

DIET RENDAH PROTEIN DENGAN PENAMBAHAN SUPLEMEN KOMBINASI ASAM AMINO ESENSIAL DAN KETOANALOG PADA PASIEN GAGAL GINJAL KRONIS

Dinda Nur Afra¹, Taofik Rusdiana²

¹Program Studi Profesi Apoteker, Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran

²Departemen Farmasetika dan Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran,
dnurafra@gmail.com

diserahkan 16/02/2021, diterima 18/11/2021

ABSTRAK

Diet rendah protein merupakan salah satu bagian dari terapi nutrisi yang harus dilakukan pada pasien gagal ginjal kronis (GGK). Diberikan penambahan suplemen asam amino esensial dan ketoanalog pada pasien diet rendah protein untuk memperbaiki metabolisme protein. *Review* artikel ini bertujuan untuk memberikan informasi mengenai manfaat diet rendah protein dengan penambahan suplemen asam amino esensial dan ketoanalog pada pasien GGK menggunakan metode studi literatur. Hasil menunjukkan bahwa diet rendah protein yang lebih efektif adalah diet sangat rendah protein (*Very Low Protein Diet*, VLPD) (0,3-0,4 g/kgBB/hari) dengan penambahan suplemen kombinasi asam amino esensial dan ketoanalog. Terapi ini dapat melindungi ginjal dan menunda kerusakan ginjal dengan mengurangi albuminuria dan fibrosis ginjal serta meningkatkan *Glomerular Filtration Rate* (GFR), menurunkan toksin uremik, memperbaiki metabolisme lemak dan manfaat lainnya.

Kata kunci: Diet rendah protein, Ketoanalog, Gagal ginjal kronis

ABSTRACT

Low protein diet is a part of nutritional therapy that must be performed in patients with chronic kidney disease (CKD). Given the addition of essential amino acid and ketoanalog supplements in patients with low protein diet to improve protein metabolism. This review article aims to provide information about the benefits of a low protein diet with the addition of essential amino acid and ketoanalog supplements in CKD patients using the literature study method. The results showed that a low protein diet that was more effective was a very low protein diet (VLPD) (0.3-0.4 g/kgBW/day) with the addition of a combination of essential amino acid and ketoanalog supplements. This therapy can protect the kidneys and delay kidney damage by reducing albuminuria and renal fibrosis as well as increasing the Glomerular Filtration Rate (GFR), lowering uremic toxins, improving fat metabolism and other benefits.

Key words: Low protein diet, Ketoanalogues, Chronic kidney disease

PENDAHULUAN

Gagal Ginjal Kronis (GGK) merupakan sebuah kelainan pada struktur atau fungsi ginjal, kelainan tersebut muncul selama 3 bulan berturut-turut atau lebih. Penyakit ginjal dianggap muncul jika *creatinine clearance* (CrCl) pasien menjadi kurang dari 50 mL/menit (0,83 mL/s) (Dipiro, *et al*, 2015). GGK yang tidak terkontrol akhirnya dapat menyebabkan penyakit ginjal stadium akhir

(*End-Stage Renal Disease*). Selain itu, GGK mungkin berkontribusi terhadap penyakit lainnya seperti Penyakit Jantung Kronik (PJK) (Li, *et al*, 2019).

Pencegahan perkembangan GGK menjadi salah satu hal yang penting dalam memperpanjang waktu hidup pasien. Strategi pengendalian saat ini relatif konservatif, dan bertujuan untuk menunda waktu dialisis serta mengurangi gejala dan tanda-

tanda yang disebabkan oleh penyakit penyerta terkait GJK. Salah satu pendekatan dalam tatalaksana terapi GJK adalah dengan terapi nutrisi (Li, *et al*, 2019).

