

Modül 15.2

Kronik böbrek yetersizliğinde beslenme desteği

Pr Denis Fouque Renal Dept,
Centre Hospitalier Lyon Sud,
France

Çeviri: Oktay Demirkıran

Öğrenme hedefleri

- KBY deki hastalarda metabolic anormallikleri anlamak
- KBY de beslenme durumu bileşenlerini ve protein enerji tüketimi (PET)
- KBY de beslenme durumunu nasıl değerlendireceğini öğrenmek
- KBY de beslenme desteği amaçları ve diyet komponentleri hakkında farkındalık sağlamak
- KBY de PN ve EN nasıl düzenleneceğini öğrenmek

İçerik

1. Giriş
2. KBY de beslenmenin amacı
3. KBY de beslenme durumunun değerlendirilmesi
 - 3.1. Diyet alımı ve uyumunun değerlendirilmesi
 - 3.2. Antropometri
 - 3.2.1. Vücut ağırlığı
 - 3.2.2. Deri kıvrım kalınlığı ve kol kas çevresi
 - 3.3. Plazma proteinleri
 - 3.4. Diğer biyokimyasal belirteçler
 - 3.5. Bağışıklık fonksiyonu
 - 3.6. Azot dengesi
 - 3.7. Amino asitler
 - 3.8. Vücut kompozisyonu
4. KBY de protein enerji harcanması sıklığı
5. Protein enerji tüketiminin morbidite, mortalite ve yaşam kalitesine etkileri
 - 5.1. Protein enerji tüketiminin morbidite ve mortaliteye etkisi
 - 5.2. Protein enerji tüketiminin böbrek fonksiyonlarına etkisi
6. Protein enerji tüketiminden sorumlu mekanizmalar
 - 6.1. KBY de iki tip Protein enerji tüketimi
 - 6.2. Yetersiz besin alımından kaynaklanan protein enerji tüketimi
7. KBY de beslenmenin yönetimi
8. KBY hastalarında konservatif beslenme tedavisi (KBY 3-5)
 - 8.1. Düşük protein diyetleri
 - 8.1.1. Konvansiyonel düşük protein diyeti
 - 8.1.2. Çok düşük protein diyeti desteği
 - 8.2. Enerji gereksinimi

- 8.3. Diyetisyenin rolü
- 9. Böbrek yetersizliği gelişiminde beslenme tedavisinin olumlu etkileri
- 10.KBY de konservatif tedavide beslenme tedavisi rehberi
- 10.1. Proteinler ve enerji alımı
- 10.1.1. Grup 3 ve 5 için hassas beslenme gözetimi şarttır
- 10.2. Fosfat
- 10.3. Kalsiyum
- 10.4. Vitaminler
- 10.4.1. Suda eriyen vitaminler
- 10.4.2. Yağda eriyen vitaminler
- 10.5. Demir
- 10.6. Eser elememetler
- 11.KBY hastalarında parenteral nütrisyon (PN) ve enteral nütrisyon (EN) gereksinimleri
- 12.Özet
- 13.Kaynaklar

Anahtar mesajlar

- Beslenmenin izlenmesi ve monitörizasyonu KBY de uzun süreli prognozu etkiler
- Yetersiz nütrisyon desteği ve metabolik bozukluklar başlıca metabolik asidoz, hormonal dengesizlikler, kronik enflamasyon ve kısmen ağır proteinüride nütrientlerin kaybı protein enerji tüketiminin başlıca nedenleri olarak düşünülür
- Protein enerji malnütrisyonu (PEM) diğer nedenleri sosyal durum, fakirlik, dişlerde bozukluk ve sindirim bozukluğudur
- Protein enerji malnütrisyonu (PEM) ile vücut ağırlığı azalır ve vücut kitle indeksi 23 kg/m² altına düşer, kas kütlelerinde major kayıp olur, serum albumin ve transferrin düzeyleri düşer, bunlar KBY de mortalite ve morbiditeyi etkiler
- PEM, kronik enflamasyon ve metabolik bozukluklar (başlıca lipid, karbonhidrat ve mineral kemik hastalığı) atreosklerotik işlevleri artırabilir
- Orta derecede protein enerji malnütrisyonda spontan alım, diyet danışmanlığı ve nütrisyon desteğinde yetersizlik etkendir
- Ağır protein enerji malnütrisyonda diyet danışmanlığına ek olarak enteral nütrisyon kuvvetle önerilmektedir
- Ağır protein enerji malnütrisyonu olan hastalarda spontan alım 20 kcal/kg/gün altında olanlarda ya da stress durumunda olanlarda (örneğin ciddi enfeksiyon, cerrahi) günlük nütrisyon desteği gereklidir. Mümkün olduğu sürece enteral beslenme parenteral beslenmeye tercih edilmelidir.

1. Giriş

Böbrek yetersizliği olan hastalarda beslenme bozukluğu ve beslenmeye bağlı metabolik modifikasyonlar yıllardan beri çalışmalarda önem taşımaktadır. Üremik hastalar özellikle protein enerji malnütrisyonu etkilerine ve nütrisyon tedavisine duyarlıdır, hastalık yaşamın kalitesini, morbidite, mortaliteyi ve hastalığın ileleme hızını etkiler.

Klinik nütrisyonunda, böbrek hastalarında diyet tedavisi metabolik bozukluklarının çoğunun kontrolünü sağlar ve diğer tıbbi tedaviler gibi aynı klinik öneme sahiptir. Üremik sendrom protein enerji malnütrisyonuna yol açar. Nedenler tablo1. de

özetlenmiştir.

KBY de protein enerji malnütrisyonu nedenleri
- oral alımda azalma
- diyetle kısıtlama
- metabolik asidoz
- mikroenflamasyon
- hormonal bozukluklar (insulin, PTH, eritropoetin, leptin, vb)
- gastrointestinal hastalıklar

Tablo1. KBY de protein enerji malnütrisyon nedenleri

KBY hastalarında spesifik metabolik düzensizliklerde beslenme işlevi stratejisi:

- İnsülin direnci
- Anormal plazma lipid klirensi
- Metabolik asidoz
- Hipokalsemi ve hiperfosfatemi
- Sekonder hiperparatiroidi, üremik kemik hastalığı
- Vitamin D3 eksikliği
- Hiperkalsemi
- Böbrek anemisi
- Kronik enflamasyon
- Araya giren akut hastalık, asidoz ve enflamasyona bağlı protein katabolizması aktivasyonu

2. KBY de nütrisyonun amacı

Nütrisyon uygulamalarının başlıca amaçları:

1) Protein enerji malnütrisyonunu önlemek 2) metabolik bozuklukları azaltmak 3) böbrek hastalıklarının gelişimini önlemek

Beslenme rehberlerinde belirtildiği üzere böbrek yetersizliği komplike bir durum olup, böbrek hastalığı glomerular filtrasyonda azalma, üremik toksik ürünler ve böbrek fizyolojisinde bozulma gibi birçok klinik durumu içerir.

Erken ve ilerlemiş böbrek yetersizliğinde eşik değer, diyaliz tedavisine başlama zamanı tam olarak tanımlanmamıştır.

3. KBY de n trisy n durumunun değerlendirilmesi

Son zamanlarda gösterilmiştir ki diyaliz hastalarında protein enerji malnütrisyonunda korkulan komplikasyonlar kısmen yetersiz beslenme yönetimi nedeniyle ve diyaliz öncesinde protein ve /veya enerji eksikliği diyalize maln trisy n fazında girmelerine neden olmaktadır (1-7).

Bu nedenlerden dolayı, tüm KBY evrelerinde beslenme durumu dikkatle izlenmelidir. N trisy n bozuklukları klinik olarak belirgin hale gelmeden önce saptanmalı ve tam olarak tanımlanmalıdır. Tüm beslenme durumu hakkında güvenilir bilgi veren tek bir parameter yoktur. Bundan dolayı, beslenme durumunun değerlendirilmesi tüm vücut kompartmanları ve fonksiyonlarını içermelidir. Diyet alımı ve uyumu, antropometrik ölçümler, biyokimyasal belirteçler, serum ve hücre ilişkili immün yanıtlar ve daha ayrıntılı olarak vücut kompartmanlarının durumu birlikte değerlendirilmelidir. Subjektif global değerlendirme (8,9) ya da diğer combine n trisy n indeksleri (10,11), uygun kullanılırlarsa üremik hastalarda n trisy n durumunu değerlendirmede yararlı gereçlerdir.

