

EDITORIALES

*Alteraciones de las proteínas y aminoácidos en la insuficiencia renal crónica***R. Marcén**

Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

La insuficiencia renal crónica (IRC) origina con frecuencia alteraciones en las concentraciones de las proteínas séricas y de los aminoácidos plasmáticos e intracelulares. Como grupo, el enfermo urémico presenta descenso de las proteínas totales, albúmina, transferrina, complemento (C3) y elevación de algunas proteínas de bajo peso molecular: prealbúmina, proteína unida a retinol, ribonucleasa, etc. Los niveles plasmáticos de los aminoácidos esenciales (AAE) de cadena ramificada: valina, isoleucina, leucina, son inferiores a los normales, mientras que la mayor parte de los aminoácidos no esenciales (AANE) y especialmente ácido aspártico, citrulina, ornitina, 1-metilhistidina y 3-metilhistidina, alcanzan valores significativamente por encima del grupo control¹⁻¹¹. A nivel intracelular, los hallazgos no se corresponden exactamente con los del plasma, las concentraciones de valina, treonina e histidina están descendidas y son normales las de leucina e isoleucina^{5-7, 11}. De todas estas alteraciones, las bajas concentraciones de AAE de cadena ramificada, asociados a un descenso de valina intramuscular con niveles normales de leucina e isoleucina, han sido consideradas características de la uremia¹¹.

Los tratamientos sustitutivos: hemodiálisis, hemo-perfusión y diálisis peritoneal en cualesquiera de sus variantes, prolongan la vida del enfermo, mejoran o corrigen algunas de las manifestaciones de la uremia y permiten el acceso a una dieta menos restringida. No obstante, en la mayoría de los casos no parece que tengan efectos beneficiosos sobre las alteraciones de las concentraciones de proteínas y aminoácidos, persistiendo las mismas anomalías que las observadas en la IRC en tratamiento conservador^{9, 10, 12-25}, aunque algunos autores han descrito la normalización de la mayor parte de los niveles de aminoácidos mediante hemodiálisis y una dieta adecuada^{11, 26}.

La etiología de estas alteraciones posiblemente sea multifactorial. Algunas de ellas son semejantes a las

descritas en los síndromes de malnutrición²⁷⁻³⁰ y su frecuente asociación con descensos del peso, grasa corporal y masa muscular sugiere que sean debidas a la malnutrición proteico-calórica ocasionada por la utilización de dietas de bajo contenido proteico. En los años sesenta, Giovanetti y Maggiore³¹ propugnan la utilización de dietas de alto contenido calórico y reducido aporte de proteínas de alto valor biológico y/o AAE como tratamiento de la uremia crónica, debido a que mejoran los síntomas gastrointestinales y se creían suficientes para mantener un balance nitrogenado equilibrado o positivo^{31, 32}, asumiendo que el nitrógeno ureico era utilizado de forma más eficaz para la síntesis de AANE y proteínas por el individuo urémico que por el sujeto normal³³; dichos resultados no siempre han sido confirmados^{31, 32}, y para otros autores serían necesarios 40 g. de proteínas/día para mantener un balance nitrogenado positivo³⁶. En la actualidad parece demostrado que la restricción proteica y la utilización de suplementos de aminoácidos retrasa la necesidad de tratamiento sustitutivo bien a través de la mejoría de los síntomas o por enlentecimiento de la progresión de la insuficiencia renal³⁷⁻⁴⁴. El tratamiento dietético ideal debería combinar la difícil empresa de prevención de la malnutrición y aportar todos los beneficios de la dieta pobre en proteínas. En nuestra propia experiencia^{9, 10}, confirmada por otros autores^{18, 22}, la ingesta calórica de los enfermos en IRC, tanto en tratamiento conservador como en diálisis, es inferior a la recomendada (35 kcal/kg/día) en un 20-25 %. Los trastornos gastrointestinales derivados de la propia enfermedad, los síndromes depresivos que acompañan con frecuencia a la uremia y los propios procedimientos dialíticos por los síntomas que provocan son algunas de las causas que impiden una alimentación adecuada. El déficit energético condicionaría el consumo de las propias proteínas como fuente de energía y aparecería malnutrición. La relación entre balance energético y proteico no ha sido claramente establecida, y mientras para algunos autores un aporte calórico inadecuado podría originar un balance nitrogenado negativo⁴⁵, otros creen que éste depende solamente del aporte proteico^{46, 47}. Las enfermedades intercurrentes (infección, cirugía, trauma, etc.) aumentan las necesidades^{48, 49}, y si no se realizan

