

# **HET BELANG VAN HET EIWITGEHALTE IN HET NIERDIEET VAN HONDEN EN KATTEN**

Aantal woorden: 16953

**Saar Colenbrander**

Studentennummer: 01812011

Promotor: Prof. dr. Myriam Hesta

Promotor: Mw. Francis Pastoor

Onderdeel van de Masterproef voorgelegd voor het behalen van de graad master in de diergeneeskunde

Academiejaar: 2020-2021

*Universiteit Gent, haar werknemers of studenten bieden geen enkele garantie met betrekking tot de juistheid of volledigheid van de gegevens vervat in deze masterproef, noch dat de inhoud van deze masterproef geen inbreuk uitmaakt op of aanleiding kan geven tot inbreuken op de rechten van derden.*

*Universiteit Gent, haar werknemers of studenten aanvaarden geen aansprakelijkheid of verantwoordelijkheid voor enig gebruik dat door iemand anders wordt gemaakt van de inhoud van de masterproef, noch voor enig vertrouwen dat wordt gesteld in een advies of informatie vervat in de masterproef.*

## Voorwoord

Het schrijven van deze masterproef is een leerzame ervaring geweest. Ik heb veel geleerd over het eiwitgehalte in het nierdieet van honden en katten. Ik zou graag een aantal mensen bedanken die het mogelijk hebben gemaakt om mijn masterproef te schrijven.

Allereerst wil ik mijn promotoren prof. dr. Myriam Hesta en mw. Francis Pastoor bedanken voor de afgelopen periode. De communicatie verliep goed, ik kreeg altijd nuttige feedback en goede tips voor het schrijven van mijn masterproef.

Tot slot wil ik mijn vriend bedanken voor het nalezen van mijn masterproef.

## Inhoudsopgave

|         |                                                                            |    |
|---------|----------------------------------------------------------------------------|----|
| 1       | Lijst met afkortingen .....                                                | 5  |
| 2       | Samenvatting .....                                                         | 6  |
| 3       | Inleiding .....                                                            | 7  |
| 4       | Literatuurstudie .....                                                     | 9  |
| 4.1     | Introductie .....                                                          | 9  |
| 4.1.1   | Chronische nierziekte .....                                                | 9  |
| 4.1.1.1 | Definitie .....                                                            | 9  |
| 4.1.1.2 | Pathofysiologie .....                                                      | 9  |
| 4.1.1.3 | International Renal Interest Society (IRIS) .....                          | 10 |
| 4.1.2   | Nierdieet .....                                                            | 13 |
| 4.1.2.1 | Samenstelling .....                                                        | 13 |
| 4.2     | Eiwit .....                                                                | 15 |
| 4.2.1   | Functies .....                                                             | 15 |
| 4.2.1.1 | Bron van stikstof .....                                                    | 15 |
| 4.2.1.2 | Energiebron .....                                                          | 16 |
| 4.2.1.3 | Aminozuurbron .....                                                        | 16 |
| 4.2.2   | Eiwitmetabolisme .....                                                     | 17 |
| 4.2.2.1 | Normale eiwit-metabolisme en de rol van de nier .....                      | 17 |
| 4.2.2.2 | Invloed CKD op eiwitmetabolisme .....                                      | 18 |
| 4.2.3   | Eiwitbehoefte van de hond en kat .....                                     | 18 |
| 4.2.4   | Studies ter ondersteuning van een laag eiwitgehalte in het nierdieet ..... | 20 |
| 4.2.4.1 | Honden .....                                                               | 20 |
| 4.2.4.2 | Katten .....                                                               | 21 |
| 4.2.5   | Studies tegen een laag eiwitgehalte in het nierdieet .....                 | 21 |
| 4.2.5.1 | Honden .....                                                               | 22 |
| 4.2.5.2 | Katten .....                                                               | 23 |
| 4.3     | Fosfor .....                                                               | 31 |
| 4.3.1   | Bronnen van fosfor .....                                                   | 31 |
| 4.3.2   | Gevolgen van een te hoog fosfor .....                                      | 31 |
| 4.3.2.1 | Secundaire renale hyperparathyreoïdie .....                                | 32 |
| 4.3.2.2 | Mineralisatie van weefsels .....                                           | 33 |
| 4.3.2.3 | Renale osteodystrofie .....                                                | 34 |
| 4.3.2.4 | Hypovitaminose D .....                                                     | 34 |
| 4.3.3   | Fosfaatbinders .....                                                       | 34 |
| 5       | Discussie .....                                                            | 36 |
| 6       | Referentielijst .....                                                      | 39 |

## 1 Lijst met afkortingen

|        |                                                                |
|--------|----------------------------------------------------------------|
| CKD    | Chronic Kidney Disease (Chronische nierziekte)                 |
| FEDIAF | European Pet Food Industry Federation                          |
| GFR    | Glomerulaire Filtratie Ratio (Glomerulaire filtratie snelheid) |
| IRIS   | International Renal Interest Society                           |
| PTH    | Parathyreoïd hormoon                                           |
| SDMA   | Symmetrisch dimethylarginine                                   |

## 2 Samenvatting

Chronische nierziekte is een veel voorkomend probleem bij honden en katten. Al decennialang wordt een aangepast dieet aangeraden om deze ziekte te kunnen behandelen (dit aangepaste dieet wordt hierna het nierdieet genoemd). Dit nierdieet is onder andere verlaagd in het eiwitgehalte vergeleken met een onderhoudsdiët. Tegenwoordig stelt men zich de vraag of het nodig is om aan dieren met CKD een dieet met een verlaagd eiwitgehalte te geven of juist een dieet met een wat hoger eiwitgehalte. Onderzoek toont aan dat een verlaagd gehalte aan eiwit zal zorgen voor het uitstellen of zelfs voorkomen van het ontwikkelen van een uremische crisis. Toch zijn er ook studies die aantonen dat een normaal eiwitgehalte geen invloed heeft op de achteruitgang van de nierstructuur en -functie, en dat het zelfs voordelen heeft, zoals behoud van spiermassa en een lagere kans op anemie. Hierdoor wordt soms geconcludeerd dat het beter is om een voeding met een hoger eiwitgehalte te geven in plaats van een nierdieet. Naast het eiwitgehalte moet ook het fosforgehalte worden meegenomen, aangezien eiwit de grootste bron van fosfor is in de voeding. Met het verlagen van het eiwitgehalte in het nierdieet wordt ook het fosforgehalte verlaagd. Meerdere onderzoeken hebben aangetoond dat een verlaagd fosforgehalte in het dieet de progressie van de nierlaesies zal vertragen. Hiernaast heeft het verlagen van het fosforgehalte een invloed op de serum fosforconcentratie van het dier. Dit is belangrijk om onder controle te houden om gevolgen zoals secundaire hyperparathyreoïdie te voorkomen. Het is aangeraden om het geven van een nierdieet te verkiezen boven het geven van een onderhoudsdiët met fosfaatbinders aan dieren met CKD. Dit omwille van de vaak aangetoonde verlengde overlevingstijd bij dieren die een nierdieet krijgen. Er moet wel voor gezorgd worden dat de dieren genoeg eten van het nierdieet om te kunnen voorzien in hun dagelijkse energie- en nutriëntenbehoefte om zo het ontstaan van malnutritie te voorkomen.

### 3 Inleiding

Nierziekte is een veel voorkomend probleem bij de honden en katten. Chronische nierziekte (CKD) is de meest algemeen erkende vorm van nierziekte bij honden en katten volgens Polzin (2011). Het wordt gedefinieerd als structurele en/ of functionele afwijkingen van één of beide nieren die gedurende 3 maanden of langer continu aanwezig zijn. Om voor betere communicatie te zorgen tussen dierenartsen over de diagnose en het management van deze ziekte werd in 1988 de International Renal Interest Society (IRIS) opgericht (Elliot en White, 2019). Om nierziekte te behandelen wordt al decennialang gebruik gemaakt van onder andere een aangepast dieet (Allen et al., 2000; Elliot, 2006; Elliot, 2012). Volgens Elliot (2012) en IRIS (2019) is het doel van de dieettherapie afhankelijk van wanneer je start met het dieet. Maar het uiteindelijke echte doel van de dieettherapie is om de kwaliteit van leven van de patiënt te verbeteren (Elliot, 2012). Om dit doel te bereiken zijn er aanpassingen aan een commercieel dieet gemaakt om een goed nierdieet te vormen. In vergelijking met een commercieel dieet heeft een nierdieet een verlaagd eiwit-, fosfor- en natriumgehalte. Ook heeft een nierdieet een verhoogde voedingsbuffer capaciteit, oplosbare vezels, vitamine B-complexen, antioxidanten, kalium en omega-3-vetzuren (Allen et al., 2000; Elliot, 2012; Scherk en Laflamme, 2016). In deze masterproef wordt vooral de focus gelegd op het eiwitgehalte, met daaraan vasthangend het fosforgehalte, in een nierdieet.

Al tientallen jaren is het eiwitgehalte het onderwerp van discussie binnen de veterinaire voedingsleer (Laflamme, 2008), onder andere over het nierdieet (Larsen, 2016; Burkholder, 2016). Deze discussie betreft de honden en de katten, echter omdat de kat een strikte carnivoor is moet er extra aandacht worden besteed aan de eiwitbehoefte van deze diersoort (Delaney 2012). Eiwitten zijn een significante bron van stikstof- en niet-stikstofhoudende afvalproducten. Deze afvalproducten worden, samen met de afvalproducten van het katabolisme (Devaux et al., 1996), uitgescheiden via de nieren. Als een hond of kat chronische nierziekte heeft, kunnen de nieren deze afvalproducten minder goed uitgescheiden. Ook Polzin et al. (1984) schrijft dat door een relatief hoge eiwitinname er meer stikstof metabolieten gevormd worden, waardoor er azotemie en uremie kan ontstaan. De uremische crisis veroorzaakt doorgaans symptomen als anorexie, braken en lethargie. Deze bevindingen, die ook bij andere studies naar voren komen, leiden tot de conclusie dat een dieet laag in eiwit positieve effecten heeft op de klinische symptomen van honden met CKD (Polzin et al., 1983; Polzin et al., 1984; Finco et al., 1985; Polzin en Osborne, 1988; Leibetseder en Neufeld, 1991; Jacob et al., 2002). Elliott et al. (2000) concludeert ook, na een studie met 50 katten die spontane CKD hebben, dat het geven van een nierdieet ervoor zorgt dat de katten langer leven en lagere ureum concentraties hebben in hun bloed. Naast bovenstaande studies over de invloed van eiwitgehalte op de morbiditeit en mortaliteit is er ook onderzoek gedaan naar de invloed van eiwitten op de progressie van de nierziekte. Volgens de studies van Zoja et al. (1998) en Bertani en Remuzzi (1998) is een beperkte eiwitinname via de voeding bij ratten belangrijk om de progressie van de nierziekte te vertragen. Er is echter een studie uitgevoerd bij katten die aantoonde dat er weinig of geen verband is tussen de schade aan het nierweefsel en de hoeveelheid eiwitten opgenomen via hun voeding (Finco et al., 1998). Naast de voorgaande studie over het afwezig zijn van de correlatie tussen een hoog eiwitgehalte in voeding en de progressie van nierletsels, zijn er ook studies die suggereren dat er juist nadelen zitten aan een dieet met weinig eiwitten. Deze studies tonen dat er bij honden en katten problemen voor kunnen komen, zoals hypoalbuminemie, anemie, gewichtsverlies en spieraftbraak, wanneer zij een dieet met een laag eiwitgehalte voorgeschoteld krijgen (Polzin et al., 1989; Brown et al., 1998).

Naast het eiwitgehalte aan sich, is er nog een ander discussiepunt met betrekking tot het eiwitgehalte in een nierdieet. Omdat eiwitten de grootste bron van fosfor zijn die honden en katten via voeding binnenkrijgen (Boaz en Smetana, 1996; Noori et al., 2010; Moe et al., 2011), heeft het verlagen van het eiwitgehalte in het dieet een direct effect op het fosforgehalte. Het verlagen van het fosforgehalte is voornamelijk van belang bij dieren met CKD. Deze dieren hebben doorgaans problemen met het uitscheiden van fosfaat via de nieren waardoor er een groot risico bestaat op het ontwikkelen van hyperfosfatemie. Hierdoor kunnen secundaire hyperparathyreoïdie, mineralisatie van lichaamsweefsels, hypovitaminose D en nier osteodystrofie ontstaan (Tessitore et al., 1987; Elliot, 2012). In de studies van Elliot et al. (2000) en van Ross et al. (2006) hebben de katten die via een nierdieet beperkte fosfor via hun voeding binnenkrijgen, lagere fosfor- en parathyreoïd hormoon (PTH)-concentraties in hun serum dan de katten die normale onderhoudsvoeding krijgen zonder fosfaat

restrictie. Deze groep katten leeft eveneens langer in vergelijking met de katten zonder nierdieet (Elliot et al., 2000; Ross et al., 2006). Hiernaast tonen Lumlertgul et al. (1986) en Koizumi et al. (2002) aan dat de fosfor opgenomen via het dieet een grote rol speelt in de progressie van nierfalen. Deze laatste studies werden echter wel uitgevoerd bij ratten. Naast bovenstaande studies naar invloed van fosfaat op de nieren van katten, zijn er ook studies uitgevoerd naar deze invloed van fosfaat bij honden. Zo concluderen studies van Brown et al. (1991) en Finco et al. (1992) dat de progressie van de nierziekte en de overlevingstijd, gelinkt is aan het fosfaat- en PTH-gehalte in het serum van de honden met een gereduceerde niermassa. Op basis van de bevindingen van bovenstaande studies uitgevoerd bij honden en katten, kan geconcludeerd worden dat een beperking in fosfor opname bij dieren met CKD een grote invloed heeft op de progressie van de nierziekte en ook op de mortaliteit. Om het fosforgehalte in het bloed onder controle te houden wordt er ook gesproken over het gebruik van fosfaatbinders. Zo toont Elliot et al. (2000) aan dat niet enkel een verlaagd fosforgehalte in voeding van belang kan zijn, maar ook het eventuele gebruik van fosfaatbinders als de beperking van fosfor via de voeding niet meer genoeg is en er hyperfosfatemie optreedt. Naast het onderzoek naar het belang van fosforgehalte in het algemeen, is er ook onderzoek gedaan naar het verschil in absorbeerbaarheid van fosfor uit plantaardige eiwitbronnen vergeleken met de absorbeerbaarheid uit dierlijke eiwitbronnen. Hieruit is gebleken dat de fosfor uit de vegetarische eiwitbron minder goede biologische beschikbaarheid heeft in vergelijking met de fosfor uit de dierlijke eiwitbronnen (Moe et al., 2011). Ook is er een verschil in absorptie tussen fosfaten uit organische en anorganische bronnen (Noori et al., 2010).

Samenvattend zijn er studies die het belang van een laag eiwitgehalte in het nierdieet aantonen. Het advies van IRIS is dan ook om vanaf stage 2 te beginnen met een nierdieet; dit advies geldt voor honden en voor katten. Een voordeel van een verlaagd eiwitgehalte is ook meteen dat er minder fosfor in de voeding zit, en dat het fosforgehalte in het bloed goed onder controle gehouden kan worden (Polzin et al. 2016; IRIS 2019). Er zijn echter ook studies die aantonen dat een normaal eiwitgehalte geen invloed heeft op de achteruitgang van de nierstructuur en -functie, en dat het zelfs voordelen heeft, zoals behoud van spiermassa en een lagere kans op anemie (Polzin et al. 1989; Brown et al. 1998; Finco et al. 1998). De aanhangers van deze theorie gebruiken liever geen nierdieet maar een normaal onderhoudsdiët. Om het fosforgehalte in het bloed wel laag genoeg te houden wordt er dan gewerkt met fosfaatbinders tijdens de maaltijden (Elliot et al. 2000). In deze masterproef wordt geprobeerd deze tegenstrijdige uitkomsten van de studies duidelijk tegenover elkaar te zetten. Ook wordt het belang van fosfor meegenomen, aangezien dit gekoppeld is aan het eiwitgehalte en het een grote invloed heeft op de progressie van CKD en op de symptomen van de dieren.

## 4 Literatuurstudie

### 4.1 Introductie

#### 4.1.1 Chronische nierziekte

Chronische nierziekte is de meest voorkomende ziekte aan de nieren bij de honden en katten (Polzin 2005). De prevalentie van chronisch nierfalen bij katten in eerstelijns praktijken wordt in een grote studie in het Verenigd Koninkrijk (VK) geschat op 4 % (O'Neill et al., 2014). De prevalentie van chronische nierziekte bij honden in het VK is geschat op 0,37% (O'Neill et al., 2013). In een studie uitgevoerd in privépraktijken in de Verenigde Staten in 1995 worden 31.484 honden en 15.226 katten gescreend. Hierbij is de prevalentie van nierziekte 2,2% bij de katten en 0,8% bij de honden (Kirk et al., 2001). Deze studie toont ook aan dat de prevalentie van CKD toeneemt naarmate de leeftijd van de honden en katten toeneemt, zo is de gemiddelde leeftijd van de honden met CKD 10,2 jaar en van katten met CKD 13,2 jaar (Kirk et al., 2001).

##### 4.1.1.1 Definitie

Chronische nierziekte (CKD) wordt gedefinieerd als structurele en/ of functionele afwijkingen aan één of beide nieren die gedurende 3 maanden of langer continu aanwezig zijn (Polzin 2005; Polzin 2011). Het is een ziekteproces waarbij het verlies van functioneel nierparenchym langdurig, irreversibel en progressief is. De nieren hebben een grote functionele reserve wat ervoor zorgt dat de dieren lang kunnen overleven met alleen een kleine fractie van de initiële niermassa. In een later stadium van de ziekte zal de nierinsufficiëntie leiden tot uremie. Uremische toxines stapelen zich op in het lichaam waardoor meerdere orgaansystemen beschadigd zullen worden. Uiteindelijk zal dit leiden tot het overlijden van het dier (Polzin 2005; Elliot et al., 2017).

##### 4.1.1.2 Pathofysiologie

De etiologie van chronische nierziekte is multifactorieel. Verschillende verworven systemische aandoeningen zoals een infectie, inflammatie of een immuungemedieerde ziekte kunnen een ontsteking van het interstitium of van de glomeruli veroorzaken waardoor chronische nierziekte kan ontstaan. Bij honden komt voornamelijk glomerulonefritis voor secundair aan een systemische infectieuze, inflammatoire of neoplastische ziekte. Bij katten wordt CKD veelal veroorzaakt secundair aan neoplasie, zoals lymfoom (Forrester et al., 2010). Naast secundair aan bovengenoemde ziekteprocessen kan CKD ook congenitaal of erfelijk zijn, of ontstaan als gevolg van toediening van nefrotoxische producten (Polzin 2005; Elliot et al., 2017).