3.1. Diyet alımının ve uyumunun değerlendirilmesi

Bu aşama tüm üremik hastalarda hayati derecede önemlidir. Total enerji alımı ve enerji kaynaklarının (lipid ve karbonhidrat) dağılımını belirlemede basit bir yol olmadığından, doğrudan deneyimli (diyet görüşmeleri ve üç gün geri arama ya da yiyecek günlükleri) diyet bir diyetisyen tarafından değerlendirilmesi önerilir (12-14). Karşıt olarak protein ve fosfor alımı ölçümünde objektif yöntemler iyi belirlenmiştir. Üre azotu görünümü, "protein katabolizma hızı", üre azotunun idrarla atılımı ve kan üre düzeyleri stabil üremik hastalarda protein alımı ile doğrudan bağlantılıdır. Fosfat ri, günlük fosfat alımı ile ilgilidir fakat fosfat absorpsiyonu, oral bağlayıcıların kullanımı, vitamin D eksikliği düzeyi ve hiperparatiroidizime bağlı olarak ilişki azdır (11,15,16).

3.2. Antropometri

Bu  l  mler beslenmeye bağlı olmayan çeşitli faktörlerden etkilenebilir.

3.2.1. Vücut ağırlığı. Ciddi ikilemler beslenme indeksi olarak değerlendiimesini engler, örneğin a)ulusal ya da bölgesel standartlarda yetersizlik b)total vücut suyuna bağımlılık. Bununla beraber vücut ağırlığı ve zamana bağlı değişiklikler zorunludur ve yararlıdır.

3.2.2. Deri kıvrım kalınlığı ve kas  evresi: Eğer  dem ve vücut suyunda önemli değişiklikler yoksa, cilt kıvrım kalınlığı total vücut yağı ile ilişklidir (13,18-21). Tekrarlanabilir bilgiler birçok yerden ölçümlerle en iyi şeklide verilir. Kol kas çevresi ölçümü total vücut protein ve vücut kitlesi için güvenilir bir indekstir. Sadece büyük değişiklikler ayrılabilir ve sonuçlar aşırı hidrasyon ile etklenir.

3.3. Plazma Proteinleri

Plazma proteinleri başlıca karaciğerden protein sentezini gösterir. Serum albumin düzeyi son zamanlarda kronik  remide prognostik indeks olarak tanımlanmıştır (1,22-25). Bununla beraber plazmadaki albumin konsantrasyonu ekstrakorporeal kayıplar, sıvı retansiyonu, damar permeabilitesi ve hipertabolizma (negative akut faz protein) ile etkilenir. Serum transferrin; kısa yarı ömrüne (9 gün) bağlı olarak protein enerji malnütrisyonu,; demir durumu,

enfeksiyon ve enflamasyonun etkisi duyarlı bir belirteçtir, bunula beraber düzeyi nütrisyon durumundan bağımsızdır. Yarı ömrü kısa proteinler (retinol bağlayıcı protein, prealbumin) kısa süreli beslenme durumu değişikliklerini değerlendirmede yararlı olabilir, ne yazık ki düşük molekül ağırlığından dolayı böbrekler tarafından süzülür, bundan dolayı diyaliz uygulanmayan böbrek yetersizliğinde değeri düşüktür. Kolinesteraz, fibronektin ve IGF-1 beslenme durumunu değerlendirmede yararlıdır ama rutin olarak izlenmezler (26-29).

3.4. Diğer Biyokimyasal Belirteçler

Plazma kreatinini kas kütlesine bağlıdır ve diyalizin idamesi ile birliktedir. Bununla beraber stabil üremik hastalarda kreatinin/boy indeksinin değeri tubuler ve barsak atılımı dolayısıyla azalmaktadır. Plazma üre, potasyum ve fosfat düzeyleri diyet alımı ve/veya aktüel protein durumunun belirleyicileridir. İdrarda 3-metilhistidin (3-MH) kas kütlesi ve proteinin katabolizma hızı (bazı çalışmacılar farklı proteinlerde farklı 3- MH döngüsü bulmuşlardır) ile koreledir. Üremide ekskresyon oranlarının azalması dolayısıyla yararı sınırlıdır.

3.5. İmmun fonksiyon

İmmun sistem böbrek yetersizliğinde sıklıkla bozulur, fakat toksisite, ilaçlar, PEM ve diğer eksikliklerin önemi bilinmemektedir. C3, C3a, Clq üremik hastalarda azalır ve total lenfosit sayısı genellikle düşüktür. PMN metabolizması ve fonksiyonları da azalır.

3.6. Azot dengesi

Azot dengesi (dışkı ile azot atılımı dahil) çalışmaları geleneksel olarak protein alımı yeterliliğini değerlendirmede kullanılır, ancak azot dengesi, diğer nütrientelerin (enerji) miktarına da duyarlıdır (8). Eğer doğru kullanılırsa azot dengesi çalışmaları çok kesin ve beliryecedir, fakat azot kaybı ya da kazanımı hakkında bilgi vermez. Ek olarak, ürenik hastalar gibi iyi beslenmemiş toplumlarda, azot dengesine daha az protein ile ulaşılabilir ya da vücut proteinleri havuzunda azalma ve bundan dolayı nütrisyon yeterliliğinde iyi bir kriter olmayabilir (18,30-35).

3.7. Amino asitler

Böbrek yetersizliğindeki hastalarda amino asit konsantrasyonlarında azalma doğrudan üremiye ya da beslenme bozuklukları ve eksikliklerine bağlıdır. Benzer anomaliler modifiye amino asit formülleri ile düzeltilebilirler.

3.8. Vücut kompozisyonu

Günümüz teknolojilerinin gelişen kompleks yapısı vücut kompozisyonlarının ölçümünde daha fazla kesinlik sağlamaktadır. Vücut empedansı, total vücut suyu, hücre içi sıvısı ve vücut kitlesi ya da dual enerji X ray absorbmometri ile kemik ve yumuşak doku değerlendirmesi yaygın olarak kullanılmaktadır. Diğer karmaşık aletler total vücut potasyum ya da azot ya da diğer elementlerin belirlenmesi ile vücut kompozisyonu ölçümü ve beslenme girişimlerinin etkinliğini belirlemede en iyi bilgiyi verir, ancak nadiren bulunabilmektedirler.

Beslenme durumunu değerlendirmede metodolojide iki seviye önerisi:

1) Basit düzey, şu maddelerin klinik gerekçeleri:

- Diyet öyküsü, tahmini protein alımı (üre azot görünümü, protein katabolik hızı, vb)
- Antropometri: ağırlık (VKI. Ideal vücut ağırlığı, rölatif vücut ağırlığı, genel vücut ağırlığı, kuru vücut ağırlığı), kol kas çevresi ve yağ bölgeleri
- Viseral proteinler: yarı ömürleri ile ilişkili (albumin, transferrin); düşük molekül ağırlıklı proteinler düşük değerdedir.
- Serumda kreatinin, üre, potasyum, fosfat, kolesterol. İdrarda üre, kreatinin, fosfat atılımı
- Lenfosit sayısı, kompleman protein konsantrasyonu

2) Daha karmaşık düzey, bilimsel çalışma için, şunları içerir:

- Azot dengesi çalışmaları, eğer iyi kurgulanmışsa, azot gereksinimini belirlemede ve dengelemede en değerli yöntemdir.
- BIA kolay, kesin ve tekrarlanabilir vücut suyu, yağ kütlesi, serbest yağ ölçümü. DEXA kemik ve yağda, vücut kitlesinde ölçümü sağlar
- Nötron aktivasyonu moleküler düzeyde vücut kompozisyonunda modifikasyonlarını ölçmede en güvenilir olandır (36-42)
- Hücre içi metabolik olayların anlaşılmasında en iyi yol tek bir dokuya (örneğin kas biyopsisi) doğrudan erişim (31), NMR çalışmaları, izotoplar (radyoaktif ya da stabil) ile total vücut ya da organ/doku protein çalışmaları ve amono asid sentezi, parçalanma ve oksidasyon ya da diğer substratların metabolizması çalışmaları ile sağlanır.
- İmmünolojik ve kas fonksiyonları

4. Kronik böbrek yetersizliğinde (KBY) PEM sıklığı

Konservatif tedavi uygulanan KBY de de kayıplar ve PEM ile ilgili kanıtlar vardır (43-46). Yıllar önce Bajardi (47) KBY de ileri böbrek hastalığında HD tedavisi başlangıcında PEM sıklığını %40 bulmuştur. Kontrolsüz KBY hastalarının sıklığını fazla (%30) olması nedeniyle PEM sıklığı halen yüksektir. PEM nun bulguları HD tedavisinin başlangıcında %10-70, CAPD de %18-51 oranlarında gözlenir (48-53).

