



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

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

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Θέμα: Συσχέτιση της διαιτητικής πρόσληψης καλίου με την πρόγνωση και
θνητότητα της χρόνιας νεφρικής νόσου. Μελέτη ανασκόπησης.**

Γεωργία Κ. Μουστάκα
Νοσηλεύτρια ΤΕ

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

- Κωνσταντίνος Μακαρίτης, Καθηγητής Παθολογίας Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (Επιβλέπων)
- Ιωάννης Στεφανίδης, Καθηγητής Παθολογίας - Νεφρολογίας Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- Θεόδωρος Ελευθεριάδης, Καθηγητής Νεφρολογίας Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Λάρισα, Ιανουάριος 2024

Υπεύθυνη Δήλωση της Συντάκτη

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



UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
FACULTY OF MEDICINE



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

MASTER THESIS

**TITLE: Association of Dietary Potassium Intake with Chronic Kidney
Disease Prognosis and Mortality (Review)**

Georgia K. Moustaka
Registered Nurse (RN)

Examination committee:

- Konstantinos Makaritsis, Professor of Internal Medicine, Department of Medicine, University of Thessaly Medical School, Larissa, Greece (Supervisor)
- Ioannis Stefanidis, Professor of Medicine–Nephrology, University of Thessaly Medical School, Larissa, Greece
- Theodoros Eleytheriadis, Professor of Nephrology, University of Thessaly Medical School, Larissa, Greece

Larissa, Greece, January 2024

Περιεχόμενα

Περίληψη	vi
Abstract.....	viii
Πρόλογος.....	viii
Πίνακας συντομογραφιών	ix
Κατάλογος Εικόνων	x
Κατάλογος Πινάκων.....	xi
Εισαγωγή	1
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	2
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΑΝΑΤΟΜΙΑ & ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΝΕΦΡΟΥ	2
1.1. Ανατομία των νεφρών και της ουροφόρου οδού	2
1.2. Νεφρική αιμάτωση	2
1.3. Νεφρική λειτουργία	3
1.4. Ο νεφρώνας	4
1.4.1. Τμήματα του νεφρώνα.....	5
1.5. Ρυθμός σπειραματικής διήθησης.....	7
1.6. Κάθαρση	10
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΟΞΕΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ.....	12
2.1. Ορισμός - Σταδιοποίηση.....	12
2.2. Θεραπεία οξείας νεφρικής βλάβης	15
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ (XNN)	17
3.1. Ορισμός - Επιδημιολογία.....	17
3.2. Ταξινόμηση χρόνιας νεφρικής νόσου	20
3.2.1. Αίτια και XNN.....	20
3.2.2. Ρυθμός σπειραματικής διήθησης και XNN	21
3.2.3. Αλβουμινουρία και XNN	23
3.3. Εκτίμηση προόδου XNN	25
3.4. Θεραπεία και αντιμετώπιση XNN	27
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	29
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗ	29
4.1. Χρόνια νεφρική νόσος και διατροφικές ανάγκες.....	29
4.1.1. Δίαιτα σχεδιασμένη από ειδικό διατροφολόγο.....	32
4.1.2. Ενεργειακές ανάγκες	33
4.1.3. Πρόσληψη πρωτεϊνών	33
4.1.3.1. Μεταβολές του ρυθμού μεταβολισμού επί μείωσης πρόσληψης πρωτεϊνών.....	34
4.1.3.2. Οφέλη του περιορισμού πρόσληψης πρωτεϊνών.....	34

4.1.3.3. Διαφορές ζωικών έναντι φυτικών πρωτεϊνών	36
4.1.4. Διαιτητικά πρότυπα και εξέλιξη της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου	37
4.1.5. Φυτικές ίνες και προβιοτικά	37
4.1.6. Μακράς αλύσου ω3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα	37
4.1.7. Συμπληρώματα φυλλικού οξέος (βιταμίνης B9)	38
4.1.8. Συμπληρώματα βιταμίνης C	38
4.1.9. Συμπληρώματα βιταμινών A, E, K	38
4.1.10. Ιχνοστοιχεία Σελήνιο & Ψευδάργυρος	38
4.1.11. Οξέωση και παραγωγή οξέος	39
4.1.12. Βιταμίνη D	39
4.1.13. Ασβέστιο	39
4.1.14. Φωσφόρος	41
4.1.15. Νάτριο	42
4.1.15.1. Επίδραση μείωσης πρόσληψης νατρίου σε Χρόνια Νεφρική Νόσο	43
4.1.15.2. Επίδραση μείωσης πρόσληψης νατρίου στην αρτηριακή πίεση σε ΧΝΝ	44
4.1.15.3. Επίδραση μείωσης πρόσληψης νατρίου στους δείκτες φλεγμονής σε ΧΝΝ	44
4.1.15.4. Επίδραση μείωσης πρόσληψης νατρίου στο σωματικό βάρος και στον εξωκυττάριο όγκο σε ΧΝΝ	44
4.1.15.5. Επίδραση μείωσης πρόσληψης νατρίου στην πρωτεϊνουρία σε ΧΝΝ	45
4.1.15.6. Επίδραση μείωσης πρόσληψης νατρίου στη θνητότητα, την εξέλιξη της ΧΝΝ και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ΧΝΝ	45
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΚΑΙ ΚΑΛΙΟ	47
5.1. Λειτουργίες και ομοιόσταση του καλίου	47
5.2. Πηγές καλίου στις τροφές	49
5.3. Χρόνια Νεφρική Νόσος και υπερκαλιαιμία	51
5.4. Χρόνια Νεφρική Νόσος και διαιτητική πρόσληψη καλίου	54
5.4.1. Διαιτητική πρόσληψη καλίου και επίπεδα καλίου σε Χρόνια Νεφρική Νόσο	54
5.4.2. Διαιτητική πρόσληψη καλίου και θνητότητα σε Χρόνια Νεφρική Νόσο	55
5.4.3. Διαιτητική πρόσληψη καλίου και εξέλιξη Χρόνιας Νεφρικής Νόσου	55
5.4.4. Διαιτητική πρόσληψη καλίου και περιφερική νευροπάθεια της ΧΝΝ	56
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	58
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	59

Περίληψη

Η Χρόνια Νεφρική Νόσος (XNN) είναι μια συστηματική διαταραχή που προσβάλλει περισσότερο του 10% του πληθυσμού παγκοσμίως και συνοδεύεται από υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα και φτωχή ποιότητα ζωής των ασθενών.

Διάφορες θεραπευτικές και υγιεινοδιαιτητικές παρεμβάσεις εφαρμόζονται με σκοπό την καθυστέρηση προόδου της νόσου προς νεφρική ανεπάρκεια, στην οποία απαιτείται η εφαρμογή εξωνεφρικής κάθαρσης και τελικά μεταμόσχευση νεφρού.

Ένεκα της σημαντικής συμβολής του νεφρού στο μεταβολισμό των διαφόρων θρεπτικών συστατικών, υπάρχει απώλεια της ικανότητας των νεφρών να απεκκρίνουν διάφορες ουσίες και αδυναμία διατήρησης της ομοιόστασης σε ασθενείς με XNN. Παρότι υπάρχουν πολλοί αιμοδυναμικοί και μεταβολικοί παράγοντες που ενέχονται στην εξέλιξη και πρόγνωση της XNN, οι διατροφικές παρεμβάσεις αποτελούν κεντρικό στοιχείο στη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών.

Ισχυρά αποδεικτικά στοιχεία υποστηρίζουν ότι η τροποποίηση πρόσληψης διαφόρων τροφών και η στενή παρακολούθηση της θρεπτικής κατάστασης των ασθενών είναι θεμελιώδους σημασίας, καθόσον μπορεί να επηρεάσει την εξέλιξη της νόσου προς νεφρική ανεπάρκεια.

Στο γενικό πληθυσμό η υψηλή διαιτητική πρόσληψη καλίου έχει συσχετισθεί με μείωση της αρτηριακής πίεσης και θεωρείται προστατευτικός παράγοντας έναντι των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Ένεκα του υψηλού κινδύνου υπερκαλιαιμίας σε ασθενείς με XNN που μπορεί να οδηγήσει σε κακοήθεις αρρυθμίες, συνιστάται παραδοσιακά ο περιορισμός διαιτητικής πρόσληψης καλίου, ιδιαιτέρως σε ασθενείς με προχωρημένο στάδιο XNN.

Η σχέση μεταξύ της διαιτητικής πρόσληψης καλίου και της κλινικής πρόγνωσης των ασθενών με XNN παραμένει ασαφής. Ο σκοπός της παρούσας ανασκόπησης ήταν να συνοψίσει τα δεδομένα των μελετών που αφορούν στη συσχέτιση της διαιτητικής πρόσληψης καλίου με την πρόγνωση και θνητότητα της XNN.

Από τα αποτελέσματα των μελετών συμπεραίνεται, ότι δεν είναι σαφής η ιδανική ποσότητα πρόσληψης καλίου σε διάφορα στάδια XNN. Στα πρώιμα στάδια η υψηλή πρόσληψη καλίου φαίνεται να ασκεί προστατευτικό ρόλο έναντι της πρόοδου της νόσου, ενώ σε πιο προχωρημένα στάδια τα δεδομένα είναι ασαφή. Ως εκ τούτου, απαιτείται να διενεργηθούν καλά σχεδιασμένες μελέτες παρέμβασης σε διάφορα στάδια XNN, ώστε να διακριβωθεί η συσχέτιση πρόσληψης καλίου με την πρόγνωση της XNN.

Λέξεις-κλειδιά: Χρόνια Νεφρική Νόσος, Οξεία Νεφρική Βλάβη, Διατροφή-Δίαιτα, Κάλιο, Υπο- Υπερ-καλιαιμία, Απορρόφηση - Απέκκριση καλίου.

Abstract

Chronic Kidney Disease (CKD) is a systemic disorder that affects more than 10% of the world's population, associated with high morbidity and mortality and poor quality of patients' life.

Different treatments and lifestyle modifications are used to avoid progression to renal failure, which requires the implementation of extrarenal dialysis and eventually kidney transplantation.

Due to the important role of the kidney in the metabolism of several nutrients, patients with chronic kidney disease (CKD) lose the ability to excrete solutes and maintain homeostasis.

Although there are multiple hemodynamic and metabolic factors involved in the progression and prognosis of CKD, nutritional interventions are a central component of the therapeutic management of those patients.

Strong evidence continues to support that nutrient intake modifications and close monitoring of nutritional status of CKD patients is of critical importance, since it can affect the progression to kidney failure.

Strong evidence continues to support that nutrient intake modifications and close monitoring of nutritional status of CKD patients is of critical importance, since it can affect the progression to kidney failure.

In the general population, higher potassium intake has been associated with blood pressure lowering, considered as a protective factor for cardiovascular health.

Due to the high risk of hyperkalemia in CKD leading to malignant arrhythmias, limiting diet potassium intake is traditionally recommended, especially in patients with advanced CKD.

The association between dietary potassium intake and CKD prognosis remains unclear. The aim of the present review was to summarize the evidence on dietary potassium intake and CKD progression and mortality.

Summarizing the evidence, the ideal amount of dietary potassium intake for patients with CKD at different stages of the disease is unclear. In early stages of CKD, higher potassium intake appears to have a protective role against disease progression, while in advanced stages, results are unclear. Therefore, well-designed intervention trials are required in different stages of CKD to clarify the relation between potassium intake and CKD progression.

Keywords: Chronic Kidney Disease, Acute Kidney Injury, Nutrition-Diet, Potassium, Hypo-Hyper-kalemia, Potassium absorption-excretion.

Πρόλογος

Η παρούσα εργασία ανασκόπησης εκπονήθηκε στα πλαίσια του ΠΜΣ «ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ» του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, υπό τη διεύθυνση του Καθηγητή Παθολογίας-Νεφρολογίας κ. Ιωάννη Στεφανίδη.

Με την ολοκλήρωση της Μεταπτυχιακής Διπλωματικής μου εργασίας, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες σε όλους όσοι συνέβαλαν, ώστε να υπάρξει ένα άρτιο αποτέλεσμα.

Ευχαριστώ τα μέλη της τριμελούς επιτροπής Καθηγητή κ. Ι. Στεφανίδη και Καθηγητή κ. Θ. Ελευθεριάδη για τις πολύτιμες συμβουλές τους.

Ευχαριστώ θερμά τον επιβλέποντα Καθηγητή μου κ. Κωνσταντίνο Μακαρίτση για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε εξ αρχής αναθέτοντάς μου το συγκεκριμένο θέμα, την επιστημονική του καθοδήγηση, τις υποδείξεις του και τη συμπαράστασή του από την αρχή μέχρι την ολοκλήρωση της εργασίας.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερω την οικογένειά μου, τον σύζυγό μου και τα παιδιά μου για την όλη στήριξη, τη συμπαράσταση και την κατανόηση καθ' όλη τη διάρκεια των μεταπτυχιακών σπουδών μου.

Γεωργία Κ. Μουστάκα

Πίνακας συντομογραφιών

ACEi: Angiotensin Converging Enzyme Inhibitors

ACR: Albumin/Creatinine Ratio

AKI: Acute Kidney Injury

ANCA: Anti Neutrophil Cytoplasmic Antibodies

Anti-GBM: Anti Glomerular Basement Membrane

ARBs: Angiotensin Receptor Blockers

ARF: Acute Renal Failure

CKD: Chronic Kidney Disease

CRF: Chronic Renal Failure

CRP: C Reactive Protein

eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate

eGFRcr Estimated Glomerular Filtration Rate Creatinine

eGFRcys Estimated Glomerular Filtration Rate Cystatin C

eGFRcr-cys Estimated Glomerular Filtration Rate Creatinine-Cystatin C

FGF23: Fibroblast growth factor 23

GLP-1 RA: Glucagon like Peptide-1 Receptor Agonists

IL-6: Inteleykin 6

MRA: Mineralcorticoid Receptor Antagonist

RAAS: Renin Angiotensin Aldosterone System

RASi: Renin Angiotensin System Inhibitors

RIFLE: Risk Injury Failure Loss End-stage

SGLT2i: Sodium Glucose Transporter type 2 Inhibitors

TNF- α : Tumor Necrosis Factor alpha

Δ ΑΠ: Διαστολική Αρτηριακή Πίεση

Δ ΠΔ: Δραστική (απόλυτη) πίεση διήθησης

ΜΕΘ: Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

ΟΝΒ: Οξεία Νεφρική Βλάβη

ΡΣΔ: Ρυθμός Σπειραματικής Διήθησης

ΣΑΠ: Συστολική Αρτηριακή Πίεση

ΧΝΝ: Χρόνια Νεφρική Νόσος

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1: Φυσιολογικές λειτουργίες των νεφρών.....	3
Εικόνα 2: Σχηματική απεικόνιση και τμήματα του νεφρώνα.....	5
Εικόνα 3: Δραστική Πίεση Διηθήσεως στο Νεφρό.....	8
Εικόνα 4: Κριτήρια RIFLE ταξινόμησης και σταδιοποίησης της ONB.....	13
Εικόνα 5: Εκτίμηση του κινδύνου εξέλιξης της ΧΝΝ αναλόγως του ΡΣΔ και του επιπέδου αλβουμινουρίας.....	26
Εικόνα 6: Εξέλιξη ΧΝΝ & κίνδυνος προόδου σε νεφρική ανεπάρκεια με βάση το ΡΣΔ.....	26
Εικόνα 7: Διατροφικές διαταραχές & παρεμβάσεις με βάση το στάδιο εξέλιξης της ΧΝΝ....	29
Εικόνα 8: Κατανομή του Καλίου στον ενδοκυττάριο και εξωκυττάριο χώρο.....	47
Εικόνα 9: Σωληναριακή απέκκριση και επαναρρόφιση του καλίου στα διάφορα τμήματα του νεφρώνα.....	48
Εικόνα 10: Απορρόφιση του καλίου από τα διάφορα είδη τροφών.....	49
Εικόνα 11: Τροφές πλούσιες σε κάλιο.....	50

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας: Διατροφικές ανάγκες σε μη αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3-5 και μεταμοσχευθέντες.....	31
--	----

Εισαγωγή

Ο επιπολασμός της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου (XNN) αυξάνεται συνεχώς και διαιτητικές παρεμβάσεις μπορούν να βοηθήσουν στη θεραπεία των ασθενών. Ασθενείς με XNN παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διατροφικών και μεταβολικών διαταραχών. Αυτές περιλαμβάνουν διαταραχές του μεταβολισμού των πρωτεϊνών, παχυσαρκία, ελλείψεις τροφικών παραγόντων και διαταραχές των ηλεκτολυτών. Η εφαρμογή της βέλτιστης διατροφής στους ασθενείς με XNN είναι σημαντική για την ελάττωση εμφάνισης των επιπλοκών και τελικά τη βελτίωση της πρόγνωσης της νόσου.

Υπερκαλιαιμία εμφανίζεται σε υψηλό ποσοστό των ασθενών με XNN και συνδυάζεται με αυξημένη θνητότητα. Παραδοσιακά η διαιτητική πρόσληψη καλίου πρέπει να περιορίζεται σε ασθενείς με προχωρημένη XNN και σε ασθενείς με τελικού σταδίου XNN για τον κίνδυνο ανάπτυξης σοβαρής υπερκαλιαιμίας. Ωστόσο, πολλές μελέτες έχουν καταδείξει ότι αυξημένη διαιτητική πρόσληψη καλίου μπορεί να συνδυάζεται με σημαντικό όφελος στα καρδιαγγειακά και νεφρικά συμβάματα. Δίαιτα υψηλής πρόσληψης καλίου μειώνει την αρτηριακή πίεση, τα καρδιαγγειακά συμβάματα (έμφραγμα, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) και την καρδιαγγειακή θνητότητα, ενώ επίσης μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης και εξέλιξης της XNN. Φρούτα, λαχανικά αλλά και επεξεργασμένες τροφές αποτελούν τις κύριες πηγές πρόληψης καλίου με τη δίαιτα. Το αλκαλικό pH μιας τέτοιας πλούσιας σε κάλιο δίαιτας που βασίζεται σε φυτικές τροφές μπορεί να βοηθήσει στη διόρθωση της μεταβολικής οξέωσης των ασθενών με XNN. Επιπλέον, δίαιτα που βασίζεται σε φρούτα και λαχανικά βελτιώνει τα λιπίδια, προκαλεί ελάττωση του σωματικού βάρους, βελτιώνει τις κενώσεις και μειώνει τη δυσκοιλιότητα. Επίσης βελτιώνει την ακεραιότητα του εντερικού επιθηλίου και μειώνει την απορρόφηση τοξινών από το γαστρεντερικό με αποτέλεσμα τη βελτίωση του μικροβιώματος του εντέρου και μείωση της φλεγμονής. Η απορρόφηση του καλίου από τις φυτικές τροφές είναι χαμηλή ενώ ο τρόπος μαγειρέματος επίσης μπορεί να επηρεάσει τη συγκέντρωση καλίου των τροφών. Δεν υπάρχουν ισχυρές αποδείξεις που να υποστηρίζουν ότι η μείωση της διαιτητικής πρόσληψης του καλίου σε ασθενείς με XNN αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο σοβαρής υπερκαλιαιμίας ή ότι επιδεινώνει τη νεφρική λειτουργία. Απαιτείται εξατομίκευση της εφαρμογής δίαιτας σε ασθενείς με XNN και να διενεργηθούν μελέτες ώστε να προσδιοριστεί ποιες ομάδες ασθενών με XNN ωφελούνται από τη μείωση της διαιτητικής πρόσληψης καλίου.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΑΝΑΤΟΜΙΑ & ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΝΕΦΡΟΥ

1.1. ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΝΕΦΡΩΝ ΚΑΙ ΤΗΣ ΟΥΡΟΦΟΡΟΥ ΟΔΟΥ

Οι δύο νεφροί ευρίσκονται οπισθοπεριτοναϊκά και εκτείνονται συνήθως από τον 12^ο θωρακικό έως τον 3^ο οσφυϊκό σπόνδυλο εκατέρωθεν της κοιλιακής αορτής και του μείζονος ψοίτου μυός. Το μέγεθος εκάστου νεφρού στους ενήλικες είναι περίπου 11x6x3 εκατοστά, ενώ το βάρος μεταξύ 140-150 γραμμάρια. Κάθε νεφρός παρουσιάζει δύο επιφάνειες (πρόσθια και οπίσθια), δύο χείλη (έσω και έξω) και δύο πόλους (άνω και κάτω). Στον άνω πόλο εκάστου νεφρού επικάθεται το αντίστοιχο επινεφρίδιο. Στην έσω επιφάνεια κάθε νεφρού υπάρχει μια οδοντωτή περιοχή που καλείται πύλη του νεφρού δια της οποίας διέρχονται τα νεφρικά αγγεία (αρτηρία και φλέβα), νεύρα, λεμφαγγεία και ο ουρητήρας μέσω του οποίου μεταφέρονται τα ούρα από το νεφρό προς την ουροδόχο κύστη. Ο νεφρός επίσης διαιρείται κατακόρυφα σε φλοιώδη και μυελώδη μοίρα. Η μυελώδης μοίρα παρουσιάζει πολλαπλά κωνοειδή τμήματα που ονομάζονται νεφρικές πυραμίδες. Η βάση κάθε πυραμίδας καταλήγει στη θηλή που προβάλλει προς τη νεφρική πύελο και αποτελεί δίκην χοάνης τη συνέχεια του άνω τμήματος του ουρητήρα. Στο έξω όριο της νεφρικής πυέλου σχηματίζονται οι κάλυκες στους οποίους συλλέγονται τα ούρα από τα σωληνάκια κάθε θηλής. Τα λεία μυικά κύτταρα που ευρίσκονται στο τοίχωμα των καλύκων της νεφρικής πυέλου και του ουρητήρα συσπώνται και προωθούν τα ούρα προς την ουροδόχο κύστη προς απέκκριση. (Crabtree et al., 2019)

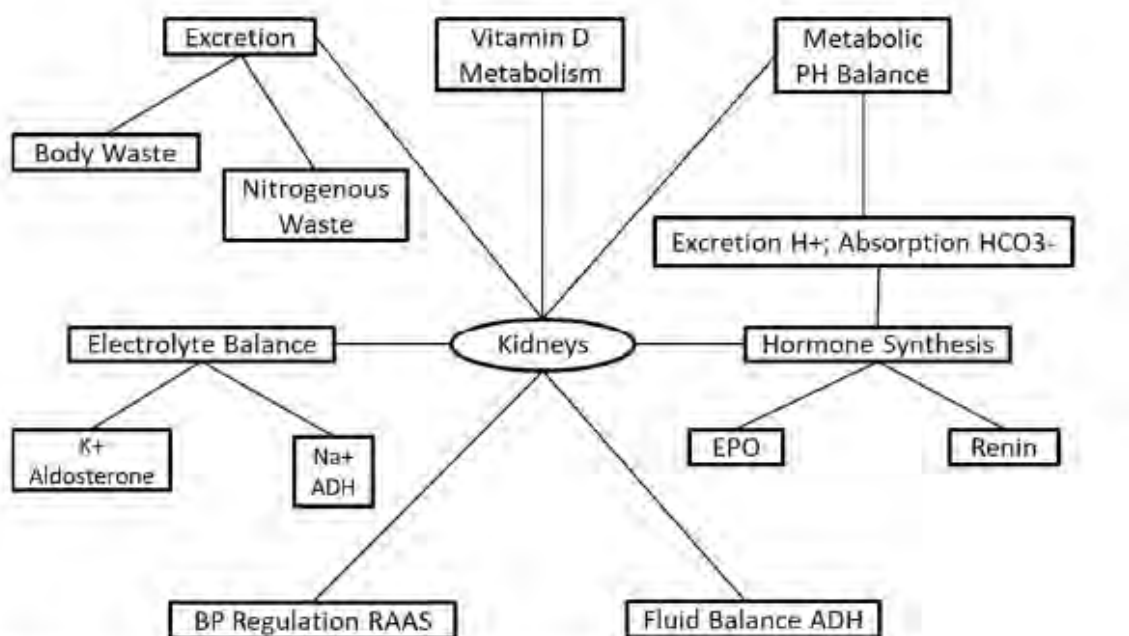
1.2. ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΙΜΑΤΩΣΗ

Η νεφρική αιματική ροή αποτελεί περίπου το 25% της καρδιακής παροχής, δηλαδή περί τα 1,2 λίτρα/ λεπτό. Η νεφρική αρτηρία εισέρχεται διά της πύλης και κατόπιν διακλαδίζεται για να σχηματίσει διαδοχικά τις μεσολόβιες, τοξοειδείς, μεσολοβίδιες αρτηρίες και ακολούθως τα προσαγωγά αρτηρίδια που οδηγούν στα πειραματικά τριχοειδή, όπου το μεγαλύτερο μέρος του πλάσματος (πλην των πρωτεϊνών) διηθείται για το σχηματισμό του πύρου. Η μικροκυκλοφορία του νεφρού αποτελείται από δύο συστήματα τριχοειδών. Το πειραματικό δίκτυο τριχοειδών υψηλής υδροστατικής πίεσης που ευθύνεται για την ταχεία διήθηση του

υγρού και το περισωληναριακό δίκτυο τριχοειδών χαμηλής υδροστατικής πίεσης που επιτρέπει την ταχεία επαναρρόφηση του υγρού. Με την προσαρμογή της αντίστασης στο προσαγωγό και απαγωγό αρτηρίδιο ο νεφρός ρυθμίζει την υδροστατική πίεση στο δίκτυο των σπειραματικών και περισωληναριακών τριχοειδών, μεταβάλλοντας κατ' αυτόν τον τρόπο το ρυθμό διήθησης και επαναρρόφησης αναλόγως με τις ανάγκες του οργανισμού. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται αυτορρύθμιση της νεφρικής αιματικής ροής και έχει ως αποτέλεσμα τη σταθερή διατήρηση της ροής του αίματος, αλλά και του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, όταν η συστηματική αρτηριακή πίεση κυμαίνεται από 80-200 mmHg (Guyton and Hall, 2016).

1.3. ΝΕΦΡΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Οι νεφροί επιτελούν σημαντικές ομοιοστατικές λειτουργίες ως ακολούθως (Εικόνα 1):



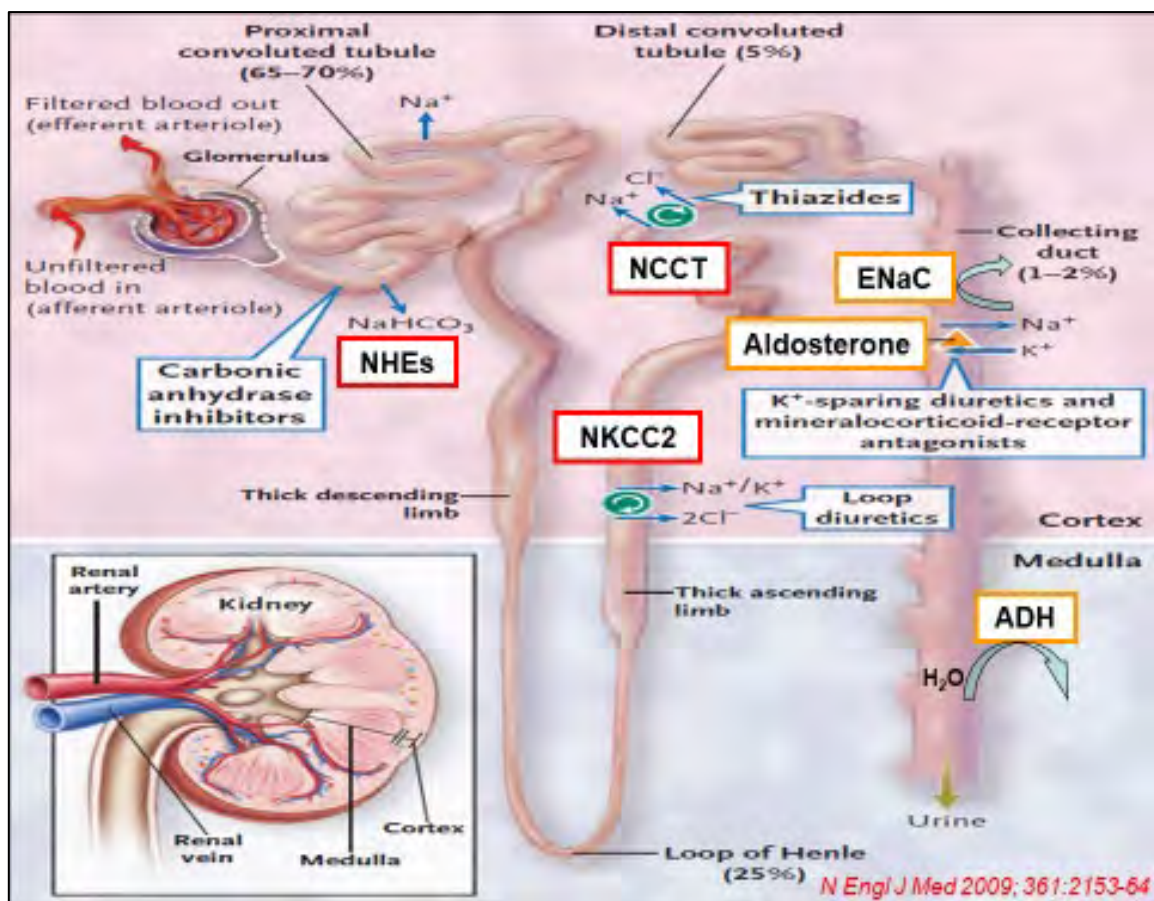
Εικόνα 1. Φυσιολογικές λειτουργίες των νεφρών. Naber T, Purohit S. Chronic Kidney Disease: Role of Diet for a Reduction in the Severity of the Disease. *Nutrients* 2021;13:3277. <https://doi.org/10.3390/nu13093277>.

- Απέκκριση των αχρήστων προϊόντων του μεταβολισμού (ουρία, ουρικό οξύ, κρεατινίνη, χολερυθρίνη) και εξουδετέρωση τοξινών και χημικών ουσιών.
- Ρύθμιση της ισορροπίας του ύδατος μεταξύ ενδοκυττάριου και εξωκυττάριου χώρου και ρύθμιση της οσμωτικότητας του πλάσματος.
- Ρύθμιση της συγκέντρωσης των ηλεκτρολυτών του πλάσματος (νατρίου, καλίου, χλωρίου, ασβεστίου, μαγνησίου, φωσφόρου, υδρογόνου και διττανθρακικών).

- Ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας με την απέκκριση οξέων και ιδιαίτερα του θειικού και του φωσφορικού.
- Ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης μέσω διατήρησης του ενδαγγειακού όγκου με την επαναρρόφηση νατρίου και ύδατος αλλά και με την επίδραση στις περιφερικές αντιστάσεις με την παραγωγή και έκκριση ρενίνης-αγγειοτενσίνης.
- Ρύθμιση της ερυθροποίησης μέσω παραγωγής ερυθροποιητίνης.
- Ρύθμιση της παραγωγής οστού μέσω παραγωγής της δραστικής μορφής της βιταμίνης D3 (1,25 διυδροξυβιταμίνη D3 – καλσιτριόλη), η οποία προάγει την απορρόφηση ασβεστίου από το έντερο.
- Σύνθεση γλυκόζης από αμινοξέα (νεογλυκογένεση), διεργασία που συμβάλλει σημαντικά στην παροχή γλυκόζης στο αίμα σε περιόδους ασιτίας. (Desporoulos and Silbernagl, 1991)

1.4. Ο ΝΕΦΡΩΝΑΣ

Ο νεφρώνας (**Εικόνα 2**) αποτελεί τη λειτουργική μονάδα του νεφρού. Κάθε νεφρός περιέχει 1.000.000-1.200.000 νεφρώνες, έκαστος των οποίων έχει την ικανότητα παραγωγής ούρων. Με τη φυσιολογική γήρανση παρατηρείται μείωση του αριθμού των νεφρώνων, ενώ κάθε μείωση που ακολουθείται μετά από οποιαδήποτε νεφρική βλάβη δεν μπορεί να αντικατασταθεί από το νεφρό. Μετά την ηλικία των 40 ετών επέρχεται μείωση των λειτουργικών νεφρώνων με ρυθμό 10% ανά δεκαετία, με συνέπεια σε ηλικία 80 ετών να υπάρχει ελάττωση κατά 40%. Η απώλεια αυτή των νεφρώνων δεν μεταφράζεται απαραίτητα σε μείωση της λειτουργίας των νεφρών, καθώς οι εναπομείναντες νεφρώνες μέσω υπερδιήθησης διατηρούν την ικανότητα των νεφρών απέκκρισης ύδατος, ηλεκτρολυτών και άλλων μεταβολικών προϊόντων. Ο νεφρώνας αρχίζει με ένα αγγειώδες θυσανωτό σπείραμα τριχοειδών. Το αίμα που φθάνει στο αγγειώδες σπείραμα διηθείται στο επίμηκες σωληνάριο του νεφρώνα, ενώ το μεγαλύτερο μέρος του υγρού που διηθείται επαναρροφάται και επανέρχεται στο αίμα. Το υγρό που δεν επαναρροφάται παραμένει στο σωληνάριο και απεκκρίνεται ως ούρο. Μερικές διαλυτές ουσίες των ούρων εισέρχονται στον αυλό του νεφρώνα μέσω έκκρισής τους από τα σωληναριακά κύτταρα (Guyton and Hall, 2016).



