



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**«ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ
ΦΡΟΝΤΙΔΑ»**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Λίαιτα στη Χρόνια Νεφρική Νόσο

Συγγραφέας: Κατερίνα Κεχαγιά

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

- Στεφανίδης Ιωάννης, Καθηγητής Παθολογίας / Νεφρολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
Επιβλέπων
- Ελευθεριάδης Θεόδωρος, Αναπληρωτής Καθηγητής Νεφρολογίας Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας
- Λιακόπουλος Βασίλειος, Καθηγητής Νεφρολογίας Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου
Θεσσαλονίκης

Λάρισα, Ιανουάριος, 2023



UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCE
FACULTY OF MEDICINE



MASTER PROGRAM IN
«MASTER OF SCIENCE DIPLOMA IN NEPHROLOGICAL CARE»

MASTER THESIS
Diet in Chronic Kidney Disease

Author's: Katerina Kehagia

Examination committee

- Stefanidis Ioannis, Professor of Medicine / Nephrology University of Thessaly, Supervisor
- Eleftheriadis Theodoros, Assistant professor of Nephrology at University of Thessaly
- Liakopoulos Vasilios, Professor of Nephrology, Aristotle University of Thessaloniki

Larisa, January, 2023

Βεβαιώνω ότι είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην πτυχιακή εργασία. Επίσης έχω αναφέρει τις όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε αυτές αναφέρονται ακριβώς είτε παραφρασμένες. Επίσης βεβαιώνω ότι αυτή η διπλωματική εργασία προετοιμάστηκε από εμένα προσωπικά ειδικά για τις απαιτήσεις του προγράμματος σπουδών του Μεταπτυχιακού διπλώματος ειδίκευσης στη Νεφρολογική Φροντίδα, του Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	iv
ΠΡΟΛΟΓΟΣ-ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	v
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	vi
ABSTRACT.....	vii
ΠΙΝΑΚΕΣ.....	viii
ΣΧΗΜΑΤΑ.....	viii
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	ix
1. ΚΕΦΑΛΑΙΟ: Εισαγωγή.....	1
1.1. Χρόνια Νεφρική Νόσος (XNN).....	3
1.2. Νεφρική Λειτουργία και Βασικά Θρεπτικά Συστατικά	5
1.2.1. Διαιτητικές ίνες.....	8
1.2.2. Λήψη Πρωτεϊνών	9
1.3. Διατροφικά Πρότυπα και XNN στον Γενικό Πληθυσμό	11
2. ΚΕΦΑΛΑΙΟ: Διατροφική Προσέγγιση.....	13
2.1. Δείκτες Διατροφικής Κατάστασης.....	13
2.1.1. Βιοδείκτες Διατροφικής Κατάστασης σε Ασθενείς Αιμοκάθαρσης.....	17
2.2. Ποσότητα και Είδος Μεμονωμένων Συστατικών	21
2.2.1. Φώσφορος.....	21
2.2.2. Κάλιο	22
2.2.3. Νάτριο	23
2.2.4. Ασβέστιο.....	23
2.2.5. Βιταμίνη D.....	24
2.3. Διαιτητικά Πρότυπα και Εξέλιξη της XNN.....	25
2.3.1. Διατροφικά Πρότυπα.....	26
2.4. Ιατρική Διατροφική Θεραπεία	29
2.4.1. Διαιτητικό Φορτίο Οξέος.....	29
2.4.2. Διαιτητικό Φορτίο Οξέος και Πρόοδος XNN.....	30
2.4.3. Ανισότητες στην πρόσβαση σε υγιεινά τρόφιμα και διατροφικά μοτίβα.....	31
3. ΚΕΦΑΛΑΙΟ: Τρόπος Ζωής και XNN	33
3.1. Δείκτης Μάζας Σώματος	33
3.2. Άσκηση και Τρόπος Ζωής	34
3.3. Παράγοντες Κινδύνου και Καθημερινότητα	40
4. ΚΕΦΑΛΑΙΟ: Συμπεράσματα	42
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	44

ΠΡΟΛΟΓΟΣ-ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η χρόνια νεφρική νόσος είναι μια προοδευτική κατάσταση, που χαρακτηρίζεται από δομικές και λειτουργικές αλλαγές στον νεφρό, και τυπικά ορίζεται ως μείωση της νεφρικής λειτουργίας, δηλαδή του εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης (eGFR- glomerular filtration rate) σε λιγότερο από 60 mL/min ανά 1.73 m² ή με δείκτες νεφρικής βλάβης, όπως λευκωματουρία, αιματουρία, ή ανωμαλίες που ανιχνεύονται μέσω εργαστηριακών εξετάσεων ή απεικόνισης και που εμμένουν για τουλάχιστον 3 μήνες. Η διατροφή κατά τη ΧΝΝ κρίνεται σημαντική, κυρίως λόγω της ανάγκης περιορισμού ή αύξησης βασικών θρεπτικών συστατικών. Οι διατροφικές παρεμβάσεις που επικεντρώνονται στη μείωση της κατανάλωσης θρεπτικών συστατικών όπως η πρωτεΐνη, το νάτριο και ο φώσφορος, έχουν συνδεθεί με βελτιωμένα αποτελέσματα στη ΧΝΝ. Η διατροφική κατάσταση των ασθενών με ΧΝΝ πριν την έναρξη της θεραπείας αιμοκάθαρσης και κατά τη θεραπεία συντήρησης αιμοκάθαρσης είναι ένας σημαντικός καθοριστικός παράγοντας της νοσηρότητας και της θνησιμότητας που σχετίζεται με τη νόσο. Επίσης ο τρόπος ζωής των ασθενών (άσκηση, παχυσαρκία, κάπνισμα, κατανάλωση αλκοόλ) συνδέεται άμεσα με την εξέλιξη της νόσου.

Λέξεις κλειδιά: Χρόνια νεφρική νόσος, δίαιτα, διατροφικά πρότυπα, διατροφικές κατευθύνσεις.

ABSTRACT

Chronic kidney disease is a progressive condition, characterized by structural and functional changes in the kidney and is typically defined as a decline in kidney function, i.e., the estimated glomerular filtration rate (eGFR) to less than 60 mL/min per 1.73 m² or with indicators of kidney damage, such as albuminuria, hematuria, or abnormalities detected by laboratory tests or imaging, that persist for at least 3 months. Nutrition in CKD is considered important, mainly due to the need to limit or increase essential nutrients. Nutritional interventions that focus on reducing the consumption of nutrients such as protein, sodium, and phosphorus have been linked to improved outcomes in CKD. The nutritional status of CKD patients before initiation of hemodialysis therapy and during maintenance of hemodialysis therapy is an important determinant of disease-related morbidity and mortality. Also, the patient's lifestyle (exercise, obesity, smoking, alcohol consumption) is directly linked to the progression of the disease.

Key words: chronic kidney disease, diet, dietary patterns, dietary guidelines.

ΠΙΝΑΚΕΣ

Πίνακας 1: Ορισμός Φυσικής Δραστηριότητας. Προσαρμογή από Schrauben, Apple & Chang, (2022).	36
--	----

ΣΧΗΜΑΤΑ

Σχήμα 1: Πιθανό φορτίο νεφρικού οξέος (PRAL) από επιλεγμένα είδη διατροφής (ανά μερίδα 100 g). Ανατύπωση από (Scialla & Anderson, 2013).	30
---	----

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ACKD	Acquired cystic kidney disease/ Επίκτητη Κυστική Νόσος των Νεφρών
AGTR1	Anti-Angiotensin II Receptor Type-1/ Υποδοχέας της Αγγειοτενσίνης
CKD	Chronic kidney disease/ Χρόνια Νεφρική Νόσος
CRP	C-Reactive Protein / C-αντιδρώσα πρωτεΐνη
CVD	Cardio Vascular Diseases/ Καρδιαγγειακές παθήσεις
DASH	Dietary Approaches to Stop Hypertension/ Διατροφικές προσεγγίσεις για να σταματήσει η υπέρταση
eGFR	Glomerular filtration rate/ Ρυθμός σπειραματικής διήθησης
ESKD	End Stage Kidney Disease/ Νεφρική Νόσος Τελικού Σταδίου
HD	Hemodialysis/ Αιμοκάθαρση
HPDs	Δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες/ high-protein diets
HRQoL	Health Related Quality of Life/ Ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία
IGF-1	Insulin-like growth factor 1/ Αυξητικός παράγοντας που μοιάζει με ινσουλίνη 1
IL-1	Ιντερλευκίνη-1
IL-6	Ιντερλευκίνη-6
KDOQI	National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
LPD	Low Protein Diet/ Δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη
MICS	Malnutrition–inflammation–cachexia syndrome/ Υποσιτισμός- σύνδρομο φλεγμονής-καχεξίας
MIS	Malnutrition Inflammation Score/ Δείκτης φλεγμονής υποσιτισμού
MRFIT	Multiple risk factor intervention trial / Δοκιμή παρέμβασης πολλαπλών παραγόντων κινδύνου
NEAP	Net endogenous acid production/ Καθαρή παραγωγή ενδογενούς οξέος
PD	Peritoneal Dialysis/Περιτοναϊκή κάθαρση
PEW	Protein energy wasting/ Σπατάλη ενέργειας πρωτεΐνης
PREDIMED	Prevención con Dieta Mediterránea
RAAS	Renin-angiotensin-aldosterone system/ Σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης
RCT	Randomized Control Trial/ Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή
RDA	Recommended Dietary Allowance/ Συνιστώμενη Διαιτητική Ποσότητα
RRT	Renal replacement therapy / Θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης
SFAs	Saturated fatty acids/ Κορεσμένα λιπαρά οξέα
SGA	Subjective Global Assessment/ Υποκειμενική Παγκόσμια Αξιολόγηση
SNGFR	Single nephron glomerular filtration rate/ Ρυθμός σπειραματικής διήθησης ενός μόνο νεφρώνα
TIBC	Total Iron Binding Capacity / Ικανότητα δέσμευσης σιδήρου ορού
TNF	Tumor Necrosis Factor/ Παράγοντας νέκρωσης όγκου
TWEAK	TNF-related weak inducer of apoptosis/ Ασθενής επαγωγέας απόπτωσης που σχετίζεται με τον TNF
VD	Vitamin D
VLPD	Very Low Protein Diet
WC	Waist circumference/ Περιφέρεια μέσης
Αναστολείς MEA	Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης
BIA	Bioelectrical impedance analysis/ Ανάλυση βιοηλεκτρικής σύνθετης αντίστασης
ΔΜΣ	Δείκτης Μάζας Σώματος
MET	Metabolic equivalent of task / Μεταβολικό ισοδύναμο εργασίας
PNI	Prognosis nutritional index/ Διατροφικός δείκτης πρόγνωσης
XNN	Χρόνια Νεφρική Νόσος

1. ΚΕΦΑΛΑΙΟ: Εισαγωγή

Η χρόνια νεφρική νόσος είναι μια προοδευτική νόσος χωρίς θεραπεία και υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα που εμφανίζεται συχνά στο γενικό ενήλικο πληθυσμό, ιδιαίτερα σε άτομα με διαβήτη και υπέρταση (Webster et al., 2017). Η παχυσαρκία είναι το χαρακτηριστικό του μεταβολικού συνδρόμου και σχετίζεται με τη χρόνια νεφρική νόσο (Kovesdy et al., 2017). Στοιχεία υποδηλώνουν ότι τα αυξημένα μέτρα παχυσαρκίας (π.χ. δείκτης μάζας σώματος και περίμετρος μέσης) σχετίζονται με μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (Chang et al, 2019). Αυτή η συσχέτιση μπορεί να προκύψει από συστηματική και ενδοσπειραματική υπέρταση, την επίδραση του προδιαβήτη, τις συγκεντρώσεις γλυκόζης αίματος και άλλων μη αναγνωρισμένων παραγόντων (Tonneijck et al., 2017 · Herrington et al., 2017).

Η φυσική δραστηριότητα είναι ένα βασικό συστατικό των στρατηγικών τροποποίησης του τρόπου ζωής και διαχείρισης του βάρους για θετική επίδραση στην εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου. Μια σειρά από παρεμβάσεις απώλειας βάρους μπορούν να αποδειχθούν απαραίτητες σε άτομα με χρόνια νεφρική νόσο. Ο θερμιδικός περιορισμός, σε συνδυασμό με δίαιτα χαμηλή σε πρωτεΐνες, μπορεί να οδηγήσει σε σταδιακή απώλεια βάρους στα περισσότερα άτομα με παχυσαρκία και χρόνια νεφρική νόσο (Joshi, McMacken, & Kalantar-Zadeh, 2021). Προσπάθειες για τον εντοπισμό φαρμακολογικών παραγόντων που μπορούν να μειώσουν το σωματικό βάρος και έδωσαν λίγα ή μέτρια κλινικά αποτελέσματα (Scirica et al., 2019).

Υπάρχει αυξανόμενη αναγνώριση ότι η συντηρητική διαχείριση χωρίς αιμοκάθαρση είναι βιώσιμη και η θεραπευτική επιλογή με επίκεντρο τον ασθενή είναι σημαντική για ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο (O'Connor & Kumar, 2012). Εντός συντηρητικής στρατηγικής διαχείρισης, υπάρχουν πολλοί αλληλεπικαλυπτόμενοι τομείς παρέμβασης, με ομοιότητες και διαφορές, που μπορούν να προσφερθούν σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (Kalantar-Zadeh, Wightman & Liao, 2020). Η φροντίδα για τη διατήρηση των νεφρών είναι ένα μέσο διατήρησης της ζωής κατά τη συντηρητική θεραπεία διαχείρισης με πρωταρχικό στόχο την επιβράδυνση της εξέλιξης της χρόνιας νεφρικής νόσου και τη διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας για την αποφυγή της αιμοκάθαρσης για όσο διάστημα αυτό παραμένει δυνατό ή, ιδανικά, συνολικά. Αυτή η προσέγγιση προσπαθεί να επιτύχει τη μεγαλύτερη δυνατή επιβίωση, βελτιωμένη καρδιαγγειακή υγεία και ανώτερη ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία, μέσω αποτελεσματικής θεραπείας των νεφρικών και μη συννοσηροτήτων και των συναφών συμπτωμάτων τους (Rhee et al., 2020).

Δεδομένου ότι η συντηρητική διαχείριση ορίζεται ως η φροντίδα χρόνιας νεφρικής νόσου χωρίς αιμοκάθαρση ή νεφρική μεταμόσχευση (Teehan et al., 1990), λανθασμένες αντιλήψεις για τη διαχείριση χωρίς αιμοκάθαρση ως αποκαλούμενη μη φροντίδα ή λανθασμένη σύγχυση με τη φροντίδα του ξενώνα, μπορούν να οδηγήσουν στην παραμέληση του πλήρους φάσματος της διαχείρισης της διατήρησης των νεφρών (Song, 2016). Παρά την ετερογένεια στους ορισμούς, η διάταξη περίθαλψης (ή πρόσβασης σε δομές) και τα δημογραφικά στοιχεία ασθενών ή η κοινωνικοοικονομική κατάσταση σε διαφορετικούς τομείς της συντηρητικής αντιμετώπισης της χρόνιας νεφρικής νόσου, η χρήση της συντηρητικής διαχείρισης, τείνουν να αυξάνονται, με μεγαλύτερη εστίαση σε στρατηγικές διατήρησης των νεφρών (Verberne et al., 2016).

Το επίκεντρο των προσπαθειών για την επιβράδυνση της απώλειας της νεφρικής λειτουργίας ποικίλλει ανάλογα με τη σοβαρότητα της χρόνιας νεφρικής νόσου και τις υποκείμενες αιτίες, που περιλαμβάνουν μια σειρά από φαρμακολογικές και μη φαρμακολογικές προσεγγίσεις, δεδομένου ότι τα μέτρα αυτά είναι συνεπή με τη δευτερογενή και τριτογενή πρόληψη της χρόνιας νεφρικής νόσου (Li et al., 2020). Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (όπως στον γενικό πληθυσμό), ο τρόπος ζωής και οι διατροφικές προσεγγίσεις πρέπει να αντιμετωπίζονται κατά προτεραιότητα, καθώς από μόνα τους μπορούν να βελτιώσουν την καρδιομεταβολική υγεία και είναι πιθανόν, τροποποιήσεις τους, να έχουν ευνοϊκές μακροπρόθεσμες συνέπειες στους νεφρούς. Το επίκεντρο της φροντίδας στην πρωτογενή πρόληψη είναι να επιτευχθεί βέλτιστος έλεγχος των παραγόντων κινδύνου για τη χρόνια νεφρική νόσο με την αντιμετώπιση της σωματικής αδράνειας και της παχυσαρκίας, του καπνίσματος, της υψηλής αρτηριακής πίεσης και της υψηλής γλυκόζης αίματος (Stengel et al., 2003). Η αντιμετώπιση αυτών των παραγόντων κινδύνου είναι σημαντική σε όλο το φάσμα της νεφρικής λειτουργίας. Αν και η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας του πληθυσμιακού ελέγχου για χρόνια νεφρική νόσο είναι αμφιλεγόμενη, ο στοχευμένος έλεγχος απόμων με παράγοντες κινδύνου (π.χ. παχυσαρκία, υπέρταση και διαβήτης) μέσω τακτικών αξιολογήσεων του eGFR και της λευκωματουρίας, συνιστάται σε ελέγχους ρουτίνας (Komenda et al., 2014).

Για άτομα με εγκατεστημένη χρόνια νεφρική νόσο, η αντιμετώπιση επιπλοκών και συνοδών νοσημάτων και η διαχείριση των συμπτωμάτων εκτός από την προστασία της νεφρικής λειτουργίας, είναι σημαντικά βήματα. Η επιβράδυνση της εξέλιξης της χρόνιας νεφρικής νόσου, μπορεί να επιτευχθεί μέσω μιας σειράς τροποποιήσεων τρόπου ζωής, διατροφικών και φαρμακολογικών στρατηγικών, που περιλαμβάνουν απώλεια βάρους, μέτριο περιορισμό διατροφικής πρωτεΐνης, έλεγχο αρτηριακής πίεσης και γλυκόζης και αποκλεισμό συστημάτων ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Για συγκεκριμένες αιτιολογίες, όπως πρωτοπαθής

σπειραματονεφρίτιδα και αυτοσωματική επικρατούσα πολυκυστική νεφρική νόσο, οι νεότερες στοχευμένες θεραπείες έχουν επίσης έναν σημαντικό ρόλο. Επειδή τα καρδιαγγειακά νοσήματα είναι η περισσότερο συχνή αιτία θανάτου από νεφρική ανεπάρκεια σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, η μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου αποτελεί θεμελιώδη πτυχή της φροντίδας αυτού του πληθυσμού (Gansevoort et al., 2013).

1.1. Χρόνια Νεφρική Νόσος (XNN)

Η χρόνια νεφρική νόσος είναι μια προοδευτική κατάσταση, που χαρακτηρίζεται από δομικές και λειτουργικές αλλαγές στον νεφρό, που οφείλεται σε διάφορες αιτίες. Η χρόνια νεφρική νόσος τυπικά ορίζεται ως μείωση τις νεφρικής λειτουργίας, δηλαδή του εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης (eGFR- glomerular filtration rate) σε λιγότερο από 60 mL/min ανά 1.73 m^2 ή με δείκτες νεφρικής βλάβης, όπως λευκωματουρία, αιματουρία, ή ανωμαλίες που ανιχνεύονται μέσω εργαστηριακών εξετάσεων ή απεικόνισης και που εμμένουν για τουλάχιστον 3 μήνες (Webster et al., 2017).

Η παγκόσμια επιβάρυνση της χρόνιας νεφρικής νόσου είναι σημαντική και αυξάνεται με τον χρόνο: περίπου το 10% των ενηλίκων σε όλο τον κόσμο, επηρεάζονται από κάποια μορφή χρόνιας νεφρικής νόσου, γεγονός που ως αποτέλεσμα 1,2 εκατομμύρια θανάτους και 28,0 εκατομμύρια χρόνια ζωής να χάνονται κάθε χρόνο. Μέχρι το 2040, η XNN εκτιμάται ότι γίνεται η πέμπτη κύρια αιτία θανάτου παγκοσμίως, μία από τις μεγαλύτερες προβλεπόμενες αυξήσεις οποιασδήποτε κύριας αιτίας θανάτου (Foreman et al., 2018).

Ο επιπολασμός διαφορετικών αιτιολογιών της χρόνιας νεφρικής νόσου ποικίλλει σημαντικά ανά περιοχή. Υπάρχουν πολλές αιτίες εμφάνισης της χρόνιας νεφρικής νόσου, συμπεριλαμβανομένων των κοινών και καλά ερευνημένων, όπως ο διαβήτης, η σπειραματονεφρίτιδα και κυστικά νοσήματα νεφρών, αλλά η αιτιώδης συνάφεια στη χρόνια νεφρική νόσο δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητή. Για παράδειγμα, παρά τη στενή σχέση μεταξύ της χρόνιας νεφρικής νόσου και της υπέρτασης, αν η υπέρταση είναι αιτία ή συνέπεια της XNN, είναι σχετικά αμφιλεγόμενο (Ku et al., 2019).

Για παράδειγμα, χρόνια νεφρική νόσος άγνωστης αιτιολογίας και για την οποία δεν υπάρχει γνωστή θεραπεία, παρατηρείται σε ορισμένες αγροτικές κοινότητες στη νότια Ασία και στην Κεντρική Αμερική. Η αιτία εικάζεται ότι είναι η επαναλαμβανόμενη μείωση του όγκου κλάσματος, λόγω αφυδάτωσης, ειδικά με την αύξηση της συχνότητας των κυμάτων καύσωνα

που σχετίζονται με την κλιματική αλλαγή (Pearce & Caplin, 2019) Η αιτιολογία αυτή υπογραμμίζει τον πιθανό ρόλο της επαρκούς ενυδάτωσης ως στρατηγικής διατήρησης των νεφρών. Η παγκόσμια επιβάρυνση της χρόνιας νεφρικής νόσου, αποδίδεται επίσης στην ατμοσφαιρική ρύπανση, καθώς δυσανάλογα έντονη σε ορισμένες περιοχές του κόσμου (Bowe et al., 2020).

Η σοβαρότητα της χρόνιας νεφρικής νόσου ποικίλλει επίσης από νεφρική βλάβη με φυσιολογική λειτουργία έως νεφρική ανεπάρκεια (ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου), που τυπικά συμβαίνει όταν το eGFR μειώνεται σε λιγότερο από 15 mL/min ανά 1,73 m². Γενικά ο επιπολασμός της χρόνιας νεφρικής νόσου αυξάνεται με την ηλικία και, σε χώρες υψηλού εισοδήματος, είναι πιο συχνή σε άτομα με παχυσαρκία, διαβήτη και υπέρταση (Cockwell & Fisher, 2020).

Η χρόνια νεφρική νόσος είναι συνήθως ύπουλη, καθώς τα περισσότερα προσβεβλημένα άτομα είναι ασυμπτωματικά έως ότου η νόσος γίνει προχωρημένη (δηλ. eGFR μικρότερο από 30 mL/min ανά 1,73 m²). Ο ρυθμός απώλειας νεφρικής λειτουργίας ποικίλλει ανάλογα με την αιτιολογία, τις εκθέσεις και τις παρεμβάσεις, αλλά, στις περισσότερες περιπτώσεις, η εξέλιξη σε αποτυχία της νεφρικής λειτουργίας συνήθως διαρκεί από μήνες έως δεκαετίες. Προκύπτουν σημεία και συμπτώματα νεφρικής ανεπάρκειας από προοδευτική ουραιμία, αναιμία, υπερφόρτωση όγκου, ανωμαλίες ηλεκτρολυτών, διαταραχές μετάλλων και οστών, και οξειδαιμία, που αναπόφευκτα θα οδηγήσουν σε θάνατο εάν αφηθούν χωρίς θεραπεία (Zarantonello et al., 2021).

Η θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης, είτε με τη μορφή χρόνιας αιμοκάθαρσης ή με μεταμόσχευση νεφρού, είναι μια θεραπεία που διαρκεί για όλη τη ζωή για άτομα με νεφρική ανεπάρκεια. Λόγω της έλλειψης δοτών νεφρών και των συννοσηροτήτων που αναπτύσσονται με την ηλικία και συχνά αποκλείουν τη μεταμόσχευση νεφρού (Song, 2016), η αιμοκάθαρση παραμένει η επικρατούσα επιλογή θεραπείας για τα περισσότερα άτομα με νεφρική ανεπάρκεια (Bello et al., 2019). Η νεφρική ανεπάρκεια που απαιτεί αιμοκάθαρση συνδέεται συχνά με σημαντικά μειωμένη ποιότητα ζωής και υψηλά ποσοστά θνησιμότητας (Kurella Tamura et al., 2018), ιδιαίτερα κατά το πρώτο έτος μετά τη μετάβαση σε αιμοκάθαρση, υπογραμμίζοντας τη σημασία της διατήρησης της νεφρικής λειτουργίας σε άτομα με χρόνια ή που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για νεφρική νόσο (Kalantar-Zadeh et al., 2017).

1.2. Νεφρική Λειτουργία και Βασικά Θρεπτικά Συστατικά

Ο ρόλος της διατροφής στην υγεία και τις ασθένειες είναι πολύ πιο περίπλοκος από τις μεμονωμένες επιδράσεις ενός μεμονωμένου θρεπτικού συστατικού, και οι κατευθυντήριες γραμμές δημόσιας υγείας για την πρωτογενή πρόληψη χρόνιων ασθενειών μετατοπίζονται σταδιακά από την εστίαση ενός μόνο θρεπτικού συστατικού/τρόφιμου σε συστάσεις σχετικά με το σύνολο των τροφίμων και των προτύπων διατροφικής ποιότητας. Ωστόσο, η διαιτητική διαχείριση της ΧΝΝ σε ασθενείς, έχει επικεντρωθεί στον περιορισμό της ποσότητας εντός ενός μόνο θρεπτικού συστατικού ουσιών όπως η πρωτεΐνη, το φώσφορο, το κάλιο ή το νάτριο που μπορεί να επιταχύνει τη νεφρική βλάβη ή/και να συσσωρευτεί στην ουραιμία, φτάνοντας σε τοξικά επίπεδα (Stevens & Levin, 2013). Λιγότερη ή καθόλου προσοχή έχει δοθεί στην ποιότητα και την ποικιλομορφία της διατροφής και έχοντας κατά νου αυτούς τους περιορισμούς, μάλλον δεν είναι απροσδόκητο ότι η ποιότητα της διατροφής σε ασθενείς με ΧΝΝ δεν θεωρείται «υγιεινή» (Chan et al., 2014).