Klinik olarak iyi beslenmiş görünen KBY hastalarının iskelet kaslarında protein metabolizmasında ciddi bozulmalar görülür (11,16). Fakat ne yazık ki, ölçülen nütrisyon parametreleri ile kas kütlesi arasında direkt ilişki yoktur (41,42,54,55). Üremik hastalarda PEM özellikleri değişkendir, farklı vücut kompartmanlarının etkilenmesinde büyük farklılıklar tanımlanmıştır (18), vücut yağ depoları ve viseral proteinler en sık etkilenenlerdir. Diğer yandan, obez KBY hastalarında kısmen kronik enflamasyon nedeniyle malnütrisyon olmaktadır (2, 56-60).

PEM erken tanısında sıklıkla daha karmaşık yöntemler gerekmektedir. Kronik böbrek yetersizliğinin erken döneminde beslenme durumunda subklinik değişiklikler sadece hücre düzeyinde görülür (19). Total vücut potasyumunun ölçümü ile vücut hücre kütlesinin ölçümü HD başlangıcında %10, CAPD başlangıcında %6 azalmayı gösterir (34, 53, 55,61).

5. PEM un morbidite, mortalite ve yaşam kalitesi üzerine etkileri

5.1. PEM morbidite ve mortaliteye etkisi

Kronik böbrek yetersizliğinde PEM kötü klinik sonuç ve mortalite ile birlikte. Ne yazık ki, PEM mekanizması çok faktörlüdür ve nütrisyonu bağlı morbidite ve mortalitenin kesin nedenini anlamak güçtür. Örneğin, düşük beslenme desteği

ya da kronik enflamasyona bağılı olarak serum albumin düşük olan hastalarda yaşam yüksek albumin düzeyi olanlara göre daha düşüktür (1).

Bununla beraber, bu korelasyon bir neden ilişkisini göstermez, çünkü hipoalbuminemi beslenmeye bağılı olmayan hastalıklarda görülebilir. Albumin <30g/L kötü prognoz ile birliktedir. Albumin yanında, diğer nütrisyon değişkenleri (antropometri, vücut ağırlığı, transferrin, lenfosit sayısı, plazma amino asitleri, serum kreatinin, vb) mortalite ile ilişkilidir (1,22,27,29,32), PEM de morbidite ve mortaliteyi en fazla artıran bağışıklık sisteminin bozukluğu olup, serum albumin ve hücresel immune yanıt azalarak enfeksiyon komplikasyonları artar.

5.2. Böbrek fonksiyonlarına PEM in etkisi

Metabolik etkileri ve sağ kalım etkisi yanında PEM in kendisinin böbrek fonksiyonları (sıklıkla metabolik asidoz ile birlikte) üzerine olumsuz etkileri vardır; böbreklerin asid eliminasyonu ve tuz yüklenmesini önleme yeteneğini azaltır, böbrek kan akımı, GFR ve idrar konsatrasyonu kapasitesi azalır.

6. PEM den sorumlu mekanizmalar

6.1. KBY de iki tip PEM

Böbrek yetersizliğinde PEM çok faktörlüdür. Başlıca nedenler yetersiz diyet alımı (anoreksi, kusma, disfaji, protein, tuz ve su intoleransı ya da aşırı diyet alımı), anormal lipid ve karbonhidrat metabolizması, aminoasid dengesizliği, anormal hormonal yanıtlar, nutrientlerin kaybı ve metabolik asidoz (PEM tip 1, Stenkeviel'e göre).

Birçok komplike KBY hastasında, PEM başlıca nedeni kronik enflamasyondur (tip 2 PEM). Tedavi seçeneği enflamasyonu azaltma ya da ortadan kaldırmaya yönelik olmalıdır. KBY de kronik enflamasyon olayının altta yatan sistemik hastalığın komponenti olduğu ve nefrotik sendromunun ağır formu olan hastalar vardır. Tekrarlayarak onaylanmıştır ki, en tüketici işlev ciddi metaboik asidozdur (7,44,45,46,61,62).

6.2. PEM den yetersiz nütrient alımına

KBY hastalarında nütrisyon gereksinimi ile alımı arasında dengesizlik gelişebilir. Düşük enerji alımı, yeterli nütrisyon önerisine (35 kcal/kg/gün) karşın hastaların büyük bir kısmı önerilenden daha az yemektedir (örneğin 25-30 kcal/gün) (11,22,23). Düşük protein önerisine uyum ve genel olarak kompozisyonu azaltılmış diyet sıklıkla yetersizdir. Preüremik dönem ve metanolik bozukluklarda (metabolik asidoz ve böbrek anemisi) spontan olarak protein alımı azalır ve bundan kaçınmanın adımları izlenmelidir (18,23,33,54,63,64).

PEMi değerlendirmede metabolik asidozun (MA) anahtar rolü açıkça gösterilmiştir: MA protein yıkımı ve amino asid oksidasyonunda başlıca mediyatördür (25), proteoliz ağırlığı ile birliktedir. MA da, BCKA dehidrogenaz aktivitesinde olduğu gibi kortizol artar. Hücre içi valin doğrudan kan pH' sına bağılıdır. Asidoz ubikuitin ilişkili proreolizi ve ubikutin için m-RNA ve proteazomları uyarır (26). MA insulin aktivitesini ve glukoz kullanımı azaltır ve düzeltilmesi ile azot dengesi artar ve idrar 3-MH/kreatinin oranı düşer (34,6164,65) .

7. KBY de beslenme desteği

Onlarca yıldan bu yana diyaliz uygulanmayan KBY hastalarının tedavisinde protein kısıtlaması temel olmuştur. Kronik diyaliz mümkün olana dek geri

dönüşümsüz üremide tek tedavi idi. Bu temeller halen değişmeden korunmaktadır. Üre birikimi, diğer azot atık ürünleri, fosfat ve potasyum, metabolik asidoz protein alımı azaltılarak azaltılmaktadır, yorgunluk, anoreksi ve kaşıntı gibi üremik bulgular daha iyi kontrol edilmektedir. Uzun süreli uygunsuz protein kısıtlanan olgularda (3-6 haftadan uzun ve protein alımı 0,6-0,8 g/kg ideal vücut ağırlığı altında) PEM gelişebilir.

KBY hastalarının nütrisyon tedavisinde bir gerçek olarak PEM ileri KBY (evre 4-5) de çok nedenli bir komplikasyon olup, besin alımı kontrolü dışında PEM' in altta yatan nedenleri olarak asidoz ve hiperparatiroidizmin tedavisi en iyi yoldur ve diyaliz tedavisinin başarısını artırır (üre Kt/V ye bağlı olarak).

Üremik hastalarda en iyi beslenme tedavisinde amaç, optimal vücut kompozisyonunun en iyi rehabilitasyon ve hayatın kalitesi (Subjektif Global Değerlendirme – SGD) için korunmasıdır.

8. KBY hastalarında (KBY3-5) tutucu beslenme tedavisi

8.1. Düşük Proteinli Diyet

8.1.1 Tutucu düşük protein diyet

Proteinüri 1.5 g / gün aşmayan kronik böbrek hastaları için asgari protein gereksinimi 0.6-0.8 g/ ideal vücut ağırlığı (IVA) / gündür Bu alım normal sağlıklı bireylerin gereksinimine eşittir. proteinüri, 1.5 g / gün aşarsa, eşit miktarda protein ilave edilmelidir (33, 66-70).

0.6-0.8g / kg IVA / gün ile tedavi edilen tüm KBY hastalar dikkatle takip edilmelidir ve beslenme durumu düzenli olarak değerlendirilmelidir. Bu miktar, normal stabil klinik koşullarda güvenli olarak kabul edilir: azot dengesi ve vücut kompozisyonu korunabilir. Serum üre düzeyleri kolayca 25 mmol / l (70 mg / dl) altında korunabilir.

