



METABOLIC CARDIOVASCULAR DISEASE SURABAYA UPDATE (MECARSU)
 SURABAYA METABOLIC SYNDROME UPDATE (SUMETSU)
 SURABAYA DIABETES UPDATE (SDU)
 SURABAYA OBESITY UPDATE (SOBU)

SURABAYA DIABETES UPDATE

SURABAYA OBESITY UPDATE

CABANG SURABAYA CABANG SURABAYA

SYMPOSIUM

Proceeding

The 59th QUADRUPLE SYMPOSIUM

SURABAYA METABOLIC SYNDROME UPDATE – 12 (SUMETSU-12)

METABOLIC CARDIOVASCULAR DISEASE SURABAYA UPDATE – 12 (MECARSU-12)

SURABAYA OBESITY UPDATE – 9 (SOBU-9)

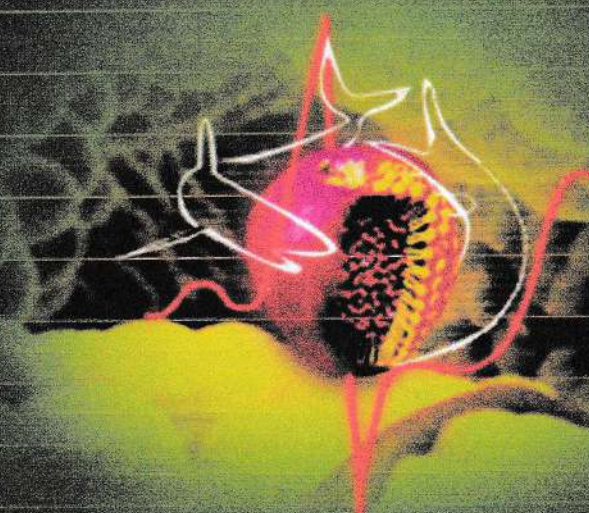
SURABAYA DIABETES UPDATE – 26 (SDU-26)

CARDIOMETABOLIC HEALTH TOWARD – 2020

CHALLENGES in PREVENTION and TREATMENT of

OBESITY, MetS, CMR, and the CMDs

Surabaya, J.W. Marriott Hotel
 29 – 30 August 2015



The Role of Ketoacids in Patients with Diabetic Nephropathy (focus: on patients DN with GFR < 40 ml/min)

Sony Wibisono M

Diabetes and Nutrition Centre Surabaya – Division of Endocrinology and Metabolic
Department of Internal Medicine - Faculty of Medical Airlangga University, Surabaya

Tanda pertama dari CKD adalah mikroalbuminuria yang dapat sudah dideteksi pada klirens kreatinin sekitar (100 ml/ min / 1.73m²), Sebaliknya, proteinuria akan terlihat pada tahap-tahap selanjutnya. Faktor meningkatkan progresif yang paling umum adalah hipertensi, diabetes, proteinuria, hiperparatiroidisme sekunder, dislipidemia, asidosis metabolik dan juga asupan makanan protein lama. Penanganan termasuk kontrol dan pengelolaan tekanan darah, hiperglikemia, proteinuria dan manajemen diet serta koreksi dari beberapa kelainan yang ada. Pada penderita gagal ginjal pra dialysis dianjurkan diet rendah protein, namun sering kali penderita sering kali kurang nafsu makannya sehingga penderita mengalami kurang gizi. Untuk itu modifikasi diet rendah protein dan terapi asam keto bisa menjadi pertimbangan untuk mencegah malnutrisi dan mencegah percepatan penurunan fungsi ginjal. Terapi asam keto amino pada diet rendah protein dengan suplementasi keto / asam amino penting untuk penderita dengan CKD.

Pendahuluan

Diagnosis dan pengobatan penyakit ginjal kronis (CKD) dini penyebab yang mendasari dan/atau penanganan pencegahan sekunder dini sangat penting. Langkah-langkah ini dapat menunda, atau mungkin menghentikan, perkembangan penyakit. Rujukan awal untuk nephrologist adalah hal yang sangat penting.

Perawatan medis penderita dengan CKD harus fokus pada hal berikut:

- = Menunda atau menghentikan perkembangan CKD.
- = Mendiagnosa dan mengobati manifestasi patologis CKD.
- = Perencanaan yang tepat waktu untuk terapi penggantian ginjal jangka panjang.

