

Role of essential amino acids and ketoanalogues in chronic kidney disease

ปิยวรรณ กิตติสกุลนาม*
สมชาย เอี่ยมอ่อง*

Kittiskulnam P, Eiam-ong S. Role of essential amino acids and ketoanalogues in chronic kidney disease. Chula Med J 2014 May – Jun; 58(3): 281 - 95

Imbalance of protein degradation and synthesis is known as a common complication of chronic kidney disease (CKD) and finally leads to protein energy wasting. Nutritional intervention including protein-restricted strategy plays an important part of integrated CKD management. Dietary therapy can retard the loss of residual renal function and alter metabolism of various amino acids. However, low-protein diet may worsen the patients' malnutrition status and promote loss of body protein store. The implementation of nutritional treatment by using ketoanalogues of essential amino acids or keto acids is promising. Their structures are similar to other amino acids but contain no amine group which produces nitrogen waste products. Although not proven conclusively, there is ample evidence that nitrogen-free ketoanalogues can provide less degree of uremic symptoms, metabolic acidosis, hyperphosphatemia and slow CKD progression in both early and late predialysis patients.

Keywords : Ketoanalogues, chronic kidney disease.

Reprint request: Kittiskulnam P. Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. February 10, 2014.

ปียวรรณ กิตติสกุลนาม, สมชาย เอี่ยมอ่อง. บทบาทของกรดอะมิโนจำเป็นและคู่เหมือนของกรดอะมิโนในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง. จุฬาลงกรณ์เวชสาร 2557 พ.ศ. – ม.ย.; 58(3): 281 – 95

พบว่าความผิดปกติของเมทาบอลิซึมของโปรตีน คือการสร้างและสลายโปรตีนที่ไม่สมดุลกัน เป็นหนึ่งในภาวะแทรกซ้อนของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังและสามารถนำไปสู่ภาวะขาดโปรตีนและพลังงานได้ ในที่สุด การแนะนำทางด้านโภชนาการ อาทิเช่น การบริโภคอาหารที่มีโปรตีนต่ำมีความสำคัญในการดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังแบบองค์รวม อย่างไรก็ตามการจำกัดการบริโภคโปรตีนอาจนำไปสู่ภาวะทุพโภชนาการมากขึ้นหากเลือกชนิดและคุณภาพของโปรตีนที่รับประทานไม่เหมาะสม ปัจจุบันการนำคู่เหมือนของกรดอะมิโนจำเป็นหรือ ketoanalogues มาใช้สามารถลดการผลิตของเสียในไตรเจนได้ เนื่องจากไม่มีหมู่อะมีน (amine group) ในสูตรโครงสร้าง อีกทั้งร่างกายสามารถนำไปใช้เผาผลาญเป็นพลังงานได้โดยตรง นอกจากนี้ยังมีการศึกษาพบว่า ketoanalogues ของกรดอะมิโนจำเป็นยังสามารถลดอาการของยูรีเมีย ภาวะกรดเกินในร่างกาย ระดับฟอสเฟตในเลือด และสามารถชะลอความเสื่อมของหน้าที่การทำงานของไตได้

คำสำคัญ : คู่เหมือนของกรดอะมิโน, โรคไตเรื้อรัง.

1. ภาวะขาดสารอาหารในผู้ป่วยโรคไต

ในภาวะที่ไตเสื่อมหน้าที่การรักษาสมดุลของสารเคมีในร่างกาย รวมทั้งน้ำและสารอาหารต่าง ๆ จะผิดปกติไป ความเข้าใจในเรื่องของอาหารที่บริโภค จึงเป็นเรื่องที่แพทย์และบุคลากรทางการแพทย์จำเป็นต้องให้ความสนใจ เพื่อนำไปสู่การให้การรักษาและคำแนะนำที่ถูกต้องแก่ผู้ป่วย ภาวะขาดสารอาหารจะทำให้อัตราการเจ็บป่วยและอัตราการตายของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease, CKD) เพิ่มขึ้นประมาณ 2 - 5 เท่า⁽¹⁾ โดยภาวะขาดอาหารจะรุนแรงมากขึ้นตามระดับ glomerular filtration rate (GFR) ที่ลดลง^(2, 3) พบความชุกของภาวะขาดสารอาหารประมาณร้อยละ 50 ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 4⁽⁴⁾ และร้อยละ 18 ถึง 75 ในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต (renal replacement therapy, RRT)⁽⁵⁾ สำหรับรายงานในประเทศไทยในปี พ.ศ. 2553⁽⁶⁾ พบผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือด (hemodialysis, HD) มีระดับอัลบูมินในเลือดต่ำกว่า 3 กรัม/ดล. เท่ากับร้อยละ 8.8 นอกจากนี้ดัชนีมวลกายของผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดและล้างไตทางช่องท้อง (peritoneal dialysis, PD) มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 21.5 ± 3.8 และ 19.9 ± 7.8 กก./ม²ตามลำดับ ซึ่งหมายความว่าผู้ป่วยจำนวนครึ่งหนึ่งมีค่าดัชนีมวลกายต่ำกว่าเกณฑ์มาตรฐาน

นิยามของภาวะขาดสารอาหารในผู้ป่วยโรคไต หรือ protein-energy wasting ที่กำหนดโดยคณะกรรมการของ International Society of Renal Nutrition and Metabolism⁽⁷⁾ คือ มีความผิดปกติอย่างน้อย 2 ใน 4 ข้อดังต่อไปนี้

ก. การเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีในเลือด ได้แก่ ระดับอัลบูมินในเลือด <3 กรัม/ดล. transthyretin <30 มก./ดล. หรือ cholesterol <100 มก./ดล.

ข. การเปลี่ยนแปลงของ body mass ได้แก่ ดัชนีมวลกาย <22 และ <23 กก./ม² ในผู้ป่วยอายุ ≤ 65 และ > 65 ปีตามลำดับ น้ำหนักลดมากกว่าร้อยละ 5 ใน 3 เดือน และมากกว่าร้อยละ 10 ใน 6 เดือน หรือปริมาณไขมันในร่างกายน้อยกว่าร้อยละ 10

ค. การเปลี่ยนแปลงของ muscle mass ได้แก่ มวลกล้ามเนื้อลดลงมากกว่าร้อยละ 5 ใน 3 เดือน และมากกว่าร้อยละ 10 ใน 6 เดือน ขนาดกล้ามเนื้อต้นแขน (mid-arm muscle circumference) ลดลงมากกว่าร้อยละ 10 เมื่อเปรียบเทียบกับ percentile ที่ 50 ของประชากรอ้างอิง หรือใช้การวัด creatinine appearance เพื่อใช้ประเมินปริมาณของมวลกล้ามเนื้อที่ปราศจากน้ำและไขมัน (fat-free, edema-free body mass) สามารถคำนวณได้จากสูตร $0.029 \times \text{total creatinine production}$ จากการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง (มก./วัน) + 7.38⁽⁸⁾

ง. การรับประทานอาหาร ได้แก่ ได้รับพลังงานน้อยกว่า 25 kcal ต่อวันเป็นเวลานานกว่า 2 เดือน หรือการรับประทานโปรตีนน้อยกว่า 0.6 และ 0.8 กรัม/กก./วัน ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 2 ถึง 5 และระยะฟอกเลือดตามลำดับ

ภาวะ protein-energy wasting ในผู้ป่วยโรคไตมักเกิดจากการขาดโปรตีนเป็นหลัก พบสาเหตุของภาวะนี้ได้หลายประการ อาทิเช่น ภาวะเบื่ออาหารที่มักพบได้บ่อยเมื่อ GFR น้อยกว่า 25 มล./นาที/1.73ม² ภาวะเลือดเป็นกรด การอักเสบที่เกิดขึ้นในร่างกายและที่มีความสำคัญคือ การที่ผู้ป่วยมีเมตาบอลิซึมของโปรตีนที่ผิดปกติไป⁽⁹⁾