Pada tatalaksana terapi GJK, masih menggunakan terapi untuk mengatasi penyakit lainnya yang disebabkan oleh GJK. Pada pasien GJK digunakan zat diuretik untuk mengurangi edema, obat anti hipertensi, ACE-*inhibitor* untuk mengobati proteinuria, pengikat fosfat untuk mencegah hiperparatiroidisme sekunder dan kalsifikasi vaskular, natrium bikarbonat untuk memperbaiki asidosis metabolik, dan eritropoietin untuk mengobati anemia (Cupisti, 2018). Di sisi lain, ada bukti yang berkembang bahwa serum urea adalah racun, namun belum ada terapi farmakologis untuk mengobati dan mengurangi kadarnya (Micco, *et al*, 2019).

Asupan protein merupakan sumber utama toksin uremik sehingga perubahan pola makan terutama pembatasan asupan protein dianggap sebagai tindakan terapeutik yang penting untuk pasien GJK. Oleh karena itu, diet rendah protein (*Low Protein Diet*) (LPD, 0,6-0,8 g/kg/hari) dan bahkan diet sangat rendah protein (*Very Low Protein Diet*) (VLPD, 0,3-0,4 g/kg/hari) direkomendasikan kepada pasien GJK (Garneata dan Mircescu, 2013).

Diet rendah protein dapat melindungi ginjal dan menunda kerusakan ginjal dengan mengurangi albuminuria dan fibrosis ginjal. Namun, diet ini dapat menyebabkan malnutrisi, berkontribusi pada komorbiditas terkait nutrisi seperti asidosis metabolik, gangguan hormon, peradangan, dan pemborosan energi protein (Li, *et al*, 2019).

Penelitian dari Bellizzi, *et al* (2015) memberikan bukti intervensi terapi nutrisi dengan diet sangat rendah protein yang dilengkapi dengan asam amino dan ketoanalog selama

pengobatan konservatif GJK tidak meningkatkan risiko kematian pada periode dialisis berikutnya. Bellizzi, *et al* (2015) menyatakan bahwa secara keseluruhan mereka mendukung diet sangat rendah protein sebagai bagian dari perawatan intensif pasien GJK. Hasil penelitian tersebut bertentangan dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Menon, *et al* (2009) yang melakukan penelitian dari kelompok modifikasi diet pada penyakit ginjal dimana penggunaan diet sangat rendah protein pada pasien GJK ditemukan tidak dapat menunda perburukan gagal ginjal dan dapat meningkatkan risiko kematian.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Bellizzi, *et al* (2015) dan Menon, *et al* (2009) serta penelitian lainnya, penulis menyadari pentingnya studi literatur mengenai manfaat diet rendah protein pada pasien GJK serta penambahan suplemen ketoanalog pada terapi pasien GJK. Review artikel ini bertujuan untuk memberikan informasi mengenai manfaat diet rendah protein dengan penambahan suplemen kombinasi asam amino esensial (EAA) dan ketoanalog (KA) pada pasien gagal ginjal kronis berdasarkan artikel penelitian yang terkait dengan materi tersebut.

METODE

Metode yang digunakan pada penulisan *review* artikel ini adalah studi literatur. Kriteria literatur yang digunakan adalah pustaka primer berupa artikel dan jurnal internasional serta pustaka sekunder berupa buku dengan rentang publikasi pada 2009 hingga 2019. Literatur yang digunakan berjumlah 19 literatur yang terdiri dari 18 artikel dan 1 buku.

Kriteria inklusi yang digunakan adalah literatur yang mengandung bahasan mengenai penjelasan gagal ginjal kronis serta terapinya secara umum, diet rendah protein, ketoanalog dan manfaat diet rendah protein dengan penambahan

suplemen ketoanalog. Pencarian literatur menggunakan kata kunci “*Ketoanalogues Supplementation in Chronic Kidney Disease*”, “*Low Protein Diet for Patients with Chronic Kidney Disease*” serta “*Effect of Low Protein Diet Supplemented with Ketoanalogues for Patients with Chronic Kidney Disease*”.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Diet Rendah Protein

Diet rendah protein merupakan salah satu dari tatalaksana terapi non-farmakologi dari GJK yang termasuk ke dalam terapi nutrisi. Sebelum memberi terapi nutrisi harus dilakukan penilaian status nutrisi terlebih dahulu. Penilaian status nutrisi pada pasien GJK tidak dapat menggunakan satu parameter saja, tetapi meliputi beberapa parameter seperti antropometri, biokimia, klinis, *food recall* dan *malnutrition inflammation score* (MIS) (Goldstein dan Kalantar, 2015).