##### - Etiopathogenese

CKD is typisch gekarakteriseerd door een permanente reductie in het aantal functionerende nefronen. Als dit gebeurt zijn er compenserende en adaptieve veranderingen om de nierfunctie te ondersteunen. De primaire functie van de nieren is het behouden van de water - en elektrolytenbalans. Aangezien bij CKD de glomerulaire filtratie snelheid (GFR) vermindert omdat er nefronen zijn aangetast, maar de behoefte aan uitscheiding van water en elektrolyten hetzelfde blijft, moet de nier aanpassingen ondergaan om aan deze behoefte te voldoen. In het begin kan een normale water- en elektrolytenbalans worden gehandhaafd door reductie van de tubulaire reabsorptie, hypertrofie van de resterende nefronen en hyperfiltratie om zo de totale GFR te behouden. Initieel zullen deze aanpassingen helpen om de homeostase in stand te houden, uiteindelijk zullen deze compensatiemechanismen falen en zelfs bijdragen tot de progressie van de nierbeschadiging door de intraglomerulaire hemodynamische aanpassingen. Er zullen namelijk plasma eiwitten door het glomerulaire mesangium komen die de celproliferatie en matrix productie stimuleren wat zal leiden tot glomerulosclerose. Ook zal de selectiviteit van de filtratie door de glomerulus verminderen waardoor proteïnurie kan ontstaan. Dit zal ook bijdragen aan de progressieve schade aan de nieren. Hierdoor zal de GFR blijven afnemen en is het eindstadium van de ziekte bereikt. Om dit te vertragen kan de inname van elektrolyten beïnvloed worden via het dieet zodat de balans beter en langer behouden kan worden (Polzin 2005; Forrester et al., 2010).

Een andere functie van de nieren is het uitscheiden van afvalstoffen zoals ureum en creatinine, dit gebeurt niet actief zoals bij water en elektrolyten, maar gebeurt passief. Dit betekent dat als de GFR afneemt, het gehalte van deze afvalstoffen in het bloed zal toenemen, hierdoor ontstaat er uiteindelijk azotemie. Azotemie wordt gedefinieerd als een toename van ureum of een ander niet eiwit stikstof

product in het bloed (Polzin et al., 2005). Dit gebeurt wel pas als 75% van de functionele nefronen verloren zijn. Naast azotemie door een renale oorzaak kan dit ook het gevolg zijn van prerenale of postrenale aandoeningen. Het verschil kan gemaakt worden door het soortelijk gewicht van de urine te bepalen. Als dit <1,030 voor honden of <1,040 voor katten is dit typisch voor een verminderd concentratievermogen van de nieren, wat dus wijst op een renale oorzaak van de azotemie zoals bijvoorbeeld CKD. Als de functie van beide nieren is gedaald kan uremie optreden. Uremie zal zorgen voor het ontstaan van klinische symptomen (Polzin 2005; Forrester et al., 2010).

Als laatste zijn de nieren ook verantwoordelijk voor de productie van verschillende hormonen waaronder erythropoëetine, calcitriol en renine. Calcitriol is belangrijk voor het calciummetabolisme en voor het skelet. Bij een tekort aan calcitriol kan renale secundaire hyperparathyreoïdie en renale osteodystrofie ontstaan. Erythropoëetine is belangrijk voor de aanmaak van rode bloedcellen (Polzin 2005; Forrester et al., 2010).

#### - Progressie

Zoals al eerder genoemd zullen glomerulaire hypertrofie en intraglomerulaire hypertensie op lange termijn zorgen voor meer celbeschadiging en nierletsels waarbij er nog meer nefronen worden beschadigd waardoor er steeds minder functionele nefronen overblijven om de functies van de nieren uit te voeren en de GFR te behouden (Polzin 2005). Deze compensatiemechanismen leiden vaak tot het progressieve verlies van de resterende nierfunctie. Dit is een proces dat maanden tot jaren duurt.

Toch is er wat controverse over de progressie van de nierziekte. Veel van de onderzoeken over de pathogenese van CKD komen uit studies waarin de nierziekte wordt geïnduceerd door de ablatie van niermassa. Studies van Lumlertgul et al. (1985), Finco et al. (1998), en Koizumi et al. (2005), waarbij de nierziekte wordt geïnduceerd door ablatie van de niermassa bij ratten, stellen dat de ziekte een progressief verloop heeft. Deze studies concluderen dat door deze ablatie er progressieve azotemie, milde proteïnurie en hypertensie ontwikkeld wordt. Bij ratten leidt deze ablatie tot progressie van de nierziekte en dus het bereiken van een eindstadium na het verlies van 75% van de functionele niermassa. In het in eerste instantie gezonde nierweefsel hebben zich dan tubulo-interstitiële laesies ontwikkeld en glomerulosclerose. Dit toont aan dat zelfs in afwezigheid van een actieve nierziekte het proces van het achteruitgaan van functionele niermassa progressief verloopt (Lumlertgul et al., 1985; Finco et al., 1998; Koizumi et al., 2005). Bij de onderzoeken over de progressie bij honden en katten zijn er verschillende resultaten. De wegname van  $\frac{7}{8}$  van de nieren resulteert niet in een progressieve afname van de GFR bij de honden en katten (Finco et al., 1995; Finco et al., 1998). Anderzijds wordt in andere experimentele studies van Brown et al. (1991) en Finco et al. (1992) waarbij de niermassa van honden met 15/16 wordt verminderd, geconcludeerd dat de GFR wel progressief afneemt. Dit verschil in resultaten zou kunnen komen doordat de omvang van de geïnduceerde beschadiging onvoldoende is om de glomerulaire hypertensie of renale autoregulatie te veranderen (Forrester et al., 2010).

Ook volgens Jacob et al. (2002), en Ross et al. (2006), is CKD een progressieve ziekte. In deze studies wordt geconcludeerd dat als een kritieke massa nefronen niet meer functioneert, ofwel als gevolg van een nierablatie of door een natuurlijke oorzaak, de ziekte wordt gekenmerkt door verschillende pathofysiologische aanpassingen. Door deze aanpassingen zal de nierfunctie progressief verslechteren, daarom wordt de ziekte gezien als een progressieve aandoening (Jacob et al., 2002; Ross et al., 2006).

#### 4.1.1.3 *International Renal Interest Society (IRIS)*

In het verleden zijn er meerdere termen gebruikt om de ernst van afwijking van de nierfunctie te benoemen, zoals nierinsufficiëntie, nierfalen en uremie. Omdat er nooit een uniforme overeenstemming is geweest over deze specifieke definities is er in 1988 de International Renal Interest Society (IRIS) opgericht (Forrester et al., 2010). IRIS heeft een stageringssysteem opgesteld om duidelijke communicatie te voorzien tussen de dierenartsen onderling (Elliot en White 2019).

Om patiënten in te delen in een IRIS stage moet als eerste de CKD bevestigd zijn en moet de azotemie, indien aanwezig, van renale oorsprong zijn (Forrester et al., 2010). De staging gebeurt op basis van het niveau van de nierfunctie, hiervoor wordt de GFR gebruikt als beste maatstaf. De inschatting van de GFR is gebaseerd op het serumcreatinine of serum SDMA in een nuchtere, goed gehydrateerde patiënt (Figuur 1) (Polzin 2005). Om een zo betrouwbaar mogelijke waarde te krijgen, wordt de serum

creatinine of serum SDMA-waarde het best beoordeeld op minstens twee verschillende tijdstippen. Het is belangrijk om de klinische status van het dier mee te nemen omdat de serum creatinine waarde beïnvloed kan worden door een voorbijgaande pre- of post-renale aandoening. Vooral bij katten kan een verminderde spiermassa resulteren in een verlaging van de serum creatinine concentratie waardoor de GFR verkeerd wordt ingeschat. Dit zorgt ervoor dat de kat ingedeeld wordt in een verkeerde IRIS stage. Het is van belang dat de patiënt klinisch stabiel is om deze te kunnen indelen in een IRIS stage (Polzin 2005; Forrester et al., 2010).

Als de GFR verminderd is zal de patiënt in stage 2 tot 4 zitten. Honden en katten in stage 1 hebben nog geen azotemie aangezien bij deze dieren het vermogen om urine te concentreren en om ureum en creatinine uit te scheiden nog aanwezig is. (Polzin 2005, Forrester et al., 2010).

Na het bepalen van de stage van het dier, wordt de sub-stagering bepaald op basis van proteïnurie en de bloeddruk. Het opvolgen van de bloeddruk bij dieren met nierziekte is van belang. Honden en katten met CKD die een indirecte systolische bloeddruk hebben van minder dan 150 mmHg lopen het minste risico op beschadigingen (Forrester et al., 2010). In gezonde nieren wordt de perfusie en de bloeddruk constant gehouden door de autoregulatie van de nieren. Deze autoregulatie zorgt ervoor dat de drukveranderingen op de renale bloedstroom beperkt blijven om zo de GFR constant te houden. Bij de dieren waarbij de normaal functionerende niermassa is afgenomen, treedt een verminderde autoregulatie op. Hierdoor kunnen de nieren, als de honden of katten systemische hypertensie hebben, deze drukverandering niet opvangen waardoor er glomerulaire hypertensie zal ontstaan. Dit zal leiden tot nierbeschadigingen en tot een progressieve achteruitgang van de nierfunctie (Polzin 2005). In de studie van Brown et al. (2007) wordt aangetoond dat 9 tot 93% van de honden met CKD ook hypertensie hebben, bij katten is dit 19 tot 65%. Volgens de studie van Jacob et al. (2003), hebben honden met CKD en een verhoogde bloeddruk een verhoogd risico op het ontwikkelen van een uremische crisis en op een vroeg overlijden. Het is daarom erg belangrijk om de bloeddruk van de patiënten op te volgen om op tijd een therapie op te kunnen starten indien nodig. Er wordt een antihypertensieve therapie aanbevolen om de systolische bloeddruk <160 mmHg te houden bij honden en katten met CKD (IRIS 2019).

Niet alleen het opvolgen van de bloeddruk is van belang maar algemeen moeten de patiënt goed opgevolgd worden, op basis van de bevindingen kan dan de stage waarin het dier zich op dat moment bevindt worden ingeschat en zo ook de behandeling worden aangepast indien nodig (Polzin 2005, IRIS 2019). De aangeraden behandelingen verschillen naargelang de stage van het dier (Figuur 2).

|                                       |      |  |  |  |  |
|---------------------------------------|------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
|                                       |      | Stage 1                                                                           | Stage 2                                                                           | Stage 3                                                                            | Stage 4                                                                             |
|                                       |      | Geen azotemie (normaal creatinine)                                                | Milde azotemie (normaal of mild verhoogde creatinine)                             | Matige azotemie                                                                    | Erge azotemie                                                                       |
| Creatinine in mg/dL                   |      | Minder dan 1,4<br>(125 µmol/L)                                                    | 1,4-2,8<br>(125-250 µmol/L)                                                       | 2,9-5,0<br>(251-440 µmol/L)                                                        | Meer dan 5,0<br>(440 µmol/L)                                                        |
| Stage gebaseerd op stabiel creatinine | Hond |                                                                                   |                                                                                   |                                                                                    |                                                                                     |
|                                       | Kat  | Minder dan 1,6<br>(140 µmol/L)                                                    | 1,6-2,8<br>(140-250 µmol/L)                                                       | 2,9-5,0<br>(251-440 µmol/L)                                                        | Meer dan 5,0<br>(440 µmol/L)                                                        |
| SDMA in µg/dL                         |      | Minder dan 18                                                                     | 18-35                                                                             | 36-54                                                                              | Meer dan 54                                                                         |
| Stage gebaseerd op stabiel creatinine | Hond |                                                                                   |                                                                                   |                                                                                    |                                                                                     |
|                                       | Kat  | Minder dan 18                                                                     | 18-25                                                                             | 26-38                                                                              | Meer dan 38                                                                         |
| UPC ratio                             |      | Geen proteinurie <0,2    Borderline proteinurie 0,2-0,5    Proteinurie >0,5       |                                                                                   |                                                                                    |                                                                                     |
| Substage gebaseerd op proteinurie     | Hond |                                                                                   |                                                                                   |                                                                                    |                                                                                     |
|                                       | Kat  | Geen proteinurie <0,2    Borderline proteinurie 0,2-0,4    Proteinurie >0,4       |                                                                                   |                                                                                    |                                                                                     |
| Systolische bloeddruk in mmHg         |      | Normotensie <140    Prehypertensie 140-159    Erge hypertensie ≥180               |                                                                                   |                                                                                    |                                                                                     |
| Substage gebaseerd op bloeddruk       |      |                                                                                   |                                                                                   |                                                                                    |                                                                                     |

**Opgelet:** In het geval van stage discrepantie tussen creatinine en SDMA, bekijk de spierrmassa en hertest beide in 2-4 weken. Als de discrepantie blijft stageer de patiënt in de hoogste stage.

Figuur 1. IRIS staging naar: IRIS (2019)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Stage 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Stage 2                                                                                                                                                                                | Stage 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Stage 4                                                                                                                                                                                                                                                |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Voorzichtig gebruik van nefrotoxische medicatie</li> <li>Corrigeer prerenale en postrenale abnormaliteiten</li> <li>Zorg altijd voor aanwezigheid van vers water</li> <li>Monitor de creatinine en de SDMA</li> <li>Behandel onderliggende ziekten en/of complicaties</li> <li>Behandel hypertensie als de systolische bloeddruk &gt;160 mmHg is</li> <li>Behandel persisterende proteïnurie met een therapeutisch nierdieet en medicatie (UPC &gt;0,5 in honden ; UPC &gt;0,4 in katten)</li> <li>Serum fosforconcentratie &lt;4,6 mg/dL houden (&lt;1,5 mmol/L)</li> <li>Als het nodig is gebruik een therapeutisch nierdieet en fosfaatbinders</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Zelfde aanbevelingen als voor Stage 1</li> <li>Overschakelen op een therapeutisch nierdieet</li> <li>Behandel hypokaliëmie in katten</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Zelfde aanbevelingen als voor Stage 2</li> <li>Serum fosforconcentratie &lt;5,0 mg/dL houden (&lt;1,6 mmol/L)</li> <li>Behandel eventueel aanwezige metabole acidose en/of anemie</li> <li>Behandel braken, afwezigheid van eetlust en misselijkheid</li> <li>Om hydratatie te behouden is verhoogde enterale of subcutane vloeistoftherapie nodig</li> <li>Overweeg calcitriol therapie voor honden</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Zelfde aanbevelingen als voor Stage 3</li> <li>Serum fosforconcentratie &lt;6,0 mg/dL houden (&lt;1,9 mmol/L)</li> <li>Overweeg een voedingssonde voor nutritionele ondersteuning en voor hydratatie</li> </ul> |

Figuur 2. Aanbevolen behandeling naar: IRIS (2019)

Specifiek ingaande op het nierdieet, is het doel van de dieettherapie als onderdeel van de totale behandeling volgens Elliot (2012) en International Renal Interest Society (2019) afhankelijk van in welke stage er wordt gestart met het dieet. Volgens figuur 2 wordt geadviseerd door IRIS (2019) om met een aangepast dieet te starten als het dier in stage 2 zit, waarbij het serum creatinine van de patiënt tussen de 1,4 - 2,8 mg/dL is. Specifieker wordt er door Jacob et al. (2002) en Ross et al. (2006) aangeraden om met het nierdieet te beginnen als het serum creatinine gelijk aan of hoger dan 2.0 mg/dL is. Dit zal zorgen voor een langere overlevingstijd dan wanneer er pas later wordt begonnen met een nierdieet. Dit is zowel voor honden als voor katten onderzocht. Het doel van het dieet als er wordt gestart in stage 2 of vroege stage 3 is dan ook om de progressie van de ziekte te vertragen. Als het nierdieet wordt geïntroduceerd in de late fase van stage 3 of in stage 4 is de doelstelling vooral om de klinische symptomen van uremie te verminderen of te voorkomen (Elliot 2012; IRIS 2019).

#### 4.1.2 Nierdieet

Voor deze veel voorkomende ziekte bij honden en katten bestaat er geen enkele behandeling die de onomkeerbare nierlaesies kan corrigeren (Polzin et al., 2005). Om de klinische en biochemische gevolgen van een verminderde nierfunctie op te vangen, en de progressie van de nierziekte te vertragen is er een speciaal dieet ontwikkeld, het nierdieet. Deze dieettherapie is al tientallen jaren een essentieel onderdeel bij de behandeling van CKD bij honden en katten. Er is duidelijk bewijs dat wanneer er klinische tekenen zijn van CKD dit dieet helpt om deze te verbeteren of om onder controle te houden. Alleen als deze tekenen nog niet zichtbaar zijn, zijn de voordelen van het nierdieet nog niet goed gekend (Allen et al., 2000; Jacob et al., 2002; Polzin et al., 2005; Elliot, 2006; Ross et al., 2006; Elliot, 2012).

Volgens Elliot (2012) en IRIS (2019) is het doel van de dieettherapie afhankelijk van de fase waarin gestart wordt met het dieet. Het uiteindelijke echte doel van de dieettherapie is om de kwaliteit van leven van de patiënt te verbeteren (Elliot, 2012). Het verbeteren van de kwaliteit van leven houdt in (1) dat er wordt voldaan aan de energie- en nutriëntenbehoefte van de patiënt, (2) dat klinische symptomen en gevolgen van uremie worden voorkomen of worden verlicht, (3) dat een verstoring in vocht-, elektrolyt-, vitamine-, mineraal- en zuur-base-balans wordt geminimaliseerd, en (4) dat de progressie van het nierfalen wordt vertraagd. (Brown et al., 1998; Elliot, 2006; Forrester et al., 2010). Om bovenstaande doelen te bereiken zijn er aanpassingen aan een standaard voeding gemaakt om een goed nierdieet te vormen.