Εικόνα 2. Σχηματική απεικόνιση και επαναρρόφηση νατρίου σε διάφορα τμήματα του νεφρώνα. Τροποποιημένο από N Engl J Med 2009; 361:2153-2164.

1.4.1. ΤΜΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΝΕΦΡΩΝΑ (Εικόνα 2)

Ο κάθε νεφρώνας αποτελείται από τα κάτωθι τμήματα (Desporoulos and Silbernagl, 1991):

I. Το **νεφρικό σωματίο** που αποτελείται από το αγγειώδες σπείραμα και την κάψα του Bowman. Το προσαγωγό αρτηρίδιο, που μεταφέρει το αίμα στο νεφρώνα, διακλαδίζεται σε πολλαπλά τριχοειδή σχηματίζοντας κατ' αυτόν τον τρόπο το θύσανο του σπειράματος. Τα τριχοειδή επανενώνονται σχηματίζοντας το απαγωγό αρτηρίδιο μέσω του οποίου το αίμα μεταφέρεται σε ένα δεύτερο δίκτυο τριχοειδών πέριξ των σωληναριακών κυττάρων. Η κάψα του Bowman σχηματίζει δύο πέταλα. Το σπλαγχνικό (εσωτερικό) πέταλο που εφάπτεται στενά στο τοίχωμα των τριχοειδών και το περίτονο (εξωτερικό) πέταλο που σχηματίζει την εξωτερική επιφάνεια του νεφρικού σωματίου. Στην κοιλότητα ανάμεσα στα δύο πέταλα αθροίζεται το σπειραματικό διήθημα που ονομάζεται πρόουρο. Η σπειραματική μεμβράνη αποτελείται από πολλές στιβάδες. Η σπλαγχνική στιβάδα περιέχει τα ποδοκύτταρα των οποίων οι αποφύσεις ονομάζονται ποδίσκοι. Τα ποδοκύτταρα εκκρίνουν ουσίες οι οποίες έχουν αρνητικό φορτίο, απωθώντας κατ' αυτόν τον τρόπο τις πρωτεΐνες. Οι σχισμοειδείς χώροι που

σχηματίζονται ανάμεσα στους ποδίσκους καλύπτονται από τη σχισμοειδή μεμβράνη που έχει πόρος διαμέτρου 5nm. Η τριχοειδική επιφάνεια της σπειραματικής μεμβράνης συνίσταται από το ενδοθηλιακά κύτταρα των τριχοειδών, τα οποία σχηματίζουν θυρίδες εύρους 50-100nm. Τέλος ανάμεσα στις στιβάδες των τριχοειδών και των ποδοκυττάρων υπάρχει βασική μεμβράνη. Η διάταξη αυτή της σπειραματικής μεμβράνης επιτρέπει τη διέλευση όλων των συστατικών του αίματος, πλην των εμμόρφων στοιχείων του αίματος (κυττάρων) και μεγαλομοριακών ή αρνητικά φορτισμένων ουσιών.

II. Το εγγύς σωληνάριο έχει ένα εσπειραμένο και ένα ευθύ τμήμα και περιλαμβάνει την ψυκτροειδή παρυφή, τον βασικοπλάγιο λαβύρινθο και τα άφθονα μιτοχόνδρια στην κυτταρική πλευρά της βασικής και πλάγιας επιφάνειας. Στο εγγύς σωληνάριο επιτελείται η μεγαλύτερη επαναρρόφηση νατρίου και ύδατος (70%), αλλά και άλλων ουσιών όπως της ουρίας, ουρικού οξέος, γλυκόζης και αμινοξέων.

III. Η αγκύλη του Henle που περιλαμβάνει ένα κατιόν και ένα ανιόν σκέλος. Το ανιόν σκέλος είναι αδιαπέραστο για το νερό. Οι μεγάλοι μήκους αγκύλες του Henle βυθίζονται στην έσω ζώνη της μυελώδους μοίρας του νεφρού και αντιπροσωπεύουν περί το 20% του συνόλου των νεφρώνων. Οι υπόλοιποι νεφρώνες της φλοιώδους μοίρας διαθέτουν αγκύλες μικρότερου μήκους.

IV. Το άπω σωληνάριο αρχίζει με ένα ευθύ τμήμα (συνέχεια της αγκύλης του Henle) ακολουθούμενο από ένα εσπειραμένο τμήμα που συνδέεται με τα αθροιστικά σωληνάρια. Το άπω σωληνάριο δεν διαθέτει ψυκτροειδή παρυφή, ενώ ο αριθμός των μιτοχονδρίων είναι σαφώς μικρότερος έναντι του εγγύς σωληναρίου. Στην αρχή του το άπω σωληνάριο έρχεται σε άμεση επαφή με το σπείραμα στη θέση του προσαγωγού αρτηριδίου στην περιοχή των παρασπειραματικών κυττάρων που είναι υπεύθυνα για την έκκριση της ρενίνης. Στο σημείο αυτό το τοίχωμα του άπω σωληναρίου αποτελείται από εξειδικευμένα κύτταρα, που ονομάζονται κύτταρα της πυκνής κηλίδας και έχουν τη δυνατότητα μέτρησης της συγκέντρωσης του νατρίου στα ούρα. Επί μείωσης της συγκέντρωσης του νατρίου των ούρων, τα κύτταρα της πυκνής κηλίδας ενεργοποιούν παρακρινικά τα παρασπειραματικά κύτταρα προς έκκριση ρενίνης.

V. Το αθροιστικό σωληνάριο διαθέτει φλοιώδη και μυελώδη μοίρα. Στη φλοιώδη μοίρα δρουν η αλδοστερόνη και άλλες αλατοκορτικοειδικές ορμόνες αυξάνοντας την επαναρρόφηση νατρίου και ύδατος μέσω των επιθηλιακών διαύλων νατρίου. Η επαναρρόφηση νατρίου στην περιοχή μέσω των επιθηλιακών διαύλων νατρίου έχει ως συνέπεια την αποβολή καλίου και αποτελεί σημαντική απώλεια καλίου από τον οργανισμό διά των νεφρών. Στη μυελώδη μοίρα δρά η αντιδιουρητική ορμόνη (βασοπρεσίνη) αυξάνοντας την επαναρρόφηση ύδατος (όχι

νατρίου) μέσω των υδατοπορινών (aquaporins). Η αντιδιουρητική ορμόνη είναι η κύρια ορμόνη που ρυθμίζει κατ' αυτόν τον τρόπο την ωσμωτικότητα του πλάσματος και των ούρων και ως εκ τούτου αποτελεί και την κύρια αιτία διαταραχών ομοιόστασης του ύδατος αλλά και του νατρίου. Τα ούρα των αθροιστικών σωληναρίων οδηγούνται στις νεφρικές θηλές και στην πύελο απ' όπου απεκκρίνονται στους ουρητήρες και αθροίζονται στην ουροδόχο κύστη (Brown et al., 2012).

1.5. ΡΥΘΜΟΣ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΔΙΗΘΗΣΗΣ

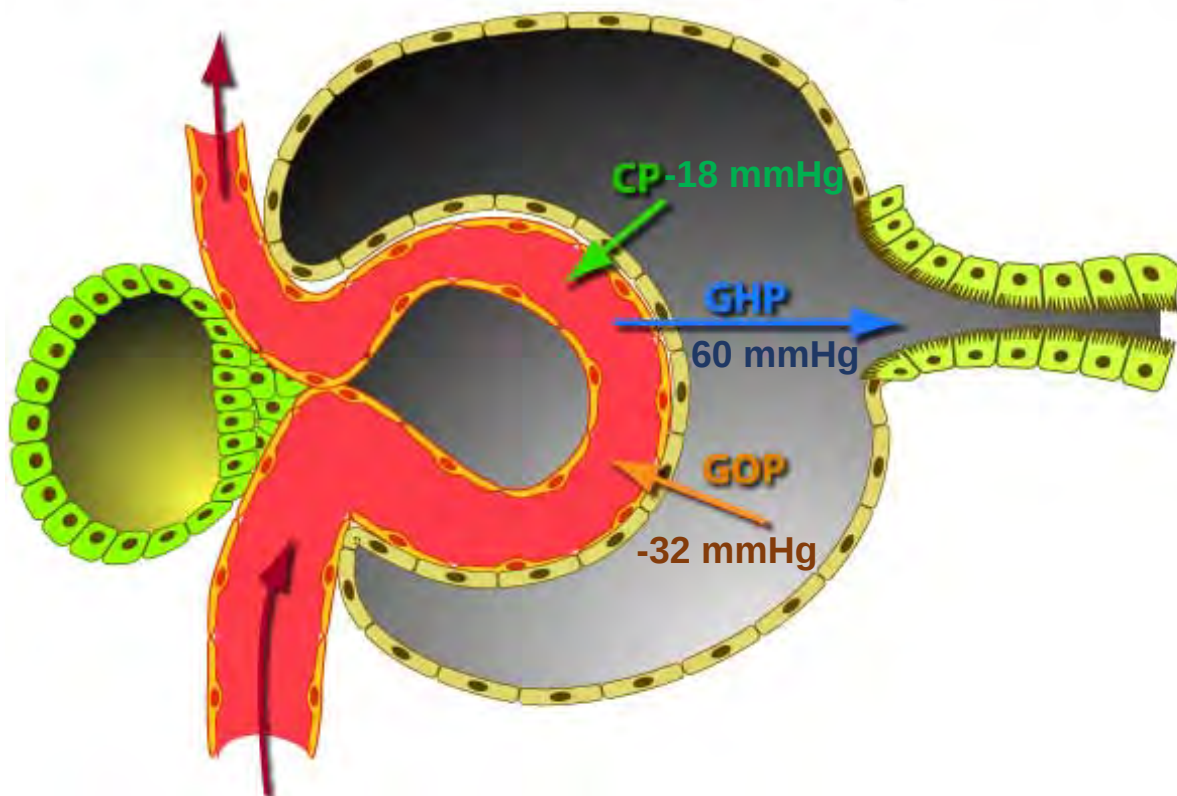
Ο Ρυθμός Σπειραματικής Διήθησης (ΡΣΔ) αποτελεί περίπου το 20% της Νεφρικής Ροής του Πλάσματος (ΝΡΠ). Ο ΡΣΔ εξαρτάται α) από τη διαφορά μεταξύ υδροστατικής και κολλοειδωσμοτικής πίεσης που αναπτύσσεται κατά μήκος της μεμβράνης του τριχοειδούς και β) από το Συντελεστή Τριχοειδικής Διήθησης (ΣΤΔ) που προκύπτει από τη διαπερατότητα και τη διηθητική επιφάνεια των τριχοειδών. Τα τριχοειδή του νεφρικού σπειράματος έχουν πολύ μεγαλύτερο ρυθμό διήθησης συγκριτικά με τα υπόλοιπα τριχοειδή του οργανισμού, ένεκα της υψηλής υδροστατικής πίεσης και του αυξημένου ΣΤΔ. Στους ενήλικες ο ΡΣΔ είναι περίπου 125 mL/min ή 180L/24ωρο. Η ικανότητα διήθησης των διαλυμένων ουσιών είναι αντιστρόφως ανάλογη με το μέγεθός τους. Επιπροσθέτως τα μόρια με αρνητικό φορτίο διηθούνται δυσκολότερα από τα αντίστοιχα θετικά φορτισμένα μόρια ίδιου μοριακού βάρους. Για παράδειγμα το μόριο της αλβουμίνης του πλάσματος έχει διάμετρο 6nm ενώ η διάμετρος των σπειραματικών πόρων είναι 8nm. Ως εκ τούτου η αλβουμίνη θα μπορούσε να διηθείται ελεύθερα. Ωστόσο, λόγω του αρνητικού της φορτίου η αλβουμίνη απωθείται από το αρνητικό φορτίο που δημιουργείται από συγκεκριμένες πρωτεογλυκάνες που παράγονται από τα ποδοκύτταρα των τριχοειδικών μεμβρανών (Guyton and Hall, 2016).

Η δραστική (απόλυτη) πίεση διήθησης (ΔΠΔ) αντιπροσωπεύει το αλγεβρικό άθροισμα των πιέσεων (υδροστατικής και κολλοειδωσμοτικής), οι οποίες είτε προάγουν είτε αντιτίθενται στη διήθηση εκατέρωθεν των τριχοειδών του σπειράματος. Οι πιέσεις που προάγουν τη διήθηση είναι α) η υδροστατική πίεση του σπειράματος (60mmHg) και β) η κολλοειδωσμοτική πίεση στην κάψα του Bowman (0mmHg), καθόσον όπως προαναφέρθηκε δεν διηθούνται οι πρωτεΐνες. Οι πιέσεις που αντιβαίνουν στη διήθηση είναι α) η υδροστατική πίεση στην κάψα του Bowman (18mmHg) και η κολλοειδωσμοτική πίεση των σπειραματικών τριχοειδών (32mmHg). Οπότε η δραστική πίεση διήθησης είναι το αλγεβρικό άθροισμα:

Δραστική Πίεση Διήθησης (ΔΠΔ) = (60+0) – (18+32) = 60-50 = 10mmHg. (Εικόνα 3).

$$\text{ΠΙΕΣΗ ΔΙΗΘΗΣΕΩΣ} = \text{ΥΔΡΟΣΤΑΤΙΚΗ (GHP)} - [\text{ΟΓΚΩΤΙΚΗ (GOP)} + \text{ΚΑΨΑ (CP)}]$$

$$\text{ΠΙΕΣΗ ΔΙΗΘΗΣΕΩΣ} = 60 \text{ mmHg} - (32 \text{ mmHg} + 18 \text{ mmHg}) = 10 \text{ mmHg}$$



$$\text{ΠΙΕΣΗ ΔΙΗΘΗΣΕΩΣ} = 10 \text{ mmHg}$$

Εικόνα 3. Δραστική Πίεση Διηθήσεως στο Νεφρό

Εκ των ανωτέρω προκύπτει ότι ο ΡΣΔ σε μαθηματική έκφραση είναι: $\text{ΡΣΔ} = \text{ΣΤΔ} \times \Delta\text{ΠΔ}$. Υπό διάφορες συνθήκες οι τιμές των ανωτέρω παραγόντων μπορεί να μεταβάλλονται και να επηρεάζουν αντιστοίχως το ΡΣΔ, όπως περιγράφεται κατωτέρω (Guyton and Hall, 2016):

I. Αύξηση του ΣΤΔ αυξάνει το ΡΣΔ. $\text{ΣΤΔ} = \text{ΡΣΔ} / \Delta\text{ΠΔ}$.

Ο συνολικός ΡΣΔ και για τους δύο νεφρούς είναι περίπου 125 mL/min και η ΑΠΔ είναι 10 mmHg, οπότε ο ΣΤΔ είναι 12,5 mL/min/mmHg. Αν εκφράσουμε τον ΣΤΔ ανά 100g βάρους του νεφρού προκύπτει τιμή 4,2 mL/min/mmHg/100g. Ο μέσος ΣΤΔ των υπολοίπων ιστών του οργανισμού είναι μόνον 0,01 mL/min/mmHg/100g. Εξ αυτού συνάγεται, ότι ο ΣΤΔ του νεφρού

είναι περίπου 400 φορές μεγαλύτερος έναντι των άλλων οργάνων. Ο συντριπτικά μεγαλύτερος ΣΤΔ του νεφρού είναι κατά κύριο λόγο υπεύθυνος για την ταχεία διήθηση του υγρού στο νεφρό, που, όπως προαναφέρθηκε, ανέρχεται σε 180L ημερησίως. Σε ορισμένα νοσήματα όπως σακχαρώδης διαβήτης και αρτηριακή υπέρταση υπάρχει μείωση του ΣΤΔ λόγω ελάττωσης των λειτουργικών πειραματικών τριχοειδών. Η προκύπτουσα αύξηση του πάχους της βασικής μεμβράνης οδηγεί σε σημαντική βλάβη των τριχοειδών και απώλεια της τριχοειδικής λειτουργίας.

II. Αύξηση της υδροστατικής πίεσης στην κάψα του Bowman μειώνει το ΡΣΔ και το αντίστροφο. Ωστόσο, μεταβολές της υδροστατικής πίεσης στην κάψα του Bowman δεν αποτελούν πρωτεύοντα παράγοντα στη ρύθμιση του ΡΣΔ, πλην των παθολογικών καταστάσεων που υπάρχει απόφραξη των ουροφόρων οδών από διάφορα αίτια (νεφρολιθίαση, αποφρακτική ουροπάθεια λόγω υπερπλασίας προστάτη και άλλα).

III. Η αύξηση της κολλοειδωσμοτικής πίεσης των πειραματικών τριχοειδών μειώνει το ΡΣΔ. Κατά τη δίοδο του αίματος από το προσαγωγό προς τα τριχοειδή του σπειράματος και ακολούθως προς το απαγωγό αρτηρίδιο η συγκέντρωση των πρωτεϊνών του πλάσματος αυξάνει κατά περίπου 20%. Αυτό συμβαίνει επειδή διηθείται μόνο υγρό χωρίς να διηθούνται παράλληλα οι πρωτεΐνες, οπότε υπάρχει συμπύκνωση του υγρού ως προς τις πρωτεΐνες. Οπότε η αρχική τιμή των 28mmHg ανέρχεται στα 36mmHg στο απαγωγό αρτηρίδιο με μέση τιμή πίεσης τα 32mmHg. Η αύξηση της κολλοειδωσμοτικής πίεσης στο πλάσμα του αρτηριακού αίματος οδηγεί σε αύξηση της κολλοειδωσμοτικής πίεσης των πειραματικών τριχοειδών με συνέπεια τη μείωση του ΡΣΔ.

IV. Η αύξηση της υδροστατικής πίεσης των τριχοειδών του σπειράματος αυξάνει τον ΡΣΔ. Όπως προαναφέρθηκε, η υδροστατική πίεση του σπειράματος ανέρχεται στα 60mmHg. Η υδροστατική πίεση του σπειράματος εξαρτάται από τρεις κύριους παράγοντες: α) την αρτηριακή πίεση, β) την αντίσταση του προσαγωγού αρτηριδίου και γ) την αντίσταση του απαγωγού αρτηριδίου. Γενικά η αύξηση της αρτηριακής πίεσης αυξάνει τον ΡΣΔ. Ωστόσο, υπάρχει αυτορρύθμιση στο επίπεδο του προσαγωγού και απαγωγού αρτηριδίου, έτσι ώστε η πειραματική πίεση να παραμένει σταθερή παρά τις διακυμάνσεις των τιμών της αρτηριακής πίεσης.

Η αύξηση της αντίστασης του προσαγωγού αρτηριδίου (αγγειοσυσπασση) μειώνει τη πειραματική υδροστατική πίεση με αποτέλεσμα την ελάττωση του ΡΣΔ. Αντιθέτως, η μείωση της αντίστασης του προσαγωγού αρτηριδίου (αγγειοδιαστολή) αυξάνει τη πειραματική υδροστατική πίεση με αποτέλεσμα την αύξηση του ΡΣΔ.

Αντιστοίχως, η αύξηση της αντίστασης του απαγωγού αρτηριδίου (αγγειοσύσπαση) αυξάνει τη σπειραματική υδροστατική πίεση και εφόσον αυτή η αγγειοσύσπαση δεν προκαλεί σημαντική ελάττωση της νεφρικής αιμάτωσης, παρατηρείται ελαφρά αύξηση του ΡΣΔ. Ωστόσο, αν η αύξηση της αντίστασης του απαγωγού αρτηριδίου είναι υπέρμετρη (πέραν του τριπλάσιου της φυσιολογικής), τότε μειώνεται σημαντικά η νεφρική αιμάτωση και αυξάνεται η κολλοειδωσμοτική πίεση των σπειραματικών τριχοειδών, γεγονός που οδηγεί τελικά σε μείωση της απόλυτης πίεσης διήθησης και ελάττωση του ΡΣΔ. Συμπερασματικά, η σύσπαση του απαγωγού αρτηριδίου έχει διφασική επίδραση στο ΡΣΔ. Σε μέτρια αύξηση της σύσπασης του απαγωγού αρτηριδίου παρατηρείται αύξηση του ΡΣΔ. Αντιθέτως, σε υπερβολική αύξηση της σύσπασης του απαγωγού αρτηριδίου επέρχεται ελάττωση του ΡΣΔ (Guyton and Hall, 2016).

Τα αίτια συνοπτικά που οδηγούν σε μείωση του ΡΣΔ είναι τα κάτωθι:

- Διαβητική νεφροπάθεια
- Υπερτασική νεφροπάθεια
- Αποφρακτική ουροπάθεια
- Ελάττωση της νεφρικής αιμάτωσης
- Υπερπρωτεϊναιμία
- Σημαντική πτώση αρτηριακής πίεσης
- Αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης (λόγω μείωσης της αγγειοτενσίνης II)
- Συμπαθητική διέγερση (νορεπινεφρίνη, επινεφρίνη λόγω υπέρμετρης αγγειοσύσπασης)

1.6. ΚΑΘΑΡΣΗ

Η κάθαρση μιας ουσίας (Clearance, C) από τους νεφρούς προσδιορίζεται από τον τύπο: Συγκέντρωση ουσίας στα ούρα x Ρυθμό ροής ούρων / Συγκέντρωση ουσίας στο πλάσμα. Η ινουλίνη είναι η μόνη ουσία της οποίας η κάθαρση ισούται με τον ΡΣΔ. Η κάθαρση οποιασδήποτε άλλης ουσίας συγκρίνεται με τον ΡΣΔ με το κλάσμα κάθαρσης ή αλλιώς κλασματικής απέκκρισης της ουσίας που ισούται με το κλάσμα: Κάθαρση ουσίας / ΡΣΔ. Η κλασματική απέκκριση μιας ουσίας που απομακρύνεται με επαναρρόφηση είναι προφανώς μικρότερος της μονάδας. Πέραν της απομάκρυνσης μιας ουσίας μέσω επαναρρόφησης, αυτό επιτελείται και διά της σωληναριακής απέκκρισης, όπου ουσίες απομακρύνονται από τα αίμα μέσω των σωληναριακών κυττάρων, ενώ άλλες μέσω κυτταρικής σύνθεσης και έκκρισής τους

από τα σωληναριακά κύτταρα. Στις δύο τελευταίες περιπτώσεις είναι προφανές ότι η ποσότητα της ουσίας που παρουσιάζεται στα ούρα είναι μεγαλύτερη από αυτή που διηθείται, οπότε στις ως άνω περιπτώσεις η κλασματική απέκκριση της ουσίας είναι μεγαλύτερη της μονάδας.

Γενικά ο σχηματισμός και το περιεχόμενο των ούρων είναι το τελικό άθροισμα τριών βασικών διεργασιών: α) της σπειραματικής διήθησης, β) της σωληναριακής επαναρρόφησης και γ) της σωληναριακής απέκκρισης. Όπως αναφέρθηκε ανωτέρω, ο ΡΣΔ είναι πολύ υψηλός (125 mL/min) που αντιστοιχεί σε 180L/24ωρο. Το πλεονέκτημα αυτού του υψηλού ΡΣΔ είναι ότι επιτρέπει στους νεφρούς να αποβάλλουν ταχέως τα τοξικά-άχρηστα προϊόντα, των οποίων η σωληναριακή επαναρρόφηση είναι μηδαμινή. Ένα επιπλέον πλεονέκτημα του υψηλού ΡΣΔ αποτελεί η δυνατότητα των νεφρών να διηθούν και να επεξεργάζονται πολλές φορές όλα τα υγρά του οργανισμού. Καθόσον ο ολικός όγκος του πλάσματος είναι περίπου 3 λίτρα και ο ολικός ΡΣΔ είναι 180L/24ωρο, γίνεται αντιληπτό ότι η συνολική ποσότητα του πλάσματος επεξεργάζεται από τους νεφρούς περίπου 60 φορές ημερησίως. Κατ' αυτόν τον τρόπο ρυθμίζουν με ακρίβεια το συνολικό όγκο, αλλά και τη σύσταση των υγρών του οργανισμού (Guyton and Hall, 2016).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΟΞΕΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ

2.1. ΟΡΙΣΜΟΣ – ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

Η Οξεία Νεφρική Βλάβη (ONB) ορίζεται ως η αιφνίδια έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας που εκδηλώνεται με αύξηση της κρεατινίνης του ορού ή/και μείωση της αποβολής των ούρων (Susantitaphong et al., 2013; Hsu et al., 2013; Gameiro, Marques and Lopes, 2021).

Η ONB που παλαιότερα ονομαζόταν Οξεία Νεφρική Ανεπάρκεια (ONA) μπορεί να αφορά σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη νεφρική δυσλειτουργία ή σε ασθενείς με ήδη εγκατεστημένη Χρόνια Νεφρική Νόσο (XNN) (Gaut and Liapis, 2021).

Η επίπτωση της ONB παρουσιάζει αύξηση τις τελευταίες δεκαετίες, γεγονός που αντανακλά την αυξημένη αναγνώριση και διάγνωση αυτού του συνδρόμου, την αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης και την παρουσία ασθενών μεγάλης ηλικίας και την αύξηση της εμφάνισης των παραγόντων κινδύνου εμφάνισης ONB και των συννοσηροτήτων (σακχαρώδης διαβήτης, αρτηριακή υπέρταση, XNN, καρδιαγγειακά νοσήματα, ηπατικά και αναπνευστικά νοσήματα, σήψη, χειρουργικές επεμβάσεις και νεφροτοξικά φάρμακα. Η ONB παρουσιάζεται σε 5-15% των νοσηλευόμενων ασθενών, ενώ ανέρχεται σε ποσοστό 50-60% των ασθενών που νοσηλεύονται σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) (Lameire, Van Biesen and Vanholder, 2006; Bagshaw, George and Bellomo, 2007; Susantitaphong et al., 2013; Rodrigues et al., 2013; Luo et al., 2014; Fujii et al., 2014;).

Πρόδρομα στοιχεία υποδηλώνουν ότι περίπου το 30% των ασθενών με ONB αφορούν σε περιπτώσεις της κοινότητας. Ειδικά η πλειονότητα των περιπτώσεων ONB στις αναπτυσσόμενες χώρες αφορούν σε ασθενείς της κοινότητας (Hackworth et al., 2009).

Η θνητότητα παραμένει σημαντικά υψηλή, παρά τη μείωση που παρατηρείται την τελευταία δεκαετία που οφείλεται στη βελτίωση της αντιμετώπισης των ασθενών, της βελτίωσης των μεθόδων εξωνεφρικής κάθαρσης αλλά και της ελάττωσης χρήσης νεφροτοξικών ουσιών, ντοπαμίνης και διουρητικών (Bellomo, 2006; Bagshaw, George and Bellomo, 2007; Cruz and Ronco, 2007; Hsu et al., 2013).

Όπως προαναφέρθηκε η Οξεία Νεφρική Βλάβη (ONB) ορίζεται ως η αιφνίδια έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας η οποία περιλαμβάνει την Οξεία Νεφρική Ανεπάρκεια (ONA), χωρίς ωστόσο να περιορίζεται μόνον σε αυτή. Η ONB είναι ένα ευρύ κλινικό σύνδρομο που εμπερικλείει πολλές αιτίες, συμπεριλαμβανομένων της προνεφρικής αζωθαιμίας, οξείας

σωληναριακής βλάβης, οξείας διάμεσης νεφρίτιδας, οξείας σπειραματικής και αγγειακής νεφρικής νόσου και οξείας μετανεφρικής αποφρακτικής νεφροπάθειας (Kellum and Lamiere, 2012). Πολλές από τις προαναφερθείσες αιτίες μπορεί να συνυπάρχουν σε ένα ασθενή, και επιδημιολογικά στοιχεία υποδηλώνουν, ότι ακόμη και ήπιας μορφής ONB έχει σοβαρές συνέπειες και μπορεί να αυξήσει τη θνησιμότητα (Hoste et al., 2006; Uchino et al., 2006).

Επιπλέον, επειδή ανεξαρτήτως της υποκείμενης αιτίας οι κλινικές εκδηλώσεις και οι συνέπειες του συνδρόμου είναι παρόμοιες, η ONB περιλαμβάνει και την άμεση οξεία βλάβη του νεφρού αλλά και την οξεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Η ONB μπορεί να θεωρείται παρόμοιας βαρύτητας με το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή την οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια (Kellum and Lemiere, 2013).

Η Ομάδα Εργασίας για την Ποιότητα της Οξείας αιμοκάθαρσης (Acute Dialysis Quality Initiative group) ανέπτυξε ένα σύστημα για τη διάγνωση και ταξινόμηση της οξείας διαταραχής της νεφρικής λειτουργίας που ονομάζεται RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss and End-stage kidney disease) (**Εικόνα 4**), και βασίζεται στο ακρωνύμιο Κίνδυνος, Βλάβη, Ανεπάρκεια, Απώλεια και Τελικού σταδίου νεφρική νόσος (Bellomo et al., 2004).

ΚΡΙΤΗΡΙΑ RIFLE ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ ΚΑΙ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΗΣ ONB

(Kellum and Lamiere, 2012)

Class	SCr ^a	Urine Output (common to both)
Risk	Increased SCr to $>1.5 \times$ baseline	Urine output <0.5 mg/kg/h for >6 h
Injury	Increased SCr to $>2 \times$ baseline	Urine output <0.5 mg/kg/h for >12 h
Failure	Increased SCr to $>3 \times$ baseline; or an increase of ≥ 0.5 mg/dL to a value of ≥ 4 mg/dL	Urine output <0.3 mg/kg/h for >12 h or anuria for >12 h
Loss	Need for RRT for >4 wk	
End Stage	Need for RRT for >3 mo	

Εικόνα 4. Κριτήρια RIFLE ταξινόμησης και σταδιοποίησης της ONB. Kellum JA, Lamiere N. KDIGO AKI Work Group: KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. Kidney Int Suppl 2012, 2:1-138.

Με βάση μελέτες που συμπεριέλαβαν περισσότερους από 500.000 ασθενείς διαπιστώθηκε ότι η ONB με βάση το σύστημα RIFLE σχετίζεται με μειωμένη επιβίωση των ασθενών και ότι ο κίνδυνος θανάτου αυξάνεται αναλόγως με το στάδιο της ONB κατά RIFLE. (Bagshaw et al., 2008; Kellum, Bellomo and Ronco, 2007; Ricci, Cruz and Ronco, 2008; Thakar et al., 2009; Ioannidis et al., 2009; Ostermann and Chang, 2007).

Το Δίκτυο για την Οξεία Νεφρική Βλάβη (Acute Kidney Injury Network) έχει υιοθετήσει τα κριτήρια RIFLE με μια τροποποίηση που αφορά σε μικρές μεταβολές της κρεατινίνης του ορού (κρεατινίνη ορού $\geq 0,3$ mg/dL) όταν αυτό συμβαίνει εντός 48 ωρών (Mehta et al., 2007). Επίσης οι Thakar και συνεργάτες διαπίστωσαν ότι η αύξηση της βαρύτητας της ONB σχετίζεται με αύξηση της θνητότητας ανεξαρτήτως της συννοσηρότητας του ασθενούς (Thakar et al., 2009). Ασθενείς με ONB σταδίου 1 (αύξηση κρεατινίνης ορού $\geq 0,3$ mg/dL, αλλά μικρότερη από τη διπλάσια τιμή), παρουσίαζαν αύξηση της θνητότητας κατά 2,2 φορές. Ασθενείς με ONB σταδίου 2 παρουσίαζαν αύξηση της θνητότητας κατά 6 φορές, ενώ τέλος ασθενείς με ONB σταδίου 3 παρουσίαζαν αύξηση της νοσοκομειακής θνητότητας κατά 8,6 φορές. (Thakar et al., 2009).

