

# **Influência do vegetarianismo no desenvolvimento de doença renal crónica e controlo da sua progressão**

## *Influence of vegetarianism on the development of chronic kidney disease and disease control*

Maria Beatriz Sarmiento e Castro

ORIENTADO POR: DOUTORA MARGARIDA SARMENTO OLIVEIRA DIAS

REVISÃO TEMÁTICA  
1.º CICLO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO | UNIDADE CURRICULAR ESTÁGIO  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO DA UNIVERSIDADE DO PORTO

**TC**

PORTO, 2022





## Resumo

**Resumo:** A terapêutica nutricional e alimentar é um pilar importante do controlo da sintomatologia e das complicações da Doença Renal Crónica (DRC), sendo, portanto, uma parte relevante e integrante da vida destes doentes. Ao mesmo tempo que alimentos vegetais fazem parte do leque de alimentos a serem evitados por estes doentes, um padrão alimentar vegetariano tem emergido na evidência como um potencial meio nutricional terapêutico. Têm sido descritas associações inversas entre dietas à base de plantas e diversos fatores ligados à progressão da DRC (toxinas urémicas, estado inflamatório, stresse oxidativo, acidose metabólica, carga de fosfato e resistência à insulina). Adicionalmente, o vegetarianismo apresenta-se como um fator protetor no risco de desenvolver a doença, com fatores de risco menos prevalentes em populações vegetarianas. Por outro lado, discutem-se, igualmente, os principais perigos associados à segurança nutricional deste padrão alimentar na Doença Renal Crónica, nomeadamente o risco de hipercalemia e desnutrição.

**Palavras-chave:** Doença Renal Crónica, Padrão Alimentar Vegetariano, Proteínas Vegetais, Proteinúria, Uremia,

## Abstract

**Abstract:** Nutritional and diet therapy is an important component for the control of the symptoms and complications of Chronic Kidney Disease, being, therefore, a relevant and integral part of the lives of these patients. While vegetables are part of the range of food to be avoided by these patients, a vegetarian dietary pattern has emerged from the evidence as a potential therapeutic nutritional resource. Inverse associations between plant-based diets and several factors linked to CKD progression (uremic toxins, inflammatory state, oxidative stress, metabolic acidosis, phosphate load and insulin resistance) have been described. Additionally, vegetarianism is assumed as a protective factor in the risk of developing the disease, with risk factors less prevalent in vegetarian populations. On the other hand, the main dangers associated with the nutritional security of this dietary pattern in Chronic Kidney Disease are also discussed, namely the risk of hyperkalemia and malnutrition.

**Keywords:** Chronic Kidney Disease, Vegetable Proteins, Vegetarian Food Pattern, Uremia, Proteinuria

## Lista de siglas e acrónimos

AA- Aminoácidos

ADA- *American Dietetic Association*

AGCC- Ácidos gordos de cadeia curta

AM- Acidose metabólica

AV - Alimentos vegetais

AVP - Associação portuguesa vegetariana

BS- Bicarbonato sérico

BSO - Bicarbonato de sódio oral

CC - Comunidade científica

DAYLS - *Disability-adjusted life years*

DCV - Doenças cardiovasculares

DM- Diabetes Mellitus

DR- Doença renal

DRC- Doença renal crónica

DRT- Doença renal terminal

DV- Dietas vegetarianas

EC - Evidência Científica

ERC - Estudos randomizados e controlados

ESPEN- *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*

FR - Função renal

GPE - Gasto proteico-energético

HTA - Hipertensão arterial

IHME- *Institute for Health Metrics and Evaluation*

IMC- Índice de massa corporal

**KDOQI** - *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*

**MI** - Microbiota intestinal

**NEAP**- Produção líquida de ácido endógeno

**NKF**- The National Kidney Foundation

**PA**- Proteínas animais

**PAV** - Padrão alimentar vegetariano

**PCS** - Sulfato de p-cresyl

**PDCAAS** - *Score* de aminoácidos corrigido pela digestibilidade da proteína

**PV** - Proteínas vegetais

**SI** - Sulfato Indoxilo

**TFG** - Taxa de filtração glomerular

**TMAO**- Trimetilamina-N-óxido

**TU** - Toxinas urémicas

## Sumário

Resumo .....	i
Abstract .....	ii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.....	iii
Sumário.....	v
Introdução .....	1
Objetivos.....	2
Metodologia.....	2
1- Vegetarianismo .....	2
1.1 Definição e tipos de vegetarianismo .....	2
1.2 Caraterísticas nutricionais .....	3
2- Doença renal crónica .....	3
2.1 Definição .....	3
2.2 Sintomatologia.....	4
2.3 Epidemiologia .....	4
2.4 Terapêutica nutricional na DRC.....	5
2.5 Recomendações proteicas na doença renal crónica .....	5
3- Vegetarianismo e doença renal crónica .....	6
3.1 Influência do vegetarianismo no desenvolvimento de DRC .....	6
3.2 Influência do vegetarianismo na progressão de DRC.....	9
4- Análise crítica e conclusões.....	14

	vi
Anexos .....	16
Referências .....	18



## Introdução

Durante décadas, o vegetarianismo apresentava-se como uma terapêutica nutricional impraticável na esfera da Doença Renal (DR). Atualmente, a *The National Kidney Foundation (NKF)* referencia o vegetarianismo como um padrão alimentar clinicamente benéfico para doentes com Doença Renal Crónica (DRC) <sup>(1)</sup> e, embora ainda não contemplem recomendações específicas para a adesão a padrões alimentares vegetarianos, na atualização das guidelines da *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI)* de 2020, é recomendado a prescrição de um padrão alimentar rico em hortofrutícolas para doentes com DRC <sup>(2, 3)</sup>. A evidência científica (EC) aponta que dietas à base de plantas (como dietas vegetarianas (DV)) podem influenciar benéficamente os níveis circulantes de biomarcadores inflamatórios, desempenhando, assim, um fator protetor para o risco de desenvolver doenças crónicas <sup>(4)</sup>. No caso particular da DRC, o vegetarianismo parece ter um papel plurifacetado na prevenção e gestão da doença. As proteínas vegetais (PV) podem fornecer resultados favoráveis na pressão arterial, na proteinúria e na taxa de filtração glomerular (TFG), ao mesmo que tempo que exercem menor carga no tecido renal comparativamente a proteínas de origem animal <sup>(5)</sup>. Por outro lado, existem considerações esporádicas que o vegetarianismo, particularmente o veganismo, possa não ser nutricionalmente seguro para doentes com DRC, devido à possível dificuldade em garantir o adequado consumo proteico e a manutenção de níveis desejáveis de potássio e fósforo <sup>(5)</sup>. Com a junção da tendência alimentar moderna comum no mundo ocidental às típicas restrições alimentares comumente apresentadas a doentes com DRC, a alimentação destes doentes pode carecer de variedade e ser pobre em fontes vegetais.

Paralelamente, dietas à base de plantas surgem como uma terapêutica nutricional promissora, e que poderá vir a ganhar palco na área da nutrição em nefrologia <sup>(5)</sup>.

### **Objetivos**

Esta revisão temática pretende compilar as evidências científicas mais recentes sobre o posicionamento do padrão alimentar vegetariano (PAV) no tratamento nutricional da DRC e respetivo desenvolvimento.

### **Metodologia**

Foi realizada uma revisão da literatura existente sobre o tema, recorrendo à pesquisa bibliográfica em bases de dados *Pubmed* e *Scopus*, com a utilização do seguinte termo de pesquisa: *“plant-based nutrition” OR “vegetarian regimen” OR “Vegetarian diet” OR “plant-dominant low protein diet” OR “food plant-based diet” OR “vegetable-based diet” OR Vegetarianism NOT supplements\* AND (“chronic kidney” AND (failure OR disorder OR disease OR deterioration) OR “chronic renal insufficiency”)*. Foram priorizados artigos dos últimos 10 anos, revisões sistemáticas e meta-análises, e considerados ainda publicações referenciadas nos artigos pré-selecionados. Foram excluídos artigos que exploravam dietas suplementadas com cetoácidos ou outros suplementos.

## **1- Vegetarianismo**

### **1.1 Definição e tipos de vegetarianismo**

A Associação Vegetariana Portuguesa (AVP), define o vegetarianismo como um “estilo de alimentação de base vegetal, que exclui carne e peixe e que pode ou não incluir derivados de origem animal”. Atualmente existem várias sub-vertentes do vegetarianismo, nas quais se inclui o lacto-ovo-vegetarianismo, lacto-

-vegetarianismo, ovo-vegetarianismo, veganismo, frugivorismo, etc. <sup>(5-7)</sup>.

## **1.2 Características nutricionais**

Independentemente da sub-vertente, este regime alimentar caracteriza-se pela preferência de consumo de alimentos de origem vegetal, nomeadamente leguminosas, cereais, frutas e vegetais. A proteína animal (PA) é substituída, totalmente ou parcialmente, por fontes de PV, habitualmente leguminosas e/ou derivados. As maiores diferenças nutricionais entre o regime vegetariano e omnívoro evidenciam-se no fornecimento qualitativo e quantitativo da proteína. As proteínas dos alimentos vegetais (AV) são compostas por todos os aminoácidos (AA) essenciais, porém, a quantidade de um ou mais AA pode estar limitada. A digestibilidade da proteína dos alimentos de origem vegetal é normalmente menor, e varia conforme o tipo de AV. Essa discrepância é justificada essencialmente pela presença da parede celular vegetal, que uma vez removida confere à PV uma digestibilidade semelhante à proteína dos alimentos de origem animal. Anti-nutrientes, geralmente presentes nos AV (fibras presentes em cereais, taninos em leguminosas e cereais, inibidores de tripsina e hemaglutininas em leguminosas) podem comprometer também a digestibilidade proteica <sup>(5)</sup>.

