

# Dieta hipoprotéica suplementada com cetoácidos em pacientes com insuficiência renal crônica

## *Low protein diet supplemented with ketoacids in patients with chronic renal failure*

### ABSTRACT

FEITEN, S.F.; DRAIBE, S.A.; CUPPARI, L. Low protein diet supplemented with ketoacids in patients with chronic renal failure. *Nutrire: rev. Soc. Bras. Alim. Nutr. = J. Brazilian Soc. Food Nutr.*, São Paulo, SP, v.26, p. 91-107, dez., 2003.

*Protein-restricted diets are prescribed to chronic renal failure (CRF) patients to alleviate uremic symptoms, to slow down CRF progression and to correct disease-related metabolic disorders. The potential harmful effects of protein restriction on the nutritional status and on the clinical outcome of CRF patients are a matter of concern. The use of very low-protein diet supplemented with a mixture of ketoacids and essential amino acids seems to reduce uremic symptoms and to improve metabolic disorders, to correct proteinuria and at the same time to preserve adequate nutritional status. The aim of this article is to review the literature regarding the effect of the very low-protein diet supplemented with the mixture of ketoacids and essential amino acids in various clinical and metabolic conditions of CRF.*

**Keywords: chronic renal failure; low-protein diet; ketoacids**

SIMONE FLACH FEITEN<sup>1</sup>;  
SÉRGIO ANTÔNIO  
DRAIBE<sup>2</sup>;  
LILIAN CUPPARI<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Pós-Graduação  
em Nutrição

Universidade Federal  
de São Paulo/Escola  
Paulista de Medicina

<sup>2</sup>Disciplina de Nefrologia  
da UNIFESP/EPM

**Endereço para  
correspondência:**

Lilian Cuppari  
Fundação Oswaldo Ramos  
R. Pedro de Toledo, 282,  
Vila Clementino, São  
Paulo, SP CEP 04039-000  
Tel.: (11) 55713261  
Fax: (11) 55721862  
e-mail: lilian@dis.epm.br

## RESUMEN

*Dietas con restricción de proteínas son prescritas a pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) con el objetivo de aliviar los síntomas de la uremia, retardar el progreso de la IRC y aliviar las complicaciones metabólicas que la enfermedad provoca. El interés en los efectos potenciales de la restricción proteica sobre el estado nutricional y el desenlace clínico del paciente con IRC está aumentando. La dieta hipo proteica suplementada con una mezcla de cetoácidos y aminoácidos esenciales parece mejorar los síntomas urémicos, las alteraciones metabólicas y corregir la proteinuria al mismo tiempo que promueve la manutención de un estado nutricional adecuado. El objetivo de este artículo fue revisar la literatura sobre el efecto de la dieta hipo proteica suplementada con cetoácidos y aminoácidos esenciales en las diferentes condiciones clínicas y metabólicas de la IRC.*

**Palabras clave:** insuficiencia renal crónica; dieta hipo proteica, cetoácidos

## RESUMO

*Dietas com restrição protéica são prescritas para pacientes com Insuficiência Renal Crônica (IRC) com o objetivo de aliviar a sintomatologia urêmica, retardar a progressão da IRC e melhorar as complicações metabólicas decorrentes da doença. O interesse dos efeitos potenciais da restrição protéica sobre o estado nutricional e sobre o desfecho clínico de pacientes com IRC vem crescendo. A dieta hipoprotéica suplementada com uma mistura de cetoácidos e aminoácidos essenciais parece melhorar os sintomas urêmicos, as alterações metabólicas, corrigir a proteinúria ao mesmo tempo que promove manutenção de estado nutricional adequado. Este artigo tem como objetivo fazer uma revisão de literatura sobre o efeito da dieta hipoprotéica suplementada com cetoácidos e aminoácidos essenciais nas diferentes condições clínicas e metabólicas da IRC.*

**Palavras-chave:** insuficiência renal crônica; dieta hipoprotéica, cetoácidos

## INTRODUÇÃO

A insuficiência renal crônica (IRC) se caracteriza pela perda progressiva e irreversível da função renal (glomerular, tubular e endócrina), de tal forma que em sua fase mais avançada os rins não conseguem mais manter a normalidade do meio interno do organismo.

A doença renal pode progredir mesmo na ausência da causa inicial que determinou a lesão no rim. Em um grande número de doenças renais crônicas, a progressiva deterioração das estruturas renais e da função renal parece ser devida a fatores hemodinâmicos, metabólicos e imunológicos (APARICIO et al., 2002). Dessa forma propostas terapêuticas que visam atenuar essas alterações, tais como controle adequado da hipertensão arterial, da proteinúria, da hiperlipidemia, da hiperfosfatemia, da acidose metabólica, bem como manejo dietético têm sido empregadas na tentativa de evitar ou retardar a progressão da insuficiência renal crônica para estágios finais. Modelos experimentais de IRC têm demonstrado há mais de 50 anos que a dieta com elevada quantidade de proteína promove aumento da proteinúria, causa danos histológicos renais e morte. Por outro lado, a sua restrição protege o rim contra danos subseqüentes e retarda a progressão (BRENNER et al., 1982). O papel protetor da dieta hipoprotéica envolve muitos fatores e inclui, entre outros, diminuição da pressão intraglomerular e proteinúria, redução no consumo de oxigênio em consequência da menor excreção de amônia e fosfatos, diminuição dos lipídios séricos e redução de fatores mitogênicos e de crescimento (MITCH, 2002). A restrição protéica também é capaz de promover a redução da geração de produtos nitrogenados tóxicos e íons inorgânicos responsáveis pelos distúrbios clínicos e metabólicos característicos da uremia (APARICIO et al., 2001). Além disso, a dieta hipoprotéica pode contribuir na prevenção e no tratamento da acidose metabólica, da hipertensão arterial, do hiperparatireoidismo secundário, da hipercalemia e de outras desordens metabólicas (NKF-DOQI, 2000).

Esse artigo tem como objetivo discutir as várias alterações no metabolismo dos nutrientes na insuficiência renal crônica, bem como os efeitos da restrição protéica, especialmente com utilização de cetoácidos, no tratamento dessa enfermidade.