Για παράδειγμα, αν και πολλές έρευνες ασχολούνται με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των διαίτων χαμηλής πρωτεΐνης, ελάχιστη εστίαση έχει δοθεί στις πηγές πρωτεΐνης. Πρόσφατες μελέτες κοόρτης το υποδηλώνουν με ενδιαφέροντα τρόπο, λαμβάνοντας υπόψη ότι η υψηλή πρόσληψη ζωικής πρωτεΐνης συνδέεται με αυξημένη εξέλιξη της ΧΝΝ, η υποκατάσταση φυτικής πρωτεΐνης μειώνει σημαντικά αυτόν τον κίνδυνο (Lew et al., 2017) και συνδέεται με μειωμένα ποσοστά θνησιμότητας σε άτομα με ΧΝΝ (Chen et al., 2016).

Σε πολλές αιτίες χρόνιας νεφρικής νόσου, τα προσαγωγά αρτηρίδια είναι σχετικά διεσταλμένα και τα απαγωγά αρτηρίδια έχουν σχετικά συρρικνωθεί ως αντισταθμιστικός μηχανισμός για τη διατήρηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης σε σύντομο χρονικό διάστημα, μια διαδικασία γνωστή ως σπειραματική υπερδιήθηση ή ενδοσπειραματική υπέρταση. Αυτή η αλληλεπίδραση εν μέρει ρυθμίζεται μέσω σωληναριακής ανατροφοδότησης (Tonneijck et al., 2017). Σε μακρύ ορίζοντα, η σπειραματική υπερδιήθηση μπορεί να προκαλέσει περαιτέρω βλάβη του νεφρού μέσω μηχανισμών όπως π.χ μηχανικό στρες και ενεργοποίηση φλεγμονωδών μεσολαβητών που προάγουν τη διάμεση ίνωση. Οι διαιτητικοί περιορισμοί πρωτεΐνης, μέσω ενίσχυσης του τόνου προσαγωγού αρτηριδίου, μπορούν να ανακουφίσουν την ενδοσπειραματική υπέρταση, να μετριάσουν τη νεφρική διάμεση ίνωση, και να επιβραδύνουν την εξέλιξη της ΧΝΝ (Kalantar-Zadeh & Fouque, 2017).

Στοιχεία από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές υποστηρίζουν την ευεργετική επίδραση του περιορισμού της διατροφικής πρωτεΐνης, όπως η μελέτη τροποποίησης της διατροφής στη νεφρική νόσο, η οποία τυχαία όρισε 585 συμμετέχοντες με μη διαβητική νεφρική νόσο για να αξιολογήσει την επίδραση των τυπικών ποσοτήτων (1,3 g/kg την ημέρα) έναντι δίαιτας χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη (0,58 g/kg την ημέρα) σε μείωση του eGFR. Αν και τα πρωταρχικά αποτελέσματα της δοκιμής ήταν ασαφή, δεν έλαβαν υπόψη την οξεία επίδραση του περιορισμού της διατροφικής πρωτεΐνης, η οποία μειώνει τη βραχυπρόθεσμη ταχύτητα σπειραματικής διήθησης μέσω συστολής προσαγωγών αρτηριδίων, παρόμοια με αυτή που παρατηρείται με έναρξη αναστολέων MEA ή υποδοχέα αγγειοτενσίνης (AGTR1) (θεραπεία αποκλεισμού). Μεταγενέστερες αναλύσεις της τροποποίησης της διατροφής σε δεδομένα μελέτης νεφρικής νόσου, εξαιρουμένης της επίδρασης της διατροφικής παρέμβασης στο ρυθμό σπειραματικής διήθησης, υποδηλώνουν ότι υπήρχε όφελος από τον περιορισμό διατροφικής πρωτεΐνης (Levey et al., 1996). Επιπρόσθετες αναλύσεις έδειξαν επίσης ότι ο περιορισμός της διατροφικής πρωτεΐνης μπορεί να μειώσει την αρτηριακή πίεση και την πρωτεϊνουρία (Peterson et al., 1995). Τα ευρήματα από αυτή τη μελέτη υποστηρίζονται από μετα-αναλύσεις που δείχνουν μειωμένο κίνδυνο εξέλιξης σε νεφρική ανεπάρκεια και βελτιώσεις σε πρωτεϊνουρία και άλλα ευνοϊκά βιοχημικά αποτελέσματα, όπως υψηλότερες συγκεντρώσεις διττανθρακικών στον ορό, χαμηλότερη αζωταιμία και χαμηλότερες συγκεντρώσεις στον φώσφορο ορού (Rhee et al., 2018).

Τα οφέλη του περιορισμού των διατροφικών πρωτεϊνών πρέπει να ληφθούν υπόψη στο πλαίσιο των πιθανών κινδύνων για σπατάλη πρωτεΐνης-ενέργειας και απώλεια μυϊκής μάζας, ιδιαίτερα σε πιο αδύναμα άτομα ή ηλικιωμένα άτομα (Kovesdy, Kopple & Kalantar-Zadeh, 2013). Επομένως, οι τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές συνιστούν ένα συντηρητικά χαμηλό εύρος 0,6–0,8 g/kg ανά ημέρα για διατροφική πρωτεΐνη σε άτομα με σημαντική λευκωματουρία (πάνω από 300 mg/g), για να διασφαλιστεί η ασφάλεια και η επαρκής διατροφική πρόσληψη (Moore et al., 2013).

Πιο πρόσφατα δεδομένα υποδεικνύουν ευεργετικές επιδράσεις από φυτοκυρίαρχες δίαιτες με χαμηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες, στις οποίες περισσότερο από το 50% της πρωτεΐνης που καταναλώνεται προέρχεται από μη ζωικές πηγές (δηλαδή, φρούτα, λαχανικά, ξηρούς καρπούς, όσπρια και σπόρους) (Kalantar-Zadeh & Moore, 2019). Τέτοιες δίαιτες είναι οι λεγόμενες vegan ή αυστηρές χορτοφαγικές δίαιτες, που όχι μόνο αποκλείουν το κρέας, τα πουλερικά και τα θαλασσινά, αλλά και τα αυγά και τα γαλακτοκομικά προϊόντα, αλλά και οι lacto-vegetarian, ovo-vegetarian ή lacto-ovo-vegetarian (δίαιτες που μπορεί να περιλαμβάνουν γαλακτοκομικά

προϊόντα και αυγά) και pescatarian ή pesco-vegetarian (δίαιτες που περιλαμβάνουν χορτοφαγική διατροφή σε συνδυασμό με περιστασιακή πρόσληψη ορισμένων ή όλων των ειδών θαλασσινών, κυρίως ψαριών) (Kalantar-Zadeh & Moore, 2019).

Αν και αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι οι φυτοκυρίαρχες δίαιτες σχετίζονται με χαμηλότερο κίνδυνο χρόνιας νεφρικής νόσου και μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, λιγότερη πρωτεϊνουρία, βελτίωση της οξέωσης και καλύτερο καρδιαγγειακό προφίλ και παρόλο που πειραματικά δεδομένα υποδηλώνουν επίσης ότι τέτοιες δίαιτες μπορούν να μειώσουν τη δημιουργία ουραιμικής τοξίνης, με ευνοϊκές επιδράσεις στην καρδιαγγειακή υγεία σε άτομα με νεφρική ανεπάρκεια, αυτές οι επιπτώσεις δεν έχουν ακόμη αποδειχθεί οριστικά σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (Mafra et al., 2021).

Υπάρχει αυξανόμενο ενδιαφέρον για τον ρόλο του μικροβιώματος εντέρου στη χρόνια νεφρική νόσο, αν και ο ρόλος του σε τυχόν παρεμβάσεις που σχετίζονται με το μικροβίωμα δεν έχουν ακόμη αποδειχθεί (Mafra et al., 2021). Το μικροβίωμα του εντέρου στη χρόνια νεφρική νόσο μπορεί να αλλοιώνεται από την ουραιμία, τη φυσική πρόσληψη προβιοτικών και τον τύπο διατροφής (συμπεριλαμβανομένων τροφών φυτικής προέλευσης έναντι τροφών ζωικής προέλευσης) (Chauveau et al., 2013). Μια διατροφή κυρίως φυτοφαγική, πλούσια σε φυτικές ίνες και χαμηλή σε πρωτεΐνες μπορεί να οδηγήσει σε ευνοϊκές τροποποιήσεις στο μικροβίωμα του εντέρου, οι οποίες μπορεί να ρυθμίζουν τη δημιουργία ουραιμικής τοξίνης (Kalantar-Zadeh et al., 2020).

Επιπλέον, οι τρέχουσες οδηγίες αποτυγχάνουν να κάνουν καμία σύσταση σχετικά με την πρόσληψη και την ποιότητα πολλών άλλων θρεπτικών συστατικών. Αυτό ισχύει για το διαιτητικό λίπος, με συσχετισμένες μελέτες παρατήρησης για πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων (SFAs) με εξέλιξη στη ΧΝΝ και περιστατική λευκωματουρία (Lin et al., 2010) και ακόμη και με επεμβατικές δοκιμές και μετα-αναλύσεις που υποδεικνύουν ευεργετικές επιδράσεις της πρόσληψης των πολυακόρεστων λιπαρών στην επιβράδυνση της καταστολής νεφρικής λειτουργίας (Alexopoulos et al., 2004). Μια πιο πρόσφατη μελέτη κοόρτης έδειξε ότι ένας υψηλός λιπόφιλος δείκτης, ο οποίος χρησιμοποιήθηκε ως αντανάκλαση της ποιότητας του διατροφικού λίπους, σχετίζεται ανεξάρτητα με τις πιθανότητες εξέλιξης της ΧΝΝ (Xu et al., 2016).

Η ποιότητα της πρόσληψης υδατανθράκων έχει πιθανώς σημαντική επίδραση στον κίνδυνο πολλών χρόνιων ασθενειών. Η κατανάλωση δημητριακών με υψηλό γλυκαιμικό φορτίο, πατάτες ή πρόσθετα σάκχαρα έχει συσχετιστεί με ανάπτυξη μη μεταδοτικών ασθενειών,

συμπεριλαμβανομένων των καρδιαγγειακών παθήσεων, του διαβήτη και της ευσαρκίας. Από την άλλη πλευρά, τα ολόκληρα φρούτα, τα όσπρια, τα φυλλώδη λαχανικά και οι κόκκοι του πυρήνα εμφανίζονται ως προστατευτικές τροφές για αυτά τα αποτελέσματα (Ludwig et al., 2018). Για τη ΧΝΝ, μια σειρά από μελέτες έδειξαν ότι η κατανάλωση των τεχνητών γλυκαντικών αναψυκτικών, συνδέεται με τη συχνότητα εμφάνισης λευκωματουρίας και την ταχεία πτώση του GFR (Lin & Curhan, 2011).

Ωστόσο, με λίγες εξαιρέσεις, αυτό δεν έχει μεταφραστεί σε περιοριστικές παρεμβατικές μελέτες για την πρόσληψη ζάχαρης/γλυκαντικών σε ασθενείς με ΧΝΝ. Μια κλινική δοκιμή σε ασθενείς με ΧΝΝ ανέφερε ότι μια δίαιτα με χαμηλές ποσότητες φρουκτόζης ήταν αποτελεσματική στη μείωση ενός αριθμού φλεγμονωδών βιοδεικτών και της πίεσης του αίματος, σε σύγκριση με μια δίαιτα ελέγχου με τη συνήθη πρόσληψη φρουκτόζης (Brymora et al., 2012). Η διατροφική ζάχαρη μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα ουρικού οξέος, να προάγει την υπεργλυκαιμία, την υπέρταση και την παχυσαρκία, αυξάνοντας τον κίνδυνο διαβήτη, που είναι μία από τις πιο κοινές αιτίες ΧΝΝ (Karalius & Shoham, 2013).

1.2.1. Διαιτητικές ίνες

Η υψηλή πρόσληψη φυτικών ινών συνιστάται ως μέρος της υγιεινής διατροφής σε πολλές κλινικές οδηγίες για την πρόληψη πολλών χρόνιων ασθενειών. Υπάρχουν μετα-αναλύσεις που δείχνουν μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ διαιτητικών ινών και συμβάντος καρδιαγγειακής νόσου ή θνησιμότητας από καρδιαγγειακή νόσο, καθώς και συσχέτιση με γλυκαιμικό έλεγχο και διαχείριση διαβήτη, μείωση μεταβολικού συνδρόμου και κίνδυνου καρκίνου. Ωστόσο, λόγω του φόβου υπερκαλιαιμίας, που συχνά συνδέεται με τα φρούτα και τα λαχανικά (την κύρια πηγή των φυτικών ινών), οι ασθενείς με ΧΝΝ συχνά λειτουργούν σύμφωνα με τις τρέχουσες συστάσεις για τις διαιτητικές ίνες, τις οποίες αποφεύγουν (Stevens & Levin, 2013).

Οι μελέτες σχετικά με τα οφέλη ή τις βλάβες της πρόσληψης φυτικών ινών στη ΧΝΝ είναι, μέχρι στιγμής, περιορισμένες. Είναι ενδιαφέρον ότι μια μεταανάλυση από 14 κλινικές δοκιμές σε ασθενείς χωρίς ΧΝΝ έδειξε ότι η ενίσχυση των διαιτητικών ινών μείωσε σημαντικά τις συγκεντρώσεις της ουρίας και της κρεατινίνης του πλάσματος σε μια πολύ σύντομη περίοδο παρακολούθησης (Chiavaroli et al., 2015). Οι διαιτητικές ίνες συσχετίστηκαν με μειωμένο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων και/ή θνησιμότητας σε ενήλικες με μειωμένη νεφρική λειτουργία (Wang et al., 2014). Τα πιθανά οφέλη από την αυξημένη πρόσληψη φυτικών ινών είναι πολλά, αλλά μέχρι σήμερα δεν έχουν ερευνηθεί. Για παράδειγμα, εκτός έρευνας για τη νεφρική λειτουργία, μια μελέτη από τη δοκιμή Prevención con Dieta Mediterránea

(PREDIMED), έδειξε ισχυρή αρνητική συσχέτιση μεταξύ των διαιτητικών ινών και του επακόλουθου κινδύνου θανάτου, ο οποίος αποδόθηκε κυρίως σε χαμηλότερο κίνδυνο ΧΝΝ-θανάτου (Buil-Cosiales et al., 2014). Η Τρίτη Εθνική Έρευνα Εξέτασης Υγείας και Διατροφής (NHANES III) ανέφερε παρόμοια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ διαιτητικών ινών και φλεγμονής και θανάτου, η οποία ήταν ισχυρότερη σε άτομα με ΧΝΝ σε σύγκριση με αυτά χωρίς (Krishnamurthy et al., 2012). Ομοίως, μελέτη έδειξε ότι η πρόσληψη διαιτητικών ινών σχετίζεται θετικά με τη νεφρική λειτουργία και αρνητικά με φλεγμονή. Η υψηλότερη πρόσληψη φυτικών ινών συσχετίστηκε επίσης με χαμηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας γενικά στην κοινότητα (Xu et al., 2014).

1.2.2. Λήψη Πρωτεϊνών

Οι επιπτώσεις της δίαιτας με υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες (high-protein diets-HPDs) στη νεφρική υγεία έχουν διερευνηθεί από τη δεκαετία του 1920, όταν οι αρουραίοι στους οποίους χορηγήθηκε HPD παρουσίασαν αυξημένο βάρος των νεφρών (Kalantar-Zadeh & Fouque, 2017). Τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η χρόνια πρόσληψη πρωτεΐνης (πάνω από 1,2 g/kg/σωματικό βάρος/ημέρα) (Kalantar-Zadeh & Fouque, 2017), οδηγεί σε αυξημένη πίεση και σπειραματικές μορφολογικές αλλαγές, με αποτέλεσμα νεφρική δυσλειτουργία, γεγονός που είχε παρατηρηθεί από τις πρώτες έρευνες σχετικά με την πρόσληψη πρωτεΐνης (Meyer, Anderson & Brenner, 1983). Η σπειραματική υπερδιήθηση ορίζεται ως η τροποποίηση της νεφρικής αιμοδυναμικής μέσω της σπειραματικής τριχοειδούς υπεραιμίας και της αύξησης της ενδοσπειραματικής πίεσης (Kalantar-Zadeh & Fouque, 2017). Οι HPDs προκαλούν σπειραματική υπερδιήθηση, υπεραιμία και αυξημένη αρτηριακή πίεση, με αποτέλεσμα αγγειοδιαστολή του προσαγωγού αρτηριολίου (Meyer, Anderson & Brenner, 1983). Οι HPD συμβάλλουν στην προοδευτική σπειραματική βλάβη, η οποία, σε συνδυασμό με τη νεφρική επιδείνωση από τους άρρωστους νεφρούς μπορεί να συμβάλει στην εξέλιξη της ΧΝΝ. Το Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) ήταν η μεγαλύτερη RCT που εξέτασε την υπόθεση ότι ο περιορισμός της διατροφικής πρωτεΐνης καθυστερεί την εξέλιξη της ΧΝΝ (Levey et al., 1999). Η μελέτη βρήκε ότι η πρωτεϊνουρία είναι ένας από τους δύο ισχυρότερους προγνωστικούς παράγοντες στο ρυθμό εξέλιξης της ΧΝΝ (Hunsicker et al., 1997). Οι Oba et al. (2020), συνέλεξαν 43 υγιείς (μη άρρωστους) νεφρούς από ζώντες ανθρώπινους δότες για να εξετάσουν την επίδραση ενός HPD στον GFR ενός νεφρώνα (SNGFR). Αυτή η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι μια HPD μπορεί να αυξήσει τον SNGFR (Single nephron glomerular filtration rate- Ρυθμός σπειραματικής διήθησης μονού νεφρώνα) και να προκαλέσει σπειραματική υπερδιήθηση. Ωστόσο, αυτή η μελέτη είναι μοναδική καθώς αναγνωρίζει ότι η

ανάλυση του ανθρώπινου SNGFR είναι μια παραδειγματική παράμετρος για τις μεταβολές στην αιμοδυναμική των νεφρών σε επίπεδο μονού νεφρώνα (Oba et al., 2020). Ο ακριβής μηχανισμός για τις νεφρικές αιμοδυναμικές αποκρίσεις στην αυξημένη πρόσληψη πρωτεϊνών δεν είναι ακόμη κατανοητός (Moore et al., 2013).

Οι δίαιτες χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες (LPDs) έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνουν την υπερδιήθηση, μειώνουν τα αζωτούχα απόβλητα και διευκολύνουν το φόρτο εργασίας των νεφρών μειώνοντας τη σπειραματική πίεση (Kalantar-Zadeh & Fouque, 2017). Η πρωτεϊνουρία μειώθηκε κατά 20-50% σε ασθενείς με ΧΝΝ που ακολούθησαν LPD. Αν και οι LPD παρέχουν άμεσα οφέλη στους ασθενείς με ΧΝΝ, οι επαγγελματίες υγείας ανησυχούν για τον υποσιτισμό πρωτεϊνικής ενέργειας και τη σπατάλη ενέργειας πρωτεΐνης (PEW) σε ασθενείς με ΧΝΝ λόγω ανεπαρκούς πρόσληψης ενέργειας (Fouque et al., 2016). Κατά τον προσδιορισμό των εκτιμώμενων ενεργειακών απαιτήσεων για ασθενείς με ΧΝΝ, συνιστώνται 25-35 kcal/kg/σωματικό βάρος/ημέρα για τη διατήρηση της ισορροπίας ενέργειας και αζώτου και αποφυγή του κινδύνου υποσιτισμού (Kovesdy, Kopple & Kalantar-Zadeh, 2013).

Δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες και δίαιτα πολύ χαμηλής πρωτεΐνης (VLPD) (0,28-0,43 g/kg/σωματικό βάρος/ημέρα) μπορεί να επιτευχθεί με συμπληρώματα διατροφής με απαραίτητα αμινοξέα (EAAs) και κετοανάλογα για προστασία έναντι του PEW (Fouque et al., 2016). Οι οδηγίες KDOQI συνιστούν τον περιορισμό της πρωτεΐνης για την επιβράδυνση της εξέλιξης της ESRD (End-stage renal disease/ Νεφρική νόσο τελικού σταδίου) και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής (QoL) με τη μείωση των συμπτωμάτων για μεταβολικά σταθερούς ασθενείς. Το NKF (National Kidney Foundation) ορίζει το μεταβολικά σταθερό ως απουσία από φλεγμονώδεις ή μολυσματικές ασθένειες, κακώς ελεγχόμενο διαβήτη, καταναλωτικές ασθένειες, αντιβιοτικά ή ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, σημαντική βραχυπρόθεσμη απώλεια σωματικού βάρους και μη νοσηλεία εντός δύο εβδομάδων. Για ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3-5, συνιστάται περιορισμός πρωτεΐνης που παρέχει 0,55-0,60 g/kg/σωματικό βάρος/ημέρα ή VLPD με συμπλήρωμα με ανάλογα κετοξέος (Ikizler et al., 2020). Στους διαβητικούς ενήλικες με ΧΝΝ 3-5 συνιστάται μια πρωτεϊνική δίαιτα που παρέχει 0,6-0,8 g/kg/σωματικό βάρος/ημέρα και σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση συντήρησης (HD) ή περιτοναϊκή κάθαρση (PD) με ή χωρίς διαβήτη συνιστάται πρόσληψη πρωτεΐνης με 1,0 –1,2 g/kg/σωματικό βάρος/ημέρα (Gutiérrez, 2013). Οι τροποποιήσεις της διατροφής, όπως η μείωση της πρωτεΐνης από πηγές αίμης και συμπεριλαμβανομένων των πρωτεϊνών φυτικής προέλευσης, προστατεύουν από τη μεταβολική οξέωση μειώνοντας την παραγωγή οξέος. αυτές οι επιδράσεις παρατηρούνται κυρίως με VLPD (0,3–0,5 g/kg/σωματικό βάρος/ημέρα) με συμπλήρωμα με ανάλογα κετοξέος

(Fouque et al., 2016). Οι συντηρητικές μειώσεις στην πρόσληψη πρωτεϊνών τόσο μικρές όσο 0,1-0,2 g/kg/ημέρα έχουν δείξει σημαντικά αποτελέσματα στη διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας, επιβραδύνοντας έτσι την εξέλιξη της ΧΝΝ. Μια τυχαία ελεγχόμενη δοκιμή (RTC) ανέφερε ότι μια χορτοφαγική δίαιτα (VLPD) (0,3 g/kg/σωματικό βάρος/ημέρα) συμπληρωμένη με κετοανάλογα σε σύγκριση με μια τυπική LPD (0,6 g/kg/σωματικό βάρος/ημέρα), παρουσίασε βελτιωμένη μείωση της νεφρικής λειτουργίας με την πάροδο του χρόνου και μείωσε την ανάγκη για θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης (RRT) (Garneata et al., 2016).

1.3. Διατροφικά Πρότυπα και ΧΝΝ στον Γενικό Πληθυσμό

Για μεγάλο χρονικό διάστημα, η έρευνα στη διατροφή είχε επικεντρωθεί σε μεμονωμένα θρεπτικά συστατικά, τα οποία δεν απεικονίζουν την πολυπλοκότητα των διατροφικών επιλογών και τη μεγάλη διατροφική ποικιλία ενός γεύματος ή μιας διατροφικής συνήθειας. Επιπλέον, οι βιολογικές επιδράσεις ενός μεμονωμένου θρεπτικού συστατικού μπορούν να μεταβληθούν από την αλληλεπίδρασή του με άλλα συστατικά του ίδιου τροφίμου ή άλλων τροφίμων στη διατροφή. Έτσι, μια σφαιρική ανάλυση της διατροφής ή των διατροφικών προτύπων επιτρέπει την αποτύπωση της πιθανής συνέργειας μεταξύ τροφής και θρεπτικών συστατικών, επιπρόσθετα στο να επιτρέπει πιο επαρκείς διατροφικές συγκρίσεις μεταξύ διαφορετικών ομάδων πληθυσμού (Monteiro et al., 2013).

Ο σύγχρονος τρόπος ζωής έχει οδηγήσει σε σημαντικές αλλαγές στα διατροφικά πρότυπα, ειδικά στις δυτικές κοινωνίες, που χαρακτηρίζονται από υπερβολική κατανάλωση κόκκινου κρέατος, αναψυκτικών δημητριακών, γαλακτοκομικών προϊόντων, αναψυκτικών, τηγανητών τροφίμων και επεξεργασμένων προϊόντων (Monteiro et al., 2013). Αυτό το πρότυπο έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο για αύξηση βάρους, καρδιαγγειακές επιπλοκές, θνησιμότητα λόγω καρδιαγγειακών παθήσεων (CVD) και καρκίνου. Μη ζωικά και λιγότερο επεξεργασμένα τρόφιμα, έχουν συσχετιστεί με χαμηλότερο κίνδυνο για σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, παχυσαρκία, καρδιαγγειακή νόσο, CKD και θνησιμότητα από κάθε αιτία (Pereira et al., 2020).

Επιπλέον των επιπτώσεων στην υγεία, Τα μοτίβα που βασίζονται σε τρόφιμα φυτικής προέλευσης είναι πιο περιβαλλοντικά βιώσιμα, σε σύγκριση με εκείνα που είναι πλούσια σε προϊόντα ζωικής προέλευσης. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι δεν προτείνεται μια χορτοφαγική ή vegan διατροφή, καθώς η μέτρια κατανάλωση πουλερικών και γαλακτοκομικών προϊόντων, δεν φαίνεται να επιφέρει δυσμενείς συνέπειες για την υγεία (Willett et al., 2019).

Στην ΧΝΝ, τα ευρήματα δείχνουν προς την ίδια κατεύθυνση. Μια μετα-ανάλυση έδειξε ότι, γενικά, τα πρότυπα που βασίζονται σε φυτικά τρόφιμα και με μικρότερη παρουσία κρέατος, ιδιαίτερα κόκκινου, αλατιού και ανανεωμένης ζάχαρης συσχετίστηκαν με χαμηλότερη θνησιμότητα (Kelly et al., 2017). Σε μελέτη ασθενών σε στάδια 3 και 4 της ΧΝΝ, μια επαρκής πρόσληψη φρούτων και λαχανικών, σε συνδυασμό ή όχι με άλλες συμπεριφορές υγείας, συσχετίστηκε με χαμηλότερη θνησιμότητα και καθυστέρηση στην εξέλιξη της νόσου (Wai et al., 2017).