## **2- Doença renal crónica**

### **2.1 Definição**

A DRC, segundo a KDOQI, é definida como uma lesão renal que conduz a uma TFG < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> por um período ≥ 3 meses, independentemente da causa <sup>(8)</sup>. O nível de TFG é aceite como o melhor parâmetro para avaliar a função renal (FR) global na saúde e na doença, e serve como parâmetro da classificação da gravidade da DR em 5 estádios (Tabela 1 em anexo) <sup>(9)</sup>.

A fisiopatologia da DRC está retratada na figura 1 em anexo.

## 2.2 Sintomatologia

À medida que a DRC se instala e evolui, com diminuição do número de nefrónios, os doentes apresentam complicações associadas à perda da FR e à desregulação de muitos dos sistemas dela dependentes. Os sintomas mais comuns, ainda que variáveis entre os indivíduos, estão descritos na figura 2 em anexo.

## 2.3 Epidemiologia

A DRC é reconhecida como um problema mundial de saúde pública e constitui um grande encargo no consumo de recursos e gastos nos sistemas de saúde <sup>(10, 11)</sup>. De acordo com o estudo *Global Burden of Disease de 2016*, a DRC situava-se no 27º lugar na lista de causas de mortalidade global em 1990, tendo subido para o 11º lugar em 2016 <sup>(13)</sup>. O estudo *RENA*, de 2017, o primeiro estudo nacional de avaliação da prevalência da DRC, estimou uma prevalência total de DRC de 20,9%, sem diferenças entre os sexos e com aumento significativo com o avançar da idade - prevalência nacional de DRC acima da média mundial e europeia <sup>(11)</sup>. Segundo os dados do *Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME)*, referentes ao ano de 2019 e a Portugal, a % total de *Disability-adjusted life years (DALYs)* que podem ser atribuídos à DRC é de 1,8% <sup>(14)</sup> - o valor mais elevado desde 1990 e que coloca a DRC no grupo de causas globais de morte e incapacidade que tiveram os maiores aumentos absolutos no número de *DALYs* entre 1990 e 2019.<sup>(15)</sup> O decréscimo de nefrónios pode ser acelerado por fatores de risco que, em muitos dos casos, estão na génese da DRC - exposição durante longos períodos de tempo a doenças crónicas, como hipertensão arterial (HTA) e diabetes mellitus (DM), constituindo esta última a causa mais comum em todo o mundo <sup>(12, 16)</sup>.

## 2.4 Terapêutica nutricional na DRC

O controlo da sintomatologia e complicações da DRC passa em larga medida

pela terapêutica nutricional e alimentar. A inevitável necessidade de uma boa condução dos cuidados nutricionais pré-diálise é fortificada pela elevada mortalidade associada a caquexia, verificada nos primeiros 90 dias de diálise <sup>(17)</sup>. De forma a assegurar o êxito da intervenção nutricional, o doente deve ser sensibilizado para o seu papel ativo na adesão aos cuidados nutricionais e ao plano alimentar concebido pelo nutricionista. As recomendações disponíveis são bastante elucidativas no que diz respeito à intervenção nutricional na DRC nos estádios pré- diálise: a *NKF*, a *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN) e a *American Dietetic Association* (ADA) são unânimes em termos de recomendações energéticas, sendo estas equivalentes às indicadas para a população geral: 30-35 kcal/kg/d, conforme o sexo, idade e nível de atividade física (na presença de desnutrição ou excesso de peso preconiza-se, respetivamente, valores superiores ou inferiores conforme necessidades individuais) <sup>(18-21)</sup>. Segundo as recomendações *KIDGO* da *NKF*, a proporção de hidratos de carbono (HC), lípidos e proteínas para indivíduos com DRC depende do estágio da DRC e de comorbilidades coexistentes (como DM, doenças cardiovasculares (DCV) e obesidade) <sup>(22)</sup>. Além disso, surge a necessidade de restrição de eletrólitos (especificamente: sódio, potássio, fósforo) de forma a contornar complicações clínicas relacionadas à doença. A distribuição de macronutrientes sugerida pelas *guidelines* está descrita na tabela 2 em anexo, assim como as recomendações propostas para a restrição dos eletrólitos.

## **2.5 Recomendações proteicas na doença renal crónica**

O aporte proteico adequado e a influência das proteínas no desenvolvimento e controlo da DRC é o principal ponto de divergência entre a comunidade

científica (CC). Apesar dessa discrepância de opiniões, é mundialmente incentivado, por muitos autores e instituições, que a restrição proteica faça parte da terapêutica nutricional da DRC- *Brenner et al* chegaram mesmo a mostrar que a alta ingestão de proteínas provocava uma acentuada hipertrofia renal <sup>(23)</sup>. O poder protetor da dieta hipoproteica evidencia-se, principalmente, na diminuição da pressão intraglomerular e da proteinúria e na menor carga de amônia e de fosfatos fornecida pela dieta <sup>(24-29)</sup>. Além disso, é evidente que ao haver menor disponibilidade de proteínas, há também menor geração de produtos resultantes do seu metabolismo (involuntariamente aumentados), o que auxilia no atenuar da acumulação de produtos azotados e, portanto, no abrandamento da sintomatologia urêmica e da aceleração da progressão da DRC. Por aí, se justifica que a restrição proteica seja a recomendação de base para a intervenção nutricional dos indivíduos com DRC pré-diálise.

### **3. Vegetarianismo e doença renal crônica**

#### **3.1 Influência do vegetarianismo no desenvolvimento de DRC**

Até ao momento, parecem existir escassos registros da prevalência de doenças renais na população vegetariana <sup>(30)</sup>. Porém, simultaneamente, a prevalência de HTA, DM2 e síndrome metabólica - as principais causas da DRC nos países ocidentais - é menos notória em populações vegetarianas <sup>(31, 32)</sup>. Em primeiro lugar, há estudos que apontam que DV podem dificultar a progressão de gatilhos envolvidos no começo e avanço da DRC <sup>(5, 33-39)</sup> (obesidade, HTA, DM) <sup>(40)</sup>, devido a propriedades cardioprotetoras, antioxidantes e antilipêmicas. Segundos vários estudos, uma DV está associada a benefícios renais devido a doentes que apresentaram menor IMC, redução da pressão arterial e ocorrência de HTA, efeito protetor no risco de desenvolvimento de DM2 e

melhor controlo glicémico em diabéticos (aparentemente ainda com maior eficácia que a metformina) (4, 5, 31, 34,41-46). Paralelamente, as propriedades anti-inflamatórias de DV parecem ser, por si só, suficientes para reduzir estados inflamatórios de baixo grau que podem, junto com outros fatores, estar na base de algumas patologias, entre elas a DRC (4, 5) - uma revisão sistemática de estudos transversais forneceu evidências sólidas que associam DV (dependendo da duração da dieta) a níveis mais baixos de PCR, sendo a força da associação mais evidente em indivíduos vegetarianos em risco com FR prejudicada.<sup>(4)</sup> Outra das características, talvez a mais relevante, que possa conceder ao PAV o papel protetor no risco de DRC prende-se não só com propriedades quantitativas, mas também qualitativas da proteína. TFG mais altas, associadas a maior risco de DRC, têm sido reportadas em indivíduos com FR normal que praticam dietas com PA em comparação com aqueles que praticam dietas à base de PV (47-49). Um antigo estudo experimental aleatorizado já evidenciava tais resultados (48), e de facto, vários estudos observacionais sugerem que a PV possa ser mais fraca em potenciar o aparecimento de DRC (50-52). No maior destes estudos (*ARIC study*) (51), verificou-se que, contrariamente a um maior consumo de proteínas provenientes de carne vermelha e processada, um maior consumo de proteínas de origem vegetal e também de fontes lácteas associou-se a um risco reduzido de incidência de DRC em participantes pertencentes ao quintil mais alto de ingestão comparativamente a indivíduos com menor consumo. É também de destacar que o benefício de um menor consumo de alimentos de origem animal na saúde renal pode dever-se à sua associação com níveis aumentados de trimetilamina-N-óxido (TMAO), um composto nocivo, possivelmente contribuidor para a DR (30, 53-60). Outro

aspecto importante é a riqueza em fibra das DV: As plantas constituem a única fonte alimentar de fibras que têm um reconhecido papel na mudança do microbiotaintestinal (MI) para um perfil anti-inflamatório, o que poderá contribuir também para uma maior proteção para a DRC <sup>(47, 61)</sup>. Além de terem sido observadas associações inversas entre a ingestão total de fibras e o risco de DRC por *Mirmiram et al* <sup>(62)</sup>, dietas à base de plantas ricas em fibras foram associadas a um menor risco de DRC incidente no *TLGS study* <sup>(63)</sup>. É também reportado pela EC que uma dieta com elevada carga ácida, como uma dieta rica em PA (com grande teor em AA sulfurados), aumenta a produção líquida de ácido endógeno (*NEAP*), o que parece contribuir para uma maior expressão de aldosterona, angiotensina II e endotelina <sup>(47, 64, 65)</sup>. A ativação dessas vias tem mostrado, em estudos animais, acelerar danos renais pré-existentes e o declínio da TFG; por outro lado, uma carga básica fornecida pela DV tem demonstrado reverter esses processos <sup>(64, 66)</sup>. Estes vários pontos poderão ajudar a explicar os resultados observados em análises de substituição (em que se evidencia um menor risco incidente de DRC simplesmente com substituições parciais diárias de carne vermelha por AV) <sup>(51, 67)</sup> e outros resultados <sup>(52, 68-70)</sup> (maioritariamente de estudos observacionais) que apoiam a ideia de que vegetarianos tem menor probabilidade de desenvolver DRC. Nomeadamente, um recente estudo transversal <sup>(52)</sup>, que incluiu mais de 55 000 participantes, revelou uma menor prevalência de DRC entre vegetarianos comparativamente a omnívoros; e outro <sup>(70)</sup> que descreveu um efeito protetor de um padrão alimentar lacto-vegetariano contra a eventualidade de ocorrer DRC após um longo período de acompanhamento.



