

## Uloga proteina u prehrani u različitim stadijima života

Mit restrikcije proteina kod pasa sa smanjenom bubrežnom funkcijom

Kenneth C. Bovee, dr. vet. med., mr. sc.. Odsjek za kliničke studije, Veterinarski fakultet, Sveučilište u Pennsylvaniji, Philadelphia, Pennsylvania, SAD

Restrikcija proteina u prehrani već je 40-ak godina prihvaćena kao oblik upravljanja prehranom za životinje sa smanjenom funkcijom bubrega. Iako nisu podastrijeti znanstveni dokazi koji bi podržali tu praksu, ona se uvelike koristi u prehrani pasa. Reklame govore da psi koji pate od urinarnih problema mogu imati koristi od restrikcije proteina u prehrani, uključujući one s renalnom insuficijencijom, progresivnim zatajenjem bubrega, akutnim zatajenjem bubrega, normalnim starenjem, polidipsijom/poliurijom, glomerulonefritisom, infekcijom urinarnog trakta, urolitijazom i prostatitisom. Najraširenije mišljenje je da psi sa smanjenom funkcijom bubrega ili psi starije dobi mogu imati koristi od smanjenog unosa proteina u prehrani.

U posljednje je vrijeme provedeno 10 eksperimentalnih studija na psima koje su razjasnile kontroverzu restrikcije proteina. Važno je naglasiti i studiju provedenu u medicini.

Već se godinama u literaturi spominje velik broj pogrešnih pretpostavki o potrebi smanjenog unosa proteina povezanih s bolestima bubrega, uključujući i sljedeće:

- povišena razina ureje uzrokuje povećani napor pri radu bubrega
- visoki unos proteina pri prehrani oštećuje bubrege
- visoki unos proteina pri prehrani uzrokuje hiperkalemiju
- visoki unos proteina pri prehrani uzrokuje acidozu
- unos proteina rezultira uremičnim tokinima
- smanjeni unos proteina usporava progresiju bolesti bubrega.

Nedavni dokazi iz studija provedenih na psima stavljaju istinitost ovih pretpostavki pod upitnik te postavljaju novo pitanje o čimbenicima koji dovode do progresije zatajenja bubrega. O vjerovanjima povezanim s restrikcijom proteina raspravljat će se kao o medicinskoj mitu, a istražiti će se i pitanje zašto je praksa smanjenog unosa proteina i dalje česta unatoč nedostatku suportivnih znanstvenih dokaza.

### **Povijest restrikcije proteina**

U podržavanju smanjenja unosa proteina u prehrani životinja s bubrežnim bolestima često se navode dva razloga. Prvi je da smanjeni unos proteina može rezultirati smanjenom azetemijom, koja ograničuje mučniniu zatajenja bubrega te životinji omogućuje da nastavi jesti. Iako je ova pretpostavka općeprihvaćena, njezin klinički značaj nije određen.

Drugi razlog je da smanjeni unos proteina može utjecati na tijek zatajenja bubrega. Izvor ovakvih mišljenja daje uvid u njihovu privlačnost te trajnost.

Prva napomena u literaturi da unos proteina pogoršava kliničko stanje ljudi s renalnom insuficijencijom potječe još iz davne 1920. Ambard je pisao o uremičnim pacijentima koji su se često osjećali loše nakon što su jeli meso. (1) Taj je klinički opis doveo do nastojanja da se tzv. "toksini uremije" smanje putem smanjivanja unosa proteina u prehrani. Newburgh i Crutis su 1928. pisali o razvoju bubrežnih lezija kod štakora koji su bili hranjeni različitim količinama proteina te su zaključili da su se kod štakora koji su bili hranjeni hranom s visokim udjelom proteina s oko

75% suhe jetre, brže pojavile bubrežne lezije nego kod onih koji su bili hranjeni umjerenom razinom proteina ili kazeinskom prehranom. (2) Glodavci su se često koristili u studijama mogućih uzročnih čimbenika progresije zatajenja bubrega. Kod nekih je sojeva štakora zabilježen velik broj glomerularnih i tubularnih lezija povezanih samo s dobi. (3-8)

Progresija i ozbiljnost može se pojačati povećanim unosom proteina u prehrani (2,9,10), natrija (4), te fosfata. (11) Kirurško uklanjanje bubrežne mase ubrzava glomerularne lezije, kao i dijabetes kod tih štakora. (12-14) Iako su ova opažanja ograničena na neke sojeve štakora, utjecala su na mnoge istraživače jer su odredile mogućnost nefropatije uzrokovane proteinima u prehrani kod drugih životinjskih vrsta.