Protein alımı ideal vücut ağırlığına göre hesaplanmalıdır. Diyetle alınan proteinlerin %50-75i esansiyel amino asit alımı için yeterli yüksek biyolojik değerlilikte olmalıdır. Asidoza ve sıvı elektrolit bozukluklarına dikkat edilmelidir.

Diyetle alınan protein ve fosfat miktarı kolaylıkla 800mg / gün olarak düşürülebilir. Metabolik olarak stabil olmayan hastalarda protein alımı serum albümin seviyesine göre ayarlanmalıdır. Serum albumin 35 g/l altındaysa nutrisyonel destek gerekir. Bazı olgularda ketoamin asitlerle desteklenmesi yardımcı olabilir (71-74).

8.1.2. Çok düşük proteinli diyet (ÇDPD) desteği

Daha ileri kronik böbrek hastalarında düşük protein diyet desteği ketoamino asitlerle desteklenmelidir. 0.30g protein /kg/ gün + KA (ESPEN Uzlaşısına göre) ya da 0.3-0.4 g/kg/gün +KA Uluslararası Böbrek Derneğine göre (3).

Böyle bir diyetin yararları;

- 1) Azot dengesi stabil olan hastalarda toplam protein ve amino asit alımı 0.7 g/kg/günü geçmemesi esansiyel aminoasitlerin keto ve hidroksi formlarının verilmesi sayesinde serum üre seviyelerini düşürmektedir
- 2) Yiyecek çeşitliliğinin artmasıyla diyetle uyum artmaktadır
- 3) Yeterli enerji alımı sağlandığında nötr azot dengesi ve iyi bir nutrisyonel durum sağlanabilir

Çok düşük proteinli diyetle keto ya da hidroksi asitler lösin, izolösin, valin, metyonin fenillalanin + tirozin, treonin, lisin, histidin eklenebilir. Bunların dışında

daha iyi üre üretimi kontrolü azot dengesi hiperfosfateminin iyileştirilmesi hipokalsemi metabolik asidoz ve glukoz metabolizmasının daha iyi kontrol edildiği belirtilmiştir (14,75,76,77).

8.2. Enerji gereksinimleri

Kronik böbrek hastalarında düşük protein ve çok düşük protein diyetlerinin nutrisyonel yeterliliğini belirlemedeki önemli rol uygun enerji alımına bağlıdır. Ayrıca fizyolojik şartlarda minimal protein alımının optimal kullanımı iyi bir enerji kaynağına ihtiyaç duyar. 35-45kcal /kg /gün aralığındaki yüksek enerji alımının düşük protein diyetin (0.6 g/kg/gün) uygulanan prediyaliz hastalarında daha iyi azot dengesi vücut ağırlığında artış ve vücut kompozisyonunda iyileşmeyle ilişkili olduğu açıkça gösterilmiştir. Diğer taraftan kronik böbrek hastalarının enerji gereksinimleri azalmamıştır. Bu nedenlerden dolayı düşük enerji alımı sıklıkla anormal vücut kompozisyonu ve PEM ana nedeni olarak tanımlanmıştır. Bu hastaların enerji gereksinimleri normal popülasyonla aynıdır. Bireysel gereksinimler (ciddi PEM ya da aşırı kilolu /obez) adapte edilerek (+/- %20) 35 kcl /kg VA/ gün önerilmektedir.

Genel popülasyon için yapılan öneriler kronik böbrek hastaları için de geçerlidir. Enerjinin %30 ya da daha azının yağlardan alınması toplam kalorisinin % 10'unu doymuş yağlardan oluşması kolesterol 300mg/ gün basit şekerlerin % 10 dan az olması tüm üremik hastalar için ideal bir hedeftir. Ciddi dislipidemi varlığında ileri düzenlemeler gerekmektedir.

8.3. Diyetisyenin rolü

Genel kural olarak başarılı bir gıda tedavisi eğitilmiş bir doktor ve yetenekli bir diyetisyen arası yakın bir işbirliği gerektirir. Hasta ve hastaların ailelerin eğitimi de gereklidir. Diyet tedavilerinin kısıtlılıklarını tanımak nutrisyonel yetersizlikler gelişmesi ve terminal üremik semptomların sık ve aniden ortaya çıkması hızlı diyaliz başlanmasını gerektirir.

Sonuç

1) Yakın takip edilen düşük protein diyetleri böbrek yetmezliğinde üreminin erken evresinde ucuz ve güvenli bir tedavi sağlar. Tedavi nutrisyonel durumu korumada yetersiz kaldığında ya da tehdit etmeye başladığında destek tedavi yetersiz kalırsa gecikmeden diyalize başlanmalıdır.

2) Nutrisyonel durumun ölçümü ve nutrisyonel alımın sıkı monitorizasyonu gereklidir.

9. Böbrek yetersizliğinin progresyonunda nutrisyonel tedavinin olumlu etkisi

Düşük protein diyeti ya da takviye çok düşük protein diyeti bazı üremik metabolik bozuklukların yönetiminde beslenme yeterliliği ve etkinliği iyi bilinmektedir. Aksine kronik böbrek hastalarında konservatif tedavi sırasında protein kısıtlamanın böbrek yetersizliğinin ilerlemesinin yavaşlatmasının mümkün olup olmadığı tespit edilememiştir. Bunun birçok sebepleri vardır: Heterojen popülasyonlar, farklı böbrek hastalıkları, diyetle düşük uyum, progresyon ölçümü zorlukları, beslenme yetersizliğinde farklı sonuçlanım noktaları, progresyondan sorumlu diğer faktörler, farklı diyet seçenekleri (protein kalitesi, enerji desteği tipi).

GFR >60 ml/min olan ve ilerleyici renal yetersizliği olan hastaların protein kısıtlama tedavisinden fayda görmesi halen net değildir.

Bazı deneysel çalışmalara göre düşük protein diyeti mikroalbuminuri ve diyabetik nefropatideki proteinuriyi azaltmaktadır. Bu yararlı etki erken evre böbrek yetersizliği hastalarında ileri evre böbrek yetersizliği hastalarına göre daha belirgindir. Daha ciddi böbrek hasarı olan (ağır proteinüri, daha ileri böbrek yetersizliği) hastalarda sonuçlar daha az belirsiz olmakla birlikte (65,77,82-85) diğer faktörler nefropatinin ilerlemesinde rol oynar:

- Hipertansiyon
- Hiperlipoproteinemi
- Hiperglisemi
- Kalsiyum ve fosfor metabolik bozuklukları

Diyetle alınan fosfatın rolü proteinlerden bağımsız olabilir ve anormal hücre içi kalsiyum metabolizması ile olabılır. Düşük günlük fosfor alımı genellikle çok düşük protein diyeti +KA uyumlu hastalarda görülür ve bu iki değerlikli iyon metabolizması ve PTH fonksiyonunda ve hiperparatiroidide gelişme sağlar. Hiperparatiroidizm hücrel kalsiyum toksisitesinden sorumlu olabilir (86-91).

Sonuç

Bazı kanıtlar protein kısıtlamanın böbrek fonksiyon bozukluklarında yararlı etkilerinin olduğunu göstermektedir. Düşük protein diyeti başlama kararını tespit etmek güçtür. Kronik böbrek hastalarının son fazlarında nutrisyonel durumlarının bozulması diyaliz başlamak için bir neden olabilir. Diğer birçok faktörler progresyon için önemli olabilir. Proteinüri, nefropati tipi, hipertansiyon ve genetik faktörler başlıca rol oynar.