##### 4.1.2.1 Samenstelling

In het verleden lag de nadruk van de dieettherapie vooral op het verminderen van het eiwitgehalte, nu wordt erkend dat andere dieetaanpassingen waarschijnlijk even belangrijk of zelfs belangrijker zijn bij de behandeling van honden en katten met CKD (Polzin et al., 2005; Delaney et al., 2012). Het vervangen van een onderhoudsvoeding door een voeding lager in eiwitgehalte is geen goed alternatief, er moet echt gekozen worden voor een dieet speciaal samengesteld voor honden en katten met CKD (Polzin 2005). Deze niervoeding verschilt ten opzichte van een typisch onderhoudsdiët in volgende zaken:

- Een verminderd eiwitgehalte  
Normaal gesproken worden stikstofhoudende afvalproducten van het eiwitkatabolisme door de nieren uitgescheiden. Bij dieren met CKD is het vermogen om deze afvalproducten uit te scheiden afgenomen, waardoor er een accumulatie van deze producten ontstaat in het lichaam. Algemeen wordt aangenomen dat stikstofhoudende afvalproducten van het eiwitkatabolisme bijdragen aan de klinische tekenen van uremie. Om te zorgen dat er geen accumulatie van deze afvalproducten ontstaat, is het belangrijk om het eiwitgehalte in deze diëten te verlagen om zo de stikstofbalans van de dieren met CKD onder controle te houden (Polzin et al., 2005; Elliot 2006; Forrester et al., 2010; Delaney et al., 2012).
- Een verminderd fosforgehalte  
Nierdiëten zijn beperkt in fosforgehalte om fosfaatretentie en hyperfosfatemie te voorkomen. Hyperfosfatemie ontstaat secundair aan de verminderde glomerulaire filtratie van fosfor omdat de regulerende werking van de nier is verstoord door de CKD (Barber et al., 1999; Polzin et al., 2005; Delaney et al., 2012). Door fosfaatretentie en hyperfosfatemie kunnen renale secundaire hyperparathyreoïdie, renale osteodystrofie, mineralisatie van de nieren en relatieve of absolute deficiënte van 1,25-dihydroxyvitamine D ontstaan. Ook zal fosfaat zorgen voor een progressie

van de nierziekte (Lumlertgul et al., 1986; Brown et al., 1991; Barber et al., 1999; Koizumi et al., 2002; Polzin et al., 2005; Delaney et al., 2012).

- Een verminderd natriumgehalte

Natriumbepanking is aanbevolen voor patiënten met CKD. Dit wordt aangeraden voor deze patiënten omdat de overgebleven nefronen minder natrium zouden uitscheiden. Hierdoor ontstaat natriumretentie in het lichaam. Dit draagt bij aan het ontwikkelen van onder andere oedeem of hypertensie (Forrester et al., 2010). Hypertensie zou een van de factoren zijn die de progressie van CKD zou bevorderen. Het gehalte aan natrium mag echter ook niet te laag zijn om het ontwikkelen van een negatieve natriumbalans te voorkomen waardoor het extracellulaire vloeistofgehalte te laag wordt en het plasmavolume en glomerulaire filtratie snelheid (GFR) afnemen (Forrester et al., 2010). Toch is er momenteel geen bewijs dat deze verlaging van natrium in het dieet de bloeddruk zou verlagen bij honden of katten met CKD (Delaney et al., 2012).

- Een verhoogde calorische dichtheid

Het is cruciaal bij de behandeling van CKD om te zorgen dat de honden en katten voldoende energie binnenkrijgen via de voeding. Het gevolg van onvoldoende energie opname is dat het lichaam de endogene eiwitten gaat kataboliseren. Dit zal de azotemie verergeren (Delaney et al., 2012). Omdat het dieet voor dieren met CKD laag in eiwit moet zijn, vormen koolhydraten en vet de bronnen van energie. Vet levert ongeveer twee keer zoveel energie per gram op vergeleken met koolhydraten, daarom wordt het vetgehalte verhoogd om zo een goede energiedichtheid van het dieet te creëren. Door een hoge energiedichtheid zullen die dieren al voldoen aan de dagelijkse energiebehoefte bij de opname van een kleine hoeveelheid voedsel. Ook zal hierdoor de maaguitzetting geminimaliseerd worden waardoor de kans op misselijkheid en braken verkleind wordt (Delaney et al., 2012).

- Een verhoogd gehalte in oplosbare vezels

Oplosbare vezels kunnen meerdere gunstige effecten hebben op de gastro-intestinale gezondheid van de honden en katten. Zo ondersteunen vezels de microflora en stimuleren ze de gastro-intestinale motiliteit (Forrester et al., 2010; Delaney et al., 2012). De hypothese is dat door het dieet aan te vullen met fermenteerbare vezels, dit zal zorgen voor de groei van gastro-intestinale bacteriën in het colon. Om te groeien hebben deze bacteriën naast de koolhydraten ook stikstof nodig. Als bron van stikstof gebruiken de bacteriën onder andere onverteerde eiwitten, endogene eiwitten afkomstig van pancreas of intestinale excreties, afgestorven intestinale mucosa cellen of ureum wat samen met water vanuit de bloedbaan naar het darmlumen diffundeert. Als de groei van de gastro-intestinale bacteriën wordt gestimuleerd met een dieet met een hoog gehalte aan fermenteerbare vezels, is het ureum uit het bloed zelfs de grootste bron van stikstof die wordt gebruikt door deze bacteriën. Via deze manier helpen fermenteerbare vezels mee aan het verlagen van stikstof in het bloed (Younes et al., 1995; Younes et al., 1999; Delaney et al., 2012). In de studie van Younes et al. (1995), is dit onderzocht geweest voor ratten, hieruit bleek dat de fecale stikstofuitscheiding ook echt verhoogd was bij het voeren van een verhoogd gehalte oplosbare vezels, waardoor er minder stikstof met de urine moet worden uitgescheiden. Deze hypothese is echter nooit onderzocht of gepubliceerd geweest voor honden en katten. Ook is de klinische relevantie om het ureum in het bloed te verlagen nog niet duidelijk, aangezien ureum een marker is voor het stikstofgehalte via het serum ureum stikstof (BUN) en op zichzelf niet een uremische toxine is (Forrester et al., 2010; Delaney et al., 2012).

Naast bovengenoemde reden om fermenteerbare vezels toe te voegen in het dieet is er nog een andere reden om dit te doen. Bij de microbiële vezel fermentatie worden onder andere korteketenvezuren (vooral azijnzuur, propionzuur en boterzuur) en organische zuren zoals melkzuur geproduceerd. Vooral azijnzuur en melkzuur zorgen voor het ontstaan van een zuur milieu in het colon. Door deze pH-daling zal ammoniak ( $\text{NH}_3$ ) binden met  $\text{H}^+$  waardoor er ammonium ( $\text{NH}_4^+$ ) gevormd wordt. Ammonium is, in tegenstelling tot ammoniak, wateroplosbaar wat ervoor zorgt dat ammonium met de feces uitgescheiden kan worden. Zo

wordt er minder ammoniak opgenomen in de bloedbaan waardoor er minder ureum gevormd wordt (Younes et al., 1999; Hesta et al., 2001).

- Een neutraal effect op zuur-base-balans

De nieren zijn essentieel voor de regulatie van de zuur-base balans. Als de nierfunctie afneemt, neemt het vermogen af om waterstofionen uit te scheiden en bicarbonaationen opnieuw te absorberen. Zo kan een metabole acidose ontstaan. Als dit gebeurt neemt het katabolisme toe en worden er onder andere meer skeletspier afgebroken waardoor de azotemie verergerd wordt (Forrester et al., 2010; Delaney et al., 2012). Om deze reden wordt het geadviseerd om bicarbonaat te supplementeren. De hoeveelheid moet voor elke patiënt individueel bepaald worden. Deze alkaliserende therapie zal de klinische symptomen zoals anorexie, lethargie, misselijkheid, braken en spierzwakte verbeteren naast het beperken van het katabole effect op de skeletspier eiwitten (Delaney et al., 2012).

- Supplementeren van omega-3-meervoudig onverzadigde vetzuren (PUFA)

Omega-3 meervoudige onverzadigde vetzuren eicosapentaeenzuur (EPA) en docosahexaeenzuur (DHA) concurreren met arachidonzuur (AA) om de productie van bepaalde pro inflammatoire eicosanoiden te verminderen. De studie van Brown et al. (1998) bij honden met geïnduceerde nierziekte wordt de invloed van visolie, wat rijk is aan omega-3 meervoudig onverzadigde vetzuren EPA en DHA, vergeleken met de invloed van saffloerolie, rijk aan omega-6 meervoudig onverzadigde vetzuren, en rundertalk, rijk aan verzadigde vetzuren. Deze studie toont aan dat het supplementeren van visolie beschermend werkt voor de nieren. Visolie verlaagt de glomerulaire capillaire druk, verminderd de proteïnurie en zorgt ervoor dat de afname van de glomerulaire filtratiesnelheid vertraagd wordt (Brown et al., 1998). Ook in een retrospectieve studie van katten met chronische nierziekte wordt geconcludeerd dat de overlevingstijd langer is voor katten die een dieet krijgen met hoge concentraties EPA (Plantinga et al., 2005). Om bovengenoemde redenen is het gunstig om omega-3 PUFA te supplementeren in nierdiëten (Polzin 2005; Forrester et al., 2010; Delaney 2012).

- Toevoeging van antioxidanten.

Oxidatie is het verlies van een elektron uit een chemische stof, hierdoor wordt een vrij radicaal gevormd. Vrije radicalen zoeken naar een elektron uit de omgeving om hun structuur te stabiliseren. Hiervoor kunnen talrijke verbindingen in het lichaam worden gebruikt, waaronder vetten, eiwitten en nucleïnezuren. Als dit gebeurt wordt dit oxidatieve schade genoemd. Deze oxidatieve schade is betrokken bij de etiologie en progressie van een aantal ziekten waaronder CKD. Diëten met antioxidanten kunnen dus gunstig zijn voor honden en katten met CKD (Forrester et al., 2010; Delaney 2012).

Ook worden de nierdiëten voor katten meestal aangevuld met extra kalium om hypokaliëmie te voorkomen. (Polzin et al., 2005).

## 4.2 Eiwit

### 4.2.1 Functies

Eiwitten zijn grote, complexe moleculen. Alle eiwitten afkomstig van voeding of endogeen zijn opgebouwd uit 20 alfa aminozuren (Laflamme 2008). Het zijn de belangrijkste structurele bouwstenen van de organen en de weefsels in het lichaam. Hiernaast zijn eiwitten belangrijk om hemoglobine, transferrine, albumine en globuline te vormen. Ook kunnen eiwitten functioneren als enzym, hormoon of antilichaam. Ten slotte dienen eiwitten ook als een bron van energie, nadat de stikstofhoudende aminogroep van het aminozuur is verwijderd door deaminatie of transaminatie (Gross et al., 2010).

#### 4.2.1.1 Bron van stikstof

Eiwitten zijn noodzakelijk in het dieet om het lichaam een bron van stikstof te geven. Stikstof is nodig voor de aanmaak van stikstofhoudende stoffen zoals nucleotiden, creatinine en bepaalde neurotransmitters. Door de continue afbraak en heropbouw van eiwitten komt een deel van de aminozuren terecht in een katabool proces. Bij dit katabool proces kan stikstof verloren gaan. Dit stikstofverlies ten gevolge van het continue katabolisme wordt het obligate stikstofverlies genoemd (Devaux et al., 1996; Gross et al., 2010).

Algemeen gaat stikstof verloren via de urine, de feces, huidschilfers en het haar. Meer dan 90% van de stikstof uit het eiwitkatabolisme wordt in de lever en nieren omgezet tot ureum en geëxcreteerd via de urine, een kleinere fractie van de stikstof gaat verloren als ammoniak, creatinine en nitraat. Eiwit uit de voeding is nodig om het dagelijkse verlies aan stikstof door het katabolisme te compenseren en de stikstofbalans te behouden (Gross et al., 2010).

#### 4.2.1.2 *Energiebron*

Eiwitten zijn, naast vetten en koolhydraten, een van de drie macronutriënten in de voeding van honden en katten. Slechts deze drie soorten macronutriënten leveren energie op voor de dieren en zijn essentieel voor een gezond dieet (Delaney en Fascetti 2012, Villaverde en Fascetti 2014).

Glycogeen, vetten en eiwitten kunnen gebruikt worden als energiebron. In het lichaam is er een continu proces van eiwitafbraak en -opbouw. Na het eten van een eiwitrijke maaltijd zal in eerste instantie de synthese van eiwit plaatsvinden. Als resultaat zullen er vooral eiwitten worden opgeslagen in spierweefsel en leverweefsel. Op het moment dat alle aminozuren uit de voeding zijn gebruikt zal de synthese van eiwitten geleidelijk overgaan tot de afbraak van de eiwitten tot een volgende maaltijd wordt genuttigd. Op moment van tekorten fungeren eiwitten ook als een bron van glucose en energie. Zo kunnen sommige aminozuren omgezet worden naar glucose om zo het lichaam te helpen om het glucosegehalte op peil te houden. Vooral die spiereiwitten worden hiervoor gebruikt. Dit heeft wel als gevolg dat de spiermassa afneemt als de tekorten niet snel genoeg worden opgevangen via het aanbieden van een eiwitrijke maaltijd. Als er een eiwitrijke maaltijd wordt aangeboden zal de synthese van spiereiwit, levereiwit en van albumine weer plaatsvinden. Hierdoor kunnen de verliezen worden aangevuld (Gross et al., 2010).

Bij de afbraak van eiwitten ondergaan de aminozuren deaminatie en transaminatie waardoor er losse aminogroepen en een koolstofskelet vrijkomen. Het koolstofskelet kan opgeslagen worden in onder andere de vorm van glycogeen wat een directe bron van energie kan vormen (Gross et al., 2010). Niet alle aminozuren kunnen omgezet worden tot glucose. Alleen de glucogene aminozuren kunnen dit en zullen een bron van energie zijn. De ketogene aminozuren kunnen omgezet worden tot acetyl coenzym A of ketonen. Deze kunnen niet omgezet worden tot glucose en zullen geen bron van energie zijn voor het lichaam. Er zijn ook aminozuren die twee verschillende koolstofskeletten hebben, een glucogene en een ketogene (Gross et al., 2010).

#### 4.2.1.3 *Aminozuurbron*

Eiwitten zijn een bron van essentiële en niet-essentiële aminozuren. Alle eiwitten, zowel afkomstig uit de voeding als endogene eiwitten, zijn opgebouwd uit dezelfde twintig aminozuren. Van deze twintig aminozuren zijn er 10 essentieel voor honden, namelijk: methionine, lysine, threonine, tryptofaan, histidine, leucine, isoleucine, valine, arginine en fenylalanine. Voor katten zijn er 11 essentieel namelijk: methionine, lysine, threonine, tryptofaan, histidine, leucine, isoleucine, valine, arginine, fenylalanine en taurine. Deze worden essentieel genoemd omdat de honden en katten de koolstofskeletten van deze aminozuren niet zelf kunnen synthetiseren. Dit zorgt ervoor dat deze koolstofskeletten voorzien moeten worden via het dieet (Laflamme 2008, Gross et al., 2010). De niet-essentiële aminozuren kunnen door het lichaam zelf gesynthetiseerd kunnen worden uit koolstof en stikstof na transaminatie en hoeven niet per se in het dieet aanwezig te zijn, al moet er wel voldoende stikstof en energie beschikbaar zijn. De niet-essentiële aminozuren zijn net zo belangrijk voor de samenstelling van de eiwitten en voor een normaal metabolisme van het lichaam als de essentiële aminozuren (Laflamme 2008, Gross et al., 2010). Naast de essentiële en niet-essentiële aminozuren zijn er ook aminozuren die voorwaardelijk essentieel zijn. Deze aminozuren zijn alleen nodig in het dieet tijdens bepaalde fysiologische of pathologische omstandigheden waardoor ze mogelijk niet of niet genoeg door het lichaam zelf worden gesynthetiseerd (Gross et al., 2010). Als een voeding niet voldoet aan de minimale behoefte van essentiële aminozuren is deze niet compleet, ongeacht het totaal gehalte aan eiwit (Villaverde en Fascetti, 2014).

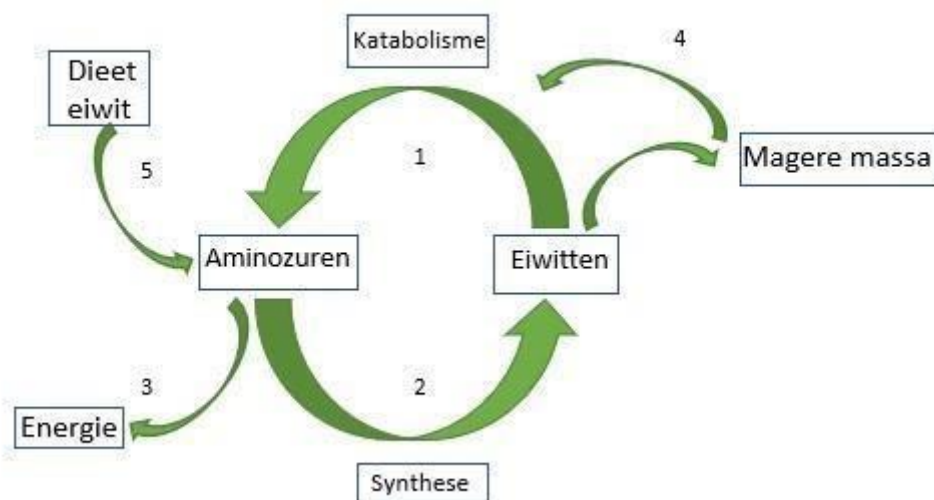
## 4.2.2 Eiwitmetabolisme

### 4.2.2.1 Normale eiwit-metabolisme en de rol van de nier

Eiwitten worden na opname afgebroken in de maag met behulp van pepsine en zoutzuur. Als resultaat blijft er een mengsel van grote polypeptiden over. In de dunne darm scheiden de enterocyten en de pancreascellen enzymen uit om de verbindingen van deze grote polypeptide te verbreken. Hierdoor ontstaan er vrije aminozuren, dipeptiden en tripeptiden die geabsorbeerd kunnen worden. Na de absorptie komen deze moleculen in de systemische circulatie. Hierna worden ze of gebruikt voor de novo-synthese van lichaamseiwitten in voornamelijk spieren en in de lever, of voor de synthese van enzymen, albumine, hormonen of andere stikstofhoudende verbindingen, of voor energie na deaminering van het koolstofskelet (Gross et al., 2010). De de novo-synthese van lichaamseiwitten of de synthese van enzymen kan alleen plaatsvinden als alle benodigde aminozuren beschikbaar zijn in het lichaam (Laflamme 2008). De bron van de aminozuren is niet belangrijk. Het lichaam kan geen onderscheid maken tussen aminozuren van plantaardige oorsprong (bijv. rijst of maïs) en deze van dierlijke oorsprong (bijv. kip of rundvlees). Wel moeten alle aminozuren die nodig zijn om een bepaald eiwit of enzym te vormen in voldoende aanwezig zijn in het lichaam (Gross et al., 2010).

Gedurende de turnover van de eiwitten zal een fractie van de aminozuren verloren gaan via het katabolisme (figuur 3). Het aminozuurekatabolisme produceert ammoniak, wat toxisch is voor lichaamscellen. Voordat ammoniak geëxcreteerd kan worden via onder andere de urine, moet het eerst worden omgezet naar een minder toxische molecule. Het omzetten van ammoniak gebeurt voornamelijk in de lever en de nieren. Daar wordt het omgezet tot ureum via de ureumcyclus. Ureum is minder toxisch en kan worden uitgescheiden in de urine. Deze detoxificatie van ammoniak door de lever en nieren is een belangrijke functie in het lichaam. Naast het katabolisme van aminozuren zal het katabolisme van andere stikstofhoudende moleculen ook leiden tot het vergroten van de stikstofhoudende afvalproducten zoals ureum (Elliot 2006; Forrester et al., 2010; Gross et al., 2010).

