

Polskie doświadczenia w stosowaniu diety niskobiałkowej suplementowanej ketoanalogami aminokwasów u chorych z przewlekłą chorobą nerek w stadium 4 i 5 w ramach programu lekowego

Wstęp: Przewlekła choroba nerek (PChN) jest istotnym globalnym problemem zdrowotnym. Szacuje się, że w Polsce jest około 4,7 mln osób z PChN, a całkowita utrata czynności nerek i konieczność wdrożenia leczenia nerkozastępczego dotyczy około 5500 osób rocznie. Jednym ze sposobów zahamowania progresji PChN oraz zmniejszenia objawów mocznicy jest dieta niskobiałkowa. Od marca 2021 roku na liście refundacyjnej NFZ znalazł się program lekowy „Leczenie pacjentów z chorobami nerek” (ICD10- N18, B.113), który dotyczy stosowania diety z ograniczeniem białka do 0,4–0,6 g/kg/dobę wraz z suplementacją ketoanalogów aminokwasów u chorych z PChN w stadiach 4–5. Celem niniejszej analizy była ocena bezpieczeństwa i skuteczności leczenia chorych w tym programie lekowym w okresie 3-miesięcznej obserwacji.

Metody: Zgodnie z założeniami programu chorzy w momencie włączenia stosowali dietę z ograniczeniem białka do 0,8 g/kg/dobę, a po rozpoczęciu programu zredukowano spożycie białka do 0,4–0,6 g/kg/dobę oraz dodawano suplementację ketoanalogami aminokwasów pod postacią leku Ketosteril w dawce 4–8 tabletek 3 razy na dobę podczas posiłków. Dobowe spożycie białka weryfikowano za pomocą PNA/wydalania mocznika lub BUN.

Wyniki: Wśród 40 osób leczonych w programie lekowym B.113 w okresie 3 miesięcy średnia wieku wynosiła 57±15 lat, przeważali mężczyźni (62%). Średnia oszacowanego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) w momencie włączenia do programu wynosiła 16,2±5,0 ml/min/1,732. Głównymi przyczynami uniemożliwiającymi udział w programie były nadwaga i utrzymujący się białkomocz dobowy powyżej 1 g. Po 3 miesiącach terapii nie obserwowano zmian w zakresie masy ciała chorych, stężenia albuminy, wapnia całkowitego w surowicy oraz liczby przyjmowanych tabletek ketoanalogów aminokwasów (średnio 13±2,7 tabletek/dobę). Zaobserwowano istotny spadek glikemii na czczo oraz dobowego wydalania fosforu z moczem w całej grupie badanej. W stadium 4 PChN zaobserwowano istotny spadek stężenia mocznika w surowicy i dobowego wydalania fosforanów z moczem. Istotny wzrost stężenia potasu (w granicach przyjętych jako dopuszczalne) oraz kreatyniny w surowicy obserwowano u chorych w stadium 5 PChN.

Wnioski: Krótkotrwała, trzymiesięczna obserwacja pozwala potwierdzić korzystny wpływ diety z ograniczeniem białka w diecie do 0,4–0,6 g/d z suplementacją ketoanalogów aminokwasów w ramach programu B.113 u pacjentów z PChN stadium 4 oraz korzystny profil tolerancji tego leczenia u wszystkich zakwalifikowanych chorych. W związku z tym celowe jest postulowanie o rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do tego programu o pacjentów z nadwagą (BMI w granicach 25–30 kg/m²) oraz z białkomoczem 1,0–2,0 g/g kreatyniny.

(NEFROL DIAL POL 2022; 26: 1-10)

Aleksandra RYMARZ¹
 Stanisław NIEMCZYK¹
 Przemysław MIARKA²
 Katarzyna KRZANOWSKA²
 Zbigniew NOWAK¹
 Sylwia MAŁGORZEWICZ^{3,4}
 Magdalena JANKOWSKA³
 Alicja DĘBSKA-ŚLIZIEN³
 Patrycja BEDNARKIEWICZ⁵
 Ilona KURNATOWSKA⁵
 Agnieszka MAKÓWKA⁶
 Michał NOWICKI⁶
 Mariusz KUSZTAL⁷
 Magdalena KRAJEWSKA⁷
 Witold IGNACY⁸
 Andrzej WIĘCEK⁸
 Iwona SMARZ-WIDELSKA⁹
 Dorota NIESPODZIEWAŃSKA-MIERZYŃSKA⁹
 Katarzyna BŁĄDEK¹⁰
 Michał LIPKA¹¹
 Norbert KWELLA¹²
 Ryszard GELLERT¹³

¹Department of Internal Diseases, Nephrology and Dialysis, Military Institute of Medicine – National Research Institute, Warsaw. Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii, Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa.

²Nephrology and Dialysis Clinical Department, University Hospital in Cracow. Oddział Kliniczny Nefrologii, Dializoterapii i Transplantologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie.

³Department of Nephrology, Transplantology and Internal Medicine, Medical University of Gdansk. Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Gdański Uniwersytet Medyczny.

⁴Clinical Nutrition Department, Medical University of Gdansk. Katedra Żywienia Klinicznego, Gdański Uniwersytet Medyczny.

⁵Department of Internal Medicine and Transplant Nephrology, Medical University of Lodz. Klinika Chorób wewnętrznych i Nefrologii Transplantacyjnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi.

⁶Department of Nephrology, Hypertension and Kidney Transplantation, Medical University of Lodz. Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Transplantologii Nerek Centralnego Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Informacja na temat potencjalnego konfliktu interesów:
 dr hab. med. Magdalena Jankowska - Honorarium za wygłoszenie wykładu od firmy Fresenius Kabi.

Adres do korespondencji:

Aleksandra Rymarz
 Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii, Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy
 04-141 Warszawa, ul. Szaserów 128,
 e-mail: arymarz@wim.mil.pl

Polish experience with low protein diet supplemented with ketoanalogues of amino acids in the treatment of patients with chronic kidney disease stages 4–5

Introduction: Chronic kidney disease (CKD) is a significant health care problem. In Poland there is about 4.7 million people with CKD and each year about 5500 of them require renal replacement therapy. Low protein diet is one of the methods which can slow the CKD progression and reduce uremic toxicity. A therapeutic program ‘Treatment of chronic kidney disease (ICD10-N18, B.113)’ including low protein diet (0.4–0.6 g of protein/kg/day) with ketoanalogues supplementation in patients with stages 4 and 5 CKD is available in Poland since March 2021. The aim of the analysis was to evaluate the safety and efficacy of this treatment in 3 month follow-up.

Methods: Three months prior to enrollment to the programme all patients followed a diet with protein restriction to 0.8 g/kg/day and at the moment of inclusion they reduced protein consumption to 0.4–0.6 g/kg/day with supplementation of ketoanalogues amino acids (Keto-steril 4–8 pills three times a day during meals). Daily protein intake was verified according to PNA/urea excretion/BUN.