2. เมตาบอลิซึมของโปรตีนที่ผิดปกติในผู้ป่วยโรคไต

ไตของคนเรามีบทบาทสำคัญต่อสมดุลของโปรตีนเปปไทด์และกรดอะมิโนในร่างกาย ในภาวะปกติกรดอะมิโนอิสระทั้งหมดที่มีอยู่ในร่างกาย ที่เรียกว่ากรดอะมิโนกองกลาง (amino acid metabolic pool) จะมีการหมุนเวียนตลอดเวลาและมีระดับคงที่อยู่เสมอ (รูปที่ 1) การสลายโปรตีนที่ถึงอายุขัย (โดยเฉลี่ยร้อยละ 3 - 5 ของโปรตีนทั้งหมดในร่างกาย) การย่อยและดูดซึมโปรตีนจากทางเดินอาหาร ตลอดจนการสร้างกรดอะมิโนบางชนิดได้เอง เป็นแหล่งสำคัญที่จะให้กรดอะมิโนแก่กรดอะมิโนกองกลางในร่างกายจะนำกรด อะมิโนเหล่านี้ไปสร้างโปรตีนเพื่อการเจริญเติบโตและทดแทนโปรตีนที่สลายไป⁽¹⁰⁾ กรดอะมิโนที่มากเกินไปจะถูกสลาย (random and selective

degradation) โดยการสลายหมู่อัลฟา (α) ของกรดอะมิโน จะได้แอมโมเนียซึ่งถูกเปลี่ยนเป็นยูเรียที่ตับ หลังจากนั้นจะถูกขนส่งไปที่ไตโดย glutamine ที่เซลล์บุท่อไตจะมีการสลาย glutamine เป็น glutamate และ α-ketoglutarate ซึ่งจะถูกลูกเปลี่ยนกลับเป็นแอมโมเนียเช่นเดียวกับที่ตับ แอมโมเนียที่เกิดขึ้นจะรวมตัวกับ H⁺ เป็นแอมโมเนียม (NH₄⁺) และขับถ่ายออกทางปัสสาวะจะเห็นได้ว่าร่างกายไม่มีการเก็บสะสมไว้เป็นโปรตีนซึ่งต่างจากการเก็บสะสมคาร์โบไฮเดรตหรือไขมัน⁽¹¹⁾

2.1 ดุลไนโตรเจนของร่างกาย (nitrogen balance)

โปรตีนหรือกรดอะมิโนประกอบด้วยไนโตรเจนร้อยละ 16 โดยน้ำหนักดังนั้น 1 กรัมของไนโตรเจนจึงเท่ากับ 6.25 กรัมของโปรตีน การศึกษาปริมาณไนโตรเจนที่ร่างกายได้รับ (nitrogen intake) เปรียบเทียบกับปริมาณไนโตรเจนที่ร่างกายขับถ่าย (nitrogen excretion) จะแสดงถึงภาวะเมตาบอลิซึมของโปรตีนในร่างกายได้ดังสูตร⁽¹²⁾

$$\text{Nitrogen appearance} = \text{UUN (กรัมไนโตรเจน/วัน)} + \text{NUN(กรัมไนโตรเจน/วัน)}$$

$$\text{Nitrogen intake} = \text{DPI (กรัม)} - [\text{UUN (กรัมไนโตรเจน/วัน)} + 0.031/\text{กก.น้ำหนักตัว}] \times 6.25$$

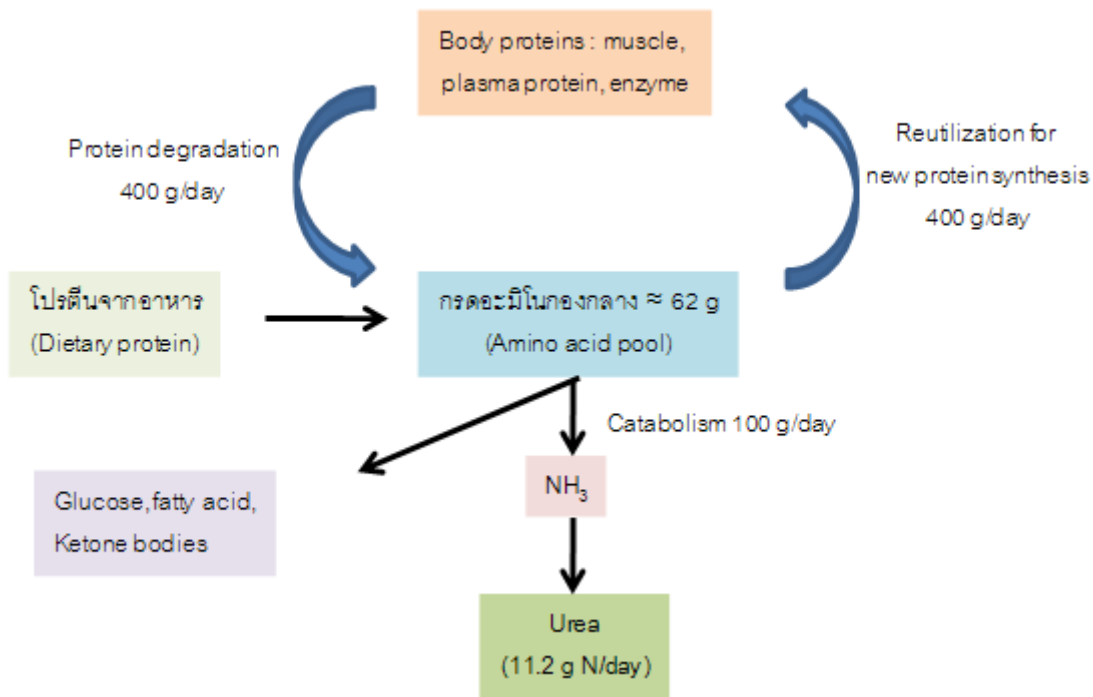
ในคนปกติจะมีดุลไนโตรเจนเป็นศูนย์ ดังนั้น

$$\text{DPI (กรัม / กก. / วัน)} = [\text{UUN (กรัมไนโตรเจน/วัน)} + 0.031/\text{กก.น้ำหนักตัว}] \times 6.25 + \text{ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ (กรัม/วัน)}$$

เมื่อมีโปรตีนรั่วในปัสสาวะเกิน 5 กรัม/วัน

โดยที่ UUN; 24-hour urinary urea nitrogen, NUN; non urinary urea nitrogen loss ซึ่งหมายถึงปริมาณยูเรียที่ไม่ได้สูญเสียไปทางปัสสาวะ โดยอาจสูญเสียไปทางอื่นเช่น ทางเหงื่อ หรืออุจจาระ

DPI; dietary protein intake



รูปที่ 1. การหมุนเวียนของกรดอะมิโนในร่างกายคนปกติ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 14)

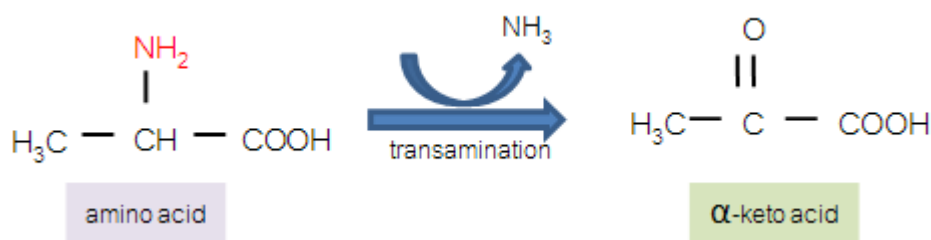
จากสูตรจะเห็นได้ว่า ปริมาณโปรตีนในอาหาร และสัดส่วนของกรดอะมิโนจำเป็นที่ร่างกายสร้างไม่ได้เอง ในอาหารเป็นปัจจัยสำคัญในการควบคุมดุลไนโตรเจน ถ้าได้รับโปรตีนไม่เพียงพอ การสร้างโปรตีนของร่างกาย จะลดลง หรือถ้าสัดส่วนของกรดอะมิโนจำเป็น (essential หรือ indispensable amino acid) ซึ่งร่างกายไม่สามารถ สร้างเองได้ ทั้ง 9 ชนิด คือ isoleucine, leucine, valine, lysine, methionine, phenylalanine, threonine, tryptophan และ histidine ไม่เพียงพอ การสร้างโปรตีน ก็จะเป็นไปไม่ได้ ทำให้มีการสลายกรดอะมิโนมากขึ้น ดุลไนโตรเจนจะเป็นลบ นอกจากนี้ถ้าได้รับปริมาณพลังงาน จากคาร์โบไฮเดรตและไขมันที่เพียงพอ ร่างกายจะเก็บรักษา โปรตีนไว้ไม่สลาย เพื่อสร้างพลังงานมากขึ้นทดแทน เรียก คุณสมบัติดังกล่าวว่า protein-sparing action⁽¹³⁾

