

サルコペニア予防に向けたタンパク質摂取の重要性

藤 田 聡

(立命館大学スポーツ健康科学部, 〒525-8577 滋賀県草津市野路東 1-1-1)

Important role of protein intake for the prevention of sarcopenia

Satoshi Fujita

(Faculty of Sport and Health Science, Ritsumeikan University)

要 旨

加齢に伴う筋量と筋機能の低下（サルコペニア）は高齢者の機能的自立を奪い、要介護状態を引き起こす疾患である。サルコペニア対策として、タンパク質摂取は欠かすことができない。サルコペニア予防に向けたタンパク質摂取においては、1日の総摂取量のみならず、3食の各食事でのタンパク質の摂取量にも注意を払う必要がある。また、必須アミノ酸の中でも特にロイシンによるタンパク質の合成作用が高いことから、摂取するタンパク質の種類によって、食事摂取に伴うタンパク質の増加作用も異なる。レジスタンス運動は日常生活において唯一、積極的な筋肥大を促すことが可能な介入手段である。しかし、運動効果を最大限に高め、筋肥大を促すには適切なタンパク質摂取は必須である。つまりサルコペニア予防の観点からは、日常的にレジスタンス運動の実施に取り組みつつ、食生活においては朝食を含めた3食での食事で、充分量のタンパク質を摂取することが最善策と言える。

はじめに

三大栄養素の一つでもあるタンパク質は、体内で様々な機能を有している。アミラーゼなどの酵素タンパク質、アルブミンなどの輸送タンパク質、ホルモンなどの情報タンパク質、ミオグロビンなどの貯蔵タンパク質、ミオシンなどの筋収縮タンパク質、抗体などの防御タンパク質など、体内の様々な代謝・免疫機能はタンパク質無しでは語ることができない。またタンパク質は体内の多くの組織・臓器の構成成分であり、内臓や血管、皮膚、骨格筋なども全てタンパク質を必要とする。組織は常に代謝をうじて古いタンパク質が分解され、新しく機能する

タンパク質に置き換えられる。しかし、これらの機能を有する組織や臓器などのタンパク質は、他の組織へのアミノ酸の供給が主な機能ではない。言い換えると、タンパク質は糖質（グリコーゲン）や脂質（内臓や皮下脂肪）と異なり、体内に余分に貯蔵することができない栄養素である（体内に残存する遊離アミノ酸はわずか100g程度）。そのため、日々食事からタンパク質を摂取することが必要である。骨格筋も同様にタンパク質の摂取無しではその構造・機能を維持することができない。本稿では、体内で最も大きな臓器であり、水分以外の構成要素の8割がタンパク質である“骨格筋”に焦点をあて、栄養摂取と運動の観点からサルコペニア予防に向けたタンパク質摂取の役割について述べる。

* Tel : 077-561-5229

E-mail: safujita@fc.ritsumeikan.ac.jp

骨格筋量の低下とその弊害

骨格筋は、身体活動を生み出す最も基本的かつ重要な組織である。骨格筋量および筋力の維持は、身体機能の向上につながり、生活行動力の維持と転倒などの傷害予防にも重要である。しかし成人の骨格筋量は20歳を過ぎると50歳までに約5-10%低下し、さらにその後50-80歳までにさらに30-40%が減少することが報告されている¹⁾ (図1)。この加齢に伴う筋量減少と筋機能の低下をサルコペニア (sarcopenia: ラテン語で sarco=肉, penia=減少を意味する) と呼ぶ。サルコペニアは、1) 筋力低下による転倒の危険性の増加, 2) 筋量の減少に伴うインスリン抵抗性やメタボリックシンドローム発症リスクの増加, 3) 疾病やケガに伴う組織の修復に必要なアミノ酸供給源としての筋量減少, など高齢者の機能的自立を奪う様々な障害のリスクを増加し、複合的に日常生活水準の低下を引き起こす。そのため、サルコペニア予防は、生涯にわたる健康作りの基本であると言える。

サルコペニアと並んで要介護に繋がる老年症候群の一つとしてフレイルがあげられる。フレイルは、筋力の低下による動作の俊敏性が失われて転倒しやすくなるといった“身体的フレイル”のみならず、

