

Departamento de Fisiopatología Renal. Instituto de Nefrología “Dr. Abelardo Buch López”. La Habana

SOBRE LA EXCRECIÓN URINARIA DE CREATININA EN LOS ESTADOS DE DISFUNCIÓN RENAL

Aymara Badell Moore¹, Raymed Bacallao Méndez².

RESUMEN

Justificación: El estado de la función renal es determinante para la correcta disposición de los productos finales del metabolismo nitrogenado. En los enfermos nefróticos crónicos, la excreción urinaria de creatinina suele estar disminuida. Esta circunstancia puede afectar la utilidad diagnóstica de este indicador del estado nutricional y la composición corporal. **Objetivos:** Determinar la posible asociación entre la presencia de disfunción renal y la tasa de excreción urinaria de creatinina. **Diseño del estudio:** Retrospectivo, analítico. **Serie de estudio:** Cuatrocientos sesenta y un pacientes (Hombres: 67.0%; Edades ≥ 60 años: 36.9%) nefróticos crónicos (Estadio 3: Filtrado glomerular entre $30 - 59 \text{ mL}\cdot\text{minuto}^{-1} * 1.73 \text{ m}^{-2}$ de superficie corporal), atendidos en el Departamento de Fisiopatología Renal del Instituto de Nefrología “Dr. Abelardo Buch López” de La Habana (Cuba) entre los años 1996 y 2012. **Material y método:** Se obtuvieron los percentiles notables de la excreción urinaria de creatinina en los nefróticos crónicos según el sexo y la edad. La distribución percentil encontrada fue comparada con la observada en 4,848 sujetos con función renal preservada (Filtrado glomerular $\geq 60 \text{ mL}\cdot\text{minuto}^{-1} * 1.73 \text{ m}^{-2}$ de superficie corporal). **Resultados:** No importa el sexo ni la edad, la excreción urinaria de creatinina fue significativamente menor en el paciente nefrótico crónico. El comportamiento de la excreción urinaria de creatinina según la edad puede haber estado afectado en mayor medida por la repercusión del daño renal presente. **Conclusiones:** La excreción urinaria de creatinina no es útil como indicador del estado nutricional de los individuos con enfermedad renal crónica debido a lo errático de su comportamiento, lo que impide el desarrollo de modelos predictivos efectivos. **Badell Moore A, Bacallao Méndez R. Sobre la excreción urinaria de creatinina en estados de disfunción renal. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2015;25(1 Supl 1):S133-S139. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.**

Palabras clave: Enfermedad renal crónica / Daño renal / Filtrado glomerular / Excreción urinaria de creatinina / Evaluación nutricional / Composición corporal.

¹ Médico, Especialista de Primer Grado en Nefrología. Máster en Nutrición en Salud Pública. ² Médico, Especialista de Segundo Grado en Nefrología. Profesor Auxiliar. Investigador Auxiliar.

INTRODUCCIÓN

Una función renal preservada es indispensable para la correcta disposición de los productos finales del metabolismo corporal. En consecuencia, el deterioro renal provoca, por un lado, la acumulación en la sangre de tales productos hasta alcanzar niveles tóxicos para el estado de salud del sujeto (lo que justificaría en parte el inicio de las terapias dialíticas); y por el otro, la disminución de la tasa de excreción urinaria de los mismos.¹⁻³

La creatinina sérica ha sido estudiada *in extenso* como indicador del estado de la función renal a la vez que marcador diagnóstico de la enfermedad renal crónica.⁴⁻⁵ Las concentraciones séricas de creatinina se incrementan en la misma medida en que progresa el daño renal.⁵⁻⁶ La restitución de la función renal dañada mediante la colocación de un injerto renal trae consigo el regreso de las cifras elevadas de creatinina sérica a la normalidad.⁶⁻⁷

Cabría entonces avanzar (amparados en la complementaridad de los fenómenos) que el daño renal se exprese bioquímicamente también por una disminución de la tasa diaria de excreción urinaria de creatinina. Esto es: un sujeto nefrótico crónico debe mostrar valores disminuidos de la excreción urinaria de creatinina si se le compara con los documentados en una población de referencia que, entre otras características distintivas, se destaca por una función renal adecuada.