Correspondencia: Dr. Roberto Marcén.
Servicio de Nefrología.
Hospital Ramón y Cajal.
Carretera de Colmenar, km. 9,100.
28034 Madrid.

los ajustes oportunos en los suministros nutricionales, la malnutrición es la regla. A pesar de que parece evidente que la malnutrición proteicocalórica juega un papel importante en las alteraciones de las proteínas y aminoácidos; los intentos de corrección mediante suplementos de AAE y/o sus cetanoálogos han dado resultados conflictivos. Aunque en algunos estudios se han observado mejorías del balance nitrogenado y de algunos parámetros bioquímicos^{6, 50-58}, en otros éstos no se modificaron^{7, 59-62}. Podría ocurrir que las necesidades energéticas y de aminoácidos del urémico fueran diferentes de las del individuo normal y que el aporte calórico y las preparaciones de AAE utilizadas fueran inadecuadas. Recientemente se han introducido variaciones en las fórmulas de aminoácidos, derivadas de las alteraciones encontradas en la uremia con resultados positivos^{8, 42}. No obstante, la fórmula ideal no ha sido conseguida todavía.

La propia uremia origina cambios endocrinos y metabólicos susceptibles de producir modificaciones en los contenidos proteicos y de aminoácidos del organismo. En la actualidad no conocemos si el estado de hiperinsulinismo existente afecta la habilidad de la insulina para estimular la síntesis de proteínas e inhibir su degradación^{63, 64}. Por otra parte, los elevados niveles de glucagón⁶⁵ podrían antagonizar algunas de las acciones anabólicas de la insulina. Se ha atribuido a la parathormona la capacidad de promover una pérdida proteica bien a través de una disminución de la ingesta por los síntomas que origina la hipercalcemia (anorexia, vómito, molestias óseas) o por un aumento de la neoglucogénesis⁶⁶.

En cuanto a las acciones sobre el metabolismo proteico hay un aumento del catabolismo debido a la presencia de sustancias dializables⁶⁷⁻⁶⁹. Existe un descenso de la síntesis y catabolismo de la albúmina y del contenido extravascular⁷⁰⁻⁷². La degradación de valina en el estado posprandial está aumentada⁷³ y la captación y liberación de los AAE de cadena ramificada a nivel muscular están alterados a través de trastornos del metabolismo de la vitamina D o de la parathormona^{74, 75}. La enzima fenilalanin-hidroxilasa está inhibida, lo que explica el descenso plasmático de tirosina^{76, 77}, considerado como AAE en la uremia⁷. Finalmente el riñón juega un papel importante en el metabolismo de algunos aminoácidos, extrae del torrente sanguíneo algunos de ellos, libera otros a la circulación⁷⁸ y excreta 1-metilhistidina y 3-metilhistidina, productos de desecho que provienen del catabolismo de las proteínas miofibrilares⁷⁹. El fallo de las funciones renales modificará el metabolismo y alterará el contenido de aminoácidos a nivel plasmático y tisular.