Results: Among 40 patients, treating in this programme for minimum three months, the average age was 57 ± 15 years, most of them were men (62%). The mean estimated glomerular filtration rate (eGFR) at the moment of enrollment to the programme was 16.2 ± 5.0 ml/min/1.732. Overweight and proteinuria exceeding 1 g/day were the main reasons why patients could not be included to the program. After 3 months of the therapy significant changes in terms of body weight, serum albumin and calcium concentrations or the daily amount of ketoanalogues pills (average number of pills was 13 ± 2.7) were not observed. The statistically significant reduction of fasting glycaemia and daily phosphorus excretion with urine were observed. In patients with stage 4 CKD significant reduction of serum urea concentration and daily urinary phosphorus excretion were noted. Significant increase of serum creatinine and potassium concentrations were observed in patients with stage 5 CKD.

Conclusion: Three-month therapy with low protein diet and supplementation with amino acid ketoanalogues was sufficient to confirm a beneficial effect of the therapeutic programme B.113 in patients with stage 4 CKD and safety in all included patients. It seems reasonable, however, to extend the inclusion criteria to patients with overweight (BMI = 25–30 kg/m²) and proteinuria in the range of 1–2 g/day.

(POL NEPHROL DIAL 2022; 26: 1-10)

Wstęp

Przewlekła choroba nerek (PChN) jest istotnym globalnym problemem zdrowotnym, z którym borykają się współczesne państwa. Na świecie liczba osób z rozpoznaniem choroby nerek stale wzrasta, a w 2017 roku wynosiła 843,6 miliona [1]. Szacuje się, że w Polsce jest około 4,7 mln osób z PChN, a całkowita utrata czynności wydalniczej nerek i konieczność wdrożenia leczenia nerkozastępczego

dotyczyła w 2021 roku 5516 osób [2]. Oznacza to, że co roku rozpoczyna leczenie hemodializą i dializą otrzewnową łącznie około 144 pacjentów/mln mieszkańców [2]. Dlatego niezmiernie ważna jest profilaktyka, wczesne wykrywanie oraz odpowiednie leczenie przewlekłej choroby nerek i schorzeń do niej doprowadzających, tak by liczba chorych rozwijających schyłkową niewydolność nerek (SNN), była możliwie najmniejsza.

⁷Department of Nephrology and Transplantation Medicine, Wrocław Medical University. Katedra i Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej, Uniwersytet Medyczny im Piastów Śląskich, Wrocław.

⁸Department of Nephrology, Transplantation and Internal Medicine, Medical University of Silesia in Katowice. Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.

⁹Department of Nephrology and Hypertension, Cardinal Stefan Wyszyński Provincial Specialist Hospital in Lublin. Oddział Nefrologii i Nadciśnienia Tętniczego, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Lublinie.

¹⁰Dialysis Center Fresenius, Poznań. Centrum Dializ Fresenius, Poznań.

¹¹Nephrology Department, Janusz Korczak Memorial Provincial Specialist Hospital in Słupsk. Oddział Nefrologii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Janusza Korczaka w Słupsku.

¹²Department of Nephrology, Hypertension and Internal Diseases, Collegium Medicum, University of Warmia and Mazury in Olsztyn. Katedra Chorób Wewnętrznych, Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie.

¹³Clinic of Nephrology and Internal Medicine, Centre of Postgraduate Medical Education in Warsaw. Klinika Nefrologii i Chorób Wewnętrznych, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie.

Słowa kluczowe:

- dieta niskobiałkowa
- ketoanalogi aminokwasów
- przewlekła choroba nerek

Key words:

- low protein diet
- ketoanalogues of amino acids
- chronic kidney disease

Jednym ze sposobów zahamowania progresji PChN oraz zredukowania objawów mocznicy jest dieta niskobiałkowa. Koncepcja zmniejszenia ilości białka w diecie, jako sposobu poprawy czynności nerek, nie jest nowa. Już w połowie XIX wieku dieta taka była rekomendowana, a Mariano Semmola opublikował pierwszą pracę o ograniczeniu białka w diecie u chorych z mocznicą [3]. W 1927 roku Mallard Smith opublikował pracę opisującą zastosowanie diety z ograniczeniem białka do 0,26 g/kg/dobę przez okres 6 miesięcy u chorego z mocznicą [4].

U dorosłego człowieka białko jest niezbędne do utrzymania prawidłowych zasobów proteinowych organizmu, zlokalizowanych głównie w mięśniach. Codziennie pula około 250 g białka podlega katabolizmowi do aminokwasów i taka sama ilość musi być zsyntetyzowana, by zachować neutralny bilans białkowy w organizmie. Białko pochodzące z pokarmu jest źródłem nowych aminokwasów, które zastępują stare. Przy neutralnym bilansie białkowym taka sama ilość białka, jaka jest dostarczona do organizmu, jest jednocześnie wydalana w postaci jego metabolitów. Białko degradowane jest do aminokwasów, a te z kolei podlegają dalszym przemianom, w trakcie których uwalniane są grupy aminowe, przekształcane następnie w amoniak. Ten, jako substancja toksyczna, metabolizowany jest do mocznika, który w dalszej kolejności wydalany jest przez nerki z moczem. U chorych z PChN, w wyniku upośledzonej filtracji kłębuszkowej, dochodzi do kumulacji między innymi mocznika oraz jonów wodorowych i fosforanów, co prowadzi do rozwoju wielu powikłań charakterystycznych dla PChN oraz toksemii mocznikowej. Białko pochodzenia zwierzęcego jest źródłem dużej ilości jonów wodorowych pochodzących w 90% z metabolizmu aminokwasów siarkowych, takich jak metionina i cysteina [5,6]. Im większa ilość białka dostarczana jest w diecie, tym więcej mocznika i innych toksyn

mocznikowych gromadzi się w organizmie. Dodatkowo obciążenie organizmu białkiem, którego metabolity muszą być wydalone przez nerki, doprowadza do hiperfiltracji w obrębie kłębuszka nerkowego. Hiperfiltracja w kłębuszku nerkowym związana jest z rozszerzeniem tętniczki doprowadzającej kłębuszka nerkowego, wzrostem ciśnienia wewnątrz-kłębuszkowego, wzrostem ciśnienia filtracyjnego, co doprowadza do zwiększonego przepływu przesącza kłębuszkowego. To z kolei uszkadza błonę filtracyjną oraz struktury cewkowo-śródmiaższowe [7]. Konsekwencją hiperfiltracji jest uszkodzenie kłębuszka nerkowego i struktur cewkowo-śródmiaższowych, prowadzące do twardnienia kłębuszka nerkowego i włóknienia tkanki śródmiaższowej, a w konsekwencji do postępu PChN [8,9].