Excluida la reducción de la masa muscular esquelética, la influencia de la disfunción renal sobre la excreción urinaria de creatinina podría deberse a una producción disminuida de creatinina y/o la eliminación aumentada del biomarcador a través de vías alternativas (léase extrarrenales) de excreción. En tal aspecto, se ha propuesto la degradación de la creatinina endógena hasta subproductos metabólicos en el intestino delgado. La resultante de lo anteriormente expuesto es la imposibilidad de aplicar el método de equivalencia de creatinina en la evaluación nutricional y la reconstrucción corporal del nefrótico crónico.⁹⁻¹¹

El Departamento de Fisiopatología Renal del Instituto de Nefrología “Dr. Abelardo Buch López”, de La Habana (Cuba) conduce estudios diagnósticos de la función glomerular y tubular en sujetos provenientes de todas las provincias del país. Asimismo, el departamento evalúa la capacidad renal de excreción de metabolitos de interés clínico, nutricional y metabólico. En los registros del departamento se custodian los registros de +9,000 pacientes atendidos desde los 1990s hasta la presente fecha. Recientemente el departamento concluyó una investigación para establecer valores de referencia de alcance poblacional de la excreción urinaria de creatinina que pudieran incluirse en los ejercicios de evaluación nutricional y reconstrucción corporal que se realizan en los centros hospitalarios del país.¹² Fue solo natural entonces evaluar, mediante un estudio retrospectivo, el comportamiento de la excreción urinaria de creatinina en sujetos cubanos con diferentes estadios de enfermedad renal crónica, a fin de estudiar cómo influye el filtrado glomerular en la tasa diaria de excreción de este indicador.

MATERIAL Y MÉTODO

Locación del estudio: Departamento de Fisiopatología Renal, Instituto de Nefrología “Dr. Abelardo Buch López”, La Habana (Cuba).

Diseño del estudio: Retrospectivo, analítico.

Serie de estudio: Se incluyeron en la presente serie de estudio los registros de los pacientes que se presentaron en el departamento entre 1996 – 2012 con una función renal deteriorada ($FG < 60 \text{ mL} \cdot \text{minuto}^{-1} * 1.73 \text{ m}^{-2}$ de superficie corporal), de acuerdo con el valor obtenido del

aclaramiento de creatinina, y en los que no concurrieran otra causa de afectación de la producción endógena de creatinina, como se ha descrito anteriormente.

Procedimientos del estudio: Se recuperaron de los registros clínicos custodiados en el departamento el sexo, los años de edad, y los valores calculados del aclaramiento renal. Los sujetos fueron estratificados convenientemente según el sexo y la edad. Adicionalmente, los sujetos fueron distribuidos según el estadio de progresión de la enfermedad renal crónica, tal y como se muestra a continuación:¹³ *Grado III:* Entre 30 – 59; *Grado IV:* Entre 15 – 29; y *Grado V:* $< 15 \text{ mL} \cdot \text{minuto}^{-1} * 1.73 \text{ m}^{-2}$; respectivamente.

Los valores anotados de excreción urinaria de creatinina para cada sujeto se ajustaron de acuerdo con el peso corporal. En cada estadio de la ERC, y para cada sexo y subgrupo etario, se obtuvieron los valores promedio de excreción urinaria de creatinina.

La naturaleza de la asociación entre la presencia de disfunción renal y el comportamiento de la excreción urinaria de creatinina se examinó según el test de rangos múltiples, controlando al mismo tiempo el efecto de la variable “edad” sobre este indicador.¹⁴ Se ha descrito que las cantidades de creatinina excretadas en la orina declinan progresivamente con la edad del sujeto.¹⁵ Se empleó un nivel de significación menor del 5% para denotar la asociación como significativa.

RESULTADOS

La serie de estudio quedó integrada finalmente por 461 nefrópatas crónicos que cumplieron los criterios prefijados de inclusión. Estos pacientes representaron el 5% de los registros del departamento. Se ha de señalar que en los registros se encontraron 6 pacientes con edades < 20 años. Dado el escaso número de los mismos, se excluyeron de la serie de estudio.