## RESTRICÇÃO PROTÉICA E PROGRESSÃO DA IRC

O efeito da restrição protéica sobre a progressão da insuficiência renal crônica tem sido estudado há muitos anos. Os resultados, entretanto, são controversos. Há alguns anos atrás, com o objetivo de esclarecer definitivamente essa questão, foi realizado nos Estados Unidos da América o estudo clínico, multicêntrico, prospectivo, randomizado e controlado conhecido como MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study) (KLAHR et al., 1994). Esse estudo foi dividido em Estudo A e Estudo B, baseado no nível de taxa de filtração glomerular dos pacientes. No estudo A foram acompanhados 585 pacientes com taxa de filtração glomerular (TFG) entre 25 e 55mL/min, que corresponde a uma perda moderada da função renal, e que foram aleatoriamente orientados a ingerir uma

dieta hipoprotéica (0,58g/kg/dia) ou uma dieta normal em proteínas (1,3g/kg/dia). No estudo B foram incluídos 255 pacientes com taxa de filtração glomerular entre 13 e 24mL/min, que corresponde a uma perda grave da função renal, que receberam dieta hipoprotéica convencional (0,58g/kg/dia) ou uma dieta muito restrita em proteínas (0,28g/kg/dia) suplementada com uma mistura de cetoácidos e aminoácidos essenciais. O estudo teve duração média de 2,2 anos. A adesão à dieta prescrita foi moderada (Estudo A:  $1,11 \pm 0,14$  vs  $0,77 \pm 0,13$ g/kg/dia e Estudo B:  $0,72$  vs  $0,48$ g/kg/dia). No estudo A, contrariamente ao esperado, nos primeiros 4 meses verificou-se um declínio mais rápido na taxa de filtração glomerular no grupo de dieta hipoprotéica, provavelmente apenas como um efeito hemodinâmico inicial. Porém, quando se analisou somente o período após esses 4 meses iniciais o declínio da filtração glomerular (FG) foi 28% menor no grupo de dieta hipoprotéica ( $p=0,009$ ). Entretanto, analisando a velocidade de declínio da FG, no período total de 3 anos, ou seja, a partir do momento da seleção aleatória, independente da adesão à dieta, não se observou mais diferença significativa entre os grupos. No estudo B, a taxa de declínio da filtração glomerular tendeu a ser 19% menor no grupo com dieta muito restrita em proteínas, porém não alcançou significância estatística ( $p=0,065$ ) e a incidência cumulativa de IRC terminal ou morte não diferiu entre os grupos. Desta maneira, os autores concluíram que o menor declínio da função renal observado após os 4 primeiros meses de dieta hipoprotéica nos pacientes com IRC moderada (Estudo A) sugere um pequeno benefício dessa intervenção dietética e que com a dieta muito restrita em proteínas suplementadas com cetoácidos (Estudo B) não houve diferença significativa no declínio da função renal (KLAHR et al., 1994). Por outro lado, em uma análise secundária do estudo B do MDRD em que todos os pacientes receberam algum tipo de dieta hipoprotéica, observou-se que uma redução de 0,2g/kg/dia na ingestão de proteína estava associada com uma diminuição de 29% no ritmo de declínio da taxa de filtração glomerular e um retardo em 49% no tempo de entrada em diálise (LEVEY et al., 1996).

Estudos de metanálise também têm proporcionado evidências de que a restrição protéica está associada com retardo do início do tratamento dialítico e da progressão da insuficiência renal (FOUQUE et al., 1992; PEDRINI et al., 1996; KASISKE et al., 1998; FOUQUE et al., 2000).

Recentemente FOUQUE et al. (2000) atualizaram as metanálises existentes através da revisão de sete estudos selecionados a partir de 40 estudos realizados desde 1975. Fizeram parte destes estudos 1494 pacientes com IRC de moderada a grave distribuídos ao acaso a receber por pelo menos 1 ano dieta normal em proteína (mais que 0,8g/kg/dia) ou hipoprotéica convencional (0,6g/kg/dia) ou dieta mais restrita em proteína (0,3g/kg/dia) com ou sem suplementação de cetoácidos e/ou aminoácidos essenciais. O risco de desenvolver IRC terminal foi 40% menor nos pacientes submetidos a qualquer um dos tipos de restrição protéica.

Diferentemente das metanálises atualizadas por FOUQUE et al. (2000) que tiveram como objetivo avaliar apenas o efeito da restrição protéica no desenvolvimento de IRC

terminal, KASISKE et al. (1998) realizaram uma metanálise de 13 estudos controlados e aleatorizados com o objetivo de verificar o papel desse tipo de dieta sobre a progressão da IRC. Os resultados mostraram que a dieta hipoprotéica reduziu a taxa de progressão da IRC em apenas 0,53 mL/min/ano, por outro lado o efeito da dieta foi maior entre os pacientes diabéticos, nos quais a redução foi de 5,4mL/min/ano.

Em vista do papel benéfico da restrição protéica em prolongar o tempo de entrada em diálise e o possível benefício sobre a taxa de progressão da IRC, tem sido proposto para pacientes com IRC três tipos principais de dietas hipoprotéicas, baseadas no grau da insuficiência renal. Para pacientes com IRC moderada, com taxa de filtração glomerular entre 25 e 60mL/min, tem sido proposta dieta com 0,6g de proteína/kg/dia com 60% de proteína de alto valor biológico (PAVB). Para as fases mais avançadas, com taxa de filtração glomerular entre 5 e 25mL/min, além da dieta hipoprotéica convencional (0,6g/kg/dia), pode ser empregada uma dieta mais restrita em proteínas com 0,3g/kg/dia suplementada com aminoácidos essenciais ou com uma mistura de cetoácidos e aminoácidos essenciais (APARICIO et al., 2002). Já o consenso americano (NKF-DOQI, 2000) preconiza dieta hipoprotéica convencional com 0,6g/kg/dia apenas para pacientes com IRC avançada (TFG < 25mL/min) com 50% de PAVB e sugere uma ingestão protéica de até 0,75g/kg/dia para aqueles pacientes incapazes de seguir tal restrição ou de manter uma ingestão energética adequada com esta dieta (NKF-DOQI, 2000). Associado à restrição protéica, tem sido recomendada uma oferta energética de 35kcal/kg/dia para indivíduos com menos de 60 anos e 30kcal/kg/dia para aqueles com mais de 60 anos para manter balanço nitrogenado igual a zero ou levemente positivo e manter índices nutricionais adequados (NKF-DOQI, 2000; APARICIO et al., 2002).

## **METABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS**

Em condições normais a proteína consumida na dieta é hidrolisada enzimaticamente no trato gastrointestinal e é absorvida principalmente na forma de aminoácidos livres que se misturam com os aminoácidos vindos dos tecidos. Os aminoácidos são compostos por um ou mais amino grupo ( $\text{NH}_2$ ) associado a um ou mais grupo carboxílico ( $\text{COOH}$ ) (MATTHEWS, 1999).