10. KBY de konservatif nütrisyon tedavisinde rehberler

10.1. Proteinler ve Enerji Alımı

Tablo 1

eGFR, düşünülen günlük protein desteği, Keto/Amino asitler

Evre	eGFR /ml/dak/1,73 m2)	Günlük protein desteği	Keto/aminoasitler
1	≥90	Normal protein alımı (RDA: 0.8 g protein/kg vücut ağırlığı/gün)	Gerekli değil
2	60-89	Normal protein alımı (RDA: 0.8 g protein/kg vücut ağırlığı/gün)	Gerekli değil
3	30-59 a.45-59 (serum kreatinin artışı ile)	Normal protein alımı (RDA: 0.8 g protein/kg vücut ağırlığı/gün)	
	b. 30-44 (serum kreatinin artışı ile)	Protein kısıtlaması (0.6/0.7 g protein/kg vücut ağırlığı/gün)	Opsiyonel: 1 tablet/ 5 kg vücut ağırlığı/gün (diyetteki proteinin biyolojik değerine göre)
4	15-29 (serum kreatininde artış ile)	Protein kısıtlaması 1. 0.6 protein/kg vücut ağırlığı/gün	Opsiyonel: 1 tablet/ 5 kg vücut ağırlığı/gün (diyetteki proteinin biyolojik değerine göre)

			göre)
		2. 0.3-0.4 protein/kg vücut ağırlığı/gün	2. 1 tablet/ 5 kg vücut ağırlığı/gün
5	<10-15 (diyalizde olmayan)	Protein kısıtlaması 1. 0.6 protein/kg vücut ağırlığı/gün	Opsiyonel: 1 tablet/ 5 kg vücut ağırlığı/gün (diyetteki proteinin biyolojik değerine göre)
		2. 0.3-0.4 protein/kg vücut ağırlığı/gün	2. 1 tablet/ 5 kg vücut ağırlığı/gün

eGFR: tahmini glomerular filtrasyon hızı, RDA:önerilen günlük alım

Enerji alımı: 35 kcal/kg dek, obez hastalarda enerji kısıtlaması 25-30 kcal/kg
İVA/gün

Aparicio et al. Journal of Renal Nutrition, Vol 22, No 2S (March), 2012: pp S22-
S24

10.1.1. Grup 3 ve 5 için sıkı beslenme denetimi zorunludur

Hayvansal proteinler düşük proteinli diyetlerin biyolojik değerini artırmak için gereklidir. KA + Çok düşük proteinli diyetlerde KA desteği olduğundan daha çok bitkisel proteinler verilebilir. Vejeteryan düşük proteinli diyetlerin uzun vadeli beslenme yeterliliği kanıtlanmış değildir.

Vücut ağırlığı +/-%10 İVA olan en aktif hastalar 35kcal/ gün ihtiyaç duyarlar. Kilolu (>120% iva) ya da kötü beslenen hastalarda günlük enerji alımının ayarlanması gerekebilir, lipid ve karbonhidrat için lif kompleks karbonhidratlar ve doymamış yağ asitleri vurgulanarak normal yüzdelik dağılım önerilir (%30 ve %55-60). Eğer hipertrigliseridemi mevcutsa basit şekerler ve etanolden kaçınmak gerekir. Eğer hipertrigliseridemi mevcutsa günlük diyetle alınan kolesterol <300mg ya da 200mg/ gün doymuş yağ asidi %<10 tekli doymamış yağ asidi >%10 olmalıdır. Kötü beslenmiş hastalarda eğer anoreksi yüksek enerji alımını engellerse destek ürünler verilebilir.

10.2. Fosfat

Düşük fosfat alımı fosfattan zengin hayvansal gıdaların (süt ve süt ürünleri, yumurta, et) diyetten çıkarılmasıyla sağlanabilir. Fosfat içeriklerine göre sebzeler de seçilebilir, yiyecekler (et, balık ve sebze) bol miktarda suda kaynatılarak fosfat elimine edilebilir. Bu tavsiyelere uyulursa fosfat alımı 5-10mg/kg/ gün' e düşürülebilir (70,74,92). İşlenmiş gıdalar ve içeceklerdeki fosfat katkılarına da dikkat edilmelidir.

10.3. Kalsiyum

Düşük protein düşük fosfat diyetleri düşük süt ve süt ürünleri tüketimine bağlı olarak düşük kalsiyum içerir .Vejeteryan diyetler Düşük intestinal absorbsiyona bağlı olarak kalsiyum eksikliği riskine neden olmaktadır. Günlük 1.5-2 gr kalsiyum alımı için kalsiyum takviyesi önerilmektedir. Böylece sekonder hiperparatiroidizmin metabolik ve klinik sonuçlarının önlenmesinde etkili olur

(66,92).

Kalsiyum bikarbonat diğer tuzlardan daha fazla kalsiyum içeriğine sahiptir ve asidoz kontrolünde etkilidir. Kalsiyum tuzu takviyeleri esansiyel aminoasitlerin keto analogları büyük miktarda kalsiyum sağlarlar. Bu kalsiyum takviyeleri bazen hiperkalsemiye yol açabilirler.

10.4. Vitaminler

10.4.1. Suda çözünen vitaminler

Düşük proteinli yada çok düşük proteinli diyetler uzun vadede suda çözünen vitamin eksikliğine neden olabilir. 6 ay boyunca 0.6g /kg/ gün protein diyetinde riboflavin (B2) düşüklüğü ve minör derecede tiyamin (B1) düşüklüğü tespit edildi. Fonksiyonel testler daha ileri derecede artan piridoksin eksikliği gösterdiler. Bu yüzden prediyaliz hastalarında 5mg/ gün piridoksin takviyesi önerilmektedir. Siyanokobalamin (B12) seviyeleri kronik böbrek hastalarında normaldir. Bu yüzden eksikliği için özel sebepler olmadığı takdirde B12 ya da folik asit takviyesi gerekmemektedir. Askorbik asit genellikle konservatif ve dializ tedavisi alan kronik böbrek hastalarında düşüktür. Tüm üremik hastalarda 100mg /gün takviye önerilmektedir. Daha yüksek miktarlar sekonder oksalozis nedeniyle tavsiye edilmemektedir (93-96).

Genel kural olarak KA+EAA destekli ÇDPD ile tedavi edilen hastalar sistematik olarak suda eriyen vitaminler desteklenmelidir. Uzun süreli vejeteryan diyet (örneğin nefrotik sendrom) uygulanan hastalarda da suda eriyen vitamin eksikliği gelişmesi riski vardır.

10.4.2. Yağda eriyen vitaminler

A vitamininin plazma düzeyi doğrudan serum kreatinini ile doğrudan ilişkili olduğundan KBY' de sıklıkla yüksektir, ancak taşıyıcı proteinlerin yüksek seviyelerinden dolayı hipervitaminozun bulguları belirgin değildir. Yağda eriyen A, E ve K vitaminlerinin desteği önerilmemektedir. GFR nin düşüşü ile D vitaminin aktif metabolitinin eksikliği artarak gelişir, hiperparatiroidizm bulguları ve osteodistrofi görülür. Bu nedenle uzun süreli oral 1-25 (OH)₂ D3 desteği önerilmektedir. Başlangıç dozu 0,25 mcg/gün hipokalsemi optimal derecede düzeltilene dek 1mcg/gün dozuna kadar artırılabilir. Özellikle kalsiyum karbonat desteği yapılan olgularda hiperkalsemiden kaçınmak için plazma kalsiyum düzeyleri monitörize edilmelidir (93,97).

10.5. Demir

Demir gereksinimi belirlemede plazma ferritinin düzeyi transferrin ve demir değerinden daha iyidir (9). Prediyaliz hastalarında demir gereksinimi nadir olmakla birlikte, uzun dönem vejeteryan diyet alınlarda ve ÇDPD' ni KA ve/veya EEA ile birlikte alan hastalarda destek gerekli olabilir. Diyaliz hastalarında artmış kan kayıpları nedeniyle demir eksikliği sıklığı daha yüksektir.

Fosfat bağlayıcıları demir emilimini azaltır ve sonuç olarak ayrı alınmalıdır. EPO tedavisi sırasında eritropoetin etkisinin daha iyi olması için demir desteği gerekli olabilir. Diğer yandan kan transfüzyonları ve azalmış eritrosit ömrü aşırı demir yüküne neden olabilir.

10.6. Eser Elementler

Makroelementlerin alımı ve diyetteki yeterliliği suboptimal ise eser elementlerde bazı eksiklikler gelişmesi riski vardır. Ancak KBY hastalarında eser elementlerin sürekli desteklenmesi önerilmez (68).

Çinko eksikliği tat almada azalma, görme keskinliğinde bozulma, anoreksi, yara iyileşmesinde gecikme, seksüel disfonksiyon, polimorfnüveli lökotaksiste bozulma gibi bazı üremik semptomları kötüleştirebilir (18). Böbrek yetersizliği hastalarında çinko eksikliği, intestinal absorpsiyondaki bozulma, tübüler transportta bozulma ve ağır proteinüri ile idrardan kayıp ya da taşıyıcı proteinlerin azalmasına bağlı olabilir.