Terapi diet rendah Protein

Penanganan progresifitas gagal ginjal kronik meliputi mengontrol gula darah, tekanan darah dan mengontrol asupan protein dalam makanan. Terapi gizi bagi penderita diabetes secara tradisional berfokus pada kontrol glukosa darah. Namun, asupan protein memiliki dampak penting pada semua tahap CKD. Jika protein terbatas, asupan kalori yang memadai harus dapat mempertahankan dengan meningkatkan kalori dari karbohidrat dan/ atau lemak. Kebutuhan penderita pada pengelolaan gizi hiperglikemia, hipertensi, dan dislipidemia dapat membuat kesulitan dalam menentukan asupan protein yang dianjurkan. Selain itu, diet

untuk diabetes dan *Chronic Kidney Disease* (CKD) harus mempertimbangkan kualitatif, serta kuantitatif, aspek-aspek dari protein, karbohidrat, dan lemak. Untuk mengatasi rekomendasi diet untuk penderita diabetes dan CKD tahap 1 sampai 4, studi evaluasi intervensi diet protein dikurangi atau diubah dan nutrisi lainnya sangat perlu diberikan. Rekomendasi-rekomendasi diet untuk tahap CKD 5 dianjurkan oleh *Clinical Practice Guidelines Kidney Disease Outcome Quality Initiative* (CPGs KDOQI) pedoman Gizi pada Gagal Ginjal Kronik. Asupan protein 0,8 g / kg berat badan per hari, *Recommended Dietary Allowances* (RDA) untuk makronutrien ini, adalah hasil yang disepakati dalam studi diabetes dan CKD. Pengurangan albuminuria dan stabilisasi fungsi ginjal telah disetujui dengan asupan protein tingkat RDA. Survei gizi menunjukkan bahwa kebanyakan orang makan lebih dari RDA untuk protein. (Moderate)

Pembatasan protein pada awal penyakit ginjal kronis (CKD) sebagai terapi untuk menunda penurunan laju filtrasi glomerulus (GFR) masih kontroversial. Namun, pada penderita mendekati tahap CKD 5, terapi ini dianjurkan bagi orang dewasa (tetapi tidak bagi anak-anak) untuk menunda timbulnya gejala uremik. Penderita dengan CKD yang sudah cenderung untuk menjadi kurang gizi berisiko tinggi untuk gizi buruk dengan pembatasan protein terlalu agresif. Malnutrisi adalah prediktor mapan peningkatan morbiditas dan mortalitas pada populasi dengan stadium akhir penyakit ginjal (ESRD) dan harus dihindari jika mungkin.

Selain kontrol tekanan darah pada pasien DM tipe II nefropati, tingkat proteinuria, stadium gagal ginjal, albumin serum, dan kadar hemoglobin merupakan faktor risiko independen yang memprediksi hasil akhir gagal ginjal. Tingkat proteinuria terbukti menjadi faktor risiko terkuat dan paling konsisten untuk cedera ginjal progresif tingkat basal proteinuria dan juga terkait dengan hasil ginjal komposit atau ESRD serta kejadian kardiovaskular pada pasien DM. Dengan demikian, salah satu tujuan dari merawat pasien CKD harus memantau tingkat proteinuria dan menggunakan terapi untuk mengurangi proteinuria. Intervensi diet dalam bentuk diet rendah protein dan asam keto dapat menekan proteinuria tanpa mengganggu kontrol metabolik tipe II pasien diabetes. Setelah 6 bulan pada diet rendah protein- asam keto, albuminuria - menurun secara signifikan; yang observasi yang paling penting adalah bahwa diet rendah protein menurunkan albuminuria sebesar 17% dan dengan ACEI saja menurun albuminuria sebesar 19% tetapi menggabungkan ACEI dan diet rendah protein menurun albuminuria sebesar 63% (Mitch, 2005).

Pada studi mengurangi asupan protein pada pasien penyakit ginjal kronis, asupan protein standar (0,8g/Kg/hari) atau lebih besar versus moderat (0,6 g/Kg /hari) dan pembatasan protein berat (0,3 g/Kg /hari) tanpa suplementasi dengan asam amino esensial atau ketoacids. Hasil studi menunjukkan penurunan kematian sebesar 32% dibandingkan dengan asupan protein yang lebih tinggi atau terbatas (Fouque D, 2009).