### 3.2 Influência do vegetarianismo na progressão da DRC

Dados recentes apoiam a evidência que o PAV é capaz de retardar a progressão da DRC; bem como de auxiliar a prevenção e controlo de alguns sintomas e complicações metabólicas associadas e respetivo prognóstico:

- Como já abordado, vários são os estudos que relatam uma maior preservação da TFG possibilitada por uma fonte proteica vegetal, no entanto dados de pequenos estudos sugerirem que o teor quantitativo da proteína possa ser mais importante que o teor qualitativo, na progressão da disfunção renal (71, 72).
- A Acidose Metabólica (AM) condiciona um pior prognóstico da doença (32, 73, 75), e paralelamente, a sua correção atenua a sua progressão. Em consonância com o facto de uma alta *NEAP* estar associada a um maior risco de desenvolver DRC, há evidências que o mesmo se aplique a pior progressão da doença. Um maior *NEAP* foi associado com a presença de albuminúria em estudos transversais (76) e maior risco de progressão para doença renal terminal (DRT) (77, 78). Ensaios experimentais reconhecidos têm investigado os benefícios das DV no controlo da AM (79-83). Para uma ingestão proteica quantitativamente idêntica (a um padrão alimentar comum), um PAV leva uma menor *NEAP* (30, 47), uma vez que AV contém uma quantidade substancial de aniões orgânicos produtores de bicarbonato (citrato, malato, etc.) (84), o que lhe concede um poder contributivo para a alcanização e conseqüente melhoria da AM (47). Uma dieta rica em hortofrutícolas, como a DV, poderá ser um substituto válido do bicarbonato de sódio oral (BSO) (79, 85-87), que é recomendado (apenas) no tratamento de estádios mais avançados da AM (bicarbonato sérico (BS) < 22 mEq/L) (22, 88). Adicionalmente existe o benefício da DV, contrariamente ao

BSO, não aumentar os níveis de cloreto de sódio - contribuir para a AM e preditor negativo dos níveis de BS <sup>(80, 81)</sup>.

- Há mais de 20 anos, *Kontessis et al* já mostravam que, para uma ingestão proteica quantitativamente idêntica, a DV e a dieta à base de soja induziam maior resistência vascular renal e eram capazes de reduzir a taxa de depuração renal de albumina, em comparação com uma dieta rica em PA <sup>(48, 89)</sup>. Já mais recentemente, outros estudos, incluindo vários pequenos estudos randomizados e controlados (ERC), sugerem um efeito positivo indireto dessas fontes alimentares (com destaque para a soja) na progressão da DRC, por via da melhoria de resultados analíticos na proteinúria e albuminúria <sup>(79, 90-92)</sup>.
- Distúrbios na homeostase da glicose afetam aproximadamente 50% dos Doentes com DRC (mesmo em estádios iniciais da doença e na ausência de DM) <sup>(93)</sup>. A resistência à insulina é considerada um preditor independente de mortalidade cardiovascular <sup>(94)</sup>, além de ter uma contribuição importante na gênese do gasto proteico-energético (GPE) <sup>(95)</sup> e consequente aumento do risco de microalbuminúria e proteinúria <sup>(96)</sup>. De acordo com alguns estudos <sup>(97, 98)</sup>, os vegetarianos demonstram possuir uma maior sensibilidade à insulina do que omnívoros, estando o grau dessa sensibilidade dependente da duração da dieta vegetariana. *Kontessis et al* já tinham, no passado, constatado também uma franca melhoria na sensibilidade à insulina, diminuição nos níveis séricos de insulina em jejum e de glicemia em doentes vegetarianos com DRC <sup>(48)</sup>. Um menor risco de desenvolver DM2 e um melhor controle glicêmico em diabéticos ou insulinoresistentes <sup>(45, 93, 99-101)</sup> (benefício que pôde ser confirmado mais recentemente por um estudo de

*Bellasi et al.* <sup>(102)</sup>) pode ser uma das razões para o facto de o vegetarianismo estar associado a benefícios cardiovasculares; daí contribuir para uma menor progressão da DRC e menor ocorrência de resultados clínicos negativos, uma vez que a maioria das mortes por DRC são devido a DCV <sup>(103, 104)</sup>. Outros mecanismos associados às características nutricionais das DV podem ajudar a explicar o benéfico impacto na inflamação, stresse oxidativo (SO) e em fatores de risco cardiovasculares: tais como, maior teor de gordura mono e polinsaturada em detrimento de gordura saturada que, juntamente com a fibra e fitoquímicos, conferem um efeito cardioprotetor <sup>(99)</sup>; capacidade de neutralização de radicais livres <sup>(105, 106)</sup>; e associação com melhorias na prevenção e controlo de diversos fatores de risco cardiovasculares <sup>(101)</sup>.

- Outro benefício reconhecido da dieta vegetariana na DRC prende-se, mesmo, com a sua capacidade de minimizar a toxicidade urémica, um fator de risco para a progressão da DRC e perda de qualidade de vida nestes doentes <sup>(47, 107-109)</sup>. É amplamente sugerido que o PAV pode potencialmente limitar a produção de toxinas urémicas (TU) - nomeadamente sulfato indoxilo (SI) e sulfato de p- cresyl (PCS) <sup>(25, 29, 106, 109-116)</sup>. Tal pode ser comprovado pela observação de níveis mais baixos desses compostos nefrotóxicos em vegetarianos, comparativamente a omnívoros, tanto em indivíduos saudáveis, como em populações com DRC <sup>(29)</sup>. Uma possível explicação é a baixa proporção proteína/fibra do PAV <sup>(112)</sup>. Efetivamente, este facto modula favoravelmente os processos de fermentação controlados pela MI, no sentido de haver uma maior produção de ácidos gordos de cadeia curta (AGCC) e menor produção de TU. <sup>(30, 32, 47, 88, 110, 117)</sup>

- A hiperfosfatemia está associado a uma maior progressão da DRC,

calcificação vascular e mortalidade.<sup>(30, 118)</sup> Porém, os níveis restritos recomendados tornam-se muitas vezes difícil de atingir com as típicas dietas ocidentais devido ao alto teor de fósforo em laticínios, fontes proteicas animais e particularmente em conservantes industriais adicionados a produtos cárneos<sup>(7, 47, 93, 119-121)</sup>. Embora os AV sejam mais ricos em fósforo, a sua biodisponibilidade é muito inferior<sup>(122)</sup> (30-40% em AV VS. perto de 70% alimentos animais<sup>(123)</sup>) uma vez que o fósforo derivado de PV se encontra preferencialmente ligado a fitatos, e que dado a inexistência da enzima fitase em mamíferos, não são passíveis de serem metabolizados no trato digestivo humano<sup>(5, 47, 124)</sup>. A ingestão concomitante de fibras, em DV, também retarda a absorção de fosfato<sup>(47)</sup>. Estudos realizados em humanos confirmam esta capacidade na melhoria da homeostase do fósforo. Moe *et al*<sup>(119)</sup> concluíram que doentes vegetarianos apresentaram níveis reduzidos de fosfato sérico, além de uma redução significativa dos níveis séricos de “*fibroblast growth factor 23*” (cujos níveis aumentados são um fator de risco autossuficiente para a mortalidade na DRC<sup>(125)</sup>), comparativamente a doentes com uma dieta à base de carne, mas com teor equivalente de fósforo e proteína. Resultados idênticos foram confirmados por outros estudos<sup>(119, 126-128)</sup>.

Sob outra perspectiva, surgem alertas relacionados com a segurança desse padrão alimentar nesses doentes, nomeadamente preocupações com o risco de hipercalemia e precipitação do GPE, e decorrente promoção de eventos cardiovasculares e desnutrição, respetivamente.

