

## Učinci unosa proteina prehranom na bubrežne funkcije\*

Dr. sc. Delmar R. Finco, dr. vet. med.

Odsjek za fiziologiju i farmakologiju, Veterinarski fakultet, Sveučilište u Georgiji, Athens, Georgia, SAD

\*Rad izvorno objavljen u časopisu Veterinary Forum 16(10):34-44, 1999.

Učinci proteina na bubrežne funkcije opsežno su istraživani kod nekoliko vrsta sisavaca. Rani zaključci (1928.) otkrili su štetne učinke unosa proteina na bubrege muških primjeraka nekih sojeva štakora koji su imali predispozicije za prirodno nastajanje zatajenja bubrega. (1) Ostali rani zaključci (1932.) fokusirali su se na promjene bubrežne hemodinamike kod normalnih pasa povezanih s unosom hrane različitih razina proteina. (2)

Istraživanja provedena u razdoblju između ovih ranih studija i danas rezultirala su značajnim napretkom u znanju o učincima proteina na bubrege, no mnogi aspekti i dalje su kontroverzni ili nepoznati. Jedna od opasnosti u interpretaciji rezultata mnogih studija o prehrani je nemogućnost kontroliranja varijabli osim unosa proteina; što se posebno odnosi na činjenicu da učinci proteina nisu uvijek diferencirani od učinaka kalorija, lipida ili anorganskih sastavnica prehrane.

### **Učinci proteina na zdrave bubrege – akutni učinci nakon jednog obroka**

Smith (3) citira rad Moustgaard i ostalih, kojim je pokazano da tek jedan visokoproteinski obrok (30 do 60 g kazeina/kg tjelesne težine) kod pasa uzrokuje povećanje razine glomerularne filtracije (GFR), koja je u razdoblju od 3 do 6 sati postigla maksimum te se vratila u normalnu nakon 24 sata.

Kada su proteini unošeni u intervalima od 10 do 12 sati, GFR na tašte nije se vratio na početnu vrijednost, nego se stabilizirao nakon 3 dana. Kada se nastavilo s malim unosom proteina, GFR se vratio na početne vrijednosti u 4 do 5 dana. Povećanje GFR-a povezano s mesnom prehranom prati i povećanje renalnog plazmatskog protoka (RPF). Te su rane studije na psima provedene i na nekoliko drugih vrsta sisavaca, s kvantitativno sličnim rezultatima. Međutim, među vrstama postoje razlike u značaju i veličini reakcija.

### **Kronični učinci visokoproteinske prehrane**

O povećanju bubrega kod štakora koji su bili na visokoproteinskoj prehrani pisalo se još 1932. (4) Isti je učinak zamijećen i kod brojnih drugih vrsta, uključujući i pse. Broj nefrona određen je u vremenu prije rođenja, što znači da je povećanje bubrega rezultat promjena u postojećim nefronima. Hipertrofija prevladava kao mehanizam, bez obzira na dob, iako se kod nezrelih štakora primjećuje i hiperplazija. Iako svi segmenti nefrona povećavaju nakon hipertrofije koja nastaje zbog unosa proteina, studije na štakorima ukazuju na to da se preferencijalni stupanj hipertrofije javlja u zadebljanom dijelu Henleove petlje. (5) Nedavno se

više pažnje u progresiji bubrežnih bolesti počelo posvećivati glomerularnoj hipertrofiji, unatoč generaliziranoj hipertrofiji svih segmenata nefrona.

### **Mehanizmi učinaka proteina – zdravi bubrezi**

Iako su učinci unosa proteina kao što su akutna hemodinamika i akutna hipertrofija vrlo dobro dokumentirani, mehanizmi kod oba učinka, kao i njihova moguća povezanost, tek su djelomično definirani. Akutne promjene hemodinamike mogu se izazvati izravnim ubrizgavanjem aminokiselina u bubrežnu arteriju, a takvi su eksperimenti doveli do teorije mehanizma intrarenalnog tubuloglomerularnog feedbacka kao baze za povećanje RPF i GFR-a. (6) Učinak se postiže i oralnim davanjem aminokiselina. Ti pozitivni učinci aminokiselina ukazuju da proces probavljanja proteina nije ključan za učinke renalne hemodinamike. Nisu sve aminokiseline istoga učinka, no različite aminokiseline, i esencijalne i neesencijalne, imaju učinka na pse. (7)

