



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



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Προβιοτικά και Χρόνια Νεφρική Νόσος τελικού σταδίου: η χρήση
τους στους ασθενείς σε αιμοκάθαρση και περιτοναϊκή κάθαρση,
ομοιότητες, διαφορές, περιορισμοί, μελλοντικές κατευθύνσεις και
στόχοι**

Κούκουζας Κωνσταντίνος
Διαιτολόγος - Διατροφολόγος

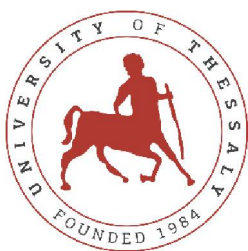
ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ελευθεριάδης Θεόδωρος, Καθηγητής Νεφρολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας),
Επιβλέπων Καθηγητής

Δαρδιάτης Ευθύμιος, Καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας,
Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Στεφανιδης Ιωάννης, Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2024



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



DIPLOMATHESES

**Probiotics and end-stage chronic kidney disease: their use in
dialysis and peritoneal dialysis patients, similarities, differences,
limitations, future directions and objectives**

Περιεχόμενα

Περιεχόμενα	3
Κατάλογος Εικόνων - Πινάκων	4
Ευχαριστίες	5
Περίληψη.....	6
Abstract	7
Εισαγωγή.....	8
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	10
Κεφάλαιο 1. Η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.....	10
1.1 Η επιδημιολογία της νόσου	10
1.1.1 Η συχνότητα εμφάνισης και η παγκόσμια επιβάρυνση από την νόσο	11
1.1.2 Η σχετιζόμενη με την χρόνια νεφρική νόσο θνητότητα.....	12
1.2 Η παθοφυσιολογία της νόσου	13
1.2.1 Η διαβητική νεφροπάθεια.....	14
1.2.2 Η υπερτασική νεφροπάθεια.....	14
1.2.4 Η χρόνια αποφρακτική νεφροπάθεια	15
1.2.5 Τα κληρονομικά αίτια της ΧΝΝ	16
1.3 Τα στάδια της νεφρικής νόσου.....	16
1.4 Η θεραπεία της χρόνιας νεφρικής νόσου.....	17
1.4.1 Η περιτοναϊκή κάθαρση	18
1.4.2 Η αιμοκάθαρση	20
1.4.3 Η μεταμόσχευση του νεφρού	21
Κεφάλαιο 2. Οι επιπλοκές της χρόνιας νεφρικής νόσου τελικού σταδίου	22
2.1 Ο γαστρεντερικός σωλήνας στην ΧΝΝ τελικού σταδίου	23
Κεφάλαιο 3. Τα προβιοτικά	26
3.1 Οι μηχανισμοί δράσης των προβιοτικών.....	28
3.2 Οι ευεργετικές επιδράσεις των προβιοτικών στον ανθρώπινο οργανισμό	29
Κεφάλαιο 4: Η περιτοναϊκή κάθαρση ως θεραπεία της ΧΝΝ.....	30

4.1 Η τεχνική της μεθόδου	31
Κεφάλαιο 5. Η χρήση των προβιοτικών στην χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου	33
5.1 Τα προβιοτικά σε ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση	35
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	37
Κεφάλαιο 6: Μέθοδος	37
Κεφάλαιο 7: Αποτελέσματα	38
Κεφάλαιο 8: Συζήτηση – Συμπεράσματα	45
8.1 Τελικό συμπέρασμα – Προοπτικές για το μέλλον	48
Βιβλιογραφικές Αναφορές	48

Κατάλογος Εικόνων - Πινάκων

Εικόνα 1: Οι περιοχές και οι χώρες του πλανήτη στις οποίες η ΧΝΝ αποτελεί μία από τις 10 πρώτες αιτίες απώλειας ετών ζωής κατά το 2013	13
Εικόνα 2: Μία τυπική συσκευή αιμοκάθαρσης	21
Εικόνα 3: Οι θεραπευτικοί στόχοι του εντερικού μικροβιώματος σε ασθενείς με ΧΝΝ	26
Εικόνα 4: Οι κυριότεροι μηχανισμοί δράσης των προβιοτικών	29
Εικόνα 5: Η χρήση των προβιοτικών στην κλινική πράξη	30
Εικόνα 6: Η διαδικασία της περιτοναϊκής κάθαρσης	32
Εικόνα 7: Η επίδραση της ΧΝΝ στην δυσβίωση του μικροβιώματος του εντερικού σωλήνα.	35
Εικόνα 8: Το διάγραμμα ροής της συστηματικής βιβλιογραφικής ανασκόπησης σύμφωνα με τις αρχές PRISMA	37
Πίνακας 1: Τα περιληπτικά ευρήματα των μελετών	43

Ευχαριστίες

Στην παρούσα διπλωματική εργασία ολοκληρώνονται οι σπουδές μου στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών «Η Διατροφή στην Υγεία και στη Νόσο» του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Στην πορεία μου ήταν καθοριστική η συμβολή των καθηγητών μου στα γνωστικά αντικείμενα που παρακολούθησα, στους οποίους οφείλω να εκφράσω τις ειλικρινείς μου ευχαριστίες για τη συνεισφορά τους στην ολοκλήρωση των σπουδών μου.

Ιδιαίτερα επιθυμώ να ευχαριστήσω τον καθηγητή μου στην παρούσα διπλωματική εργασία, κύριο Γκολφινόπουλο Σπυρίδων για την επιστημονική και συμβουλευτική καθοδήγηση που μου προσέφερε σε όλα τα στάδια εκπόνησης της εργασίας με τις εύστοχες και πολύ εποικοδομητικές παρατηρήσεις του.

Οφείλω να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στον επιβλέποντα καθηγητή Ιατρικής της διπλωματικής εργασίας κύριο Ελευθεριάδη Θεόδωρο.

Τις ευχαριστίες μου εκφράζω και στον καθηγητή κύριο Δαρδίωτη Ευθύμιο και στον ομότιμο καθηγητή Στεφανίδη Ιωάννη, που δέχτηκαν να είναι μέλη της Τριμελούς Επιτροπής Αξιολόγησης της διπλωματικής μου εργασίας.

Τέλος οφείλω να ευχαριστήσω την οικογένεια μου, για την συμπαράσταση και την υπομονή τους

Περίληψη

Η χρόνια νεφρική νόσος (XNN) αποτελεί μία προοδευτικά επιδεινούμενη νόσο, χωρίς οριστική θεραπεία, έως και σήμερα, η οποία εμφανίζει μεγάλα ποσοστά νοσηρότητας και θνητότητας και συνήθως προσβάλλει ενήλικα άτομα, ιδιαίτερα ανάμεσα στον πληθυσμό των πασχόντων από αρτηριακή υπέρταση και σακχαρώδη διαβήτη. Στην παρούσα διπλωματική εργασία μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα της χρήσης προβιοτικών σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου οι οποίοι υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση.

Μέθοδος: Πραγματοποιήθηκε μία συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας στις βάσεις δεδομένων: *PubMed/NCBI*, *GoogleScholar* και *CochraneDatabaseC/SystematicReviews*. Οι λέξεις κλειδιά (meshterms) οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν ήταν οι: *ChronicKidneyDisease*, *Probiotics*, *PeritonealDilaysis*, *Ejfect*. Μελετήθηκαν και παρουσιάστηκαν πρωτότυπες δημοσιευμένες μελέτες της τελευταίας 15ετίας.

Αποτελέσματα: Ανευρέθηκαν 9 πρωτότυπες κλινικές μελέτες. Πρόκειται για 3 τυχαιοποιημένες μελέτες με ομάδα ελέγχου, 2 μη-τυχαιοποιημένες μελέτες με ομάδα ελέγχου, 2 μελέτες σειράς και 2 παρουσιάσεις μεμονωμένων περιστατικών. Σε όλες τις περιπτώσεις η χορήγηση προβιοτικών συμπληρωμάτων διατροφής ήταν πολύ καλά ανεκτή από τους ασθενείς, χωρίς να προκαλέσει κλινικά σημαντικές παρενέργειες ή ανεπιθύμητες ενέργειες στους ασθενείς. Επιπλέον, διαπιστώθηκαν ενδείξεις αποτελεσματικότητας της συγκεκριμένης παρέμβασης σε μία σειρά από παραμέτρους, συμπεριλαμβανομένων βιοδεικτών φλεγμονής, της κατάστασης θρέψης των ασθενών αλλά και την ένταση του κνησμού, ειδικά στην περιοχή της ράχης.

Συμπέρασμα: Τα ευρήματα της παρούσας συστηματικής βιβλιογραφικής ανασκόπησης συμφωνούν σε γενικές γραμμές με τα αντίστοιχα θετικά ευρήματα της πρόσφατης διεθνούς βιβλιογραφία. Εντούτοις, η επιστημονική έρευνα στο συγκεκριμένο πεδίο είναι ακόμα σχετικά πτωχή, με μικρό αριθμό υψηλής ποιότητας τυχαιοποιημένων μελετών με ομάδα ελέγχου αλλά και μετα-ανάλυσεων αυτών. Χρειάζονται επιπλέον κλινικές μελέτες, με μεγαλύτερο δείγμα ασθενών και διάρκεια παρακολούθησης, αλλά και εστιασμένες ειδικά στα κλινικά αποτελέσματα – συμπεριλαμβανομένης και της επιβίωσης των ασθενών, προκειμένου να αποσαφηνιστεί πλήρως η αποτελεσματικότητα της παρέμβασης αυτής.

Λέξεις – κλειδιά: Χρόνια Νεφρική Νόσος, Προβιοτικά, Περιτοναϊκή Κάθαρση

Abstract

Chronic kidney disease is a progressively worsening disease, with no definitive cure to date, which has high morbidity and mortality rates and usually affects adults, particularly among the arterial hypertension and diabetes mellitus population. In this thesis, the efficacy of probiotics in patients with end-stage chronic kidney disease undergoing peritoneal dialysis was studied.

Methods: A systematic review of the literature was performed in *PubMed/NCBI*, *Google Scholar* and *Cochrane Database of Systematic Reviews* databases. The keywords (mesh terms) used were: *Chronic Kidney Disease*, *Probiotics*, *Peritoneal Dialysis*, *Effect*. Original published studies from the last 15 years were studied and presented.

Results: 9 original clinical studies were identified. There were 3 randomized-controlled studies, 2 non-randomized controlled studies, 2 case series and 2 case report presentations. In all cases the administration of probiotic dietary supplements was very well tolerated by patients, without causing clinically significant side effects or adverse reactions in patients. In addition, evidence of efficacy of this intervention was found on a number of parameters, including biomarkers of inflammation, patients' nutritional status and the intensity of itching, especially in the dorsal region of their body.

Conclusion: The findings of the present systematic literature review are in general agreement with the positive corresponding findings in recent international literature. However, scientific research in this field is still relatively poor, with a small number of high quality randomized control group studies and meta-analyses of these. Additional clinical studies, with a larger sample of patients and duration of follow-up, but also focusing specifically on clinical outcomes - including patient survival, are needed to fully clarify the effectiveness of this intervention.

Keywords: Chronic Kidney Disease, Probiotics, Peritoneal Dialysis

Εισαγωγή

Η χρόνια νεφρική νόσος (XNN) αποτελεί μία προοδευτικά επιδεινούμενη νόσο, χωρίς οριστική θεραπεία, έως και σήμερα, η οποία εμφανίζει μεγάλα ποσοστά νοσηρότητας και θνητότητας και συνήθως προσβάλλει ενήλικα άτομα, ιδιαίτερα ανάμεσα στον πληθυσμό των πασχόντων από αρτηριακή υπέρταση και σακχαρώδη διαβήτη. Στις περιπτώσεις εκείνες κατά τις οποίες η θεραπεία νεφρικής αποκατάστασης καθίσταται πλέον αναπόφευκτη, μπορεί να εξεταστεί η σταδιακή μετάβαση του ασθενούς στην διαδικασία της αιμοκάθαρσης, με βασικό στόχο την διατήρηση της υπολειπόμενης νεφρικής λειτουργίας για όσο το δυνατόν μεγαλύτερο χρονικό διάστημα [1].

Ο αριθμός των μελετών που συνδέουν το μικροβίωμα του εντέρου με νεφρικές παθήσεις έχει αυξηθεί σημαντικά τις τελευταίες δύο δεκαετίες. Η γαστρεντερική νόσος είναι μία από τις πιο συχνές επιπλοκές σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου (End-stage renal disease - ESRD), κυρίως λόγω της διαταραχής του εντερικού φραγμού και της αυξημένης συγκέντρωσης ουραιμικών τοξινών λόγω της έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας. Πρόσφατες έρευνες στον τομέα δείχνουν ότι η χρήση προβιοτικών, σε συνδυασμό με πρεβιοτικά και συμβιωτικά, παίζουν σημαντικό ρόλο στην αποκατάσταση του μικροβιώματος του εντέρου και κατ' επέκταση στους ασθενείς με XNN τελικού σταδίου- σε αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση [2].

Αρκετές μετα-αναλύσεις έχουν αξιολογήσει τις επιδράσεις των προβιοτικών, των πρεβιοτικών και των συμβιωτικών σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία. Σε πρόσφατη μελέτη συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης παρατηρήθηκε ότι τα προβιοτικά συμπληρώματα μείωσαν τα επίπεδα δεικτών της φλεγμονής και των ουραιμικών τοξινών και βελτίωσαν τα γαστρεντερικά συμπτώματα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση [3]. Ορισμένες μελέτες βέβαια δείχνουν ότι ο συνδυασμός αυτών των σκευασμάτων συνήθως είναι πιο αποτελεσματικός για την αποκατάσταση του μικροβιώματος. Κρίνεται, παράλληλα όμως αναγκαίο να γίνεται διαχωρισμός τους ανάλογα με το προφίλ του ασθενούς- φύλο, ηλικία, καταγωγή κλπ. Ταυτόχρονα, υπάρχουν αντικρουόμενες έρευνες ως προς τα παραπάνω στοιχεία και την σχέση τους με την βελτίωση της χλωρίδας του εντέρου. Για το λόγο αυτό κρίνεται αναγκαίο να γίνουν περεταίρω έρευνες προς την κατεύθυνση αυτή.

Σημαντικό ρόλο φαίνεται να παίζουν, επίσης, τα προβιοτικά στην μείωση του οξειδωτικού στρες. Το οξειδωτικό στρες σχετίζεται θετικά με την αύξηση του δείκτη της φλεγμονής (C-reactive protein - CRP). Επομένως τα προβιοτικά μειώνοντας το οξειδωτικό στρες μειώνουν τα επίπεδα της CRP αλλά και του θεικού (p-CS) και των ενδοτοξινών [4]. Από την μελέτη της πρόσφατης βιβλιογραφίας υποδεικνύεται ένας ακόμα παράγοντας που παίζει σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της ασθένειας αναφορικά με ασθενείς XNN τελικού σταδίου και αυτός είναι η διατροφή. Ειδικότερα, σε ασθενείς τελικού σταδίου που υποβάλλονται σε θεραπεία αιμοκάθαρσης ή περιτοναϊκής κάθαρσης, φαίνεται να επηρεάζεται το ευβιωτικό εντερικό περιβάλλον προς την πλευρά της δυσβίωσης επηρεάζοντας το

μικροβίωμα τους καθώς συχνά εμφανίζουν διαταραχές της διατροφής που σχετίζονται με αντικειμενικά αίτια της νόσου αλλά και υποκειμενικά του ασθενούς λόγω ανορεξίας και κακουχίας. Μελέτες κατέδειξαν ότι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση εμφανίζουν συχνότερα και σε μεγαλύτερη ένταση διαταραχές της χλωρίδας του εντέρου με ανάλογες κλινικές εκδηλώσεις υπό συνθήκες υποσιτισμού, σε σχέση με αυτούς που έχουν καλύτερη θρέψη και αυτό σχετίζεται με αρνητικότερη πρόγνωση της τελικής έκβασης της νόσου [5, 6].

Στην παρούσα διπλωματική εργασία θα μελετηθούν και θα παρουσιασθούν συστηματικές μελέτες στις οποίες διερευνώνται θέματα σχετικά με την χρήση προβιοτικών σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Θα αναζητηθούν οι συνέπειες τους (θετικές και αρνητικές) τόσο σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση όσο και σε περιτοναϊκή κάθαρση. Θα διερευνηθούν οι ομοιότητες και οι διαφορές που παρουσιάζουν οι ως άνω πληθυσμοί ως προς την χρήση τους. Επίσης, θα παρουσιασθούν οι πιθανές παρενέργειες που πιθανόν να προκληθούν σε καθεμία από αυτές τις κατηγορίες ασθενών.

Ανάμεσα στα βασικά ερευνητικά ερωτήματα της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης θα είναι 1) Εάν η χρήση προβιοτικών σχετίζεται με την βελτίωση της υγείας, της ποιότητας ζωής αλλά και των παραμέτρων της θεραπείας των ασθενών με νεφρική νόσο τελικού σταδίου σε αιμοκάθαρση και σε περιτοναϊκή κάθαρση και 2) Εάν η χρήση προβιοτικών σκευασμάτων παρουσιάζει διαφορετική επίδραση και διαφορετικά αποτελέσματα σε ασθενείς με αιμοκάθαρση και περιτοναϊκή κάθαρση.

Στο Γενικό Μέρος της παρούσας ανασκόπησης θα παρουσιαστεί αναλυτικά η πρόσφατη βιβλιογραφία σε σχέση με τα επιδημιολογικά δεδομένα και την παθοφυσιολογία της ΧΝΝ, καθώς και την φυσιολογία και την δράση των προβιοτικών, με ειδική αναφορά στην επίδρασή τους σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου οι οποίοι βρίσκονται σε αγωγή με περιτοναϊκή κάθαρση, ενώ στο Ειδικό Μέρος θα γίνει αναλυτική παρουσίαση των πρόσφατα δημοσιευμένων πρωτότυπων κλινικών μελετών σε σχέση με την επίδραση των προβιοτικών σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου οι οποίοι ακολουθούν θεραπεία περιτοναϊκής κάθαρσης.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1. Η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια

Η χρόνια νεφρική νόσος αποτελεί μία χρόνια και σταδιακά εξελισσόμενη νόσο, η οποία χαρακτηρίζεται από τον συνδυασμό δομικών και λειτουργικών μεταβολών των νεφρών, οι οποίες οφείλονται σε διάφορα αίτια. Ο πλέον συνήθης ορισμός της ΧΝΝ είναι η ελάττωση της νεφρικής λειτουργίας με τον εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (estimated glomerular filtration rate – eGFR < 60/mL/min ανά 1.73 m² σώματος, ή την εμφάνιση μιάς σειράς δεικτών επιβάρυνσης της νεφρικής λειτουργίας και εμφάνισης νεφρικής βλάβης, όπως είναι για παράδειγμα η αιματουρία, η λευκωματινουρία, ή αλλοιώσεις οι οποίες ανιχνεύονται κατά τις διάφορες απεικονιστικές και εργαστηριακές εξετάσεις, οι οποίες είναι παρούσες για χρονικό διάστημα τουλάχιστον τριών μηνών [7]. Επιπλέον, η βαρύτητα της ΧΝΝ μπορεί να κυμανθεί σε ένα ευρύ φάσμα επιβάρυνσης της νεφρικής λειτουργίας, κυμαινόμενη από τα αρχικά στάδια της νόσου, τα οποία χαρακτηρίζονται από νεφρική βλάβη με φυσιολογική την νεφρική λειτουργία, έως και την τελικού σταδίου νεφρική νόσο (ΧΝΝΤΣ), η οποία σύμφωνα με τον παραπάνω ορισμό, ορίζεται ως τιμή eGFR < 15/mL/min ανά 1.73 m² σώματος.

Η συχνότητα της εμφάνισης των διαφόρων αιτιολογιών της νόσου ποικίλει σημαντικά στις διάφορες περιοχές του πλανήτη. Υπάρχουν αίτια της ΧΝΝ οι οποίες έχουν μελετηθεί διεξοδικά από την επιστημονική κοινότητα, όπως είναι για παράδειγμα ο σακχαρώδης διαβήτης, η καρδιαγγειακή νόσος, οι σπειραματοπάθειες ή η κυστική νόσος των νεφρών — ενώ παράλληλα θα πρέπει να τονιστεί ότι σε μεγάλο ποσοστό περιπτώσεων δεν ανευρίσκεται το ακριβές αίτιο ΧΝΝ. Επιπρόσθετα, παρά την στενή σχέση που υπάρχει ανάμεσα στην ΧΝΝ και την αρτηριακή υπέρταση, κάποιες φορές είναι δύσκολος ο διαχωρισμός καθώς δεν μπορεί να εξακριβωθεί εάν η δεύτερη αποτελεί τον αιτιολογικό παράγοντα ή το αποτέλεσμα της πρώτης. Άλλο χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η ΧΝΝ αγνώστου αιτιολογίας η οποία ανευρίσκεται σε ιδιαίτερα αυξημένη συχνότητα σε ορισμένες αγροτικές κοινότητες της νοτίου Ασίας και της κεντρικής Αμερικής και για την οποία δεν έχει βρεθεί κάποια αποτελεσματική θεραπεία. Η συγκεκριμένη πιθανή αιτία της ΧΝΝ αγνώστου αιτιολογίας αναδεικνύει τον σημαντικό ρόλο που παίζει η επαρκής ενυδάτωση στην διατήρηση της φυσιολογικής λειτουργίας των νεφρών ενώ παράλληλα σύμφωνα με τα πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα φαίνεται ότι υπάρχει αναμφισβήτητη γενετική προδιάθεση για την εμφάνιση ΧΝΝ σε μερικές ομάδες του πληθυσμού χωρίς να παραβλέπεται η επίδραση διατροφικών συνηθειών συγκεκριμένων πληθυσμιακών ομάδων, κλιματικών και κοινωνικών συνθηκών [8].