La Tabla 1 muestra las características demográficas, antropométricas y bioquímicas de los nefrópatas estudiados. Prevalcieron los hombres. El 46.6% de los pacientes procedían de las provincias de la región occidental del país. Predominaron los enfermos con edades entre 50 – 69 años. Los enfermos se concentraron en el estadio 3 de la ERC.

La Tabla 2 muestra las características antropométricas y bioquímicas observadas en los pacientes nefrópatas estudiados. Los hombres fueron más altos (*Hombres:* $167.5 \pm 8.8 \text{ cm}$ vs. *Mujeres:* 153.6 ± 6.2 ; $\Delta = 13.9$; $p < 0.05$; test de comparación de medias independientes) y pesados (*Hombres:* $70.3 \pm 14.3 \text{ Kg}$ vs. *Mujeres:* 61.4 ± 7.5 ; $\Delta = 8.9$; $p < 0.05$; test de comparación de medias independientes). Sin embargo, los valores promedio del IMC fueron similares de sexo a sexo (*Hombres:* $25.0 \pm 6.4 \text{ Kg} \cdot \text{m}^{-2}$ vs. *Mujeres:* $26.0 \pm 2.9 \text{ Kg} \cdot \text{m}^{-2}$; $\Delta = -1.0$; $p > 0.05$; test de comparación de medias independientes). La excreción urinaria de creatinina fue numéricamente mayor en los hombres: *Hombres:* $16.7 \pm 2.9 \text{ mg} \cdot \text{Kg}^{-1} \cdot 24 \text{ horas}^{-1}$ vs. *Mujeres:* $14.4 \pm 2.9 \text{ mg} \cdot \text{Kg}^{-1} \cdot 24 \text{ horas}^{-1}$ ($\Delta = 2.3$; $p > 0.05$; test de comparación de medias independientes).

La Figura 1 muestra el comportamiento de la excreción urinaria de creatinina según el sexo, la edad y el estado de la función renal de los sujetos cubanos. En los individuos con función renal normal, independientemente del género, tuvo lugar un descenso en la excreción de creatinina en relación con el avance de la edad que fue estadísticamente significativo (*Hombres:* $p = 0.01$ vs. *Mujeres:* $p = 0.02$). Así, los hombres con edades entre 20 – 29 años tuvieron una excreción promedio de creatinina de $22.6 \text{ mg} \cdot \text{Kg}^{-1} \cdot 24 \text{ horas}^{-1}$; estimado que fue disminuyendo hasta llegar a $18.6 \text{ mg} \cdot \text{Kg}^{-1} \cdot 24 \text{ horas}^{-1}$ en aquellos ≥ 70 años.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los nefrópatas estudiados.

Característica	Hallazgos
Sexo	Masculino: 309 [67.0] Femenino: 152 [33.0]
Edad, años	20 – 29: 28 [6.1] 30 – 39: 65 [14.1] 40 – 49: 77 [16.7] 50 – 59: 121 [26.2] 60 – 69: 112 [24.3] ≥ 70: 58 [12.6]
Procedencia	Región occidental: 215 [46.6] Región central: 109 [23.6] Región oriental: 137 [29.7]
Enfermedad renal crónica	Estadio III: 403 [87.4] Estadio IV: 50 [10.8] Estadio V: 8 [1.7]

Tamaño de la serie: 461.

Fuente: Registros del estudio

Igual comportamiento se observó en el sexo femenino. En el subgrupo de las mujeres con 20 – 29 años de edad la excreción promedio de creatinina fue de $19.4 \text{ mg.Kg}^{-1} \cdot 24 \text{ horas}^{-1}$: valor que fue descendiendo a medida que la edad aumentó; para llegar a ser de $15.6 \text{ mg.Kg}^{-1} \cdot 24 \text{ horas}^{-1}$ a partir de los 70 años de edad. En cualquier instancia de la edad, la excreción promedio de creatinina en las mujeres fue inferior a la propia de los hombres.