- Poucos são os estudos que averiguaram o efeito do potássio da dieta sobre os resultados renais e *outcomes* clínicos na DRC. Ainda assim, surgem estudos maioritariamente observacionais<sup>(129-134)</sup> (com consideráveis fraquezas no seu

desenho) que encontram uma falta de associação entre o potássio alimentar os níveis séricos de potássio em doentes com DRC, incluindo os em hemodiálise - apesar de a capacidade excretora de potássio estar fortemente dependente da massa renal funcional <sup>(135)</sup>, tal poderá dever-se essencialmente à existência de mecanismos compensatórios que se mantêm mesmo em estádios finais da DRC <sup>(47)</sup>. É de ressaltar que até então nenhum estudo apontou diferenças séricas de potássio em doentes que consomem predominantemente fontes de potássio derivadas de plantas versus fontes animais e que maioria dos estudos aponta que padrões alimentares à base de plantas não impulsionam a ocorrência de hipercalemia, pelo menos em doentes sem elevado risco <sup>(82, 110)</sup>. A limitação do consumo de AV, nos doentes em estádios mais iniciais da DCR, como estratégia de prevenção de hipercalemia, priva-os de beneficiar dos potenciais efeitos desses alimentos na saúde renal. Efetivamente, os AV são naturalmente ricos em potássio, porém a sua absorção no tubo digestivo distal está dependente de fatores, como carga alcalina da dieta <sup>(133, 136, 137)</sup>, volume fecal <sup>(77, 138, 139)</sup> e parede celular dos alimentos <sup>(87)</sup>. Posto isso, a menor biodisponibilidade de potássio em fontes alimentares vegetais <sup>(140, 141)</sup>, e conjuntamente a melhoria de decorrências da DRC (como AM, insensibilidade à insulina e obstipação), poderão conceder a segurança necessária para que não se amplie o risco de hipercalemia com a adesão a um PAV. Porém, e de forma cautelosa, é importante reservar exceções para doentes com maior propensão para hipercalemia <sup>(93)</sup> ou eventos CV <sup>(142)</sup> os quais, se pretenderem aderir a um PAV, devem dar preferência a PV com menor teor em potássio em detrimento de outras com maior teor <sup>(5)</sup>. De forma clara, compreende-se que este é um tema ainda inconsistente pouco

claro nesta esfera, justificando a necessidade de investigações que principalmente se foquem no estudo do efeito diferencial de fontes de potássio alimentar animal VS vegetal no risco de hipercalemia.

- Contrariando o conceito de que a proteína vegetal não é de “alto valor biológico”, há autores que garantem que o “valor biológico” de uma fonte proteica é um critério desatualizado <sup>(84)</sup>, defendendo o uso preferencial do *score* de aminoácidos corrigido pela digestibilidade da proteína (PDCAAS) <sup>(50, 53, 143, 144)</sup>. Isto porque - ainda que as PV e as proteínas animais possam diferir no perfil de AA, digestibilidade e biodisponibilidade - essa discrepância não parece ser merecedora de valorização clínica em adultos <sup>(110, 145, 146)</sup>, desde que enquadrada numa dieta equilibrada com fontes vegetais diversas e energeticamente satisfatória (por exemplo, com a inclusão de alimentos de elevada densidade energética como frutos oleaginosos e gorduras vegetais) <sup>(43, 147-152)</sup>. Segundo vários estudos, uma dieta vegetariana bem estruturada e monitorizada, mesmo quando integrada num baixo consumo proteico, aparenta ser nutricionalmente segura na DRC <sup>(41, 43, 93, 110, 153-159)</sup>. É de frisar, ainda, a capacidade que esse tipo de dietas poderá ter na melhoria do apetite e palatabilidade dos doentes, e conseqüentemente no melhor encontro das necessidades energéticas exigidas, em virtude do menor desenvolvimento de TU supressoras do apetite <sup>(29)</sup>.

#### **4. Análise crítica e conclusões**

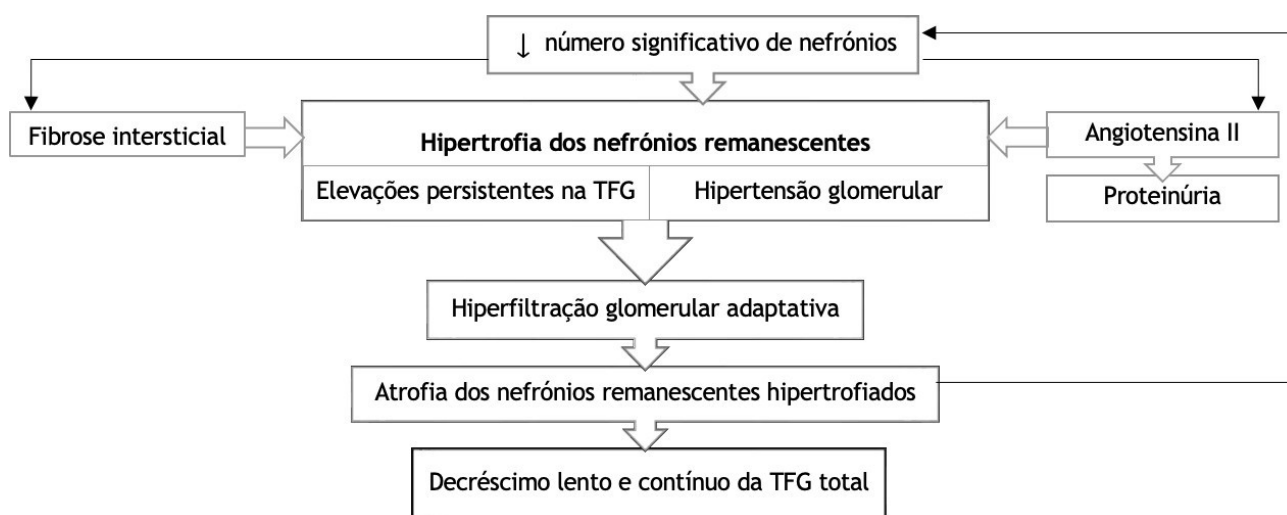
Embora grande parte do papel atribuído ao PAV como meio de prevenção primária e terciária provenha de benefícios isolados nos fatores de risco e complicações da doença preditoras de um pior prognóstico, existem cada vez mais dados que suportam a ideia de que vegetarianos possam ter um menor

risco de desenvolver DRC e menor risco de morte ou encaminhamento para diálise num estágio avançado da doença. Testar e confirmar essa hipótese por inteiro, ou seja, explorar o PAV como um todo, ao invés de analisar individualmente o efeito de cada uma das suas várias características nutricionais, e fazê-lo recorrendo a ECR de longa duração parece ser o passo que falta para que o vegetarianismo comece a ser abordado na prática clínica. Independentemente da aparente sobrestimação do risco de hipercalemia e subnutrição, será cauteloso ter em consideração que uma dieta vegetariana restrita, como uma dieta vegana, pode ser deficiente em certos micronutrientes, com uma contribuição importante para a saúde <sup>(5)</sup>. Fica, igualmente, em consideração a indispensabilidade de se proceder, nos estudos, ao ajuste de possíveis variáveis confundidoras. Desta forma, poderá ser mais fácil diferenciar os resultados clínicos derivados especificamente da prática de um PAV, daqueles resultantes de fatores de estilo de vida não alimentares que já foram frequentemente observados em populações vegetarianas, por alguns estudos <sup>(43, 160-165)</sup> (menores valores de IMC, hábitos de AF mais regulares, menos hábitos etílicos e tabágicos). Em jeito de conclusão, o vegetarianismo apresenta, até ao momento, um desempenho promissor na esfera da DRC: o PAV, além de se mostrar eficaz na prevenção das comorbilidades que acompanham a DRC, demonstra um efeito nefropotetor associado a um menor risco de desenvolver DRC. Ressalva-se, por fim, a importância de não se menosprezar a necessidade de um acompanhamento nutricional constante e individualizado, com o estabelecimento de um plano vegetariano estruturado e correspondente às necessidades nutricionais exigidas, particularmente no contexto de uma doença desta natureza.