Prvi objavljeni podaci kojima se povezuje unos proteina u prehrani pasa sa bubrežnom funkcijom pojavili su se 1930-ih. Objavljivani su radovi u kojima se raspravljalo o tome da se kod normalnih pasa glomerularna razina filtracije (GFR), protok krvi u bubregu (RBF) i *clearance* ureje može akutno povećati prehranom bogatom proteinima. (15-17) Kasnije studije koje je proveo Pitts ukazale su na to da intravenozna infuzija aminokiselina drastično povećava renalnu hemodinamiku. (18)

Valja zapamtiti da su se tijekom 1930-ih i 1940-ih temeljni parametri bubrežne funkcije tek počeli istraživati i proučavati. Na primjer, tada se prvi puta govorilo o koncentraciji ureje u krvi kao preciznoj mjeri bubrežne u funkcije i konceptu ekstrarenalne azotemije. (19) Vjerovalo se da bubreg stvara značajnu količinu energije kako bi izlučio ureju u urin te da je umjerena restrikcija proteina od koristi ljudima, kako je tvrdio Addis. (20) Taj koncept napušten je u medicini nakon što je otkriveno da je rad bubrega usko povezan s aktivnom reapsorpcijom natrija te da se ureja tek pasivno izlučuje. Smatralo se da posebne restrikcije u prehrani kod ljudi s kroničnim zatajenjem bubrega nisu potrebne zbog nedostatka dokaza da normalan unos proteina ima negativan učinak na bubrege. Addis je pisao da je stvaranje i izlučivanje ureje te razina dušika iz ureje u krvi (BUN) povećano kod normalnih pacijenata pri povećanju unosa proteina prehranom. Beskorisnost *clearancea* ureje te ograničenja *clearancea* kreatinina u to doba nije bila osviještena. (21)

Allison i suradnici su 1941. pisali o studiji provedenoj na 10 pasa s bolesti bubrega, s povećanom razinom dušika iz ureje u krvi te smanjenom gustoćom urina, za koje su smatrali da su povezani te od kliničkog značaja u određivanju oštećenja bubrega. Nisu bili svjesni eskrarenalnih i renalnih faktora nepovezanih s glomerularnom razinom filtracije (GFR) koja može utjecati na količinu dušika iz ureje u krvi (BUN) te su smatrali da koncentracija kreatinina nije pouzdan indikator oštećenja bubrega. (22) Morris je kasnije razvio, stvorio te prodao prehranu sa smanjenim unosom proteina za pse sa zatajenjem bubrega – KD. Morris i ostali bili su pod utjecajem pogrešnog Addisovog koncepta hipetrofije za izlučivanje ureje. (20) Iako nikada nisu objavljeni eksperimentalni ili klinički podaci kojima bi se poduprla vrijednost ove ili drugih vrsta prehrana, koncept je bio prihvaćen bez preispitivanja u veterinarskoj literaturi. (23) Promovirana je prehrana kojom se smanjuje BUN te količina urina. Spoznaju da prehrana pasa s visokim uvjelom proteina može biti čak i štetna prihvatilo je i Nacionalno istraživačko vijeće (NRC) Nacionalne akademije znanosti 1972. (24), koje je izjavilo da visoka razina proteina u nekim komercijalno dostupnim načinima prehrane povećava napore jetre i bubrega te pridonosi bolestima bubrega kod pasa. Nema dokaza koji bi potvrdili ovakvo stajalište te je kasnije ono napušteno. S druge strane, postoje

dokazi da prehrana s visokim udjelom proteina može poboljšati bubrežne funkcije kod normalnih pasa. To je zbunilo veterinare kojima su desetljećima govorili da prehrana s niskim udjelom proteina može biti od koristi za bubrežnu funkciju te da stoga ona s visokim udjelom proteina može biti štetna za zdrave pse.