Figuur 3 toont de eiwit omzet. (1) Endogene eiwitten worden gekataboliseerd om aminozuren te leveren voor de eiwitsynthese. (2) De meeste van deze aminozuren worden gerecycleerd tot nieuwe eiwitten. Deze eiwitsynthese vindt continue plaats. (3) Aminozuren die niet nodig voor de eiwitsynthese worden gemetaboliseerd en vormen zo energie. (4) Endogene eiwitten van de magere massa leveren 90% van de aminozuren op die worden gebruikt voor de katabolisme en de synthese van nieuwe eiwitten. Als deze endogene eiwitten niet worden aangevuld, kan dit leiden tot uitputting van de magere massa. (5) Om de magere massa aan te vullen en te behouden zijn voedingseiwitten nodig. Als de eiwitinname onvoldoende is, zal bij honden het lichaam dit proces van eiwitomzet vertragen, wat helpt om magere massa te behouden. Na verloop van tijd als de eiwitinname onvoldoende blijft zal dit wel geleidelijk zorgen voor uitputting van de endogene eiwitten (Laflamme 2008). Bij katten wordt daarentegen de activiteit van de katabole enzymen niet verlaagd als er een verminderde eiwitinname is waardoor de magere massa sneller uitgeput raakt. Dit is de reden dat katten een aanzienlijk hogere eiwitbehoefte hebben dan honden (Rogers et al., 1977).



Figuur 3. Eiwit omzetting naar: Laflamme (2008).

#### 4.2.2.2 Invloed CKD op eiwitmetabolisme

Een verminderde nierfunctie kan de afvoer van stikstofhoudende afvalproducten belemmeren. Deze stikstofhoudende afvalproducten omvatten ook de uremische toxines. Omdat uremische toxines niet of minder efficiënt uitgescheiden kunnen worden met de urine bestaat het gevaar dat ureum zich opstapelt in het lichaam. Dit zorgt voor het ontwikkelen van uremie (Devaux et al., 1996; Gross et al., 2010; Jepson et al., 2017). Uremie kan gedefinieerd worden als het klinische syndroom dat ontstaat wanneer de structurele en functionele integriteit van beide nieren is aangetast. De meest voorkomende klinische symptomen van uremie zijn anorexie, misselijkheid, braken, stomatitis of diarree. Ook kunnen andere symptomen voorkomen zoals gewichtsverlies, lethargie, zwakte, uremische pericarditis en pneumonie (Polzin et al., 2005).

Er zijn drie mechanismen betrokken bij de pathogenese van uremie; (1) er is een verstoorde uitscheiding van elektrolyten en water, (2) er is een verminderde uitscheiding van stikstofhoudende afvalstoffen zoals uremische toxines, (3) er worden minder hormonen in de nieren aangemaakt. Deze drie mechanismen zijn van invloed op vrijwel elk orgaansysteem, wat resulteert in het ontwikkelen van het uremisch syndroom (Polzin et al., 2005). Om te voorkomen dat een dier het uremisch syndroom ontwikkelt, moet het gehalte aan stikstofhoudend afval in het lichaam worden verminderd. Het geven van een dieet laag in eiwit zal hiervoor helpen. Hierdoor zal er minder eiwitkatabolisme plaatsvinden. Zo wordt geprobeerd om te voorkomen dat er te veel toxische bijproducten van het eiwitkatabolisme zich zullen opstapelen in het lichaam (Polzin et al., 2005; Elliot 2006; Gross et al., 2010).

Ureum zelf wordt niet beschouwd als een belangrijke toxine. Het wordt vooral gebruikt als index voor alle stikstofhoudende afvalproducten. Als het ureumgehalte in het bloed daalt, dan daalt het gehalte van de andere uremische toxines ook, wat gepaard gaat met een vermindering van de klinische symptomen geassocieerd met uremie (Elliot 2006).

#### 4.2.3 Eiwitbehoefte van de hond en kat

Honden en katten hebben een dagelijkse hoeveelheid voedingseiwitten nodig om onder andere het verlies van aminozuren door het katabolisme en het stikstofverlies via ureum, ammoniak, creatinine en nitraat in de urine en ontlasting op te vangen. Ook gaat stikstof verloren via verlies van epitheelcellen in de huid en in het maagdarmkanaal. De hoeveelheid eiwit dat elke dag moet worden geconsumeerd om dit stikstofverlies op te vangen is de minimale onderhoudsbehoefte aan eiwit van een dier (Gross et al., 2010). Er kan echter beter gesteld worden dat honden en katten eerder een minimale behoefte hebben aan essentiële aminozuren uit de eiwitten. Hoe groot deze behoefte is, is afhankelijk van individuele factoren zoals ras, leeftijd en groei, levenswijze, individueel metabolisme en de gezondheidsstatus van het dier (Laflamme 2005; Gross et al., 2010). Deze essentiële aminozuren zijn nodig voor het lichaam

om zelf eiwitten te kunnen synthetiseren. Naast de essentiële aminozuren hebben deze dieren ook een behoefte aan de bouwstenen voor de vorming van niet-essentiële aminozuren. Hiervoor zijn stikstof- en koolstofskeletten nodig. Deze bouwstenen kunnen gehaald worden uit een overschot aan de essentiële aminozuren of van andere niet-essentiële aminozuren die aanwezig zijn in de voeding (Gross et al., 2010).

De hoeveelheid eiwit die aanwezig zou moeten zijn in de voeding hangt onder andere af van de kwaliteit van de eiwitbron. Eiwitkwaliteit zegt iets over de efficiëntie waarmee de aminozuren omgezet kunnen worden naar lichaamssweefsels. Hiernaast hangt de benodigde hoeveelheid eiwit in de voeding ook af van de hoeveelheid voeding die een dier opneemt. Als een dier weinig voedsel consumeert per dag, zal het dier een voeding moeten krijgen met een hoge eiwitconcentratie om aan de dagelijkse eiwitbehoefte te voldoen. Bovendien speelt ook de verteerbaarheid een rol bij de hoeveelheid eiwit die in de voeding aanwezig moet zijn. Als laatste heeft de hoeveelheid koolhydraten in de voeding ook een invloed op de hoeveelheid eiwit die aanwezig zou moeten zijn in de voeding. Wanneer er genoeg koolhydraten in de voeding zitten, zullen deze ervoor zorgen dat het glucose in het bloed op peil wordt gehouden. Hierdoor zullen er geen of minder aminozuren gebruikt hoeven worden en is een voeding met een verhoogd eiwitgehalte niet nodig (Gross et al., 2010). De huidige standaard om de minimale eiwitbehoefte te bepalen is door middel van de stikstofbalans. De stikstofbalans geeft het verschil weer tussen de dagelijkse hoeveelheid opgenomen stikstof en het verlies aan stikstof. Idealiter is deze balans nul (Lafamme 2005; Gross et al., 2010).

De European Pet Food Industry Federation (FEDIAF) (2020) raadt momenteel aan, zoals te zien in tabel 1, dat de voeding van adulte honden minimaal tussen de 18% en 21% ruw eiwit op droge stof basis moet hebben. Voor adulte katten is het advies dat de voeding tussen de 25% en 33% ruw eiwit op droge stof basis moet bevatten (FEDIAF 2020). Katten hebben, zoals al eerder benoemd, een aanzienlijk hogere eiwitbehoefte dan honden. Dit komt omdat de activiteit van de enzymen die zorgen voor de eiwitafbraak niet verlaagd wordt bij een te lage eiwitinname (Rogers et al., 1977; Eister 2011). Hiernaast heeft het onderzoek van Eister (2011) aangetoond dat katten de capaciteit hebben ontwikkeld om aminozuren te gebruiken voor gluconeogenese. Dit zorgt ervoor dat katten, wiens natuurlijke dieet bestaat uit een hoog eiwit- en laag koolhydraatgehalte, genoeg glucose kunnen vormen uit eiwitten om onder andere de hersenen te voorzien in hun glucosebehoefte.

Tabel 1. Het minimale aanbevolen eiwitgehalten in commerciële diervoeders naar: FEDIAF (2020). De gehalten zijn gebaseerd op een voeding met een energiedichtheid van 16,7 kJ ME/g DM. De aanbevelingen gaan uit van een volwassen hond van gemiddelde grootte met een lichaamsgewicht van 15 kg en van een volwassen kat van gemiddelde grootte met een lichaamsgewicht van 4 kg.

|       | Adulte hond met MER (Maintenance Requirement) van 95 kcal/kg <sup>0,75</sup> | Adulte hond met MER van 110 kcal/kg <sup>0,75</sup> | Adulte kat met MER van 75 kcal/kg <sup>0,67</sup> | Adulte kat met MER van 100 kcal/kg <sup>0,67</sup> |
|-------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Eiwit | 21 g/ 100 g DS (Droge Stof)<br>12,50 g/ MJ ME<br>(Metaboliseerbare Energie)  | 18 g/ 100 g DS<br>10,8 g/ MJ ME                     | 33,3 g/ 100 g DS<br>19,92 g/ MJ ME                | 25 g/ 100 g DS<br>14,94 g/ MJ ME                   |

De minimale eiwitbehoefte voor honden en katten met CKD zijn niet bekend. Er wordt vanuit gegaan dat deze hetzelfde is als voor gezonde dieren (Elliot et al., 2006). In de studie van Polzin et al. (1989) wordt geadviseerd om aan honden met een serum creatinine concentratie van tussen de 1,5-4,5 mg/dL ongeveer 2 tot 2,2 g eiwit/kg lichaamsgewicht/dag te geven. Voor katten is het advies dat minimaal 20% van de calorieën in de voeding van eiwitten moet komen. Dit komt neer op 3,3-3,5 g eiwit/kg lichaamsgewicht/dag als een kat 70 tot 80 kcal/kg/dag eet (Polzin et al., 1989). Omgerekend komt de aanbeveling van FEDIAF neer op 2,5 gr eiwit/kg lichaamsgewicht/dag voor honden en 3,95 g eiwit/kg lichaamsgewicht/dag voor katten. In beide gevallen adviseert FEDIAF iets meer gram eiwit/kg lichaamsgewicht/dag dan Polzin et al. (1989), de aanbevelingen van FEDIAF zijn wel voor gezonde dieren terwijl Polzin et al. (1989) een advies geeft voor dieren die volgens de serum creatinine concentratie in IRIS stage 1 tot 3 ingedeeld kunnen worden. Het is belangrijk om aan dieren met CKD

een dieet te geven met een eiwitgehalte dat laag genoeg is om het risico op azotemie te minimaliseren. Wel moet een te erge restrictie van eiwit vermeden worden om tekenen van hypoalbuminemie, anemie of gewichtsverlies te voorkomen (Polzin et al., 1989). Zouden deze klinische symptomen toch optreden, dan moet het eiwitgehalte in de voeding geleidelijk aan worden verhoogd totdat deze abnormaliteiten gecorrigeerd zijn (Elliot et al., 2006).

Er is een Europese Wetgeving die de maximale hoeveelheid eiwit aangeeft die in een voeding aanwezig mag zijn alvorens het als nierdieet in de verkoop gebracht mag worden. Voor honden is dit  $\leq 22$  g eiwit/ 100 g volledige diervoeding met een vochtgehalte van 12% of 25 g eiwit/ 100 g volledige diervoeding op droge stof. Voor katten stelt de Europese Wetgeving de eis dat een nierdieet  $\leq 32$  g eiwit/ 100 g volledige diervoeding met een vochtgehalte van 12% of 36,3 g eiwit/ 100 g voeding op droge stof basis mag hebben (Verordening (EU) 2020/354). FEDIAF adviseert 18-21 g eiwit/ 100 g voeding op droge stof basis voor een gezonde hond en tussen de 25-33,3 g eiwit/ 100 g voeding op droge stof basis voor een gezonde kat (tabel 1). In beide gevallen is de maximale hoeveelheid eiwit die in het nierdieet van honden en katten mag zitten volgens de Europese Wetgeving hoger dan het minimale aanbevolen eiwitgehalte van FEDIAF.

#### 4.2.4 Studies ter ondersteuning van een laag eiwitgehalte in het nierdieet

Er zijn verschillende studies, te zien in tabel 2 en 3, die het belang aantonen om aan dieren met CKD een dieet met een verlaagd eiwitgehalte te geven. Ook is het advies van de International Renal Interest Society om vanaf stage 2 te beginnen met het voeren van een nierdieet; dit advies geldt voor honden en katten (IRIS 2019).

##### 4.2.4.1 Honden

De volgende drie studies tonen het belang aan van het voeren van een dieet met een laag eiwitgehalte aan honden met CKD. Als eerste toont de studie van Polzin et al. (1984) aan bij 23 honden met geïnduceerd nierfalen, dat de mortaliteit bij de honden die een onderhoudsdiët met 44,4% eiwit op droge stof basis krijgen hoger is dan bij de honden die een dieet met 8,2% of 17,2% eiwit op droge stof basis krijgen. Zo stierven er in de eerste groep 6 van de 11 honden door uremische complicaties. In de groep die het dieet kreeg met het laagste eiwitpercentage stierf ook 1 hond, dit kwam echter door een trombus in de portale vene en niet door een nier-gerelateerde oorzaak. Naast de verhoogde mortaliteit waren er ook klinische tekenen van uremie te zien bij de groep die een voeding met een hoog eiwitgehalte krijgt (44.4% op droge stof). Deze honden waren ook minder actief en hadden een minder goede vacht. De studie heeft 40 weken geduurd. Volgens deze studie zijn er voordelen bij een dieet gereduceerd in het eiwitgehalte omdat het zorgt voor preventie of vermindering van morbiditeit en de mortaliteit geassocieerd met uremie (Polzin et al., 1984). In een andere studie, over een periode van 92 dagen bij 19 honden met chirurgisch gereduceerde niermassa, wordt ook aangetoond dat honden met een voeding laag in eiwit (16% op droge stof) het minste last hebben van klinische tekenen van azotemie en de minste abnormaliteiten in bloed-biochemie hebben vergeleken met de honden die een voeding met een hoog eiwitgehalte krijgen (50% eiwit op droge stof) (Finco et al., 1985). Ook concludeert Jacob et al. (2002) in een studie met een duur van 24 maanden bij 38 honden met spontane CKD, dat de dieren die een nierdieet krijgen met een eiwitgehalte van 14% op droge stof een reductie van 70% hebben van het risico om een uremische crisis te ontwikkelen. Ook hebben deze dieren een gemiddelde overlevingstijd die 3 keer langer is dan die van de honden die een onderhoudsdiët krijgen met een eiwitgehalte van 25% op droge stof basis. De progressie van de nierlaesies is eveneens minder snel bij de honden die het nierdieet krijgen vergeleken met de honden die het onderhoudsdiët krijgen. Deze studie is gerandomiseerd en is dubbelblind uitgevoerd (Jacob et al., 2002).

Deze bevindingen, die ook bij andere studies naar voren kwamen, leiden tot de conclusie dat een dieet laag in eiwit positieve effecten heeft op de klinische symptomen van honden met CKD (Polzin et al., 1983; Polzin et al., 1984; Finco et al., 1985; Polzin en Osborne, 1988; Leibetseder en Neufeld, 1991; Jacob et al., 2002). Ook zal de afname van de nierfunctie minder snel verlopen als het dier een dieet laag in eiwit krijgt (Jacob et al., 2002). Wel moet er meegenomen worden dat de voeders uit bovenstaande studies naast een verschillend gehalte aan eiwit ook uit verschillende gehalten aan fosfor bestaan. Dit zou naast eiwit ook een invloed kunnen hebben op de uitkomst van de studies (Finco et al., 1985; Leibetseder et al., 1991; Jacob et al., 2002).

#### 4.2.4.2 Katten

De volgende vier studies tonen het belang en het nut aan van het gebruik van een dieet met een verlaagd eiwitgehalte voor katten met CKD. In de studie van Adams et al. (1994) wordt de invloed van een dieet met een hoog eiwitgehalte (51,7%) vergeleken met een dieet met een lager eiwitgehalte (27,6%). De studie vermeldt niet of het eiwitgehalte op droge stof basis is of niet. In deze studie zijn 14 katten met geïnduceerde nierziekte en 8 katten zonder nierziekte voor 1 jaar opgevolgd. De katten zijn random in twee groepen ingedeeld, beide groepen krijgen een ander dieet. Uit de studie blijkt dat door het voeren van een dieet hoog in eiwit, de glomerulaire filtratie ratio en proteïnurie zijn toegenomen. Dit is het geval bij alle katten die dit dieet kregen (zowel met als zonder nierziekte). Aan de andere kant is alleen bij de katten met geïnduceerde nierziekte te zien dat een dieet laag in eiwit ervoor zorgt dat de progressie van de morfologische letsels van de nieren gelimiteerd wordt (Adams et al., 1994). Dit laatste komt overeen met de conclusie van het onderzoek bij ratten van Zoja et al. (1998) en Bertani en Remuzzi (1998) dat een dieet laag in eiwit ervoor zorgt dat de progressie van de morfologische letsels van de nieren wordt gereduceerd. Elliott et al. (2000) concludeert, na een studie met 50 katten die spontane CKD hebben, dat het geven van een nierdieet met een eiwitgehalte rond de 14 g/MJ ervoor zorgt dat de katten lagere ureumconcentraties in hun bloed hebben in vergelijking met de katten die een onderhoudsdiët met 28,9 g/MJ eiwit krijgen. Ook hebben de katten die het nierdieet krijgen een langere overlevingstijd. Zo is de gemiddelde overlevingstijd van katten die het dieet met een eiwitgehalte rond de 14g/MJ krijgen 633 dagen, terwijl dit bij de katten met een dieet met 28,9 g/MJ eiwit maar 264 dagen is. De overlevingstijd is 2,4 keer langer als katten een dieet krijgen met een eiwitgehalte rond de 14 g/MJ ten opzichte van een eiwitgehalte rond de 28,9 g/MJ. Wel hebben beide diëten, naast een verschillend eiwitgehalte, ook onder andere een verschillend fosforgehalte. Er moet meegenomen worden dat dit mogelijk de uitkomst van de studie heeft beïnvloed. Deze studie is niet gerandomiseerd en is niet blind aangezien de katten zelf konden kiezen om of van het nierdieet of van het onderhoudsdiët te eten (Elliott et al., 2000). De studie van Ross et al. (2006) heeft de invloed van een nierdieet (een dieet wat onder andere een laag eiwitgehalte heeft) vergeleken met de invloed van een onderhoudsdiët bij 45 katten met spontane CKD die allen in IRIS stage 2 of stage 3 zitten. Van deze 45 katten kregen er 23 een adult onderhoudsdiët met een eiwitgehalte van 46-48% op droge stof basis. De andere 22 katten kregen een nierdieet met 28-29% eiwit op droge stof basis. Van de 23 katten die het onderhoudsdiët kregen, kwamen er 6 katten in een uremische crisis. Vijf andere katten van deze groep zijn gestorven door een nier-gerelateerde oorzaak. Van de 22 katten die het nierdieet kregen, is er daarentegen geen kat in uremische crisis gegaan of gestorven aan een nier-gerelateerde oorzaak. Deze studie concludeert net als de studie van Elliott et al. (2000) dat door het geven van een dieet wat onder andere verlaagd is in eiwit, de kans op uremische crisis en mortaliteit verlaagt bij katten met spontane CKD. Deze studie van Ross et al. (2006) was in tegenstelling tot de studie van Elliot et al. (2000) wel gerandomiseerd en dubbelblind. De retrospectieve studie van Plantinga et al. (2005) heeft de overlevingstijden van katten met CKD stage 2, 3 of 4 vergeleken. De conclusie van de studie was dat de overlevingstijd van de katten die een van de zeven nierdiëten kregen 16 maanden was. De overlevingstijd van de katten die geen nierdieet kregen was daarentegen maar 7 maanden (Plantinga et al., 2005).

