



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ»**



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Η δίαιτα στη χρόνια νεφρική νόσο 3ου και 4ου σταδίου και η πρόσληψη λευκώματος

Νάρη Μαρία

Διαιτολόγος-Διατροφολόγος

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Στεφανίδης Ιωάννης Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπων Καθηγητής

Ελευθεριάδης Θεόδωρος, Αναπληρωτής Καθηγητής Νεφρολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Ποταμιάνος Σπυρίδων, Ομότιμος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2023



**UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
FACULTY OF MEDICINE
POSTGRADUATE STUDIES PROGRAM
NUTRITION IN HEALTH AND DISEASE**



DIPLOMA THESIS

**The diet of the 3rd and the 4th stages of chronic kidney disease and
the albumin intake**

Περίληψη

Η χρόνια νεφρική νόσος επηρεάζει μεταξύ 8% και 16% του παγκόσμιου πληθυσμού, αποτελώντας την 16^η συχνότερη αιτία αναπηρίας. Η συχνότερη αιτία αποτελεί ο σακχαρώδης διαβήτης (κυρίως τύπου 2), ενώ ακολουθεί η υπέρταση, η πρωτοπαθής σπειραματονεφρίτιδα, η χρόνια σωληνωριακή διάμεση νεφρίτιδα, κληρονομικές ή κυστικές παθήσεις, η δευτεροπαθής σπειραματονεφρίτιδα ή αγγειίτιδα, δυσκρατίες ή νεόπλασμα πλασματοκυτταρικών κυττάρων και η δρεπανοκυτταρική νεφροπάθεια. Η αντιμετώπιση της νόσου είναι πολυπαραγοντική, εστιάζοντας στη μείωση του κινδύνου ανάπτυξης καρδιαγγειακών παθήσεων, στη διαχείριση της υπέρτασης και του σακχαρώδη διαβήτη, ενώ περιλαμβάνει ακόμα την αποφυγή νεφροτοξινών, την προσαρμογή της δοσολογίας των φαρμάκων, καθώς και τη διατροφική διαχείριση της νόσου. Ένας από τους βασικούς δείκτες νεφρικής δυσλειτουργίας είναι η λευκωματουρία. Η απέκκριση πρωτεϊνών στα ούρα (λευκωματουρία) μπορεί να παρατηρηθεί ακόμα και πριν την εμφάνιση συμπτωμάτων νεφρικής νόσου, αποτελώντας σημαντικό βιοδείκτη για την πρόωπη διάγνωση. Ωστόσο, τα τελευταία στοιχεία υποστηρίζουν ότι η λευκωματουρία η ίδια μπορεί να επιδεινώσει περαιτέρω τη νεφρική λειτουργία. Έτσι, είναι ιδιαίτερα σημαντικό να γίνει άμεση αντιμετώπιση, τόσο για την αναστολή της λευκωματουρίας, όσο και για την προστασία της νεφρικής λειτουργίας. Η διαχείριση της λευκωματουρίας περιλαμβάνει την έναρξη με αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης είτε με αναστολέα των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, διπλό αποκλεισμό του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και συνεχή παρακολούθηση της απέκκρισης λευκωματίνης στα ούρα.

Επιπρόσθετα η διερεύνηση της συσχέτισης της διατροφής με την πορεία της νόσου σε ασθενείς με ΧΝΝ 3^{ου} και 4^{ου} σταδίου είναι αξιοσημείωτη. Εξαιτίας του μοναδικού μεταβολικού ρόλου των νεφρών απέναντι στα θρεπτικά συστατικά, οι ασθενείς που πάσχουν από Χρόνια Νεφρική Νόσο (ΧΝΝ) στερούνται της ικανότητας να διατηρούν την ομοιόστασή τους, καθώς δεν μπορούν να αποβάλλουν τις ανεπιθύμητες και βλαβερές για τον οργανισμό ουσίες. Ως εκ τούτου, καλούνται να υιοθετούν κατάλληλες διατροφικές συνήθειες για να περιορίσουν την πιθανότητα εμφάνισης αρνητικών επιπλοκών για τον οργανισμό του.

Λέξεις-κλειδιά: νεφρά, χρόνια νεφρική νόσος, λευκωματουρία, διατροφή

Abstract

Chronic kidney disease affects between 8% and 16% of the world's population, making it the 16th leading cause of disability. The most common cause is diabetes mellitus (mainly type 2), followed by hypertension, primary glomerulonephritis, chronic tubular interstitial nephritis, hereditary or cystic diseases, secondary glomerulonephritis or vasculitis, plasma cell dyscrasias or neoplasms, and sickle cell nephropathy. The treatment of the disease is multifactorial, focusing on the reduction of the risk of developing cardiovascular diseases, the management of hypertension and diabetes mellitus, while it also includes the avoidance of nephrotoxins, the adjustment of the dosage of the drugs, as well as the nutritional management of the disease. One of the main indicators of renal dysfunction is albuminuria. The excretion of proteins in the urine (albuminuria) can be observed even before the appearance of symptoms of kidney disease, being an important biomarker for early diagnosis. However, recent evidence suggests that albuminuria itself may further impair renal function. Thus, it is particularly important to treat immediately, both to inhibit albuminuria and to protect kidney function. Management of albuminuria includes initiation of an angiotensin-converting enzyme inhibitor or an angiotensin II receptor blocker, monitoring of renal function, dual blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system, and continuous monitoring of urinary albumin excretion.'

In addition, it is important to investigate the nutrition in relation to the progression of the disease in patients with 3rd and 4th stage CKD. Due to the unique metabolic role of the kidneys towards nutrients, the patientsbody which suffering from Chronic Kidney Disease (CKD) does not have the ability to maintain the homeostasis, as it cannot eliminate the harmful substances. Therefore, they are asked to adopt appropriate eating habits to limit the possibility of negative complications for their body.

Key words: kidneys, chronic kidney disease, albuminuria,nutrition

Περιεχόμενα

Abstract	4
Εισαγωγή.....	7
Χρόνια νεφρική νόσος.....	9
Ταξινόμηση	9
Αίτια	10
Παράγοντες κινδύνου	11
Κλινικοί παράγοντες.....	11
Κοινωνικοδημογραφικοί παράγοντες.....	11
Γενετικοί παράγοντες	11
Αντιμετώπιση	12
Μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακών παθήσεων.....	12
Διαχείριση της υπέρτασης.....	12
Διαχείριση σακχαρώδους διαβήτη	13
Νεφροτοξίνες.....	13
Δοσολογία φαρμάκων	13
Διατροφική διαχείριση	14
Λευκωματουρία.....	16
Αντιμετώπιση λευκωματουρίας στη χρόνια νεφρική νόσο	16
Έναρξη θεραπείας με έναν αναστολέα ACE ή ARB	19
Παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας	20
Διπλός αποκλεισμός RAAS	21
Συνεχής παρακολούθηση των HAE	22
Συμπεράσματα.....	22
Διατροφή σε ασθενείς με ΧΝΝ 3 ^{ου} και 4 ^{ου} σταδίου.....	24
Αιτίες κακής θρέψης σε ασθενείς με ΧΝΝ 3 ^{ου} και 4 ^{ου} σταδίου	24
Εκτίμηση της διατροφικής κατάστασης ασθενών με ΧΝΝ 3 ^{ου} και 4 ^{ου} σταδίου	26

Στόχοι της διαιτητικής αντιμετώπισης ασθενών με ΧΝΝ 3 ^{ου} και 4 ^{ου} σταδίου.....	29
Εκτίμηση της διαιτητικής πρόσληψης των ασθενών με ΧΝΝ 3 ^{ου} και 4 ^{ου} σταδίου.....	38
Ο ρόλος του Διατροφολόγου.....	40
Διατροφή Λεύκωμα και ΧΝΝ 3 ^{ου} και 4 ^{ου} σταδίου.....	42
Διατροφή και άσκηση στη ΧΝΝ 3 ^{ου} και 4 ^{ου} σταδίου.....	44
Βιβλιογραφία.....	46

Εισαγωγή

Η χρόνια νεφρική νόσος (XNN) επηρεάζει μεταξύ 8% και 16% του πληθυσμού παγκοσμίως (1). Η XNN διαγιγνώσκεται όταν υπάρχει τουλάχιστον ένα από τα εξής: ρυθμόςσπειραματικής διήθησης (glomerularfiltrationrate, GFR) $<60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, λευκωματουρία $\geq 30 \text{ mg}$ ανά 24 ώρες ή δείκτες νεφρικής βλάβης (π.χ. αιματουρία ή δομικές ανωμαλίες όπως πολυκυστικοί ή δυσπλαστικοί νεφροί), με διάρκεια τουλάχιστον 3 μήνες (2). Ο επιπολασμός της νόσου αυτής ανέρχεται στο 14,3% περίπου (57) γεγονός που την καθιστά ένα από τα σημαντικότερα ζητήματα δημόσιας υγείας με κακή πρόγνωση και αυξάνει σε μεγάλο βαθμό τα κόστη της υγειονομικής περίθαλψης (56).

Η XNN έχει ιδιαίτερα υψηλό επιπολασμό σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος (3). Παγκοσμίως, οι συχνότερες αιτίες της XNN είναι ο διαβήτης ή/και η υπέρταση, ενώ άλλες αιτίες είναι η σπειραματονεφρίτιδα, οι λοιμώξεις και περιβαλλοντικές εκθέσεις, οι οποίες συναντώνται κυρίως σε αναπτυσσόμενες χώρες, όπως χώρες της Ασίας και της Αφρικής (1). Η γενετική μπορεί επίσης να επηρεάσει την κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου, με τα άτομα που φέρουν το δρεπανοκυτταρικό χαρακτηριστικό ή 2 αλληλόμορφα κινδύνου *APOL1* να παρουσιάζουν διπλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης XNN (4).

Η ετερογένεια στον κίνδυνο εξέλιξης της νεφρικής νόσου καθιστά την αποτελεσματική διαστρωμάτωση του κινδύνου για XNN με την αξιολόγηση τόσο του GFR όσο και της λευκωματουρίας καθοριστικής σημασίας (5). Αντίστοιχα, οι κατευθυντήριες οδηγίες κλινικής πρακτικής Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) ταξινομούν τη βαρύτητα της XNN με βάση τον GFR (≥ 60 , 45-59, 30-44 και $< 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) και τη λευκωματουρία (λευκωματίνη ούρων/αναλογία κρεατινίνης (urine albumin/creatinine ratio [UACR]) < 30 , 30-299 και $\geq 300 \text{ mg/g}$). Η παραπομπή σε νεφρολόγο συνιστάται για ασθενείς με GFR $< 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ και/ή UACR $\geq 300 \text{ mg/g}$ (2). Η συνταγογράφηση ορισμένων κατηγοριών φαρμάκων που μειώνουν τον κίνδυνο νεφρικής ανεπάρκειας, συνιστάται για άτομα με UACR $> 30 \text{ mg/g}$, όπως αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης, αναστολείς συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2 (sodium-glucose cotransporter 2, SGLT2) και μη στεροειδείς ανταγωνιστές μεταλλοκορτικοειδών σε ασθενείς με διαβήτη (6-9).

Υπάρχουν ένας μεγάλος αριθμός παραγόντων που μπορούν να επηρεάσουν την κατάσταση και την πορεία της υγείας των ασθενών που πάσχουν από τη συγκεκριμένη νόσο. Οι ηλικιωμένοι και οι ασθενείς με χαμηλό ρυθμό σπειραματικής διήθησης εμφανίζουν τις μεγαλύτερες πιθανότητες να εκδηλώσουν γηριατρικά σύνδρομα και να εκδηλώσουν υποσιτισμό. Αξίζει να αναφερθεί ότι ο υποσιτισμός είναι μια από τις πιο συχνές επιπλοκές της XNN και ταυτόχρονα θεωρείται ένας από τους πιο κρίσιμους παράγοντες κινδύνου εκδήλωσης XNN (58), εξέλιξης της νόσου (59), εκδήλωσης καρδιαγγειακών επεισοδίων και θανάτου (60). Επιπλέον, η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας αυξάνει

σε μεγάλο βαθμό το κίνδυνο θανάτου και την πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων σε αυτούς τους ασθενείς.(61)

Ο επιπολασμός του υποσιτισμού σε ασθενείς με ΧΝΝ κυμαίνεται μεταξύ 28-65%, ανάλογα και με τα κριτήρια τα οποία χρησιμοποιήθηκαν για τη διάγνωση του. Αξίζει να σημειωθεί ότι, ένας μεγάλος αριθμός των μελετών που διερευνούν τον επιπολασμό του υποσιτισμού πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς που ανήκουν στο τελικό στάδιο της νεφρικής νόσου και υποβάλλονται σε θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης, ενώ από την άλλη πλευρά, είναι περιορισμένες οι μελέτες που μελέτησαν ασθενείς διαφορετικών σταδίων της νόσου.(62) Ωστόσο, σύμφωνα με αυτά τα δεδομένα, πολυπαραγοντικές είναι οι αιτίες που ευθύνονται για την εμφάνιση του σε ασθενείς με ΧΝΝ, συμπεριλαμβανομένου της μειωμένης προσλαμβανόμενης τροφής λόγω της επίδρασης της ουραιμίας, της μειωμένης απορρόφησης των θρεπτικών συστατικών εξαιτίας του οιδηματώδους εντέρου, της μεταβολικής οξέωσης, της αυξημένης απώλειας πρωτεϊνών κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης και ειδικότερα της περιτοναϊκής κάθαρσης, των ορμονικών διαταραχών, του καρβονυλικού και οξειδωτικού στρες, καθώς και της φλεγμονής.(63)

Υπάρχουν διάφοροι δείκτες αξιολόγησης της διατροφής που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για τον εντοπισμό του υποσιτισμού στη ΧΝΝ, είτε μεμονωμένοι, είτε σε συνδυασμό. Ωστόσο, συνιστάται η διατροφική αυτή κατάσταση να αξιολογείται με ένα συνδυασμό έγκυρων συμπληρωματικών μέτρων, παρά μεποιοδήποτε μεμονωμένο μέτρο.(64)

Χρόνια νεφρική νόσος

Η χρόνια νεφρική νόσος ορίζεται ως η παρουσία μιας ανωμαλίας στη δομή ή τη λειτουργία των νεφρών που επιμένει για περισσότερο από 3 μήνες (10). Η διάγνωση της ΧΝΝ συμβαίνει όταν υπάρχει 1 ή περισσότερα από τα ακόλουθα (2):

1. GFR μικρότερο από 60 mL/min/1,73 m²
2. λευκωματουρία (δηλαδή, αλβουμίνη ούρων ≥ 30 mg ανά 24 ώρες ή UACR ≥ 30 mg/g)
3. ανωμαλίες στο ίζημα των ούρων, στην ιστολογία ή στην απεικόνιση που υποδηλώνουν νεφρική βλάβη
4. νεφρικές σωληναριακές διαταραχές
5. ιστορικό μεταμόσχευσης νεφρού

Σε περιπτώσεις που δεν είναι γνωστό το πότε ξεκίνησε η νόσος θα πρέπει να γίνει διάκριση για το αν πρόκειται για ΧΝΝ, οξεία νεφρική βλάβη (αλλαγή στη νεφρική λειτουργία που εμφανίζεται εντός 2-7 ημερών) ή οξεία νεφρική νόσο (νεφρική βλάβη ή μειωμένη νεφρική λειτουργία παρουσία για ≤ 3 μήνες) (10).

Ταξινόμηση

Μετά τη διάγνωση της ΧΝΝ είναι καίριας σημασίας να γίνει σταδιοποίηση της νόσου. Η σταδιοποίηση επιτυγχάνεται με μέτρηση του GFR, της λευκωματουρίας και με προσδιορισμό της αιτίας της ΧΝΝ (Εικόνα 1)(2). Ο GFR μπορεί είτε να μετρηθεί άμεσα μέσω της μέτρησης του ρυθμού κάθαρσης παραγόντων όπως η ιοεξόλη ή η ιοθαλαμάτη, είτε να υπολογιστεί έμμεσα μέσω εξισώσεων εκτίμησης που έχουν κατασκευαστεί για αυτό τον σκοπό (π.χ. «ChronicKidneyDiseaseEpidemiologyCollaboration [CKD-EPI]» και «Modification of Diet in RenalDiseaseStudy [MDRD]»)(11). Συνήθως για την εκτίμηση του GFR χρησιμοποιείται ως δείκτης η κρεατινίνη, ένα υποπροϊόν 113 dalton του μεταβολισμού της κρεατίνης (10). Σε περιπτώσεις, ωστόσο, που απαιτείται μεγαλύτερη ακρίβεια χρησιμοποιείται επιπρόσθετα και η κυστατίνη C και η κάθαρση υπολογίζεται με την εξίσωση κρεατινίνης-κυστατίνης C CKD-EPI 2012 (11). Ακόμα, η κυστατίνη C είναι χρήσιμη σε περιπτώσεις ατόμων που παρουσιάζουν ανωμαλίες στην παραγωγή κρεατινίνης και/ή στον μεταβολισμό (2).

				Κατηγορίες εμμένουσας λευκωματουρίας, περιγραφή και εύρος		
				A1	A2	A3
				Φυσιολογική προς ελαφρά αυξημένη	Μέτρια αυξημένη	Σοβαρά αυξημένη
				<30 mg/g	30-300 mg/g	>300 mg/g
Κατηγορίες GFR, περιγραφή και εύρος (ml/min/1.73 m ²)	G1	Φυσιολογικός ή υψηλός	≥90			
	G2	Ελαφρά μειωμένος	60-89			
	G3a	Ελαφρά προς μέτρια μειωμένος	45-59			
	G3b	Ελαφρά προς σημαντικά μειωμένος	30-44			
	G4	Σημαντικά μειωμένος	15-29			
	G5	Νεφρική ανεπάρκεια	<15			

Εικόνα 1: Πίνακας ταξινόμησης της ΧΝΝ βάσει του GFR και της λευκωματουρίας (12).

Για την αξιολόγηση της λευκωματουρίας πραγματοποιείται UACR. Αν και τυχαία δείγματα ούρων είναι αποδεκτά, προτείνεται να γίνει μέτρηση σε ένα πρωινό δείγμα ή σε ούρα 24ώρου, γιατί γενικά υπάρχει υψηλή βιολογική μεταβλητότητα στην απέκκριση κατά τη διάρκεια της ημέρας. Η δοκιμασία αυτή μπορεί να συνοδευτεί από ηλεκτροφόρηση πρωτεΐνης ούρων ή δοκιμή για συγκεκριμένη πρωτεΐνη (π.χ. βαριές και ελαφριές αλυσίδες ανοσοσφαιρίνης, α1-μικροσφαιρίνη και β2-μικροσφαιρίνη) σε περίπτωση υποψίας σωληνιακής ή υπερχειλίσσης πρωτεϊνουρίας. Σε όλους τους ασθενείς με ΧΝΝ θα πρέπει να συστήνεται η νεφρική υπερηχογραφία για την αξιολόγηση της μορφολογίας και τον αποκλεισμό της απόφραξης ούρων (2).

Αίτια

Τα αίτια της ΧΝΝ ποικίλλουν παγκοσμίως και οι πιο κοινές πρωτοπαθείς ασθένειες που προκαλούν ΧΝΝ είναι οι εξής (13):

- Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 (30% έως 50%)
- Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1 (3,9%)
- Υπέρταση (27,2%)
- Πρωτοπαθής σπειραματονεφρίτιδα (8,2%)
- Χρόνια σωληνωριακή διάμεση νεφρίτιδα (3,6%)
- Κληρονομικές ή κυστικές παθήσεις (3,1%)
- Δευτεροπαθής σπειραματονεφρίτιδα ή αγγειίτιδα (2,1%)

- Δυσκρατίες ή νεόπλασμα πλασματοκυτταρικών κυττάρων (2,1%)
- Δρεπανοκυτταρική νεφροπάθεια (<1% των ασθενών με νεφρική νόσο τελικού σταδίου)

Παράγοντες κινδύνου

Κλινικοί παράγοντες

- Διαβήτης
- Υπέρταση
- Αυτοάνοσο νόσημα
- Συστηματικές λοιμώξεις (π.χ. HIV, ιός ηπατίτιδας B, ιός ηπατίτιδας C)
- Νεφροτοξικά φάρμακα (π.χ. μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, φυτικά φάρμακα, λίθιο)
- Υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος
- Πέτρες στα νεφρά
- Απόφραξη του ουροποιητικού συστήματος
- Κακοήθεια
- Παχυσαρκία
- Μειωμένη νεφρική μάζα (π.χ. νεφρεκτομή, χαμηλό βάρος γέννησης)
- Ιστορικό οξείας νεφρικής βλάβης
- Κάπνισμα
- Ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών (π.χ. ηρωίνη, κοκαΐνη)
- Οικογενειακό ιστορικό νεφρικής νόσου

Κοινωνικοδημογραφικοί παράγοντες

- Ηλικία >60 ετών
- Μη λευκή φυλή
- Χαμηλό εισόδημα
- Χαμηλό επίπεδο εκπαίδευσης

Γενετικοί παράγοντες

- Αλληλόμορφα κινδύνου *APOL1*

- Δρεπανοκυτταρικό χαρακτηριστικό και ασθένεια
- Πολυκυστική νεφρικής νόσος
- Σύνδρομο Alport
- Συγγενείς ανωμαλίες των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος
- Άλλες οικογενείς αιτίες

Αντιμετώπιση

Μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακών παθήσεων

Τα άτομα με ΧΝΝ έχουν πολύ μεγαλύτερη συχνότητα καρδιαγγειακών παθήσεων από τα άτομα χωρίς ΧΝΝ. Ως εκ τούτου, η μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου είναι βασικό μέρος της διαχείρισης της ΧΝΝ. Ανεξάρτητα από το επίπεδο χοληστερόλης λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας του ασθενούς, συνιστάται οι ασθενείς με ΧΝΝ ηλικίας 50 ετών και άνω να λαμβάνουν θεραπεία με χαμηλή έως μέτρια δόση στατίνης(14). Επίσης, συνιστάται να σταματήσουν το κάπνισμα(15). Σύμφωνα με ειδικούς, τα άτομα με ΧΝΝ θα πρέπει να επιδιώκουν συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση μικρότερη από 140 mmHg και μικρότερη από 90 mmHg, αντίστοιχα, σύμφωνα με κατευθυντήριες οδηγίες Eighth Joint National Committee (JNC 8) και Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) (16). Οι οδηγίες του KDIGO συμβουλεύουν επίσης τη διατήρηση της συστολικής και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης κάτω από 130 mmHg και 80 mmHg, αντίστοιχα, σε άτομα που έχουν UACR τουλάχιστον 30 mg ανά 24 ώρες (2).

