* et al. Early initiation of dialysis fails to prolong survival in patients with end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2125–2132.
149. *Trevino-Bessera A, Lopez J, Alanis L.* Ketoanalogues and a very low-protein diet diminish serum cholesterol in predialysis patients. *Dialysis and transplantation* 2002; 31: 25–26.
150. *Tungsanga K, Kang Ch, Walser M.* Utilisation of alpha-keto-isocaproate for protein synthesis in uremic rats. *Kidney Int* 1986; 30: 891–894.
151. *United States Renal Data System: The USRDS: Morbidity and Mortality Study Wave 2.* *Am J Kidney Dis* 1997; 30 (Suppl. 1): S67–S68.
152. *Venderly B, Chauveau P, Barthe N.* et al. Nutrition in hemodialysis patients previously on a supplemented very low-protein diet. *Kidney Int* 2003; 63: 1491–1498.
153. *Verberckmoes R, Van Rerterghem Y.* Can the effects of protein restriction on the progression of renal failure also be achieved by pharmacological means? *Blood Purif* 1989; 7: 58–60.
154. *Volhard F.* Die doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen (Bright'sche Krankheit). In: *Handbuch der inneren Medizin.* Berlin: Springer, 1918: 1149–1172.
155. *Walker W, Gimenez L, Téw W.* et al. Prevention of phosphate induced progression of experimental uremia by 3-phosphocitric acid. *Proc. 5th Int. Workshop «Phosphate and other Miner».* London, 1982: 157–166.
156. *Walser M, La France D, Ward L, Van Duym M.* Progression of chronic renal failure in patients given ketoacids following amino acid. *Kidney Int* 1987; 32: 123–128.
157. *Walser M.* Dietary proteins and their relationship to kidney disease. In: *Dietary proteins in health and disease* 1992: 168–178.
158. *Walser M.* Does prolonged protein restriction preceding dialysis lead to protein malnutrition at the onset of dialysis? *Kidney Int* 1993; 44: 1139–1144.
159. *Walser M, Hill S.* Can renal replacement be deferred by a supplemented very low-protein diet. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 110–116.
160. *Walser M, Mitch W, Maroni B.* et al. Should protein intake be restricted in predialysis patients? *Kidney Int* 1999; 55: 771–777.
161. *Walser M.* Is there a role for protein restriction in the treatment of chronic renal failure? *Blood Purif* 2000; 18: 304–312.
162. *Walter F, Addis T.* Organ work and organ weight. *J Exp Med* 1939; 69: 467–483.
163. *Williams B, Hattersley J, Layward E, Walls J.* Metabolic acidosis and skeletal muscle adaptation to low-protein diets in chronic uremia. *Kidney Int* 1991; 40: 779–786.
164. *Wiserman M, Bogneetti E, Dodds R.* et al. Changes in renal failure in response to protein restriction diet in type 1 (insulin dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1987; 30: 154–159.
165. *Yong G, Keogh J, Parsons F.* Plasma amino acids and protein levels in chronic renal failure and changes caused by oral supplementation of essential amino acid. *Clin Chim Acta* 1975; 61: 205–213.
166. *Yoshida Y, Fogo A, Ichicava I.* Glomerular hypertrophy has a great impact on glomerular sclerosis than adaptive hyperperfusion in remnant nephrons. *Kidney Int* 1988; 33: 327.
167. *Zakar G.* The effect of ketoacid supplement on the course of chronic renal failure and nutritional parameters in predialysis patients and patients on regular dialysis therapy: the Hungarian ketosteril cohort study. *Wien Klin Wschr* 2001; 113: S688–S694.
168. *Zatz R, Meyer T, Rennke H, Brenner B.* Predominance of hemodynamic rather than metabolic factors in the pathogenesis of diabetic glomerulopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 5963–5967.