Konsep diet untuk gagal ginjal tahap lanjut adalah dengan berolah raga, mencapai berat badan ideal, pemilihan konsumsi produk rendah lemak, menggunakan minyak zaitun dan minyak kanola sebagai sumber omega-3 dan omega-6, menghindari konsumsi tinggi lemak jenuh, konsumsi natrium 1.500-2.300 mg per hari, konsumsi buah dan sayur, monitoring kadar kalium dan fosfor dalam darah, konsumsi *lean proteins* dan utamakan protein hayati (konsumsi protein 0,8 g/kgBB/hari) serta konsumsi kalori dari karbohidrat kompleks (Goldstein dan Kalantar, 2015).

Jumlah asupan protein dapat dikurangi lebih lanjut menjadi 0,6 g protein/kg per hari dengan diet rendah protein (LPD) dan 0,3 g protein/kg per hari dengan diet protein sangat rendah (VLPD). Diet rendah protein harus ditambah dengan ketoanalog, mineral dan vitamin. Pada pasien dengan insufisiensi ginjal

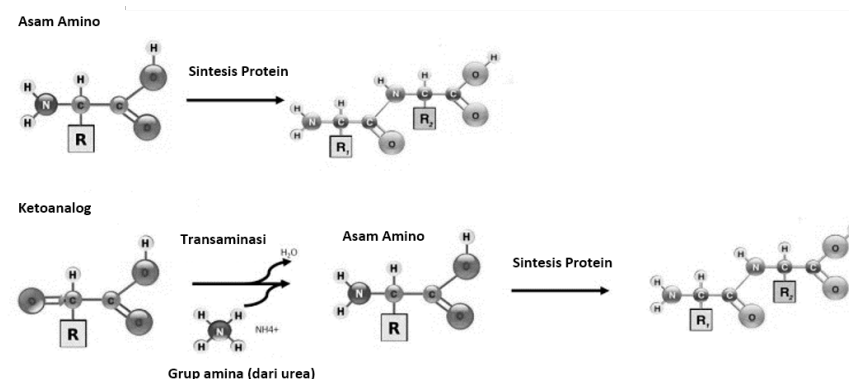
ringan yang mengkonsumsi diet tinggi protein, harus diminta untuk mengurangi asupan protein sampai ke angka kecukupan gizi (AKG) yang dianjurkan karena asupan tinggi protein dapat mempercepat progresifitas penyakit. Suplemen asam amino esensial-ketoanalog mengandung sejumlah besar ketoanalog dari leusin, yang mungkin menurunkan degradasi protein. Selain itu, asam amino esensial, terutama leusin, dapat meningkatkan sintesis protein di otot (Ash, *et al*, 2014; Garibotto, *et al*, 2018).

VLDP adalah sebagai berikut: energi 30-35 Kkal/kg/hari; protein 0,3 g/kgBB/hari (hanya protein hayati), lipid 70-80 g/hari (hanya 4% di antaranya jenuh), karbohidrat 300-350 g/hari, serat 16 g/hari, natrium 30-40 mmol/hari, kalium 35-50 mmol/hari, fosfor 350-450 mg/hari, kalsium 200-250 mg/hari, zat besi 3-5 mg/hari, asam amino esensial, dan ketoanalog masing-masing 1 pil untuk 5 kg berat badan (Micco, *et al*, 2019).

Ketoanalog

Ketoanalog (*ketoanalogues*, KA) adalah prekursor dari asam amino esensial yang dapat diubah menjadi asam amino melalui reaksi transaminasi, yaitu reaksi kimia yang mentransfer gugus amino (bagian utama toksin uremik) ke KA untuk membentuk asam amino baru. Melalui reaksi ini penggunaan KA dibuktikan dapat mengurangi kadar toksin uremik pada pasien GJK sehingga mampu mengurangi beban ginjal, sebagaimana dijelaskan oleh Gambar 1.