Druge studije pokazuju ulogu polisistemske medijacije bubrežnih promjena, a govorilo se i o glukagonu kao značajnom čimbeniku u toj medijaciji. Neke studije podržavaju polisistemsku patogenezu, no ukazuju i na to da glukagon nije jedini čimbenik. (8,9)

Nedavno provedene studije pokazuju prisutnost velikog broja čimbenika rasta u vezi s hipertrofijom. Međutim, mehanizme koji pokreću i upravljaju rastom i dalje je potrebno pravilno definirati. Hipertrofija je uglavnom istražena drugim podražajima, a ne unosom proteina, kao što je npr. smanjenje bubrežne mase, i nije jasno uzrokuju li svi podražaji hipertrofiju na isti način. Stara, no i dalje popularna teorija geneze hipertrofije je tzv. teorija rada. S povećanjem GFR-a nakon jela, povećava se i količina otopljene tvari te mora nastupiti povećana tubularna resorpcija kako bi se održala homeostaza. Aktivan prijenos čini tubularni "rad", čime se stimulira hipertrofija. (10) Teorija rada povezuje akutne bubrežne učinke unosa proteina s kroničnim učincima, no izravna veza između to dvoje nikada nije dokazana.

Još jedna teorija mehanizma hipertrofije govori o tome da je ukupna bubrežna masa pod utjecajem percepcije ukupne tjelesne mase kroz feedback sustav svakog pojedinog organa koji je neovisan o "radu" bubrega. Ovu teoriju podupiru studije poput one u kojoj se koristila diverzija urina iz jednog bubrega u venu postcavu, pri čemu nije došlo do hipertrofije bubrega unatoč 50%-tnom povećanju bubrežnog izlučivanja anatomske netaknutog bubrega. (11)

### **Teorija ponavljanja progresije zatajenja bubrega**

U istraživanjima renalne hemodinamike kod Munich Wistar štakora korištene su tehnike mikropunkture. (12) U tim je studijama otkriveno da je smanjenje bubrežne mase od 5/6 dovelo do povećanja intraglomerularnog kapilarnog tlaka u preostalim nefronima. Nakon smanjenja bubrežne mase, opažena je glomeruloskleroza te nakupljanje mezangijalnog matriksa. Postavljena je uzročno-posljedična veza između glomerularne hipertenzije i morfološkog propadanja bubrega te je tako nastala teorija ponavljanja bubrežnih oštećenja. Prema toj teoriji, jednom kada se funkcionalna bubrežna masa smanji do kritične razine, glomerularna kapilarna hipertenzija koja nastaje uzrokuje progresivna oštećenja bubrega, čak i ako bolest koja je uzrokovala smanjenje bubrežne mase više nije pristuna. Smanjenje

bubrežne mase kirurškim uklanjanjem bubrežnog tkiva često se naziva modelom "preostalog bubrega". Progresija bubrežnih lezija i pad bubrežne disfunkcije kod štakora sa sindromom "preostalog bubrega" dovela je do postavljanja pitanja pojavljuju li se jednake promjene i kod drugih vrsta.

Studije u kojima se koristila mikropunktura "preostalog bubrega" i kod pasa i kod mačaka pokazale su da su GFR jednog nefrona, glomerularni kapilarni tlak te veličina glomerula povišeni. (13,14) Kirurško smanjenje bubrežne mase rezultira razvojem histoloških lezija na "preostalom bubregu" i kod pasa i kod mačaka. (15-17) Kod obje se vrste GFR povećava nakon uklanjanja bubrega povezanog s kompenzatornom hipertrofijom, a kod pasa koji su promatrani 2 godine ili više, nakon smanjenja bubrežne mase od 15/16, često je opadanje GFR-a te razvoj terminalne uremije. (18,19) Pad GFR-a nije uočen kod mačaka, no kontrolne studije tih mačaka bile su ograničene na trajanje od 1 godine. (20-22)