A importância das proteínas da dieta é primariamente servir como fonte de aminoácidos, sendo alguns deles essenciais, pois seus esqueletos carbônicos não são sintetizados no organismo; os outros são considerados não essenciais, pois podem ser sintetizados a partir de precursores carbônicos e nitrogenados (LEHNINGER et al., 1995).

A remoção dos grupos alfa-amino é o primeiro passo na degradação da maioria dos aminoácidos. Em alguns casos este grupo é removido numa reação oxidativa chamada de desaminação tendo como produto final a amônia, enquanto que em outros o grupo é transferido para um cetoácido numa reação chamada de transaminação (LEHNINGER et al., 1995).

A transaminação ocorre no fígado e é promovida pelas enzimas chamadas aminotransferases ou transaminases, e consiste na interconversão de um par de aminoácidos e um par de cetoácidos, ou seja, o alfa-amino grupo do aminoácido é transferido para o cetoácido. Na maioria dos casos, o grupo amino é transferido para o alfa-cetoglutarato formando glutamato. Esta reação é um processo amplamente reversível e requer a coenzima piridoxal fosfato que constitui parte importante do sítio ativo das transaminases (LEHNINGER et al., 1995; MATTHEWS, 1999).

Por meio das reações citadas acima o excesso de nitrogênio, na forma de glutamato, entra em vias metabólicas gerando como produtos finais principalmente uréia, ácido úrico e creatinina. A uréia aí formada vai para corrente sanguínea e é eliminada pelos rins. Os esqueletos carbônicos remanescentes são utilizados como fonte energética (LEHNINGER et al., 1995; MATTHEWS, 1999).

Os cetoácidos são cadeias carbônicas simples, estruturalmente idênticas aos seus aminoácidos correspondentes, porém sem o grupo amino, que por meio da reação de transaminação citada anteriormente aceitam grupos amino do glutamato podendo ser convertidos nos seus aminoácidos correspondentes. Parte dos cetoácidos que não se converteram em aminoácidos é oxidada (MATTHEWS, 1999).

Dessa forma quando cetoácidos correspondentes a seus aminoácidos essenciais são ingeridos, além de suprir o organismo com aminoácidos essenciais promove uma redução na produção de produtos nitrogenados potencialmente tóxicos para pacientes com IRC.

## **USO DE CETOÁCIDOS NA INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA**

Os cetoácidos podem ser obtidos por meio de um suplemento industrializado que contém também alguns aminoácidos essenciais. Este suplemento é ingerido na forma de comprimidos, sendo recomendado, geralmente, 1 comprimido/5kg de peso corporal/dia associado a uma dieta com 0,3g/kg de peso corporal/dia de proteínas.

## **EFEITO DOS CETOÁCIDOS NAS DIFERENTES CONDIÇÕES CLÍNICAS E METABÓLICAS DA IRC**

### **PROGRESSÃO DA IRC**

A ingestão elevada de proteínas é bem conhecida como um possível fator de progressão da IRC (MITCH, 1997). Várias investigações clínicas têm sugerido benefício terapêutico da dieta muito restrita em proteína suplementada com uma mistura de cetoácidos e aminoácidos essenciais na progressão da IRC (WALSER et al., 1993.; TESCHAN et al., 1998; WALSER e HILL, 1999). Entretanto, a maioria dos estudos não foi aleatório, era retrospectivo, tinha poucas evidências de adesão dos pacientes à dieta

prescrita, as amostras freqüentemente pequenas, além de utilizar métodos para avaliar função renal pouco precisos.

O estudo B do MDRD, já citado anteriormente, foi um dos únicos estudos prospectivo, aleatório e controlado com o objetivo principal de comparar o efeito da dieta muito restrita em proteína suplementada com cetoácidos em relação à dieta hipoprotéica convencional (0,6g/kg/dia) sobre a progressão da IRC. A análise demonstrou que não houve diferença significativa no declínio da função renal entre os grupos de dieta (KLAHR et al., 1994). Porém, numa análise subsequente desse estudo, observou-se que uma redução de 0,2g/kg/dia na ingestão de proteína estava associada com uma diminuição de 29% na velocidade de declínio da taxa de filtração glomerular e um retardo em 49% no tempo de entrada em diálise (LEVEY et al., 1996).

Todavia, os resultados deste estudo questionam a especificidade dos efeitos benéficos da suplementação no nível de declínio da função renal, porque os benefícios observados parecem ser mais o resultado de uma redução na ingestão protéica total, do que de um efeito intrínseco do suplemento.

## ESTADO NUTRICIONAL

A crítica mais comum em relação à utilização de dietas hipoprotéicas é o risco de desenvolvimento de desnutrição energético-protéica. Porém, muitos estudos com dieta muito restrita em proteína suplementada com uma mistura de cetoácidos e aminoácidos essenciais demonstraram que a mesma pode ser utilizada com segurança, pois mantém o estado nutricional adequado, desde que seja assegurada uma quantidade suficiente de energia (WALSER et al., 1993; WALSER e HILL, 1999; APARICIO et al., 2000; APARICIO et al., 2001). Evidências de manutenção do estado nutricional nestes estudos são fornecidas por melhora ou manutenção dos níveis de albumina e transferrina plasmáticas, balanço nitrogenado igual a zero e valores estáveis de parâmetros antropométricos, como peso corporal, prega cutânea tricípital e circunferência muscular do braço (WALSER et al., 1993; GIN et al., 1994; WALSER e HILL, 1999).

Respostas metabólicas adaptativas a uma dieta hipoprotéica consistem numa redução marcante na oxidação de aminoácidos e inibição da degradação protéica pós-prandial (MARONI et al., 1996), bem como redução do *turnover* protéico e diminuição da degradação de proteína muscular (WILLIAMS et al., 1991). Diferentes estudos têm demonstrado que pacientes que não apresentam acidose e doenças catabólicas podem ter essa resposta e manter balanço nitrogenado igual a zero, quando seguindo dieta muito restrita em proteína suplementada com uma mistura de cetoácidos e aminoácidos essenciais (MASUD et al., 1994; TOM et al., 1995; MARONI et al., 1996).

O estudo realizado por WALSER (1993) com 43 pacientes com IRC verificou que a restrição protéica suplementada com cetoácidos e/ou aminoácidos essenciais por um período longo (em média 26 meses) não leva à desnutrição e até previne a mesma.

No início da terapia dialítica, a média dos níveis séricos de albumina foi 4,1g/dL e apenas 2 pacientes apresentaram hipoalbuminemia. Outro dado interessante deste estudo foi que 5 pacientes com valores iniciais de transferrina e albumina subnormais tiveram seus valores normalizados.