Διαχείριση της υπέρτασης

Πολλές συστάσεις περιλαμβάνουν αλγόριθμους που καθορίζουν ποια φάρμακα πρέπει να χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υπέρτασης σε ασθενείς με ΧΝΝ. Είναι απαραίτητη η αξιολόγηση της παρουσίας και της σοβαρότητας της λευκωματουρίας. Ενήλικες με διαβήτη και UACR τουλάχιστον 30 mg ανά 24 ώρες ή οποιοσδήποτε ενήλικας με UACR τουλάχιστον 300 mg ανά 24 ώρες συνιστάται να λαμβάνουν αποκλειστές του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) είτε με αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACE-I) είτε με αναστολέα των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (angiotensin II receptor blocker, ARB) (17). Δεδομένων των κινδύνων της υπερκαλιαιμίας και της οξείας νεφρικής βλάβης, συνήθως αποφεύγεται η διπλή θεραπεία με ACE-I και ARB(18). Ασθενείς με λευκωματουρία, ανθεκτική υπέρταση ή καρδιακή

ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης μπορεί επίσης να προταθούν να λάβουν ανταγωνιστές υποδοχέα αλδοστερόνης (17).

Διαχείριση σακχαρώδους διαβήτη

Είναι ζωτικής σημασίας στη ΧΝΝ ο αποτελεσματικός έλεγχος του διαβήτη. Πρώτον, η γλυκαιμική διαχείριση μπορεί να σταματήσει την πορεία της ΧΝΝ. Οι περισσότερες συστάσεις απαιτούν στόχο για την αιμοσφαιρίνη A1c κάτω από 7,0%. Γενικά, τα φάρμακα που αποβάλλονται κυρίως από τα νεφρά (όπως η γλυβουρίδη) πρέπει να αποφεύγονται, ενώ στα φάρμακα που μεταβολίζονται από το ήπαρ ή/και αποβάλλονται μερικώς από τα νεφρά (π.χ. μετφορμίνη και κάποια διπεπτιδυλική πεπτιδάση 4 [dipeptidylpeptidase 4, DPP-4] και αναστολείς συμμεταφορέα γλυκόζης-νατρίου-2 [sodium-glucose cotransporter-2, SGLT-2]) μπορεί να χρειαστεί να μειωθεί η δόση ή να διακοπεί εντελώς η λήψη, ειδικά όταν ο GFR πέσει κάτω από 30 mL/min/1,73 m² (19). Τρίτον, τα άτομα με πολύ αυξημένη λευκωματουρία θα πρέπει να σκεφτούν τη χρήση συγκεκριμένων κατηγοριών φαρμάκων, όπως οι αναστολείς SGLT-2.

Νεφροτοξίνες

Η αποφυγή των νεφροτοξινών θα πρέπει να συνιστάται σε όλα τα άτομα με ΧΝΝ. Η τακτική χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) στη ΧΝΝ δεν συνιστάται, ειδικά σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ACE-I ή ARB (18). Ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ δεν ρυθμίζει τα φυτικά φάρμακα και ορισμένα από αυτά (όπως αυτά που περιέχουν αριστολοχικό οξύ ή ανθρακινόνες) έχουν συνδεθεί με μια ποικιλία νεφρικών ανωμαλιών, όπως η οξεία σωληνιακή νέκρωση, η οξεία ή χρόνια διάμεση νεφρίτιδα, η νεφρολιθίαση, η ραβδομυόλυση, η υποκαλιαιμία και το σύνδρομο Fanconi. (20). Οι μη συνταγογραφούμενες εντερικές θεραπείες με βάση τα φωσφορικά είναι ευρέως διαθέσιμες και μπορεί να προκαλέσουν οξεία φωσφορική νεφροπάθεια (21). Η ευρεία χρήση αναστολέων αντλίας πρωτονίων έχει συνδεθεί με οξεία διάμεση νεφρίτιδα (22). Η καθολική διακοπή των αναστολέων αντλίας πρωτονίων στη ΧΝΝ δεν είναι απαραίτητη, ωστόσο, σε κάθε επίσκεψη στην πρωτοβάθμια περίθαλψη θα πρέπει να γίνεται επαναξιολόγηση των ενδείξεων χρήσης.

Δοσολογία φαρμάκων

Σε ασθενείς με ΧΝΝ, είναι συχνά απαραίτητες προσαρμογές της δόσης. Τα κοινά φάρμακα που απαιτούν μείωση της δόσης περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων τα περισσότερα αντιβιοτικά, άμεσα από

του στόματος αντιπηκτικά, γκαμπαπεντίνη και πρεγκαμπαλίνη, από του στόματος υπογλυκαιμικούς παράγοντες, ινσουλίνη, χημειοθεραπευτικούς παράγοντες και οπιούχα (18). Οι ασθενείς με ΧΝΝ διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων φαρμακολογικών συμβάντων, επομένως γενικά συνιστάται η αποφυγή της χρήσης φαρμάκων με χαμηλή πιθανότητα οφέλους (23). Δεδομένης της πιθανότητας ανάπτυξης νεφρογενούς συστηματικής ίνωσης, μιας επώδυνης και εξουθενωτικής κατάστασης που ορίζεται από σημαντική ίνωση του δέρματος και περιστασιακά άλλων οργάνων, οι σκιαγραφικοί παράγοντες με βάση το γαδολίνιο αντενδείκνυνται σε άτομα με οξεία νεφρική βλάβη, GFR λιγότερο από 30 mL/ min/1,73 m² ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Η καλύτερη στρατηγική πρόληψης είναι η πλήρης αποφυγή του γαδολίνιου. Η ανάπτυξη νεφρογόνου συστηματικής ίνωσης είναι σημαντικά λιγότερο πιθανό να συμβεί κατά τη χρήση πιο πρόσφατων μακροκυκλικώνχηλικών παραγόντων όπως η γαδοτεριδόλη, η γαδοβουτρόλη ή το γαδοτερικόξύ. Σε περίπτωση που η ένεση γαδολίνιου κριθεί απαραίτητη, ο ασθενής πρέπει να ενημερωθεί για την πιθανότητα εμφάνισης νεφρογενούς συστηματικής ίνωσης και μπορεί να ζητηθεί η γνώμη νεφρολόγου για να συζητηθεί η πιθανότητα αιμοκάθαρσης μετά την έκθεση(24).

Διατροφική διαχείριση

Η διατροφική θεραπεία για να σταματήσει την εξέλιξη της ΧΝΝ είναι συζητήσιμη επειδή οι δοκιμές έχουν δείξει αντικρουόμενα ευρήματα(25). Σύμφωνα με τη μελέτη MDRD, η οποία εξέτασε 2 επίπεδα περιορισμού πρωτεϊνών σε 840 ασθενείς, μια δίαιτα χαμηλή σε πρωτεΐνες οδήγησε σε βραδύτερο ρυθμό μείωσης του GFR μόνο μετά τους πρώτους 4 μήνες. Ωστόσο, μια δίαιτα με πολύ χαμηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες σε σύγκριση με μια δίαιτα χαμηλή σε πρωτεΐνη δεν συνδέθηκε σημαντικά με βραδύτερο ρυθμό μείωσης του GFR. Η υποομάδα με πρωτεϊνουρία πάνω από 3 g ημερησίως φάνηκε να επωφελείται και από τους δύο βαθμούς πρωτεϊνικού περιορισμού, παρόλο που αυτή η ομάδα είχε λίγους συμμετέχοντες (26). Άλλες, μικρότερες μελέτες έχουν δείξει ότι ο περιορισμός πρωτεΐνης μπορεί να είναι χρήσιμος στην πρόληψη της εξέλιξης της ΧΝΝ ή της νεφρικής νόσου τελικού σταδίου (27). Σε ενήλικες με στάδια ΧΝΝ G4–G5, οι κατευθυντήριες γραμμές της KDIGO συμβουλεύουν τον περιορισμό της πρόσληψης πρωτεΐνης σε λιγότερο από 0,8 g/kg ημερησίως (με κατάλληλη εκπαίδευση) και σε λιγότερο από 1,3 g/kg την ημέρα σε άλλους ενήλικες ασθενείς με ΧΝΝ με αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης της νόσου. Τα πιθανά πλεονεκτήματα του περιορισμού της διατροφικής πρωτεΐνης πρέπει να σταθμιστούν έναντι του κινδύνου πρόκλησης συνδρόμου σπατάλης πρωτεΐνης ή υποσιτισμού(2). Περισσότερα φρούτα και λαχανικά και λιγότερο κρέας, αυγά και τυρί μπορεί να συμβάλουν στη μείωση των οξέων στη διατροφή, το οποίο μπορεί επίσης να βοηθήσει στην πρόληψη της βλάβης των νεφρών. Σε ασθενείς με υπέρταση, πρωτεϊνουρία ή

υπερφόρτωση υγρών συνιστάται να ακολουθούν δίαιτες χαμηλής περιεκτικότητας σε νάτριο, οι οποίες συνήθως περιέχουν λιγότερο από 2 γραμμάρια αλάτι την ημέρα(2).

Λευκωματουρία

Η μέτρηση των πρωτεϊνών των ούρων έγινε πρακτική στη νεφρολογία πριν από περισσότερους από δύο αιώνες. Ο Hermann Senator, ένας γερμανός γιατρός, διεξήγαγε σημαντικές μελέτες, στις οποίες περιέγραψε ότι πρωτεΐνες μπορούσαν να ανιχνευθούν στα ούρα κατά τα άλλα υγιών ατόμων και ότι αυτό ήταν σημάδι ΧΝΝ, ενώ έδωσε ακόμη και προτάσεις για θεραπεία (28). Λίγο αργότερα, αποδείχθηκε ότι η πρωτεϊνουρία σε ασθενείς με ΧΝΝ συσχετίστηκε με δυσμενή αποτελέσματα για την υγεία (29).

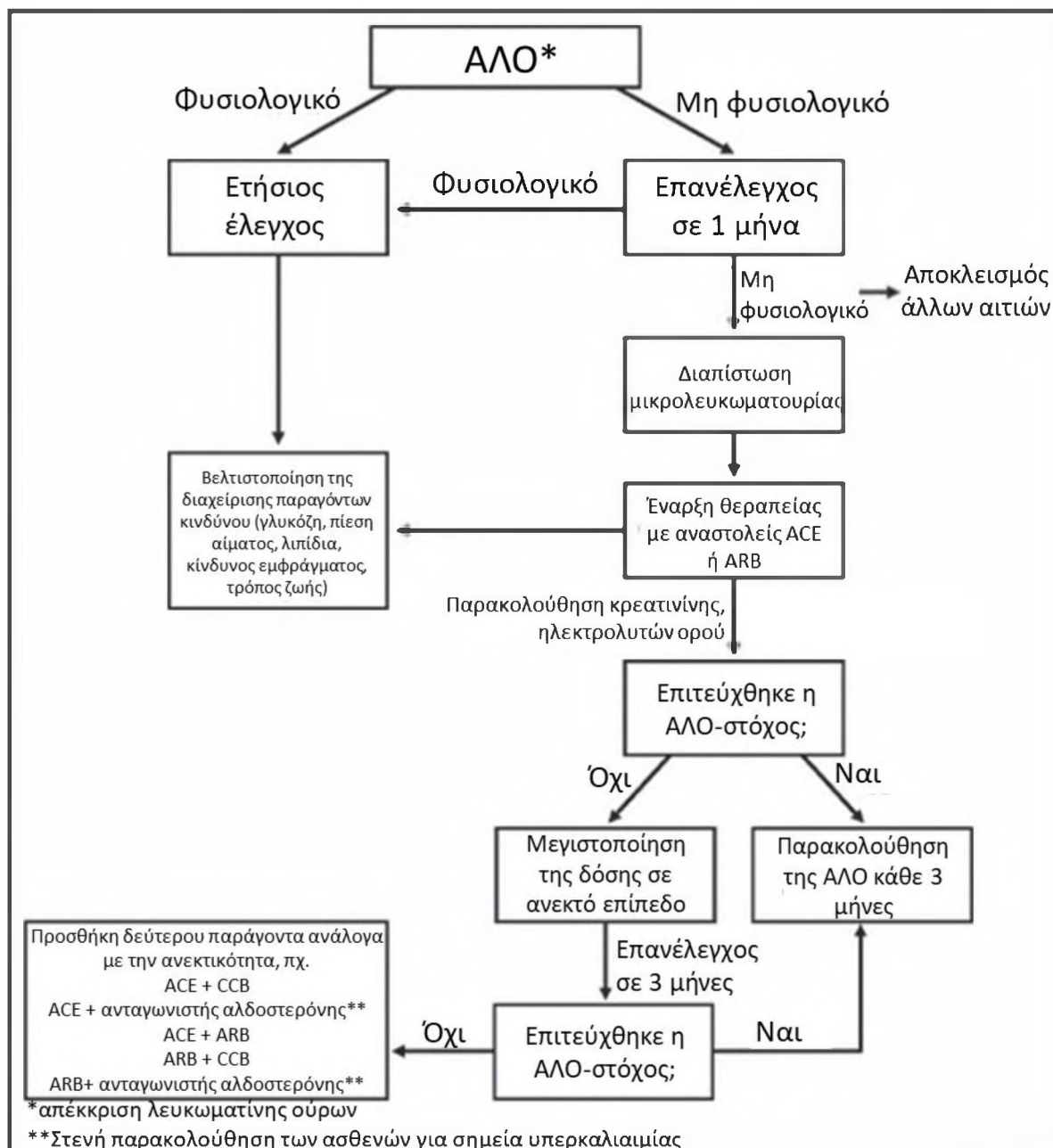
Το πρωτοποριακό έργο του Hermann Senator έχει έκτοτε επιβεβαιωθεί σε πολλές μεγάλης κλίμακας μελέτες παρατήρησης σε διάφορους πληθυσμούς. Είναι γνωστό στις μέρες μας ότι η διαρροή ακόμη και μικρών ποσοτήτων λευκωματίνης στα ούρα αποτελεί σημείο ασυμπτωματικής νεφρικής βλάβης. Αυτές οι μικρές ποσότητες λευκωματίνης μεταφέρουν ένα σημαντικό μήνυμα για το τι θα συμβεί με το νεφρό στο μέλλον: στην περίπτωση που αυξηθεί η συγκέντρωση λευκωματίνης στα ούρα, αυτό συνεπάγεται αυξημένη πιθανότητα προοδευτικής απώλειας της νεφρικής λειτουργίας. Πιο σημαντικό από την απλή διαπίστωση της παρουσίας νεφρικού κινδύνου είναι το ερώτημα εάν μπορούμε επίσης να τροποποιήσουμε αυτόν τον κίνδυνο. Ενώ η λευκωματουρία παραδοσιακά θεωρούνταν απλώς ως αντανάκλαση της νεφρικής βλάβης, πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι εμπλέκεται επίσης στην αιτιολογική οδό της εξέλιξης της νεφρικής νόσου. Αυτό σημαίνει ότι η λευκωματουρία μπορεί να θεωρηθεί τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου και ότι η στόχευση και η μείωση της λευκωματουρίας είναι σημαντικός στόχος για την αντιμετώπιση της ΧΝΝ (30).

Αντιμετώπιση λευκωματουρίας στη χρόνια νεφρική νόσο

Ένας αλγόριθμος για την αξιολόγηση και τη διαχείριση της λευκωματουρίας απεικονίζεται στην Εικόνα 2. Η βελτιστοποίηση της διαχείρισης παραγόντων κινδύνου ελαχιστοποιώντας άλλους παράγοντες που αυξάνουν την πιθανότητα ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου και νεφρικής νόσου συμβαδίζει με την αντιμετώπιση της μικρολευκωματινουρίας. Πράγματι, ο έλεγχος αυτών των παραγόντων κινδύνου είναι η πρώτη γραμμή αντιμετώπισης της μικρολευκωματινουρίας σε ασθενείς με ρυθμούς σπειραματικής διήθησης >60 mL/min (31).

Οι παράγοντες που μπλοκάρουν το RAAS (ειδικά οι αναστολείς ACE και τα ARB) είναι η κύρια γραμμή θεραπείας για τον υπερτασικό ασθενή με ΧΝΝ ή διαβήτη (32). Ενώ και άλλα αντιυπερτασικά μπορούν επίσης να μειώσουν τη μικρολευκωματινουρία, ένας μεγάλος όγκος δεδομένων αποτελεσμάτων υποστηρίζει την αποτελεσματικότητα των αναστολέων ACE και των ARB. Ως αποτέλεσμα, αυτοί οι παράγοντες προτείνονται κατά προτίμηση από την Αμερικανική Διαβητολογική

Εταιρεία για ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 ή τύπου 2, υπέρταση και μικρολευκωματινουρία ή μακρολευκωματινουρία, δεδομένης της ικανότητάς τους να καθυστερούν την εξέλιξη σε επιδείνωση της λευκωματινουρίας και της νεφρικής λειτουργίας (33). Ομοίως, το National Kidney Foundation's (NKF) τα θεωρεί ως προτιμώμενους παράγοντες λόγω της δυνατότητάς τους να μειώνουν τη λευκωματινουρία και την αργή εξέλιξη τόσο της διαβητικής όσο και της μη διαβητικής νεφρικής νόσου (34) όπως αποδείχθηκε σε ασθενείς με μικρολευκωματινουρία σε κίνδυνο στη μελέτη Heart Outcomes Prevention Evaluation (35).



Εικόνα 2: Ένας αλγόριθμος για τον έλεγχο και τη θεραπεία της λευκωματουρίας στο πλαίσιο της πρωτοβάθμιας περίθαλψης (36).

ACE: ένζυμο μετατροπής της αγγειοτενσίνης. ARB: αναστολέας υποδοχέα αγγειοτενσίνης. CCB: αναστολέας διαύλων ασβεστίου μη διυδροπυριδίνης (βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη).

Υπάρχουν λίγες head-to-head δοκιμές για τη διάκριση ενός αναστολέα ACE ή ARB από έναν άλλο για χρήση σε ασθενείς με διαβήτη και αυξημένη απέκκριση λευκωματίνης ούρων. Μια απλή τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη παράλληλης ομάδας συνέκρινε τη χρήση τελμισαρτάνης 80mg με λοσαρτάνη 100 mg/ημέρα για ένα χρόνο σε 860 ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια (37). Ήταν επιτρεπτή η χορήγηση περιορισμένης πρόσθετης αντιυπερτασικής φαρμακευτικής αγωγής για την

επίτευξη του στόχου αρτηριακής πίεσης <130/80mmHg. Στο τέλος της μελέτης, υπήρξε σημαντικά μεγαλύτερη μείωση ($P=0,04$) στη γεωμετρική μέση UACR (35,5%, από 1426,1 mg/g κρεατινίνης κατά την έναρξη σε 952,5 mg/g κρεατινίνης, $P<0,0001$) στην ομάδα τελμισαρτάνης έναντι της ομάδας λοσαρτάνης (27,0%, από 1390,5 mg/g κρεατινίνης σε 1054,9 mg/g κρεατινίνης, $P<0,0001$). Τα αποτελέσματα της δοκιμής έδειξαν ότι σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια, ένα σχήμα με βάση τη τελμισαρτάνη ήταν ανώτερο από ένα σχήμα με βάση τη λοσαρτάνη για τη μείωση της λευκωματουρίας (37).

Οι αποκλειστές αλδοστερόνης (σπιρονολακτόνη και επλερενόνη) μειώνουν επίσης τη μικρολευκωματινουρία, αν και υπάρχουν πολύ λιγότερες μελέτες που αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητά τους από αυτή την άποψη από ό,τι για τους αναστολείς ACE και τους ARB (38). Οι άμεσοι αναστολείς ρενίνης αντιπροσωπεύουν τη νεότερη κατηγορία αναστολέων RAAS, αλλά μόνο ένας παράγοντας αυτής της κατηγορίας έχει εγκριθεί μέχρι σήμερα (αλισκιρένη). Τα περιορισμένα δεδομένα που είναι διαθέσιμα μέχρι σήμερα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της αλισκιρένης στη μείωση της μικρολευκωματινουρίας είναι πολλά υποσχόμενα (39).