ในภาวะปกติการสลายของกรดอะมิโนจะทำให้ หมู่อัลฟาของกรดอะมิโน ถูกกำจัดในรูปของแอมโมเนียที่ ตับโดยขบวนการ transamination ส่วนโครงสร้างคาร์บอน ที่เหลือจะถูกเปลี่ยนเป็น α -keto acid (คู่เหมือนของกรด อะมิโน) ซึ่งจะเรียก α -keto acid ของกรดอะมิโนชนิดหนึ่ง ว่าเป็น ketoanalogue ของกรด อะมิโนชนิดนั้น α -keto acid สามารถเข้าสู่ขบวนการ Kreb's cycle เพื่อเปลี่ยนเป็น กลูโคสหรือเปลี่ยนเป็น ketone bodies เพื่อสร้างเป็น พลังงานได้ (รูปที่ 2) นอกจากนี้ยังพบว่าปฏิกิริยา trans-amination สามารถย้อนกลับได้ ดังนั้นนอกจากเป็นขั้น ตอนสำคัญในการสลายกรดอะมิโนแล้วยังใช้เป็นปฏิกิริยา ในการสร้างกรดอะมิโนจาก α -keto acid ที่จำเพาะเจาะจง ได้⁽¹⁴⁾

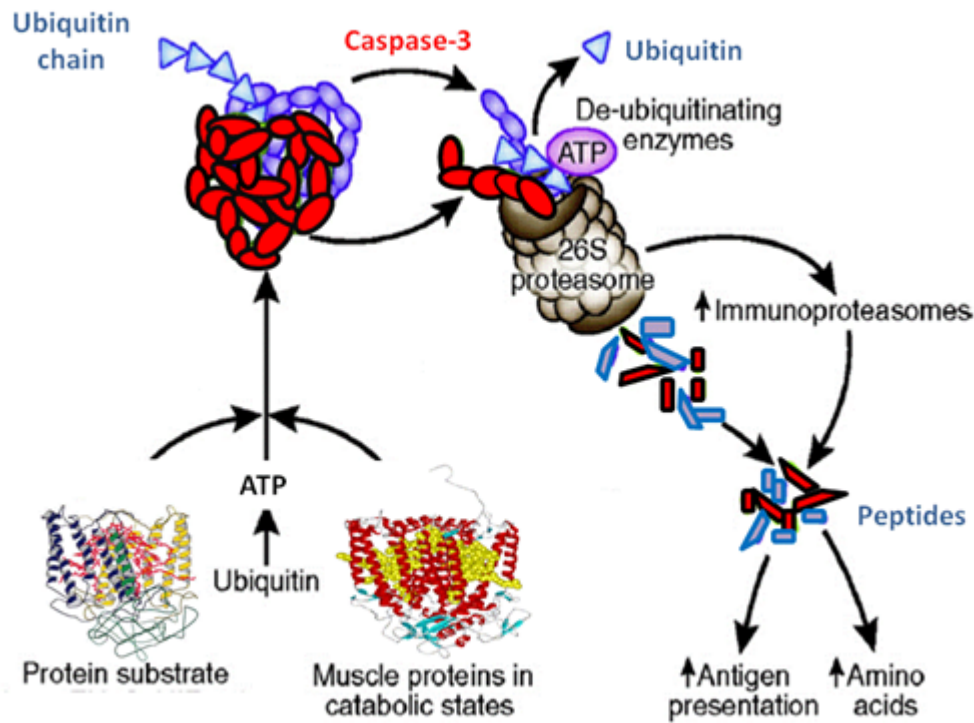
2.2 เมทาบอลิซึมของโปรตีนที่ผิดปกติไปในผู้ป่วย โรคไตผู้ป่วยโรคไตมีภาวะความผิดปกติของเมทาบอลิซึม ของโปรตีนหลายประการ ได้แก่

2.2.1 ปริมาณการสลายกรดอะมิโนเพิ่มมากขึ้น เนื่องจากมีภาวะกรดเกินในร่างกาย (metabolic acidosis) ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของสารที่ชื่อ atrogin-1 และ caspase-3⁽¹⁵⁾ จึงเกิดการกระตุ้น ubiquitin-proteasome pathway ซึ่งเป็นขบวนการสำคัญในการสลายโปรตีนแบบจำเพาะ เจาะจง (selective protein degradation) มากขึ้น ทำให้ ร่างกายมีดุลไนโตรเจนเป็นลบ (รูปที่ 3)⁽¹⁶⁾ พบว่าสาเหตุ สำคัญที่ทำให้เกิดภาวะกรดเกิน เช่น ความสามารถในการ ขับ H^+ ของไตลดลงหรือจากการรบกวนโปรตีนที่ มากเกินไปโดยเฉพาะกรดอะมิโนที่มี sulfur เป็นส่วน ประกอบ เช่น homocysteine หรือ phosphorylated proteins บางชนิด ซึ่งเมื่อเข้าสู่ร่างกายจะเกิดการเปลี่ยนแปลงเป็น sulfuric และ phosphoric acid ในที่สุด นอกจากนี้ยังมีรายงานพบการเพิ่มขึ้นของสารที่ชื่อ myostatin ในกล้ามเนื้อของผู้ป่วยโรคไตซึ่งเป็นสารที่จัดอยู่ในกลุ่ม transforming growth factor- β ทำให้การสร้างจำนวน และเพิ่มขนาดของเซลล์กล้ามเนื้อลายลดลง ทำให้เกิด muscle wasting ตามมาในที่สุด⁽¹⁷⁾

2.2.2 การลดลงของ branched-chain amino acid (BCAA) ทั้ง 3 ตัว ได้แก่ leucine, isoleucine และ valine ซึ่งถือเป็นกรดอะมิโนจำเป็นทั้งหมด และกรด อะมิโนคู่เหมือน (ketoanalogues) ของกรดอะมิโนทั้ง 3 ตัว คือ ketoisocaproate, ketomethylvalerate และ ketoisovalerate ตามลำดับ (ตารางที่ 1) โดยสาเหตุหลัก เกิดจากการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ branched-chain keto acid dehydrogenase ซึ่งเป็นตัวเร่ง (rate-limiting step) ในปฏิกิริยาของ BCAA catabolism เนื่องจากภาวะกรด เกินในร่างกาย⁽¹⁸⁾ สาเหตุอีกส่วนหนึ่งเกิดจากการที่ผู้ป่วย รับประทานโปรตีนได้น้อยลง เนื่องจากการจำกัดโปรตีน ที่รับประทานเองหรือภาวะเบื่อ อาหาร⁽¹⁹⁾



รูปที่ 2. การสลายกรดอะมิโนได้เป็น α -keto acid (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 14)



รูปที่ 3. กลไก ubiquitin-proteasome ที่ใช้ในการสลายโปรตีน (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง หมายเลข 16)

ตารางที่ 1. แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับ BCAA ในผู้ป่วยโรคไตที่ยังไม่ได้บำบัดทดแทนไต (CKD), ฟอกเลือด (HD) และล้างไตทางช่องท้อง (PD)^(22, 23)