### **Uloga proteina u progresiji oštećenja bubrega**

Prije teorije ponavljanja zatajenja bubrega, zagovarala se restirkcija unosa proteina zbog benefita koji se nisu odnosili samo na bubrege. Kliničkim praćenjem otkriveno je da restirkcija unosa proteina olakšava neke kliničke znakove uremije, vjerojatno zbog toga što je nastajalo manje "toksina" za vrijeme katabolizma proteina. Takvo tumačenje restirkcije unosa proteina znači da nema potrebe za restirkcijom unosa proteina do pojave znakova uremije. S druge strane, ako unos proteina prehranom utječe na brzinu progresije bolesti, tada bi uvođenje restirkcije proteina prije početka uremije bilo racionalno. Studije su pokazale da je kod štakora sa sindromom "preostalog bubrega" restirkcija proteina bila od koristi jer se smanjila intraglomerularna hipertenzija, kao i ozbiljnost bubrežnih lezija. (23) Taj benefit, koji je potvrdio zapažanja od prije 40 godina, doveo je do zagovaranja restirkcije unosa proteina kao mjere zaštite bubrega i kod drugih vrsta, a ne samo kod štakora. Uz glomerularnu hipertenziju, za progresiju bubrežnih bolesti odgovorni su i drugi čimbenici povezani sa smanjenjem bubrežne mase, uključujući i bubrežnu hipertrofiju, (24) koja je također pod utjecajem unosa proteina.

Iako postoje uvjerljivi podaci o učinku proteina iz prehrane na progresivna bubrežna oštećenja kod štakora, takvih podataka za druge životinjske vrste nema. Čini se da valja razmotriti sljedeće:

- je li glomerularna hipertenzija/hipertrofija štetna za sve vrste ili su štakori posebno osjetljivi?
- je li promjena količine unosa proteina učinkovita u smanjenju glomerularne hipertenzije/hipertrofije kod drugih vrsta?

Studije provedene na psima sa sindromom "preostalog bubrega" zabilježile su učinak unosa proteina na GFR i hipertrofiju. (25-27) Međutim, u njima se ne razlikuje između promjene GFR-a zbog povećanog glomerularnog kapilarnog tlaka i povećane površine filtracije (glomerularne hipertrofije). Provedena je tek jedna studija u kojoj se koristila mikropunktura na psima sa sindromom "preostalog bubrega", u kojoj su se ispitivali učinci unosa proteina prehranom. U toj su studiji uspoređivani rezultati 16%-tne proteinske prehrane te 32%-tne proteinske

prehrane, a rezultati upućuju na to daje GFR samo jednog nefrona viši kod pasa koji su na 32%-tnoj proteinskoj prehrani, no i da kod te skupine glomerularni kapilarni tlak nije viši. (28) S druge strane, glomerularni volumen bio je veći kod pasa na 32%-tnoj proteinskoj prehrani nego kod onih na 15%-tnoj proteinskoj prehrani; što znači da je površina za filtraciju bila veća, što objašnjava veći GFR samo jednog nefrona kod pasa na 32%-tnoj proteinskoj prehrani.

### **Psi s renalnom disfunkcijom: eksperimenti s hranjenjem**

Nekoliko se studija bavilo učincima unosa proteina na bubrežnu funkciju i morfologiju kod pasa smanjene bubrežne mase. Većina tih studija tretirala je bubrege kao "crnu kutiju" te se fokusirala na određivanje mjere morfoloških i funkcionalnih promjena, a ne na istraživanje prepostavljenih mehanizama kojima do njih dolazi. Ove studije "crne kutije" poslužile su svrsi jer se studije koje se trenutno provode fokusiraju na patogenezu progresije zatajenja bubrega i nisu ograničene na glomerularnu hipertenziju i hipertrofiju. Također, možda postoje i mehanizmi koji još nisu postavljeni. Ako u tome imaju ulogu mehanizmi osim glomerularne hipertenzije i hipertrofije, pretpostavlja se da bi ih trebale otkriti takve studije "crne kutije".

