

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE PROTEİN ALIMININ PROGRESYON ÜZERİNE ETKİSİ

EFFECT OF PROTEIN INTAKE ON THE PROGRESSION OF CHRONIC RENAL FAILURE

Başak Oyan, Bülent Altun*, Celalettin Usalan*

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, *İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bölümü, ANKARA

ÖZET

Kronik böbrek yetmezliğinde progresyonu belirleyen birçok faktörden biri, diyetle alınan proteinin miktarıdır. 1980'lerden itibaren diyetle alınan proteinin kısıtlanmasının, kronik böbrek yetmezliği sürecini yavaşlatmadaki potansiyel etkisi dikkat çekmiştir. İnsanlarda yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu yazıda, düşük proteinli diyetin böbrek yetmezliği progresyonunu önlemedeki etkisi üzerine yapılmış çalışmalar özetlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Kronik böbrek yetmezliği, progresyon, diyetle protein

Kalıcı hasarla karakterize böbrek hastalıklarında, etken ajan ortadan kalksa bile, hasar progresif seyrederek ve son dönem böbrek yetmezliği ile sonuçlanır. Progresyon hızı çeşitli raporlarda geniş bir varyasyon göstermekle birlikte, ortalama progresyon hızı -0.5 ml/dak/ay olarak bildirilmiştir (1).

Renal fonksiyonun progresif kaybını göstermek ve izlemek mümkün olmadıkça, önlem almak mümkün değildir. Renal fonksiyonun progresif kaybını ölçmede, renal fonksiyon azaldıkça doğru kalan standardize bir renal fonksiyon ölçme metodu gerekmektedir. Bu metodlar, **Tablo 1'de** görülmektedir (2).

Kreatinin, böbrekte hem filtre hem de sekrete olur. Kreatinin sekresyonu ve Glomerüler filtrasyon hızı (GFH) arasındaki ilişki, renal fonksiyon azaldıkça değişmektedir. Kreatinin sekrete olduğu için, kreatinin klirensi gerçek GFH'den daha büyük bulunur. Ayaktan başurana hastalarda kreatinin klirensi ortalama olarak %25 değişkenlik gösterirken, klinik araştırmalarda bile

SUMMARY

The amount of protein in the diet is one of the factors determining the rate of progression of chronic renal failure. Since 1980, reducing dietary protein intake has received most attention as a potential intervention to slow the rate of progression of chronic renal failure. Studies in humans have shown different results. In this article, the studies on the effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure are reviewed.

Key words: Chronic renal failure, progression, dietary protein

kreatinin klirensi, %10'dan fazla değişkenlik gösterir. Bu derece bir değişkenlik, kreatinin klirensinin renal yetmezlik düzeyini ve progresyon hızını belirlemedeki yararını sınırlamaktadır. 1/Kreatininin zamana karşı grafiği, hastaların %80'ninde lineerdir ve renal fonksiyon kayıp hızını predikte (tahmin) etmemizi sağlar. Renal yetmezlik progresyonunda diyetin etkisini göstermede 1/kreatininin kullanılmasının en önemli dezavantajı, diyetle alınan proteinin azalması ile kreatinin üretiminin düşmesidir. Bu da serum kreatininin düşmesine ve sonuçta 1/kreatininde yalnızca bir iyileşme oluşmasına yol açar. Fakat, renal fonksiyonda azalma devam ettikçe serum kreatininini azalacaktır. Sonuçta, progresyonun takibinde 1/kreatinin kullanılacak ise, düşük proteinli diyet verilen hastalarda progresyon konusuna karar vermek için dört ayın geçmesi beklenmelidir (2). Bu iki metod yerine, radyoizotop teknikleri daha yaygın kullanılmaktadır (2). En sık kullanılan radyoizotop ⁵¹Cr EDTA'dır.

Tablo I. Progresyonu Ölçme Metodları

- Kreatinin klirensi
- I/Serum kreatinin
- Glomerüler filtrasyon hızı (GFH)
 - inulin
 - ¹²³I iodothalamate
 - ⁵¹Cr EDTA
 - ^{99mTc} D PTA

DIYETLE ALINAN PROTEİN VE BÖBREK YETMEZLİĞİ PROGRESYONU

Diyette proteini kısmının iki temel amacı vardır (3):

1. Üremi semptomlarını azaltmak
2. Renal yetmezlik progresyonunu azaltmak

Tablo 2'de düşük proteinli diyetin kronik böbrek yetmezliği (KBY) progresyonunu geciktirmedeki etki mekanizmaları görülmektedir (2).