Τα κριτήρια για τη Διάγνωση και Σταδιοποίηση της ONB τα οποία εφαρμόζονται στην κλινική πρακτική, στην έρευνα, αλλά και στη δημόσια υγεία είναι τα κάτωθι (Kellum and Lamiere, 2012):

A1. Ως ONB ορίζεται οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

- Αύξηση της κρεατινίνης ορού $\geq 0,3$ mg/dL εντός 48 ωρών
- Αύξηση της κρεατινίνης ορού $\geq 1,5$ φορές της τελευταίας τιμής του ασθενούς
- Μείωση της αποβολής των ούρων $\leq 0,5$ mL/kg/ώρα επί 6 ώρες

A2. Η βαρύτητα της ONB ταξινομείται ως ακολούθως:

ΣΤΑΔΙΟ	ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗ ΟΡΟΥ	ΑΠΟΒΟΛΗ ΟΥΡΩΝ
1	1,5-1,9 φορές της τελευταίας τιμής του ασθενούς ή αύξηση της κρεατινίνης ορού $\geq 0,3$ mg/dL	$<0,5$ mL/kg/h για 6-12 ώρες
2	2,0-2,9 φορές της τελευταίας τιμής του ασθενούς	$<0,5$ mL/kg/h για ≥ 12 ώρες
3	3,0 φορές της τελευταίας τιμής του ασθενούς ή αύξηση της κρεατινίνης ορού ≥ 4 mg/dL ή έναρξη εξωνεφρικής κάθαρσης ή για ασθενείς <18 ετών μείωση του PΣΔ <35 mL/min/1,73m ²	$<0,3$ mL/kg/h για ≥ 24 ώρες ή ανουρία για ≥ 12 ώρες

A3. Η αιτία της ONB θα πρέπει να αναζητείται εφόσον αυτό είναι εφικτό.

Τα κυριότερα υποκείμενα αίτια ONB είναι τα κάτωθι:

- Σήψη
- Βαρέα νοσήματα
- Καρδιογενής καταπληξία
- Τραύματα – Εγκαύματα
- Καρδιοθωρακικές επεμβάσεις (ιδιαίτερος με εξωσωματική κυκλοφορία)
- Μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις
- Νεφροτοξικά φάρμακα
- Σκιαγραφικές ουσίες
- Δηλητήρια φυτών και ζώων

Οι κυριότεροι προδιαθεσικοί παράγοντες για την ανάπτυξη ONB είναι οι εξής:

- Αφυδάτωση και μείωση του δραστικού αρτηριακού όγκου
- Μεγάλη ηλικία
- Θήλυ φύλο
- Άτομα της μαύρης φυλής
- Χρόνια νεφρική νόσος
- Χρόνια νοσήματα καρδιάς, πνευμόνων, ήπατος
- Σακχαρώδης διαβήτης
- Νεοπλάσματα
- Βαρεία αναιμία

2.2 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΟΞΕΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ

Γενικά η αντιμετώπιση της ONB πρέπει να περιλαμβάνει ένα αναλυτικό ιστορικό, ενδεδειγμένη κλινική εξέταση του ασθενούς και εργαστηριακό έλεγχο. Το ιστορικό λήψης φαρμάκων πρέπει να περιλαμβάνει ερωτήσεις για νεφροτοξικά φάρμακα, αλλά και για συμπληρώματα διατροφής ή άλλου είδους ουσίες που δυνητικά μπορεί να ευθύνονται για πρόκληση ONB. Η κλινική εξέταση θα πρέπει να περιλαμβάνει εκτίμηση για την αιμάτωση και το ισοζύγιο υγρών του ασθενούς, συμπτώματα οξείας ή χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας και σημεία λοίμωξης. Ο εργαστηριακός έλεγχος πρέπει να περιλαμβάνει μέτρηση της ουρίας, κρεατινίνης, ηλεκτρολυτών και γενικής αίματος. Η γενική και η μικροσκοπική εξέταση ούρων μπορεί να βοηθήσει στην ανεύρεση του αιτίου της ONB. Οι απεικονιστικές εξετάσεις και ειδικότερα το υπερηχογράφημα μπορεί να συνεισφέρουν σημαντικά. Νεότεροι βιοδείκτες στα ούρα (π.χ.

NGAL-(neutrophil gelatinase-associated lipocalin), KIM-1-(kidney injury molecule-1), Cystatin-C, FGF-23 - (Fibroblast Growth Factor 23) και IL-18) μπορεί να βοηθήσουν στην εκτίμηση της πρόγνωσης των ασθενών με ONB (Hall et al., 2011). Σημαντικά μέτρα στην αντιμετώπιση της ONB αποτελούν τα κάτωθι:

- Διακοπή χορήγησης όλων των νεφροτοξικών ουσιών
- Εξασφάλιση επαρκούς όγκου και περιφερικής αιμάτωσης των ιστών
- Ακριβής εκτίμηση και συνεχής παρακολούθηση της αιμοδυναμικής κατάστασης
- Έλεγχος κρεατινίνης και του όγκου των αποβαλλομένων ούρων
- Έλεγχος του σακχάρου και αποφυγή χρήσης σκιαγραφικών ουσιών
- Προσαρμογή της δοσολογίας των φαρμάκων αναλόγως του ΡΣΔ
- Εξωνεφρική κάθαρση
- Μεταφορά σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ)

Η φαρμακευτική αγωγή επί ONB περιλαμβάνει τη χορήγηση ισοτόνων υγρών και αγγειοσυσπαστικών. Επίσης χορήγηση διουρητικών της αγκύλης (φουροσεμίδη) και νατριουρητικών πεπτιδίων (νεσιριτίδη). Αγγειοδιασταλτικά της νεφρικής κυκλοφορίας όπως ντοπαμίνη και φαινοντολπάμη μπορεί να αποδειχθούν χρήσιμα σε ειδικές περιπτώσεις (Kellum and Lemiere, 2013).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

3.1. ΟΡΙΣΜΟΣ-ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Ως Χρόνια Νεφρική Νόσος (XNN) ορίζεται η διαταραχή της δομής ή της λειτουργίας των νεφρών, που είναι παρούσα για διάστημα > 3 μηνών και έχει επιπτώσεις στην υγεία των ασθενών. (Levin and Stevens, 2023)

Τα κριτήρια για τη διάγνωση της XNN είναι οποιοδήποτε από τα κάτωθι, παρόντα για τουλάχιστον 3 μήνες:

Δείκτες Νεφρικής Βλάβης (ένας ή περισσότεροι)	Αλβουμινουρία $\geq 30\text{mg}/24\text{h}$ Αλβουμίνη/Κρεατινίνη Ούρων $\geq 30\text{mg}/\text{g}$ ($\geq 3\text{mg}/\text{mmol}$) Παθολογική Γενική Ούρων (θετικό ίζημα ούρων) Ηλεκτρολυτικές διαταραχές λόγω σωληναριακής βλάβης Ιστολογικές βλάβες Δομικές βλάβες (με απεικονιστικές μεθόδους) Ιστορικό μεταμόσχευσης νεφρού
Μειωμένος Ρυθμός Σπειραματικής Διήθησης	Ρυθμός Σπειραματικής Διήθησης (ΡΣΔ) $\leq 60 \text{ mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$

Η XNN αποτελεί μείζον αίτιο θανάτου παγκοσμίως, ενώ ο επιπολασμός της νόσου διαρκώς αυξάνεται με περισσότερο από το 10% του παγκόσμιου πληθυσμού να πάσχει από τη νόσο (Kalantar-Zadeh et al., 2021; Kovesdy, 2022).

Πρώιμη διάγνωση της XNN μπορεί να συμβάλλει σημαντικά στη μείωση της νοσηρότητας αλλά και στην έγκαιρη εφαρμογή θεραπείας. Η ορθή αντιμετώπιση της XNN έχει ωφέλιμες συνέπειες όχι μόνο όσον αφορά στις νεφρικές επιπλοκές, αλλά και στις επιπλοκές από το καρδιαγγειακό σύστημα. Τα καρδιαγγειακά συμβάματα εξακολουθούν να αποτελούν την πρώτη αιτία θανάτου σε ασθενείς με XNN. Οξεία νεφρική βλάβη και χρόνια νεφρική νόσος εμφανίζονται συχνότερα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας επιτείνει περαιτέρω την καρδιακή δυσλειτουργία και την αιμάτωση των περιφερικών ιστών (Makaritsis et al., 2006). Πέραν της θεραπείας, η εφαρμογή αλλαγών του

τρόπου ζωής με υγιεινοδιαιτητικά μέτρα μπορεί να βελτιώσει σημαντικά την πρόγνωση των ασθενών με ΧΝΝ (Shlipak et al., 2021).

Η μέτρηση του ΡΣΔ και της αλβουμινουρίας μπορεί να βοηθήσει στη λήψη αποφάσεων για την έναρξη θεραπείας στη ΧΝΝ. Τέλος η διάγνωση της ΧΝΝ μπορεί να συμβάλλει στην πρόωπη διάγνωση της ίδιας αιτίας στην οικογένεια του ασθενούς, καθώς αρκετές νεφροπάθειες έχουν κληρονομική προδιάθεση.

Σε πολλές χώρες η ΧΝΝ έχει αυξημένη επίπτωση σε χαμηλές κοινωνικοοικονομικές ομάδες πληθυσμού και ασθενείς αυτών των ομάδων εξελίσσονται συχνότερα σε νεφρική ανεπάρκεια και ανάγκη εξωνεφρικής κάθαρσης. Από πλευράς δημόσιας υγείας η πρόωπη αναγνώριση και θεραπευτική παρέμβαση μπορεί να μειώσει τις ανάγκες αιμοκάθαρσης και μεταμόσχευσης στον πληθυσμό ελαττώνοντας το ρυθμό προόδου της ΧΝΝ και μειώνοντας και τις ανισότητες μεταξύ των διαφόρων ομάδων του πληθυσμού (Palmer-Alves and Lewis, 2010; Li et al. 2020). Έτσι η τακτική της πρόωμης αναγνώρισης και θεραπείας της ΧΝΝ με στόχο την καθυστέρηση της προόδου της νόσου αποτελεί στρατηγική υψηλής προτεραιότητας (Hemmelgarn et al., 2010; Shlipak et al., 2021).

Δεδομένου ότι η ΧΝΝ μπορεί να εξελίσσεται ασυμπτωματικά στους περισσότερους ασθενείς, η καλύτερη προσέγγιση φαίνεται να είναι η συστηματική εξέταση ατόμων υψηλού κινδύνου ανάπτυξης της νόσου. Η στρατηγική αυτή θα επιτρέψει την πρόωπη εφαρμογή μέτρων, έτσι ώστε λιγότεροι ασθενείς να εξελίσσονται προς τα σοβαρότερα στάδια ΧΝΝ που συνοδεύονται από υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα. Η προσέγγιση αυτή φαίνεται να προσδίδει σημαντικό όφελος έναντι του απαιτούμενου κόστους. (Cusick et al., 2023)

Οι κύριοι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ΧΝΝ είναι οι κάτωθι (Levin and Stevens, 2023):

- Αρτηριακή υπέρταση
- Σακχαρώδης διαβήτης
- Καρδιαγγειακά νοσήματα
- Ιστορικό ΟΝΒ
- Διαταραχές ουροποιογεννητικού συστήματος (π.χ. νεφρολιθίαση)
- Συστηματικά νοσήματα (Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, ουρική νόσος, HIV, προεκλαμψία)
- Έκθεση σε περιβαλλοντικές ουσίες (κάδμιο, μόλυβδος, υδράργυρος)
- Ιστορικό κληρονομικών νεφρικών παθήσεων (Πολυκυστική νόσος, σύνδρομο Alport)
- Μαιευτικές διαταραχές (πρόωρος τοκετός, χαμηλό βάρος γεννήσεως, προεκλαμψία)

Η ηλικία επίσης διαδραματίζει σημαντικό ρόλο, καθώς η μεγαλύτερη επίπτωση ΧΝΝ εμφανίζεται σε ηλικιωμένους, όπως βεβαίως συμβαίνει και σε άλλα νοσήματα.

Η εκτίμηση του ΡΣΔ και του λόγου Αλβουμίνη/Κρεατινίνη Ούρων είναι θεμελιώδους σημασίας καθώς $\text{ΡΣΔ} > 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ και Αλβουμίνη/Κρεατινίνη Ούρων $< 30 \text{ mg/g}$ ($\geq 3 \text{ mg/mmol}$) αποκλείουν τη διάγνωση. Σε αυτούς τους ασθενείς ο χρόνος επανεκτίμησης πρέπει να εξατομικεύεται αναλόγως των χαρακτηριστικών του εκάστοτε ασθενούς. Η εκτίμηση του ΡΣΔ είναι πιο ακριβής όταν βασίζεται και στην κρεατινίνη και στη κυστατίνη c, παρά όταν υπολογίζεται μεμονωμένα μία ουσία εκ των δύο (Grams et al., 2023).

Ως προς την εκτίμηση της χρονιότητας σε ασθενείς με θετικούς δείκτες νεφρικής βλάβης και $\text{ΡΣΔ} \leq 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ πρέπει να λαμβάνεται λεπτομερές ιστορικό και προηγούμενες μετρήσεις της νεφρικής λειτουργίας. Εφόσον η διάρκεια αυτών των διαταραχών είναι μεγαλύτερη των 3 μηνών, τότε η διάγνωση της ΧΝΝ επιβεβαιώνεται. Αν η διάρκεια είναι μικρότερη των 3 μηνών, τότε ο ασθενής πάσχει είτε από ΧΝΝ είτε από Οξεία Νεφρική Βλάβη (ONB) και θα πρέπει να διενεργηθούν εκ νέου οι εξετάσεις (Levin and Stevens, 2023). Το διάστημα των 3 μηνών είναι αυθαίρετο, αλλά χρησιμοποιείται για να διαχωρίσει τη ΧΝΝ έναντι οξέων νεφρικών νοσημάτων όπως η οξεία σπειραματονεφρίτιδα ή η ONB. Η καθυστέρηση έναρξης θεραπείας επί 3μηνο προκειμένου να επιβεβαιωθεί η διάγνωση της ΧΝΝ δεν είναι ορθή και μπορεί να οδηγήσει σε ταχύτερη επιδείνωση του ασθενούς.

Για την εκτίμηση της χρονιότητας (διάρκεια > 3 μηνών) πρέπει να αναζητηθούν τα κάτωθι στοιχεία (Levin and Stevens, 2023):

- Προηγούμενες μετρήσεις ΡΣΔ
- Προηγούμενες εξετάσεις για πρωτεϊνουρία/αλβουμινουρία και ιζήματος ούρων
- Ευρήματα από απεικονιστικές εξετάσεις (μέγεθος νεφρών, αναλογία φλοιού/μυελού)
- Ευρήματα από ιστολογικές εξετάσεις (ίνωση, ατροφία νεφρικού παρεγχύματος)

3.2. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

Η ΧΝΝ ταξινομείται με βάση τα **Αίτια**, το **Ρυθμό σπειραματικής διήθησης-ΡΣΔ** (GFR category G1-G5) και την **Αλβουμινουρία** (Albuminuria category A1-A3).

3.2.1. ΑΙΤΙΑ

Με βάση τα **Αίτια** η ΧΝΝ μπορεί να οφείλεται σε (Levin and Stevens, 2023):

1. Σπειραματικά νοσήματα
2. Διάμεσα ή Σωληναριακά νοσήματα
3. Αγγειακά νοσήματα
4. Κυστικά ή Συγγενή νοσήματα

Ως προς την εκτίμηση της αιτίας της ΧΝΝ θα πρέπει να λαμβάνεται ατομικό αλλά και οικογενειακό (κληρονομικό) ιστορικό, κοινωνικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες, φαρμακευτική αγωγή, φυσική εξέταση, εργαστηριακά, απεικονιστικά και ιστολογικά ευρήματα. Τα συχνότερα υποκείμενα αίτια ανάπτυξης ΧΝΝ είναι η αρτηριακή υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης, τα οποία μάλιστα συνυπάρχουν σε ποσοστό άνω του 70%. Πολλές μελέτες έχουν καταδείξει σημαντικό όφελος ως προς την πρόοδο της ΧΝΝ με τη θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης αλλά και του σακχαρώδους διαβήτη (Cheung et al., 2021; Caramori et al., 2022).

Αντιστοίχως, ανάλογο όφελος προκύπτει από τη θεραπεία της ειδικής υποκείμενης νεφρικής αιτίας (π.χ. σπειραματονεφρίτιδα) (Rovin et al., 2021).

Οι ακόλουθες δοκιμασίες χρησιμοποιούνται για την ταυτοποίηση της αιτίας της ΧΝΝ (Levin and Stevens, 2023):

- Απεικονιστικές εξετάσεις (υπερηχογράφημα, ενδοφλέβια πυελογραφία, αξονική τομογραφία)
- Αιματολογικές εξετάσεις (ANCA, Anti-GBM, Σφαιρίνες και ελαφρές αλύσεις ορού και ούρων, ηλεκτροφόρηση, ανοσοηλεκτροφόρηση, ανοσοκαθήλωση) (Leung et al., 2019).
- Γενετικός έλεγχος (Knoers et al., 2022)
- Βιοψία νεφρού (Καθοδηγούμενη από υπερηχογράφημα, χρησιμοποιείται για ακριβή διάγνωση, εκτίμηση βαρύτητας και ενεργότητας της νόσου, γενετικό έλεγχο αλλά και σχεδιασμό της κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής – Κίνδυνος αιμορραγίας 16%).

3.2.2. ΡΥΘΜΟΣ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΔΙΗΘΗΣΗΣ (ΡΣΔ)

Ο υπολογισμός του ΡΣΔ αποτελεί δείκτη της απεκκριτικής ικανότητας του νεφρού και είναι γενικά αποδεκτό ότι αντιστοιχεί στην εκτίμηση γενικά της νεφρικής λειτουργίας. Ωστόσο, ο νεφρός έχει αιμοδυναμικές, μεταβολικές και ενδοκρινικές λειτουργίες, οι οποίες φαίνεται ότι μειώνονται παράλληλα με την ελάττωση της απεκκριτικής ικανότητάς του και τη μείωση του ΡΣΔ. Ο νεφρός συμμετέχει στη ρύθμιση του όγκου και της αρτηριακής πίεσης, στην ομοιοστάση των ηλεκτρολυτών και στη ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας, στην αιμοποίηση με την παραγωγή ερυθροποιητίνης και στην ομοιοστάση του ασβεστίου με την υδροξυλίωση της βιταμίνης D. Οπότε ο όρος ΡΣΔ πρέπει να χρησιμοποιείται για την ικανότητα σπειραματικής διήθησης και απεκκριτικής ικανότητας του νεφρού, ενώ ο όρος «νεφρική λειτουργία» να χρησιμοποιείται για την περιγραφή των συνολικών λειτουργιών του νεφρού (Levin and Stevens, 2023).

Η εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας είναι καλύτερα να βασίζεται στο ΡΣΔ έναντι της μέτρησης μόνον της κρεατινίνης του ορού. Η αρχική δοκιμασία για τον υπολογισμό του ΡΣΔ είναι με τη χρήση της κρεατινίνης του ορού (eGFR_{cr}), καθώς η μέτρηση της κρεατινίνης αποτελεί συνήθως μέρος του βασικού βιοχημικού ελέγχου στους ασθενείς. Εφόσον ο υπολογισμός του ΡΣΔ με βάση την κρεατινίνη αναμένεται να είναι ανακριβής, τότε συνιστάται ο ΡΣΔ να υπολογίζεται με βάση τη Κυστατίνη C - Cystatin C, (eGFR_{cys}), ή με βάση τα επίπεδα κρεατινίνης και κυστατίνης C (eGFR_{cr-cys}).

Η μέθοδος επιλογής (gold-standard) για τον υπολογισμό του ΡΣΔ είναι η μέτρηση της κάθαρσης στο πλάσμα ή στα ούρα (mGFR) εξωγενώς χορηγούμενων ουσιών (iohexol, iothalamate, EDTA, DTPA). Η κλασική μέθοδος υπολογισμού με μέτρηση της κάθαρσης της κρεατινίνης είναι αναξιόπιστη και συνιστάται μόνον δεν υπάρχει διαθέσιμος κάποιος από τους προαναφερθέντες τρόπους υπολογισμού του ΡΣΔ. Ο υπολογισμός επίσης του ΡΣΔ με DTPA ραδιοενεργά σεσημασμένου με ^{99m}Tc είναι επίσης αναξιόπιστος και δεν συνιστάται πλέον (Levin and Stevens, 2023).

Γενικότερα ο υπολογισμός του ΡΣΔ για την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας είναι αξιόπιστος σε περιπατητικούς ασθενείς που δεν έχουν χρόνια νοσήματα ή καχεξία ή ευθραστότητα (Adingwupu et al., 2023). Σε περιπτώσεις όπου χρειάζεται ακριβέστερος προσδιορισμός του ΡΣΔ, όπως ασθενείς με μειωμένη μυϊκή μάζα ή σε τροποποίηση της δοσολογίας των φαρμάκων, ο υπολογισμός του ΡΣΔ με βάση τα επίπεδα κρεατινίνης και κυστατίνης C (eGFR_{cr-cys}) έχει αποδειχθεί αξιόπιστος (Inker, 2021; Levey, 2009; Pottel, 2017; Schaeffner, 2012).

Μελέτες σε ασθενείς με νεοπλάσματα, HIV και παχυσαρκία έδειξαν ότι ο υπολογισμός του eGFR_{cr-cys} ήταν ακριβέστερος έναντι του eGFR_{cr} ή του eGFR_{cys} (Hingorani, 2015; Matsuoka, 2020; Shibata 2015; Inker, 2012; Gagneux-Brunon, 2013; Lucas, 2020). Σε μελέτη στη Σουηδία, στην οποία έγινε υπολογισμός του με mGFR σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, κίρρωση και σακχαρώδη διαβήτη, διαπιστώθηκε ότι ο υπολογισμός του eGFR_{cr-cys} ήταν η πιο αξιόπιστη μέθοδος εκτίμησης της νεφρικής λειτουργίας που αντιστοιχούσε στην μέθοδο επιλογής (gold standard) του mGFR (Fu et al., 2023). Σε άλλες μελέτες που διενεργήθηκαν σε ασθενείς με χρόνια νοσήματα, όπως βαρεία ηπατική ή καρδιακή ανεπάρκεια ή σε ασθενείς σε ΜΕΘ, διαπιστώθηκε επίσης ότι ο υπολογισμός του eGFR_{cr-cys} ήταν η καλύτερη μέθοδος εκτίμησης της νεφρικής λειτουργίας έναντι των eGFR_{cr} ή eGFR_{cys} (Kervella, 2017; Allen, 2015, Sangla, 2020; Delanaye, 2014; Carlier, 2015; Wagner, 2012). Τέλος, σε αιματολογικές κακοήθειες έχει διαπιστωθεί ότι ο υπολογισμός του ΡΣΔ με την κυστατίνη C είναι εντελώς ανακριβής, καθόσον παρατηρείται αύξηση των επιπέδων της κυστατίνης C ένεκα του ταχέως αναδιπλασιασμού των κακοήθων κυττάρων (Janus, 2010; Launay-Vacher, 2016; Na, 2011; Rosner, 2021; Soveri, 2014).

Οι ενδείξεις για τον υπολογισμό του ΡΣΔ με βάση τα επίπεδα κυστατίνης C (Cystatin C) είναι οι κάτωθι (Levin and Stevens, 2023):

- Μεταβολές μυικής μάζας [Παχυσαρκία με Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) >40kg/m², ψυχογενής ανορεξία, επίπονη-εντατική μυική άσκηση, παραπάρεση, παραπληγία, τετραπάρεση, τετραπληγία, ακρωτηριασμός άνωθεν του γόνατος] (Thurlow et al., 2014).
- Κάπνισμα (Knight, 2004; Stevens, 2009).
- Διατροφή (Δίαιτα χαμηλή σε πρωτεΐνες, Κετογόνες δίαιτες, χορτοφαγία, συμπληρώματα πρωτεϊνών ή κρεατίνης, υποσιτισμός)
- Χρόνια νοσήματα [Νεοπλάσματα, Καρδιακή ανεπάρκεια, Κίρρωση, καταβολικά νοσήματα] (Hingorani, 2015; Matsuoka, 2020; Shibata, 2015; Kervella, 2017).
- Φάρμακα (Αναβολικά στεροειδή, φάρμακα που μειώνουν τη σωληναριακή απέκκριση και ευρέος φάσματος αντιβιοτικά που μειώνουν την εξωνεφρική κάθαρση)

Οι ενδείξεις για τον υπολογισμό του ΡΣΔ με μέτρηση της κάθαρσης στο πλάσμα ή στα ούρα (mGFR) εξωγενώς χορηγούμενων ουσιών(iohexol, iothalamate, EDTA, DTPA) είναι οι κάτωθι (Levin and Stevens, 2023):

- Σε περιπτώσεις όπου άλλοι παράγοντες πλην της σπειραματικής διήθησης μπορεί να επηρεάζουν τα επίπεδα κρεατίνης ή κυστατίνης C, όπως βαρείες λοιμώξεις ή

φλεγμονές, αιματολογικές κακοήθειες, βαρεία καρδιακή ή ηπατική ανεπάρκεια, χρήση υψηλών δόσεων στεροειδών και σε βαρέως πάσχοντες εύθραυστους ασθενείς.

- Σε περιπτώσεις όπου απαιτείται η μέγιστη δυνατή αξιοπιστία για την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας, όπως μεταμόσχευση νεφρού, επιλογή δότη προς μεταμόσχευση νεφρού, τροποποίηση δοσολογίας φαρμάκου όπου απαιτείται στενό θεραπευτικό φάσμα.

Με βάση το ΡΣΔ η ΧΝΝ ταξινομείται σε 5 στάδια ως ακολούθως (Levin and Stevens, 2023):

ΣΤΑΔΙΟ 1	Φυσιολογικός ή Αυξημένος ΡΣΔ	$\geq 90 \text{ mL/min/1.73m}^2$
ΣΤΑΔΙΟ 2	Ήπια Μειωμένος ΡΣΔ	60-89 mL/min/1.73m ²
ΣΤΑΔΙΟ 3α	Ήπια ως Μέτρια Μειωμένος ΡΣΔ	45-59 mL/min/1.73m ²
ΣΤΑΔΙΟ 3β	Μέτρια ως Σοβαρά Μειωμένος ΡΣΔ	30-44 mL/min/1.73m ²
ΣΤΑΔΙΟ 4	Σοβαρά Μειωμένος ΡΣΔ	15-29 mL/min/1.73m ²
ΣΤΑΔΙΟ 5	Νεφρική Ανεπάρκεια (Εξωνεφρική κάθαρση)	$<15 \text{ mL/min/1.73m}^2$

3.2.3. ΑΛΒΟΥΜΙΝΟΥΡΙΑ

Αλβουμινουρία ορίζεται ως η παθολογική απώλεια αλβουμίνης στα ούρα (Αλβουμίνη/Κρεατινίνη Ούρων [ACR] $\geq 30 \text{ mg/g}$ ή $\geq 3 \text{ mg/mmol}$) (Levin and Stevens, 2023). Επιδημιολογικά δεδομένα έχουν δείξει ότι το επίπεδο της αλβουμινουρίας σχετίζεται με την ανάπτυξη καρδιαγγειακών και νεφρικών συμβαμάτων, ακόμη και σε περιπτώσεις όπου η απώλεια αλβουμίνης στα ούρα είναι σε χαμηλά επίπεδα.

Ως προς την εκτίμηση της αλβουμινουρίας, ο λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων σε τυχαίο δείγμα είναι καλύτερα να χρησιμοποιείται έναντι της αλβουμίνης ή της κρεατινίνης ούρων μεμονωμένα. Ο όρος «μικροαλβουμινουρία» δεν πρέπει να χρησιμοποιείται πλέον. Αν ο λόγος Αλβουμίνη/Κρεατινίνη Ούρων $\geq 30 \text{ mg/g}$, τότε θα πρέπει να επιβεβαιώνεται σε πρωινό δείγμα ούρων. Εφόσον απαιτείται πιο ακριβής προσδιορισμός της αλβουμινουρίας ή πρωτεϊνουρίας, τότε γίνεται μέτρηση σε 24ωρη συλλογή ούρων.

Οι παράγοντες που επηρεάζουν τη συγκέντρωση αλβουμίνης (πρωτεΐνης) στα ούρα είναι οι κάτωθι (Heathcote, 2009; Carter, 2006; McTaggart, 2013):

- Αιματουρία (αύξηση αλβουμίνης και πρωτεΐνης)
- Έμμηнос ρύση (αύξηση αλβουμίνης και πρωτεΐνης)
- Άσκηση (αύξηση αλβουμίνης έναντι άλλων πρωτεϊνών)
- Λοιμώξεις (παραγωγή πρωτεΐνης)

Οι παράγοντες που επηρεάζουν τη συγκέντρωση κρεατινίνης στα ούρα είναι οι κάτωθι (Allen, 2015; Sangla, 2020):

- Φύλο (οι γυναίκες έχουν μικρότερη συγκέντρωση κρεατινίνης στα ούρα έναντι των ανδρών, άρα και υψηλότερο ACR)
- Σωματικό Βάρος (αυξημένο σωματικό βάρος συνοδεύεται από αυξημένη συγκέντρωση κρεατινίνης και χαμηλότερο ACR, έναντι ατόμων με μειωμένο σωματικό βάρος)
- Μεταβολές στην απέκκριση κρεατινίνης στα ούρα (χαμηλή απέκκριση σε ONB, υψηλή απέκκριση σε κατανάλωση κρέατος και σε άσκηση)

Σε υγιείς η απώλεια αλβουμίνης στα ούρα είναι ελάχιστη (<30mg/24ωρο). Η μέτρηση της αλβουμίνης αντί για την μέτρηση της ολικής πρωτεΐνης στα ούρα είναι πιο ειδική και πιο ευαίσθητη για την εκτίμηση της διαπερατότητας του σπειράματος (Ballantyne, 1993; Lamb, 2009; Newman, 1995).

Η μέτρηση της αλβουμινουρίας είναι πιο ευαίσθητη μέθοδος ειδικά σε παθήσεις όπως σακχαρώδης διαβήτης, υπέρταση και συστηματική νεφρική σκλήρυνση (Dawnay, 1992; Gross, 2005; Ninomiya, 2009; Shihabi, 1991).

Η μέτρηση της πρωτεϊνουρίας είναι λιγότερο αξιόπιστη μέθοδος, καθώς σε χαμηλές συγκεντρώσεις πρωτεΐνης είναι λιγότερη ευαίσθητη και μπορεί να υπάρχει σημαντική απώλεια αλβουμίνης χωρίς να μπορεί να ανιχνευθεί από τη μέτρηση της πρωτεϊνουρίας (Newman et al., 1995).

Οι διάφορες μέθοδοι και τα υλικά που χρησιμοποιούνται για τη μέτρηση της πρωτεΐνης στα ούρα έχουν ως συνέπεια μεγάλες παρεκκλίσεις και διαφορές στα αποτελέσματα μεταξύ των εργαστηρίων (Chambers, Bullock and Whicher, 1991; Heick et al., 1980; Marshall and Williams, 2000).

Είναι γενικά αποδεκτό, ότι η καλύτερη μέθοδος μέτρησης της αλβουμινουρίας είναι η συλλογή ούρων 24ωρου. Καθόσον η κρεατινίνη στα ούρα είναι σχετικά σταθερή κατά τη διάρκεια του 24ωρου, ο προσδιορισμός του λόγου Αλβουμίνη/Κρεατινίνη ούρων είναι μια αξιόπιστη εναλλακτική μέθοδος (Claudi and Cooper, 1988; Gatling et al., 1988; Hutchison, O'Reilly and MacCuish, 1988; Marshall, 1991).

Ο προσδιορισμός επίσης του λόγου Πρωτεΐνη/Κρεατινίνη ούρων φαίνεται να έχει καλή συσχέτιση με την μέτρηση σε συλλογή ούρων 24ωρου (Miller et al., 2009; Chitalia et al., 2001; Cote et al., 2008; Leanos-Miranda et al., 2007).