Penggunaan KA telah diusulkan untuk meningkatkan status protein sambil membatasi beban nitrogen pada tubuh. Kombinasi VLDP dengan KA kemungkinan juga efisien karena kandungan kalsium pada preparasi KA dapat memungkinkan koreksi yang lebih baik dari gangguan metabolisme mineral. Komposisi KA



Gambar 1. Reaksi Transaminasi Ketoanalog (Koppe, *et al*, 2019)

dan asam amino esensial yang berbeda telah diuji, dengan sebagian besar mengandung empat ketoanalog (dari asam amino esensial isoleusin, leusin, fenilalanin, dan valin), satu asam hidroksia (dari metionin asam amino esensial), dan empat asam amino yang dianggap esensial dalam gagal ginjal kronis (triptofan, treonina, histidin, dan tirosin) (Koppe, *et al*, 2019).

Manfaat Diet Rendah Protein dengan Penambahan Suplemen KA

Manfaat dari diet rendah protein dengan penambahan ketoanalog dari suplemen asam amino esensial pada pasien gagal ginjal kronis dirangkum pada Tabel 2. berdasarkan hasil dari studi literatur.

Berdasarkan hasil jurnal review dari Li, *et al* (2019), analisis subkelompok yang dilakukan menyimpulkan bahwa ketoanalog dengan VLPD

lebih efektif daripada ketoanalog dengan LPD untuk mencegah kerusakan fungsi ginjal. KA ditransaminasi dengan mengambil nitrogen dari asam amino non-esensial, sehingga menurunkan pembentukan urea dengan menggunakan kembali kelompok amino. Ketoanalog menghasilkan pengurangan urea plasma, urea sintesis, ekskresi urea dan peningkatan nitrogen pada pasien GJK (Khan, *et al*, 2014). Penggunaan KA menunjukkan efek menguntungkan pada GJK stadium 4 dan 5 dengan dosis 60 mg/kgBB/hari (Chen, *et al*, 2012).

Berdasarkan hasil penelitian dari Wu, *et al* (2017), setelah masa tindak lanjut rata-rata 1,57 tahun, suplementasi ketoanalog selama diet rendah protein dapat menurunkan risiko memulai dialisis jangka panjang sebesar 46%, dan mengurangi risiko hasil gabungan pada pasien dengan gagal ginjal lanjut sebesar 51%. Manfaat

Tabel 1. Tanaman dengan aktivitas penginduksi tidur atau ansiolitik untuk insomnia

Komposisi	mg/pil
Ca-Keto-dl-isoleucine	67
Ca-Ketoeucine	101
Ca-Ketophénylalanine	68
Ca-Ketovaline	86
Ca-Hydroxy-dl-methionine	59
l-Lysine monoacetate	105
l-Threonine	53
l-Tryptophan	23
l-Histidine	38
l-Tyrosine	30