La excreción urinaria de creatinina se comportó de forma diferente en los pacientes que presentaban disfunción renal. Para todos los subgrupos etarios considerados, la excreción promedio de creatinina fue menor en los pacientes con disfunción renal respecto de aquellos con una función renal preservada, y las diferencias observadas fueron estadísticamente significativas ($p < 0.05$). Si bien es cierto que en ambos géneros se observó un descenso en la excreción promedio de creatinina a medida que aumentó la edad, esta disminución no siguió (como en el caso de los sujetos con una función renal conservada) un ritmo lineal: todo lo contrario, se observó un comportamiento errático y zigzagueante, en el que la excreción de creatinina variaba en uno u otro sentido independientemente de la edad del sujeto, quizás tal vez en relación con la magnitud de la disfunción renal.

Se intentó crear un modelo para evaluar la excreción urinaria de creatinina como una función del grado de disfunción renal. Sin embargo, de igual forma, la pauta de excreción fue impredecible y desordenada. De ahí que los hombres de 20 – 29 años con disfunción renal mostraron una excreción media de creatinina en la orina de $17.1 \text{ mg.Kg}^{-1} \cdot 24 \text{ horas}^{-1}$, valor que se elevó hasta $17.7 \text{ mg.Kg}^{-1} \cdot 24 \text{ horas}^{-1}$ para aquellos con 30 – 39 años, para luego disminuir en el subgrupo de 40 – 49 años, y continuar con altibajos en las etapas más avanzadas de la vida.

Las mujeres, después de tener un ritmo de disminución paulatina de la excreción desde los 20 años hasta los 49 años, presentaron una elevación de las cantidades excretadas a los 50 – 59 años, pero que regresaron después hacia los niveles vistos en edades más tempranas cuando arribaron a los 60 años.

Tabla 2. Características antropométricas y bioquímicas observadas en los pacientes nefrópatas estudiados, según el sexo.

Característica	Todos	Hombres	Mujeres
Tamaño	403	309	152
Talla, cm	160.5 ± 8.0	167.5 ± 8.8	153.6 ± 6.2
Peso, Kg	65.9 ± 12.5	70.3 ± 14.3	61.4 ± 7.5
IMC, Kg.m ⁻²	25.5 ± 5.5	25.0 ± 6.4	26.0 ± 2.9
Excreción urinaria de creatinina, mg.Kg ⁻¹ .24 horas ⁻¹	15.5 ± 2.9	16.7 ± 2.9	14.4 ± 2.9

Tamaño de la serie: 461.

Fuente: Registros del estudio

De los resultados expuestos se deriva que los valores de referencia de la excreción urinaria de creatinina construidos para una población cubana con un estado nutricional preservado no son aplicables a los pacientes que tienen disfunción renal.