1.1 Η επιδημιολογία της νόσου

Η ΧΝΝ θεωρείται ως μία από τις πιο σημαντικές αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας σε όλες τις χώρες του πλανήτη κατά τη διάρκεια του παρόντος αιώνα. Κατά κύριο λόγο, εξαιτίας της συνεχούς

αύξησης της συχνότητας εμφάνισης μιας σειράς από παράγοντες κινδύνου της νόσου, όπως είναι για παράδειγμα είναι το αυξημένο σωματικό βάρος - παχυσαρκία, η αρτηριακή υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης, ο αριθμός των ασθενών οι οποίοι πάσχουν από ΧΝΝ αυξάνεται με σταθερό ρυθμό, προσβάλλοντας κατά το έτος 2017 περίπου 843.6 εκατομμύρια ασθενείς σε παγκόσμια κλίμακα[9]. Τα στοιχεία από τις μελέτες της GlobalBurdenofDiseases(Παγκόσμια Επιβάρυνση από τις διάφορες Νόσους - GBD) δείχνουν ότι η ΧΝΝ αποτελεί πλέον έναν από τα βασικά αίτια της θνητότητας σε παγκόσμια κλίμακα [10]. Επομένως, σύμφωνα με τα παραπάνω, είναι πολύ μεγάλης σημασίας η έγκαιρη διάγνωση, ο έλεγχος και η αντιμετώπιση της νόσου, αλλά κυρίως η συστηματική εφαρμογή παγκοσμίως των κατάλληλων μέτρων πρόληψης και θεραπείας της νόσου.

1.1.1 Η συχνότητα εμφάνισης και η παγκόσμια επιβάρυνση από την νόσο

Την τελευταία δεκαετία μία σειρά από κατάλληλα σχεδιασμένες επιδημιολογικές μελέτες έχουν δημοσιευθεί, καταγράφοντας τόσο την συνολική παγκόσμια επιβάρυνση από την ΧΝΝ, όσο και την συχνότητα εμφάνισής της σε διάφορες γεωγραφικές περιοχές αλλά και υπο-ομάδες ασθενών. Οι Millsetal., (2015) [11] σε μία συστηματική ανάλυση 33 αντιπροσωπευτικών μελετών από διάφορες χώρες του πλανήτη, ανέφεραν έναν ηλικιακά τυποποιημένο επιπολασμό της ΧΝΝ σταδίων 1-5 σε άνδρες ασθενείς ηλικίας ≥ 20 ετών της τάξης του 10.4% και σε γυναίκες ≥ 20 ετών της τάξης του 11.8%. Η συγκεκριμένη μελέτη κατέγραψε σημαντικές διαφορές ανά γεωγραφική περιοχή και ανά εισοδηματική ομάδα, με τα σχετικά ποσοστά να είναι 8.6% για τους άνδρες και 9.6% για τις γυναίκες στις χώρες του ανεπτυγμένου κόσμου (υψηλά εισοδήματα), και 10.6% και 12.5% σε χώρες μεσαίου και χαμηλού εισοδήματος. Στην ίδια μελέτη διαπιστώθηκε ότι ο παγκόσμιος επιπολασμός για τα στάδια 3 -5 της νόσου είναι 4.7% για τους άνδρες και 5.8% για τις γυναίκες.

Σε πρόσφατη δημοσιευθείσα μελέτη συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης της βιβλιογραφίας, οι Hilletal., (2016) [12] αφού μελέτησαν συνολικά 100 πρωτότυπες κλινικές μελέτες στις οποίες συμμετείχαν 6.908.440 ασθενείς, ανέφεραν παγκόσμιο επιπολασμό της νόσου 13.4% για τα στάδια 1 – 5 και 10.6% για τα στάδια 3 – 5. Πιο συγκεκριμένα ο επιπολασμός για το κάθε στάδιο ξεχωριστά ήταν:

- Στάδιο 1: 3.5%,
- Στάδιο 2: 3.9%,
- Στάδιο 3: 7.6%,
- Στάδιο 4: 0.4% και τέλος,
- Στάδιο 5: 0.1%.

Επιπλέον, σύμφωνα με την συγκεκριμένη μελέτη, υπολογίζεται ότι ο συνολικός αριθμός ασθενών, σε παγκόσμια κλίμακα οι οποίοι πάσχουν από ΧΝΝ σταδίων 1 – 5 είναι 843.6 εκατομμύρια.

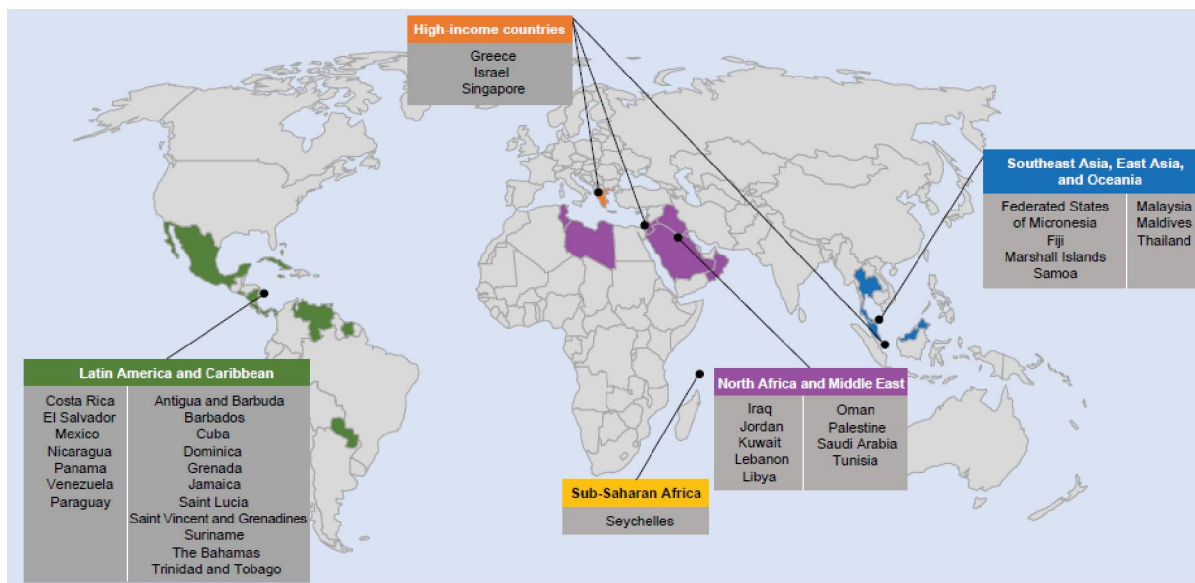
Όσον αφορά την χώρα μας, υπολογίζεται ότι περίπου 1.000.000 ασθενείς πάσχουν από ΧΝΝ σταδίων 1 – 5, με τους 100.000 από αυτούς (δηλαδή το 10%) να πάσχουν από σοβαρού βαθμού ΧΝΝ, σταδίων 3 – 5. Ένα μεγάλο ποσοστό από τους ασθενείς αυτούς δεν γνωρίζουν ότι πάσχουν, με αποτέλεσμα να πρόκειται ουσιαστικά για μία «σιωπηρή» νόσο [13].

Εκτός όμως από τις σοβαρές μακροχρόνιες επιπτώσεις στην συνολική υγεία των ασθενών, ιδιαίτερα σημαντική είναι και η οικονομική επιβάρυνση των συστημάτων υγείας όλων των κρατών του κόσμου από την νόσο. Είναι χαρακτηριστικό, ότι σύμφωνα με πρόσφατα στοιχεία της Αμερικανικής Εταιρείας Νεφρολογίας, το ετήσιο κόστος στις Η.Π.Α. για την αντιμετώπιση των ασθενών με τελικού σταδίου ΧΝΝ υπολογίζεται σε περισσότερα των 32 δισεκατομμυρίων δολαρίων· επιπλέον, η ετήσια δαπάνη για την αντιμετώπιση της ΧΝΝ αντιστοιχεί στο 27.6% των συνόλου της δαπάνης του κρατικού συστήματος υγείας των Η.Π.Α., ποσοστό το οποίο αναμένεται να αυξάνεται συνεχώς κατά το επόμενο χρονικό διάστημα [14].

1.1.2 Η σχετιζόμενη με την χρόνια νεφρική νόσο θνητότητα

Η ΧΝΝ αναγνωρίζεται πλέον ευρέως, ως ένα από τα πλέον σημαντικά αίτια νοσηρότητας και θνητότητας σε παγκόσμια κλίμακα. Οι διάφορες εκθέσεις της GBD οι οποίες καταγραφούν τις αιτίες θανάτου από τις διάφορες νόσους, έδειξαν ότι κατά την διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας, παρά το ότι τα σχετικά ποσοστά θνητότητας ελαττώθηκαν για το σύνολο των μεταδοτικών και μη μεταδοτικών ασθενειών, η ΧΝΝ (περιλαμβάνοντας όλα τα στάδια της νόσου, μαζί με τους ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση), ήταν από τις ελάχιστες παθήσεις τα ποσοστά θνητότητας της οποίας παρουσίασαν αύξηση μετά το 1990. Σύμφωνα με τις μελέτες αυτές, το παγκόσμιο ποσοστό θνητότητας όλων των ηλικιών το οποίο οφείλεται κατά κύριο λόγο στην ΧΝΝ αυξήθηκε κατά 41% ανάμεσα στα έτη 1990 και 2017 [15].

Εκτός όμως από το γεγονός ότι η ΧΝΝ αποτελεί μία από τις κύριες αιτίες θανάτου, πλέον αποτελεί την 19^η αιτία των χαμένων ετών ζωής για το έτος 2013, συγκρινόμενο με την 36^η θέση που είχε κατά το έτος 1990. Στην Εικόνα 1 παρουσιάζονται οι περιοχές και οι χώρες του πλανήτη στις οποίες η ΧΝΝ αποτελεί μία από τις 10 πρώτες αιτίες απώλειας ετών ζωής κατά το έτος 2013· χαρακτηριστικό είναι το εύρημα ότι από στις χώρες υψηλού εισοδηματικού επιπέδου, βρίσκονται μόνο τρεις: Η Σιγκαπούρη, το Ισραήλ και η χώρα μας- [16].



Εικόνα 1: Οι περιοχές και οι χώρες του πλανήτη στις οποίες η ΧΝΝ αποτελεί μία από τις 10 πρώτες αιτίες απώλειας ετών ζωής κατά το 2013

Πηγή: Kovcsdy, 2022 [16].

1.2 Η παθοφυσιολογία της νόσου

Η ΧΝΝ, όπως έχει ήδη αναφερθεί, αποτελεί μια προοδευτικά εξελισσόμενη, απειλητική για την ζωή του ασθενούς κατάσταση, το κύριο χαρακτηριστικό της οποίας είναι η σταδιακή απώλεια της νεφρικής λειτουργίας η οποία, δυστυχώς, δεν είναι δυνατόν να αναστραφεί κατά την εξέλιξη της νόσου.. Η ολόένα και μεγαλύτερη ανικανότητα των νεφρών να «καθαρίσουν» το αίμα από τα άχρηστα και / ή επιβλαβή προϊόντα του μεταβολισμού θα οδηγήσει τελικά στην ανάγκη υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας με αιμοκάθαρση/περιτοναϊκή κάθαρση ή μεταμόσχευση νεφρού, προκειμένου να αποφευχθεί η αζωθαιμία, η βαριά πολυοργανική βλάβη που μπορεί να προκαλέσει μέχρι και τον θάνατο του ασθενούς. Μία μεγάλη ποικιλία παθολογικών καταστάσεων είναι δυνατό να προκαλέσει την εμφάνιση της ΧΝΝ- από αυτές οι πλέον σημαντικές αιτίες είναι η αρτηριακή υπέρταση καθώς και ο σακχαρώδης διαβήτης. Σε σαφώς μικρότερα ποσοστά, αιτιολογικοί παράγοντες για την εμφάνιση της νόσου αναφέρονται η αγγειίτιδα των νεφρικών αγγείων, οι σπειραματοπάθειες λοιμώδους αιτιολογίας, οι σπειραματονεφρίτιδες αυτοάνοσης αιτιολογίας, η χρόνια απόφραξη ενός ή ακόμα αμφοτέρων των ουρητήρων, αλλά και η ύπαρξη γενετικών παραγόντων και ανωμαλιών όπως επίσης και οι κληρονομικότητα[17].

Ωστόσο, καθώς η νόσος εξελίσσεται σταδιακά, στο σύνολο σχεδόν των περιπτώσεων και ανεξάρτητα του αρχικού αιτίου αναπτύσσεται ένας κοινός νεφρικός φαινότυπος. Σε συνδυασμό με την αντιμετώπιση της νόσου και των αιτιών που την προκαλεί, η ακριβής γνώση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών οι οποίοι διέπουν την ΧΝΝ θα μπορούσε να αποκαλύψει νέους στόχους για μία

επιτυχημένη φαρμακολογική παρέμβαση. Στη συνέχεια θα παρουσιαστούν αναλυτικά τα πιο συνηθισμένα αίτια της ΧΝΝ με τους αντίστοιχους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς των [17].

1.2.1 Η διαβητική νεφροπάθεια

Η διαβητική νεφροπάθεια αποτελεί την πιο συχνή αιτία σπειραματοπάθειας και το κυριότερο αίτιο ESRD τόσο στην Ευρώπη όσο και στις Η.Π.Α., με >40% περίπου των ασθενών με ΧΝΝΤΣ (ESRD) να είναι διαβητικοί [18]. Είναι σημαντικό, σε όλες τις περιπτώσεις, να λαμβάνεται υπ' όψιν ότι η παρουσία χρόνιας υπεργλυκαιμίας αποτελεί τον βασικό παράγοντα έναρξης εκείνων των παθοφυσιολογικών διαδικασιών οι οποίες θα οδηγήσουν τελικά στην διαβητική νεφροπάθεια. Σε κάθε περίπτωση όμως, η διαβητική νεφροπάθεια παρουσιάζει δύο βασικά χαρακτηριστικά: κατ' αρχάς την παρουσία στον ασθενή χρόνιας υπεργλυκαιμίας και στην συνέχεια η ύπαρξη ενός γενετικού υποβάθρου ανάπτυξης της νεφρικής νόσου.

Υπολογίζεται ότι περίπου το 30% των ασθενών με τύπου I σακχαρώδη διαβήτη και το 35% - 40% των ασθενών με τύπου II σακχαρώδη διαβήτη, θα αναπτύξουν τελικά διαβητική νεφροπάθεια, ανεξάρτητα από τον αποτελεσματικό έλεγχο των επιπέδων σακχάρου αίματος σε όλη την πορεία της νόσου τους [17]. Η κλινική πορεία ενός ασθενούς με διαβητική νεφροπάθεια όπως κατέδειξαν ιστοπαθολογικές μελέτες σε Ινδιάνους της φυλής Pima, ξεκινάει με το στάδιο της υπερτροφίας και υπερδιήθησης (αυξημένες τιμές GFR), στη συνέχεια ακολουθεί το στάδιο της «σιγής» με απουσία κλινικών και εργαστηριακών ευρημάτων όπου η νεφρική λειτουργία παραμένει φυσιολογική, ενώ σταδιακά έχουμε εμφάνιση αλβουμινουρίας η οποία μπορεί να εξελιχθεί σε σοβαρή πρωτεинуρία και νεφρωσικό σύνδρομο σε διάστημα εικοσαετίας με προοδευτική επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας - ελάττωση του GFR - Το τελικό αποτέλεσμα της συγκεκριμένης προοδευτικής και μακροχρόνιας διαδικασίας είναι ο ασθενής να μεταπέσει σε ΧΝΝΤΣ, με σοβαρού βαθμού πρωτεϊνουρία και ανάγκη υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας [19].

1.2.2 Η υπέρτασική νεφροπάθεια

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί το δεύτερο πιο σημαντικό αίτιο ESRD. Υπολογίζεται ότι περίπου το 51% - 63% των ασθενών με ΧΝΝ πάσχουν από αρτηριακή υπέρταση, με τα ποσοστά αυτά να εκτοξεύονται στο 90% για την ηλικιακή ομάδα των > 65 ετών. Είναι χαρακτηριστικό, ότι τα αντίστοιχα ποσοστά εμφάνισης αρτηριακής υπέρτασης στον γενικό πληθυσμό είναι 11% - 13% για την ηλικιακή ομάδα < 65 ετών και 50% για την ηλικιακή ομάδα των > 65 ετών [18].

Η χρόνια αρτηριακή υπέρταση έχει ως αποτέλεσμα την πρόκληση σκληρυντικής σπειραματοπάθειας, η οποία χαρακτηρίζεται από [20]:

- 1) Νεφρική αγγειοπάθεια η οποία προσβάλλει τις προ-σπειραματικές αρτηρίες και αρτηρίδια και προκαλείται κατά κύριο λόγο από αθηροσκλήρωση, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία καθώς και τοιχωματική πάχυνση και ίνωση,
- 2) Μικροαγγειακή νόσο των τριχοειδών των σπειραμάτων,
- 3) Διάχυτη σπειραματοσκλήρυνση και σπανιότερα εστιακή και τμηματική σπειραματοσκλήρυνση (focal and segmental glomerulosclerosis–FSGS) που έχει ως αποτέλεσμα την σταδιακή βλάβη του φραγμού διήθησης (βασική μεμβράνη, μεσαγγειακά κύτταρα και ποδοκύτταρα) και τέλος,
- 4) Διάμεση ίνωση.

Το τελικό αποτέλεσμα όλων των παραπάνω παθοφυσιολογικών διαδικασιών είναι η σταδιακή ελάττωση της νεφρικής αιματικής ροής, συνεπείατης αρτηριακής αγγειοπάθειας, της απόφραξης των νεφρικών αγγείων αλλά και της ελάττωσης του αριθμού των εντούτοις, στα αρχικά στάδια ο GFR παραμένει σχετικά σταθερός, λόγω 1) Της αυξημένης σπειραματικής τριχοειδικής πίεσης που προκύπτει από είτε από την ανεπαρκή είτε από την υπερβολική νεφρική αυτορρύθμιση και 2) Της βλάβης του φραγμού διήθησης που προκαλεί αυξημένη διαπερατότητα. Στην συνέχεια όμως, μετά από ένα χρονικό διάστημα ισορροπίας, ο GFR θα αρχίσει να ελαττώνεται ως αποτέλεσμα της προοδευτικής ελάττωσης του όγκου των νεφρών, της υπερτροφίας του μεσαγγειακού – διάμεσου ιστού και της αυξημένης ίνωσης των σωληναρίων και των νεφρικών σπειραμάτων. Ταυτόχρονα οι παθολογικές μεταβολές της βασικής μεμβράνης θα προκαλέσουν αλβουμινουρία και υπερδιήθησης των πρωτεϊνών [17].

Θα πρέπει να αναφερθεί ότι ανεξάρτητα από την κύρια αιτία η οποία έχει προκαλέσει την ΧΝΝ, ο αριθμός των νεφρώνων ελαττώνεται σταδιακά κατά την πορεία της εξέλιξής της. Ο ανατομικός χώρος ο οποίος προηγουμένως καταλαμβάνόταν από τα νεφρικά σπειράματα και σωληνάκια σταδιακά αντικαθίσταται από εξωκυττάριο ιστό, μέσω διαδικασίας ίνωσης η οποία προσομοιάζει σε μεγάλο βαθμό το σχηματισμό ουλώδους ιστού. Οι νεφρώνες οι οποίοι δεν έχουν επηρεαστεί από τις συγκεκριμένες παθολογικές εξεργασίες αυξάνουν κατά το δυνατόν τον ρυθμό διήθησής των, προκειμένου να ικανοποιήσουν τις ανάγκες του οργανισμού για την απέκκριση των βλαβερών προϊόντων του μεταβολισμού του. Με την πάροδο όμως του χρόνου και την σταδιακή εξέλιξη της νόσου, οι συγκεκριμένοι προσαρμοστικοί μηχανισμοί θα προκαλέσουν την υποβάθμιση των εναπομείναντων νεφρώνων· η ΧΝΝ θα εμφανιστεί όταν πλέον, οι εναπομείναντες νεφρώνες δεν μπορούν να αντεπεξέλθουν στο αυξανόμενο επιπλέον φορτίο διήθησης [21].

1.2.4 Η χρόνια αποφρακτική νεφροπάθεια

Η χρόνια απόφραξη των ουροφόρων οδών που προκαλείται από την απόφραξη του ενός – ή πιο σπάνια και των δύο ουρητήρων – προκαλεί σταδιακή επιβάρυνση των νεφρικών δομών και χρόνια δυσλειτουργία τους. Η απόφραξη του ουρητήρα έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση υδρονεφρωτικού

συνδρόμου το οποίο χαρακτηρίζεται από σημαντική διόγκωση του πάσχοντος νεφρού εξαιτίας της συλλογής και κατακράτησης ούρων στην νεφρική πύελο και τους κάλυκες. Η κλινική εμφάνιση της κατάστασης αυτής χαρακτηρίζεται από την ελαττωμένη νεφρική λειτουργία λόγω των ανατομικών ή λειτουργικών ανωμαλιών οι οποίες θέτουν σε κίνδυνο την ροή των ούρων – πρόκειται για ανωμαλίες οι οποίες εντοπίζονται στην νεφρική πύελο, στους ουρητήρες, στην ουροδόχο κύστη και στην ουρήθρα. Θα πρέπει να αναφερθεί ότι η *ησυχγενής αποφρακτική νεφροπάθεια* αποτελεί την βασική αιτία ΧΝΝ στα παιδιά στις Η.Π.Α., με τα σχετικά επιδημιολογικά δεδομένα να δείχνουν ότι το 16% των μεταμοσχεύσεων νεφρού σε παιδιά οφείλονται στην συγκεκριμένη αιτία, ενώ στους ενήλικες το ποσοστό αυτό είναι μόλις 0.3% [22]. Παρά το γεγονός ότι τα ποσοστά της αποφρακτικής νεφροπάθειας ελαττώνονται σημαντικά μετά την εφηβική ηλικία, εντούτοις έχει διαπιστωθεί εκ νέου αύξησή τους μετά την ηλικία των 60-65 ετών, ειδικά στον ανδρικό πληθυσμό, εξαιτίας της υπερπλασίας αλλά και του καρκίνου του προστάτη [17].

