



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ
ΦΡΟΝΤΙΔΑ»

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Θέμα: Διαταραχές θρέψης, αύξησης και ανάπτυξης στα παιδιά με χρόνια
νεφρική νόσο

Κυρίτση Μαρία

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

- Πρίντζα Νικολέτα, Καθηγήτρια Παιδιατρικής – Παιδιατρικής Νεφρολογίας, Τμήμα Επιστημών Υγείας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Επιβλέπων
- Στεφανίδης Ιωάννης, Καθηγητής Παθολογίας – Νεφρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Τμήμα Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Αντιπρύτανης Έρευνας και Καινοτομίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Διευθυντής Νεφρολογικής Κλινικής, Π.Γ.Ν Λάρισας
- Ελευθεριάδης Θεόδωρος, Καθηγητής Νεφρολογίας, Τμήμα Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο, Θεσσαλίας

Λάρισα, Ιανουάριος, 2025



UNIVERSITY OF THESSALY

**SCHOOL OF HEALTH SCIENCE FACULTY
OF MEDICINE**



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

MASTER THESIS

**Title: Nutrition, growth and development disorders in children with
chronic kidney disease**

Kiritsi Maria

Examination Committee:

- Printza Nikoleta, Professor of Pediatrics - Pediatric Nephrology, Department of Health Sciences, Aristotle University of Thessaloniki, Supervisor
- Stefanidis Ioannis, Professor of Internal Medicine - Nephrology, Department of Medicine, Department of Health Sciences, University of Thessaly, Vice-Rector for Research and Innovation of the University of Thessaly, Director of the Nephrology Clinic, University of Larissa
- Eleftheriadis Theodoros, Professor of Nephrology, Department of Health Sciences, University of Thessaly, Supervisor

Larisa, January, 2025

Με ατομική μου ευθύνη και γνωρίζοντας τις κυρώσεις ⁽¹⁾, που προβλέπονται από της διατάξεις της παρ. 6 του άρθρου 22 του Ν. 1599/1986, δηλώνω ότι: Βεβαιώνω ότι είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην πτυχιακή εργασία. Επίσης έχω αναφέρει τις όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε αυτές αναφέρονται ακριβώς είτε παραφρασμένες. Επίσης βεβαιώνω ότι αυτή η διπλωματική εργασία προετοιμάστηκε από εμένα προσωπικά ειδικά για τις απαιτήσεις του προγράμματος σπουδών του Μεταπτυχιακού διπλώματος ειδίκευσης στη Νεφρολογική Φροντίδα, του Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Ημερομηνία: **18/12/2024**

Ο – Η Δηλών

Κυρίτση Μαρία

(Υπογραφή)

(1) «Όποιος εν γνώσει του δηλώνει ψευδή γεγονότα ή αρνείται ή αποκρύπτει τα αληθινά με έγγραφη υπεύθυνη δήλωση του άρθρου 8 τιμωρείται με φυλάκιση τουλάχιστον τριών μηνών. Εάν ο υπαίτιος αυτών των πράξεων σκόπευε να προσπορίσει στον εαυτόν του ή σε άλλον περιουσιακό όφελος βλάπτοντας τρίτον ή σκόπευε να βλάψει άλλον, τιμωρείται με κάθειρξη μέχρι 10 ετών.

Περιεχόμενα

Περίληψη	vi
Abstract.....	vii
Συντομογραφίες.....	viii
Εικόνες	x
Πίνακες	xi
Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή	1
Κεφάλαιο 2: Διαταραχές θρέψης σε παιδιά με χρόνια νεφρική νόσο	3
2.1 Μοτίβα υποθρεψίας και εκβάσεις σε παιδιά με χρόνια νεφρική νόσο.....	5
2.2 Τάσεις στα πρότυπα υποθρεψίας και στους παράγοντες κινδύνου	6
2.3 Μυϊκή απώλεια και εκβάσεις σε παιδιά με χρόνια νεφρική νόσο	8
2.4 Υποθρεψία – Καχεξία – Απώλεια πρωτεΐνης / ενέργειας – Μυϊκή απώλεια σε παιδιά με χρόνια νεφρική νόσο	9
2.5 Παχυσαρκία και μυϊκή απώλεια	12
2.6 Διατροφική αξιολόγηση κα αξιολόγηση της σύστασης του σώματος	13
2.7 Αξιολόγηση της μυϊκής δύναμης και της φυσικής απόδοσης	16
2.9 Διατροφικές απαιτήσεις και ανεπάρκειες	17
2.9.1 Ενέργεια	17
2.9.2 Πρωτεΐνη.....	19
2.9.3 Λιπίδια.....	19
2.9.4 Ασβέστιο – φωσφορικό άλας	20
2.9.5 Βιταμίνες.....	21
2.10 Φυσική δραστηριότητα	22
2.11 Θεραπεία με ανασυνδυασμένη αυξητική ορμόνη	23
2.12 Μελλοντικές προσεγγίσεις.....	23
2.12.1 Αντιφλεγμονώδης στρατηγική	23
2.12.2 Καταστολή FGF – 23 σε ήπια έως μέτρια χρόνια νεφρική νόσο	24
2.12.3 Μικροβίωμα και ουραιμικές τοξίνες.....	24
Κεφάλαιο 3: Διαταραχές αύξησης και ανάπτυξης σε παιδιά με χρόνια νεφρική νόσο	26
3.1 Αξιολόγηση αύξησης και ανάπτυξης σε παιδιά	26
3.1.1 Μετρήσεις αύξησης	27
3.1.2 Δείκτης μάζας σώματος.....	28
3.1.3 Τιμές αναφοράς αύξησης	28
3.1.4 Ταχύτητα αύξησης	29
3.1.5 Συχνότητα αξιολόγησης της αύξησης.....	30
3.1.6 Εκτίμηση δυναμικού ύψους	30