Keterangan : Ca = Kalsium

Tabel 2. Manfaat Diet Rendah Protein dengan Penambahan Suplemen KA

Manfaat	Sumber Pendukung
Memperbaiki asidosis metabolik	Garam kalsium dari KA memberikan efek alkalinisasi, bahkan dapat meningkatkan pH arteri menjadi normal (Shah, <i>et al</i> , 2015; Aparicio, <i>et al</i> , 2012)
Menyediakan asam amino esensial dan memperbaiki metabolisme protein	Mengurangi degradasi protein, serta membentuk asam amino dari reaksi transaminasi KA (Khan, <i>et al</i> , 2014; Koppe, <i>et al</i> , 2019)
Mengurangi resistensi insulin dan memperbaiki metabolisme karbohidrat pada pasien dengan Diabetes Melitus tipe 2	Peningkatan sensitivitas insulin dan mengurangi hiperinsulinemia, selain itu juga mempengaruhi pengurangan <i>Tumor Necrosis Factor-α</i> , <i>C-reactive protein</i> dan adiponektin (Khan, <i>et al</i> , 2014)
Meningkatkan aktivitas lipase dan memperbaiki metabolisme lemak	Meningkatkan pembersihan trigliserida dan penurunan pembentukannya di hati (Wang, <i>et al</i> , 2019)
Menurunkan kadar fosfat serum	Mengurangi kadar fosfat serum sebesar 0,6 mg/dL (Ash, <i>et al</i> , 2014), kalsium pada KA dapat mengikat fosfat (Shah, <i>et al</i> , 2015)
Meningkatkan kadar kalsium	Meningkatkan kadar kalsium melalui garam kalsium KA (misalnya 600-700 mg/hari kalsium untuk orang dengan berat badan 70 kg) (Shah, <i>et al</i> , 2015), peningkatan perubahan osteo-fibrotik serta osteo-malasik tentang biopsi tulang setelah 12 bulan (Koppe, <i>et al</i> , 2019)
Mengurangi gejala hiperparatiroid sekunder	Menurunkan kadar serum <i>parathyroid hormone</i> (PHT) (Shah, <i>et al</i> , 2015)
Mengurangi proteinuria	Mengurangi ekskresi protein urin dengan penurunan konsumsi protein (Khan, <i>et al</i> , 2014; Koppe, <i>et al</i> , 2019)
Menghambat perburukan gagal ginjal kronis dan transplantasi ginjal	Mengurangi ekspresi α -SMA, kolagen I, Fibronektin dan <i>platelet-derived growth factor receptor</i> (PDGFR- β) serta memberikan efek anti-apoptosis dengan menghambat aktivasi NF - κ B dan jalur MAPK (Wang, <i>et al</i> , 2019), menurunkan <i>asymmetric dimethylarginine</i> (ADMA) (Wu, <i>et al</i> , 2017; Aparicio, <i>et al</i> , 2012)
Mengurangi toksin uremik dan azotemia	Mengurangi kandungan BUN serum abnormal yang diinduksi <i>Ischemia-Reperfusion</i> (Wang, <i>et al</i> , 2019), mengurangi kadar serum <i>indoxyl sulfate</i> dan urea berperan pada reaksi transaminasi KA (Koppe, <i>et al</i> , 2019)
Meningkatkan nilai <i>Glomerular Filtration Rate</i> (GFR)	Menyebabkan perubahan hemodinamik glomerulus dan menurunkan asupan kreatin serta endogen produksi kreatinin dengan potensi penurunan massa otot (Garneata, <i>et al</i> , 2016).
Mengontrol tekanan darah	Menurunkan tekanan darah sistolik dan diastol setelah 12 minggu pengobatan (Khan, <i>et al</i> , 2014).
Meningkatkan kepekaan eritropoietin (EPO)	Dapat menginduksi penurunan sekitar 35% dari dosis EPO (Jiang, <i>et al</i> , 2016)
Menurunkan frekuensi dialisis	Risiko dialisis jangka panjang jauh lebih rendah (Wu, <i>et al</i> , 2017; Aparicio, <i>et al</i> , 2012)

ini tetap signifikan setelah analisis subkelompok sehubungan dengan komorbiditas awal.

Penelitian lain dari Garneata, *et al*, (2016) yang melakukan penelitian dengan pasien dalam kelompok intervensi (dengan penyakit gagal ginjal kronis) menerima VLPD yang dilengkapi dengan

KA dari asam amino esensial menunjukkan bahwa kepatuhan terhadap diet baik, tanpa perubahan parameter nutrisi dan tidak ada reaksi merugikan. Sehingga secara umum dapat disimpulkan bahwa penggunaan suplemen ketoanalog aman secara nutrisi dan dapat menunda inisiasi dialisis pada

beberapa pasien gagal ginjal kronis. Selain itu, Khan, *et al* (2014) menunjukkan bahwa suplementasi KA pada dosis 6-14 g/hari selama 15-60 hari pada 10 pasien uremia berat tidak menghasilkan toksisitas serta tidak menemukan efek samping atau toksisitas suplementasi KA pada pasien GJK.