Η ιατρική διατροφική θεραπεία είναι επιτακτική ανάγκη για ασθενείς με ΧΝΝ επειδή μπορεί να επιβραδύνει την εξέλιξη της νόσου μέσω της προσεκτικής παρακολούθησης της πρωτεΐνης, του ασβεστίου, του φωσφόρου, του καλίου και του νατρίου ανακουφίζοντας τα συμπτώματα που παρουσιάζονται σε ασθενείς με ΧΝΝ, ενώ δεν περιορίζει πάρα πολλά θρεπτικά συστατικά ο ασθενής σε υψηλό κίνδυνο για υποσιτισμό. Οι ομοσπονδιακές Διαιτητικές Κατευθυντήριες Γραμμές για τους Αμερικανούς συνιστούν μια ποσότητα 0,8 g/kg/σωματικό βάρος/ημέρα διατροφικής πρόσληψης πρωτεΐνης για υγιείς ενήλικες. Η υπέρβαση της συνιστώμενης διατροφικής δόσης (RDA) μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο επιπλοκών στην υγεία ακόμη και για υγιείς ενήλικες. Οι συστάσεις πρόσληψης πρωτεΐνης για ασθενείς με ΧΝΝ εξαρτώνται από το στάδιο της νόσου, το οποίο καθορίζεται από τη μείωση της λειτουργίας του GFR (Naber & Purohit, 2021).

2. ΚΕΦΑΛΑΙΟ: Διατροφική Προσέγγιση

2.1. Δείκτες Διατροφικής Κατάστασης

Η διατροφική κατάσταση των ασθενών με ΧΝΝ πριν την έναρξη της θεραπείας αιμοκάθαρσης και κατά τη θεραπεία συντήρησης αιμοκάθαρσης είναι ένας σημαντικός καθοριστικός παράγοντας της νοσηρότητας και της θνησιμότητας που σχετίζεται με τη νόσο. Η αξιολόγηση της διατροφικής κατάστασης των ασθενών με ΧΝΝ είναι αναπόσπαστο μέρος της φροντίδας των ασθενών με ΧΝΝ, περισσότερο δε σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση. Μελέτες έχουν δείξει ότι το 18%-80% των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση έχουν κάποια μορφή διατροφικής ανεπάρκειας (Joshi, Singh & Singh, 2020). Ορισμένοι παράγοντες επηρεάζουν τη διατροφική κατάσταση σε ασθενείς με ΧΝΝ και αυτοί περιλαμβάνουν πολλαπλές ορμονικές διαταραχές, ανορεξία που προκαλείται από ουραιμία και συννοσηρότητες. Επιπλέον εμπλέκονται σημαντικά η χαμηλή σωματική δραστηριότητα και η χρόνια φλεγμονή. Η εκτίμηση της ενεργειακής δαπάνης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση έδειξε χαμηλή σωματική δραστηριότητα και αυτό επηρεάζει τις ενεργειακές ανάγκες των ασθενών. Η χρόνια φλεγμονή, η οποία είναι κοινή κατάσταση σε ασθενείς με ΧΝΝ, επηρεάζει τον καταβολισμό και την πρόσληψη θρεπτικών ουσιών. Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό να αξιολογείται η διατροφική κατάσταση των ασθενών πριν από την έναρξη της αιμοκάθαρσης και να αντιμετωπίζεται επαρκώς αυτή η κατάσταση (Hyun et al., 2017).

Αρκετοί σημαντικοί παράγοντες επηρεάζουν τη διατροφική και μεταβολική κατάσταση στη ΧΝΝ, όπως η προχωρημένη ηλικία και οι προκαλούμενες από ουραιμία διαταραχές, όπως η ανορεξία, η μεταβολική οξέωση, η συστηματική φλεγμονή και οι συννοσηρότητες που οδηγούν σε σύνδρομο PEW (Protein Energy-Wasting) και δυσμενείς εκβάσεις (Windahl et al., 2018). Ο PEW περιγράφεται ως μια κατάσταση μειωμένων αποθεμάτων πρωτεΐνης και ενεργειακών καυσίμων στο σώμα (σωματικές πρωτεΐνες και λιπώδεις μάζες). Αυτή η ανωμαλία συχνά συνδέεται με μειωμένη λειτουργική ικανότητα που σχετίζεται με το μεταβολικό στρες (Jadeja, & Kher, 2012).

Σε μελέτη ηλικιωμένων ενηλίκων σε στάδια 4-5 ΧΝΝ, βρέθηκαν διατροφικές διαταραχές σε περισσότερο από το ένα τρίτο των ασθενών κατά το πρώτο έτος παρακολούθησης (Windahl et al., 2018). Η μελέτη αρχείων ασθενών σε προαιμοκάθαρση (PREPARE-2) (Westland et al., 2015), που διεξήχθη σε 376 ασθενείς με ACKD (Acquired cystic kidney disease- Επίκτητη Κυστική Νόσος των Νεφρών), ανέφερε ότι η ηλικία 75 ετών και άνω, γυναίκες και ΔΜΣ < 25

kg/m² ήταν σημαντικοί ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για την PEW. Έτσι, μια προοπτική πολυκεντρική ευρωπαϊκή μελέτη σε ηλικιωμένους ενήλικες χωρίς ΧΝΝ και ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3β-4 ηλικίας 75 ετών και άνω (Guligowska et al., 2010) έδειξε ότι ο διάμεσος ΔΜΣ συσχετίστηκε σημαντικά με το υπέρβαρο και το υψηλότερο κεντρικό κοιλιακό λίπος σε άνδρες και γυναίκες. Μεταξύ των κοινώς χρησιμοποιούμενων ανθρωπομετρικών μετρήσεων, ο ΔΜΣ είναι ο πιο ευρέως χρησιμοποιούμενος δείκτης σωματικού λίπους. Ο υψηλότερος ΔΜΣ (≥ 25 kg/m²), λόγω ενός φαινομένου που είναι γνωστό ως «παράδοξο της παχυσαρκίας», θεωρήθηκε παράγοντας επιβίωσης στο στάδιο 3-5 της ΧΝΝ σε ορισμένες μελέτες, όπως φάνηκε σε μεγάλη συστηματική ανασκόπηση και μεταανάλυση (Ahmadi et al., 2015). Ωστόσο, οι προστατευτικές επιδράσεις του υπερβολικού βάρους ή της παχυσαρκίας στη ΧΝΝ εξαρτώνται τόσο από τη σύσταση του σώματος (αναλογία λιπώδους μάζας προς μυϊκή μάζα) όσο και από την κοιλιακή παχυσαρκία ως κλασικούς παράγοντες κινδύνου (Ahmadi et al., 2015).

Οι μη φυσιολογικές αποθήκες λίπους που μετρήθηκαν με ανθρωπομορφικά μέτρα, όπως η περίμετρος μέσης (WC) και ο δείκτης κωνικότητας έχουν αποδειχθεί ότι είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες αυξημένου κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου και θνησιμότητας από κάθε αιτία (Sezer, Karakan, & Acar, 2012 · Ruperto, Barril & Sánchez-Muniz, 2017). Μελέτες πρότειναν ότι το κοιλιακό λίπος μπορούσε να προβλέψει με μεγαλύτερη ακρίβεια τον κίνδυνο όταν χρησιμοποιήθηκε ένας συνδυασμός μέτρησης ΔΜΣ και WC (Sanches et al., 2008 · Evans et al., 2012).

Η ανάλυση βιοηλεκτρικής σύνθετης αντίστασης (Bioelectrical impedance analysis -BIA) είναι μια μη επεμβατική και εύκολη στην εκτέλεση μέθοδος που αξιολογεί πιο αντικειμενικά τόσο τη σύσταση του σώματος, όπως η κατανομή των μυών, του λίπους και των υγρών μεταξύ των διαμερισμάτων. Πράγματι, το BIA μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως οδηγός για την παρακολούθηση αλλαγών στη σύσταση του σώματος και μεταξύ των σωματικών υγρών. Στην κατάσταση ACKD, η αδυναμία συγκέντρωσης ή αραίωσης των ούρων και η ανάγκη εξάλειψης του φορτίου διαλυμένης ουσίας και του ελεύθερου νερού ευθύνονται κυρίως για διαταραχές της ισορροπίας του νερού ή υπερυδάτωση (Rosler et al., 2010).

Η S-λευκωματίνη, ένα αντιδραστήριο οξείας αρνητικής φάσης είναι ένας από τους ισχυρότερους προγνωστικούς παράγοντες δυσμενών εκβάσεων και θνησιμότητας σε ασθενείς με ΧΝΝ και αιμοκάθαρση (Chen et al., 2021). Η υπολευκωματιναιμία σχετίζεται με επάλληλες καταστάσεις όπως η φλεγμονή και η υπερυδάτωση, που οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας σε ασθενείς με ΧΝΝ (Hsiung et al., 2019). Επιπλέον, η χρόνια χαμηλού βαθμού φλεγμονή, όπως μετράται με φλεγμονώδεις δείκτες, όπως η C-αντιδρώσα

πρωτεΐνη ορού (s-CRP) ή η ιντερλευκίνη-6, μπορεί να διεγείρει αλλαγές στη λευκωματίνη s, τη σύσταση του σώματος και αυξημένη μυϊκή απώλεια σε ηλικιωμένους ασθενείς με ACKD (Rymarz et al., 2016).

Η διατροφική αξιολόγηση και παρακολούθηση, μαζί με τους διατροφικούς και φλεγμονώδεις δείκτες, είναι ιδιαίτερα σημαντικές στην προληπτική και θεραπευτική προσέγγιση για να βοηθήσουν στην επιβράδυνση της εξέλιξης της ΧΝΝ και στη βελτίωση ή αναστροφή των διατροφικών διαταραχών. Παρόλο που υπάρχουν διάφορες μέθοδοι για έγκαιρη ανίχνευση και διατροφική αξιολόγηση, συμπεριλαμβανομένων επικυρωμένων εργαλείων διατροφικού ελέγχου (βαθμολογία υποσιτισμού-φλεγμονής, υποκειμενική συνολική αξιολόγηση, μίνι διατροφική αξιολόγηση), ορισμένες βιοχημικές παράμετροι (s-λευκωματίνη, s-CRP), καθώς και ΒΙΑ, οι μετρήσεις που προέρχονται από αυτές τις μεθόδους (γωνία φάσης, σωματική μάζα, εξωκυττάριο σωματικό νερό, ολικό σωματικό νερό, κ.λπ.), η χρήση και η ερμηνεία τους μεμονωμένα, δεν παρέχουν πλήρη διατροφική διάγνωση σε ασθενείς με ΧΝΝ σε κλινικές συνθήκες (Ikizler et al., 2020).

Ο διατροφικός δείκτης πρόγνωσης (PNI) είναι ένας απλός νέος δείκτης της διατροφικής και ανοσοποιητικής κατάστασης που αποτελείται από τιμές s-λευκωματίνης και συνολικό αριθμό λεμφοκυττάρων. Ο PNI αντανakλά την ισορροπία μεταξύ της φλεγμονώδους κατάστασης και της μειωμένης πρωτεϊνικής σύνθεσης δευτερογενώς λόγω διαταραχών της ΧΝΝ (Hu et al., 2021). Αρκετές προηγούμενες μελέτες που συμπεριλήφθηκαν σε μεταανάλυση (Hu et al., 2018), έδειξαν ότι η σημασία της PNI σχετίζεται με φτωχά κλινικά αποτελέσματα και προβλέπει την επιβίωση σε μια ποικιλία συμπαγών όγκων και ορισμένες άλλες παθήσεις. Ο PNI είχε περιγραφεί ως ένας απλός και αντικειμενικός δείκτης δυσμενών εκβάσεων όχι μόνο σε χρόνιες παθήσεις, όπως ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και διαφορετικούς τύπους καρκίνου, αλλά και σε οξείες ασθένειες, συμπεριλαμβανομένων των οξέων στεφανιαίων σύνδρομο, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια και εγκεφαλικό επεισόδιο (Hu et al., 2021).

Πολλοί παράγοντες συμβάλλουν στη χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση στη ΧΝΝ. Η αυξημένη παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών και οξειδωτικού στρες με τη μεσολάβηση της ενεργοποίησης των μακροφάγων και των μονοκυττάρων αποτελούν τη θεμελιώδη βάση για την έναρξη του φλεγμονώδους καταρράκτη (Mihai et al., 2018). Η φλεγμονή σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα σε ασθενείς με ΧΝΝ (Krishnamurthy et al., 2012), και η επίμονη φλεγμονή σχετίζεται με δυσμενή καρδιαγγειακά αποτελέσματα (π.χ. αθηρομάτωση και αθηροσκλήρωση) και κακή πρόγνωση (Popolo et al., 2013). Σχετίζεται με τον

υποσιτισμό/PEW, που αναφέρεται επίσης ως υποσιτισμός- σύνδρομο φλεγμονής-καχεξίας (malnutrition–inflammation–cachexia syndrome-MICS). Εκτός από τα διαγνωστικά κριτήρια για τον PEW (δείκτης μάζας σώματος, απώλεια μυϊκής μάζας και ελλιπής διατροφική πρόσληψη), έχουν αναπτυχθεί ειδικά συστήματα βαθμολόγησης για να βοηθήσουν στην αξιολόγηση της διατροφικής κατάστασης. Τα δύο πιο σημαντικά διαθέσιμα συστήματα βαθμολόγησης είναι επίσης η Υποκειμενική Παγκόσμια Αξιολόγηση και η βαθμολογία Kalantar (Subjective Global Assessment and the Kalantar score), γνωστή ως δείκτης φλεγμονής υποσιτισμού (Malnutrition Inflammation Score-MIS). Η Υποκειμενική Παγκόσμια Αξιολόγηση (Subjective Global Assessment-SGA) είναι ένα εργαλείο που χρησιμοποιεί πέντε στοιχεία από το ιατρικό ιστορικό (αλλαγή βάρους, διαιτητική πρόσληψη, γαστρεντερικά συμπτώματα, λειτουργική ικανότητα, ασθένεια και η σχέση τους με τις διατροφικές απαιτήσεις) και τρία συστατικά από μια σύντομη φυσική εξέταση (σημάδια απώλειας λίπους και μυών, που σχετίζονται με τη διατροφικές αλλαγές στην ισορροπία υγρών) για την αξιολόγηση της διατροφικής κατάστασης. Η SGA έχει επικυρωθεί σε μια ποικιλία πληθυσμών ασθενών, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με ΧΝΝ (Steiber et al., 2007).

Η βαθμολογία φλεγμονής υποσιτισμού (MIS) είναι επίσης ένα επικυρωμένο εργαλείο διατροφικής αξιολόγησης για ασθενείς με ΧΝΝ. Τα στοιχεία MIS ενσωματώνουν ανθρωπομετρικές μετρήσεις, βιοχημικά δεδομένα συμπεριλαμβανομένης της αλβουμίνης, της συνολικής ικανότητας δέσμευσης σιδήρου ορού (TIBC) και των συστατικών του SGA. Κάθε συστατικό αξιολογείται με τέσσερα επίπεδα σοβαρότητας που κυμαίνονται από 0 (κανονικό) έως 3 (πολύ σοβαρό). Η συνολική βαθμολογία είναι το άθροισμα αυτών των 10 συνιστωσών που κυμαίνονται μεταξύ 0 και 30. Και τα δύο συστήματα βαθμολόγησης έχουν αναπτυχθεί για την αναγνώριση ασθενών με ΧΝΝ με PEW/υποσιτισμό (Sohrabi et al., 2015).

Επιπλέον, ο μηχανισμός της φλεγμονής/υποσιτισμού στη ΧΝΝ είναι πολυπαραγοντικός. Οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες προκαλούν ανορεξία, με σχετιζόμενες αυξήσεις στη συχνότητα εμφάνισης της χρόνιας κόπωσης και της διάσπασης των μυϊκών πρωτεϊνών, με αποτέλεσμα τη μυϊκή ατροφία. Αυτή η ανορεξική διαδικασία μπορεί να διαμεσολαβείται από ρυθμιστές της όρεξης στην κυκλοφορία, όπως οι γαστρικοί μεσολαβητές (π.χ. λεπτίνη και γκρελίνη), αδιποκίνες ή κυτοκίνες [π.χ. παράγοντας νέκρωσης όγκου (TNF), ιντερλευκίνη-6 (IL-6) ή ιντερλευκίνη-1 (IL-1)] (Hanna et al, 2020). Επιπλέον, άλλα συμπτώματα και συννοσηρότητες, όπως η κατάθλιψη που προκαλείται από την IL-6, μπορούν να οδηγήσουν σε μειωμένη πρόσληψη θρεπτικών συστατικών, αυξημένη ενεργειακή δαπάνη ηρεμίας, καταστολή των αναβολικών ορμονών [όπως η αυξητική ορμόνη, ο αυξητικός παράγοντας που μοιάζει με

ινσουλίνη (IGF)-1, και η τεστοστερόνη] (Gupta et al., 2012), ή ακόμα και αντίσταση σε ορμονικούς παράγοντες (Bover et al., 2021).

Βιοδείκτες που σχετίζονται με τη φλεγμονή [IL-1, ανταγωνιστής υποδοχέα IL-1, IL-6, TNF-α, η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και το ινωδογόνο] έχει βρεθεί ότι σχετίζονται αντιστρόφως με το ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR) και συνδέονται θετικά με λευκωματουρία] (Gupta et al., 2012). Μεταξύ αυτών, η IL-6 έχει αναφερθεί ότι είναι ο καλύτερος προγνωστικός παράγοντας όλων των αιτιών και καρδιαγγειακής θνησιμότητας, και άλλες κυτοκίνες, όπως TNF-α, IL-1, και IL-18 (Akchurin & Kaskel, 2015). Σε μια άλλη μελέτη σε μια ομάδα ασθενών που υποβάλλονται σε χρόνια αιμοκάθαρση (HD), η CRP βρέθηκε να είναι καλύτερος προγνωστικός παράγοντας θνησιμότητας από τη λευκωματίνη ή τη φερριτίνη. Οι Herselman et al. (2010), απέδειξαν ότι τα επίπεδα της CRP δεν σχετίζονται άμεσα με την καρδιαγγειακή θνησιμότητα, αλλά βρέθηκε σημαντική άμεση σχέση με τη θνησιμότητα όλων των αιτιών. Τελικά, ο ρόλος των αδιποκινών στη ΧΝΝ έχει πρόσφατα αναγνωριστεί. για παράδειγμα, η λεπτίνη έχει ένα δυνητικό φλεγμονώδες αποτέλεσμα και αναγνωρίζεται ότι εμπλέκεται στην εξέλιξη της ΧΝΝ και στην προαγωγή του οξειδωτικού στρες, της φλεγμονής και των λιπιδικών διαταραχών (Alix, Guebre-Egziabher & Soulage, 2014). Σε στάδια ΧΝΝ G2-5, τα αυξημένα επίπεδα λεπτίνης σχετίζονται με βαθμολογίες μεταβολικού συνδρόμου και υψηλότερη CRP πλάσματος (Hanna et al., 2020 · Herselman et al., 2010), και έχουν επίσης περιγραφεί σε ασθενείς με HD με καχεξία (Alix, Guebre-Egziabher & Soulage, 2014). Άλλοι κυκλοφορούντες βιοδείκτες έχουν περιγραφεί σε υποσιτιζόμενους ασθενείς με ΧΝΝ.

Για παράδειγμα, η βιταμίνη D έχει αποδειχθεί ότι έχει αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα (καθώς και το μαγνήσιο και ο ψευδάργυρος), παρουσιάζοντας χαμηλότερη ενεργοποίηση καθώς εξελίσσεται η ΧΝΝ. Άλλα συστατικά της χρόνιας νεφρικής νόσου - διαταραχή μετάλλων και οστών, όπως αλκαλική φωσφατάση, φωσφορικά, και/ή ιονισμένο ασβέστιο, έχουν συσχετιστεί με διατροφικές παραμέτρους. Ομοίως, τα ωμέγα-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, που είναι γνωστό ότι έχουν ισχυρή αντιφλεγμονώδη δράση, παρουσιάζουν χαμηλότερα επίπεδα σε ασθενείς με θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης από ό,τι στο γενικό πληθυσμό (Losappio et al., 2021).

2.1.1. Βιοδείκτες Διατροφικής Κατάστασης σε Ασθενείς Αιμοκάθαρσης

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς που αναπτύσσουν Νεφρική Νόσο Τελικού Σταδίου ESKD (End Stage Kidney Disease) και υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, είναι επιρρεπείς σε προοδευτική μείωση των διατροφικών παραμέτρων. Η υψηλή θνησιμότητα σε

ασθενείς σε αιμοκάθαρση, σχετίζεται, τουλάχιστον εν μέρει, με τον υποσιτισμό και τη φλεγμονή (Hanna et al., 2020). Η διατροφική αξιολόγηση που πραγματοποιήθηκε με χρήση MIS συσχετίστηκε σημαντικά με την κρεατινίνη, τα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης και τον αιματοκρίτη. Επιπλέον, ο MIS έδειξε ισχυρή συσχέτιση με τη θνησιμότητα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Πρόσφατα προβλήθηκε και η βαθμολογία MIS να είναι ο καλύτερος ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας θνησιμότητας 4 ετών σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση. Στην πραγματικότητα, η προβλεψιμότητα θνησιμότητας MIS είναι ίση ή υπερβαίνει πολλές άλλες πολύπλοκες δοκιμασίες φλεγμονής και διατροφικής κατάστασης (Sá Martins et al., 2022).

Μεταξύ των διατροφικών παραμέτρων, η υπολευκωματιναιμία είναι ο πιο εκτενώς μελετημένος δείκτης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, κυρίως λόγω της ισχυρής συσχέτισής της με αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα (Ikizler et al., 2020 (Hanna et al., 2020)). Αν και η διακριτική ικανότητα της αλβουμίνης ορού (S-albumin) στον εντοπισμό του υποσιτισμού είναι περιορισμένη, πρέπει να σημειωθεί ότι η βελτιστοποίηση του επιπέδου S-λευκωματίνης συμβάλλει ωστόσο στη μείωση της θνησιμότητας κατά το πρώτο έτος της αιμοκάθαρσης. Η ισχυρή συσχέτιση μεταξύ υπολευκωματιναιμίας και θνησιμότητας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση είναι καλά αναγνωρισμένη και εξηγείται τουλάχιστον εν μέρει από τη φλεγμονή (Karaboyas et al., 2020). Όχι μόνο υπάρχει μειωμένη ποσότητα S-λευκωματίνης σε αυτόν τον πληθυσμό, αλλά επιπλέον, η φλεγμονή σχετίζεται με μείωση της συγκέντρωσης λευκωματίνης καθώς και στη σύνθεση λευκωματίνης και στον χρόνο ημιζωής (Gupta et al., 2012). Πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι η προλευκωματίνη, επίσης γνωστή ως τρανσθυρετίνη, το πρόδρομο μόριο της λευκωματίνης, αντιπροσωπεύει έναν κοινώς χρησιμοποιούμενο δείκτη για τη διατροφική αξιολόγηση σε ΧΝΝ, όχι μόνο σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση. Η προλευκωματίνη (τρανσθυρετίνη) θεωρείται ευαίσθητος δείκτης για την κατάσταση πρωτεΐνης-ενέργειας, αλλά δεν είναι ευρέως διαθέσιμη και είναι πιο ακριβή από την S-λευκωματίνη (Wang et al., 2017).

Ωστόσο, παρά την προγνωστική αξία προλευκωματίνης ορού, αναφέρονται και άλλοι καθιερωμένοι παράγοντες πρόβλεψης της θνησιμότητας σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής βλάβης), καθώς τα επίπεδα προλευκωματίνης δεν έχουν αναγνωριστεί ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου σε σχέση με την αυξημένη θνησιμότητα από κάθε αιτία (Herselman et al., 2010). Στην πραγματικότητα, το 2012, οι κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες του American Society for Parenteral and Enteral Nutrition's (ASPEN's) συμβούλευαν ότι η αλβουμίνη και η προλευκωματίνη δεν χρησιμοποιούνται

μεμονωμένα για την αξιολόγηση της διατροφικής κατάστασης, επειδή είναι δείκτες φλεγμονώδους μεταβολισμού (White et al., 2012). Ωστόσο, έχει περιγραφεί συσχέτιση με αρκετούς άλλους βιοχημικούς δείκτες και η μείωση των επιπέδων τρανσθυρετίνης δείχνουν γραμμική συσχέτιση με άλλους διατροφικούς δείκτες και συστημικές παραμέτρους φλεγμονής, συμπεριλαμβανομένης της πρόσληψης ενέργειας και πρωτεΐνης, καθώς και σωματικού λίπους και μυϊκής μάζας (Purim et al., 2004). Κατά συνέπεια, οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες για τη διατροφή στη ΧΝΝ από την Πρωτοβουλία Ποιότητας Αποτελεσμάτων Νεφρικής Νόσου το 2020 (KDOQI -Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD) θεωρούν ότι η λευκοματίνη και/ή η προλευκοματίνη ορού (εάν υπάρχουν), μεταξύ άλλων μεμονωμένων βιοδεικτών, μπορεί να θεωρηθούν συμπληρωματικά εργαλεία για την αξιολόγηση της διατροφικής κατάστασης. Ωστόσο, αναφέρεται ότι δεν πρέπει να ερμηνεύονται μεμονωμένα για την αξιολόγηση της διατροφικής κατάστασης καθώς επηρεάζονται από μη διατροφικούς παράγοντες (Ikizler et al., 2020).

Είναι λιγότερο γνωστό ότι η ευρέως διαθέσιμη και φθηνή κρεατινίνη ορού (η συσχέτιση της με τη διατροφή συχνά αγνοείται) είναι ένας υποκατάστατος δείκτης της σκελετικής μυϊκής μάζας και της διατροφικής πρόσληψη πρωτεϊνών. Η χαμηλότερη κρεατινίνη ορού συνδέεται σαφώς με αυξημένο κίνδυνο θανάτου και το επίπεδο κρεατινίνης επηρεάζεται επίσης από τη συστηματική φλεγμονή (Patel et al., 2013). Στους πληθυσμούς αιμοκάθαρσης, τα επίπεδα κρεατινίνης εξαρτώνται από την υπολειπόμενη νεφρική λειτουργία, τη δόση της αιμοκάθαρσης και την ενδογενή αποικοδόμηση (Viramontes-Hörner & Taal, 2020).