1.2.5 Τα κληρονομικά αίτια της ΧΝΝ

Εκτός όμως από τα επίκτητα, σημαντικό ρόλο παίζουν και τα κληρονομικά – γενετικά αίτια της νόσου, τα οποία μπορεί να μεταδίδονται από γενιά σε γενιά με διάφορους τύπους μετάδοσης. Υπολογίζεται ότι υπάρχουν πλέον των 60 κληρονομικών νοσημάτων των νεφρών, που κυμαίνονται από σχετικά συνηθισμένες, έως και πολύ σπάνιες νόσους. Ανάμεσα σε αυτές, οι πιο σημαντικές, ίσως, είναι οι εξής [23]:

- Η **πολυκυστική νόσος των νεφρών**: Κληρονομείται με τον κυρίαρχο αυτοσωματικό τύπο και χαρακτηρίζεται από τον σχηματισμό πολυάριθμων κύστεων στους νεφρούς. Πρόκειται για την συχνότερη κληρονομική νόσο των νεφρών, προσβάλλοντας 1 στους 800 ανθρώπους. Συνήθως εμφανίζεται μετά την ηλικία των 30 – 40 ετών και επιδεινώνεται σταδιακά. Αποτελεί περίπου το 5% των περιστατικών ΧΝΝ
- **Σύνδρομο Alport**: Προκαλείται από μεταλλάξεις στα γονίδια τα οποία ελέγχουν την σύνθεση του κολλαγόνου, το οποίο είναι πολύ σημαντικό για την διατήρηση της φυσιολογικής λειτουργίας των νεφρών.
- **Κυστίωση**: Πρόκειται για μία κληρονομική νόσο η οποία μεταδίδεται με τον υπολειπόμενο αυτοσωματικό τύπο και χαρακτηρίζεται από την συσσώρευση κυστίνης η οποία προκαλεί σχηματισμό κρυστάλλων στους νεφρούς.

1.3 Τα στάδια της νεφρικής νόσου

Όπως έχει ήδη αναφερθεί ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (glomerularfiltrationate – GFR) αποτελεί έναν ιδιαίτερα αξιόπιστο δείκτη της νεφρικής λειτουργίας, καθώς βοηθάει 1) την εκτίμηση της συνολικής νεφρικής λειτουργίας, 2) την οριστική διάγνωση της παρουσίας ΧΝΝ, 3) την εκτίμηση του

βαθμού και της βαρύτητας της ΧΝΝ και τέλος, 4) την λήψη των κατάλληλων αποφάσεων σε σχέση με τις θεραπευτικές μεθόδους που θα ακολουθηθούν, την αντιμετώπιση των επιπλοκών αλλά και την εκτίμηση της εξέλιξης και της πρόγνωσης της νόσου. Με βάση λοιπόν τις τιμές της GFR η ΧΝΝ διαχωρίζεται σε πέντε βασικά στάδια[24]:

- Στάδιο 1^ο: Νεφρική βλάβη: πρωτεϊνουρία με $GFR \geq 90 \text{ ml/min/1.73m}^2$
 - Στάδιο 2^ο: Ελαφρά ελαττωμένες τιμές GFR: $60 - 89 \text{ ml/min/1.73m}^2$
 - Στάδιο 3a: Ήπια έως μέσου βαθμού επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας: $GFR: 45 - 59 \text{ ml/min/1.73m}^2$
 - Στάδιο 3b: Μέσου έως σοβαρού βαθμού επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας: $GFR: 30 - 44 \text{ ml/min/1.73m}^2$
 - Στάδιο 4^ο: Σοβαρή χρόνια νεφρική νόσος: $GFR: 15 - 29 \text{ ml/min/1.73m}^2$
 - Στάδιο 5^ο: Τελικού σταδίου νεφρική νόσος (Endstagerenaldisease – ESRD): $GFR: < \text{ml/min/1.73m}^2$
- Ο όρος «μη εξαρτώμενη από την αιμοκάθαρση χρόνια νεφρική νόσος – non-dialysis-dependent chronic kidney disease–NDD-CKD), αναφέρεται στις περιπτώσεις της εγκατεστημένης ΧΝΝ κατά τις οποίες οι ασθενείς δεν χρειάζονται ακόμα θεραπεία υποστήριξης της νεφρικής λειτουργίας για την αντιμετώπιση της νόσου (αιμοκάθαρση ή μεταμόσχευση νεφρού). Από την άλλη πλευρά, η αναπόφευκτη εξέλιξη της NDD-CKD είναι η τελικού σταδίου νεφρική νόσος, κατά την οποία ο ασθενής θα χρειαστεί έναν από τους δύο τύπους θεραπείας υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας:: είτε αιμοκάθαρση/περιτοναϊκή κάθαρση, είτε μεταμόσχευση νεφρού [25].

1.4 Η θεραπεία της χρόνιας νεφρικής νόσου

Ευεργετική επίδραση επιστημονικά τεκμηριωμένη με πολλές μελέτες για την αντιμετώπιση των διαφόρων σταδίων της νόσου μπορούν να αναφερθούν οι παρακάτω [17]:

- *Αναστολείς του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης (RAAS)*. Φαίνεται ότι αποτελεί την πιο αποτελεσματική φαρμακολογική παρέμβαση για την ελάττωση της πρωτεϊνουρίας και την επιβράδυνση της εξέλιξης της ΧΝΝ. Επιπλέον, σε πειραματικά μοντέλα έχει αποδειχθεί ότι οι αναστολείς RAAS έχουν την δυνατότητα ακόμα και να υποστρέψουν, να επιβραδύνουν αλλά και να επιδιορθώσουν ορισμένες από τις παθοφυσιολογικές αλλοιώσεις οι οποίες έχουν ήδη προκληθεί από την νόσο, όπως είναι για παράδειγμα η ίνωση των νεφρικών σπειραμάτων [24].
- *Ανταγωνιστές των διαύλων ασβεστίου,*
- *SGLT2 inhibitors (αναστολείς των υποδοχέων των ενεργών συν- μεταφορέων Νατρίου- Γλυκόζης)* αναστέλλουν τον υπότυπο 2 των πρωτεϊνών μεταφοράς νατρίου-γλυκόζης (SGLT2) οι οποίες είναι υπεύθυνες για τουλάχιστον 90% της επαναπορρόφησης της γλυκόζης στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο ενώ μειώνουν δραστικά τον ενδοαγγειακό όγκο μέσω της οσμωτικής διούρησης και της νατριουρίας, καθώς ο αποκλεισμός του συμμεταφορέα οδηγεί και σε απώλεια νατρίου. Αυτό συνεπώς

μπορεί να οδηγήσει σε μείωση του προφορτίου και του μεταφορτίου, μειώνοντας έτσι τον καρδιακό φόρτο εργασίας και βελτιώνοντας τη λειτουργία της αριστερής κοιλίας

- *GLP-1 receptoragonists* (αγωνιστές των υποδοχέων GLP-1)
- *Finerenone* (μη στεροειδικός εκλεκτικός ανταγωνιστής των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών MR)

Ενώ ταυτόχρονα νέες πολλά υποσχόμενες θεραπείες μελετώνται για την αντιμετώπιση ή/και την επιβράδυνση στην εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου είναι οι:

- *Φαρμακολογική αναστολή των κοινών μηχανισμών εξέλιξης της νόσου*: Ανάμεσα στους παράγοντες αυτούς περιλαμβάνονται οι BMP-7 (bonemorphogeneticprotein 7), HFG (hepatocytgrowthfactor) και TGF β (transforminggrowthfactorbeta).
- *Γονιδιακή θεραπεία*: Πρόκειται για μία ακόμα θεραπευτική στρατηγική η οποία ακόμα βρίσκεται σε προ-κλινικό στάδιο. Η παράδοση στους νεφρούς των κατάλληλων γονιδιακών φορέων θα μπορούσε θεωρητικά να πραγματοποιηθεί μέσω της νεφρικής αρτηρίας και φλέβας, των ουρητήρων αλλά και με την απευθείας έγχυση στο νεφρικό παρέγχυμα.
- *Κυτταρικές θεραπείες (μεσεγχυματικά κύτταρα – βλαστοκύτταρα)*: Η κυτταρική αναγέννηση των εκφυλισμένων ιστών με αναπροσανατολισμό νεφρικών/νεφρικών κυτταρικών σειρών προκειμένου να πολλαπλασιαστούν και / ή να διαφοροποιηθούν σε συγκεκριμένες σειρές νεφρικών κυττάρων, αποτελούν έναν ακόμα τομέα επιστημονικής έρευνας στον οποίο διεξάγεται σημαντική έρευνα το τελευταίο χρονικό διάστημα [26].

Βέβαια, σε όλες τις περιπτώσεις είναι απαραίτητο να γίνει αντιληπτό, τόσο για τον γενικό πληθυσμό, όσο και για τους επαγγελματίες υγείας, ότι η πρόληψη για την κατά το δυνατόν αποφυγή των παραγόντων οι οποίοι μπορούν να οδηγήσουν στην νόσο και οι οποίοι έχουν ήδη αναφερθεί, παίζει κεντρικό ρόλο στην αντιμετώπιση της ΧΝΝ.

1.4.1 Η περιτοναϊκή κάθαρση

Η περιτοναϊκή κάθαρση αποτελεί μία θεραπεία της τελικού σταδίου νεφρικής νόσου, κατά την οποία χρησιμοποιείται το περιτόναιο της κοιλιακής χώρας του ασθενούς προκειμένου να πραγματοποιηθεί η κάθαρση του αίματος. Η διαδικασία της περιτοναϊκής κάθαρσης δεν απαιτεί τη διενέργεια αγγειακής προσπέλασης κάτι που διευκολύνει τη χρήση της μεθόδου από νεαρά άτομα καθώς και από ασθενείς με σοβαρή αγγειακή επιβάρυνση όπως π.χ. οι διαβητικοί ασθενείς. Η εφαρμογή της περιτοναϊκής κάθαρσης βασίζεται στη χρήση του περιτόναιου ως ημιδιαπερατή μεμβράνη και προϋποθέτει την τοποθέτηση καθετήρα διαμέσου της κοιλιακής χώρας του ασθενούς. Τα αιμοφόρα αγγεία του περιτόναιου αποτελούν το αιματικό διαμέρισμα ενώ στην περιτοναϊκή κοιλότητα εγχέεται το διάλυμα μέσω του καθετήρα ώστε να πραγματοποιηθούν οι απαραίτητες ανταλλαγές μεταξύ διαλύματος και αιμοφόρων αγγείων καθώς νερό και διαλυμένες ουσίες μεταφέρονται από τα τριχοειδή αγγεία του

περιτοναίου προς το διάλυμα που βρίσκεται στην περιτοναϊκή κοιλότητα και αντιστρόφως. Στην τυπική μορφή της μεθόδου 4 φορές την ημέρα , 2 λίτρα διαλύματος εγχέονται μέσω του καθετήρα στην περιτοναϊκή κοιλότητα του ασθενούς παραμένουν για περίπου 4-6 ώρες οπότε και το διάλυμα που προκύπτει μετά τις πραγματοποιηθείσες ανταλλαγές παροχετεύεται μέσω του καθετήρα εκτός, ώστε να ακολουθήσει εκ νέου η χορήγηση καθαρού διαλύματος. Θα πρέπει να τονιστεί ότι υπάρχουν δύο βασικοί τύποι περιτοναϊκής κάθαρσης που είναι :

A. Η Συνεχής Φορητή Περιτοναϊκή Κάθαρση (ΣΦΠΚ) κατά την οποία το διάλυμα παραμένει στην περιτοναϊκή κοιλότητα καθ' όλο το 24ωρο καθώς 4 φορές την ημέρα το ειδικό διάλυμα αντικαθίσταται με νέο και η αντικατάσταση αυτή γίνεται χειροκίνητα και στηρίζεται στο λεγόμενο "σύστημα διπλού σάκου" καθώς ο ένας σάκος περιέχει το διάλυμα προς έγχυση ενώ ο άλλος είναι άδειος για να υποδεχθεί το διάλυμα που θα παροχετευτεί από την περιτοναϊκή κοιλότητα.

B. Η Αυτοματοποιημένη Περιτοναϊκή Κάθαρση (ΑΠΚ) κατά την οποία η μέθοδος είναι πλέον αυτοματοποιημένη με την χρήση μιας σχετικά απλής συσκευής (cycler) η οποία είναι συνδεδεμένη με τους σάκους των υγρών της περιτοναϊκής κάθαρσης. Η συσκευή αυτή είναι προγραμματισμένη να διοχετεύει προκαθορισμένο όγκο υγρού στην περιτοναϊκή κοιλότητα να παραμένει εκεί για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα και στη συνέχεια να γίνεται η αυτόματη αποστράγγισή του. Οι κύκλοι της συγκεκριμένης διαδικασίας επαναλαμβάνονται αρκετές φορές με βάση τις ανάγκες του ασθενούς καθώς και τα χαρακτηριστικά διάχυσης της περιτοναϊκής μεμβράνης. Με τον τρόπο αυτόν επιτυγχάνεται η απομάκρυνση από το σώμα του ασθενούς των επιβλαβών τοξινών και προϊόντων του μεταβολισμού [27]. Η περιτοναϊκή κάθαρση δεν αποτελεί την πιο δημοφιλή μέθοδο υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας στις περισσότερες χώρες του πλανήτη, με χαρακτηριστική την περίπτωση των Η.Π.Α., όπου μόλις το 7% των ασθενών με τελικού σταδίου νεφρική νόσο την χρησιμοποιούν [27].

Η πιο συνηθισμένη επιπλοκή της περιτοναϊκής κάθαρσης είναι η λοίμωξη και η πρόκληση περιτονίτιδας, η οποία μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα όχι μόνο την αποτυχία της μεθόδου, αλλά και την απειλή κινδύνου για την ίδια την ζωή του ασθενούς. Τα ποσοστά εμφάνισης της συγκεκριμένης επιπλοκής μπορεί να ελαττωθούν σε μεγάλο βαθμό με την σωστή τεχνική και την συνεχή εκπαίδευση των ασθενών με ιδιαίτερη έμφαση στην ορθή άσηπτη τεχνική κατά την εφαρμογή της. Η περιτονίτιδα συνήθως προκαλεί οξύ κοιλιακό άλγος αλλά και πυρετό, ναυτία, έμετο και συνοδεύεται από θολερό περιεχόμενο του περιτοναϊκού υγρού, με την διάγνωση να τίθεται κατά την ανεύρεση $> 100\text{mm}^3$ λευκά αιμοσφαίρια / ml περιτοναϊκού υγρού με επικράτηση των ουδετερόφιλων. [28]. Εκτός της περιτονίτιδας , μπορεί να εμφανισθεί λοίμωξη του σημείου εξόδου ή και της υποδόριας σήραγγας (tunnel).

Άλλες επιπλοκές κυρίως μηχανικές :

- αφορούν τη δυσλειτουργία του περιτοναϊκού καθετήρα λόγω μετακίνησης ή εγκλωβισμού στο επίπλουν αλλά και σχηματισμού θρόμβου και ινικής στον αυλό του καθετήρα,
- τη διαφυγή υγρού στο σημείο εξόδου, στη θωρακική κοιλότητα ή στην κοιλιακή χώρα
- Τη δημιουργία κήλης όπως βουβωνοκήλη, ομφαλοκήλη, μηροκήλη
- Άλγος κατά την είσοδο ή την έξοδο του διαλύματος.

1.4.2 Η αιμοκάθαρση

Η αιμοκάθαρση αποτελεί με τη σειρά της την πιο δημοφιλή μέθοδο υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας στο τελικό στάδιο της ΧΝΝ καθώς υποκαθιστά δύο κύριες νεφρικές λειτουργίες, την απομάκρυνση της περίσσειας του ύδατος και την απομάκρυνση από την κυκλοφορία τοξικών διαλυτών ουσιών. Πραγματοποιείται με την λεγόμενη συσκευή «τεχνητού νεφρού» (Εικόνα 2), ενώ το λεγόμενο σύστημα αιμοκάθαρσης αποτελείται από τρία μέρη: α. το μηχάνημα της αιμοκάθαρσης, β. το εξωσωματικό κύκλωμα και γ. το ειδικό φίλτρο αιμοκάθαρσης που περιλαμβάνει μια ημιδιαπερατή μεμβράνη η οποία διαχωρίζει το χώρο του αίματος από το εκείνο του διαλύματος ενώ ταυτόχρονα επιτρέπει τη μετακίνηση ουσιών και ύδατος από το χώρο του αίματος προς το διάλυμα και αντίστροφα. Σε αντίθεση με την περιτοναϊκή κάθαρση, για την πραγματοποίηση συνεδρίας αιμοκάθαρσης κρίνεται απαραίτητη η ύπαρξη αγγειακής πρόσβασης - αρτηριοφλεβική επικοινωνία φίστουλα AVfistula, αρτηριοφλεβικό μόσχευμα AVgraft,- ή η παρουσία προσωρινού ή/και μόνιμου καθετήρα αιμοκάθαρσης στους ασθενείς όπου η δημιουργία αγγειακής πρόσβασης είναι δύσκολη ή/και αδύνατη όπως στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Στις Η.Π.Α. υπολογίζεται ότι περίπου 430.000 ασθενείς με τελικού σταδίου ΧΝΝ υποβάλλονται σε θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας με αιμοκάθαρση. [29]. Τα τυπικά σχήματα της αιμοκάθαρσης περιλαμβάνουν τρεις συνεδρίες την εβδομάδα, διάρκειας 3 – 4 ωρών (ή και πέντε, για τους πιο σωματώδεις ασθενείς). Στις πιο συνηθισμένες παρενέργειες και ανεπιθύμητες της μεθόδου περιλαμβάνονται οι παρακάτω [29]:

- Υποτασικά επεισόδια σχετιζόμενα με τη συνεδρία αιμοκάθαρσης,
- Μυϊκοί σπασμοί – κράμπες,
- Απώλεια αίματος και αιμορραγικές επιπλοκές
- Σύνδρομο ανισορροπίας της αιμοκάθαρσης (dialysis disequilibrium syndrome),
- Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις,
- Λοιμώξεις σχετιζόμενες με την αγγειακή προσπέλαση,
- Θρόμβωση του εξωσωματικού κυκλώματος,
- Σύνδρομο ρήξης της ωσμωτικής ισορροπίας,
- Καρδιαγγειακά συμβάματα, αιφνίδιος θάνατος
- Αιμόλυση,
- Εμβολή αέρα,

- Μη ειδικές παρενέργειες, στις οποίες περιλαμβάνεται ναυτία και έμετος (10%), κεφαλαλγίες (70%), θωρακαλγία (1%) και ραχιαλγία (4%).



Εικόνα 2: Μία τυπική συσκευή αιμοκάθαρσης

Πηγή: <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/f/fc/Hemodialysismachine.jpg>

1.4.3 Η μεταμόσχευση του νεφρού

Η μεταμόσχευση νεφρού, αναμφισβήτητα, αποτελεί την θεραπεία εκλογής της ΧΝΝ. Η πρώτη επιτυχημένη μεταμόσχευση νεφρού σε άνθρωπο πραγματοποιήθηκε την 17^η Ιουνίου 1950 σε μία

44χρονη ασθενή, την RuthTucker, η οποία έπασχε από πολυκυστική νόσο των νεφρών, από την ομάδα του DrRichardLawlerστο LittleCompanyofMaryHospitalστο EvergreenParkτου Illinoisτων Η.Π.Α. Παρά το γεγονός ότι το μεταμοσχευθέν νεφρό απορρίφθηκε από τον οργανισμό της ασθενούς δέκα μήνες αργότερα, καθώς εκείνη την εποχή δεν υπήρχε αποτελεσματική ανοσοκατασταλτική αγωγή – με τα φάρμακα ενάντια στην απόρριψη των μοσχευμάτων να αναπτύσσονται πολλά χρόνια αργότερα – εντούτοις το χρονικό αυτό διάστημα έδωσε την ευκαιρία στον άλλο νεφρό της Tuckerνα ανακάμψει μερικώς και την ίδια να ζήσει για επιπλέον πέντε έτη [30].

Σύμφωνα με τα στοιχεία του 2020, στις Η.Π.Α. πραγματοποιήθηκαν συνολικά 22.817 μεταμοσχεύσεις νεφρού, από τις οποίες οι 17.583 προερχόταν από πτωματικά μοσχεύματα, ενώ οι υπόλοιπες 5.234 από ζώντες δότες. Πρόκειται για μία πολύ επιτυχημένη θεραπευτική παρέμβαση, με την οποία επιμηκύνεται η ζωή των ασθενών για τουλάχιστον 10 – 15 έτη σε σύγκριση με αυτούς οι οποίοι ακολουθούν την διαδικασία της αιμοκάθαρσης. Σταδιακά, με την πάροδο των χρόνων η επιβίωση τόσο του νεφρικού μοσχεύματος, όσο και των ασθενών βελτιωνόταν, με τα ποσοστά δεκαετούς επιβίωσης του μοσχεύματος από πτωματικό δότη να αυξάνονται από το 42.3% της περιόδου 1996 – 1999 στο 53.6% την περίοδο 2008 - 2011, με την αντίστοιχη δεκαετή επιβίωση των ασθενών να αυξάνεται από το 60.5% της περιόδου 1996 -1999 στο 66.9% της περιόδου 2008 – 2011 [31]. Σε όλες τις περιπτώσεις φαίνεται ότι υπάρχει σημαντικό πλεονέκτημα επιβίωσης ασθενών στους οποίους πραγματοποιήθηκε μεταμόσχευση νεφρού (τόσο από ζωντανό όσο και από πτωματικό δότη), σε σύγκριση με αυτούς οι οποίοι ακολουθούν είτε την αιμοκάθαρση είτε την περιτοναϊκή κάθαρση, ακόμα και σε εκείνους τους ασθενείς με σημαντικές συν-νοσηρότητες, όπως είναι για παράδειγμα ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, η προχωρημένη ηλικία, η παχυσαρκία αλλά και η ασυμβατότητα των αντιγόνων ιστοσυμβατότηταςHLA. Σε γενικές γραμμές, οι ασθενείς μετά από μία επιτυχημένη μεταμόσχευση νεφρού έχουν καλύτερη λειτουργικότητα, λιγότερους περιορισμούς στην καθημερινή τους διαίτα και λιγότερες επιπλοκές σε σύγκριση με αυτούς που κάνουν αιμοκάθαρση και περιτοναϊκή κάθαρση [31].