Selenyum, oksidatif hasara karşı hücreleri koruyan glutatyon peroksidazın aktivitesi ile kuvvetli bir şekilde ilişkilidir. KBY de düşük selenyum düzeylerinde kardiyovasküler komplikasyonlar saptanmıştır. Çinko ve selenyum eksiklerinin her ikisi de kronik olarak düşük protein alımı ya da azalmış plazma taşıyıcı proteinlerde azalmaya bağlı olabilir ve protein alımının artırılması ya da bu taşıyıcı proteinlerin düşük seviyelerinin yükseltilmesi ile düzeltilebilir.

Bakır: KBY de hiperbakiremi görülür, ama üremik hastaların klinik bulgularının hiçbirisi yüksek bakır seviyesine dayandırılmaz (95, 98, 99, 100).

Güncel uygulamalar: Farklı ülkeler ve merkezler arasında, kültürel nedenler, beslenme alışkanlıkları, diyaliz olanakları ve ekonomik altyapı ilişkili olarak farklılıklar vardır. Üremik bulguları olan hastalarda, bazı merkezler erken evrede diyet kısıtlanması yaparken, diğerleri ilerlemiş böbrek yetersizliğinde DPD ve ÇDPD in kullanımı sınırlandırır. Benzer şekilde diyalize başlama kararı bazı merkezlerde erken iken diğerlerinde geçtir.

11. KBY hastalarında parenteral (PN) ve enteral nütrisyon (EN)

KBY ile konservatif tedavi edilen hastalar nadiren PN ye ihtiyaç duyarlar. KBY hastalarındaki PN nin potansiyel endikasyonları böbrek yetersizliği olmayan hastalardaki PN endikasyonlarına benzerdir. Besin desteği gereken malnütrisyonlu KBY hastalarında ONS ve EN beslenme amacına ulaşmada yetersiz kaldığında veya mümkün olmadığında PN düşünülmelidir.

Perioperatif dönemde PN gerektiren KBY hastalarına özel önem verilmelidir.

Beslenme gereksinimleri EN ile kombine edilmiş diyet alımıyla (ONS ile veya ONS siz) ya da yalnız enteral yol ile sağlanamadığı zaman; KBY hastalarındaki PN nin amacı:

- a) Kaşeksiye neden olan yetersiz beslenmenin önlenmesi ve tedavi edilmesi
- b) Enerji, temel besinlerin ve eser elementlerin optimal düzeyde sağlanması
- c) Fosfat veya protein kısıtlanması ile hastalığın ilerlemesinin azaltılması

Diyaliz uygulanmayan KBY hastalarının beslenmesinde, aşırı azot taşıyan bileşikler ve prooksidan bileşenlerin fazla sağlanmasıyla toksik etkiler ile çok az enerji veya protein sağlanmasıyla oluşan yetersiz beslenme arasında ince bir denge vardır. Bu göz önüne alınarak, düşük protein diyetlerinde, enerji alımları ve beslenme düzeyi sıkı izlenmelidir.

Spesifik PN formüllerine veriler olmadığı için, PN gerektiğinde standart PN karışımları kullanılmalıdır. Oral veya enteral hiçbir destek almayan PN beslenen hastalarda, vitaminler ve eser elementler intravenöz olarak uygulanmalıdır. Eğer hasta 2 haftalık bir süreyi geçecek şekilde PN almaya devam edecek ise, vitamin A ve eser elementlerin birikebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

PN kullanımı, uygun olmayan oral alımı olan hastalarda ilk tamamlayıcı kısa dönem beslenme stratejisi olarak uygulanabilir. Ayrıca, PN normal diyet alımı veya enteral beslenmeyle uygun beslenme düzeyine erişemeyen konservatif tedavi edilen KBY hastalarında veya enteral yolu şiddetli gastrointestinal komplikasyonlar nedeniyle kullanılmayan hastalarda istenen bir seçenektir. PEM bulguları gösteren konservatif tedavi edilen KBY hastalarında nütrisyon desteği için önerilen bir karar ağacı aşağıdakiler gibi olabilir:

Gastrointestinal sistem normal olarak çalışıyor mu?

-Eğer cevap evet ise;

- 1) Diyet alımını protein ve enerji desteği ile artırın. Oral desteklerin kullanımı önerilir;
- 2) Hastaların beslenme düzeyi kötüleşirse, tüple beslemeye başla. Oral alım oral destek ürünleri kombinasyonu ile sağlanabilir
- 3) Eğer hastanın nütrisyon durumu kötüleşmeye devam ediyorsa PN e başla.

-Eğer cevap hayır ise;

1) PN ile başla; PN aşağıdaki gibi olabilir:

- a) Periferik PN: Kısa dönem tedavilerde, acil ihtiyaçları karşılamak amacıyla eşlik eden komplikasyonlara bağlı olarak sıvı kısıtlaması olan veya olmayan durumlarda
- b) Santral PN: Uzun dönem tedavilerde, sıvı kısıtlaması olan durumlarda
- 2) Gastrointestinal sistem tekrardan çalıştığında; PN, enteral beslenme veya diyet alımı uygun hale gelene dek kademeli olarak azaltılmalıdır.

12. Özet

KBY için diyaliz alan hastalar PEM' e duyarlıdır ve uygun beslenme tedavisi hastalığın seyirinde, yaşam kalitesinde, morbidite ve mortalitede ve böbrek yetersizliğinin ilerlemesinde önemli iyileşmeler sağlayabilir. KBY'deki beslenme durumu ve diyet alımının değerlendirilmesi, destekler ve uyum ile birlikte önemli adımlardır. Konservatif tedavi uygulanan KBY hastalarında zayıflama ve PEM kanıtları var olup, PEM çok faktörlüdür. Yetersiz diyet alımının başlıca nedeni aminoasitler, proteinler, lipidler ve karbonhidratların anormal metabolizması ve metabolik asidozun katabolizmayı artırması (PEM tip 1) dir. Birçok komplike KBY hastalarında PEM'nin başlıca nedeni kronik enflamasyondur (PEM tip 2).

Anahtar sözcükler: kronik böbrek yetersizliği (KBY), protein-enerji malnütrisyonu (PEM), nütrisyon, diyet, enteral, parenteral nütrisyon.

13. Kaynaklar

1. Lowrie E G, Lew N L: Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and on evaluation of death rate differences between facilities. Am J Kidney Dis 1990; 15: 458-82.
2. Stenvinkel P, Heimbiirger O, Lindholm B. Wasting, but not PEW, predicts cardiovascular mortality in end-stage renal disease. Nephrol Dial Transplant 2004; 19: 2181-2183.
3. National Kidney Foundation I. Kidney Disease-Dialysis Outcome Quality Initiative: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for nutrition in chronic renal failure. Am J Kidney Dis 2000; 35: S1-S140.
4. Uhlig K, Macleod A, Craig J et al. Grading evidence and recommendations for clinical practice guidelines in nephrology. A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 2006; 70: 2058-2065.
5. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 2005; 67: 2089-2100.
6. Mak RH, Cheung W. Energy homeostasis and cachexia in chronic kidney disease. Pediatr Nephrol 2006; 21: 1807-1814.
7. Lindholm B, Heimbiirger O, Stenvinkel P. What are the causes of protein-energy PEW in chronic renal insufficiency? Am J Kidney Dis 2002; 39: 422-425.
8. Detsky AS, Me Laughlin JH, Jeejeeboy KN: What is subjective global assessment of

nutritional status. JPEN 1987; 11: 8-13.