Iako je Addisova hipoteza o hipertrofiji bila pogrešna, 1980-ih je Brenner predložio i moderniji koncept povezan s glomerularnom hiperfiltracijom. (25) U hipotezi se pretpostavlja da nakon bilo kakvog značajnog gubitka renalne funkcije, nefroni koji prežive na kraju prolaze kroz funkcionalne i strukturalne promjene, uključujući i povećanje GFR-a svakog pojedinog nefrona te da dolazi do povećanja glomerularnog kapilarnog tlaka. Te se promjene nazivaju glomerularnom hiperfiltracijom ili glomerularnom hipertenzijom.

Studije mikropunkturama na štakorima ukazale su na to da je progresivno opadanje renalne funkcije posljedica takvih adaptacija. Uz to, glomerularno povećanje, hipertrofija te glomerularni mesangij vode prema progresivnoj glomerulosklerozi te konačnom gubitku nefrona. Preživjeli nefroni prolaze povećanu razinu filtracije, povećani kapilarni tlak te veličinu, što dovodi do patogenog oštećenja na bubregu. Smanjenje proteina i/ili kalorija u prehrani u nekim je slučajevima dovelo do ograničenja tog procesa kod nekih sojeva štakora. (26) Kada bi taj mehanizam bio operativan i kod pasa, mogla bi postojati dobra logička podloga za ograničavanje unosa proteina u prehrani pasa.

### **Eksperimentalne studije na psima**

Zbog nedosljednosti u veterinarskoj literaturi i nedostatka dokaza koji bi podržali opredjeljenje za prehranu sa smanjenim unosom proteina, u posljednjih je nekoliko godina proveden značajan broj eksperimentalnih studija. U njima je korišten eksperimentalni model smanjene renalne funkcije te su se tražili odgovori na mnoga pitanja pomoću različitih oblika i količina proteina pri različitim razinama renalne funkcije. Te su studije iziskivale mnogo rada i žrtvovanje mnogih pasa kako bi se pojasnila moguća uloga proteina unesenih prehranom u iniciranju, održavanju te progresiji renalne disfunkcije. Mjerenju progresije zatajenja bubrega potrebno je dati specifičnu definiciju. U ovim su studijama korištenje kliničkih znakova, smanjeni kapacitet urinarne koncentracije, povišeni BUN te povišen kreatinin u plazmi imali ograničenu mogućnost otkrivanja učinkovitosti restrikcije proteina u prehrani. Slično tomu, prisutnost hiperfosfatemije, acidoze te proteinurije može biti zavaravajuća, ovisno o eksperimentalnom modelu koji se koristi te prehrani, i ne mora biti precizna mjera progresije. Jedina najpouzdanija metoda je mjerenje GFR-a korištenjem inulina ili iothalamata, a smatra se zlatnim standardom koji ukazuje na progresiju bolesti, dok se sve ostale mjere smatraju sekundarnima.

Progresija prema zatajenju također se može utvrditi na temelju morfologije. Suglasje između morfoloških i funkcionalnih rezultata vrlo je kompleksno te se čini da varira od vrste do vrste bubrežne bolesti ili ovisi o eksperimentalnom modelu. Sinteza ili usporedba funkcionalnih i morfoloških mjera može biti od koristi u nekim slučajevima, međutim, rezultati mogu i ne moraju biti jednaki. Iako histološke ili mikroskopske alternacije mogu ukazivati na nešto patofiziološko, njihovu veza s progresijom zatajenja bubrega može biti teško kvantificirati. Često je teško kvantificirati histološke lezije jer nisu jednolično raspoređene, može doći do zabune zbog kompenzatorne hipertrofije i hiperplazije, a u nekim oblicima bolesti fibroza može prikriti histologiju.

Rezultati 10 eksperimentalnih studija na psima nisu dali dokaze da prehrana sa smanjenim unosom proteina ima korisne učinke na tijek zatajenja bubrega. (27-36) Rezultati studija trebali bi veterinarima omogućiti da se riješe šest pretpostavki vezanih uz unos proteina navedenih na početku članka. Jasno je da su koncepti povećanog opterećenja rada bubrega, nanošenja štete unosom proteina te usporavanje progresije bubrežnih bolesti smanjenim unosom proteina netočni. Preostale tri pretpostavke, koje se tiču hiperkalemije, acidoze te uremičnih toksina potrebno je prokomentirati. Hiperkalemija nije pronađena u navedenim studijama vezanima uz povećan unos proteina prehranom. Sposobnost lučenja kalija i održavanja normalne razine koncentracije kalija do krajnjih stadija kroničnog zatajenja bubrega kod pasa detaljno je istraživano. (37,38).