En el enfermo en tratamiento sustitutivo, la mayor parte de las condiciones antedichas persisten, pero además los propios procedimientos son capaces de originar depleción proteica. El balance nitrogenado suele ser negativo los días en que la hemodiálisis tie-

ne lugar^{80, 81}, habiéndose atribuido a la pérdida de aminoácidos por el procedimiento y al aumento de catabolismo originado por la utilización de un baño sin glucosa^{80, 82}. Las pérdidas de aminoácidos por el dializador se han estimado en 1-2 g/h. de diálisis^{10, 83-89}; la mayor parte de ellas proceden del espacio intracelular, y su cuantía suficiente para alterar el contenido celular y originar alteraciones en el metabolismo proteico⁸⁸. Si bien es posible que las pérdidas de aminoácidos durante la hemodiálisis podrían ser un factor contribuyente al desarrollo de un balance nitrogenado negativo, éstas constituyeron el 6 % de la ingesta diaria de AAE y las pérdidas totales un 3-4 % de la ingesta semanal^{10, 87, 89}, por lo que creemos que no es la causa fundamental en la malnutrición de estos enfermos. Otros estudios han demostrado que la adición de glucosa al baño no mejoraba el balance negativo de nitrógeno⁸¹. Además la hemodiálisis podría estimular la liberación de proteasas capaces de originar un estado catabólico^{90, 91}. Otra causa de depleción proteica podrían ser las pérdidas sanguíneas por el dializador, estimadas en 900-2.600 ml/año⁹²; por el tubo digestivo, que alcanzan alrededor de tres litros/año⁹³, y por extracciones para determinaciones analíticas. La diálisis peritoneal intermitente (DPI) y la diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) determinan pérdidas de aminoácidos algo inferiores a la hemodiálisis, y también de proteínas estimadas en 12,9 g. de media por diez horas de diálisis para DPI y 8,8 g/veinticuatro horas para DPCA⁹⁴⁻⁹⁶. El trasplante renal funcionante corrige la mayor parte de las alteraciones de las concentraciones sanguíneas de las proteínas y aminoácidos^{10, 12, 20}, aunque se han descrito niveles de valina plasmática discretamente descendidos un año después del procedimiento¹⁰ y anomalías en la composición de aminoácidos del hueso hasta dos años después²⁰. Por otra parte, el tratamiento esteroideo determina manifestaciones sugestivas de un metabolismo proteico alterado: pérdida de matriz ósea, fracturas y dolores de columna, pérdida de masa muscular y redistribución de grasa corporal⁹⁷. Algunas de ellas prevenibles con la administración precoz de una dieta rica en proteínas⁹⁷⁻⁹⁹.

En resumen, la IRC produce alteraciones en los niveles séricos de proteínas y aminoácidos plasmáticos e intracelulares, posiblemente debidas a un cierto grado de malnutrición proteicocalórica y a los efectos metabólicos de la propia uremia. Los procedimientos dialíticos no corrigen estos trastornos, que sólo vuelven a la normalidad tras un trasplante funcionante a pesar de los posibles efectos de los esteroides sobre el metabolismo de las proteínas.

Bibliografía

1. Giordano C, De Pascale C, De Cristofano D, Capridicasa G, Balestrieri C y Baczy K: Protein malnutrition in the treatment