Tablo 2. KBY Progresyonunu Geciktirmede Düşük Proteinli Diyetin Etki Mekanizmaları

- İntraglomerüler hemodinamikler üzerine etki
- Düşük fosfat
- Düşük kalori alımı
- Böbrekte azalmış oksijen tüketimi
- Azalmış proteinüri
- TGF- ekspresyonunun değişimi
- Azalmış glukokortikoid üretimi
- Ayrıca;
 - İmmünolojik olayları değiştirme
 - Lipid metabolizması üzerine etki
 - Koagülasyon üzerine etki
 - Hormonal sekresyon üzerine etki
 - Serbest radikallerin hasarını azaltma
 - Prostaglandin sentezini azaltma

Bu mekanizmalar arasında çeşitli ilişkiler vardır. Örneğin, düşük proteinli diyetler intraglomerüler hemodinamikleri düzelterek progresyonu değiştirirken, aynı zamanda proteinüriyi düşürür, reaktif oksijen (serbest radikaller) oluşumunu azaltır, fosfor, sodyum ve kalori alımını azaltır, büyüme faktörü üretimini değiştirir ve glukokortikoid metabolizmasını değiştirir.

Proteinüriyi azaltmak uzun dönemde renal fonksiyonların korunması açısından önemlidir. Renal hastalığı olan bireylerde proteinürinin renal

fonksiyonlardaki progresif kötüleşme ile ilişkisi gösterilmiştir. Glomerüler kapiller hidrolik basınçtaki artış, glomerüler kapiller duvardan protein kaçağındaki artış ile ilişkilidir (4). Glomerüler kapiller hidrolik basınç, sistemik arteriyel basınç yanında afferent ve efferent arteriolar dirençlerce belirlenir. Afferent arteriolar direnci artıran durumlar preload'u, efferent arteriolar direnci azaltan durumlar da afterload'u azaltarak glomerüler kapiller hidrolik basıncı azaltırlar. Düşük proteinli diyetin ve anjiyotensin konverting enzim (ACE) inhibitörlerinin tek başlarına ve birlikte birbirlerinin etkisini artırma yoluyla antiproteinürik etkileri olduğu gösterilmiştir (5,6). ACE inhibitörlerinin antiproteinürik etkilerini postglomerüler vazodilatasyon yolu ile, düşük proteinli diyetlerin ise preglomerüler vazokonstriksiyon yolu ile gösterdikleri öne sürülmüştür (4). Fakat bir çalışmada, düşük proteinli diyetin antiproteinürik etkisinin renin anjiyotensin sistemi üzerindeki etkisi ile olduğu belirtilmiştir (7).

DENEYSEL ÇALIŞMALAR

Böbrek fonksiyonunun progresif kaybı üzerine yapılan çalışmalarda, en çok kullanılan model 'artık böbrek modeli'dir. Bu modelde farelerin sağ böbreği nefrektomize edilir, sol böbreğin bir bölümü, superior ve inferior pollelerin veya renal arterin dallarının bağlaması yolu ile enfakte edilir. Bunun sonucunda progresif renal fonksiyon kaybı olur ve nefroskleroz gelişir. Kalan fonksiyone nefronlarda hiperfiltrasyon görülür. İntraglomerüler basınç, transkapiller hidrolik basınç ve plazma akımı artar. Bunun sonucunda tek nefron GFH artar. Artmış intraglomerüler basıncın glomerüler kapiller duvarlarında yaptığı düşünülen mekanik hasar sonucu, glomerüloskleroz ve nefron kaybı oluşur (8).

Böbrek ablasyonu yapılan fareler, düşük proteinli diyet ile beslendiğinde sağlam böbrek GFH ve ağırlığındaki artış sınırlanır. Bu durum, protein kısıtlamasının kompansetuar böbrek hipertrofini engellediğini gösterir. Diyetteki proteininin kısıtlanması, böbrekleri sağlam farelerde bazal GFH ve böbrek ağırlığını azaltırken, uninefektomize farelerde GFH ve böbrek ağırlığındaki kompensatuar artışı engellememektedir. Uninefektomize farelerin proteinden zengin diyetle beslenmesi, GFH ve böbrek ağırlığını artırmaktadır. Bu gözlemler nefrektomi ve proteinli beslenme sonucunda oluşan hiperfiltrasyon ve hipertrofi uyarılarının additif olduğunu göstermektedir (9,10).