Σχετικά με τα πιθανά οφέλη από τη μείωση των φλεγμονωδών μορίων, μια μετα-ανάλυση έδειξε μείωση των φλεγμονωδών δεικτών μεταξύ ενηλίκων σε διαφορετικά στάδια ΧΝΝ που υποβλήθηκαν σε δίαιτα μη ζωικής προέλευσης (Aycart et al., 2021). Μεταξύ των βιοδεικτών που αξιολογήθηκαν, τα επίπεδα CRP ήταν υψηλότερα σε ασθενείς με κατανάλωση ζωικής πρωτεΐνης από ό,τι σε ασθενείς με κατανάλωση απομονωμένης πρωτεΐνης. Ο περιορισμός αυτού του δείκτη είναι η υψηλή μεταβλητότητά του, και αυτό μπορεί να υπερεκτιμήσει ή να υποτιμήσει την πρόσληψη πρωτεΐνης υπό καταβολικές ή αναβολικές συνθήκες, αντίστοιχα. Από την άλλη πλευρά, τα επίπεδα ιντερλευκίνης-6 βρέθηκαν ότι αυξήθηκαν σημαντικά σε ασθενείς που κατανάλωναν δίαιτα πλούσια σε ζωικές πρωτεΐνες σε σύγκριση με ασθενείς που κατανάλωναν μια διατροφή φυτικών πρωτεϊνών, που πιθανώς σχετίζεται με το βαθμό νεφρικής ανεπάρκειας και τη φλεγμονή που είναι εγγενής στη ΧΝΝ, εκτός από τον τύπο της πρωτεΐνης που καταναλώνεται και καταβολίζεται (Aycart et al., 2021). Πολλαπλές μελέτες έχουν δείξει ότι τα υψηλά επίπεδα της IL-6 στην κυκλοφορία συμβάλλουν σε φλεγμονώδεις απώλειες

μυϊκής πρωτεΐνης και μπορεί να αλλάξουν τη σηματοδότηση του IGF-1 αυξάνοντας το επίπεδο γλυκοκορτικοειδών (Zhang et al., 2009). Στον ουραιμικό σκελετικό μυ, η IL-6 έχει επίσης συνδεθεί με αυξημένη δραστηριότητα κασπάσης-3 (ένα αρχικό βήμα που οδηγεί σε απώλεια μυϊκής πρωτεΐνης) (Boivin et al., 2010).

Ιδιαίτερη αναφορά πρέπει να γίνει στον ασθενή επαγωγέα της απόπτωσης που σχετίζεται με τον TNF (TNF-related weak inducer of apoptosis -TWEAK), μέλος της υπερικογένειας TNF που δρα σε αποκρινόμενα κύτταρα μέσω δέσμευσης στον υποδοχέα του Fn14. Ο TWEAK συνδέεται με τις οδούς σηματοδότησης που εμπλέκονται στη ρύθμιση του πυρηνικού παράγοντα κάπα-ελαφριάς αλυσίδας ενισχυτή ενεργοποιημένων B κυττάρων (NF-κΒ), τη μυογένεση και τους αποπτωτικούς καταρράκτες. Σε ζωικά μοντέλα, το Fn14 προκάλεσε τραυματισμό ιστού και φλεγμονή και παρατηρήθηκε σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ του διαλυτού TWEAK και της IL-6 στην πρόβλεψη θνησιμότητας και τη μειωμένη μυϊκή δύναμη σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση (Carrero & Stenvinkel, 2009).

Τέλος, η λεπτίνη είναι μια πρωτεΐνη που συντίθεται από λιποκύτταρα, σκελετικούς μύες και οστικά κύτταρα, που ρυθμίζει την όρεξη και τον κορεσμό, μεταξύ άλλων λειτουργιών. Η λεπτίνη έχει επίσης ταυτοποιηθεί ως προφλεγμονώδης κυτοκίνη που δείχνει συσχέτιση με φλεγμονή σε παχύσαρκους ασθενείς. Η λεπτίνη και ο υποδοχέας της μοιράζονται δομικές και λειτουργικές ιδιότητες με τα μέλη της οικογένειας κυτοκινών και υπάρχει αντίστροφη σχέση μεταξύ των επιπέδων λεπτίνης και της αυθόρμητης διαιτητικής πρόσληψη ενέργειας. Ορισμένες πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι οι περισσότεροι ασθενείς με ΧΝΝ έχουν ακατάλληλα υψηλά επίπεδα λεπτίνης και έχει εικαστεί ότι μπορεί να είναι η λεπτίνη ένας από τους παράγοντες που μεσολαβούν στην ανορεξία και την απώλεια σε αυτή την ομάδα ασθενών. Ωστόσο, εκτός από τη ρύθμιση της όρεξης, η λεπτίνη μπορεί επίσης να παίζει ρόλο στην ενεργοποίηση του συμπαθητικού, την αγγειακή ασβεστοποίηση, το οξειδωτικό στρες, την έκκριση και ευαισθησία ινσουλίνης, τον σχηματισμό οστών, τον νεφρικό χειρισμό νατρίου και την αιμοποίηση σε ασθενείς με ΧΝΝ (Zhang & Wang, 2014).

Λαμβάνοντας όλα τα αναφερόμενα ευρήματα μαζί, υπάρχουν πολλά δεδομένα που υποδεικνύουν μια άμεση σχέση μεταξύ της χρόνιας φλεγμονής και της ανάπτυξης υποσιτισμού σε ασθενείς με ESKD. Ωστόσο, γίνεται γανερό ότι η ανάλυση ενός μόνο βιοδείκτη είναι πιθανώς ανεπαρκής για τη σωστή αξιολόγηση της διατροφικής κατάστασης σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση και, εκτός από τον κανονικοποιημένο καταβολικό ρυθμό πρωτεΐνης, συνδυασμούς διαφορετικών δεικτών, όπως η S-λευκωματίνη και/ή προλευκωματίνη, η CRP,

η κρεατινίνη και ενδεχομένως άλλους δείκτες που μπορεί να προσφέρουν βελτιωμένη πρόβλεψη.

2.2. Ποσότητα και Είδος Μεμονωμένων Συστατικών

2.2.1. Φώσφορος

Ο διαιτητικός φώσφορος προέρχεται από οργανικές και ανόργανες πηγές. Ο οργανικός φώσφορος συνδέεται με διατροφικές πρωτεΐνες και επομένως οι διακυμάνσεις στην ποσότητα της πρόσληψης πρωτεΐνης θα επηρεάσουν πρωτίστως την πρόσληψη φωσφόρου. Ωστόσο, η εντερική απορρόφηση του διατροφικού φωσφόρου είναι υψηλότερη εάν προέρχεται από ζωικές πηγές (40-60% απορρόφηση) παρά από φυτικές πηγές (10-30% απορρόφηση). Από την άλλη, ο ανόργανος φώσφορος, ο οποίος προστίθεται συχνά σε επεξεργασμένα τρόφιμα για διατήρηση και ενίσχυση της γεύσης, απορροφάται σχεδόν εξ ολοκλήρου στο έντερο και αντιπροσωπεύει μια σημαντική κρυφή πηγή φωσφόρου στη διατροφή. Η εκτίμηση της πρόσληψης φωσφόρου από τις διαιτητικές ανακλήσεις είναι μία πρόκληση, καθώς η περιεκτικότητα σε ανόργανο φώσφορο δεν αναφέρεται ούτε στις ετικέτες των τροφίμων ούτε λαμβάνεται υπόψη στο λογισμικό σύνθεσης τροφίμων. Όπως αναφέρθηκε όμως, η συγκέντρωση φωσφορικών στον ορό επηρεάζεται από πολλές διαδικασίες που ρυθμίζουν τον μεταβολισμό του φωσφόρου, συμπεριλαμβανομένης της απέκκρισης του φωσφόρου από τα νεφρικά σωληνάκια και των ανταλλαγών ηλεκτρολυτών στον μεταβολισμό των οστών. Συχνά παρατηρείται αύξηση της συγκέντρωσης φωσφορικών στον ορό πάνω από το φυσιολογικό εύρος, κάτι που αποτελεί χαρακτηριστικό σε όψιμο στάδιο ΧΝΝ, κυρίως όταν $eGFR < 45$ ml/min, δηλαδή κατάσταση νεφρικής νόσου στην οποία οι αντισταθμιστικοί μηχανισμοί δεν επαρκούν πλέον για τη διατήρηση της ισορροπίας του φωσφόρου (Moranne et al., 2009). Επί αιμοκάθαρσης συντήρησης, οι κίνδυνοι υπερφωσφαταιμίας είναι ιδιαίτερα αυξημένοι, με επιπολασμό τόσο υψηλό ως 50% (Blayney & Tentori, 2009).

Οι τρέχουσες συστάσεις για την πρόσληψη φωσφόρου στη ΧΝΝ συνιστούν τη μείωση της πρόσληψης σε 800-1000 mg/ημέρα, προσθέτοντας φωσφορικά συνδετικά εάν κριθεί κατάλληλο. Αυτές οι συστάσεις έχουν προκύψει από την πρόβλεψη ισχυρών ανεπιθύμητων ενεργειών των επιπέδων φωσφορικών ορού σε ασθενείς με ΧΝΝ (Ikizler et al., 2013). Ωστόσο, στην πραγματικότητα, υπάρχουν πολύ λίγες μελέτες που υποστηρίζουν την επίδραση του διατροφικού περιορισμού στα αποτελέσματα της ΧΝΝ και τα αποτελέσματα είναι μικτά (Noori et al., 2010). Αν και πολλές μελέτες έχουν διερευνήσει τους κινδύνους της υπερφωσφαταιμίας

στη ΧΝΝ, αυτό μπορεί να μην είναι πολύ γνωστό εκτός νεφρολογίας . Άλλη μελέτη έδειξε ότι ακόμη και σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, οι διακυμάνσεις των φωσφορικών ορού, ακόμα και εντός του φυσιολογικού εύρους, συσχετίζονται με ενδονοσοκομειακή και μετά την έξοδο θνησιμότητα σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (Xu et al., 2017).

2.2.2. Κάλιο

Η προσαρμογή της πρόσληψης καλίου αξίζει επίσης προσοχή στη ΧΝΝ, ιδιαίτερα στα πιο προχωρημένα στάδια, λόγω του υψηλότερου επιπολασμού της υπερκαλιαιμίας. Εκτός από τη μειωμένη νεφρική απέκκριση, κι άλλοι παράγοντες συμβάλλουν στην αύξηση του καλίου του ορού, όπως η μεταβολική οξέωση , η εντερική δυσκοιλιότητα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η χρήση αναστολέων RAAS, β-αναστολέων, καλιοσυντηρητικών διουρητικών και η λήψη τροφής. Επομένως, όλοι αυτοί οι παράγοντες πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για την πρόληψη και τη θεραπεία της υπερκαλιαιμίας (Palmer & Clegg, 2016).

Το κάλιο βρίσκεται σε μεγάλη ποικιλία τροφίμων, τόσο ζωικών (κρέας και γαλακτοκομικών) όσο και φυτικής προέλευσης, καθώς φρούτα, λαχανικά, όσπρια και ξηροί καρποί είναι οι κύριες πηγές του. Ωστόσο, είναι σημαντικό να επισημανθεί ότι τα φυτικά τρόφιμα δεν πρέπει να αποκλείονται από τη διατροφή, καθώς αποτελούν επίσης πηγές βιταμινών, μετάλλων και βιοδραστικών ενώσεων. Επιπλέον, αυτές οι τροφές μπορεί να συμβάλλουν έμμεσα στον έλεγχο της υπερκαλιαιμίας. Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς που δεν υποβάλλονταν σε θεραπεία με αιμοκάθαρση και με φυσιολογικό κάλιο ορού διαπίστωσαν ότι η αυξημένη πρόσληψη φρούτων και λαχανικών είχε το ίδιο αποτέλεσμα στη διόρθωση της μεταβολικής οξέωσης με την τυπική θεραπεία με διττανθρακικό νάτριο, χωρίς να προκαλεί υπερκαλιαιμία. Δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με αυτή τη στρατηγική στο στάδιο της αιμοκάθαρσης (Goraya, Simoni & Wesson, 2012 · Goraya et al., 2013).

Επιπλέον, η υψηλότερη πρόσληψη ινών που παρέχονται από αυτές τις τροφές σχετίζεται με τη ρύθμιση της κινητικότητας του εντέρου και μπορεί να αυξήσει την απέκκριση καλίου στα κόπρανα. Έτσι, η αξιολόγηση της πρόσληψης καλίου διατροφής είναι απαραίτητη για την επίτευξη της σωστής προσαρμογής του διατροφικού καλίου, λαμβάνοντας υπόψη την κουλτούρα των ασθενών, τις συνήθειες, τις προτιμήσεις και την ποικιλία των τροφίμων που απαιτούνται για τη διασφάλιση της διατροφικής ποιότητας και της πρόσληψης άλλων θρεπτικών συστατικών (Cupisti et al., 2018).

Δεν υπάρχουν συγκεκριμένες συστάσεις σχετικά με την ποσότητα καλίου που πρέπει να καταναλώνουν οι ασθενείς με ΧΝΝ, με ή χωρίς υπερκαλιαιμία. Επιπλέον, δεν δίνεται ο ορισμός

των τροφίμων ως «πλούσιες» ή «φτωχές» σε κάλιο. Στην κλινική πρακτική, η εκτίμηση της πρόσληψης καλίου αποτελεί πρόκληση λόγω των περιορισμένων πληροφοριών σχετικά με την περιεκτικότητα σε κάλιο στους πίνακες σύνθεσης των τροφίμων, της μη υποχρέωσης αναγραφής της στην ετικέτα των προϊόντων, καθώς και της δυσκολίας εκτίμησης των μερίδων, λόγω των διακυμάνσεων στα μεγέθη των τροφίμων και των οικιακών σκευών και της υποκειμενικότητας του ορισμού της μερίδας (π.χ. τι είναι η «μέση μονάδα φρούτου;»). Έτσι, οι διατροφικές συμβουλές θα πρέπει να εξατομικεύονται και να επικεντρώνονται στην προώθηση της αυτονομίας στην επιλογή ή στο συνδυασμό τροφών και στην τόνωση αλλαγών στο διατροφικό ρεπερτόριο των ασθενών (Cupisti et al., 2018).

2.2.3. Νάτριο

Όπως στον γενικό πληθυσμό, η πρόσληψη νατρίου σε ασθενείς με ΧΝΝ είναι υψηλή και έχουν αναφερθεί αρκετά οφέλη από τη μείωση αυτού του μετάλλου. Στο στάδιο της μη αιμοκάθαρσης, οι μελέτες δείχνουν ότι η μείωση της πρόσληψης νατρίου ενισχύει τη δράση των αντιυπερτασικών φαρμάκων και μειώνει την αρτηριακή πίεση και την προτεϊνουρία, που με τη σειρά τους, συνδέονται με καλύτερα κλινικά αποτελέσματα (Garofalo et al., 2018). Οι διατροφικές προκλήσεις για την προσαρμογή της πρόσληψης νατρίου συνίστανται όχι μόνο στη μείωση της κατανάλωσης επεξεργασμένων τροφίμων αλλά και σε χλωριούχο νάτριο και τεχνητά καρυκεύματα που χρησιμοποιούνται για την προετοιμασία γευμάτων. Ως εκ τούτου, εκτός από στρατηγικές με επίκεντρο τον ασθενή που επιδιώκουν τη χρήση φυσικών τροφίμων και καρυκευμάτων, υπάρχει επίσης ανάγκη για δημόσιες πολιτικές που στοχεύουν στην απλούστευση των πληροφοριών που βρίσκονται στις ετικέτες των τροφίμων και στην προώθηση της μεγαλύτερης κατανάλωσης σε φυσικό και ελάχιστα επεξεργασμένων τροφίμων, έτσι ώστε να είναι δυνατή η μείωση της πρόσληψης νατρίου. Τέτοια μέτρα θα ήταν σύμφωνα με τις Διατροφικές Κατευθυντήριες γραμμές για τον γενικό πληθυσμό (McLaren et al., 2016).

2.2.4. Ασβέστιο

Η ισορροπία του ασβεστίου ρυθμίζεται από την εντερική απορρόφηση του ασβεστίου, την επαναρρόφηση των νεφρών και τις ασβεστοτροπικές ορμόνες που ενεργοποιούν την ανταλλαγή ασβεστίου από τα οστά, όταν τα επίπεδα ασβεστίου στον ορό είναι χαμηλά (Ikizler et al., 2020). Η ανεπαρκής απορρόφηση ασβεστίου και η χρόνια ανεπάρκεια ασβεστίου έχουν ως αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο για υπερθυρεοειδισμό και οστείτιδα. Ωστόσο, το υπερβολικό ασβέστιο ενέχει αυξημένο κίνδυνο ασβεστοποίησης, με αποτέλεσμα συννοσηρότητες και υψηλότερη θνησιμότητα (Ketteler et al., 2017).

Οι αλλαγές στο μεταβολισμό του ασβεστίου είναι πολυπαραγοντικές και περιλαμβάνουν τη χρήση ενεργών αναλόγων βιταμίνης D. Η έρευνα δείχνει ότι η πρόσληψη περίπου 800-1000 mg/ημέρα ασβεστίου μπορεί να είναι επαρκής για τη διατήρηση της ισορροπίας του ασβεστίου για ασθενείς με ΧΝΝ 3-4 απουσία αναλόγων βιταμίνης D. Ωστόσο, οι συστάσεις ασβεστίου για τα πρώιμα στάδια της ΧΝΝ ακολουθούν συνήθως την RDA (1000–1200 mg/ημέρα) για ενήλικες, επειδή το επίπεδο της νεφρικής λειτουργίας δεν έχει ακόμη διαταράξει την ισορροπία ασβεστίου, αν και αυτό συμβαίνει σε εξατομικευμένες περιπτώσεις. Η διατήρηση της ισορροπίας του ασβεστίου είναι πιο περίπλοκη για τους ασθενείς με ΧΝΝ που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και η υπερασβεστιαμία είναι σχετικά τυπική. Η βιταμίνη D (VD) είναι ένας σημαντικός παράγοντας για τη διατήρηση της ισορροπίας του ασβεστίου. Η συμπληρωματική θεραπεία VD συνταγογραφείται σε ασθενείς με ΧΝΝ με αναποτελεσματικά επίπεδα ενεργού VD για την αύξηση της επαναρρόφησης του ασβεστίου και την πρόληψη της υψηλής παραθυρεοειδικής ορμόνης (PTH) ορού και της οστικής ανανέωσης (Jean, Souberbielle, & Chazot, 2017).

Οι Jean et al. (2017) ανέφεραν αυξημένα επίπεδα 1,25(OH)₂D μετά τη λήψη συμπληρωμάτων χοληκαλσιφερόλης. Ισχυρά στοιχεία δείχνουν τη σημασία της επαρκούς ενεργού VD για την ισορροπία του ασβεστίου και επιτυγχάνεται με τη συμπλήρωση VD σε ασθενείς με ΧΝΝ (Ikizler et al., 2020).

2.2.5. Βιταμίνη D

Ο πρωταρχικός ρόλος της βιταμίνης D είναι να ενεργοποιεί την εντερική επαναρρόφηση ασβεστίου (Lips et al., 2017), αλλά καθώς η νεφρική νόσος εξελίσσεται, εμφανίζονται αλλαγές στον βιολογικό μηχανισμό. Τα χαμηλά επίπεδα ενεργού VD σε ασθενείς με ESRD σχετίζονται με αυξημένη οστική επαναρρόφηση και μειωμένη οστική πυκνότητα (Hou, Lu & Lu, 2018). Μελέτες αναφέρουν μια προοδευτική μείωση της VD περισσότερο από 80% από ΧΝΝ 1-5, σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση (Kim et al., 2014) και μεταμοσχευμένους ασθενείς (Koimtzis et al., 2022). Ο μεταβολισμός της βιταμίνης D διακόπτεται από την αδυναμία να συμβεί το δεύτερο στάδιο υδροξυλίωσης της 25-υδροξυβιταμίνης D, το οποίο τη μετατρέπει στη δραστική μορφή 1,25 διυδροξυ βιταμίνης D, η οποία εμφανίζεται στα νεφρά. Η αναστολή της 1,25 διυδροξυ βιταμίνης D προκαλεί υπασβεστιαμία, η οποία διεγείρει τον παραθυρεοειδή αδένα να απελευθερώσει παραθυρεοειδή ορμόνη σε επίμονα επίπεδα κυκλοφορίας. Με την πάροδο του χρόνου, αυτό μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική οστεοδυστροφία, συμπεριλαμβανομένου του δευτεροπαθούς παραθυρεοειδισμού, της ινώδους οστεΐτιδας, της οστεομαλακίας και της αδυναμικής νόσου των οστών (Koimtzis et al., 2022).

Οι τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές KDOQI για τη διατροφή της ΧΝΝ αναφέρουν ότι η εργοκαλσιφερόλη ή η χοληκαλσιφερόλη αντιμετωπίζει αποτελεσματικά την ανεπάρκεια/ανεπάρκεια VD. Ωστόσο, η συγκεκριμένη δοσολογία θα πρέπει να εξατομικεύεται και να προκύπτει μέσω μιας προσέγγισης βήμα προς βήμα. Αυτή η προσέγγιση βήμα προς βήμα περιλαμβάνει την παρακολούθηση των επιπέδων 25(OH)D στον ορό και του ασβεστίου και του φωσφόρου ορού ορού, η οποία βοηθά την ομάδα υγειονομικής περίθαλψης να προτείνει συγκεκριμένη δοσολογία ανάλογα με τις ατομικές απαιτήσεις του ασθενούς. Η συμπλήρωση με εργοκαλσιφερόλη ή χοληκαλσιφερόλη είναι απαραίτητη για τη θεραπεία και την πρόληψη της νόσου BMD στη ΧΝΝ (Naber & Purohit, 2021). Μια μετα-ανάλυση που πραγματοποιήθηκε από τους Kandula et al. (2011) προτείνει ότι η συμπλήρωση 1,25 διυδροξυβιταμίνης D στη ΧΝΝ οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων στον ορό και βελτιώνει τα βιοχημικά τελικά σημεία. Η μελέτη απέτυχε να παρατηρήσει κλινικά σημαντικά αποτελέσματα λόγω των παρατηρούμενων βελτιώσεων στα βιοχημικά τελικά σημεία.

2.3. Διαιτητικά Πρότυπα και Εξέλιξη της ΧΝΝ

Όπως ήδη αναλύθηκε, επιδημιολογικά και κλινικά στοιχεία έχουν δείξει συνδέσεις μεταξύ πολλών μεμονωμένων μικροθρεπτικών συστατικών και ΧΝΝ. Οι διατροφικές παρεμβάσεις που επικεντρώνονται στη μείωση της κατανάλωσης θρεπτικών συστατικών όπως η πρωτεΐνη, το νάτριο και ο φώσφορος, έχουν συνδεθεί με βελτιωμένα αποτελέσματα στη ΧΝΝ, ιδιαίτερα σε άτομα με μέτρια έως σοβαρή νόσο. Σύμφωνα με αρκετές μελέτες, η διατροφική πρόσληψη πρωτεΐνης μπορεί να ρυθμίσει τη νεφρική λειτουργία και τον ρόλο της στη νεφρική νόσο. Με βάση μετα-αναλύσεις, οι δίαιτες χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη, μειώνουν τους κινδύνους επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας και/ή επιδείνωσης της λευκωματουρίας (Kasiske et al., 1998 · Pedrini et al., 1996).

Ωστόσο, το βέλτιστο επίπεδο της διατροφικής πρόσληψης πρωτεΐνης για να επιβραδύνει την εξέλιξη της ΧΝΝ και συγχρόνως να διατηρήσει μία επαρκή διατροφική κατάσταση, παραμένει αδιευκρίνιστη. Περιπλέκοντας περαιτέρω το θέμα, η πηγή της πρωτεΐνης (φυτικής προέλευσης ή ζωικής προέλευσης) μπορεί να έχει διαφορετικές επιδράσεις στη νεφρική λειτουργία (Scialla et al., 2012). Πρωτεΐνες που προέρχονται από φυτικές πηγές, σε σύγκριση με τις ζωικές πηγές, μπορεί να έχουν λιγότερες δυσμενείς επιπτώσεις στους μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου στη ΧΝΝ. Οι μεταβολικές παράμετροι που επηρεάζονται λόγω της υψηλής πρόσληψης πρωτεϊνών οφείλονται κυρίως σε υψηλά φορτία φωσφορικών αλάτων και μη πτητικά οξέα. Τα φωσφορικά

από πρωτεΐνες φυτικής προέλευσης συμπλέκονται με τη μορφή φυτικού οξέος, το οποίο είναι λιγότερο εύπεπτο στον άνθρωπο και είναι λιγότερο βιοδιαθέσιμο από τις ζωικές πρωτεΐνες. Επιπλέον, ο αυξημένος φώσφορος ορού και το κάλιο του ορού έχουν συσχετιστεί με χειρότερα αποτελέσματα σε ασθενείς με ΧΝΝ, τόσο ως προς τη θνησιμότητα όσο και την εξέλιξη της νεφρικής νόσου. Έτσι, έλεγχος αυτών των δύο μικροθρεπτικών συστατικών, αποτελεί μια μακροχρόνια προτεραιότητα στην φροντίδα ασθενών με ΧΝΝ (Tin et al., 2015).

Μια άλλη αναδύομενη ανησυχία για τη δημόσια υγεία είναι αυτή της ανεπάρκειας μαγνησίου. Αρκετές αποδείξεις προτείνουν ότι το χαμηλό μαγνήσιο στον ορό σχετίζεται με μείωση της νεφρικής λειτουργίας (Van Laecke et al., 2013). Η μεγαλύτερη παραγωγή φλεγμονωδών και προ-αθηρογόνων κυτοκινών στα ενδοθηλιακά κύτταρα λόγω χαμηλών επιπέδων μαγνησίου μπορεί να αποτελεί μια πιθανή οδό που συμβάλλει στην πτώση της νεφρικής λειτουργίας (Ferrè et al., 2010). Τέλος, η κατανάλωση ζάχαρης, ειδικά σε μορφή φρουκτόζης, έχει υποτεθεί ότι αυξάνει τον κίνδυνο Νεφρικής Νόσου. Οι ερευνητές έχουν προτείνει αρκετούς μηχανισμούς που συνδέουν την κατανάλωση ζάχαρης με τη ΧΝΝ, συμπεριλαμβανομένου του αυξημένου ουρικού οξέος, του διαβήτη, της παχυσαρκίας και της υπέρτασης (Karalius & Shoham, 2013) .