	CKD	HD	PD
Plasma valine	ลดลง	ลดลง	ลดลง
Muscle valine	ลดลง	ลดลง	ไม่เปลี่ยนแปลง
Plasma leucine	ลดลง	ลดลง	ลดลง
Muscle leucine	ไม่เปลี่ยนแปลง	ไม่เปลี่ยนแปลง	ไม่เปลี่ยนแปลง
Plasma isoleucine	ลดลง	ไม่เปลี่ยนแปลง	ไม่เปลี่ยนแปลง
Muscle isoleucine	ไม่เปลี่ยนแปลง	ไม่เปลี่ยนแปลง	ไม่เปลี่ยนแปลง

2.2.3 สัดส่วนของกรดอะมิโนจำเป็นต่อกรดอะมิโนไม่จำเป็นลดลง โดยพบการเพิ่มขึ้นประมาณร้อยละ 56 ของกรดอะมิโนที่ไม่จำเป็นบางตัว เช่น cystine, homocysteine และ aspartate และมีการลดลงของ threonine และ lysine โดยไม่ทราบสาเหตุที่ชัดเจน⁽²⁰⁾

2.2.4 มีความบกพร่องของขบวนการ hydroxylation ของ phenylalanine ทำให้เกิดการลดลงของ

tyrosine ในผู้ป่วยโรคไต เนื่องจาก tyrosine เป็นผลิตภัณฑ์ของเมทาบอลิซึมของ phenylalanine ทำให้เรียก tyrosine ซึ่งในภาวะปกติจัดเป็นกรดอะมิโนไม่จำเป็นว่า conditionally essential amino acid

2.2.5 มีความบกพร่องของการเปลี่ยน citrulline ไปเป็น arginine ทำให้ระดับของ arginine ในเลือดลดลง เป็นผลให้มีสารตั้งต้นในการผลิต nitric oxide ลดลง

2.2.6 โดยปกติกรดอะมิโน serine ถูกสร้างมาจาก glycine ในผู้ป่วยโรคไต glycine จะถูกเก็บไว้ที่ไตน้อยลง ทำให้การสังเคราะห์ serine ลดลงตามไปด้วยหน้าที่ที่สำคัญของ serine คือ ช่วยการทำงานของเอนไซม์ trypsin และ chymotrypsin รวมทั้งเป็นสารต้นกำเนิดของ folate และ sphingolipids⁽²¹⁾

3. การบริโภคโปรตีนกับการทำงานของไต

เริ่มมีความสนใจเกี่ยวกับโปรตีนและการทำงานของไตมาตั้งแต่ พ.ศ. 2463 โดยพบว่าทำให้โปรตีนในปริมาณสูงหรือให้กรดอะมิโนทางหลอดเลือดดำจะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของการเปลี่ยนแปลงของการไหลเวียนของเลือดที่ไต (renal hemodynamics)⁽²⁴⁾ โดยทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของ GFR อย่างรวดเร็วในช่วงแรก ตามมาด้วยการเกิดการรั่วของโปรตีน และท้ายที่สุดเกิดพังผืด (glomerulosclerosis) ภายในเนื้อไตทั้งในสัตว์ทดลองที่มีการทำงานของไตเป็นปกติหรือการทำงานของไตผิดปกติโดยการตัดไต^(25 - 27) การศึกษาของ Fouque และคณะ⁽²⁸⁾ พบว่าการลดปริมาณโปรตีนที่บริโภคลงจากการบริโภคในคนปกติเฉลี่ย 1 กรัม/กก./วัน ลดลงมาเป็น 0.6 - 0.8 กรัม/กก./วัน ทำให้ไตทำงานน้อยลง ส่งผลให้มีการรั่วของโปรตีนหรือไข่ขาวในปัสสาวะลดลง โดยอธิบายผ่านกลไก afferent arteriolar vasoconstriction ทำให้ลด renal plasma flow และ glomerular pressure จึงทำให้การรั่วของโปรตีนลดลง อีกทั้งชะลอการเกิดพังผืดในเนื้อไต^(29 - 31) การศึกษาของ Walser และคณะ⁽³²⁾ ในผู้ป่วยจำนวน 202 รายพบว่าการลดปริมาณโปรตีนในอาหารลงสามารถทำให้ปริมาณโปรตีนรั่วในปัสสาวะลดลงร้อยละ 20 - 37 นอกจากนี้การลดปริมาณโปรตีนที่บริโภคยังทำให้มีการเปลี่ยนแปลงขบวนการเมตาบอลิซึมในร่างกายอื่น ๆ อีก ได้แก่

3.1 การลดการใช้ออกซิเจนในเนื้อไต ทำให้เกิดอนุมูลอิสระที่เป็นอันตราย (free oxygen radical species) ลดลง

3.2 การสร้างแอมโมเนียในเลือดลดลงทำให้ลดภาวะความเครียดภายในเซลล์ (oxidative stress) โดยพบว่าการสังเคราะห์สาร glutathione และ malondialdehyde

น้อยลง

3.3 Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) มีปริมาณต่ำลง ทำให้มีผลยับยั้งการอักเสบในเนื้อไต (tubulointerstitial inflammation)⁽³³⁾

3.4 เกิด anti-fibrotic effect เนื่องจากมีการไปลดปริมาณของสารกระตุ้นพังผืดและการอักเสบ⁽³⁴⁾ เช่น fibronectin, plasma activator inhibitor-1, endothelin-1, Kruppel-like factor-15⁽³⁵⁾ และ transforming growth factor- β

3.5 ลดการสร้าง cytokines เช่น prostaglandin และ kinin⁽³⁶⁾

3.6 ลดการสร้างฮอร์โมนที่มีผลต่อการเปลี่ยนของความดันในเนื้อไต เช่น angiotensin และ glucagon⁽³⁷⁾

การศึกษาแบบ meta-analysis ในปีพ.ศ. 2539 โดย Pedrini และคณะ⁽³⁸⁾ ในผู้ป่วย 1,413 รายโดยพิจารณาผลลัพธ์คือ ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต พบว่าการบริโภคอาหารที่มีโปรตีนต่ำสามารถลดอัตราการรักษาทดแทนไตได้มากถึงร้อยละ 33 (RR 0.67, 95%CI 0.50-0.89, $p = 0.007$) ต่อมาในปี พ.ศ. 2552 Fouque และคณะ⁽³⁹⁾ รวบรวมโครงการวิจัยที่ศึกษา 40 โครงการโดยมีโครงการที่เป็นงานวิจัยแบบ randomized controlled trial 10 โครงการ พบว่าการบริโภคอาหารที่มีโปรตีนต่ำ 0.6 กรัม/กก./วัน ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มี GFR ระหว่าง 15 - 77 มล./นาที/1.73ม² สามารถลดอัตราการรักษาทดแทนไตได้มากถึงร้อยละ 31 (RR 0.68, 95%CI 0.55 - 0.84, $p = 0.0002$) ดังนั้นจะเห็นได้ว่าการลดปริมาณโปรตีนที่บริโภคจะช่วยชะลอการดำเนินของโรคไตได้

4. บทบาทของกรดอะมิโนจำเป็นและคู่เหมือนของกรดอะมิโนจำเป็นในผู้ป่วยโรคไตระยะต่าง ๆ

4.1 ผู้ป่วยโรคไตก่อนได้รับการบำบัดทดแทนทางไต (pre-dialysis CKD)

การนำ nutritional intervention เข้ามาใช้กับผู้ป่วยโรคไตระยะนี้ มีจุดมุ่งหมายเพื่อลดภาวะพิษจาก