Με βάση την Αλβουμινουρία η ΧΝΝ ταξινομείται ως ακολούθως (Levin and Stevens, 2023):

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ	Αλβουμινουρία (mg/24h)	Αλβουμίνη/Κρεατινίνη Ούρων (mg/g) (mg/mmol)	Ορισμός
A1	<30	<30 <3	Φυσιολογική ή Ήπια Αυξημένη
A2	30-300	30-300 3-30	Μέτρια Αυξημένη
A3	>300	>300 >30	Σοβαρά Αυξημένη

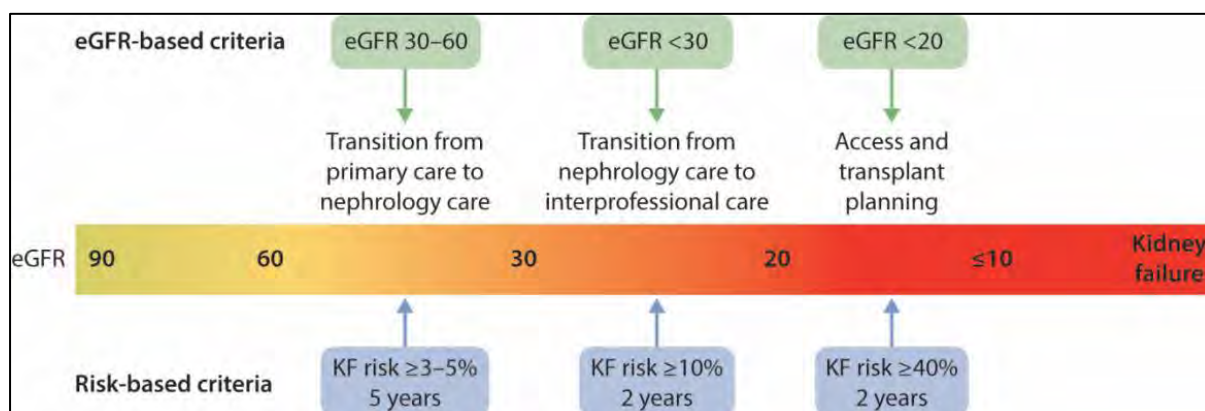
3.3. ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΠΡΟΟΔΟΥ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ (ΧΝΝ)

Σε ασθενείς με ΧΝΝ πρέπει να εκτιμάται ο ΡΣΔ και η αλβουμινουρία (ενήλικες) ή η πρωτεϊνουρία (παιδιά) τουλάχιστον μια φορά ετησίως. Ωστόσο, αναλόγως του σταδίου της ΧΝΝ η περιοδικότητα της εκτίμησης μπορεί να διαφέρει. Στην κατωτέρω **Εικόνα 5** (de Boer et al., 2022; Levin and Stevens, 2023) παρουσιάζεται ο κίνδυνος εξέλιξης της ΧΝΝ αναλόγως του ΡΣΔ και της αλβουμινουρίας. Το πράσινο χρώμα αντιστοιχεί σε χαμηλό κίνδυνο, το κίτρινο χρώμα σε μετρίως αυξημένο κίνδυνο, το πορτοκαλί σε υψηλό κίνδυνο, ενώ το κόκκινο και βαθύ κόκκινο αντιστοιχεί σε πολύ υψηλό κίνδυνο εξέλιξης της ΧΝΝ. Σε περιπτώσεις χαμηλού και μετρίως αυξημένου κινδύνου η εκτίμηση του ΡΣΔ και της αλβουμινουρίας πρέπει να διενεργείται άπαξ ετησίως, σε περιπτώσεις υψηλού κινδύνου η εκτίμηση πρέπει να διενεργείται δύο φορές ετησίως ενώ σε περιπτώσεις υψηλού και πολύ υψηλού κινδύνου 3 ή 4 φορές ετησίως. Η εκτίμηση του κινδύνου εξέλιξης της ΧΝΝ παρέχει τις πληροφορίες για καλύτερο σχεδιασμό της θεραπείας σε κάθε ασθενή, καθώς και τον κίνδυνο εμφάνισης των επιπλοκών της ΧΝΝ και ιδιαιτέρως των καρδιαγγειακών συμβαμάτων (Rigatto, Sood and Tangri, 2012; Stevens and Levin, 2013).

Εφόσον ο ΡΣΔ είναι 30-60 mL/min/1,73m² θα πρέπει ο ασθενής να θεραπεύεται από νεφρολόγο, ενώ ο κίνδυνος για εξέλιξη σε νεφρική ανεπάρκεια είναι ≥3-5% εντός 5 ετών. Επί ΡΣΔ <30 mL/min/1,73m² θα πρέπει να υπάρχει αντιμετώπιση του ασθενούς από ιατρούς πολλών ειδικοτήτων, ενώ ο κίνδυνος για εξέλιξη σε νεφρική ανεπάρκεια είναι >10% εντός 2 ετών. Επί ΡΣΔ<20 mL/min/1,73m² ο κίνδυνος για εξέλιξη σε νεφρική ανεπάρκεια είναι >40% εντός 2 ετών και τότε πρέπει να γίνεται προγραμματισμός για μεταμόσχευση νεφρού (**Εικόνα 6**).

CKD is classified based on: • Cause (C) • GFR (G) • Albuminuria (A)				Albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30–299 mg/g 3–29 mg/mmol	≥ 300 mg/g ≥ 30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥ 90	Screen 1	Treat 1	Treat 3
	G2	Mildly decreased	60–89	Screen 1	Treat 1	Treat 3
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59	Treat 1	Treat 2	Treat 3
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44	Treat 2	Treat 3	Treat 3
	G4	Severely decreased	15–29	Treat* 3	Treat* 3	Treat 4+
	G5	Kidney failure	< 15	Treat 4+	Treat 4+	Treat 4+
				Low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD) Moderately increased risk High risk Very high risk		

Εικόνα 5: Εκτίμηση του κινδύνου εξέλιξης της ΧΝΝ αναλόγως του ΡΣΔ και του επιπέδου αλβουμινουρίας. Οι αριθμοί αντιπροσωπεύουν τη συχνότητα που πρέπει να διενεργείται έλεγχος του ΡΣΔ και της αλβουμινουρίας ετησίως (de Boer et al., 2022; Levin and Stevens, 2023).



Εικόνα 6: Εξέλιξη της ΧΝΝ και κίνδυνος προόδου σε νεφρική ανεπάρκεια με βάση το ΡΣΔ (Levin and Stevens, 2023).

3.4. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ ΧΝΝ

I. Διακοπή καπνίσματος συνιστάται σε όλους τους ασθενείς με ΧΝΝ (Doll et al., 2004; Jennings et al., 2014).

II. Συνιστάται άσκηση τουλάχιστον 150 λεπτών την εβδομάδα (Caramori et al., 2022). Επίσης συνιστάται διατήρηση του σωματικού βάρους σε φυσιολογικά επίπεδα ($\Delta M \leq 25 \text{ kg/m}^2$), καθώς η παχυσαρκία έχει συσχετισθεί με ανάπτυξη ΧΝΝ (Whitlock et al., 2009; Herrington et al., 2017).

III. Συνιστάται ρύθμιση αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) σε ασθενείς με ΧΝΝ και υπέρταση. Ο στόχος για τη συστολική πίεση πρέπει να είναι τα 120mmHg, αν και αυτό δύσκολα επιτυγχάνεται. Έχει διαπιστωθεί ότι κάθε αύξηση της ΑΠ κατά 20mmHg και 10mmHg για τη συστολική και διαστολική αντιστοίχως, διπλασιάζει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων (Lewington et al., 2002). Στη μελέτη SPRINT διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατά 25% στην ομάδα ασθενών με ΣΑΠ 120mmHg έναντι της ομάδας με ΣΑΠ 140mmHg. Το όφελος αυτό διαπιστώθηκε σε ασθενείς με ΧΝΝ, αλλά και σε ασθενείς χωρίς ΧΝΝ (Wright et al., 2015).

IV. Χρήση των αναστολέων του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης (RASi).

Η χρήση των RASi ενδείκνυται σε όλους τους ασθενείς με ΧΝΝ και υπέρταση και αλβουμινουρία με σακχαρώδη διαβήτη, αλλά και χωρίς διαβήτη (Cheung et al., 2021; Caramori et al., 2022). Ως προς την υπερκαλιαιμία με τη χρήση των RASi συνιστάται προσωρινή διακοπή, διόρθωση της υπερκαλιαιμίας και επανέναρξη του φαρμάκου (Janse et al., 2022; Leon et al., 2022; Siew et al., 2021; Trevisan et al., 2021). Η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας συνιστάται πλέον να γίνεται ελέγχοντας τη μείωση του ΡΣΔ και όχι παρακολουθώντας την αύξηση της κρεατινίνης του πλάσματος. Μείωση του ΡΣΔ $\geq 30\%$ εντός 4 εβδομάδων από την έναρξη χορήγησης θεωρείται το όριο πέραν του οποίου απαιτείται προσωρινή διακοπή του φαρμάκου (Caramori et al., 2022). Σε πρόσφατη μελέτη (STOP-ACE) σε ασθενείς με ΧΝΝ και μέση τιμή ΡΣΔ $13 \text{ mL/min/1.73m}^2$ η διακοπή των RASi σε ασθενείς με ΧΝΝ Σταδίου 4 & 5 δεν συνοδεύθηκε από μείωση των νεφρικών ή καρδιαγγειακών συμβαμάτων (Bhandari et al., 2022). Επίσης σε δύο μελέτες παρατήρησης διαπιστώθηκε, ότι

η πρόγνωση ήταν χειρότερη σε ασθενείς με ΧΝΝ και $P\Delta < 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$ που διέκοψαν τους RASi έναντι αυτών που συνέχισαν τη φαρμακευτική αγωγή (Fu et al., 2021; Qiao et al., 2020). Ως εκ των ανωτέρω, συνιστάται η συνέχιση της χορήγησης RASi σε ασθενείς με ΧΝΝ ακόμη και επί $P\Delta < 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$. Σε ασθενείς ωστόσο με ελάττωση του $P\Delta < 15 \text{ mL/min/1,73m}^2$ συνιστάται διακοπή του φαρμάκου.

V. Χρήση αναστολέων συµμεταφορέα νατρίου γλυκόζης τύπου 2 (SGLT2i).

Η χρήση των SGLT2i συνιστάται σε ασθενείς με ΧΝΝ και σακχαρώδη διαβήτη και $P\Delta \geq 20 \text{ mL/min/1,73m}^2$. Επίσης συνιστάται σε ασθενείς με ΧΝΝ και καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο ή διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως εφόσον ο $P\Delta \geq 20 \text{ mL/min/1,73m}^2$ και $ACR \geq 200 \text{ mg/g}$ (McDonagh et al., 2023; Caramori et al., 2022; Herrington et al., 2023; Heerspink et al., 2020).

VI. Αγωνιστές του υποδοχέα του πεπτιδίου ομοίου προς τη γλυκαγόνη τύπου 1 [Glucagon-like peptide receptor agonists (GLP-1 RA)]. Συνιστάται η χορήγηση μακράς δράσης GLP-1 RA σε ασθενείς με ΧΝΝ και σακχαρώδη διαβήτη που δεν έχουν επιτύχει το γλυκαιμικό στόχο με μετφορμίνη και SGLT2i. Συνιστάται η επιλογή GLP-1 RA με αποδεδειγμένο καρδιαγγειακό όφελος - liraglutide, semaglutide και dulaglutide. (Caramori et al., 2022).

VII. Ανταγωνιστές του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών [Mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs)].

Οι στεροειδικοί MRAs (σπειρονολακτόνη και επλερενόνη) μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ΧΝΝ για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας, υπεραλδοστερονισμού και ανθεκτικής υπέρτασης, αλλά προκαλούν σημαντική υπερκαλιαιμία και αναστρέψιμη επιδείνωση του $P\Delta$, ιδιαιτέρως σε ασθενείς με επηρεασμένο $P\Delta$.

Συνιστάται η χορήγηση μη-στεροειδικών MRAs (φινερενόνη) με αποδεδειγμένη νεφρική και καρδιαγγειακή προστασία σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και $P\Delta \geq 25 \text{ mL/min/1,73m}^2$, φυσιολογικό κάλιο ορού, αλβουμινουρία ($>30 \text{ mg/g}$ [$>3 \text{ mg/mmol}$]), παρά τη μέγιστη ανεκτή δόση RASi. Η φινερενόνη έχει συσχετιστεί με μείωση στα νεφρικά και καρδιαγγειακά συµβάµατα σε δύο µελέτες (FIDELIO-DKD & FIGARO-DKD) σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και $P\Delta \geq 25 \text{ mL/min/1,73m}^2$ και αλβουμινουρία ($>30 \text{ mg/g}$ [$>3 \text{ mg/mmol}$]) (Bakris et al., 2020; Pitt et al., 2021). Σε συνδυασµένη ανάλυση των 2 ανωτέρω µελετών διαπιστώθηκε, ότι µόνιµη διακοπή του φαρµάκου λόγω υπερκαλιαιµίας συνέβη σε ποσοστό 1,7% στην οµάδα της φινερενόνης έναντι 0,6% στην οµάδα placebo (Agarwal et al., 2022b).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

4.1. ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΑΝΑΓΚΕΣ

Με την εξέλιξη της ΧΝΝ οι απαιτήσεις και η χρησιμοποίηση των θρεπτικών συστατικών αλλάζουν σημαντικά. Οι αλλαγές αυτές συνοδεύονται από διάφορες διατροφικές και μεταβολικές διαταραχές οι οποίες αποτελούν κεντρικό στοιχείο εξέλιξης της νόσου. Στα πρώιμα στάδια της νόσου συνιστάται διατήρηση του βάρους και της γλυκόζης σε φυσιολογικά επίπεδα, μείωση της πρόσληψης του άλατος, μείωση πρόσληψης κορεσμένων λιπών και άσκηση. Με την πρόοδο της νόσου και τη μείωση του ΡΣΔ συνιστάται αύξηση πρόσληψης φρούτων, λαχανικών και ινών, μείωση πρόσληψης ζωικών πρωτεϊνών και επί νεφρικής ανεπάρκειας (στάδιο 5) συνιστάται μείωση πρόσληψης υγρών, χορήγηση συμπληρωμάτων διατροφής αναλόγως των αναγκών και χορήγηση δεσμευτικών ουσιών του φωσφόρου (MacLaughlin, Friedman and Ikizler, 2022) (Εικόνα 7).



Εικόνα 7. Διατροφικές διαταραχές και παρεμβάσεις με βάση το στάδιο εξέλιξης της ΧΝΝ. (MacLaughlin HL, Friedman AN, Ikizler TA. Nutrition in Kidney Disease: Core Curriculum 2022. Am J Kidney Dis 2022; 79(3):437-449. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.05.024.)

Παρότι μεταβολικοί και αιμοδυναμικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της νόσου, οι μεταβολές των διατροφικών παραμέτρων έχουν σημαντική επίδραση στη νεφροπροστασία ασθενών με ΧΝΝ (Molina et al., 2021; Kalantar-Zadeh and Fouque, 2017; Carrero et al., 2013; Bellizzi et al., 2016).

Οι διαιτητικές ανάγκες μη αιμοκαθαιρομένων ασθενών με ΧΝΝ σταδίου 3-5 έχουν αναπτυχθεί στις κατευθυντήριες γραμμές του KDOQI το έτος 2020 (Ikizler et al., 2020). Με βάση τις ανωτέρω συστάσεις για τις ενεργειακές ανάγκες συνιστώνται 25–35 kcal/kg ιδανικού ΣΒ/ημερησίως, ενώ για την πρόσληψη πρωτεϊνών 0.55–0.8 g/kg/ημερησίως ή 0.28–0.43 g/kg/ημερησίως με προσθήκη συμπληρωμάτων κετο/αμινοξέων, 0.8-0.9 g/kg/ημερησίως σε σακχαρώδη διαβήτη και 1.0 g/kg/ημερησίως σε ασθενείς με βαρεία νόσο (π.χ. λοίμωξη). Για το νάτριο συνιστάται ποσότητα <2,3g/ημερησίως, ενώ για το κάλιο και το φωσφόρο συνιστάται πρόσληψη που να διατηρεί τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε φυσιολογικά επίπεδα. Για το ασβέστιο συνιστάται πρόσληψη 800-1000 mg/ημερησίως, ενώ για τις φυτικές ίνες της τροφής συνιστάται πρόσληψη τουλάχιστον 25-38 g/ημερησίως. Υπάρχουν επίσης συστάσεις για την απαιτούμενη ημερήσια πρόσληψη βιταμινών Α, Β₉ (φυλλικό), Β₁₂, C, E, D, Κ και των ιχνοστοιχείων σεληνίου και ψευδαργύρου. **(Πίνακας).**

**Πίνακας. ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΑΝΑΓΚΕΣ ΣΕ ΜΗ ΑΙΜΟΚΑΘΑΙΡΟΜΕΝΟΥΣ
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΝΝ ΣΤΑΔΙΟΥ 3-5 ΚΑΙ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΘΕΝΤΕΣ**

	ND-CKD stage 3–5	Transplantation
Energy (kcal/kg ideal weight/day) ^a	25–35	25–35 in maintenance KTR 25 (obesity) 35–40 for the first 4 weeks after transplantation
Protein (g/kg/day) ^{a,b}	0.55–0.60 or 0.28–0.43 plus keto/amino acid supplementation 0.80–0.90 (diabetes) 1.0 (illness)	0.8 0.6–0.8 (CKD stages 3–5 T) ≥ 1.4 (for the first 4 weeks after transplantation or if high doses of prednisone is required)
Sodium (g/day)	<2.3	<2.3
Potassium ^c	Adjust dietary potassium intake to maintain serum potassium within the normal range	Adjust dietary potassium intake to maintain serum potassium within the normal range
Calcium (mg/day)	800–1,000 ^d	Insufficient data to define optimal dietary calcium intake in KTR (research priority)
Phosphorus ^e	Adjust dietary phosphorus intake to maintain serum phosphate levels in the normal range	Adjust dietary phosphorus intake to maintain serum phosphate levels in the normal range
Fiber (g/day)	25–38	25–38
Vitamin D (IU/day)	600–800	600–800
Vitamin B12 (μg/day) ^f	2.4	2.4
Folic acid (μg/day) ^f	400	400
Vitamin C (mg/day) ^f	90 (M), 75 (W)	90 (M), 75 (W)
Vitamin E (mg/day) ^f	15	15
Vitamin K (μg/day) ^f	120 (M), 90 (W)	120 (M), 90 (W)
Selenium (μg/day) ^f	55	55
Zinc (mg/day) ^f	11 (M), 8 (W)	11 (M), 8 (W)

ND-CKD, non-dialysis chronic kidney disease; KTR, kidney transplant recipients; M, men; W, women.

Πίνακας. Προσαρμοσμένος από Molina P, Gavela E, Vizcaíno B, Huarte E and Carrero JJ. Optimizing Diet to Slow CKD Progression. Front Med (Lausanne) 2021; 8:654250. doi: 10.3389/fmed.2021.654250. [ND-CKD: Μη αιμοκαθαιρόμενη ΧΝΝ, KTR: Μεταμοσχευθέντες, Energy: Ενέργεια, Protein: Πρωτεΐνη, Sodium: Νάτριο, Potassium: Κάλιο, Calcium: Ασβέστιο, Phosphorus: Φωσφόρος, Fiber: Ίνες]

Ένεκα των πολλών περιορισμών μιας τέτοιας δίαιτας σε ασθενείς με ΧΝΝ, η συμμόρφωση των ασθενών είναι μικρή (Kalantar-Zadeh and Fouque, 2017). Αυστηροί περιορισμοί πρέπει να αποφεύγονται καθώς μπορεί να οδηγήσουν σε μειωμένη πρόσληψη θρεπτικών συστατικών (Ikizler et al., 2020). Σε ασθενείς με ΧΝΝ και $\text{P}\Sigma\Delta \geq 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ δεν απαιτείται σοβαρή τροποποίηση της δίαιτας και θα πρέπει να προτείνεται να ακολουθούν μια υγιεινή διατροφή όπως προτείνεται στο γενικό πληθυσμό, αναλόγως και των λοιπών νοσημάτων από τα οποία ενδεχομένως πάσχουν (Kelly et al., 2021). Με την εξέλιξη της ΧΝΝ σε βαρύτερα στάδια και την εφαρμογή εξωνεφρικής κάθαρσης απαιτείται προσαρμογή των διαιτητικών αναγκών και σχεδιασμός εξατομικευμένης δίαιτας (Kalantar-Zadeh and Fouque, 2017).

Μια δίαιτα που βασίζεται σε φυτικές πρωτεΐνες με αποφυγή των ζωικών πρωτεϊνών και των συσκευασμένων τροφών μπορεί να βοηθήσει στην ελάττωση του ρυθμού εξέλιξης της ΧΝΝ και την ανάγκη εξωνεφρικής κάθαρσης μέσω τροποποίησης των καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου (υπέρτασης, διαβήτη και παχυσαρκίας). Επίσης μια φυτική δίαιτα εμπεριέχει υψηλές ποσότητες φυτικών ινών, αντιφλεγμονωδών και φυτοχημικών ουσιών που μειώνουν την πρωτεϊνουρία και τη μεταβολική οξέωση (Adair and Bowden, 2020; Molina, 2021). Επιπροσθέτως περιέχει προβιοτικές ουσίες που βελτιώνουν τη σύσταση του μικροβιώματος με αποτέλεσμα τη μείωση της φλεγμονής και της εντερικής παραγωγής ουραιμικών τοξινών (Cosola et al., 2019). Τέλος, διαιτητικά πρότυπα που βασίζονται σε φυτικά προϊόντα, όπως η Μεσογειακή δίαιτα και η Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH), έχουν συσχετισθεί με ελάττωση του κινδύνου για νεφρική ανεπάρκεια, ελάττωση της θνητότητας και βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών (Kelly et al., 2017; Kelly et al., 2021).

4.1.1. Δίαιτα σχεδιασμένη από ειδικό διατροφολόγο

Η εξατομικευμένη προσέγγιση των διατροφικών αναγκών ασθενών με ΧΝΝ είναι απαραίτητη, καθώς οι ανάγκες αυτές αλλάζουν κατά τη διαδρομή της ΧΝΝ από τα ηπιότερα προς τα βαρύτερα στάδια. Οι μεταβολικές διαταραχές και οι συννοσηρότητες σε ασθενείς με ΧΝΝ καθιστούν επιτακτική την ανάγκη εξειδικευμένης διατροφικής προσέγγισης σε αυτούς τους ασθενείς. Η εφαρμογή μιας εξατομικευμένης δίαιτας σε ασθενείς με ΧΝΝ απαιτεί την εμπειρία και συνεργασία των θεραπόντων ιατρών και νοσηλευτών με ειδικούς στο αντικείμενο διατροφολόγους (Ikizler et al., 2020).

Τουλάχιστον 4 μελέτες έχουν εξετάσει την επίδραση της ειδικώς σχεδιασμένης δίαιτας επί της προόδου της ΧΝΝ σε ασθενείς χωρίς ανάγκη εξωνεφρικής κάθαρσης. Στις μελέτες αυτές, που

η διάρκεια παρακολούθησης κυμαινόταν από 4 εβδομάδες έως 4 μήνες, δεν διαπιστώθηκε κάποιο όφελος ως προς την εξέλιξη της ΧΝΝ (Campbell et al., 2008; Howden et al., 2013; Flesher et al., 2011; Paes-Barreto et al., 2013).

Η χρήση πρωτοκόλλων ειδικώς σχεδιασμένης διαίτας έχει τη δυνατότητα να διατηρεί σταθερή τη διατροφική και ενεργειακή κατάσταση του ασθενούς και να καθοδηγεί τους ασθενείς προς μια πιο υγιεινή διατροφή με εξατομικευμένο τρόπο. Οπότε το National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) αλλά και το KDIGO 2023 συνιστούν σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 1-5 (1C) την εφαρμογή εξατομικευμένης διαίτας σχεδιασμένης από ειδικό διατροφολόγο σε συνεργασία με έμπειρο ιατρονοσηλευτικό προσωπικό με στόχο τη διατήρηση σταθερής διατροφικής κατάστασης του ασθενούς και την ελαχιστοποίηση των κινδύνων από τις συννοσηρότητες (Ikizler et al., 2020; Levin and Stevens, 2023).

4.1.2. Ενεργειακές ανάγκες

Η διατήρηση επαρκούς ενεργειακής κάλυψης είναι πολύ σημαντική σε ΧΝΝ, καθώς οι ενεργειακές ανάγκες των ασθενών διαταράσσονται. Δεδομένα από 10 μελέτες σε ασθενείς με ΧΝΝ χωρίς αιμοκάθαρση και από 3 μελέτες σε αιμοκαθαιρόμενους υποδηλώνουν ότι πρόσληψη 30-35 kcal/kg/ημερησίως διατηρούν ουδέτερο ισοζύγιο αζώτου και σταθερή θρέψη (Bellizzi et al., 2007; Feiten et al., 2005; Garneata et al., 2016; Herselman et al., 1995; Kloppenburg et al., 2004; Kopple et al., 1997; Kuhlmann, Schmidt and Kohler, 1999; Li et al., 2011; Locatelli et al., 1991; Mircescu et al., 2007; Prakash et al., 2004; Sanchez et al., 2010; Williams et al., 1991).

Ωστόσο, πέραν των κλασικών παραμέτρων που παίζουν ρόλο (φύλο, ηλικία, σωματική δραστηριότητα), πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν την απαιτούμενη ενεργειακή κάλυψη, όπως η χρόνια φλεγμονή, ο δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός και η υπεργλυκαιμία. Με βάση τα ανωτέρω, το KDOQI συνιστά σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 1-5 και σε μεταμοσχευμένους, που έχουν σταθερή μεταβολική κατάσταση, ενεργειακή πρόσληψη 25-35 kcal/kg/ημερησίως. Στον προσδιορισμό των απαραίτητων θερμίδων έχουν σημασία η ηλικία, το φύλο, η σωματική δραστηριότητα, το σωματικό βάρος, συνοδές παθήσεις και το στάδιο της ΧΝΝ (Ikizler et al., 2020).

4.1.3. Πρόσληψη πρωτεϊνών

Σε ασθενείς με ΧΝΝ κατανάλωση μεγάλης ποσότητας πρωτεϊνών οδηγεί σε συσσώρευση αζωτούχων προϊόντων με συνέπεια την αύξηση της ουρίας και την εμφάνιση του ουραιμικού

συνδρόμου (Berg, Tymoczko and Stryer, 2002). Αυξημένη πρόσληψη αμινοξέων προκαλεί διαστολή του προσαγωγού αρτηριδίου με συνέπεια αύξηση της ενδοσπειραματικής πίεσης με αποτέλεσμα σπειραματική υπερδιήθηση και αύξηση της νεφρικής ροής του πλάσματος (Palsson and Waikar, 2018). Η σπειραματική υπερδιήθηση συμβάλλει σημαντικά στην εξέλιξη της ΧΝΝ (Gabbai, 1995; Brenner et al., 2001; Helal et al., 2012; Kalantar-Zadeh, Kramer and Fouque, 2020).

Αντιθέτως, χαμηλή πρόσληψη πρωτεϊνών οδηγεί σε αγγειοσύσπαση του προσαγωγού αρτηριδίου και ελάττωση του ΡΣΔ. Πέραν των αιμοδυναμικών μεταβολών η μείωση πρόσληψης των πρωτεϊνών μπορεί να μειώσει το ρυθμό επιδείνωσης της ΧΝΝ με μεταβολές της έκφρασης διαφόρων κυτταροκινών και μείωση παραγωγής κολλαγόνου ουσίας (Kalantar-Zadeh and Fouque, 2017).

4.1.3.1. Μεταβολές του ρυθμού μεταβολισμού επί μείωσης πρόσληψης πρωτεϊνών

Εκτός των περιπτώσεων που συνυπάρχει κάποια άλλη νόσος, οι απαιτήσεις σε πρωτεΐνες ασθενών με ΧΝΝ είναι παρόμοιες με αυτές των υγιών ατόμων (Kopple and Coburn, 1973). Σε φυσιολογικούς υγιείς ενήλικες η ελάχιστη πρόσληψη πρωτεϊνών για να αποφευχθεί το αρνητικό ισοζύγιο αζώτου είναι 0.6 g/kg/ημερησίως. Αυτές οι δίαιτες χαμηλής πρωτεΐνης ή πολύ χαμηλής πρωτεΐνης (0.3 g/kg/ημερησίως με προσθήκη αναλόγων κετοξέων/αμινοξέων) είναι επαρκείς για τη διατήρηση του ισοζυγίου του αζώτου και σταθερής θρέψης (Tom et al., 1995; Masud et al., 1994).

Όπως και στους υγιείς, έτσι και οι ασθενείς με ΧΝΝ μπορούν να βελτιώσουν τη χρησιμοποίηση των αμινοξέων και το ισοζύγιο του αζώτου με προσαρμοστικούς μηχανισμούς (Maroni et al., 1997). Πρέπει πάντως να τονισθεί, ότι αυτές οι δίαιτες απαιτούν επαρκή πρόσληψη θερμίδων ώστε να χρησιμοποιούν αποτελεσματικά τις προσλαμβανόμενες πρωτεΐνες (Kopple, Monteon and Shaib, 1986).

4.1.3.2. Οφέλη του περιορισμού πρόσληψης πρωτεϊνών

Τα οφέλη της δίαιτας χαμηλής πρωτεΐνης περιλαμβάνουν την ελάττωση του ρυθμού επιδείνωσης της ΧΝΝ και τη μείωση της εμφάνισης ουραιμίας και μεταβολικών διαταραχών (Kovesdy, Kopple and Kalantar-Zadeh, 2013; Chan, Kelly and Tapsell, 2017; Kopple, Monteon and Shaib, 1986; Wang et al., 2018).

Σχεδόν 20 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες έχουν διερευνήσει την επίδραση του περιορισμού πρόσληψης πρωτεϊνών στο ρυθμό επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, την πρωτεϊνουρία, τα επίπεδα του φωσφόρου, την οξέωση και την αρτηριακή πίεση. Όλες αυτές οι μελέτες έχουν συγκεντρωθεί σε αρκετές μετα-αναλύσεις και 2 μετα-αναλύσεις της Cochrane (Palmer et al., 2017; Rhee et al., 2018; Hahn, Hodson and Fouque, 2018; Chewcharat et al., 2020; Rughooruth, Zeng and Yao, 2015).

Συνολικά τα αποτελέσματα αυτών των μελετών υποδηλώνουν σημαντικό όφελος με τον περιορισμό πρόσληψης πρωτεϊνών σε ασθενείς με ΧΝΝ (Fouque and Aparicio, 2007; Robertson, Waugh and Robertson, 2007; Fouque et al., 1992; Pedrini et al., 1996; Kasiske et al., 1998; Fouque et al., 2000; Fouque and Laville, 2009).

Οι κατευθυντήριες γραμμές του KDOQI συνιστούν σε μη διαβητικούς ενήλικες με ΧΝΝ σταδίου 3-5, που είναι μεταβολικά σταθεροί, περιορισμό πρόσληψης πρωτεϊνών για την ελάττωση του ρυθμού επιδείνωσης της ΧΝΝ, τη μείωση της θνητότητας και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής. Σε διαβητικούς ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3-5 συνιστάται υψηλότερη πρόσληψη πρωτεϊνών 0,8-0,9 g/kg ημερησίως (Ikizler et al., 2020).

Ως προς την επίδραση περιορισμού πρόσληψης πρωτεϊνών στους θανάτους, 4 μελέτες έδειξαν όφελος στην ολική θνητότητα και επιπλέον μείωση των θανάτων σε τελικού σταδίου νεφρική νόσο (Rysz et al., 2017; Hansen et al., 2002; Rosman et al., 1985; Locatelli et al., 1991), ενώ 2 μελέτες ήταν αρνητικές (Cianciaruso et al., 2009; Sánchez et al., 2010).

Ως προς την επίδραση της δίαιτας πολύ χαμηλής πρωτεΐνης με προσθήκη αναλόγων κετοξέων/αμινοξέων, στη μετα-ανάλυση του KDOQI συμπεριελήφθησαν 13 μελέτες, από τις οποίες διαπιστώθηκε όφελος στη θνητότητα ασθενών με τελικού σταδίου νεφρική νόσο (Ikizler et al., 2020).

Σε μεταγενέστερη μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε 17 μελέτες με 1459 ασθενείς και συνεκρίθη η δίαιτα πολύ χαμηλής πρωτεΐνης με προσθήκη αναλόγων κετοξέων/αμινοξέων έναντι της δίαιτας χαμηλής πρωτεΐνης, διαπιστώθηκε μεγαλύτερο όφελος με τη δίαιτα πολύ χαμηλής πρωτεΐνης με προσθήκη αναλόγων κετοξέων/αμινοξέων ως προς τη διατήρηση του ΡΣΔ, την πρωτεϊνουρία, τα επίπεδα παραθορμόνης και φωσφόρου, τα επίπεδα χοληστερόλης και τη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση (Chewcharat et al., 2020).

Ως προς την επίδραση του περιορισμού πρόσληψης πρωτεϊνών σε μεταμοσχευμένους ασθενείς, τα στοιχεία είναι περιορισμένα και ασαφή. Ο λόγος αυτής της έλλειψης δεδομένων είναι το γεγονός, ότι προϋπόθεση για την εφαρμογή δίαιτας χαμηλής σε πρωτεΐνη είναι η μεταβολική σταθερότητα του ασθενούς, στοιχείο δύσκολο να επιτευχθεί σε ασθενείς υπό ανοσοκατασταλτική θεραπεία (Chadban et al., 2010).

Κύρια προβλήματα στην εφαρμογή δίαιτας χαμηλής ή πολύ χαμηλής πρόσληψης πρωτεΐνης αποτελούν η συμμόρφωση και η ασφάλεια των ασθενών. Ακόμη και όταν οι ασθενείς είναι ενήμεροι του οφέλους τέτοιων διαιτών, είναι δύσκολο να τις ακολουθήσουν πιστά (Kalantar-Zadeh et al., 2016; Bellizzi et al., 2016a; Apetrii et al. 2021; Milas et al., 1995).

Για την βελτίωση της συμμόρφωσης συνιστάται η συνεργασία των θεραπόντων ιατρών με εξειδικευμένο διαιτολόγο και η ανάπτυξη εξατομικευμένων διαιτών (Bellizzi et al., 2016a; Apetrii et al. 2021; Milas et al., 1995; Dolecek et al. 1995).