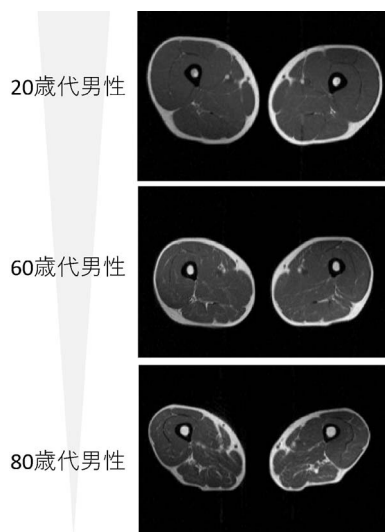


図1 MRI (核磁気共鳴画像法) による大腿部の横断面図

認知機能障害や鬱などの“精神的フレイル”, 独居や閉じこもりなどの“社会的フレイル”の3つからなる概念である。身体的フレイルの要因には骨粗鬆症や変形性ひざ関節症など、ロコモティブシンドロームを構成する他の疾患も含まれるが、特にサルコペニアは身体的フレイルを引き起こす大きな要因である。以上のことから、フレイルやロコモティブシンドロームなどの老年症候群予防の観点からも、高齢期における骨格筋量の維持は重要である。

骨格筋量の調節における筋タンパク質の合成と分解

一般成人において、骨格筋量は分解作用 (空腹時, 疾患, ストレスにさらされた状態など) と合成作用 (栄養摂取や筋収縮など) の微細なバランス (タンパク質の出納バランス) によって一定に保たれている。筋タンパク質の合成速度と分解速度の差分が正の状態, つまり筋タンパク質の合成速度が分解速度を上回った場合のみ筋量の増加が可能となり, 逆にタンパク質の分解速度が合成速度を上回る時間帯が長くなると, 骨格筋の分解が優位となり筋量が減少する。空腹時において筋タンパク質の出納バランスは負の状態であり, 逆に食事摂取によってのみ出納バランスが一時的に正に移行する。健常な成人では, 空腹時に失われた筋タンパク質が食事で補われることで, 24時間の出納バランスがプラスマイナスゼロとなり, 筋量が維持されている (図2)。

タンパク質摂取に伴う骨格筋内でのタンパク質代謝の調節

食事を摂取すると, 摂取後1~2時間で骨格筋のタンパク質の合成速度は安静時と比較して約2倍に増加する²⁾。この栄養摂取に伴う同化作用は主にタンパク質によって誘導されている。食事に含まれるタンパク質は, 消化・吸収後にアミノ酸 (あるいはペプチド) として血中に取り込まれるが, 血中アミノ酸濃度の上昇は骨格筋細胞へのアミノ酸輸送を増加させ, 筋細胞内の遊離アミノ酸濃度を高める。この細胞内でのアミノ酸濃度の増加により筋タンパ