2.3.1. Διατροφικά Πρότυπα

Αν και οι προσλήψεις μεμονωμένων μικροθρεπτικών συστατικών μπορεί να διαδραματίζουν ζωτικό ρόλο στα αποτελέσματα της ΧΝΝ, μπορεί να είναι δύσκολες στην ποσοτικοποίηση τους σε πληθυσμιακές μελέτες. Περαιτέρω, οι ασθενείς με ΧΝΝ και οι κλινικοί τους γιατροί μπορεί να θεωρούν ότι είναι σχεδόν ανέφικτο να αντιμετωπίζουν πολλαπλά μικροθρεπτικά συστατικά όταν στοχεύουν τις διατροφικές τροποποιήσεις ως μέσο για την επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου. Έτσι, οι νεφρολόγοι και άλλοι κλινικοί γιατροί φροντίζουν να μπορούν να εξετάσουν το ενδεχόμενο αξιολόγησης της κατάστασης θρεπτικής αξίας των ασθενών τους και την παροχή συμβουλών σε θέματα υγείας και διατροφικά πρότυπα, δίνοντας έμφαση στις ομάδες τροφίμων, σε αντίθεση με την εστίαση σε μικροθρεπτικά συστατικά, προκειμένου να μειώσουν τον κίνδυνο εμφάνισης ΧΝΝ. Μερικά από τα διατροφικά πρότυπα που σχετίζονται με ευνοϊκά αποτελέσματα ΧΝΝ περιλαμβάνουν τις διαιτητικές προσεγγίσεις για τη διακοπή της υπέρτασης (δίαιτα DASH/ Dietary Approaches to Stop Hypertension/) και τη μεσογειακή διατροφή. Αυτές οι δύο δίαιτες μοιράζονται κοινά χαρακτηριστικά με διατροφικά πρότυπα χαμηλής περιεκτικότητας σε διαιτητικό όξινο φορτίο (Banerjee, Liu & Crews, 2016).

Δίαιτα DASH

Το διατροφικό πρότυπο DASH, το οποίο επικυρώνεται από πολλές εθνικές επιτροπές κατευθυντήριων γραμμών, είναι πλούσιο σε φρούτα και λαχανικά, γαλακτοκομικά προϊόντα με χαμηλά λιπαρά, δημητριακά ολικής αλέσεως, ψάρια, πουλερικά, φασόλια, σπόρους και ξηρούς καρπούς. Έχει χαμηλή περιεκτικότητα σε νάτριο, προστιθέμενα σάκχαρα, γλυκά, λιπαρά και κόκκινα κρέατα. Η δίαιτα DASH είναι μία αναγνωρισμένη θεραπεία για την υπέρταση, τις καρδιακές παθήσεις και τις πέτρες στα νεφρά. Υπάρχουν λίγες μελέτες που έχουν εξετάσει τη συσχέτιση μεταξύ ενός διατροφικού προτύπου DASH και των αποτελεσμάτων στη ΧΝΝ (Lin et al. , 2011). Σε μια μελέτη με μεσήλικες λευκές γυναίκες, οι Lin et al. (2011), διαπίστωσαν ότι η συμμόρφωση σε ένα διατροφικό πρότυπο τύπου DASH συσχετίστηκε με χαμηλότερες πιθανότητες μείωσης του εκτιμώμενου ρυθμού πειραματικής διήθησης (eGFR) σε σύγκριση με αυτές χωρίς διατροφικό πρότυπο τύπου DASH. Η συσχέτιση παρέμεινε σημαντική αφού συνυπολογίστηκαν οι μετρήσεις για χρήση αναλγητικών φαρμάκων, φαρμάκων μείωσης των λιπιδίων και διάρκεια διαβήτη.

Το Εθνικό Ίδρυμα Νεφρού-Οδηγίες της Πρωτοβουλίας για την Ποιότητα Αποτελεσμάτων Νεφρικής Νόσου (KDOQI) δεν προτείνουν τη δίαιτα DASH για άτομα με «προχωρημένη» ΧΝΝ (που ορίζεται ως $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (KDOQI, 2000). Αυτό οφείλεται κυρίως στο ότι η δίαιτα DASH παρουσιάζει υψηλότερη περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες, κάλιο και φώσφορο από αυτή που συνιστάται για ασθενείς με ΧΝΝ σταδίων 3-4. Η βέλτιστη ημερήσια πρόσληψη αυτών των μετάλλων για προχωρημένους ασθενείς με ΧΝΝ, ωστόσο, είναι ομολογουμένως άγνωστη. Επειδή η δοκιμή DASH ενέγραψε μόνο συμμετέχοντες με διατηρημένη νεφρική λειτουργία, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της διαίτας DASH για άτομα με πιο προχωρημένη νεφρική νόσο είναι σε μεγάλο βαθμό άγνωστες (KDOQI, 2000). Σε σχετική εργασία, προσδιορίστηκε μια βασική βαθμολογία συμμόρφωσης στη δίαιτα σύμφωνα με τις συστάσεις διαίτας DASH, χρησιμοποιώντας ένα ερωτηματολόγιο ανάκλησης διατροφής 24 ωρών σε μια ομάδα 1.110 ενηλίκων με μέτρια ΧΝΝ ($eGFR 30\text{--}59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) και υπέρταση από την National Health and Nutrition Examination Survey III (1988–1994). Αυτή η βαθμολογία συσχετίστηκε με την ανάπτυξη της ESRD που διαπιστώθηκε σε 14,2 κατά μέσο όρο χρόνια παρακολούθησης, μέσω σύνδεσης με το Αρχείο Medicare ESRD. Τα αποτελέσματα έδειξαν μεγαλύτερο κίνδυνο ESRD με χαμηλότερες βαθμολογίες συμμόρφωσης – για το πεμπτημόριο 1 (χαμηλότερη συμμόρφωση): σχετικός κίνδυνος (95% CI) 1,9 (1,4–2,7) σε σύγκριση με τη μεγαλύτερη βαθμολογία συμμόρφωσης με τη δίαιτα DASH. Το p για την τάση σε όλα τα πεμπτημόρια ήταν 0,001. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν

ότι η δίαιτα DASH μπορεί να είναι ωφέλιμη για ενήλικες με μέτρια XNN. Τυχαιοποιημένες δοκιμές που ελέγχουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της δίαιτας DASH, συνδέουν τη δίαιτα με επιβράδυνση της εξέλιξης της XNN (Banerjee, Liu & Crews, 2016).

Μεσογειακή διατροφή

Το παραδοσιακό μεσογειακό διατροφικό πρότυπο χαρακτηρίζεται από υψηλή πρόσληψη λαχανικών, οσπρίων, φρούτων, ξηρών καρπών, δημητριακών και ελαιόλαδου, μια μέτρια υψηλή πρόσληψη ψαριών, χαμηλή έως μέτρια πρόσληψη γαλακτοκομικών προϊόντων, μία χαμηλή πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών, κρέατος και πουλερικών και μια τακτική αλλά μέτρια πρόσληψη κρασιού κατά τη διάρκεια των γευμάτων. Υπάρχουν ισχυρά στοιχεία που καταδεικνύουν τα ευεργετικά αποτελέσματα της Μεσογειακής διατροφής για την πρόληψη πολλών χρόνιων ασθενειών και τον μειωμένο κίνδυνο θνησιμότητας (Estruch et al., 2018 ·Sofi et al., 2008) . Η μεσογειακή διατροφή έχει λάβει προσοχή για τη βελτίωση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε μελέτες παρατήρησης και τυχαιοποιημένες δοκιμές. Μια μελέτη των Khatri et al. (2014) εξέτασε τις συσχετίσεις διαφορετικών επιπέδων τήρησης της μεσογειακής διατροφής στη μακροχρόνια νεφρική λειτουργία σε μια προοπτική μελέτη παρατήρησης με βάση την κοινότητα και αναφέρθηκε ότι η τήρηση της δίαιτας μπορεί να μειώσει σημαντικά τον κίνδυνο της ανάπτυξης XNN. Σε προσαρμοσμένα μοντέλα, κάθε αύξηση 1 μονάδας στη βαθμολογία της μεσογειακής διατροφής συσχετίστηκε με μειωμένες πιθανότητες προσβολής eGFR <60 ml/min/1,73 m² (OR (95% CI) 0,83 (0,71–0,96)) και μειωμένες πιθανότητες ύπαρξης στο ανώτερο τεταρτημόριο πτώσης eGFR (0,88 (0,79– 0,98)).

Άλλα υγιεινά διατροφικά πρότυπα

Δύο αναφερθείσες μελέτες διευκρίνισαν τη συσχέτιση άλλων υγιεινών διατροφικών προτύπων και των αποτελεσμάτων της XNN. Ένα διατροφικό πρότυπο που χαρακτηρίζεται από τηγανητά τρόφιμα, κρέατα και ζαχαρούχα ποτά, δηλαδή είδη που βρίσκονται συνήθως στις κουζίνες, έχει αναφερθεί από τους Gutiérrez et al. (2014) ότι συσχετίζεται ανεξάρτητα με υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας μεταξύ των ατόμων με XNN. Αντίθετα, ένα φυτικό διατροφικό πρότυπο με υψηλή περιεκτικότητα σε φρούτα, λαχανικά και ψάρια συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας. Είναι ενδιαφέρον ότι σε αυτή τη μελέτη, δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον κίνδυνο ESRD για οποιοδήποτε διατροφικό πρότυπο (το οποίο περιελάμβανε αυτά που ονομάστηκαν «εύκολα φαγητά», «γλυκά», ή «αλκοόλ/σαλάτες» (Gutiérrez et al. (2014) .

Στην κοόρτη Framingham Offspring, οι Foster et al. (2015) αξιολόγησαν τη συσχέτιση μεταξύ ποιότητας διατροφής και ταχείας μείωσης της νεφρικής λειτουργίας. Διαπίστωσαν ότι η υψηλή

ποιότητα διατροφής, με βάση τη βαθμολογία των Διατροφικών Κατευθυντήριων Γραμμών για τους Αμερικανούς, συσχετίστηκε και με τις δύο χαμηλότερες πιθανότητες περιστατικού eGFR <60 ml/min/1,73 m² και χαμηλότερες πιθανότητες ετήσιας μείωσης του eGFR ≥ 3 ml/min/1,73 m².

2.4. Ιατρική Διατροφική Θεραπεία

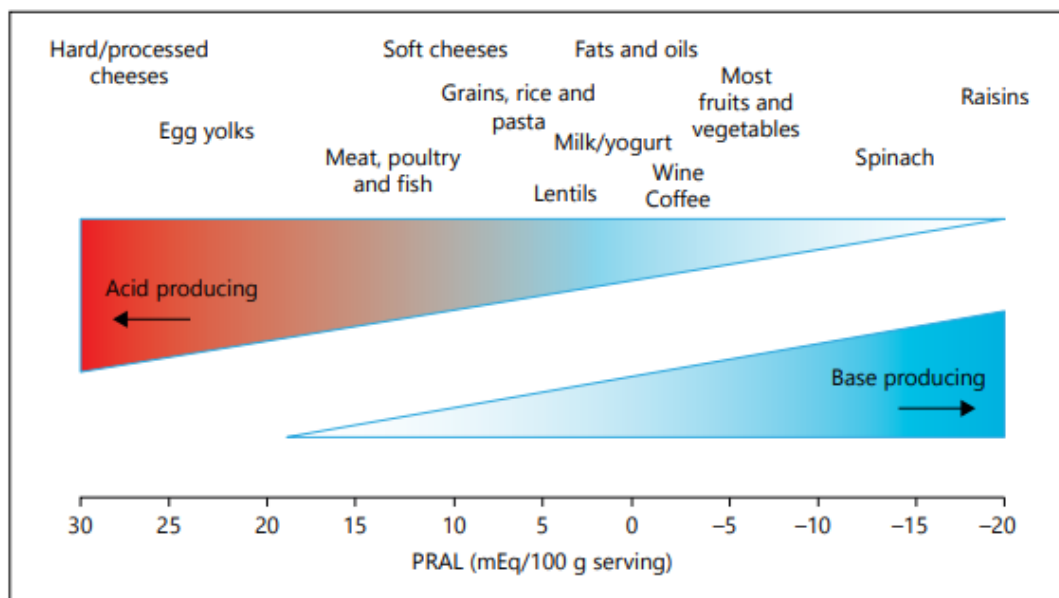
2.4.1. Διαιτητικό Φορτίο Οξέος

Η διατροφή είναι ένας σημαντικός καθοριστικός παράγοντας του φορτίου οξέος που πρέπει να απεκκρίνεται από τα νεφρά για τη διατήρηση της οξεοβασικής ισορροπίας. Το διαιτητικό καθαρό όξινο φορτίο έχει γίνει βασικός τομέας εστίασης, και περιγράφει την ισορροπία μεταξύ της παραγωγής οξύτητας που προκαλείται από τη διατροφή από αμινοξέα που περιέχουν θείο και την αλκαλικότητα από άλατα καλίου οργανικών οξέων (Remer, 2000). Η διατροφική περιεκτικότητα σε θείο προέρχεται από την πρόσληψη ζωικής πρωτεΐνης, η οποία μεταβολίζεται σε θειικό οξύ, ενώ τα άλατα καλίου των οργανικών οξέων παράγουν διττανθρακικά. Έτσι, δίαιτες πλούσιες σε ζωικές πρωτεΐνες παράγουν οξύ και αυξάνουν το διαιτητικό καθαρό όξινο φορτίο, ενώ οι δίαιτες πλούσιες σε φρούτα και λαχανικά παράγουν διττανθρακικά και μειώνονται το διαιτητικό καθαρό όξινο φορτίο. Τα τρέχοντα στοιχεία δείχνουν ότι η μείωση του διαιτητικού καθαρού φορτίου οξέος θα μπορούσε να είναι ευεργετική σε ασθενείς με ΧΝΝ, αλλά η υπεροχή κάθε συγκεκριμένης διαίτας δεν έχει ακόμη καθοριστεί (Osuna-Padilla et al., 2019).

Μέτρηση Φορτίου Διαιτητικού Οξέος

Οι επιδράσεις της διατροφής στον μεταβολισμό οξέος-βάσης στον άνθρωπο είναι επαρκώς εδραιωμένες, ώστε να επιτρέπουν ποσοτικές εκτιμήσεις της καθαρής παραγωγής ενδογενούς οξέος (net endogenous acid production /NEAP) από τη γνώση των τύπων των τροφίμων και των ποσοτήτων που καταναλώνεται. Η NEAP μπορεί να υπολογιστεί από το άθροισμα των ρυθμών παραγωγής θειικού οξέος (που προκύπτει από το μεταβολισμό των διατροφικών αμινοξέων που περιέχουν θείο) και οργανικών οξέων (που προκύπτουν από την ατελή καύση των υδατανθράκων και του λίπους) μείον αυτό των διττανθρακικών (που προκύπτουν από την καύση αλάτων διαιτητικών οργανικών οξέων καλίου και μαγνησίου), τα οποία μπορούν να υπολογιστούν όλα από τη θρεπτική σύνθεση μεμονωμένων τροφίμων (Osuna-Padilla et al., 2019). Σε τυπικές δίαιτες στις βιομηχανικές χώρες, ο μέσος όρος ατόμων εκκρίνει όξινα ούρα, υποδεικνύοντας την υψηλή πρόσληψη οξέων στη διατροφή. Σε υψηλότερες διατροφικές

προσλήψεις οξέων, η ικανότητα απέκκρισης του συνολικού παραγόμενου φορτίου οξέος του σώματος, φαίνεται να είναι ανεπαρκής και μπορεί να οδηγήσει σε καθαρή κατακράτηση οξέος. Αυτό παρατηρείται με φορτία διαιτητικών οξέων μεγαλύτερα από περίπου 1 mEq/kg σωματικού βάρους. Το καθαρό φορτίο οξέος που προκύπτει από την κατανάλωση τυπικών δυτικών διαιτών, υπολογίζεται κατά μέσο όρο περίπου +60 έως +70 mEq/ημέρα, ενώ αυτών των χορτοφάγων ή/και αυτών των ατόμων που προτιμούν φρούτα και λαχανικά, είναι συνήθως χαμηλότερα (Scialla & Anderson, 2013). Το σχήμα 1 δείχνει το δυναμικό όξινο φορτίο πολλών τροφών και ποτών που καταναλώνονται συνήθως.



Σχήμα 1: Πιθανό φορτίο νεφρικού οξέος (PRAL) από επιλεγμένα είδη διατροφής (ανά μερίδα 100 g). Ανατύπωση από (Scialla & Anderson, 2013).

2.4.2. Διαιτητικό Φορτίο Οξέος και Πρόοδος ΧΝΝ

Πολλαπλές μελέτες από τους Goraya et al. (2013) αναφέρουν ότι η παροχή φρούτων και λαχανικών για τη μείωση του διαιτητικού όξινου φορτίου σε άτομα με υπερτασική ΧΝΝ μπορεί να οδηγήσει σε μειώσεις των δεικτών νεφρικής βλάβης, συμπεριλαμβανομένης της μελέτης τους σε άτομα με ΧΝΝ σταδίου 4, η οποία έδειξε μειώσεις στην απέκκριση λευκοματίνης στα ούρα σε 1 έτος, χωρίς αυξήσεις στο κάλιο του ορού. Τα ευρήματά τους υποστηρίζονται από αυτά των Scialla et al. (2012) που σημείωσαν μια συσχέτιση μεταξύ υψηλότερου NEAP και ταχύτερης μείωσης της νεφρικής λειτουργίας μεταξύ Αφροαμερικανών με υπερτασική νεφροπάθεια. Επιπλέον, μια μελέτη παρατήρησης, διαπίστωσε αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης της ΧΝΝ που συσχετίζεται με υψηλότερες βασικές συγκεντρώσεις διαιτητικού όξινου φορτίου

(Banerjee et al., 2015). Παρατηρήθηκε ότι στον πληθυσμό XNN των ΗΠΑ, συσχετίστηκαν υψηλότερα επίπεδα διατροφικού φορτίου οξέος με 3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνος ESRD σε σύγκριση με αυτούς με χαμηλότερα επίπεδα διατροφικού φορτίου οξέος (σχετικός κίνδυνος (95% CI) 3,04 (1,58–5,86)). Μία μελέτη κοόρτης που πραγματοποιήθηκε στην Ιαπωνία (Kanda et al., 2014) διερεύνησε επίσης τη συσχέτιση του φορτίου διατροφικού οξέος με την εξέλιξη της XNN. Σε αυτόν τον πληθυσμό με μέση ηλικία 70,6 ετών, οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι το υψηλό διαιτητικό όξινο φορτίο συσχετίστηκε ανεξάρτητα με την εξέλιξη της XNN (HR (95% CI) 4.30 (2.10–8.81), για το τέταρτο τεταρτημόριο φορτίου διαιτητικού οξέος σε σύγκριση με το πρώτο τεταρτημόριο). Έτσι, με βάση τα αποδεικτικά στοιχεία, η μείωση του διατροφικού φορτίου οξέος μπορεί να είναι μια αποτελεσματική και ασφαλής νεφροπροστατευτική θεραπεία.

2.4.3. Ανισότητες στην πρόσβαση σε υγιεινά τρόφιμα και διατροφικά μοτίβα

Οι ασθενείς με XNN συχνά ενθαρρύνονται να ακολουθούν μια υγιεινή διατροφή. Μια τέτοια δίαιτα μπορεί να είναι ιδιαίτερα δύσκολη, εάν οι συνιστώμενες τροφές δεν μπορούν να αποκτηθούν εύκολα – μια κατάσταση που αντιμετωπίζουν συχνά τα άτομα που ζουν σε συνθήκες φτώχειας. Η επισιτιστική ανασφάλεια συχνά συνοδεύει τη φτώχεια και σχετίζεται με αρκετές παθήσεις που σχετίζονται με τη διατροφή, συμπεριλαμβανομένης της XNN (Crews et al., 2014) και της εξέλιξης σε ESRD (Start et al., 2019). Τα άτομα με τροφική ανασφάλεια τείνουν να καταναλώνουν περισσότερη ενέργεια από τρόφιμα και σχετικά φθηνά επεξεργασμένα και γρήγορα φαγητά, με εξαιρετικά αυξημένα απορροφήσιμα πρόσθετα φωσφόρου. Επιπλέον, άτομα με επισιτιστική ανασφάλεια, συχνά διαμένουν σε γειτονιές χωρίς παντοπωλεία, τα οποία είναι πιο πιθανό να πουλήσουν υγιεινές τροφές. Η περιορισμένη πρόσβαση σε θρεπτικά τρόφιμα μπορεί να συνδέεται με κακής ποιότητας διατροφή και τελικά σε ασθένειες που σχετίζονται με τη διατροφή (Crews et al., 2015). Σε σχετική μελέτη (Crews et al., 2015), χρησιμοποιώντας συγχρονικά δεδομένα από την πόλη της Βαλτιμόρης, σε μια μελέτη για την υγιή γήρανση στις γειτονιές της διαφορετικότητας σε όλη τη διάρκεια ζωής (HANDLS), μελετήθηκε αν η συσχέτιση της τήρησης της διαίτας DASH και η XNN διέφεραν μεταξύ των ενηλίκων που ζούσαν στη φτώχεια έναντι της μη φτώχειας. Το χαμηλότερο ποσοστό συμμόρφωσης DASH (σε σύγκριση με τον υψηλότερο) συσχετίστηκε με μεγαλύτερες πιθανότητες XNN στην ομάδα της φτώχειας (OR (95% CI) 3,15 (1,51–6,56)), αλλά όχι μεταξύ της ομάδας μη φτώχειας (0,73 (0,37–1,43)). Σύμφωνα με τα ευρήματα των ερευνών δηλαδή, οι κακές διατροφικές συνήθειες συσχετίζονται έντονα με την XNN μεταξύ των φτωχών

πόλεων και μπορεί η διατροφή να αποτελεί στόχο για παρεμβάσεις που στοχεύουν στη μείωση των διαφορών στη ΧΝΝ.

Όταν πρόσφατα πραγματοποιήθηκε μια ποιοτική μελέτη (Tyson et al., 2022) κοινωνικοοικονομικά μειονεκτούντων Αφροαμερικανών με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου για την εξέλιξη της ΧΝΝ, βρέθηκε ότι η πρόσβαση σε υγιεινά τρόφιμα αποτελούσε εμπόδιο στις τροποποιήσεις διατροφής που θα μπορούσαν να αποτρέψουν τη ΧΝΝ σε αυτόν τον πληθυσμό, όπως και οι διατροφικές προτιμήσεις που βασίζονται σε οικογενειακές και πολιτιστικές πρακτικές. Έτσι, οι διατροφικές παρεμβάσεις στοχεύουν σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου για ανεπιθύμητες νεφρικές εκβάσεις και πρέπει να προσαρμόζονται ώστε να αντιμετωπίζουν τους συναφείς παράγοντες που δημιουργούν προκλήσεις για αλλαγές στον τρόπο ζωής.

3. ΚΕΦΑΛΑΙΟ: Τρόπος Ζωής και ΧΝΝ

3.1. Δείκτης Μάζας Σώματος

Στην κλινική πρακτική, η διαχείριση βάρους συνήθως αξιολογείται με δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), που καθορίζεται από το σωματικό βάρος και το ύψος (σε κιλά ανά μέτρο στο τετράγωνο). Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας θεωρεί έναν ΔΜΣ μεταξύ 18,5 και 25 kg/m² ως φυσιολογικό βάρος, έναν ΔΜΣ μεταξύ 25 και 30 kg/m² ως υπέρβαρο και έναν ΔΜΣ >30 kg/m² ως παχύσαρκο. Ο επιπολασμός της παχυσαρκίας συνεχίζει να αυξάνεται παγκοσμίως και έχει αποδειχθεί μια σταθερή, διαβαθμισμένη σχέση μεταξύ της παχυσαρκίας και των περιστατικών ΧΝΝ (Vivante et al., 2012).

Μια πρόσφατη μελέτη της Βιοτράπεζας του Ηνωμένου Βασιλείου, υποδεικνύει ότι η σχέση παχυσαρκίας-ΧΝΝ είναι αιτιολογική και ως επί το πλείστον διαμεσολαβείται από τον διαβήτη και την αυξημένη πίεση αίματος (Zhu et al., 2020). Σε μια μεγάλη ομάδα 453.946 βετεράνων των ΗΠΑ με eGFR <60 ml/min ανά 1,73 m², ένας ΔΜΣ που αντιστοιχεί σε υπέρβαρο/ήπια παχυσαρκία (25–35 kg/m²) είχε τον χαμηλότερο κίνδυνο εξέλιξης της ΧΝΝ και ΔΜΣ <25 kg/m² συσχετίστηκε σταθερά με επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας (Lu et al., 2014). Ωστόσο, η γενίκευση των ευρημάτων αυτής της μελέτης μπορεί να είναι περιορισμένη επειδή η κοόρτη ήταν μεγαλύτερη ηλικιακά (>70 ετών) και οι περισσότεροι συμμετέχοντες ήταν άνδρες.

Μετα-αναλύσεις σε ατομικό επίπεδο διεξήχθησαν από την Κοινοπραξία CKD Prognosis σε 5,5 εκατομμύρια ενήλικες σε 39 κοόρτες γενικού πληθυσμού και 91.607 ενήλικες σε 18 κοόρτες CKD (Chang et al., 2019). Σε μοντέλα που στρωματοποιήθηκαν με βάση το eGFR, οι λόγοι κινδύνου για τον κίνδυνο μείωσης του eGFR για ΔΜΣ 35 kg/m² έναντι ΔΜΣ αναφοράς 25 kg/m² ήταν 1,88 (95% CI, 1,69 έως 2,08) για εκείνους με eGFR 30–59 ml/min ανά 1,73 m² ήταν 1,78 (95% CI, 1,36 έως 2,34) και 1,88 (95% CI, 1,61 έως 2,18) για εκείνους με eGFR <30 ml/min ανά 1,73 m². Η προσαρμογή για πιθανούς μεσολαβητές (π.χ. υπέρταση, διαβήτη, λευκωματουρία) έδωσε εξασθενημένα αποτελέσματα. Η μετα-ανάλυση των συμμετεχόντων στις κοόρτες ΧΝΝ βρήκε μικρότερα μεγέθη επιδράσεων, με την ανάλυση ευαισθησίας να αποκλείει τα πρώτα 3 χρόνια παρακολούθησης που υποδηλώνει κάποιο ρόλο της αντίστροφης αιτιότητας (Chang et al., 2019).