Nekoliko je studija uspoređivalo prehranu kod pasa kod kojih su se bubrežne bolesti pojavile prirodnim putem. (29-32) U svim slučajevima su se prehrane međusobno razlikovale u nekoliko komponenti osim proteina. Budući da su psi bili klinički liječeni, ponekad su dobivali i liječenje osim prehrane koje je moglo utjecati na ishod bolesti. Nepoznata etiologija bolesti koje se prirodno javljaju također je dala potencijal za značajne razlike između pasa, posebno u brzini progresije bolesti, i to mehanizmima koji nisu povezani s prehranom. Te su studije veterinarima pružile neke informacije o kliničkim rezultatima i reakcijama na različite komercijalno dostupne vrste prehrane, no nisu uspjele definirati ulogu proteina iz prehrane na progresivna bubrežna oštećenja.

U nekoliko su studija ispitivani učinci prehrane na pse sa sindromom "preostalog bubrega". (17,18,26,33-35) Taj model ima prednost normalne bubrežne morfologije u "preostalom bubregu" na početku manipulacija s prehranom. Kasnije promjene u morfologiji bubrega mogu se pripisati smanjenju bubrežne mase zbog modifikacija u prehrani ili drugim varijablama koje su proučavane unutar studije. Neke od tih studija provedene su koristeći komercijalno dostupne vrste prehrane koje su se razlikovale u količini nekoliko komponenata uključujući i proteine. Kada su u ovim studijama pronađene razlike između učinaka različitih dijeta, učinci se nisu mogli pripisati specifično proteinima.

U drugim su se studijama koristile različite vrste prehrane oblikovane tako da su proteini bili jedina varijabla (osim izvora ugljikohidrata kojima se održava podjednaka kaloričnost prehrana). Rezultati ovih studija otkrili su više o učincima proteina. U Tablici 1 prikazan je sažetak eksperimenata provedenih u svrhu utvrđivanja učinaka prehrane na psima sa smanjenom bubrežnom masom. Usmjerimo li pažnju na one eksperimente u kojima su proteini izolirani kao jedina varijabla, podaci uvjerljivo upućuju na nemogućnost prikazivanja učinka proteina na funkcionalno ili morfološko propadanje bubrega kod pasa sa sindromom "preostalog bubrega".

**Tablica 1**

Sažetak eksperimenata na psima sa smanjenom bubrežnom masom, ispitivanje učinaka prehrane na bubrege				
Model	Vrste prehrane	Trajanje	Zaključci, komentari	Literatura
3/4 NX	Tri komercijalno dostupne vrste prehrane, koje se razlikuju u mnogim komponentama; razina proteina od 44%, 14% te 7% metabolizirajuće energije (ME)	Do 48 mjeseci	Nema dokaza negativnih učinaka prehrane na bubrežnu funkciju. Histološki trend prema manjem broju lezija u onoj vrsti prehrane s najviše proteina. Elektronskim mikroskopom nisu otkriveni učinci prehrane. U većem dijelu studije, psi su bili neazotemični	33,34
11/12 NX	Tri komercijalno dostupne vrste prehrane, koje se razlikuju u mnogim komponentama; razina proteina od 44%, 14% te 7% ME	40 tjedana	Nema dokaza funkcionalnog propadanja u bilo kojoj vrsti prehrane; nisu provedene morfološke procjene	26
11/12 NX	Tri komercijalno dostupne vrste prehrane, koje se razlikuju u mnogim komponentama; razina proteina od 41% te 15%–16% ME	8 tjedana	Razvoj bubrežnih lezija; ozbiljnost lezija povezana je sa smanjenjem GFR-a, no ne s prehranom	17
15/16 NX	Dvije esperimentalne vrste prehrane, varijacija u razini proteina of 31% i 16% ME	24 mjeseca	Nema razlike između skupina u opadanju bubrežne funkcije i ozbiljnosti renalnih lezija	18
11/12 NX	Dvije esperimentalne vrste prehrane, varijacija jedino u razini proteina, % ME nejasna, 40% i 14% proteina u prehranama	100 tjedana	Bez funkcionalnog propadanja u obje prehrane, nema razlike među renalnim lezijama između prehrana	35
1/2 NX stari psi	Dvije esperimentalne vrste prehrane, varijacija jedino u razini proteina, razina proteina od 31% i 16% ME	48 mjeseci	Bez funkcionalnog propadanja u obje prehrane, nema razlike među renalnim lezijama između prehrana	42
1/2 stari psi	Tri eksperimentalne prehrane; 30%, 34%, 20% ME; udio masti od 30% prehrane 2x ostale	48 mjeseci	Bez funkcionalnog propadanja u obje prehrane, nema razlike među renalnim lezijama između prehrana	43
NX = nefrektomija				