Έναρξη θεραπείας με έναν αναστολέα ACE ή ARB

Σε ασθενείς στους οποίους η αρτηριακή πίεση ελέγχεται με τις μέγιστες δόσεις ενός άλλου αντιυπερτασικού αλλά υπάρχει μικρολευκωματινουρία, θα πρέπει να προστεθεί στη θεραπεία ένας αναστολέας ACE ή ARB. Προκειμένου να αποφευχθεί ο κίνδυνος για υπόταση και άλλες πιθανές ανησυχίες σχετικά με την ανεκτικότητα, η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά σε πολύ χαμηλή δόση (π.χ. ραμπριλίλη 1,25 mg ημερησίως, τελμισαρτάνη 20 mg) λαμβάνοντας υπόψη τη μείωση των άλλων αντιυπερτασικών φαρμάκων. Οι δόσεις του αναστολέα ACE/ARB μπορούν να διπλασιαστούν σε μεσοδιαστήματα 2 εβδομάδων μέχρι τη μέγιστη ανεκτή δόση (36).

Σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν αντιυπερτασική θεραπεία, μια χαμηλή δόση ενός αναστολέα ACE ή ARB θα πρέπει επίσης να χρησιμοποιείται ως αρχική θεραπεία, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ρυθμούς σπειραματικής διήθησης ≤ 60 mL/min (31). Οι δόσεις θα πρέπει να τιτλοποιούνται προς τα πάνω σε μεσοδιαστήματα 2 εβδομάδων όπως είναι ανεκτό. Δεν έχουν καθοριστεί ανώτατες δόσεις για τη θεραπεία της μικρολευκωματινουρίας. Δεδομένου ότι υπάρχει μικρή διαφορά στην ανεκτικότητα σε όλο το εύρος δοσολογίας των αναστολέων ACE και των ARB, και μπορεί να υπάρχει πρόσθετο όφελος από υψηλότερες δόσεις οποιασδήποτε κατηγορίας, οι κλινικοί γιατροί μπορούν να εξετάσουν το ενδεχόμενο να χρησιμοποιήσουν τις υψηλότερες ανεκτές δόσεις εκ των δύο. Μπορεί να χρειαστεί κάποιος χρόνος για να γίνουν οι μέγιστες μειώσεις της λευκωματουρίας σε έναν δεδομένο παράγοντα.

Ως εκ τούτου, είναι απαραίτητη μια επαρκής περίοδος (η κλινική εμπειρία προτείνει 3μήνες) πριν από την αλλαγή θεραπειών, την τιτλοποίηση της δόσης ή την προσθήκη άλλων παραγόντων.

Είτε ένας αναστολέας ARB είτε ένας αναστολέας ACE είναι κατάλληλος για τη θεραπεία της λευκωματουρίας, χωρίς σαφές πλεονέκτημα του ενός έναντι του άλλου. Ωστόσο, οι αναστολείς ACE έχουν ζητήματα ανεκτικότητας όπως βήχας, αγγειοοίδημα ή εξάνθημα. Ωστόσο, υπάρχει μεγαλύτερη βάση δεδομένων που υποστηρίζει τους αναστολείς ACE στη μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου από ό,τι για τους ARB, και οι αναστολείς ACE είναι επί του παρόντος πιο οικονομικοί (40). Για τη λευκωματουρία, ο βαθμός μείωσης ήταν παρόμοιος μεταξύ των αναστολέων ACE και των ARB σε μια μετα-ανάλυση που συγκρίνει τις δύο κατηγορίες παραγόντων (41), αν και πρόσφατες μελέτες για τους ARBs δείχνουν ότι ορισμένοι παράγοντες μπορεί να είναι καλύτεροι από άλλους. Σε μια μελέτη 1 έτους σε 860 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, υπέρταση και πρωτεϊνουρία, η τελμισαρτάνη 80 mg/ημέρα μείωσε τη μέση αναλογία λευκωματίνης-κρεατινίνης στα ούρα σε μεγαλύτερο βαθμό από τη λοσαρτάνη 100 mg/ημέρα (30% έναντι 21%, $P=0,03$) σε συγκρίσιμες μειώσεις της αρτηριακής πίεσης (37). Σε μια άλλη μελέτη, οι μειώσεις της λευκωματουρίας με την τελμισαρτάνη ήταν συγκρίσιμες με αυτές με τη βαλσαρτάνη (42). Επομένως, εάν δεν εμφανιστούν σημαντικές μειώσεις της λευκωματουρίας μετά από επαρκή θεραπεία, θα ήταν λογικό να δοκιμαστεί ένας διαφορετικός αναστολέας RAAS πριν χρησιμοποιηθούν άλλες φαρμακολογικές θεραπείες.

Παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας

Πρώιμες μελέτες με αναστολείς RAAS απέκλεισαν ασθενείς με προχωρημένη νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης $>3,0 \text{ mg/dL}$) με βάση ότι αυτοί οι παράγοντες θα μπορούσαν να αυξήσουν περαιτέρω την κρεατινίνη ή τους ηλεκτρολύτες ορού (δηλαδή, κάλιο) (43,44). Ωστόσο, μεταγενέστερες μελέτες έχουν δείξει ότι οι αναστολείς RAAS συνεχίζουν να προσφέρουν νεφρικά οφέλη σε ασθενείς με προχωρημένη νεφρική ανεπάρκεια (κρεατινίνη ορού $>3,0 \text{ mg/dL}$) (45,46) και σε υψηλότερες από τις συνηθισμένες δόσεις (47), ενώ δεν παρουσιάζεται συχνά υπερκαλιαιμία. Επομένως, ένα προϋπάρχον αυξημένο επίπεδο κρεατινίνης ορού δεν θα πρέπει να αποτρέπει τους κλινικούς ιατρούς από τη χρήση αναστολέων ACE ή ARB. Μια αύξηση έως και 30% της κρεατινίνης ορού εντός των πρώτων εβδομάδων του αποκλεισμού του RAAS είναι αποδεκτή, υπό την προϋπόθεση ότι το κάλιο ορού είναι $<5,5 \text{ mmol/L}$ (48). Ωστόσο, εάν η κρεατινίνη ορού αυξηθεί $>30\%$ από την αρχική τιμή εντός των πρώτων 2 μηνών θεραπείας ή εάν ο φώσφορος ή το κάλιο ορού υπερβαίνει τα $5,6 \text{ mmol/L}$, η δόση του αναστολέα RAAS θα πρέπει να μειωθεί κατά 50% ή να διακοπεί πλήρως (43) καθώς αυτή η αλλαγή στην κρεατινίνη ή στους ηλεκτρολύτες ορού μπορεί να υποδηλώνει μείωση της νεφρικής λειτουργίας επαρκή ώστε να παρεμποδίζει τις μεταβολικές

λειτουργίες των νεφρών. Περαιτέρω αυξήσεις στην κρεατινίνη ορού δεν αναμένονται μετά τον πρώτο μήνα θεραπείας με αναστολέα ACE ή ARB με τις ακόλουθες εξαιρέσεις: έχει ξεκινήσει ή αυξηθεί η ταυτόχρονη θεραπεία με διουρητικά, έχει ξεκινήσει η χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων ή ο ασθενής παρουσίασε μείωση του όγκου με μη διουρητικά αίτια (π.χ. γαστρεντερίτιδα, αφυδάτωση) (43).

Η κλινική εμπειρία υποδηλώνει ότι η αρτηριακή πίεση, η κρεατινίνη ορού και οι ηλεκτρολύτες παρακολουθούνται 2 εβδομάδες μετά την έναρξη του αναστολέα ACE ή ARB και στη συνέχεια 2 εβδομάδες μετά από κάθε ανοδική τιτλοποίηση για να διασφαλιστεί ότι θα εντοπιστούν οι πιθανές αλλαγές στη νεφρική λειτουργία ή οι μη αποδεκτές αυξήσεις του καλίου, που συνήθως συμβαίνουν αμέσως. Από τη στιγμή που ένας ασθενής λαμβάνει σταθερή δόση αναστολέα ACE/ARB, η 6μηνιαία ή ετήσια παρακολούθηση του αζώτου της ουρίας του αίματος, της κρεατινίνης και των ηλεκτρολυτών θα πρέπει να είναι επαρκής (36).

Διπλός αποκλεισμός RAAS

Η συνδυασμένη χρήση ενός αναστολέα ACE και ARB θεωρήθηκε βιώσιμη επιλογή για τη θεραπεία της λευκωματουρίας, όπως υποστηρίζεται από μια μετα-ανάλυση 49 δοκιμών που περιλάμβαναν περισσότερους από 6100 ασθενείς με μικρολευκωματινουρία ή μακρολευκωματινουρία στις οποίες ο συνδυασμός συσχετίστηκε με καλύτερες μειώσεις της λευκωματουρίας από τη μονοθεραπεία με αναστολέα ACE ή ARB (41). Ομοίως, μερικές μελέτες παρατήρησαν περαιτέρω μειώσεις της μικρολευκωματινουρίας όταν η σπιρονολακτόνη προστέθηκε σε θεραπεία με αναστολέα ACE ή ARB (38). Ωστόσο, τα αποτελέσματα της μελέτης Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET) έχουν κάνει τους γιατρούς να ανησυχούν σχετικά με τη συνταγογράφηση του συνδυασμού αναστολέων RAAS. Στην ONTARGET, 25.620 ασθενείς με υψηλό αγγειακό κίνδυνο (αθηροσκληρωτική αγγειακή νόσο ή διαβήτη με βλάβη των τελικών οργάνων) τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν τελμισαρτάνη, ραμιπρίλη ή τον συνδυασμό για περισσότερα από 4 χρόνια (49). Αν και η συνδυαστική θεραπεία είχε οφέλη στο UACR σε σύγκριση με τη ραμιπρίλη μόνη, δεν κατάφερε να μειώσει τα καρδιαγγειακά και νεφρικά συμβάματα όπως η μονοθεραπεία, ενώ παρατηρήθηκε συσχέτιση με μεγαλύτερη νοσηρότητα (49,50). Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι το ONTARGET δεν είχε την ισχύ για να ανιχνεύει διαφορές στα νεφρικά αποτελέσματα. Επιπλέον, η απέκκριση λευκωματινίνης ούρων δεν αξιολογούνταν ετησίως και η ανάγκη για αιμοκάθαρση διαπιστώθηκε αυθαίρετα, χωρίς προκαθορισμένο πρωτόκολλο, και τα δεδομένα αξιολογήθηκαν εκ των υστέρων (51). Επομένως, δεν μπορούν να συναχθούν οριστικά συμπεράσματα βάσει του ONTARGET.

Τα αποτελέσματα της δοκιμής ONTARGET παρουσιάζουν ένα δύσκολο θεραπευτικό αίνιγμα: πώς μπορεί να συσχετιστεί ένας συνδυασμός αναστολέα ACE/ARB με αυξημένη επίπτωση νεφρικών τελικών σημείων αλλά και βελτιωμένη πρωτεϊνουρία (50); Αν και η πλήρης εξήγηση αυτής της παρατήρησης μένει να επιβεβαιωθεί, οι συγγραφείς πιστεύουν ότι είναι πιθανό να υπάρχει μια υποομάδα ασθενών που, όταν συνδυάζονται ένας αναστολέας ACE και ένας ARB, υφίστανται σπειραματική υποαιμάτωση, με επακόλουθη μείωση της νεφρικής λειτουργίας. Εάν πράγματι αυτή είναι η εξήγηση για τα αυξημένα νεφρικά τελικά σημεία στην ONTARGET, θα πρέπει να είναι ακόμα αποδεκτή η θεραπεία ασθενών που επιτυγχάνουν ανεπαρκείς βελτιώσεις στην απέκκριση λευκωματίνης ούρων σε μονοθεραπεία με θεραπεία διπλής αναστολής RAAS. Ωστόσο, θα ήταν απαραίτητη η τακτική παρακολούθηση για σημεία μείωσης της νεφρικής λειτουργίας (μηνιαία έως ότου σταθεροποιηθεί, στη συνέχεια δύο φορές το χρόνο) και εάν τα επίπεδα κρεατινίνης ορού αυξηθούν κατά $>30\%$, η διπλή αναστολή RAAS θα πρέπει να διακόπτεται(36).

Συνεχής παρακολούθηση των ΗΑΕ

Όταν οι ασθενείς λαμβάνουν σταθερή δόση αναστολέα ACE ή ARB για 3 μήνες, η απέκκριση λευκωματίνης ούρων θα πρέπει να επανελέγχεται. Οι τριμηνιαίες αξιολογήσεις της απέκκρισης λευκωματίνης ούρων λειτουργούν καλά για ασθενείς με διαβήτη ή σε κίνδυνο για ανάπτυξη διαβήτη, επειδή συμπίπτουν με τις αξιολογήσεις γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης. Εάν η μείωση της μικρολευκωματινουρίας σταθεροποιηθεί αλλά εξακολουθεί να υπερβαίνει το φυσιολογικό με σταθερή δόση αναστολέα ACE ή ARB, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης δεύτερου αντιυπερτασικού. Οι μη διϋδροπυριδινικοί ανταγωνιστές ασβεστίου βεραπαμίλη και διλτιαζέμη έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν σημαντικά τη λευκωματουρία ακόμη περισσότερο όταν προστίθενται στη θεραπεία με αναστολείς RAAS (52). Ωστόσο, σε μια σύγκριση μεταξύ των δύο φαρμάκων, κανένας παράγοντας δεν ήταν ανώτερος στη μείωση της λευκωματουρίας σε μια μακρολευκωματουρική ομάδα ασθενών με διαβήτη τύπου 2 (53). Το διουρητικό ινδαπαμίδα μείωσε επίσης σημαντικά τη λευκωματουρία (54,55). Κατά την προσθήκη ενός δεύτερου παράγοντα, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται με παρόμοιο τρόπο με αυτόν που χρησιμοποιείται κατά την έναρξη ενός αναστολέα ACE ή ενός ARB, καθώς ο δεύτερος παράγοντας μπορεί να έχει επιδράσεις που μπορεί επίσης να οδηγήσουν σε σπειραματική υποαιμάτωση και υπερκαλιαιμία(36).

Συμπεράσματα

Η XNN επηρεάζει το 8% έως 16% του παγκόσμιου πληθυσμού. Η βέλτιστη αντιμετώπιση για τη XNN περιλαμβάνει συνδυασμότης μείωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου, της θεραπείας της

λευκωματουρίας, της αποφυγή πιθανών νεφροτοξινών και της αλλαγής της δοσολογίας των φαρμάκων. Επιπλέον, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για συνέπειες που σχετίζονται με τη ΧΝΝ όπως η υπερκαλιαιμία, η μεταβολική οξέωση, η αναιμία και άλλες μεταβολικές ανωμαλίες. Για να μειωθεί η επιβάρυνση της ΧΝΝ παγκοσμίως, οι επαγγελματίες πρωτοβάθμιας περίθαλψης πρέπει να είναι σε θέση να διαγνώσουν σωστά, να σταδιοποιήσουν και να παραπέμψουν κατάλληλα ασθενείς με ΧΝΝ.

Η μικρολευκωματινουρία είναι ένας σημαντικός δείκτης κινδύνου για καρδιαγγειακό και νεφρικό κίνδυνο σε ασθενείς με διαβήτη, υπέρταση και/ή ΧΝΝ. Παρόμοια με τη χρήση στόχων για την αρτηριακή πίεση και τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, ένας «στόχος» για την απέκκριση λευκωματίνης στα ούρα μπορεί να βελτιώσει την κατάσταση των νεφρών και της καρδιαγγειακής λειτουργίας και να χρησιμεύσει ως πρόσθετο εκπαιδευτικό εργαλείο για την ενθάρρυνση της διαχείρισης παραγόντων κινδύνου και της συμμόρφωσης με τη φαρμακευτική αγωγή.

Διατροφή σε ασθενείς με ΧΝΝ 3^ο και 4^ο σταδίου

Αιτίες κακής θρέψης σε ασθενείς με ΧΝΝ 3^ο και 4^ο σταδίου

Ποικίλοι είναι οι μηχανισμοί που μπορούν να οδηγήσουν στην κακή θρέψη σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3 και 4. Πιο συγκεκριμένα, η πάθηση αυτή μπορεί να μεταβάλλει τη γαστρεντερική οδό με διάφορους τρόπους. Η ανορεξία ή το πρώιμο αίσθημα κορεσμού που περιορίζουν σημαντικά την ποσότητα τροφής που προσλαμβάνει ένα άτομο, είναι συχνή επιπλοκή σε ασθενείς με νεφρική υπολειτουργία και ειδικότερα σε ασθενείς προχωρημένου σταδίου. Επίσης, σύμφωνα με την έκθεση μιας μελέτης που πραγματοποιήθηκε για τη διερεύνηση των αποτελεσμάτων που επιφέρει η αιμοκάθαρση και τα μοτίβα πρακτικής σχετικά με την όρεξη, αποδείχθηκε η συσχέτιση της ναυτίας με την κακή όρεξη αυτών των ασθενών. Επιπλέον, οι ασθενείς με ΧΝΝ εκδηλώνουν σε πολύ υψηλή συχνότητα δυσπεψία, πεπτικά έλκη και λοιμώξεις από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, σε σχέση με ότι παρατηρείται στα δυσπεπτικά άτομα με κακή θρέψη που έχουν φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Επιπρόσθετα, δυσκολίες στην κένωση του γαστρεντερικού σωλήνα είναι συχνά συμπτώματα σε αυτούς τους ασθενείς, (65) ενώ υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η υπερανάπτυξη των βακτηρίων στο λεπτό έντερο αποτελεί άλλη μία αιτία ανορεξίας. (66)

Μία άλλη σημαντική αιτία κακής θρέψης σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3 και 4 είναι η κατακράτηση ανορεξιογονικών ορμονών από τη συγκεκριμένη πάθηση. Ως εκ τούτου, η προοδευτική μείωση της προσλαμβανόμενης πρωτεΐνης και της ενέργειας που σημειώνεται σε ασθενείς με ΧΝΝ, καθώς ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης μειώνεται, μπορεί να ερμηνευτεί και από τη σταδιακή αύξηση της κατακράτησης αυτών των ορμονών. Αυτό σημαίνει ότι μετά την έναρξη θεραπείας συντήρησης με αιμοκάθαρση, η πρόσληψη τροφής και οι διατροφικοί δείκτες αναμένεται να βελτιωθούν. Επιπλέον, σύμφωνα με αυτή την υπόθεση αναμένεται η συγκέντρωση αυτών των ορμονών να αγγίζει τα μέγιστα όρια πριν από κάθε συνεδρία αιμοκάθαρσης. (67)

Αξίζει βέβαια να αναφερθεί ότι η ουραιμία, που είναι κύρια επιπλοκή της ΧΝΝ, είναι από μόνη της μία φλεγμονώδης κατάσταση. Η κατάσταση αυτή σχετίζεται με αθηροσκληρωτικές βλάβες, σωματική εξασθένηση και αυξημένη θνησιμότητα σε αυτά τα άτομα. Επίσης, θεωρείται ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες που καθορίζουν τη σπατάλη της πρωτεΐνης και της ενέργειας σε ασθενείς με ΧΝΝ. (67) Όπως έχει αναφερθεί και από τους Kalantar-Zadeh κ.α., οι ασθενείς που αναφέρουν ένα χαμηλό ή μέτριο επίπεδο όρεξης είχαν υψηλότερη CRP ορού και παράγοντα νέκρωσης όγκου, χαμηλότερη ποιότητα ζωής και υψηλότερα ποσοστά νοσηλείας και θνησιμότητας. (68)

Αντίστοιχα, σε μια άλλη μελέτη αποδείχθηκε ότι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση συντήρησης και οι οποίοι είχαν μειωμένη όρεξη, εμφάνισαν αυξημένα επίπεδα CRP και ιντερλευκίνης-6 στον ορό, χαμηλό IGF-1, μειωμένες ανθρωπομετρικές τιμές και χαμηλότερη επιβίωση. Επιπλέον, σε αυτή τη μελέτη, η συσχέτιση μεταξύ της μειωμένης χειρωνακτικής δύναμης και της ανορεξίας παρατηρήθηκε μεγαλύτερη στους άντρες παρά στις γυναίκες.(69) Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως οι ιντερλευκίνες 1 και 6, καθώς και ο παράγοντας νέκρωσης όγκου, είναι γνωστό ότι ευθύνονται για την εμφάνιση ανορεξίας που προκαλείται από την φλεγμονή και για την μείωση της ποσότητας του φαγητού που προσλαμβάνει το άτομο.(70) Επιπρόσθετα, η ανορεξία που συνοδεύεται και από τη μειωμένη πρόσληψη θρεπτικών συστατικών, εκτός από την μειωμένη αντίσταση στην ινσουλίνη και την σπατάλη πρωτεϊνών, συμβάλλει και στην απώλεια μυών στις περιπτώσεις που εντοπίζεται η φλεγμονή.(71)