9. Steiber AL, Kalantar-Zadeh K, Seeker D et al. Subjective Global Assessment in chronic kidney disease: a review. J Ken Nutr 2004; 14: 191-200.
10. Madore F, Wuest M, Ethier JH: Nutritional evaluation of hemodialysis patients using an impedance index. Clin Nephrol 1994; 41(6): 377-382.
11. Gentile MG, D'Amico G: How to measure and how to improve dietary compliance. Contr Nephrol 1990; 98: 1-8.
12. Toigo G, Situlin R, Carraro M, Faccini L, Russo M, Tamaro G, Collari P, Sergiani GF, Guarnieri G. Evaluation of dietary compliance in patients on chronic renal failure on conservative treatment: comparison of methods to assess dietary intake. Contr Nephrol 1990; 81: 16-24.
13. Heymsfield SB, Tighe A, Wang ZM. Nutritional assessment by anthropometric and biochemical methods. In "Modern nutrition in health and disease", Shils ME, Olson JA, Shike M (Eds), Lea and Febiger, Philadelphia, 1994, 812-841.
14. Fouque D, Aparicio M. Eleven reasons to control the protein intake of patients with chronic kidney disease. Nat Clin Pract Nephrol 2007; 3: TX 383-392.
15. Aparicio M, Chauveau P, Combe Ch. Low protein diets and outcome of renal patients. J Nephrol 2001; 14: 433-439.
16. Di Iorio B.R, 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.
17. Joint WHO/FAO Expert Consultation on Diet Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases: Report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation. World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2003.
18. Guarnieri G, Toigo G, Situlin R, Carraro M, Tamaro G: The assessment of nutritional status in chronically uremic patients. Contr Nephrol 1989; 72: 73-103.
19. Wiecek A, Kokot F, Chudek J, et al The adipose tissue a novel endocrine organ of interest to the nephrologist. Nephrol Dial Transplant. 2002 17:191-19.
20. Szolkiewicz M, Sucajtys E, Wolyniec W, et al (2005) Mechanisms of enhanced carbohydrate and lipid metabolism on adipose tissue in uraemia. J Ren Nutrition. 2005 15(1):166-172.
21. Axelsson J, Heimbürger O, Lindholm B et al Adipose tissue and its relation to inflammation: the role of adipokines. J Renal Nutr, 2005 15, 1: 131-136.
22. Iseki K, Kawazoe N, Fukiyama K. Serum albumin is a strong predictor of death in chronic dialysis patients. Kidney Int 1993; 44: 115-119.
23. Ikizler TA, Greene JH, Wingards RL, Parker RA, Hakim RM: Spontaneous dietary protein intake during progression of chronic renal failure. J Am Soc Nephrol 1995; 6: 1386-91.
24. Kaysen GA, Gambertoglio J, Jimenez I et al. Effect of dietary protein intake on albumin homeostasis in nephrotic patients. Kidney Int 1986; 29: 572-577.
25. Kaysen GA. Biological basis of hypoalbuminemia in ESRD. J Am Soc Nephrol 1998; 9: 2368-2376.
26. Kopple JD, Mehrotra R, Suppasundh O et al. Observations with regard to the National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines concerning serum transthyretin in chronic renal failure. Clin Chem Lab Med 2002; 40: 1308-1312.
27. Cano NJ. Metabolism and clinical interest of serum transthyretin (prealbumin) in dialysis patients. Clin Chem Lab Med 2002; 40: 1313-1319.
28. Chertow GM, Ackert K, Lew NL et al. Prealbumin is as important as albumin in the nutritional assessment of hemodialysis patients. Kidney Int 2000; 58: 2512-2517.
29. Beddhu S, Kaysen GA, Van G et al. Association of serum albumin and atherosclerosis in chronic hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2002; 40: 721-727.
30. Kopple JD. Use and limitations of the Balance Technique. JPEN, 1987, 11, 798-85S.
31. Guarnieri G, Toigo G, Situlin R, Faccini L, Coli U, Landini S, Bazzato G, Dardi F, Campanacci L. Muscle biopsy studies in chronically uremic patients: evidence for PEW.

Kidney Int 1983, 24 (SI6), S187-S193.

32. Pollock CA, Ibels LS, Alien BJ, Ayass W, Caterson RJ, Waugh DA, Macadam C, Pennock Y, Mahony JF: Total body nitrogen as a prognostic marker in maintenance dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 82-88.

33. Toigo G, Situlin R, Carraro L, Faccini L, Russo M, Tamaro G, Collari P, Sergiani G, Guarnieri G. Evaluation of dietary compliance in patients with chronic renal failure on conservative treatment: comparison of methods to assess dietary intake. *Contr Nephrol* 1990, 81: 16-24.

34. Mitch W E, Goldberg A L,: Mechanisms of Muscle Wasting, the rule of the Ubiquitin-Proteasome pathway. *N Engl J Med* 1996; 335(25): 1897-1905.

35. Maroni BJ: Requirements for protein, calories and fat in the predialysis patients. In: *Nutrition an the kidney*. Boston; Little, Brown and Company 1993; Mitch W E, KlahzS(Eds), 185-212.

36. Sharma AM, Chetty VT Obesity, hypertension and insulin resistance. *Acta Diabetol*. 2005 42, Suppl 1:S3-8.

37. Teplan V, Schück O, Hanzal V, Hajny J, Horackova M, Ryba M, et al Obesity and progression of chronic renal insufficiency: Czech long-term prospective double-blind randomized multicentre study. *Vnitřní lékařství (Internal Medicine)*. 2006 52,6:571- 576.

38. Zoccali C, Mallamaci F, Tripeti G Adipose tissue as a source of inflammatory cytokines in health and disease: focus and-stage renal disease. *Kidney Int*. 2003 63, Suppl 84: 65-68.

39. Sciaqua A, Candigliota M, Ceravolo R, et al Weight loss in combination in human obesity. *Diabetes Care* 2003; 26:1673-1678.

40. Workeneh BT, Rondon-Berrios H, Zhang L et al. Development of a diagnostic method for detecting increased muscle protein degradation in patients with catabolic conditions. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 3233-3239.

41. Keshaviah PR, Nolph KD, Moore HL et al. Lean body mass estimation by creatinine kinetics. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1475-1485.

42. Kaysen GA, Zhu F, Sarkar S et al. Estimation of total-body and limb muscle mass in hemodialysis patients by using multifrequency bioimpedance spectroscopy. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 988-995.

43. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Cano N et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008,73:391-398.

44. Kopple JD, Gao XL, Qing DP. Dietary protein, urea nitrogen appearance and total nitrogen appearance in chronic renal failure and CAPD patients. *Kidney Int* 1997; 52: 486-494.

45. Pecotts-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. The PEW, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome—the heart of the matter. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl 11): 28-31.

46. Kalantar-Zadeh K, Mehrotra R, Fouque D et al. Metabolic acidosis and PEW-inflammation complex syndrome in chronic renal failure. *Semin Dial* 2004; 17: 445- 465.

47. Bajardi P, Dionisio P, Valenti M, Cornelia C, Caramello E, Bergia R, Cravero R, Stramignoni E, Pelleray M, Berto IM: Monitoring of central venous dual-lumen catheter placement in haemodialysis: improvement of a technique for the practising nephrologist. *Nephrol Dial Transpl* 1995; 10 (11) p2118-21. The modification of diet in renal disease study: design, methods and results from the feasibility study. *Am J Kidney Dis* 1992; XX (1): 18-33.

48. Axelsson J, Qureshi AR, Divino-Filho JC et al. Are insulin-like growth factor and its binding proteins 1 and 3 clinically useful as markers of PEW, sarcopenia and inflammation in end-stage renal disease? *Eur J Clin Nutr* 2006; 60: 718-726.

49. Kaysen GA. Diabetes, a cause of progressive sarcopenia in dialysis patients? *Kidney Int* 2005; 68: 2396-2397.

50. Mak RH, Rotwein P. Myostatin and insulin-like growth factors in uremic bsarcopenia:

the yin and yang in muscle mass regulation. *Kidney Int* 2006; 70: 410-412.