Uit deze studies bij katten komt naar voren dat een dieet laag in eiwit positieve effecten heeft op de morbiditeit en mortaliteit van de dieren (Adams et al., 1994; Elliot et al., 2000; Plantinga et al., 2005; Ross et al., 2006). Volgens voorgaande studies is een beperkte eiwitinname via de voeding ook belangrijk om de progressie van de nierziekte te vertragen (Adams et al., 1994). Ondanks de verlaagde eiwitinname bij de studies van Elliot et al. (2000) en Ross et al. (2006) bleef het gewicht stabiel bij de katten die het nierdieet kregen. Dit was niet het geval bij de studie van Adams et al. (1994), hier was bij de katten die het dieet met een laag eiwitgehalte kregen wel sprake van gewichtsverlies.

#### 4.2.5 Studies tegen een laag eiwitgehalte in het nierdieet

Er zijn ook studies, te zien in tabel 2 en 3, die aantonen dat een dieet met een normaal eiwitgehalte geen invloed heeft op de achteruitgang van de nierstructuur en -functie, en dat een dieet laag in eiwit zelfs nadelen heeft zoals het verlies van spiermassa en het risico op onder andere het ontwikkelen van anemie.

#### 4.2.5.1 Honden

De volgende studies hebben de invloed van het eiwitgehalte en het fosforgehalte op de progressie van de nierletsels onderzocht. De studie van Robertson et al. (1986) bij honden met 75% nefrectomie toont aan dat de hypothese dat een voeding met een hoog eiwitgehalte een significant nadelig effect heeft op de nierfunctie en de morfologie, niet ondersteund kan worden met de gevonden resultaten. In de nieren van de groep honden die een dieet krijgen met een eiwitgehalte van 56% of 27% op droge stof basis zijn er met de elektronenmicroscopie geen significante effecten te zien vergeleken met de nieren van de groep honden die een dieet met een eiwitgehalte van 19% op droge stof basis krijgen. Wel is er een significant verschil tussen de nieren van de groepen honden gevonden met de lichtmicroscopie. Zo is een hogere eiwitname gerelateerd aan ergere schade aan de glomeruli. Er is daarentegen geen correlatie tussen deze glomerulaire laesies en de nierfunctie vastgesteld waardoor de hypothese niet ondersteund kan worden. In deze studie wordt vooral geconcludeerd dat de observaties van eerder uitgevoerde studies van Zoja et al. (1998) en Bertani en Remuzzi (1998) over de invloed van eiwit op de nieren van ratten niet hetzelfde zijn als de observaties bij de honden. (Robertson et al., 1986). De studie van Brown et al. (1991) bij honden met geïnduceerd nierfalen door 15/16 ablatie van de niermassa concludeert dat een dieet met een hoog fosforgehalte (1,50% fosfor) leidt tot hyperfosfatemie, hoge plasma PTH-concentraties en snelle progressie naar de eindfase van nierfalen vergeleken met een dieet met een laag fosforgehalte (0,40% fosfor). Dit wordt vooral veroorzaakt door mineralisatie van de nieren en door tubulointerstitiële laesies. Zo wordt er gesteld dat de functionele en morfologische achteruitgang van de nieren eerder geassocieerd is met deze mineralisaties en tubulointerstitiële laesies dan met proteïnurie of met glomerulaire pathologie (mogelijks veroorzaakt door een dieet met een verhoogd eiwitgehalte). Zo concludeert deze studie dat het eiwitgehalte in de voeding minder van belang is dan het fosforgehalte (Brown et al., 1991). Ook toont de studie van Leibetseder et al. (1991) bij 60 honden met spontaan ontwikkelde CKD aan dat als honden met een serum creatinine gehalte van  $> 88,4 \mu\text{mol/L}$  een dieet krijgen met een gemiddeld gehalte aan eiwit maar een verlaagd gehalte aan fosfor, dit een positieve invloed heeft op de bloed-biochemie en de fysieke conditie van deze dieren (28 honden krijgen een in huis bereide voeding met 21,5% eiwit en 0,38% fosfor op droge stof basis en 32 honden krijgen een onderhoudsdiët met 27% eiwit en 0,36 % fosfor op droge stof basis). Het lichaamsgewicht van beide groepen honden bleef stabiel gedurende de studie (Leibetseder et al., 1991). De studie van Finco et al. (1992) bij 48 honden met geïnduceerd nierfalen door 15/16 ablatie van de nieren toont aan dat het eiwitgehalte geen significante invloed heeft op de functie of morfologie van de nieren. De dieren kregen of een dieet met 16% eiwit op droge stof basis met 0,4% of 1,4% fosfor op droge stof basis, of een dieet met 32% eiwit op droge stof basis met 0,4% of 1,4% fosfor op droge stof basis. Ook bij deze studie wordt geconcludeerd dat het gehalte aan fosfor in het dieet belangrijker is dan het eiwitgehalte om klinische symptomen te voorkomen en om de overlevingstijd te verlengen. Het is niet duidelijk of dit resultaat komt door de directe invloed van fosfor op de nieren of door secundaire effecten die buiten de nieren om gebeuren. De resultaten van bovengenoemde studies leiden ertoe dat sommige onderzoekers concluderen dat het eiwitgehalte in de voeding voor honden met CKD een minder belangrijke rol speelt bij de ontwikkeling van de nierschade dan het fosforgehalte (Burkholder et al., 2000; Laflamme et al., 2006).

Naast bovenstaande studies over de invloed van het eiwitgehalte op de morfologie van de nier zijn er ook studies uitgevoerd die de invloed van het eiwitgehalte op de nutritionele status van de honden onderzocht hebben. In de eerdergenoemde studie van Polzin et al. (1984) krijgen honden met geïnduceerd nierfalen verschillende diëten met een verschillend eiwitgehalte. Er wordt een sub-optimale nutritionele status geobserveerd in de groepen honden die 8,2% of 44% eiwit op droge stof basis krijgen. Bij de groep honden die 17,2% eiwit op droge stof basis krijgen wordt dit niet geobserveerd. Deze bevindingen leiden tot de conclusie dat een dieet laag of hoog in eiwit niet aangeraden is. In een andere studie is de conclusie dat het nadelig is om een dieet met minder dan 1,9 gram eiwit/kg lichaamsgewicht/dag te geven aan honden. Als gezonde honden of honden met CKD minder dan 1,9 gram eiwit/kg lichaamsgewicht/dag krijgen, zal dit in beide gevallen leiden tot hypoproteïnemie en hypoalbuminemie (Polzin et al., 1991). Zoals al eerder vermeldt moeten volgens FEDIAF (2020) gezonde honden van 15 kg minimaal 2,5 gram eiwit/kg lichaamsgewicht/dag krijgen, dit is meer dan wat Polzin et al. (1991) als minimale grens neemt.

Bovengenoemde studies wijzen erop dat excessieve eiwitrestrictie kan zorgen voor malnutritie met klinische tekenen zoals hypoalbuminemie, anemie, gewichtsverlies en spieraftbraak, en dat het eiwitgehalte in de diëten voor dieren met CKD niet te laag moet zijn (Polzin et al., 1984; Polzin et al., 1989; Deveau et al., 1996; Brown et al., 1998). Polzin et al. (1991) stelt zelfs dat, onder de condities van die studie, de gezonde honden en de honden met CKD dezelfde eiwitbehoefte hebben. Ook stelt Laflamme et al. (2006) dat het gevaar van het aanbieden van insufficiënt eiwit is dat de magere massa eerder wordt afgebroken, wat een risico voor mortaliteit is (Laflamme et al., 2006).

Ook kan geconcludeerd worden dat een dieet met een laag gehalte aan eiwit geen invloed heeft op de progressie van de nierletsels terwijl het fosforgehalte wel een grote invloed heeft op de morfologie en functie van de nieren (Robertson et al., 1986; Brown et al., 1991; Finco et al., 1992).

#### 4.2.5.2 *Katten*

Ook zijn er studies bij katten uitgevoerd over de mogelijke effecten van eiwit op de morfologie en functie van de nieren. De studie van Finco et al. (1998) toont aan dat diëten hoog in eiwit (9,3 gram eiwit/dag/kg) niet geassocieerd zijn met het verergeren van de nierletsels noch met het toenemen van proteïnurie of met het afnemen van de glomerulaire filtratie ratio. Een verhoogde calorie inname leidt ook niet tot het toenemen van nierletsels, maar wel tot toename van niet-glomerulaire laesie. De katten die gebruikt zijn in deze studie zijn katten met geïnduceerd nierfalen (Finco et al., 1998). In tegenstelling tot de studie van Finco et al. (1998), concludeert de al eerdergenoemde studie van Adams et al. (1994) dat bij katten met geïnduceerde nierfalen, een dieet laag in eiwit (27,5%) er wel voor zorgt dat de progressie van de morfologische letsels van de nieren worden gelimiteerd. Desalniettemin is het gebruik van een dieet laag in eiwit geassocieerd met gewichtsverlies, anemie en hypoalbuminemie (Adams et al., 1994).

De resultaten van bovengenoemde onderzoeken leiden ertoe dat sommige onderzoekers concluderen dat het eiwitgehalte in het dieet van katten met CKD geen invloed heeft op de progressie van de nierziekte (Brown et al., 1998; Burkholder et al., 2000). Er zijn ook studies die suggereren, net als Adams et al. (1994), dat het zelfs nadelig kan zijn om een dieet laag in eiwit te geven. Deze studies tonen aan dat er problemen kunnen voorkomen zoals hypoalbuminemie, anemie, gewichtsverlies en spieraftbraak wanneer katten een dieet met een laag eiwitgehalte te eten krijgen (Polzin et al., 1989; Brown et al., 1998; Burkholder et al., 2000).

Tabel 2. De besproken studies met katten in een overzicht naar: Scherk en Laflamme (2016).

| Studie                 | Type studie                           | Spontane of geïnduceerde nierziekte                                                | Aantal dieren                | Duur studie | Resultaat                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Discussie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| - Adams et al. (1994)  | Gerandomiseerd                        | Geïnduceerd nierfalen via 5% nefrectomie                                           | 22 adulte vrouwelijke katten | 1 jaar      | Eiwitrestrictie (27,6% eiwit op droge stof basis ten opzichte van 51,7% eiwit op droge stof basis) zorgt voor:<br>- minder proteïnurie en minder glomerulaire schade bij alle katten.<br>- gewichtsverlies, anemie en hypoalbuminemie.                                                                                                                        | De gevonden nadelen zoals gewichtsverlies kunnen komen omdat de dieren niet genoeg van dit dieet zouden eten. Calorieën hebben mogelijk, naast het eiwitgehalte, ook een invloed op de uitkomst. Bij sommige dieren die het dieet met het hoog eiwitgehalte kregen, werd hypokaliëmie vastgesteld. De gevonden nadelige effecten van dit dieet zouden kunnen komen doordat het te weinig kalium bevat. |
| - Elliot et al. (2000) | Klinische studie, niet gerandomiseerd | Natuurlijk voorkomend stabiele chronisch nierfalen. Serum creatinine > 180 µmol/L. | 50 katten                    | 5 jaar      | Dieren die een van de nierdiëten kiezen (13,2-14,4 g eiwit/MJ en 0,16-0,25 g fosfor/MJ) hebben ten opzichte van de dieren die het onderhoudsdiët kiezen (28,9 g eiwit/MJ en 1,14 g fosfor/MJ) :<br>- een overlevingstijd van 2,4 keer zo lang (633 dagen tegenover 264 dagen).<br>- een lagere ureumconcentratie en een lagere PTH-concentratie in het bloed. | In deze studie zijn er verschillende nierdiëten aangeboden. Deze verschillen onderling wat betreft de ingrediënten. Ook kregen de katten waar nodig fosfaatbinders. Hierdoor is het lastig om te bepalen of een laag eiwit of een laag fosfor zorgt voor de positieve resultaten.                                                                                                                      |

|                          |                                                  |                                                                        |                                                      |        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| - Plantiga et al. (2005) | Retrospectieve studie                            | Verworven chronische nierinsufficiëntie. Serum creatinine > 269 µmol/L | 321 katten                                           | -      | Het eten van een van de 7 nierdiëten (11,8-14,9 g/MJ eiwit en 0,17-0,34 g/MJ fosfor) zorgt voor:<br>- een overlevingstijd van 9 maanden langer dan de dieren die geen nierdieet kregen.                                                                                                                                                                                                                                  | In deze studie zijn er verschillende nierdiëten gebruikt. Ze waren allen vergelijkbaar qua samenstelling. Het meest effectieve dieet is het dieet met het hoogste gehalte aan eicosapentaeenzuur en een laag fosforgehalte. |
| - Ross et al. (2006)     | Klinische studie. Gerandomiseerd en dubbelblind. | Katten met spontane CKD met serum creatinine > 140 µmol/L              | 45 katten. 33 in IRIS stage 2 en 12 in IRIS stage 3. | 2 jaar | Resultaten van de 22 katten die een nierdieet hebben gekregen met 28-29% eiwit en 0,5% fosfor op droge stof basis:<br>- 0% in een uremische crisis.<br>- 0% mortaliteit door nier-gerelateerde oorzaken.<br><br>Resultaten van de 23 katten die een onderhoudsdiëet met 46-48% eiwit 0,9-1% fosfor op droge stof basis kregen:<br>- 26% in een uremische crisis.<br>- 21,7% mortaliteit door nier-gerelateerde oorzaken. | Het nierdieet geeft duidelijke klinische verbetering. Het is lastig te zeggen welke componenten van het nierdieet hiervoor zorgen.                                                                                          |
| - Finco et al. (1998)    | Gerandomiseerd                                   | Geïnduceerd nierfalen via 5% nefrectomie                               | 28 adulte vrouwelijke katten.                        | 1 jaar | Een hoge eiwitinname (9 g/dag/kg) vergeleken met een lagere eiwitinname (5,2-5,3 g/dag/kg) heeft:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | In deze studie zijn soja en caseïne als eiwitbron gebruikt. Het kan zijn dat vegetarische eiwitten een ander invloed op de nierschade hebben                                                                                |

|  |  |  |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                       |
|--|--|--|--|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
|  |  |  |  |  | <p>- geen invloed op de nierlaesies, proteïnurie of op de GFR.</p> <p>Een hoge calorie inname (71-73 calorieën/dag/kg) vergeleken met een lagere calorie inname (55-58 calorieën/dag/kg) heeft:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- geen invloed op de nierlaesies.</li> <li>- wel een milde toename van niet-glomerulaire laesies.</li> </ul> | dan eiwitten van dierlijke oorsprong. |
|--|--|--|--|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|

Tabel 3. De besproken studies met honden in een overzicht naar: Scherk en Laflamme (2016).

| Studie                    | Type studie    | Spontane of geïnduceerd nierziekte         | Aantal dieren                | Duur studie | Resultaat                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Discussie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------|----------------|--------------------------------------------|------------------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| - Robertson et al. (1986) | Gerandomiseerd | Geïnduceerd nierfalen door 75% nefrectomie | 21 adulte vrouwelijke honden | 4 jaar      | <p>Een dieet hoog in eiwitgehalte (27% of 56% op droge stof basis) vergeleken met een dieet met een laag eiwitgehalte (19% op droge stof basis) geeft:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- geen significante verschillen te zien met de elektronenmicroscop</li> <li>- wel significant meer glomerulaire schade te zien met de lichtmicroscop bij de nieren van de dieren die een dieet met</li> </ul> | Vergeleken met de studies bij ratten reageren de honden niet hetzelfde op een dieet hoog in eiwit na 75% nefrectomie. De vraag is of voor de honden deze 75% nefrectomie genoeg is om het effect van een dieet met een hoog eiwitgehalte te kunnen onderzoeken. Ook is het niet zeker of honden en ratten met elkaar te vergelijken zijn. |

|                             |                |                                                         |                                      |          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------|----------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                             |                |                                                         |                                      |          | <p>een hoog eiwitgehalte krijgen. Deze glomerulaire laesies zijn niet gecorreleerd met de nierfunctie. Alle drie de diëten bevatten een fosforgehalte van 1,01-1,03% fosfor op droge stof basis.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| - Brown et al. (1991)       | Gerandomiseerd | Geïnduceerd nierfalen via 15/16e ablatie van de nieren. | 24 honden, 10 teefjes en 14 reutjes. | 2 jaar   | <p>Een dieet met een hoog fosforgehalte (1,50%) vergeleken met een dieet met een lager fosforgehalte (0,44%) leidt tot:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- hyperfosfatemie en hoge plasma PTH-concentraties.</li> <li>- het ontstaan van meer mineralisatie en meer tubulo-interstitiele laesies in de nieren. Deze worden eerder geassocieerd met morfologisch en functionele achteruitgang van de nier dan met proteïnurie en glomerulaire pathologie.</li> <li>- een snellere progressie naar de eindfase van nierfalen. Zo overleeft 75% van de groep die het dieet met een lager fosforgehalte kreeg de 24 maanden vergeleken met maar 33% van de groep die een hoog fosforgehalte kreeg.</li> </ul> | <p>Naast de directe invloed van een verhoogde inname van fosfor kan het ontstaan van secundaire hyperparathyreoïdie ook meegewerkt hebben aan de snelle progressie van het nierfalen. Beide diëten hebben een verschillend gehalte aan calcium (0,57% en 1,91%), dit heeft mogelijk ook een invloed. Ook komt in deze studie naar voren dat teefjes gevoeliger zijn aan mineralisaties en tubulo-interstitiele laesies waardoor de studiepopulatie een invloed kan hebben op de uitkomst van de studie.</p> |
| - Leibetseder et al. (1991) |                | Spontane CKD. Dieren met serum creatinine               | 60 honden ouder dan 5 jaar.          | 28 weken | <p>Een dieet met een gemiddeld gehalte aan eiwit (21,5-27% op droge stof basis) en een laag fosforgehalte (0,36-0,38% op</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <p>De serum creatinine-concentratie van deze dieren is niet erg verhoogd. IRIS (2019) adviseert om vanaf een serum creatinine-</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