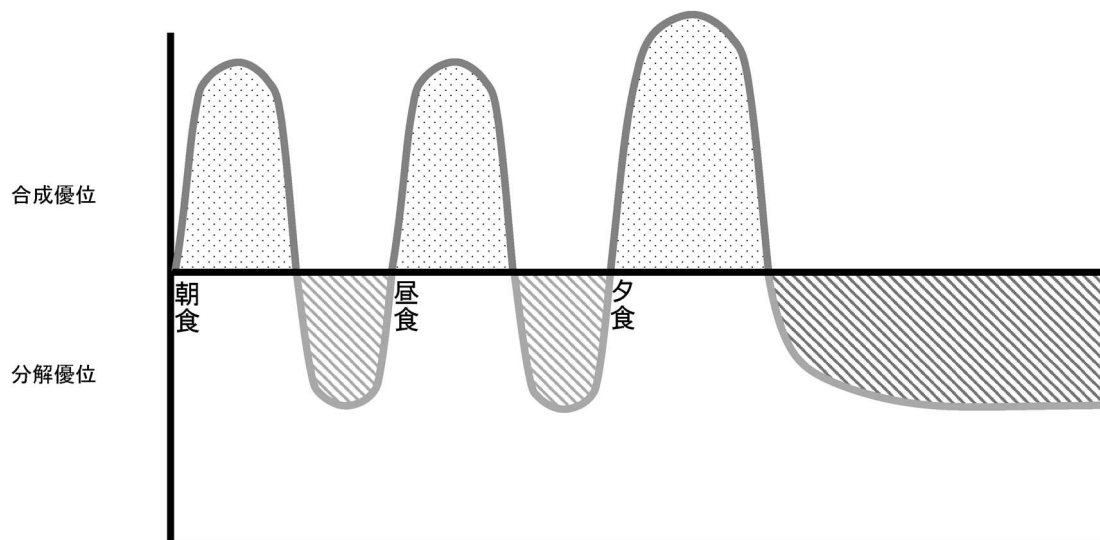


図2 健全な成人における1日の筋タンパク質の出納バランスの概念図

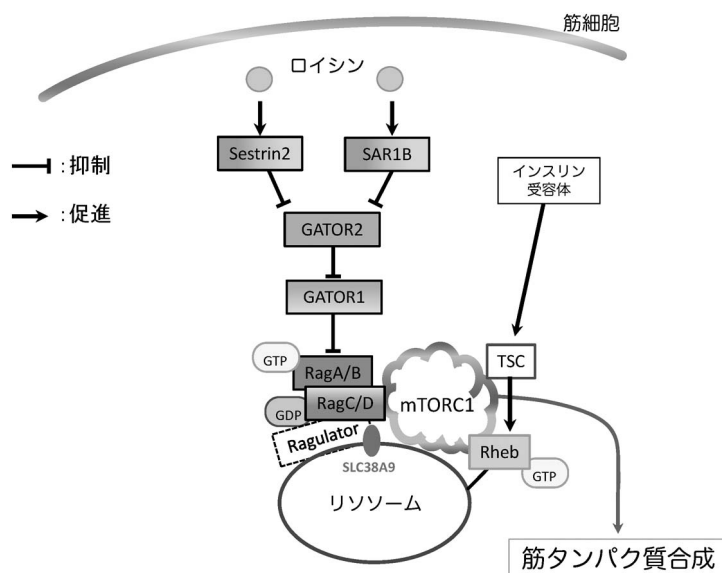


図3 骨格筋細胞内でのロイシンの感知を介した筋タンパク質合成に関わるシグナル経路
文献4)と5)より引用改変

ク質の合成が刺激され、同化作用が促される。アミノ酸による筋タンパク質の同化作用は主に必須アミノ酸によるものであり、その中でも特に分岐鎖アミノ酸のロイシンが、筋細胞内の分子複合体である mTORC1 (mammalian target of rapamycin complex1) シグナル経路を活性化させ、タンパク質摂取時の筋タンパク質の合成速度を制御している³⁾。ロイシンは、mTORC1 を活性化させる GATOR2 複合体に対する抑制効果を示すタンパク質である Sestrin2 を阻害し、その結果として mTORC1 を活

性化する⁴⁾。さらに最近の研究で、small GTPase の一種である SAR1B というタンパク質によってもロイシン濃度が感知されていることが報告された⁵⁾。Sestrin2 の機能と同様に、SAR1B は GATOR2 と物理的に相互作用し、mTORC1 の活性を調節している (図3)。これらの制御機構は、細胞内のアミノ酸濃度を検知することで、細胞の成長を制御しており、個々のアミノ酸がタンパク質の構成要素としての働きだけでなく、シグナル因子として様々な生理機能を有している一例と言える。

1日に摂取すべきタンパク質量と3食の各食事で摂取すべき量

食事摂取基準で示される体タンパク質維持に必要なタンパク質は、1日あたりの推奨量と目標量で提示されているが⁶⁾、体内で必要とされるタンパク質の量は、個々の年齢、体重・体組成、健康状態、運動習慣などによって増減する。米国で行われた2000人以上の高齢者を対象とした3年間の追跡調査において、カロリー摂取量で補正したタンパク質摂取量は高齢者の除脂肪量（体重から脂肪量を除いた値で骨格筋量の指標として使用される）の減少と負の相関を示した。さらに、タンパク質を最も多く摂取していた群は、タンパク質摂取量が最も少なかった群と比較して、骨格筋量の低下が約40%抑えられた⁷⁾（図4）。疾患などによる体重減少は同時に骨格筋量の過度な減少を引き起こす恐れがあるが、この3年間の追跡調査において、急激な体重減少を経験した被験者を検証した結果、タンパク質摂取量の最も少ない群において最も高い除脂肪量の減少が示された。これらの結果からも、食生活における適切なタンパク質摂取は、高齢者の骨格筋タンパク質代謝の調節と筋量の維持に重要であると言える。

近年の高齢者のタンパク質摂取に関する研究において、一日の総タンパク質摂取量のみだけでなく、3食の各食事に含まれるタンパク質量についても注

意を払う必要性が示されている。1回のタンパク質摂取量と筋タンパク質合成速度の変化を調査した研究では、筋タンパク質合成はタンパク質の摂取量依存的に増加するが、0.4 g/kg 体重で最大となり、それ以上のタンパク質摂取は、より高い同化作用を示さなかった⁸⁾（図5）。これは高齢者の場合、食事によるタンパク質摂取量が0.4 g/kg 体重に達していない場合、筋肉の合成を最大化できていないことになる。同研究で若年者の骨格筋タンパク質の合成速度は0.24 g/kg 体重のタンパク質摂取で最大になることから、高齢者の筋タンパク質合成を高めるためには、より多くのタンパク質が必要であると言える。さらに高齢者を対象とした横断研究において、