MASUD et al. (1994) mediram o balanço nitrogenado e o *turnover* protéico corporal de oito pacientes com IRC (TFG =  $19 \pm 3$  mL/min) sob dieta muito restrita em proteína (0,28g/kg/dia) suplementada ou com cetoácidos ou com aminoácidos essenciais, fornecendo 35kcal/kg/dia. O balanço nitrogenado foi igual a zero e não diferiu entre as dietas. Além disso, com as duas dietas houve uma diminuição na degradação protéica, enquanto a síntese de proteína não sofreu alteração. Concluiu-se com este estudo que o balanço nitrogenado igual a zero alcançado por estes pacientes é resultante da redução acentuada na oxidação de aminoácidos e da degradação protéica pós-prandial. Para determinar se estas respostas adaptativas podem ser mantidas por períodos mais longos, seis destes pacientes foram estudados novamente por um período de 1 a 2 anos seguindo as dietas citadas anteriormente. Após um ano ou mais de terapia dietética, houve manutenção do balanço nitrogenado e os valores séricos de proteínas e parâmetros antropométricos não diferiram dos valores iniciais, bem como as taxas de síntese e degradação de proteína corporal e de oxidação de leucina. Este estudo fornece evidências de que as mudanças no *turnover* protéico corporal podem ser mantidas durante terapias de longa duração (TOM et al., 1995).

## **METABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS E DAS PROTEÍNAS NA IRC**

A principal alteração no metabolismo dos aminoácidos e proteínas na IRC está associada às modificações nos níveis plasmáticos e intracelulares de aminoácidos. A concentração plasmática de aminoácidos essenciais, principalmente triptofano, valina, leucina, isoleucina e lisina está diminuída, enquanto que a de aminoácidos não essenciais está frequentemente aumentada. Os níveis de tirosina, bem como das razões entre tirosina/fenilalanina, valina/glicina, serina/glicina e aminoácidos essenciais/não essenciais tendem a estar diminuídos (KOPPLE et al., 1978).

Não foi encontrado na literatura estudos relacionando o uso de cetoácidos e os níveis de aminoácidos intracelulares e plasmáticos. Porém, estudos utilizando dieta hipoprotéica suplementada somente com aminoácidos essenciais sugeriram uma melhora no perfil de aminoácidos com esta dieta (ALVESTRAND et al., 1982, 1983). Num primeiro momento pacientes tratados por semanas com dieta hipoprotéica suplementada com uma preparação de aminoácidos essenciais contendo de 2 a 3 vezes as necessidades mínimas para indivíduos saudáveis mais a adição de histidina, mantiveram reduzida a concentração plasmática e intracelular de valina. Já em relação à leucina e isoleucina a concentração intracelular permaneceu normal e a concentração plasmática diminuída. Além disso, a concentração intracelular de tirosina diminuiu e a plasmática permaneceu



normal. Posteriormente, com a adição de tirosina e de uma proporção maior de valina a esta preparação de aminoácidos houve correção das concentrações plasmáticas e intracelulares de valina e melhora nas concentrações intracelulares de tirosina (ALVESTRAND et al., 1982).

## **METABOLISMO DOS CARBOIDRATOS NA IRC**

O principal distúrbio do metabolismo dos carboidratos na IRC é a intolerância à glicose que tem como causa a resistência à ação periférica da insulina e a diminuição na secreção deste hormônio. Estas alterações podem ser observadas no início da IRC, antes mesmo que os sintomas urêmicos sejam evidentes, e são também observadas na maioria dos pacientes com IRC avançada e naqueles em hemodiálise (DEFRONZO e ALVESTRAND, 1980; WEISINGER et al., 1988; MASSRY e SMOGORZEWSKI, 1997). Estudos clínicos e experimentais sugerem que a resistência à ação da insulina ocorre por um defeito pós-receptor deste hormônio e não pela diminuição no número de receptores ou na sua afinidade (DEFRONZO e ALVESTRAND, 1980; WEISINGER et al., 1988). Os fatores responsáveis por esta resistência ainda não foram identificados, porém como esta condição melhora com o início do tratamento dialítico e com a restrição protéica, sugere-se que a substância responsável por este distúrbio seja proveniente do metabolismo protéico e provavelmente dialisável (DEFRONZO et al., 1978; RIGALLEAU et al., 1997a, 1997b). A acidose metabólica também parece estar envolvida neste distúrbio, pois prejudica o transporte de glicose (RIGALLEAU et al., 1997b). A hiperglucagonemia, resultante da diminuição da depuração renal do glucagon, associada com a uremia pode também contribuir na intolerância à glicose pelo aumento na produção de glicose pelo fígado (GIN et al., 1987).

A redução da secreção de insulina pelas células  $\beta$  do pâncreas é outro fator que contribui para a intolerância aos carboidratos na IRC (AKMAL et al., 1985). Esta redução foi demonstrada por estudos que verificaram que a quantidade de insulina secretada não era suficiente para suplantar a resistência (DEFRONZO et al., 1978; AKMAL et al., 1985). O hiperparatireoidismo secundário presente em muitos pacientes com IRC pode comprometer a habilidade das células  $\beta$  do pâncreas em secretar insulina de forma apropriada para manter a homeostase da glicose. Acredita-se que níveis altos de paratormônio levam a um aumento na entrada de cálcio nas células das ilhotas pancreáticas, com conseqüente inibição da secreção de insulina (RIGALLEAU et al., 1997b). A deficiência de calcitriol também parece estar envolvida na reduzida secreção de insulina, pois este hormônio aparentemente interage com as células  $\beta$  do pâncreas modulando a secreção de insulina (RIGALLEAU et al., 1997b).

Vários estudos utilizando a técnica de *clamp* euglicêmico, testes de tolerância à glicose e calorimetria indireta, demonstraram que a dieta muito restrita em proteína suplementada com uma mistura de cetoácidos e aminoácidos essenciais pode melhorar a maioria das disfunções do metabolismo de carboidratos observadas em pacientes renais

crônicos. Os efeitos benéficos incluem melhora na sensibilidade tissular à glicose, redução nos níveis de insulina circulatória conseqüente a um aumento na taxa de depuração metabólica de insulina e melhora da ação inibitória da insulina na produção de glicose endógena (GIN et al., 1987; RIGALLEAU et al., 1997a; BAILLET et al., 2001).