Μία άλλη σημαντική αιτία που επηρεάζει τη θρέψη των ασθενών με ΧΝΝ προκαλώντας έτσι την ανορεξία, είναι το σύνδρομο υπερέκκρισης της σεροτονίνης στον εγκέφαλο, το οποίο μεταβάλλει τη φυσιολογική σηματοδότηση για την πρόσληψη τροφής. Πιο συγκεκριμένα, η ουραιμία που δημιουργείται από τη συγκεκριμένη πάθηση, χαρακτηρίζεται από την ανισορροπία που υπάρχει μεταξύ των αμινοξέων τόσο στους μύες, όσο και στο πλάσμα προκαλώντας μείωση στα βασικά για τη λειτουργία του οργανισμού αμινοξέα και αύξηση στα μη βασικά. Τα χαμηλά επίπεδα των βασικών αμινοξέων διακλαδισμένης αλυσίδας στο πλάσμα επιτρέπουν την απελευθέρωση σε μεγάλες ποσότητες της τρυπτοφάνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Η τρυπτοφάνη είναι ο πρόδρομος της σεροτονίνης, ενός κεντρικού διαμεσολαβητή που καταστέλλει την όρεξη.(67) Ταυτόχρονα, η ουραιμία επηρεάζει και το σύστημα του μονοξειδίου του αζώτου, με αποτέλεσμα να συσσωρεύονται αναστολείς σύνθεσης του νιτρικού οξειδίου, αναστολείς οι οποίοι παρεμβαίνουν στο μεταβολισμό της τρυπτοφάνης και ενισχύουν την παραγωγή σεροτονίνης.(72) Τέλος, ένας άλλος σημαντικός παράγοντας και ταυτόχρονα ιδιαίτερα ισχυρός που προκαλεί ανορεξία στους εν λόγω ασθενείς είναι και η λεπτίνη, μία ορμόνη που είναι ιδιαίτερα αυξημένη σε ουραιμικούς ασθενείς και σε ασθενείς που υπόκειται σε αιμοκάθαρση. Ειδικότερα, σε ένα πείραμα που πραγματοποίησαν οι Cheung κ.α. σε ποντίκια, αποδείχθηκε ότι η έλλειψη της λεπτίνης αποτρέπει τη μείωση στη διάθεση της όρεξης μετά από υφολική νεφρεκτομή.(73)

Εκτίμηση της διατροφικής κατάστασης ασθενών με ΧΝΝ 3^{ου} και 4^{ου} σταδίου

Ένα από τα βήματα που προηγούνται της διατροφικής παρέμβασης σε ασθενείς με ΧΝΝ και το οποίο είναι απόλυτα αναγκαίο, είναι η αξιολόγηση της θρεπτικής τους κατάστασης. Η αξιολόγηση αυτή μπορεί να επιτευχθεί με πολλές μεθόδους και εργαλεία. Ωστόσο, η πιο αξιόπιστη διαδικασία αξιολόγησης είναι εκείνη που στηρίζεται σε δείκτες, οι οποίοι μπορούν να προσδιορίσουν το σύνολο των σημαντικών αποτελεσμάτων και να επισημάνουν τις περιπτώσεις των ασθενών που χρήζουν κατάλληλης διατροφικής μέριμνας. Για την καλύτερη επίτευξη αυτού του στόχου, υπάρχουν συγκεκριμένες παράμετροι για την εκτίμηση της διατροφικής κατάστασης σε αυτούς τους ασθενείς. Οι παράμετροι αυτές περιλαμβάνουν την κλινική εικόνα του ασθενούς, τη σωματική του σύσταση, τους βιοχημικούς δείκτες, τις εκτιμήσεις που αφορούν τις διαιτητικές προσλήψεις των ασθενών και τις ανθρωπομετρήσεις τους.(74)

Θα πρέπει όμως να τονιστεί ότι η εκτίμηση της διατροφής στους ασθενείς με ΧΝΝ, η οποία επιτρέπει τον εντοπισμό και την αντιμετώπιση των περιστατικών κακής θρέψης, εμφανίζει σημαντικές δυσκολίες. Οι δυσκολίες αυτές έγκεινται στο γεγονός ότι οι παράμετροι που την καθορίζουν μεταβάλλονται από την πάθηση αυτή. Επομένως, στο επίκεντρο όλων των προσπαθειών για τους ασθενείς με ΧΝΝ είναι η βελτίωση της υγείας και της θρέψης τους, ενώ συνάμα είναι αναγκαία η παροχή συχνής αξιολόγησης από τον διατροφολόγο για την διατροφική τους κατάσταση.(74)

Βασική παράμετρος για την επίτευξη της ορθής αυτής αξιολόγησης και κατ' επέκταση για τον αποτελεσματικότερο προσδιορισμό και αντίληψη των κλινικών και διατροφικών θεραπειών που θα πρέπει να ακολουθηθούν είναι οι ανθρωπομετρικές μετρήσεις. Οι μετρήσεις αυτές δίνουν μια εικόνα για το ποσοστό λίπους που έχουν αυτοί οι ασθενείς. Ανάμεσα στις συνηθέστερες μεθόδους για την αξιολόγηση των ανθρωπομετρήσεων είναι οι εξισώσεις πρόγνωσης, η συνολική ποσότητα νερού στο σώμα, η βιοηλεκτρική αντίσταση και η διπλής ενέργειας απορροφήσιμες ακτίνες Χ.

Συνοπτικά θα μπορούσε να ειπωθεί ότι μέσω της διαδικασίας της ανθρωπομέτρησης, οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται είναι κυρίως εμπειρικοί και οικονομικά αποδοτικοί. Τα κυριότερα στοιχεία που αναδεικνύονται από αυτούς είναι το μέγεθος του σώματος του ατόμου, καθώς και η ποσότητα του λίπους που έχουν. Για το μέγεθος του σώματος σημαντικοί δείκτες είναι το βάρος και το ανάστημα. Παράλληλα, το βάρος χρησιμεύει και ως δείκτης για την μέτρηση του λίπους. Χαρακτηριστικά, όσοι ασθενείς εμφανίζουν υψηλότερο βάρος σώματος, έχουν μεγαλύτερη τάση να εμφανίζουν καιπερισσότερο λίπος. Ως απόρροια των ανωτέρω, η παχυσαρκία δεν μπορεί να αποκλειστεί σε ασθενείς με ΧΝΝ 3^{ου} και 4^{ου} σταδίου, ενώ από την άλλη πλευρά, η απώλεια μυϊκής μάζας τους, μπορεί να οδηγήσει στην παθολογική αύξηση του βάρους εξαιτίας του σωματικού λίπους που

διαθέτουν. Δείκτες για τη μέτρηση του εσωτερικού λίπους στους ασθενείς με ΧΝΝ είναι η μέτρηση της περιφέρειας της κοιλιάς, του κορμού και της ωμοπλάτης, καθώς και των πτυχών του δέρματος και του κορμού.(74)

Η εκτίμηση της διατροφικής κατάστασης των ασθενών με ΧΝΝ 3^{ου} και 4^{ου} σταδίου επιτυγχάνεται και με τον έλεγχο της σωματικής τους σύστασης. Η σύσταση αυτή αξιολογείται με διάφορες έμμεσες και άμεσες μεθόδους. Στις άμεσες αυτές μεθόδους ανήκουν όλες εκείνες οι διαδικασίες, όπως η μαγνητική και αξονική τομογραφία, καθώς και η ενεργοποίηση νετρονίων, οι οποίες χρησιμοποιούν την ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία για να μπορέσουν να ποσοτικοποιήσουν συγκεκριμένα μοριακά, χημικά και άλλα δεδομένα που ανακλύπουν από τους ιστούς του σώματος. Από την άλλη πλευρά, στους έμμεσους μηχανισμούς περιλαμβάνονται η βιοηλεκτρική αντίσταση, η μέτρηση της συνολικής ποσότητας νερού στο σώμα, η πυκνότητα του σώματος και η μέτρηση του βαθμού απορρόφησης των διπλής ενέργειας ακτίνων Χ.(75)

Ένας ακόμα σημαντικός δείκτης για την αξιολόγηση της διατροφικής κατάστασης αυτών των ασθενών είναι και ο εργαστηριακός έλεγχος των πρωτεϊνών ορού και ειδικότερα της λευκωματίνης. Υπάρχουν έρευνες που αναδεικνύουν την αλβουμίνη ορού ως έναν αξιόπιστο δείκτη της διατροφικής κατάστασης.(76,77) Αυτό συμβαίνει διότι, σε σχέση με τα φυσιολογικά άτομα, οι ασθενείς με ΧΝΝ 3^{ου} και 4^{ου} σταδίου εμφανίζουν σημαντική μεταβολή στη συνολική κατανομή του νερού στο σώμα τους και παρουσιάζουν συχνές αλλαγές στον όγκο πλάσματος, καταστάσεις που είναι ιδιαίτερα γνωστές για την επιρροή τους στον κύκλο εργασιών της λευκωματίνης και ως εκ τούτου τη συγκέντρωση της στον ορό του αίματος.(78) Επιπλέον, οι φλεγμονώδεις καταστάσεις, όπως η ΧΝΝ είναι γνωστό ότι επηρεάζει τον κύκλο της λευκωματίνης.(78,79) Επομένως, παρά το σύνολο των περιορισμών που υπάρχουν, η αλβουμίνη ορού αξιολογείται τακτικά για τον εντοπισμό δυνητικά χαμηλών αποθεμάτων πρωτεΐνης και της γενικότερης διατροφικής κατάστασης στους ασθενείς με ΧΝΝ.(80)

Εναλλακτικές μέθοδοι αξιολόγησης της διατροφικής κατάστασης των ασθενών με ΧΝΝ είναι ο έλεγχος των διατροφικών δεικτών της τρανσφερίνης και της προλευκωματίνης. Αυτοί οι δείκτες διαφαίνεται να έχουν ένα ανταγωνιστικό πλεονέκτημα έναντι της αλβουμίνης, διότι μπορούν να παρέχουν μια προγενέστερη απόκριση στις αλλαγές της διατροφής και ταυτόχρονα να παρέχουν ακριβέστερες μετρήσεις. Αξίζει να αναφερθεί ότι, η προλευκωματίνη αποβάλλεται από τους νεφρούς και η τρανσφερίνη σχετίζεται άμεσα με τον μεταβολισμό του σιδήρου. Ωστόσο, και οι δύο αυτοί δείκτες φαίνεται να επηρεάζονται σημαντικά και από άλλες φλεγμονώδεις καταστάσεις. (80)

Η διατροφική κατάσταση των ασθενών με ΧΝΝ 3^{ου} και 4^{ου} σταδίου μπορεί να αξιολογηθεί και από τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης στο πλάσμα.(81) Παρόλο που η υπερομοκυστεϊναιμία παρατηρείται στην πλειοψηφία των ασθενών με ΧΝΝ, ωστόσο τα επίπεδα της συγκεκριμένης ορμόνης είναι εμφανώς

υψηλότερα στους ασθενείς οι οποίοι βρίσκονται σε καλύτερη διατροφική κατάσταση έναντι των ασθενών που έχουν εμφανίσει στοιχεία υποσιτισμού. Επιπρόσθετα, τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης στο πλάσμα είναι αντιστρόφως ανάλογα με την υποκειμενική αξιολόγηση και εμφανίζουν θετική συσχέτιση με την πρόσληψη πρωτεϊνών και λευκωματινής ορού.(80)

Βασικός πυλώνας για την εκτίμηση της διατροφικής κατάστασης των ασθενών με ΧΝΝ 3^{ου} και 4^{ου} σταδίου είναι η αξιολόγηση της διατροφής τους. Σε αυτές τις περιπτώσεις, αν η ενέργεια που λαμβάνει ένα άτομο από τη συγκεκριμένη διατροφή είναι μικρότερη ή περισσότερη σε σχέση με τις ανάγκες του, τότε μακροπρόθεσμα θα οδηγήσει αντίστοιχα είτε σε υποσιτισμό, είτε στην εκδήλωση παχυσαρκίας. Επίσης, στη διατροφή τους είναι αναγκαία η επαρκής πρόσληψη πρωτεϊνών για να εξασφαλιστεί η δομική ακεραιότητα στον οργανισμό τους, τόσο σε επίπεδο σπλάχνων, όσο και σε επίπεδο μυών.(80) Συνάμα, με γνώμονα την κάλυψη των αναγκών κατά τη διάρκεια των ενζυματικών κυτταρικών διεργασιών είναι απαραίτητη η επαρκής λήψη βιταμινών και ιχνοστοιχείων.(82)

Επομένως, η αρχική εκτίμηση της διατροφής ενός ατόμου θα πρέπει να στηρίζεται στις πληροφορίες που συλλέγονται όσον αφορά τις διατροφικές συνήθειες τους ασθενούς. Οι πληροφορίες αυτές μπορούν να συλλεχθούν είτε με κατάλληλα ερωτηματολόγια που καθορίζουν τη συχνότητα λήψης ορισμένων τροφών, είτε με την 24ωρη καταγραφή της διαίτας τους, είτε με τη λήψη κατάλληλου διατροφικού ιστορικού. Αξίζει βέβαια να αναφερθεί ότι κάθε μία από αυτές τις διαδικασίες έχει πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα, γεγονός που τις καθιστά καταλληλότερες ανάλογα και από το σύνολο των πληροφοριών που συλλέγονται. Τροχοπέδη σε όλη αυτή τη διαδικασία αποτελεί το γεγονός ότι, αυτοί οι ασθενείς μπορεί να μεταβάλλουν κάθε μέρα την ποσότητα των θρεπτικών συστατικών που προσλαμβάνουν.(80)

Η συνηθέστερη μέθοδος αξιολόγησης της θρεπτικής τους κατάστασης είναι η 24ωρη ανάκληση της διατροφής τους. Στη διαδικασία αυτοί συμμετέχουν κατάλληλα εκπαιδευμένοι διαιτολόγοι και ερευνητές, οι οποίοι μπορούν να μεταχειριστούν οπτικές αναφορές και τυποποιημένα έντυπα. Η διάρκεια όλης αυτής της διαδικασίας ανέρχεται στα 30 λεπτά περίπου, χρόνος που την καθιστά μια ιδιαίτερα γρήγορη μέθοδος αξιολόγησης. Για την επιτυχή χρήση της συγκεκριμένης μεθόδου αξιολόγησης είναι απαραίτητη από τους ασθενείς αυτούς η προσπάθεια ποσοτικοποίησης και ο καθορισμός των προσλαμβανόμενων τροφών για μια ημέρα (ημέρα που προηγείται χρονικά της συνέντευξης).(82)Αξίζει να τονιστεί ότι σε αυτήν διαδικασία αξιολόγησης, οι ασθενείς διαδραματίζουν πρωτεύοντα ρόλο και απαιτείται να υπάρχουν κατάλληλα κίνητρα, ώστε να μπορέσουν να συνεργαστούν αποτελεσματικά. Τέλος, η μακροπρόθεσμη αξιολόγηση της κατάστασης χρήζει και άλλων εναλλακτικών μεθόδων που θα αποτιμήσουν το επίπεδο της διατροφικής κατάστασης αυτών των ασθενών.(80)

Στόχοι της διαιτητικής αντιμετώπισης ασθενών με ΧΝΝ 3^ο και 4^ο σταδίου

Η ποιότητα και το είδος της διατροφής που ακολουθεί ο κάθε ασθενής αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο για τη διαχείριση όλων των ασθενειών. Στην προκείμενη περίπτωση το ίδιο ισχύει και για τους ασθενείς με ΧΝΝ 3^ο και 4^ο σταδίου.(83) Οι κύριοι στόχοι της διαιτητικής αντιμετώπισης σε αυτούς τους ασθενείς είναι η αποφυγή της συσσώρευσης μορίων που μπορεί να είναι ιδιαίτερα τοξικά, λόγω της αδυναμίας αποβολής τους δια μέσου των νεφρών,(84) όπως το ασβέστιο, το κάλιο και ο φώσφορος.(85) Επίσης, συμβάλλει στην εξισορρόπηση του περιβάλλοντος που χαρακτηρίζει τα προχωρημένα στάδια της ΧΝΝ, όπως συμβαίνει και στους εν λόγω ασθενείς. Επιπρόσθετα, συμβάλλει στην μείωση των παραγόμενων αζωτούχων ενώσεων, αποτρέποντας με αυτόν τον τρόπο την κατακράτηση αζωτούχων αποβλήτων.(84)

Σε συνδυασμό με τα παραπάνω, ο περιορισμός στην πρόσληψη των πρωτεϊνών, βασική παράμετρος της διαιτητικής αντιμετώπισης αυτών των ασθενών, συμβάλλει στην αποτροπή ή ακόμα και στην αποκατάσταση των συμπτωμάτων και των σημείων νεφρικής δυσλειτουργίας. Επιπλέον, αποσκοπεί ώστε οι ασθενείς με ΧΝΝ 3^ο και 4^ο σταδίου να μην ενταχθούν νωρίς σε θεραπείες υποκατάστασης των νεφρών, ενώ ταυτόχρονα δρα αποτρεπτικά για την ανάπτυξη της σπατάλης πρωτεϊνών-ενέργειας (η σπατάλη αυτή εντοπίζεται κυρίως σε ασθενείς 4^ο και 5^ο σταδίου).(86) Αξίζει να σημειωθεί ότι οι θεραπευτικές δίαιτες σε ασθενείς με ΧΝΝ, οι οποίες είναι φτωχές σε πρωτεΐνη, μπορούν να συνεισφέρουν περαιτέρω μεταβολικά οφέλη, όπως είναι ο καλύτερος έλεγχος των φωσφορικών αλάτων για την αντιμετώπιση της ασθένειας των οστών σε αυτούς τους ασθενείς, η παροχή υψηλότερου αλκαλικού φορτίου μέσω της διατροφής για την αντιμετώπιση της μεταβολικής οξέωσης και ιδιαιτέρως ο καλύτερος έλεγχος και των υπολοίπων επιπλοκών που προκαλούνται καθώς εξελίσσεται η νόσος. Χαρακτηριστικά παραδείγματα αυτών των επιπλοκών είναι η φλεγμονή, η πρωτεϊνουρία, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και η δυσλιπιδαιμία.(87)

Πιο συγκεκριμένα, για τους ασθενείς που βρίσκονται σε πρώιμο στάδιο της ΧΝΝ, όπως οι ασθενείς 3^ο σταδίου, οι διαιτητικοί στόχοι αποσκοπούν κυρίως στον περιορισμό της εξέλιξης της πάθησης και στην περαιτέρω μείωση όλων των επικίνδυνων παραγόντων για την εμφάνιση καρδιαγγειακών παθήσεων.(88) Παθήσεις όπως η δυσλιπιδαιμία, η αρτηριακή υπέρταση, ο ανεπαρκής έλεγχος της γλυκόζης σε σακχαροδιαβητικούς ασθενείς και η παχυσαρκία είναι σημαντικοί παράγοντες επιδείνωσης της πορείας της νεφρικής νόσου. Ωστόσο, το σύνολο αυτών των παραγόντων κινδύνου μπορούν με κατάλληλα διατροφικά προγράμματα να μετριαστούν και ως εκ τούτου κρίνεται αναγκαία

η εφαρμογή έγκαιρων διαιτητικών στρατηγικών για να μπορέσουν να αντιμετωπιστούν τα συμπτώματα της ΧΝΝ στα πρώιμα στάδιά της. Χαρακτηριστικά, στους ασθενείς με πρώιμο στάδιο της ΧΝΝ, οι οποίοι πάσχουν και από αρτηριακή υπέρταση, οι διαιτητικοί στόχοι αποσκοπούν στην διατήρηση και στην επίτευξη του σωματικού τους βάρους σε επιθυμητά επίπεδα, εξασφαλίζοντας ταυτόχρονα τον περιορισμό στην πρόληψη του νατρίου. Από την πλευρά της παχυσαρκίας, η διαχείριση της μέσω της διατροφής αποσκοπεί στην εξασφάλιση ενός Δείκτη Μάζας Σώματος που είναι μικρότερος από 25kg/m² για τους ασθενείς με ΧΝΝ 3^{ου} σταδίου. Πέρα από την ισορροπημένη διατροφή είναι σημαντικό οι ασθενείς αυτοί να ενθαρρύνονται να ακολουθούν και ειδικό πρόγραμμα φυσικής δραστηριότητας. Αντίστοιχα, για τους ασθενείς 3^{ου} σταδίου με ΧΝΝ που εμφανίζουν δυσλιπιδαιμία, η διαιτητική τους αντιμετώπιση αποσκοπεί κυρίως στην μείωση κατά 1% περίπου της LDLχοληστερόλης και των τρανσαμινασών, καθώς και στον μετριασμό κατά 25-35% επί της συνολικής ποσότητας των θερμίδων της συνολικής κατανάλωσης σε λίπη. Επιπρόσθετα, βασικός στόχος της διαιτητικής αντιμετώπισης σε αυτούς τους ασθενείς είναι και η βελτίωση του ελέγχου της γλυκόζης, εξασφαλίζοντας ως στόχο της ρύθμιση της γλυκοζυλιωμένης σε ποσοστό μικρότερο από 7%, για να αποφευχθεί η πιθανότητα επιδείνωσης της νεφροπάθειας.(89)

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι, για όλους τους ασθενείς με ΧΝΝ οι στόχοι των διαιτητικών μεθόδων αντιμετώπισης αποσκοπούν στην εξασφάλιση μια καλύτερης διατροφικής κατάστασης και ταυτόχρονα για να αποφευχθούν φαινόμενα θερμιδικού και πρωτεϊνικού υποσιτισμού, κατάσταση που συνδέεται άμεσα με χειρότερη πορεία της νόσου σε αυτούς τους ασθενείς, είτε βρίσκονται σε πρώιμο στάδιο, όπως οι ασθενείς 3^{ου} σταδίου, είτε σε πιο προχωρημένο στάδιο, όπως οι ασθενείς 4^{ου} σταδίου. Ως εκ τούτου, είναι αναγκαία μέσω αυτών των διαιτητικών προγραμμάτων η εξασφάλιση της απαραίτητης ενέργειας για όλους τους ασθενείς, ανεξαρτήτου σταδίου της νόσου στην οποία βρίσκονται.(89)