Međutim, postoji mogućnost da se kod nekih bubrežnih bolesti koje se prirodno javljaju kod pasa javljaju i reakcije na restrikciju proteina. Kod pasa sa sindromom "preostalog bubrege" javlja se blaga, no ne vrlo zamijetna sistemska hipertenzija. (36,37) Podaci o sistemsom krvnom tlaku kod pasa sa bubrežnim bolestima koje se prirodno javljaju pomalo su kontroverzni, vjerojatno i zbog nekonzistentnosti rezultata dobivenih indirektnim metodama mjerenja krvnog tlaka. Jedna sveobuhvatna studija krvnog tlaka kod pasa s bubrežnim bolestima koje se javljaju prirodnim putem ukazuje na uglavnom blagu sistemska hipertenziju. (38) Primarne

glomerularne bolesti s izraženom proteinurijom čine većinu broja slučajeva zatajenja bubrega koje se javlja prirodnim putem kod pasa. Samojeđi sa izraženom, ozbiljnom proteinurijom zbog nasljednog nedostatka povezanog sa spolom u formiranju glomerularne membrane dobivali su dvije vrste komercijalno dostupne hrane koje su se međusobno razlikovale u količini mnogih sastojaka, uključujući i proteina. Prehrana u kojoj su hranjive tvari bile ograničene dovela je do odgađanja propadanja glomerula te azotemije. (39) Potrebne su daljnje studije kako bi se utvrdilo ima li manjinska subpopulacija pasa sa zatajenjem bubrega zbog bolesti kao što su samojeđi ikakve koristi od restrikcije proteina u prehrani.

Progresivan gubitak bubrežne mase zbog različitih mehanizama na kraju vodi do uremije, često uz patofiziološke reakcije prema homeostazi. Morfološke karakteristike bubrega mogu varirati na početku, ovisno o etiologiji, no također se mogu razviti u tzv. bubrege "zadnje faze". Studije provedene na bubrežnom tkivu ljudi koji boluju od bolesti koje nastaju prirodnim putem otkrile su da progresija tubulointesticijskih lezija služe kao bolji pokazatelji progresije bubrežne bolesti nego progresija glomerularnih lezija. (40) "Teorija hipoksije" govori o tome da kod glomerularnih bolesti, dotok krvi eferentnim arteriolama do tubulointerstitiuma biva ugrožen, što dovodi do oštećenja tubulointerstitija. (41) Kod pasa je najčešći oblik bolesti bubrega onaj u kojem prevladavaju tubulointerstitijske lezije. Sličnost morfoloških promjena kod pasa sa sindromom "preostalog bubrega" i onih promjena zamijećenih kod pasa s bubrežnim bolestima koje se javljaju prirodnim putem je velika, pa je tako mala vjerojatnost da bi patolog veterinar mogao razlikovati te promjene. Dok se ne dobiju podaci kojima bi se pobio model "preostalog bubrega" kao predstavnika čestog oblika kronične bubrežne bolesti koja se javlja prirodnim putem kod pasa, rezultati dobiveni korištenjem tog modela daju najbolji temelj za izvođenje zaključaka o učincima proteina na progresiju bubrežnih bolesti kod pasa.