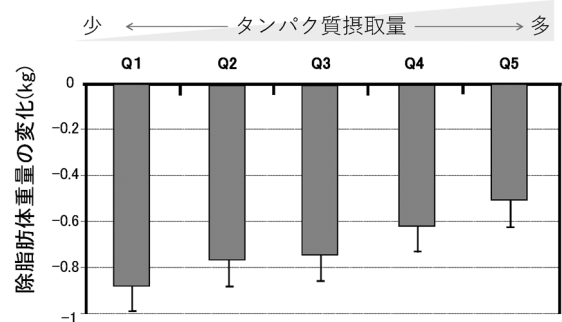


図4 総エネルギーに対するタンパク質の割合（補正後の値）：Q1：11.2%（0.7 g/kg/日），Q2：12.7%（0.7 g/kg/日），Q3：14.1%（0.8 g/kg/日），Q4：15.8%（0.9 g/kg/日），Q5：18.2%（1.1 g/kg/日）
文献7)より引用

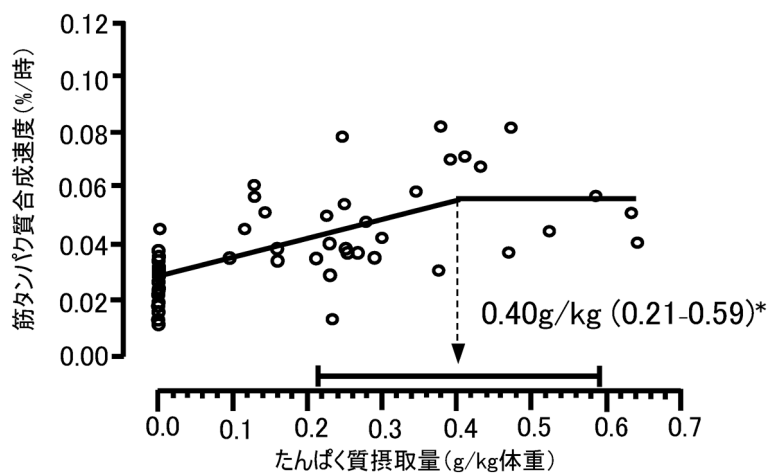


図5 一回のたんぱく質摂取に伴う筋たんぱく質合成速度の応答
文献8)より引用

3食の各食事に含まれるタンパク質の摂取量の分布を身体的フレイルと診断される高齢者と健常な高齢者で比較した場合、フレイルの高齢者は朝食のタンパク質摂取量が有意に少ないが、昼食のタンパク質摂取量が健常者と比較して多く、3食の食事におけるタンパク質摂取量の配分が不均等であったのに対して、健常者では3食のタンパク質の配分が均等であったことが報告されている⁹⁾。つまり、24時間で摂取する総タンパク質量が十分であっても、朝・昼・夕食のそれぞれのタンパク質摂取量が必要量を満たしていない場合、あるいはそのバランスが不均等である場合、タンパク同化作用が低下し、長期的

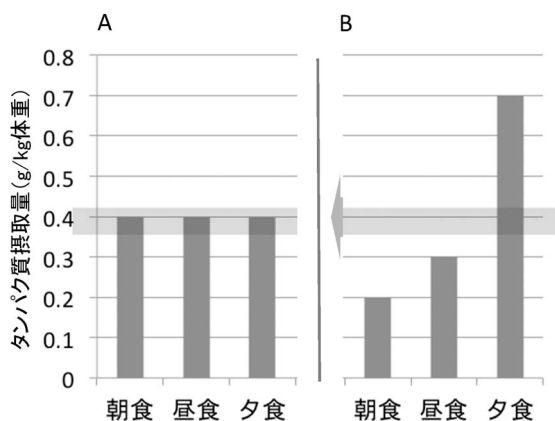


図6 各食事で0.4 g/kg体重のたんぱく質が摂取できている高齢者の理想的な摂取パターン(A)と朝食と昼食が不足し、夕食にたんぱく質摂取が偏っている不均等な摂取パターン(B)の例