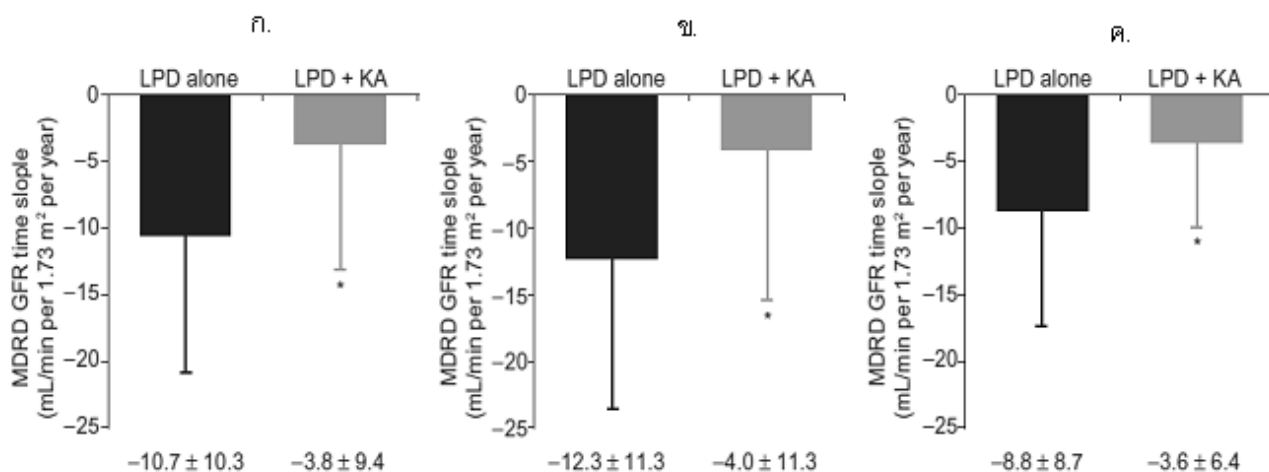
uremic toxins, ป้องกันการสลายโปรตีนในกล้ามเนื้อและชะลอความเสื่อมของโรคไตอย่างไรก็ตามการบริโภคโปรตีนต่ำ อาจทำให้เกิดภาวะขาดโปรตีนบางชนิดได้โดยเฉพาะกรดอะมิโนจำเป็น⁽⁴⁰⁾ ดังนั้น ปัจจุบันจึงได้มีข้อเสนอแนะในการบริโภคอาหารที่มีโปรตีนต่ำอยู่ 2 วิธีคือ low protein diet (LPD) 0.6 กรัม/กก./วัน หรือบริโภคโปรตีนเพียง 0.3 - 0.4 กรัม/กก./วัน ร่วมกับการให้กรดอะมิโนจำเป็นและคู่เหมือนของกรดอะมิโนจำเป็น (nitrogen-free ketoanalogues of essential amino acid) เสริม เรียกว่า supplemented very low protein diet (sVLPD) โดยที่ผู้ป่วยจะต้องได้รับพลังงานในอาหารเพียงพอ กล่าวคือ 30 - 35 kcal/วัน ก่อนที่จะเริ่มบริโภคอาหารที่มีโปรตีนต่ำเพื่อป้องกันการสลายโปรตีนจากกล้ามเนื้อเพื่อนำมาใช้เป็นพลังงาน^(41, 42) และต้องได้รับการแก้ไขภาวะเลือดเป็นกรด โดยมีค่า bicarbonate ในเลือดไม่ต่ำกว่า 20 - 22 mEq/ลิตร ก่อน⁽⁴³⁾ การนำกรดอะมิโนจำเป็น เช่น BCAA และ ketoanalogues มาใช้เสริมการบริโภคนั้น มีข้อดีคือทำให้ผู้ป่วยสามารถเลือกรับประทานโปรตีนจากพืชได้แตกต่างกับการบริโภคแบบ LPD ซึ่งมากกว่าร้อยละ 50 ของโปรตีนที่บริโภคนั้นต้องเป็น high biological value ซึ่งหมายถึงแหล่งโปรตีนที่มีกรดอะมิโนจำเป็นครบถ้วนเท่านั้น ซึ่งมักเป็นโปรตีนจากเนื้อสัตว์และไข่ขาว⁽⁴⁴⁾ นอกจากนี้ภายหลังจากบริโภค BCAA จะถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายและไปแย่งจับกับกรดอะมิโน tryptophan ทำให้ tryptophan ไม่สามารถเข้าสู่ blood brain barrier ได้ จึงทำให้การสร้าง serotonin ลดลง ร่างกายจึงมีความอยากอาหารเพิ่มมากขึ้น⁽⁴⁵⁾ ส่วนข้อดีของ ketoanalogues ของกรดอะมิโนจำเป็นนั้นคือ ร่างกายสามารถนำไปใช้ประโยชน์ได้โดยตรงจากการเปลี่ยนกลับไปเป็นกรดอะมิโนจำเป็นโดยกระบวนการ transamination โดยที่ไม่เกิดการสร้างยูเรีย เพราะไม่มีหมู่ amine ในสูตรโครงสร้างดังกล่าวข้างต้น⁽⁴⁶⁾

มีข้อมูลการศึกษาเกี่ยวกับผลของการบริโภคโปรตีนแบบ LPD และ sVLPD ทั้งในสัตว์ทดลอง⁽⁴⁷⁾ และมนุษย์ Mircecsu และคณะ⁽⁴⁸⁾ ศึกษาเปรียบเทียบผลของ LPD และ sVLPD ในปี พ.ศ.2550 ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

ที่ไม่ได้เป็นเบาหวานและ GFR น้อยกว่า 30 มล./นาที/1.73ม² จำนวน 53 รายเป็นเวลานาน 48 สัปดาห์ พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ sVLPD ด้วย ketoanalogues 1 แคปซูลต่อน้ำหนักตัว 5 กก. มีระดับยูเรียในเลือดลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจาก 156.8 ± 22.1 ไปเป็น 120.9 ± 28 มก./ดล. และค่า bicarbonate ในเลือดเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจาก 18.1 ± 1.5 ไปเป็น 23.4 ± 2.1 mEq/ลิตร ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับ LPD มีค่ายูเรียเพิ่มขึ้นและค่า bicarbonate ในเลือดลดลง ซึ่งอธิบายว่าเป็นผลจากการสลายของโปรตีนจะได้ยูเรียแต่เมทาบอลิซึมของ ketoanalogues จะไม่ทำให้เกิดยูเรีย อีกทั้งทำให้เกิด bicarbonate มากขึ้นด้วย^(49, 50)

Chang และคณะ⁽⁵¹⁾ ศึกษาผลของการให้ ketoanalogues ของกรดอะมิโนจำเป็น (α -ketoanalogues ของกรดอะมิโน leucine, isoleucine, valine, methionine และ phenylalanine) เสริมจากการบริโภคอาหารโปรตีนต่ำ 0.6 กรัม/นน.ตัว กก./วัน เพียงอย่างเดียว โดยศึกษาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3 และ 4 จำนวน 120 ราย มีอายุเฉลี่ย 61.8 ปีและเป็นเบาหวานร้อยละ 55.8 ติดตามไปนาน 189 วัน พบว่าการให้ ketoanalogues เสริมสามารถชะลอความเสื่อมของไตได้มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับกรดอะมิโนเสริม โดยเปรียบเทียบการลดลงของ GFR มีค่าเท่ากับ -10.7 ± 10.3 vs -3.8 ± 9.4 มล./นาที/1.73ม², $p < 0.01$ ตามลำดับ (รูปที่ 4) นอกจากนี้ยังมีค่าอัลบูมินในเลือดเพิ่มขึ้นอีกด้วย (3.81 ± 0.53 vs 3.58 ± 0.50 กรัม/ดล., $p < 0.05$)

การศึกษาแบบ randomized controlled trial ของ Garneata และคณะ⁽⁵²⁾ ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 4 และ 5 จำนวน 158 ราย พบว่าเมื่อทำการติดตามผู้ป่วยไปเป็นระยะเวลา 48 สัปดาห์ กลุ่มที่ได้รับ sVLPD 0.3 กรัม/นน.ตัว กก./วัน และได้รับ ketoanalogues ร่วมด้วย มีจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการทำ RRT คิดเป็นร้อยละ 7 เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้ LPD 0.6 กรัม/นน.ตัว กก./วัน คิดเป็นร้อยละ 26 ($p < 0.01$) และพบว่ากลุ่มที่ได้ sVLPD มีอัตราการลดลงของ GFR น้อยกว่าอีกกลุ่ม (ตารางที่ 2)