- of chronic uremia. En *Nutrition in Renal Disease*. Editado por GM Berlyne. London E & Livingstone: 23, 1968.
2. Gulyassy PF, Peters JH, Lin SC y Ryan PM: Haemodialysis and plasma amino acid composition in chronic renal failure. *Am J Clin Nutr* 21:565-573, 1968.
 3. Gulyassy PF, Aviram A y Peter JH: Evaluation of amino acid and protein requirements in chronic uremia. *Arch Intern Med* 126:855-859, 1970.
 4. Young GA y Parsons FM: Plasma and urine amino acid imbalance in chronic renal failure. *Proc Eur Dial Transpl Assoc* 7:167-174, 1970.
 5. Alvestrand A, Bergström J, Fürst P, Germais G y Widstam U: Effect of essential amino acid supplementation on muscle and plasma free amino acid in chronic uremia. *Kidney Int* 14:323-329, 1976.
 6. Bergström J, Fürst P, Norée LO y Vinnars E: Intracellular free amino acids in muscle tissue of patients with chronic uremia: effect of peritoneal dialysis and infusion of essential amino acids. *Clin Sci Mol Med* 54:51-60, 1978.
 7. Alvestrand A, Fürst P y Bergström J: Plasma and muscle free amino acids in Uremia: Influence of nutrition with amino acids. *Clin Nephrol* 18:297-305, 1982.
 8. Mitch WE, Abras E y Walser M: Long-term effect of a new ketoacid-amino acid supplement in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 22:48-53, 1982.
 9. Marcén R, Martín del Río R, Matesanz R, Teruel JL, Quereda C y Ortuño J: Malnutrición proteica en la Uremia. *Nefrología* 2:235-239, 1982.
 10. Marcén R: Historia natural de las alteraciones de las proteínas séricas y aminoácidos plasmáticos en la uremia crónica. Tesis doctoral. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid, 1983.
 11. Fürst P, Alvestrand A y Bergström J: Effects of nutrition and catabolic stress on intracellular amino acids pool in uremia. *Am J Clin Nutr* 33:1387-1395, 1980.
 12. Peters JH, Gulyassy PF, Lin SC, Ryan BJ, Berridge BJ, Chao WR y Cummings JG: Amino acid patterns in uremia: comparative effects of hemodialysis and transplantation. *Trans Amer Soc Artif Int Organs* 14:405-411, 1968.
 13. Counahan RM, El Bisthi M, Cox BP, Ogg CS y Chantler C: Plasma amino-acids in children and adolescents on hemodialysis. *Kidney Int* 10:471-477, 1976.
 14. Chami J, Reidenberg M, Wellner D, David DS, Rubin AL y Stenzel KH: Essential amino acid metabolism in maintenance dialysis patients. *Kidney Int* 10:515, 1976.
 15. Ganda OP, Aoki TT, Soeldner JS, Morrison RS y Cahill GF: Hormone-fuel concentrations in anephric subjects. Effect of hemodialysis (with special reference to amino acids). *J Clin Invest* 57:1403-1411, 1976.
 16. Bansal UK, Popli S, Pickering J, Ing TS, Vertuno LL y Hano HE: Protein calorie malnutrition and intravenous anergy in hemodialysis maintained patients. *Am J Clin Nutr* 33:1608-1611, 1980.
 17. Guarneri G, Faccini L, Lipartiti T, Ranieri F, Spangaro F, Ginutini D, Toigo G, Dardi F, Vidali FB y Raimondi A: Simple methods for nutritional assessment in hemodialysed patients. *Am J Clin Nutr* 33:1598-1607, 1980.
 18. Thunberg BJ, Swamy AP y Cestero RVM: Cross-sectional and nutritional measurements in maintenance hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 34:2005-2012, 1981.
 19. Young GA, Swanepal CR, Croft MR, Hobson SM y Parsons FM: Anthropometry and plasma valine, amino acids, and proteins in the nutritional assessment of hemodialysis patients. *Kidney Int* 21:492-499, 1982.
 20. Scolari MP, Stefani S, Mosconi G, Coli L, Feliciangeli G, Baldrati L, Buscardi A, Prandini R y Bonomini U: Effect of renal substitutive programs on amino acid pattern in chronic uremia. *Kidney Int* (Sup. 16):77-80, 1983.
 21. Pérez Fontán M, Selgas R, García López F, Rodríguez Carmona A, Ortega O, Conesa J, Escuin F y Sánchez Sicilia L: Evaluación de parámetros nutricionales en pacientes urémicos tratados con hemodiálisis. *Med Clí* 82:190-194, 1984.