Dieta niskobiałkowa stosowana jest w dwóch celach. Pierwszy z nich to zmniejszenie ilości toksyn mocznikowych, takich jak mocznik, jony wodorowe i inne, a przez to zmniejszenie powikłań PChN. Badania wykazały, iż dieta niskobiałkowa spowalnia rozwój mocznicy, poprawia równowagę kwasowo-zasadową i elektrolitową oraz parametry gospodarki wapniowo-fosforanowej, zmniejsza insulinooporność, jak również ogranicza retencję sodu i poprawia bilans płynowy. Drugi cel to ograniczenie hiperfiltracji kłębuszkowej, a w konsekwencji zahamowanie progresji PChN [10]. Udowodniono, iż ograniczenie ilości spożywanego białka zmniejsza hiperfiltrację kłębuszkową, a efekt ten jest addytywny do działania leków z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEi) [10,11]. Korzystny wpływ diety na filtrację kłębuszkową i spowolnienie postępu przewlekłej choroby nerek jest efektem długofalowym, ujawniającym się dopiero po wielu miesiącach. W badaniu MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) znacząco korzystny efekt stosowania diety niskobiałkowej na postęp PChN wykazano po 6 latach terapii [12].

Ograniczenie spożycia białka może mieć różny zakres. Dieta:

- niskobiałkowa (*LPD, low protein diet*) zawiera 0,45–0,6 g białka/kg/dobę;
 - bardzo niskobiałkowa (*VLPD, very low protein diet*) zawiera poniżej 0,45 g białka/kg/dobę, która może być zastosowana tylko pod warunkiem jednoczesnego stosowania ketoanalogów lub analogów aminokwasów.
- Ketoanalogi aminokwasów to prekursorzy aminokwasów pozbawione azotu, które zostają przekształcone w organizmie w aminokwasy w procesie transaminacji. Jako uzupełnienie diety niskobiałkowej pozwalają uniknąć niedoborów aminokwasów egzogennych, a przez to niedożywienia białkowo-energetycznego [13].
- Zalecenia KDIGO *Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update* rekomendują dla chorych w stadiach 3–5 PChN niedializowanych stosowanie diety z zawartością białka 0,55–0,6 g/kg/dobę opcjonalnie z suplementacją ketoanalogów lub analogów aminokwasów lub diety 0,28–0,43 g/kg/dobę z koniecznością suplementacji ketoanalogów lub analogów aminokwasów [14]. Stanowisko Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego mówi o następujących ograniczeniach zawartości białka w diecie chorych z PChN:
- stadium 3a – zawartość białka w diecie 0,8 g/kg masy ciała/dobę;
 - stadium 3b – zawartość białka w diecie 0,6 g/kg masy ciała/dobę opcjonalnie z suplementacją ketoanalogów w dawce 1 tabl./5 kg masy ciała/dobę;
 - stadium 4 – zawartość białka w diecie 0,6 g/kg masy ciała/dobę opcjonalnie z suplementacją ketoanalogów w dawce 1 tabl./5 kg masy ciała/dobę lub zawartość białka w diecie 0,3–0,6 g/kg m.c./dobę z suplementacją ketoanalogów w dawce 1 tabl./5 kg masy ciała/dobę;
 - stadium 5 (leczenie zachowawcze) – zawartość białka w diecie 0,6 g/kg m.c./dobę opcjonalnie z suplementacją ketoanalogów w dawce 1 tabl./5 kg masy ciała

/dobę lub zawartość białka w diecie 0,3–0,6 g/kg m.c./dobę z suplementacją ketoanalogów w dawce 1 tabl./5 kg masy ciała/dobę [15].

Celem oceny bezpieczeństwa i skuteczności stosowania diety z ograniczeniem białka do 0,4–0,6 g/kg/dobę wraz z suplementacją ketoanalogów aminokwasów wykonano retrospektywną analizę wyników uzyskanych w grupie chorych leczonych w programie lekowym B.113 przez minimum 3 miesiące.

Metody

Do analizy włączono 40 osób z PChN w stadium 4 i 5 wg klasyfikacji KDIGO, którzy byli leczeni w programie lekowym NFZ B.113 przez minimum 3 miesiące. Program B.113 został dołączony do listy refundacyjnej w marcu 2021 r., pierwszy pacjent rozpoczął leczenie w sierpniu 2021 r., a zbieranie danych z ośrodków do analizy zakończono w sierpniu 2022 r. Chorzy pozostawali pod opieką 11 ośrodków nefrologicznych w Polsce (kolejność wg liczby pacjentów będących po 3 miesiącach terapii):

1. Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Szpital Uniwersytecki w Krakowie.
2. Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie.
3. Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Gdański Uniwersytet Medyczny.
4. SPZOZ Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 1 im. Norberta Barlickiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.
5. SPZOZ Centralny Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.
6. Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu.
7. Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. Andrzeja Mielęckiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach.
8. Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego SPZOZ w Lublinie.
9. Centrum Dializ Fresenius w Poznaniu.

10. Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Janusza Korczaka w Słupsku.

11. Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Olsztynie.

Zgodnie z założeniami programu chorzy w momencie włączenia stosowali dietę o zawartości białka 0,8 g/kg/dobę, a po rozpoczęciu programu zredukowano spożycie białka do 0,4–0,6 g/kg/dobę oraz dodawano suplementację ketoanalogami aminokwasów pod postacią leku Ketosteril w dawce 4–8 tabletek 3 razy na dobę podczas posiłków. Dobbowe spożycie białka weryfikowane było za pomocą PNA/wydalania mocznika lub BUN.

Kryteria włączenia do programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia B.113 [16]:

- PChN z następstwami nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek w stadium 4 lub 5 wg klasyfikacji KDIGO;
- przeciwwskazania lub brak wskazań do leczenia nerkozastępczego;
- brak cech niedożywienia – ocena stopnia odżywienia według skali SGA = A lub B (ang. *Subjective Global Assessment*); albo stężenie albuminy w surowicy co najmniej 3,5 g/dl oraz limfocytemia $>1500/\text{mm}^3$;
- BMI w granicach normy;
- redukcja eGFR <2 ml/min w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed kwalifikacją;
- proteinuria <1 g/g kreatyniny w moczu;
- przestrzeganie ubogobiałkowej diety przez ≥ 3 miesiące przed rozpoczęciem terapii – spożycie białka nie wyższe niż 0,8 g/kg m.c./dobę – udokumentowane za pomocą PNA/wydalania mocznika lub BUN;
- deklaracja przestrzegania wymaganej diety pod indywidualnym nadzorem dietetyka;
- wiek ≥ 18 lat.