にはサルコペニアに繋がる懸念される(図6)。しかし、国民健康栄養調査によると、日本人のタンパク質摂取量は実際に不均等であり、特に朝食におけるタンパク質摂取量が不足していることが報告されている¹⁰⁾(図7)。特に高齢者において、タンパク質摂取量が20 g/食を満たしていない人口が8割以上に及んでいることから、高齢者におけるタンパク質不足は明確である。我々が若年者を対象とした調査においても、3食の食事でも筋タンパク質合成の最大化に必要なタンパク質の摂取量(0.24 g/kg体重)を満たしていない大学生は、3食全ての食事でタンパク質の必要量を満たしていた群と比較して、全身の除脂肪体重が有意に低かった¹¹⁾(図8)ことから、3食全ての食事でタンパク質を充足することは、年齢に関わらず、筋量の維持において重要であると考えられる。

レジスタンス運動の実施とタンパク質摂取に伴う筋タンパク質の代謝応答

タンパク質摂取は筋量の維持には必須であるが、食事によるエネルギー不足やタンパク質の摂取不足が観察されない限りは、タンパク質の摂取のみでは健常な成人の筋量の増加には繋がらない。レジスタンス運動(主に筋力の向上を目的として骨格筋に抵抗かける運動の総称)は骨格筋のタンパク質合成を刺激する重要な介入手段であり、日常生活において

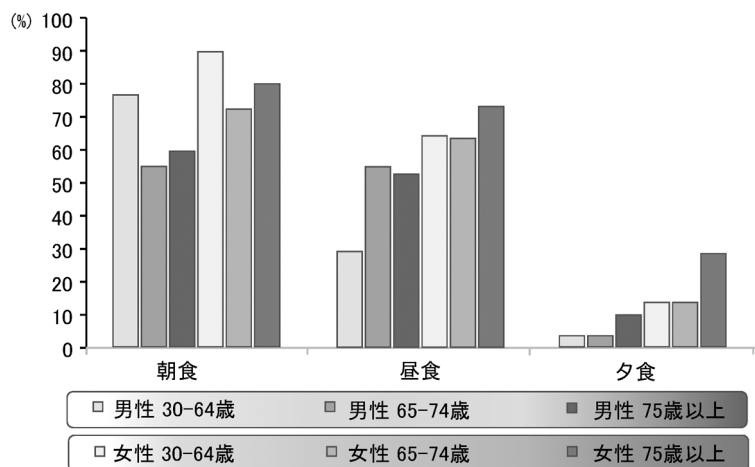


図7 一回の食事で20 gのタンパク質を摂れていない人口の割合(文献¹⁰⁾より引用

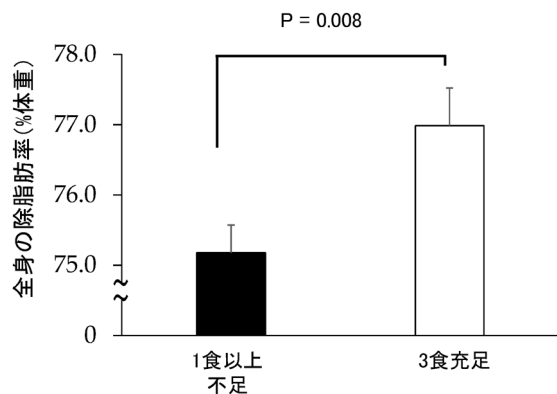


図8 3食の食事において、1食でもタンパク質が不足している群（1食以上不足）と3食全てにおいて充足している群（3食充足）の全身の除脂肪率の比較
文献11)より引用

唯一、顕著な筋肥大を引き起こすことが可能な運動様式である。レジスタンス運動を行うと、前述したmTORC1が活性化され、運動後1時間から2時間後には筋タンパク質の合成速度が安静時と比較して有意に増加する^{12,13}。この1回のレジスタンス運動による合成速度の増加は運動後の約24~48時間は継続することが示されている¹⁴。さらに、レジスタンス運動を長期的に繰り返すことで、運動負荷の強度に関わりなく、筋量と筋力の増加に繋がる多くの研究によって示されている^{15,16}。

レジスタンス運動は筋タンパク質合成を促す重要な介入手段だが、その効果を最大限に引き出すためには栄養摂取が欠かせない。これまで複数の研究で異なる種類のタンパク質（ホエイタンパク質やカゼインなどの乳タンパク質、大豆タンパク、卵白、牛肉など）をレジスタンス運動後、あるいは運動前に摂取することで、運動後の筋タンパク質合成が空腹時での運動と比較して有意に増加することが報告されている。しかし、タンパク質の摂取量が同じであっても、タンパク質の種類によって運動後の同化作用の程度は異なる。例えば乳タンパク質は大豆タンパク質と比較して運動後の筋タンパク質合成速度を有意に高めることが報告されている¹⁷。これは同量のタンパク質に含まれているロイシンの含有量が異なる、あるいはタンパク質の種類によってその消