รูปที่ 4. แสดงการลดลงของ GFR ในผู้ป่วย ก. ผู้ป่วยทั้งหมด (120 ราย) ข. ผู้ป่วยที่เป็นเบาหวาน (67 ราย) ค. ผู้ป่วยที่ไม่เป็นเบาหวาน (53 ราย) โดยที่ * หมายถึง $p < 0.01$, LPD; low protein diet, KA; ketoanalogues ของกรดอะมิโนจำเป็น⁽⁵¹⁾

ตารางที่ 2. แสดงอัตราการลดลงของ GFR ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ sVLPD และ LPD⁽⁵²⁾

กลุ่มผู้ป่วย	อัตราการลดลงของ GFR (มล./นาที/1.73ม ²)	
	Mean	95% confident interval
sVLPD (n=85)	-2.8	(-4.5,-0.3)
LPD (n=73)	-5.3	(-5.7,-3.1)

หมายเหตุ LPD; low protein diet, sVLPD; supplemented very low protein diet

มีการศึกษาผลของการให้ ketoanalogues ของกรดอะมิโนจำเป็นในการชะลอการเริ่ม RRT (delay initiation of RRT) โดย Brunori และคณะ⁽⁵³⁾ ทำการศึกษาแบบสุ่มในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 5 ที่มีอายุมากกว่า 70 ปีและไม่ได้เป็นเบาหวาน GFR เฉลี่ย 5 - 7 มล./นาที/1.73ม² เพื่อเปรียบเทียบอัตราการเสียชีวิตที่ 1 ปีระหว่างกลุ่มที่ชะลอการเริ่มทำ RRT โดยการให้อาหารโปรตีนต่ำ 0.3 กรัม/นน.ตัว กก./วันร่วมกับการเสริมด้วย ketoanalogues ของกรดอะมิโนจำเป็น (diet group) และเริ่ม RRT ในขณะนั้นเลย (dialysis group) พบว่าอัตราการรอดชีวิตในกลุ่ม diet และ dialysis group มีค่าเท่ากับร้อยละ 87.3 และ 83.7 ตามลำดับ ($p < 0.001$ for non-inferiority)

ข้อมูลจาก second analysis ของการศึกษา Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) ยังพบ

ว่าผู้ป่วยที่ได้รับ sVLPD เป็นเวลานานอย่างน้อย 3 ปีสามารถยืดระยะเวลาเริ่ม RRT ออกไปได้เมื่อเปรียบเทียบกับกรับประทานอาหารแบบ LPD ตามปกติ⁽⁵⁴⁾ อย่างไรก็ตามผลการศึกษาดำเนินของ MDRD (extended MDRD study) ในปีพ.ศ. 2552⁽⁵⁵⁾ กลับพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ sVLPD กลับมีอัตราการเสียชีวิตหลังติดตามไปนาน 7 ปีมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ conventional LPD แต่ข้อมูลดังกล่าวได้ถูกนำมาวิเคราะห์ใหม่พบว่ามีข้อบกพร่องหลายประการ อาทิเช่น ไม่ได้มีการติดตามผู้ป่วยหลังจบการศึกษา MDRD อย่างเคร่งครัด ทำให้ไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับปริมาณโปรตีนที่ผู้ป่วยรับประทานจริง, ไม่มีข้อมูลเรื่องโรคร่วม (comorbidity), ผู้ป่วยไม่ได้รับการควบคุมระดับความดันโลหิตที่เหมาะสม เป็นต้น ทำให้ข้อมูลจากการศึกษานี้ไม่ได้รับความเชื่อถือในปัจจุบัน ร่วมกับการศึกษาอื่นโดย Cianciaruso และคณะ⁽⁵⁶⁾ ในเวลาใกล้เคียงกัน พบว่าการ

รับประทานอาหารโปรตีนต่ำ 0.5 กรัม/นน.ตัว กก./วัน ทั้งที่ได้รับและไม่ได้รับ ketoanalogues เสริม ไม่มีผลกระทบต่ออัตราการเสียชีวิตโดยรวม (all-cause mortality)

ข้อมูลจาก French Dialysis Registry ของประเทศฝรั่งเศส⁽⁵⁷⁾ ยังพบว่าผู้ป่วยโรคไตที่มี GFR เหลือ 9 มล./นาที่/1.73ม² จำนวน 203 ราย ที่ได้รับ sVLPD ด้วย ketoanalogues นาน 33.1 ± 27.8 เดือน สามารถเลื่อนการเริ่ม RRT ออกไปได้เฉลี่ย 15.4 เดือน และเมื่อติดตามผู้ป่วยกลุ่มนี้หลังเริ่ม RRT ไปนาน 5 และ 10 ปี พบว่าอัตราการรอดชีวิตอยู่ที่ร้อยละ 79 และ 63 ตามลำดับ ซึ่งไม่แตกต่างกับอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับโปรตีนปกติก่อนเริ่มทำ RRT ที่มีอายุใกล้เคียงกัน (age-matched control)

4.2 ผู้ป่วยโรคไตหลังได้รับการบำบัดทดแทนทางไต (dialysis CKD)

จากการศึกษาของ Ikizler และคณะ⁽⁵⁸⁾ พบว่าการสลายเกิดขึ้นมากกว่าการสร้างโปรตีนในช่วงฟอกเลือดและหลังฟอกเลือดเสร็จ 2 ชั่วโมง ดังนั้นความต้องการปริมาณโปรตีนในอาหารต่อวันจะเพิ่มขึ้นเมื่อผู้ป่วยได้รับ RRT ไปแล้ว⁽⁵⁹⁾ อย่างไรก็ตามการบริโภคโปรตีนที่มากขึ้นก็จะนำไปสู่การมีฟอสฟอรัสในเลือดสูงขึ้นและภาวะเป็นกรดในเลือดมากขึ้น จึงเป็นที่มาของการศึกษาของ Li และคณะ⁽⁶⁰⁾ ในผู้ป่วย 40 รายที่ได้รับการฟอกเลือดและมีฟอสฟอรัสในเลือดสูงมากกว่า 5.5 มก./ดล. เพื่อเปรียบเทียบการบริโภคโปรตีน 0.8 กรัม/นน.ตัว กก./วัน ร่วมกับการเสริมด้วย ketoanalogues ของกรดอะมิโน (Ketosteril[®]) 12 เม็ดต่อวัน ซึ่งมีส่วนประกอบเป็นเกลือแคลเซียมทำหน้าที่เป็น phosphate binder และกลุ่มที่ได้รับโปรตีน 1.0-1.2 กรัม/นน.ตัว กก./วัน หลังติดตามไปนาน 8 สัปดาห์พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้ ketoanalogues มีค่าแคลเซียมและฟอสฟอรัสต่ำกว่าอีกกลุ่มหนึ่งอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยที่ค่าความพอเพียงในการฟอกเลือดของทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน

การศึกษาของ Hiroshige และคณะ⁽⁶¹⁾ ทำการศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดจำนวน 28 ราย ที่มีอายุ

มากกว่า 70 ปีและมีภาวะขาดสารอาหารอยู่เดิมเปรียบเทียบการให้ BCAA เสริมจำนวน 12 กรัม/วัน เป็นเวลานาน 6 เดือนพบว่ากลุ่มที่ได้รับกรดอะมิโนเสริมมีค่าอัลบูมินในเลือดเพิ่มขึ้น จาก 3.3 ไปเป็น 3.9 กรัม/ดล. เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังสามารถทำให้อายุอาหารเพิ่มขึ้นด้วย