 22. Wolfson M, Strong CJ, Minturn D, Gray DF y Kopple JD: Nutritional status and lymphocyte function in maintenance hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 37:547-555, 1984.
 23. Roxe DM, Del Greco F, Hughes J, Krumlovsky F, Ghantous W, Ipanovich P, Quintanilla A, Salkin M, Stone NJ y Reins M: Hemodialysis vs peritoneal dialysis: Results of a 3-year prospective controlled study. *Kidney Int* 19:341-348, 1981.
 24. Blumenkrantz MJ, Kopple JD, Morán JK y Coburn JW: Metabolic balance studies and dietary protein requirements in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 21:849-861, 1982.
 25. Gutman RA, Blumenkrantz MJ, Chan Y-K, Barbour GL, Gandhi US, Shen, FH, Tucker T, Murawski BJ, Coburn JW y Curtis FK: Controlled comparison of hemodialysis and peritoneal dialysis: Veterans Administration Multicenter Study. *Kidney Int* 26:459-470, 1984.
 26. Alvestrand A, Bergström J y Fürst P: Intracellular free amino acids in patients treated with regular haemodialysis (HD). *Proc Eur Dial Transp Ass* 16:129-134, 1979.
 27. Holt LE, Snyderman SE, Norton PM, Reitman E y Finch J: The plasma aminogram in Kwashiorkor. *Lancet* 2:1343-1348, 1963.
 28. Padilla H, Sánchez A, Powell RN, Eunezawa A, Swendseid ME, Prado PM y Sigala R: Plasma amino acid in children from Guadalajara with Kwashiorkor. *Am J Clin Nutr* 24:353-357, 1971.
 29. Smith SR, Pozefsky T y Chhetri MK: Nitrogen and amino acid metabolism in adults with protein-calorie malnutrition. *Metabolism* 23:603-618, 1974.
 30. Baertl JM, Placko RP y Grahah GC: Serum proteins and plasma free amino acids in severe malnutrition. *Am J Clin Nutr* 27:733-742, 1974.
 31. Giovanetti S y Maggiore A: A low nitrogen diet with proteins of high biological value for severe chronic uremia. *Lancet* 1:1000-1003, 1964.
 32. Berlyne G y Shaw A: Giordano-Giovanetti diet in terminal renal failure. *Lancet* 2:7-9, 1965.
 33. Richards P, Metcalfe Gibson A, Ward EE, Wrong OM y Houghton BJ: Utilisation of ammonia nitrogen for protein synthesis in man, and the effect of protein restriction and uremia. *Lancet* 2:845-849, 1967.
 34. Varcoe R, Halliday D, Carson ER, Richards P y Taviel AS: Efficiency of utilization of urea nitrogen for albumin synthesis by chronically uraemic and normal man. *Clin Sci Mol Med* 48:379-390, 1975.
 35. Varcoe AR, Halliday D, Carson ER, Richards P y Tavill AS: Anabolic role of urea in renal failure. *Am J Clin Nutr* 31:1601-1607, 1978.
 36. Kopple JD y Coburn JW: Metabolic studies of low protein diets in uremia. *Medicine* 52:583-595, 1973.
 37. Walser M, Mitch WW y Collier VU: The effect of nutritional therapy on the course of chronic renal failure. *Clin Nephrol* 12:66-70, 1979.
 38. Walser: Does dietary therapy have a role in the predialysis patient? *Am J Clin Nutr* 33:1629-1637, 1980.
 39. Maschio G, Oldrizzi L, Tessitore N, D'Angelo A, Valvo E, Lupo A, Loschiavo C, Fabris A, Gammara L, Rugin C y Panzetta: Effects of dietary protein and phosphorus restriction on the progression of early renal failure. *Kidney Int* 22:371-376, 1982.
 40. Barsotti G, Giannoni A, Morelli E, Lazzeri M, Veamis I y Baldi R: The decline of renal function slowed by very low phosphorus intake in chronic renal patients following a low nitrogen diet. *Clinical Nephrol* 21:54-59, 1984.
 41. Oldrizzi L, Rugin C, Valvo E, Lupo A, Leschiano C, Gammara L, Tessitore N, Fabris A, Panzetta A y Maschio G: Progression of renal failure in patients with renal disease of diverse etiology on protein-restricted diet. *Kidney Int* 27:553-557, 1985.
 42. Alvestrand A, Ahlberg M, Fürst P y Bergström 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* 19:67-73, 1983.