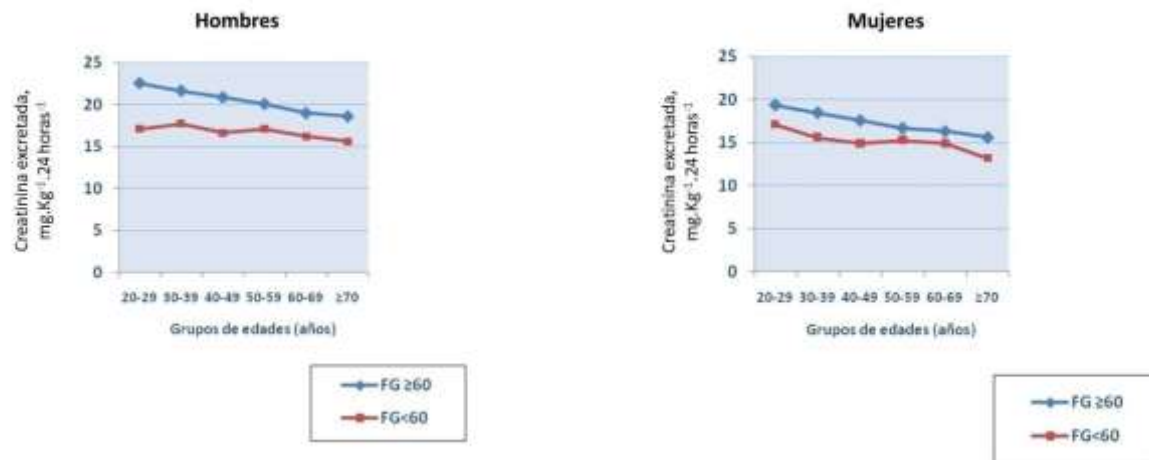
DISCUSIÓN

La menor excreción urinaria de creatinina por kilogramo de peso corporal observada en los pacientes con disfunción renal implica varias consideraciones. Se parte habitualmente de la premisa de que la creatinina es absolutamente excretada en la orina, pero esta aseveración no es del todo válida, pues se han encontrado cantidades significativas de este analito en las heces fecales aun en sujetos con una “dieta-sin-carne”.¹⁶ Se asume también que la creatinina, como producto final del metabolismo, no sufre degradación en el organismo, pero esta aseveración tampoco resulta estrictamente válida, pues se ha encontrado evidencia de degradación de la creatinina a nivel del tracto intestinal.¹⁶

En la Insuficiencia Renal Crónica la excreción extrarrenal de creatinina se incrementa a punto de partida de la elevación de los valores plasmáticos de creatinina. Así, tanto la excreción intestinal como la degradación son mayores en los pacientes con disfunción renal, de modo tal que aquí parece residir la causa de las tan llamativas diferencias en la excreción de creatinina por kilogramo de peso según el estado de la función renal.¹⁷⁻²² Fue atendiendo a estas diferencias el por qué no se consideró la participación de ningún paciente con deterioro funcional renal en el establecimiento de los valores de referencia de la excreción urinaria de creatinina para la población cubana.¹²

Entre los pacientes que se presentaron con disfunción renal (esto es: aquellos que exhibían un aclaramiento de creatinina $< 60 \text{ mL} \cdot \text{minuto}^{-1} * 1.73 \text{ m}^2$ de la superficie corporal, no fueron incluidos ni niños ni adolescentes. Esta conducta se justificó debido a que sólo fueron considerados para tomar parte en esta investigación los pacientes que eran litiásicos pero sin otras comorbilidades asociadas. Si se tiene presente que la disfunción renal secundaria a la nefropatía obstructiva por litiasis es de tardía presentación, entonces no resultaría llamativa la ausencia de niños y adolescentes en la presente serie de estudio.²³

Figura 1. Comportamiento de la excreción urinaria de creatinina según el sexo, la edad, y el estado de la función renal en sujetos cubanos. *Izquierda:* Hombres. *Derecha:* Mujeres.



Tamaño de la serie: 461.

Fuente: Registros del estudio.

La mayor parte de los pacientes con disfunción renal estudiados para esta investigación eran portadores de una IRC leve, y no mostraron diferencias llamativas en cuanto a la talla, el peso, y el IMC respecto de los sujetos con una función renal normal. El hecho de la IRC no haya repercutido sensiblemente sobre el IMC del sujeto nefrópata parece deberse a la levedad de la disfunción renal presente, pues es bien conocido el efecto deletéreo que tiene la disfunción renal sobre el estado nutricional del sujeto.²⁴ Sin embargo, y aun así, resulta notoria la menor excreción de creatinina ajustada por kilogramo de peso corporal en los individuos con IRC, aun cuando se ha visto que tienen un estado nutricional conservado.

La desnutrición energético-nutricional (DEN) constituye un grave problema entre los pacientes con IRC, e implicando un peor pronóstico y un mayor riesgo de muerte para los afectados.²⁴⁻²⁷ Atendiendo a ello parecería muy deseable desarrollar un modelo que permita presumir el estado de la nutrición proteica de estos sujetos a partir de la excreción urinaria de creatinina; pero cuando ello se intentó considerando además el grado de disfunción renal, se notó que esta excreción, si bien menor que la de los sujetos con función renal normal, no era predecible en lo absoluto.