Do programu nie mogą być zakwalifikowani pacjenci w przypadku spełnienia co najmniej jednego z niżej wymienionych kryteriów:

- zakwalifikowanie do leczenia nerkozastępczego;

- chorzy w trakcie leczenia nerkozastępczego;
- brak współpracy pacjenta w zakresie dotychczasowej terapii i kontroli;
- udokumentowane zaburzenia metabolizmu aminokwasów;
- hiperkalcemia;
- źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze;
- istotne choroby towarzyszące (cukrzyca, aktywna choroba wątroby, zespół złego wchłaniania, choroby zapalne jelit);
- anoreksja;
- zła tolerancja leczenia lub wcześniejsza nietolerancja leczenia;
- występowanie cech niedożywienia – ocena stopnia odżywienia według skali SGA = C (ang. *Subjective Global Assessment*).
Kryteria wyłączenia z programu:
- spełnienie co najmniej jednego z kryteriów uniemożliwiających kwalifikację do programu;
- wystąpienie objawów nadwrażliwości na substancje czynne lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- poprawa w zakresie stadium zaawansowania choroby do stadium 3., 2. lub 1. wg klasyfikacji KDIGO;
- brak współpracy pacjenta w zakresie przestrzegania bardzo ubogobiałkowej diety, w której docelowe spożycie białka wynosi 0,4 g/kg m.c./dobę, przy czym dopuszczalne są odchylenia od tej wartości, jednak nie większe niż do poziomu powyżej 0,6 g/kg m.c./dobę.

Analiza statystyczna

W przypadku zmiennych ilościowych sprawdzono zgodność ich rozkładu z rozkładem normalnym (test Shapiro-Wilka). W przypadku kiedy rozkład był zgodny z rozkładem normalnym wyniki statystyki opisowej przedstawiono w postaci średnia \pm SD, a gdy rozkład nie był zgodny z rozkładem normalnym dodatkowo w postaci mediany (zakres zmienności). W celu sprawdzenia, czy nastąpiła istotna statystycznie zmiana analizowanych parametrów w czasie posłużono się odpowiednio testem t-studenta dla grup powiązanych

w przypadku gdy rozkład zmiennych ilościowych był zgodny z rozkładem normalnym lub testem par Wilcoxon'a gdy rozkład analizowanych zmiennych nie był zgodny z rozkładem normalnym. Za poziom istotności statystycznej przyjęto $\alpha=0,05$.

Wyniki

Wśród 40 osób, które spełniły kryteria kwalifikacji do programu

lekowego B.113, średnia wieku wynosiła 57 ± 15 lat, przeważali mężczyźni (62%). W tej grupie najczęstszą przyczyną rozwoju PChN były pierwotne kłębuszkowe zapalenia nerek (PKZN; 30%), na drugim miejscu była autosomalnie dominująca postać zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek (ADPKD) (20%). Średnia wartość szacowanego wskaźnika filtracji kłębuszko-

wej (eGFR) w momencie włączenia do programu wynosiła $16,2\pm 5,0$ ml/min/1,73² pc.

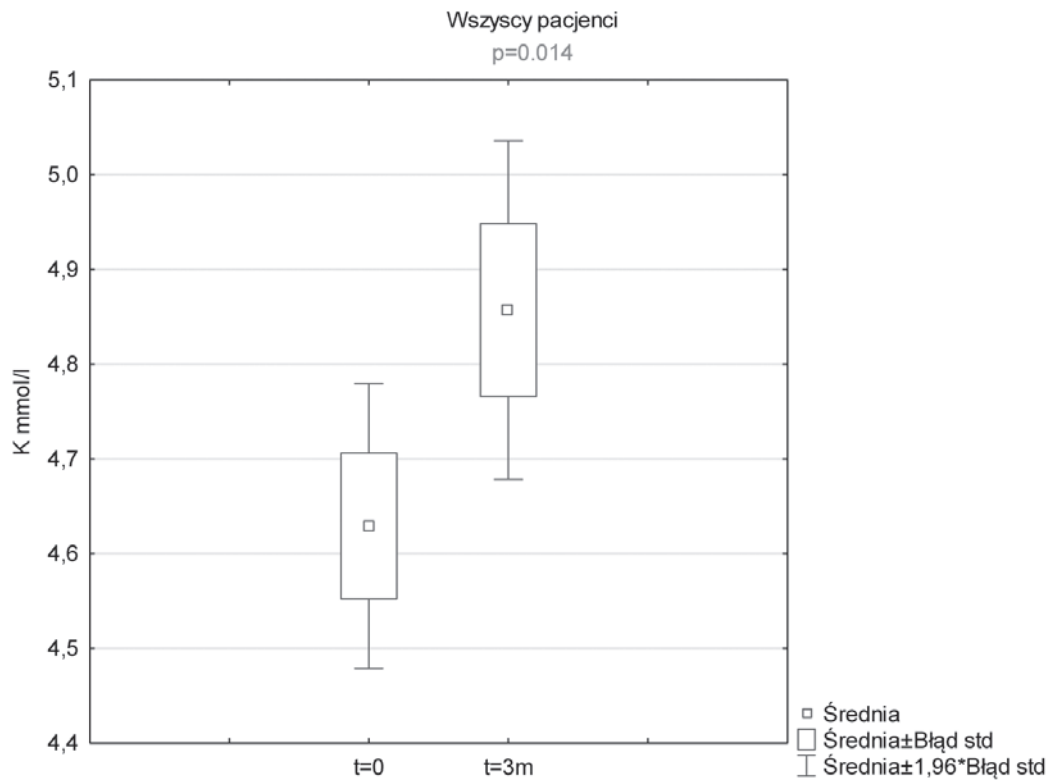
Głównymi przyczynami uniemożliwiającymi włączenie pacjentów do programu były nadwaga i utrzymujący się białkomocz >1 g/dobę. Dane chorych w momencie włączenia do programu oraz po 3 miesiącach leczenia przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1. Dane chorych w momencie włączenia do programu oraz po 3 miesiącach leczenia.