## **METABOLISMO DOS LIPÍDIOS NA IRC**

Dislipidemia e elevada mortalidade cardiovascular são eventos comuns em pacientes com IRC (WANNER, 1997). As anormalidades no perfil lipídico pioram com a progressão da IRC, mas hiperlipidemia evidente não está freqüentemente presente quando a TFG está acima de 20mL/min/1,73m<sup>2</sup> (BERNARD et al., 1996). As anormalidades mais freqüentes nos lipídios plasmáticos são a hipertrigliceridemia, o aumento da apolipoproteína CIII, a redução dos níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL), de apolipoproteína AI e da razão apolipoproteína AI/CIII (ATTMAN et al., 1993). Além disso, há também aumento das apolipoproteínas B (WANNER, 1997). Estas anormalidades podem também contribuir para a progressiva perda de função renal (WANNER, 1997; MASSY e KEANE, 2002).

A principal anormalidade metabólica que contribui para esse quadro parece ser o retardo no catabolismo das lipoproteínas ricas em triacilglicerol, resultando no aumento das concentrações de apolipoproteína B nas lipoproteínas ricas em triacilglicerol de densidade muito baixa (VLDL) e nas com densidade intermediária (IDL). A redução nos níveis de HDL também é característica desses pacientes. A uremia e a resistência à insulina freqüentes em pacientes com IRC podem diminuir a atividade da lipase lipoprotéica plasmática e hepática, enzimas que têm importante função na remoção de triacilglicerol (WANNER, 1997). Além disso, o hiperparatireoidismo secundário também favorece o aumento do teor de triacilglicerol das lipoproteínas, pois níveis elevados de PTH prejudicam a produção, ativação e liberação da lipase lipoprotéica hepática (KLIN et al., 1996; NISHISAWA et al., 1997).

Na dieta muito restrita em proteína suplementada com uma mistura de cetoácidos e aminoácidos essenciais o conteúdo de lipídios, principalmente mono e poliinsaturados, deve ser aumentado para atender às necessidades energéticas do paciente, porém essa modificação dietética não causa piora do metabolismo dos lipídios e até traz benefícios. Muitos estudos têm demonstrado que esta dieta promove diminuição nos níveis séricos de triacilglicerol, aumento nos níveis de colesterol HDL, aumento na razão entre apolipoproteína – AI e apolipoproteína – B e diminuição nos níveis de apolipoproteína – B (APARICIO et al., 1992; BERNARD et al., 1996; BARSOTTI et al., 1998). Os efeitos benéficos desta dieta nos lipídios séricos podem estar relacionados, em parte, a uma redução do colesterol dietético e da ingestão de ácidos graxos saturados. Por outro lado, correções das alterações metabólicas que incluem melhora da resistência insulínica, reversão do hiperparatireoidismo, restauração dos níveis de testosterona em homens urêmicos

e dos níveis de hormônio da tireóide parecem também contribuir para os efeitos benéficos deste tipo de dieta no perfil lipídico (APARICIO et al., 1992).

## **METABOLISMO DE CÁLCIO E FÓSFORO NA IRC**

A homeostasia do cálcio e fósforo está diretamente associada ao hormônio produzido pela paratireóide (PTH) e ao calcitriol (1,25 – diidroxivitamina D), metabólito ativo da vitamina D produzido nos rins e responsável pela absorção intestinal de cálcio. Estes sistemas hormonais sofrem mudanças profundas no curso da IRC, uma vez que a diminuição da massa renal limita a produção de calcitriol e, diminui a função excretora dos rins levando a uma retenção de fósforo. Em vista disto, constata-se uma tendência à hiperfosfatemia, à hipocalcemia e à diminuição dos níveis séricos de calcitriol. Essas condições estimulam a secreção de PTH pelas glândulas da paratireóide na tentativa de corrigir estas anormalidades, já que o aumento de PTH promove mobilização de cálcio ósseo, estimula a produção de calcitriol e aumenta a reabsorção renal de cálcio e a excreção renal de fósforo (GONZALEZ et al., 2002).

A restrição protéica pode indiretamente auxiliar na prevenção e/ou tratamento do hiperparatireoidismo secundário, visto que, os alimentos fontes de proteína também são fontes de fósforo. Um efeito aditivo das dietas hipoprotéicas suplementadas com cetoácidos é a presença de cálcio nos sais de cálcio dos cetoácidos que pode funcionar como quelante de fósforo e, como suplementação de cálcio (BARSOTTI et al., 1982). O efeito benéfico da dieta muito restrita em proteína suplementada com cetoácidos e aminoácidos essenciais sobre as anormalidades citadas acima tem sido mostrado em vários trabalhos. Assim, observa-se em parte significativa dos estudos uma diminuição no fósforo sérico, diminuição nos níveis de paratormônio, aumento do cálcio sérico e conseqüente reversão, pelo menos parcialmente, do hiperparatireoidismo secundário (APARICIO et al., 1992; BARSOTTI et al., 1998; CHAUVEAU et al., 1999). Os efeitos positivos desta dieta não se limitam aos parâmetros séricos, mas também parecem ser importantes na correção da osteodistrofia renal.

LINDENAU et al. (1990) avaliaram o efeito terapêutico da dieta muito restrita em proteína suplementada com cetoácidos e aminoácidos essenciais sobre a histologia óssea de 22 pacientes com IRC avançada (*clearance* de creatinina < 15 mL/min/1,73m<sup>2</sup>). Após 12 meses de tratamento observou-se, por meio de biópsia óssea, melhora importante nas alterações osteofibróticas e osteomalácicas.

O estudo realizado por APARICIO et al. (1992) confirma esses resultados. Pacientes com IRC avançada (TFG = 15,59 ± 5,41 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) submetidos por um período de um ano a uma dieta muito restrita em proteína suplementada com cetoácidos e aminoácidos essenciais, apresentaram cura das lesões osteomalácicas e aumento do nível de mineralização e formação óssea. Nos pacientes que apresentavam osteíte fibrosa antes do estudo foi verificada uma diminuição significativa na anormalmente elevada taxa de formação óssea.

## ACIDOSE METABÓLICA

A acidose metabólica é uma alteração freqüente na IRC e ocorre devido à incapacidade dos rins em manter o balanço ácido-básico. Com a progressão da perda de função renal há uma diminuição na habilidade dos rins em excretar metabólitos ácidos e regenerar bicarbonato (KOPPLE, 1997).

A acidose metabólica tem efeitos deletérios na tolerância à glicose e no metabolismo ósseo (APARICIO et al., 1992), além disso estimula a degradação de aminoácidos e proteínas no músculo, diminui a síntese de albumina, induz balanço nitrogenado negativo e bloqueia a habilidade de adaptação a dietas hipoprotéicas pelos pacientes com IRC (WILLIAMS et al., 1991). Alguns estudos com dietas hipoprotéicas suplementadas com cetoácidos observaram que um dos efeitos benéficos foi a normalização dos níveis de bicarbonato plasmático (CHAUVEAU et al., 1999; APARICIO et al., 2000; BAILLET et al., 2001). Este efeito pode ser resultado da pequena quantidade de ácidos nas dietas hipoprotéicas e da elevada oferta de cálcio por meio dos sais de cálcio dos cetoácidos (MITCH, 2002).