## Anexos

Tabela 1 - Estádios da DR <sup>(9)</sup>

Grau da Doença Renal	TFG
Grau 1	Normal ou aumentada ( $\geq 90\text{ml/min/1.73m}^2$ )
Grau 2	Diminuição ligeira (TFG = $60\text{-}89\text{ml/min/1.73m}^2$ )
Grau 3a	Diminuição moderada (TFG = $30\text{-}44\text{ml/min/1.73m}^2$ )
Grau 3b	Diminuição moderada (TFG = $45\text{-}59\text{ml/min/1.73m}^2$ )
Grau 4	Diminuição severa (TFG = $15\text{-}29\text{ml/min/1.73m}^2$ )
Grau 5	Falência Renal (TFG $< 15\text{ml/min/1.73m}^2$ ou diálise)

Figura 1 - Fisiopatologia da DRC <sup>(9)</sup>



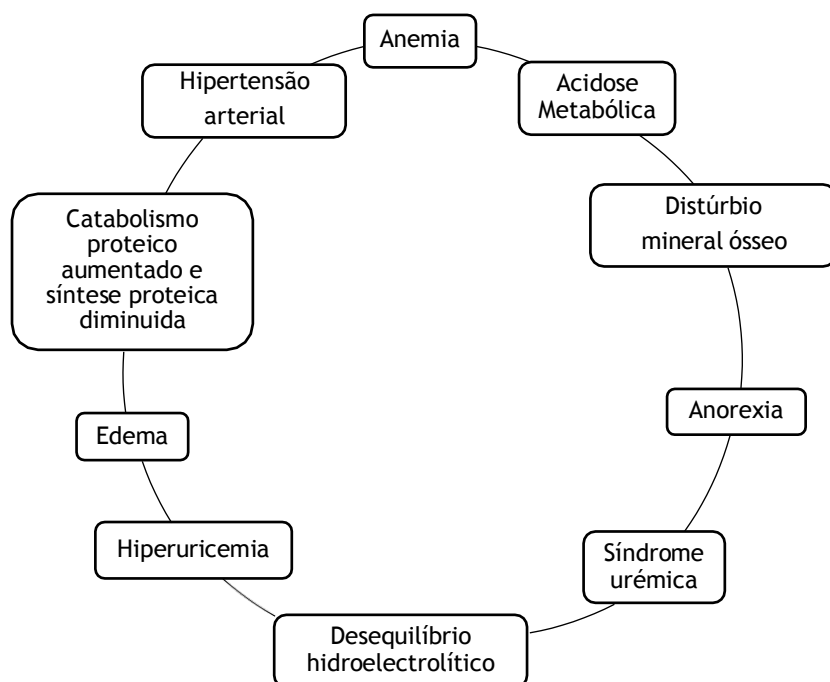


Figura 2 - Sintomatologia comum da DRC

Tabela 2 - Recomendações para a terapêutica nutricional na DRC <sup>(166)</sup>

<b>Distribuição comum de macronutrientes na DRC pré-diálise</b> (dependendo do estágio da DRC e de comorbilidades existentes)	
Hidratos de carbono	Cerca de 50% da ingestão energética total (VET)
Proteína	0,6-0,8 de proteína/kg peso/dia com 50-60% de Alto Valor Biológico
Lípidos	Restante valor energético (25 -30% do VET)
<b>Recomendações gerais de restrição de eletrólitos na DRC</b>	
Sódio	Inferior a 100 mmol/d (2,3 g) com o intuito de melhorar o controlo da PA e limitar a expansão do volume extracelular. Em caso de edema e/ou HTA num doente sensível ao sódio, ingestão salina mais restrita (até 1,5 g/d)
Potássio	30-50mEq/dia (2,3-3,9 g/d) em doentes com oligúria ou anúria
Fósforo	Inferior ou igual a 1000 mg/d

## Referências

1. National Kidney Foundation. Maintaining a vegetarian diet with kidney disease. 2022. Disponível em: <https://www.kidney.org/atoz/content/vegetarian-diet-and-ckd>.
2. Ikizler TA, Cuppari L. The 2020 Updated KDOQI Clinical Practice Guidelines for Nutrition in Chronic Kidney Disease. *Blood Purif.* 2021; 50(4-5):667-71.
3. Lambert K, Bahceci S, Harrison H, Chan M, Scholes-Robertson N, Johnson DW, et al. Commentary on the 2020 update of the KDOQI clinical practice guideline for nutrition in chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton).* 2022; 27(6):537-40.
4. Menzel J, Jabakhanji A, Biemann R, Mai K, Abraham K, Weikert C. Systematic review and meta-analysis of the associations of vegan and vegetarian diets with inflammatory biomarkers. *Sci Rep.* 2020; 10(1):21736.
5. Gluba-Brzozka A, Franczyk B, Rysz J. Vegetarian Diet in Chronic Kidney Disease-A Friend or Foe. *Nutrients.* 2017; 9(4)
6. Associação Vegetariana Portuguesa. O que é o vegetarianismo? ; 2022. Disponível em: <https://www.avp.org.pt/o-que-e-o-vegetarianismo/>.
7. Kalantar-Zadeh K, Joshi S, Schlueter R, Cooke J, Brown-Tortorici A, Donnelly M, et al. Plant-Dominant Low-Protein Diet for Conservative Management of Chronic Kidney Disease. *Nutrients.* 2020; 12(7)
8. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney international.* 2005; 67(6):2089-100.
9. Tonelli RJJFJFM. *Comprehensive Clinical Nephrology.* 6th Edition ed.: Elsevier - Health Sciences Division; 2019.
10. Fernando Nolasco et al. Rede Nacional de Especialidade Hospitalar e de Referência - Nefrologia. 15 de Fevereiro de 2017 Disponível em: <https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2017/06/RNEHR-Nefrologia-Aprovada-19-06-2017.pdf>.
11. Vinhas J, Aires I, Batista C, Branco P, Brandao J, Nogueira R, et al. RENA Study: Cross-Sectional Study to Evaluate CKD Prevalence in Portugal. *Nephron.* 2020; 144(10):479-87.
12. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet.* 2013; 382(9888):260-72.

13. Collaborators GBDCoD. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017; 390(10100):1151-210.
14. Evaluation IfHMa. 2019
15. Diseases GBD, Injuries C. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020; 396(10258):1204-22.
16. Ene-lordache B, Perico N, Bikbov B, Carminati S, Remuzzi A, Perna A, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-KDDC): a cross-sectional study. *Lancet Glob Health*. 2016; 4(5):e307-19.
17. Zoccali C, Vanholder R, Massy ZA, Ortiz A, Sarafidis P, Dekker FW, et al. The systemic nature of CKD. *Nat Rev Nephrol*. 2017; 13(6):344-58.
18. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2000; 35(6 Suppl 2):S17-S104.
19. Cano N, Fiaccadori E, Tesinsky P, Toigo G, Druml W, Dgem, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Adult renal failure. *Clin Nutr*. 2006; 25(2):295-310.
20. Beto JA, Bansal VK. Medical nutrition therapy in chronic kidney failure: integrating clinical practice guidelines. *J Am Diet Assoc*. 2004; 104(3):404-9.
21. American Dietetic Association. Chronic Kidney Disease Evidence-Based Nutrition Practice Guidelines [Internet]. 2010 [cited May 27 Afwactpp].
22. KDIGO. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. 2012. Disponível em: [https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO\\_2012\\_CKD\\_GL.pdf](https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf).
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. *The New England journal of medicine*. 1982; 307(11):652-9.
24. Lentine K, Wrone EM. New insights into protein intake and progression of renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2004; 13(3):333-6.
25. Snelson M, Clarke RE, Coughlan MT. Stirring the Pot: Can Dietary Modification Alleviate the Burden of CKD? *Nutrients*. 2017; 9(3)

26. Kasiske BL, Lakatua JD, Ma JZ, Louis TA. A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1998; 31(6):954-61.
27. Kaysen GA, Gambertoglio J, Jimenez I, Jones H, Hutchison FN. Effect of dietary protein intake on albumin homeostasis in nephrotic patients. *Kidney international*. 1986; 29(2):572-7.
28. Weiner ID, Mitch WE, Sands JM. Urea and Ammonia Metabolism and the Control of Renal Nitrogen Excretion. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2015; 10(8):1444-58.
29. Patel KP, Luo FJ, Plummer NS, Hostetter TH, Meyer TW. The production of p-cresol sulfate and indoxyl sulfate in vegetarians versus omnivores. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2012; 7(6):982-8.
30. Chauveau P, Koppe L, Combe C, Lasseur C, Trolonge S, Aparicio M. Vegetarian diets and chronic kidney disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2019; 34(2):199-207.
31. Cullum-Dugan D, Pawlak R. Position of the academy of nutrition and dietetics: vegetarian diets. *J Acad Nutr Diet*. 2015; 115(5):801-10.
32. Cases A, Cigarran-Guldris S, Mas S, Gonzalez-Parra E. Vegetable-Based Diets for Chronic Kidney Disease? It Is Time to Reconsider. *Nutrients*. 2019; 11(6)
33. Tonstad S, Butler T, Yan R, Fraser GE. Type of vegetarian diet, body weight, and prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32(5):791-6.
34. Fraser GE. Vegetarian diets: what do we know of their effects on common chronic diseases? *Am J Clin Nutr*. 2009; 89(5):1607S-12S.
35. Fraser G, Katuli S, Anousheh R, Knutsen S, Herring P, Fan J. Vegetarian diets and cardiovascular risk factors in black members of the Adventist Health Study-2. *Public Health Nutr*. 2015; 18(3):537-45.
36. Pettersen BJ, Anousheh R, Fan J, Jaceldo-Siegl K, Fraser GE. Vegetarian diets and blood pressure among white subjects: results from the Adventist Health Study-2 (AHS-2). *Public Health Nutr*. 2012; 15(10):1909-16.
37. Mozaffarian D, Hao T, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *The New England journal of medicine*. 2011; 364(25):2392-404.
38. Barnard ND, Levin SM, Yokoyama Y. A systematic review and meta-analysis of changes in body weight in clinical trials of vegetarian diets. *J Acad Nutr Diet*. 2015; 115(6):954-69.