Berdasarkan pembahasan dari hasil *review* yang dilakukan, terapi nutrisi menggunakan diet rendah protein dengan penambahan suplemen asam amino esensial dan ketoanalog pada pasien GJK memiliki manfaat yang sangat banyak (dijelaskan pada Tabel 2) khususnya pada pencegahan perburukan GJK dan menurunkan frekuensi dialisis sehingga dapat menurunkan risiko kematian pada pasien GJK. Hasil *review* ini sesuai dengan yang dijelaskan pada hasil penelitian Bellizzi, *et al* (2015) serta banyak penelitian terbaru lainnya yang menjelaskan mengenai diet rendah protein dengan penggunaan suplemen asam amino esensial dan ketoanalog pada pasien GJK.

Hasil *review* ini bertentangan dengan penelitian yang dilakukan oleh Menon, *et al* (2009) karena berdasarkan artikel penelitian terbaru yang meneliti manfaat diet rendah protein dengan penggunaan suplemen asam amino esensial dan ketoanalog untuk menurunkan risiko perburukan gagal ginjal seperti yang dilakukan oleh Wang, *et al*, (2019) dan artikel penelitian lainnya. Wang, *et al*, (2019) menjelaskan bahwa penggunaan suplemen asam amino esensial dan ketoanalog dapat mengurangi ekspresi α -SMA, kolagen I, Fibronectin dan *platelet-derived growth factor receptor* (PDGFR- β) serta memberikan efek anti-apoptosis dengan menghambat aktivasi NF - κ B dan jalur MAPK sehingga dapat menurunkan perburukan gagal ginjal.

SIMPULAN

Diet rendah protein yang paling direkomendasikan pada pasien GJK adalah VLPD (0,3-0,4 g/kgBB/hari) yang ditambahkan dengan suplemen esensial asam amino dalam bentuk KA. Penggunaan KA menunjukkan efek menguntungkan pada GJK stadium 4 dan 5 dengan dosis 60 mg/kgBB/hari. Banyak manfaat dari penggunaan suplemen asam amino esensial dan ketoanalog yang disertai dengan diet rendah protein seperti memperbaiki asidosis metabolik, menyediakan asam amino esensial dan memperbaiki metabolisme protein, mengurangi resistensi insulin dan memperbaiki metabolisme karbohidrat pada pasien dengan Diabetes Mellitus tipe 2, meningkatkan aktivitas lipase dan memperbaiki metabolisme lemak, menurunkan kadar fosfat serum, meningkatkan kadar kalsium, mengurangi gejala hiperparatiroid sekunder, mengurangi proteinuria, menghambat perburukan GJK dan transplantasi ginjal, mengurangi toksin uremik dan azotemia, meningkatkan nilai GFR, mengontrol tekanan darah, meningkatkan kepekaan EPO, serta menurunkan frekuensi dialisis. Oleh karena itu diet rendah protein dengan penambahan suplemen kombinasi asam amino esensial dan ketoanalog sangat disarankan pada terapi nutrisi untuk pasien GJK untuk menurunkan perburukan gagal ginjal dan risiko kematian.

DAFTAR PUSTAKA

- Aparicio M, Bellizzi V, Chauveau P, Cupisti A, Ecder T, Fouque D, Garneata L, Lin S, Mitch WE, Teplan V, Zakar G, Yu X. 2012. Ketoacid therapy in predialysis chronic kidney disease patients: final consensus. *J Renal Nutr* ; S22-S24 doi: 10.1053/j.jrn.2011.09.006.
- Ash S, Campbell KL, Bogard J, Millichamp A.