Birçok deneysel modelde, protein kısıtlamasının yararlı etkisi glomerüler kapiller basıncın azalmasına bağlanmıştır. Farelerde yapılan bir çalışmada yüksek

proteinli diyet ile beslenen fareler, düşük proteinle beslenenlerle karşılaştırıldığında daha yüksek renal renin mRNA saptanmıştır. Bu da yüksek proteinli diyet ile beslenen fareler ve insanlardaki yüksek renin aktivitesinin, artmış renin sentezine bağlı olduğunu göstermektedir (7). Renin anjiyotensin kaskadının ürünü olan anjiyotensin IF in efferent arteriol üzerine daha selektif olan konstrikt edici etkisi glomerüler kapiller basıncın artmasına yol açar. Düşük proteinli diyetin yararlı etkisi, plazma renin aktivitesinin azalması ve renal anjiyotensin H'nin azalması sonucunda efferent arteriolar direncin düşmesi ve en sonunda glomerüler kapiller basıncın azalmasına bağlı olabilir. Bu bulgu %6 proteinli diyet ile beslenen farelerde %20 proteinle beslenenlere göre, daha düşük efferent arteriolar direncin olması ile desteklenmektedir.

KLİNİK ÇALIŞMALAR

Progresyonu önlemede düşük proteinli diyetlerin insanlarda kullanılmasının değeri üzerine şimdiye kadar yapılmış olan çalışmaların sonuçları kesin değildir. Bu raporların eleştirilen yönleri randomizasyon eksikliği, retrospektif analiz, hasta uyumu, progresyon hızını monitorize etmede kullanılan metodlar gibi çalışma dizaynı ile ilgili noktalardır (11). Progresyonu önlemek için, diyetle üç tür protein kısıtlaması önerilmiştir: 0.6 gr/kg/gün protein, 0.3 gr/kg/protein + aminoasitler ve 0.3 gr/kg/protein + ketoasitler.

Düşük proteinli diyetle cevabı değerlendirmek için hastaların uyumu belirlenmelidir (12). Hasta uyumu, çalışmalarda hep beklenenden daha düşük bulunmuştur (13). Çalışmalarda, hastanın diyetle uyumu iki şekilde monitorize edilmiştir (3).

1. Serum Üre/kreatinin oranı (düşük proteinli diyet ile azalması beklenir).

2. 24 saatlik idrarda üre atımı.

40 gr protein içeren diyet ile beslenen hastanın 150 mmol üre oluşturması beklenir. İdrarda üre miktarına bakılarak günlük protein alımı hesaplanabilir (3).

$(gr \text{ üre/gün} \times 3) / 15 = gr \text{ protein/gün}$

Düşük proteinli, aminoasit desteksiz diyetlerin böbrek yetmezliği seyrini olumlu yönde değiştirdiğini gösteren dört klinik çalışma önemli kanıt sunmaktadır. Birinci çalışma, 1982'de yapılan retrospektif bir çalışma olup hastalar başlangıç serum kreatininleri ve diyetlerine göre üç gruba ayrılmıştır: *Grup 1* (25 hasta), serum kreatininini 1.5-2.7 mg/dl olan, *Grup 2* (20 hasta), serum kreatininini 2.9-5.4 mg/dl olan hastalardan oluşmuştur. *Grup 1* ve *2* hastalarına 0.6 gr/kg/gün/protein, 40 kcal/kg/gün, 650 mg/gün fosfor ve

1-1.5 gr/gün kalsiyum içeren diyet verilmiş. *Grup 3* (30 hasta) kontrol grubunu oluşturmuş ve günlük ortalama 70 gr protein, 900 mg fosfor ve 800 mg kalsiyum içeren kısıtlanmamış diyet verilmiştir. Hastalarda progresyon serum kreatininini, 1/kreatinin ile takip edilmiştir. *Sonuçta*, düşük proteinli diyet ile beslenen hastalarda kontrol grubuna göre renal fonksiyon kaybı daha yavaş olmuş ve bu tedavi hastalığın daha erken döneminde başlanan hastalarda daha faydalı olmuştur (14).

İkinci çalışmada, 390 hastaya düşük proteinli diyet verilmiştir. Hastaların %57'sinde serum kreatininini stabil kalmış, %11'inde progresyonda yavaşlama, %32'sinde ise hızlı progresyon görülmüştür. Hafif renal yetmezlik ve interstisiyel nefriti olan hastalarda yarar daha fazla, daha ileri böbrek yetmezliği, kronik glomerülonefrit ve polikistik böbrek hastalığı olanlarda ise yarar daha az görülmüştür. Başlangıç kreatinin düzeyi, proteinüri düzeyi ve kan basıncı bağımsız prognostik faktörler olarak bulunmuştur (2).