Mehanizam izlučivanja u distalnom tubulu predstavlja najvažnije mjesto za izlučivanje kalija u zatajenju bubrega. Ravnoteža kalija održava se kod kronično uremičnih pasa čak i pri promjenjivim razinama unosa kalija, izlučivanja natrija, fosfora te amonijaka. I acidoza nije česta zbog promijenjenih mehanizama tubula kod pasa sa smanjenom bubrežnom funkcijom. (39-41) Psi su jedinstveni jer se kod njih frakcionalna reapsorpcija bikarbonata povećava pri smanjenoj bubrežnoj funkciji. Ta povećana sposobnost reapsorpcije bikarbonata sprečava acidozu i prisutna je unatoč prilagodbi tubula kako bi se regulirali drugi elektroliti kao što su natrij, kalij i fosfat. I na kraju, unatoč opsežnim istraživanjima, koncept da se proteini iz prehrane odgovorni za tzv. "uremične toksine" nije dokazan ni kod jedne vrste. 42

### **Proteini iz prehrane i progresija zatajenja bubrega kod ljudi**

Kontroverza oko restrikcije unosa proteina prehranom kod ljudi održala se od 1960-ih zbog povremenih izvješća i nekontroliranih kliničkih studija. Prema Brennerovoj hipotezi, nacionalni Zavodi za zdravstvo osnovali su studiju koja se provodila u nekoliko centara, a koja je uključivala 585 pacijenata s kroničnim zatajenjem bubrega. Pacijenti su jeli standardnu proteinsku prehranu te prehranu s manje proteina u razdobljima od 18 do 45 mjeseci. Koristila su se mjerenja GFR-a te standardna kemijska mjerenja. Pad GFR-a u 3 godine nije se znatno razlikovao među skupinama. (43)

Među pacijentima s ozbiljnijom renalnom insuficijencijom, razlika između prehrane s vrlo malim unosom proteina i prehrane s malim unosom proteina nije značajno usporila progresiju bubrežne bolesti.

### **Prednosti i nedostaci restrikcije proteina kod pasa**

Na temelju prethodnih podataka, čini se da su jedine prednosti smanjenje BUN-a i mogućnost smanjenja mučnine. O kvantificiranju vrijednosti tih učinaka kod pasa nije se pisalo; sasvim suprotno, čini se da postoje nedostaci smanjenog unosa proteina – smanjenu bubrežnu funkciju koja se mjeri GFR-om te protokom renalne plazme, mogućnost negativne ravnoteže natrija te pogoršanje kataboličnog stanja u prisutnosti proteinurije.

U praktičnoj primjeni, korištenje nejasnih preporuka za prehranu vodi do pogrešnog uvjerenja što se tiče dugoročnog nadziranja životinje ili potrebe za specifičnim individualnim liječenjem. Budući da se neka vrst upravljanja čini mogućim, obično se ne započinje potraga za specifičnom etiološkom dijagnozom. Naposljetku, korištenje arbitrarnih vrsta prehrane vodi do zablude o liječenju, a

također se povećava i trošak za vlasnika.

### **Zašto se još koristi alternacija prehrane ako nema dokazanih benefita?**

Duga upotreba restrikcije proteina u odsutnosti znanstvenih dokaza zaslužuje pažljivo razmatranje. Dogma i mitologija mogućih benefita toliko su usađene u misaoni proces veterinaru i vlasnika životinja da ih nije lako razbiti, unatoč znanstvenim dokazima. To bih nazvao mitom o proteinima iz prehrane te bih ga okarakterizirao kao negativni mit.