2014. Nutrition prescription to achieve positif outcomes in chronic kidney disease: a systematic review. *Nutrients* 6: 416-451.
- Bellizzi, V., et al. 2015. Very low-protein diet plus ketoacids in chronic kidney disease and risk of death during end-stage renal disease: a historical cohort controlled study. *Nephrol Dial Transplant* 30: 71–77 doi: 10.1093/ndt/gfu251
- Chen JB, Cheng BC, Kao TW. 2012. A comparison of progression of chronic renal failure: low dose vs standard dose ketoacids. *Kidney Res Clin Pract*, 31(2):A24.
- Cupisti, A., Brunori, G., Di Iorio, B.R., D'Alessandro, C., Pasticci, F., Cosola, C., Bellizzi, V., Bolasco, P., Capitanini, A., Fantuzzi, A.L., et al. 2018. Nutritional treatment of advanced CKD: twenty consensus statements. *J. Nephrol*, 31, 457–473.
- DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells B G, Posey L M. 2015. *Pharmacotherapy: Handbook* 9th edition. New York: The McGraw-Hill.
- Garibotto, G, et al. 2018. Effects of Low-Protein, and Supplemented Very Low-Protein Diets, on Muscle Protein Turnover in Patients with CKD. *Kidney International Reports* 3, 701–710.
- Garneata L and Mircescu G. 2013. Effect of low-protein diet supplemented with keto acids on progression of chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 23(3):210–213
- Garneata, L., Stancu, A, et al. 2016. Ketoanalogue-Supplemented Vegetarian Very Low-Protein Diet and CKD Progression. *JAmSocNephrol* 27: 2164–2176.
- Goldstein-Fuchs, J., and Kalantar-Zadeh, K. 2015. Nutrition Intervention for Advanced Stages of Diabetic Kidney Disease. *Diabetes spectrum : a publication of the American Diabetes Association*, 28(3), 181–186. <https://doi.org/10.2337/diaspect.28.3.181> [accessed 15 Oct 2020]
- Jiang, Z., Zhang, X., Yang, L., Li, Z., and Qin, W. 2016. Effect of restricted protein diet supplemented with keto analogues in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 48:409–418, doi: 10.1007/s11255-015-1170-2
- Khan, I.A., Nasiruddin, M., Haque, S.F., and Khan, R.A. 2014. Clinical evaluation of efficacy and safety of α -keto analogs of essential amino acids supplementation in patients of chronic kidney disease. *Int J Basic Clin Pharmacol*, 3(3):484-489
- Koppe, L., Cassani de Oliveira, M., & Fouque, D. 2019. Ketoacid Analogues Supplementation in Chronic Kidney Disease and Future Perspectives. *Nutrients*, 11(9), 2071. <https://doi.org/10.3390/nu11092071>
- Li, A. Lee, H.Y. and Lin, Y.C. 2019. The Effect of Ketoanalogues on Chronic Kidney Disease Deterioration: A Meta-Analysis. *Nutrients*, 11, 957; doi:10.3390/nu11050957
- Menon V, Kopple JD, Wang X et al. 2009. 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*; 53: 208–217
- Micco, L.D., Lullo, L.D, Bellasi, A., and Di Iorio, B.R. 2019. Very Low Protein Diet for Patients with Chronic Kidney Disease: Recent Insights. *J. Clin. Med*, 8, 718; doi:10.3390/jcm8050718
- Shah, A.P., Zadeh, K.K., and Kopple, J.D. 2015. Is There a Role for Ketoacid Supplements in the Management of CKD?. *Am J Kidney Dis*, 65(5):659-73. doi: 10.1053/j.

- ajkd.2014.09.029.
- Wang, M., Xu, H., Chong Lee Shin, O.L. et al. 2019. Compound α -keto acid tablet supplementation alleviates chronic kidney disease progression via inhibition of the NF-kB and MAPK pathways. *J Transl Med* 17, 122. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1856-9>
- Wu C-H, Yang Y-W, Hung S-C, Kuo K-L, Wu K-D, Wu V-C, et al. 2017 Ketoanalogues supplementation decreases dialysis and mortality risk in patients with anemic advanced chronic kidney disease. *PLoS ONE* 12(5): e0176847. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.017684>