化吸収速度や吸収率に差異が生じることが原因と考えられる。乳タンパク質は大豆タンパク質と比較して一定量のタンパク質に含有されているロイシン量が高い。上記の研究において、乳タンパク質と大豆タンパク質のエネルギー量とタンパク質量は同じだったが、血中ロイシン摂取量は乳タンパク質の方が大豆タンパク質より約17%高くなり、運動後の筋タンパク質の合成速度も、乳タンパク質摂取がより高い値を示した¹⁷。よって、効率的に運動後のタンパク質の合成速度を増加させるためには、摂取するタンパク質の量のみならず、タンパク質に含まれるロイシン含有量にも注意を払う必要がある。異なるタンパク質源の摂取と運動後の筋タンパク質合成の応答についてはTrommelenら（2019）のレビュー¹⁸も参考にして頂きたい。

各食事でのタンパク質摂取と筋肥大

各食事でのタンパク質摂取量に関しては、やはり3食全てのタンパク質摂取量が充足することが重要である。大学生を対象として、朝食にタンパク質を付加した群（通常の朝食ではタンパク質摂取量が不十分だが、タンパク質の付加で規定値を満たす群）と、同量のタンパク質を夕食に付加した摂取した群（夕食はタンパク質の規定値を満たしているが、朝食で不足している群）に運動介入を実施し、介入前後での除脂肪量を比較した。その結果、1日の総タンパク質摂取量が同じだったにも関わらず、3ヶ月間のレジスタンス運動実施に伴う全身の除脂肪量の増加は朝食にタンパク質を付加した群でより顕著だった¹⁹（図9）。以上の結果から、3食それぞれの食事で十分なタンパク質を摂取することはトレーニング効果を最大に高める上でも欠かせないが、特にタンパク質が不足しがちな朝食に焦点を当て、必要に応じてタンパク質を付加することは、トレーニング効果を最大化するためにも有用であると考えられる。

タンパク質摂取量と腎機能

近年のコホート研究において、高タンパク質摂取

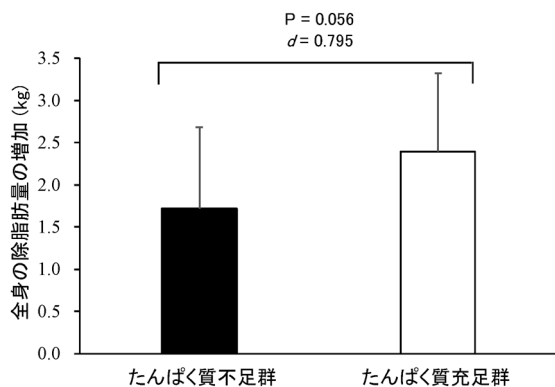


図9 トレーニング期間中に朝食にタンパク質を付加した群(たんぱく質充足群)と夕食に付加した群(たんぱく質不足群)における除脂肪量の増加の比較
文献19)より引用

が腎機能を低下させる可能性が指摘されている。これは多量のタンパク質の摂取が糸球体の過剰濾過を誘発するためと考えられている。慢性腎臓病の患者を対象とした低タンパク質食の効果を調査したメタアナリシスでは、糸球体濾過量(GFR)による腎機能の評価において、低タンパク質食によりGFR低下率が $-0.95 \text{ ml/分}/1.73 \text{ m}^2/\text{年}$ で有意な抑制効果を示し、タンパク質摂取量の抑制が腎機能の低下を緩やかにすることが報告された²⁰⁾。しかし低タンパク質食が腎疾患の進行に及ぼす影響を調査したメタアナリシスでは、非常に厳格な低タンパク質食($0.3\sim 0.4 \text{ kg/日}$)と推奨量以上のタンパク質摂取($\geq 0.8 \text{ kg/日}$)を比較した結果、末期腎不全を引き起こす危険性には有意差がなかったことが報告されている²¹⁾。

さらに高タンパク質摂取が健常者の腎機能に及ぼす影響については統一された見解が得られていない。Jheeらの報告では、韓国の中高齢者9,226人を対象として食物摂取頻度調査を行い、タンパク質摂取量に基づいてグループ分けした結果、タンパク質摂取量が最も高かった群において、推定糸球体濾過量(eGFR)が最も低かったと報告している²²⁾(この研究では摂取したタンパク質の種類は区別されていない)。しかし、高タンパク質摂取($1.6\sim 2.0 \text{ g/kg/日}$)と推奨量のタンパク質摂取($0.8\sim 0.9 \text{ g/kg/日}$)