Από την άλλη πλευρά, για τους ασθενείς με ΧΝΝ 4^{ου} σταδίου η διαιτητική αντιμετώπιση αποσκοπεί κυρίως στην αποφυγή εξέλιξης της πάθησης και ταυτόχρονα στην αποτροπή και στην πρόληψη εμφάνισης δυσμενών για την υγεία τους επιπλοκών. Επίσης, για τους ασθενείς αυτούς το θετικό ισοζύγιο στο άζωτο και ο περιορισμός των συμπτωμάτων της ουραιμίας είναι πρωτευούσης σημασίας για να αποφευχθεί η εξέλιξη της πορείας της νόσου. Ως απόρροια αυτού, είναι απαραίτητη η ελάττωση των παραγόμενων άχρηστων παραπροϊόντων και τοξινών που είναι αποτέλεσμα του μεταβολισμού των τροφών, ενώ ταυτόχρονα επιδιώκεται η εφαρμογή μέτρων πρόληψης και περιορισμού της μεταβολικής οξέωσης μέσω της διατροφής. Επίσης, ο περιορισμός της πρωτεϊνουρίας αποτελεί σημαντικό παράγοντα για την μη επιδείνωση της υγείας αυτών των ασθενών.(89)

Λαμβάνοντας υπόψη τα ανωτέρω, γίνεται αντιληπτό ότι η διατροφική αντιμετώπιση αυτών των ασθενών με ΧΝΝ είναι ιδιαίτερα σημαντικά και ειδικότερα για τους ασθενείς που βρίσκονται σε πρώιμα στάδια (3^{ov} σταδίου). Επίσης, γίνεται κατανοητό ότι το πλάνο αυτό θα πρέπει να είναι εξατομικευμένο για κάθε ασθενή και ταυτόχρονα να είναι αποδεκτό και να ανταποκρίνεται στο σύνολο των αναγκών του με τον βέλτιστο τρόπο.(89) Ωστόσο, αξίζει να τονιστεί ότι η πλειοψηφία των ασθενών με ΧΝΝ δεν λαμβάνουν κάποια ιατρική διατροφική θεραπεία πριν την ένταξή τους σε αιμοκάθαρση.(87) Επομένως, οι παρεμβάσεις που γίνονται στη διατροφή τους είναι σημαντικό να μεταβάλλονται διαρκώς, ώστε να μπορούν να προσαρμοστούν κάθε φορά με το αντίστοιχο στάδιο της νόσου και με τις βασικές τους ανάγκες, παρεμβάσεις που θα έχουν πάντα ως γνώμονα και το σύνολο των αποτελεσμάτων από τις διάφορες εργαστηριακές εξετάσεις.(89)

Διατροφολογικές συστάσεις σε ασθενείς με ΧΝΝ 3^{ου} και 4^{ου} σταδίου

Οι κυριότερες κατευθυντήριες οδηγίες για την διατροφή προτείνουν για τους υγιείς ανθρώπους 0,8g πρωτεΐνης/kg/σωματικό βάρος/ημέρα. Η υπέρβαση σε αυτήν την συνιστώμενη ποσότητα διατροφής δυνητικά μπορεί να αποτελέσει ένα σημαντικό παράγοντα εμφάνισης επιπλοκών στην υγεία.(90) Ωστόσο, όσον αφορά τους ασθενείς με ΧΝΝ, οι συστάσεις που δίνονται για την ημερήσια ποσότητα πρωτεΐνης που μπορεί να προσλαμβάνει ο καθένας, εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το ρυθμό σπειραματικής διήθησης των νεφρών.(91) Χαρακτηριστικά, οι επιδράσεις της διατροφής που περιέχει υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες στην λειτουργία των νεφρών έχουν αποδειχθεί από το 1920. Τα δεδομένα αυτά αναδεικνύουν την πιθανότητα σπειραματικών μορφολογικών αλλαγών και αυξημένης πίεσης στις περιπτώσεις που η πρόσληψη πρωτεΐνης είναι μεγαλύτερη από 1,2g/kg/σωματικό βάρος/ημέρα. Αυτό συμβαίνει διότι η υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες διατροφή προκαλεί υπεραιμία, σπειραματική υπερδιήθηση και αυξημένη υδραυλική πίεση, προκαλώντας την σταδιακή βλάβη των σπειραμάτων, με αποτέλεσμα την εξέλιξη της ΧΝΝ σε αυτούς τους ασθενείς.(92) Αντίστοιχα, σύμφωνα με την Τροποποίηση της Διατροφής στη Νεφρική Νόσο, η πρωτεϊνουρία είναι ένας σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για τον ρυθμό εξέλιξης της ΧΝΝ.(93)

Από την άλλη πλευρά, οι χαμηλές σε περιεκτικότητα πρωτεΐνης δίαιτες μπορούν να βελτιώσουν την υπερδιήθηση των νεφρών, να περιορίσουν τα αζωτούχα απόβλητα και να μειώσουν την σπειραματική πίεση, διευκολύνοντας με αυτόν τον τρόπο το φόρτο εργασίας των νεφρών.(94) Επίσης, σε αυτήν την περίπτωση η πρωτεϊνουρία μπορεί να εμφανίσει σημαντική μείωση (20-50%) στους ασθενείς με ΧΝΝ. Ωστόσο, εξαιτίας των ανησυχιών που υπάρχουν σχετικά με τον φόβο υποσιτισμού αυτών των ασθενών, λόγω ανεπαρκούς πρόσληψης ενέργειας, συνίσταται η δόση των 25-35 kcal/kg/σωματικό βάρος/ημέρα για να μπορέσει να διατηρηθεί καλύτερα η ισορροπία αζώτου και ενέργειας σε αυτούς τους ασθενείς, αποτρέποντας με αυτόν τον τρόπο τον κίνδυνο εμφάνισης του υποσιτισμού.(95)

Είναι σημαντικό να τονιστεί σε αυτό το σημείο ότι οι δίαιτες που είναι χαμηλής ή και πολύ χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες μπορούν να στηριχθούν και σε κατάλληλα συμπληρώματα διατροφής που περιέχουν τα απαραίτητα αμινοξέα και κετο ανάλογα.(95) Επιπλέον, ο μετριασμός στην προσλαμβανόμενη ποσότητα της πρωτεΐνης συνάδει και με την επιβράδυνση της μετάβασης των ασθενών με ΧΝΝ 3^{ου} και 4^{ου} σταδίου στο τελικό στάδιο της νόσου, με την βελτίωση της ποιότητας ζωής τους και με τον μετριασμό των συμπτωμάτων σε σταθερούς μεταβολικά ασθενείς. Αξίζει να αναφερθεί ότι ως σταθερά μεταβολικούς ασθενείς θεωρούνται οι ασθενείς οι οποίοι έχουν ρυθμισμένο διαβήτη, εμφανίζουν σημαντική απώλεια σωματικού βάρους σε σύντομο χρονικό διάστημα, δεν έχουν νοσηλευτεί για διάστημα 2 εβδομάδων, δεν πάσχουν από μολυσματικές ασθένειες και δεν

καταναλώνουν ανοσοκατασταλτικά ή αντιβιοτικά φάρμακα. Επομένως, συνίσταται για τους ασθενείς με 3^{ου} και 4^{ου} σταδίου της ΧΝΝ να λαμβάνουν τροφές με περιεκτικότητα σε πρωτεΐνη που κυμαίνεται από 0,55 έως 0,60 g/kg/σωματικό βάρος/ημέρα, ενώ στις περιπτώσεις που πάσχουν και από σακχαρώδη διαβήτη η πρωτεϊνική δίαιτα θα πρέπει να περιέχει 0,6-0,8 g/kg/σωματικό βάρος/ημέρα.(91,92)

Ο πρωταρχικός ρόλος της Βιταμίνης D είναι να μπορεί να ενεργοποιήσει την εντερική απορρόφηση του ασβεστίου, λειτουργία που μεταβάλλεται όσο η νόσος της ΧΝΝ εξελίσσεται.(96) Τα χαμηλά επίπεδα της σε προχωρημένου σταδίου ασθενείς με ΧΝΝ έχουν συσχετιστεί με αυξημένη οστική επαναρρόφηση και μειωμένη οστική πυκνότητα. Μελέτες έχουν δείξει ότι με την εξέλιξη της νόσου αυτής παρατηρείται ταυτόχρονα και προοδευτική μείωση της βιταμίνης D. Η μείωση αυτή οδηγεί σταδιακά σε νεφρική οστεοδυστροφία, δευτεροπαθή παραθυρεοειδισμό, ινώδη οστεΐτιδα και οστεομαλακία. Ως εκ τούτου, οι διαιτητικές συστάσεις στους ασθενείς αυτούς αποσκοπούν κυρίως στην αποτελεσματική κάλυψη των αναγκών τους στη συγκεκριμένη βιταμίνη, με σκοπό την αποφυγή εμφάνισης ανεπάρκειας. Ωστόσο, η δόση που αντιστοιχεί για κάθε ασθενή είναι σημαντικό να εξατομικεύεται και να προκύπτει σταδιακά ανάλογα και με τις ανάγκες τους.(92)

Το ασβέστιο και γενικότερα η ισορροπία του ρυθμίζεται από την επαναρρόφηση των νεφρών, την εντερική του απορρόφηση και από τις ασβεστοτορπικές ορμόνες που επιτρέπουν την απορρόφηση του ασβεστίου από τα οστά, στις περιπτώσεις που τα επίπεδα του στον ορό είναι πολύ χαμηλά.(91) Ωστόσο, το υπερβολικό ασβέστιο ενέχει και αυτό με τη σειρά του αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης συννοσηροτήτων και ως εκ τούτου υψηλότερη θνησιμότητα. Άρα, οι συστάσεις στη διατροφή σε ασθενείς με ΧΝΝ 3^{ου} και 4^{ου} σταδίου αποσκοπούν στην πρόσληψη της απαιτούμενης και μόνο ποσότητας ασβεστίου που χρειάζονται οι συγκεκριμένοι ασθενείς. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας έρευνας, υπολογίζεται ότι για τους ασθενείς με ΧΝΝ που βρίσκονται στο στάδιο 3 και 4 της νόσου απαιτείται η ημερήσια πρόσληψη 800-1000mg ασβεστίου για να διασφαλιστεί η ισορροπία του, στις περιπτώσεις που εντοπίζεται απουσία αναλόγων βιταμίνης D.(97)

Ο φώσφορος από τη μεριά του κατέχει κρίσιμο ρόλο στην παραγωγή ενέργειας, στην οξεοβασική ισορροπία και στους μηχανισμούς σχηματισμού των οστών.(98) Η ικανότητα του οργανισμού να μπορεί να διατηρήσει την ισορροπία σε φωσφορικά άλατα επιτυγχάνεται με την απέκκριση της περίσσειας τους από τα ούρα. Η εξέλιξη της ΧΝΝ συνεπάγεται και μειωμένη αποβολή τους, με αποτέλεσμα την υπερσυσσώρευση τους στον ανθρώπινο οργανισμό.(91) Επομένως, συνίσταται σε αυτούς του ασθενείς (σταδίου 3-5) να προσλαμβάνουν φώσφορο, μόνο όταν χρειάζεται να διατηρείται σε φυσιολογικά επίπεδα στον ορό του αίματος (3,4-4,5mg/dl) και συνάμα να περιοριστούν τα διαιτητικά φωσφορικά στις περιπτώσεις που παρατηρείται η εμφάνιση της υπερφωσφαταιμίας.(99) Αξίζει να τονιστεί ότι η υπερφωσφαταιμία μπορεί να επιφέρει κρίσιμες

παθολογικές επιπτώσεις στην υγεία των ασθενών αυτών, όπως ο δευτεροπαθούς αιτιολογίας υπερθυρεοειδισμός, η ασβεστοποίηση των αγγείων της καρδιάς και των μαλακών ιστών. Ως απόρροια των ανωτέρω συνίσταται η κατανάλωση τροφών που περιέχουν χαμηλής βιοδιαθεσιμότητας φώσφορο.(92)

Ένα άλλο σημαντικό ιόν που βρίσκεται σε αφθονία στον ανθρώπινο οργανισμό και του οποίου η συγκέντρωση στο εσωτερικό του κυττάρου αγγίζει το 98% και ταυτόχρονα εμφανίζει πολλές βιολογικές λειτουργίες, όπως είναι η οξεοβασική ισορροπία και ο κυτταρικός μεταβολισμός, είναι το κάλιο.(100) Ταυτόχρονα, κατέχει ζωτικής σημασίας ρόλο και για το μεταβολισμό της γλυκόζης, τις μυϊκές συσπάσεις, τη λειτουργία της καρδιάς και τις νευρικές μεταδόσεις.(101) Στις περιπτώσεις που μεταβάλλεται η ισορροπία του, ο ασθενής κινδυνεύει από υπερκαλιαιμία, μια ιδιαίτερα επικίνδυνη μεταβολική κατάσταση που παρατηρείται συχνά και στους ασθενείς με ΧΝΝ. Αυτό συμβαίνει κυρίως γιατί η ικανότητα απέκκρισής του εξαρτάται αντιστρόφως ανάλογα με το ρυθμό σπειραματικής διήθησης των νεφρών.(100) Αξίζει να σημειωθεί ότι με την εξέλιξη της νόσου της ΧΝΝ παρακολουθούνται και πιο στενά τα επίπεδα του καλίου στον ανθρώπινο οργανισμό. Επομένως, οι διαιτητικές συστάσεις για τους ασθενείς με ΧΝΝ 3^{ου} και 4^{ου} σταδίου περιλαμβάνουν περιορισμό στην πρόσληψη καλίου, για να διασφαλίζεται η εντός των φυσιολογικών ορίων διατήρησή του στον ορό του αίματος. Επιπλέον, επειδή το κάλιο εμπεριέχεται σε μεγάλες ποσότητες σε τρόφιμα, όπως οι πατάτες, οι ντομάτες, τα εσπεριδοειδή, το τσάι, ο καφές, τα φρούτα και τα λαχανικά, στους ασθενείς αυτούς συνίσταται η διατροφική θεραπεία που στηρίζεται σε λαχανικά και φρούτα τα οποία δεν διαθέτουν μεγάλες ποσότητες καλίου και περιέχουν μεγάλες ποσότητες φυτικών ινών. Επίσης, συνίσταται το βράσιμο των λαχανικών για να μπορέσει να μειωθεί η συγκέντρωση του καλίου σε αυτά.(97)

Σε μέτριου έως και προχωρημένου σταδίου ασθενείς με ΧΝΝ όπως είναι οι ασθενείς 3^{ου} και 4^{ου} σταδίου υπάρχει μεγάλος κίνδυνος υπερφόρτωσης του οργανισμού τους με νάτριο. Με αυτόν τον τρόπο προκαλείται αύξηση στον εξωκυττάριο όγκο, κατάσταση που δυνητικά μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας και υπέρτασης. Ωστόσο, ο τρόπος με τον οποίο επιδρά το συγκεκριμένο στοιχείο στην εξέλιξη της ΧΝΝ δεν είναι ακόμα γνωστή.(91) Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας έρευνας, η συγκέντρωση μεγάλης ποσότητας νατρίου στον διάμεσο χώρο ευθύνεται για την εμφάνιση φλεγμονώδους τοξικότητας.(102) Επίσης, καθώς ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης των νεφρών μειώνεται, τόσο αυξάνεται και η ποσότητα του νατρίου που συσσωρεύεται στον ανθρώπινο οργανισμό.(103) Επομένως, για τον περιορισμό της συστολικής και της διαστολικής πίεσης, την καλύτερη διαχείριση της ομοιόστασης νερού και νατρίου, καθώς και για τον περιορισμό της πρωτεϊνουρίας συνιστάται η υιοθέτηση μιας δίαιτας που έχει χαμηλή περιεκτικότητα σε νάτριο.(104) Σύμφωνα με τους McMahon κ.α., οι οποίοι αξιολόγησαν τις επιπτώσεις των

διαφορετικών σε περιεκτικότητα διαιτών σε νάτριο, την ημερήσια αποβολή λευκωματινών και πρωτεϊνών και την κατάσταση των υγρών στο σώμα των ασθενών με ΧΝΝ 3^{ου} και 4^{ου} σταδίου, έχει αποδειχθεί το ανταγωνιστικό πλεονέκτημα της χαμηλής σε περιεκτικότητα νατρίου δίαιτας, καθώς η δίαιτα αυτή συνέβαλλε από την μία πλευρά στον περιορισμό του νατρίου, και από την άλλη στην κλινική μείωση της αρτηριακής πίεσης, στον περιορισμό της πρωτεϊνουρίας και λευκωματουρίας, καθώς και στον περιορισμό των υγρών που βρίσκονται στον εξωκυττάριο χώρο.(105)

Θα πρέπει να τονιστεί ότι ο περιορισμός του νατρίου από την διατροφή αυτών των ασθενών στοχεύει και στην αποτροπή εκδήλωσης αρτηριακής υπέρτασης. Για τους ασθενείς με ΧΝΝ 3^{ου} και 4^{ου} σταδίου συστήνεται η ημερήσια πρόσληψη 2,3g νατρίου, μια κατάσταση η οποία για να επιτευχθεί χρήζει αλλαγής του τρόπου ζωής τους.(92,97) Επίσης, είναι σημαντικό να διατηρούν και να ελέγχουν τα περιττά υγρά στο σώμα τους. Αποτελεσματικές συνήθειες για να μειωθεί η ποσότητα του νατρίου από τη διατροφή τους είναι ο εντοπισμός εκείνων των τροφών που διαθέτουν υψηλής περιεκτικότητας νάτριο, όπως είναι τα επεξεργασμένα τρόφιμα, τα πατατάκια, οι ξηροί καρποί, το τουρσί και τα κονσερβοποιημένα λαχανικά. Αντιθέτως, η αποφυγή αυτών των τροφών και ταυτόχρονα η επιλογή ανάλαιτων ξηρών καρπών και σπόρων, καθώς και η απαγόρευση προσθήκης αλατιού στα τρόφιμα, είναι πολύ σημαντικές αντιλήψεις για τον περιορισμό του προσλαμβανόμενου νατρίου.(92)

Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι μια πλήρης φυτική διατροφή σε ασθενείς με ΧΝΝ μπορεί να μειώσει σε μεγάλο βαθμό τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Η δίαιτα αυτή αποκλείει όλες τις επεξεργασμένες τροφές φυτικής προέλευσης, όπως είναι τα λευκασμένα αλεύρια, η ζάχαρη και τα φυτικά έλαια, ενώ από την άλλη οι δίαιτες αυτές έχουν στο επίκεντρό της τις φυτικές ίνες και τις πλούσιες σε θρεπτικά συστατικά τροφές, οι οποίες όμως εμφανίζουν μικρή περιεκτικότητα σε ενέργεια και πρωτεΐνες.(106) Τα δημητριακά ολικής άλεσης, τα μονοκορεσμένα λιπαρά, οι ξηροί καρποί, οι σπόροι, τα λαχανικά και τα φρούτα αποτελούν τη βάση των τροφίμων σε αυτή τη μορφή δίαιτας.(107)

Ως εκ τούτου, αυτή η μορφή δίαιτας συστήνεται σε ασθενείς με ΧΝΝ 3^{ου} και 4^{ου} σταδίου για να μπορέσουν να περιοριστούν οι επιπλοκές της νόσου. Αυτό συμβαίνει καθώς η πρόσληψη ημερησίως 27g φυτικών ινών από τη συγκεκριμένη μορφή δίαιτας συμβάλλει στην μείωση της ουρίας και της κρεατινίνης σε ασθενείς με ΧΝΝ.(108) Επιπλέον, η υψηλή πρόσληψη αυτών των φυτικών ινών επηρεάζει τη μικροχλωρίδα του εντέρου, μεταβάλλοντάς την έτσι ώστε να μπορεί να επεξεργάζεται και να διασπά καλύτερα τις ίνες αυτές. Αντίστοιχα, η πρόσληψη ινών που διαλύονται εύκολα, όπως η βρώμη και τα μήλα συμβάλλουν στη μείωση της χοληστερόλης του ορού, στην ανταπόκριση στην ινσουλίνη και στη μεταγευματική γλυκόζη, ενώ ταυτόχρονα δημιουργούν το αίσθημα του κορεσμού μετά από καθυστερημένη γαστρική κένωση. Τα όσπρια και τα δημητριακά ολικής άλεσης με τη σειρά

τους, ως αδιάλυτες φυτικές ίνες, ενισχύουν την κινητικότητα του εντέρου και τον χρόνο διέλευσης των τροφών σε αυτό, μια κατάσταση που είναι ιδιαίτερα κρίσιμη για τους χρόνιους νεφροπαθείς.(109)

Από την άλλη πλευρά, η διαίτα αυτή, παρόλο την υψηλή περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες που περιέχει, δεν περιορίζει την δυνατότητα πρόσληψης λίπους.(106)Πιο συγκεκριμένα, ημερησίως η συνολική θερμιδική πρόσληψη λίπους από αυτήν την διαίτα αντιστοιχεί περίπου στο 15%, μια ποσότητα που είναι ιδιαίτερα προστατευτική έναντι της εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου.(110)Επιπλέον, υπάρχουν έρευνες που υποδεικνύουν το σημαντικό ρόλο των ωμέγα-3 λιπαρών οξέων έναντι της αρτηριακής πίεσης και της φλεγμονής, ενώ ταυτόχρονα αυξάνουν τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης.(111) Συνεπώς, η κατανάλωση 1,5-3g/dl ωμέγα-3 λιπαρών προλαμβάνει την εμφάνιση καρδιαγγειακών παθήσεων σε ασθενείς με ΧΝΝ ανεξαρτήτου επιπέδου.(112)