Kod starijih je pasa učestalost kroničnih bolesti bubrega veća nego kod mladih pasa te se restrikcija proteina u prehrani kod starijih pasa zagovara kao mjera zaštite bubrega. U studiji kojom se testirala ova hipoteza, psi u dobi od 7 do 8 godina podijeljeni su u dvije skupine. Psima iz obje skupine uklonjen je jedan bubreg kako bi se povećala osjetljivost drugog bubrega na učinke proteina. Jedna je skupina pasa jela niskoproteinsku hranu, dok je druga jela visokoproteinsku hranu u razdoblju od 4 godine. (42) Rezultati ove studije ukazali su da nema negativnih učinaka visokoproteinske prehrane (v. Tablicu 1) te da je smrtnost zapravo veća u skupini koja je dobivala niskoproteinsku prehranu. Slična je studija provedena i u još jednom laboratoriju, u kojoj također nisu pronađeni štetni učinci visokoproteinske prehrane. (43), no u kojoj nije zabilježena povećana smrtnost pasa koji su bili na niskoproteinskoj prehrani.

### **Bubrežna disfunkcija kod mačaka: testiranja s prehranom**

Dvije su studije ispitivale učinke proteina iz prehrane na bubrege mačaka sa smanjenom bubrežnom masom, no dale su vrlo različite rezultate. U prvoj su studiji, (21,44) formulirane dvije vrste prehrane sa različitim udjelom proteina (20% i 38%), visokim udjelom masti (36% suhe težine), no bile su gotovo jednake što se tiče ostalih komponenti, odnosno neugljikohidrata. Mačke sa sindromom "preostalog bubrega" podijeljene su u dvije skupine te je svaka skupina u radoblju od 12 mjeseci dobivala svoju prehranu. Niskoproteinska dijeta bila je manje ukusna,

te je tako skupina koja je dobivala ovu prehranu imala smanjen unos kalorija i drugih hranjivih tvari uz proteine. Na kraju studije, skupina koja je dobivala prehranu sa smanjenom količinom protein/kalorija imala je nižu razinu glomerularnih lezija od druge skupine. Druge razlike između skupina, a koje su bile povezane s prehranom, su bile prolazna hipokalemija te značajno debljanje kod skupine koja je dobivala visokoproteinsku/kalorijsku prehranu te hipoalbuminemija kod skupine koja je dobivala niskoproteinsku/kalorijsku prehranu. Izvor proteina u obje vrste prehrane bila je svinjska jetra te kazein.

Studije provedene na štakorima pokazale su da restrikcija kalorija može biti jednako učinkovita kao i restrikcija proteina u usporavanju progresije bolesti bubrega. (45) Druga je studija, provedena na mačkama, imala svrhu razlikovati između učinaka protina i kalorija. (22) Formulirano je četiri vrste prehrane: niskoproteinska-niskokalorijska, niskoproteinska-visokokalorijska, visokoproteinska-niskokalorijska te visokoproteinska-visokokalorijska. kao izvori proteina prevladavali su soja i kazein. Mačke u ovoj studiji dobivale su dvostruko više kalorija nego u prvoj studiji, no također i više proteina kako bi se izbjegla pothranjenost proteinima u skupinama koje su dobivale niskoproteinsku hranu. Na kraju ispitivanja koje je trajalo godinu dana, količina proteina, kao i količina kalorija, nisu imale učinaka na ozbiljnost glomerularnih lezija te su one bile blage u svim skupinama. Prehrane bogate kalorijama povezane su s visokim razinama tubulointersticijskih lezija, no i te su lezije bile blage.

Razlog za učinak prehrane na glomerularne lezije u prvoj studiji nije bio vidljiv. Nagađalo se da bi tomogli biti štetni učinci prolazne hipokalemije, izvor proteina, razlike u metabolizmu povezane s velikim dobitkom težine, razlike među ostalim hranjivim tvarima u prehranama te inercija ovih čimbenika. Konflikti rezultati iz te dvije studije na mačkama traže dodatno istraživanje. Negativni rezultati iz druge studije ukazuju na to da restrikcija proteina kod mačaka s bubrežnim bolestima tek treba biti dokazana kao uspješna mjera usporavanja progresije bubrežne bolesti.