39. Yokoyama Y, Barnard ND, Levin SM, Watanabe M. Vegetarian diets and glycemic control in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2014; 4(5):373-82.
40. Kazancioglu R. Risk factors for chronic kidney disease: an update. *Kidney Int Suppl* (2011). 2013; 3(4):368-71.
41. Rizzo NS, Jaceldo-Siegl K, Sabate J, Fraser GE. Nutrient profiles of vegetarian and nonvegetarian dietary patterns. *J Acad Nutr Diet.* 2013; 113(12):1610-9.
42. Kahleova H, Levin S, Barnard ND. Vegetarian Dietary Patterns and Cardiovascular Disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018; 61(1):54-61.
43. Davey GK, Spencer EA, Appleby PN, Allen NE, Knox KH, Key TJ. EPIC-Oxford: lifestyle characteristics and nutrient intakes in a cohort of 33 883 meat-eaters and 31 546 non meat-eaters in the UK. *Public Health Nutr.* 2003; 6(3):259-69.
44. Sabate J, Wien M. A perspective on vegetarian dietary patterns and risk of metabolic syndrome. *Br J Nutr.* 2015; 113 Suppl 2:S136-43.
45. McMacken M, Shah S. A plant-based diet for the prevention and treatment of type 2 diabetes. *J Geriatr Cardiol.* 2017; 14(5):342-54.
46. Wright N, Wilson L, Smith M, Duncan B, McHugh P. The BROAD study: A randomised controlled trial using a whole food plant-based diet in the community for obesity, ischaemic heart disease or diabetes. *Nutr Diabetes.* 2017; 7(3):e256.
47. Carrero JJ, Gonzalez-Ortiz A, Avesani CM, Bakker SJL, Bellizzi V, Chauveau P, et al. Plant-based diets to manage the risks and complications of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2020; 16(9):525-42.
48. Kontessis P, Jones S, Dodds R, Trevisan R, Nosadini R, Fioretto P, et al. Renal, metabolic and hormonal responses to ingestion of animal and vegetable proteins. *Kidney international.* 1990; 38(1):136-44.
49. Nakamura H, Takasawa M, Kashara S, Tsuda A, Momotsu T, Ito S, et al. Effects of acute protein loads of different sources on renal function of patients with diabetic nephropathy. *Tohoku J Exp Med.* 1989; 159(2):153-62.
50. Oosterwijk MM, Soedamah-Muthu SS, Geleijnse JM, Bakker SJL, Navis G, Binnenmars SH, et al. High Dietary Intake of Vegetable Protein Is Associated With Lower Prevalence of Renal Function Impairment: Results of the Dutch DIALECT-1 Cohort. *Kidney Int Rep.* 2019; 4(5):710-19.
51. Haring B, Selvin E, Liang M, Coresh J, Grams ME, Petruski-Ivleva N, et al. Dietary Protein Sources and Risk for Incident Chronic Kidney Disease: Results From

- the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J Ren Nutr.* 2017; 27(4):233-42.
52. Liu HW, Tsai WH, Liu JS, Kuo KL. Association of Vegetarian Diet with Chronic Kidney Disease. *Nutrients.* 2019; 11(2)
53. Fogelman AM. TMAO is both a biomarker and a renal toxin. *Circ Res.* 2015; 116(3):396-7.
54. Wiese GN, Biruete A, Moorthi RN, Moe SM, Lindemann SR, Hill Gallant KM. Plant-Based Diets, the Gut Microbiota, and Trimethylamine N-Oxide Production in Chronic Kidney Disease: Therapeutic Potential and Methodological Considerations. *J Ren Nutr.* 2021; 31(2):121-31.
55. Tang WH, Wang Z, Kennedy DJ, Wu Y, Buffa JA, Agatista-Boyle B, et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide (TMAO) pathway contributes to both development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease. *Circ Res.* 2015; 116(3):448-55.
56. Vanholder R, Glorieux G. Gut-Derived Metabolites and Chronic Kidney Disease: The Forest (F)or the Trees? *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN.* 2018; 13(9):1311-13.
57. Wang Z, Bergeron N, Levison BS, Li XS, Chiu S, Jia X, et al. Impact of chronic dietary red meat, white meat, or non-meat protein on trimethylamine N-oxide metabolism and renal excretion in healthy men and women. *Eur Heart J.* 2019; 40(7):583-94.
58. Koeth RA, Lam-Galvez BR, Kirsop J, Wang Z, Levison BS, Gu X, et al. L-Carnitine in omnivorous diets induces an atherogenic gut microbial pathway in humans. *The Journal of clinical investigation.* 2019; 129(1):373-87.
59. Mafra D, Borges N, Alvarenga L, Esgalhado M, Cardozo L, Lindholm B, et al. Dietary Components That May Influence the Disturbed Gut Microbiota in Chronic Kidney Disease. *Nutrients.* 2019; 11(3)
60. Missailidis C, Hallqvist J, Qureshi AR, Barany P, Heimbürger O, Lindholm B, et al. Serum Trimethylamine-N-Oxide Is Strongly Related to Renal Function and Predicts Outcome in Chronic Kidney Disease. *PloS one.* 2016; 11(1):e0141738.
61. Xu K, Cui X, Wang B, Tang Q, Cai J, Shen X. Healthy adult vegetarians have better renal function than matched omnivores: a cross-sectional study in China. *BMC Nephrol.* 2020; 21(1):268.
62. Mirmiran P, Yuzbashian E, Asghari G, Sarverzadeh S, Azizi F. Dietary fibre intake in relation to the risk of incident chronic kidney disease. *Br J Nutr.* 2018; 119(5):479-85.
63. Golaleh Asghari EY, Parvin Mirmiran. The association between Dietary Approaches to Stop Hypertension and incidence of chronic kidney disease in

adults: the Tehran Lipid and Glucose Study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 32, Issue suppl\_2, April 2017, Pages ii224-ii230. 2017

64. Wesson DE, Simoni J. Acid retention during kidney failure induces endothelin and aldosterone production which lead to progressive GFR decline, a situation ameliorated by alkali diet. *Kidney international*. 2010; 78(11):1128-35.
65. Khairallah P, Isakova T, Asplin J, Hamm L, Dobre M, Rahman M, et al. Acid Load and Phosphorus Homeostasis in CKD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2017; 70(4):541-50.
66. Nath KA, Hostetter MK, Hostetter TH. Pathophysiology of chronic tubulointerstitial disease in rats. Interactions of dietary acid load, ammonia, and complement component C3. *The Journal of clinical investigation*. 1985; 76(2):667-75.
67. Lew QJ, Jafar TH, Koh HW, Jin A, Chow KY, Yuan JM, et al. Red Meat Intake and Risk of ESRD. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2017; 28(1):304-12.
68. Bach KE, Kelly JT, Palmer SC, Khalesi S, Strippoli GFM, Campbell KL. Healthy Dietary Patterns and Incidence of CKD: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2019; 14(10):1441-49.
69. Kelly JT, Palmer SC, Wai SN, Ruospo M, Carrero JJ, Campbell KL, et al. Healthy Dietary Patterns and Risk of Mortality and ESRD in CKD: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2017; 12(2):272-79.
70. Asghari G, Momenan M, Yuzbashian E, Mirmiran P, Azizi F. Dietary pattern and incidence of chronic kidney disease among adults: a population-based study. *Nutr Metab (Lond)*. 2018; 15:88.
71. Anderson JW, Blake JE, Turner J, Smith BM. Effects of soy protein on renal function and proteinuria in patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 1998; 68(6 Suppl):1347S-53S.
72. Knight EL, Stampfer MJ, Hankinson SE, Spiegelman D, Curhan GC. The impact of protein intake on renal function decline in women with normal renal function or mild renal insufficiency. *Annals of internal medicine*. 2003; 138(6):460-7.
73. Mitch WE. Insights into the abnormalities of chronic renal disease attributed to malnutrition. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2002; 13 Suppl 1:S22-7.

74. Dobre M, Yang W, Chen J, Drawz P, Hamm LL, Horwitz E, et al. Association of serum bicarbonate with risk of renal and cardiovascular outcomes in CKD: a report from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2013; 62(4):670-8.
75. Navaneethan SD, Schold JD, Arrigain S, Jolly SE, Wehbe E, Raina R, et al. Serum bicarbonate and mortality in stage 3 and stage 4 chronic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2011; 6(10):2395-402.
76. Ko BJ, Chang Y, Ryu S, Kim EM, Lee MY, Hyun YY, et al. Dietary acid load and chronic kidney disease in elderly adults: Protein and potassium intake. *PloS one*. 2017; 12(9):e0185069.
77. Banerjee T, Crews DC, Wesson DE, Tilea AM, Saran R, Rios-Burrows N, et al. High Dietary Acid Load Predicts ESRD among Adults with CKD. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2015; 26(7):1693-700.
78. Menon V, Kopple JD, Wang X, Beck GJ, Collins AJ, Kusek JW, et al. Effect of a very low-protein diet on outcomes: long-term follow-up of the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2009; 53(2):208-17.
79. Goraya N, Simoni J, Jo C, Wesson DE. Dietary acid reduction with fruits and vegetables or bicarbonate attenuates kidney injury in patients with a moderately reduced glomerular filtration rate due to hypertensive nephropathy. *Kidney international*. 2012; 81(1):86-93.
80. Goraya N, Simoni J, Jo CH, Wesson DE. A comparison of treating metabolic acidosis in CKD stage 4 hypertensive kidney disease with fruits and vegetables or sodium bicarbonate. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2013; 8(3):371-81.
81. Frassetto LA, Morris RC, Jr., Sebastian A. Dietary sodium chloride intake independently predicts the degree of hyperchloremic metabolic acidosis in healthy humans consuming a net acid-producing diet. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007; 293(2):F521-5.
82. Goraya N, Simoni J, Jo CH, Wesson DE. Treatment of metabolic acidosis in patients with stage 3 chronic kidney disease with fruits and vegetables or oral bicarbonate reduces urine angiotensinogen and preserves glomerular filtration rate. *Kidney international*. 2014; 86(5):1031-8.
83. Goraya N, Munoz-Maldonado Y, Simoni J, Wesson DE. Fruit and Vegetable Treatment of Chronic Kidney Disease-Related Metabolic Acidosis Reduces Cardiovascular Risk Better than Sodium Bicarbonate. *Am J Nephrol*. 2019; 49(6):438-48.