Što je mit? Mit je način davanja smisla teškom ili besmislenom svijetu. Mitovi društvu daju dozu spasa od neurotične krivnje i prevelike tjeskobe. Filozofi, psihijatri i teolozi govore nam da su mitovi ljudima uvijek bili potrebni. Mitovi predstavljaju nas same u odnosu prema većem svijetu. Sva su društva i pojedinci izgrađeni na nizu mitova koji nisu vidljivi na prvi pogled. Ako nam društvo i ne pruži mitove, izmislit ćemo ih sami ne bismo li svojim osobnim iskustvima dali smisao. (44)

Postoje i pozitivni i negativni mitovi. Pozitivni mitovi podržavaju i potvrđuju naše viđenje vlastite vrijednosti. Pozitivni mitovi koriste se kao vrlo važni uzorci u ljudskoj svijesti te nam omogućuju da se nosimo s teškim svijetom oko nas, kao što kažu psihijatar Rollo May (44), Carl Jung (45), i filozofi Mortimer Adler (46), i Joseph Campbell (47). Mnogo je ljudi u suvremenoj popularnoj kulturi koji smatraju da su mitovi lažni, no oni su u krivu. Negativnim bih mitovima nazvao one koji zavaravaju ili imaju destruktivan učinak. Njih se može nazvati i pseudomitovima, odnosno pretjerivanjem, jer se čini da su gotovo čarobni; a obično se vežu uz vjerovanja koja ne donose nikakve benefite ili odgovornosti.

Mnogo je vrsta mitova: osobni, društveni, profesionalni. Osobne mitove koristimo kako bi razvili vlastiti identitet, sliku i moralne vrijednosti. Mitove koristimo i kako bismo sebe definirali unutar neke zajednice. Društveni mitovi uključuju Novi svijet, usamljenog kauboja, nacionalne heroje te tzv. američki san. Profesionalni mitovi u veterini uključuju slike povezane s pričama o Jamesu Herriottu, blagome liječniku te moći izliječenja povezane s modernom znanosti.

Postoje li sukobi znanosti i mita? Zapravo, mnoge su od naših znanstvenih teorija vrst mitologije. Brojna znanstvena otkrića počinju kao mitovi ili su njihova ishodišna pitanja u mitovima. U velikom broju slučajeva, znanost je kritika mita (W. B. Yeats). (44).

### **Zašto povezati restrikciju unosa proteina s mitom?**

Mislim da smo koristili mit o restrikciji proteina koji se unose prehranom jer služi za psihološko uvjeravanje u situaciji u kojoj smo suočeni sa smrtonosnom bolešću. Kronično zatajenje bubrega predstavlja niz teških problema jer ne postoji adekvatno medicinsko liječenje, unatoč svim naporima koji su u to uloženi. Zbog nemogućnosti dijalize velikog broja životinja zbog praktičnih razloga te transplantacije bubrega koja kod pasa nije uspješna zbog imunoloških prepreka, medicinsko liječenje ne može ponuditi mnogo. Većina slučajeva otkriva se tek u podmakloj fazi bolesti te je takvo stanje često nemoguće popraviti te ono vodi ka smrti u roku nekoliko mjeseci. Zbog ovih se čimbenika kod veterinaru i vlasniku životinje javljaju frustracija, sram, pa čak i krivnja. Veterinari se često hvataju za nešto što bi mogli ponuditi kako bi održali profesionalno stajalište u toj dilemi s vlasnikom. Restrikcija proteina u prehrani je jednostavna, relativno jeftina te u

većini slučajeva neškodljiva. Možemo dati nejasnu, no čvrstu potvrdu njezine vrijednosti jer je prisutna tako dugo; a vlasnici osjećaju tu dilemu te cijene naše napore. To su idealni uvjeti za upadanje u zamku pogrešnog mita.

### **Zašto smo odlučili zadržati mit o smanjenom unosu proteina?**

Unatoč negativnim znanstvenim dokazima, mit o smanjenom unosu proteina održao se u posljednjem desetljeću zbog dogme o njegovoj vrijednosti koja se održavala u posljednjih 40 godina. Ako smo mi, kao profesionalci, nesigurni u činjenice povezane s tom kontroverzom, vjerojatno ćemo se staviti u ruke onoga tko ima određeni autoritet.