 43. Brenner BM, Mayer TW y 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. *N Eng J Med* 307:652-659, 1982.
44. Brenner BM: Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of the Kidney disease. *Kidney Int* 23:647-655, 1983.
 45. Hyne BEB, Fowell E y Lee HA: The effect of caloric intake on nitrogen balance in chronic renal failure. *Clin Sci* 43:679-688, 1972.
 46. Bergström J, Fürst P, Ahlberg M y Norée LD: Nutrition in renal failure. En *Nutritional aspects of care in the critically ill*. Editado por JR Richard y JM Kinney. Churchill Livingstone. Edimburg, pp 449-470, 1970.
 47. Ford J, Phillips ME, Toye FE, Luck VA y De Wardener HE: Nitrogen balance in patients with chronic renal failure on diets containing varying quantities of protein. *Br Med J* 1:735-740, 1969.
 48. Giordano C, De Santo NG y Senatore R: Effects of catabolic stress in acute and chronic renal failure. *Am J Clin Nutr* 31:1561-1571, 1978.
 49. Grodstein G, Blumenkrantz MJ y Kopple JD: Nutritional and metabolic response to catabolic stress in Uremia. *Am J Clin Nutr* 33:1411-1416, 1980.
 50. Bergström J, Fürst P., Josephson B y Norée LD: Factors affecting the nitrogen balance in chronic uremic patients receiving essential amino acids intravenously or by mouth. En *Uremia*. Editado por R Kluthe, G Berlyhe y B Burton. London. Churchill-Livingstone, 264-271, 1972.
 51. Norée L-O y Bergström J: Treatment of chronic uremic patients with protein-poor diet and oral supply of essential amino acids II. Clinical results of long-term treatment. *Clin Nephrol* 3:195-203, 1975.
 52. Bergström J, Ahlberg M, Alvestrand A y Fürst P: Metabolic studies with keto acids in Uremia. *Am J Clin Nutr* 31:1761-1766, 1978.
 53. Ell S, Fynn M, Richards P y Halliday D: Metabolic studies with keto acid diets. *Am J Clin Nutr* 31:1776-1783, 1978.
 54. Heidland A, Kult J, Röckel A y Heidebreder E: Evaluation of essential amino acids and keto acids in uremic patients on low-protein diet. *Am J Clin Nutr* 31:1784-1792, 1978.
 55. Bauerdick H, Spellerberg P y Lamberts B: Therapy with essential amino acids and their nitrogen-free analogues in severe renal failure. *Am J Clin Nutr* 31:1793-1796, 1978.
 59. Young GA, Chem C, Oli HJ, Davidson AM y Parsons FM: The effects on calorie and essential amino acid supplementation on plasma proteins in patients with chronic renal failure. *Am J Clin Nutr* 31:1802-1807, 1978.
 57. Attman P-O, Buch H, Isacksson B y Uddebom G: Nitrogen balance studies win amino acid supplemented low-protein diet in uremia. *J Clin Nutr* 32:2033-2039; 1979.
 58. Fhroling PT, Schmicker R, Vetter K, Kaschube I, Gotz KH, Jacopian M y Klinkman H: Conservative treatment with keto acid and amino acid supplemented low-protein diets in chronic renal failure. *Am J Clin Nutr* 33:1667-1672, 1980.
 59. Burns J, Cresswell CII S, Fynn M, Jackson MA, Lee HA, Richards P, Rowlands A y Talbot S: Comparison of the effects of keto acid analogues and essential amino acids on nitrogen homeostasis in uremic patients on moderately protein restricted diets. *Am J Clin Nutr* 31:1767-1775, 1978.
 60. Kampf D, Fischer G-Ch y Kessel M: Efficacy of an unselected protein diet (25 g) with minor oral supply of essential amino acids and keto analogues compared with a selective protein diet (40 g) in chronic renal failure. *Am J Clin Nutr* 33:1673-1677, 1980.
 61. Ulm A, Neuhäuser M y Leber HW: Influence of essential amino acids and Keto acids on protein metabolism and anemia of patients on intermittent hemodialysis. *Am J Clin Nutr* 31:1827-1830, 1978.
 62. Hecking E, Köhler H, Zobel R, Lemmel E-M, Mader H, Opferkuch W, Prellwitz W, Reim HY y Müller D: Treatment with essential amino acids in patients on chronic hemodialysis: a double blind cross-over study. *Am J Clin Nutr* 31:1821-1826, 1978.