Lo anterior había sido reportado por otros autores que intentaron ajustar modelos parecidos en estos pacientes.¹⁸⁻²⁰ La imposibilidad de presumir adecuadamente la excreción de creatinina en estos pacientes es debido a que la excreción extrarrenal incrementada por la IRC no es constante, y puede experimentar marcadas diferencias entre individuos, e incluso en el mismo sujeto en momentos diferentes.¹⁸⁻¹⁹

CONCLUSIONES

El que la mayor parte de los pacientes con IRC se encuentre en el estadio 3 de la ERC (lo que implica la presencia de formas leves de la IRC) puede explicar que no existan diferencias llamativas respecto de los sujetos con función renal normal en cuanto a las variables antropométricas como la talla, el peso, y el IMC. Sin embargo, la excreción de creatinina ajustada por kilogramo de peso corporal en los individuos nefrópatas es mucho menor, aun con un estado nutricional conservado. Luego, la excreción urinaria de creatinina no es útil como marcador nutricional en los individuos con insuficiencia renal crónica, pues la excreción urinaria de creatinina se vuelve errática e impredecible.

Al estudiar la excreción urinaria de creatinina según el peso corporal del sujeto adulto se hace notoria la influencia del género, la edad y el estado de la función renal. La excreción de creatinina por kilogramo de peso es de forma llamativa inferior en los pacientes con insuficiencia renal. Del mismo modo es notoria cómo cae la excreción relativa de creatinina en los pacientes con función renal normal a medida que avanza la edad. La edad puede ser entonces responsable de la disminución de la excreción urinaria de creatinina para el peso ideal del sujeto en la medida en que éste envejece. La disminución de la excreción urinaria de creatinina por kilogramo de peso sería el resultado de los cambios en la composición corporal que se experimentan con el envejecimiento. Esta línea de pensamiento se abordará con mayor detenimiento en otros estudios de composición corporal que se han desarrollado paralelamente con la presente investigación.

SUMMARY

Rationale: The state of the kidney function is determinant for the correct disposal of the end products of nitrogen metabolism. In chronic end-stage kidney (ESKD) patients, urinary creatinine excretion is usually diminished. This circumstance might affect the diagnostic usefulness of this indicator of the nutritional status and body composition. **Objectives:** To determine the possible association between the presence of kidney dysfunction and the urinary creatinine excretion rate. **Study design:** Retrospective, analytical. **Study serie:** Four-hundred and sixty-one (Males: 67.0%; Ages ≥ 60 years: 36.9%) chronic ESKD (Stage 3: Glomerular filtration rate between $30 - 59 \text{ mL} \cdot \text{minute}^{-1} * 1.73 \text{ m}^2$ of body surface) patients assisted at the Department of Kidney Physiopathology, "Dr. Abelardo Buch López" Institute of Nephrology (Havana City, Cuba) between the years 1996 and 2012. **Material and method:** Selected percentiles of urinary creatinine excretion were obtained from chronic ESKD patients according with sex and age. Found percentile distribution was then compared with that observed in 4,848 subjects with preserved kidney function (Glomerular filtration rate $\geq 60 \text{ mL} \cdot \text{minute}^{-1} * 1.73 \text{ m}^2$ of body surface). **Results:** Regardless of sex or age, urinary creatinine excretion was significantly lower in the chronic ESKD patient. Behavior of urinary creatinine excretion as seen with age might have been affected to a greater extent for the repercussion of the existing kidney damage. **Conclusions:** Urinary creatinine excretion is not useful as indicator of the nutritional status of individuals with chronic kidney disease given its erratic and unpredictable behavior, which impedes developing effective predictive models. **Badell Moore A, Bacallao Méndez R.** On the urinary excretion of creatinine in states of kidney dysfunction. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2015;25(1 Supl 1):S133-S139. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