Ως προς την πιθανή έλλειψη ενεργειακής επάρκειας λόγω μειωμένης πρόσληψης πρωτεϊνών, έχει διαπιστωθεί ότι είναι εξαιρετικά σπάνια, υπό την προϋπόθεση ότι η θερμιδική κάλυψη διατηρείται μεταξύ 30-35 kcal/kg ημερησίως και αυξάνεται αναλόγως των αναγκών σε καταστάσεις stress (Bellizzi et al., 2016a; Bellizzi et al., 2016b).

4.1.3.3. Διαφορές ζωικών έναντι φυτικών πρωτεϊνών

Δεν υπάρχουν επαρκείς αποδείξεις με τυχαιοποιημένες μελέτες που να υποστηρίζουν δίαιτα με πρωτεΐνες φυτικής έναντι ζωικής προέλευσης τουλάχιστον ως προς τη μείωση του ΡΣΔ και της κατάστασης θρέψης του ασθενούς (Ikizler et al., 2020). Ωστόσο, αρκετές μελέτες παρατήρησης έχουν δείξει ότι οι φυτικές πρωτεΐνες υπερτερούν των ζωικών ως προς τη νεφροπροστασία. Σε αυτές τις μελέτες έχει διαπιστωθεί ότι η δίαιτα με πρωτεΐνες φυτικής υπερέχουν έναντι της ζωικής προέλευσης ως προς το ρυθμό επιδείνωσης της ΧΝΝ (Knight et al., 2003; Garneata et al., 2016; Scialla et al., 2012; Raphael et al., 2011; Lew et al., 2017), τη μείωση της πρωτεϊνουρίας (Toeller et al., 1997; Nettleton et al., 2008), τη μείωση των ουραιμικών τοξινών (Nettleton et al., 2008; Patel et al., 2012; Wu et al., 2011; Motojima et al., 2003; Niwa and Ise, 1994; Sun, Chang and Wu, 2012), τη μείωση του φωσφόρου και τη μείωση της παραγωγής οξέων (Garneata et al., 2016; Scialla et al., 2012; Moe et al., 2011; Scialla et al., 2011).

Επιπλέον δίαιτα με πρωτεΐνες φυτικής προέλευσης βελτιώνει ενδεχομένως την επιβίωση των ασθενών με ΧΝΝ (Chen et al., 2016). Οι δίαιτες ωστόσο με πρωτεΐνες φυτικής προέλευσης εμπεριέχουν υψηλές συγκεντρώσεις βιταμινών και αντιοξειδωτικών ουσιών, οι οποίες ενδεχομένως συμβάλλουν στα θετικά αποτελέσματα των μελετών και ως εκ τούτου δεν είναι δυνατόν η εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων (Kelly and Carrero, 2017; Carrero et al., 2020).

4.1.4. Διαιτητικά πρότυπα και εξέλιξη της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου (XNN)

Υιοθέτηση συγκεκριμένων προτύπων διαίτας, όπως η Μεσογειακή και η DASH (The Dietary Approach to Stop Hypertension), έχουν συσχετισθεί με μείωση του ρυθμού επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας και ωφέλιμες επιδράσεις στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα σε μη αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς και σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού (Huang et al., 2013; Osté et al., 2018).

Δίαιτες με βάση φυτικά προϊόντα μετριάζουν τη μεταβολική οξέωση σε XNN και ενδεχομένως ελαττώνουν το ρυθμό επιδείνωσης της νόσου. (Carrero et al., 2020). Αντιθέτως δυτικού τύπου δίαιτες (πλούσιες σε κορεσμένα λίπη, κόκκινο κρέας και γλυκά) έχουν συσχετισθεί με επιδείνωση της XNN και αύξηση της λευκωματουρίας (Lin et al., 2011).

4.1.5. Φυτικές ίνες και προβιοτικά

Υπάρχουν στοιχεία που υποστηρίζουν ότι η αυξημένη πρόσληψη φυτικών ινών μειώνει έως και 40% την παραγωγή ουραιμικών τοξινών (Carrero et al., 2020; Salmean et al., 2015; Guida et al., 2014).

Σε μετα-ανάλυση 8 μελετών με 261 ασθενείς με XNN σταδίου 3-5 η χορήγηση προβιοτικών μείωσε την παραγωγή ουραιμικών τοξινών και αύξησε την παραγωγή ιντερλευκίνης-6, αυξάνοντας κατ' αυτόν τον τρόπο την προστασία του εντερικού επιθηλιακού φραγμού στους ασθενείς αυτούς (Jia et al., 2018).

4.1.6. Μακράς αλύσου ω3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (Ikizler et al., 2020)

- Δεν συνιστάται η χορήγηση συμπληρωμάτων με ω3 λιπαρά οξέα σε ασθενείς με XNN σταδίου 5, αιμοκαθαιρόμενους ή μεταμοσχευθέντες για μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων ή της καρδιαγγειακής θνητότητας.
- Δεν συνιστάται η χορήγηση συμπληρωμάτων με ω3 λιπαρά οξέα σε ασθενείς με XNN σταδίου 5 και αιμοκαθαιρόμενους για βελτίωση της βατότητας των αρτηριοφλεβωδών μοσχευμάτων (fistula).
- Δεν συνιστάται η χορήγηση συμπληρωμάτων με ω3 λιπαρά οξέα σε μεταμοσχευθέντες ασθενείς για μείωση των επεισοδίων απόρριψης ή την αύξηση επιβίωσης του νεφρικού μοσχεύματος.
- Συνιστάται η χορήγηση συμπληρωμάτων με ω3 λιπαρά οξέα σε ασθενείς με XNN σταδίου 3-5 για μείωση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων.

- Συνιστάται η χορήγηση συμπληρωμάτων με $\omega 3$ λιπαρά οξέα σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 5 σε αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση για βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ (μείωση LDL χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων και αύξηση HDL χοληστερόλης).

4.1.7. Συμπληρώματα φυλλικού οξέος (βιταμίνης B9) (Ikizler et al., 2020)

- Δεν συνιστάται χορήγηση συμπληρωμάτων φυλλικού οξέος με ή χωρίς σύμπλεγμα βιταμινών B σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3-5 ή μεταμοσχευθέντες με υπερομοκυστεϊναιμία για μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων.
- Συνιστάται χορήγηση συμπληρωμάτων φυλλικού οξέος με B12 ή σύμπλεγμα βιταμινών B σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 1-5 ή μεταμοσχευθέντες, εφόσον διαπιστωθεί έλλειψη φυλλικού ή B12 με βάση τα κλινικά συμπτώματα και σημεία.

4.1.8. Συμπληρώματα βιταμίνης C (Ikizler et al., 2020)

- Συνιστάται χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης C σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 1-5 ή μεταμοσχευθέντες, που έχουν αυξημένο κίνδυνο έλλειψης ώστε να προσλαμβάνονται οι ημερήσιες ανάγκες βιταμίνης C (για τους άνδρες 90 mg/ημερησίως, για τις γυναίκες 75 mg/ημερησίως).

4.1.9. Συμπληρώματα βιταμινών A, E, K (Ikizler et al., 2020)

- Σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 5 σε αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση δεν συνιστάται χορήγηση συμπληρωμάτων διατροφής με βιταμίνες A ή K λόγω του κινδύνου τοξικότητας. Εφόσον υπάρχει πραγματική έλλειψη συνιστάται διόρθωση με μεγάλη προσοχή για την αποφυγή τοξικών επιπέδων.
- Σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 1-5 ή μεταμοσχευθέντες οι οποίοι λαμβάνουν ανταγωνιστές της βιταμίνης K (βαρφαρίνη ή ασενοκουμαρόλη) π.χ. για αντικατασταθείσα μεταλλική βαλβίδα, δεν συνιστάται χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης K.

4.1.10. Ιχνοστοιχεία Σελήνιο & Ψευδάργυρος (Ikizler et al., 2020)

- Σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 1-5 δεν συνιστάται χορήγηση συμπληρωμάτων σεληνίου ή ψευδαργύρου, καθώς δεν έχει διαπιστωθεί ότι έχουν κάποιο όφελος στη θρέψη ή στη μείωση της φλεγμονής στη ΧΝΝ.

4.1.11. Οξέωση και παραγωγή οξέος (Ikizler et al., 2020)

- Σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 1-4 συνιστάται η μείωση της παραγωγής οξέος μέσω υιοθέτησης δίαιτας φρούτων και λαχανικών, που έχει ως συνέπεια τη μείωση του ρυθμού επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας.
- Σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3-5 συνιστάται χορήγηση συμπληρωμάτων διττανθρακικών και κιτρικού οξέος/κιτρικού νατρίου για μείωση της παραγωγής οξέος με συνέπεια τη μείωση του ρυθμού επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας.
- Σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3-5 συνιστάται η συγκέντρωση των διττανθρακικών του ορού να διατηρείται σε 24-26 mmol/L.

4.1.12. Βιταμίνη D

- Χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D με εργοκαλσιφερόλη ή χολοκαλσιφερόλη είναι κριτικής σημασίας για την προφύλαξη της ανάπτυξης νεφρικής οστεοδυστροφίας σε ΧΝΝ. Δεν διαπιστώθηκε ωστόσο, ότι έχει κάποιο όφελος στην πρόγνωση της ΧΝΝ (Kandula et al., 2011; Jean, Souberbielle and Chazot, 2017).
- Σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 1-5 ή μεταμοσχευθέντες συνιστάται χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D με εργοκαλσιφερόλη ή χολοκαλσιφερόλη για τη διόρθωση των επιπέδων, παρότι δεν υπάρχει ομοφωνία για τα φυσιολογικά επίπεδα βιταμίνης D (Ikizler et al., 2020).
- Σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 1-5 με πρωτεϊνουρία επιπέδου νεφρωσικού συνδρόμου (>3,5g/24ωρο) συνιστάται χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D με εργοκαλσιφερόλη ή χολοκαλσιφερόλη (Ikizler et al., 2020).

4.1.13. Ασβεστό

Το ισοζύγιο του ασβεστίου στον οργανισμό ελέγχεται από την απορρόφηση του ασβεστίου στο έντερο, την επαναρρόφηση του στο νεφρό και την απελευθέρωσή του από τα οστά, όποτε αυτό απαιτείται σε περιπτώσεις μείωσης της συγκέντρωσης του ασβεστίου στον ορό. Οι εμπλεκόμενες ορμόνες είναι η βιταμίνη D, η παραθορμόνη και η καλσιτονίνη (Ikizler et al., 2020).

Στα πρώιμα στάδια ΧΝΝ 3-4 έχει διαπιστωθεί ότι καθημερινή πρόσληψη 800-1000 mg ασβεστίου ημερησίως είναι επαρκή για τη διατήρηση του ισοζυγίου, ακόμη και χωρίς την ταυτόχρονη πρόσληψη βιταμίνης D (Ketteler et al. 2017). Η ποσότητα αυτή (800-1000 mg) προσεγγίζει τη συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη σε υγιείς των 1000-1200 mg ασβεστίου ημερησίως και φαίνεται να είναι επαρκής στα πρώιμα στάδια ΧΝΝ, όπου δεν υπάρχει ακόμη

σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Ωστόσο, με την προοδευτική επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και την μειωμένη υδροξυλίωση της ενεργού βιταμίνης D, η απορρόφηση του ασβεστίου από το έντερο μειώνεται σημαντικά και το ισοζύγιο του ασβεστίου διαταράσσεται, οπότε η συγχορήγηση βιταμίνης D είναι κριτικής σημασίας. Επί ελαττωμένης απορρόφησης του ασβεστίου από το έντερο και της προκύπτουσας υπασβεστιαϊμίας, διεγείρονται οι υποδοχείς ανίχνευσης του ασβεστίου στα κύτταρα των παραθυρεοειδών με συνέπεια την αύξηση της παραγωγής παραθορμόνης και τελικό αποτέλεσμα της ανάπτυξη δευτεροπαθούς και τριτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού. Στις περιπτώσεις αυτές μπορούν να χρησιμοποιηθούν τα ασβεστιομιμητικά φάρμακα για τη μείωση παραγωγής παραθορμόνης από τους παραθυρεοειδείς αδένες (Ketteler et al. 2017; Jean, Souberbielle and Chazot, 2017). Η διατήρηση του ισοζυγίου του ασβεστίου σε ασθενείς υπό εξωνεφρική κάθαρση είναι πιο πολύπλοκη, καθώς επηρεάζεται από τα χρησιμοποιούμενα υγρά και φίλτρα. Στις περιπτώσεις αυτές το σύνηθες είναι η ανάπτυξη υπερασβεστιαϊμίας, η οποία σε διάφορες μελέτες έχει συσχετισθεί με αυξημένη επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων και θνητότητας (Gallieni et al., 2012; Coen et al., 2010; Floege et al., 2011; Fukagawa et al., 2014; Markaki et al., 2012).

Σε περιπτώσεις υπερασβεστιαϊμίας σε ασθενείς με ΧΝΝ συνιστώνται τα κάτωθι (Ketteler et al. 2017):

- Σε ασθενείς που λαμβάνουν δεσμευτικά του φωσφόρου με ασβέστιο, θα πρέπει να γίνεται αλλαγή του δεσμευτικού με άλλο σκεύασμα που θα περιέχει άλλο μέταλλο.
- Σε ασθενείς που λαμβάνουν σκευάσματα βιταμίνης D, συνιστάται να μειώνεται η δόσης της βιταμίνης D.
- Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση, συνιστάται μείωση της συγκέντρωσης ασβεστίου του διαλύματος κάθαρσης σε επίπεδα 1,5-2,0 mEq/L, αν και η τακτική αυτή έχει συσχετισθεί με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης αρρυθμιών και καρδιακής ανεπάρκειας (Brunelli et al., 2015; Pun, Horton and Middleton, 2013).

Συνοπτικά οι συστάσεις για τη διατήρηση του ισοζυγίου του ασβεστίου σε ασθενείς με ΧΝΝ είναι οι κάτωθι (Ikizler et al., 2020):

- Σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3-4 οι οποίοι δεν λαμβάνουν συμπληρώματα βιταμίνης D, συνιστάται χορήγηση ασβεστίου 800-1000 mg ημερησίως, συμπεριλαμβανομένων της ποσότητας ασβεστίου στην τροφή, στα συμπληρώματα διατροφής και στα δεσμευτικά του φωσφόρου.

- Σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 5 υπό εξωνεφρική κάθαρση συνιστάται προσαρμογή της δοσολογίας των συμπληρωμάτων ασβεστίου, της βιταμίνης D, των δεσμευτικών του φωσφόρου και των ασβεστιομιμητικών φαρμάκων με στόχο την αποφυγή υπερασβεστιαμίας και υπερφόρτωσης ασβεστίου.

4.1.14. Φωσφόρος

Ο φωσφόρος παίζει σημαντικό ρόλο στο σχηματισμό των οστών, την οξεοβασική ισορροπία και το ισοζύγιο ενέργειας του οργανισμού (Filipon et al., 2015). Η δυνατότητα του οργανισμού να διατηρεί σταθερό το ισοζύγιο το φωσφόρου εξαρτάται από την απεκκριτική ικανότητα του νεφρού. Σε πρώιμα στάδια ΧΝΝ αναπτύσσονται προσαρμοστικοί μηχανισμοί που αποτρέπουν την κατακράτηση φωσφόρου και την εμφάνιση υπερφωσφαταιμίας, στοιχεία που εμφανίζονται όταν ο $\text{PΣΔ} < 45 \text{ mL/min/1,73m}^2$ (Moranne et al., 2009). Στις περιπτώσεις ανουρίας, ο κίνδυνος εμφάνισης υπερφωσφαταιμίας αυξάνεται δραματικά σε ποσοστό που ανέρχεται στο 50% (Block et al., 1998; Blayney and Tentori, et al., 2009).

Η υπερφωσφαταιμία μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικές επιπλοκές, όπως νεφρική οστεοδυστροφία, επασβέστωση των μαλακών ιστών και του καρδιαγγειακού συστήματος, δευτεροπαθή υπερθυρεοειδισμό και αυξημένη θνητότητα σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική νόσο (Malluche and Monier-Faugère, 2000).

Οι 3 πηγές φωσφόρου στη δίαιτα είναι ο οργανικός φωσφόρος από τα φυτά με βιοδιαθεσιμότητα 20-40%, οργανικός φωσφόρος από τις ζωικές πρωτεΐνες με βιοδιαθεσιμότητα 40-60% και ο ανόργανος φωσφόρος που περιέχεται σαν φωσφορικό πρόσθετο στοιχείο σε διάφορες συσκευασμένες τροφές με βιοδιαθεσιμότητα σχεδόν 100% (Kalantar-Zadeh, 2013). Η ποσότητα ανόργανου φωσφόρου που μπορεί να προσλαμβάνεται από τα προσθετικά του φωσφόρου ανέρχεται σε 1000 mg ημερησίως (Bell et al., 1977). Μεγάλη συγκέντρωση φωσφόρου ανευρίσκεται και στα γαλακτοκομικά προϊόντα, με συγκεντρώσεις 100 mg/100 mL γάλακτος και >500 mg/100 mg τυριού (Melse-Boonstra, 2020).

Η πρόσληψη φωσφόρου που συνιστάτο παραδοσιακά σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3-5 και σε αιμοκάθαρση ήταν 800-1000 mg ημερησίως (Isakova et al., 2017; Ketteler et al., 2017). Ωστόσο, δεν υπάρχουν επαρκώς τεκμηριωμένα δεδομένα για μια τέτοια σύσταση, και μάλιστα όταν η ημερήσια πρόσληψη φωσφόρου που συνιστάται στον υγιή γενικό πληθυσμό ανέρχεται σε 700 mg. [Institute of Medicine (IOM) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. Washington, DC: National Academies Press; 1997.].

Η υποφωσφαταιμία αποτελεί μια συνήθη επιπλοκή σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, ιδιαιτέρως κατά τους πρώτους μήνες μετά τη μεταμόσχευση και αυξάνει την πιθανότητα οστεομαλακίας και οστεοδυστροφίας. Η υποφωσφαταιμία έχει αποδοθεί σε αυξημένη συγκέντρωση φωσφατουρικών ορμονών, στα χορηγούμενα γλυκοκορτικοειδή, μη υποχώρηση των υψηλών επιπέδων παραθορμόνης προ της μεταμόσχευσης, μειωμένη ανάκτηση παραγωγής ενεργού βιταμίνης D, και διαταραχή του παράγοντα ανάπτυξης ινοβλαστών 23 [Fibroblast growth factor 23 (FGF23)], ο οποίος συμμετέχει στη ρύθμιση του μεταβολισμού του φωσφόρου και η αυξημένη έκφρασή του οδηγεί σε υποφωσφαταιμία (Sakhaee, 2010; Tomida et al., 2012; Trombetti et al., 2011). Σε αυτούς τους ασθενείς συνιστάται η χορήγηση άλατος φωσφορικού νατρίου αντί για χλωριούχο νάτριο (Ambuhl et al., 1999).

Οι συστάσεις για τη διατήρηση του ισοζυγίου του φωσφόρου σε ασθενείς με ΧΝΝ είναι οι κάτωθι (Ikizler et al., 2020):

- Σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3-5 και σε αιμοκάθαρση συνιστάται η προσαρμοσμένη πρόσληψη φωσφόρου, ώστε να διατηρούνται τα επίπεδα φωσφόρου στον ορό εντός φυσιολογικών επιπέδων.
- Σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 1-5, σε αιμοκάθαρση και μετά από μεταμόσχευση νεφρού συνιστάται η θεραπευτική προσέγγιση των διαταραχών του φωσφόρου να λαμβάνει υπόψη την πηγή απ' όπου προέρχεται (οργανικός φυτικός και ζωικός φωσφόρος, ανόργανος φωσφόρος από φωσφορικά πρόσθετα).
- Σε ασθενείς με υποφωσφαταιμία μετά από μεταμόσχευση συνιστάται υψηλή πρόσληψη φωσφόρου με τη δίαιτα ή με συμπληρώματα, ώστε να αποκατασταθεί το έλλειμμα φωσφόρου.

4.1.15. Νάτριο

Το νάτριο αποτελεί το κύριο εξωκυττάριο κατιόν για τη ρύθμιση του όγκου και της ωσμωτικότητας του εξωκυτταρίου χώρου [μεσοκυττάριος χώρος και ενδαγγειακός όγκος] (Geerling and Loewy, 2008). Ο φυσιολογικός ενδαγγειακός όγκος διατηρείται με το σύστημα ρενίνης αγγιοτενσίνης αλδοστερόνης (RAAS) , μέσω του οποίου ο νεφρός ρυθμίζει την ποσότητα νατρίου και ύδατος που απεκκρίνεται, και τοιουτοτρόπως καθορίζει την αρτηριακή πίεση. Αυξημένη πρόσληψη νατρίου οδηγεί σε αυξημένη αποβολή του από το νεφρό και διατήρηση της συγκέντρωσης του νατρίου σε αυστηρά φυσιολογικά επίπεδα. Υπερβολική πρόσληψη ή μειωμένη δυνατότητα αποβολής νατρίου, καταστάσεις που χαρακτηριστικά συμβαίνουν σε ΧΝΝ, μπορεί να επηρεάσουν την αποτελεσματικότητα του RAAS (Schweda,

2015). Χρόνια υψηλή πρόσληψη νατρίου επηρεάζει την αρτηριακή κυκλοφορία προκαλώντας περιφερική αγγειοσύσπαση, τους νεφρούς, την καρδιά και το συμπαθητικό νευρικό σύστημα (Kotchen, Cowley and Frohlich, 2013). Υπερβολική πρόσληψη νατρίου φαίνεται ότι ασκεί τοξικές επιδράσεις στα αγγεία μέσω του οξειδωτικού stress, της φλεγμονής και της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου (Dinh et al., 2014).

Η μέση πρόσληψη νατρίου παγκοσμίως υπολογίζεται σε 4,31 g ημερησίως (10,78 g άλατος ημερησίως), ποσότητα που απέχει πολύ από τις ημερήσιες ανάγκες και είναι διπλάσια από τη συνιστώμενη από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας των <2 g ημερησίως που αντιστοιχεί σε 5 g άλατος ημερησίως (World Health Organization, 2012). Σε μεγάλη μελέτη στο γενικό πληθυσμό διαπιστώθηκε ότι η χρήση υποκαταστάτων άλατος (75% NaCl - 25% KCl) ελάττωσε την αρτηριακή πίεση και τα καρδιαγγειακά συμβάματα (Neal et al., 2021).

Ιδιαίτερη σημασία έχει η επίδραση του περιορισμού της πρόσληψης νατρίου στην αρτηριακή υπέρταση. Σε μελέτες σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση, η μείωση πρόσληψης νατρίου κατά 100 mmol ημερησίως οδηγεί σε ελάττωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ) κατά 5,8 mmHg και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης (ΔΑΠ) κατά 2,82 mmHg (He, Li and Macgregor, 2013). Επιπροσθέτως, από μακροχρόνιες μελέτες μεγαλύτερες των 6 μηνών διαπιστώθηκε μείωση της νοσηρότητας και θνητότητας από καρδιαγγειακά συμβάματα, μολονότι οι συγκεκριμένες μελέτες δεν διέθεταν επαρκή ισχύ για τη διερεύνηση τέτοιων καταληκτικών σημείων (Adler et al., 2014).

4.1.15.1. Επίδραση μείωσης πρόσληψης νατρίου σε Χρόνια Νεφρική Νόσο

Γενικά τα στοιχεία που αφορούν σε μείωση της πρόσληψης νατρίου σε ΧΝΝ προέρχονται από λίγες τυχαιοποιημένες μελέτες μικρής διάρκειας και τη συμμετοχή μικρού αριθμού ασθενών. Οπότε τα στοιχεία βασίζονται κυρίως σε μελέτες παρατήρησης και εστιάζουν σε κλινικούς δείκτες όπως η αρτηριακή πίεση, δείκτες φλεγμονής, σωματικό βάρος, όγκος και πρωτεϊνουρία. Υπάρχουν επίσης περιορισμένα στοιχεία ως προς τη διερεύνηση "σκληρών" καταληκτικών σημείων, όπως της θνητότητας, της εξέλιξης της ΧΝΝ και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Παρότι θεωρείται, ότι η μείωση της πρόσληψης νατρίου ελαττώνει την πρόοδο της νόσου και τα καρδιαγγειακά συμβάματα, μακροχρόνιες μελέτες δεν έχουν διενεργηθεί, ώστε να επιβεβαιώσουν την ανωτέρω άποψη (McMahon et al., 2021).

4.1.15.2. Επίδραση μείωσης πρόσληψης νατρίου στην αρτηριακή πίεση σε XNN

Σε μεταανάλυση της Cochrane το 2015 διαπιστώθηκε, ότι μέση μείωση κατά 105,9 mmol ημερησίως οδήγησε σε ελάττωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ) κατά 8,76 mmHg και από 1-8 mmHg στη ΔΑΠ (McMahon et al., 2015). Σε νεότερη μεταανάλυση της Cochrane το 2021 τα ευρήματα επιβεβαιώθηκαν (McMahon et al., 2021). Σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες με διάρκεια παρακολούθησης έως και 36 μήνες διαπιστώθηκε, ότι μείωση της πρόσληψης νατρίου ελάττωσε την αρτηριακή πίεση και το επίπεδο αλβουμινουρίας σε ασθενείς με XNN [National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine 2019. Dietary Reference Intakes for Sodium and Potassium. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/25353>], (Neal et al., 2021; McMahon et al., 2021; Sacks et al., 2001). Το μεγαλύτερο όφελος στην μείωση της αρτηριακής πίεσης από την ελάττωση πρόσληψης νατρίου φαίνεται να προκύπτει στους μη αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς. Ωστόσο, το όφελος παραμένει σημαντικό και σε ασθενείς υπό εξωνεφρική κάθαρση (Fine, Fontaine and Ma, 1997; Telini et al., 2014; Magden et al., 2013; Koomans et al., 1985), αλλά και σε μεταμοσχευθέντες ασθενείς (Keven et al., 2006).

4.1.15.3. Επίδραση μείωσης πρόσληψης νατρίου στους δείκτες φλεγμονής σε XNN

Τα αποτελέσματα 2 μελετών που μετρήθηκαν τα επίπεδα CRP, IL-6 και TNF-α σε ασθενείς με XNN ήταν αλληλοσυγκρουόμενα, καθώς η μία μελέτη έδειξε μείωση των ανωτέρω δεικτών φλεγμονής (Telini et al., 2014), ενώ άλλη μελέτη δεν έδειξε καμμία διαφορά (McMahon et al., 2013).

4.1.15.4. Επίδραση μείωσης πρόσληψης νατρίου στο σωματικό βάρος και στον εξωκυττάριο όγκο σε XNN

Σε 2 τυχαιοποιημένες μελέτες σε μη καθαιρόμενους ασθενείς με XNN, η μείωση πρόσληψης άλατος είχε ως συνέπεια την ελάττωση του εξωκυτταρίου όγκου και του σωματικού βάρους (McMahon et al., 2013; Saran et al., 2017). Ωστόσο, σε ασθενείς υπό εξωνεφρική κάθαρση 2 μελέτες δεν κατέδειξαν σημαντική διαφορά ως προς τη μείωση του σωματικού βάρους είτε σε ασθενείς υπό περιτοναϊκή κάθαρση (Liang, Wang and Li, 2013), είτε σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση και περιτοναϊκή κάθαρση (Sevick et al., 2016).

4.1.15.5. Επίδραση μείωσης πρόσληψης νατρίου στην πρωτεϊνουρία σε XNN

Η μείωση πρόσληψης νατρίου ελαττώνει την πρωτεϊνουρία σε ασθενείς με XNN, όπως αυτό διαπιστώθηκε σε τυχαιοποιημένες μελέτες (McMahon et al., 2013; Slagman et al., 2011; Vogt et al., 2008; Meuleman et al., 2017).

Επιπλέον στις post hoc αναλύσεις των μελετών REIN I και II σε ασθενείς με πρωτεϊνουρία και εγκατεστημένη XNN, διαπιστώθηκε ότι ασθενείς με υψηλή κατανάλωση άλατος είχαν αυξημένο κίνδυνο μετάπτωσης σε τελικού σταδίου νεφρική βλάβη έναντι αυτών που προσλάμβαναν <100 mmol άλατος ημερησίως (Vegter et al., 2012).

4.1.15.6. Επίδραση μείωσης πρόσληψης νατρίου στη θνητότητα, την εξέλιξη της XNN και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε XNN

Όπως προαναφέρθηκε, δεν έχουν διενεργηθεί μακροχρόνιες μελέτες, ώστε να επιβεβαιώσουν το όφελος της μείωσης πρόσληψης νατρίου στη θνητότητα, την εξέλιξη της XNN και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε XNN (McMahon et al., 2021). Σε post hoc ανάλυση προοπτικής μελέτης με 1770 καθαιρόμενους ασθενείς βρέθηκε ότι αυξημένη διαιτητική πρόσληψη νατρίου συσχετίστηκε με αυξημένη θνητότητα (Mc Causland, Waikar and Brunelli, 2012). Επίσης σε μία μεγάλη υψηλής ποιότητας προοπτική μελέτη (Chronic Renal Insufficiency Cohort [CRIC] Study) σε μη αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με XNN σταδίου 2-4, διαπιστώθηκε, ότι αυξημένη 24ωρη απέκκριση νατρίου στα ούρα συσχετίστηκε με αύξηση της ολικής θνητότητας και επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας [πρόοδο προς τελικού σταδίου νεφρική νόσο ή υποδιπλασιασμό του ΡΣΔ] (He et al., 2016). Επιπλέον, σε άλλη μελέτη η αυξημένη απέκκριση νατρίου στα ούρα συσχετίστηκε αρνητικά με το σύνθετο καταληκτικό σημείο, που περιελάμβανε καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (Mills et al., 2016).

Συνοπτικά οι συστάσεις ως προς την πρόσληψη νατρίου σε ασθενείς με XNN είναι οι κάτωθι (Ikizler et al., 2020):

- Συνιστάται περιορισμός πρόσληψης του νατρίου <100 mmol ημερησίως (<2,3 g ημερησίως) σε ασθενείς με XNN σταδίου 3-5, σε ασθενείς υπό εξωνεφρική κάθαρση και σε μεταμοσχευθέντες, ώστε να μειωθεί η αρτηριακή πίεση και ο εξωκυττάριος όγκος.

- ❖ Ωστόσο, στις κατευθυντήριες γραμμές του KDIGO του 2023, συνιστάται μείωση πρόσληψης του νατρίου <90 mmol ημερησίως (<2,0 g ημερησίως) που αντιστοιχεί σε 5 g άλατος NaCl ημερησίως (Levin and Stevens, 2023).
- ❖ Σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3-5 προτείνεται περιορισμός πρόσληψης του νατρίου <100 mmol ημερησίως (<2,3 g ημερησίως) για μείωση της πρωτεϊνουρίας σε συνδυασμό με την κατάλληλη θεραπευτική αγωγή.

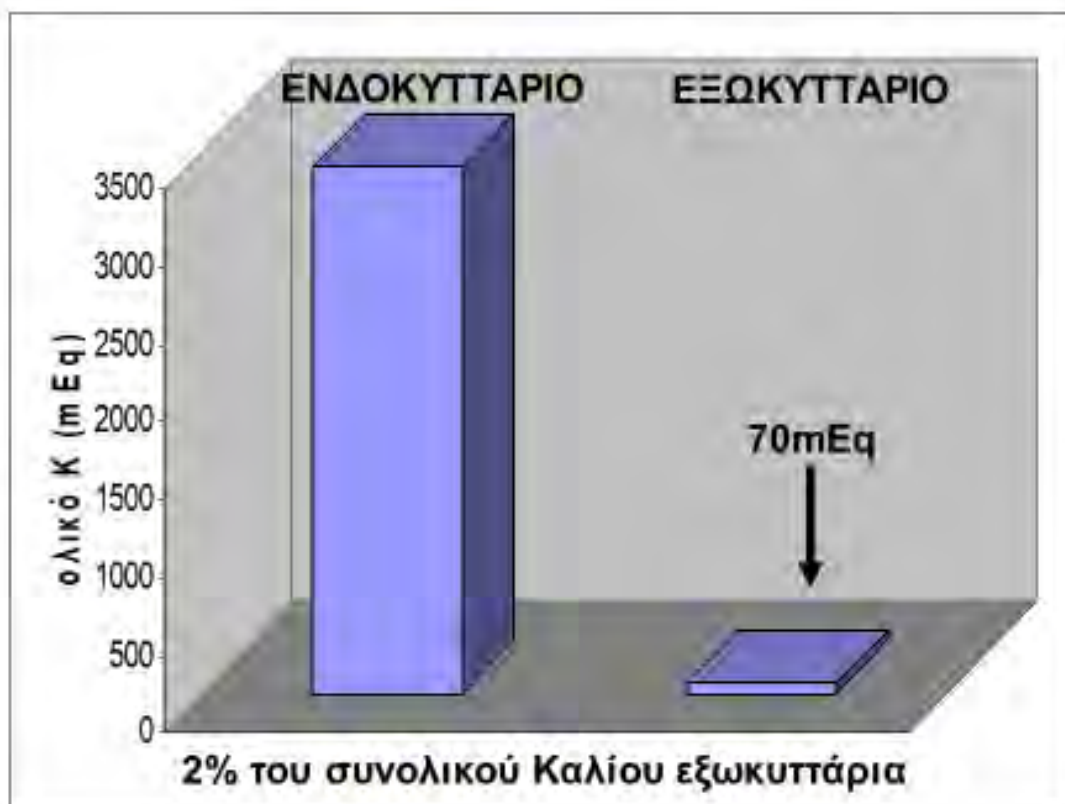
Απαιτείται η διενέργεια προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών που να διερευνούν την επίδραση της μείωσης πρόσληψης νατρίου, αλλά και την επίδραση μειωμένης πρόσληψης νατρίου σε συνδυασμό με αυξημένη πρόσληψη καλίου στην πρόοδο της νεφρικής δυσλειτουργίας και στα καρδιαγγειακά συμβάματα, καθώς τα τελευταία αποτελούν και την κύρια αιτία θανάτου ασθενών με ΧΝΝ.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5.

ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΚΑΙ ΚΑΛΙΟ

5.1. Λειτουργίες και ομοιόσταση του καλίου

Το κάλιο είναι το κύριο κατιόν του ενδοκυττάριου χώρου και 90-95% του καλίου ευρίσκεται στους μυς και τα οστά (Lanham-New, Lambert and Frassetto, 2012), (Εικόνα 8).

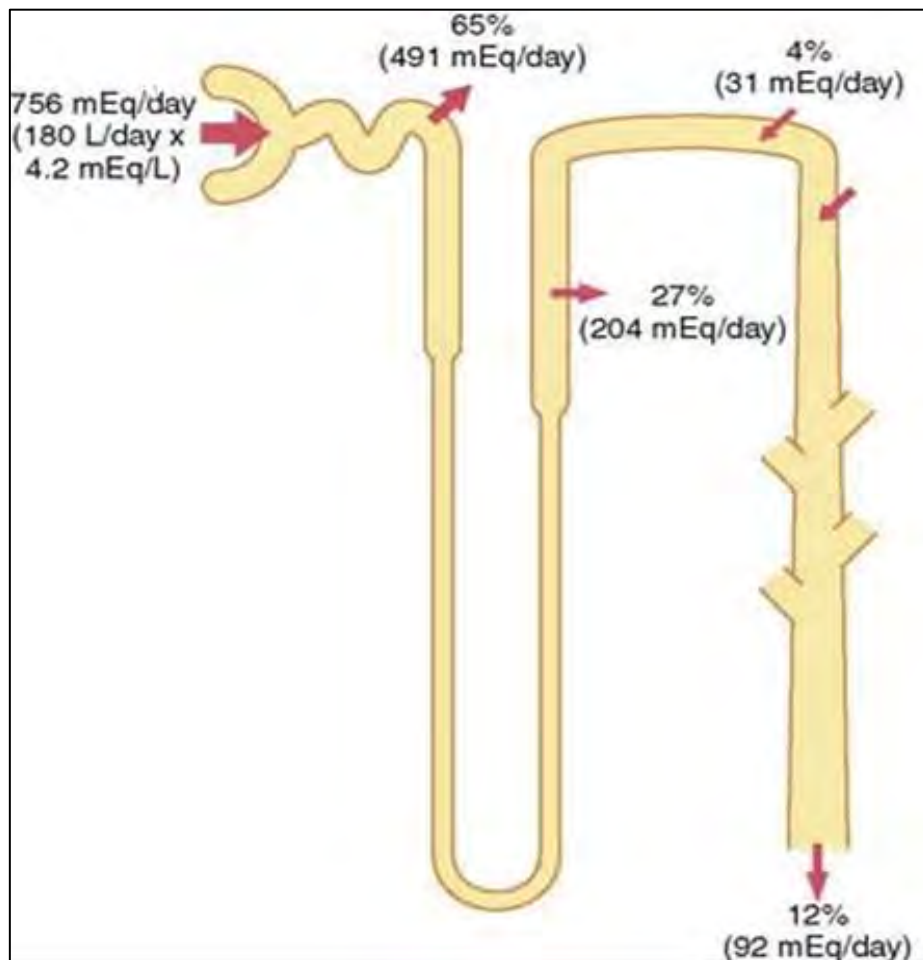


Εικόνα 8. Κατανομή του Καλίου στον ενδοκυττάριο και εξωκυττάριο χώρο.

Η συγκέντρωση του καλίου στο ενδοκυττάριο υγρό είναι περίπου 150 mmol/L, ενώ στον ορό κυμαίνεται από 3,5-5,0 mmol/L (Lanham-New, Lambert and Frassetto, 2012; Zacchia et al., 2016). Η μετακίνηση νατρίου και καλίου διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης με τη μεσολάβηση της νάτριο- κάλιο- ATPase (Na^+/K^+ -ATPase) είναι θεμελιώδους σημασίας για τη λειτουργία των κυττάρων και τη δημιουργία του δυναμικού της μεμβράνης, ιδιαίτερα στα μυικά και νευρικά κύτταρα. Η Na^+/K^+ -ATPase ανευρίσκεται σε όλα τα κύτταρα του οργανισμού (Palmer and Clegg, 2016b). Τα νευρικά και μυικά κύτταρα βασίζονται στην

παρουσία του δυναμικού της μεμβράνης για την ηλεκτρική δραστηριότητα, μέσω της οποίας γίνεται η μετάδοση των νευρικών ερεθισμάτων και η σύσπαση των μυικών κυττάρων (Palmer and Clegg, 2016b).

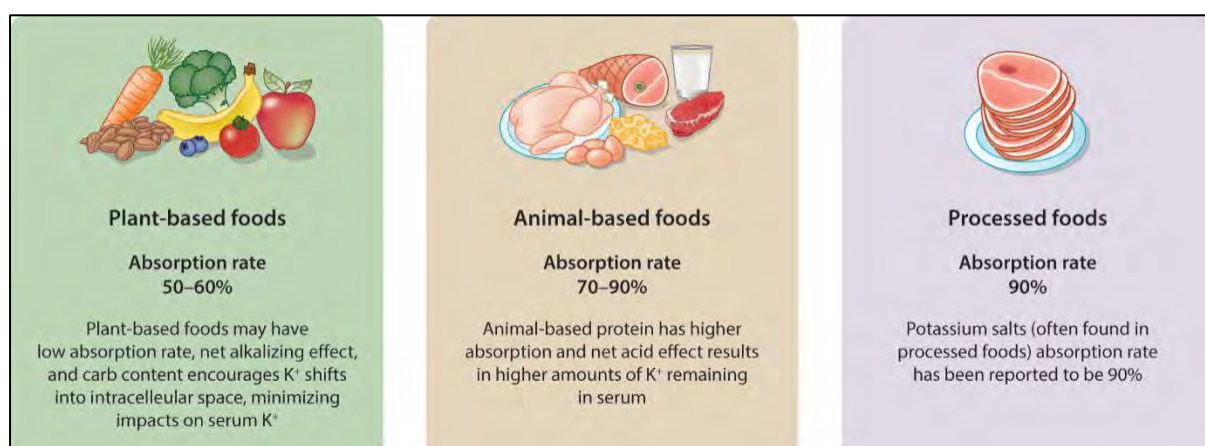
Ο νεφρός διατηρεί την ολική ποσότητα του οργανισμού σε επίπεδα 3000-4000 mmol (Palmer and Clegg, 2019). Το κάλιο που προσλαμβάνεται με την τροφή απεκκρίνεται από το νεφρό σε ποσοστό 80-100% ημερησίως (Birukov et al., 2016), ενώ μικρότερες ποσότητες μπορούν να απεκκριθούν και μέσω του γαστρεντερικού συστήματος (Palmer and Clegg, 2016b). Η μεγαλύτερη επαναρρόφηση (65-70%) του καλίου συμβαίνει στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο με παθητική επαναρρόφηση, ενώ άλλο ένα 25% επαναρροφάται με παθητική και ενεργητική επαναρρόφηση στην αγκύλη του Henle, **(Εικόνα 9)**. Το υπόλοιπο κάλιο απεκκρίνεται και επαναρροφάται στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο και στη φλοιώδη μοίρα του αθροιστικού σωληναρίου υπό την επίδραση κυρίως της αλδοστερόνης (Palmer, 2015).



Εικόνα 9: Σωληναριακή απέκκριση και επαναρρόφηση του καλίου στα διάφορα τμήματα του νεφρώνα. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 12th Ed. Chapter 29. Renal Regulation of Potassium, Calcium, Phosphate, and Magnesium; Integration of Renal Mechanisms for Control of Blood Volume and Extracellular Fluid Volume.

5.2. Πηγές καλίου στις τροφές

Το κάλιο περιέχεται κυρίως σε μη επεξεργασμένες τροφές, όπως φρούτα, λαχανικά, ξηροί καρποί, κρέας και γαλακτοκομικά προϊόντα. Πιθανολογείται, ότι στην προϊστορική εποχή οι άνθρωποι κατανάλωναν τροφές πλούσιες σε κάλιο (15000 mg/ημερησίως) και πτωχές σε νάτριο, ενώ στη σύγχρονη εποχή συμβαίνει το εντελώς αντίθετο (Palmer and Clegg, 2016a). Οι τροφές που προσφέρουν σημαντικές ποσότητες καλίου διαφέρουν από χώρα σε χώρα, διαφέρουν αναλόγως του τρόπου μαγειρέματος και αναλόγως των διαιτητικών προτύπων που ακολουθούνται. Παρότι π.χ. οι πατάτες και οι μπανάνες έχουν μεγάλη συγκέντρωση καλίου, άλλου είδους τροφές αποτελούν σημαντικότερη πηγή καλίου, όπως το μπρόκολο, οι φράουλες και ο τοματοχυμός. Τα όσπρια, τα δημητριακά ολικής άλεσης, το κρέας και τα γαλακτοκομικά αποτελούν επίσης σημαντική πηγή καλίου. Ωστόσο, υπάρχει διαφορά στο ποσοστό απορρόφησης του καλίου αναλόγως της προέλευσής του. Η απορρόφηση του καλίου από τις φυτικές τροφές ανέρχεται σε ποσοστό μόνον 50-60%, έναντι 70-90% από ζωικές τροφές και άνω του 90% από τις επεξεργασμένες τροφές (Picard et al., 2021a), (**Εικόνα 10**).



Εικόνα 10: Απορρόφηση του καλίου από τα διάφορα είδη τροφών. (Picard et al., 2021a).

Ο τρόπος μαγειρέματος επίσης μπορεί να επηρεάσει τη συγκέντρωση καλίου των τροφών. Μείωση του καλίου στις τροφές μπορεί να επιτευχθεί με τους εξής τρόπους: i. Διπλό βράσιμο των λαχανικών και απόρριψη του ενδιάμεσου νερού και καλό ξέπλυμα πριν την κατανάλωση τους (μείωση του καλίου κατά 50%). ii. Εμβάπτιση σε νερό και ξέπλυμα των λαχανικών και των οσπρίων σε κονσέρβα πριν την κατανάλωση τους. iii. Εμβάπτιση των οσπρίων για τουλάχιστον 8 ώρες και ξέπλυσμά τους πριν το μαγείρεμα (Picard et al., 2021b; Parpia et al., 2018; Sherman and Mehta, 2009; de Abreu et al., 2023).

Στην **Εικόνα 11** απεικονίζονται τροφές πλούσιες σε κάλιο. [Potassium Management in Kidney Disease. British Columbia Renal. <http://www.bcrenal.ca/>. March 2023.

http://www.bcrenal.ca/resourcegallery/Documents/Potassium_Management_in_Kidney_Disease.pdf. Το υπουργείο υγείας των ΗΠΑ έχει θέσει ως επαρκή ημερήσια πρόσληψη καλίου ποσότητα 4700 mg. [U.S. Department of Health and Human Services, & U.S. Department of Agriculture. (2015). 2015–2020 dietary guidelines for Americans (8th ed.). Retrieved from Washington DC <http://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/>].

Minimally processed or whole foods	Processed	Processed with potassium additives
 Potatoes (unless double boiled)	 Chocolate bars	 Salt substitutes
 Tomato sauce	 Tomato-based soups	 Processed meats/ Ham / Hot dogs
 Dried fruits	 Fruit/vegetable juices	 Low sodium dill pickles
 Coconut water/ Coconut milk	 Chocolate milk	 Low sodium canned soups
 Dairy products/ Soy milk (Limit to 1 cup/day)	 Potato chips	 Low Sodium V8 Juice
 Coffee (Limit to 2 cups/day)	 French fries	 Breaded strips/ Nuggets

Εικόνα 11. Τροφές πλούσιες σε κάλιο. Potassium Management in Kidney Disease. British Columbia Renal. <http://www.bcrenal.ca/>. March 2023. http://www.bcrenal.ca/resourcegallery/Documents/Potassium_Management_in_Kidney_Disease.pdf.

Ωστόσο, οι περισσότεροι άνθρωποι παγκοσμίως προσλαμβάνουν σημαντικά μικρότερες ποσότητες καλίου ημερησίως (Burnier, 2019). [US Department of Agriculture. National Health and Nutrition Examination Survey: What we eat in America. Available from: https://www.ars.usda.gov/ARUserFiles/80400530/pdf/usual/Usual_Intake_gender_WWEIA_2013_2016.pdf.].

Αντίστοιχη πρόσληψη καλίου (4700 mg ημερησίως) προσφέρεται και στην DASH διαίτα, η οποία βασίζεται σε χαμηλή πρόσληψη νατρίου και αυξημένη πρόσληψη καλίου και έχει βρεθεί ότι μειώνει την αρτηριακή πίεση και ελαττώνει τα καρδιαγγειακά συμβάματα. Ωστόσο, δεν έχει αποδειχθεί σαφές όφελος εφαρμογής της DASH διαίτας, ως προς την καθυστέρηση εξέλιξης της νεφρικής δυσλειτουργίας (Raphael, 2019).

Η πλέον ακριβής και αξιόπιστη μέθοδος προσδιορισμού της πρόσληψης καλίου είναι η μέτρηση της ποσότητας καλίου που απεκκρίνεται σε πολλαπλά δείγματα ούρων 24ωρου (Birukov et al., 2016).

5.3. Χρόνια Νεφρική Νόσος και υπερκαλιαιμία

Το κάλιο παίζει σημαντικό ρόλο στην ηλεκτροφυσιολογία της μεμβράνης του κυττάρου και διαταραχές της ομοιόστασης του καλίου προδιαθέτουν στην εμφάνιση καρδιακών αρρυθμιών. Ο νεφρός παίζει σημαντικό ρόλο στη συγκέντρωση του καλίου στο πλάσμα και η μείωση του ΡΣΔ συνοδεύεται κατά κανόνα με υπερκαλιαιμία. Ως υπερκαλιαιμία ορίζεται η αύξηση του καλίου >5mmol/L με βάση τη φυσιολογική συγκέντρωση του καλίου στο γενικό πληθυσμό. Υπερκαλιαιμία εμφανίζεται σε ποσοστό 14-30% στα 30 εκατομμύρια ασθενών που πάσχουν από ΧΝΝ παγκοσμίως (Gilligan and Raphael, 2017). Υπερκαλιαιμία $\geq 5,5$ mmol/L έχει συσχετιστεί με αυξημένη θνητότητα μετά από 15 έτη ([RR]: 2.15, 95% CI: 1.17-3.96) και για κάθε 0.1 mEq/L αύξηση της τιμής του καλίου $\geq 6,0$ ο κίνδυνος θανάτου αυξάνεται κατά 28% (Yusuf et al., 2016). Υπερκαλιαιμία ανευρίσκεται σπανίως επί ΡΣΔ >60 mL/min/1,73m², ενώ η συγκέντρωση του καλίου αυξάνεται όσο μειώνεται ο ΡΣΔ. Σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3 και A1 αλβουμινουρία υπερκαλιαιμία ανευρίσκεται σε ποσοστό 8,8% και 4,5% σε διαβητικούς και μη διαβητικούς αντιστοίχως, ενώ σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 5 και A3 αλβουμινουρία το ποσοστό αυξάνεται σε 34,4% και 23,7% αντιστοίχως (Inker et al., 2019). Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης υπερκαλιαιμίας, λόγω ανάπτυξης υπορενιναιμικού υποαλδοστερονισμού και σταδιακής ελάττωσης της παραγωγής ινσουλίνης (Kendrick and Linas, 2017). Δεν υπάρχει ομοφωνία απόψεων σε ότι αφορά το χαρακτηρισμό μιας υπερκαλιαιμίας ως χρονίας (Clase et al., 2020). Εκτός από την

μείωση του PΣΔ άλλοι παράγοντες κινδύνου για υπερκαλιαιμία αποτελούν ο υψηλός λόγος αλβουμίνης/κρεατινίνη όυρων, ο σακχαρώδης διαβήτης, η χρήση RASi και MRA, ενώ η χρήση SGLT2i δεν επηρεάζει σημαντικά τη συγκέντρωση του καλίου (Lewis et al., 2001; Herrington et al., 2023; Neunen et al., 2022; Agarwal et al., 2022a).

Έχει διαπιστωθεί σε πολλές μελέτες, ότι σε διάφορους πληθυσμούς η ολική θνητότητα σχετίζεται με τη συγκέντρωση καλίου με καμπύλη τύπου U, δηλαδή η θνητότητα αυξάνεται σε πολύ χαμηλές και πολύ υψηλές συγκεντρώσεις του καλίου (Kovesdy et al., 2018; Collins et al., 2017). Αρχική συγκέντρωση καλίου > 5,5mmol/L ήταν ο πιο ισχυρά σχετιζόμενος με τη θνητότητα παράγοντας κινδύνου σε ασθενείς υπό εξωνεφρική κάθαρση σε διάστημα 15 ετών (Iseki et al., 1996). Ωστόσο, έχει επίσης διαπιστωθεί ότι ο κίνδυνος θανάτου μειώνεται για τον ίδιο βαθμό αύξησης του καλίου όσο πιο βαρύτερο είναι το στάδιο XNN (Gasparini et al., 2019; Goyal et al., 2012; Einhorn et al., 2009; Nakhoul et al., 2015; Kolasa, 1999). Το γεγονός αυτό υποδηλώνει, ότι ενδεχομένως υπάρχουν προσαρμοστικοί μηχανισμοί του οργανισμού (στο έντερο) στην ανοχή της υπερκαλιαιμίας (Allon and Shanklin, 1995; Gennari and Segal, 2002; Sandle, Tapster and Goodship, 1987; Foster et al., 1985).

Ενδιαφέροντα είναι και τα αποτελέσματα της μελέτης MDRD, στην οποία βρέθηκε, ότι ασθενείς με XNN και μέσο PΣΔ 33 ± 12 mL/min/1.73m² και αυξημένη απέκκριση καλίου στα ούρα (δηλαδή αυξημένη πρόσληψη) παρουσίασαν μειωμένη θνητότητα (Leonberg-Yoo et al., 2017).

Οι επιπτώσεις της υπερκαλιαιμίας δεν περιορίζονται μόνο στην καρδιά και στον κίνδυνο ανάπτυξης θανατηφόρων κοιλιακών αρρυθμιών. Η υπερκαλιαιμία φαίνεται να σχετίζεται επίσης με την καλούμενη ουραιμική νευροπάθεια, όπου παρατηρείται νευροτοξικότητα μέσω μηχανισμού χρόνιας εκπόλωσης των περιφερικών νEURων και διόρθωση της συγκέντρωσης του καλίου σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς βελτίωσε τα συμπτώματα της περιφερικής νευροπάθειας (Bostock et al., 2004).

Οι κύριοι παράγοντες που επηρεάζουν τη συγκέντρωση του καλίου στον ορό είναι οι κάτωθι:

- Ψευδοϋπερκαλιαιμία [αιμόλυση κατά τη διαδικασία αιμοληψίας], (Clase et al. 2020; Cooper et al., 2019).
- Διαταραχή της λειτουργίας εξόδου ή εισόδου του καλίου στα κύτταρα (Rastegar, 1990)
- Διαταραχή στην απέκκριση του καλίου (Martin et al., 1986; St-Jule, Goldfarb and Sevick, 2016; Wanner et al., 2022).
- Διαταραχή στον κερκάδιο ρυθμό [υπάρχει διακύμανση της συγκέντρωσης καλίου 0,24-0,73 mmol/L κατά τη διάρκεια του 24ωρου] (Gumz and Rabinowitz, 2013).

- Μέτρηση του καλίου στον ορό έναντι μέτρησής του στο πλάσμα (Cooper et al., 2019).
- Μεταγευματική υπερκαλιαιμία [με την εξέλιξη της ΧΝΝ υπάρχει αδυναμία του νεφρού να προβεί σε μεταγευματική καλιούρηση] (St-Jules et al., 2022).

Τα κυριότερα φάρμακα που προκαλούν υπερκαλιαιμία είναι τα κάτωθι (Caramori et al., 2022):

- Αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου (ACEi)
- Αναστολείς των AT1 υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (ARB)
- Αναστολείς του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών (MRA)
- Β αδρενεργικοί αποκλειστές
- Δακτυλίτιδα
- Ηπαρίνη
- Καλιοσυντηρητικά διουρητικά (αμιλορίδη, τριαμετερένη)
- Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη
- Αναστολείς καλσινευρίνης (κυκλοσπορίνη, tacrolimus)
- Τριμεθοπρίμη, πενταμιδίνη

Η Υπερκαλιαιμία μπορεί να διαιρεθεί αναλόγως της τιμής του καλίου σε Ήπια (5,0-5,9), Μέτρια (6,0-6,4) και Σοβαρή $\geq 6,5$ mmol/L. Η αντιμετώπιση της μέτριας και σοβαρής υπερκαλιαιμίας πρέπει να γίνεται στο νοσοκομείο (Levin and Stevens, 2023).

Η αντιμετώπιση της ήπιας υπερκαλιαιμίας περιλαμβάνει:

- Διόρθωση των διττανθρακικών και της γλυκόζης του αίματος
- Χορήγηση διουρητικών της αγκύλης ή/και SGLT2i
- Μείωση της διαιτητικής πρόσληψης του καλίου (αναφέρεται κατωτέρω)
- Προσαρμογή της δοσολογίας των φαρμάκων
- Χορήγηση ιοντοανταλλακτικών ρητινών

Οι ιοντοανταλλακτικές ρητίνες που χρησιμοποιούνται είναι (Polystyrene sulfonates) sodium or calcium, Patiromer & Sodium zirconium cyclosilicate (Bridgeman, Shah and Foote, 2019).

Η αυξημένη πρόσληψη καλίου έχει σαφώς συσχετισθεί με μείωση της αρτηριακής πίεσης και αυτό προσφέρει σημαντικό όφελος στους ασθενείς (Adroque and Madias, 2014). Κατά την αντιμετώπιση της χρόνιας υπερκαλιαιμίας ο θεράπων ιατρός καλείται να αναγνωρίσει και να τροποποιήσει άλλους παράγοντες που μπορεί να συμβάλλουν, όπως φάρμακα ή μείωση της ινσουλίνης ή υπορενιναιμικός υποαλδοστερονισμός. Εφόσον η υπερκαλιαιμία δεν μπορεί να

διορθωθεί, τότε η τροποποίηση της διατροφής του ασθενούς σε συνεργασία με ειδικό διαιτολόγο μπορεί να προσφέρει βελτίωση προ της χρήσης ιοντοανταλλακτικών ρητινών.

5.4. Χρόνια Νεφρική Νόσος και διαιτητική πρόσληψη καλίου

Όπως προαναφέρθηκε αναλυτικότερα, το κάλιο ως το κύριο ενδοκυττάριο κατιόν διαδραματίζει πρωτεύοντα ρόλο στην ηλεκτροφυσιολογία του κυττάρου, την αγγειακή λειτουργία, την αρτηριακή πίεση, τη νευρομυϊκή συστολή και τη μετάδοση νευρικών ερεθισμάτων. Διαταραχές της συγκέντρωσης του καλίου στον ορό (υπο- ή υπερ- καλιαιμία) σχετίζονται με μυϊκή αδυναμία, υπέρταση, κοιλιακές καρδιακές αρρυθμίες και θάνατο. Τα συστήματα που εμπλέκονται στην ομοιόσταση του καλίου (συμπαθητικό νευρικό σύστημα, σύστημα ρενίνης αγγειοτενσίνης αλδοστερόνης, ινσουλίνη, νεφρική απέκκριση) διαταράσσονται συχνά σε ασθενείς με ΧΝΝ, οπότε η υπερκαλιαιμία αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου ως προς την πρόγνωση των ασθενών. Ως εκ των ανωτέρω, η επίδραση της πρόσληψης καλίου με τη διατροφή στην ομοιόσταση του καλίου έχει μεγάλη κλινική σημασία (Ikizler et al., 2020). Η διατροφή αυξάνει τα επίπεδα του καλίου μεταγευματικά (Allon, Dansby and Shanklin, 1993; St-Jules et al., 2022), αλλά συνήθως άλλες καταστάσεις ευθύνονται για την αύξηση του καλίου, όπως καλιοσυντηρητικά φάρμακα, μεταβολική οξέωση, υπερωσμοτικότητα του πλάσματος λόγω υπεργλυκαιμίας, υπερνατρίαιμίας ή ουραιμίας και δυσκοιλιότητα (Carrero et al., 2020; Clase et al., 2020; St-Jules, Goldfarb and Sevvick, 2016; Ramos et al., 2021).

5.4.1. Διαιτητική πρόσληψη καλίου και επίπεδα καλίου σε Χρόνια Νεφρική Νόσο

Δεν υπάρχουν πολλές μελέτες, που έχουν αξιολογήσει την άμεση συσχέτιση της διαιτητικής πρόσληψης καλίου με τα επίπεδα καλίου στον ορό ή με την πρόγνωση ασθενών με ΧΝΝ. Ωστόσο, αρκετές μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει την απέκκριση του καλίου στα ούρα σε σχέση με τη θνητότητα, εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου και περιφερική νευροπάθεια.

Σε μελέτη που συμπεριέλαβε 95 ασθενείς με ΧΝΝ χωρίς ανάγκη αιμοκάθαρσης και 117 ασθενείς με αιμοκάθαρση δεν διαπιστώθηκε, ότι η διαιτητική πρόσληψη καλίου συσχετίστηκε με τα επίπεδα του καλίου στον ορό ή με την επίπτωση υπερκαλιαιμίας σε καμμία εκ των 2 ομάδων ασθενών (Ramos et al., 2021). Σε μετα-ανάλυση 7 μελετών σε 3489 ασθενείς με ΧΝΝ διαπιστώθηκε, ότι η διαιτητική πρόσληψη καλίου συσχετίστηκε ασθενώς με τα επίπεδα του καλίου στον ορό, χωρίς ωστόσο να συσχετίζεται με τη θνητότητα της νόσου (Morris et al.,

2022). Επίσης σε πρόσφατη μετα-ανάλυση σε ασθενείς με ΧΝΝ σε θεραπεία αιμοκάθαρσης δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση της διαιτητικής πρόσληψης καλίου με τα επίπεδα καλίου στον ορό (Sun et al., 2023).

5.4.2. Διαιτητική πρόσληψη καλίου και θνητότητα σε Χρόνια Νεφρική Νόσο

Τα αποτελέσματα των μελετών εμφανίζονται αλληλοσυγκρουόμενα. Σε μελέτη με ασθενείς σε χρόνια εξωνεφρική κάθαρση βρέθηκε ότι ασθενείς ευρισκόμενοι στο κατώτερο τεταρτημόριο πρόσληψης καλίου (879 mg ή 22.5 mEq/24 h) παρουσίαζαν στατιστικά σημαντικά ($P = 0.03$), μικρότερη 5ετή θνητότητα σε σύγκριση με ασθενείς ευρισκόμενους στα ανώτερα 3 τεταρτημόρια (Noori et al., 2010). Αντιθέτως, σε άλλη μελέτη διαπιστώθηκε, ότι οι ασθενείς ευρισκόμενοι στο ανώτερο τεταρτημόριο 24ωρης απέκκρισης καλίου στα ούρα (3600 mg ή 92.1 mEq/24 h), παρουσίαζαν μειωμένη θνητότητα με ασθενείς ευρισκόμενους στα κατώτερα 3 τεταρτημόρια (HR 1.53 [95% CI, 1.15-2.02], 1.7 [95% CI, 1.25-2.31], και 1.71 [95% CI, 1.23-2.38] για το 3^ο, 2^ο και 1^ο τεταρτημόριο αντιστοίχως (Leonberg-Yoo et al. 2017). Σε άλλη μελέτη με ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 2-4 δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά στην ολική θνητότητα μεταξύ των τεταρτημορίων 24ωρης απέκκρισης καλίου στα ούρα (He et al., 2016). Σε υπομελέτη σε ασθενείς της MDRD που συμπεριέλαβε 415 ασθενείς με ΧΝΝ υπό αιμοκάθαρση διαπιστώθηκε, ότι η μειωμένη διαιτητική πρόσληψη καλίου συσχετίσθηκε με αυξημένη θνητότητα κατά 74% [HR (aHR) – (95%CI:1.74, 1.14-2.66)] (Narasaki et al., 2021). Σε μελέτη που συμπεριέλαβε 881 ασθενείς με ΧΝΝ σε περιτοναϊκή κάθαρση και μέση διάρκεια παρακολούθησης 45 μήνες δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση της διαιτητικής πρόσληψης καλίου με την ολική ή την καρδιαγγειακή θνητότητα (Pan et al., 2023). Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση σε ασθενείς με ΧΝΝ σε αιμοκάθαρση, υπήρχε επίσης τάση μείωσης της επιβίωσης σε αυτούς τους ασθενείς με τον περιορισμό πρόσληψης καλίου (Sun et al., 2023).

5.4.3. Διαιτητική πρόσληψη καλίου και εξέλιξη Χρόνιας Νεφρικής Νόσου

Τα αποτελέσματα των μελετών με 24ωρη απέκκριση καλίου σε ενήλικες εμφανίζονται επίσης αλληλοσυγκρουόμενα. Σε μελέτη με ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 2-4 διαπιστώθηκε, ότι οι ασθενείς ευρισκόμενοι στο υψηλότερο τεταρτημόριο 24ωρης απέκκρισης καλίου στα ούρα (≥ 67.1 mmol ή 2617 mg/24 h) παρουσίαζαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας (εξέλιξη σε τελικού σταδίου νεφρική νόσο ή υποδιπλασιασμό του ΡΣΔ) [HR, 1.59 [95% CI, 1.25-2.03], έναντι των ασθενών του χαμηλότερου τεταρτημορίου (< 39.4 mmol ή 1541 mg/24 h) (He et al., 2016). Ωστόσο, σε άλλη μελέτη με ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου

2-4 δεν διαπιστώθηκε διαφορά μεταξύ των τεταρτημορίων 24ωρης απέκκρισης καλίου στα ούρα ως προς την εξέλιξη της ΧΝΝ, που ορίστηκε ως ανάγκη εξωνεφρικής κάθαρσης ή μεταμόσχευσης. (Leonberg-Yoo et al., 2017). Σε μετα-ανάλυση 11 μελετών σε 49.573 ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 1-5 χωρίς ανάγκη εξωνεφρικής κάθαρσης τα αποτελέσματα ήταν επίσης μεικτά (Picard et al., 2020).

5.4.4. Διαιτητική πρόσληψη καλίου και περιφερική νευροπάθεια της ΧΝΝ

Η επίδραση της διαιτητικής πρόσληψης καλίου στην εξέλιξη της περιφερικής νευροπάθειας έχει μελετηθεί σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη, όπου 42 ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3-4 ταξινομήθηκαν σε 2 ομάδες. Στην ομάδα περιορισμού πρόσληψης καλίου έναντι της ομάδας συνήθους πρόσληψης (μείωση κατά 854 mg έναντι 343 mg μεταξύ των 2 ομάδων). Η ομάδα περιορισμού πρόσληψης καλίου παρουσίασε στατιστικά σημαντική μεγαλύτερη σταθεροποίηση του σκορ εξέλιξης της περιφερικής νευροπάθειας έναντι της ομάδας της συνήθους διαίτας (0.4 ± 2.2 ; $P < 0.01$) (Arnold et al., 2017).

Η διαχείριση της απέκκρισης του καλίου από το νεφρό ποικίλει καθώς εξαρτάται από τη νεφρική λειτουργία και το στάδιο της ΧΝΝ. Σε ασθενείς με ΧΝΝ χωρίς ανάγκη εξωνεφρικής κάθαρσης οι βραχυπρόθεσμες αλλά και μακροπρόθεσμες συνέπειες της διαιτητικής πρόσληψης καλίου δεν επηρεάζουν τη συγκέντρωση του καλίου στον ορό, λόγω των αντιρροπιστικών μηχανισμών που ενεργοποιούνται για διατήρηση της ομοιόστασης του καλίου (Alvestrand et al., 1984; Hayes Jr, McLeod and Robinson, 1967; Sterns et al., 1979).