Üçüncü çalışma, progresif randomize bir çalışma olup, kreatinin klirensi 30-60 ml/dak olan hastalara 0.6 gr/kg/gün protein, kreatinin klirensi 10-30 ml/dak olan hastalara da 0.4 gr/kg/gün protein içeren diyet verilmiştir. Çok düşük protein içeriğine rağmen, 0.4 gr/kg/gün alanlarda nutrisyonel durumda ciddi bir etki görülmemiş olması, hastaların aldığı proteinin verilen proteinden daha çok olduğunu gösterebilir. *Sonuçta*; düşük proteinli diyetle progresyonda ciddi azalma olmuş, 40 yaşından gençlerde daha yaşlı hastalara göre daha hızlı progresyon görülmüştür. En çok yarar, en fazla renal fonksiyon kaybı olan hastalarda görülmüştür. Hem kontrol hem de düşük proteinli diyet verilen gruplardaki erkek hastalarda kreatinin klirensinde daha hızlı kayıp olmasına rağmen protein kısıtlamasına daha iyi cevap mevcut iken, kadınlar diyetten daha az fayda görmüştür. Protein kısıtlamasının, progresyonunu yavaşlatmaktaki yararı yalnızca glomerulonefritte görülmüş ve polikistik böbrek hastalığında progresyon, yalnızca kan basıncı kontrolüyle ilişkili bulunmuştur (15).

64 hasta ile yapılan prospektif randomize bir diğer çalışmada, serum kreatininini (4-11 mg/dl), kan basıncı, serum kalsiyumu ve fosforu açısından iyi eşlenmiş hastaların, böbrek fonksiyonları 18 ay boyunca izlenmiştir. Protein kısıtlı diyet (0.4 gr/kg/gün) verilen 31 hastadan 2'sinde (%6) son dönem böbrek yetmezliği gelişirken, normal proteinli diyet verilen 33 hastadan 9'unda (%27) son dönem böbrek yetmezliği gelişmiştir. Proteinden kısıtsız diyet verilen hastalarda GFH 15 ml/dak'dan 6 ml/dak'a düşerken, proteinden kısıtlı diyet verilen hastaların GFH'nda ciddi bir düşme olmamıştır (14 ml/dak'dan 12 ml/dak'ya). Protein kısıtlaması

diyetle alınan fosfor miktarını %30-40 azalttığı için, progresyon üzerine diyetdeki protein veya fosfor kısıtlamasının etkisinin relatif önemi kıyaslanamamıştır (16). Ayrıca bazı nutrisyonel parametrelerde azalma, böbrek yetmezliği hastalarında günlük minimum protein ihtiyacından az protein vermek konusunda bazı endişeler ortaya çıkarmaktadır. Bu çalışmanın önemli bir noktası, hastaların çok ileri böbrek yetmezliğinin olması, daha önceki çalışmaların ise GFH 55 ml/dak olan hastalar ile yapılmasıdır (17)

Diyabetik nefropatisi olan insuline bağımlı tip 1 diyabetli hastalarla yapılan çalışmalarda düşük proteinli diyetin progresyonu yavaşlatmakta yararlı olduğu görülmüştür. Bu hastalarda prognozda ciddi düzelme görülmüş ve düşük proteinli diyetle tedavi edilen hastalarda albumin ekskresyonu ve albumin fraksiyonel klirensinde azalma olmuştur (18-20).

MDRD ÇALIŞMASI (MODIFICATION OF DIET IN RENAL DISEASE STUDY)

MDRD çalışması, renal yetmezlik progresyonunda diyetdeki protein miktarı ve kan basıncı kontrolünün yerini "intention to treat" analizi kullanarak araştırmış. Intention to treat dizaynına göre sonuç, yani GFH'da azalma, hastalara verilen rejime göre analiz edilmiş, hastaların gerçekte verilen diyetle uyup uymadıkları veya erişilen kan basınçları, analiz sırasında dikkate alınmamıştır. Ayrıca çalışmaya katılan hastaların gerçekte böbrek fonksiyonlarında progresif azalma olup olmadığı dikkate alınmamıştır. Çalışma, çeşitli böbrek hastalıkları olan toplam 850 hasta ile ortalama 2.2 yıl sürmüş ve hastalar, GFH düzeylerine göre iki çalışma grubuna ayrılmıştır (21).