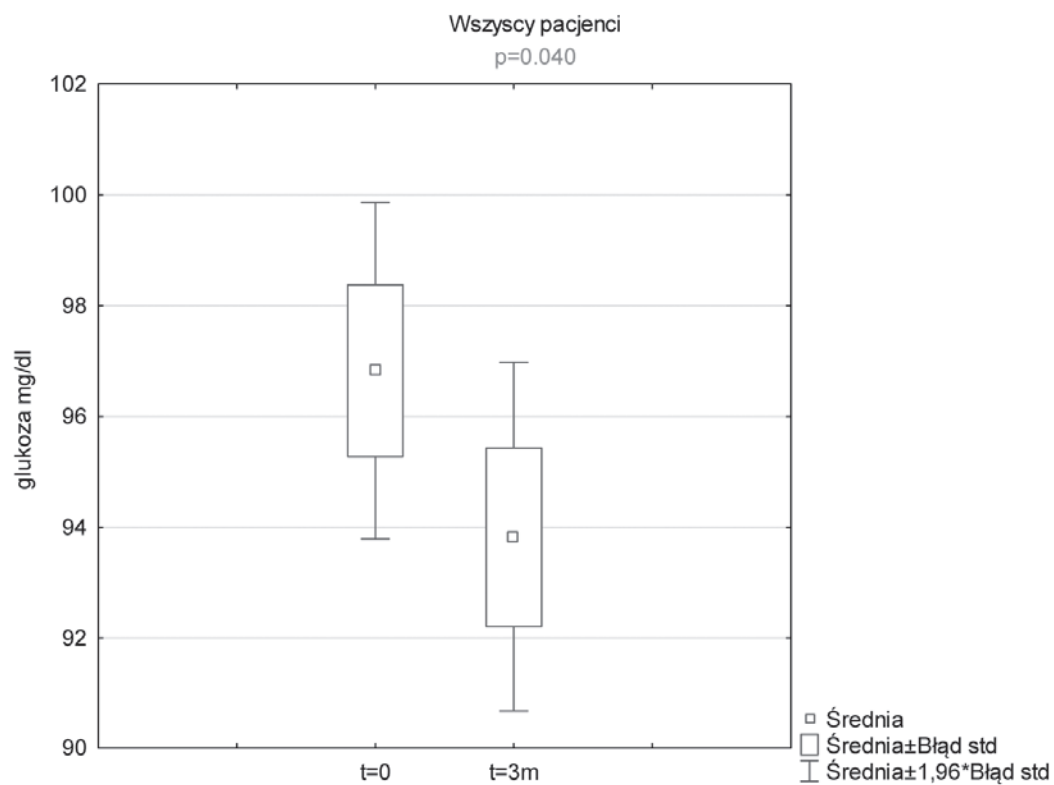
	Rozpoczęcie programu n = 40	Po 3 miesiącach n = 40	P
Liczba kobiet/mężczyzn	15/25 (37,5%/62,5%)		
Średnia wieku, lata	57±15		
Przyczyny PChN			
- pierwotne (PKZN)	12 (30%)		
- ADPKD	8 (20%)		
- nefropatia nadciśnieniowa	5 (12,5%)		
- wtórne PKZN	4 (10%)		
- cewkowo-śródmiąższowe ZN	2 (5%)		
- miażdżycy tt.nerkowych	2 (5%)		
- zespół Alporta	1 (2,5%)		
- nefropatia obturacyjna	1 (2,5%)		
- nieznaną	5 (12,5%)		
Masa ciała, kg	75,6±15,8	74,7±16,0	0,088
Stężenie kreatyniny*, mg/dl	4,0±1,0 4,0 (2,2–5,9)	4,4±1,6 4,0 (2,3–8,9)	0,017
eGFR (wg skrócony MDRD)	16,2±5,0	15,2±5,4	0,052
Stężenie albuminy, g/dl	4,3±0,4	4,2±0,4	0,461
Dzienne spożycie białka g/kg/dobę	0,6±0,1	0,6±0,1	0,048
Ca, mg/dl	9,5±0,6	9,2±1,5	0,398
K, mmol/l	4,6±0,5	4,9±0,6	0,014
Fosforany*, mg/dl	3,9±0,6 4,0 (2,9–5,2)	4,0±0,8 3,9 (2,1–6,7)	0,670
Mocznik, mg/dl	107,2±40,5	100,2±45,1	0,153
Kwas moczowy, mg/dl	6,3±1,5	6,1±1,3	0,508
Glukoza, mg/dl	96,8±9,8	93,8±10,2	0,040
Wydalenie fosforu*, g/dobę	0,6±0,8 0,4 (0,1–5,2)	0,4±0,2 0,4 (0,1–1,2)	0,018
Fosfataza zasadowa, U/l	82,4±27,7	75,5±32,4	0,356
Dawka leku (liczba tabletek/dobę)	13,9±2,7	13,9±2,7	0,818

*Parametry, których rozkład nie był zgodny z rozkładem normalnym, dla tych parametrów podano dodatkowo medianę i zakres zmienności. W przypadku pozostałych parametrów podano tylko wartości średnie ± odchylenia standardowe.

ADPKD (Autosomal dominant polycystic kidney disease), eGFR (estimated Glomerular Filtration Rate), MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), PKZN (przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek), ZN (zapalenie nerek).

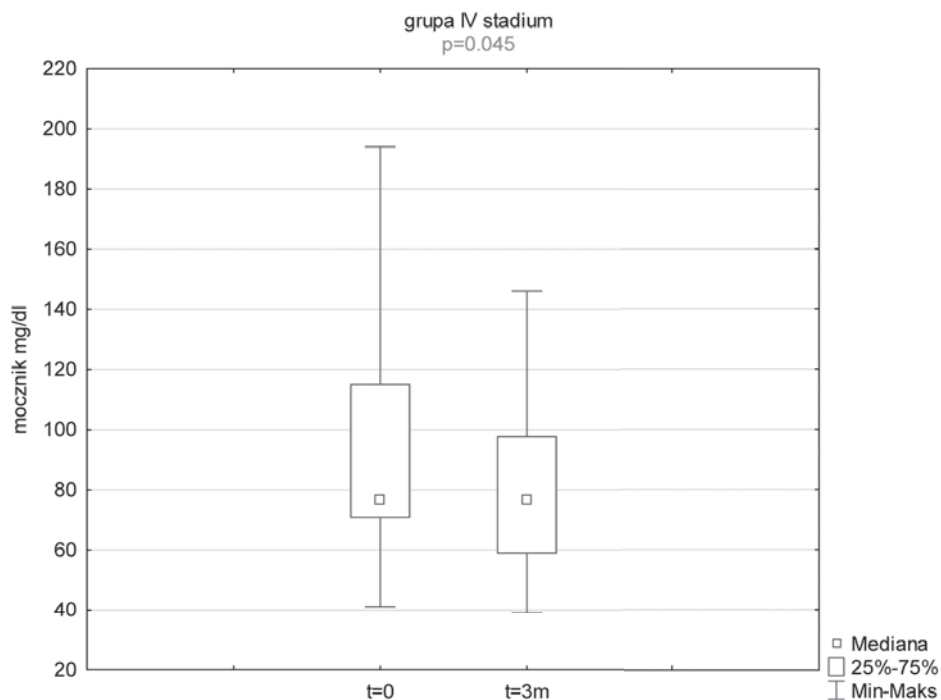


Rycina 1
Stężenie potasu w surowicy w momencie włączenia do programu oraz po 3 miesiącach leczenia.



Rycina 2
Stężenie glukozy na czczo w surowicy w momencie włączenia do programu oraz po 3 miesiącach leczenia.

W dalszej kolejności grupę badaną podzielono na podgrupę osób w stadium 4 PChN ($n=24$) oraz podgrupę w stadium 5. PChN ($n=16$). W podgrupie obejmującej stadium 4 PChN po 3 miesiącach stosowania diety niskobiałkowej wzbogaconej ketoanalogami aminokwasów zaobserwowano znamienne spadek stężenia mocznika w surowicy ($p=0,046$) oraz znamienne mniejsze dobowe wydalanie fosforanów z moczem ($p=0,048$).



Rycina 3
Stężenia mocznika w surowicy w momencie włączenia do programu oraz po 3 miesiącach leczenia u chorych w stadium 4 PChN.

Tabela 2. Wyniki uzyskane u chorych w stadium 4 PChN w momencie włączenia do programu oraz po 3 miesiącach leczenia.