Moć upravljanja tim autoritetom je u rukama oglasa kojima se promoviraju takvi specijalni proizvodi koji odašilju zavaravajuće poruke. Marketing je agresivan i usmjeren i na veterinare i na vlasnike životinja; a veterinari ostvaruju profit prodajom takvih vrsta hrane. Javnost je opsjednuta prehranom, kao i nutritivnim vrijednostima prehrane. Promjeni prehrane daje se status liječenja, i to kroz upotrebu izraza kao što su intervencija, održavanje i ispravljanje prehrane. Profesija i javnost ne shvaćaju da u slučaju različitih prehrana oglašivačke poruke nisu utemeljene, odnosno da za njih ne postoje dokazi. Vlasnici životinja lako se mogu nagovoriti na kupnju takve hrane jer osjećaju da čine nešto konstruktivno.

Profesionalna odgovornost u tom je slučaju izgubljena. Ova nas situacija može podsjetiti na to da smo dio nekritične profesije u kojoj ne postoji mnogo revizije ili standarda. Kada nema znanstvenih dokaza za neku praksu, a lažni mit vjerojatno će se i nastaviti.

Zaključno se može reći da dugo postojanje ovog pogrešnog mita o proteinima iz prehrane predstavlja neugodan podsjetnik na nedostatak sofisticiranosti, kritičke misli te oslanjanje na previše pojednostavljenu i privlačnu dogmu koja postoji u našoj profesiji.

Ovo je samo jedan primjer lažnog mita, pogrešnih informacija te parcijalnih istina koje se ponavljaju iz godine u godinu. Sve dok se ne postigne kritički pristup, vjerojatno ćemo i dalje biti uhvaćeni u lažne mitove unatoč čvrstoj znanosti.

### **Literatura:**

1. Ambard L: *Physiologie Normale et Pathologique des Reins*. Paris, Masson et Cie, 1920, p 264.
2. Newburgh LH, Curtis AC: Production of renal injury in the white rat by the protein of the diet. Dependence of the injury on the duration of feeding, and on the amount and kind of protein. *Arch Int Med* 42:801–821, 1928.
3. Gray JE: Chronic progressive nephrosis in the albino rat. *CRC Crit Rev Toxicol*, 1977, pp 115–144.
4. Elema JD, Arends A: Focal and segmental glomerular hyalinosis and sclerosis in the rat. *Lab Invest* 33:554–561, 1975.
5. Gary JE, Weaver RN, Purmalis A: Ultrastructural observations of chronic progressive nephrosis in the Sprague-Dawley Rat. *Vet Pathol* 11:153–164, 1974.
6. Gras G: Age-associated kidney lesions in the rat. *J Infect Dis* 120:131–135, 1969.
7. Couser WG, Stilmant MM: Mesangial lesions and focal glomerular sclerosis in the aging rat. *Lab Invest* 33:491–501, 1975.
8. Gray JE, VanZweiten MJ, Hollander CF: Early light microscopic