Ένα άλλο σημαντικό πρόβλημα που αντιμετωπίζουν οι συγκεκριμένοι ασθενείς είναι η μη συμμόρφωσή τους σε δίαιτες χαμηλής περιεκτικότητας σε φώσφορο.(113) Ωστόσο, σε αυτούς τους ασθενείς συστήνεται η χρήση της πλήρως φυτικής διαίτας, καθώς τα φυτικά τρόφιμα που περιέχει μειώνουν την απορρόφηση του φωσφόρου από τον γαστρεντερικό σωλήνα, περιορίζοντας σημαντικά το βαθμό της βιοδιαθεσιμότητάς του.(114)Επιπλέον, μέσω αυτής της διαίτας περιορίζονται σε μεγάλο βαθμό τα επεξεργασμένα τρόφιμα και η ζάχαρη, στα οποία εμπεριέχονται ανόργανα πρόσθετα που στηρίζονται στον φώσφορο για να μπορέσουν να συντηρηθούν, πρόσθετα που εμφανίζουν το μεγαλύτερο ποσοστό απορρόφησης από τον οργανισμό σε ποσοστό 90%.(115)

Τέλος, η εν λόγω διαίτα συστήνεται για τη διατροφή των ασθενών με ΧΝΝ 3^{ου} και 4^{ου} σταδίου καθώς συμβάλλει στην καλύτερη διατήρηση των επιπέδων νατρίου στον οργανισμό αυτών των ασθενών. Επιπλέον, αυτή η διαίτα έχει συγκριτικά μικρότερη ποσότητα ενέργειας σε σχέση με άλλες δίαιτες, επιτρέποντας με αυτόν τον τρόπο στην καλύτερη διαχείριση του σωματικού βάρους αυτών των ασθενών. Ωστόσο, ο σχεδιασμός της είναι ιδιαίτερα σημαντικός και θα πρέπει να γίνεται με μεγάλη προσοχή για την αποφυγή περιπτώσεων ανεπαρκούς πρόσληψης ενέργειας και πρωτεϊνών, καταστάσεις που θα επιδείνωναν την υγεία αυτών των ασθενών, και ταυτόχρονα θα επιδεινώσουν τον κίνδυνο εκδήλωσης νοσηρότητας και κατ' επέκταση θνησιμότητας. Επίσης, υπάρχει μια μεγάλη ποικιλία αμυλούχων τροφών και συμπληρωμάτων διατροφής, τα οποία μπορούν να καλύψουν τις ημερήσιες ανάγκες αυτών των ασθενών σε ενέργεια και πρωτεΐνες.(87)Από την άλλη πλευρά, στους ασθενείς αυτούς συστήνεται η συμπλήρωση της διατροφής τους με βιταμίνη B12, καθώς μέσω αυτής της διαίτας δεν μπορεί να επιτευχθεί αποτελεσματικά η πρόσληψη της εν λόγω βιταμίνης, καθώς εμπεριέχεται επαρκώς μόνο σε ζωικά τρόφιμα.(106)

Στον επόμενο πίνακα συνοψίζονται οι συστάσεις διατροφής για τους ασθενείς με ΧΝΝ 3^{ου} και 4^{ου} σταδίου.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1

Η ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΕΣ ΔΟΣΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΝΝ 3^{ου} και 4^{ου} ΣΤΑΔΙΟΥ

Πρωτεΐνη	≤0,8 g/kg/ημέρα, αύξηση της φυτικής πηγής.
Νάτριο	<2,3 g/ημέρα (<5 g/ημέρα NaCl).
Κάλιο	Εξατομικεύστε για να διατηρήσετε το κάλιο του ορού σε ένα φυσιολογικό εύρος.
Ασβέστιο	1g/ημέρα τόσο από διατροφή όσο και από φαρμακευτικές πηγές.
Φώσφορος	0,8 έως 1 g/ημέρα ή εξατομικεύστε για να διατηρήσετε την τιμή εντός φυσιολογικού εύρους. Αυξήστε την πηγή λαχανικών και αποφύγετε όσο το δυνατόν περισσότερο τα επεξεργασμένα τρόφιμα.
Υδατάνθρακες/λίπος	30-35 kcal/kg/ημέρα. <30% των συνολικών θερμίδων από λίπος και <10% του συνολικού λίπους από κορεσμένα λιπαρά. Συνιστάται ιδιαίτερα το μοτίβο διατροφής DASH.
Φυτικές ίνες	25-38 g/ημέρα.

Εκτίμηση της διαιτητικής πρόσληψης των ασθενών με XNN 3^ο και 4^ο σταδίου

Αρκετές είναι οι μελέτες που έχουν διεξαχθεί διαχρονικά σε σχέση με την εκτίμηση τήρησης των κανόνων διατροφής σε ασθενείς με XNN. Ωστόσο, τα αποτελέσματα αυτών των ερευνών αναδεικνύουν μια διαρκώς μεγαλύτερη αδυναμία αυτών των ασθενών να συμμορφωθούν με αυτούς τους διαιτητικούς κανόνες, εξαιτίας της μεγάλης πολυπλοκότητας που παρατηρείται στις διατροφικές παραμέτρους για τη συγκεκριμένη πάθηση. Δεν πρέπει επίσης να αγνοείται το γεγονός ότι η XNN χρήζει εφαρμογής εκτεταμένων αλλαγών, τόσο στον τρόπο ζωής των ασθενών αυτών, όσο και στην καθημερινή τους διατροφή. Ως εκ τούτου, υπολογίζεται περίπου ότι το 20-70% των ασθενών αυτών δεν υπακούν στις διαιτητικές εντολές των ιατρών, με αποτέλεσμα την σταδιακή επιδείνωση της υγείας τους, την εκδήλωση νοσηροτήτων και τέλος την αυξημένη θνησιμότητα.(116)

Οι Huangk.α. σε μια έρευνα που πραγματοποίησαν σε ασθενείς με XNN 3^ο και 4^ο σταδίου παρατήρησαν ότι οι εν λόγω ασθενείς εμφάνιζαν μεγάλη απόκλιση από τις συνιστώμενες δόσεις στην ποσότητα των πρωτεϊνών και της ενέργειας που καταναλώνουν. Ειδικότερα, η πρόσληψη της ενέργειας από τη συγκεκριμένη πληθυσμιακή ομάδα ήταν πολύ μικρότερη σε σχέση με την συνιστώμενη, με αποτέλεσμα να παρατηρηθεί η επιδείνωση στην νεφρική τους λειτουργία. Αντίστοιχα, από την πλευρά των πρωτεϊνών παρατηρήθηκε η υπερβολική πρόσληψή τους από τους συγκεκριμένους ασθενείς, γεγονός που συσχετίστηκε άμεσα με την επιδεινούμενη κλινική εικόνα αυτών των ασθενών, καθώς αυξήθηκαν σημαντικά οι τιμές της κρεατινίνης, της ουρίας στο αίμα και του αζώτου, ενώ από την άλλη μειώθηκε περαιτέρω ο ήδη επηρεασμένος ρυθμός σπειραματικής διήθησης των νεφρών.(117)

Παρόμοια είναι τα αποτελέσματα σχετικά με την πρόσληψη πρωτεϊνών και από άλλες έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί σε ασθενείς με XNN του ίδιου σταδίου.(118)Επιπλέον, μελέτη στην οποία συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με XNN 3^ο και 4^ο σταδίου αποδείχθηκε ότι η ημερήσια πρόσληψη σε νάτριο είναι πολύ μεγαλύτερη σε σχέση με τις συνιστώμενες δόσεις για τους συγκεκριμένους ασθενείς. Αξίζει να τονιστεί ότι στη μελέτη αυτή, οι ασθενείς είχαν λάβει και σχετική εκπαίδευση για να μπορέσουν να μειώσουν την προσλαμβανόμενη ποσότητα νατρίου. Ωστόσο, το 85% εξ αυτών των ασθενών δεν συμμορφώθηκαν με τις κατευθυντήριες οδηγίες των υπευθύνων υγείας. Επίσης, στην έρευνα αυτή αποδείχθηκε ότι ανάμεσα στους ασθενείς με XNN σταδίου 1-4 η ποσότητα του νατρίου που προσλαμβάνανε δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ τους, εν αντιθέσει με τους ασθενείς τελικού σταδίου, στους οποίους παρατηρήθηκε μια αρκετά πιο σημαντική μείωση στην ημερήσια πρόσληψή του.(119)

Είναι σημαντικό σε αυτό το σημείο να τονιστεί το γεγονός ότι οι ασθενείς με ΧΝΝ που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, όπως οι ασθενείς 3^{ου} και 4^{ου} σταδίου δεν αντιλαμβάνονται την ανάγκη να επισκέπτονται διαρκώς κάποιον υπεύθυνο διατροφολόγο, για να τον συμβουλευθούν σε σχέση με την δίαιτα που οφείλουν να τηρούν, σε αντίθεση με τους ομόλογους ασθενείς τελικού σταδίου.(120) Χαρακτηριστικά, έρευνα έχει δείξει ότι το 88% αυτών των ασθενών που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση δεν έχουν επισκεφθεί τον διατροφολόγο τους πριν ενταχθούν σε αυτήν.(121) Επιπλέον, επειδή οι ασθενείς προγενέστερων σταδίων, όπως οι νεφροπαθείς 3^{ου} και 4^{ου} σταδίου δεν εμφανίζουν συμπτώματα, οδηγούνται συχνά στη μη τήρηση των διατροφικών τους συστάσεων εξαιτίας απουσίας κινήτρου.(122) Επιπρόσθετα, οι συστάσεις αυτές για τους συγκεκριμένους ασθενείς μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να είναι αντιφατικές και συγκεχυμένες σε σχέση με τις διατροφικές οδηγίες που έχουν λάβει και αφορούν άλλες κοινές συννοσηρότητες, όπως είναι οι καρδιαγγειακές παθήσεις και ο σακχαρώδης διαβήτης.(123) Για παράδειγμα, σύμφωνα με μια έρευνα που πραγματοποιήθηκε από τους Lopez-Vargas κ.α. σε ασθενείς με ΧΝΝ 1-4 σταδίου, διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς αυτοί ήταν ιδιαίτερα μπερδεμένοι και απογοητευμένοι με τις συστάσεις της διατροφής τους, γεγονός που συνέβαλε ώστε να νιώθουν μεγάλη ανησυχία για τον τρόπο ζωής τους.(124)

Τέλος, σε μια έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3-5 που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, μελετήθηκε η συμμόρφωση των ασθενών αυτών στις διαιτητικές τους συστάσεις και ταυτόχρονα διερευνήθηκε ο ρόλος της γνώσης απέναντι τους για την τήρηση της διατροφής. Στην έρευνα αυτή συμμετείχαν 63 ασθενείς με ΧΝΝ όπου ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης ήταν μικρότερος από 45ml/min. Τα αποτελέσματα της έρευνας αυτής έδειξαν ότι οι ασθενείς αυτοί καταναλώνουν τροφές με περίσσεια φωσφόρου, νατρίου και πρωτεϊνών, ενώ είναι ιδιαίτερα προσεκτικοί με την πρόσληψη του καλίου. Επίσης, η μεγαλύτερη γνώση απέναντι στη νεφρική δίαιτα δεν συσχετίστηκε και με πιο πιστή τήρηση στους διατροφικούς κανόνες αυτών των ασθενών. Επομένως, η εκτίμηση της διαιτητικής πρόσληψης στη συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών αναδεικνύει το γεγονός ότι η προσπάθεια διδασκαλίας είναι σημαντικό να υπερβαίνει την παρεχόμενη ποιότητα των διατροφικών πληροφοριών με βάση τα θεραπευτικά συστατικά και να δίνει κυρίως έμφαση στα πρότυπα υγιεινής διατροφής, στα οποία θα ενσωματώνονται και οι συμβουλές για την προώθηση των μεθόδων αλλαγής της συμπεριφοράς.(125)

Ο ρόλος του Διατροφολόγου

Βασικό ρόλο για την διατροφική εκπαίδευση και συμβουλευτική των ασθενών με ΧΝΝ με σκοπό την πρόληψη και την καλύτερη διαχείριση της πάθησής του, κατέχει ο διατροφολόγος. Αυτό συμβαίνει διότι ο προσεκτικός και λεπτομερής διατροφικός σχεδιασμός, η συμμόρφωση με τη διατροφική παρακολούθηση και η συχνή αξιολόγηση της διατροφικής κατάστασης, παράμετροι που αξιολογούνται από αυτόν, είναι κρίσιμες για την αποτελεσματική διατροφική διαχείριση αυτών των ασθενών.(92)

Αξίζει να τονιστεί ότι ηπροοδευτική μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη μεταβολικής οξέωσης. Ο κύριος στόχος της θεραπείας μέσω της διατροφής είναι η πρόληψη και η διόρθωση αυτή της μεταβολικής οξέωσης, κατάσταση η οποία έχει αποδειχθεί ότι επιβραδύνει την εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου.⁷¹Οκυριότερος παράγοντας που είναι υπεύθυνος για την εμφάνιση της οξέωσης είναι η κατανάλωση μιας δίαιτας που έχει υψηλή περιεκτικότητα σε ζωικές πρωτεΐνες.(127) Η απλούστερη θεραπεία της μεταβολικής οξέωσης περιλαμβάνει τη διαιτητική διαχείριση των πρωτεϊνών που λαμβάνει ένα άτομο με την διατροφή του και ταυτόχρονατην ενσωμάτωση σε αυτή τροφών φυτικής προέλευσης.(128) Χαρακτηριστικά, έχει αποδειχθεί ότι η διατροφική παρέμβαση μείωσης των πρωτεϊνών ή η μετάβαση σε πρωτεΐνες φυτικής προέλευσης περιορίζουν σημαντικά τη μεταβολική οξέωση σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3-4.(129)

Πρωτογενείς και δευτερογενείς μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί προτείνουν ότι οι διατροφικές παρεμβάσεις,όπως μία δίαιτα χαμηλή σε πρωτεΐνες, μειώνει σημαντικά σε ασθενείς με ΧΝΝτο ρυθμό επιβάρυνσης της νεφρικής λειτουργίας και ταυτόχρονα περιορίζουν τον κίνδυνο μετάβαση τους στο τελικό στάδιο της νόσου.(130) Επίσης, ο διαιτητικός περιορισμός πρωτεΐνης και φωσφόρου έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την έκπτωση νεφρικής λειτουργίας. Επιπλέον, υπάρχει συναίνεση μεταξύ των κλινικών γιατρών για την άποψη ότι οι διατροφικές παρεμβάσεις από κατάλληλο διατροφολόγο μπορούν να επιβραδύνουν το ρυθμό μείωσης της νεφρικής λειτουργίας και ταυτόχρονα να περιορίσουν σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης νεφρικής νόσου τελικού σταδίου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και ΧΝΝ.(92)

Θα πρέπει σε αυτό το σημείο να τονιστεί ότι οι ασθενείς με ΧΝΝ εμφανίζουν συχνά ή διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης και άλλων συννοσηροτήτων, γεγονός που συνεπάγεται την ανάγκη εφαρμογής συγκεκριμένων συστάσεων διατροφικής διαχείρισης, οι οποίες μπορεί να είναι ιδιαίτερα προκλητικές και ανατρεπτικές μεταξύ τους. Επιπλέον,επειδή οι συστάσεις αυτές αλλάζουν ανάλογα και με το στάδιο της νόσου,η κατάσταση αυτή μπορεί να δημιουργήσει σύγχυσηστον ίδιο τον ασθενή.

Κομβικό ρόλο στην προσπάθεια αυτή κατέχει ο διατροφολόγος, ο οποίος έχει τον πρωτεύοντα ρόλο ώστε να παρέχει κατάλληλες διατροφικές συμβουλές και συστάσεις στον ασθενή. Η συμβουλευτική αυτή υποστήριξη που θα παρέχει θα πρέπει να εξατομικεύεται και να τροποποιείται ανάλογα με τη συνολική υγεία του ασθενούς, τις προϋπάρχουσες συννοσηρότητες και τις προσωπικές του προτιμήσεις. Αυτό συμβαίνει διότι, η υιοθέτηση και η τήρηση μιας νέας δίαιτας απαιτείται να εμπνέει και να παρακινεί τους ασθενείς, ώστε να προβούν σε αυτές τις αλλαγές για να βελτιώσουν την υγεία τους και για να αποτρέπουν την εμφάνιση των νοσηροτήτων, παρόλο που σε αρκετές περιπτώσεις αυτές οι αλλαγές μπορεί να είναι άβολες για τον ίδιο τον ασθενή. Σύμμαχος σε όλη αυτήν την προσπάθεια είναι η επαρκής εκπαίδευση, μέσω της οποίας θα μεταδοθούν το σκεπτικό των συστάσεων και τα οφέλη που θα αποκομίσει ο ασθενής.(92)

Εξίσου σημαντική είναι και η αξιολόγηση της διατήρησης και της κατανόησης του ασθενούς από τη διατροφική εκπαίδευση. Δια μέσω μιας ενδεδειγμένης αξιολόγησης του ασθενούς, ο διατροφολόγος μπορεί να βοηθήσει στην πρόληψη της νεφρικής νόσου. Επιπλέον, στις περιπτώσεις που ο ασθενής εμφανίζει σακχαρώδη διαβήτη, υπέρταση και άλλες καρδιακές παθήσεις, ο διατροφολόγος καλείται να προβεί στη διενέργεια επιπρόσθετου προσυμπτωματικού ελέγχου. Επίσης, είναι επιτακτική η ανάγκη να γίνεται τακτικός έλεγχος όλων των ασθενών για σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, για αναιμία και υποσιτισμό, καθώς και για καρδιαγγειακές παθήσεις, διότι η συγκεκριμένη πληθυσμιακή ομάδα εμφανίζει υψηλό κίνδυνο εκδήλωσής τους. Αξίζει να τονιστεί ότι η παροχή κατάλληλων διατροφικών προγραμμάτων που είναι προσαρμοσμένες στις προτιμήσεις και στις αντιπάθειες του ασθενούς είναι πιο παραγωγική από την εστίαση και μόνο στους περιορισμούς. Τέλος, η εκπαίδευση υποκατάστασης στους ασθενείς αυτούς είναι απαραίτητη για την επίτευξη και τη διατήρηση της συμμόρφωσης τους, ενώ ταυτόχρονα συμβάλλει στην επιτυχή διατροφική διαχείριση τους.(92)

Διατροφή Λεύκωμα και XNN 3^{ου} και 4^{ου} σταδίου

Το λεύκωμα θεωρείται ως ο κύριος δείκτης που χρησιμοποιείται για να μπορέσουν να ανιχνευθούν οι ασθενείς με XNN που υποσιτίζονται. Σύμφωνα με τους υπευθύνους υγείας και τους αρμόδιους φορείς έχει γίνει ευρέως δεκτό ότι αποτελεί σημαντικό δείκτη κλινικής απόδοσης. Αξίζει να σημειωθεί ότι η χρήση του λευκώματος ως δείκτη θρεπτικής και ποιοτικής φροντίδας στηρίζεται στις εξής παραδοχές. Πρώτα απ' όλα υποστηρίζεται ότι το λεύκωμα είναι ένας δείκτης υποσιτισμού. Επειδή όμως η λευκωματίνη ορού είναι χαμηλή σε ασθενείς με XNN, τότε όλοι αυτοί ασθενείς θα πρέπει να θεωρούνται ως υποσιτισμένοι. Επομένως, η αντικατάσταση των θρεπτικών συστατικών στα οποία υπολείπεται ένα άτομο θα βοηθήσουν ώστε να αυξηθούν τα χαμηλά επίπεδα της λευκωματίνης του ορού και επειδή η υπολευκωματιναιμία συνδέεται με αυξημένη θνησιμότητα, η αντικατάστασή της με κατάλληλα συμπληρώματα διατροφής θα αυξήσει τα επίπεδα του λευκώματος και θα βελτιώσει την υγεία των ασθενών με XNN.(131)

Σύμφωνα με μια προοπτική μελέτη κοόρτης στην οποία διερευνήθηκε η συσχέτιση της λευκωματίνης του ορού με τη νεφρική πρόγνωση, καθώς και με την έκπτωση στη λειτουργία σε ασθενείς με XNN (συμπεριλαμβανομένου ασθενείς σταδίων 3 και 4 της νόσου), αναδείχθηκε η ευεργετική δράση των αυξημένων επιπέδων λευκωματίνης του ορού έναντι της επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας στους ασθενείς πρώιμων σταδίων και τηξετήσιας μείωσης του ρυθμού σπειραματικής διήθησης.(132) Αντίστοιχα, οι Song κ.α. σε μια πρόσφατη αναδρομική μελέτη απέδειξαν την αρνητική σχέση μεταξύ της λευκωματίνης και της νεφρικής πρόγνωσης σε 1138 ασθενείς με XNN.(133) Στην Αυστραλία, σε μια άλλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε, επιδιώχθηκε να συσχετιστούν τα επίπεδα της λευκωματίνης ορού με την ετήσια μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, μετά από προσαρμογές που πραγματοποιήθηκαν στις παραμέτρους της ηλικίας, του φύλου, των αναλογιών κρεατινίνης, λευκωματίνης ούρων και τριγλυκεριδίων, του σακχαρώδη διαβήτη, της ολικής χοληστερόλης, του Δείκτη Μάζας Σώματος, της κατανάλωσης αλκοόλ και της αναλογίας μέσης-ισχίου. Τα αποτελέσματα της έρευνας αυτής έδειξαν ότι κάθε αύξηση της ποσότητας των λευκωμάτων ορού σε g/L, συμβάλλει στην ετήσια μείωση του ρυθμού επιδείνωσης της σπειραματικής διήθησης κατά 0,31 mL/min/1,73 m²/έτος. Επιπλέον, μπορεί να περιορίσει την πιθανότητα των ασθενών, ακόμα και αυτών που βρίσκονται στο 4^ο στάδιο της νόσου, να καταλήξουν στο τελικό στάδιο της κατά 16%.(134)