Κεφάλαιο 2. Οι επιπλοκές της χρόνιας νεφρικής νόσου τελικού σταδίου

Η XNN συνδέεται με την εμφάνιση μια σειράς επιπλοκών από τα διάφορα συστήματα οργάνων του ανθρώπινου οργανισμού, οι οποίες εμφανίζονται με μεγαλύτερη συχνότητα αλλά και με πιο μεγάλη βαρύτητα, στα προχωρημένα στάδια της νόσου. οι επιπλοκές αυτές προκαλούν σοβαρή νοσηρότητα, θνητότητα αλλά και επιβάρυνση του επιπέδου ζωής των πασχόντων ασθενών. Σύμφωνα με τους Belloetal., (2017) [32], οι πιο σημαντικές από τις επιπλοκές αυτές είναι οι παρακάτω:

- *Αρτηριακή υπέρταση*: Πρόκειται για μία από τις σοβαρότερες επιπλοκές της νόσου, η οποία θεωρείται ότι συντελεί σε μεγάλο βαθμό στην επιτάχυνση της σταδιακής επιβάρυνσης της νεφρικής λειτουργίας και στην συνεπαγόμενη αύξηση της θνητότητας. Τόσο η ανίχνευση όσο και ο έλεγχος της αυξημένης

αρτηριακής πίεσης στις περισσότερες των περιπτώσεων δεν είναι ικανοποιητικός, ενώ από την άλλη πλευρά ο έλεγχός της μπορεί να βελτιώσει σημαντικά την κλινική εικόνα των ασθενών.

- *Καρδιαγγειακά συμβάματα*: Πρόκειται για την κύρια αιτία νοσηρότητας και θνητότητας σε ασθενείς με ΧΝΝ, με την συχνότητα εμφάνισης αλλά και την βαρύτητά τους να αυξάνεται καθώς ελαττώνεται η νεφρική λειτουργία. Για παράδειγμα, ο κίνδυνος θανάτου από καρδιαγγειακή επιπλοκή είναι 8.2 φορές μεγαλύτερος σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 5, σε σύγκριση με τον πληθυσμό ελέγχου από μων οι οποίοι έχουν φυσιολογική νεφρική λειτουργία [33].
- *Αναιμία*: Πρόκειται για άλλη μία σοβαρή επιπλοκή, που οφείλεται στην μειωμένη παραγωγή ερυθροποιητίνης, σε λειτουργικές διαταραχές των αιμοπεταλίων και σε διαταραχές της απορρόφησης και διαθεσιμότητας του σιδήρου, η οποία πλέον στις περισσότερες χώρες του πλανήτη αντιμετωπίζεται με την χορήγηση σιδήρου αλλά και παραγόντων διέγερσης της ερυθροποίησης (ESAs—erythropoiesisstimulatingagents).
- *Διαταραχές του μεταβολισμού των οστών*: Πρόκειται για ένα σύνθετο σύνδρομο, στο οποίο περιλαμβάνονται διαταραχές των ανόργανων συστατικών του οστίτη ιστού, το φάσμα της νεφρικής οστεοδυστροφίας καθώς και οι διάχυτες απασβεστώσεις των μαλακών μορίων των πασχόντων.
- *Σύνδρομο υπερφόρτωσης*: Στα στάδια 4 και 5 της ΧΝΝ και πιθανόν στο στάδιο 3, παρατηρείται απώλεια των αμυντικών μηχανισμών του οργανισμού ενάντια τόσο στην περίσσεια του Na, όσο και στην ελάττωση των επιπέδων του K. Στην κλινική πράξη, η αύξηση των επιπέδων Na με αντίστοιχη κατακράτηση υγρών είναι σαφώς η πιο συχνή επιπλοκή της ομάδας αυτής.
- *Μεταβολική οξέωση και άλλες ηλεκτρολυτικές διαταραχές*: Η χρόνια μεταβολική οξέωση η οποία παρατηρείται στα τελικά στάδια της ΧΝΝ συμβάλλει στην επιτάχυνση του καταβολισμού των μυών, στην ελάττωση της ευαισθησίας του οργανισμού στην δράση των ενδοκρινών ορμονών, αλλά και στην επιβάρυνση της σκελετικής νόσου [34].
- *Συμπτώματα ουραιμίας*: Πρόκειται για ένα μεγάλο εύρος συμπτωμάτων, στο οποίο περιλαμβάνεται η ανορεξία, η χρόνια κόπωση, η καχεξία, ο κνησμός, η ναυτία, το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών, διαταραχές του ύπνου αλλά και σεξουαλική δυσλειτουργία. Ίσως το χαρακτηριστικότερο από αυτά να είναι ο επίμονος κνησμός, ο οποίος επιβαρύνει σε σημαντικό βαθμό την ποιότητα ζωής των ασθενών, με την αιτία του να μην έχει ακόμα διευκρινιστεί πλήρως – πιθανολογείται η συσσώρευση συγκεκριμένων «ουραιμικών τοξινών» στο δέρμα του ασθενούς [32].

2.1 Ο γαστρεντερικός σωλήνας στην ΧΝΝ τελικού σταδίου

Η μεγάλη ποικιλία των μικροβίων τα οποία είναι εγκατεστημένα στον εντερικό σωλήνα του ανθρώπινου οργανισμού (μικροβίωμα), αποτελεί ένα δυναμικό και συμβιωτικό οικοσύστημα, το οποίο βρίσκεται σε συνεχή αλληλεπίδραση με τον μεταβολισμό του ξενιστή. Υπό φυσιολογικές συνθήκες το μικροβίωμα του εντέρου έχει σημαντικές θρεπτικές και προστατευτικές για τον οργανισμό

λειτουργίες. Επιπλέον, η φυσιολογική μικροβιακή χλωρίδα επηρεάζει τον ενεργειακό μεταβολισμό μέσω μίας σειράς φυσιολογικών διαδικασιών, οι σπουδαιότερες από τις οποίες είναι [35]:

- 1) Η διευκόλυνση της σύνθεσης των σύνθετων υδατανθράκων,
- 2) Η επαγωγή της ομοιόστασης του αζώτου,
- 3) Η επαγωγή της ομοιόστασης μια σειράς μικρο-θρεπτικών ουσιών (micronutrients),
- 4) Η σύνθεση αμινοξέων (με χαρακτηριστικότερα παραδείγματα την θρεονίνη και την λυσίνη) και τέλος,
- 5) Την σύνθεση βιταμινών, όπως είναι για παράδειγμα η βιταμίνες της ομάδος Β καθώς και η βιταμίνη Κ.

Στις περιπτώσεις εκείνες κατά τις οποίες διαταράσσεται η ισορροπία μεταξύ της συμβίωσης και δυσβίωσης προς την πλευρά των δυσβιωτικών μονοπατιών είναι πιθανή η εμφάνιση μιας σειράς σοβαρών παθήσεων του ανθρώπινου οργανισμού. Ανάμεσα σε αυτές, οι πλέον σοβαρές, ίσως, είναι χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις (συμπεριλαμβανομένης και της ελκώδους κολίτιδος και της νόσου του Crohn), παθήσεις του καρδιαγγειακού συστήματος, αλλεργίες, σακχαρώδης διαβήτης, παχυσαρκία ή ακόμα και εμφάνιση νεοπλασμάτων. Το περιβάλλον του εντερικού σωλήνα παίζει καθοριστικό ρόλο στην διαμόρφωση της δομής, της σύνθεσης και της λειτουργίας της μικροβιακής χλωρίδας. Η προκαλούμενη από την ΧΝΝ τελικού σταδίου ουραιμία μπορεί να τροποποιήσει σε σημαντικό βαθμό το φυσιολογικό εντερικό περιβάλλον, μέσω της εισόδου εντός αυτού μεγάλων ποσοτήτων ουρίας αλλά και της έκκρισης ουρικού οξέος και οξαλικού οξέος από το επιθήλιο του παχέος εντέρου [36].

Επιπλέον, μία σειρά από θεραπευτικές παρεμβάσεις που αφορούν τους ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου, έχει διαπιστωθεί ότι επιβαρύνουν την λειτουργία του μικροβιώματος του εντέρου, στις συγκεκριμένες παρεμβάσεις οι πλέον σημαντικές είναι οι εξής [37]:

- 1) Ο περιορισμός στην καθημερινή πρόσληψη λαχανικών, φρούτων φρούτων, και τροφίμων υψηλής περιεκτικότητας σε φυτικές, προκειμένου να προληφεί υπερκαλιαιμία και της υπερφόρτωσης του οργανισμού με οξαλικά,
- 2) Η χρήση φωσφοροδεσμευτικών για την διαχείριση της υπερφωσφαταιμίας και τέλος,
- 3) Η συχνή χορήγηση αντιβιοτικών για την αντιμετώπιση των διαφόρων λοιμώξεων και την διατήρηση της φλεβικής γραμμής που είναι απαραίτητη για την πραγματοποίηση είτε της αιμοκάθαρσης είτε της περιτοναϊκής κάθαρσης.

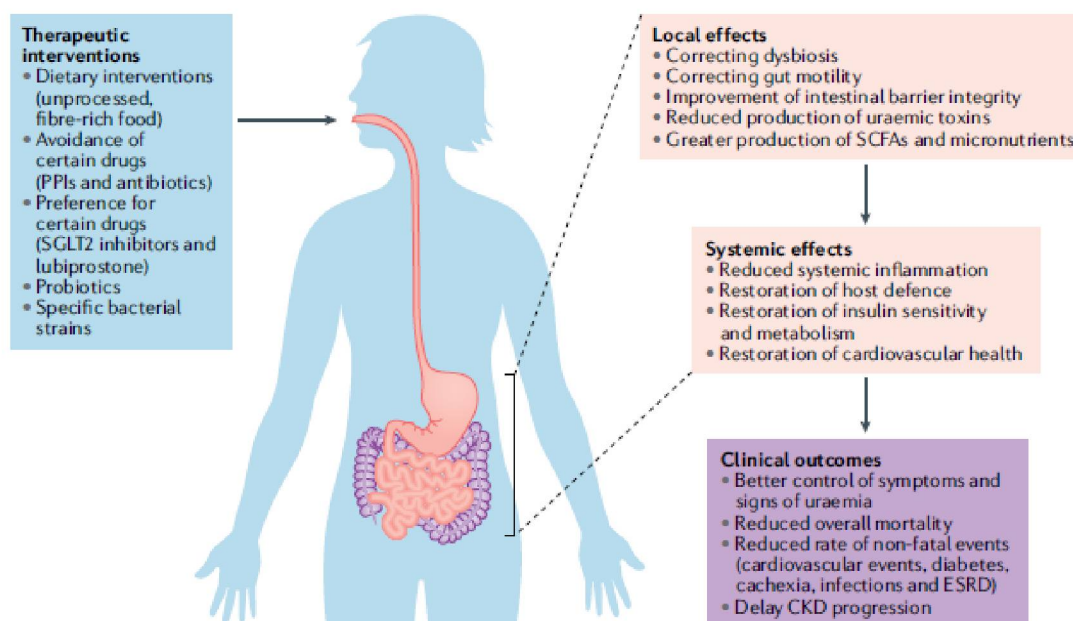
Σε μία χαρακτηριστική σχετική κλινική μελέτη, οι Vaziri et al., (2013) [36] απομόνωσαν μικροβιακό DNA από τα κόπρανα 24 ασθενών με τελικού σταδίου ΧΝΝ και το συνέκριναν με αυτό 12 υγιών εθελοντών. Διαπίστωσαν τις πολύ σημαντικές διαφοροποιήσεις στην παρουσία 190 βακτηριακών λειτουργικών ταξινομικών ομάδων (operational taxonomic units – OTUs) ανάμεσα στις δύο ομάδες μελέτης με μία σειρά από μικροοργανισμούς των οικογενειών *Brachy bacterium*, *Catenibacterium*, *Enterobacteriaceae*, *Halomonadaceae*, *Moraxellaceae*, *Nesterenkonia*, *Polyangiaceae*,

Pseudomonadaceae, και Thiothrixνα είναι ιδιαίτερα αυξημένοι στους ασθενείς με την ΧΝΝ. Σύμφωνα λοιπόν με τους συγγραφείς, η ουραιμία μεταβάλλει σε σημαντικό βαθμό την σύνθεση του μικροβιώματος του εντέρου.

Σε μία ακόμα πιο πρόσφατα δημοσιευθείσα βιβλιογραφική ανασκόπηση, οι Meijersetal., (2019) [38]διερευνώντας τα βιβλιογραφικά δεδομένα σε σχέση με τις μεταβολές του μικροβιώματος του εντέρου σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου, κατέληξαν στα παρακάτω βασικά συμπεράσματα:

- Στην ΧΝΝ, η αυξημένη έκθεση στην ουρία και τις άλλες ουραιμικές τοξίνες, η οξέωση, η χρήση φαρμακευτικών παραγόντων και η τροποποίηση της δίαιτας των ασθενών μπορεί να μεταβάλλουν την σύνθεση και την έκκριση του εντερικού μικροβιώματος καθώς και την ακεραιότητα του εντερικού φραγμού.
- Οι διαδικασίες αυτές μπορεί να επηρεάσουν σε σημαντικό βαθμό την λειτουργική συμβολή του μικροβιώματος σε μία σειρά από βιολογικές διαδικασίες, με τελικό αποτέλεσμα την εμφάνιση της αυξημένης νοσηρότητας και θνητότητα, που όπως έχει ήδη αναφερθεί, καταγράφεται στους ασθενείς οι οποίοι πάσχουν από ΧΝΝ τελικού σταδίου.
- Τα πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα δείχνουν ότι οι στοχευμένες παρεμβάσεις στο μικροβίωμα του εντέρου μπορεί να βελτιώσουν σε σημαντικό βαθμό την εξέλιξη της νόσου.
- Ωστόσο η προσέγγιση αυτή απαιτεί λεπτομερή μελέτη και ανάλυση του ρόλου συγκεκριμένων βακτηριακών στελεχών (όπως για παράδειγμα τα στελέχη του *Lactobacillus*). Χωρίς τις συγκεκριμένες γνώσεις, πιθανότατα οι όποιες στοχευμένες παρεμβάσεις είναι καταδικασμένες να αποτύχουν.

Στην Εικόνα 3 παρουσιάζονται ορισμένοι θεραπευτικοί στόχοι του εντερικού μικροβιώματος σε ασθενείς με ΧΝΝ [38].



Εικόνα 3: Οι θεραπευτικοί στόχοι του εντερικού μικροβιώματος σε ασθενείς με ΧΝΝ

Μία σειρά από θεραπευτικές παρεμβάσεις (δίαιτα, αποφυγή συγκεκριμένων φαρμακευτικών ουσιών, χορήγηση προβιοτικών) μπορεί να βελτιώσουν την λειτουργία του μικροβιώματος του εντέρου σε ασθενείς με ΧΝΝ και ειδικά σε αυτούς με τελικού σταδίου νόσο. Με τις παρεμβάσεις αυτές είναι δυνατόν να βελτιωθεί η κινητικότητα του εντέρου, να αναστραφεί η δυσβίωση, αλλά και να ελαττωθεί η παραγωγή και απελευθέρωση σε αυτό ουρίας και ουραιμικών τοξινών. Όσον αφορά τις ευεργετικές συστηματικές επιδράσεις σημαντικότερες είναι η ελάττωση της χρόνιας φλεγμονής, η αποκατάσταση των αμυντικών μηχανισμών, η αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη αλλά και η βελτίωση της καρδιαναπνευστικής υγείας των ασθενών. Το τελικό κλινικό αποτέλεσμα είναι ο έλεγχος των συμπτωμάτων της ουραιμίας, η ελάττωση τόσο της νοσηρότητας από κάθε αιτία, όσο και της θνητότητας αλλά και η επιβράδυνση της εξέλιξης της χρόνιας νεφρικής νόσου.

Πηγή: Meijerset al., (2019) [38].

Κεφάλαιο 3. Τα προβιοτικά

Τα προβιοτικά είναι ζωντανοί, μη παθογόνοι μικροοργανισμοί οι οποίοι όταν χορηγούνται σε ικανές δόσεις (τουλάχιστον 10^6 βιώσιμες CFU/g – μονάδες σχηματισμού αποικιών – colonyformingunits – CFU), έχουν την δυνατότητα να αποδειχθούν ωφέλιμα για το άτομο το οποίο τα προσλαμβάνει, καθώς έχουν την ικανότητα να βελτιώνουν την ισορροπία του εντέρου του συμμετέχοντα ενεργά στις διάφορες διαδικασίες του μεταβολισμού. Επιπλέον, τα προβιοτικά έχουν μία σειρά από σημαντικές ιδιότητες, ανάμεσα στις οποίες περιλαμβάνονται οι εξής [39]:

- Αντοχή και αντίσταση στο όξινο pH,
- Ανοχή στην χολή,

- Ανοχή στο παγκρεατικό υγρό,
- Δυνατότητα προσκόλλησης και στην συνέχεια εισόδου εντός των επιθηλιακών κυττάρων του βλεννογόνου του εντέρου.

Με βάση όλες τις παραπάνω ιδιότητες, είναι δυνατή η επιβίωση των προβιοτικών εντός του ανθρώπινου γαστρεντερικού σωλήνα, του οποίου τελικά βελτιώνουν σε σημαντικό βαθμό την ισορροπία [39].

Η χρήση των προβιοτικών κατά την διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών έγινε ιδιαίτερα δημοφιλής στην προσπάθεια της βελτίωσης του μικροβιώματος του εντέρου και στην αντιμετώπιση λοιμώξεων οι οποίες προσβάλλουν τόσο τον άνθρωπο, όσο και τα ζώα. Μάλιστα, σε αρκετές των περιπτώσεων χρησιμοποιούνται ως εναλλακτικά της χορήγησης αντιβιοτικών με στόχο, πέρα από την αυτή καθ' εαυτή αντιμετώπιση της μικροβιακής λοίμωξης, την ελάττωση της αντοχής των μικροβίων στα αντιβιοτικά η οποία είναι αποτέλεσμα της υπερβολικής ή της λανθασμένης χρήσης τους [40].

Βέβαια, έως και σήμερα, ούτε οι Αμερικανικές ούτε οι Ευρωπαϊκές ρυθμιστικές Αρχές (FDA και EFSA αντίστοιχα), έχουν δώσει έγκριση για την χρήση των προβιοτικών ως θεραπευτικών παραγόντων, αν και τα έχουν κατατάξει ως ασφαλή συμπληρώματα της ανθρώπινης διατροφής. Και οι δύο οι ρυθμιστικές αρχές επισήμαναν 1) Μία σειρά από εσφαλμένους ισχυρισμούς από την πλευρά των παρασκευαστών των προβιοτικών συμπληρωμάτων διατροφής, 2) Την έλλειψη ικανοποιητικής ερμηνείας του μηχανισμού δράσης τους και 3) Την έλλειψη μεγάλων και σωστά σχεδιασμένων κλινικών μελετών οι οποίες αποδεικνύουν το όφελος που έχουν στον ανθρώπινο οργανισμό [41].

Η πρώτη επιστημονική αναφορά για την ύπαρξη προβιοτικών έγινε το 1905 από τον Βούλγαρο παθολόγο και μικροβιολόγο Stamen Grigorov, ο οποίος ανακάλυψε ένα συγκεκριμένο στέλεχος βακίλου σε γιαούρτι που παρασκευάζεται στην Βουλγαρία, και στον οποίο έδωσε το όνομα *Lactobacillus Bulgaricus*. Δύο χρόνια αργότερα, ο Ρώσος ζωολόγος, κάτοχος του βραβείου Νόμπελ για την επιστημονική έρευνά του στην ανοσολογία, θεμελίωσε την σύγχρονη θεωρία σε σχέση με την αποτελεσματικότητα των προβιοτικών, αναφέροντας ότι οι Βούλγαροι αγρότες οι οποίοι κατανάλωναν τον συγκεκριμένο τύπο γιαουρτιού ζούσαν περισσότερα χρόνια [42].

Τα γένη *Lactobacillus* και *Bifidobacterium* είναι οι μικροοργανισμοί οι οποίοι χαρακτηρίζονται ως βασικοί, καθώς πρόκειται για μικροοργανισμούς οι οποίοι έχουν απομονωθεί σε σημαντικό πληθυσμό στον ανθρώπινο γαστρεντερικό σωλήνα. Από τα διάφορα στελέχη του *Lactobacillus*, αυτά τα οποία έχουν τις περισσότερες ιδιότητες προβιοτικών είναι τα *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *L. teuteri*, *L. casei*, *L. johnsonii* και φυσικά, το πρώτο ανακαλυφθέν στέλεχος προβιοτικών, ο *L. bulgaricus*. Πρόκειται για ανθεκτικά στην οξύτητα των υγρών του στομάχου στελέχη, τα οποία έχουν επιπλέον την ικανότητα προσκόλλησης στα επιθηλιακά κύτταρα του ανθρώπινου γαστρεντερικού σωλήνα. Τα πιο κοινά προβιοτικά στελέχη του *Bifidobacterium* είναι τα *B. longum*, *B. breve*, *B. bifidum*, *B. animalis*, *B. lactis*, *B. infantum*. Επιπλέον,

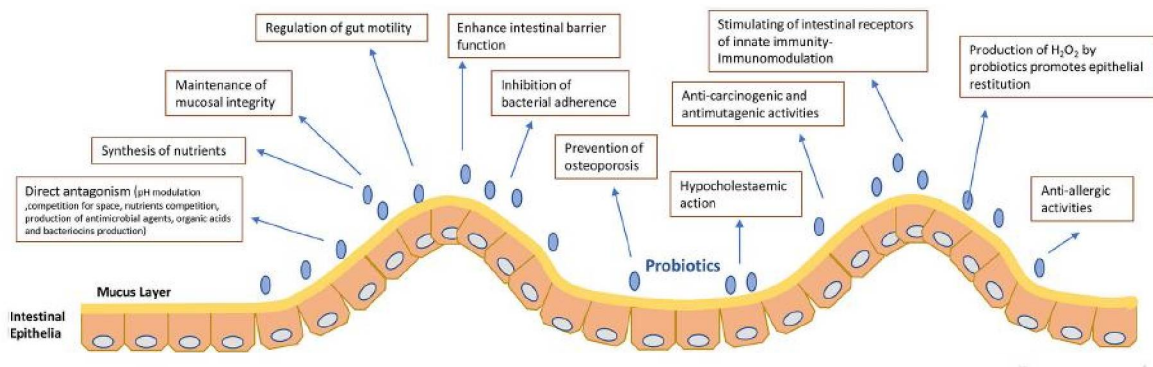
οι *Streptococcus thermophilus*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Pediococcus*, διάφοροι βάκιλοι αλλά και μύκητες, όπως είναι οι *Saccharomyces cerevisiae* και *Saccharomyces boulardii* έχουν επίσης προβιοτικές ιδιότητες [43].