## Literatura:

1. Newburgh LH, Curtis AC: Production of renal injury in the white rat by the protein of the diet. *Arch Intern Med* 42:801–821, 1928.
2. Shannon JA, Jolliffe N, Smith HW: The excretion of urine in the dog: IV. The effect of maintenance diet, feeding, etc upon the quantity of filtrate. *Am J Physiol* 101:625–636, 1932.
3. Smith HW: *The Kidney: Structure and Function in Health and Disease*. New York, Oxford University Press, 1951.
4. Addis TE, MacKay EM, MacCay LL: The effects on the kidney of the long continued administration of diets containing an excess of certain food elements. II. Excess protein and cystine. *J Biol Chem* 71:139, 1932.
5. Bouby N, Tan MT, Laquori D, et al: Role of the urinary concentrating process in the renal effects of high protein intake. *Kidney Int* 34:4–12, 1988.
6. Woods LL, DeYoung DR, Smith BE: Regulation of renal hemodynamics after protein feeding: Effect of loop diuretics. *Am J Physiol* 261:F815–F823, 1991.
7. Lee KE, Summerville RA: Glomerular filtration rate following administration of individual amino acids in conscious dogs. *Q J Exp Physiol* 67:459–465, 1982.

8. Premen AJ: Splanchnic and renal hemodynamic responses to intraportal infusion of glucagon. *Am J Physiol* 253:F1105–F1112, 1987.
9. Ahloulay M, Dechaux M, Laborde K, et al: Influence of glucagon on GFR and on urea and electrolyte excretion: Direct and indirect effects. *Am J Physiol* 269:F225–F235, 1995.
10. Katz AI, Atoback G, Lindheimer MD: The role of renal “work” in compensatory renal hypertrophy. *Yale J Biol Am Med* 51:331–337, 1978.
11. Eckert D, Kountz SL, Cohn R: Inhibition of compensatory renal growth by ureterocaval fistula. *J Surg Res* 9:187–191, 1969.
12. Brenner BM, Troy JL, Daugherty TM: The dynamics of glomerular ultrafiltration in the rat. *J Clin Invest* 50:1776–1780, 1971.
13. Brown SA, Finco DR, Crowell WA, et al: Single-nephron adaptations to partial renal ablation in the dog. *Am J Physiol* 258:F495–F503, 1990.
14. Brown SA, Brown CA: Single-nephron adaptations to partial renal ablation in cats. *Am J Physiol* 269:R1002–R1008, 1995.
15. Finco DR, Crowell WA, Barsanti JA: Effects of three diets on dogs with induced chronic renal failure. *Am J Vet Res* 46:646–653, 1985.
16. Bourgoignie JJ, Gavellas G, Martinez E, et al: Glomerular function and morphology after renal mass reduction in dogs. *J Lab Clin Med* 109:380–388, 1987.
17. Polzin D, Leininger J, Osborne C, et al: Development of renal lesions in dogs after 11/12 reduction in renal mass. *Lab Invest* 58:172–183, 1988.
18. Finco DR, Brown SA, Crowell WA, et al: Effects of dietary phosphorus and protein in dogs with chronic renal failure. *Am J Vet Res* 53:2264–2271, 1992.
19. Finco DR, Brown SA, Crowell WA, et al: Effects of parathyroidectomy on induced renal failure in dogs. *Am J Vet Res* 58:118–125, 1997.
20. Ross LA, Finco DR, Crowell WA: Effects of dietary phosphorus restriction on the kidneys of cats with reduced renal mass. *Am J Vet Res* 43:1023–1026, 1982.
21. Adams LG, Polzin DJ, Osborne CA, et al: Effects of dietary protein and calorie restriction in clinically normal cats and in cats with surgically induced chronic renal failure. *Am J Vet Res* 54:1653–1662, 1993.
22. Finco DR, Brown SA, Brown CA, et al: Protein and calorie effects on progression of induced chronic renal failure in cats. *Am J Vet Res* 58:575–582, 1998.
23. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH: 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* 307:652–659, 1982.
24. Hostetter TH: Progression of renal disease and renal hypertrophy. *Ann Rev Physiol* 57:263–278, 1995.
25. Bovée KC, Kronfeld DS: Reduction in renal hemodynamics in uremic dogs fed reduced protein diets. *JAAHA* 17:277–285, 1981.
26. Polzin DJ, Osborne CA, Hayden DW, et al: Influence of reduced protein diets on morbidity, mortality, and renal function in dogs with induced chronic renal failure. *Am J Vet Res* 45:506–517, 1984.
27. White JV, Finco DR, Crowell WA, et al: Effect of dietary protein on functional, morphologic, and histologic changes during compensatory renal growth in dogs. *Am J Vet Res* 52:1357–1365, 1991.
28. Brown SA, Finco DR, Crowell WA, et al: Dietary protein intake and the glomerular adaptations to partial nephrectomy in dogs. *J Nutr* 121:S125–S127, 1991.
29. Barsanti JA, Finco DR: Dietary management of chronic renal