51. Vesani CM, Kamimura MA, Draibe SA et al. Is energy intake underestimated in nondialyzed chronic kidney disease patients? *J Ren _ Nutr* 2005; 15: 159-165.
52. Bergstrom J: Nutrition and mortality in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1329-41.
53. Toigo G, Oldrizzi I, Sitalin R, Tamato G, Faccini L, Russo M, Campanacci L, Rugiu C, Maschio G, Guarnieri G. Nutritional and metabolic effect of ten years of protein restricted diet in patients with early renal failure. *Contr Nephrol* 1989; 75: 194-202.
54. Bergstrom J: Why are dialysis patients malnourished? *Am J Kidney Dis* 1995; 26, 229-241.
55. Attmann P O: Long-term treatment with low protein diet in uremia. *Contrib Nephrol* 1986; 53: 128-136.
56. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, et al Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with and stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002 13:134-141.
57. Kaysen GA, Eiserich JP. The role of oxidative stress-altered lipoprotein structure and function and microinflammation on cardiovascular risk in patients with minor renal dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 538-548.
58. Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA et al. The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int* 2002; 62: 1524- 1538.
59. Kilpatrick RD, McAllister CJ, Kovesdy CP et al. Association between serum lipids and survival in hemodialysis patients and impact of race. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 293-303.
60. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Kilpatrick RD et al. Association of morbid V^X obesity and weight change over time with cardiovascular survival in hemodialysis population. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 489-500.
61. Reaich D, Channon SM, Scrimgeour CM, Goodship TH. Ammonium chloride-induced acidosis increases protein breakdown and aminoacid oxidation in humans. *Am J Physiol* 1992; 263: E735-E739.
62. Bologa RM, Levine DM, Parker TS et al. Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 107-114.
63. Teplan V, Schück O, Konotek A, et al. Enhanced metabolic effect of erythropoietin and keto acids in CKD patients on low-protein diet: Czech multicenter study. *Am J Kidney Dis* 2003, Suppl 1, 41: S26-S30.
64. Aparicio M, Gin H, Potaux L, et al: Effect of a ketoacid diet on glucose tolerance and tissue insulin sensitivity. *Kidney It* 1989; 36 (S27): 231-235.
65. Hansen H.P., Tauber-Lassen E., Jensen B, Parving H.H. Effect of dietary protein restriction on prognosis with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2002, 62: 220-228
66. Kopple JD. Nutrition, diet and the kidney. In "Modern nutrition in health and disease", Shils ME, Olson JA, Shike M (Eds). Lea and Febiger, Philadelphia, 1994, 1102-1134.
67. FAO, WHO, UNU: Energy and proteins requirements in technical report. Series 724, World Health Organization, Geneva 1985; 1-110.
68. Pedrini M T, Levey A S, Lasu J, Chalmers T C, Wang P H: The effects of dietary protein restriction on the progression of diabetic and non diabetic renal disease: A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996; 124: 627-632.
69. Fouque D, Laville M, Boissel R, Labeeuw M, Zech PY. Controlled low protein diets in chronic renal insufficiency: meta-analysis. *BMJ* 1992; 304: 216-220.
70. Fouque D, Vennegoor M, ter Wee P et al. EPBG guideline on nutrition. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(Suppl 2): ii45-ii87.
71. Attman P-O, Ewald J, Isaksson B. Body composition during long-term treatment of uremia with aminoacid supplemented low-protein diet. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 801-810.
72. Walser M: Effect of Ketoanalogues in chronic renal failure and other disorders. *Am J Clin Nutr* 1989; 49: 17-22.

73. Klahr S: Role of dietary protein and blood pressure in the progression of renal disease. *Kidney Int* 1996; 49: 1783-86.
74. Cupisti A, Morelli E, Meola M, Barsotti M et al. Vegetarian diet alternated with conventional low-protein diet for patients with chronic renal failure. *J Ren Nutr* 2002;12:32-37.
75. Teplan V Pharmacological features of keto amino acid therapy. *Am J Nephrol*; 2005 25, Suppl 1: 13-14.
76. Teplan V, Schüek O, Horackova M, Skibova J, Holecek M Effect of keto acid-amino acid supplement on the metabolism and renal elimination of branched-chain amino acids in patients with chronic renal insufficiency on a low protein diet. *Wien Klin Wochensh*; 2000 112/20,876-881.
77. Klahr S, Morrissey J. Progression of chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 2003,Suppl 1,41:S3-S7.
78. Kopple JD,Mofeon FJ,Shaib JK.Effect of energy intake on nitrogen metabolism in nondialyzed patients with chronic renal failure.*Kidney Int* 1986,29:734-742.
79. Schneeweiss B, Graninger W, Stockenhuber F, Druml W, Ferenci P, Eichinger S, Grimm G, Laggner AN, Lenz K: Energy metabolism in acute and chronic renal failure. *Am J Clin Nutr* 1990; 52: 596-601.
80. Fouque D, Peng SC, Shamir E et al. Recombinant human insulin-like growth factor-1 induces an anabolic response in malnourished CAPD patients. *Kidney Int* 2000; 57: 646-654.
81. Kalantar-Zadeh K. Causes and consequences of the reverse epidemiology of body mass index in dialysis patients. *J Ren Nutr* 2005; 15: 142-147.
82. Klahr S, Levey A S, Beck G J, Caggiula A W, Hunsicker L, Kusek J W, Striker J: The effect of protein dietary restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal failure. *New Engl J Med* 1994; 330(13): 877-884.
83. D'Amico G, Gentile M G, Fellin G, Manna G, Cofano F: Effect of dietary protein restriction on the progression of renal failure: a prospective randomized trial. *Nephrol Dial Transpl* 1994; 9: 1590-94.
84. Petersen J C, Adler S, Borkart J M, Greene T, Herbert Lee A, Hunsicker 1 G, King A J, Klahr S, Massry S G, Seifter J L: Blood Pressure Control, Proteinuria and the progression of renal disease. *Ann Intern Med* 1995; 123: 754-62.
85. Maschio G, Oldrizzi L, Rugiu C: Dietary factors and progression of diabetic nephropathy. *Acta Diabetol* 1992; 47: 7-24.
86. Jungers P, Hannedouche T, Itakura Y, Albouze G, Descamps-Latscha B, Man NK. Progression rate to end-stage renal failure in non diabetic kidney disease: a multivariate analysis of determinant factors. *Nephrol Dial transpl* 1995, 10:1353-60.
87. Samuelsson O, Aurell M, Knight-Gibson C, Alaupovich P, Attman P-O. Apolipoprotein-B-containing lipoproteins and the progression of renal insufficiency. *Nephron* 1993; 63:279-285.
88. Keane WF, Mulcahy WS, Kasiske BL, Kirn Y, O'Donnell MP. Hyperlipidemia and progressive renal disease . *Kidney Int* 1991, 39 (S31), S41-S48.
89. Loghman-Adam M. Role of Phosphate retention in the progression of renal failure. *J Lab Clin Med* 1993, 122: 16-26.
90. Massry SG, Fadda GZ. Chronic renal failure is a state of cellular calcium toxicity. *Am J Kidney Dis* 1993, 21: 81-86.
91. Combe C, Morel D, de Precigout V, Blanchetier V, Bouchet JL, Potaux L, Fournier A, Aparicio M: Long term control of hyperparathyroidism in advanced renal failure by low-phosphorus low protein diet supplemented with calcium (without changes in plasma calcitrol). *Nephron* 1995; 70: 287-95.
92. Massry SG and Kopple JD: Requirements for calcium, phosphorous and Vit D. In: *Nutrition and the Kidney*. Boston; Little, Brown and Company 1993; Mitch W E, Klahz S eds. 96-113.

93. Gentile MG, Fellin G, Manna GM, D'Amico G, Testolin G, Porrini P, Simonetti P. Vitamin A and retinol binding protein in chronic renal insufficiency *Int J Artif Org* 1988, 11,403-404.
94. Kopple J D, Mercuric K, Blumenkrantz M J, Jones M R, Roberts C, Card B, Saltzman R, Casciato D A, Swenseid M A: Daily requirement for pyridoxine supplement in chronic renal failure. *Kidney Int* 1981; 19: 694-704.
95. Gilmour E R, Hartley G H, Goodship T H: Trace elements and vitamins in renal disease. In: *Nutrition and the Kidney*. Boston; Little, Brown and Company 1993; Mitch W E, Klahz S eds. 114-31.
96. Stein G, Schon S, Sperschneider H, Richter R, Funfstiick R, Giinter K. Vitamin status in patients with chronic renal failure. *Contr Nephrol* 1988, 65: 33-37
97. Gentile M G, Manna G M, D'Amico G, Testolin G, Porrini M, Simonetti P: Vitamin nutrition in patients with chronic renal failure and dietary manipulation. *Contr Nephrol* 1988; 65: 43-50.
98. Mahajan SK et al. Zinc deficiency: a reversible complication of uremia.. *Am J ClinNutr* 1982, 36, 1177.
99. Stec J, Podsacka L, Paykovekava O, Kollar M: Zinc and copper metabolism in nephrotic syndrome. *Nephron* 1990; 56:186.
100. Kallistratos G, Evangelou A, Seferiadis K, Vezyraki P, Barboutis K: Selenium and hemodialysis: serum selenium levels in healthy persons, non cancer and cancer patients with chronic renal failure. *Nephron* 1985. 41: 217-222.
101. Kalantar-Zadeh K, Fouque D. Nutritional management of chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2017 Nov 2;377(18):1765-1776.