	Rozpoczęcie programu $n = 24$	Po 3 miesiącach $n = 24$	<i>P</i>
Liczba kobiet/mężczyzn	7 (29%)17(71%)		
Średnia wieku, lata	57±16		
Masa ciała, kg	74,0±15,5	73,4±16,7	0,248
Stężenie kreatyniny*, mg/dl	3,3±0,7 3,4 (2,2–4,7)	3,6±1,0 3,6 (2,3–7,1)	0,135
eGFR (wg skrócony MDRD)	19,5±3,4	18,4±4,1	0,112
Stężenie albuminy, g/dl	4,3±0,4	4,3±0,4	0,478
Dobowe spożycie białka, g/kg/dobę	0,6±0,2	0,6±0,1	0,181
Ca, mg/dl	9,5±0,6	9,0±1,9	0,378
K mmol/l	4,7±0,5	4,9±0,6	0,149
Fosforany*, mg/dl	3,7±0,6 3,5 (2,9–5,2)	3,8±0,6 3,8 (2,1–5,0)	0,864
Mocznik, mg/dl	93,9±37,3	82,1±29,4	0,046
Kw. moczowy, mg/dl	6,6±1,6	6,5±1,0	0,533
Glukoza, mg/dl	96,8±8,4	94,5±9,8	0,284
Wydalanie fosforu*, g/dobę	0,8±1,0 0,6 (0,2–5,2)	0,5±0,2 0,4 (0,2–1,2)	0,048
Fosfataza zasadowa, U/l	84,5±30,9	77,2±38,8	0,408
Dawka leku (liczba tabletek/dobę)	14,0±2,7	14,1±2,7	

*Parametry, których rozkład nie był zgodny z rozkładem normalnym, dla tych parametrów podano dodatkowo medianę i zakres zmienności. W przypadku pozostałych parametrów podano tylko wartości średnie ± odchylenia standardowe.

eGFR (*estimated Glomerular Filtration Rate*), MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*).

Tabela 3. Dane chorych w stadium 5 PChN w momencie włączenia do programu oraz po 3 miesiącach leczenia.

	Rozpoczęcie programu n = 16	Po 3 miesiącach n = 16	p
Liczba kobiet/mężczyzn	8 (50%)/8 (50%)		
Średnia wieku, lata	56±13		
Masa ciała	78,1±16,5	76,3±15,6	0,128
Stężenie kreatyniny*, mg/dl	4,9±0,7 5,0 (3,3–5,9)	5,5±1,6 5,2 (3,3–8,9)	0,045
eGFR (wg skrócony MDRD)	11,4±2,2	10,6±3,3	0,221
Stężenie albuminy, g/dl	4,2±0,3	4,2±0,4	0,563
Dzienne spożycie białka g/kg/dobę	0,6±0,1	0,6±0,1	0,133
Ca, mg/dl	9,5±0,6	9,5±0,7	0,875
K, mmol/l	4,6±0,4	4,9±0,6	0,038
Fosforany*, mg/dl	4,2±0,6 4,4 (3,1–5,2)	4,4±1,0 4,2 (3,2–6,7)	0,609
Mocznik, mg/dl	127,3±37,5	127,2±51,7	0,756
Kw. moczowy, mg/dl	5,7±1,2	5,6±1,4	0,272
Glukoza, mg/dl	96,9±11,9	92,9±11,0	0,125
Wydalenie fosforu* g/dobę	0,4±0,2 0,6 (0,2–5,2)	0,3±0,2 0,4 (0,1–0,7)	0,311
Fosfataza zasadowa, U/l	79,0±22,1	73,0±21,7	0,248
Dawka leku (liczba tabletek/dobę)	13,6±2,7	13,7±2,6	

*Parametry, których rozkład nie był zgodny z rozkładem normalnym, dla tych parametrów podano dodatkowo medianę i zakres zmienności. W przypadku pozostałych parametrów podano tylko wartości średnie ± odchylenia standardowe.

eGFR (*estimated Glomerular Filtration Rate*), MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*).

W podgrupie pacjentów w stadium 5 PChN po 3 miesiącach leczenia zaobserwowano istotnie statystycznie wyższe stężenia kreatyniny i potasu w surowicy. Troje pacjentów wymagało rozpoczęcia dializoterapii po trzech miesiącach obserwacji.

Dyskusja

PChN częściej występuje u osób starszych, kobiet oraz chorych z cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym, jak wynika z metaanalizy uwzględniającej badania epidemiologiczne z różnych krajów świata [17]. PChN występuje również częściej w krajach o niskim lub średnim dochodzie. W tych krajach PChN w stadiach 1–5 stwierdza się średnio u 10,6% dorosłych mężczyzn (9,4–13,1%) i 12,5% dorosłych kobiet (11,8–14,0%). Dokonana przez nas analiza retrospektywna dotyczyła wyników uzyskanych u chorych w stadium 4

i 5 PChN, bez cukrzycy, którzy spełnili pozostałe warunki włączenia do programu lekowego. Średnia wieku wynosiła 57±15 lat, a najstarszy chory miał 76 lat. W grupie badanej przeważali mężczyźni (62,5%), co wpisuje się w wyniki raportu dotyczącego PChN w Polsce, w którym liczba mężczyzn z PChN wynosiła 53,5% [18]. Najczęstszymi przyczynami prowadzącymi do rozwoju PChN w analizowanej grupie były PKZN (30%) oraz ADPKD (20%).

Przeprowadzona analiza retrospektywna dotycząca chorych stosujących dietę niskobiałkową oraz suplementację ketoanalogami aminokwasów wg programu terapeutycznego B.113 obejmuje 3 miesięczny okres obserwacji. Jest to czas zbyt krótki, by określić efektywność terapii pod kątem wpływu na eGFR, ale pozwalający na określenie bezpieczeństwa interwencji

terapeutycznej. Zastosowanie diety niskobiałkowej, szczególnie z ograniczeniem spożycia białka poniżej 0,6 g/kg/dobę, może budzić obawy co do rozwoju niedożywienia białkowo-energetycznego (*protein-energy wasting*, PEW). Zgodnie z wykonaną analizą w okresie 3-miesięcznym nie obserwowano istotnego zmniejszenia masy ciała chorych ani obniżenia stężenia albuminy w surowicy zarówno w odniesieniu do całej grupy, jak i w odniesieniu do podgrup w stadium 4 i 5 PChN. W badaniu Garneata i wsp., w którym porównywano bezpieczeństwo i efektywność diety niskobiałkowej oraz bardzo niskobiałkowej z suplementacją ketoanalogami aminokwasów w okresie 15 miesięcy, również nie obserwowano zmian w zakresie BMI oraz stężenia albuminy w surowicy [19]. Należy również zwrócić uwagę na fakt, iż u chorych z programu tera-

peutycznego średnia zawartość białka w diecie wynosiła 0,6 g/kg/dobę, co jest maksymalną dopuszczalną wartością. Niewielu chorych było w stanie zredukować spożycie białka poniżej 0,6–0,5 g/kg/dobę mimo stałej opieki dietetyka.