3.1 Οι μηχανισμοί δράσης των προβιοτικών

Σύμφωνα με τους Stavrakoulou and Bezirtzoglou (2020) [43], η ευεργετική δράση των προβιοτικών οφείλεται σε μία σειρά από πολλούς και διαφορετικούς μηχανισμούς, ανάμεσα στους οποίους οι πλέον σημαντικοί είναι οι εξής:

- Ανταγωνισμός για τον χώρο (η θεωρία “spatial arrangement theory” – «διάταξης στον χώρο»), ανάμεσα στον αυλό και στο τοίχωμα του εντέρου,
- Ανταγωνισμός μεταξύ των προβιοτικών και των παθογόνων μικροοργανισμών για τη σύνδεση τους σε συγκεκριμένα υποστρώματα ή την ρύθμιση του pH,
- Σύνθεση θρεπτικών ουσιών οι οποίες στη συνέχεια θα χρησιμοποιηθούν ως πηγή ενέργειας από τα κύτταρα του επιθηλίου του εντέρου,
- Διατήρηση της ακεραιότητας του εντερικού βλεννογόνου,
- Ενίσχυση της λειτουργίας του φραγμού του εντερικού επιθηλίου,
- Ρύθμιση της κινητικότητας του εντέρου,
- Πρόληψη της οστεοπόρωσης,
- Πρόληψη της υποχοληστερολαιμίας,
- Αντιαλλεργική, αντιμεταλλαξιογόνος και αντικαρκινική δράση,
- Προαγωγή της αποκατάστασης των επιθηλιακών κυττάρων μέσω της παραγωγής H₂O₂,
- Προαγωγή και ενίσχυση της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος του γαστρεντερικού σωλήνα και τέλος,
- Παραγωγή βακτηριοκτόνων παραγόντων, αντιμικροβιακών παραγόντων και οργανικών οξέων τα οποία ενισχύουν την άμυνα του οργανισμού έναντι σε παθογόνους μικροοργανισμούς.

Όλοι οι παραπάνω αναφερόμενοι μηχανισμοί της δράσης των προβιοτικών παρουσιάζονται σχηματικά στην Εικόνα 4.



Εικόνα 4: Οι κυριότεροι μηχανισμοί δράσης των προβιοτικών

Πηγή: Stavropoulou and Bezirtzoglou (2020) [43].

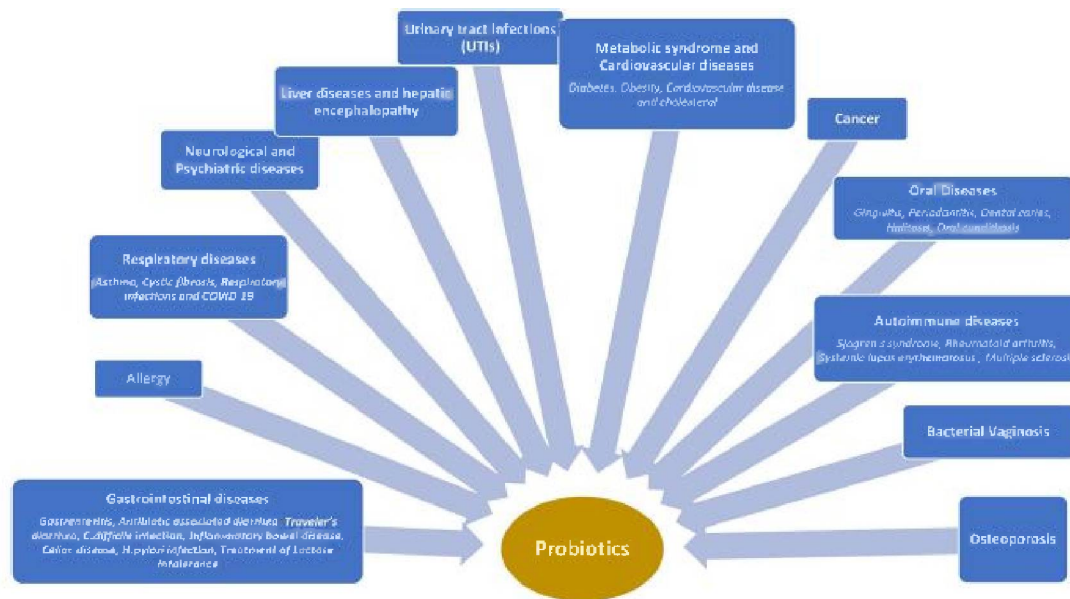
3.2 Οι ευεργετικές επιδράσεις των προβιοτικών στον ανθρώπινο οργανισμό

Στην διεθνή βιβλιογραφία έχουν καταγραφεί μία μεγάλη σειρά από ευεργετικές δράσεις που έχουν τα προβιοτικά σε διάφορα όργανα και συστήματα οργάνων του ανθρώπινου οργανισμού, οι σημαντικότερες από τις οποίες είναι οι παρακάτω [43, 44].

- Παθήσεις του γαστρεντερικού συστήματος: Αναμφισβήτητα, οι ισχυρότερες επιστημονικές αποδείξεις σε σχέση με την ευεργετική δράση των προβιοτικών στην αντιμετώπιση παθήσεων του γαστρεντερικού συστήματος, όπως για παράδειγμα είναι οι:
 - Οξεία γαστρεντερίτιδα,
 - Διάρροια οφειλόμενη στα αντιβιοτικά και «διάρροια των ταξιδιωτών»,
 - Ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα, οφειλόμενη σε προσβολή από το *Clostridioides difficile*,
 - Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου,
 - Κοιλιοκάκη,
 - Δυσανεξία στην λακτόζη.
- Διαφόρων αλλεργικές καταστάσεις
- Παθήσεις του αναπνευστικού συστήματος
 - Βρογχικό άσθμα,
 - Κυστική ίνωση,
 - Λοιμώξεις του ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού συστήματος
 - Νόσος COVID-19
- Παθήσεις του κεντρικού και περιφερικού νευρικού συστήματος,
- Παθήσεις του ήπατος – Ηπατική εγκεφαλοπάθεια,
- Παθήσεις του γεννητικού – ουροποιητικού συστήματος
- Μεταβολικές παθήσεις – Σακχαρώδης διαβήτης, παχυσαρκία,
- Παθήσεις του καρδιαγγειακού συστήματος

- Νεοπλάσματα – ειδικά του γαστρεντερικού συστήματος,
- Οστεοπόρωση,
- Παθήσεις της στοματο-φαρυγγικής κοιλότητας,
- Αυτοάνοσα νοσήματα,
- Ενισχυτικά της δράσης των εμβολίων.

Όλα τα παραπάνω, σε σχέση με την χρήση των προβιοτικών στην κλινική πράξη παρουσιάζονται σχηματικά στην Εικόνα 5.



Εικόνα 5: Η χρήση των προβιοτικών στην κλινική πράξη

Πηγή: Stavropoulou and Bezirtzoglou (2020) [43].

Κεφάλαιο 4: Η περιτοναϊκή κάθαρση ως θεραπεία της ΧΝΝ

Η περιτοναϊκή κάθαρση αποτελεί ένα είδος θεραπείας αποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας που χαρακτηρίζεται από την σχετικά απλή τεχνική της, γεγονός το οποίο επιτρέπει την λήψη της από τους ασθενείς στο περιβάλλον του σπιτιού τους. Ένα άλλο πλεονέκτημα της μεθόδου, σε σχέση με την αιμοκάθαρση, είναι το ότι επιτυγχάνεται η απομάκρυνση του NaCl και του ύδατος από το σώμα των ασθενών χωρίς να προκληθούν σημαντικές μεταβολές στην αρτηριακή πίεση ενώ παράλληλα με την ήπια, αλλά συνεχή απομάκρυνση των υγρών και των ηλεκτρολυτών που πραγματοποιείται με την μέθοδο αυτή, είναι δυνατόν να διατηρηθεί για αρκετά μεγάλο χρονικό διάστημα η λειτουργικότητα των εναπομείναντων νεφρών και άρα η υπολειπόμενη νεφρική λειτουργία [45].

Η περιτοναϊκή κάθαρση είναι σε γενικές γραμμές λιγότερο ακριβή μέθοδος σε σχέση με την αιμοκάθαρση η οποία πραγματοποιείται σε περιβάλλον νοσοκομείου και λαμβάνοντας υπ' όψιν το ολόένα και περισσότερο αυξανόμενο κόστος της υγειονομικής περίθαλψης σε όλα τα κράτη του πλανήτη, αποτελεί μία βιώσιμη εναλλακτική επιλογή σε σχέση με την αιμοκάθαρση. Μάλιστα, αυτό

ακριβώς το χαμηλό κόστος της μεθόδου την έχει κάνει ιδιαίτερα δημοφιλή στις λιγότερο ανεπτυγμένες οικονομικά χώρες. Σήμερα υπολογίζεται ότι περίπου το 11% των ασθενών οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης ακολουθούν την μέθοδο αυτή [45], ποσοστό το οποίο θεωρείται ότι θα αυξηθεί τα αμέσως επόμενα χρόνια λόγω του συνδυασμού των παραπάνω αναφερομένων πλεονεκτημάτων της μεθόδου με τις σχετικά πρόσφατες ερευνητικές αποδείξεις της χρησιμότητάς της στην διαχείριση ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και συνδρόμου υπερφόρτωσης η οποία είναι ανθεκτική στην χρήση διουρητικών φαρμάκων.

Από την άλλη πλευρά, στις βασικές αντενδείξεις της μεθόδου περιλαμβάνονται οι [27]:

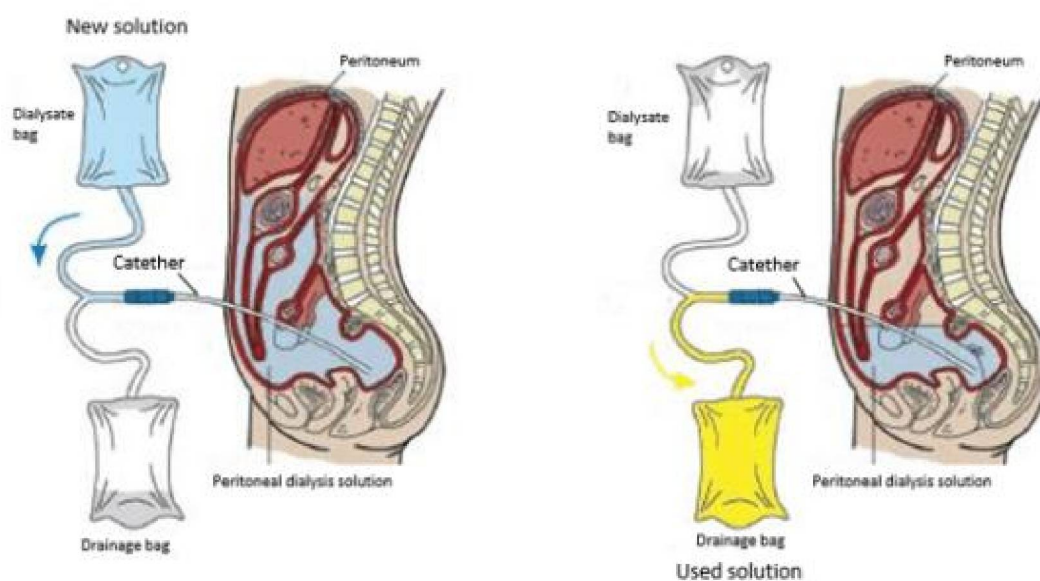
- Παρουσία πολλαπλών συμφύσεων εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας,
- Παρουσία πλευρο-περιτοναϊκής επικοινωνίας (pleuroperitonealshunt) και τέλος,
- Παρουσία κήλης του κοιλιακού τοιχώματος (κοιλιοκήλη) η οποία δεν έχει αντιμετωπιστεί χειρουργικά.

4.1 Η τεχνική της μεθόδου

Η βασική αρχή της μεθόδου της περιτοναϊκής κάθαρσης είναι η εισαγωγή εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας άσηπτων διαλυμάτων διαφορετικής ωσμωτικότητας, διαμέσου ενός μόνιμα εγκατεστημένου σε αυτήν σιλικονούχο καθετήρα. Πρόκειται για μία διαδικασία η οποία χαρακτηρίζεται ως «ανταλλαγή» και η οποία περιλαμβάνει τρία διαφορετικά διαδοχικά στάδια: Το στάδιο της πλήρωσης (filling), το στάδιο της παραμονής (dwelling) και το στάδιο της αποστράγγισης (draining). Μέσω της συγκεκριμένης διαδικασίας γίνεται δυνατή, μετά από μία σειρά χημικών και ωσμωτικών αντιδράσεων διά του περιτοναίου, η απομάκρυνση των βλαβερών προϊόντων του μεταβολισμού καθώς και του ύδατος, κατά την αποστράγγιση του υγρού. Η μεγάλη πλειοψηφία των υγρών τα οποία χρησιμοποιούνται στην διαδικασία της περιτοναϊκής κάθαρσης περιέχουν γλυκόζη, ενώ αυτά με τις μεγαλύτερες συγκεντρώσεις σε αυτήν να έχουν μεγαλύτερη ωσμωτική δράση και άρα μεγαλύτερο όγκο υπερδιήθησης. Επιπλέον, το διάλυμα μπορεί να περιέχει γαλακτικό οξύ ή διττανθρακικά, με το τελευταίο να χαρακτηρίζεται από τιμές πιο ουδέτερου pH(7.4)[45].

Η διακίνηση των υγρών διαμέσου της περιτοναϊκής μεμβράνης πραγματοποιείται μέσω πόρων τριών διαφορετικών μεγεθών: Υπερ-μικροί πόροι (πόροι aquaporin 1 - AQP1), μικροί και μεγάλοι πόροι. Οι AQP1 επιτρέπουν μόνο την μεταφορά του ύδατος, οι μικροί τόσο του ύδατος, όσο και των μικρού μοριακού βάρους διαλυτών, συμπεριλαμβανομένων και των περισσοτέρων ηλεκτρολυτών, ενώ, τέλος, από τους μεγάλους πόρους είναι δυνατή η διακίνηση μακρομορίων όπως είναι οι ανοσοσφαιρίνες και διαφόρων άλλων κατηγοριών πρωτεΐνες. Η ανταλλαγή του ύδατος καθώς και των διαφόρων διαλυτών πραγματοποιείται σε περιοχές της περιτοναϊκής μεμβράνης που περιβάλλονται από μεγάλο αριθμό τριχοειδών και έρχονται σε επαφή με το διάλυμα της κάθαρσης. Πρόκειται για την λεγόμενη «χρήσιμη περιτοναϊκή επιφάνεια» (“effectiveperitonealsurfacearea”), η οποία μπορεί να μεταβάλλεται

αναλόγως των μεταβολών του όγκου πλήρωση στου διαλύματος ή των αγγειακών αντιστάσεων. Για παράδειγμα, σε περιπτώσεις περιτονίτιδας οφειλόμενης στην περιτοναϊκή κάθαρση, η φλεγμονή και η επακόλουθη αγγειοδιαστολή αυξάνει σημαντικά την χρήσιμη περιτοναϊκή επιφάνεια με αποτέλεσμα την ταχύτερη απορρόφηση της γλυκόζης, των ταχύτερη ελάττωση της ωσμωτικότητας και την παροδική απώλεια της υπερδιήθησης [46]. Στην Εικόνα 6 παρουσιάζεται σχηματικά η διαδικασία της περιτοναϊκής κάθαρσης.



Εικόνα 6: Η διαδικασία της περιτοναϊκής κάθαρσης

Πηγή: https://www.researchgate.net/figure/Schematic-of-a-peritoneal-dialysis-treatment-64_fig3_324796098.

Η πιο συχνή επιπλοκή της μεθόδου είναι η λοίμωξη της περιτοναϊκής κοιλότητας (περιτονίτιδα), η οποία, όπως ήδη έχει αναφερθεί, αυξάνει τον κίνδυνο αποτυχίας της μεθόδου, ενώ ταυτόχρονα μπορεί να αποβεί και μοιραία για την ζωή του ασθενούς. Τα ποσοστά εμφάνισης της συγκεκριμένης επιπλοκής είναι δυνατόν να ελαττωθούν σημαντικά με την χρήση της κατάλληλης τεχνικής καθώς και με την συνεχή εκπαίδευση των ασθενών στην κατάλληλη άσηπτε τεχνική εφαρμογής της. Στις περισσότερες των περιπτώσεων η φλεγμονή εμφανίζεται με την μορφή της επιγαστραλγίας σε συνδυασμό με την παρουσία θολερού περιτοναϊκού υγρού, με την συγκέντρωση των λευκών αιμοσφαιρίων σε αυτό περισσότερων από 100 / mL να είναι ενδεικτικά φλεγμονής και άμεσης αντιμετώπισης σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες οδηγίες [27].

Κεφάλαιο 5. Η χρήση των προβιοτικών στην χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου

Ο σαφής και ξεκάθαρος ορισμός του όρου «ανθρώπινο μικροβίωμα», δόθηκε στις αρχές του τρέχοντος αιώνα από τους LederbergandMcCray, σύμφωνα με τους οποίους πρόκειται για το σύνολο όλων των μικροοργανισμών (συμβιωτικοί, παθογόνοι και μικροοργανισμοί οι οποίοι επωφελούνται από τον ξενιστή χωρίς να τον βλάπτουν – commensal–ομοσιτικοί μικροοργανισμοί), οι οποίοι ζουν σε άμεση σχέση με το ανθρώπινο σώμα. Σήμερα υπολογίζεται ότι το μικροβίωμα του ανθρώπινου οργανισμού περιλαμβάνει 10 φορές περισσότερα κύτταρα και έως και 100 φορές περισσότερα γονίδια σε σύγκριση με τον ξενιστή του, αποτελούμενο από μία μεγάλη ποικιλία μικροοργανισμών στους οποίους περιλαμβάνονται βακτήρια, πρωτόζωα, μύκητες, ιοί αλλά και αρχαία. Το ανθρώπινο μικροβίωμα θεωρείται πλέον, από πολλούς ερευνητές ως ένα, από μόνο του, μεταβολικά ενεργό ενδογενές όργανο, το οποίο επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό την ευημερία του ξενιστή του, συμβάλλοντας σε ποικίλες φυσιολογικές διαδικασίες, όπως είναι η λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, ο μεταβολισμός και η θρέψη [47].

Το τελευταίο χρονικό διάστημα μία σειρά από συγγραφείς μελέτησαν και περιέγραψαν την δυσβίωση του γαστρεντερικού σωλήνα στους ασθενείς με ΧΝΝ και ειδικά σε αυτούς που ακολουθούν θεραπείες αποκατάστασης της νεφρικής τους λειτουργίας. Πρόκειται για μία διαδικασία ανισορροπίας του μικροβιώματος του εντέρου, τόσο ποιοτική όσο και ποσοτική, η οποία οφείλεται κατά κύριο λόγο 1) Στην υπερανάπτυξη των *Lachnospiraceae*, *Enterobacteriaceae* καθώς και ορισμένων *Ruminococcaceae* και, 2) Στην ελάττωση των πληθυσμών ορισμένων *Prevotellaceae*, *Bacteroidaceae* αλλά ιδιαίτερα των *Lactobacillus* και των *Bifidobacterium*. Μία σειρά από παράγοντες σχετιζόμενους με την παθοφυσιολογία της ΧΝΝ είναι υπεύθυνοι για την εμφάνιση της ανισορροπίας αυτής, οι σημαντικότεροι από τους οποίους είναι οι εξής [48]:

- Η παρουσία αυξημένων συγκεντρώσεων ουραιμικών τοξινών,
- Η μεταβολική οξέωση,
- Το οίδημα του εντερικού τοιχώματος,
- Η ελάττωση της ικανότητας του εντέρου για την διέλευση των περιεχομένων του αλλά και της ικανότητας πέψης των.
- Οι διάφορες φαρμακολογικές θεραπείες (σίδηρος και αντιβιοτικά),
- Οι διαιτητικοί περιορισμοί που επιβάλλονται στους ασθενείς με ΧΝΝ (για παράδειγμα σημαντική ελάττωση της πρόσληψης φυτικών ινών).

Ο συνδυασμός των παραπάνω παραγόντων έχει ως τελικό αποτέλεσμα την δραστική μεταβολή του μικροβιώματος του εντέρου και τελικά την εντερική δυσβίωση των ασθενών με ΧΝΝ. Στο εσωτερικό του επιθηλίου του γαστρεντερικού σωλήνα, οι ομοσιτικοί (commensal) μικροοργανισμοί

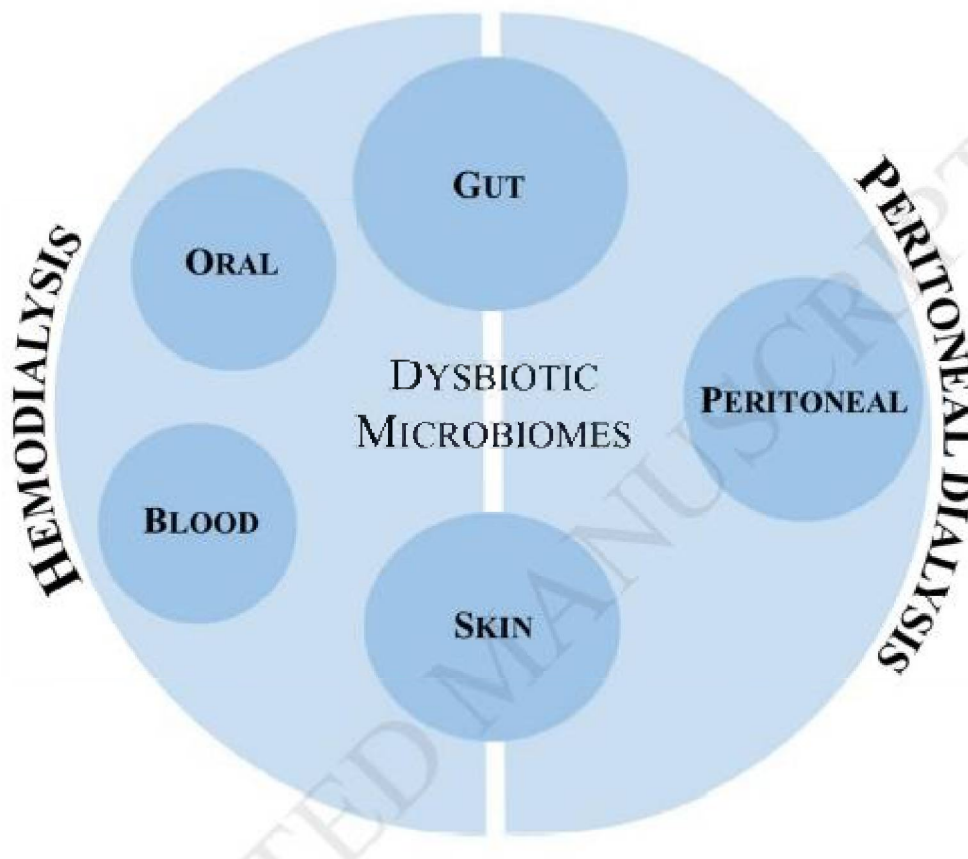
ανταγωνίζονται με τα διάφορα παθογόνα βακτήρια για την κατάληψη συγκεκριμένων σημείων προσκόλλησης αλλά και για την κατανάλωση των θρεπτικών συστατικών σε μία κατάσταση δυσβίωσης του εντερικού σωλήνα, οι παραπάνω μηχανισμοί της φυσιολογικής άμυνας εξασθενούν με αποτέλεσμα οι πάσχοντες από ΧΝΝ ασθενείς να καθίστανται ιδιαίτερα επιρρεπείς στην προσβολή από μία σειρά παθογόνων μικροοργανισμών [48].