## PROTEINÚRIA

A redução da proteinúria deve ser um dos objetivos da terapia da IRC, uma vez que é um importante fator de risco para a progressão da doença renal. Alguns estudos têm demonstrado que a dieta hipoprotéica suplementada com cetoácidos é eficiente na diminuição da excreção urinária de proteína (WALSER, 1998; APARICIO et al., 2000; APARICIO et al., 2001).

APARICIO et al. (1988) mostraram que pacientes com IRC avançada (*clearance* de creatinina < 25mL/min) com albuminúria elevada ( $3,20 \pm 1,24$ g/dia) recebendo dieta muito restrita em proteína suplementada com cetoácidos e aminoácidos essenciais por 6 meses apresentaram redução significativa da albuminúria de  $3,20 \pm 1,24$  para  $1,78 \pm 1,07$ g/dia e aumento nas concentrações de albumina sérica de  $3,65 \pm 0,39$  para  $4,10 \pm 0,32$ g/dl.

## TERAPIA COMBINADA

O uso de suplementos de uma mistura de cetoácidos e aminoácidos essenciais é mais amplamente indicado para pacientes com IRC avançada (TFG = 5-25 mL/min/1,73m<sup>2</sup>), porém ainda na fase não dialítica. Entretanto, tem sido também utilizado em pacientes em terapia dialítica. Tem sido sugerido que a terapia combinada do tratamento dietético com o tratamento dialítico soma os efeitos desintoxicantes da diálise e os do tratamento nutricional conservador promovendo manutenção da função renal residual e diminuição do número de sessões de diálise (LOCATELLI et al., 1994).

MITCH e SAPIR (1981), verificaram que pacientes com função renal residual realizando apenas uma sessão de diálise por semana e submetidos à dieta com 0,4g/kg/dia de proteínas suplementadas com aminoácidos essenciais, apresentaram balanço nitrogenado positivo, aumento de peso corporal, diminuição nos níveis de uréia e fósforo plasmáticos, além de manutenção de níveis adequados de albumina e transferrina plasmáticas.

Posteriormente, um estudo comparando pacientes realizando três sessões de hemodiálise por semana com pacientes realizando apenas uma sessão e com dieta com 0,3g/kg/dia de proteínas suplementadas com aminoácidos essenciais e cetoácidos, mostrou que os pacientes submetidos à terapia combinada apresentaram declínio mais lento da função renal residual, bem como redução das concentrações e do efeito rebote pós-dialítico de uréia, metilguanidina e fósforo plasmáticos (MORELLI et al., 1987).

LOCATELLI et al. (1994), confirmaram os resultados encontrados nos estudos anteriores por meio de um estudo com duração de 24 meses realizado com 28 pacientes com *clearance* de creatinina < 5mL/min/1,73m<sup>2</sup> submetidos à dieta hipoprotéica (0,4g/kg/dia) suplementada ou com aminoácidos essenciais ou com uma mistura de cetoácidos e aminoácidos essenciais e submetidos a apenas uma sessão semanal de hemodiálise. Neste estudo observou-se manutenção dos parâmetros nutricionais e bioquímicos, bem como do *clearance* de creatinina, da taxa de filtração glomerular e da diurese, além de redução significativa na produção de creatinina. Além disso, esta terapia resultou numa redução de aproximadamente 100 diálises por ano para cada paciente.

Porém, para a utilização da terapia combinada é necessário que o paciente preencha alguns critérios, tais como: estar altamente motivado e cumprir totalmente a prescrição, apresentar volume diário de urina suficiente para prevenir sobre-hidratação (>700-1000ml/dia), ter uma função renal residual (depuração de creatinina > 2mL/min) e apresentar um ganho de peso interdialítico inferior a 5% do peso corporal. Além disso, esta terapia é contra-indicada para pacientes com hipertensão grave resistente a tratamento farmacológico e, para pacientes que apresentam anorexia, náusea e vômito, pois estes fatores podem contribuir para o desenvolvimento de desnutrição energético-protéica.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A terapia nutricional em pacientes renais crônicos deve ter como objetivo a redução dos sintomas urêmicos, resultantes do acúmulo de produtos de degradação do metabolismo protéico, a preservação da função renal residual e a melhora das complicações metabólicas decorrentes da doença, com preservação de estado nutricional adequado. Esta revisão fornece evidências de que a dieta muito restrita em proteínas suplementada com cetoácidos e aminoácidos essenciais é capaz de atingir estes objetivos. Dessa forma, o seu uso pode constituir em mais uma alternativa terapêutica para pacientes na fase pré-dialítica da IRC.

Porém, para que sejam obtidos resultados satisfatórios com a utilização desta dieta é necessário que a adesão à mesma seja adequada, pois no caso de ingestão protéica mais elevada os cetoácidos e aminoácidos do suplemento serão oxidados. Todavia, a adesão a esta dieta é um desafio tanto para o paciente como para o nutricionista, pois praticamente as proteínas de origem animal (leite e derivados, ovos e carnes) são excluídas, com predomínio de alimentos de origem vegetal. Além disso, outra limitação no uso destes suplementos é o seu custo elevado, sendo pouco acessível para a maior parte da população brasileira.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS/REFERENCES