84. Joshi S, McMacken M, Kalantar-Zadeh K. Plant-Based Diets for Kidney Disease: A Guide for Clinicians. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2021; 77(2):287-96.
85. Kraut JA, Madias NE. Metabolic Acidosis of CKD: An Update. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2016; 67(2):307-17.
86. Mandel EI, Forman JP, Curhan GC, Taylor EN. Plasma bicarbonate and odds of incident hypertension. *Am J Hypertens*. 2013; 26(12):1405-12.
87. Joshi S, Hashmi S, Shah S, Kalantar-Zadeh K. Plant-based diets for prevention and management of chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2020; 29(1):16-21.
88. Stewart D, Rose AJ. A Plant-Based Diet Prevents and Treats Chronic Kidney Disease. *JOJ uro & nephron*. 2019;6(3): 555687.
89. Kontessis PA, Bossinakou I, Sarika L, Iliopoulou E, Papanтониου A, Trevisan R, et al. Renal, metabolic, and hormonal responses to proteins of different origin in normotensive, nonproteinuric type I diabetic patients. *Diabetes Care*. 1995; 18(9):1233.
90. Azadbakht L, Atabak S, Esmailzadeh A. Soy protein intake, cardiorenal indices, and C-reactive protein in type 2 diabetes with nephropathy: a longitudinal randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2008; 31(4):648-54.
91. Jing Z, Wei-Jie Y. Effects of soy protein containing isoflavones in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr*. 2016; 35(1):117-24.
92. Appleby PN, Davey GK, Key TJ. Hypertension and blood pressure among meat eaters, fish eaters, vegetarians and vegans in EPIC-Oxford. *Public Health Nutr*. 2002; 5(5):645-54.
93. Chauveau P, Combe C, Fouque D, Aparicio M. Vegetarianism: advantages and drawbacks in patients with chronic kidney diseases. *J Ren Nutr*. 2013; 23(6):399-405.
94. Pyorala M, Miettinen H, Laakso M, Pyorala K. Hyperinsulinemia and the risk of stroke in healthy middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Stroke*. 1998; 29(9):1860-6.
95. Siew ED, Ikizler TA. Determinants of insulin resistance and its effects on protein metabolism in patients with advanced chronic kidney disease. *Contrib Nephrol*. 2008; 161:138-44.

96. Fioretto P, Bruseghin M, Berto I, Gallina P, Manzato E, Mussap M. Renal protection in diabetes: role of glycemic control. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2006; 17(4 Suppl 2):S86-9.
97. Hung CJ, Huang PC, Li YH, Lu SC, Ho LT, Chou HF. Taiwanese vegetarians have higher insulin sensitivity than omnivores. *Br J Nutr*. 2006; 95(1):129-35.
98. Kuo CS, Lai NS, Ho LT, Lin CL. Insulin sensitivity in Chinese ovo-lactovegetarians compared with omnivores. *Eur J Clin Nutr*. 2004; 58(2):312-6.
99. D'Amico G, Gentile MG. Influence of diet on lipid abnormalities in human renal disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1993; 22(1):151-7.
100. Hu FB. Plant-based foods and prevention of cardiovascular disease: an overview. *Am J Clin Nutr*. 2003; 78(3 Suppl):544S-51S.
101. Kim H, Caulfield LE, Garcia-Larsen V, Steffen LM, Coresh J, Rebholz CM. Plant-Based Diets Are Associated With a Lower Risk of Incident Cardiovascular Disease, Cardiovascular Disease Mortality, and All-Cause Mortality in a General Population of Middle-Aged Adults. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8(16):e012865.
102. Bellasi A, Di Micco L, Santoro D, Marzocco S, De Simone E, Cozzolino M, et al. Correction of metabolic acidosis improves insulin resistance in chronic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2016; 17(1):158.
103. Hajishafiee M, Saneei P, Benisi-Kohansal S, Esmailzadeh A. Cereal fibre intake and risk of mortality from all causes, CVD, cancer and inflammatory diseases: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Br J Nutr*. 2016; 116(2):343-52.
104. Veronese N, Solmi M, Caruso MG, Giannelli G, Osella AR, Evangelou E, et al. Dietary fiber and health outcomes: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Am J Clin Nutr*. 2018; 107(3):436-44.
105. Carlsen MH, Halvorsen, B.L., Holte, K. et al.,. The total antioxidant content of more than 3100 foods, beverages, spices, herbs and supplements used worldwide. *Nutr J* 9, 3 2010
106. Kim MK, Cho SW, Park YK. Long-term vegetarians have low oxidative stress, body fat, and cholesterol levels. *Nutr Res Pract*. 2012; 6(2):155-61.
107. Sumida K, Molnar MZ, Potukuchi PK, Thomas F, Lu JL, Matsushita K, et al. Constipation and Incident CKD. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2017; 28(4):1248-58.
108. Jiang S, Xie S, Lv D, Zhang Y, Deng J, Zeng L, et al. A reduction in the butyrate producing species *Roseburia* spp. and *Faecalibacterium prausnitzii* is associated with chronic kidney disease progression. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2016; 109(10):1389-96.

109. Wu M, Cai X, Lin J, Zhang X, Scott EM, Li X. Association between fibre intake and indoxyl sulphate/P-cresyl sulphate in patients with chronic kidney disease: Meta-analysis and systematic review of experimental studies. *Clin Nutr.* 2019; 38(5):2016-22.
110. Joshi S, Shah S, Kalantar-Zadeh K. Adequacy of Plant-Based Proteins in Chronic Kidney Disease. *J Ren Nutr.* 2019; 29(2):112-17.
111. Cupisti A, Gallieni M, Avesani CM, D'Alessandro C, Carrero JJ, Piccoli GB. Medical Nutritional Therapy for Patients with Chronic Kidney Disease not on Dialysis: The Low Protein Diet as a Medication. *J Clin Med.* 2020; 9(11)
112. Rossi M, Johnson DW, Xu H, Carrero JJ, Pascoe E, French C, et al. Dietary protein-fiber ratio associates with circulating levels of indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate in chronic kidney disease patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015; 25(9):860-65.
113. Marzocco S, Dal Piaz F, Di Micco L, Torraca S, Sirico ML, Tartaglia D, et al. Very low protein diet reduces indoxyl sulfate levels in chronic kidney disease. *Blood Purif.* 2013; 35(1-3):196-201.
114. Di Iorio BR, Marzocco S, Bellasi A, De Simone E, Dal Piaz F, Rocchetti MT, et al. Nutritional therapy reduces protein carbamylation through urea lowering in chronic kidney disease. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* 2018; 33(5):804-13.
115. Cupisti A, D'Alessandro C, Gesualdo L, Cosola C, Gallieni M, Egidi MF, et al. Non-Traditional Aspects of Renal Diets: Focus on Fiber, Alkali and Vitamin K1 Intake. *Nutrients.* 2017; 9(5)
116. Di Iorio BR, Rocchetti MT, De Angelis M, Cosola C, Marzocco S, Di Micco L, et al. Nutritional Therapy Modulates Intestinal Microbiota and Reduces Serum Levels of Total and Free Indoxyl Sulfate and P-Cresyl Sulfate in Chronic Kidney Disease (Medika Study). *J Clin Med.* 2019; 8(9)
117. Mocanu CA, Simionescu TP, Mocanu AE, Garneata L. Plant-Based versus Animal-Based Low Protein Diets in the Management of Chronic Kidney Disease. *Nutrients.* 2021; 13(11)
118. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, Patterson DJ, Seliger SL, Young B, et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN.* 2005; 16(2):520-8.
119. Moe SM, Zidehsarai MP, Chambers MA, Jackman LA, Radcliffe JS, Trevino LL, et al. Vegetarian compared with meat dietary protein source and phosphorus

homeostasis in chronic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2011; 6(2):257-64.

120. Gutierrez OM, Luzuriaga-McPherson A, Lin Y, Gilbert LC, Ha SW, Beck GR, Jr. Impact of Phosphorus-Based Food Additives on Bone and Mineral Metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100(11):4264-71.

121. Calvo MS, Moshfegh AJ, Tucker KL. Assessing the health impact of phosphorus in the food supply: issues and considerations. *Adv Nutr*. 2014; 5(1):104-13.

122. Karp HJ, Vaihia KP, Karkkainen MU, Niemisto MJ, Lamberg-Allardt CJ. Acute effects of different phosphorus sources on calcium and bone metabolism in young women: a whole-foods approach. *Calcif Tissue Int*. 2007; 80(4):251-8.