|                        |                  |                                                         |    |          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------|------------------|---------------------------------------------------------|----|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                        |                  | concentratie > 88.4 $\mu\text{mol/L}$                   |    |          | droge stof basis) heeft een positieve invloed op:<br>- de bloed-biochemie.<br>- de activiteit van de honden.<br>Het gewicht van de honden is stabiel gebleven gedurende de studie.                                                                                                                                                                                  | concentratie > 125 $\mu\text{mol/L}$ te beginnen met een nierdieet. In deze studie wordt aangetoond dat het eerder nog niet nodig is, omdat de dieren dan het beste een dieet met een gemiddeld gehalte in eiwit kunnen krijgen om zeker te voldoen in hun dagelijkse onderhoudsbehoefte. Wel kan het al een voordeel zijn om een dieet met een laag fosforgehalte aan te bieden. |
| - Finco et al. (1992)  | Klinische studie | Geïnduceerd nierfalen via 15/16e ablatie van de nieren. | 48 | 2 jaar   | Het eiwitgehalte (16% of 32%) in het dieet heeft:<br>- geen significant effect op de functie of morfologie van de nieren.<br>- geen invloed op de overleving van de dieren.<br>Een verlaagd fosforgehalte (0,4%) zorgt ten opzichte van een hoger fosforgehalte (1,4%) voor:<br>- een positief effect op de overleving.<br>- het voorkomen van klinische symptomen. | Bij deze studie is het niet duidelijk of de positieve effecten van een laag fosforgehalte komen door het directe effect hiervan of door de secundaire effecten van de extrarenale mechanismen zoals het ontstaan van hyperparathyreoïdie.                                                                                                                                         |
| - Polzin et al. (1984) |                  | Geïnduceerd chronisch nierfalen                         | 23 | 40 weken | De dieren die de diëten met een lager eiwitgehalte kregen (8,2% of 17% op droge stof basis) vergeleken met de dieren die een dieet hoog in eiwit kregen (44% op droge stof basis) is:                                                                                                                                                                               | De diëten verschillen naast het eiwitgehalte ook nog in mineralen, elektrolyten, vet en koolhydraten. Het is daarom lastig te zeggen of de bevindingen puur door een ander eiwitgehalte                                                                                                                                                                                           |

|                       |                                                 |                                                                        |    |          |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|----|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                       |                                                 |                                                                        |    |          | - de mortaliteit en morbiditeit geassocieerd met uremie lager.                                                                                                                                                                                                                     | komen of dat er nog andere componenten een invloed hadden.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| - Finco et al. (1985) | Gerandomiseerd                                  | Geïnduceerd nierfalen via 5/6e nefrectomie                             | 19 | 92 dagen | De invloed van een dieet met een lager eiwitgehalte (24,5% of 16,1% eiwit op droge stof basis) vergeleken met een dieet met een hoog eiwitgehalte (50% eiwit op droge stof basis):<br>- minder abnormaliteiten gevonden op bloed-biochemie<br>- geringe aanwezigheid van azotemie. | Alle diëten hebben ook een andere fosforconcentratie. Bij de groepen die de voeding met 24,5% eiwit en 1,21% fosfor op droge stof basis, of de voeding met 50% eiwit en 1,64% fosfor op droge stof basis kregen, werd een fosfaatbinder aan het dieet toegevoegd. Dit werd niet toegevoegd bij de groep die het dieet kreeg met 16,1% eiwit en 0,3% fosfor op droge stof basis. Ondanks het gebruik van fosfaatbinders is het lastig te bepalen of de werkelijke fosforopname bij de 3 diëten hetzelfde is. Hierdoor is het de vraag of de gevonden resultaten puur door het eiwitgehalte komen of dat het fosforgehalte toch nog een invloed heeft gehad op de uitkomst van de studie. |
| - Jacob et al. (2002) | Klinische studie, gerandomiseerd en dubbelblind | Spontaan chronisch nierfalen. Serum creatinine tussen de 2.0-8.0 mg/dL | 38 | 2 jaar   | Een dieet met een laag eiwitgehalte (14% op droge stof basis) zorgt ervoor dat:<br>- aan het einde van de studie 33% van de honden in een uremische crisis zijn gekomen.                                                                                                           | Mogelijk is er ook een invloed van de verschillende concentraties van fosfor (0,28% fosfor op droge stof basis bij het dieet met 14% eiwit en 1,00% fosfor op droge stof basis bij het dieet met 25% eiwit) en van de omega-3-                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

|  |  |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                           |
|--|--|--|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |  |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- de progressie van het nierfalen trager verloopt.</li> <li>- de overleving 13 maanden langer is dan bij dieren die een dieet met een hoog eiwitgehalte krijgen.</li> </ul> <p>Een dieet met een hoger eiwitgehalte (25% op droge stof basis) zorgt ervoor dat:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 65% van de honden aan het eind van de studie in een uremische crisis zijn gekomen.</li> </ul> | <p>vetzuren in de gebruikte diëten (1,60% tegenover 0,22%) op de gevonden resultaten.</p> |
|--|--|--|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|

## 4.3 Fosfor

### 4.3.1 Bronnen van fosfor

Omdat eiwitten de grootste bron van fosfor zijn die honden en katten via voeding binnenkrijgen (Boaz en Smetana, 1996; Devaux et al., 1996; Polzin et al., 2005; Noori et al., 2010; Moe et al., 2011), heeft het verlagen van het eiwitgehalte in het dieet een direct effect op het fosforgehalte. Er is onderzoek gedaan naar de het verschil in absorbeerbaarheid van fosfor uit de dierlijke eiwitbronnen en uit de vegetarische eiwitbronnen. Hieruit is gebleken dat fosfor uit de vegetarische eiwitbron minder goede biologische beschikbaarheid heeft in vergelijking met fosfor uit de dierlijke eiwitbronnen (Moe et al., 2011). Dit wordt bevestigd in de studie van Noori et al. (2010), waarin wordt aangetoond dat fosfor van dierlijke bronnen voor 40 - 60 % opgenomen worden en fosfor uit vegetarische eiwitbronnen voor 20 - 50 % (Noori et al., 2010). Ook is er een verschil in de absorbeerbaarheid van fosfor uit organische of anorganische bronnen. In een studie wordt aangetoond dat fosfaten uit anorganische bronnen voor bijna 100% worden geabsorbeerd (Noori et al., 2010). Desalniettemin, gaan de studies van Moe et al. (2011) en van Noori et al. (2010) over mensen en niet over honden of katten. Finco et al. (1989), daarentegen, maakt wel gebruik van katten en toont via onderzoek eveneens aan dat fosfor in de urine significant hoger is bij de groep katten die een dieet krijgt met een anorganische bron van fosfor vergeleken met een dieet met een organische fosforbron. Dobenecker et al. (2018) toont aan in een studie met volwassen gezonde katten dat fosfor uit anorganische bronnen een hogere biologische beschikbaarheid heeft ten opzichte van fosfor uit organische bronnen. Een recente studie van Dobenecker et al. (2021) concludeert dat de serumconcentraties van onder andere parathyreoïd hormoon (PTH) en fibroblast groeifactor-23 (FGF-23) significant gestegen zijn na het voeren van een dieet met anorganisch fosfor vergeleken met een dieet met organisch fosfor aan gezonde honden.

Ook Brown et al. (1998) concludeert dat diëten met een hoge fytine concentratie (een hoge plantaardige concentratie), een verhoogde calcium/fosfor ratio en/of een hoge ratio van organisch naar anorganische fosfor de intestinale absorptie van fosfor zal reduceren bij honden en katten (Brown et al., 1998).

### 4.3.2 Gevolgen van een te hoog fosfor

De nieren zijn verantwoordelijk voor het reguleren van de fosforconcentratie in het bloed. Zo zullen de nieren meer fosfor reabsorberen als de concentratie in het serum te laag is, en meer fosfor excreteren als de concentratie in het serum te hoog is (Burkholder 2000). Bij dieren met CKD vindt er minder renale uitscheiding van fosfor plaats, hierdoor ontstaat er fosfor retentie en hyperfosfatemie (Forrester et al., 2010). Hyperfosfatemie heeft volgens meerdere studies een invloed op onder andere de progressie en mortaliteit bij dieren met CKD. Zo concluderen verschillende studies uitgevoerd bij honden met chirurgisch geïnduceerde afname van de renale massa, dat een dieet met een hoog fosforgehalte (1,4% fosfor of 1,5% fosfor op droge stof basis) geassocieerd wordt met een hogere mortaliteit vergeleken met een dieet met 0,4% fosfor of 0,44% fosfor op droge stof basis (Brown et al., 1991; Finco et al., 1992). Ook in de studie van Boyd et al. (2008) wordt geconcludeerd dat een verhoogde serum fosforconcentratie geassocieerd is met een toename op het risico van overlijden. Deze studie is uitgevoerd bij katten met natuurlijke CKD. Voor elke 1 unit (in mg/dL) toename van fosfor in het bloed zal het risico op overlijden toenemen met 11,8% (Boyd et al., 2008).

Naast invloed op de mortaliteit zal fosfor restrictie bij honden en katten met CKD ervoor zorgen dat de progressie van de renale schade wordt vertraagd (Ross et al., 1982; Brown et al., 1991; Finco et al., 1992; Brown et al., 1998; Laflamme 2008). In de studie van Ross et al. (1982) worden er aan katten met chirurgisch gereduceerde niermassa verschillende diëten gegeven. Een groep kreeg een dieet laag in fosfor (0,24% fosfor op droge stof basis) en de andere groep kreeg een onderhoudsdiëet met een normaal fosforgehalte (1,56% fosfor op droge stof basis). Gedurende de studie, die 65 tot 343 dagen duurde, zijn geen significante verschillen geconstateerd tussen de groepen wat betreft de nierfunctie. Histologisch zijn er daarentegen wel degelijk verschillen gevonden tussen de nieren van de katten uit de twee groepen. Bij de katten die het dieet met 1,56% fosfor op droge stof basis kregen, zijn mineralisaties, fibrose en mononucleaire cellen infiltratie gevonden. Terwijl de nieren van de katten die 0,24% fosfor op droge stof basis kregen weinig of geen van deze veranderingen toonden (Ross et al., 1982).

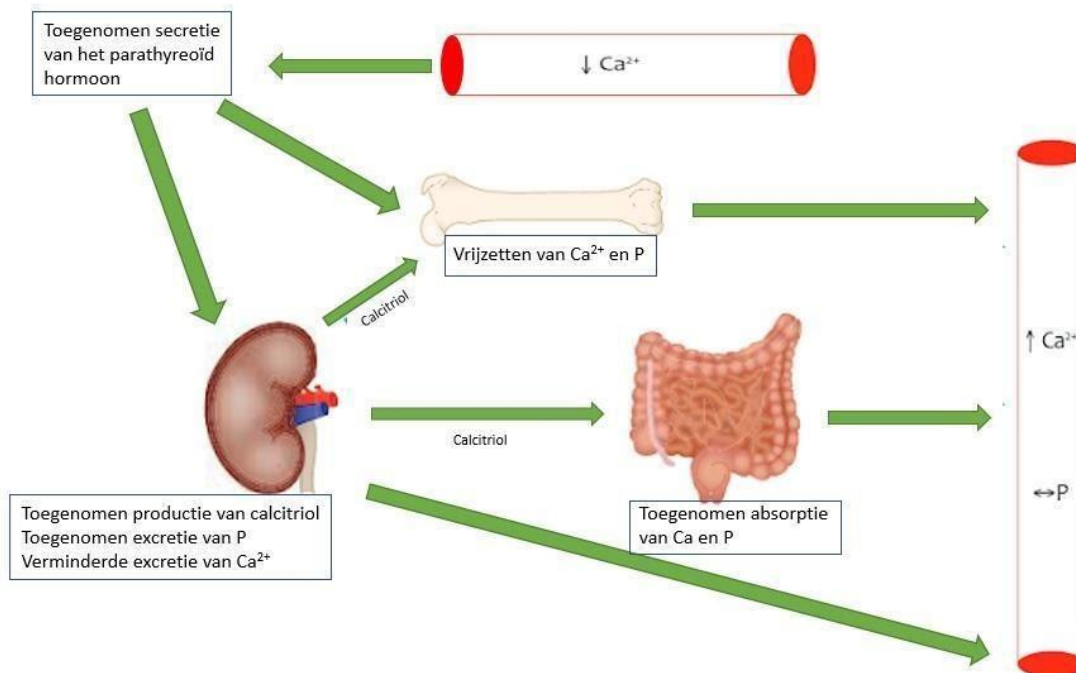
Ook de studie van Lumlertgul et al. (1985) bij ratten met geïnduceerd nierfalen toont aan dat fosfor een belangrijke rol speelt in de overlevingstijd van de dieren en in de progressie van de nierziekte. Zo hadden de ratten die een dieet met fosfaatbinder kregen drie keer zo lange overlevingstijd dan de ratten die geen fosfaatbinder bij het dieet kregen. Ook toont de studie aan dat een hoog gehalte aan fosfor in het serum voor een progressie van de nierziekte zorgt (Lumlertgul et al., 1985). Deze bevindingen worden bevestigd in het onderzoek van Koizumi et al. (2002). Ook in deze studie is de invloed van het fosforgehalte in de voeding op de nierfunctie onderzocht. Omdat in voorgaande studies een daling in fosforgehalte in de voeding vaak ook inhield dat het proteïnegehalte zou dalen, is het moeilijk te onderscheiden welke invloed een beperkte fosfor inname heeft los van de invloed van een daling in proteïnegehalte. In deze studie is dit specifiek onderzocht bij ratten met geïnduceerd nierfalen. De conclusie van Koizumi et al. (2002) is dat het diëtair fosforgehalte een grote rol speelt in de progressie van de nierziekte. Zo zal een dieet laag in fosfor de progressie van de nierlaesies vertragen vergeleken met een dieet normaal of hoog in fosfor (Koizumi et al., 2002).

Door het ontstaan van hyperfosfatemie kunnen secundaire hyperparathyreoïdie, mineralisatie van lichaamsweefsels, renale osteodystrofie en hypovitaminose D ontstaan (Tessitore et al., 1987; Elliot, 2012; Davis, 2015). Er wordt van hyperfosfatemie gesproken als de serum fosforconcentratie > 6,0 mg/dL is (Ross et al., 2006; Jepson et al., 2017).

#### *4.3.2.1 Secundaire renale hyperparathyreoïdie*

Vernietiging van nefronen zorgt voor een vermindering van de fosfor filtratie. Hierdoor zal het serumfosfaat verhogen. Door een hoog fosforgehalte in het serum zal het gehalte aan geïoniseerd calcium in het serum dalen. Door een hoge serum fosforconcentratie en een laag gehalte aan geïoniseerd calcium wordt de parathyroïd gestimuleerd om PTH te secreteren en wordt FGF-23 geproduceerd door de osteoblasten en osteocyten (Burkholder 2000, Polzin et al., 2005; Geddes et al., 2012; Finch et al., 2017; Jepson et al., 2017). Een van de effecten van een stijging van PTH en FGF-23 is de vermindering van de reabsorptie van fosfor ter hoogte van de proximale tubuli. Hierdoor wordt er meer fosfor geëxcreteerd en zal het gehalte in het serum binnen de fysiologische grenzen blijft (Slatopolsky et al., 1972; Burkholder 2000; Finch et al., 2017). Aangezien CKD een progressieve ziekte is zullen er steeds meer nefronen kapotgaan en hun functie verliezen. Als dit gebeurt is er een hogere concentratie aan PTH nodig om ervoor te zorgen dat er niet een te hoge fosforconcentratie in het serum ontstaat (Burkholder 2000). Zo ontwikkelt zich renale secundaire hyperparathyreoïdie. Deze steeds hoger wordende concentratie van PTH in het serum zal in eerste instantie helpen om de normale serum fosforconcentratie te handhaven. Toch zal zich uiteindelijk hyperfosfatemie ontwikkelen (Burkholder 2000; Forrester et al., 2010). Ook volgens de studie van Barber et al (1999), uitgevoerd bij katten met spontaan nierfalen, is secundaire renale hyperparathyreoïdie een gevolg van CKD.

Naast een invloed op de proximale tubuli van de nieren heeft het parathyreoïd hormoon ook andere invloeden zoals te zien in figuur 4. Zo zal PTH de reabsorptie en vrijzetting van mineralen uit de botten stimuleren en heeft het een invloed op de intestinale absorptie van fosfor en calcium. PTH zal de vorming van calcitriol stimuleren, deze productie wordt daarentegen geïnhibeerd door FGF-23 die ook vrijgezet wordt door een toename van fosfor in het serum (Geddes et al., 2013; Geddes et al., 2017).



Figuur 4. Effecten van het parathyroïd hormoon naar: Geddes et al. (2017).

Omdat een toegenomen serum fosforconcentratie en een gedaalde calciumconcentratie de parathyroïd stimuleert om PTH te secreteren, is het controleren van de fosforconcentratie de belangrijkste stap om secundaire hyperparathyroïdie te voorkomen. Omdat de serum fosforconcentratie wordt beïnvloed door de hoeveelheid fosfor die via de voeding wordt opgenomen, is het van belang om het gehalte aan fosfor in de voeding te verlagen (Devaux et al., 1996; Burkholder 2000). Ook Slatopolsky et al. (1972) toont aan dat de stijging van de PTH-concentratie in het bloed voorkomen kan worden door het fosforgehalte in de voeding aan te passen aan de GFR van het dier. Deze studie is uitgevoerd bij 7 honden met chirurgisch geïnduceerde afname van de niermassa. Initieel, voor de chirurgische afname van niermassa, was de gemiddelde PTH-concentratie in het bloed 57  $\mu\text{L}$  equivalenten/ mL. De dieren hadden een GFR van 53 mL/ minuut en kregen 1200 mg fosfor per dag. Na de afname van de niermassa was de GFR 14 mL/ minuut. De groep honden met een aanpassing van het dieet kregen 250 mg fosfor per dag. De gemiddelde PTH-concentratie in het bloed steeg naar 59  $\mu\text{L}$  equivalenten/ mL. Terwijl de PTH-concentratie van de groep honden zonder een aanpassing aan het dieet steeg naar meer dan 1000  $\mu\text{L}$  equivalenten/ mL. Deze groep honden bleef 1200 mg fosfor per dag krijgen. Deze studie toont het belang aan van het verlagen van het fosforgehalte in het dieet om secundaire renale hyperparathyroïdie te voorkomen (Slatopolsky et al., 1972). Ook kan door het verlagen van fosfor in de voeding getracht worden om hyperfosfatemie, hypovitaminose D en renale osteodystrofie te kunnen controleren (Devaux et al., 1996; Burkholder 2000). Volgens de studie van Burkholder (2000) moet een dieet voor dieren met een nierziekte tussen de 0.03 en 0.11 gram fosfor/100 kcal of 0,14 tot 0,63% fosfor op droge stof basis bevatten. Er zijn geen nadelige effecten gevonden van de fosforbeperking via de voeding in honden met chronisch nierfalen (Devaux et al 1996).