 63. De Fronzo RA y Feling F: Amino acid metabolism in Uremia: insights gained from normal and diabetic man. *Am J Clin Nutr* 33:1377-1386, 1980.
 64. De Fronzo RA, Smith D y Alvestrand A: Insulin action in Uremia. *Kidney Int* 24 (Sup 16):102-114, 1983.
 65. Matesanz R, Casado S, Valverde I y Hernando L: Hyperglucagonemia and Renal Failure. *Proc Eur Dial Transpl Assoc* 14:571-573, 1977.
 66. Kopple JD, Cianciaruso B y Massry SG: Does parathyroid hormone cause protein wasting? *Cont Nephrol* 20:138-198 (Karge, Basel, 1980).
 67. Fürst P, Bergström J, Josephson B y Norée LO: The effect of dialysis and administration of essential amino acids on plasma and muscle protein synthesis, studied with ¹⁵N in uremic patients. *Proc Eur Dial Transpl Assoc* 7:175-181, 1970.
 68. Scholz A, Kluthe R y Kessel M: Investigations on the rate of urea synthesis and on nitrogen balance in patients with advanced chronic renal failure. *Proc Eur Dial Transpl Assoc* 7:161-166, 1970.
 69. Delaporte L, Gros F y Anagnostopoulos T: Inhibitory effects on plasma dialysate on protein synthesis in vitro: Influence of dialysis and transplantation. *Am J Clin Nutr* 33:1407-1410, 1980.
 70. Bianchi R, Mariani G, Pilo A y Toni MG: Effect of long-term low protein diet on albumin metabolism in chronic uremia. *Nephron* 15:409-423, 1975.
 71. Johansson SU, Odar-Cederlöf I, Plantin L-O y Strandberg PO: Albumin metabolism and gastrointestinal loss of protein in chronic renal failure. *Acta Med Scand* 201:353-358, 1977.
 72. Bianchi R, Mariani G, Toni MG y Carmassi F: The metabolism of human-serum albumin in renal failure on conservative and dialysis therapy. *Am J Clin Nutr* 16:15-1626, 1978.
 73. Jones MR y Kopple JD: Valine metabolism in normal and chronically uremic man. *Am J Clin Nutr* 31:1660-1664, 1978.
 74. Chami J, Reindenberg M, Wellner D, David DS, Rubin AL y Stenzel KH: Essential amino acid metabolism in maintenance dialysis patients. *Trans Amer Soc Artif Int Organs* 23:168-174, 1976.
 75. Chami J, Reindenberg M, Wellner D, David DS, Rubi AL y Stenzel KH: Pharmacokinetic of essential amino acids in chronic dialysis patients. *Am J Clin Nutr* 31:1652-1659, 1982.
 76. Young GA y Parsons FM: Impairment of phenylalanine hydroxylation in chronic renal insufficiency. *Clin Sci Mol Med* 45:89-97, 1973.
 77. Jones MR, Pérez G, Johnson R y Cummings NB: Phenylalanine metabolism in uremic and normal man. *Kidney Int* 14:169-179, 1978.
 78. Tizianello A, Ferrari G, Garibotto G, Gurreri G y Robando C: Renal metabolism of amino acids and ammonia in subjects with normal renal function and in patients with chronic renal insufficiency. *J Clin Invest* 65:1162-1173, 1980.
 79. Long CL, Birkhanhn RH, Geiger JW, Bett JE, Schiller WR y Blakemore WS: Urinary excretion of 3-methylhistidine: An assessment of muscle protein catabolism in adult normal subjects and during malnutrition sepsis and skeletal trauma. *Metabolism* 30:765-776, 1981.
 80. Borah M, Schoenfeld PY, Gotch FA, Sargent JA, Wolfson M y Humpheys MH: Nitrogen balance in intermittent hemodialysis therapy. *Kidney Int* 14:491-500, 1978.
 81. Farrel PC y Hone PW: Dialysis induced catabolism. *Am J Clin Nutr* 33:1417-1422, 1980.
 82. Wathen RL, Keshaviah P, Hommeyer P, Cadwell K y Comty CM: The metabolic effects of hemodialysis with and without glucose in the dialysate. *Am J Clin Nutr* 31:1870-1875, 1978.
 83. Young GA y Parsons FM: Amino nitrogen loss during hemodialysis, its dietary significance and replacement. *Clin Sci* 31:299-307, 1966.
 84. Ginn HE, Frost A y Lacy WW: Nitrogen balance in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 21:385-393, 1968.
 85. Aviram A, Peters JH y Gulyassy PF: Dialysance of amino