Birinci Çalışma; GFH'si 25-55 ml/dak/1.73 m² olan 585 hasta ile yapılmıştır. Hastalara 1.3 gr/kg/gün protein ve 15-20mg/kg/gün fosfor içeren konvansiyonel diyet veya 0.58 gr/kg/gün protein ve 5-10mg/kg/gün fosfor içeren düşük proteinli diyet verilmiştir. Hastalar kan basınçları, ortalama arteriyel basınç 107 mm Hg (140/90mm Hg) veya 92 mm Hg (125/75mm Hg) olacak şekilde randomize olarak gruplara ayrılmıştır.

Sonuçta;

- İlk 4 ayda düşük proteinli diyet alanlarda, normal proteinli diyet alanlara göre GFH'de daha fazla bir azalma görülmüştür. Sonraki dönemde, düşük proteinli diyet alanlarda GFH'de %28 daha az düşme olmuştur. Düşük proteinli diyetin, GFH'de ilk 4 ayda yaptığı düşüşün sebebi bilinmemekle birlikte, bu etkininin böbrek yetmezliği progresyonunu hızlandırmak yerine, düşük protein alımına böbreğin hemodinamik bir cevabı olması daha muhtemel gözükmektedir.

- Üç yılın sonunda, düşük proteinli diyet alanlarda ve daha sıkı kan basıncı kontrolü yapılan hastalarda, daha yavaş böbrek fonksiyon kaybı görülmüş fakat, bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

İkinci Çalışma; GFH'si 13-24 ml/dak/1.73 m² olan 255 hasta ile yapılmıştır. 0.58 gr/kg/gün proteinli (5-10 mg/kg/gün fosfor) diyet verilen hastalar, ketoasit ve aminoasit karışımı destekli 0.28 gr/kg/gün protein (4-9 mg/kg/gün fosfor) içeren diyet verilen hastalar ile karşılaştırılmıştır. Birinci çalışmadaki ortalama arteriyel basınçları hedeflenmiştir.

Sonuçta;

- Daha agresif tedavi verilen (yani ketoasit-aminoasit desteği ile birlikte çok düşük proteinli diyet verilen ve ciddi kan basıncı kontrolü yapılan) hastalarda daha yavaş progresyon görülmüş, fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

- Bu çalışmada normal proteinli diyet grubu olmadığı için, düşük proteinli diyet ile normal proteinli diyetin böbrek yetmezliği progresyonuna etkisi karşılaştırılmamıştır.

Her iki çalışmada da, GFH'de hızlı azalmanın olduğu zaman, son dönem böbrek yetmezliği veya ölüme kadar geçen süre açısından diyet ve kan basıncı grupları arasında fark bulunmamıştır.

MDRD çalışmasının yapılan sekonder analizinde, önerilen protein alımı yerine, hastaların gerçekte almış olduğu protein ile böbrek yetmezliği progresyonu arasındaki ilişki GFH'si 13-24 ml/dak olan grupta incelenmiştir. Düşük proteinli diyet veya ketoasit-aminoasit destekli çok düşük proteinli diyet gruplarıdaki hastaların gerçekte aldıkları protein miktarı hesaplanmıştır (22,23).

Düşük proteinli diyet verilen hastaların 0.58 yerine 0.73 gr/kg/gün, çok düşük proteinli diyet verilen hastaların 0.28 yerine 0.48 gr/kg/gün protein aldıkları, buna ketoasit ve aminoasit eklendiğinde 0.66gr/kg/gün protein aldıkları görülmüştür.

Sonuçta;

- Başlangıç GFH'si 13-24ml/dak olan hastalarda, günde 0.5-1 gr/kg protein alımı ile GFH'nin daha az düştüğü ve son dönem böbrek yetmezliğinin başlangıcına kadar geçen sürenin daha uzun olduğu görülmüştür.

- Diyetle alınan proteinde 0.2 gr/kg/gün azaltılma yapılması, GFH'de 1.15 ml/dak yani yaklaşık %29 daha az azalma yapmaktadır. Bu da renal replasman tedavisine geçiş zamanını %41 uzatır (23).

- Fosfor, sodyum, enerji gibi diğer diyet

faktörlerinin, GFH'deki azalma ile ilişkisi görülmemiştir (23).

- MDRD sonuçlarının bu ek analizi, hem protein alımı ile GFH'deki azalma hızı, hem de son dönem böbrek yetmezliğine gidiş süresi açısından ciddi korelasyon olduğunu ve ileri böbrek yetmezliği olan hastalarda düşük proteinli diyetin progresyonu önlemekteki yararını göstermiştir.