- AKMAL, M.; MASSRY, S.G.; GOLDSTEIN, D.A.; FANTI, P.; WEISZ, A.; DEFRONZO, R.A. Role of parathyroid hormone in the glucose intolerance of chronic renal failure. *J. Clin. Invest.*, v.5, p.1037-1044, 1985.
- ALVESTRAND, A.; AHLBER, M.; FURST, P.; BERGSTROM, J. Clinical results of long-term treatment with a low protein diet and a new amino acid preparation in patients with chronic uremia. *Clin. Nephrol.*, v.19, n.2, p.67-73, 1983.
- ALVESTRAND, A.; FURST, P.; BERGSTROM, J. Plasma and muscle free amino acids in uremia: influence of nutrition with amino acids. *Clin. Nephrol.*, v.18, n.6, p.297-305, 1982.
- APARICIO, M.; BOUCHET, J.L.; GIN, H.; POTAU, L.; MOREL, D.; PRECIGOUT, V.; LIFERMANN, F.; GONZALEZ, R. Effect of a low-protein diet on urinary albumin excretion in uremic patients. *Nephron*, v.50, p.288-291, 1988.
- APARICIO, M.; CHAUVEAU, P.; COMBE, C. – Are supplemented low-protein diets nutritionally safe? *Am. J. Clin. Nutr.*, v.37, n.1, Suppl.2, p.S71-S76, 2001.
- \_\_\_\_\_. Nutritional therapy and the progression of renal disease. In: MITCH, W.E.; KLAHR, S. *Handbook of nutrition and the kidney*. 4<sup>th</sup>.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. chap.11, p.214-232.
- APARICIO, M.; CHAUVEAU, P.; PRÉCIGOUT, V.; BOUCHET, J.; LASSEUR, C.; COMBE, C. Nutrition and outcome on renal replacement therapy of patients with chronic renal failure treated by a supplemented very low protein diet. *J. Am. Soc. Nephrol.*, v.11, p.708-716, 2000.
- APARICIO, M.; COMBE, C.; LAFAGE, M.H.; PRECIGOUT, V.; BOUCHET, J.L.; POTAU, L. Metabolic effects of low-protein low-phosphorus diet in patients with chronic renal failure. *Contr. Nephrol.*, v.98, p.157-166, 1992.
- ATTMAN, P.; SAMUELSSON, O.; ALAUPOVIC, P. Lipoprotein metabolism and renal failure. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.21, n.6, p.573-592, 1993.
- BAILLET, L.; RIGALLEAU, V.; APARICIO, M.; BARTHE, N.; GIN, H. Energy expenditure following oral glucose load in ten uremic patients before and after three months on a ketoacid-supplemented very-low-protein diet. *Metabolism*, v.50, n.3, p.335-341, 2001.
- BARSOTTI, G.; CUPISTI, A.; MORELLI, E.; MEOLA, M.; COZZA, V.; BARSOTTI, M.; GIOVANNETTI, S. Secondary hyperparathyroidism in severe chronic renal failure is corrected by very-low dietary phosphate intake and calcium carbonate supplementation. *Nephron*, v.79, p.137-141, 1998.

- BARSOTTI, G.; MORELLI, E.; GUIDUCCI, A.; CIARDELLA, F.; GIANNONI, A.; LUPETTI, S.; GIOVANNETTI, S. Reversal of hyperparathyroidism in severe uremics following very low-protein and low-phosphorus diet. *Nephron*, v.30, p.310-313, 1982.
- BERNARD, S.; FOUQUE, D.; LA VILLE, M.; ZECH, P. Effects of low-protein diet supplemented with ketoacids on plasma lipids in adult chronic renal failure. *Miner. Electrolyte Metab.*, v.22, p.143-146, 1996.
- BRENNER, B.M.; MEYER, T.W.; HOSTETTER, T.H. Dietary protein intake 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. Engl. J. Med.*, v.307, n.11, p.652-659, 1982.
- CHAUVEAU, P.; BARTHE, N.; RIGALLEAU, V.; OZENNE, S.; CASTAING, F.; DELCLAUX, C.; PRECIGOUT, V.; COMBE, C.; APARICIO, M. Outcome of nutritional status and body composition of uremic patients on a very low protein diet. *Am. J. Kidney Dis.*, v.34, n.3, p.500-507, 1999.
- DEFRONZO, R.A.; ALVSTRAND, A. Glucose intolerance in uremia: site and mechanism. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.33, p.1438-1445, 1980.
- DEFRONZO, R.A.; TOBIN, J.D.; ROWE, J.W.; ANDRES, R. Glucose intolerance in uremia. *J. Clin. Invest.*, v.62, p.425-435, 1978.
- FOUQUE, D.; LAVILLE, M.; BOISSEL, J.P.; CHIFFLET, R.; LABEEUW, M.; ZECH, P.Y. Controlled low protein diets in chronic renal insufficiency: meta-analysis. *BMJ*, v.304, p.216-220, 1992.
- FOUQUE, D.; WANG, P.; LAVILLE, M.; BOISSEL, J. Low protein diets delay end-stage renal disease in non-diabetic adults with chronic renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.*, v.15, p.1986-1992, 2000.
- GIN, H.; APARICIO, M.; POTAU, L.; PRECIGOUT, V.; BOUCHET, J.L.; AUBERTIN, J. Low protein and low phosphorus diet in patients with chronic renal failure: influence on glucose tolerance and tissue insulin sensitivity. *Metabolism*, v.36, n.11, p.1080-1085, 1987.
- GIN, H.; COMBE, C.; RIGALLEAU, V.; DELAFAYE, C.; APARICIO, M.; AUBERTIN, J. Effects of a low-protein, low-phosphorus diet on metabolic insulin clearance in patients with chronic renal failure. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.59, p.663-666, 1994.
- GONZALEZ, E.A.; FITZSIMONS, M.M.; MARTIN, K.J. Calcium, phosphorus, and vitamin D. In: MITCH, W.E.; KLAHR, S. *Handbook of nutrition and the kidney*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. chap.4, p.93-117.
- KASISKE, B.L.; LAKATUA, J.D.A.; MA, J. Z.; LOUIS, T. A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *Am. J. Kidney Dis.*, v.31, n.6, p.954-961, 1998.
- KLAHR, S.; LEVEY, A.S.; BECK, G.J.; CAGGIULA, A.W.; HUNSICKER, L.; KUSEK, J.W.; STRIKER, G. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *N. Engl. J. Med.*, v. 330, n.13, p.877-884, 1994.
- KLIN, M.; SMOGORZEWSKI, M.; ZHENMIN, N.; ZHANG, G.; MASSRY, S. Abnormalities in hepatic lipase in chronic renal failure: role of excess parathyroid hormone. *J. Clin. Invest.*, v.97, p.2167-2173, 1996.
- KOPPLE, J.D. Nutritional management of nondialyzed patients with chronic renal failure. In: KOPPLE, J.D.; MASSRY, S.G. *Nutritional management of renal disease*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997. chap.17, p.479-531.
- KOPPLE, J.D.; JONES, M.; FUKUDA, S.; SWENDSEID, M.E. Amino acid and protein metabolism in renal failure. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.31, p.1532-1540, 1978.