จากการศึกษาของ Jiang และคณะ⁽⁶²⁾ ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการทำ PD ทั้งหมด 60 รายที่มีการทำงานของไต เหลืออยู่เฉลี่ย 4.04 ± 2.03 มล./นาที่/1.73ม² และยังมีปริมาณปัสสาวะเหลืออยู่ $1,226 \pm 449$ มล./วัน เปรียบเทียบการรับประทานโปรตีน 3 แบบคือ อาหารโปรตีน 1.0 - 1.2 กรัม/นน.ตัว กก./วัน, อาหารที่มีโปรตีน 0.6-0.8 กรัม/นน.ตัว กก./วัน และอาหารที่มีโปรตีน 0.6 - 0.8 กรัม/นน.ตัว กก./วันเสริมด้วย ketoanalogues ของกรดอะมิโนจำเป็น 0.12 กรัม/นน.ตัว กก./วัน พบว่าหลังติดตามไปนาน 12 เดือน พบว่ากลุ่มที่ได้รับโปรตีนต่ำและเสริมด้วย ketoanalogues มีค่าการทำงานของไตคงที่ จาก 3.84 ± 2.17 ไปเป็น 3.39 ± 3.23 มล./นาที่/1.73ม² ($p > 0.05$) ในขณะที่อีก 2 กลุ่มที่เหลือมีค่าการทำงานของไตลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยที่ดัชนีชี้วัดทางด้านโภชนาการอื่นไม่แตกต่างกัน

กล่าวโดยสรุปการบริโภคอาหารโปรตีนต่ำร่วมกับทำให้กรดอะมิโนจำเป็นและคู่เหมือนของกรดอะมิโนจำเป็นเสริมในผู้ป่วยโรคไตสามารถช่วยชะลอการดำเนินโรคไตได้ในผู้ป่วยโรคไตที่ยังไม่ได้เริ่ม RRT และทำให้ภาวะทางโภชนาการของผู้ป่วยที่เริ่ม RRT แล้วเป็นไปในทางที่ดีขึ้น แต่สิ่งสำคัญที่ต้องทำควบคู่กันไปด้วยคือต้องให้คำแนะนำทางด้านโภชนาการแก่ผู้ป่วย เลือกรูปแบบที่ตรงกับข้อบ่งชี้ รวมไปถึงการติดตามการบริโภคโปรตีนจากการตรวจปัสสาวะ 24 ชั่วโมง โดยทำงานร่วมกันเป็นสหสาขาวิชาชีพ (multidisciplinary team) เพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดแก่ผู้ป่วย

อ้างอิง

1. Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis

- patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990 May;15(5):458-82
2. Kopple JD, Greene T, Chumlea WC, Hollinger D, Maroni BJ, Merrill D, Scherch LK, Schulman G, Wang SR, Zimmer GS. Relationship between nutritional status and the glomerular filtration rate: results from the MDRD study. *Kidney Int* 2000 Apr;57(4):1688-703
 3. Ikizler TA, Greene JH, Wingard RL, Parker RA, Hakim RM. Spontaneous dietary protein intake during progression of chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1995 Nov;6(5):1386-91
 4. Cano NJ. Oral and enteral supplements in kidney disease and kidney failure. In: Kopple JD, Massry SG, Kalantar-Zadeh K, eds. *Nutritional Management of Renal Disease*. 3rd ed. San Diego, CA: Elsevier, 2013: 659-72
 5. Dukkupati R, Kopple JD. Causes and prevention of protein-energy wasting in chronic kidney failure. *Semin Nephrol* 2009 Jan;29(1):39-49
 6. Praditpornsilpa K. Thailand renal replacement therapy year 2010 [online]. 2011 [cited 2013 Jul 29]. Available from: <http://www.nephrothai.org/TRT/TRT2010/index.html>
 7. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Cano N, Chauveau P, Cuppari L, Franch H, Guarnieri G, Ikizler TA, Kaysen G, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008 Feb;73(4):391-8
 8. National Kidney Foundation. II. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Peritoneal Dialysis Adequacy: update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001 Jan;37(1 Suppl 1):S65-136
 9. Velasquez M, Mehrotra R, Wing M, Raj D. Causes of protein-energy wasting in chronic kidney disease. In: Kopple JD, Massry SG, Kalantar-Zadeh K, eds. *Nutritional Management of Renal Disease*. 3rd ed. San Diego, CA: Elsevier, 2013:159-70
 10. Mitch WE, Goldberg AL. Mechanisms of muscle wasting. The role of the ubiquitin-proteasome pathway. *N Engl J Med* 1996 Dec;335(25):1897-905
 11. Mandayam S, Mitch WE. Dietary protein restriction benefits patients with chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 2006 Feb;11(1):53-7
 12. National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI. *Am J Kidney Dis* 2000 Jun;35(6 Suppl 2):S1-140
 13. Devlin TM. Protein metabolism. In: Devlin TM, ed. *Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations*. 3rd ed. New York: Wiley-Liss, 1992: 475-528
 14. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Protein and amino acid metabolism. In: Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW, eds. *Harper's Biochemistry*. 24th ed. East Norwalk: Appleton&Lange, 1996: 293-31
 15. Du J, Wang X, Miereles C, Bailey JL, Debigare R, Zheng B, Price SR, Mitch WE. Activation of caspase-3 is an initial step triggering accelerated muscle proteolysis in catabolic conditions. *J Clin Invest* 2004 Jan;113(1):115-23

16. Workeneh B, Mitch WE. The influence of kidney disease on protein and amino acid metabolism. In: Kopple JD, Massry SG, Kalantar-Zadeh K, eds. *Nutritional Management of Renal Disease*. 3rd ed. San Diego, CA: Elsevier, 2013: 1-16
17. Guttridge DC, Mayo MW, Madrid LV, Wang CY, Baldwin AS Jr. NF-kappaB-induced loss of MyoD messenger RNA: possible role in muscle decay and cachexia. *Science* 2000 Sep;289(5488):2363-6
18. Kopple JD, Kalantar-Zadeh K, Mehrotra R. Risks of chronic metabolic acidosis in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2005 Jun;(95):S21-7
19. Cano NJ, Fouque D, Lerveve XM. Application of branched-chain amino acids in human pathological states: renal failure. *J Nutr* 2006 Jan;136(1 Suppl):299S-307S
20. Garibotto G, Deferrari G, Robaudo C, Saffiotti S, Sofia A, Russo R, Tizianello A. Disposal of exogenous amino acids by muscle in patients with chronic renal failure. *Am J Clin Nutr* 1995 Jul;62(1):136-42
21. Kopple JD, Massry SG. *Kopple and Massry's Nutritional Management of Renal Disease*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005
22. Bergstrom J, Alvestrand A, Furst P. Plasma and muscle free amino acids in maintenance hemodialysis patients without protein malnutrition. *Kidney Int* 1990 Jul;38(1): 108-14
23. Smolin LA, Laidlaw SA, Kopple JD. Altered plasma free and protein-bound sulfur amino acid levels in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Am J Clin Nutr* 1987 Apr;45(4): 737-43
24. Fouque D, Aparicio M. Eleven reasons to control the protein intake of patients with chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007 Jul;3(7):383-92
25. Kleinknecht C, Salusky I, Broyer M, Gubler MC. Effect of various protein diets on growth, renal function, and survival of uremic rats. *Kidney Int* 1979 May;15(5):534-41
26. Farr LE, Smadel JE. The effect of dietary protein on the course of nephrotoxic nephritis in rats. *J Exp Med* 1939 Nov;70(6):615-27
27. Hostetter TH, Meyer TW, Rennke HG, Brenner BM. Chronic effects of dietary protein in the rat with intact and reduced renal mass. *Kidney Int* 1986 Oct;30(4):509-17
28. Fouque D, Wang P, Laville M, Boissel JP. Low protein diets delay end-stage renal disease in non-diabetic adults with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2000 Dec; 15(12):1986-92
29. Aparicio M, Bouchet JL, Gin H, Potaux L, Morel D, de Precigout V, Lifermann F, Gonzalez R. Effect of a low-protein diet on urinary albumin excretion in uremic patients. *Nephron* 1988; 50(4):288-91
30. Giordano M, De Feo P, Lucidi P, DePascale E, Giordano G, Cirillo D, Dardo G, Signorelli SS, Castellino P. Effects of dietary protein restriction on fibrinogen and albumin metabolism in nephrotic patients. *Kidney Int* 2001 Jul;60(1):235-42
31. Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, Venkatachalam