- MDRD çalışmasında hasta alt gruplarında yapılan bazı analizlerde görülmüştür ki; günde 1 gr dan fazla proteinürisi olan hastalarda daha düşük ortalama arteriyel kan basıncı (92 mm Hg) progresyonda ciddi yavaşlamaya sebep olmaktadır. Ayrıca düşük proteinli diyetle daha çok uyumuş olan hastalarda ciddi yarar görülebilmektedir.

RENAL HASTALIK TİPİ VE PROTEİN KISITLAMASI

Bazı hastalık grupları, protein kısıtlamasından daha çok yararlanmaktadır. En çok yararlanan grup nefropatisi olan insulin bağımlı diyabet hastaları iken, yetişkin polikistik böbrek hastalığı, interstitial nefriti ve hipertansif nefroskleroza olan hastalar yarar görmemektedir. Kronik glomerüloonefritli hastalar ise orta düzeyde faydalanmaktadır (16,18,20,24).

PROTEİN TİPİ

Şu ana kadarki bilgilere göre böbrek yetmezliği progresyonunda farklı protein türlerinin farklı etkileri olduğu konusu belirsizdir. Fakat kırmızı etten kaçınılması önerilmektedir (3).

KETOASİTLER VEYA AMİNOASİT DESTEĞİ

Önceki çalışmalar ketoasit bazlı diyetin, aminoasit bazlı diyetle göre progresyonu daha çok yavaşlattığını ve ketoasit desteğinin böbrek yetmezliğinin daha erken bir dönemde başlanırsa daha yüz güldürücü olduğunu öne sürmektedir (25), fakat son çalışmalar bunu doğrulamamaktadır (21).

PROTEİN KISITLAMASINA NE ZAMAN BAŞLANMALI?

Protein kısıtlamasına ne zaman başlanacağı konusu ile ilgili henüz kesin bilgi yoktur. Fakat, renal fonksiyonunda sürekli bir azalma olduğu görülen bir hastada erken dönemde orta düzeyde bir protein kısıtlaması önerilmektedir (26, 27).

PROTEİN KISITLAMASININ YAN ETKİLERİ

Günde 0.6 gr/kg'den az proteinli diyetle beslenen kişilerde, negatif nitrojen balansı ve malnütrisyon gelişebileceği için uzun süre düşük proteinli diyet alan

hastalarda kas kitlesi azalması veya diğer protein tükenme bulgularının oluşup oluşmadığı kontrol edilmelidir. Bunun için antropometrik ölçümler ve serum albümini tayini düzenli olarak yapılmalıdır (28).

Proteinden kısıtlı diyet verilirken vücut ağırlığının değişmemesi, serum albümininin 4 gr/dl'nin üzerinde tutulması ve transferin düzeyinin 200 mg/dl'nin üzerinde olması amaçlanmalıdır (28).

DİYETTE PROTEİNİN KISITLANMASININ DİĞER YARARLARI:

İleri böbrek yetmezliği olan hastalarda (GFH< 25ml/dak), renal fonksiyonun progresif kaybını yavaşlatmakta bir etkisi olmasaydı da, bu hastalarda belli düzeyde protein kısıtlaması önerilecekti. Çünkü bu hastalara protein kısıtlaması yapmanın başka sebepleri de vardır. Bunlar:

1. Diyetle proteinin kısıtlanması günlük fosfor alımını da azaltır, bu da hiperfosfatemi ve sekonder hiperparatiroidizmi önler, ayrıca fosfat bağlayıcı ilaç ihtiyacını azaltır.

2. Protein kısıtlaması H⁺ oluşumunu azaltır ve sonuçta metabolik asidoz oluşmasını azaltır. Metabolik asidoz, katabolizmaya yol açan bir faktördür (29). Protein kısıtlaması ile metabolik asidoz önlenirse, ileri böbrek yetmezliği olan hastalarda protein yıkımı azalır. Metabolik asidozun diğer bir etkisi ise amonyak yapımını arttırmasıdır. Artmış amonyak kompleman aktivasyonuna sebep olarak interstisyum destrüksiyonuna ve böbrek yetmezliği progresyonuna yol açar (30).

3. Diyetle proteinin kısıtlanması sonucu serum lipid seviyesi düşer ve kardiovasküler hastalık riski azalır (31).

4. Üremik semptomlar azalır.