Ze względu na fakt, iż dostępny preparat ketoanalogów egzogennych zawiera wapń, a minimalna dzienna dawka wg programu lekowego wynosi 12 tabletek można by podejrzewać, iż trakcie terapii dojdzie do hiperkalcemii. Z drugiej strony jednak w przebiegu PChN dochodzi do wzrostu stężenia fosforanów surowicy i spadku stężenia wapnia, wobec czego przyjmowanie preparatu zawierającego wapń może mieć korzystny wpływ. W naszym badaniu w trakcie obserwacji 3-miesięcznej nie obserwowano istotnego wzrostu stężenia wapnia w surowicy, a średnia liczba zażywanych tabletek w trzecim miesiącu terapii nie uległa zmianie i wynosiła $13,9 \pm 2,7$ /dobę.

Parametrem, który uległ istotnej zmianie w trakcie 3-miesięcznego okresu obserwacji, było stężenie potasu w surowicy, które istotnie wzrosło w całej grupie badanej ($p=0,014$). Wzrost ten wynikał ze wzrostu kaliemii przede wszystkim u chorych w stadium 5 PChN ($p=0,038$) i zawierał się w granicach wartości uznawanych za bezpieczne (maksymalna wartość 6 mmol/l). U chorych w stadium 4 nie obserwowano istotnej zmiany w stężeniu potasu w 3-miesięcznej obserwacji. Efekt zwiększenia ilości potasu wynika najprawdopodobniej z charakterystyki diety niskobiałkowej, w której produkty pochodzenia zwierzęcego zastępowane są produktami warzywno-owocowymi, zawierającymi większe ilości potasu. W przytaczanym wcześniej badaniu, przeprowadzonym przez Garnaeta i wsp., nie obserwowano istotnego wzrostu stężenia potasu w surowicy [19]. Należy jednak wziąć pod uwagę lokalne przyzwyczajenia do określonych warzyw i owoców, które mogą mieć wpływ na uzyskane wyniki.

W trakcie 3-miesięcznej obserwacji istotnemu zmniejszeniu uległo stężenie glukozy na czczo w surowi-

cy w całej grupie badanej ($p=0,040$). Efekt ten może wynikać z faktu, iż dieta zawierająca małą ilość produktów pochodzenia zwierzęcego, a dużą ilość pochodzenia roślinnego zmniejsza insulinooporność. W badaniu kohortowym przeprowadzonym w Holandii, będącym częścią badania *Rotterdam Study*, zaobserwowano iż u osób spożywających dużą ilość produktów roślinnych, kosztem produktów pochodzenia zwierzęcego, ryzyko rozwoju insulinooporności jest istotnie mniejsze [20].

U osób w stadium 4 PChN obserwowano istotne zmniejszenie stężenia mocznika w surowicy oraz dobowego wydalania fosforu z moczem w trakcie 3-miesięcznej obserwacji. Obie te zmiany są spodziewanymi efektami wynikającymi z charakteru diety niskobiałkowej oraz efektami, które widoczne są stosunkowo wcześniej po wprowadzeniu takiej diety. Redukcja toksemii mocznicowej to jedna z głównych korzyści wynikających ze stosowania diety niskobiałkowej opisywana w wielu badaniach [21, 22].

Wpływ diety niskobiałkowej na postęp PChN oraz na filtrację kłębuszkową jest efektem długofalowym. W omawianej analizie retrospektywnej w całej grupie obserwowano istotny statystycznie wzrost stężenia kreatyniny w surowicy, podczas gdy zmiany w eGFR nie były istotne statystycznie. Wzrost stężenia kreatyniny w surowicy w całej grupie wynikał ze wzrostu kreatyniny u chorych w stadium 5 PChN. Z grupy 16 chorych, będących w stadium 5, 3 osoby rozpoczęły leczenie nerkozastępcze. W tak zaawansowanym stadium PChN żadna interwencja nie jest w stanie szybko zahamować postępu choroby. Należy zwrócić uwagę, iż osoby, rozpoczynające leczenie w opisywanym programie lekowym, to osoby z zaawansowaną PChN. Średnia wartość eGFR w momencie włączenia do programu wynosiła $16,2 \pm 5,0$ ml/min/1,73 m² pc. Nasuwa się więc wniosek, iż korzystne byłoby włączenie większej liczby chorych we wcześniejszym etapie stadium 4, czyli z eGFR w zakresie 30–20 ml/min/1,73 m² pc.

Ograniczeniem tej analizy jest oczywiście krótki okres obserwacji oraz mała liczba pacjentów. Mała liczba chorych leczonych w programie była następstwem niemożności włączenia do programu wielu chorych z powodu bardzo rygorystycznych kryteriów. W prezentowanej analizie najliczniejszą grupę stanowili chorzy, u których przyczyną rozwoju PChN było PKZN. Pacjenci z PKZN, chorujący przez wiele lat, nawykli do stosowania różnych reżimów terapeutycznych są skłonni do przestrzegania diety niskobiałkowej. Jednakże jednym z kryteriów włączenia do programu jest białkomocz dobowy nieprzekraczający 1 g. Pacjenci z PKZN często mają białkomocz przekraczający 1–2 g/dobę, przez co nie mogą być włączeni do programu, co podkreślano było przez wielu lekarzy zajmujących tym programem. W badaniach klinicznych wykazano, iż dieta niskobiałkowa z suplementacją ketoanalogami aminokwasów zmniejsza białkomocz poprzez hamowanie wewnątrznerkowego układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) [23, 24, 25]. Wobec powyższego, zastosowanie takiej diety u chorych z utrzymującym się białkomoczem mimo stosowania leków hamujących układ RAA mogłoby przynieść dodatkowe korzyści wynikające z jego zmniejszenia. Program ewidentnie zawęży też grono leczonych do tych, którzy mimo wielu lat choroby utrzymali prawidłową masę ciała. Jak wiadomo sprzyjający otyłości hiperinsulinizm jest powszechny w populacji pacjentów z niewydolnością nerek i, jak się wydaje, nadwaga (nie otyłość) nie powinna dyskwalifikować pacjentów z programu.

Kontrowersje budzi również jedno z kryteriów wyłączenia z programu a mianowicie „poprawa w zakresie stadium zaawansowania choroby do stadium 3, 2 lub 1 wg klasyfikacji KDIGO”. Kwalifikując do programu chorego w 4 stadium PChN, czyli z eGFR w przedziale 29–15 ml/min/1,73 m², możliwa jest poprawa filtracji kłębuszkowej o kilka mililitrów, czyli przejście u niektórych chorych do stadium 3 PChN.