Επίσης η διερεύνηση της επίδρασης της διαιτητικής πρόσληψης του καλίου περιπλέκεται ακόμη περισσότερο, λόγω των δυσκολιών λήψης αξιόπιστων στοιχείων, όσον αφορά στην πρόσληψη, απορρόφηση αλλά και απέκκριση του καλίου από τον οργανισμό. Η χρήση των καλιοδεσμευτικών ιοντοανταλλακτικών ρητινών ελαττώνει την πιθανότητα ανάπτυξης υπερκαλιαιμίας και θα μπορούσαν να προσφέρουν πιο ευέλικτη διαίτα ως προς το κάλιο σε αυτούς τους ασθενείς. Ωστόσο, στις μελέτες που διενεργήθηκαν με αυτά τα φάρμακα δεν προσδιορίστηκε η διαιτητική πρόσληψη του καλίου.

Συνοπτικά οι συστάσεις για τη διαιτητική πρόσληψη του καλίου σε ασθενείς με ΧΝΝ είναι οι κάτωθι (Ikizler et al., 2020):

- Σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3-5 ή μεταμοσχευθέντες είναι λογικό να προσαρμόζεται η διαιτητική πρόσληψη καλίου κατά τέτοιο τρόπο, ώστε να διατηρείται η συγκέντρωση του καλίου σε φυσιολογικά επίπεδα.
- Σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3-5 ή μεταμοσχευθέντες με υπο- ή υπερ- καλιαμία συνιστάται όπως η διαιτητική ή συμπληρωματική χορήγηση καλίου να βασίζεται στις εξατομικευμένες ανάγκες εκάστου ασθενούς και στην κλινική κρίση του θεράποντα ιατρού.

Οι πλέον πρόσφατες κατευθυντήριες γραμμές του KDIGO (Ιούλιος 2023) έχουν ως ακολούθως (Levin and Stevens, 2023):

- ❖ Στα πρώιμα στάδια ΧΝΝ, υψηλότερη πρόσληψη καλίου φαίνεται ότι ασκεί προστατευτική επίδραση στην πρόοδο της νόσου (Picard et al., 2020).
- ❖ Στα πρώιμα στάδια ΧΝΝ δεν συνιστάται περιορισμός διαιτητικής πρόσληψης καλίου, διότι υψηλότερη πρόσληψη καλίου φαίνεται να μειώνει τα καρδιαγγειακά συμβάματα.
- ❖ Σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3-5 και υπερκαλιαμία, συνιστάται εξατομικευμένη προσέγγιση διαιτητικής πρόσληψης του καλίου, που να περιλαμβάνει διαιτητικές και φαρμακευτικές παρεμβάσεις, και να λαμβάνει υπόψη τυχόν συνοδές παθήσεις και την ποιότητα ζωής του ασθενούς. Η συνεργασία με ειδικό διατροφολόγο μπορεί να συνεισφέρει θετικά.
- ❖ Σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3-5 και ιστορικό υπερκαλιαμίας, συνιστάται περιορισμός πρόσληψης τροφών υψηλής συγκέντρωσης σε κάλιο (π.χ. επεξεργασμένες τροφές), ιδιαιτέρως σε περιόδους επιδείνωσης της νόσου, οπότε και ο κίνδυνος εμφάνισης υπερκαλιαμίας είναι υψηλότερος.

Η εξατομικευμένη προσέγγιση του περιορισμού πρόσληψης καλίου είναι ιδιαιτέρως χρήσιμη, καθώς αποτρέπει την άσκοπη μείωση της πρόσληψης καλίου σε ασθενείς (πρώιμα στάδια ΧΝΝ) που όχι μόνον δεν το χρειάζονται, αλλά και δεν απολαμβάνουν τα οφέλη της υψηλής χορήγησης καλίου στο καρδιαγγειακό σύστημα.

Συμπεράσματα

Στενή παρακολούθηση και έλεγχος της συμμόρφωσης με τις διαιτητικές συστάσεις είναι θεμελιώδους σημασίας στη θεραπεία ασθενών με ΧΝΝ, καθώς μπορεί να επηρεάσουν την πρόγνωση της νόσου, την ποιότητα ζωής των ασθενών αλλά και τη νοσηρότητα και θνητότητα. Περιορισμός του άλατος, δίαιτα χαμηλής ή πολύ χαμηλής συγκέντρωσης πρωτεΐνης με προσθήκη κετοαναλόγων αμινοξέων έχουν αποδείξει ότι μειώνουν την επιδείνωση της ΧΝΝ, καθυστερούν την πτώση του ΡΣΔ, ελαττώνουν την αλβουμινουρία, την αρτηριακή πίεση και τη νεφρική οστεοδυστροφία. Η ποιότητα ζωής του ασθενούς πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη κατά το σχεδιασμό μιας δίαιτας σε ΧΝΝ.

Το κάλιο περιέχεται κυρίως σε μη επεξεργασμένες τροφές, φρούτα, λαχανικά, ξηρούς καρπούς, κρέας, όσπρια, δημητριακά ολικής άλεσης και γαλακτοκομικά προϊόντα.

Η ιδανική ημερήσια πρόσληψη καλίου στα διάφορα στάδια ΧΝΝ δεν έχει προς το παρόν αποφασηθεί. Δίαιτα υψηλής πρόσληψης καλίου δεν συνιστάται σε ΧΝΝ και σε τελικού σταδίου νεφρική νόσο λόγω του κινδύνου υπερκαλιαιμίας. Ωστόσο, δίαιτα υψηλής πρόσληψης καλίου μειώνει την αρτηριακή πίεση, τα καρδιαγγειακά συμβάματα και τη θνητότητα, ενώ φαίνεται να έχει και όφελος στα πρώιμα στάδια της ΧΝΝ. Σημαντικοί παράγοντες που δεν επιτρέπουν την ασφαλή εξαγωγή συμπερασμάτων από τις υπάρχουσες μελέτες για τη διαιτητική πρόσληψη καλίου σε ΧΝΝ είναι οι εξής: i. Η μέση πρόσληψη του καλίου είναι χαμηλή και σημαντικά μικρότερη αυτής που συνιστάται από τις επίσημες συστάσεις και ii. η μέθοδος υπολογισμού της ημερήσιας πρόσληψης καλίου, που βασίζεται στη μέτρηση της αποβολής καλίου στα ούρα, η οποία επηρεάζεται σαφώς από το στάδιο της ΧΝΝ.

Με βάση τα ανωτέρω, είναι απαραίτητο να διενεργηθούν υψηλής ποιότητας μελέτες που να διαχωρίζουν τους ασθενείς σε ομάδες με βάση την πρόοδο της νόσου - πρώιμο στάδιο ΧΝΝ, προχωρημένο στάδιο ΧΝΝ, ασθενείς χωρίς και με ανάγκη εξωνεφρικής κάθαρσης και μεταμοσχευθέντες, ώστε να προσδιορισθούν ακριβέστερα οι ομάδες που ωφελούνται από διαιτητικές παρεμβάσεις που αφορούν στην πρόσληψη καλίου.

Πρέπει να προσδιοριστεί ποια είναι η βέλτιστη ποσότητα πρόσληψης καλίου ανά ομάδα ΧΝΝ και πως η πρόσληψη καλίου επηρεάζει αφενός τη συγκέντρωσή του στον ορό, αλλά και τα καταληκτικά καρδιαγγειακά και νεφρικά συμβάματα.

Τέλος πρέπει να προσδιοριστεί ο ρόλος των καλιοδεσμευτικών ουσιών σε συνδυασμό με τη διατροφή στη βελτίωση της αντιμετώπισης των διαταραχών ομοιόστασης του καλίου σε ασθενείς με ΧΝΝ.

Βιβλιογραφία – References

- Adair KE, Bowden RG. Ameliorating Chronic Kidney Disease Using a Whole Food Plant-Based Diet. *Nutrients* 2020; 12: 1007.
- Adingwupu OM, Barbosa ER, Palevsky PM, Vassalotti JA, Levey AS, Inker LA. Cystatin C as a GFR Estimation Marker in Acute and Chronic Illness: A Systematic Review. *Kidney Med.* 2023;5(12):100727.
- Adler AJ, Taylor F, Martin N, Gottlieb S, Taylor RS, Ebrahim S. Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;12:CD009217.
- Adrogue HJ, Madias NE. Sodium surfeit and potassium deficit: keys to the pathogenesis of hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2014;8(3):203-213.
- Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. (2022b) Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J* 2022; 43: 474-484.
- Agarwal R, Joseph A, Anker SD, et al. (2022a) Hyperkalemia Risk with Finerenone: Results from the FIDELIO-DKD Trial. *J Am Soc Nephrol* 2022; 33: 225-237. doi: 10.1681/ASN.2021070942.
- Allen AM, Kim WR, Larson JJ, et al. Serum Cystatin C as an Indicator of Renal Function and Mortality in Liver Transplant Recipients. *Transplantation* 2015; 99: 1431-1435.
- Allon M, Dansby L, Shanklin N. Glucose modulation of the disposal of an acute potassium load in patients with end-stage renal disease. *Am J Med* 1993; 94: 475-482.
- Allon M, Shanklin N. Effect of albuterol treatment on subsequent dialytic potassium removal. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 607-613.
- Alvestrand A, Wahren J, Smith D, DeFronzo RA. Insulin mediated potassium uptake is normal in uremic and healthy subjects. *Am J Physiol* 1984; 246(2, pt1):E174-E180.
- Ambuhl PM, Meier D, Wolf B, Dydak U, Boesiger P, Binswanger U. Metabolic aspects of phosphate replacement therapy for hypophosphatemia after renal transplantation: impact on muscular phosphate content, mineral metabolism, and acid/base homeostasis. *Am J Kidney Dis* 1999;34(5):875-883.
- Apetrii M, Timofte D, Voroneanu L, Covic A. Nutrition in chronic kidney disease-the role of proteins and specific diets. *Nutrients* 2021; 13:956. doi: 10.3390/nu13030956.
- Arnold R, Pianta TJ, Pussell BA, et al. Randomized, controlled trial of the effect of dietary potassium restriction on nerve function in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12(10):1569-1577.

- Bagshaw SM, George C, Bellomo R. Changes in the incidence and outcome for early acute kidney injury in a cohort of Australian intensive care units. *Crit Care* 2007;11(3): R68. doi: 10.1186/cc5949.
- Bagshaw SM, George C, Dinu I, Bellomo R. A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:1203-1210.
- Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383: 2219-2229.
- Ballantyne FC, Gibbons J, O'Reilly DS. Urine albumin should replace total protein for the assessment of glomerular proteinuria. *Annals of clinical biochemistry* 1993; 30 (Pt 1): 101-103.
- Bell RR, Draper HH, Tzeng DYM, Shin HK, Schmidt GR. Physiological Responses of Human Adults to Foods Containing Phosphate Additives. *J. Nutr* 1977; 107: 42–50.
- Bellizzi V, Carrera JJ, Chauveau P, et al. (2016a) Retarding Chronic Kidney Disease (CKD) progression: a practical nutritional approach for non-dialysis CKD. *Nephrol. Point Care* 2016; 2:pocj.5000207. doi: 10.5301/pocj.5000207.
- Bellizzi V, Cupisti A, Locatelli F, Bolasco P, Brunori G, Cancarini G, et al. (2016b) Low-protein diets for chronic kidney disease patients: the Italian experience. *BMC Nephrol* 2016; 17:77. doi: 10.1186/s12882-016-0280-0.
- Bellizzi V, Di Iorio BR, De Nicola L, et al. Very low protein diet supplemented with ketoanalogues improves blood pressure control in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2007;71(3):245-251.
- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004; 8: R204-R212.
- Bellomo R. The epidemiology of acute renal failure: 1975 versus 2005. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12: 557–560.
- Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. Chapter 24: The biosynthesis of aminoacids biochemistry. In: *Biochemistry*. 5th ed. New York, NY: W H Freeman. 2002. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21178>.
- Bhandari S, Mehta S, Khwaja A, et al. Renin-Angiotensin System Inhibition in Advanced Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2022; 387: 2021-2032.
- Birukov A, Rakova N, Lerchl K, Olde E, Engberink RHO, Johannes B, Wabel P, et al. Ultra-long-term human salt balance studies reveal interrelations between sodium, potassium, and chloride intake and excretion. *Am J Clin Nutr* 2016; 104(1):49–57. doi: 10.3945/ajcn.116.132951.

- Blayney MJ, Tentori F. Trends and consequences of mineral bone disorder in haemodialysis patients: lessons from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *J Ren Care* 2009 ;35(suppl 1):7-13.
- Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31(4):607-617.
- Bostock H, Walters RJ, Andersen KV, Murray NM, Taube D, Kiernan MC. Has potassium been prematurely discarded as a contributing factor to the development of uraemic neuropathy? *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:1054–1057.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345:861–869. doi: 10.1056/NEJMoa011161.
- Bridgeman MB, Shah M, Foote E. Potassium-lowering agents for the treatment of nonemergent hyperkalemia: pharmacology, dosing and comparative efficacy. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34 (Suppl 3): iii45-iii50. doi: 10.1093/ndt/gfz223.
- Brown D, Bouley R, Păunescu TG, Breton S, Lu HAJ. New insights into the dynamic regulation of water and acid-base balance by renal epithelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2012;302(10):C1421-1433. doi: 10.1152/ajpcell.00085.2012.
- Brunelli SM, Sibbel S, Do TP, Cooper K, Bradbury BD. Facility dialysate calcium practices and clinical outcomes among patients receiving hemodialysis: a retrospective observational study. *Am J Kidney Dis* 2015; 66(4):655-665.
- Burnier M. Should we eat more potassium to better control blood pressure in hypertension? *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34: 184-193. doi: 10.1093/ndt/gfx340.
- Campbell KL, Ash S, Davies PS, Bauer JD. Randomized controlled trial of nutritional counseling on body composition and dietary intake in severe CKD. *Am J Kidney Dis*. 2008;51(5):748-758.
- Caramori ML, Chan JCN, Heerspink HJL et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for **Diabetes** Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2022; 102: S1-S127.
- Carlier M, Dumoulin A, Janssen A, et al. Comparison of different equations to assess glomerular filtration in critically ill patients. *Intensive care medicine* 2015; 41: 427-435.
- Carrero JJ, González-Ortiz A, Avesani CM, Bakker SJL, Bellizzi V, Chauveau P, et al. Plant-based diets to manage the risks and complications of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2020; 16:525–542. doi: 10.1038/s41581-020-0297-2.

- Carrero JJ, Stenvinkel P, Cuppari L, Ikizler TA, Kalantar-Zadeh K, Kaysen G, et al. Etiology of the protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: a consensus statement from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). *J Ren Nutr* 2013; 23:77–90. doi: 10.1053/j.jrn.2013.01.001.
- Carter JL, Tomson CR, Stevens PE, et al. Does urinary tract infection cause proteinuria or microalbuminuria? A systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3031-3037.
- Chadban S, Chan M, Fry K, Patwardhan A, Ryan C, Trevillian P, et al. The CARI guidelines. Protein requirement in adult kidney transplant recipients. *Nephrology (Carlton)* 2010; 15(Suppl 1):S68–71. doi: 10.1111/j.1440-1797.2010.01238.x.
- Chambers RE, Bullock DG, Whicher JT. External quality assessment of total urinary protein estimation in the United Kingdom. *Annals of clinical biochemistry* 1991; 28 (Pt 5): 467-473.
- Chan M, Kelly J, Tapsell L. Dietary modeling of foods for advanced CKD based on general healthy eating guidelines: what should be on the plate? *Am J Kidney Dis* 2017; 69:436–50. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.09.025.
- Chen X, Wei G, Jalili T, Metos J, Giri A, Cho ME, et al. The associations of plant protein intake with all-cause mortality in CKD. *Am J Kidney Dis* 2016; 67:423–30. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.10.018.
- Cheung AK, Chang TI, Cushman WC et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2021; 99: S1-S87.
- Chewcharat A, Takkavatakarn K, Wongrattanaorn S, Panrong K, Kittiskulnam P, Eiam-Ong S, et al. The effects of restricted protein diet supplemented with ketoanalogue on renal function, blood pressure, nutritional status, and chronic kidney disease-mineral and bone disorder in chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis. *J Ren Nutr* 2020; 30:189–99. doi: 10.1053/j.jrn.2019.07.005.
- Chitalia VC, Kothari J, Wells EJ, et al. Cost-benefit analysis and prediction of 24-hour proteinuria from the spot urine protein-creatinine ratio. *Clinical nephrology* 2001; 55: 436-447.
- Cianciaruso B, Pota A, Bellizzi V, Di Giuseppe D, Di Micco L, Minutolo R, et al. Effect of a low- versus moderate-protein diet on progression of CKD: follow-up of a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2009; 54:1052–61. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.07.021.
- Clase CM, Carrero JJ, Ellison DH, et al. Potassium homeostasis and management of dyskalemia in kidney diseases: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2020; 97(1): 42-61. doi: 10.1016/j.kint.2019.09.018.
- Claudi T, Cooper JG. Comparison of urinary albumin excretion rate in overnight urine and albumin creatinine ratio in spot urine in diabetic patients in general practice. *Scand J Prim Health Care* 2001; 19: 247-248.

- Coen G, Pierantozzi A, Spizzichino D, et al. Risk factors of one year increment of coronary calcifications and survival in hemodialysis patients. *BMC Nephrol* 2010;11:10.
- Collins AJ, Pitt B, Reaven N, et al. Association of Serum Potassium with All-Cause Mortality in Patients with and without Heart Failure, Chronic Kidney Disease, and/or Diabetes. *Am J Nephrol* 2017; 46: 213-221.
- Cooper LB, Savarese G, Carrero JJ, et al. Clinical and research implications of serum versus plasma potassium measurements. *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 536-537.
- Cosola C, Rocchetti MT, Sabatino A, et al. Microbiota issue in CKD: how promising are gut-targeted approaches? *J Nephrol* 2019; 32(1): 27-37. doi: 10.1007/s40620-018-0516-0.
- Cote AM, Brown MA, Lam E, et al. Diagnostic accuracy of urinary spot protein:creatinine ratio for proteinuria in hypertensive pregnant women: systematic review. *BMJ* 2008; 336: 1003-1006.
- Crabtree JH, Shrestha BM, Chow K-M, Figueiredo AE, Povlsen JV, Wilkie M, Abdel-Aal A, Cullis B, Goh B-L, Briggs VR, Brown EA, Dor FJMF. Creating and Maintaining Optimal Peritoneal Dialysis Access in the Adult Patient: 2019 Update. *Perit Dial Int.* 2019;39(5):414-436. doi: 10.3747/pdi.2018.00232
- Cruz DN, Ronco C. Acute kidney injury in the intensive care unit: current trends in incidence and outcome. *Crit Care* 2007; 11: 149. doi: 10.1186/cc5965.
- Cusick MM, Tisdale RL, Chertow GM, et al. Population-Wide Screening for Chronic Kidney Disease: A Cost-Effectiveness Analysis. *Ann Intern Med* 2023; 176(6):788-797. doi: 10.7326/M22-3228.
- Dawnay A, Wilson AG, Lamb E, et al. Microalbuminuria in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 384-388.
- de Abreu DBV, Picard K, Klein M, et al. Soaking to Reduce Potassium and Phosphorus Content of Foods. *J Ren Nutr* 2023; 33(1): 165-171. doi: 10.1053/j.jrn.2022.06.010.
- de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2022; 102: 974-989.
- Delanaye P, Cavalier E, Morel J, et al. Detection of decreased glomerular filtration rate in intensive care units: serum cystatin C versus serum creatinine. *BMC Nephrol* 2014; 15: 9.
- Despopoulos A and Silbernagl S, 1991. *Color Atlas of Physiology*, 3rd edn. New York: Thieme.
- Dinh QN, Drummond GR, Sobey CG, Chrissobolis S. Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension. *Biomed Res Int* 2014; 2014:406960.
- Dolecek TA, Olson MB, Caggiula AW, Dwyer JT, Milas NC, Gillis BP, et al. Registered dietitian time requirements in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *J Am Diet Assoc* 1995; 95:1307-12. doi: 10.1016/s0002-8223(95)00342-8.

- Doll R, Peto R, Boreham J, et al. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004; 328(7455): 1519. doi: 10.1136/bmj.38142.554479.AE.
- Einhorn LM, Zhan M, Hsu VD, et al. The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2009; 169: 1156-1162.
- Feiten SF, Draibe SA, Watanabe R, et al. Short-term effects of a very-low-protein diet supplemented with ketoacids in nondialyzed chronic kidney disease patients. *Eur J Clin Nutr.* 2005;59(1):129-136.
- Filipov JJ, Zlatkov BK, Dimitrov EP, Svinarov D. Relationship between Vitamin D Status and Immunosuppressive Therapy in Kidney Transplant Recipients. *Biotechnol. Biotechnol. Equip.* 2015; 29: 331–335.
- Fine A, Fontaine B, Ma M. Commonly prescribed salt intake in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients is too restrictive: results of a double-blind crossover study. *J Am Soc Nephrol* 1997;8(8):1311-1314.
- Flesher M, Woo P, Chiu A, Charlebois A, Warburton DE, Leslie B. Self-management and biomedical outcomes of a cooking, and exercise program for patients with chronic kidney disease. *J Ren Nutr.* 2011;21(2):188-195.
- Floege J, Kim J, Ireland E, et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(6):1948-1955.
- Foster ES, Jones WJ, Hayslett JP, et al. Role of aldosterone and dietary potassium in potassium adaptation in the distal colon of the rat. *Gastroenterology* 1985; 88: 41-46.
- Fouque D, Aparicio M. Eleven reasons to control the protein intake of patients with chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3:383–92. doi: 10.1038/ncpneph0524.
- Fouque D, Laville M, Boissel JP, Chifflet R, Labeeuw M, Zech PY. Controlled low protein diets in chronic renal insufficiency: meta-analysis. *BMJ* 1992; 304:216–20. doi: 10.1136/bmj.304.6821.216.
- Fouque D, Laville M. Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 2009:CD001892. doi: 10.1002/14651858.CD001892.pub3 (Update in: *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 10:CD001892).
- Fouque D, Wang P, Laville M, Boissel JP. Low protein diets delay end-stage renal disease in non-diabetic adults with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:1986–92. doi: 10.1093/ndt/15.12.1986.
- Fu EL, Evans M, Clase CM, et al. Stopping Renin-Angiotensin System Inhibitors in Patients with Advanced CKD and Risk of Adverse Outcomes: A Nationwide Study. *J Am Soc Nephrol* 2021; 32: 424-435.

- Fu EL, Levey AS, Coresh J, et al. Accuracy of GFR Estimating Equations in Patients with Discordances between Creatinine and Cystatin C-Based Estimations. *J Am Soc Nephrol* 2023; 34(7):1241-1251. doi: 10.1681/ASN.0000000000000128.
- Fujii T, Uchino S, Takinami M et al. Validation of the kidney disease improving global outcomes criteria for AKI and comparison of three criteria in hospitalized patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9:848–854.
- Fukagawa M, Kido R, Komaba H, et al. Abnormal mineral metabolism and mortality in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: evidence from marginal structural models used to adjust for time-dependent confounding. *Am J Kidney Dis* 2014;63(6):979-987.
- Gabbai FB. Renal reserve in patients with high blood pressure. *Semin Nephrol* 1995; 15:482–487.
- Gagneux-Brunon A, Delanaye P, Maillard N, et al. Performance of creatinine and cystatin C-based glomerular filtration rate estimating equations in a European HIV-positive cohort. *AIDS (London, England)* 2013; 27: 1573-1581.
- Gallieni M, Caputo F, Filippini A, et al. Prevalence and progression of cardiovascular calcifications in peritoneal dialysis patients: a prospective study. *Bone* 2012;51(3):332-337.
- Gameiro J, Marques F, Jose Antonio Lopes JA. Long-term consequences of acute kidney injury: a narrative review. *Clin Kidney J* 2021;14(3):789–804. doi: 10.1093/ckj/sfaa177.
- Garneata L, Stancu A, Dragomir D, Stefan G, Mircescu G. Ketoanalogue supplemented vegetarian very low-protein diet and CKD progression. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27:2164–76. doi: 10.1681/ASN.2015040369.
- Gasparini A, Evans M, Barany P, et al. Plasma potassium ranges associated with mortality across stages of chronic kidney disease: the Stockholm CREAAtinine Measurements (SCREAM) project. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34: 1534-1541.
- Gatling W, Knight C, Mullee MA, et al. Microalbuminuria in diabetes: a population study of the prevalence and an assessment of three screening tests. *Diabet Med* 1988; 5: 343-347.
- Gaut JP, Liapis H. Acute kidney injury pathology and pathophysiology: a retrospective review. *Clinical Kidney Journal* 2021; 14(2):526–536.
- Geerling JC, Loewy AD. Central regulation of sodium appetite. *Exp Physiol* 2008;93(2):177-209.
- Gennari FJ, Segal AS. Hyperkalemia: An adaptive response in chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 2002; 62: 1-9.
- Gilligan S, Raphael KL. Hyperkalemia and hypokalemia in CKD: prevalence, risk factors, and clinical outcomes. *Adv Chronic Kidney Dis* 2017; 24(5):315-318. doi: 10.1053/j.ackd. 2017. 06.004.

- Goyal A, Spertus JA, Gosch K, et al. Serum potassium levels and mortality in acute myocardial infarction. *JAMA* 2012; 307: 157-164.
- Grams ME, Coresh J, Matsushita K, et al. Estimated glomerular filtration rate, albuminuria and adverse outcomes: An individual participant meta-analysis. *JAMA*. 2023 Oct 3;330(13):1266-1277. doi: 10.1001/jama.2023.17002.
- Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, et al. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care* 2005; 28: 164-176.
- Guida B, Germanò R, Trio R, Russo D, Memoli B, Grumetto L, et al. Effect of short-term synbiotic treatment on plasma p-cresol levels in patients with chronic renal failure: a randomized clinical trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014; 24:1043–9. doi: 10.1016/j.numecd.2014.04.007.
- Gumz ML, Rabinowitz L. Role of circadian rhythms in potassium homeostasis. *Semin Nephrol* 2013; 33: 229-236.
- Guyton A and Hall J, 2016. *Textbook of Medical Physiology*, 13th edn. Philadelphia: Elsevier.
- Hackworth LA, Wen X, Clermont G, Kellum JA. Hospital versus community acquired acute kidney injury in the critically ill: differences in epidemiology [abstract]. *J Am Soc Nephrol* 2009, 20:115A.
- Hahn D, Hodson EM, Fouque D. Low protein diets for non-diabetic adults with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 10:CD001892. doi: 10.1002/14651858.CD001892.pub4 (Update in: *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 10:CD001892).
- Hall IE, Coca SG, Perazella MA, Eko UU, Luciano RL, Peter PR, Han WK, Parikh CR. Risk of poor outcomes with novel and traditional biomarkers at clinical AKI diagnosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:2740-2749.
- Hansen HP, Tauber-Lassen E, Jensen BR, Parving HH. Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2002; 62:220–8. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00421.x.
- Hayes Jr CP, McLeod ME, Robinson RR. An extrarenal mechanism for the maintenance of potassium balance in severe chronic renal failure. *Trans Assoc Am Physicians* 1967; 80:207-216.
- He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD004937.
- He J, Mills KT, Appel LJ, et al. Urinary sodium and potassium excretion and CKD progression. *J Am Soc Nephrol* 2016;27(4):1202-1212.
- Heathcote KL, Wilson MP, Quest DW, et al. Prevalence and duration of exercise induced albuminuria in healthy people. *Clin Invest Med* 2009; 32: E261-265.

- Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020; 383: 1436-1446.
- Heick HM, Begin-Heick N, Acharya C, et al. Automated determination of urine and cerebrospinal fluid proteins with Coomassie Brilliant Blue and the Abbott ABA-100. *Clinical Biochemistry* 1980; 13: 81-83.
- Helal I, Fick-Brosnahan GM, Reed-Gitomer B, Schrier RW. Glomerular hyperfiltration: definitions, mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8:293–300. doi: 10.1038/nrneph.2012.19
- Hemmelgarn BR, Pannu N, Ahmed SB, et al. Determining the research priorities for patients with chronic kidney disease not on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32: 847-854.
- Herrington WG, Smith M, Bankhead C, et al. Body-mass index and risk of advanced chronic kidney disease: Prospective analyses from a primary care cohort of 1.4 million adults in England. *PLoS One* 2017; 12: e0173515.
- Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2023; 388: 117-127. doi: 10.1056/NEJMoa2204233.
- Herselman MG, Albertse EC, Lombard CJ, Swanepoel CR, Hough FS. Supplemented low-protein diets—are they superior in chronic renal failure? *S Afr Med J*. 1995;85(5):361-365.
- Hingorani S, Pao E, Schoch G, et al. Estimating GFR in adult patients with hematopoietic cell transplant: comparison of estimating equations with an iohexol reference standard. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10: 601-610.
- Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, Kellum JA: RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care* 2006; 10:R73.
- Howden EJ, Leano R, Petchey W, Coombes JS, Isbel NM, Marwick TH. Effects of exercise and lifestyle intervention on cardiovascular function in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(9):1494-1501.
- Hsu RK, McCulloch CE, Dudley RA et al. Temporal changes in incidence of dialysis-requiring AKI. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24:37–42.
- Huang X, Jiménez-Moleón JJ, Lindholm B, Cederholm T, Arnlöv J, Risérus U, et al. Mediterranean diet, kidney function, and mortality in men with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8:1548–55. doi: 10.2215/CJN.01780213.
- Hutchison AS, O'Reilly DS, MacCuish AC. Albumin excretion rate, albumin concentration, and albumin/creatinine ratio compared for screening diabetics for slight albuminuria. *Clinical chemistry* 1988; 34: 2019-2021.

- Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, Campbell KL, Carrero JJ, Chan W, et al. KDOQI clinical practice guideline for nutrition in CKD: 2020 Update. *Am J Kidney Dis* 2020; 76(3 Suppl 1): S1–S107. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.05.006. (Erratum in: *Am J Kidney Dis* 2020; 77:308. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.11.004).
- Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, et al. New Creatinine- and Cystatin C-Based Equations to Estimate GFR without Race. *N Engl J Med* 2021; 385:1737-1749.
- Inker LA, Grams ME, Levey AS, et al. Relationship of Estimated GFR and Albuminuria to Concurrent Laboratory Abnormalities: An Individual Participant Data Meta-analysis in a Global Consortium. *Am J Kidney Dis* 2019; 73(2):206-217. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.08.013.
- Inker LA, Wyatt C, Creamer R, et al. Performance of creatinine and cystatin C GFR estimating equations in an HIV-positive population on antiretrovirals. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 2012; 61: 302-309.
- Isakova T, Nickolas TL, Denburg M, et al. KDOQI US Commentary on the 2017 KDIGO clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Am J Kidney Dis* 2017;70(6):737-751.
- Iseki K, Uehara H, Nishime K, Tokuyama K, Yoshihara K, Kinjo K, Shiohira Y, Fukiyama K. Impact of the initial levels of laboratory variables on survival in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 28:541–548. doi: 10.1016/s0272-6386(96)90465-5.
- Janse RJ, Fu EL, Clase CM, et al. Stopping versus continuing renin-angiotensin-system inhibitors after acute kidney injury and adverse clinical outcomes: an observational study from routine care data. *Clin Kidney J* 2022; 15: 1109-1119.
- Janus N, Launay-Vacher V, Byloos E, et al. Cancer and renal insufficiency results of the BIRMA study. *Br J Cancer* 2010; 103: 1815-1821.
- Jean G, Souberbielle JC, Chazot C. Vitamin D in Chronic Kidney Disease and Dialysis Patients. *Nutrients* 2017; 9: 328.
- Jennings C, Kotseva K, De Bacquer D, et al. Effectiveness of a preventive cardiology programme for high CVD risk persistent smokers: the EUROACTION PLUS varenicline trial. *Eur Heart J* 2014; 35: 1411-1420.
- Jia L, Jia Q, Yang J, Jia R, Zhang H. Efficacy of probiotics supplementation on chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Blood Press Res* 2018; 43:1623–35. doi: 10.1159/000494677.
- Joannidis M, Metnitz B, Bauer P, Schusterschitz N, Moreno R, Druml W, Metnitz PG. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive Care Med* 2009; 35:1692-1702.