SONUÇ:

1- Bütün bu çalışmalar sonucunda, GFH değeri 25 ml/dak olan hastalarda, proteinden kısıtlı diyetin KBY'nin progresyonunu yavaşlatmaktaki yararı kanıtlanmamıştır.

2- Aynı şekilde, ketoasit veya aminoasit bazlı diyetlerin tedavideki avantajları konusunda kesin bir sonuca varılmamıştır.

3-GFH 25ml/dak olan hastalarda, düşük proteinli diyetin progresyonu azaltmakta olumlu etkisi vardır.

4-Kesin bilgiler elde edilinceye kadar:

- KBY hastasında progresyon varsa veya üremik semptomlar oluşursa, diyetle alınan protein 0.8 gr/kg/gün olarak kısıtlanmalıdır (32).

- Daha ileri böbrek yetmezliğinde (GFH: 13-24

ml/dak), diyetle 0.4-0.6 gr/kg/gün protein renal fonksiyon kaybı hızını azaltabilir ve son dönem KBY'nin başlangıcını geciktirir (32, 33).

-KBY progresyonunu yavaşlatmak için, glomerulonefriti olan ve diyabetik nefropatisi olan hastalara KBY süreci başladıktan sonra 0.6 gr/kg/gün protein önerilmelidir (32).

5-KBY progresyonunda etkili olan hipertansiyon (34), proteinüri (35), hiperlipidemi (36) gibi diğer faktörler de kontrol altına alınmalıdır.

1998 yılında yayınlanan 13 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde, diyetle protein alımının kısıtlanmasının GFH'da yılda 0.53 ml/dak.'lık bir azalmaya yol açtığı ve diyabetes mellitus dışında altta yatan hiçbir hastalığın diyetle protein kısıtlamasının GFH'yi azaltma hızını etkilemediği bildirilmiştir (37).

Protein kısıtlaması böbrek fonksiyon azalma hızını azaltmakta olsa da, bu etkinin yılda 0.53 ml/dak kadar az olması progresyonun önlenmesi için daha iyi tedavilerin gerektiğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Mitch WE, Walser M. Nutritional therapy for the uremic patient. In: Brenner BM, (eds), *The Kidney*. WB Saunders Co., Philadelphia, 1996, pp 2382-2424.
2. England BK, Mitch WE. Mechanisms of progression of renal insufficiency. In: Massery SG, Glasscock RJ, (eds), *Textbook of Nephrology*. Williams and Wilkins, Baltimore, 1995, pp 1261-1269.
3. Cussidy MTD, Wee PMT. Assessment and initial management of the patient with failing renal function. In: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Kerr DS, Ritz E, Winearls CG (eds), *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Oxford press, Oxford 1998, pp 1803-1805.
4. De Jong PE, Anderson S, De Zeeuw D. Glomerular preload and afterload reduction as a tool to lower urinary protein leakage: Will such treatments also help to improve renal function outcome? *J Am Soc Nephrol*. 1993; 3: 1333-1341.
5. Fouque D, Laville M, Boissel JP, Chifflet R, Labeeuw M, Zech PY. Controlled low protein diets in chronic renal insufficiency: meta-analysis. *Br Med J* 1992; 304: 216-220
6. Gansevoort RT, de Zeeuw D, de Jong PE. Additive antiproteinuric effect of ACE inhibition and a low-protein diet in human renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10:497-504.
7. Rosenberg ME, Chmielewski D, Hostetter TH. Effect of dietary protein on rat renin and angiotensinogen gene expression. *J Clin Invest* 1990; 85: 1144-1149.
8. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter Th. Dietary protein and the progressive nature of kidney disease. The role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation and intrinsic renal disease. *N Eng J Med* 1982;307:652-659.
9. Dicker SE, Shirley DG. Mechanism of compensatory renal hypertrophy. *J Physiol* 1971; 219: 507-513.
10. Hostetter TH, Meyer TW, Rennke HG, Brenner BM. Chronic effects of dietary protein on renal structure and function in the rat with intact and reduced renal mass. *Kidney Int*. 1986;30:509-515.
11. Hunsicker LG. Studies of therapies of progressive renal failure in humans. *Semin Nephrol* 1989; 9: 380-394.
12. Comne C, Deforges-Lasseur C, Caix J, Pommereou A, Marot D, Aparicia M. Compliance and effects of nutritional treatment on progression and metabolic disorders of chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:412-418.
13. D'Amico G, Gentile MG, Fellin G, Manna G, Cofano F. Effect of dietary protein restriction on the progression of renal failure: a prospective randomized trial. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1590-1594.
14. Maschio G, Oldrizzi L, Tessitore N, D'Angelo A, Valvo E, Lupo H. Effects of dietary protein and phosphorus restriction on progression of early renal failure. *Kidney Int* 1982;22:371-376.
15. Rosman JB, Meijer S, Sluiter WI, Ter Wee PM, Piers-Becht TPM, Donker AJM. Prospective randomized trial of early dietary protein restriction in chronic renal failure. *Lancet* 1984; ii: 1291-1295.
16. Rosman JB, Lange K, Brandl M, et al. Protein-restricted diets in chronic renal failure: A four year follow-up shows limited indications. *Kidney Int* 1989; 36: S92-S102.
17. Ihle BU, Becker JB, Whitworth JA, Charlward RA, Kincaid-Smith PS. The effect of protein restriction on the progression of renal insufficiency. *N Eng J MED* 1989; 321(26): 1773-1777.
18. Evanoff G, Thompson C, Brown J, Winmann E. Prolonged dietary protein restriction in diabetic nephropathy. *Arch Intern Med* 1989; 149:1129-1133.
19. Brouhard BH, Lagrone L. Effect of dietary protein restriction on functional renal reserve in diabetic nephropathy. *Am J Med* 1990; 89: 427-431.
20. Zeller K, Whittaker E, Sullivan L, Raskin P, Jacobson HR. Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1991; 324(2): 78-84.
21. Klahr S, Levey AS, Beck G.I, et al, for the Modification of Diet in Renal Disease Study Group. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on