日)を比較した介入試験のシステマチックレビューでは、いずれも高タンパク質摂取による腎機能の低下は示されていない^{23,24)}。さらに、近年報告されたUK Biobankの65,000人以上を対象としたメンデルランダム化解析の結果において、高タンパク質摂取と低脂質摂取は慢性腎臓病の発症リスクを低下すると結論づけられている²⁵⁾。

タンパク質摂取と腎機能の関係を検討する際には、単にタンパク質の摂取量のみならず、動物性と植物性などの“タンパク質の種類”にも注意を払う必要がある。近年の報告において、赤身肉や加工肉は腎疾患の発症リスク上昇と関係するが、ナッツ類、マメ科食物、低脂肪の乳製品は逆に腎疾患の予防と関係することも報告されている²⁶⁾。同様に中国人の中高齢者63,257人の対象とした平均15.5年の追跡調査においても、赤身肉の摂取は量依存的に末期腎不全のリスクと関係していたが、鶏肉、魚、卵や乳製品の摂取は末期腎不全リスクを低下させた²⁷⁾。

以上のことから、糖尿病患者や腎疾患患者においては、疾患の状態に即したタンパク質摂取量の調整が必要であるが、特に健常な高齢者に対して一概に積極的なタンパク質摂取に警鐘を鳴らすことはできない。特に高齢者においては、腎機能をモニタリングしながらも、フレイルをはじめとした低栄養の発症リスクを鑑みてタンパク質摂取量を調節することが望ましい。

最 後 に

タンパク質は細胞や組織の構成要素で代謝を調節する様々な酵素の生成にも欠かせないため、食事からのタンパク質摂取は高齢期における健康の維持にも欠かせないと言える。現在市場には様々な種類のタンパク質が流通しており、消費者の選択肢は広がっている。しかし、食生活をつうじて十分量を摂取するには、消費者の意識的な食行動の変容が欠かせない。特に超高齢化社会に入った日本において、サルコペニア予防は介護予防の観点からも重要であり、サルコペニア予防に向けたタンパク質の“量と

質” についての情報発信は重要視されるべきである。日本人特有の食生活や運動習慣を考慮した上で、適切なタンパク質摂取量と運動量の提示が可能となる臨床研究の実施が今後も望まれる。

参 考 文 献

- 1) Lexell, J., Taylor, C. C. & Sjoström, M. What is the cause of the ageing atrophy? Total number, size and proportion of different fiber types studied in whole vastus lateralis muscle from 15- to 83-year-old men. *J. Neurol. Sci.* **84**, 275–294 (1988).
- 2) Fujita, S. *et al.* Nutrient signalling in the regulation of human muscle protein synthesis. *J. Physiol* **582**, 813–823 (2007).
- 3) Moro, T., Ebert, S. M., Adams, C. M. & Rasmussen, B. B. Amino Acid Sensing in Skeletal Muscle. *Trends Endocrinol. Metab.* **27**, 796–806, doi:10.1016/j.tem.2016.06.010 (2016).
- 4) Wolfson, R. L. *et al.* Sestrin2 is a leucine sensor for the mTORC1 pathway. *Science* **351**, 43–48, doi:10.1126/science.aab2674 (2016).
- 5) Chen, J. *et al.* SAR1B senses leucine levels to regulate mTORC1 signalling. *Nature* **596**, 281–284, doi:10.1038/s41586-021-03768-w (2021).
- 6) 佐々木, 敏. & 伊藤, 貞. 日本人の食事摂取基準: 厚生労働省「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書.
- 7) Houston, D. K. *et al.* Dietary protein intake is associated with lean mass change in older, community-dwelling adults: the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study. *Am. J. Clin. Nutr.* **87**, 150–155, doi:87/1/150 [pii] (2008).
- 8) Moore, D. R. *et al.* Protein ingestion to stimulate myofibrillar protein synthesis requires greater relative protein intakes in healthy older versus younger men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **70**, 57–62, doi:10.1093/gerona/ glu103 (2015).
- 9) Bollwein, J. *et al.* Distribution but not amount of protein intake is associated with frailty: a cross-sectional investigation in the region of Nurnberg. *Nutr J* **12**, 109, doi:10.1186/1475-2891-12-109 (2013).
- 10) Ishikawa-Takata, K. & Takimoto, H. Current protein and amino acid intakes among Japanese people: Analysis of the 2012 National Health and Nutrition Survey. *Geriatrics & gerontology international* **18**, 723–731, doi:10.1111/ggi.13239 (2018).
- 11) Yasuda, J., Asako, M., Arimitsu, T. & Fujita, S. Association of Protein Intake in Three Meals with Muscle Mass in Healthy Young Subjects: A Cross-Sectional Study. *Nutrients* **11**, doi:10.3390/nu11030612 (2019).
- 12) Dreyer, H. C. *et al.* Resistance exercise increases AMPK activity and reduces 4E-BP1 phosphorylation and protein synthesis in human skeletal muscle. *J. Physiol* **576**, 613–624 (2006).
- 13) Drummond, M. J., Dreyer, H. C., Fry, C. S., Glynn, E. L. & Rasmussen, B. B. Nutritional and contractile regulation of human skeletal muscle protein synthesis and mTORC1 signaling. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)* **106**, 1374–1384, doi:10.1152/jappphysiol.91397.2008 (2009).
- 14) Phillips, S. M., Tipton, K. D., Aarsland, A., Wolf, S. E. & Wolfe, R. R. Mixed muscle protein synthesis and breakdown after resistance exercise in humans. *American Journal of Physiology* **273**, E99–107 (1997).
- 15) Morton, R. W. *et al.* Neither load nor systemic hormones determine resistance training-mediated hypertrophy or strength gains in resistance-trained young men. *Journal of*

- applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)* **121**, 129–138, doi:10.1152/jappphysiol.00154.2016 (2016).
- 16) Kikuchi, N. & Nakazato, K. Low-load bench press and push-up induce similar muscle hypertrophy and strength gain. *J Exerc Sci Fit* **15**, 37–42, doi:10.1016/j.jesf.2017.06.003 (2017).
 - 17) Wilkinson, S. B. *et al.* Consumption of fluid skim milk promotes greater muscle protein accretion after resistance exercise than does consumption of an isonitrogenous and isoenergetic soy-protein beverage. *Am. J. Clin. Nutr.* **85**, 1031–1040 (2007).
 - 18) Trommelen, J., Betz, M. W. & van Loon, L. J. C. The Muscle Protein Synthetic Response to Meal Ingestion Following Resistance-Type Exercise.
 - 19) Yasuda, J., Tomita, T., Arimitsu, T. & Fujita, S. Evenly Distributed Protein Intake over 3 Meals Augments Resistance Exercise-Induced Muscle Hypertrophy in Healthy Young Men. *J. Nutr.* **150**, 1845–1851, doi:10.1093/jn/nxaa101 (2020).
 - 20) Rughooputh, M. S., Zeng, R. & Yao, Y. Protein Diet Restriction Slows Chronic Kidney Disease Progression in Non-Diabetic and in Type 1 Diabetic Patients, but Not in Type 2 Diabetic Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Using Glomerular Filtration Rate as a Surrogate. *PLoS One* **10**, e0145505, doi:10.1371/journal.pone.0145505 (2015).
 - 21) Hahn, D., Hodson, E. M. & Fouque, D. Low protein diets for non-diabetic adults with chronic kidney disease. *The Cochrane database of systematic reviews* **10**, Cd001892, doi:10.1002/14651858.CD001892.pub4 (2018).
 - 22) Jhee, J. H. *et al.* High-protein diet with renal hyperfiltration is associated with rapid decline rate of renal function: a community-based prospective cohort study. *Nephrol. Dial. Transplant.* **35**, 98–106, doi:10.1093/ndt/gfz115 (2020).
 - 23) Devries, M. C. *et al.* Changes in Kidney Function Do Not Differ between Healthy Adults Consuming Higher- Compared with Lower- or Normal-Protein Diets: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Nutr.* **148**, 1760–1775, doi:10.1093/jn/nxy197 (2018).
 - 24) Van Elswyk, M. E., Weatherford, C. A. & McNeill, S. H. A Systematic Review of Renal Health in Healthy Individuals Associated with Protein Intake above the US Recommended Daily Allowance in Randomized Controlled Trials and Observational Studies. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)* **9**, 404–418, doi:10.1093/advances/nmy026 (2018).
 - 25) Park, S. *et al.* Causal effects of relative fat, protein, and carbohydrate intake on chronic kidney disease: a Mendelian randomization study.
 - 26) Haring, B. *et al.* Dietary Protein Sources and Risk for Incident Chronic Kidney Disease: Results From the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Journal of renal nutrition: the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation* **27**, 233–242, doi:10.1053/j.jrn.2016.11.004 (2017).
 - 27) Lew, Q. J. *et al.* Red Meat Intake and Risk of ESRD. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* **28**, 304–312, doi:10.1681/asn.2016030248 (2017).