Από την άλλη πλευρά και η ίδια η δυσβίωση του εντέρου έχει διαπιστωθεί ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αύξηση των καρδιαγγειακών κινδύνων σε ασθενείς με ΧΝΝ. Για παράδειγμα, η παραγωγή από τους μικροοργανισμούς του εντέρου διαφόρων μεταβολικών ενώσεων όπως είναι το Ν-οξείδιο της τριμεθυλαμίνης, η θειική p-κρεσόλη ή και το θεικό ινδοξύλιο, σχετίζονται με την αύξηση της συχνότητας εμφάνισης συμβαμάτων από το καρδιαγγειακό σύστημα. Επιπλέον, η ουραιμία έχει άμεση συσχέτιση με την δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος των ασθενών, καταστέλλοντάς το στους ασθενείς με ΧΝΝ με τελικό αποτέλεσμα την αύξηση της συχνότητας εμφάνισης λοιμώξεων, χρόνιων φλεγμονωδών καταστάσεων αλλά και επιπλοκών από το καρδιαγγειακό σύστημα [49].

Η αμμωνία, η οποία παράγεται από τον μεταβολισμό της ουρίας από την μικροβιακή ουρεάση φαίνεται ότι προκαλεί πολύ σημαντική διαταραχή της δομής του επιθηλιακού φραγμού του εντέρου, επιτρέποντας την είσοδο στην συστηματική κυκλοφορία ουραιμικών τοξινών, αντιγόνων, ενδοτοξινών, μικροοργανισμών του εντέρου και παραγώγων τους πρόκειται για το φαινόμενο της «ατοποβίωσης», την παρουσία δηλαδή μικροοργανισμών σε μη φυσιολογικές θέσεις στον ανθρώπινο οργανισμό, που πλέον έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση όχι μόνο ενδογενών λοιμώξεων αλλά και διαφόρων χρόνιων φλεγμονωδών παθήσεων [50].

Στην Εικόνα 7 παρουσιάζεται σχηματικά το πλαίσιο της επίδρασης της ΧΝΝ στην δυσβίωση του μικροβιώματος του εντερικού σωλήνα.

END-STAGE RENAL DISEASE



Εικόνα 7: Η επίδραση της ΧΝΝ στην δυσβίωση του μικροβιώματος του εντερικού σωλήνα.

Πηγή: Simoes-Silva et al., (2018) [50].

5.1 Τα προβιοτικά σε ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση

Έως και σήμερα, η μεγάλη πλειοψηφία των κλινικών μελετών οι οποίες διερεύνησαν την αποτελεσματικότητα της χορήγησης προβιοτικών σε ασθενείς με ΧΝΝ πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με αρχικά στάδια της νόσου, οι οποίοι δεν υποβαλλόταν σε θεραπείας υποκατάστασης της νεφρικής τους λειτουργίας. Επιπλέον, από τις σχετικά λίγες μελέτες οι οποίες πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου, οι περισσότερες από αυτές πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς οι οποίοι υποβαλλόταν σε αιμοκάθαρση. Τα γενικά ευρήματα όλων αυτών των μελετών έδειξαν ότι η χορήγηση προβιοτικών σκευασμάτων έχει την δυνατότητα να ωφελήσει τους ασθενείς όσον αφορά την ύφεση της συμπτωματολογίας της νόσου, την ελάττωση της φλεγμονής, την βελτίωση της ποιότητας της καθημερινής τους ζωής και τελικά, την καθυστέρηση της εξέλιξης της νεφρικής ανεπάρκειας [51].

Το 2018 οι Thongprayoon et al., [52] σε μία συστηματική ανασκόπηση και μετά-ανάλυση της βιβλιογραφίας διερεύνησε την αποτελεσματικότητα των προβιοτικών στους δείκτες φλεγμονής καθώς και στις ουραιμικές τοξίνες σε ασθενείς με τελικού σταδίου ΧΝΝ, οι οποίοι υποβαλλόταν σε θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας (τόσο αιμοκάθαρση, όσο και περιτοναϊκή κάθαρση). Συμπεριέλαβαν 7 πρωτότυπες κλινικές μελέτες με συνολικά 178 ασθενείς. Τα πλέον σημαντικά ευρήματα της μελέτης ήταν τα εξής:

- 1) Διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική ελάττωση των επιπέδων της CRP με τα από χορήγηση προβιοτικών για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 2 μηνών (μέση διαφορά της τιμής -0.42, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: -0.68 έως -0.16, $p = 0.002$).
- 2) Δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα ορού της TNF- α καθώς και της αλβουμίνης ενώ τέλος,
- 3) Μετά από το πέρας της θεραπείας με την χορήγηση των προβιοτικών διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα των συνδεδεμένων με τις πρωτεΐνες ουραιμικών τοξινών, καθώς και στην συμπτωματολογία από το γαστρεντερικό σύστημα των ασθενών.

Σύμφωνα με τους συγγραφείς της συγκεκριμένης ανασκόπησης, τα ευρήματα είναι ελπιδοφόρα σε σχέση με την αποτελεσματικότητα της χορήγησης προβιοτικών σε διάφορες παραμέτρους της υγείας ασθενών με τελικού σταδίου ΧΝΝ.

Σε μία ακόμα πιο πρόσφατη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, οι Tian et al., (2022) [51], αναφέρουν ότι έχουν αναφερθεί σημαντικού βαθμού τροποποιήσεις στο μικροβίωμα εντέρου σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου οι οποίοι υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση. Σε σύγκριση με τους ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση ή και με αυτούς οι οποίοι δεν ακολουθούν - ακόμα - κάποια θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής τους λειτουργίας, οι ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται συστηματικά σε περιτοναϊκή κάθαρση έχουν την συνεχή επίδραση του υγρού της κάθαρσης εντός της περιτοναϊκής τους κοιλότητας, το οποίο επηρεάζει το χημικό και φυσικό περιβάλλον του γαστρεντερικού σωλήνα, μπορεί να έχει σημαντική επίδραση στο μικροβίωμα του εντέρου και επομένως να επιδέχεται παρέμβαση με την χορήγηση προβιοτικών συμπληρωμάτων διατροφής. Σύμφωνα με τους συγγραφείς της ανασκόπησης, υπάρχουν ενδείξεις ότι η χορήγηση από το στόμα προβιοτικών στην συγκεκριμένη ομάδα ασθενών έχει την δυνατότητα να ελαττώσει τα επίπεδα των ενδοτοξινών, των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών καθώς και του ουρικού οξέος στο αίμα, να βελτιώσει την κατάσταση θρέψης αλλά και την συνολική ποιότητα της καθημερινής ζωής των ασθενών. Επιπλέον, η προσθήκη των συγκεκριμένων συμπληρωμάτων είναι πολύ καλά ανεκτή και απολύτως ασφαλής για τους ασθενείς.

Από την μελέτη της πρόσφατης βιβλιογραφίας διαπιστώθηκε ότι οι πρωτότυπες κλινικές μελέτες σε σχέση με την επίδραση των προβιοτικών σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου οι οποίοι υποβάλλονται σε συστηματική περιτοναϊκή κάθαρση είναι περιορισμένες, ενώ ελάχιστες είναι οι

ανασκοπήσεις οι οποίες συγκεντρώνουν και αναλύουν τα συμπεράσματά τους. Στην Ειδικό Μέρος της παρούσας Διπλωματικής Εργασίας που ακολουθεί, θα παρουσιαστούν αναλυτικά οι πιο πρόσφατες από τις μελέτες αυτές

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 6: Μέθοδος

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, ο βασικός στόχος της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η μελέτη και η παρουσίαση των δεδομένων της πρόσφατης βιβλιογραφίας σε σχέση με την επίδραση που έχει η χορήγηση προβιοτικών συμπληρωμάτων διατροφής σε ασθενείς με ΧΝΝ νεφρικού σταδίου οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπεία περιτοναϊκής κάθαρσης. Για να επιτευχθεί ο συγκεκριμένος στόχος επελέγει το εργαλείο της συστηματικής ανασκόπησης της βιβλιογραφίας (systematic literature review [53]).

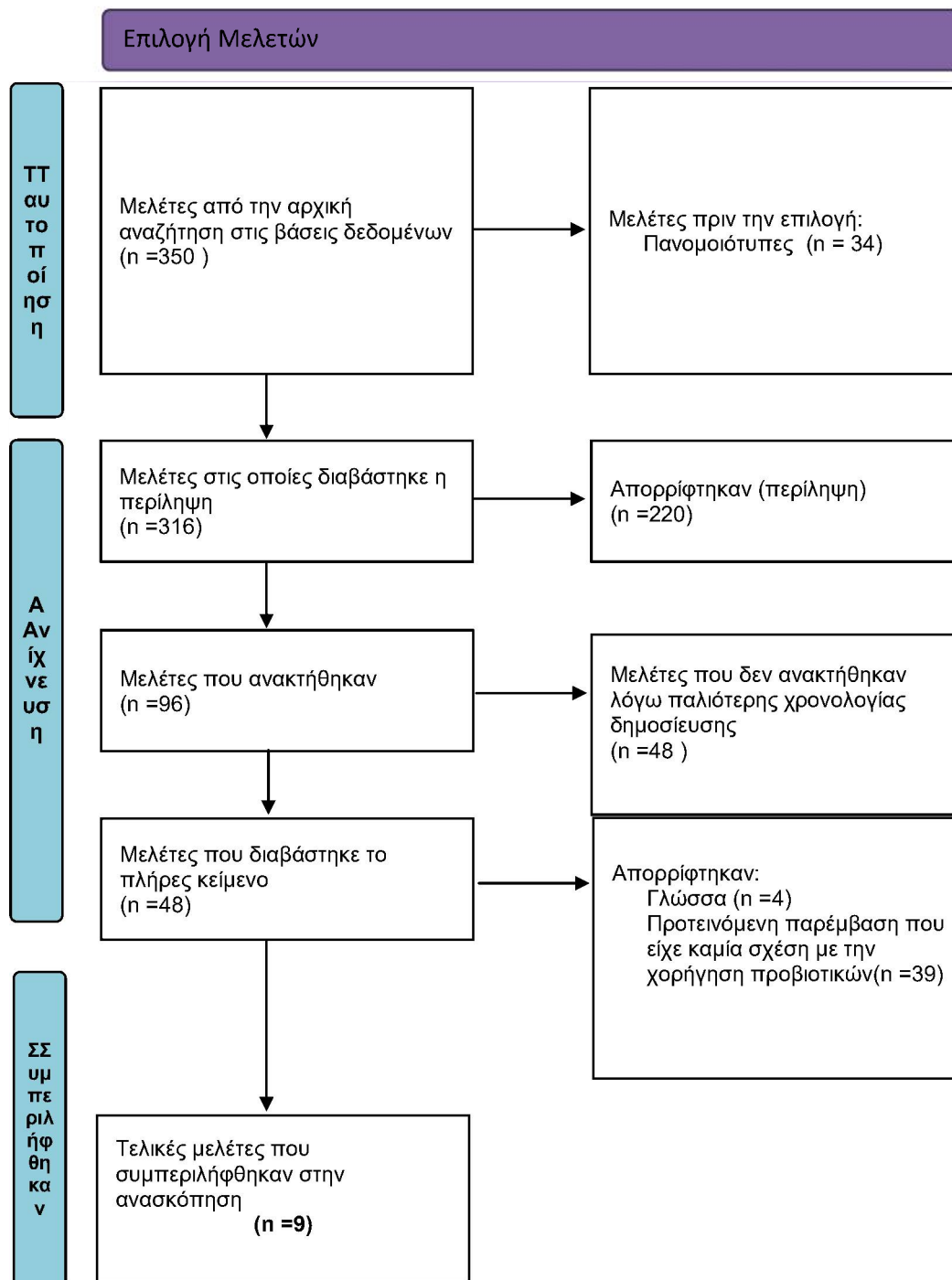
Οι βάσεις επιστημονικών δεδομένων οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν προκειμένου να βρεθούν τα σχετικά άρθρα ήταν οι: *PubMed/NCBI*, *Google Scholar* και *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Οι λέξεις κλειδιά (mesh terms) οι οποίες εισήχθησαν στις μηχανές αναζήτησης των συγκεκριμένων βάσεων δεδομένων ήταν οι: *Chronic Kidney Disease*, *Probiotics*, *Peritoneal Dialysis*, *Efficacy*, σε διάφορους συνδυασμούς μεταξύ των και με την χρήση των διαζευκτικών όρων AND και OR. Τα κριτήρια εισόδου (inclusion criteria) των άρθρων τα οποία επελέγησαν ήταν τα εξής:

- Πρωτότυπες κλινικές μελέτες: Τυχαιοποιημένες και μη-τυχαιοποιημένες μελέτες με ομάδα ελέγχου καθώς και συγχρονικές – διατμηματικές (cross-sectional) μελέτες σειράς, Καθώς και παρουσιάσεις μεμονωμένων περιστατικών.
- Μελέτες οι οποίες έχουν δημοσιευθεί τα τελευταία 15 έτη (μεταγενέστερα του 2008).
- Μελέτες με γλώσσα συγγραφής τους την αγγλική, των οποίων ήταν δυνατή η ανεύρεση του πλήρους κειμένου, ή τουλάχιστον εκτενούς περίληψής τους.
- Κλινικές μελέτες οι οποίες αφορούσαν ανθρώπους.

Από την άλλη πλευρά, αποκλείστηκαν οι ανασκοπήσεις, συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-ανασκοπήσεις της βιβλιογραφίας, καθώς και οι πειραματικές μελέτες οι οποίες δεν πραγματοποιήθηκαν σε ανθρώπους.

Στην Εικόνα 8 παρουσιάζεται το διάγραμμα ροής (flowchart) της συστηματικής βιβλιογραφικής ανασκόπησης σύμφωνα με τις αρχές PRISMA [54].

Εικόνα 8: Το διάγραμμα ροής της συστηματικής βιβλιογραφικής ανασκόπησης σύμφωνα με τις αρχές PRISMA



Κεφάλαιο 7: Αποτελέσματα

Από την συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας η οποία πραγματοποιήθηκε με την παραπάνω αναφερόμενη μέθοδο ανευρέθηκαν 9 πρωτότυπες κλινικές μελέτες. Πρόκειται για 3τυχαιοποιημένες μελέτες με ομάδα ελέγχου, 2μη-τυχαιοποιημένες μελέτες με ομάδα ελέγχου, 2 μελέτες σειράς και 2

παρουσιάσεις μεμονωμένων περιστατικών. Στον Πίνακα 1 παρουσιάζονται περιληπτικά τα ευρήματα των μελετών αυτών. Τα ευρήματα αυτά θα παρουσιαστούν αναλυτικά στη συνέχεια.

Το 2009 οι Yangcoetal., [55] σε μία παρουσίαση ενός μεμονωμένου περιστατικού δημοσίευσαν την περίπτωση μιας γυναίκας 58 ετών με ΧΝΝ τελικού σταδίου η οποία υποβαλλόταν σε θεραπεία με περιτοναϊκή κάθαρση, και η οποία αντιμετώπιζε επανειλημμένες υποτροπές λοίμωξης από το *Clostridium difficile* (πέντε λοιμώξεις σε διάστημα τριών μηνών, με συμπτωματολογία διάρροιας, υπότασης, ναυτίας και εμέτων, πιθανών παρενεργειών της θεραπείας της με μετρονιδαζόλη, για τις οποίες χρειάστηκε η νοσηλεία της σε νοσοκομείο σε όλες τις περιπτώσεις). Κατά την πέμπτη εισαγωγή της αποφασίστηκε η θεραπευτική αντιμετώπιση με το αντιβιοτικό Nitazoxanide (αντιβιοτικό της ομάδας των θειαζολιδικών), σε συνδυασμό με την χορήγηση προβιοτικών συμπληρωμάτων (*Lactobacillus* και *Saccharomyces*), με στόχο την αποκατάσταση του διαταραγμένου μικροβιώματος του εντέρου. Τα αποτελέσματα της θεραπείας ήταν ιδιαίτερα ικανοποιητικά – μέσα σε 7 ημέρες οι διάρροιες υποχώρησαν πλήρως ενώ τα κόπρανά της ήταν αρνητικά για τις τοξίνες Α και Β του *Clostridium difficile*, με το θεραπευτικό σχήμα να γίνεται πολύ καλά ανεκτό από την ασθενή. Μάλιστα, για το επόμενο χρονικό διάστημα της παρακολούθησης της ασθενούς (τέσσερις μήνες συνολικά), δεν διαπιστώθηκε νέα υποτροπή της λοίμωξης από τον συγκεκριμένο μικροοργανισμό. Σύμφωνα με τους συγγραφείς [55], ο συνδυασμός της χορήγησης προβιοτικών με την Nitazoxanide μπορεί να αποτελέσει μία πολύ αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση και εμφανίζουν υποτροπές λοίμωξης από το *Clostridium difficile*.

Το Θεϊκό ινδοξύλιο (indoxylsulfate) καθώς και το θεϊκό p-κρεσύλιο (p-cresylsulfate), είναι δύο σημαντικές ουραιμικές τοξίνες, των οποίων τα επίπεδα τους εν μέρει ελαττώνονται με την θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης. Πρόκειται για διαλυτές ουσίες οι οποίες προκύπτουν μετά από εντερική πρωτεϊνική βακτηριακή ζύμωση και σχετίζονται με ανεπιθύμητες ενέργειες από το καρδιαγγειακό σύστημα, αλλά και με δυσμενή εξέλιξη της ίδιας της νεφρικής νόσου. Οι Huynetal. [56], διερεύνησαν την αποτελεσματικότητα της χορήγησης προβιοτικών συμπληρωμάτων σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου οι οποίοι υποβαλλόταν σε θεραπείας αιμοκάθαρσης και περιτοναϊκής διάλυσης προκειμένου να διαπιστώσουν εάν ελαττωνόταν η συγκέντρωση των συγκεκριμένων ουραιμικών τοξινών. Σε αυτή την μη-τυχαιοποιημένη μελέτη με ομάδα ελέγχου συμμετείχαν 16 παιδιά με ΧΝΝ, από τα οποία τα 11 (μέσου όρου ηλικίας τα 15 έτη), υποβαλλόταν σε θεραπεία με περιτοναϊκή κάθαρση. Την ομάδα ελέγχου αποτέλεσαν 16 ασυμπτωματικά παιδιά. Το συμπλήρωμα προβιοτικών το οποίο χορηγήθηκε VLS#3, περιείχε τέσσερα στελέχη *Lactobacilli*, τρία στελέχη *Bifidobacteria* καθώς και τον *Streptococcus salivarius subsp. thermophilus*. Η συνολική διάρκεια της χορήγησης ήταν οι 12 εβδομάδες, με τον αιματολογικό έλεγχο των συμμετεχόντων να πραγματοποιείται κατά την διάρκεια της 4^{ης}, 8^{ης} και 12^{ης} εβδομάδας της αγωγής. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι 1) Οι

συγκεκριμένες 2 ουραιμικές τοξίνες ήταν πού πιο αυξημένες στα παιδιά με XNN σε σύγκριση με τα παιδιά της ομάδος ελέγχου και 2) Δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική ελάττωση των επιπέδων τους καθ' όλη την διάρκεια της χορήγησης των προβιοτικών συμπληρωμάτων διατροφής. Το τελικό συμπέρασμα των συγγραφέων ήταν, ότι, κατά πάσα πιθανότητα, τα προβιοτικά δεν μπορούν να ελαττώσουν την συγκέντρωση των ουραιμικών τοξινών στον παιδιατρικό πληθυσμό με XNN και επομένως χρειάζεται περαιτέρω επιστημονική έρευνα προκειμένου να βρεθούν άλλες αποτελεσματικές μέθοδοι ελάττωσής τους.

Οι Wangetal., [57] το 2015 δημοσίευσαν τα αποτελέσματα μιας διπλής – τυφλής τυχαιοποιημένης μελέτης με ομάδα ελέγχου προκειμένου να διερευνήσουν την αποτελεσματικότητα της χορήγησης προβιοτικών συμπληρωμάτων διατροφής σε μία σειρά από φλεγμονώδεις βιοδείκτες σε ασθενείς XNN τελικού σταδίου οι οποίοι υποβαλλόταν σε συστηματική περιτοναϊκή κάθαρση. Συμμετείχαν συνολικά 39 ασθενείς (21 στην ομάδα μελέτης και 18 στην ομάδα ελέγχου), με αυτούς της ομάδος μελέτης να λαμβάνουν για χρονικό διάστημα 6 μηνών σε καθημερινή βάση *B.fobacteriumb.fidum* A218, 10⁹cfu, *B.fidobacteriumcatenulatum* A302, 10⁹cfu, *B.fidobacteriumlongum* A101, και 10⁹cfu *Lactobacillusplantarum* A87· από την άλλη πλευρά οι ασθενείς της ομάδας ελέγχου ελάμβαναν κατά το ίδιο χρονικό διάστημα εικονικό φάρμακο (placebo). Τα κριτήρια έκβασης της μελέτης ήταν τα επίπεδα των TNF-α, ιντερφερόνης-γ, IL-5, IL-6, IL-10, IL-17 και των ενδοτοξινών. Μετά το πέρας των έξι μηνών της μελέτης διαπιστώθηκε στην ομάδα ελέγχου στατιστικά σημαντική ελάττωση των επιπέδων των προ-φλεγμονωδών βιοδεικτών TNF-α, IL-5, IL-6 καθώς και των ενδοτοξινών, με αντίστοιχη στατιστικά σημαντική αύξηση των επιπέδων της αντιφλεγμονώδους κυτοκίνης IL-10. Ταυτόχρονα, διαπιστώθηκε διατήρηση της υπολειμματικής νεφρικής λειτουργίας στους ασθενείς που ελάμβαναν τα προβιοτικά συμπληρώματα διατροφής. Πρόκειται για μία σημαντική μελέτη η οποία δείχνει την σημαντική αντιφλεγμονώδη δράση που μπορούν να προσφέρουν τα προβιοτικά στον συγκεκριμένο πληθυσμό των ασθενών.