Asam keto adalah asam amino analog bebas nitrogen, yang dapat diubah (ditransaminasi) dalam tubuh manusia di dalam asam amino sekitar 70%. Asam keto tidak hanya menggantikan masing-masing asam amino dan menjaga

keseimbangan nitrogen tetapi juga mempunyai yang kelebihan yang diinginkan:

1. Penghematan nitrogen karena transfer dari kelompok amino ke asam keto dikaitkan dengan penghambatan langsung ureagenesis. Penghambatan yang terkait dengan peningkatan aktivitas rantai cabang asam amino transferase mengakibatkan ketersediaan kurang dari asam keto bercabang untuk dekarboksilasi oksidatif.
2. Asam Keto memiliki kemampuan untuk merangsang sintesis protein dan menghambat degradasi protein. Oral leusin meningkatkan sintesis protein dalam hubungan dengan peningkatan fosforilasi dua protein (faktor inisiasi eukariotik eif4e binding protein (4E-BP) 1 dan protein ribosom S6 kinase S6K1) yang mengontrol sebagian langkah di inisiasi penerjemahan melibatkan pengikatan mrna untuk yang 40S ribosom subunit.
3. Pemberian asam keto dapat menyebabkan koreksi parsial profil asam amino pada penderita uremik juga koreksi asidosis metabolik karena berkurangnya asupan pencernaan asam amino yang mengandung sulfur. Selain itu, turunnya lipatan ekskresi protein urin karena pemberian amino/asam keto pada penderita dengan pembatasan jumlah protein yang bermanfaat untuk kenaikan serum albumin dan pemeliharaan berbagai indeks status gizi dalam kisaran normal. Dibandingkan dengan asam amino lainnya, asam keto tidak memiliki efek merangsang pada hyperfiltration ginjal. Setelah pemberian asam keto asam amino rantai cabang (BCAA) selama diet rendah protein, meningkatkan sekresi glukagon oleh pankreas dan glucagon menginduksi sekresi camp.
4. Gangguan ekskresi ion hydrogen menyebabkan Asidosis metabolik . Sebagian besar ion hydrogen berasal dari metabolisme asam amino yang mengandung sulfur. Asidosis ini memiliki beberapa efek merusak, yaitu pada metabolisme protein, toleransi glukosa dan metabolisme tulang . Dengan pengurangan ketat atau penekanan protein hewani rentan untuk memperbaiki metabolisme asidosis. Asidosis metabolik meningkatkan degradasi asam amino rantai cabang dan katabolisme protein, dan menekan sintesis albumin, kontrol gangguan ini sangat penting pada penderita dengan asupan protein berkurang.
5. Diet Protein rendah yang tidak mengandung proteins hewani mengurangi asupan fosfor, dan kalsium (garam kalsium dari analog keto) memiliki efek menguntungkan tambahan pada kalsium terganggu / metabolisme fosfat dan sekunder hiperparathyroidism.
6. Terapi Keto/ asam amino mampu meningkatkan sebagian besar gangguan dalam metabolisme karbohidrat pada uremia. Efek menguntungkan meliputi peningkatan sensitivitas insulin, penurunan kadar insulin sirkulasi dalam kaitannya dengan peningkatan tingkat klirens metabolik insulin, dan peningkatan hambataninsulin pada produksi glukosa endogen. Penurunan insulin resistensi, pengurangan hiperinsulinemia dan peningkatan laju produksi energi pada penderita pada keto / terapi asam amino membuat terapi sangat baik untuk pengobatan penderita uremik, terutama kelompok gagal ginjal kronis dengan obesitas dari pada non penderita diabetes tipe 2.

7. Terapi Keto/ asam amino memiliki efek menguntungkan pada koreksi gangguan lipid, terutama berkenaan dengan penurunan kadar trigliserida dan peningkatan kadar kolesterol HDL. Hasil ini penting karena aterosklerosis dipercepat sering terlihat di uremia.

Konsensus terapi Keto Asam pada gagal ginjal kronis

Pedoman internasional spesifik dan rekomendasi untuk keto/ asam amino menyertai diet rendah protein.