Subject headings: Chronic kidney disease / Kidney damage / Glomerular filtration rate / Urinary creatinine excretion / Nutritional assessment / Body composition.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rodrigo E, De Francisco ALM, Escallada R, Ruiz JC, Fresnedo GF, Piñera C, Arias M. Measurement of renal function in pre-ESRD patients. *Kidney Int* 2002;61(Suppl):S11-S17.
2. Walser M. Assessing renal function from creatinine measurements in adults with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1998;32:23-31.
3. Levey AS. Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int* 1990;38:167-86.
4. Stevens LA, Levey AS. Measurement of kidney function. *Med Clin North Am* 2005;89:457-73.
5. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: New insights into old concepts. *Clin Chem* 1992;38:1933-53.
6. Levey AS, Perrone RD, Madias NE. Serum creatinine and renal function. *Ann Rev Med* 1988;39:465-90.
7. Brod J, Sirota JH. The renal clearance of endogenous "creatinine" in man. *J Clin Invest* 1948;27:645-52.
8. Beddhu S, Samore MH, Roberts MS, Stoddard GJ, Pappas LM, Cheung AK. Creatinine production, nutrition and glomerular filtration rate estimation. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1000-5.
9. Swan SK, Keane WF. Clinical evaluation of renal function. En: *Primer on Kidney Disease* [Editor: Greenberg A]. Tercera Edition. NKF National Kidney Foundation. New York: 2001. pp 25-8.
10. Kasiske BL, Keane WF. Laboratory assessment of renal disease: Clearance, urinalysis, and renal biopsy. En: *The Kidney* [Editors: Brenner BM, Rector Jr FC]. WB Saunders. Philadelphia PA: 2004. pp 1137-1173.
11. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 1985;28:830-38.
12. Badell Moore A. Valores de referencia de excreción de creatinina en la población cubana y su relación con la composición corporal. Trabajo de terminación de una Maestría en Nutrición en Salud Pública. Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos. Ministerio de Salud Pública. La Habana: 2014.
13. National Kidney Foundation K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39 (Suppl 1):S1-S200.
14. Dunn O J. Multiple comparisons using rank sums. *Technometrics* 1964;6:241-52.
15. Rowe JW, Andres R, Tobin JD, Norris AH, Shock NW. The effect of age on creatinine clearance in men: A cross-sectional and longitudinal study. *J Gerontol* 1976;31:155-63.
16. Forbes GB, Bruining GJ. Urinary creatinine excretion and lean body mass. *Am J Clin Nutr* 1976;29:1359-66.
17. Walser M. Creatinine excretion as a measure of protein nutrition in adults of varying age. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987;11 (Suppl 5):73S-78S.
18. Levey AS, Adler S, Caggiula AW, England BK, Greene T, Hunsicker LG; *et al.* Effects of dietary protein restriction on the progression of advanced renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Am J Kidney* 1996;7:2616-25.
19. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.

20. BaracsKay D, Jarjoura D, Cugino A, Blend D, Rutecki GW, Whittier FC. Geriatric renal function: Estimating glomerular filtration in an ambulatory elderly population. *Clin Nephrol* 1997;47:222-8.
21. Pirlich M, Selberg O, Boker K, Schwarze M, Muller MJ. The creatinine approach to estimate skeletal muscle mass in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1996;24:1422-27.
22. Mitch WE, Collier VU, Walser M. Creatinine metabolism in chronic renal failure. *Clin Sci* 1980;58:327-55.
23. Areses Trapote R, Sanahuja Ibáñez MJ, Navarro M. Epidemiology of chronic kidney disease in Spanish pediatric population. REPIR II Project. *Nefrologia* 2010;30:17-26.
24. Bastos MG, Bregman R, Kirsztajn GM. Chronic kidney diseases: Common and harmful, but also preventable and treatable *Rev Assoc Med Bras* 2010;56:248-53.
25. Brosnahan G, Fraer M. Management of chronic kidney disease: What is the evidence? *South Med J* 2010;103:222-30.
26. Speakman JR, Westerterp KR. Reverse epidemiology, obesity and mortality in chronic kidney disease: Modelling mortality expectations using energetics. *Blood Purif* 2010;29: 150-7.
27. Abbas HN, Rabbani MA, Safdar N, Murtaza G, Maria Q, Ahamd A. Biochemical nutritional parameters and their impact on hemodialysis efficiency. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009;20:1105-9.