- LEHNINGER, A.L.; NELSON, D.L.; COX, M.M. *Princípios de bioquímica*. 2.ed. São Paulo: Sarvier, 1995. 839p.
- LEVEY, A.S.; ADLER, S.; CAGGIULA, A.W.; ENGLAND, B.K.; GREENE, T.; HUNSICKER, L.G.; KUSEK, J.W.; ROGERS, N.L.; TESCHAN, P.E. 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.*, v.27, n.5, p.652-663, 1996.
- LINDENAU, K.; ABENDROTH, K.; KOKOT, F.; VETTER, K.; REHSE, C.; FRÖHLING, P.T. Therapeutic effect of keto acids on renal osteodystrophy. *Nephron*, v.55, p.133-135, 1990.
- LOCATELLI, F.; ANDRULLI, S.; PONTORIERO, G.; FILIPPO, S.; BIGI, M.C. Supplemented low-protein diet and once-weekly hemodialysis. *Am. J. Kidney Dis.*, v.24, n.2, p.192-204, 1994.
- MARONI, B.J.; TOM, K.; MASUD, T.; CHAPMAN, T.; YPUNG, V.R. How is lean body mass conserved with the very-low protein diet regimen? *Miner. Electrolyte Metab.*, v.22, p.54-57, 1996.
- MASSRY, S.G.; SMOGORZEWSKI, M. Carbohydrate metabolism in renal failure. In: KOPPLE, J.D.; MASSRY, S.G. *Nutritional management of renal disease*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997. chap.3, p.63-76.
- MASSY, Z.A.; KEANE, W.F. Management of lipid abnormalities in the patient with renal disease. In: MITCH, W.E.; KLAHR, S. *Handbook of nutrition and the kidney*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. chap.6, p.126-134.
- MASUD, T.; YOUNG, V.R.; CHAPMAN T.; MARONI, B.J. Adaptive responses to very low protein diets: the first comparison of ketoacids to essential amino acids. *Kidney Int.*, v.45, p.1182-1192, 1994.
- MATTHEWS, D.E. Proteins and amino acids. In: SHILS, M.E.; OLSON, J.A.; SHIKE, M.; ROSS, A.C. *Modern Nutrition in health and disease*. 9<sup>th</sup>ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1999. chap.2, p.11-48.
- MITCH, W.E. Dietary requirements for protein and calories in the predialysis patient. In: MITCH, W.E.; KLAHR, S. *Handbook of nutrition and the kidney*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. chap.7, p.135-156.
- \_\_\_\_\_. Influences of diet on the progression of chronic renal insufficiency. In: KOPPLE, J.D.; MASSRY, S.G. *Nutritional management of renal disease*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997. chap.12, p.317-340.
- MITCH, W.E.; SAPIR, D.G. Evaluation of reduced dialysis frequency using nutritional therapy. *Kidney Int.*, v.20, p.122-126, 1981.
- MORELLI, E.; BALDI, R.; BARSOTTI, G.; CIARDELLA, F.; CUPISTI, A.; DANI, L.; MANTOVANELLI, A.; GIOVANNETTI, S. Combined therapy for selected chronic uremic patients: infrequent hemodialysis and nutritional management. *Nephron*, v.47, p.161-166, 1987.
- NISHISAWA, Y.; SHOJI, T.; KAWAGISHI, T.; MORII, H. Atherosclerosis in uremia: possible roles of hyperparathyroidism and intermediate density lipoprotein accumulation. *Kidney Int.*, v.52, Suppl.62, p.S90-S92, 1997.
- NKF-DOQI. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am. J. Kidney Dis.*, v.35, n.6, Suppl.2. p. S58-59, S60-S61, 2000.
- PEDRINI, M.T.; LEVEY, A.S.; LAU, J.; CHALMERS, T.C.; WANG, P.W. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta-analysis. *Ann. Intern. Med.*, v.124, p.627-632, 1996.
- RIGALLEAU, V.; BLANCHETIER, V.; COMBE, C.; GUILLOT, C.; DELERIS, G.; AUBERTIN, J.; APARICIO, M.; GIN, H. A low-protein diet improves insulin sensitivity of endogenous glucose production in predialytic uremic patients. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.65, p.1512-1516, 1997a.
- RIGALLEAU, V.; COMBE, C.; BLANCHETIER, V.; AUBERTIN, J.; APARICIO, M.; GIN, H. Low protein diet in uremia: effects on glucose metabolism and energy production rate. *Kidney Int.*, v.51, p.1222-1227, 1997b.



- TESCHAN, P.E.; BECK, G.J.; DWYER, J.T.; GREENE, T.; KLAHR, S.; LEVY, A.S.; MITCH, W.E.; SNETSELAAR, L.G.; STEINMAN, T.I.; WALSER, M. Effect of a ketoacid-aminoacid-supplemented very low protein diet on the progression of advanced renal disease: a reanalysis of the MDRD feasibility study. *Clin. Nephrol.*, v.50, n.5, p.273-283, 1998.
- TOM, K.; YOUNG, V.R.; CHAPMAN, T.; MASUD, T.; AKPELE, L.; MARONI, B.J. Long-term adaptive responses to dietary protein restriction in chronic renal failure. *Am. J. Physiol.*, v.268, p.E668-E677, 1995.
- WALSER, M. Does prolonged protein restriction preceding dialysis lead to protein malnutrition at the onset of dialysis. *Kidney Int.*, v.44, p.1139-1144, 1993.
- \_\_\_\_\_. Effects of a supplemented very low protein diet in predialysis patients on the serum albumin level, proteinuria, and subsequent survival on dialysis. *Miner. Electrolyte Metab.*, v.24, p.64-71, 1998.
- WALSER, M.; HILL, S. Can renal replacement be deferred by a supplemented very low protein diet? *J. Am. Soc. Nephrol.*, v.10, p.110-116, 1999.
- WALSER, M.; HILL, S.B.; WARD, L.; MAGDER, L. A crossover comparison of progression of chronic renal failure: ketoacids versus amino acids. *Kidney Int.*, v.43, p.933-939, 1993.
- WANNER, C. Lipid metabolism in renal disease and renal failure. In: KOPPLE, J.D.; MASSRY, S.G. *Nutritional management of renal disease*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997. chap.2, p.35-62.
- WEISINGER, J.R.; CONTRERAS, N.E.I.R.; CAJIAS, J.R.; BELLORIN-FONT, E.; AMAIR, P.; GUTIERREZ, L.; SYLVIA, V.; PAZ-MARTÍNEZ, V. Insulin binding and glycolytic activity in erythrocytes from dialyzed and nondialyzed uremic patients. *Nephron*, v.48, p.190-196, 1988.
- WILLIAMS, B.; HATTERSLEY, J.; LAYWARS, E.; WALLS, J. Metabolic acidosis and skeletal muscle adaptation to low protein diets in chronic uremia. *Kidney Int.*, v.40, p.779-786, 1991.

Recebido para publicação em 25/5/03.

Aprovado em 1/12/03.