#### 4.3.2.2 Mineralisatie van weefsels

Als het calciumfosfaat product de oplosbaarheid overschrijdt, wordt er calcificatie van de weke delen verwacht. Door een hoge PTH-concentratie zal calcium cellen binnendringen (Barber et al., 1999). Finco et al. (1992), Ross et al. (1982) en Brown et al. (1991) tonen aan met histologisch bewijs dat bij dieren met hyperparathyroïdie het nierweefsel is gemineraliseerd. Ook is er bewijs van ontsteking ter hoogte van het nierweefsel wat tot progressie van de CKD kan leiden (Jepson et al., 2017). Er wordt geconcludeerd dat hyperparathyroïdie de nieren kan beschadigen (Ross et al., 1982; Brown et al., 1991; Finco et al., 1992).

#### 4.3.2.3 Renale osteodystrofie

Renale osteodystrofie was het eerste erkende neveneffect van renale secundaire hyperparathyreoïdie. Chronische pijn aan de botten is lastig om te diagnosticeren bij dieren maar het heeft zeker een invloed op de kwaliteit van leven (Barber et al., 1999; Jepson et al., 2017).

#### 4.3.2.4 Hypovitaminose D

FGF-23 en hyperfosfatemie remmen ter hoogte van de niertubuli de activiteit van 1-alpha-hydroxylase, dit enzym is verantwoordelijk voor de omzetting van inactief vitamine D naar zijn actieve vorm, calcitriol of 1,25 dihydroxyvitamine D. Verlaagde calcitriol concentraties samen met hypocalcemie (verlaagd geïoniseerd calcium) dragen bij aan de ontwikkeling van hyperparathyreoïdie (Forrester et al., 2010; Geddes et al., 2017). Een toegenomen concentratie in het serum van calcium of van vitamine D zorgt voor een negatieve feedback op de parathyroid zodat deze geen PTH meer secreteert. Het kan nuttig zijn om aan dieren met renale secundaire hyperparathyreoïdie calcitriol of vitamine D te supplementeren om het gehalte aan PTH in het plasma te verlagen. Wel moet de dosis aangepast worden aan de plasmaconcentraties van PTH en calcium (Slatopolsky et al., 1972; Brown et al., 1998; Forrester et al., 2010).

### 4.3.3 Fosfaatbinders

Het doel bij dieren met CKD is normofosfatemie. Ondanks het voeren van een dieet met een laag gehalte aan fosfor kan dit dieet voor dieren met nierfalen nog steeds te veel fosfor bevatten en zal het dier hyperfosfatemie ontwikkelen. Om de dieren die ondanks een goed dieet toch hyperfosfatemie blijven houden te helpen, kunnen er fosfaatbinders worden toegevoegd aan het dieet. Deze binders zorgen voor de vorming van niet-absorbeerbare zouten in het lumen van het gastro-intestinaal kanaal. Hierdoor is er minder absorptie van fosfor (Slatopolsky et al., 1972; Polzin et al., 1989; Brown et al., 1998; Burkholder 2000; Polzin 2011).

Vaak worden aluminium of calcium houdende binders gebruikt die geleidelijk moeten worden toegevoegd aan het eten. Het is belangrijk dat de dosis van de fosfaatbinders wordt verdeeld over de maaltijden zodat er bij elke maaltijd een fosfaatbinder wordt gegeven (Polzin et al., 1989; Brown et al., 1998; Polzin 2011). Dieren die vitamine D supplementen krijgen (calcitriol) mogen geen calciumhoudende fosfaatbinders krijgen om hypercalcemie te voorkomen (Brown et al., 1998).

Als na het starten van een dieet met een laag fosforgehalte de serum fosforconcentratie niet genormaliseerd is binnen 2-4 weken, moet er gestart worden met fosfaatbinders (Devaux et al., 1996; Elliot 2006). Volgens Polzin (2011) moet het fosforgehalte in serum pas 4 tot 6 weken na het starten van het dieet met een verlaagd fosforgehalte opnieuw gemeten worden. Indien de serum fosforconcentratie hoger is dan het doel, te zien in tabel 4, kan dan gestart worden met fosfaatbinders (Polzin 2011). Deze waarden in tabel 4 worden ook door IRIS (2019) geadviseerd als een richtlijn voor het bepalen van het tijdstip van starten met fosfaatbinders (IRIS 2019). Brown et al. (1998) stelt daarentegen dat als er een serum fosforconcentratie van hoger dan 4.0 mg/dL wordt gemeten er gestart moet worden met de fosfaatbinders.

Tabel 4. De te behalen fosforconcentratie in het serum per CKD stage naar: Polzin (2011).

| CKD stage | Grenswaarden fosforconcentratie serum |
|-----------|---------------------------------------|
| Stage 2   | 3,5-4,5 mg/dL                         |
| Stage 3   | 3,5-5,0 mg/dL                         |
| Stage 4   | 3,5-6,0 mg/dL                         |

Het normaliseren van de serum fosforconcentratie met behulp van een speciaal dieet en fosfaatbinders zorgt er in de studie van Barber et al. (1999) voor dat het gehalte van PTH in het serum van katten met natuurlijke nierziekte daalt of zelfs binnen de normale grenzen komt (Barber et al., 1999).

De studie van Devaux et al. (1996) waarschuwt wel dat normalisatie van de fosforconcentratie in het serum niet per se hoeft te zorgen dat de plasma PTH-concentraties weer binnen de normale grenzen

komt. Als het plasma PTH verhoogt blijft ondanks normalisatie van de fosforconcentratie in het serum kan therapie met 1,25-dihydroxyvitamine D overwogen worden (Devaux et al., 1996).

## 5 Discussie

In de zoektocht naar het ideale eiwitgehalte in de voeding van dieren met CKD zijn er twee verschillende groepen die belang hechten aan conclusies getrokken uit verschillende onderzoeken.

De eerste groep staat achter de resultaten van verschillende studies uitgevoerd bij honden en katten die aantonen dat de overlevingstijd langer is als er een nierdieet (met onder andere een laag eiwitgehalte) wordt gegeven ten opzichte van het geven van een onderhoudsdiët aan dieren met een nierziekte. Naast een verlenging van de overlevingstijd zullen er ook minder dieren een uremische crisis doormaken bij het geven van een dieet met een verlaagd eiwitgehalte zoals te zien in tabel 2 en 3 (Elliot et al., 2000; Ross et al., 2006; Plantinga et al., 2005; Adams et al., 1994; Polzin et al., 1984; Finco et al., 1985; Jacob et al., 2002). Het is bij de studies van Polzin et al. (1984), Elliot et al. (2000) en Ross et al. (2006) echter de vraag of de positieve resultaten en conclusies die gevonden zijn gelinkt kunnen worden aan het verlaagde eiwitgehalte an sich of dat er ook andere componenten van het nierdieet invloed hebben uitgeoefend op het resultaat. Zo heeft de studie van Plantinga et al. (2005) verschillende nierdiëten met vergelijkbare samenstellingen met elkaar vergeleken. De conclusie was dat het nierdieet met, naast een verlaging in eiwitgehalte, het hoogste gehalte aan eicosapentaeenzuur en het laagste fosforgehalte het meeste positieve effect had op de overlevingstijd. Ook Jacob et al. (2002) kwam tot dezelfde conclusie dat naast het eiwitgehalte, het gehalte aan omega-3-vetzuren en fosfor mogelijk een belangrijke invloed heeft op de positieve resultaten gevonden in de studie. In aansluiting hierop stellen verschillende studies dat juist het verlagen van het fosforgehalte en niet het eiwitgehalte, in het dieet de progressie van de nierschade zal vertragen. Ook zal met deze aanpassing in het dieet de overlevingstijd verlengd worden (Ross et al., 1982; Brown et al., 1991; Leibetseder et al., 1991; Finco et al., 1992; Brown et al., 1998; Boyd et al., 2008; Laflamme 2008).

Het is lastig het effect van het fosforgehalte los van het eiwitgehalte te onderzoeken, omdat bij een dieet met een laag eiwitgehalte automatisch het fosforgehalte ook verlaagd wordt (Burkholder 2000). Het is duidelijk dat het uitstellen of voorkomen van een uremische crisis komt door het verlagen van het eiwitgehalte in het dieet (Polzin et al., 1984; Finco et al., 1985; Elliot et al., 2000; Ross et al., 2006). Het verlagen van het fosforgehalte zal juist zorgen dat de progressie van de nierlaesies afneemt (Ross et al., 1982; Brown et al., 1991; Finco et al., 1992; Brown et al., 1998; Laflamme 2008). Hiernaast is het van belang om het serum fosforgehalte laag te houden, zodat de dieren minder last krijgen van de secundaire gevolgen van hyperfosfatemie (Tessitore et al., 1987; Elliot, 2012). De conclusies van deze studies zorgen voor de kennis dat als het eiwit- en het fosforgehalte verlaagd worden, dit zal zorgen voor het verlengen van de overlevingstijd, omdat de dieren minder klinische klachten zullen krijgen zoals een uremische crisis of secundaire hyperfosfatemie. Ook zal de progressie van de nierletsels vertraagd worden. Het belang om aan dieren met CKD een nierdieet te geven om de morbiditeit en de mortaliteit te verlagen valt met voorgaande studies te onderbouwen. De serum fosforconcentratie moet goed opgevolgd worden. Zo nodig kunnen er fosfaatbinders toegevoegd worden aan de maaltijden als de fosforconcentratie over de door IRIS (2019) geadviseerde grenswaarde heen gaat te zien in tabel 4.

Uit bovenstaande studies komt duidelijk naar voren dat het nierdieet een belangrijke behandeling voor dieren met CKD. Het is wel de vraag wanneer het beste gestart kan worden met dit dieet. IRIS (2019) adviseert om de dieren vanaf IRIS stage 2 een nierdieet te geven. De studies van Elliot et al. (2000), Jacob et al. (2002) en Ross et al. (2006) ondersteunen dit advies en tonen aan dat het geven van een nierdieet aan honden en katten vanaf IRIS stage 2 de eerder genoemde voordelen met zich mee brengt. Het doel van het dieet in deze fase van de ziekte is om de progressie ervan te vertragen. Dit wordt vooral bereikt door een laag fosforgehalte in het nierdieet. Aangezien eiwit de grootste bron van fosfor is, is het vanaf IRIS stage 2 al van belang om het eiwitgehalte te verlagen in de voeding en is een nierdieet aangeraden. Ook bewijzen deze onderzoeken, net als het onderzoek van Planting et al. (2005), dat het nierdieet voor dieren in IRIS stage 3 net zo belangrijk is. Het doel van het dieet in deze fase is om het ontstaan van een uremische crisis uit te stellen of te voorkomen. Het totaal aantal onderzochte dieren in IRIS stage 3 is wel groter dan in IRIS stage 2. Dit zorgt ervoor dat er meer bewijs is dat aantoonst dat het nuttig is om een nierdieet te geven aan dieren in IRIS stage 3 dan in stage 2 (Polzin et al., 2016). Toch is er, naast de resultaten van de onderzoeken bij dieren met IRIS stage 2, een ander groot voordeel om het nierdieet al aan te bieden in stage 2. Dieren in deze fase van de ziekte hebben nog een goede

eetlust; hierdoor is de kans groter dat ze dit nierdieet zullen accepteren. Dieren in een latere fase van de ziekte hebben vaak een verminderde eetlust of zijn zelfs anorectisch, waardoor het minder waarschijnlijk is dat ze een dieetverandering zullen accepteren. Het is in alle gevallen belangrijk om het dieet geleidelijk aan te introduceren. Dit vergroot de kans dat de dieren een nierdieet zullen accepteren (Elliot 2006).

De andere groep staat achter de studies die aantonen dat eiwitten geen negatieve invloed hebben op de progressie van de CKD of op de klinische klachten van de dieren (Robertson et al., 1986; Leibetseder et al., 1991; Finco et al., 1992; Finco et al., 1998). Deze resultaten hebben ertoe geleid dat sommige onderzoekers zelfs stellen dat het nadelig is om een dieet verlaagd in eiwit te geven, omdat er dan een kans is op de ontwikkeling van gewichtsverlies, anemie en hypoalbuminemie. Deze gevolgen, benoemd in de studie van Adams et al. (1994) kunnen echter ook ontstaan de dieren te weinig van een nierdieet eten. Hierdoor zullen deze dieren te weinig voedingsstoffen binnenkrijgen waardoor er een risico is op het ontwikkelen van gewichtsverlies, anemie en hypoalbuminemie. Het is van belang dat dieren die een nierdieet krijgen genoeg van dit dieet eten om te kunnen voorzien in hun dagelijkse voedingsbehoeften. Dit zou bij de studie van Adams et al. (1994) de oorzaak kunnen zijn van de genoemde nadelige gevolgen.

Met betrekking tot de stelling van Finco et al. (1998) dat diëten hoog in eiwit niet geassocieerd zijn met het verergeren van de nierletsels noch met het toenemen van proteïnurie of met het afnemen van de glomerulaire filtratie ratio, moet ook gekeken worden naar de bron van het gebruikte eiwit. In deze studie krijgen de dieren een dieet met vooral soja en caseïne als bron van eiwitten. Zoals Finco et al. (1998) zelf stelt zou het kunnen dat vegetarische eiwitten een ander invloed op de nieren hebben dan eiwitten van dierlijke oorsprong. Het zou ook kunnen dat het fosforgehalte een grote invloed op de bevindingen heeft in plaats van eiwit. Zoals eerder genoemd in hoofdstuk 3 heeft de bron van het eiwit een significant effect op de fosfor absorptie (Brown et al., 1998; Noori et al., 2010; Moet et al., 2011; Dobenecker et al., 2018; Dobenecker et al., 2021). Het zou kunnen dat bij deze studie van Finco et al. (1998) geen negatieve gevolgen van een hoog eiwitgehalte zijn gevonden omdat het fosforgehalte in het serum van de dieren mogelijk binnen de normale grenzen is gebleven. Verschillende studies hebben bewijs gevonden dat dat fosfor een groter aandeel heeft in de progressie van de nierletsels dan het eiwitgehalte (Brown et al., 1991; Leibetseder et al., 1991; Finco et al., 1992; Plantinga et al., 2005; Boyd et al., 2008).

Andere studies van Robertson et al. (1986) en Finco et al. (1992), uitgevoerd bij honden met geïnduceerd nierfalen, hebben geconcludeerd dat een dieet met een hoog eiwitgehalte geen significant effect heeft op de functie en morfologie van de nier. Het is echter de vraag of de 75% nefrectomie bij de studie van Robertson et al. (1986) de functie van de nieren van dieren met spontaan CKD kan nabootsen. Bij de honden met 15/16e ablatie in de studie van Finco et al. (1992) waren er in de groep die het dieet met een hoog eiwitgehalte kregen meer honden met proteïnurie in vergelijking met de groep dieren die het dieet met een lager eiwitgehalte kregen. Proteïnurie wordt tegenwoordig gezien als een negatief voorspellende factor op de overlevingstijd van dieren met CKD waardoor het resultaat van deze studie toch niet zo positief is (Boyd et al., 2008).

Toch zijn er voorstanders die achter bovengenoemde resultaten van de studies blijven staan. Deze groep stelt dat dieren met CKD wel een onderhoudsdiët (zonder een verlaagd eiwitgehalte) kunnen krijgen om zo de eventuele malnutritie te voorkomen. De serum fosfor-concentratie moet in de gaten gehouden worden omdat de dieren via een onderhoudsdiët meer eiwit, en dus ook meer fosfor opnemen waardoor er hyperfosfatemie kan ontstaan. Als dit het geval is, is het van belang om fosfaatbinders bij de maaltijden te gebruiken waardoor er minder absorptie is van fosfor (Slatopolsky et al., 1972; Polzin et al., 1989; Brown et al., 1998; Burkholder 2000; Polzin 2011). Het gebruik van fosfaatbinders kan wel zorgen voor een extra stressfactor bij dieren die orale medicatie niet makkelijk accepteren of innemen (Polzin et al., 2016). Ook zijn de meeste fosfaatbinders niet smakelijk waardoor er nog meer weerstand kan zijn bij de dieren om deze in te nemen (King et al., 2014). Ook is er het risico dat als de fosfaatbinders niet meer het benodigde effect blijken te hebben er niets meer overblijft om de serum fosfor-concentratie te verlagen.

Aan de hand van de beschikbare literatuur kan geconcludeerd worden dat er verschillende studies zijn die elkaar tegenspreken wat betreft het eiwitgehalte in het dieet voor dieren met CKD. Als hier beter naar wordt gekeken, valt te concluderen dat het geven van een dieet met onder andere een laag

eiwitgehalte (het nierdieet) aan dieren met CKD het risico op het ontwikkelen van een uremische crisis verlaagt (Devaux et al., 1996). Een ander component van het nierdieet, wat met het verlagen van het eiwitgehalte ook automatisch wordt verlaagd, is het fosforgehalte. Verschillende studies tonen aan dat een verlaagd fosforgehalte van belang is om hyperfosfatemie en een snelle progressie van de nierletsels te voorkomen (Finco et al., 1992). Wel is het van belang om de serum fosfor-concentratie op te volgen. Als deze te hoog wordt kunnen fosfaatbinders gebruikt worden. Het is belangrijk om deze pas te gebruiken als de serum fosfor-concentratie niet onder controle gehouden kan worden met het dieet. Op deze manier wordt er altijd nog een behandelingsoptie achter de hand gehouden als het niet lukt met het dieet alleen. De invloed van een laag eiwit- en fosforgehalte samen genomen, kan er gesteld worden dat het geven van een nierdieet (wat onder andere verlaagd is in eiwit- en fosforgehalte) een grote invloed heeft op het vertragen van de progressie van de ziekte, de klinische verbetering van de dieren en op het verlengen van de overlevingstijd van dieren met CKD. Het verlaagde eiwitgehalte speelt hier een belangrijke rol in maar ook andere componenten van het nierdieet. Het is daarom belangrijk om echt een nierdieet te verkiezen boven een dieet met alleen een verlaagd eiwitgehalte (Polzin et al., 2005). Dit dieet wordt het beste vanaf IRIS stage 2 aangeboden aan de dieren. Als er tekenen zijn van malnutritie zoals gewichtsverlies of hypoalbuminemie is het van belang om eerst te evalueren hoeveel het dier dagelijks eet van het nierdieet. Dieren met CKD kunnen een verminderde eetlust hebben waardoor ze niet de voorgeschreven hoeveelheid voedsel per dag eten. Het is van belang om dit aan te pakken zodat de dieren genoeg voedingsstoffen binnenkrijgen om te kunnen voorzien in de dagelijkse voedingsbehoeften. Dit kan bereikt worden door bijvoorbeeld de voeding op te warmen, natvoer aan te bieden, eetlust stimulerende medicatie geven of in het uiterste geval een oesofagostomie of gastrostomie voedingssonde plaatsen (Jacob et al., 2002; Elliot 2006). Als het dier wel de voorgeschreven hoeveelheid voeding binnenkrijgt maar toch tekenen van malnutritie vertoont, moet het eiwitgehalte in de voeding geleidelijk aan worden verhoogd totdat deze problemen zijn opgelost (Elliot 2006). Het eiwitgehalte in het dieet moet laag genoeg zijn om het risico op azotemie en een uremische crisis te minimaliseren maar mag niet te laag zijn om malnutritie en verlies van de magere massa te voorkomen (Polzin et al., 1989; Scherk en Laflamme, 2016). Het is van belang om na het starten van een nierdieet de dieren goed op te volgen. Zo wordt geadviseerd om deze dieren 3 tot 4 keer per jaar te evalueren wat betreft gewicht, body condition score en klinische presentatie. Ook is het belangrijk om de ureum-, creatinine- en fosfor-concentraties in het bloed en de aanwezigheid van eiwitten in de urine in de gaten te houden (Elliot 2006). Zo kunnen er tijdig aanpassingen aan het dieet of aan de voedingsstrategie worden gemaakt om de overlevingstijd van de dieren zo lang mogelijk te maken en om ze een goede kwaliteit van leven te geven.