Οι κίνδυνοι που σχετίζονται με την παχυσαρκία μπορεί να διαφέρουν ανάλογα με τον τύπο της νεφρικής νόσου. Ένας αυξημένος ΔΜΣ μεταξύ ατόμων με IgA νεφροπάθεια και ADPKD έχει

σημειωθεί ως παράγοντας κινδύνου για την εξέλιξη της ΧΝΝ (Berthour, Mariat, & Mallard, 2013). Οι οδηγίες διαχείρισης της ΧΝΝ συνιστούν μείωση βάρους για ενήλικες με ΧΝΝ και παχυσαρκία. Ωστόσο, η σκόπιμη απώλεια βάρους μεταξύ αυτών των ατόμων έχει δείξει ανάμεικτα αποτελέσματα και εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τον τύπο της παρέμβασης για την απώλεια βάρους (π.χ. δίαιτα, άσκηση, χειρουργική επέμβαση, φάρμακα). Τα τρέχοντα στοιχεία για τις επιπτώσεις της απώλειας βάρους στην εξέλιξη της ΧΝΝ βασίζονται κυρίως σε αναφορές παρατήρησης και σε μερικές μικρές τυχαιοποιημένες δοκιμές χαμηλής έως μέτριας ποιότητας (Berthour, Mariat, & Mallard, 2013). Η βαριατρική χειρουργική έχει υποδείξει με μεγαλύτερη συνέπεια μια ευεργετική επίδραση της απώλειας βάρους στη νεφρική λειτουργία, με μια πρόσφατη RCT ασθενών με διαβήτη τύπου 2 και λευκωματουρία να δείχνει μεγαλύτερη ανάλυση της λευκωματουρίας σε αυτούς που υποβάλλονται σε γαστρική παράκαμψη Roux-en-Y έναντι της καλύτερης ιατρικής θεραπείας (82% έναντι 48% ύφεση) (Cohen, Pereira & Aboud, 2020).

Προς το παρόν, δεν υπάρχουν πειστικά στοιχεία που να υποστηρίζουν μια συγκεκριμένη δίαιτα για απώλεια βάρους για την επιβράδυνση της εξέλιξης της ΧΝΝ. Επιπρόσθετα, υπάρχει κάποια διαμάχη στην πιο προχωρημένη ΧΝΝ (δηλαδή, eGFR <30 ml/min ανά 1,73 m²) επειδή ο υποσιτισμός και η μυϊκή απώλεια αποτελούν πιθανές ανησυχίες και οι μελέτες παρατήρησης έχουν βρει συσχέτιση μεταξύ της απώλειας βάρους και του κινδύνου θανάτου σε ασθενείς με ESKD. Ωστόσο, μεγάλο μέρος αυτής της απώλειας βάρους είναι ακούσια και πρόσφατες μελέτες έχουν βρει ότι η βαριατρική χειρουργική σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο θανάτου σε ασθενείς με ΧΝΝ και ESKD (Sheetz et al., 2019). Υπάρχουν συγκεκριμένες κατευθύνσεις και συμβουλές σχετικά με στρατηγικές απώλειας βάρους σε ασθενείς με ΧΝΝ (KDIGO, 2012).

3.2. Άσκηση και Τρόπος Ζωής

Δεν υπάρχει καμία διαμάχη σχετικά με τις ευεργετικές επιδράσεις της σωματικής δραστηριότητας στη συνολική υγεία και, ως εκ τούτου, οι Οδηγίες Φυσικής Δραστηριότητας για τους Αμερικανούς συνιστούν στους ενήλικες να κινούνται περισσότερο και να κάθονται λιγότερο κατά τη διάρκεια της ημέρας και να συμμετέχουν σε οποιαδήποτε μέτρια έως έντονη σωματική δραστηριότητα για να κερδίσουν ορισμένα οφέλη για την υγεία. Για σημαντικά οφέλη για την υγεία, οι ενήλικες θα πρέπει να κάνουν τουλάχιστον 150 λεπτά μέτριας έντασης δραστηριότητα την εβδομάδα ή 75 λεπτά έντονης δραστηριότητας την εβδομάδα. Οι ενήλικες

θα πρέπει επίσης να κάνουν ενισχυτικές δραστηριότητες μέτριας ή μεγαλύτερης έντασης σε ≥ 2 ημέρες την εβδομάδα, επειδή αυτές οι δραστηριότητες παρέχουν πρόσθετα οφέλη για την υγεία. Ο όρος άσκηση χρησιμοποιείται συνήθως σε μέτριες ή έντονες σωματικές δραστηριότητες (Schrauben, Apple & Chang, 2022).

Ανάλογα με τον τρόπο ορισμού της φυσικής δραστηριότητας (Πίνακας 1), πολλοί ενήλικες με ΧΝΝ έχουν αυτοαναφερθείσα καθιστική συμπεριφορά και οι περισσότεροι δεν φτάνουν στα συνιστώμενα επίπεδα σωματικής δραστηριότητας. Η μειωμένη σωματική δραστηριότητα σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα και περισσότερα συμβάντα καρδιαγγειακής νόσου, αλλά δεν υπάρχουν πολλές έρευνες σε σχέση με την εξέλιξη της ΧΝΝ, με μεγάλο μέρος της έρευνας να προέρχεται από μονοκεντρικές μελέτες παρατήρησης και πολύ λίγες κλινικές δοκιμές (Schrauben, Apple & Chang, 2022). Οι Robinson-Cohen, et al. (2014) περιέγραψαν τη σχέση μεταξύ της αυτοαναφερόμενης φυσικής δραστηριότητας ελεύθερου χρόνου και της μείωσης της νεφρικής λειτουργίας σε 256 εξωτερικούς ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3-4 (μέση ηλικία, 61 έτη). Σχεδόν το ένα τέταρτο των ασθενών ανέφεραν ότι δεν είχαν καθόλου δραστηριότητα στον ελεύθερο χρόνο τους και είχαν μεγαλύτερη μείωση του eGFR ετησίως σε σύγκριση με εκείνους που πληρούσαν τα συνιστώμενα από τις κατευθυντήριες γραμμές επίπεδα σωματικής δραστηριότητας. Επιπλέον, κάθε 60 λεπτά μεγαλύτερη διάρκεια σωματικής δραστηριότητας στον ελεύθερο χρόνο συσχετίστηκε με 0,5% ετησίως πιο αργή μείωση του eGFR, αλλά η δραστηριότητα στον ελεύθερο χρόνο δεν συσχετίστηκε με περιστατικό ESKD. Η σωματική δραστηριότητα στον ελεύθερο χρόνο δεν συσχετίστηκε επίσης με ταχεία μείωση της νεφρικής λειτουργίας (>3 ml/min ετησίως) μεταξύ 558 ηλικιωμένων ενηλίκων με eGFR <60 ml/min ανά $1,73$ m².

Το περπάτημα και η συμμετοχή σε σωματική δραστηριότητα περισσότερες από μία φορές την εβδομάδα σε ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας (μέση ηλικία, >70 ετών) έχει αναφερθεί ότι σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο περιστατικού ESKD. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η μεγαλύτερη σωματική δραστηριότητα στον ελεύθερο χρόνο μπορεί να επιβραδύνει τον ρυθμό μείωσης της νεφρικής λειτουργίας και ότι οποιαδήποτε σωματική δραστηριότητα μπορεί να είναι ευεργετική για τη μείωση του κινδύνου ESKD, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Ωστόσο, λόγω του σχεδιασμού παρατήρησης και των ετερογενών ορισμών για την εξέλιξη της ΧΝΝ, αυτές οι μελέτες δεν μπορούν να τεκμηριώσουν αιτιότητα και είναι πιθανό η σωματική δραστηριότητα να είναι δείκτης συνολικής νοσηρότητας και να συγχέεται από την προκατάληψη επιβίωσης ή τον ανταγωνιστικό κίνδυνο συμβάντων καρδιαγγειακής νόσου σε νεότερα άτομα. Απαιτούνται περισσότερα δεδομένα για την περαιτέρω αξιολόγηση της σχέσης

της σωματικής δραστηριότητας και, ιδιαίτερα της ελάχιστης ποσότητας που απαιτείται για την επιβράδυνση της εξέλιξης της XNN (Nakamura et al., 2020).

Η άμεση αξιολόγηση των επιπτώσεων της σωματικής δραστηριότητας στην εξέλιξη της XNN σε ασθενείς με εγκατεστημένη XNN απαιτεί RCT σωματικής δραστηριότητας ή προπονητικά προγράμματα άσκησης. Δύο πρόσφατες μετα-αναλύσεις διερεύνησαν την επίδραση των RCT που δοκιμάζουν τη σωματική δραστηριότητα και τις παρεμβάσεις άσκησης στην εξέλιξη της XNN μεταξύ των ατόμων με XNN και οι δυο μελέτες διαπίστωσαν ότι οι παρεμβάσεις δεν συσχετίστηκαν με μειωμένη πρόοδο XNN, όσον αφορά τη μη διαφορά στο eGFR (Nakamura et al., 2020 · Villanego et al., 2020), κρεατινίνη ορού ή πρωτεϊνουρία μεταξύ των ομάδων παρέμβασης και ελέγχου. Ωστόσο, οι RCT που συμπεριλήφθηκαν σε αυτές τις μετα-αναλύσεις αποτελούνταν από μικρά μεγέθη δείγματος, ήταν μικρής διάρκειας και δεν είχαν επαρκή χρόνο παρατήρησης για την αξιολόγηση της επίδρασης του κινδύνου εξέλιξης της νόσου. Επιπλέον, η κρεατινίνη ορού συσχετίζεται με τη μυϊκή μάζα, η οποία αποτελεί πρόκληση στην ερμηνεία των μικρών αυξήσεων της κρεατινίνης κατά τη διάρκεια μιας δοκιμής άσκησης λόγω αυξημένης φυσικής δραστηριότητας και αυξημένου μυϊκού μεταβολισμού, οδηγώντας σε υποεκτίμηση του eGFR και, επομένως, της νεφρικής λειτουργίας.

Πίνακας 1: Ορισμός Φυσικής Δραστηριότητας. Προσαρμογή από Schrauben, Apple & Chang, (2022).

Ένταση Φυσικής Δραστηριότητας και Ταξινομήσεις Δραστηριότητας

Ένταση: Απαιτείται προσπάθεια για την εκτέλεση μιας δραστηριότητας. Η αερόβια ένταση εκφράζεται συνήθως ως ποσοστό ενεργειακής δαπάνης με χρήση χιλιοθερμίδων ανά λεπτό ή μεταβολικό ισοδύναμο εργασίας (MET). Ένα MET ισοδυναμεί με το να κάθεσαι σε ηρεμία.

Καθιστική ζωή: Δραστηριότητα $\leq 1,5$ MET ενώ κάθεστε, ξαπλώνετε ή είστε ξαπλωμένοι.

Χαμηλή ένταση: Μη καθιστικές δραστηριότητες ενώ είστε ξύπνιοι, 1,6 έως $<3,0$ MET (π.χ. περπάτημα με χαλαρό ρυθμό).

Μέτρια ένταση: Δραστηριότητες 3 έως <6 MET (π.χ. γρήγορο περπάτημα, κολύμπι).

Έντονη ένταση: Δραστηριότητες ≥ 6 MET (π.χ. πολύ γρήγορο περπάτημα, τρέξιμο).

Ανενεργός: Καμία σωματική δραστηριότητα μέτριας ή έντονης έντασης πέρα από τις καθημερινές δραστηριότητες της ζωής την εβδομάδα.

Ανεπαρκώς ενεργός: Μία έως <150 λεπτά/εβδομάδα μέτριας έντασης σωματική δραστηριότητα ή 1 έως <75 λεπτά/εβδομάδα έντονης δραστηριότητας την εβδομάδα ή ισοδύναμος συνδυασμός.

Ενεργός: Δραστηριότητα μέτριας έντασης για ≥ 150 λεπτά/εβδομάδα ή ισοδύναμος συνδυασμός μέτριας και έντονης (ανταποκρίνεται στις οδηγίες σε αυτό το επίπεδο).

Η κατάλληλη αυτοδιαχείριση και ένας υγιεινός τρόπος ζωής συνιστώνται σε ασθενείς με στάδια XNN 1-5 με στόχο την ελαχιστοποίηση της επιβάρυνσης των συμπτωμάτων και τη μείωση του κινδύνου εξέλιξης της νόσου και τα καρδιαγγειακά συμβάντα. Η σωματική αδράνεια είναι ένας από τους κύριους παράγοντες κινδύνου για θνησιμότητα στο γενικό πληθυσμό και πολλαπλές μελέτες έχουν δείξει ότι στον γενικό πληθυσμό, η σωματική

δραστηριότητα σχετίζεται με λιγότερους παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου που οδηγεί σε λιγότερες ανεπιθύμητες καρδιαγγειακές εκβάσεις παράλληλα με αυξημένη ποιότητα ζωής (Garber et al., 2011). Η αύξηση των επιπέδων άσκησης και σωματικής δραστηριότητας αποτελεί βιώσιμη επιλογή για την αντιμετώπιση πολλών από τους υποκείμενους παράγοντες που επηρεάζουν τον πληθυσμό ΧΝΝ που δεν υποβάλλεται σε αιμοκάθαρση (Archer & Blair, 2011 · Peng et al., 2019).

Τα επίπεδα σωματικής δραστηριότητας είναι χαμηλά σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Τα δεδομένα από τα Αποτελέσματα Αιμοκάθαρσης και η μελέτη πρακτικών προτύπων (DOPPS) ανέφερε ότι το 43,9% (n=9176) των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση δεν ακολουθούν καμία σωματική δραστηριότητα ή άσκηση (Tentori et al., 2010). Δεν αποτελεί έκπληξη ότι αυτοί οι ασθενείς συνδέονται χαμηλά επίπεδα σωματικής δραστηριότητας με κακή ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία (HRQoL), συμπτώματα κατάθλιψης, και αυξημένα ποσοστά θνησιμότητας (MacKinnon et al., 2018 · Tentori et al., 2010).

Οι παράγοντες που σχετίζονται με αυτά τα χαμηλά επίπεδα σωματικής δραστηριότητας είναι ασαφείς ωστόσο οι πολυάριθμες συννοσηρότητες και η ηλικία σε αυτόν τον πληθυσμό θεωρείται ότι παίζει σημαντικό ρόλο. Επιπλέον, η ίδια η θεραπεία αιμοκάθαρσης επιδεινώνεται σε αυτά τα χαμηλά επίπεδα, με τα επίπεδα σωματικής δραστηριότητας να αναφέρονται να είναι χαμηλότερα κατά την αιμοκάθαρση σε σύγκριση με τις ημέρες χωρίς αιμοκάθαρση (Peng et al., 2019). Ωστόσο, ο κίνδυνος θνησιμότητας έχει αποδειχθεί χαμηλότερος σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση πιο σωματικά δραστήριους σε σύγκριση με εκείνους που κάνουν καθιστική ζωή, υποδεικνύοντας ένα όφελος ακόμη και μικρές τροποποιήσεις στη φυσική δραστηριότητα σε αυτόν τον εξαιρετικά καθιστικό πληθυσμό. Δυστυχώς, δεν υπάρχουν δεδομένα RCT σχετικά με την επίδραση της αύξησης των επιπέδων φυσικής δραστηριότητας και τη συσχέτιση με τη θνησιμότητα στον πληθυσμό αιμοκάθαρσης (Tentori et al., 2010).

Οι κατευθυντήριες γραμμές για τα παγκόσμια αποτελέσματα (KDIGO) ενθαρρύνουν την αύξηση των επιπέδων φυσικής δραστηριότητας (με στόχο τουλάχιστον 30 λεπτά μέτριας έντασης δραστηριότητα, 5 φορές την εβδομάδα). Είναι επίσης σημαντικό να τονιστεί ότι ακόμη και μικρές αυξήσεις στα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας είναι πιθανό να προσφέρουν κάποιο όφελος (KDIGO, 2012). Τα δεδομένα από μία RCT στο Ηνωμένο Βασίλειο (Manfredini et al., 2017) (n= 296) έδειξαν ότι η αύξηση των επιπέδων φυσικής δραστηριότητας μέσω εξατομικευμένου προγράμματος άσκησης βάρδισης διάρκειας 6 μηνών, βελτιώνει τη φυσική

λειτουργία όπως μετράται με την απόδοση δοκιμής 6 λεπτών με τα πόδια και την ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία (HRQoL). Οι συμμετέχοντες με την υψηλότερη συμμόρφωση παρουσίασαν τη μεγαλύτερη βελτίωση στην απόδοση και δεν σημειώθηκαν σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα. Αυτό δείχνει ότι με βάση τα περιορισμένα τρέχοντα στοιχεία, όταν αυξάνονται τα επίπεδα σωματικής δραστηριότητας εκτός της αιμοκάθαρσης είναι ασφαλές. Στα δεδομένα αυτής της δοκιμής, που περιορίζονται στους συμμετέχοντες που ολοκλήρωσαν τη δοκιμή, υπήρξε σημαντική μείωση της νοσηλείας στην ομάδα της άσκησης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Manfredini et al., 2017).

Αντίθετα, μία δοκιμή δεν ανέφερε σημαντική επίδραση στο τεστ 6 λεπτών βάδισης μετά από 6 μήνες βάδισης χωρίς επίβλεψη στο σπίτι (Koh et al., 2010). Ωστόσο, υπήρξε μία μεγαλύτερη αύξηση στην απόδοση δοκιμής βάδισης 6 λεπτών σε άλλη μελέτη ομάδας πεζοπορίας στο σπίτι (49 m) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου απλής φροντίδας (όπου υπήρξε και μικρή βελτίωση 21 m), με το μέγεθος της βελτίωσης να είναι μεγαλύτερη από την ελάχιστη κλινικά σημαντική διαφορά για αυτό το αποτέλεσμα (Bohannon & Crouch, 2017). Στην μελέτη των (Koh et al., 2010) υπήρχαν αναλύσιμα δεδομένα μόνο για 15 συμμετέχοντες και στις δύο ομάδες με τους συγγραφείς να αναγνωρίζουν ότι τελικά το δείγμα ήταν ανεπαρκές για τα πρωταρχικά τους αποτελέσματα. Τέλος, μια μη τυχαιοποιημένη, μη ελεγχόμενη μελέτη ενός συνδυασμού 12 εβδομάδων εποπτευόμενης άσκησης και κατ' οίκον, είχε ως αποτέλεσμα βελτιώσεις στη φυσική λειτουργία (συμπεριλαμβανομένου του τεστ βάδισης (ESWT), που είναι μια δοκιμασία άσκησης σταθερής έντασης που μετρά την ικανότητα του συμμετέχοντος να διατηρήσει μια δεδομένη υπομέγιστη ικανότητα άσκησης, το χρονομετρημένο τεστ και το sit-to-stand και την αυτοαναφερόμενη σωματική δραστηριότητα (Greenwood et al., 2012).

Τα άτομα που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση είναι ιδιαίτερα καθιστικά (χαμηλά επίπεδα σωματικής δραστηριότητας) τις ημέρες που λαμβάνουν τη θεραπεία αιμοκάθαρσης. Η ενδοδιαλυτική άσκηση (άσκηση την ώρα της αιμοκάθαρσης) όμως δεν φαίνεται να επηρεάζει τα αποτελέσματα της αιμοκάθαρσης. Επομένως, η διατήρηση ή αύξηση της συμπεριφοράς άσκησης στον πληθυσμό που υποβάλλεται σε καθιστική αιμοκάθαρση είναι πρόκληση να ενθαρρύνει αρχικά την αύξηση των επιπέδων άσκησης και γενικότερα της σωματικής δραστηριότητας, υπό την επίβλεψη εξειδικευμένου προσωπικού (μαζί με άλλες συμβουλές αλλαγής τρόπου ζωής και συμπεριφοράς) και μπορεί να είναι προτιμότερη σε υποστηριζόμενο περιβάλλον ή με ασθενείς ίδιου επιπέδου, χωρίς επιπλέον επιβάρυνση στο χρόνο του ασθενούς. Αυτό έχει τονιστεί με τη συμπερίληψή του στην πιο πρόσφατη κατευθυντήρια γραμμή κλινικής πρακτικής της Renal Association για την αιμοκάθαρση (Ashby et al., 2019).

Δεδομένα συστηματικής ανασκόπησης δεν αναφέρουν σημαντικές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω προπόνησης, αναφέροντας αυτό ως απόδειξη ασφάλειας (Sheng et al., 2014). Ωστόσο, μια σχετικά πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση (Young et al., 2018) έχει επισημάνει ασυνέπειες στην αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών σε δοκιμές άσκησης στον πληθυσμό αιμοκάθαρσης. Σε αυτήν την μελέτη υπήρξαν ανησυχίες για την ασφάλεια της άσκησης και εκφράστηκε ότι η άσκηση κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης μπορεί να επιδεινώσει την επιζήμια επίδραση της διαδικασίας αιμοκάθαρσης. Ωστόσο, μια πρόσφατη RCT ανέφερε ότι η άσκηση σε αυτούς τους ασθενείς δεν αύξησε τον αριθμό των αρρυθμιών κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία αιμοκάθαρσης (Graham-Brown et al., 2021). Επιπλέον, το εξάμηνο πρόγραμμα ενδοδιαλυτικού κύκλου άσκησης που χρησιμοποιήθηκε σε αυτήν την RCT συσχετίστηκε με ευνοϊκή καρδιαγγειακή αναδόμηση, το οποίο επίσης δεν υποδηλώνει επιβλαβείς επιπτώσεις (Graham-Brown et al., 2021).

Μια ανησυχία για την πραγματοποίηση ενδοδιαλυτικής άσκησης είναι η κατακρήμνιση της ενδοδιαλυτικής υπότασης. Αυτή είναι ανησυχητική καθώς τα επεισόδια ενδοδιαλυτικής υπότασης σχετίζονται με κακή έκβαση και αυξημένη θνησιμότητα, 50 με την ενδοδιαλυτική υπόταση να είναι παρούσα στο 10% περίπου των συνολικών συνεδριών (Kuipers et al, 2019). Τα δεδομένα από μια μικρή, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη διασταυρούμενη δοκιμή 15 συμμετεχόντων (Dungey et al., 2015), απέδειξαν ότι παρά την αύξηση της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια της ενδοδιαλυτικής ποδηλασίας, προκύπτει μια περίοδος ασυμπτωματικής υπόταση στην περίοδο μετά την άσκηση. Καθυσυχαστικά, αυτό δεν συσχετίστηκε με αλλαγές στους χυμικούς δείκτες καρδιακής νόσου ή συστηματικής φλεγμονής (συμπεριλαμβανομένης της hsTroponinI, IL-6 ή TNF-α). Η μείωση της αρτηριακής πίεσης που παρατηρήθηκε μετά από άσκηση σε αυτή τη δοκιμή πιθανώς αντανακλά μια φυσιολογική απόκριση στην άσκηση (Dungey et al., 2015).

Παραδοσιακά, πιστεύεται ότι η άσκηση θα πρέπει να αποφεύγεται στο δεύτερο μισό (τις τελευταίες 2 ώρες) της θεραπείας αιμοκάθαρσης, ιδιαίτερα σε άτομα που αφαιρούν μεγάλη ποσότητα υγρού. Ωστόσο, σε πρόσφατη πολυκεντρική τυχαιοποιημένη διασταυρούμενη δοκιμή που περιελάμβανε 84 συμμετέχοντες, δεν υπήρξε σημαντική διαφορά μεταξύ του ποσοστού ενδοδιαλυτικής υπότασης ανά 100 ώρες αιμοκάθαρσης όταν η άσκηση πραγματοποιήθηκε κατά το πρώτο μισό σε σύγκριση με το τελευταίο μισό της θεραπείας (Rossum et al, 2019). Αυτό υποστηρίζει και άλλη μικρότερη μελέτη διασταύρωσης (Jeong et al., 2018), που έδειξε ότι η ενδοδιαλυτική ποδηλασία δεν επιδεινώνει την αστάθεια κατά τη διάρκεια της θεραπείας αιμοκάθαρσης όταν διεξάγεται την πρώτη ή την τρίτη ώρα της

θεραπείας, ανεξάρτητα από την κατάσταση ενυδάτωσης των συμμετεχόντων. Η τρέχουσα βάση αποδεικτικών στοιχείων δείχνει ότι η ενδοδιαλυτή άσκηση είναι ασφαλής και δεν σχετίζεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο (Jeong et al., 2018)

3.3. Παράγοντες Κινδύνου και Καθημερινότητα

Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι το κάπνισμα είναι μία από τις κύριες αιτίες θνησιμότητας πολλές χώρες. Η δοκιμή παρέμβασης πολλαπλών παραγόντων κινδύνου (MRFIT) μπόρεσε να το τεκμηριώσει ότι το κάπνισμα συσχετίστηκε σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο ESKD (Kjelsberg, Cutler & Dolecek, 1997). Πολλαπλές μελέτες έκτοτε έδειξαν συσχετίσεις μεταξύ του καπνίσματος και της νεφρικής δυσλειτουργίας, με τη μελέτη PREVEND να υποδηλώνει ότι το κάπνισμα >20 τσιγάρα την ημέρα οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο για υψηλές συγκεντρώσεις λευκωματίνης στα ούρα (Evangelidis et al., 2019). Μελέτες στον γενικό πληθυσμό έχουν επίσης δείξει ότι όσοι έχουν ιστορικό καπνίσματος έχουν σημαντικό κίνδυνο για μικρολευκωματινουρία, υποδηλώνοντας μη αναστρέψιμη νεφρική βλάβη (Orth & Hallan, 2008). Παράλληλα με την επίδραση του καπνίσματος στη νεφρική λειτουργία, αυτή η εργασία δείχνει ότι οι γνωστοί κίνδυνοι από το κάπνισμα, όπως καρδιαγγειακή νοσηρότητα, είναι ταυτόχρονοι σε νεφροπαθείς, και ως εκ τούτου παρόμοιες συστάσεις θα πρέπει να γίνονται στον πληθυσμό ΧΝΝ που δεν υποβάλλεται σε αιμοκάθαρση όπως σε αυτούς που πάσχουν από καρκίνο και καταστάσεις καρδιαγγειακής νόσου (Orth & Hallan, 2008).

Η επίδραση της κατάχρησης αλκοόλ σε πληθυσμό που δεν υποβάλλεται σε αιμοκάθαρση είναι πιο δύσκολο να προσδιοριστεί. Η βάση αποδεικτικών στοιχείων φαίνεται να χωρίζει την κατανάλωση αλκοόλ σε δύο κατηγορίες, αυτούς που υποφέρουν υπερβολική πρόσληψη αλκοόλ και όσους καταναλώνουν ελαφρά έως μέτρια επίπεδα αλκοόλ. Πρόσφατες μελέτες προτείνουν ότι σε πληθυσμούς ΧΝΝ ως μία ομάδα ασθενών, περίπου το 20-36% των ασθενών καταναλώνει αλκοόλ σε ελαφριές ή μέτριες ποσότητες με περίπου 10% να εμφανίζει συμπεριφορές ταξινομημένες ως υπερβολική πρόσληψη αλκοόλ (Fan et al., 2019). Έρευνες προτείνουν ότι η πρόσληψη αλκοόλ σύμφωνα με τις συνιστώμενες οδηγίες για τον γενικό πληθυσμό δεν θα πρέπει να επιδεινώσει περαιτέρω την κατάστασή τους, αν και οι αποφάσεις θα πρέπει να παίρνονται ανά ασθενή, συσχετιζόμενες με άλλες συννοσηρότητες (π.χ. διαβήτη) που απαιτούν καλύτερες εκτιμήσεις (Fan et al., 2019).