- acids and related substances. *Nephron* 8:440-454, 1971.
86. Kopple JD, Swendseid ME, Shinaberger JH y Umezava CY: The free and bound amino acids removed by hemodialysis. *Trans Amer Soc Artif Int Organs* 19:309-313, 1973.
 87. Tepper T, Van der He GK, Tuma GJ, Arisz L y Doncker AJM: Loss of amino acids during hemodialysis quantitative and qualitative investigations. *Clin Nephrol* 10:16-20, 1978.
 88. Wolfson M, Jones MR y Kopple JD: Amino acid losses during hemodialysis with infusion of amino acids and glucosa. *Kidney Int* 21:500-506, 1982.
 89. Marcén R, Pérez del Río R, Teruel JL, García Cosmes P, Matesanz R, Quereda C y Ortuño J: Malnutrición proteica y pérdidas de aminoácidos durante la hemodiálisis. *Nefrología* 5:51-55, 1985.
 90. Hörl WH, Jochum M, Heidland A y Fritz H: Release of granulocyte proteinases during hemodialysis. *Am J Nephrol* 3:213-217, 1983.
 91. Heidland A, Hörl WH, Meller N, Heine H, Neumann S y Heidebreder E: Proteolytic enzymes and catabolism: enhanced release of granulocyte proteinases in uremic intoxication and during hemodialysis. *Kidney Int* 24 (Suppl. 16):27-36, 1983.
 92. Möhring P, Sinn-H, Schüler HW, Horsch R, Krüger H y Asbach HW: Comparison evaluation of iatrogenia sources of blood loss during maintenance dialysis. *Proc Eur Dial Transp Ass* 13:233-237, 1976.
 93. Rosenblatt S, Lifschitz M, Wilch R, Fadem S y Stein J: Gastrointestinal blood loss and iron deficiency patients on chronic hemodialysis. *Kidney Int* 12:488, 1977.
 94. Blumenkrantz MJ, Gahl GM, Kopple JD, Kamdar AV, Jones MR, Kessel M y Coburn JW: Protein losses during peritoneal dialysis. *Kidney Int* 19:593-602, 1981.
 95. Kopple JD y Blumenkrantz MJ: Nutritional requirements for patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 24 (Suppl. 16):295-302, 1983.
 96. Dulaney JT y Hatch FE: Peritoneal dialysis and loss of proteins: A review *Kidney Int* 26:253-262, 1984.
 97. Liddle VR, Walker PJ, Johnson HK y Giun ME: Diet in Transplantation. *Dial Transp* 6 (5):9-11, 1977.
 98. Cogan MG, Sargent JA, Yarbrough S, Vicentí F y Amend WJ: Prevention of prednisolone-induced negative nitrogen balance. *Ann Intern Med* 95:158-161, 1981.
 99. Whittier FC, Evans DH, Dutton S, Ross G, Luger A, Nolph KD, Baner JM, Brooks CS y Moore H: Nutrition in renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 6:405-411, 1985.