Σε άλλη μία τυχαιοποιημένη μελέτη με ομάδα ελέγχου, οι Panetal., [6], διερεύνησαν την αποτελεσματικότητα των προβιοτικών συμπληρωμάτων σε μία σειρά από βιοδείκτες φλεγμονής, δείκτες της κατάστασης θρέψης καθώς και της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητα ζωής 116 ασθενών οι οποίοι υποβαλλόταν σε περιτοναϊκή κάθαρση. Οι ασθενείς της ομάδος παρέμβασης για χρονικό διάστημα δύο μηνών ελάμβαναν καθημερινά προβιοτικά συμπλήρωμα το οποίο περιελάμβανε *B.fidobacteriumlongum*, *Lactobacillusbulgaricus*, και *Streptococcusthermophilus*, ενώ οι ασθενείς της ομάδας ελέγχου για το συγκεκριμένο χρονικό διάστημα ελάμβαναν εικονικό φάρμακο (placebo). Τα κύρια ευρήματα της μελέτης, μετά από πάροδο δύο μηνών, ήταν ότι οι ασθενείς της ομάδας παρέμβασης σε σύγκριση με αυτούς της ομάδος ελέγχου, είχαν στατιστικά σημαντική ελάττωση των επιπέδων της CRP και της IL-6, αύξηση των επιπέδων αλβουμίνης, αύξηση της περιφέρειας του άνω 1/3 του βραχίονα και του πάχους των δερματικών πτυχών του

τρικεφάλουβραχιονίου μυός. Επιπλέον, διαπιστώθηκαν υψηλότερες τιμές στην φυσική και κοινωνική λειτουργικότητα της κλίμακας SF-36 η οποία χρησιμοποιήθηκε στην μελέτη. Σύμφωνα με τους συγγραφείς, η χρήση προβιοτικών συμπληρωμάτων στην συγκεκριμένη ομάδα ασθενών είναι ασφαλής και πολύ καλά ανεκτή από αυτούς. Φαίνεται ότι βελτιώνεται, ταυτόχρονα με τους φλεγμονώδεις βιοδείκτες, τόσο η κατάσταση θρέψης τους, όσο και η σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής· πρόκειται για ευρήματα τα οποία θα πρέπει να ενθαρρύνουν περαιτέρω έρευνα στο συγκεκριμένο επιστημονικό πεδίο.

Την ίδια χρονιά οι Zakariaetal., [58], δημοσίευσαν την παρουσίαση ενός μεμονωμένου περιστατικού μιας γυναίκας 65 ετών, σε περιτοναϊκή κάθαρση, η οποία μετέπεσε σε υποογκαιμική καταπληξία εξαιτίας χρόνιας διάρροιας σε έδαφος χρόνιας λήψης υπακτικών φαρμάκων. Η κολονοσκόπηση στην οποία υποβλήθηκε η ασθενής έδειξε μελάνωση του εντέρου, μία καλοήγη συνήθως κατάσταση κατά την οποία το επιθήλιο του παχέος εντέρου και του ορθού, που συνήθως έχει ροζ χρώμα, μεταπίπτει σε σκούρο καφέ ή μαύρο. Η χρόνια χρήση υπακτικών αποτελεί μία από τις πιο συνηθισμένες αιτίες αυτής της κατάστασης [59]. Η θεραπευτική αντιμετώπιση της ασθενούς ήταν συμπτωματική, με άμεση διακοπή των υπακτικών, υποστήριξη των ζωτικών της λειτουργικών και χορήγηση προβιοτικών συμπληρωμάτων (PHGG – precursorforprobiotics), για χρονικό διάστημα 7 ημερών. Η βελτίωση της ασθενούς ήταν άμεση, έλαβε εξιτήριο ελεύθερη συμπτωμάτων και έξι μήνες μετά την επιπλοκή δεν είχε σημαντική διάρροια. Σύμφωνα με τους συγγραφείς, ο συνδυασμός της συμπτωματικής αγωγής με την χορήγηση προβιοτικών ήταν οι παράγοντες οι οποίοι βοήθησαν στην ταχεία αποκατάσταση της υγείας της ασθενούς, η οποία βεβαίως, συνέχισε να ακολουθεί την συστηματική περιτοναϊκή κάθαρση.

Οι Linetal., το 2021 [60] σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη με ομάδα ελέγχου διερεύνησαν την αποτελεσματικότητα, ανάμεσα των άλλων και των προβιοτικών συμπληρωμάτων διατροφής σε 42 ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου οι οποίοι είχαν υποστεί την επιπλοκή της περιτονίτιδας. Στους ασθενείς της ομάδας των προβιοτικών χορηγήθηκε το σκεύασμα GoldenBifib (συνδυασμός *Bifidobacterium* και *Lactobacillus*) για χρονικό διάστημα δύο μηνών, ενώ στην έτερη ομάδα παρέμβασης χορηγήθηκε για το ίδιο χρονικό διάστημα το Κινεζικό φαρμακευτικό σκεύασμα FushenGranule. Τα κριτήρια έκβασης της μελέτης ήταν μία σειρά από βιοδείκτες των ασθενών καθώς η μελέτη της σύνθεσης και της λειτουργίας του μικροβιώματος του εντέρου με την μέθοδο της ανάλυσης της αλληλουχίαςRNA του γονιδίου 16S. Τα αποτελέσματα της μελέτης, μετά από 2 μήνες χορήγησης των σκευασμάτων και παρακολούθησης των ασθενών έδειξαν ότι αυτοί στους οποίους χορηγήθηκαν τα προβιοτικά είχαν αύξηση των τιμών της αλβουμίνης καθώς και ελάττωση των τιμών της κρεατινίνης. Στο 69% των ασθενών της ομάδας διαπιστώθηκε άμεση βελτίωση της συμπτωματολογίας, πλήρης ίαση από την περιτονίτιδα στο 75% ενώ υποτροπή της νόσου διαπιστώθηκε στο 14%. Τέλος, διαπιστώθηκε μεταβολή τόσο της σύνθεσης όσο και της

λειτουργικότητας του μικροβιώματος του εντέρου των ασθενών, με πιθανά ευεργετικά αποτελέσματα για την συνολική ρύθμιση του μεταβολισμού του σώματος τους.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η περιτονίτιδα αποτελεί μία από τις πιο συνήθεις αλλά και σοβαρές επιπλοκές της περιτοναϊκής κάθαρσης, προκαλείται συνήθως από κοινούς μικροοργανισμούς του εντερικού σωλήνα, υποτροπιάζει συχνά και αποτελεί συνηθισμένη αιτία διακοπής της θεραπείας των ασθενών. Οι ArgentinoandBorrelli, το 2021, [61], σε μία μελέτη σειράς, διερεύνησαν την αποτελεσματικότητα της χορήγηση του προβιοτικού σκευάσματος *EscherichiacoliNissle 1917* (EcN) σε 14 ασθενείς οι οποίοι υποβαλλόταν σε περιτοναϊκή κάθαρση και οι οποίοι είχαν επανειλημμένες υποτροπές περιτονίτιδας οφειλόμενης σε διάφορα βακτήρια του γαστρεντερικού τους σωλήνα (*Escherichiacoli*, *Klebsiellapneumonia*, *Streptococcusgallolyticus*, *Enterobactercloacae*, *Enterococcusfaecalis*, και *Aeromonascaviae*. Στους ασθενείς αυτούς χορηγήθηκε, σε συνδυασμό με την συνήθη αντιμετώπιση της περιτονίτιδας, προφυλακτική αγωγή 100mgEcN, δύο φορές την ημέρα, για χρονικό διάστημα 10 ημερών. Όλοι οι ασθενείς ανέρρωσαν ικανοποιητικά, ενώ κατά τη διάρκεια της μεταγενέστερης παρακολούθησής τους (18 μήνες συνολικά), δεν διαπιστώθηκε υποτροπή της νόσου. Σύμφωνα με τους συγγραφείς, τα ευρήματα αυτά είναι ιδιαίτερα ενθαρρυντικά για την πρόληψη των υποτροπών περιτονίτιδας μέσω της χρήσης του προβιοτικού σκευάσματος EcN, και οπωσδήποτε χρήζουν περαιτέρω μελέτης.

Σε ένα διαφορετικό πλαίσιο, οι Tianetal., το 2023 [5], διερεύνησαν την συσχέτιση της κατάστασης θρέψης ασθενών με XNN οι οποίοι υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση με το μικροβίωμα του εντέρου τους, με στόχο την εξαγωγή συμπερασμάτων σε σχέση με την αποτελεσματικότητα της χρήσης προβιοτικών. Συνολικά συμμετείχαν 30 ασθενείς οι οποίοι διαχωρίστηκαν στην ομάδα αυτών με καλή και στην ομάδα αυτών με κακή θρέψη. Διαπιστώθηκε η συσχέτιση έξι βακτηρίων του μικροβιώματος του εντέρου με την κατάσταση θρέψης, όπως αυτή εκφραζόταν με τα επίπεδα αλβουμίνης του ορού: Πιο συγκεκριμένα, στους ασθενείς με καλή κατάσταση θρέψης διαπιστώθηκε μεγαλύτερη αφθονία των *Lachnospiraceaeincertaesedi* και *Bacteroides*, ενώ από την άλλη πλευρά στους ασθενείς με κακή κατάσταση θρέψης διαπιστώθηκε η επικράτηση των *Akkermansia*, *Megasphaera*, *Peptostreptococcaceaeincertaesedi* και *Clostridiumsensustrictu*, με το τελευταίο να έχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τα επίπεδα αλβουμίνης ορού, προ-αλβουμίνης ορού καθώς και της κλίμακας ταξινόμησης των ασθενών SubjectiveGlobalAssessment (SGA). Σύμφωνα με τους συγγραφείς, τα συγκεκριμένα ευρήματα πιθανόν να αποτελούν τις πρώτες – έμμεσες ενδείξεις σε σχέση με την αποτελεσματικότητα που μπορεί να έχει η χορήγηση προβιοτικών συμπληρωμάτων διατροφής προκειμένου να βελτιωθεί η κατάσταση θρέψης των ασθενών οι οποίοι υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση, αποτελώντας το έναυσμα για επιπλέον μελέτες στο συγκεκριμένο επιστημονικό πεδίο.

Άλλη μία, πιθανή, ένδειξη για την χρήση προβιοτικών αποτελεί η μη τυχαιοποιημένη μελέτη με ομάδα ελέγχου των Leeetal., (2023) [62], οι οποίοι διερεύνησαν την συσχέτιση ανάμεσα στην μεταβολή του μικροβιώματος του δέρματος και την εμφάνιση κνησμού σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου. Συμμετείχαν συνολικά 76 ασθενείς (40 σε αιμοκάθαρση και 36 σε περιτοναϊκή κάθαρση) και 15 υγιείς εθελοντές, από τους οποίους ελήφθησαν δείγματα από τρεις περιοχές του δέρματος (κνήμη, ράχη και πρόσθια επιφάνεια του αγκώνα, προκειμένου να εξεταστεί το μικροβίωμα των περιοχών αυτών. Η ένταση του κνησμού που εμφάνιζαν οι ασθενείς αξιολογήθηκε με την χρήση των κλιμάκων WI-NRS (WorstItchingNumericRatingScale), 5-Ditchscale και UP-Dial (UremicPruritusinDialysisPatients). Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν σημαντική διαφοροποίηση του μικροβιώματος στην περιοχή της ράχης των ασθενών σε σχέση με τους υγιείς εθελοντές με στατιστικά σημαντική ελάττωση του αριθμού του *Cutibacterium*· επιπλέον, διαπιστώθηκε συσχέτιση του αριθμού του *Cutibacterium* με την ένταση του κνησμού. Σύμφωνα με τους συγγραφείς, η συγκεκριμένη μελέτη είναι η πρώτη η οποία συσχετίζει άμεσα την μεταβολή του μικροβιώματος του δέρματος με την εμφάνιση και την ένταση του κνησμού ασθενών με ΧΝΝ (είτε αυτοί ακολουθούν αιμοκάθαρση, είτε περιτοναϊκή κάθαρση), και μπορεί να αποτελέσει το έναυσμα για την διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της χορήγησης προβιοτικών συμπληρωμάτων προκειμένου να αντιμετωπιστεί αποτελεσματικά το συγκεκριμένο σύμπτωμα της ΧΝΝ.

Πίνακας 1: Τα περιληπτικά ευρήματα των μελετών

Συγγραφέας, Χώρα	Είδος μελέτης	Είδος παρέμβασης	Κριτήρια έκβασης / ερευνητικά ερωτήματα	Αποτελέσματα
Yangcoetal., (2009), Η.Π.Α. [55]	Παρουσίαση μεμονωμένου περιστατικού (γυναίκα ασθενής 58 ετών)	Χρήση προβιοτικών σε συνδυασμό με Nitazoxanideσε ασθενή υποβαλλόμενο σε περιτοναϊκή κάθαρση	Συμπτωματολογία λοίμωξης από το <i>Clostridiumdifficile</i>	Πολύ καλά ανεκτό το θεραπευτικό σχήμα – ασθενής χωρίς υποτροπές της λοίμωξης μετά από παρακολούθηση τεσσάρων μηνών.
Hyunetal., (2013), Ν. Κορέα, [56]	Μη-τυχαιοποιημένη μελέτη με ομάδα ελέγχου - 16 παιδιά με ΧΝΝ (11 σε περιτοναϊκή κάθαρση και 5 σε αιμοκάθαρση) και 16 υγιείς εθελοντές.	Χορήγηση του προβιοτικού συμπληρώματος VSL#3, (12 εβδομάδες),	Επίπεδα των ουραιμικών τοξινών indoxylsulfateκαι p-cresylsulfate	Δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική ελάττωση των συγκεκριμένων ουραιμικών τοξινών μετά την χορήγηση προβιοτικών.

Wang et al., (2015), Ταϊβάν[57]	Διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη με ομάδα ελέγχου. Ασθενείς με ΧΝΝ υπό περιτοναϊκή κάθαρση. 39 ασθενείς	Ομάδα παρέμβασης: 6 μήνες χορήγηση συνδυασμού προβιοτικών. Ομάδα ελέγχου: Χορήγηση εικονικού φαρμάκου (placebo)	Επίπεδα TNF-α, ιντερφερόνης-γ, IL-5, IL-6, IL-10, IL-17 και ενδοτοξινών	Στατιστικά σημαντική ελάττωση των επιπέδων των TNF-α, IL-5, IL-6, και των ενδοτοξινών, αύξηση των επιπέδων της IL-10. Διατήρηση της υπολειμματικής νεφρικής λειτουργίας στους ασθενείς της ομάδας μελέτης.
Pan et al., (2021), Κίνα [6]	Τυχαιοποιημένη μελέτη με ομάδα ελέγχου. 116 ασθενείς σε περιτοναϊκή κάθαρση	Ομάδα παρέμβασης: 2 μήνες χορήγηση προβιοτικών. Ομάδα ελέγχου: Εικονικό φάρμακο (placebo)	Βιοδείκτες φλεγμονής, σωματικές μετρήσεις, κλίμακα SF-36	Στατιστικά σημαντική ελάττωση των επιπέδων της CRP και της IL-6, αύξηση των επιπέδων αλβουμίνης, της περιφέρειας του άνω 1/3 του βραχίονα και του πάχους των δερματικών πτυχών του τρικεφάλου βραχιονίου. Υψηλότερες τιμές στην φυσική και κοινωνική λειτουργικότητα.
Zakaria et al., (2021), Μαλαισία [58]	Παρουσίαση μεμονωμένου περιστατικού (γυναίκα 65 ετών σε περιτοναϊκή κάθαρση)	Χρόνια διάρροια, ως αποτέλεσμα της χρόνιας χρήσης υπακτικών. Η ασθενής σε υποογκαιμική καταπληξία – Διάγνωση μελάνωση του εντέρου	Διακοπή υπακτικών, χορήγηση προβιοτικών PHG G	Σημαντική βελτίωση της κλινικής εικόνας
Lin et al., (2021), Κίνα [60]	Τυχαιοποιημένη μελέτη με ομάδα ελέγχου. 42 ασθενείς σε περιτοναϊκή κάθαρση οι οποίοι είχαν υποστεί περιτονίτιδα	Ομάδα Α: Χορήγηση Fushen Granule Ομάδα Β: Χορήγηση προβιοτικών Ομάδα Γ: Εικονικό φάρμακο. Διάρκεια της παρέμβασης οι 2 μήνες	Alb, Hb, BUN, Creat., Πληθυσμός και λειτουργία μικροβιώματος του εντέρου	Στην ομάδα Β διαπιστώθηκε αύξηση των τιμών της αλβουμίνης, ελάττωση των τιμών της κρεατινίνης και βελτίωση της σύνθεσης του μικροβιώματος του εντέρου.
Argentino and Borrelli, (2021), Ιταλία [61]	Μελέτη σειράς. 14 ασθενείς σε περιτοναϊκή κάθαρση οι οποίοι είχαν επανειλημμένες προσβολές από περιτονίτιδα	Προφυλακτική χορήγηση <i>Escherichia coli</i> Nissle	Υποτροπές περιτονίτιδας, ανεπιθύμητες ενέργειες	Δεν διαπιστώθηκαν υποτροπές της περιτονίτιδας σε παρακολούθηση των ασθενών για 18 μήνες.
Tian et al.,	Συγχρονική –	Συσχέτιση του	Συσχέτιση είδους	Υπάρχει συσχέτιση

(2023), Κίνα [5]	διατηρηματική μελέτη σειράς. 30 ασθενείς σε περιτοναϊκή κάθαρση.	μικροβιώματος του εντέρου με την κατάσταση θρέψης των ασθενών.	εντερικών μικροοργανισμών με τα επίπεδα αλβουμίνης του ορού	ανάμεσα στην κατάσταση θρέψης των ασθενών και του μικροβιώματος του εντέρου – πιθανή αποτελεσματικότητα της παρέμβασης με την χρήση προβιοτικών.
Leeetal., (2023), Ν. Κορέα[62]	Μη τυχαιοποιημένη μελέτη με ομάδα ελέγχου. 76 ασθενείς με ΧΝΝ (36 σε περιτοναϊκή κάθαρση) και 15 υγιείς εθελοντές.	Συσχέτιση του μικροβιώματος του δέρματος με την εμφάνιση κνησμού	Κλίμακες εκτίμησης κνησμού WI-NRS, 5-Ditchscale, και UP-Dial. Ανάλυση μικροβιώματος δέρματος με την μεταγενετική μέθοδο βασιζόμενη στο γονίδιο 16S	Διαπιστώθηκε στους ασθενείς με ΧΝΝσημαντική διαφοροποίηση του μικροβιώματος της ράχης, ενώ η ένταση του κνησμού είχε άμεση συσχέτιση με την ελάττωση του <i>Cutibacterium</i> . Πιανή ένδειξη για την αποτελεσματικότητα των προβιοτικών και στο συγκεκριμένο πεδίο

Κεφάλαιο 8: Συζήτηση – Συμπεράσματα

Η ΧΝΝ αποτελεί ένα ιδιαίτερα σημαντικό πρόβλημα για την υγεία, σε παγκόσμια κλίμακα: υπολογίζεται ότι περίπου το 14% του πληθυσμού πάσχει από κάποιου σταδίου ΧΝΝ, με περίπου 500.000 να υποβάλλονται συστηματικά σε θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής τους λειτουργίας (αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση). Από την άλλη πλευρά, πολύ μικρός είναι ακόμα ο αριθμός των πραγματοποιηθέντων μεταμοσχεύσεων νεφρού – για παράδειγμα στις Η.Π.Α. κατά το έτος 2013 πραγματοποιήθηκαν μόλις 17.600. Η μεγάλη αυτή διαφορά έχει ως αποτέλεσμα την συνεχή αύξηση του αριθμού των ασθενών οι οποίοι μεταπίπτουν σε τελικού σταδίου ΧΝΝ, αριθμός ο οποίος για τις Η.Π.Α. υπολογίζεται στους 21.000 ασθενείς ετησίως. Πρόκειται για έναν πληθυσμό ασθενών που εμφανίζει πολύ υψηλά ποσοστά νοσηρότητας και θνητότητας, με την θνητότητα να φθάνει έως και το 20% σε ετήσια βάση αλλά και στο 40% των ασθενών οι οποίοι έχουν πρόσφατα αρχίσει την θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής τους λειτουργίας [63].

Τα τελευταία χρόνια, η επίδραση του μικροβιώματος του εντέρου στην ευεξία του ανθρώπινου οργανισμού αλλά και στις διάφορες ασθένειες αποτέλεσε αντικείμενο έντονου ενδιαφέροντος και συστηματικής επιστημονικής έρευνας. Οι αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στον άνθρωπο – ξενιστή και τους

μικροοργανισμούς είναι αναπόφευκτες σε μία σειρά από φυσιολογικές διεργασίες του οργανισμού, όπως είναι για παράδειγμα η ομοιοστάση, το ανοσοποιητικό σύστημα και η διατροφή. Η δυσβίωση του εντέρου, η οποία μπορεί να οριστεί ως η εμφάνιση ανισορροπίας ανάμεσα στους προστατευτικούς και τους παθογόνους μικροοργανισμούς του εντέρου έχει πλέον συσχετιστεί με την εμφάνιση μιας σειράς παθολογικών καταστάσεων, στις οποίες περιλαμβάνεται η νόσος Crohn, η προσβολή από το *Clostridium difficile*, η μη αλκοολική στεάτωση του ήπατος αλλά καταστάσεις οι οποίες χαρακτηρίζονται από χρόνια φλεγμονή. Ταυτόχρονα, μία σειρά από πρόσφατες ερευνητικές μελέτες έχουν δείξει τις σημαντικές δυσμενείς επιπτώσεις που προκαλεί η δυσβίωση στην φυσιολογία των νεφρών και στη εμφάνιση παθολογικών καταστάσεων όπως είναι η συστηματική συγκέντρωση φλεγμονωδών ουραιμικών τοξινών και η υποτροπιάζουσες λοιμώξεις – καταστάσεις οι οποίες συντελούν στην αύξηση της νοσηρότητας και της θνητότητας των ασθενών με τελικού σταδίου ΧΝΝ. Ταυτόχρονα, έχει διαπιστωθεί ότι η διαδικασία της αιμοκάθαρσης προκαλεί επιπλέον μεταβολές στο μικροβίωμα του εντερικού σωλήνα [52].