Τα άτομα με καρδιαγγειακή νόσο κατά την έναρξη της αιμοκάθαρσης είναι πιο πιθανό να είναι πρόωγ καπνιστές. Μια μεγάλη μελέτη βάσης δεδομένων σε άτομα που υποβάλλονται σε

αιμοκάθαρση το έδειξε ότι το κάπνισμα σχετίζεται με καρδιαγγειακά νοσήματα και θνησιμότητα σε αυτόν τον πληθυσμό (Foley, Herzog & Collins, 2003). Αυτό υποδείχθηκε από τον υψηλότερη συχνότητα καρδιακής ανεπάρκειας, περιφερικής αγγειακής νόσου και θνησιμότητας στους καπνιστές σε σύγκριση με τους μη καπνιστές (Foley, Herzog & Collins, 2003). Αυτά τα ευρήματα καταδεικνύουν υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου και θνησιμότητας σε πληθυσμούς αιμοκάθαρσης, γεγονός που έχει επιβεβαιωθεί σε μεταγενέστερη μελέτη βάσης δεδομένων και συστηματική ανασκόπηση (Liebman et al., 2011).

Μια προηγούμενη συγχρονική μελέτη σε 163 άτομα με ESKD που υποβλήθηκαν σε αιμοκάθαρση διαπίστωσε ότι η υπερβολική πρόσληψη αλκοόλ ήταν παρούσα σε 45 (27%) των συμμετεχόντων και μπορεί να σχετίζεται με φτωχή διατροφή, υπέρταση και συνοδό ηπατική νόσο (Hegde et al., 2000). Επιπλέον, ορισμένα ψυχαγωγικά ναρκωτικά όπως η κοκαΐνη συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών επιπλοκών. Για αυτούς τους λόγους ψυχαγωγική χρήση ναρκωτικών πρέπει να αποφεύγεται στον πληθυσμό που υποβάλλεται σε αιμοκάθαρση (Lange & Hillis, 2011).

4. ΚΕΦΑΛΑΙΟ: Συμπεράσματα

Η αποτελεσματική διαχείριση της ΧΝΝ έχει ως σκοπό να οδηγεί τον ασθενή σε μεγαλύτερο χρονικό διάστημα επιβίωσης, μειωμένη νοσηρότητα και βελτιωμένη ποιότητα ζωής. Η διατροφή είναι μια καθημερινή πρόκληση καθώς και μια εκπαιδευτική ευκαιρία που συνδέεται με όλες τις άλλες πτυχές της αποτελεσματικότητας της θεραπείας της ΧΝΝ. Τα υγιεινά διατροφικά πρότυπα πρέπει να ακολουθούνται από ασθενείς με ΧΝΝ και οι κλινικοί γιατροί που διαχειρίζονται τέτοιους ασθενείς θα πρέπει να επιδιώκουν να κατανοήσουν τα εμπόδια της διατροφικής τήρησης που σχετίζονται με τον πολιτισμό, τη γεωγραφική περιοχή και τους πόρους των ασθενών. Φυτικές δίαιτες και δίαιτες πλούσιες σε φρούτα και λαχανικά που έχουν χαμηλή περιεκτικότητα σε όξινο φορτίο, εμφανίζουν ευεργετικά μεταβολικά αποτελέσματα στους ασθενείς με ΧΝΝ και φαίνεται να είναι ασφαλείς, αν και αυτά τα δεδομένα ήταν προέρχονται από μικρές μελέτες παρατήρησης.

Παρά την έλλειψη αποδεικτικών στοιχείων αποτελεσματικότητας από μεγάλες δοκιμές, η διατήρηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής παραμένει ακρογωνιαίος λίθος της διαχείρισης της ΧΝΝ, επειδή οι συμπεριφορές υγιεινού τρόπου ζωής είναι σε μεγάλο βαθμό τροποποιήσιμες και έχουν αποδειχθεί ότι βελτιώνουν την καρδιαγγειακή υγεία και τον έλεγχο της ΧΝΝ και πιστεύεται ότι επηρεάζουν έμμεσα ή άμεσα την εξέλιξη της ΧΝΝ. Είναι λογικό όλοι οι ενήλικες με ΧΝΝ να λαμβάνουν συμβουλές σχετικά με τα οφέλη ενός υγιεινού τρόπου ζωής, συμπεριλαμβανομένης της διατροφής, της σωματικής δραστηριότητας, της διακοπής του καπνίσματος, της διαχείρισης βάρους και της μετριοπάθειας της πρόσληψης αλκοόλ. Οι πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης μπορούν να παραπέμψουν ασθενείς με ΧΝΝ σε εκπαιδευμένους διαιτολόγους που ειδικεύονται σε σχέδια αλλαγής συμπεριφοράς που περιλαμβάνουν άσκηση, διατροφή και έλεγχο του άγχους διαχείρισης της νόσου. Οι οδηγίες διαχείρισης της ΧΝΝ συνιστούν μείωση βάρους για ενήλικες με ΧΝΝ και παχυσαρκία, αλλά ιδιαίτερη προσοχή στην πρόσληψη σημαντικών θρεπτικών στοιχείων. Θα πρέπει επίσης να υπάρχει πρόσβαση σε συμβουλευτικές υπηρεσίες, υπηρεσίες απεξάρτησης και αποκατάστασης σε περιπτώσεις που οι ασθενείς αντιμετωπίζουν προβλήματα εξάρτησης από κάπνισμα ή αλκοόλ.

Τα συμπεράσματα από την ανασκόπηση είναι ότι σε όλα τα στάδια της νόσου απαιτείται μείωση της πρόσληψης νατρίου, όπως άλλωστε και στον γενικό πληθυσμό. Στα στάδια 1 και 2 οι διατροφικοί περιορισμοί είναι εκείνοι που συνοδεύουν ένα υγιεινό πρότυπο ζωής, με πρόσληψη υγρών 2-3 λίτρα.

Στα στάδια 3 και 4 όμως, εκτός από τον περιορισμό του νατρίου, η διαίτα θα πρέπει να είναι πτωχή σε φώσφορο, ώστε να μην εμφανιστεί η οστική νόσος και οι επασβεστώσεις αγγείων. Το κάλιο επίσης περιορίζεται σημαντικά, καθώς υπάρχει κίνδυνος υπερκαλιαιμίας. Οι τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές συνιστούν ένα συντηρητικά χαμηλό εύρος 0,6–0,8 g/kg ανά ημέρα για διατροφική πρωτεΐνη σε άτομα με σημαντική λευκωματουρία (πάνω από 300 mg/g), για να διασφαλιστεί η ασφάλεια και η επαρκής διατροφική πρόσληψη.

Αναφέρθηκε ότι η ισχυρή συσχέτιση μεταξύ υπολευκωματιναιμίας και θνησιμότητας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση εξηγείται τουλάχιστον εν μέρει από τη φλεγμονή. Οι κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες του American Society for Parenteral and Enteral Nutrition's (ASPEN's) συμβούλευαν ότι η αλβουμίνη και η προλευκωματίνη δεν χρησιμοποιούνται μεμονωμένα για την αξιολόγηση της διατροφικής κατάστασης, επειδή είναι δείκτες φλεγμονώδους μεταβολισμού. Είναι λοιπόν αναγκαίο να εξετάζεται η πιθανότητα υποσιτισμού. Στο στάδιο της αιμοκάθαρσης, εκτός από πτωχή σε φώσφορο και κάλιο διαίτα, θα πρέπει να ακολουθούνται και οι οδηγίες περιορισμού υγρών.

Καθώς δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα, μελλοντικές δοκιμές θα πρέπει να συγκρίνουν τα οφέλη κόστους και την αποδοχή από τους συμμετέχοντες προγραμμάτων άσκησης που λαμβάνουν χώρα με ή χωρίς επίβλεψη. Απαιτείται RCT που να περιλαμβάνει τη συσχέτιση της ενδοδιαλυτικής άσκησης με ανεπιθύμητες ενέργειες ή οφέλη για να δοθούν και περισσότερες απαντήσεις σχετικά με την ασφάλεια της ενδοδιαλυτικής άσκησης.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Ahmadi, S.F., Zahmatkesh, G., Ahmadi, E.,...& Kalantar-Zadeh, K. (2015). Association of Body Mass Index with Clinical Outcomes in Non-Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiorenal Medicine*, 6(1), pp. 37-49.
- Akchurin, O.M., & Kaskel, F. (2015). Update on Inflammation in Chronic Kidney Disease. *Blood Purification*, 39(1-2), pp. 84-92.
- Alexopoulos, E., Stangou, M., Pantzaki, A., Kirmizis, D., & Memmos, D. . (2004). Treatment of severe IgA nephropathy with omega-3 fatty acids: the effect of a "very low dose" regimen. *Renal Failure*, 26(4), pp. 453-459.
- Alix, P.M., Guebre-Egziabher, F., & Soulage, C.O. . (2014). Leptin as an Uremic Toxin: Deleterious Role of Leptin in Chronic Kidney Disease. *Biochimie*, 105, pp. 12-21.
- Archer, E., & Blair, S.N. (2011). Physical Activity and the Prevention of Cardiovascular Disease: From Evolution to Epidemiology. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 53(6), pp. 387-396.
- Ashby, D., Borman, N., Burton, J, ...& Wilkie, M. (2019). Renal Association Clinical Practice Guideline on Haemodialysis. *BMC Nephrology*, 20, p. 379.
- Aycart, D.F., Acevedo, S., Eguiguren-Jimenez, L., & Andrade, J.M. . (2021). Influence of Plant and Animal Proteins on Inflammation Markers among Adults with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 13(5), p. 1660.
- Banerjee, T., Crews, DC., Wesson, D.E., Tilea, A.M., Saran, R., Ríos-Burrows. N., Williams, D.E., & Powe, N.R., Centers for Disease Control and Prevention Chronic Kidney Disease Surveillance Team. (2015). High Dietary Acid Load Predicts ESRD among Adults with CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*, 26(7), pp. 1693-1700.
- Banerjee, T., Liu, Y., & Crews, D.C. . (2016). Dietary Patterns and CKD Progression . *Blood Purification*, 41, pp. 117-122.
- Banerjee, T., Liu, Y., & Crews, D.C. (2016). Dietary Patterns and CKD Progression. *Blood Purification*, 41, pp. 117-122.
- Bello, A.K., Levin, A., Lunney, M., ...& Johnson, D.W. (2019). Status of care for end stage kidney disease in countries and regions worldwide: international cross sectional survey. *BMJ*, 367, p. 15873.
- Berthour, F., Mariat, C., & Mallard, N. (2013). Overweight/obesity revisited as a predictive risk factor in primary IgA nephropathy. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 28(Suppl-4), pp. iv160–iv166.
- Blayney, M.J., & Tentori, F. . (2009). Trends and consequences of mineral bone disorder in haemodialysis patients: lessons from The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Journal of Renal Care*, 35(Suppl1), pp. 7-13.
- Bohannon, R.W., & Crouch, R. (2017). Minimal clinically important difference for change in 6-minute walk test distance of adults with pathology: a systematic review. *Journal of evaluation in clinical practice*, pp. 377-381.
- Boivin, M.A., Battah, S.I., Dominic, E.A., ...& Raj, D.S.C. (2010). Activation of Caspase-3 in the Skeletal Muscle during Haemodialysis. *European Journal of Clinical Investigation*, 40(10), pp. 903-910.
- Bover, J., Arana, C., Ureña, P., ... Rodríguez, M. (2021). Hyporesponsiveness or resistance to the action of parathyroid hormone in chronic kidney disease. *Nefrologia*, 41(5), pp. 514-528.

- Bowe, B., Artimovich, E., Xie, Y., Yan, Y., Cai, M., & Al-Aly, Z. (2020). The global and national burden of chronic kidney disease attributable to ambient fine particulate matter air pollution: A modelling study. *British Medical Journal Global Health*, 5(3), p. e002063.
- Brymora, A., Flisiński, M., Johnson, R.J, Goszka, G., Stefańska, A., & Manitius, J. (2012). Low-fructose diet lowers blood pressure and inflammation in patients with chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 27(2), pp. 608-612.
- Buil-Cosiales, P., Zazpe, I., Toledo E., ... & Martínez-González, M.Á. (2014). Fiber intake and all-cause mortality in the Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED) study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 100(6), pp. 1498-1507.
- Carrero, J.J., & Stenvinkel, P. (2009). Persistent Inflammation as a Catalyst for Other Risk Factors in Chronic Kidney Disease: A Hypothesis Proposal. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 4(Suppl 1), pp. S49-55.
- Chan, M., Kelly, J, Batterham, M., & Tapsell, L. (2014). A high prevalence of abnormal nutrition parameters found in predialysis end-stage kidney disease: is it a result of uremia or poor eating habits? *Journal of Renal Nutrition*, 24(5), pp. 292-302.
- Chang, A., Grams, M.E., Ballew, S.H.....& Mirbolouk, M. (2019). Adiposity and risk of decline in glomerular filtration rate: Meta-analysis of individual participant data in a global consortium. *BMJ: British Medical Journal*, 364(8182).
- Chang, A.R., Grams, M., Ballew, S.H., ...& Woodward, M., CKD Prognosis Consortium (CKD-PC). (2019). Adiposity and risk of decline in glomerular filtration rate: meta-analysis of individual participant data in a global consortium. *BMJ*, 364.
- Chauveau, P., Comb,e C., Fouque, D., & Aparicio, M. (2013). Vegetarianism: advantages and drawbacks in patients with chronic kidney diseases. *Journal of Renal Nutrition*, 23(6), pp. 399-405.
- Chen, C., Zhang, J., Zhou, Z., Liu, J., Li, C., & Liu, C. (2021). Impact of serum albumin level and variability on short-term cardiovascular-related and all-cause mortality in patients on maintenance hemodialysis. *Medicine*, 100(43), p. e27666.
- Chen, X., Wei, G., Jalili, T.,& Beddhu, S. (2016). The Associations of Plant Protein Intake With All-Cause Mortality in CKD. *American Journal of Kidney Diseases*, 67(3), pp. 423-430.
- Chiavaroli, L., Mirrahimi, A., Sievenpiper, J.L., Jenkins, D.J., & Darling, P.B. (2015). Dietary fiber effects in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *European Journal of Clinical Nutrition*, 69(7), pp. 761-768.
- Cockwell, P., & Fisher, L-A. (2020). The global burden of chronic kidney disease. *Lancet*, 395(10225), pp. 662-664.
- Cohen, R.V., Pereira, T.V., & Aboud, C.M. (2020). Effect of Gastric Bypass vs Best Medical Treatment on Early-Stage Chronic Kidney Disease in Patients With Type 2 Diabetes and Obesity: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surgery*, 155(8), p. e200420.
- Crews, D.C., Kuczmarski, M.F., Grubbs, V.,...& Powe, N.R., for the Centers for Disease Control and Prevention Chronic Kidney Disease Surveillance Team. (2014). Effect of Food Insecurity on Chronic Kidney Disease in Lower Income Americans. *American Journal of Nephrology*, 39(1), pp. 27-35.
- Crews, D.C., Kuczmarski, M.F., Miller, E.R. 3rd, Zonderman, A.B., Evans, M.K., & Powe, N.R. (2015). Dietary Habits, Poverty, and Chronic Kidney Disease in an Urban Population. *Journal of Renal Nutrition*, 25(2).
- Cupisti, A., Kovesdy, C.P., D'Alessandro, C., & Kalantar-Zadeh, K. . (2018). Dietary Approach to Recurrent or Chronic Hyperkalaemia in Patients with Decreased Kidney Function. *Nuyrients*, 10(3), p. 261.

- Dungey, M., Bishop, N.C., Young, H.M., Burton, J.O, & Smith, A.C. (2015). The impact of exercising during haemodialysis on blood pressure, markers of cardiac injury and systemic inflammation-preliminary results of a pilot study. *Kidney and Blood Pressure Research*, 40(6), pp. 593-604.
- Estruch, R., Ros, E., Salas-Salvadó, J.,& Martínez-González, M.A., PREDIMED Study Investigators. (2018). Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *The New England Journal of Medicine*, 378(25), p. e34.
- Evangelidis, N., Craig, J., Bauman, A., Manera, K., Saglimbene, V., & Tong, A. . (2019). Lifestyle behaviour change for preventing the progression of chronic kidney disease: A systematic review. *BMJ Open*, 9(10).
- Evans, P.D., McIntyre, N.J., Fluck RJ, McIntyre C.W., & Taal, M.W. (2012). Anthropomorphic measurements that include central fat distribution are more closely related with key risk factors than BMI in CKD stage 3. *PLoS One*, 7(4), p. e34699.
- Fan, Z., Yun, J., Yu, S., Yang, Q., & Song, L. . (2019). Alcohol consumption can be a “double-Edged Sword” for chronic kidney disease patients. *Medical Science Monitor*, 25, pp. 7059-7072.
- Ferrè, S., Baldoli, E., Leidi, M., & Maier, J.A. (2010). Magnesium deficiency promotes a pro-atherogenic phenotype in cultured human endothelial cells via activation of NFkB. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)*, 1802(11), pp. 952-958.
- Foley, R.N., Herzog, C.A, & Collins, A.J. (2003). Smoking and cardiovascular outcomes in dialysis patients: the United States Renal Data System Wave 2 study. *Kidney International*, 63(4), pp. 1462-1467.
- Foreman, K.J., Marquez, N., Dolgert, A,...& Murray, C.J.L. (2018). Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. *Lancet*, 392(10159), pp. 2052-2090.
- Foster, M.C., Hwang, S.J., Massaro, J.M., Jacques, P.F., Fox, C.S., & Chu, A.Y. (2016). Lifestyle factors and indices of kidney function in the Framingham Heart Study. *American Journal of Nephrology*, 41(4-5), pp. 267-274.
- Fouque, D., Chen, J., Chen, W., ...& Chauveau, P. (2016). Adherence to Ketoacids/Essential Amino Acids-Supplemented Low Protein Diets and New Indications for Patients with Chronic Kidney Disease. *BMC Nephrology*, 17, p. 63.
- Gansevoort, R.T., Correa-Rotter, R., Hemmelgarn, B.R.,...& Wen, C.P. (2013). Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet*, 382(9889), pp. 339-352.
- Garber, C.E., Blissmer, B., Deschenes, M.R., Franklin, B.A., Lamonte, M.J., Lee, I.M., Nieman, D.C., & Swain, D.P.; American College of Sports Medicine. (2011). American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, pp. 1334-1336.
- Garneata, L., Stancu, A., Dragomir, D., Stefan, G., & Mircescu, G. . (2016). Ketoanalogue-Supplemented Vegetarian Very Low-Protein Diet and CKD Progression. *Journal of the American Society of Nephrology, JASN*, 27(7), pp. 2164-2176.
- Garofalo, C., Borrelli, S., Provenzano, M.,.....& Conte, G. (2018). Dietary Salt Restriction in Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Nutrients*, 10(6), p. 732.
- Goraya, N., Simoni, J., Jo, C., & Wesson D.E. (2012). Dietary acid reduction with fruits and vegetables or bicarbonate attenuates kidney injury in patients with a moderately reduced glomerular filtration rate due to hypertensive nephropathy. *Kidney International*, 81(1), pp. 86-93.

- Goraya, N., Simoni, J., Jo, C.H., & Wesson, D.E. (2013). A comparison of treating metabolic acidosis in CKD stage 4 hypertensive kidney disease with fruits and vegetables or sodium bicarbonate. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 8(3), pp. 371-381.
- Graham-Brown, M.P.M., March, D.S., Young, R.,...& Burton, J.O. (2021). A randomized controlled trial to investigate the effects of intra-dialytic cycling on left ventricular mass. *Kidney International*, 99(6), pp. 1478-1486.
- Greenwood, S.A., Lindup, H., Taylor, K., Koufaki, P., Rush, R., Macdougall, I.C., Mercer, T.H. (2012). Evaluation of a pragmatic exercise rehabilitation programme in chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 27(suppl 3), pp. iii126-iii34.
- Guligowska, A., Corsonello, A., Pigłowska, M.,...& Kostka, T., SCOPE investigators. (2010). Association between kidney function, nutritional status and anthropometric measures in older people : The Screening for CKD among Older People across Europe (SCOPE) study. *BMC Geriatrics*, 20(Suppl 1), p. 366.
- Gupta, J., Mitra, N., Kanetsky, P.A.,... & Raj, D.S., CRIC Study Investigators. (2012). Association between Albuminuria, Kidney Function, and Inflammatory Biomarker Profile in CKD in CRIC. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 7(12), pp. 1938-1946.
- Gutiérrez, O.M. (2013). Sodium- and Phosphorus-Based Food Additives: Persistent but Surmountable Hurdles in the Management of Nutrition in Chronic Kidney Disease. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 20(2), pp. 150-156.
- Gutiérrez, O.M., Muntner, P., Rizk, D.V., McClellan, W.M., Warnock, D.G., Newby, P.K., & Judd, S.E. (2014). Dietary patterns and risk of death and progression to ESRD in individuals with CKD: a cohort study. *American Journal of Kidney Disease*, 64(2), pp. 204-213.
- Hanna, R.M., Ghobry, L., Wassef, O., Rhee, C.M., & Kalantar-Zadeh, K. (2020). A Practical Approach to Nutrition, Protein-Energy Wasting, Sarcopenia, and Cachexia in Patients with Chronic Kidney Disease. *Blood Purification*, 49(1-2), pp. 202-211.
- Hegde, A., Veis, J.H., Seidman, A., Khan, S., & Moore, Jr J. (2000). High prevalence of alcoholism in dialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases*, 35(6), pp. 1039-1043.
- Herrington, W.G., Smith, M., Bankhead, C.,... & Woodward, M. (2017). Body-mass index and risk of advanced chronic kidney disease: Prospective analyses from a primary care cohort of 1.4 million adults in England. *PLoS One*, 12(3), p. e0173515.
- Herselman, M., Esau, N., Kruger, J.M., Labadarios, D., & Moosa, M.R. (2010). Relationship between serum protein and mortality in adults on long-term hemodialysis: exhaustive review and meta-analysis. *Nutrition*, 26(1), pp. 10-32.
- Hou, Y.-C., Lu, C.-L., & Lu, K.-C. (2018). Mineral Bone Disorders in Chronic Kidney Disease. *Nephrology*, 23(Suppl 4), pp. 88-94.
- Hsiung, J.T., Kleine, C.E., Naderi, N., ...& Steja, E. (2019). Association of Pre-End-Stage Renal Disease Serum Albumin With Post-End-Stage Renal Disease Outcomes Among Patients Transitioning to Dialysis. *Journal of Renal Nutrition*, 29(4), pp. 310-321.
- Hu, Y., Cao, Q., Wang, H., Yang, Y., Xiong, Y, Li, X., & Zhou, Q. (2021). Prognostic nutritional index predicts acute kidney injury and mortality of patients in the coronary care unit. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 21(2), p. 123.
- Hu, Y., Shen, J., Liu, R., Feng, Z., Zhang, C., Ling, L., & Chen, L. (2018). Prognostic value of pretreatment prognostic nutritional index in non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *The International Journal of Biological Markers*, 33(4), pp. 372-378.
- Hunsicker, L.G., Adler, S., Caggiula, A., England, B.K., Greene, T., Kusek, J.W., Rogers, N.L., & Teschan, P.E. (1997). Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney International*, 51(6), pp. 1908-1919.

- Hyun, Y.Y., Lee, K.B., Han, S.H.,....& Ahn, C. (2017). Nutritional Status in Adults with Predialysis Chronic Kidney Disease: KNOW-CKD Study. *Journal of Korean Medical Science*, 32(2), pp. 257-263.
- Ikizler TA, Cano NJ, Franch H., ...& Wanner, C., & International Society of Renal Nutrition and Metabolism. (2013). Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients: a consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Kidney International*, 84(6), pp. 1096-1107.
- Ikizler, T.A., Burrowes, J.D., Byham-Gray, L.D.,....& Cuppari, L. (2020). KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. *American Journal of Kidney Diseases*, 76(3 Suppl 1), pp. S1-S107.
- Jadeja, Y.P., & Kher, V. . (2012). Protein energy wasting in chronic kidney disease: An update with focus on nutritional interventions to improve outcomes. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 16(2) , pp. 246-251.
- Jean, G., Souberbielle, J.C., & Chazot, C. (2017). Vitamin D in Chronic Kidney Disease and Dialysis Patients. *Nutrients*, 9(4), p. 328.
- Jeong, J.H., Biruete, A, Fernhall, B. & Wilund, K.R. (2018). Effects of acute intradialytic exercise on cardiovascular responses in hemodialysis patients. *Hemodialysis International*, 22(4), pp. 524-533.
- Joshi, S., McMacken, M., & Kalantar-Zadeh, K. (2021). Plant-Based Diets for Kidney Disease: A Guide for Clinicians. *American Journal of Kidney Diseases*, 77(2), pp. 287-296.
- Joshi, S., Singh, S., & Singh, A. (2020). Evaluation of Nutritional Status of Chronic Kidney Disease Patients Undergoing Hemodialysis. *Med Phoenix*, 5(1), pp. 19-25.
- Kalantar-Zadeh, K., & Fouque, D. (2017). Nutritional Management of Chronic Kidney Disease. *The New England Journal of Medicine*, 377, pp. 1765-1776.
- Kalantar-Zadeh, K., & Moore, L.W. (2019). Does Kidney Longevity Mean Healthy Vegan Food and Less Meat or Is Any Low-Protein Diet Good Enough? *Journal of Renal Nutrition*, 29(2), pp. 79-81.
- Kalantar-Zadeh, K., Joshi, .S, Schlueter, R.,....& Kovesdy, C.P. (2020). Plant-Dominant Low-Protein Diet for Conservative Management of Chronic Kidney Disease. *Nutrients*, 12(7), p. 1931.
- Kalantar-Zadeh, K., Kovesdy C.P., Streja E.,....& Jacobsen, S.S. (2017). Transition of care from pre-dialysis prelude to renal replacement therapy: the blueprints of emerging research in advanced chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 32(suppl_2), pp. ii91-ii98.
- Kalantar-Zadeh, K., Wightman, A., & Liao, S. . (2020). Ensuring Choice for People with Kidney Failure - Dialysis, Supportive Care, and Hope. *The New England Journal of Medicine*, 383(2), pp. 99-101.
- Kanda, E., Ai, M., Kuriyama, R., Yoshida, M., & Shiigai, T. (2014). Dietary acid intake and kidney disease progression in the elderly. *Journal of the American Society of Nephrology*, 39(2), pp. 145-152.
- Kandula, P., Dobre, M., Schold, J.D., Schreiber, M.J., Mehrotra, R., & Navaneethan, S.D. (2011). Vitamin D Supplementation in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies and Randomized Controlled Trials. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 6(1), pp. 50-62.
- Karaboyas, A., Morgenstern, H., Li, Y., ... & Robinson, B.M. (2020). Estimating the Fraction of First-Year Hemodialysis Deaths Attributable to Potentially Modifiable Risk Factors: Results from the DOPPS. *Clinical Epidemiology*, 12, pp. 51-60.
- Karalius, V.P., & Shoham, D.A. (2013). Dietary sugar and artificial sweetener intake and chronic kidney disease: a review. *Advances in Chronic Kidney Disease*, pp. 157-164.