## 6 Referentielijst

- Adams, L.G., Polzin, D.J., Osborne, C.A., O'Brien, T.D., Hostetter, T.H., 1994. Influence of dietary protein/ calorie intake on renal morphology and function in cats with 5% nephrectomy. *Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology* 70, 347-357.
- Allen-Durance, A.E., 2017. A quick reference on phosphorus. *Veterinary Clinics of North America: Small Animals Practice* 47, 257-262.
- Barber, P.J., Rawlings, J.M., Markwell, P.J., Elliott, J., 1999. Effect of dietary phosphate restriction on renal secondary hyperparathyroidism in the cat. *Journal of Small Animal Practice* 40, 62-70.
- Boyd, L.M., Langston, C., Thompson, K., Zivin, K., Imanashi, M., 2008. Survival in cats with naturally occurring chronic kidney disease (2000-2002). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 22, 1111-1117.
- Boaz, M., Smetana, S., 1996. Regression equation predicts dietary phosphorus intake from estimate of dietary protein intake. *Journal of The American Dietetic Association* 96, 1268-1270.
- Brown, S.A., Atkins, C., Bagley, R., Carr, A., Cowgill, L., Davidson, M., Egner, B., Elliot, J., Henik, R., Labato, M., Littman, M., Polzin, D., Ross, L., Snyder, P., Stephen, R., 2007. Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21, 542-558.
- Brown, S.A., Crowell, W.A., Barsanti, J.A., White, J.V., Finco, D.R., 1991. Beneficial effects of dietary mineral restriction in dogs with marked reduction of functional renal mass. *Journal of The American Society of Nephrology* 1, 1169-1179.
- Brown, S.A., Finco, D.R., Bartges, J.W., Brown, C.A., Barsanti, J.A., 1998. Interventional nutrition for renal disease. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* 13, 217-223.
- Brown, S.A., Finco, D.R., Crowell, W.A., Choat, D.C., Navar, L.G., 1990. Single-nephron adaptations to partial renal ablation in the dog. *American Journal of Physiology - Renal Physiology* 258, 495-503.
- Brown, S.A., Finco, D.R., Crowell, W.A., Navar, L.G., 1991. Dietary protein intake and the glomerular adaptations to partial nephrectomy in dogs. *Journal of Nutrition* 121, 125-127.
- Burkholder, W.J., 2000. Dietary considerations for dogs and cats with renal disease. *Veterinary Medicine Today: Timely Topics in Nutrition* 216, 1730-1734.
- Davis, E.M., 2015. Oral manifestations of chronic kidney disease and renal secondary hyperparathyroidism: a comparative review. *Journal of Veterinary Dentistry* 32, 87-98.
- Elliott, D.A., 2012. Nutritional management of kidney disease. Delaney, S.J., Fuscetti, J.A. In: *Applied Veterinary Clinical Nutrition*. First Edn. John Wiley & Sons Inc. West Sussex, UK, pp. 251-267.
- Delaney, S.J., Fuscetti, J.A., 2012. Basic nutrition overview. In: *Applied Veterinary Clinical Nutrition*. First Edn. John Wiley & Sons Inc. West Sussex, UK, pp. 9-22.
- Devaux, C., Polzin, D.J., Osborne, C.A., 1996. What role does dietary protein restriction play in the management of chronic renal failure in dogs? *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 6, 1247-1267.
- Dobenecker, B., Reese, S., Herbst, S., 2021. Effects of dietary phosphates from organic and inorganic sources of parameters of phosphorus homeostasis in healthy adult dogs. *PLOS ONE*, <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0246950> (geaadpleegd op 5 april 2021).
- Dobenecker, B., Webel, A., Reese, S., Kienzle, E., 2017. Effect of a high phosphorus diet on indicators of renal health in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 20, 339-343.

- Eister, R., 2011. Hypercarnivory and the brain: protein requirements of cats reconsidered. *Journal of Comparative Physiology B* 181, 1-17.
- Elliott, D.A., 2011. Nutritional considerations for the dialytic patient. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 41, 239-250.
- Elliott, D.A., 2006. Nutritional management of chronic renal disease in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 36, 1377-1384.
- Elliott, J., Rawlings, J.M., Markwell, P.J., Barber, P.J., 2000. Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure: effect of dietary management. *Journal of Small Animal Practice* 41, 235-242.
- FEDIAF.(2020), Nutritional guidelines For Complete and Complementary Pet Food for Cats and Dogs [https://fediaf.org/images/FEDIAF\\_Nutritional\\_Guidelines\\_2020\\_20200917.pdf](https://fediaf.org/images/FEDIAF_Nutritional_Guidelines_2020_20200917.pdf) ( geraadpleegd op 9 mei 2020).
- Finch, N., Heiene, R., 2017. Early detection of chronic kidney disease. Elliot, J., Grauer, G.F., Westropp, J.L. In: *BSAVA manual of canine and feline nephrology and urology*. Third Edn. British Small Animal Veterinary Association. Gloucester, UK, pp. 130-142.
- Finco, D.R., Barsanti, J.A., Brown, S.A., 1989. Influence of dietary source of phosphorus on fecal and urinary excretion of phosphorus and other minerals by male cats. *American Journal of Veterinary Research* 50, 263-266.
- Finco, D.R., Crowell, W.A., Barsanti, J.A., 1985. Effects of three diets on dogs with induced chronic renal failure. *American Journal of Veterinary Research* 46, 646-653.
- Finco, D.R., Brown, S.A., Crowell, W.A., Duncan, R.J., Barsanti, J.A., Bennett, S.E., 1992. Effects of dietary phosphorus and protein in dogs with chronic renal failure. *American Journal of Veterinary Research* 53, 2264-2271.
- Finco, D.R., Brown, S.A., Brown, C.A., Crowell, W.A., Sunvold, G., Cooper, T.L., 1998. Protein and calorie effects on progression of induces chronic renal failure in cats. *American Journal of Veterinary Research* 59, 575-582.
- Forrester, S.D., Adams, L.G., Allen, T.A., 2010. Chronic kidney disease. Hand, M.S., Tatcher, C.D., Remillard, M.L. In: *Small animal clinical nutrition*. Fifth Edn. Mark Morris Institute. Topeka, USA, pp. 765-810.
- Geddes, R., Elliott, J., 2017. Assessment of calcium and phosphate homeostasis in chronic kidney disease. Elliot, J., Grauer, G.F., Westropp, J.L. In: *BSAVA manual of canine and feline nephrology and urology*. Third Edn. British Small Animal Veterinary Association. Gloucester, UK, pp. 143-150.
- Geddes, R.F., Elliott, J., Syme, H.M., 2013. The Effect of Feeding a Renal Diet on Plasma Fibroblast Growth Factor 23 Concentrations in Cats with Stable Azotemic Chronic Kidney Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 27, 1354-1361.
- Gross, K.L., Yamka, R.M., Khoo, C., Friesen, K.G., Jewell, D.E., Schoenherr, W.D., Debraekeleer, J., Zicker, S.C., 2010. Macronutriënts. Hand, M.S., Tatcher, C.D., Remillard, M.L. In : *Small animal clinical nutrition*. Fifth Edn. Mark Morris Institute. Topeka, USA, pp. 49-105.
- Hesta, M., Janssens, G.P.J., Debraekeleer, J., De Wilde, R., 2001. The effect of oligofructose and inulin on fecal characteristics and nutrient digestibility in healthy cats. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition* 85, 135-141.
- IRIS (2019), Diagnosing, Staging, and Treating Chronic Kidney Disease in Dogs and Cats [http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS\\_Pocket\\_Guide\\_to\\_CKD.pdf](http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_Pocket_Guide_to_CKD.pdf) ( geraadpleegd op 1 mei 2020).
- Jacob, F., Polzin, D.J., Osborne, C.A., Neaton, J.D., Lekcharoensuk, C., Allen, T.A., Kirk, C.A., Swanson, L.L., 2003. Association between initial systolic blood pressure and risk of developing a uremic crisis or of dying in dogs with chronic renal failure. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 222, 322-329.

Jacob, F., Polzin, D.J., Osborne, C.A., Allen, T.A., Kirk, C.A., Neaton, J.D., Lekcharoensuk, C., Swanson, L.L., 2002. Clinical evaluation of dietary modification for treatment of spontaneous chronic renal failure in dogs. *Journal of The American Veterinary Medical Association* 220, 1163-1170.

Jepson, R., Syme, H., 2017. Management of Chronic Kidney Disease. Elliot, J., Grauer, G.F., Westropp, J.L., In : *BSAVA manual of canine and feline nephrology and urology*. Third Edn. British Small Animal Veterinary Association. Gloucester, UK, pp. 263-277.

Kidder, A., Chew, D., 2009. Treatment options for hyperphosphatemia in feline CKD what's out there? *Journal of Feline Medicine and Surgery* 11, 913-924.

King, J.N., Erasmus, H.L., Delport, P.C., Bester, I.C.J., Seewald, W., 2014. Efficacy, acceptability and tolerability of the new oral phosphate binder Lenziaren in healthy cats fed a standard diet. *BMC Veterinary Research* 10, 1-13.

Kirk, C.A., Lund, E.M., Armstrong, P.J., 2001. Prevalence of renal disorders of dogs and cats in the United States. *Waltham International Symposium* 63.

Koizumi, T., Murakami, K., Nakayama, H., Kuwahara, T., Ohnishi, Y., 2002. Role of dietary phosphorus in the progression of renal failure. *Biochemical and Biophysical Research Communication* 295, 917-921.

Laflamme, D.P., 2008. Pet food safety: dietary protein. *Topics in Companion Animal Medicine* 23, 154-157.

Larsen, J.A., 2016. Controversies in veterinary nephrology: differing viewpoints role of dietary protein in the management of feline chronic kidney disease. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 47, 1095-1098.

Leibetseder, J.L., Neufeld, K.W., 1991. Effects of medium protein diets in dogs with chronic renal failure. *Journal of Nutrition* 121, 145-149.

Lumertgul, D., Burke, T.J., Gillum, D.M., Alfrey, A.C., Harris, D.C., Hammond, W.S., Schrier, R.W., 1986. Phosphate depletion arrests progression of chronic renal failure independent of protein intake. *Kidney International* 29, 658-666.

Moe, S.M., Zidehsarai, M.P., Chambers, M.A., Jackman, L.A., Radcliffe, J.S., Trevino, L.L., Donahue, S.E., Asplin, J.R., 2011. Vegetarian compared with meat dietary protein source and phosphorus homeostasis in chronic kidney disease. *Clinical Journal of American Society of Nephrology* 6, 257-264.

Noori, N., Sims, J.J., Kopple, J.D., Shah, A., Colman, S., Shinaberger, C.S., Bross, R., Mehrota, R., Kovesdy, C.P., Kalantar-Zadeh, K., 2010. Organic and inorganic dietary phosphorus and its management in chronic kidney disease. *Iranian Journal of Kidney Diseases* 4, 89-100.

O'Neill, D.G., Church, D.B., McGreevy, P.D., Thomson, P.C., Brodbelt, D.C., 2014. Prevalence of disorders recorded in cats attending primary-care veterinary practices in England. *The Veterinary Journal* 202, 286-291.

O'Neill, D.G., Elliott, J., Church, D.B., McGreevy, P.D., Thomson, P.C., Brodbelt, D.C., 2013. Chronic kidney disease in dogs in UK veterinary practices: prevalence, risk factors, and survival. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 27, 814-821.

Plantinga, E.A., Everts, H., Kastelein, A.M.C., Beynen, A.C., 2005. Retrospective study of the survival of cats with acquired chronic renal insufficiency offered different commercial diets. *The Veterinary Record* 157, 185-187.

Polzin, D.J., 2011. Chronic kidney disease in small animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 41, 15-30.

Polzin, D.J., Churchill, J.A., 2016. Controversies in veterinary nephrology: renal diets are indicated for cats with International Renal Interest Society chronic kidney disease stages 2 to 4 : the pro view. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 46, 1049-1065.

- Polzin, D.J., Osborne, C.A., Lulich, J.P., 1991. Effects of dietary protein/phosphate restriction in normal dogs and dogs with chronic renal failure. *Journal of Small Animal Practice* 32, 289-295.
- Polzin, D.J., Osborne, C.A., Adams, L.D., O'Brien, T.D., 1989. Dietary management of canine and feline chronic renal failure. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 19, 539-560.
- Polzin, D.J., Osborne, C.A., Hoyden, D.W., Stevens, J.B., 1984. Influence of reduced protein diets on morbidity, mortality, and renal function in dogs with induced chronic renal failure. *American Journal of Veterinary Research* 45, 506-517.
- Polzin, D.J., Osborne, C.A., 1988. The importance of egg protein in reduced protein diets designed for dogs with renal failure. *Journal of Veterinary International Medicine* 2, 15-21.
- Polzin, D. J., Osborne, C. A., Ross, S., 2005. Chronic kidney disease. Ettinger, S. J., Feldman, E. C., In : *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Sixth Edn. Elsevier Saunders. St. Louis, USA, pp. 1756-1785.
- Remuzzi, G. en Bertani, T., 1998. Pathophysiology of progressive nephropathies. *The New England Journal of Medicine* 20, 1448-1456.
- Robertson, J.L., Goldschmidt, M., Kornfield, D.S., Tomaszewski, J.E., Hill, G.S., Bovee, K., 1986. Long term renal responses to high dietary protein in dogs with 75% nephrectomie. *Kidney International* 29, 511-519.
- Rogers, Q.R., Morris, J.G., Freeland, R.A., 1977. Lack of Hepatic Enzymatic Adaptation to Low and High Levels of Dietary Protein in the Adult Cat. *Enzyme* 22, 348-356.
- Ross, L., 2011. Acute kidney injury in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 41, 1-14.
- Ross, L.A., Finco, D.R., Crowell, W.A., 1982. Effects of dietary phosphorus restriction on the kidneys of cats with reduced renal mass. *American Journal of Veterinary Research* 43, 1023-1026.
- Ross, S.J., Osborne, C.A., Kirk, C.A., Lowry, S.R., Koehler, L.A., Polzin, D.J., 2006. Clinical evaluation of dietary modification for treatment of spontaneous chronic kidney disease in cats. *Journal of The American Veterinary Medical Association* 229, 949-957.
- Roudebush, P., Polzin, D.J., Ross, S.J., Towell, T.L., Adams, L.G., Forrester, S.D., 2009. Therapies for feline chronic kidney disease what is the evidence? *Journal of Feline Medicine and Surgery* 11, 195-210.
- Scherk, M.A., Laflamme, D.P., 2016. Controversies in veterinary nephrology: renal diets are indicated for cats with International Renal Interest Society chronic kidney disease stages 2 to 4 : the con view. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 46, 1067-1094.
- Shinaberger, C.S., Greenland, S., Kopple, J.D., Wyck, D., Mehrotra, R., Kovesdy, C.P., Kalantar-zadeh, K., 2008. Is controlling phosphorus by decreasing dietary protein intake beneficial or harmful in persons with chronic kidney disease? *The American Journal of Clinical Nutrition* 88, 1511-1518.
- Slatopolsky, E., Gaglar, S., Gradowska, L., Canterbury, J., Reiss, E., Bricker, N.S., 1972. On the prevention of secondary hyperparathyroidism in experimental chronic renal disease using "proportional reduction" of dietary phosphorus intake. *Kidney International* 2, 147-151.
- Sparkes, A.H., Caney, S., Chalhoub, S., Elliott, J., Finch, N., Gajanayake, I., Langston, C., Lefebure, H.P., White, J., Quimby, J., 2016. ISFM Consensus guidelines on the diagnosis and management of feline chronic kidney disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 18, 219-239.
- Tessitore, N., Venturi, A., Adami, S., Roncari, C., Rugiu, C., Corgnati, A., Bonucci, E., Maschio, G., 1987. Relationship between serum vitamin D metabolites and dietary intake of phosphate in patients with early renal failure. *Mineral and Electrolyte Metabolism* 13, 38-44.
- Vaden, S.L., Elliott, J., 2016. Management of proteinuria in dogs and cats with chronic kidney disease. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 46, 1115-1130.

Verordening (EU) 2020/354 <https://op.europa.eu/nl/publication-detail/-/publication/52c01578-5eab-11ea-b735-01aa75ed71a1> (geraadpleegd op 10 april 2021).

Villaverde, C., Fascetti, A.J., 2014. Macronutrients in feline health. *Veterinary Clinics Small Animal* 44, 699-717.

Younes H., Garleb K., Behr S., Remesy C., Demigne C., 1995. Fermentable fibres of oligosaccharides reduce urinary nitrogen excretion by increasing urea disposal in the rat cecum. *The Journal of Nutrition* 125, 1010-1016.

Younes, H., Alphonse, J.C., Behr, S.R., Demigné, C., Rémésy, C., 1999. Role of fermentable carbohydrate supplements with a low-protein diet in the course of chronic renal failure: Experimental bases. *American Journal of Kidney Diseases* 33, 633-646.

Zoja, C., Donadelli, R., Colleoni, S., Figliuzzi, M., Bonazzola, S., Morigi, M., Remuzzi, G., 1998. Protein overload stimulates RANTES production by proximal tubular cells depending on NF- $\kappa$ B activation. *Kidney International* 53, 1608-1650.