Diet yang ditentukan:

1. Asupan protein harian di diet rendah protein suplementasi dengan asam keto tidak boleh melebihi 0,6 g / kg bb / hari, asupan protein yang optimal adalah 0,3-0,4 g / kg bb / hari
2. Dosis yang dianjurkan keto / asam amino adalah 0,1 g / kg bb / hari
3. Asupan energi harian dari 35 kkal / kg bb / hari harus direkomendasikan
4. Diet rendah protein (0,6 g protein / kg bb / hari) indikator- kombatani di klirens kreatinin 50 ml/ menit /1,73 m², sebuah ketodiet di klirens kreatinin 20-25 ml /menit /1,73 m² (Namun, rekomendasi ini dapat di negara-negara dengan pedoman yang berbeda)
5. Dalam 3 bulan pertama setelah awal (sangat) diet rendah protein ditambah dengan keto / asam amino uji kontrol harus diajarkan bulanan, setelah interval antara pemeriksaan kontrol bisa 2-3 bulan.
6. Parameter berikut harus diukur saat kontrol dengan pemeriksaan: 24 jam urea nitrogen, berat badan, elektrolit, kalsium, fosfat, PTH, kreatinin serum, kreatinin, keseimbangan asam-basa, bikarbonat, jumlah darah, hemoglobin, glikemia, transferin (hanya di awal).
7. Suplemen Vitamins dan iron penting pada diet rendah protein.
8. Asupan fosfor harus 5-7 mg/kg BB /hari (500 untuk tidak lebih dari 800 mg/ hari)
9. Asupan garam harian harus di kisaran 100 mmol natrium klorida, terutama pada penderita dengan hipertensi atau tanda-tanda lain dari berlebihan volume ekstraseluler.

Beberapa kontra-indikasi pemakaian asam keto adalah asupan kalori yang tidak memadai, hipertensi berat sulit diterapi dan klirens kreatinin < 5 ml/menit/1,73 m².

Ringkasan

Penderita DM makin lama makin tinggi populasinya, seiring jumlah yang meningkat tersebut bila control gula darah tak terkontrol makin tinggi terkena komplikasi kronis seperti gagal ginjal kronis. Penanganan gagal ginjal kronis diabetes meliputi control tekanan darah, gula darah dan diet rendah protein (0,8/Kg berat badan). Dengan terapi diet rendah protei dikombinasi dengan asam keto analog dapat mengurangi laju menuju gagal ginjal tahap akhir.

Daftar Pustaka

1. Aparicio B (2005). Are supplemented low protein diets nutritional safe. *Am J Nephrol* 25 (suppl) :1-28.
2. Fouque D, Laville M (2009). Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults. The Cochrane Collaboration and published in The Cochrane Library 2009, Issue 3 didapat <http://www.thecochranelibrary.com>
3. Kanwar, Sun et al (2011). A Glimpse of Various Pathogenetic Mechanisms of Diabetic Nephropathy. *Annu Rev Pathol.* 2011;6:395–423. doi: 10.1146/annurev.pathol.4.110807.092150
4. Khan IA, Nasiruddin M, Haque SH, Khan RH (2014). Clinical evaluation of efficacy and safety of α -keto analogs of essential amino acids supplementation in patients of chronic kidney disease. *Int J Basic Clin Pharmacol.* 3(3): 484-489. doi: 10.5455/2319-2003.ijbcp20140614.
5. Kim (2014). Nutritional Intervention of Patient with Diabetic Nephropathy. *Clin Nutr Res* 3:64-68. Didapat di <http://dx.doi.org/10.7762/cnr.2014.3.1.64>
6. Levey (2012). Chronic Kidney Disease. *Lancet.* 14;379(9811):165-80. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60178-5. Epub 2011 Aug 15.
7. Martin (2005). Dietary protein intake and renal function . *Nutrition & Metabolism* 2:25.
8. National Kidney Foundation (2007). KDOQITM Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 49:S1-S180 (suppl 2)
9. National Kidney Foundation (2012). KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update. *Am J Kidney Dis.* 60(5):850-886.
10. William E (2005). Mitch Risk of Developing ESRD in Patients with Diabetic Nephropathy – Lessons from the USA. *Am J Nephrol* 25 (suppl) :1-28.(