- the progression of chronic renal disease. *N Eng J Med* 1994; 330(13): 877-884.
22. Klahr S, for the Modification of Diet in Renal Disease Study Group: Primary and secondary results of modification of diet in renal disease study. *Miner Electrolyte Metab* 1996; 22: 138-142.
 23. Levey A, Adler S, Caggiula AW, et al, for the Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Effects of dietary protein restriction on the progression of advanced renal disease in modification of diet in renal disease (MDRD) study. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 652-663.
 24. Oldrizzi L, Rugu C, Valvo E et al. Progression of renal failure in patients with renal disease of diverse etiology on protein-restricted diet. *Kidney Int* 1985; 27: 553-557.
 25. Walser M, Hill SB, Ward L, Magder L. A crossover comparison of progression of chronic renal failure: ketoacids versus aminoacids. *Kidney Int* 1993; 43: 933-939.
 26. Bourgoignie JJ, Gaveilas G, Sabnis SG, Antonovych TT. Effect of protein diets on renal function of baboons (*Papio hakadryas*) with remnant kidneys: a 5 year follow-up. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 199-204.
 27. El Nahas AM, Coles GA. Dietary treatment of chronic renal failure: ten unanswered questions. *Lancet*; i: 597-600.
 28. Striker G. Report on a workshop to develop management recommendations for the prevention of progression in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 1537-1540.
 29. Mitch WE. Metabolic acidosis stimulates protein metabolism in uremia. *Miner Electrolyte Metab* 1986; 22: 62-65.
 30. Nath KA, Hostetter MK, Hostetter TH. Pathophysiology of chronic tubulointerstitial disease in rats. Interactions of dietary acid load, ammonia, and complement component C3. *J Clin Invest* 1985; 76: 667-675.
 31. Bernard S, Fougue D, Laville M, Zech P. Effects of low-protein diet supplemented with ketoacids on plasma lipids in adult chronic renal failure. *Miner Electrolyte Metab* 1996; 22: 143-146.
 32. Klahr S. Is there still a role for a diet very low in protein, with or without supplements, in the management of patients with end-stage renal failure? *Curr Op Nephrol Hypertension* 1996; 5: 384-387.
 33. Burgess E. Conservative treatment to slow deterioration of renal function: Evidence based recommendations. *Kidney Int.* 1999; 55 (Suppl 70): 17-25.
 34. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Eng J Med* 1996; 334: 13-18.
 35. Peterson JC, Adler S, Burkant JM, for the Modification of Diet in Renal Disease Study Group: Blood pressure control, proteinuria and the progression of renal disease; the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995; 123: 754-762.
 36. Guijano C, Keane WF. Effects of lipids on the pathogenesis of progressive renal failure. *Miner Electrolyte Metab* 1996; 22: 147-152.
 37. Kasiske BL, Lakatua JDA, Ma JZ, Louis TA. A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *Am J Kidney Dis* 1998; 31(6): 954-961.