123. Kalantar-Zadeh K, Gutekunst L, Mehrotra R, Kovesdy CP, Bross R, Shinaberger CS, et al. Understanding sources of dietary phosphorus in the treatment of patients with chronic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2010; 5(3):519-30.

124. Kim H, Caulfield LE, Garcia-Larsen V, Steffen LM, Grams ME, Coresh J, et al. Plant-Based Diets and Incident CKD and Kidney Function. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2019; 14(5):682-91.

125. Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *The New England journal of medicine*. 2008; 359(6):584-92.

126. Azadbakht L, Esmailzadeh A. Soy-protein consumption and kidney-related biomarkers among type 2 diabetics: a crossover, randomized clinical trial. *J Ren Nutr*. 2009; 19(6):479-86.

127. Scialla JJ, Appel LJ, Wolf M, Yang W, Zhang X, Sozio SM, et al. Plant protein intake is associated with fibroblast growth factor 23 and serum bicarbonate levels in patients with chronic kidney disease: the Chronic Renal Insufficiency Cohort study. *J Ren Nutr*. 2012; 22(4):379-88 e1.

128. Moorthi RN, Armstrong CL, Janda K, Ponsler-Sipes K, Asplin JR, Moe SM. The effect of a diet containing 70% protein from plants on mineral metabolism and musculoskeletal health in chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2014; 40(6):582-91.

129. Gritter M, Vogt L, Yeung SMH, Wouda RD, Ramakers CRB, de Borst MH, et al. Rationale and Design of a Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial Assessing the Renoprotective Effects of Potassium Supplementation in Chronic Kidney Disease. *Nephron*. 2018; 140(1):48-57.

130. Noori N, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, Murali SB, Bross R, Nissenson AR, et al. Dietary potassium intake and mortality in long-term hemodialysis patients.

American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2010; 56(2):338-47.

131. St-Jules DE, Woolf K, Pompeii ML, Sevick MA. Exploring Problems in Following the Hemodialysis Diet and Their Relation to Energy and Nutrient Intakes: The BalanceWise Study. *J Ren Nutr.* 2016; 26(2):118-24.

132. Smyth A, Dunkler D, Gao P, Teo KK, Yusuf S, O'Donnell MJ, et al. The relationship between estimated sodium and potassium excretion and subsequent renal outcomes. *Kidney international.* 2014; 86(6):1205-12.

133. St-Jules DE, Goldfarb DS, Sevick MA. Nutrient Non-equivalence: Does Restricting High-Potassium Plant Foods Help to Prevent Hyperkalemia in Hemodialysis Patients? *J Ren Nutr.* 2016; 26(5):282-7.

134. Bernier-Jean A, Wong G, Saglimbene V, Ruospo M, Palmer SC, Natale P, et al. Dietary Potassium Intake and All-Cause Mortality in Adults Treated with Hemodialysis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN.* 2021

135. Palmer BF. Regulation of Potassium Homeostasis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN.* 2015; 10(6):1050-60.

136. Palmer SC, Hanson CS, Craig JC, Strippoli GF, Ruospo M, Campbell K, et al. Dietary and fluid restrictions in CKD: a thematic synthesis of patient views from qualitative studies. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation.* 2015; 65(4):559-73.

137. Carlisle EJ, Donnelly SM, Ethier JH, Quaggin SE, Kaiser UB, Vasuvattakul S, et al. Modulation of the secretion of potassium by accompanying anions in humans. *Kidney international.* 1991; 39(6):1206-12.

138. Cupisti A, Kovesdy CP, D'Alessandro C, Kalantar-Zadeh K. Dietary Approach to Recurrent or Chronic Hyperkalaemia in Patients with Decreased Kidney Function. *Nutrients.* 2018; 10(3)

139. Macfarlane GT, Macfarlane S. Bacteria, colonic fermentation, and gastrointestinal health. *J AOAC Int.* 2012; 95(1):50-60.

140. Naismith DJ, Braschi A. An investigation into the bioaccessibility of potassium in unprocessed fruits and vegetables. *Int J Food Sci Nutr.* 2008; 59(5):438-50.

141. Picard K. Potassium Additives and Bioavailability: Are We Missing Something in Hyperkalemia Management? *J Ren Nutr.* 2019; 29(4):350-53.

142. Einhorn LM, Zhan M, Hsu VD, Walker LD, Moen MF, Seliger SL, et al. The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. *Archives of internal medicine.* 2009; 169(12):1156-62.

143. Lin J, Hu FB, Curhan GC. Associations of diet with albuminuria and kidney function decline. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2010; 5(5):836-43.
144. Schaafsma G. The protein digestibility-corrected amino acid score. *J Nutr*. 2000; 130(7):1865S-7S.
145. Joint WHOFAOUNUEC. Protein and amino acid requirements in human nutrition. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2007(935):1-265, back cover.
146. Chan M, Kelly J, Tapsell L. Dietary Modeling of Foods for Advanced CKD Based on General Healthy Eating Guidelines: What Should Be on the Plate? *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2017; 69(3):436-50.
147. Millward DJ. Identifying recommended dietary allowances for protein and amino acids: a critique of the 2007 WHO/FAO/UNU report. *Br J Nutr*. 2012; 108 Suppl 2:S3-21.
148. Millward DJ. The nutritional value of plant-based diets in relation to human amino acid and protein requirements. *Proc Nutr Soc*. 1999; 58(2):249-60.
149. Young VR, Pellett PL. Plant proteins in relation to human protein and amino acid nutrition. *Am J Clin Nutr*. 1994; 59(5 Suppl):1203S-12S.
150. Craig WJ, Mangels AR, American Dietetic A. Position of the American Dietetic Association: vegetarian diets. *J Am Diet Assoc*. 2009; 109(7):1266-82.
151. Rosell M, Appleby P, Key T. Height, age at menarche, body weight and body mass index in life-long vegetarians. *Public Health Nutr*. 2005; 8(7):870-5.
152. Hoffman JR, Falvo MJ. Protein - Which is Best? *J Sports Sci Med*. 2004; 3(3):118-30.
153. Mitch WE, Remuzzi G. Diets for patients with chronic kidney disease, should we reconsider? *BMC Nephrol*. 2016; 17(1):80.
154. Wu TT, Chang CY, Hsu WM, Wang IK, Hsu CH, Cheng SH, et al. Nutritional status of vegetarians on maintenance haemodialysis. *Nephrology (Carlton)*. 2011; 16(6):582-7.
155. Piccoli GB, Vigotti FN, Leone F, Capizzi I, Daidola G, Cabiddu G, et al. Low-protein diets in CKD: how can we achieve them? A narrative, pragmatic review. *Clin Kidney J*. 2015; 8(1):61-70.
156. Soroka N, Silverberg DS, Greemland M, Birk Y, Blum M, Peer G, et al. Comparison of a vegetable-based (soya) and an animal-based low-protein diet in predialysis chronic renal failure patients. *Nephron*. 1998; 79(2):173-80.

157. Schmidt JA, Rinaldi S, Scalbert A, Ferrari P, Achaintre D, Gunter MJ, et al. Plasma concentrations and intakes of amino acids in male meat-eaters, fish-eaters, vegetarians and vegans: a cross-sectional analysis in the EPIC-Oxford cohort. *Eur J Clin Nutr.* 2016; 70(3):306-12.
158. Haddad EH, Berk LS, Kettering JD, Hubbard RW, Peters WR. Dietary intake and biochemical, hematologic, and immune status of vegans compared with nonvegetarians. *Am J Clin Nutr.* 1999; 70(3 Suppl):586S-93S.
159. Orlich MJ, Singh PN, Sabate J, Jaceldo-Siegl K, Fan J, Knutsen S, et al. Vegetarian dietary patterns and mortality in Adventist Health Study 2. *JAMA Intern Med.* 2013; 173(13):1230-8.
160. Bedford JL, Barr SI. Diets and selected lifestyle practices of self-defined adult vegetarians from a population-based sample suggest they are more 'health conscious'. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2005; 2(1):4.
161. Alewaeters K, Clarys P, Hebbelinck M, Deriemaeker P, Clarys JP. Cross-sectional analysis of BMI and some lifestyle variables in Flemish vegetarians compared with non-vegetarians. *Ergonomics.* 2005; 48(11-14):1433-44.
162. Gili RV, Leeson S, Montes-Chani EM, Xutuc D, Contreras-Guillen IA, Guerrero-Flores GN, et al. Healthy Vegan Lifestyle Habits among Argentinian Vegetarians and Non-Vegetarians. *Nutrients.* 2019; 11(1)
163. Burkert NT, Freidl W, Grossschadel F, Muckenhuber J, Stronegger WJ, Rasky E. Nutrition and health: different forms of diet and their relationship with various health parameters among Austrian adults. *Wien Klin Wochenschr.* 2014; 126(3-4):113-8.
164. Le LT, Sabate J. Beyond meatless, the health effects of vegan diets: findings from the Adventist cohorts. *Nutrients.* 2014; 6(6):2131-47.
165. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *The New England journal of medicine.* 1994; 330(13):877-84.
166. Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, Campbell KL, Carrero JJ, Chan W, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation.* 2020; 76(3 Suppl 1):S1-S107.