Σύμφωνα με τον ορισμό της Διεθνούς Επιστημονικής Ένωσης για τα προβιοτικά και τα πρεβιοτικά (International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics – ISAPP), τα προβιοτικά είναι ζωντανοί μικροοργανισμοί οι οποίοι όταν χορηγηθούν σε επαρκείς ποσότητες παρέχουν σημαντικά οφέλη για την υγεία του ξενιστή. Πρόκειται για μικροοργανισμούς οι οποίοι είναι ζωντανοί και ζωτικοί και οι οποίοι μπορεί να ασκήσουν τις ωφέλιμες δράσεις τους είτε ως τμήμα ενός τροφίμου είτε με την μορφή συμπληρώματος διατροφής. Οι πιο συχνά χορηγούμενοι προβιοτικοί μικροοργανισμοί στην καθημερινή πράξη είναι οι *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus sakei* και *Streptococcus thermophilus* [51].

Το τελευταίο χρονικό διάστημα, ανάμεσα στις παθήσεις για τις οποίες έχει μελετηθεί η αποτελεσματικότητα της χορήγησης προβιοτικών είναι και η ΧΝΝ. Τα πιο συνήθως χορηγούμενα προβιοτικά, σε αυτές τις περιπτώσεις, ανήκουν στα γένη των *Lactobacillus* και *Bifidobacteria*, σε μίγματά τους, στο 80% των περιπτώσεων. Οι σχετικές κλινικές μελέτες, οι οποίες έχουν αρχίσει σποραδικά να δημοσιεύονται κατά το τελευταίο χρονικό διάστημα, προσπαθούν να διερευνήσουν την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια καθώς και την ανοχή και συμμόρφωση των ασθενών στην χορήγηση διαφόρων προβιοτικών συμπληρωμάτων διατροφής. Βέβαια, έως και σήμερα, η ακριβής δόση αλλά και η διάρκεια χορήγησης των συγκεκριμένων συμπληρωμάτων δεν έχει πλήρως εξακριβωθεί. Μικρές και ανεπαρκείς δόσεις τους μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα την μη ικανοποιητική δράση τους. Επιπλέον, η επιλογή του στελέχους του προβιοτικού το οποίο δίδεται στον ασθενή είναι κατά κύριο λόγο εμπειρική, συμβάλλοντας τα μέγιστα στις αποκλίσεις και στις ασυμφωνίες οι οποίες παρατηρούνται ανάμεσα στις μελέτες αυτές [51]. Αξιοσημείωτο, τέλος, είναι το εύρημα, ότι η μεγάλη πλειοψηφία των δημοσιευμένων μελετών αφορούν την επίδραση της χορήγησης

των προβιοτικών σε ασθενείς με XNN τελικού σταδίου οι οποίοι υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, ενώ πολύ λιγότερες μελέτες αφορούν ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση.

Με την παρούσα εργασία πραγματοποιήθηκε μία συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σε σχέση με την αποτελεσματικότητα της χορήγησης προβιοτικών σε ασθενείς με XNN τελικού σταδίου οι οποίοι ακολουθούν συστηματική θεραπεία περιτοναϊκής κάθαρσης. Τα βασικά ευρήματα της μελέτης μπορούν να συνοψισθούν στα εξής:

- Η επιστημονική έρευνα στο συγκεκριμένο πεδίο βρίσκεται ακόμα σε πολύ πρώιμα στάδια. Είναι χαρακτηριστικό ότι από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας κατέστη δυνατόν να ανευρεθούν μόλις τρεις τυχαιοποιημένες μελέτες με ομάδα ελέγχου και δύο μη-τυχαιοποιημένες μελέτες με ομάδα ελέγχου. Αντίθετα, αρκετά περισσότερες είναι οι σχετικές κλινικές μελέτες οι οποίες έχουν πραγματοποιηθεί σε ασθενείς με XNN τελικού σταδίου οι οποίοι υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.
- Σε όλες τις περιπτώσεις η χορήγηση προβιοτικών συμπληρωμάτων διατροφής ήταν πολύ καλά ανεκτή από τους ασθενείς, χωρίς να προκαλέσει κλινικά σημαντικές παρενέργειες ή ανεπιθύμητες ενέργειες στους ασθενείς με XNN τελικού σταδίου οι οποίοι υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση.
- Υπάρχουν ενδείξεις για την αποτελεσματικότητα της χορήγησης προβιοτικών στην συγκεκριμένη ομάδα ασθενών, όσον αφορά:
 - Την ελάττωση μίας σειρά βιοδεικτών φλεγμονής (TNF-α, IL-5, IL-6, CRP) [6, 57].
 - Την βελτίωση της κατάστασης θρέψης των ασθενών αλλά και την σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα της ζωής τους [5, 6, 60].
 - Την βελτίωση της έντασης του κνησμού των ασθενών, ειδικά στην περιοχή της ράχης [62].
- Από την άλλη πλευρά δεν έχει, από τις έως τώρα δημοσιευθείσες κλινικές μελέτες, διαπιστωθεί η αποτελεσματικότητα της χορήγησης προβιοτικών στην ελάττωση της συγκέντρωσης ουραιμικών βιοδεικτών [56].

Οι Chenetal., το 2023 [64], δημοσίευσαν τα αποτελέσματα μιας συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης της βιβλιογραφίας σε σχέση με την αποτελεσματικότητα των προβιοτικών (αλλά και των πρεβιοτικών και συμβιοτικών) συμπληρωμάτων σε ασθενείς με XNN τελικού σταδίου οι οποίοι υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση. Τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης έδειξαν την πιθανή σχετική συσχέτιση με την ελάττωση των επιπέδων της CRP, της ιντερλευκίνης 6 και της θεικής ινδοξύλης, αλλά και την αύξηση των επιπέδων της θετικής για τον οργανισμό HDL. Πέντε έτη νωρίτερα, σε άλλη μία συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση της βιβλιογραφίας [52], διαπιστώθηκαν τα πιθανά θετικά αποτελέσματα της χορήγησης προβιοτικών σε ασθενείς με τελικού σταδίου XNN, όσον αφορά τους δείκτες φλεγμονής, τα επίπεδα ουραιμικών τοξινών αλλά και τα συμπτώματα από το γαστρεντερικό σύστημα. Παρόμοια θετικά αποτελέσματα όσον αφορά την αποτελεσματικότητα της χορήγησης προβιοτικών σε ασθενείς με XNN (διαφόρων σταδίων), ιδιαίτερα σε σχέση με τους ουραιμικούς δείκτες, έδειξε η συστηματική ανασκόπηση και μετά-ανάλυση της

βιβλιογραφίας των Fangundesetal., το 2018 [65]. Τέλος, σε άλλη μία συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση της βιβλιογραφίας [66], ειδικά σε σχέση με την μεταβολή των σχετιζόμενων με καρδιαγγειακές επιπλοκές τοξικών μεταβολιτών σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου, διαπιστώθηκε η ελάττωση της συγκέντρωσης τους – εντούτοις, σύμφωνα με τους συγγραφείς η μεγάλη πλειοψηφία των σχετικών μελετών είναι χαμηλής ποιότητας.

8.1 Τελικό συμπέρασμα – Προοπτικές για το μέλλον

Είναι φανερό, από όλο τα παραπάνω, ότι τα ευρήματα της παρούσας συστηματικής βιβλιογραφικής ανασκόπησης συμφωνούν σε γενικές γραμμές με τα αντίστοιχα ευρήματα της πρόσφατης διεθνούς βιβλιογραφίας, σε σχέση με την αποτελεσματικότητα των προβιοτικών συμπληρωμάτων διατροφής σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου οι οποίοι υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση. Εντούτοις, η επιστημονική έρευνα στο συγκεκριμένο πεδίο είναι ακόμα σχετικά πτωχή, με μικρό αριθμό υψηλής ποιότητας τυχαιοποιημένων μελετών με ομάδα ελέγχου αλλά και μετα-αναλύσεων αυτών, οι οποίες μπορούν να αποδείξουν, πέρα κάθε αμφισβήτησης, την αποτελεσματικότητα της συγκεκριμένης παρέμβασης. Επιπλέον, δεν υπάρχουν σαφείς κατευθυντήριες οδηγίες σε σχέση με το είδος, την δοσολογία αλλά και την διάρκεια χορήγησης προβιοτικών σε ασθενείς με ΧΝΝ. Είναι σαφές ότι χρειάζονται επιπλέον κλινικές μελέτες, με μεγαλύτερο δείγμα ασθενών και διάρκεια παρακολούθησης, αλλά και εστιασμένες ειδικά στα κλινικά αποτελέσματα – συμπεριλαμβανομένης και της επιβίωσης των ασθενών, προκειμένου να αποσαφηνιστεί πλήρως η αποτελεσματικότητα της παρέμβασης αυτής.

Βιβλιογραφικές Αναφορές

1. Kalantar-Zadeh K, Jafar TH, Nitsch D, Neuen BL, Perkovic V. Chronic kidney disease. Lancet. 2021 Aug 28;398(10302):786–802.
2. Yu Z, Zhao J, Qin Y, Wang Y, Zhang Y, Sun S. Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics Improve Uremic, Inflammatory, and Gastrointestinal Symptoms in End-Stage Renal Disease With Dialysis: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Front Nutr. 2022;9:850425.
3. Nguyen TTU, Kim HW, Kim W. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Uremic Toxins, Inflammation, and Oxidative Stress in Hemodialysis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Clin Med. 2021 Sep 28;10(19):4456.
4. Hevilla F, Padial M, Blanca M, Barril G, Jiménez-Salcedo T, Ramirez-Ortiz M, et al. Effect on nutritional status and biomarkers of inflammation and oxidation of an oral nutritional

- supplement (with or without probiotics) in malnourished hemodialysis patients. A multicenter randomized clinical trial ‘Renacare Trial’. *Front Nutr.* 2023;10:1107869.
5. Tian N, Yan Y, Chen N, Xu S, Chu R, Wang M, et al. Relationship between gut microbiota and nutritional status in patients on peritoneal dialysis. *Sci Rep.* 2023 Jan 28;13(1):1572.
 6. Pan Y, Yang L, Dai B, Lin B, Lin S, Lin E. Effects of Probiotics on Malnutrition and Health-Related Quality of Life in Patients Undergoing Peritoneal Dialysis: A Randomized Controlled Trial. *J Ren Nutr.* 2021 Mar;31(2):199–205.
 7. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet.* 2017 Mar 25;389(10075):1238–52.
 8. Pearce N, Caplin B. Let’s take the heat out of the CKDu debate: more evidence is needed. *Occup Environ Med.* 2019 Jun;76(6):357–9.
 9. Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, Rosenberg M, Jha V, Zoccali C. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant.* 1 Νοέμβριος 2019;34(11):1803–5.
 10. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 10 Ιανουάριος 2015;385(9963):117–71.
 11. Mills KT, Xu Y, Zhang W, Bundy JD, Chen CS, Kelly TN, κ.ά. A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. *Kidney Int.* Νοέμβριος 2015;88(5):950–7.
 12. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O’Callaghan CA, Lasserson DS, κ.ά. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11(7):e0158765.
 13. Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια - Κυριακή Σταματέλου MD, MBA Νεφρολόγος [Διαδίκτυο]. Κυριακή Σταματέλου MD, MBA. [παρατίθεται 19 Οκτώβριος 2023]. Διαθέσιμο στο: <http://nephros.eu/xronia-nephriki-aneparkeia/>
 14. Lv JC, Zhang LX. Prevalence and Disease Burden of Chronic Kidney Disease. *AdvExpMedBiol.* 2019;1165:3–15.
 15. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2020 Feb 29;395(10225):709–33.
 16. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl* (2011). 2022 Apr;12(1):7–11.

17. López-Novoa JM, Martínez-Salgado C, Rodríguez-Peña AB, López-Hernández FJ. Common pathophysiological mechanisms of chronic kidney disease: therapeutic perspectives. *Pharmacol Ther.* 2010 Oct;128(1):61–81.
18. Collins AJ, Foley RN, Gilbertson DT, Chen SC. United States Renal Data System public health surveillance of chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Kidney international supplements.* 2015;5(1):2–7.
19. Ghaderian SB, Hayati F, Shayanpour S, Mousavi SSB. Diabetes and end-stage renal disease; a review article on new concepts. *Journal of renal injury prevention.* 2015;4(2):28.
20. Leiba A, Fishman B, Twig G, Gilad D, Derazne E, Shamiss A, et al. Association of adolescent hypertension with future end-stage renal disease. *JAMA internal medicine.* 2019;179(4):517–23.
21. Prieto M, Rodríguez-Peña A, Arévalo M, Rivas JV, Düwel A, Eleno N, et al. Effect of the long-term treatment with trandolapril on endoglin expression in rats with experimental renal fibrosis induced by renal mass reduction. *Kidney Blood Press Res.* 2005;28(1):32–40.
22. Benfield MR, McDonald RA, Bartosh S, Ho PL, Harmon W. Changing trends in pediatric transplantation: 2001 Annual Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Transplant.* 2003 Aug;7(4):321–35.
23. National Kidney Foundation [Internet]. 2022 [cited 2023 Nov 19]. Inherited Kidney Diseases. Available from: <https://www.kidney.org/atoz/content/inherited-kidney-disease>
24. Forbes A, Gallagher H. Chronic kidney disease in adults: assessment and management. *Clinical Medicine.* 2020;20(2):128.
25. Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *J Clin Invest.* 2006 Feb;116(2):288–96.
26. Sávio-Silva C, Beyerstedt S, Soinski-Sousa PE, Casaro EB, Balby-Rocha MTA, Simplício-Filho A, et al. Mesenchymal stem cell therapy for diabetic kidney disease: a review of the studies using syngeneic, autologous, allogeneic, and xenogeneic cells. *Stem Cells International.* 2020;2020.
27. Sachdeva B, Zulfiqar H, Aeddula NR. Peritoneal Dialysis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Oct 25]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532979/>
28. Szeto CC, Li PKT, Johnson DW, Bernardini J, Dong J, Figueiredo AE, et al. ISPD Catheter-Related Infection Recommendations: 2017 Update. *Perit Dial Int.* 2017;37(2):141–54.
29. Murdeshwar HN, Anjum F. Hemodialysis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Oct 25]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563296/>

30. Petechuk D. Organ transplantation. Greenwood Publishing Group; 2006.
31. Hariharan S, Israni AK, Danovitch G. Long-Term Survival after Kidney Transplantation. *N Engl J Med*. 2021 Aug 19;385(8):729–43.
32. Bello AK, Alrukhaimi M, Ashuntantang GE, Basnet S, Rotter RC, Douthat WG, et al. Complications of chronic kidney disease: current state, knowledge gaps, and strategy for action. *Kidney Int Suppl* (2011). 2017 Oct;7(2):122–9.
33. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *KidneyInt*. 2011 Jul;80(1):17–28.
34. Gaggl M, Sliber C, Sunder-Plassmann G. Effect of oral alkali supplementation on progression of chronic kidney disease. *Curr Hypertens Rev*. 2014;10(2):112–20.
35. Bourlioux P, Koletzko B, Guarner F, Braesco V. The intestine and its microflora are partners for the protection of the host: report on the Danone Symposium ‘The Intelligent Intestine,’ held in Paris, June 14, 2002. *Am J Clin Nutr*. 2003 Oct;78(4):675–83.
36. Vaziri ND, Wong J, Pahl M, Piceno YM, Yuan J, DeSantis TZ, et al. Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora. *Kidney Int*. 2013 Feb;83(2):308–15.
37. Nagalingam NA, Lynch SV. Role of the microbiota in inflammatory bowel diseases. *InflammBowelDis*. 2012 Dec;18(5):968–84.
38. Meijers B, Evenepoel P, Anders HJ. Intestinal microbiome and fitness in kidney disease. *NatRevNephrol*. 2019 Sep;15(9):531–45.
39. Vassos D, Bezirtzoglou E, Voidarou C, Alexopoulos A, Maipa V. Biochemical and antimicrobial profile of *Enterococcus faecium* and *E. faecalis* isolated from traditional dairy products and infant intestinal microbiota. *Microbial Ecology in Health and Disease*. 2009;21(3–4):241–50.
40. Stavropoulou E, Tsigalou C, Bezirtzoglou E. Spreading of Antimicrobial Resistance Across Clinical Borders. *Erciyes Medical Journal/Erciyes Tip Dergisi*. 2019;41(3).
41. FDA. Guidance ND. Dietary supplements: new dietary ingredients notifications and related issues: guidelines for industry. 2016;
42. Brown AC, Valiere A. Probiotics and medical nutrition therapy. *Nutrition in clinical care: an official publication of Tufts University*. 2004;7(2):56.
43. Stavropoulou E, Bezirtzoglou E. Probiotics in Medicine: A Long Debate. *Front Immunol*. 2020;11:2192.
44. Sharifi-Rad J, Rodrigues CF, Stojanović-Radić Z, Dimitrijević M, Aleksić A, Neffe-Skocińska K, et al. Probiotics: versatile bioactive components in promoting human health. *Medicina*. 2020;56(9):433.

45. Auguste BL, Bargman JM. Peritoneal dialysis prescription and adequacy in clinical practice: core curriculum 2023. *American Journal of Kidney Diseases*. 2023;81(1):100–9.
46. Elbokl MA, Kennedy C, Bargman JM, McGrath-Chong M, Chan CT. Home-to-home dialysis transition: A 24-year single-centre experience. *Perit Dial Int*. Δεκέμβριος 2022;42(3):324–7.
47. Lederberg J, McCray AT. Ome SweetOmics--A genealogical treasury of words. *The scientist*. 2001;15(7):8–8.
48. Sampaio-Maia B, Simões-Silva L, Pestana M, Araujo R, Soares-Silva IJ. The Role of the Gut Microbiome on Chronic Kidney Disease. *AdvApplMicrobiol*. 2016;96:65–94.
49. Kato S, Chmielewski M, Honda H, Pecoits-Filho R, Matsuo S, Yuzawa Y, κ.ά. Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. Σεπτέμβριος 2008;3(5):1526–33.
50. Simões-Silva L, Araujo R, Pestana M, Soares-Silva I, Sampaio-Maia B. The microbiome in chronic kidney disease patients undergoing hemodialysis and peritoneal dialysis. *Pharmacol Res*. Απρίλιος 2018;130:143–51.
51. Tian N, Li L, Ng JKC, Li PKT. The Potential Benefits and Controversies of Probiotics Use in Patients at Different Stages of Chronic Kidney Disease. *Nutrients*. 29 Σεπτέμβριος 2022;14(19):4044.
52. Thongprayoon C, Kaewput W, Hatch ST, Bathini T, Sharma K, Wijarnpreecha K, et al. Effects of Probiotics on Inflammation and Uremic Toxins Among Patients on Dialysis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2019 Feb;64(2):469–79.
53. Gastel B, Day RA. How to write and publish a scientific paper. BloomsburyPublishing USA; 2022.
54. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Updating guidance for reporting systematic reviews: development of the PRISMA 2020 statement. *Journal of clinical epidemiology*. 2021;134:103–12.
55. Yangco BG, Sher G, Bardin MC. Nitazoxanide and probiotics for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection in a peritoneal dialysis patient. *South Med J*. 2009 Jul;102(7):746–7.
56. Hyun HS, Paik KH, Cho HY. p-Cresyl sulfate and indoxyl sulfate in pediatric patients on chronic dialysis. *Korean J Pediatr*. 2013 Apr;56(4):159–64.
57. Wang IK, Wu YY, Yang YF, Ting IW, Lin CC, Yen TH, et al. The effect of probiotics on serum levels of cytokine and endotoxin in peritoneal dialysis patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BenefMicrobes*. 2015;6(4):423–30.

58. Zakaria NF, Ahmad NI, Mokhtar E, Zukiman WZHHW, Shah AM. Melanosis coli in a peritoneal dialysis patient: a case report. *J Med Case Rep*. 2021 Jul 30;15(1):420.
59. Hung CY, Shyung LR, Chen MJ. Pigmentation sparing on melanosis coli. *Gastroenterology*. 2012 Mar;142(3):e10-11.
60. Lin W, Jiang C, Yu H, Wang L, Li J, Liu X, et al. The effects of Fushen Granule on the composition and function of the gut microbiota during Peritoneal Dialysis-Related Peritonitis. *Phytomedicine*. 2021 Jun;86:153561.
61. Argentino G, Borrelli S. Prevention of recurrence of enteric peritonitis in peritoneal dialysis with *Escherichia coli* Nissle 1917: A case-series study. *Clin Nephrol*. 2021 Jul;96(1):17–21.
62. Lee JG, Seo H, Son SS, Jeong HS, Lee KM, Cho NJ, et al. Loss of *Cutibacterium* is responsible for chronic kidney disease-associated pruritus in patients on dialysis. *Kidney Res Clin Pract*. 2023 Sep 6;
63. Anderson S, Halter JB, Hazzard WR, Himmelfarb J, Horne FM, Kaysen GA, et al. Prediction, progression, and outcomes of chronic kidney disease in older adults. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Jun;20(6):1199–209.
64. Chen C, Wang J, Li J, Zhang W, Ou S. Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics for Patients on Dialysis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Ren Nutr*. 2023 Jan;33(1):126–39.
65. Fagundes RAB, Soder TF, Grokoski KC, Benetti F, Mendes RH. Probiotics in the treatment of chronic kidney disease: a systematic review. *J BrasNefrol*. 2018;40(3):278–86.
66. March DS, Jones AW, Bishop NC, Burton JO. The Efficacy of Prebiotic, Probiotic, and Synbiotic Supplementation in Modulating Gut-Derived Circulatory Particles Associated With Cardiovascular Disease in Individuals Receiving Dialysis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J RenNutr*. 2020 Jul;30(4):347–59.