Nie jest jednak możliwe przejście do stadium 2 lub 1, chyba że przyczyną niskiego GFR nie była PChN, a ostre uszkodzenie nerek. Ponadto biorąc pod uwagę, iż jednym z celów stosowanego programu jest zahamowanie progresji PChN, wykluczanie z leczenia chorego właściwie zakwalifikowanego do programu i przestrzegającego zaleceń diety z ograniczeniem białka po poprawie filtracji kłębuszkowej klóci się z założeniami tej terapii. Według danych z opisywanej analizy taka sytuacja miała miejsce u jednego chorego po 9 miesiącach terapii. Zmiana zapisu omawianego kryterium wyłączenia z programu na „poprawa w zakresie stadium zaawansowania choroby do stadium 1,2 wg klasyfikacji KDIGO” daje szansę na kontynuację skutecznej terapii tym chorym, u których eGFR wzrósł do stadium 3b, czyli do 30–44 ml/min/1,73 m².

Podsumowując, należy stwierdzić, że już krótkotrwała, trzymiesięczna obserwacja pozwala potwierdzić korzystny wpływ włączenia do programu B.113 pacjentów z PChN w stadium 4 i bardzo dobry profil tolerancji leczenia wszystkich zakwalifikowanych. Z raportowanych danych z poszczególnych ośrodków najczęstszymi przyczynami uniemożliwiającymi włączenie pacjenta do programu były nadwaga oraz białkomocz dobowy powyżej 1 g, w związku z tym celowe jest postulowanie o rozszerzenie kryteriów kwalifikacji o pacjentów z nadwagą (BMI = 25–30 kg/m²) oraz z białkomoczem 1,0–2,0 g/dobę.

Piśmiennictwo

- Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, Rosenberg M, Jha V, Zoccali C. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases, *Kidney Int*, 2019; 96, 1048–1050. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.07.012>.
- Dębska-Ślizień A, Rutkowski B, Jagodziński P, Rutkowski P, Przygoda J, Lewandowska D, Czerwiński J, Kamiński A, Gellert R. Current status of renal replacement therapy in Poland in 2021, *Pol Nephrol Dial*, 2021; 25: 87–104.
- Kopple JD. History of dietary protein therapy for the treatment of chronic renal disease from the mid 1800s until the 1950s. *Am J Nephrol*, 2002;22: 278–283. doi:10.1159/000063774.
- Smith M. Case of chronic nephritis maintained for 6 months on an average daily protein intake of 0,26 gram per kilogram of body weight. *Boston Med Surg J*, 1927; 196: 941–946.
- Raphael KL. Metabolic Acidosis in CKD: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis*, 2019; 74: 263–275. doi:10.1053/j.ajkd.2019.01.036.
- Siener R. Dietary Treatment of Metabolic Acidosis in Chronic Kidney Disease. *Nutrients*, 2018; 10: 512. Published 2018 Apr 20. doi:10.3390/nu10040512.
- Chagnac A, Zingerman B, Rozen-Zvi B, Herman-Edelstein M. Consequences of Glomerular Hyperfiltration: The Role of Physical Forces in the Pathogenesis of Chronic Kidney Disease in Diabetes and Obesity. *Nephron*, 2019; 143: 38–42. doi: 10.1159/000499486.
- Helal I, Fick-Brosnahan GM, Reed-Gitomer B, Schrier RW. Glomerular hyperfiltration: definitions, mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8(5):293–300. Published 2012 Feb 21. doi:10.1038/nrneph.2012.19.
- Tonneijck L, Muskiet MH, Smits MM, van Bommel EJ, Heerspink HJ, van Raalte DH, Joles JA. Glomerular Hyperfiltration in Diabetes: Mechanisms, Clinical Significance, and Treatment. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2017; 28, 1023–1039. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016060666>.
- Kalantar-Zadeh K, Joshi S, Schlueter R et al. Plant-Dominant Low-Protein Diet for Conservative Management of Chronic Kidney Disease. *Nutrients*, 2020; 12, 1931. <https://doi.org/10.3390/nu12071931>.
- Kalantar-Zadeh K, Fouque D. Nutritional management of chronic kidney disease. *N Engl J Med*, 2017; 377: 1765–1776.
- Levey AS, Greene T, Sarnak MJ, Wang X, Beck GJ, Kusek JW, Collins AJ, Kopple JD. Effect of dietary protein restriction on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study. *American Journal of Kidney Diseases*, 2006; 48: 879–888. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2006.08.023>.
- Li A, Lee HY, Lin YC. The Effect of Ketoanalogues on Chronic Kidney Disease Deterioration: A Meta-Analysis. *Nutrients*, 2019; 11: 957. Published 2019 Apr 26. doi:10.3390/nu11050957.
- Ikizler TA, Burrows JD, Byham-Gray LD, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update [published correction appears in *Am J Kidney Dis*. 2021 Feb;77(2):308]. *Am J Kidney Dis*. 2020;76(3 Suppl 1):S1-S107. doi:10.1053/j.ajkd.2020.05.006.
- Małgorzewicz S, Naumnik B, Oko A, Rutkowski P, Gellert R. Diety niskobiałkowe i ketoanalogi aminokwasów w leczeniu przewlekłej choroby nerek – stanowisko Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego. *Nefrol Dial Pol* 2021; 25: 3–6.
- <https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-nieonkologiczne>.
- Mills KT, Xu Y, Zhang W, Bundy JD et al. A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. *Kidney International*, 2015; 88: 950–957, <https://doi.org/10.1038/ki.2015.230>.
- http://nadziejadlzdrowia.pl/wp-content/uploads/2020/01/Raport_OBPacNefro_112019_final.pdf.
- Garneata L, Stancu A, Dragomir D, Stefan G, Mircescu G. Ketoanalogue-Supplemented Vegetarian Very Low-Protein Diet and CKD Progression. *J Am Soc Nephrol*, 2016; 27: 2164–2176. doi:10.1681/ASN.2015040369.
- Chen Z, Zuurmond MG, van der Schaft N et al. Plant versus animal based diets and insulin resistance, prediabetes and type 2 diabetes: the Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol*, 2018; 33: 883–893. doi:10.1007/s10654-018-0414-8.
- Rhee CM, Ahmadi SF, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Low-protein diet for conservative management of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2018; 9: 235–245. doi:10.1002/jcsm.12264.
- Jiang Z, Zhang X, Yang L, Li Z, Qin W. Effect of restricted protein diet supplemented with keto analogues in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*, 2016; 48: 409–418. doi:10.1007/s11255-015-1170-2.
- Zhang J, Xie H, Fang M et al. Keto-supplemented Low Protein Diet: A Valid Therapeutic Approach for Patients with Steroid-resistant Proteinuria during Early-stage Chronic Kidney Disease. *J Nutr Health Aging*, 2016; 20: 420–427. doi:10.1007/s12603-015-0612-y.
- Wang M, Chou J, Chang Y et al. The role of low protein diet in ameliorating proteinuria and deferring dialysis initiation: what is old and what is new. *Panminerva Med*, 2017; 59: 157–165. doi:10.23736/S0031-0808.16.03264-X.
- Zhang JY, Yin Y, Ni L et al. Low-protein diet supplemented with ketoacids ameliorates proteinuria in 3/4 nephrectomised rats by directly inhibiting the intrarenal renin-angiotensin system. *Br J Nutr*, 2016; 116: 1491–1501. doi:10.1017/S0007114516003536.