- MA, Brenner BM. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *J Am Soc Nephrol* 2001 Jun; 12(6):1315-25
32. Walser M, Hill S, Tomalis EA. Treatment of nephrotic adults with a supplemented, very low-protein diet. *Am J Kidney Dis* 1996 Sep; 28(3):354-64
33. Fouque D, Le Bouc Y, Laville M, Combarous F, Joly MO, Raton P, Zech P. Insulin-like growth factor-1 and its binding proteins during a low-protein diet in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1995 Nov;6(5):1427-33
34. Tovar AR, Murguia F, Cruz C, Hernandez-Pando R, Aguilar-Salinas CA, Pedraza-Chaverri J, Correa-Rotter R, Torres N. A soy protein diet alters hepatic lipid metabolism gene expression and reduces serum lipids and renal fibrogenic cytokines in rats with chronic nephrotic syndrome. *J Nutr* 2002 Sep;132(9): 2562-9
35. Wang Y, Mitch WE. Proteins and renal fibrosis: low-protein diets induce Kruppel-like factor-15, limiting renal fibrosis. *Kidney Int* 2011 May;79(9):933-4
36. Don BR, Blake S, Hutchison FN, Kaysen GA, Schambelan M. Dietary protein intake modulates glomerular eicosanoid production in the rat. *Am J Physiol* 1989 Apr;256(4 Pt 2): F711-8
37. Martinez-Maldonado M, Benabe JE, Wilcox JN, Wang S, Luo C. Renal renin, angiotensinogen, and ANG I-converting-enzyme gene expression: influence of dietary protein. *Am J Physiol* 1993 Jun;264(6 Pt 2):F981-8
38. Pedrini MT, Levey AS, Lau J, Chalmers TC, Wang PH. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996 Apr;124(7):627-32
39. Fouque D, Laville M. Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(3): CD001892
40. Cano NJ. Branched-chain amino-acid metabolism in renal failure. *J Ren Nutr* 2009 Sep; 19(5 Suppl):S22-4
41. Aparicio M, Cano NJ, Cupisti A, Ecker T, Fouque D, Garneata L, Liou HH, Lin S, Schober-Halstenberg HJ, Teplan V, et al. Keto-acid therapy in predialysis chronic kidney disease patients: consensus statements. *J Ren Nutr* 2009 Sep;19(5 Suppl):S33-5
42. Aparicio M, Bellizzi V, Chauveau P, Cupisti A, Ecker T, Fouque D, Garneata L, Lin S, Mitch WE, Teplan V, et al. Keto acid therapy in predialysis chronic kidney disease patients: final consensus. *J Ren Nutr* 2012 Mar; 22(2 Suppl):S22-4
43. Fouque D, Vennegoor M, ter Wee P, Wanner C, Basci A, Canaud B, Haage P, Konner K, Kooman J, Martin-Malo A, et al. EBPG guideline on nutrition. *Nephrol Dial Transplant* 2007 May;22 Suppl 2:ii45-87
44. Kovesdy CP, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. Management of protein-energy wasting in non-dialysis-dependent chronic kidney disease: reconciling low protein intake with nutritional therapy. *Am J Clin Nutr* 2013 Jun; 97(6):1163-77

45. Zakar G. Metabolic effects of branched-chain amino acids and keto acids: mechanisms independent of protein intake? *J Ren Nutr* 2009 Sep;19(5 Suppl):S25-6
46. Garneata L, Mircescu G. Effect of low-protein diet supplemented with keto acids on progression of chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2013 May;23(3):210-3
47. Gao X, Wu J, Dong Z, Hua C, Hu H, Mei C. A low-protein diet supplemented with ketoacids plays a more protective role against oxidative stress of rat kidney tissue with 5/6 nephrectomy than a low-protein diet alone. *Br J Nutr* 2010 Feb;103(4):608-16
48. Mircescu G, Garneata L, Stancu SH, Capusa C. Effects of a supplemented hypoproteic diet in chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2007 May;17(3):179-88
49. Leal VO, Delgado AG, Leite MJr, Mitch WE, Mafra D. Influence of renal function and diet on acid-base status in chronic kidney disease patients. *J Ren Nutr* 2009 Mar;19(2):178-82
50. Mitch WE, Walser M, Steinman TI, Hill S, Zeger S, Tungsanga K. The effect of a keto acid-amino acid supplement to a restricted diet on the progression of chronic renal failure. *N Engl J Med* 1984 Sep;311(10):623-9
51. Chang JH, Kim DK, Park JT, Kang EW, Yoo TH, Kim BS, Choi KH, Lee HY, Han DS, Shin SK. Influence of ketoanalog supplementation on the progression in chronic kidney disease patients who had training on low-protein diet. *Nephrology (Carlton)* 2009 Dec;14(8):750-7
52. Aparicio M, Bellizzi V, Chauveau P, Cupisti A, Ecder T, Fouque D, Garneata L, Lin S, Mitch WE, Teplan V, et al. Protein-restricted diets plus keto/amino acids—a valid therapeutic approach for chronic kidney disease patients. *J Ren Nutr* 2012 Mar;22(2 Suppl):S1-21
53. Brunori G, Viola BF, Parrinello G, De B, V, Como G, Franco V, Garibotto G, Zubani R, Cancarini GC. Efficacy and safety of a very-low-protein diet when postponing dialysis in the elderly: a prospective randomized multicenter controlled study. *Am J Kidney Dis* 2007 May; 49(5):569-80
54. Levey AS, Adler S, Caggiula AW, England BK, Greene T, Hunsicker LG, Kusek JW, Rogers NL, Teschan PE. Effects of dietary protein restriction on the progression of advanced renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Am J Kidney Dis* 1996 May;27(5):652-63
55. Menon V, Kopple JD, Wang X, Beck GJ, Collins AJ, Kusek JW, Greene T, Levey AS, Sarnak MJ. Effect of a very low-protein diet on outcomes: long-term follow-up of the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study. *Am J Kidney Dis* 2009 Feb;53(2): 208-17
56. Cianciaruso B, Pota A, Bellizzi V, Di Giuseppe D, Di Micco L, Minutolo R, Pisani A, Sabbatini M, Ravani P. Effect of a low- versus moderate-protein diet on progression of CKD: follow-up of a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2009 Dec;54(6):1052-61
57. Chauveau P, Couzi L, Vendrely B, de Precigout V, Combe C, Fouque D, Aparicio M. Long-term outcome on renal replacement therapy in patients who previously received a keto

- acid-supplemented very-low-protein diet. *Am J Clin Nutr* 2009 Oct;90(4):969-74
58. Ikizler TA, Pupim LB, Brouillette JR, Levenhagen DK, Farmer K, Hakim RM, Flakoll PJ. Hemodialysis stimulates muscle and whole body protein loss and alters substrate oxidation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002 Jan;282(1):E107-16
59. Ohkawa S, Kaizu Y, Odamaki M, Ikegaya N, Hibi I, Miyaji K, Kumagai H. Optimum dietary protein requirement in nondiabetic maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2004 Mar;43(3):454-63
60. Li H, Long Q, Shao C, Fan H, Yuan L, Huang B, Gu Y, Lin S, Hao C, Chen J. Effect of short-term low-protein diet supplemented with keto acids on hyperphosphatemia in maintenance hemodialysis patients. *Blood Purif* 2011; 31(1-3):33-40
61. Hiroshige K, Sonta T, Suda T, Kanegae K, Ohtani A. Oral supplementation of branched-chain amino acid improves nutritional status in elderly patients on chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2001 Sep;16(9): 1856-62
62. Jiang N, Qian J, Sun W, Lin A, Cao L, Wang Q, Ni Z, Wan Y, Linholm B, Axelsson J, et al. Better preservation of residual renal function in peritoneal dialysis patients treated with a low-protein diet supplemented with keto acids: a prospective, randomized trial. *Nephrol Dial Transplant* 2009 Aug;24(8): 2551-8