- failure in dogs. *JAAHA* 21:371–376, 1985.
30. Hansen B, DiBartola SP, Chew DJ, et al: Clinical and metabolic findings in dogs with chronic renal disease fed two diets. *Am J Vet Res* 53:326–334, 1992.
  31. Grandjean D, Paragon BM, Grandjean R, et al: Interer d'une alimentation hypoproteique et hypophosphoree dans l'evolution post seuil critique d'une insuffisance renal chronique chez le chien. *Recueil de Medicine Veterinaire* 166:865–880, 1990.
  32. Liebetseder J, Neufeld K: Effects of medium protein diets in dogs with chronic renal failure. *J Nutr* 121:S145–S149, 1991.
  33. Bovee KC, Kronfeld DS, Ramberg C, et al: Long-term measurement of renal function in partially nephrectomized dogs fed 56, 27, or 19% protein. *Invest Urol* 16:378–384, 1979.
  34. Robertson JL, Goldschmidt MS, Kronfeld DS, et al: Longterm responses to high dietary protein intake in dogs with 75% nephrectomy. *Kidney Int* 29:511–519, 1986.
  35. Polzin DJ, Osborne CA, O'Brien TD, et al: Effects of protein intake on progression of canine chronic renal failure (CRF). Proceedings of the 11th Annual Veterinary Medical Forum, 938, 1993.
  36. Coulter DB, Keith JC: Blood pressures obtained by indirect measurement in conscious dogs. *JAVMA* 184:1375–1378, 1984.
  37. Brown SA: Personal communication, 1998.
  38. Michell AR, Bodey AR, Gleadhill A: Absence of hypertension on dogs with renal insufficiency. *Renal Fail* 19:61–68, 1997.
  39. Valli VE, Baumal R, Thorner P, et al: Dietary modification reduces splitting of glomerular basement membranes and delays death due to renal failure in canine X-linked hereditary nephritis. *Lab Invest* 65:67–73, 1991.
  40. Bohle A, Strutz F, Muller G: On the pathogenesis of chronic renal failure in primary glomerulopathies: A view from the interstitium. *Exp Nephrol* 2:205–210, 1994.
  41. Fine LG, Orphanides C, Norman JT: Progressive renal disease: The chronic hypoxia hypothesis. *Kidney Int Suppl* 65:S74–S78, 1998.
  42. Finco DR, Brown SA, Crowell WA, et al: Effects of aging and dietary protein intake on uninephrectomized geriatric dogs. *Am J Vet Res* 55:1282, 1994.
  43. Churchill J, Polzin D, Osborne C, et al: Influence of diet on renal function and structure in geriatric uninephrectomized dogs. Proceedings of the 15th ACVIM Forum, 675, 1997.
  44. Adams LG, Polzin DJ, Osborne CA, et al: Influence of dietary protein/calorie intake on renal morphology and function in cats with 5/6 nephrectomy. *Lab Invest* 70:347–357, 1994.
  45. Tapp DC, Kobayaski S, Fernandes G, et al: Protein restriction or calorie restriction? A critical assessment of the influence of selective calorie restriction in the progression of experimental renal disease. *Semin Nephrol* 9:343–353, 1989.