- Kasiske, B.L., Lakatua, J.D., Ma, J.Z., & Louis, T.A. (1998). A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *American Journal of Kidney Disease*, 31(6), pp. 954-961.
- KDIGO. (2012). *KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*. KDIGO. https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf.
- KDOQI (National Kidney Foundation). (2000). Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *American Journal of Kidney Diseases*, 35(6Suppl 2), pp. S1–S140.
- Kelly, J.T., Palmer, S.C., Wai, S.N., Ruospo, M., Carrero, J.J., Campbell, K.L., & Strippoli, G.F. (2017). Healthy Dietary Patterns and Risk of Mortality and ESRD in CKD: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 12(2), pp. 272-279.
- Ketteler, M., Block, G.A., Evenepoel, P.,& Leonard, M.B. (2017). Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney International*, 92(1), pp. 26-36.
- Khatri, M., Moon, Y.P., Scarmeas, N.,Elkind, M.S.V. (2014). The association between a Mediterranean-style diet and kidney function in the Northern Manhattan Study cohort. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 9(11), pp. 1868-1875.
- Kim, S.M., Choi, H.J., Lee, J.P., Kim, D.K., Oh, Y.K., Kim, Y.S., & Lim, C.S. (2014). Prevalence of Vitamin D Deficiency and Effects of Supplementation with Cholecalciferol in Patients with Chronic Kidney Disease. *Journal of Renal Nutrition*, 24, pp. 20-25.
- Kjelsberg, M.O., Cutler, J.A., & Dolecek, T.A. (1997). Brief description of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 65(1 Suppl), pp. 191S-195S.
- Koh, K.P., Fassett, R.G., Sharman, J.E., Coombes, J.S., & Williams, A.D. (2010). Effect of intradialytic versus home-based aerobic exercise training on physical function and vascular parameters in hemodialysis patients: a randomized pilot study. *American Journal of Kidney Diseases*, 55(1), pp. 88-99.
- Koimtzis, G., Stefanopoulos, L., Brooker, V.,...& Paravramidis, T.S. (2022). The Role of Vitamin D in Kidney Transplantation Outcomes: A Systematic Review. *Life*, 12(10), p. 1664.
- Komenda, P., Ferguson, T.W., Macdonald, K., Rigatto, C., Koolage, C., Sood, M.M., & Tangri, N. (2014). Cost-effectiveness of primary screening for CKD: a systematic review. *American Journal of Kidney Diseases*, 63(5), pp. 789-797.
- Kovesdy, C.P., Furth, S.L., Zoccali, C., & World Kidney Day Steering Committee. (2017). Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic. *Journal of Nephrology*, 30(1).
- Kovesdy, C.P., Kopple, J.D., & Kalantar-Zadeh, K. (2013). Management of protein-energy wasting in non-dialysis-dependent chronic kidney disease: reconciling low protein intake with nutritional therapy. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 97(6), pp. 1163-1177.
- Krishnamurthy, V.M., Wei, G., Baird, B.C.,...& Beddhu, S. (2012). High dietary fiber intake is associated with decreased inflammation and all-cause mortality in patients with chronic kidney disease. *Kidney International*, 81(3), pp. 300-306.
- Ku, E., Lee, B.J., Wei J, & Weir, M.R. (2019). Hypertension in CKD: Core Curriculum 2019. *American Journal of Kidney Diseases*, 74(1), pp. 120-131.
- Kuipers, J., Verboom, L.M., Ipema, K.J.R., Paans, W., Krijnen, W.P, Gaillard, C.A.J.M., Westerhuis, R., Franssen, CFM. (2019). The Prevalence of Intradialytic Hypotension in Patients on Conventional Hemodialysis: A Systematic Review with Meta-Analysis. *American Journal of Nephrology*, 49(6), pp. 497-506.

- Kurella Tamura, M., Desai, M., Kapphahn, K.I., Thomas, I.C., Asch, S.M., & Chertow, G.M. (2018). Dialysis versus Medical Management at Different Ages and Levels of Kidney Function in Veterans with Advanced CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*, 29(8), pp. 2169-2177.
- Lange, R.A., & Hillis, L.D. (2011). Cardiovascular complications of cocaine use. *New England Journal of Medicine*, pp. 351-358.
- Levey, A.S., Adler, S., Caggiula, A.W., ...& Teschan, P.E. (1996). Effects of dietary protein restriction on the progression of advanced renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *American Journal of Kidney Diseases*, 27(5), pp. 652-663.
- Levey, A.S., Greene, T., Beck, G.J., Caggiula, A.W., Kusek, J.W., Hunsicker, L.G., & Klahr, S. (1999). Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: what have all of the results of the MDRD study shown? Modification of Diet in Renal Disease Study group. *Journal of the American Society of Nephrology*, 10(11), pp. 2426-2439.
- Lew, Q.J., Jafar, T.H., Koh, H.W., Jin, A., Chow, K.Y., Yuan, J.M., & Koh, W.P. . (2017). Red Meat Intake and Risk of ESRD. *Journal of the American Society of Nephrology*, 28(1), pp. 304-312.
- Li, P.K., Garcia-Garcia, G., Lui, S.F., ...& Kalantar-Zadeh, K. (2020). Kidney health for everyone everywhere - from prevention to detection and equitable access to care. *Clinical Nephrology*, 93(3), pp. 111-122.
- Liebman, S.E., Lamontagne, S.P., Huang, L-S., Messing, S, & Bushinsky, DA. (2011). Smoking in dialysis patients: a systematic review and meta-analysis of mortality and cardiovascular morbidity. *American Journal of Kidney Diseases*, 58(2), pp. 257-265.
- Lin, J., & Curhan, G.C. (2011). Associations of sugar and artificially sweetened soda with albuminuria and kidney function decline in women. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 6(1), pp. 160-166.
- Lin, J., Fung, T.T., Hu, F.B., & Curhan, G.C. . (2011). Association of dietary patterns with albuminuria and kidney function decline in older white women: a subgroup analysis from the Nurses' Health Study. *American Journal of Kidney Diseases*, 57(2), pp. 245-254.
- Lin, J., Judd, S., Le, A.,& McClellan, W. (2010). Associations of dietary fat with albuminuria and kidney dysfunction. *American Journal of Clinical Nutrition*, 92(4), pp. 897-904.
- Lips, P., Goldsmith, D., & de Jongh, R. (2017). Vitamin D and Osteoporosis in Chronic Kidney Disease. *Journal of Nephrology*, 30(5), pp. 671-675.
- Losappio, V.; Infante, B.; Leo, S., Troise, D., Calvaruso, M., Vitale, P., Renzi, S., Stallone, G., & Castellano, G. . (2021). Nutrition-Based Management of Inflammaging in CKD and Renal Replacement Therapies. *Nutrients*, 13(1), p. 267.
- Lu, J.L., Kalantar-Zadeh, K., Ma, J.Z, Quarles, L.D., & Kovesdy, C.P. (2014). Association of body mass index with outcomes in patients with CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*, 25(9), pp. 2088-2096.
- Ludwig, D.S., Hu, F.B., Tappy, L, & Brand-Miller, J. (2018). Dietary carbohydrates: role of quality and quantity in chronic disease. *BMJ*, 361, p. k2340.
- MacKinnon, H.J., Wilkinson, T.J., Clarke, A.L, ...& Smith, A.C. (2018). The association of physical function and physical activity with all-cause mortality and adverse clinical outcomes in nondialysis chronic kidney disease: a systematic review. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 9(11), pp. 209-226.
- Mafra, D., Borges, N.A., Lindholm, B., Shiels, P.G., Evenepoel, P, & Stenvinkel, P. (2021). Food as medicine: targeting the uraemic phenotype in chronic kidney disease. *Nature Reviews. Nephrology*, 17(3), pp. 153-171.

- Manfredini, F., Mallamaci, F., D'Arrigo, G.,....& Zoccali, C. (2017). Exercise in Patients on Dialysis: A Multicenter, Randomized Clinical Trial. *Journal of the American Society of Nephrology*, 28(4), pp. 1259-1268.
- McLaren, L., Sumar, N., Barberio, A.M., Trieu, K., Lorenzetti, D.L., Tarasuk, V., Webster, J., & Campbell, N.R. (2016). Population-level interventions in government jurisdictions for dietary sodium reduction. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 9(9), CD010166.
- Meyer, T.W., Anderson, S., & Brenner, B.M. . (1983). Dietary protein intake and progressive glomerular sclerosis: the role of capillary hypertension and hyperperfusion in the progression of renal disease. *Annals of Internal Medicine*, 98(5 Pt 2), pp. 832-838.
- Mihai, S., Codrici, E., Popescu, I.D.,& Tanase, C. (2018). Inflammation-Related Mechanisms in Chronic Kidney Disease Prediction, Progression, and Outcome. *Journal of Immunology Research*, 2018.
- Monteiro, C.A., Moubarac, J.C., Cannon, G., Ng, S.W., & Popkin, B. (2013). Ultra-processed products are becoming dominant in the global food system. *Obesity Reviews*, 14 (Suppl 2), pp. 21-28.
- Moore, L.W., Byham-Gray, L.D., Parrott, S.J., & Gaber, O.A. (2013). The mean dietary protein intake at different stages of chronic kidney disease is higher than current guidelines. *Kidney International*, 83(4), pp. 724-732.
- Moranne, O., Froissart, M., Rossert, J., ...& Fouqueray, B., & NephroTest Study Group. (2009). Timing of onset of CKD-related metabolic complications. *Journal of the American Society of Nephrology*, 20(1), pp. 164-171.
- Naber, T. & Purohit, S. (2021). Chronic Kidney Disease: Role of Diet for a Reduction in the Severity of the Disease. *Nutrients*, 13(9), p. 3277.
- Nakamura, K., Sasaki, T., Yamamoto, S., Hayashi, H., Ako, S., & Tanaka, Y. (2020). Effects of exercise on kidney and physical function in patients with non-dialysis chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 10(1), p. 18195.
- Noori, N., Kalantar-Zadeh, K., Kovesdy, C.P., Bross, R., Benner, D., & Kopple, J.D. . (2010). Association of Dietary Phosphorus Intake and Phosphorus to Protein Ratio with Mortality in Hemodialysis Patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 5(4), pp. 683-692.
- Oba, R., Kanzaki, G., Sasaki, T., ...& Yokoo, N. (2020). Dietary Protein Intake and Single-Nephron Glomerular Filtration Rate. *Nutrients*, 12(9), p. 2450.
- O'Connor, N.R., & Kumar, P. (2012). Conservative management of end-stage renal disease without dialysis: a systematic review. *Journal of Palliative Medicine*, 15(2), pp. 228-235.
- Orth, S.R., & Hallan, S.I. (2008). Smoking: A risk factor for progression of chronic kidney disease and for cardiovascular morbidity and mortality in renal patients - Absence of evidence or evidence of absence? *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 3(1), pp. 226-236.
- Osuna-Padilla, I.A., Leal-Escobar, G., Garza-García, C.A., & Rodríguez-Castellanos, F.E. (2019). Dietary acid load: Mechanisms and evidence of its health repercussions. *Nefrología*, 39(4), pp. 343-354.
- Palmer, B.F., & Clegg, D.J. (2016). Physiology and pathophysiology of potassium homeostasis. *Advances in Physiology Education*, 40(4), pp. 480-490.
- Patel, S.S., Molnar, M.Z., Tayek, J.A., ...& Kalantar-Zadeh, K. (2013). Serum creatinine as a marker of muscle mass in chronic kidney disease: results of a cross-sectional study and review of literature. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 4(1), pp. 19-29.
- Pearce, N., & Caplin, B. (2019). Let's take the heat out of the CKDu debate: more evidence is needed. *Occupational and Environmental Medicine*, 76(6), pp. 357-359.

- Pedrini, M.T, Levey, A.S., Lau, J., & Wang, P.H. (1996). The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, 124, pp. 627-632.
- Peng, S, He, J., Huang, J., ...& Wu, Y. (2019). Self-management interventions for chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrology*, 20(1), p. 142.
- Pereira, R.A., Ramos, C.I., Teixeira, R.R., Muniz, G.A.S., Claudino, G., & Cuppari, L. . (2020). Diet in Chronic Kidney Disease: an integrated approach to nutritional therapy. *Revista da Associacao Medica Brasileira*, 66(Supl 1), pp. s59-s67.
- Peterson, J.C., Adler, S., Burkart, J.M., ...& Seifter, J.L. (1995). Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Annals of Internal Medicine*, 123(10), pp. 754-762.
- Popolo, A., Autore, G., Pinto, A., & Marzocco, S. (2013). Oxidative stress in patients with cardiovascular disease and chronic renal failure. *Free Radical Research*, 47(5), pp. 346-356.
- Pupim, L.B., Caglar, K., Hakim, R.M., Shyr, Y., & Ikizler, T.A. (2004). Uremic malnutrition is a predictor of death independent of inflammatory status. *Kidney International*, 66(5), pp. 2054-2060.
- Remer, T. (2000). Influence of diet on acid-base balance. *Seminars in Dialysis*, 13(4), pp. 221-226.
- Rhee, C.M., Ahmadi, S.F., Kovesdy, C.P., & Kalantar-Zadeh, K. (2018). Low-protein diet for conservative management of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 9(2), pp. 235-245.
- Rhee, C.M., Nguyen, D.V., Nyamathi, A., & Kalantar-Zadeh, K. . (2020). Conservative vs. preservative management of chronic kidney disease: similarities and distinctions. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 29(1), pp. 92-102.
- Robinson-Cohen, C., Littman, A.J., Duncan, G.E. ...& Kestenbaum, B.R. . (2014). Physical activity and change in estimated GFR among persons with CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*, 25(2), pp. 399-406.
- Rosler, A., Lehmann, F., Krause, T.; Wirth, R., & von Renteln-Kruse, W. . (2010). Nutritional and hydration status in elderly subjects: clinical rating versus bioimpedance analysis. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 50(3), pp. e81-85.
- Rossum, K .T.S, Riehl-Tonn, V., Brar, R., Leon-Mantilla, S., McRae, J, & Bohm, C. (2019). Timing of intradialytic exercise and its impact on intradialytic hypotension: a randomised crossover study. *American Society of Nephrology Kidney Week 2019*. Washington DC.
- Ruperto, M., Barril, G., & Sánchez-Muniz, F.J. (2017). Usefulness of the conicity index together with the conjoint use of adipocytokines and nutritional-inflammatory markers in hemodialysis patients. *Journal of Physiology and Biochemistry*, 73(1), pp. 67-75.
- Rymarz, A., Bartoszewicz, Z., Szamotulska, K., & Niemczyk, S. . (2016). The Associations Between Body Cell Mass and Nutritional and Inflammatory Markers in Patients With Chronic Kidney Disease and in Subjects Without Kidney Disease. *Journal of Renal Nutrition*, 26(2), pp. 87-92.
- Sá Martins, V., Adragão, T., Aguiar, L., ...& Macário, F. (2022). Prognostic Value of the Malnutrition-Inflammation Score in Hospitalization and Mortality on Long-Term Hemodialysis. *Journal of Renal Nutrition*, 32(5), pp. 569-577.
- Sanches, F.M., Avesani, C.M., Kamimura, M.A., Lemos, M.M., Axelsson, J., Vasselai, P., Draibe, S.A., & Cuppari, L. . (2008). Waist circumference and visceral fat in CKD: a cross-sectional study. *American Journal of Kidney Diseases*, 52(1).
- Schrauben, S.J., Apple, B.J., & Chang, A.R. (2022). Modifiable Lifestyle Behaviors and CKD Progression: A Narrative Review. *Kidney* 360, 3(4), pp. 752-778.

- Scialla, J.J., & Anderson, C.A.M. . (2013). Dietary acid load: A novel nutritional target in chronic kidney disease? *Advances in Chronic Kidney Disease*, 20(2), pp. 141-149.
- Scialla, J.J., Appel, L.J., Astor, B.C., Miller, E.R. 3rd, Beddhu, S., Woodward, M., Parekh, R.S., & Anderson, C.A. (2012). Net endogenous acid production is associated with a faster decline in GFR in African Americans. *Kidney International*, 82(1), pp. 106-112.
- Scialla, J.J., Appel, L.J., Wolf, M.,& Anderson, C.A.M. , Chronic Renal Insufficiency Cohort-CRIC Study Group. (2012). Plant protein intake is associated with fibroblast growth factor 23 and serum bicarbonate levels in patients with chronic kidney disease: the Chronic Renal Insufficiency Cohort study. *Journal of Renal Nutrition*, 22(4), pp. 379-388.
- Scirica, B.M., Bohula, E.A., Dwyer, J.P.,....& Wiviott, S.D., CAMELLIA-TIMI 61 Steering Committee and Investigators. (2019). Lorcaserin and Renal Outcomes in Obese and Overweight Patients in the CAMELLIA-TIMI 61 Trial. *Circulation*, 139(3), pp. 366-375.
- Sezer, S., Karakan, S., & Acar, N.Ö. (2012). Association of conicity index and renal progression in pre-dialysis chronic kidney disease. *Renal Failure*, 34(2), pp. 165-170.
- Sheetz, K.H., Woodside, K.J., Shahinian, V.B., Dimick, J.B., Montgomery, J.R, & Waits, S.A. (2019). Trends in Bariatric Surgery Procedures among Patients with ESKD in the United States. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 14(8), pp. 1193-199.
- Sheng, K., Zhang, P., Chen ,L., Cheng, J., Wu, C., & Chen, J. (2014). Intradialytic exercise in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Nephrology*, 40(5), pp. 478-490.
- Sofi, F., Cesari, F., Abbate, R., Gensini, G.F., & Casini, A. (2008). Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ*, 337, p. a1344.
- Sohrabi, Z., Eftekhari, M.H., Eskandari, M.H., Rezaeianzadeh, A., & Sagheb, M.M. . (2015). Malnutrition-inflammation score and quality of life in hemodialysis patients: is there any correlation? *Nephro-urology Monthly*, 7(3), p. e27445.
- Song, M-K. (2016). Quality of Life of Patients with Advanced Chronic Kidney Disease Receiving Conservative Care without Dialysis. *Seminars in Dialysis*, 29(2), pp. 165-169.
- Starr, M.C., Wightman, A., Munshi, R., Li, A., & Hingorani, S. (2019). Association of Food Insecurity and Acute Health Care Utilization in Children With End-stage Kidney Disease. *JAMA Pediatrics*, 173(11), pp. 1097-1099.
- Steiber, A., Leon, J.B., Secker, D., McCarthy, M., McCann, L., Serra, M., Sehgal, A.R., & Kalantar-Zadeh, K. . (2007). Multicenter study of the validity and reliability of subjective global assessment in the hemodialysis population. *Journal of Renal Nutrition*, 17(5), pp. 336-342.
- Stengel, B., Tarver-Carr, M.E., Powe, N.R., Eberhardt M.S., & Brancati, F.L. (2003). Lifestyle factors, obesity and the risk of chronic kidney disease. *Epidemiology*, 14(4), pp. 479-487.
- Stevens, P.E., & Levin, A. (2013). Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Annals of Internal Medicine*, 158(11), pp. 825-830.
- Teehan, B.P., Schleifer, C.R., Brown, J.M., Sigler, M.H., & Raimondo, J. (1990). Urea kinetic analysis and clinical outcome on CAPD. A five year longitudinal study. *Advances in Peritoneal Dialysis*, 6, pp. 181-185.
- Tentori, F., Elder, S.J., Thumma, J.,....& Robinson, B.M. . (2010). Physical exercise among participants in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): correlates and associated outcomes. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 25(9), pp. 3050-3062.
- Tin, A, Grams, M.E., Maruthur, N.M.,& Kao, W.H.L. (2015). Results from the Atherosclerosis Risk in Communities study suggest that low serum magnesium is associated with incident kidney disease. *Kidney International*, 87(4), pp. 820-827.

- Tonneijck, L., Muskiet, M.H., Smits, M.M., van Bommel E.J., Heerspink, H.J., van Raalte, D.H., & Joles, J.A. . (2017). Glomerular Hyperfiltration in Diabetes: Mechanisms, Clinical Significance, and Treatment. *Journal of the American Society of Nephrology*, 28(4), pp. 1023-1039.
- Tyson, C.C., Svetkey, L.P., Lin, P.H., Granados, I., Kennedy, D., Dunbar, K.T., Redd, C., Bennett, G, Boulware, L.E., Fish, L.J. (2022). Self-Perceived Barriers and Facilitators to Dietary Approaches to Stop Hypertension Diet Adherence Among Black Americans With Chronic Kidney Disease: A Qualitative Study. *Journal of Renal Nutrition*, S1051-2276(22).
- Van Laecke, S., Nagler, E.V., Verbeke, F., Van Biesen, W., & Vanholder, R. (2013). Hypomagnesemia and the risk of death and GFR decline in chronic kidney disease. *The American Journal of Medicine*, 126(9), pp. 825-831.
- Verberne, W.R., Geers, A.B., Jellema, W.T., Vincent, H.H., van Delden, J.J., & Bos, W.J. . (2016). Comparative Survival among Older Adults with Advanced Kidney Disease Managed Conservatively Versus with Dialysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 11(4), pp. 633-640.
- Villanego, F., Naranjo, J., Vigara, L.A., Cazorla, J.M., Montero, M.E., García, T., Torrado, J., & Mazuecos, A. . (2020). Impact of physical exercise in patients with chronic kidney disease: Sistematic review and meta-analysis. *Nefrologia*, 40(3), pp. 237-252.
- Viramontes-Hörner, D., & Taal, M.W. (2020). Nutritional status assessment: a neglected biomarker in persons with end-stage kidney disease. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 29(6), pp. 547-554.
- Vivante, A., Golan, E., Tzur, D., Leiba, A., Tirosh, A., Skorecki, K., & Calderon-Margalit, R. . (2012). Body Mass Index in 1.2 Million Adolescents and Risk for End-Stage Renal Disease. *JAMA*, 172(21), pp. 1644-1650.
- Wai, S.N., Kelly, J.T., Johnson, D.W., & Campbell, K.L. (2017). Dietary Patterns and Clinical Outcomes in Chronic Kidney Disease: The CKD.QLD Nutrition Study. *Journal of Renal Nutrition*, 27(3), pp. 175-182.
- Wang, W., Pan, Y., Tang, X.,& Ding, F. (2017). Serum prealbumin and its changes over time are associated with mortality in acute kidney injury. *Scientific Reports*, 7, p. 41493.
- Wang, X., Ouyang, Y., Liu, J., Zhu, M., Zhao, G., Bao, W., & Hu, F.B. (2014). Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ*, 349, p. g4490.
- Webster, A.C., Nagler, E.V., Morton, R.L., & Masson, P. (2017). Chronic kidney disease. *Lancet*, 389(10075), pp. 1238-1252.
- Westland, G.J., Grootendorst, D.C., Halbesma, N., Dekker, F.W., & Verburgh, C.A. (2015). The nutritional status of patients starting specialized predialysis care. *Journal of Renal Nutrition*, 25(3), pp. 265-270.
- White, J.V., Guenter, P., Jensen, G., Malone, A., & Schofield, M. . (2012). Consensus statement: Academy of Nutrition and Dietetics and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition). *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition (JPEN)*, 36(3), pp. 275-283.
- Willett, W., Rockström, J., Loken, B.,.....& Murray, C.J. (2019). Food in the Anthropocene: the EAT-Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems. *Lancet*, 393(10170), pp. 447-492.
- Windahl, K., Faxén Irving ,G., Almquist, T.,& Evans, M. (2018). Prevalence and Risk of Protein-Energy Wasting Assessed by Subjective Global Assessment in Older Adults With Advanced Chronic Kidney Disease: Results From the EQUAL Study. *Journal of Renal Nutrition*, 28(3), pp. 165-174.

- Xu, H, Evans, M., Gasparini, A.,& Carrero, J.J. (2017). Outcomes associated to serum phosphate levels in patients with suspected acute coronary syndrome. *International Journal of Cardiology*, 245, pp. 20-26.
- Xu, H., Ärnlov, J., Sandhagen, B., Risérus, U., Lindholm, B., Lind, L., & Carrero, J.J. . (2016). Lipophilic index, kidney function, and kidney function decline. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* , 26(12), pp. 1096-1103.
- Xu, H., Huang, X., Risérus, U., ...& Carrero, J.J. (2014). Dietary fiber, kidney function, inflammation, and mortality risk. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 9(12), pp. 2104-2110.
- Young, H.M.L., March, D.S., Graham-Brown, M.P.M., ...& Burton, J.O. (2018). Effects of intradialytic cycling exercise on exercise capacity, quality of life, physical function and cardiovascular measures in adult haemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 33(8), pp. 1436-1445.
- Zarantonello, D., Rhee, C.M., Kalantar-Zadeh, K., & Brunori, G. . (2021). Novel conservative management of chronic kidney disease via dialysis-free interventions. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 30(1), pp. 97-107.
- Zhang, J, & Wang, N. . (2014). Leptin in chronic kidney disease: a link between hematopoiesis, bone metabolism, and nutrition. *International Urology and Nephrology*, 46(6), pp. 1169-1174.
- Zhang, L., Du, J., Hu, Z., Han, G., Delafontaine, P., Garcia, G., & Mitch, W.E. (2009). IL-6 and serum amyloid A synergy mediates angiotensin II-induced muscle wasting. *Journal of the American Society of Nephrology*, 20(3), pp. 604-612.
- Zhu, P., Herrington, W.G., Haynes, R., ...& Staplin, N. . (2020). Conventional and Genetic Evidence on the Association between Adiposity and CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*, 32(1), pp. 127-137.