- Kalantar-Zadeh K, Fouque D. Nutritional management of chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2017; 377:1765–1776. doi: 10.1056/NEJMr1700312.
- Kalantar-Zadeh K, Jafar TH, Nitsch D, Neuen BL, Perkovic V. Chronic kidney disease. *Lancet*. 2021; 398:786-802. 10.1016/S0140-6736(21)00519-5.
- Kalantar-Zadeh K, Kramer HM, Fouque D. High-protein diet is bad for kidney health: unleashing the taboo. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35:1–4. doi: 10.1093/ndt/gfz216.
- Kalantar-Zadeh K, Moore LW, Tortorici AR, Chou JA, St-Jules DE, Aoun A, et al. North American experience with low protein diet for nondialysis- dependent chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 2016; 17:90. doi: 10.1186/s12882-016-0304-9.
- Kalantar-Zadeh K. Patient Education for Phosphorus Management in Chronic Kidney Disease. *PPA* 2013; 7:379.
- Kandula P, Dobre M, Schold JD, Schreiber MJ, Mehrotra R, Navaneethan SD. Vitamin D Supplementation in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies and Randomized Controlled Trials. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol* 2011; 6: 50–62.
- Kasiske BL, Lakatua JD, Ma JZ, Louis TA. A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *Am J Kidney Dis* 1998; 31:954–61. doi: 10.1053/ajkd.1998.v31.pm9631839.
- Kellum JA, Bellomo R, Ronco C. Classification of acute kidney injury using RIFLE: what's the purpose? *Crit Care Med* 2007; 35:1983-1984.
- Kellum JA, Lameire N. KDIGO AKI Guideline Work Group³. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary. *Critical Care* 2013;17(1):204. doi: 10.1186/cc11454.
- Kellum JA, Lameire N. KDIGO AKI Work Group: KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2012; 2:1-138.
- Kelly JT, Carrero JJ. Dietary sources of protein and chronic kidney disease progression: the proof may be in the pattern. *J Ren Nutr* 2017; 27:221–224. doi: 10.1053/j.jrn. 2017.04.001.
- Kelly JT, Palmer SC, Wai SN, et al. Healthy Dietary Patterns and Risk of Mortality and ESRD in CKD: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12: 272-279.
- Kelly JT, Su G, Zhang L, Qin X, Marshall S, González-Ortiz A, et al. Modifiable lifestyle factors for primary prevention of CKD: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2021; 32:239–253. doi: 10.1681/ASN.2020030384.
- Kendrick J, Linas S. Approaches to and Clinical Benefits of Reducing Dietary K in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12(10):1559–1560. doi: 10.2215/CJN.08470817.
- Kervella D, Lemoine S, Sens F, et al. Cystatin C Versus Creatinine for GFR Estimation in CKD Due to Heart Failure. *Am J Kidney Dis* 2017; 69: 321-323.

- Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, Moe SM, Shroff R, Tonelli MA, Toussaint ND et al. Executive Summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: What's Changed and Why It Matters. *Kidney Int* 2017; 92(1):26–36.
- Keven K, Yalcin S, Canbakan B, et al. The impact of daily sodium intake on posttransplant hypertension in kidney allograft recipients. *Transplant Proc* 2006;38(5):1323-1326.].
- Kloppenburg WD, Stegeman CA, Hovinga TK, et al. Effect of prescribing a high protein diet and increasing the dose of dialysis on nutrition in stable chronic haemodialysis patients: a randomized, controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(5):1212-1223.
- Knight EL, Stampfer MJ, Hankinson SE, Spiegelman D, Curhan GC. The impact of protein intake on renal function decline in women with normal renal function or mild renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003; 138:460–7. doi: 10.7326/0003-4819-138-6-200303180-00009.
- Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int* 2004; 65: 1416-1421.
- Knoers N, Antignac C, Bergmann C, et al. Genetic testing in the diagnosis of chronic kidney disease: recommendations for clinical practice. *Nephrol Dial Transplant* 2022; 37:239-254.
- Kolasa KM. Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) in clinical practice: a primary care experience. *Clin Cardiol* 1999; 22(7 Suppl):III16-22. doi: 10.1002/clc.4960221505.
- Koomans HA, Roos JC, Dorhout Mees EJ, Delawi IM. Sodium balance in renal failure. A comparison of patients with normal subjects under extremes of sodium intake. *Hypertension*. 1985;7(5): 714-721.]
- Kopple JD, Coburn JW. Metabolic studies of low protein diets in uremia. Nitrogen I, and potassium. *Medicine (Baltimore)* 1973; 52:583–595. doi: 10.1097/00005792-197311000-00004.
- Kopple JD, Levey AS, Greene T, et al. Effect of dietary protein restriction on nutritional status in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int*. 1997;52(3):778-791.
- Kopple JD, Monteon FJ, Shaib JK. Effect of energy intake on nitrogen metabolism in nondialyzed patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1986; 29:734–742. doi: 10.1038/ki.1986.59.
- Kotchen TA, Cowley Jr AW, Frohlich ED. Salt in health and disease—a delicate balance. *N Engl J Med* 2013;368(13):1229-1237.
- Kovesdy CP, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. Management of protein-energy wasting in non-dialysis-dependent chronic kidney disease: reconciling low protein intake with nutritional therapy. *Am J Clin Nutr* 2013; 97:1163–77. doi: 10.3945/ajcn.112.036418.

- Kovesdy CP, Matsushita K, Sang Y, et al. Serum potassium and adverse outcomes across the range of kidney function: a CKD Prognosis Consortium meta-analysis. *Eur Heart J* 2018; 39: 1535-1542.
- Kovesdy CP: Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl* (2011). 2022; 12:7-11. 10.1016/j.kisu.2021.11.003.
- Kuhlmann MK, Schmidt F, Kohler H. High protein/energy vs. standard protein/energy nutritional regimen in the treatment of malnourished hemodialysis patients. *Miner Electrolyte Metab.* 1999;25(4-6):306-310.
- Lamb EJ, MacKenzie F, Stevens PE. How should proteinuria be detected and measured? *Annals of clinical biochemistry* 2009; 46: 205-217.
- Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. The changing epidemiology of acute renal failure. *Nat Rev Nephrol* 2006; 2:364–377.
- Lanham-New SA, Lambert H, Frassetto L. Potassium. *Adv Nutr* 2012; 3(6): 820–821. doi: 10.3945/an.112.003012.
- Launay-Vacher V, Janus N, Deray G. Renal insufficiency and cancer treatments. *ESMO Open* 2016; 1: e000091.
- Leanos-Miranda A, Marquez-Acosta J, Romero-Arauz F, et al. Protein:creatinine ratio in random urine samples is a reliable marker of increased 24-hour protein excretion in hospitalized women with hypertensive disorders of pregnancy. *Clinical chemistry* 2007; 53: 1623-1628.
- Leon SJ, Whitlock R, Rigatto C, et al. Hyperkalemia-Related Discontinuation of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Clinical Outcomes in CKD: A Population-Based Cohort Study. *Am J Kidney Dis* 2022; 80: 164-173.
- Leonberg-Yoo AK, Tighiouart H, Levey AS, Beck GJ, Sarnak MJ. Urine potassium excretion, kidney failure, and mortality in CKD. *Am J Kidney Dis* 2017; 69(3):341-349.
- Leung N, Bridoux F, Batuman V, et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol* 2019; 15:45-59.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150:604-612.
- Levin A, Stevens P. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2023 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. July 2023. https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-2023-CKD-Guideline-Public-Review-Draft_5-July-2023.pdf
- Lew QJ, Jafar TH, Koh HW, Jin A, Chow KY, Yuan JM, et al. Red meat intake and risk of ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28:304–12. doi: 10.1681/ASN.2016030248.

- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-1913.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345(12): 851-860. doi: 10.1056/NEJMoa011303.
- Li H, Long Q, Shao C, et al. Effect of short-term low-protein diet supplemented with keto acids on hyperphosphatemia in maintenance hemodialysis patients. *Blood Purif.* 2011;31(1-3):33-40.
- Li PK, Garcia-Garcia G, Lui SF, et al. Kidney health for everyone everywhere-from prevention to detection and equitable access to care. *Kidney Int* 2020; 97: 226-232.
- Liang X, Wang W, Li H. Water and sodium restriction on cardiovascular disease in young chronic hemodialysis patients. *Chin Med J (Engl)* 2013;126(9):1667-1672.
- Lin J, Fung TT, Hu FB, Curhan GC. Association of dietary patterns with albuminuria and kidney function decline in older white women: a subgroup analysis from the Nurses' Health Study. *Am J Kidney Dis* 2011; 57:245-54. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.09.027.
- Locatelli F, Alberti D, Graziani G, Bucciante G, Redaelli B, Giangrande A. Prospective, randomised, multicentre trial of effect of protein restriction on progression of chronic renal insufficiency. Northern Italian Cooperative Study Group. *Lancet.* 1991; 337(8753):1299-1304. doi: 10.1016/0140-6736(91)92977-a.
- Lucas GM, Atta MG, Zook K, et al. Cross-Sectional and Longitudinal Performance of Creatinine- and Cystatin C-Based Estimating Equations Relative to Exogenously Measured Glomerular Filtration Rate in HIV-Positive and HIV-Negative Persons. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 2020; 85: e58-e66.].
- Luo X, Jiang L, Du B et al. The Beijing Acute Kidney Injury Trial (BAKIT) Workgroup. A comparison of different diagnostic criteria of acute kidney injury in critically ill patients. *Crit Care* 2014; 18(4):R144. doi: 10.1186/cc13977.
- MacLaughlin HL, Friedman AN, Ikizler TA. Nutrition in Kidney Disease: Core Curriculum 2022. *Am J Kidney Dis* 2022; 79(3):437-449. doi: 10.1053/j.ajkd. 2021.05.024.
- Magden K, Hur E, Yildiz G, et al. The effects of strict salt control on blood pressure and cardiac condition in end-stage renal disease: prospective-study. *Ren Fail* 2013;35(10):1344-1347.
- Makaritsis KP, Liakopoulos V, Leivaditis K, Eleftheriadis T, Stefanidis I. Adaptation of renal function in heart failure. *Ren Fail.* 2006; 28(7):527-35. doi: 10.1080/08860220600839522.
- Malluche H, Monier-Faugère M. Hyperphosphatemia: Pharmacologic Intervention. Yesterday, Today and Tomorrow. *Clin Nephrol* 2000 ;54(4):309-17.

- Markaki A, Kyriazis J, Stylianou K, et al. The role of serum magnesium and calcium on the association between adiponectin levels and all-cause mortality in end-stage renal disease patients. *PLoS One* 2012;7(12):e52350.
- Maroni BJ, Staffeld C, Young VR, Manatunga A, Tom K. Mechanisms permitting nephrotic patients to achieve nitrogen equilibrium with a protein restricted diet. *J Clin Invest* 1997; 99:2479–2487. doi: 10.1172/JCI119432.
- Marshall SM. Screening for microalbuminuria: which measurement? *Diabet Med* 1991; 8: 706-711.
- Marshall T, Williams KM. Total protein determination in urine: elimination of a differential response between the coomassie blue and pyrogallol red protein dye-binding assays. *Clinical Chemistry* 2000; 46: 392-398.
- Martin RS, Panese S, Virginillo M, et al. Increased secretion of potassium in the rectum of humans with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1986; 8:105-110.
- Masud T, Young VR, Chapman T, Maroni BJ. Adaptive responses to very low protein diets: the first comparison of ketoacids to essential amino acids. *Kidney Int* 1994; 45:1182–1192. doi: 10.1038/ki.1994.157.
- Matsuoka D, Hirabayashi K, Murase T, et al. Assessment of kidney function using inulin-based and estimated glomerular filtration rates before and after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients. *Pediatr Blood Cancer* 2020; 67: e28733.
- Mc Causland FR, Waikar SS, Brunelli SM. Increased dietary sodium is independently associated with greater mortality among prevalent hemodialysis patients. *Kidney Int* 2012;82(2):204-211.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* 2023; 44:3627–3639.
- McMahon EJ, Bauer JD, Hawley CM, et al. A randomized trial of dietary sodium restriction in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2013;24(12):2096-2103.
- McMahon EJ, Campbell KL, Bauer JD, Mudge DW. Altered dietary salt intake for people with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 6: CD010070. doi: 10.1002/14651858. CD010070.pub3.
- McTaggart MP, Stevens PE, Price CP, et al. Investigation of apparent non-albuminuric proteinuria in a primary care population. *Clinical chemistry and laboratory medicine* 2013; 51: 1961-1969.
- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11: R31.

- Melse-Boonstra A. Bioavailability of Micronutrients from Nutrient-Dense Whole Foods: Zooming in on Dairy, Vegetables, and Fruits. *Front Nutr* 2020; 7: 101.
- Meuleman Y, Hoekstra T, Dekker FW, et al. Sodium restriction in patients with CKD: a randomized controlled trial of self-management support. *Am J Kidney Dis* 2017;69(5):576-586.
- Milas NC, Nowalk MP, Akpele L, Castaldo L, Coyne T, Doroshenko L, et al. Factors associated with adherence to the dietary protein intervention in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *J Am Diet Assoc* 1995; 95:1295–300. doi: 10.1016/s0002-8223(95)00340-1.
- Miller WG, Bruns DE, Hortin GL, et al. Current issues in measurement and reporting of urinary albumin excretion. *Clinical chemistry* 2009; 55: 24-38.
- Mills KT, Chen J, Yang W, et al. Sodium excretion and the risk of cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA* 2016;315(20):2200-2210.
- Mircescu G, Garneata L, Stancu SH, Capusa C. Effects of a supplemented hypoproteic diet in chronic kidney disease. *J Ren Nutr*. 2007;17(3):179-188.
- Moe SM, Zidehsarai MP, Chambers MA, Jackman LA, Radcliffe JS, Trevino LL, et al. Vegetarian compared with meat dietary protein source and phosphorus homeostasis in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:257–64. doi: 10.2215/CJN.05040610.
- Molina P, Gavela E, Vizcaíno B, Huarte E and Carrero JJ. Optimizing Diet to Slow CKD Progression. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8:654250. doi: 10.3389/fmed.2021.654250.
- Moranne O, Froissart M, Rossert J, et al. Timing of onset of CKD-related metabolic complications. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(1):164-171.
- Morris A, Krishnan N, Kimani PK, Lycett D. Effect of Dietary Potassium Restriction on Serum Potassium, Disease Progression, and Mortality in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Ren Nutr* 2022 Jan;32(1):e1-e10. doi: 10.1053/j.jrn.2021.07.001.
- Motojima M, Hosokawa A, Yamato H, Muraki T, Yoshioka T. Uremic toxins of organic anions up-regulate PAI-1 expression by induction of NF-kappaB and free radical in proximal tubular cells. *Kidney Int* 2003; 63:1671–80. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00906.x.
- Na SY, Sung JY, Chang JH, et al. Chronic kidney disease in cancer patients: an independent predictor of cancer-specific mortality. *Am J Nephrol* 2011; 33: 121-130.
- Nakhoul GN, Huang H, Arrigain S, et al. Serum Potassium, End-Stage Renal Disease and Mortality in Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol* 2015; 41: 456-463.
- Narasaki Y, Okuda Y, Kalantar SS, You AS, Novoa A, Nguyen T, et al. Dietary potassium intake and mortality in a prospective hemodialysis cohort. *J Renal Nutr* 2021; 31(4):411–420. doi: 10.1053/j.jrn.2020.05.008.
- Neal B, Wu Y, Feng X, et al. Effect of Salt Substitution on Cardiovascular Events and Death. *N Engl J Med* 2021; 385: 1067-1077.

- Nettleton JA, Steffen LM, Palmas W, Burke GL, Jacobs DR Jr. Associations between microalbuminuria and animal foods, plant foods, and dietary patterns in the Multi ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Clin Nutr* 2008; 87:1825–36. doi: 10.1093/ajcn/87.6.1825.
- Neuen BL, Oshima M, Agarwal R, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Risk of Hyperkalemia in People with Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Individual Participant Data from Randomized, Controlled Trials. *Circulation* 2022; 145(19): 1460-1470. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057736.
- Newman DJ, Thakkar H, Medcalf EA, et al. Use of urine albumin measurement as a replacement for total protein. *Clinical nephrology* 1995; 43: 104-109.
- Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1813-1821.
- Niwa T, Ise M. Indoxyl sulfate, a circulating uremic toxin, stimulates the progression of glomerular sclerosis. *J Lab Clin Med* 1994; 124:96–104.
- Noori N, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, et al. Dietary potassium intake and mortality in long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2010; 56(2):338-347.
- Osté MCJ, Gomes-Neto AW, Corpeleijn E, Gans ROB, de BorstMH, van den Berg E, et al. Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH) diet and risk of renal function decline and all-cause mortality in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2018; 18:2523–33. doi: 10.1111/ajt.14707.
- Ostermann M, Chang RW: Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med* 2007; 35:1837-1843.
- Paes-Barreto JG, Silva MI, Qureshi AR, et al. Can renal nutrition education improve adherence to a low-protein diet in patients with stages 3 to 5 chronic kidney disease? *J Ren Nutr*. 2013;23(3):164-171.
- Palmer Alves T, Lewis J. Racial differences in chronic kidney disease (CKD) and end-stage renal disease (ESRD) in the United States: a social and economic dilemma. *Clinical nephrology* 2010; 74 Suppl 1: S72-77.
- Palmer BF, Clegg DJ. (2016a). Achieving the benefits of a high-potassium, paleolithic diet, without the toxicity. *Mayo Clin Proc* 2016; 91(4): 496–508. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.01.012.
- Palmer BF, Clegg DJ. (2016b). Physiology and pathophysiology of potassium homeostasis. *Adv Physiol Educ* 2016; 40:480-490. doi: 10.1152/advan.00121.2016.
- Palmer BF, Clegg DJ. Physiology and pathophysiology of potassium homeostasis: Core curriculum 2019. *Am J Kidney Dis* 2019; 74(5): 682–695. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.03.427.
- Palmer BF. Regulation of potassium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10(6): 1050–1060. doi: 10.2215/CJN.08580813.

- Palmer SC, Maggo JK, Campbell KL, Craig JC, Johnson DW, Sutanto B, et al. Dietary interventions for adults with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 4:CD011998. doi: 10.1002/14651858.CD011998.pub2.
- Palsson R, Waikar SS. Renal functional reserve revisited. *Adv Chronic Kidney Dis* 2018; 25:e1–8. doi: 10.1053/j.ackd.2018.03.001.
- Pan J, Xu X, Wang Z, Ma T, Dong J. Dietary Potassium and Clinical Outcomes among Patients on Peritoneal Dialysis. *Nutrients* 2023; 15(19):4271. doi: 10.3390/nu15194271.
- Parpia AS, L'Abbe M, Goldstein M, et al. The Impact of Additives on the Phosphorus, Potassium, and Sodium Content of Commonly Consumed Meat, Poultry, and Fish Products Among Patients with Chronic Kidney Disease. *J Ren Nutr* 2018; 28(2): 83-90. doi: 10.1053/j.jrn.2017.08.013.
- Patel KP, Luo FJ, Plummer NS, Hostetter TH, Meyer TW. The production of p-cresol sulfate and indoxyl sulfate in vegetarians versus omnivores. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7:982–8. doi: 10.2215/CJN.12491211.
- Pedrini MT, Levey AS, Lau J, Chalmers TC, Wang PH. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996; 124:627–32. doi: 10.7326/0003-4819-124-7-199604010-00002.
- Picard K, Barreto Silva MI, Mager D, Richard C. Dietary Potassium Intake and Risk of Chronic Kidney Disease Progression in Predialysis Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review. *Adv Nutr* 2020; 11(4):1002-1015. doi: 10.1093/advances /nmaa027.
- Picard K, Griffiths M, Mager DR, Richard C. (2021a). Handouts for Low-Potassium Diets Disproportionately Restrict Fruits and Vegetables. *J Ren Nutr* 2021;31(2):210-214. doi: 10.1053/j.jrn.2020.07.001.
- Picard K, Picard C, Mager DR, Richard C. (2021b). Potassium content of the American food supply and implications for the management of hyperkalemia in dialysis: An analysis of the Branded Product Database. *Semin Dial* 2021: Jul 29. doi: 10.1111/sdi.13007.
- Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021; 385: 2252-2263.
- Pottel H, Delanaye P, Schaeffner E, et al. Estimating glomerular filtration rate for the full age spectrum from serum creatinine and cystatin C. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32:497-507.
- Prakash S, Pande DP, Sharma S, Sharma D, Bal CS, Kulkarni H. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy of ketodiet in predialytic chronic renal failure. *J Ren Nutr*. 2004;14(2):89-96.
- Pun PH, Horton JR, Middleton JP. Dialysate calcium concentration and the risk of sudden cardiac arrest in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8(5):797-803.

- Qiao Y, Shin JI, Chen TK, et al. Association Between Renin-Angiotensin System Blockade Discontinuation and All-Cause Mortality Among Persons with Low Estimated Glomerular Filtration Rate. *JAMA Intern Med* 2020; 180: 718-726.
- Ramos CI, Gonzalez-Ortiz A, Espinosa-Cuevas A, et al. Does dietary potassium intake associate with hyperkalemia in patients with chronic kidney disease? *Nephrol Dial Transplant* 2021; 36: 2049-2057. doi: 10.1093/ndt/gfaa232.
- Raphael KL, Wei G, Baird BC, Greene T, Beddhu S. Higher serum bicarbonate levels within the normal range are associated with better survival and renal outcomes in African Americans. *Kidney Int* 2011; 79:356–62. doi: 10.1038/ki.2010.388.
- Raphael KL. The Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Diet in Chronic Kidney Disease: Should We Embrace It? *Kidney Int* 2019; 95: 1296–1298. doi: 10.1016 /j.kint.2019.01.026
- Rastegar A. (1990). Serum potassium. In H. K. Walker, W. D. Hall, & J. W. Hurst (Eds.), *Clinical methods: The history, physical, and laboratory examinations* (3rd ed., p. 731). Boston: Butterworth.
- Rhee CM, Ahmadi SF, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Low-protein diet for conservative management of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018; 9:235–45. doi: 10.1002/jcsm.12264.
- Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int* 2008; 73:538-546.
- Rigatto C, Sood MM, Tangri N. Risk prediction in chronic kidney disease: pitfalls and caveats. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012; 21: 612-618.
- Robertson L, Waugh N, Robertson A. Protein restriction for diabetic renal disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 2007:CD002181. doi: 10.1002/14651858.CD002181.pub2.
- Rodrigues FB, Bruetto RG, Torres US et al. Incidence and mortality of acute kidney injury after myocardial infarction: a comparison between KDIGO and RIFLE criteria. *PLoS One* 2013; 8:e69998.
- Rosman JB, ter Wee PM, Piers-Becht GP, Sluiter WJ, van der Woude FJ, Meijer S, et al. Early protein restriction in chronic renal failure. *Proc Eur Dial Transplant Assoc Eur Ren Assoc* 1985; 21:567–73.
- Rosner MH, Jhaveri KD, McMahon BA, et al. Onconeurology: The intersections between the kidney and cancer. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 47-77.
- Rovin BH, Adler SG, Barratt J, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 2021; 100: S1-S276.

- Rughooputh MS, Zeng R, Yao Y. Protein diet restriction slows chronic kidney disease progression in non-diabetic and in type 1 diabetic patients, but not in type 2 diabetic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials using glomerular filtration rate as a surrogate. *PLoS ONE* 2015; 10:e0145505. doi: 10.1371/journal.pone.0145505.
- Rysz J, Franczyk B, Ciałkowska-Rysz A, Gluba-Brzózka A. The effect of diet on the survival of patients with chronic kidney disease. *Nutrients* 2017; 9:495. doi: 10.3390/nu9050495.
- Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001; 344: 3-10.
- Sakhaee K. Post-renal transplantation hypophosphatemia. *Pediatr Nephrol* 2010;25(2):213-220.
- Salmean YA, Segal MS, Palii SP, Dahl WJ. Fiber supplementation lowers plasma p-cresol in chronic kidney disease patients. *J Ren Nutr* 2015; 25:316–20. doi: 10.1053/j.jrn.2014.09.002
- Sánchez C, Aranda P, Planells E, Galindo P, Pérez de la Cruz A, Larrubia M, et al. Influence of low-protein dietetic foods consumption on quality of life and levels of B vitamins and homocysteine in patients with chronic renal failure. *Nutr Hosp* 2010; 25(2):238–244. doi: 10.3305/nh.2010.25.2.4274.
- Sandle G.I GE, Tapster S, Goodship T.H.J. Evidence for large intestinal control of potassium homeostasis in uraemic patients undergoing long-term dialysis. *Clin Sci (Lond)* 1987; 73(3): 247-252. doi: 10.1042/cs0730247.
- Sangla F, Marti PE, Verissimo T, et al. Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate in the ICU: A Prospective Study. *Crit Care Med* 2020; 48: e1232-e1241.
- Saran R, Padilla RL, Gillespie BW, et al. A randomized crossover trial of dietary sodium restriction in stage 3-4 CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12(3):399-407.
- Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P, et al. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Ann Intern Med* 2012; 157:471-481.
- Schweda F. Salt feedback on the renin-angiotensin aldosterone system. *Pflugers Arch* 2015;467(3):565-576.
- Scialla JJ, Appel LJ, Astor BC, Miller ER 3rd, Beddhu S, Woodward M, et al. Estimated net endogenous acid production and serum bicarbonate in African Americans with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:1526–1532. doi: 10.2215/CJN.00150111.
- Scialla JJ, Appel LJ, Astor BC, Miller ER III, Beddhu S, Woodward M, Parekh RS, Anderson CA. African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Net endogenous acid production is associated with a faster decline in GFR in African Americans. *Kidney Int* 2012; 82:106–112. doi: 10.1038/ki.2012.82.

- Sevick MA, Piraino BM, St-Jules DE, et al. No difference in average interdialytic weight gain observed in a randomized trial with a technology-supported behavioral intervention to reduce dietary sodium intake in adults undergoing maintenance hemodialysis in the United States: primary outcomes of the Balance Wise Study. *J Ren Nutr* 2016;26(3):149-158.
- Sherman RA, Mehta O. Phosphorus and potassium content of enhanced meat and poultry products: implications for patients who receive dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(8): 1370-1373. doi: 10.2215/CJN.02830409.
- Shibata K, Yasuda Y, Kobayashi R, et al. Renal function evaluation in patients with cancer who were scheduled to receive carboplatin or S-1. *Clinical and experimental nephrology* 2015; 19: 1107-1113.
- Shihabi ZK, Konen JC, O'Connor ML. Albuminuria vs urinary total protein for detecting chronic renal disorders. *Clinical chemistry* 1991; 37: 621-624.
- Shlipak MG, Tummalaipalli SL, Boulware LE, et al. The case for early identification and intervention of chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2021; 99: 34-47.
- Siew ED, Parr SK, Abdel-Kader K, et al. Renin-angiotensin aldosterone inhibitor use at hospital discharge among patients with moderate to severe acute kidney injury and its association with recurrent acute kidney injury and mortality. *Kidney Int* 2021; 99: 1202-1212.
- Slagman MC, Waanders F, Hemmelder MH, et al. Moderate dietary sodium restriction added to angiotensin converting enzyme inhibition compared with dual blockade in lowering proteinuria and blood pressure: randomised controlled trial. *BMJ* 2011;343:d4366.
- Soveri I, Berg UB, Bjork J, et al. Measuring GFR: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2014; 64: 411-424.
- Sterns RH, Feig PU, Pring M, Guzzo J, Singer I. Disposition of intravenous potassium in anuric man: a kinetic analysis. *Kidney Int* 1979; 15(6):651-660.
- Stevens LA, Schmid CH, Greene T, et al. Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels. *Kidney Int* 2009; 75: 652-660.
- Stevens PE, Levin A. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group M. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2013; 158: 825-830.
- St-Jules DE, Clegg DJ, Palmer BF, et al. Can Novel Potassium Binders Liberate People with Chronic Kidney Disease from the Low-Potassium Diet? A Cautionary Tale. *Clin J Am Soc Nephrol* 2022; 17: 467-472.

- St-Jules DE, Goldfarb DS, Sevick MA. Nutrient Non-equivalence: Does Restricting High-Potassium Plant Foods Help to Prevent Hyperkalemia in Hemodialysis Patients? *J Ren Nutr* 2016; 26:282-287.
- Sun CY, Chang SC, Wu MS. Uremic toxins induce kidney fibrosis by activating intrarenal renin-angiotensin-aldosterone system associated epithelial-to-mesenchymal transition. *PLoS ONE* 2012; 7:e34026. doi: 10.1371/journal.pone.0034026.
- Sun Z, Jiao J, Lu G, Liu R, Li Z, Sun Y, Chen Z. Overview of research progress on the association of dietary potassium intake with serum potassium and survival in hemodialysis patients, does dietary potassium restriction really benefit hemodialysis patients? *Front Endocrinol* 2023; 14:1285929. doi: 10.3389/fendo.2023.1285929.
- Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J et al. World incidence of AKI: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 1482–1493.
- Telini LSR, Beduschi GC, Caramori JC, Castro JH, Martin LC, Barretti P. Effect of dietary sodium restriction on body water, blood pressure, and inflammation in hemodialysis patients: a prospective randomized controlled study. *Int Urol Nephrol* 2014;46(1):91-97.
- Thakar CV, Christianson A, Freyberg R, Almenoff P, Render ML. Incidence and outcomes of acute kidney injury in intensive care units: a Veterans Administration study. *Crit Care Med* 2009; 37:2552-2558.
- Thurlow JS, Abbott KC, Linberg A, et al. SCr and SCysC concentrations before and after traumatic amputation in male soldiers: a case-control study. *Am J Kidney Dis* 2014; 63: 167-170.
- Toeller M, Buyken A, Heitkamp G, Brämwig S, Mann J, Milne R, et al. Protein intake and urinary albumin excretion rates in the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1997; 40:1219–26. doi: 10.1007/s001250050810.
- Tom K, Young VR, Chapman T, Masud T, Akpele L, Maroni BJ. Long-term adaptive responses to dietary protein restriction in chronic renal failure. *Am J Physiol* 1995; 268(4 Pt 1):E668–677. doi: 10.1152/ajpendo.1995.268.4.E668
- Tomida K, Hamano T, Ichimaru N, et al. Dialysis vintage and parathyroid hormone level, not fibroblast growth factor-23, determines chronic-phase phosphate wasting after renal transplantation. *Bone* 2012;51(4):729-736.
- Trevisan M, Fu EL, Xu Y, et al. Stopping mineralocorticoid receptor antagonists after hyperkalaemia: trial emulation in data from routine care. *Eur J Heart Fail* 2021; 23: 1698-1707.
- Trombetti A, Richert L, Hadaya K, et al. Early post transplantation hypophosphatemia is associated with elevated FGF-23 levels. *Eur J Endocrinol* 2011;164(5):839-847.
- Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C: An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med* 2006, 34:1913-1917.

- Vegter S, Perna A, Postma MJ, Navis G, Remuzzi G, Ruggenenti P. Sodium intake, ACE inhibition, and progression to ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2012;23(1):165-173.
- Vogt L, Waanders F, Boomsma F, de Zeeuw D, Navis G. Effects of dietary sodium and hydrochlorothiazide on the antiproteinuric efficacy of losartan. *J Am Soc Nephrol* 2008;19(5):999-1007.
- Wagner D, Kniepeiss D, Stiegler P, et al. The assessment of GFR after orthotopic liver transplantation using cystatin C and creatinine-based equations. *Transpl Int* 2012; 25: 527-536.
- Wang AY, Kalantar-Zadeh K, Fouque D, Wee PT, Kovesdy CP, Price SR, et al. Precision medicine for nutritional management in end-stage kidney disease and transition to dialysis. *Semin Nephrol* 2018; 38:383–96. doi: 10.1016/j.semnephrol.2018.05.008.
- Wanner C, Fioretto P, Kovesdy CP, et al. Potassium management with finerenone: Practical aspects. *Endocrinol Diabetes Metab* 2022; 5(6): e360. doi: 10.1002/edm2.360.
- Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009; 373: 1083-1096.
- Williams PS, Stevens ME, Fass G, Irons L, Bone JM. Failure of dietary protein and phosphate restriction to retard the rate of progression of chronic renal failure: a prospective, randomized, controlled trial. *Q J Med.* 1991;81(294):837-855.
- World Health Organization. 2012. Guideline: sodium intake for adults and children. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/77985/9789241504836_eng.pdf?sequence=41
- Wright JT, Jr., Williamson JD, Whelton PK, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. SPRINT Research Group. *N Engl J Med* 2015; 373: 2103-2116.
- Wu IW, Hsu KH, Lee CC, Sun CY, Hsu HJ, Tsai CJ, et al. p-Cresyl sulphate and indoxyl sulphate predict progression of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:938–47. doi: 10.1093/ndt/gfq580.
- Yusuf AA, Hu Y, Singh B, Menoyo JA, Wetmore JB. Serum potassium levels and mortality in hemodialysis patients: a retrospective cohort study. *Am J Nephrol* 2016; 44(3):179-186. doi: 10.1159/000448341.
- Zacchia M, Abategiovanni ML, Stratigis S, Capasso G. Potassium: From physiology to clinical implications. *Kidney Dis (Basel)* 2016; 2(2): 72–79. doi: 10.1159/000446268.