- changes in chronic progressive nephrosis in several strains of aging laboratory rats. *J Gerontol* 37:142–150, 1982.
9. Saxton JA, Kimball GC: Relation of nephrosis and other diseases of albino rats to age and to modifications of diet. *Arch Pathol* 32:951–965, 1941.
  10. Bras G, Ross MH: Kidney disease and nutrition in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 6:247–262, 1964.
  11. Hant LL, Alfrey AC, Guggenheim S, et al: Renal toxicity of phosphate in rats. *Kidney Int* 17:722–731, 1980.
  12. Shimamura T, Mornson AB: A progressive glomerulosclerosis occurring in partial five-sixths nephrectomized rats. *Am J Pathol* 79:95–101, 1975.
  13. Lalich JJ, Faith GC, Harding GE: Protein overload nephropathy in rats subjected to unilateral nephrectomy. *Arch Pathol* 89:548–559, 1970.
  14. Hostetter TH, Troy JL, Brenner BM: Glomerular hemodynamics in experimental diabetes mellitus. *Kidney Int* 19:410–415, 1981.
  15. 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 glomerular filtrate. *Am J Physiol* 101:625–638, 1932.
  16. Van Slyke DD, Rhoads CP, Hiller A, Alving A: The relationship of the urea clearance to the renal blood flow. *Am J Physiol* 110:387–391, 1934.
  17. Pitts RF: The effect of protein and amino acid metabolism on the urea and xylose clearance. *J Nutr* 9:657–666, 1935.
  18. Pitts RF: The effects of infusing glycine and of varying the dietary protein intake on renal hemodynamics in the dog. *Am J Physiol* 142:355–362, 1944.
  19. Addis T, Poo LJ, Yuen DW: The relation between the serum urea concentration and the protein consumption of normal individuals. *J Clin Invest* 26:869–874, 1947.
  20. Addis T: *Glomerular Nephritis: Diagnosis and Treatment*. New York, MacMillan, 1948, pp 222–314.
  21. Walser M: Creatinine measurements often yield false estimates of progression in chronic renal failure. *Kidney Int* 34:412–418, 1988.
  22. Allison JB, Morris ML, Green DF, Dreskin HO: The effects of kidney damage upon the nitrogenous constituents of dog's blood and upon the specific gravity of the urine. *Am J Vet Res* 2:349–351, 1941.
  23. Morris ML, Doering GG: Dietary management of chronic renal failure in dogs. *Canine Pract* 5:46–52, 1978.
  24. *Nutritional Requirements of Dogs*. Washington, DC, National Research Council, National Academy of Science, 1972.
  25. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH: Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease. *N Engl J Med* 307:652–659, 1982.
  26. Gray JE: Chronic progressive nephrosis in the albino rat. *CRC Crit Rev Toxicol* 115–144, 1977.
  27. Bovée KC, Kronfeld DS: Reduction of renal hemodynamics in uremic dogs fed reduced protein diets. *JAAHA* 17:277, 1981.
  28. Bovée KC: Long-term measurement of renal function in partially nephrectomized dogs fed 56, 27, or 19% protein. *Invest Urol* 16:378–384, 1979.
  29. Polzin DJ, Osborne CA, Stevens JB, Hayden DW: Influence of modified protein diets on the nutritional status of dogs with induced chronic renal failure. *Am J Vet Res* 44:1694–1702, 1983.
  30. Polzin DJ, Osborne CA, Hayden DW, Stevens JB: 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.
  31. Polzin DJ, Leininger JR, Osborne CA, Jeraj K: Development of renal lesions in dogs after 11/12 reduction of renal

- mass: influences of dietary protein intake. *Lab Invest* 58:172–183, 1988.
32. 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.
33. White JV, Finco DR, Crowell WA, et al: Effect of dietary protein on functional, morphologic, and histologic changes of the kidney during compensatory renal growth in dogs. *Am J Vet Res* 52:1357–1365, 1991.
34. Finco DR, Brown SA, Crowell WA, et al: Effects of aging and dietary protein intake on uninephrectomized geriatric dogs. *Am J Vet Res* 55:1282–1290, 1994.
35. Brown SA, Finco DR, Crowell WA, et al: Single-nephron adaptations to partial renal ablation in the dog. *Am J Physiol* 258(Renal Fluid Electrolyte Physiol 27):F495–F503, 1990.
36. Robertson JL, Goldschmidt M, Kronfeld DS, et al: Longterm renal responses to high dietary protein in dogs with 75% nephrectomy. *Kidney Int* 29:511–519, 1986.
37. Schultze RG, Taggart DD, Shapiro H, et al: On the adaptation in potassium excretion associated with nephron reduction in the dog. *J Clin Invest* 50:1061, 1971.
38. Bank N, Aynedjian HS: A micropuncture study of potassium excretion by the remnant kidney. *J Clin Invest* 52:1480, 1973.
39. Arrudo JAL, Carrasquillo T, Cubria A, et al: Bicarbonate reabsorption in chronic renal failure. *Kidney Int* 9:481, 1976.
40. Schmidt RW, Bricker NS, Gavella G: Bicarbonate reabsorption in the dog with experimental renal disease. *Kidney Int* 10:287, 1976.
41. Schmidt RW, Savellar G: Bicarbonate reabsorption in experimental renal disease: Effects of proportional reduction of sodium or phosphate intake. *Kidney Int* 12:293, 1977.
42. Ringoir S: An update on uremic toxins. *Kidney Int* 52:S2–S4, 1997.
43. Klahr S et al: The effects of dietary protein restriction and blood pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 330:877–884, 1994.
44. May R: *The Cry for Myth*. New York, Norton, 1991.
45. Jung CG: *Modern Man in Search of a Soul*. New York, Harcourt, Brace, and World, 1933.
46. Adler MJ: *Ten Philosophical Mistakes*. New York, MacMillan, 1985.
47. Campbell J: *Myths to Live By*. New York, Viking Press, 1972.