Οι Fan κ.α. με τη σειρά τους πραγματοποίησαν μια μελέτη στην οποία διερεύνησαν το ρόλο της λευκωματίνης του ορού με την πρόγνωση ηλικιωμένων ασθενών με XNN σταδίου 3 και 4. Τα αποτελέσματα της έρευνας αυτής έδειξαν ότι η εμφάνιση σύνθετων συμβάντων καταληκτικού σημείου (νεφρική ανεπάρκεια, καρδιοεγγεφαλικά αγγειακά συμβάντα και θάνατος) ήταν συχνότερα σε

ασθενείς με χαμηλότερη λευκωματίνη ορού. Επίσης, οι ασθενείς που εμφάνιζαν υψηλότερη λευκωματίνη ορού ήταν σημαντικά νεότεροι και είχαν χαμηλότερα επίπεδα κυστατίνηςC, νατριουρητικού πεπτιδίου στον εγκέφαλο, ουρίας αίματος και πρωτεΐνης ούρων. Επιπλέον, σύμφωνα και με τα τελικά σημεία της πολυπαραγοντικής ανάλυσης αποδείχθηκε ότι τα σύνθετα συμβάντα καταληκτικού σημείου θα περιορίζονταν κατά 14,8%, ύστερα από την αύξηση κατά 1% του λευκώματος σε αυτούς του ασθενείς, ενώ ο κίνδυνος εμφάνισής τους σε ασθενείς με χαμηλά λευκώματα ήταν κατά 4 περίπου φορές μεγαλύτερος έναντι των ασθενών με υψηλά λευκώματα στο αίμα. Επομένως, τα άτομα με υψηλότερη λευκωματίνη ορού έχουν καλύτερη πρόγνωση έναντι των ασθενών που έχουν χαμηλότερα του φυσιολογικού επίπεδα της.(135)

Τέλος, οι Pasternak κ.α. σε μια έρευνα που πραγματοποίησαν με 58.004 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή XNN (συμπεριλαμβανομένου 3^{ου} και 4^{ου} σταδίου) προσπάθησαν να διερευνήσουν τη συσχέτιση που υπάρχει μεταξύ της λευκωματουρίας και της εξέλιξης της νεφρικής νόσου. Τα αποτελέσματα της έρευνας αυτής έδειξαν ότι τα επίπεδα της λευκωματουρίας έχουν άμεση συσχέτιση με την επιδείνωση της νόσου και με τον θάνατο, ενώ εμφανίζουν αντίστροφη συσχέτιση με την διαρκή βελτίωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης σε διάστημα 90 ή περισσότερων ημερών. Επιπλέον, η πιθανότητα για σταδιακή υποτροπή της νόσου ήταν εμφανώς υψηλότερη στα άτομα με χαμηλή αναλογία κρεατινίνης-λευκωματίνης.(136)

Διατροφή και άσκηση στη ΧΝΝ 3^{ου} και 4^{ου} σταδίου

Η σχέση μεταξύ της εξέλιξης της ΧΝΝ και της επιδείνωσης της φυσικής λειτουργίας είναι αμφίδρομη. Επομένως, η εξέλιξη της νόσου επηρεάζεται σημαντικά και από τη μείωση της φυσικής κατάστασης των ατόμων.(137) Χαρακτηριστικά, σε μια μετα-ανάλυση που πραγματοποιήθηκε από τους VandenWyngaert κ.α. διερευνήθηκε η συσχέτιση της προπόνησης με άσκηση με τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης. Τα αποτελέσματα της έρευνας αυτής έδειξαν ότι η προπόνηση με άσκηση μπορεί να βελτιώσει τον εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης κατά 2,16 mL/min/1,73m². Ωστόσο, αυτή η βελτίωση παρατηρήθηκε σε τρεις μελέτες στις οποίες συμμετείχαν 8-14 ασθενείς, οι οποίοι ασκούσαν για διάστημα 3-12 μηνών.(138) Αντίστοιχα, σε μια άλλη μετα-ανάλυση αποδείχθηκε ότι η άσκηση συνέβαλλε στην αύξηση του ρυθμού σπειραματική διήθησης κατά 2,62 mL/min/1,73 m². Αξίζει βέβαια να τονιστεί ότι στη συγκεκριμένη ανάλυση η μεταβολή αυτή παρατηρήθηκε μόνο σε μελέτες με χρόνο παρατήρησης μικρότερο από 3 μήνες. Από την άλλη πλευρά, σε μελέτες όπου η παρατήρηση πραγματοποιήθηκε σε διάστημα 3-12 μηνών δεν εντοπίστηκε καμία ομαδική επίδραση της άσκησης στο συγκεκριμένο ρυθμό.(139)

Οι Robinson-Cohen κ.α. με τη σειρά τους πραγματοποίησαν μια έρευνα στην οποία διερεύνησαν τη σχέση ανάμεσα στην αυτοαναφερόμενη φυσική δραστηριότητα του ατόμου στον ελεύθερο χρόνο και στην μείωση της νεφρικής λειτουργίας. Στην έρευνα αυτή συμμετείχαν 256 ασθενείς με ΧΝΝ 3^{ου} και 4^{ου} σταδίου. Σχεδόν το 25% των συμμετεχόντων ανέφερε ότι δεν ασκήθηκε καθόλου στον ελεύθερο χρόνο του. Ωστόσο, στη συγκεκριμένη πληθυσμιακή ομάδα της εργασίας παρατηρήθηκε και η μεγαλύτερη μείωση του ετήσιου ρυθμού σπειραματικής διήθησης, σε σχέση με εκείνους που τηρούσαν, σύμφωνα με τα προβλεπόμενα από τις κατευθυντήριες οδηγίες, χρόνο σωματικής δραστηριότητας. Επιπλέον, η αύξηση της σωματικής δραστηριότητας κατά 60 λεπτά ανέδειξε σε ετήσια βάση μια μείωση της τάξεως του 0,5% στον ρυθμό σπειραματικής διήθησης.(140)

Επίσης, η σωματική δραστηριότητα δεν συσχετίστηκε με επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας σε 558 ηλικιωμένους, με ρυθμό σπειραματικής διήθησης που ήταν μικρότερος από 60 mL/min/1,73m².(141) Επιπλέον, η συμμετοχή σε σωματική δραστηριότητα και το περπάτημα για τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα έχει συσχετιστεί θετικά με τον μειωμένο κίνδυνο κατάληξης στο τελικό στάδιο της νόσου των ασθενών με ΧΝΝ σταδίου 3 και 4, ηλικίας μεγαλύτερης από τα 70 ετών.(142) Από την άλλη πλευρά, για τους νεότερους ασθενείς η συνιστώμενη σωματική δραστηριότητα έναντι της αδράνειας δεν συσχετίστηκε και με έκβαση εξέλιξης της ΧΝΝ.(143)

Σε συνδυασμό με τα παραπάνω, υπάρχουν και άλλες μελέτες που έχουν αναδείξει μια θετική συσχέτιση μεταξύ των υψηλότερων επιπέδων αυτοαναφερόμενης φυσικής δραστηριότητας και τους

ρυθμούς μείωσης της σπειραματικής διήθησης. Επιπλέον, έχουν αναδείξει τη δοσοεξαρτώμενη σχέση μεταξύ των επιπέδων της φυσικής δραστηριότητας και του ρυθμού αυτού. Πιο συγκεκριμένα, η σωματική δραστηριότητα διάρκειας μεγαλύτερης από 150 λεπτά ανά εβδομάδα έχει συνδεθεί με πιο αργό ρυθμό μείωσης της σπειραματικής διήθησης, ενώ από την άλλη πλευρά, ο υψηλότερος βαθμός αδράνειας έχει συσχετιστεί με ταχύτερη μείωση. Επιπλέον, η μετρημένη φυσική δραστηριότητα έχει συσχετιστεί με τη μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης. Χαρακτηριστικά, στις ΗΠΑ, σε μια έρευνα που συμμετείχαν βετεράνοι της χώρας, ένα υψηλότερο επίπεδο φυσικής δραστηριότητας συνδέθηκε και με μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης ΧΝΝ. Επιπρόσθετα, οι ασκήσεις δύναμη της λαβής και το τεστ βήματος 1 λεπτού στο ανώτερο 50^ο εκατοστημόριο περιόρισαν σημαντικά το βαθμό εξέλιξης της νεφρικής νόσου στο τελικό στάδιο της.(137)

Τέλος, αξίζει να τονιστεί ότι τα συμπληρώματα διατροφής ή η άσκηση, καθώς και ο συνδυασμός και των δύο αυτών θεραπευτικών προσεγγίσεων βελτιώνουν σημαντικά τη διατροφική κατάσταση ή τη σωματική λειτουργία σε ασθενείς με προχωρημένο στάδιο ΧΝΝ (4^ο στάδιο).(144)Επιπλέον, η αερόβια άσκηση σε συνδυασμό με την εφαρμογή κατάλληλης διαίτας, με σκοπό τον περιορισμό των θερμίδων, συνέβαλλε ώστε οι ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ΧΝΝ να μειώσουν σημαντικά το σωματικό τους βάρος και να περιορίσουν το ποσοστό του λίπους.(145)

Βιβλιογραφία

1. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives [published correction appears in *Lancet*. 2013 Jul 20;382(9888):208]. *Lancet*. 2013;382(9888):260-272. doi:10.1016/S0140-6736(13)60687-X
2. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney international supplements*. 2013;3(1):1-150.
3. Mills KT, Xu Y, Zhang W, et al. A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. *KidneyInt*. 2015;88(5):950-957. doi:10.1038/ki.2015.230
4. Naik RP, Derebail VK, Grams ME, et al. Association of sickle cell trait with chronic kidney disease and albuminuria in African Americans. *JAMA*. 2014;312(20):2115-2125. doi:10.1001/jama.2014.15063
5. Tangri N, Stevens LA, Griffith J, et al. A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. *JAMA*. 2011;305(15):1553-1559. doi:10.1001/jama.2011.451
6. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295-2306. doi:10.1056/NEJMoa1811744
7. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):323-334. doi:10.1056/NEJMoa1515920
8. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436-1446. doi:10.1056/NEJMoa2024816
9. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2219-2229. doi:10.1056/NEJMoa2025845
10. Levey AS, Becker C, Inker LA. Glomerular filtration rate and albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults: a systematic review. *JAMA*. 2015;313(8):837-846. doi:10.1001/jama.2015.0602
11. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C [published correction appears in *N Engl J Med*. 2012 Aug

- 16;367(7):681] [published correction appears in *N Engl J Med*. 2012 Nov 22;367(21):2060]. *N Engl J Med*. 2012;367(1):20-29. doi:10.1056/NEJMoal114248
12. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. *JAMA*. 2019;322(13):1294-1304. doi:10.1001/jama.2019.14745
13. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet*. 2017;389(10075):1238-1252. doi:10.1016/S0140-6736(16)32064-5
14. Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ, et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. *Can J Cardiol*. 2016;32(11):1263-1282. doi:10.1016/j.cjca.2016.07.510
15. Ricardo AC, Anderson CA, Yang W, et al. Healthy lifestyle and risk of kidney disease progression, atherosclerotic events, and death in CKD: findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis*. 2015;65(3):412-424. doi:10.1053/j.ajkd.2014.09.016
16. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8) [published correction appears in *JAMA*. 2014 May 7;311(17):1809]. *JAMA*. 2014;311(5):507-520. doi:10.1001/jama.2013.284427
17. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [published correction appears in *Hypertension*. 2018 Jun;71(6):e136-e139] [published correction appears in *Hypertension*. 2018 Sep;72(3):e33]. *Hypertension*. 2018;71(6):1269-1324. doi:10.1161/HYP.0000000000000066
18. Inker LA, Astor BC, Fox CH, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(5):713-735. doi:10.1053/j.ajkd.2014.01.416
19. Guideline development group. Clinical Practice Guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR <45 mL/min). *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30 Suppl 2:ii1-ii142. doi:10.1093/ndt/gfv100

20. Yang B, Xie Y, Guo M, Rosner MH, Yang H, Ronco C. Nephrotoxicity and Chinese Herbal Medicine. *Clin J AmSocNephrol*. 2018;13(10):1605-1611. doi:10.2215/CJN.11571017
21. Markowitz GS, Perazella MA. Acute phosphate nephropathy. *KidneyInt*. 2009;76(10):1027-1034. doi:10.1038/ki.2009.308
22. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, et al. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA InternMed*. 2016;176(2):238-246. doi:10.1001/jamainternmed.2015.7193
23. Chan KE, Giugliano RP, Patel MR, et al. Nonvitamin K Anticoagulant Agents in Patients With Advanced Chronic Kidney Disease or on Dialysis With AF [published correction appears in J Am Coll Cardiol. 2016 Dec 27;68(25):2920]. *J AmCollCardiol*. 2016;67(24):2888-2899. doi:10.1016/j.jacc.2016.02.082
24. Bahrainwala JZ, Leonberg-Yoo AK, Rudnick MR. Use of Radiocontrast Agents in CKD and ESRD. *SeminDial*. 2017;30(4):290-304. doi:10.1111/sdi.12593
25. Menon V, Kopple JD, Wang X, et al. Effect of a very low-protein diet on outcomes: long-term follow-up of the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study. *Am J KidneyDis*. 2009;53(2):208-217. doi:10.1053/j.ajkd.2008.08.009
26. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med*. 1994;330(13):877-884. doi:10.1056/NEJM199403313301301
27. Hansen HP, Tauber-Lassen E, Jensen BR, Parving HH. Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. *KidneyInt*. 2002;62(1):220-228. doi:10.1046/j.1523-1755.2002.00421.x
28. Gansevoort RT, Ritz E. Hermann Senator and albuminuria--forgotten pioneering work in the 19th century. *NephrolDialTransplant*. 2009;24(3):1057-1062. doi:10.1093/ndt/gfn741
29. Williams PS, Fass G, Bone JM. Renal pathology and proteinuria determine progression in untreated mild/moderate chronic renal failure. *Q J Med*. 1988;67(252):343-354.
30. Lambers Heerspink HJ, Gansevoort RT. Albuminuria Is an Appropriate Therapeutic Target in Patients with CKD: The Pro View. *Clin J AmSocNephrol*. 2015;10(6):1079-1088. doi:10.2215/CJN.11511114

31. Bakris GL. ACE inhibitors and ARBs: are they better than other agents to slow nephropathy progression?. *J ClinHypertens (Greenwich)*. 2007;9(6):413-415. doi:10.1111/j.1524-6175.2007.07234.x
32. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42(6):1206-1252. doi:10.1161/01.HYP.0000107251.49515.c2
33. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2009. *DiabetesCare*. 2009;32 Suppl 1(Suppl 1):S13-S61. doi:10.2337/dc09-S013
34. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J KidneyDis*. 2004;43(5 Suppl 1):S1-S290.
35. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators [published correction appears in Lancet 2000 Sep 2;356(9232):860]. *Lancet*. 2000;355(9200):253-259.
36. Kuritzky L, Toto R, Van Buren P. Identification and management of albuminuria in the primary care setting. *J ClinHypertens (Greenwich)*. 2011;13(6):438-449. doi:10.1111/j.1751-7176.2010.00424.x
37. Bakris G, Burgess E, Weir M, Davidai G, Koval S; AMADEO Study Investigators. Telmisartan is more effective than losartan in reducing proteinuria in patients with diabetic nephropathy. *KidneyInt*. 2008;74(3):364-369. doi:10.1038/ki.2008.204
38. Bombback AS, Kshirsagar AV, Amamoo MA, Klemmer PJ. Change in proteinuria after adding aldosterone blockers to ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers in CKD: a systematic review. *Am J KidneyDis*. 2008;51(2):199-211. doi:10.1053/j.ajkd.2007.10.040
39. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK; AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2008;358(23):2433-2446. doi:10.1056/NEJMoa0708379
40. Telmisartan RandomisedAssessmeNt Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators, Yusuf S, Teo K, et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial [published correction

appears in *Lancet*. 2008 Oct 18;372(9647):1384]. *Lancet*. 2008;372(9644):1174-1183. doi:10.1016/S0140-6736(08)61242-8

41. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med*. 2008;148(1):30-48. doi:10.7326/0003-4819-148-1-200801010-00190
42. Galle J, Schwedhelm E, Pinnetti S, Böger RH, Wanner C; VIVALDI investigators. Antiproteinuric effects of angiotensin receptor blockers: telmisartan versus valsartan in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *NephrolDialTransplant*. 2008;23(10):3174-3183. doi:10.1093/ndt/gfn230
43. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern?. *ArchInternMed*. 2000;160(5):685-693. doi:10.1001/archinte.160.5.685
44. Thorp ML, Ditmer DG, Nash MK, et al. A study of the prevalence of significant increases in serum creatinine following angiotensin-converting enzyme inhibitor administration. *J HumHypertens*. 2005;19(5):389-392. doi:10.1038/sj.jhh.1001832
45. Hou FF, Zhang X, Zhang GH, et al. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med*. 2006;354(2):131-140. doi:10.1056/NEJMoa053107
46. Hou FF, Xie D, Zhang X, et al. Renoprotection of Optimal Antiproteinuric Doses (ROAD) Study: a randomized controlled study of benazepril and losartan in chronic renal insufficiency. *J AmSocNephrol*. 2007;18(6):1889-1898. doi:10.1681/ASN.2006121372
47. Hollenberg NK, Parving HH, Viberti G, et al. Albuminuria response to very high-dose valsartan in type 2 diabetes mellitus. *J Hypertens*. 2007;25(9):1921-1926. doi:10.1097/HJH.0b013e328277596e
48. Palmer BF. Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. *N Engl J Med*. 2004;351(6):585-592. doi:10.1056/NEJMra035279
49. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358(15):1547-1559. doi:10.1056/NEJMoa0801317
50. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised,

- double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9638):547-553. doi:10.1016/S0140-6736(08)61236-2
51. Sarafidis PA, Bakris GL. Renin-angiotensin blockade and kidney disease. *Lancet*. 2008;372(9638):511-512. doi:10.1016/S0140-6736(08)61212-X
 52. Bakris GL, Weir MR, DeQuattro V, McMahon FG. Effects of an ACE inhibitor/calcium antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy. *KidneyInt*. 1998;54(4):1283-1289. doi:10.1046/j.1523-1755.1998.00083.x
 53. Toto RD, Tian M, Fakouhi K, Champion A, Bacher P. Effects of calcium channel blockers on proteinuria in patients with diabetic nephropathy. *J ClinHypertens (Greenwich)*. 2008;10(10):761-769. doi:10.1111/j.1751-7176.2008.00016.x
 54. Molyneaux LM, Willey KA, Yue DK. Indapamide is as effective as captopril in the control of microalbuminuria in diabetes. *J CardiovascPharmacol*. 1996;27(3):424-427. doi:10.1097/00005344-199603000-00016
 55. Marre M, Puig JG, Kokot F, et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. *J Hypertens*. 2004;22(8):1613-1622. doi:10.1097/01.hjh.0000133733.32125.09
 56. Xi WZ, Wu C, Liang YL, Wang LL, Cao YH. Analysis of malnutrition factors for inpatients with chronic kidney disease. *FrontNutr*. 2023;9:1002498. doi: 10.3389/fnut.2022.1002498.
 57. Ene-Iordache B, Perico N, Bikbov B, Carminati S, Remuzzi A, Perna A, Islam N, Bravo RF, Aleckovic-Halilovic M, Zou H, Zhang L, Gouda Z, Tchokhonelidze I, Abraham G, Mahdavi-Mazdeh M, Gallieni M, Codreanu I, Togtokh A, Sharma SK, Koirala P, Uprety S, Ulasi I, Remuzzi G. Chronic kidney disease and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-KDDC): a cross-sectional study. *Lancet Glob Health*. 2016;4(5):e307-19. doi: 10.1016/S2214-109X(16)00071-1.
 58. Soysal P, Heybeli C, KocOkudur S, Caliskan Bozyel E, Smith L, Kazancioglu R. Prevalence and co-incidence of geriatric syndromes according to glomerular filtration rate in older patients. *IntUrolNephrol*. 2023;55(2):469-476. doi: 10.1007/s11255-022-03356-5.
 59. Xu Q, Guo H, Cao S, Zhou Q, Chen J, Su M, Chen S, Jiang S, Shi X, Wen Y. Associations of vitamin K status with mortality and cardiovascular events in peritoneal dialysis patients. *IntUrolNephrol*. 2019;51(3):527-534. doi: 10.1007/s11255-019-02080-x.
 60. Xie L, Wang B, Jiang C, Zhang X, Song Y, Li Y, Wang J, Yu Y, Liang M, Wang G, Zhang Y, Li J, Huo Y, Xu X, Nie J, Qin X. BMI is associated with the development of chronic kidney diseases in

- hypertensive patients with normal renal function. *J Hypertens*. 2018;36(10):2085-2091. doi: 10.1097/HJH.0000000000001817.
61. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351(13):1296-305. doi: 10.1056/NEJMoa041031.
 62. Oluseyi A, Enajite O. Malnutrition in pre-dialysis chronic kidney disease patients in a teaching hospital in Southern Nigeria. *Afr Health Sci*. 2016;16(1):234-41. doi: 10.4314/ahs.v16i1.31.
 63. Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G, Avram MM, Kopple JD. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(5):864-81. doi: 10.1016/j.ajkd.2003.07.016.
 64. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis*. 2000;35(6 Suppl 2):S17-S104. doi: 10.1053/ajkd.2000.v35.aajkd03517.
 65. De Schoenmakere G, Vanholder R, Rottey S, Duym P, Lameire N. Relationship between gastric emptying and clinical and biochemical factors in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16:1850-5.
 66. Simenhoff ML, Dunn SR, Zollner GP, Fitzpatrick ME, Emery SM, Sandine WE, et al. Biomodulation of the toxic and nutritional effects of small bowel bacterial overgrowth in end-stage kidney disease using freeze-dried *Lactobacillus acidophilus*. *Miner Electrolyte Metab*. 1996;22:92-6.
 67. Chazot, C. Why are chronic kidney disease patients anorexic and what can be done about it?. In *Seminars in nephrology*. 2009;29:115-23. doi:10.1016/j.semnephrol.2008.10.003.
 68. Kalantar-Zadeh K, Block G, McAllister CJ, Humphreys MH, Kopple JD. Appetite and inflammation, nutrition, anemia, and clinical outcome in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(2):299-307. doi: 10.1093/ajcn/80.2.299.
 69. Carrero JJ, Qureshi AR, Axelsson J, Avesani CM, Suliman ME, Kato S, Bárány P, Snaedal-Jonsdottir S, Alvestrand A, Heimbürger O, Lindholm B, Stenvinkel P. Comparison of nutritional and inflammatory markers in dialysis patients with reduced appetite. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(3):695-701. doi: 10.1093/ajcn/85.3.695.
 70. Espat NJ, Copeland EM, Moldawer LL. Tumor necrosis factor and cachexia: a current perspective. *Surg Oncol*. 1994;3:255-62. doi:10.1016/0960-7404(94)90027-2.

71. Avesani CM, Carrero JJ, Axelsson J, Qureshi AR, Lindholm B, Stenvinkel P. Inflammation and wasting in chronic kidney disease: partners in crime. *Kidney Int.* 2006;70:S8-13. doi: 10.1038/sj.ki.5001969.
72. Aguilera A, Sánchez-Tomero JA, Selgas R. Brain activation in uremic anorexia. *J Ren Nutr.* 2007;17(1):57-61. doi: 10.1053/j.jrn.2006.10.020.
73. Cheung W, Yu PX, Little BM, Cone RD, Marks DL, Mak RH. Role of leptin and melanocortin signaling in uremia-associated cachexia. *J Clin Invest.* 2005;115(6):1659-65. doi: 10.1172/JCI22521.
74. Δήμου Γ. Εκτίμηση θρέψης ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο του 3ου και 4ου σταδίου, σε σχέση με τους ασθενείς τελικού σταδίου νεφροπάθειας (Πτυχιακή εργασία). Ανακτήθηκε από το Arothesis, το Ιδρυματικό Καταθετήριο της Βιβλιοθήκης και Κέντρου Πληροφόρησης του ΕΛ.ΜΕ.ΠΑ. 2015.
75. Noori N, Kopple JD, Kovesdy CP, Feroze U, Sim JJ, Murali SB, Luna A, Gomez M, Luna C, Bross R, Nissenson AR, Kalantar-Zadeh K. Mid-arm muscle circumference and quality of life and survival in maintenance hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(12):2258-68. doi: 10.2215/CJN.02080310.
76. Kaysen GA, Levin NW. Why measure serum albumin levels? *J Ren Nutr.* 2002;12(3):148-50. doi: 10.1053/jren.2002.33509.
77. Kaysen GA, Dubin JA, Müller HG, Mitch WE, Rosales LM, Levin NW. Relationships among inflammation nutrition and physiologic mechanisms establishing albumin levels in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002;61(6):2240-9. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00076.x.
78. Kaysen GA, Stevenson FT, Depner TA. Determinants of albumin concentration in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1997;29(5):658-68. doi: 10.1016/s0272-6386(97)90117-7.
79. Pupim LB, Ikizler TA. Uremic malnutrition: new insights into an old problem. *Semin Dial.* 2003;16(3):224-32. doi: 10.1046/j.1525-139x.2003.16046.x.
80. Chung S, Koh ES, Shin SJ, Park CW. Malnutrition in patients with chronic kidney disease. *Open Journal of Internal Medicine.* 2012;2:89-99.
81. Perna AF, Ingrosso D, Satta E, Lombardi C, Acanfora F, De Santo NG. Homocysteine metabolism in renal failure. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2004;7(1):53-7. doi: 10.1097/00075197-200401000-00010.

82. Glenn MC. Assessing the Nutritional Status of Patients with End-Stage. Boston' Renal Division, Department of Medicine, and the Metabolic Support Service, Department of Surgery,1997.
83. Kalantar-Zadeh K, Fouque D. Nutritional Management of Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2018;378(6):584-585. doi: 10.1056/NEJMc1715765.
84. Mitch WE, Remuzzi G. Diets for patients with chronic kidney disease, still worth prescribing. *J AmSocNephrol*. 2004;15(1):234-7. doi: 10.1097/01.asn.0000106014.20274.c7.
85. Evans P.D., Taal M.W. Epidemiology and Causes of Chronic Kidney Disease. *Medicine*. 2015;43:450–453. doi: 10.1016/j.mpmed.2015.05.005.
86. Mitch WE, Remuzzi G. Diets for patients with chronic kidney disease, should we reconsider? *BMC Nephrol*. 2016;17(1):80. doi: 10.1186/s12882-016-0283-x.
87. Carrero JJ, Stenvinkel P, Cuppari L, Ikizler TA, Kalantar-Zadeh K, Kaysen G, Mitch WE, Price SR, Wanner C, Wang AY, ter Wee P, Franch HA. Etiology of the protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: a consensus statement from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). *J RenNutr*. 2013;23(2):77-90. doi: 10.1053/j.jrn.2013.01.001.
88. Jenkins K. Assessment, diagnosis and management of chronic kidney disease. *Chronic Kidney Disease (Stages 1-3). A Guide to Clinical Practice*, 2007:33-52.
89. Αλεξανδρίδου Α.Εκτίμηση διαιτητικής πρόσληψης ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο (XNN) σταδίων 2 – 4. (Πτυχιακή εργασία). 2017.
90. Delimaris I. Adverse Effects Associated with Protein Intake above the Recommended Dietary Allowance for Adults. *ISRN Nutr*. 2013;2013:126929. doi: 10.5402/2013/126929.
91. Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, Campbell KL, Carrero JJ, Chan W, Fouque D, Friedman AN, Ghaddar S, Goldstein-Fuchs DJ, Kaysen GA, Kopple JD, Teta D, Yee-Moon Wang A, Cuppari L. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. *Am J Kidney Dis*. 2020;76(3 Suppl 1):S1-S107. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.05.006.
92. Naber T, Purohit S. Chronic Kidney Disease: Role of Diet for a Reduction in the Severity of the Disease. *Nutrients*. 2021;13(9):3277. doi: 10.3390/nu13093277.
93. Hunsicker LG, Adler S, Caggiula A, England BK, Greene T, Kusek JW, Rogers NL, Teschan PE. Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *KidneyInt*. 1997;51(6):1908-19. doi: 10.1038/ki.1997.260.
94. Kalantar-Zadeh K, Fouque D. Nutritional Management of Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(18):1765-1776. doi: 10.1056/NEJMra1700312.

95. Fouque D, Chen J, Chen W, Garneata L, Hwang SJ, Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Mitch WE, Piccoli G, Teplan V, Chauveau P. Adherence to ketoacids/essential amino acids-supplemented low protein diets and new indications for patients with chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2016;17(1):63. doi: 10.1186/s12882-016-0278-7.
96. Lips P, Goldsmith D, de Jongh R. Vitamin D and osteoporosis in chronic kidney disease. *J Nephrol.* 2017;30(5):671-675. doi: 10.1007/s40620-017-0430-x.
97. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, Moe SM, Shroff R, Tonelli MA, Toussaint ND, Vervloet MG, Leonard MB. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *KidneyInt.* 2017;92(1):26-36. doi: 10.1016/j.kint.2017.04.006.
98. Filipov JJ, Zlatkov BK, Dimitrov EP, Svinarov D. Relationship between vitamin D status and immunosuppressive therapy in kidney transplant recipients. *BiotechnolBiotechnolEquip.* 2015;29(2):331-335. doi: 10.1080/13102818.2014.995415.
99. Selamet U, Tighiouart H, Sarnak MJ, Beck G, Levey AS, Block G, Ix JH. Relationship of dietary phosphate intake with risk of end-stage renal disease and mortality in chronic kidney disease stages 3-5: The Modification of Diet in Renal Disease Study. *KidneyInt.* 2016;89(1):176-84. doi: 10.1038/ki.2015.284.
100. Watanabe R. Hyperkalemia in chronic kidney disease. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2020;66Suppl 1(Suppl 1):s31-s36. doi: 10.1590/1806-9282.66.S1.31.
101. Hansrivijit P, Oli S, Khanal R, Ghahramani N, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W. Mediterranean diet and the risk of chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Nephrology (Carlton).* 2020;25(12):913-918. doi: 10.1111/nep.13778.
102. Mattson DL. Immune mechanisms of salt-sensitive hypertension and renal end-organ damage. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(5):290-300. doi: 10.1038/s41581-019-0121-z.
103. Borrelli S, Provenzano M, Gagliardi I, Michael A, Liberti ME, De Nicola L, Conte G, Garofalo C, Andreucci M. Sodium Intake and Chronic Kidney Disease. *Int J MolSci.* 2020;21(13):4744. doi: 10.3390/ijms21134744.
104. Garofalo C, Borrelli S, Provenzano M, De Stefano T, Vita C, Chiodini P, Minutolo R, De Nicola L, Conte G. Dietary Salt Restriction in Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Nutrients.* 2018;10(6):732. doi: 10.3390/nu10060732.
105. McMahon EJ, Bauer JD, Hawley CM, Isbel NM, Stowasser M, Johnson DW, Campbell KL. A randomized trial of dietary sodium restriction in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(12):2096-103. doi: 10.1681/ASN.2013030285.

106. Adair KE, Bowden RG. Ameliorating Chronic Kidney Disease Using a Whole Food Plant-Based Diet. *Nutrients*. 2020;12(4):1007. doi: 10.3390/nu12041007.
107. Chiavaroli L, Mirrahimi A, Sievenpiper JL, Jenkins DJ, Darling PB. Dietary fiber effects in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Eur J Clin Nutr*. 2015;69(7):761-8. doi: 10.1038/ejcn.2014.237.
108. Biörklund M, van Rees A, Mensink RP, Onning G. Changes in serum lipids and postprandial glucose and insulin concentrations after consumption of beverages with beta-glucans from oats or barley: a randomised dose-controlled trial. *Eur J Clin Nutr*. 2005;59(11):1272-81. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602240.
109. Rebello CJ, O'Neil CE, Greenway FL. Dietary fiber and satiety: the effects of oats on satiety. *Nutr Rev*. 2016;74(2):131-47. doi: 10.1093/nutrit/nuv063.
110. Wu MJ, Chang CS, Cheng CH, Chen CH, Lee WC, Hsu YH, Shu KH, Tang MJ. Colonic transit time in long-term dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2004;44(2):322-7. doi: 10.1053/j.ajkd.2004.04.048.
111. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ; American Heart Association. Nutrition Committee. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation*. 2002;106(21):2747-57. doi: 10.1161/01.cir.0000038493.65177.94.
112. Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, Kupelnick B, Chew P, Lau J. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis*. 2006;189(1):19-30. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.02.012.
113. Kalantar-Zadeh K, Gutekunst L, Mehrotra R, Kovesdy CP, Bross R, Shinaberger CS, Noori N, Hirschberg R, Benner D, Nissenson AR, Kopple JD. Understanding sources of dietary phosphorus in the treatment of patients with chronic kidney disease. *Clin J AmSocNephrol*. 2010;5(3):519-30. doi: 10.2215/CJN.06080809.
114. Campbell KL, Johnson DW, Bauer JD, Hawley CM, Isbel NM, Stowasser M, Whitehead JP, Dimeski G, McMahon E. A randomized trial of sodium-restriction on kidney function, fluid volume and adipokines in CKD patients. *BMC Nephrol*. 2014;15:57. doi: 10.1186/1471-2369-15-57.
115. Siener R. Dietary Treatment of Metabolic Acidosis in Chronic Kidney Disease. *Nutrients*. 2018;10(4):512. doi: 10.3390/nu10040512.
116. Beto JA, Schury KA, Bansal VK. Strategies to promote adherence to nutritional advice in patients with chronic kidney disease: a narrative review and commentary. *Int J NephrolRenovascDis*. 2016;9:21-33. doi: 10.2147/IJNRD.S76831.

117. Huang MC, Chen ME, Hung HC, Chen HC, Chang WT, Lee CH, Wu YY, Chiang HC, Hwang SJ. Inadequate energy and excess protein intakes may be associated with worsening renal function in chronic kidney disease. *J Ren Nutr.* 2008;18(2):187-94. doi: 10.1053/j.jrn.2007.08.003.
118. Ko GJ, Obi Y, Tortorici AR, Kalantar-Zadeh K. Dietary protein intake and chronic kidney disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2017;20(1):77-85. doi: 10.1097/MCO.0000000000000342.
119. Kutlugün AA, Arıcı M, Yıldırım T, Turgut D, Yılmaz R, Altındal M, Altun B, Erdem Y, Yasavul U, Turgan C. Daily sodium intake in chronic kidney disease patients during nephrology clinic follow-up: an observational study with 24-hour urine sodium measurement. *Nephron Clin Pract.* 2011;118(4):c361-6. doi: 10.1159/000323392.
120. Murali S, Arab L, Vargas R, Rastogi A, Ang A, Shetty N. Internet-based tools to assess diet and provide feedback in chronic kidney disease stage IV: a pilot study. *J Ren Nutr.* 2013;23(2):e33-42. doi: 10.1053/j.jrn.2012.05.001.
121. Slinin Y, Guo H, Gilbertson DT, Mau LW, Ensrud K, Collins AJ, Ishani A. Prehemodialysis care by dietitians and first-year mortality after initiation of hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2011;58(4):583-90. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.03.032.
122. Pisani A, Riccio E, Bellizzi V, Caputo DL, Mozzillo G, Amato M, Andreucci M, Cianciaruso B, Sabbatini M. 6-tips diet: a simplified dietary approach in patients with chronic renal disease. A clinical randomized trial. *Clin Exp Nephrol.* 2016;20(3):433-42. doi: 10.1007/s10157-015-1172-5.
123. Willingham F. The dietary management of patients with diabetes and renal disease: challenges and practicalities. *J Ren Care.* 2012;38 Suppl 1:40-51. doi: 10.1111/j.1755-6686.2012.00283.x.
124. Lopez-Vargas PA, Tong A, Howell M, Craig JC. Educational Interventions for Patients With CKD: A Systematic Review. *Am J Kidney Dis.* 2016;68(3):353-70. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.01.022.
125. Betz M, Steenes A, Peterson L, Saunders M. Knowledge Does Not Correspond to Adherence of Renal Diet Restrictions in Patients With Chronic Kidney Disease Stage 3-5. *J Ren Nutr.* 2021;31(4):351-360. doi: 10.1053/j.jrn.2020.08.007.
126. Kramer H. Diet and Chronic Kidney Disease. *Adv Nutr.* 2019;10(Suppl_4):S367-S379. doi: 10.1093/advances/nmz011.

127. Joshi S, Hashmi S, Shah S, Kalantar-Zadeh K. Plant-based diets for prevention and management of chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2020;29(1):16-21. doi: 10.1097/MNH.0000000000000574.
128. Levey AS, Adler S, Caggiula AW, England BK, Greene T, Hunsicker LG, Kusek JW, Rogers NL, Teschan PE. Effects of dietary protein restriction on the progression of advanced renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Am J Kidney Dis*. 1996;27(5):652-63. doi: 10.1016/s0272-6386(96)90099-2.
129. Kawasaki T, Maeda Y, Matsuki H, Matsumoto Y, Akazawa M, Kuyama T. Urinary phosphorus excretion per creatinine clearance as a prognostic marker for progression of chronic kidney disease: a retrospective cohort study. *BMC Nephrol*. 2015;16:116. doi: 10.1186/s12882-015-0118-1.
130. Zeller K, Whittaker E, Sullivan L, Raskin P, Jacobson HR. Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1991;324(2):78-84. doi: 10.1056/NEJM199101103240202.
131. Friedman AN, Fadem SZ. Reassessment of Albumin as a Nutritional Marker in Kidney Disease. *Journal of the American Society of Nephrology* 2010;21:223–30. doi:10.1681/asn.2009020213.
132. Cheng T, Wang X, Han Y, Hao J, Hu H, Hao L. The level of serum albumin is associated with renal prognosis and renal function decline in patients with chronic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2023;24(1):57. doi: 10.1186/s12882-023-03110-8.
133. Song H, Wei C, Hu H, Wan Q. Association of the serum albumin level with prognosis in chronic kidney disease patients. *Int Urol Nephrol*. 2022;54(9):2421-2431. doi: 10.1007/s11255-022-03140-5.
134. Majoni SW, Barzi F, Hoy W, MacIsaac RJ, Cass A, Maple-Brown L, Hughes JT. Baseline liver function tests and full blood count indices and their association with progression of chronic kidney disease and renal outcomes in Aboriginal and Torres Strait Islander people: the eGFR follow-up study. *BMC Nephrol*. 2020;21(1):523. doi: 10.1186/s12882-020-02185-x.
135. Fan H, Yang J, Liu L, Qiao Y, Wang M, Qiu L, Shi H, Xi H, Wang Y. Effect of serum albumin on the prognosis of elderly patients with stage 3-4 chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*. 2017;49(5):859-865. doi: 10.1007/s11255-017-1542-x.
136. Pasternak M, Liu P, Quinn R, Elliott M, Harrison TG, Hemmelgarn B, Lam N, Ronksley P, Tonelli M, Ravani P. Association of Albuminuria and Regression of Chronic Kidney Disease in Adults

- With Newly Diagnosed Moderate to Severe Chronic Kidney Disease. *JAMA NetwOpen*. 2022;5(8):e2225821. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.25821.
137. Clyne N, Anding-Rost K. Exercise training in chronic kidney disease-effects, expectations and adherence. *Clin Kidney J*. 2021;14(Suppl 2):ii3-ii14. doi: 10.1093/ckj/sfab012.
 138. Vanden Wyngaert K, Van Craenenbroeck AH, Van Biesen W, Dhondt A, Tanghe A, Van Ginckel A, Celie B, Calders P. The effects of aerobic exercise on eGFR, blood pressure and VO₂peak in patients with chronic kidney disease stages 3-4: A systematic review and meta-analysis. *PLoSOne*. 2018;13(9):e0203662. doi: 10.1371/journal.pone.0203662.
 139. Zhang L, Wang Y, Xiong L, Luo Y, Huang Z, Yi B. Exercise therapy improves eGFR, and reduces blood pressure and BMI in non-dialysis CKD patients: evidence from a meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):398. doi: 10.1186/s12882-019-1586-5.
 140. Robinson-Cohen C, Littman AJ, Duncan GE, Weiss NS, Sachs MC, Ruzinski J, Kundzins J, Rock D, de Boer IH, Ikizler TA, Himmelfarb J, Kestenbaum BR. Physical activity and change in estimated GFR among persons with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(2):399-406. doi: 10.1681/ASN.2013040392.
 141. Robinson-Cohen C, Katz R, Mozaffarian D, Dalrymple LS, de Boer I, Sarnak M, Shlipak M, Siscovick D, Kestenbaum B. Physical activity and rapid decline in kidney function among older adults. *ArchInternMed*. 2009;169(22):2116-23. doi: 10.1001/archinternmed.2009.438.
 142. Chen IR, Wang SM, Liang CC, Kuo HL, Chang CT, Liu JH, Lin HH, Wang IK, Yang YF, Chou CY, Huang CC. Association of walking with survival and RRT among patients with CKD stages 3-5. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(7):1183-9. doi: 10.2215/CJN.09810913.
 143. Ricardo AC, Anderson CA, Yang W, Zhang X, Fischer MJ, Dember LM, Fink JC, Frydrych A, Jensvold NG, Lustigova E, Nessel LC, Porter AC, Rahman M, Wright Nunes JA, Daviglus ML, Lash JP; CRIC Study Investigators. Healthy lifestyle and risk of kidney disease progression, atherosclerotic events, and death in CKD: findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J KidneyDis*. 2015;65(3):412-24. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.09.016.
 144. Ekramzadeh M, Santoro D, Kopple JD. The Effect of Nutrition and Exercise on Body Composition, Exercise Capacity, and Physical Functioning in Advanced CKD Patients. *Nutrients*. 2022;14(10):2129. doi: 10.3390/nu14102129.
 145. Ikizler TA, Robinson-Cohen C, Ellis C, Headley SAE, Tuttle K, Wood RJ, Evans EE, Milch CM, Moody KA, Germain M, Limkunakul C, Bian A, Stewart TG, Himmelfarb J. Metabolic Effects of Diet and Exercise in Patients with Moderate to Severe CKD: A Randomized Clinical Trial. *J AmSocNephrol*. 2018;29(1):250-259. doi: 10.1681/ASN.2017010020.