3.1.7 Αξιολόγηση σκελετικής ανάπτυξης	30
3.2 Αύξηση και ανάπτυξη σε παιδιά με χρόνια νεφρική νόσο.....	31
3.2.1 Διαταραχή των φυσιολογικών φάσεων αύξησης στη χρόνια νεφρική νόσο	31
3.2.2 Εφηβική ανάπτυξη στη χρόνια νεφρική νόσο.....	32
3.2.3 Ανεπάρκεια αύξησης και ανάπτυξης σε παιδιά με χρόνια νεφρική νόσο	33
3.3 Παρακολούθηση.....	36
3.4 Πρόληψη – Διαχείριση παιδιών με ανεπάρκεια αύξησης και ανάπτυξης και χρόνια νεφρική νόσο.....	38
3.4.1 Διατήρηση νεφρικής λειτουργίας και κάθαρσης.....	38
3.4.2 Διατροφή	39
3.4.3 Διόρθωση οξεοβασικών και ηλεκτρολυτικών διαταραχών	40
3.4.4 Θεραπεία νεφρικής οστεοδυστροφίας	40
3.4.5 Σωματική δραστηριότητα	41
3.4.6 Θεραπεία της νεφρικής αναιμίας	41
3.4.7 Θεραπεία με ανασυνδυασμένη αυξητική ορμόνη.....	41
3.4.8 Μεταμόσχευση.....	43
Συζήτηση – Συμπεράσματα.....	45
Βιβλιογραφία	47

Περίληψη

Οι παιδιατρικοί ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο συχνά αντιμετωπίζουν διαταραχές θρέψης, αύξησης και ανάπτυξης. Η υποθρεψία και η κακή θρέψη είναι κοινά, ενώ αυξάνονται και τα περιστατικά υπερθρεψίας, οδηγώντας σε συσσώρευση λίπους και παχυσαρκία. Η καθιστική ζωή και η μη – ισορροπημένη διατροφή συμβάλλουν τόσο στην απώλεια μυϊκής μάζας όσο και στην παχυσαρκία, και συνδέονται με επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και καρδιομεταβολικές διαταραχές. Ιδιαίτερα, η κοιλιακή και η σαρκοπενική παχυσαρκία αυξάνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η μυϊκή απώλεια είναι σύνηθες πρόβλημα που οδηγεί σε κόπωση και μυοσκελετική αδυναμία. Επιπλέον, η ανεπάρκεια αύξησης και ανάπτυξης είναι ιδιαίτερα έντονη σε παιδιά με χρόνια νεφρική νόσο. Η έγκαιρη διάγνωση και παρέμβαση είναι κρίσιμη για την πρόληψη της καθυστέρησης της αύξησης και της ανάπτυξης, καθώς οι θεραπευτικές παρεμβάσεις είναι πιο αποτελεσματικές πριν από την έναρξη της θεραπείας κάθαρσης. Η θεραπεία επικεντρώνεται στη διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας, την επαρκή διατροφή, τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, τη διόρθωση των οξεοβασικών και ηλεκτρολυτικών ανισορροπιών, τη θεραπεία με αυξητική ορμόνη και την παροχή επαρκούς κάθαρσης. Η μεταμόσχευση νεφρού είναι ο απώτερος στόχος για την αποκατάσταση της αύξησης και της ανάπτυξης. Η κατανόηση των μηχανισμών των διαταραχών θρέψης και ανάπτυξης είναι ζωτικής σημασίας για την εφαρμογή αποτελεσματικών θεραπευτικών στρατηγικών.

Λέξεις – κλειδιά: παιδιατρικοί ασθενείς, χρόνια νεφρική νόσος, διαταραχές θρέψης, διαταραχές αύξησης και ανάπτυξης, υποθρεψία, υπερθρεψία, παχυσαρκία, ανεπάρκεια αύξησης και ανάπτυξης

Abstract

Pediatric patients with chronic kidney disease often experience impaired nutrition, growth and development. Malnutrition and malnutrition are common, and overnutrition is increasing, leading to fat accumulation and obesity. A sedentary lifestyle and an unbalanced diet contribute to both muscle loss and obesity, and are associated with worsening kidney function and cardiometabolic disorders. In particular, abdominal and sarcopenic obesity increase cardiovascular risk. Muscle wasting is a common problem that leads to fatigue and musculoskeletal weakness. In addition, growth and development failure is particularly pronounced in children with chronic kidney disease. Early diagnosis and intervention is critical to prevent growth and developmental delay, as therapeutic interventions are most effective before initiation of dialysis therapy. Treatment focuses on maintaining renal function, adequate nutrition, blood pressure regulation, correction of acid-base and electrolyte imbalances, growth hormone therapy, and adequate clearance. Kidney transplantation is the ultimate goal to restore growth and development. Understanding the mechanisms of nutrition and growth disorders is crucial for implementing effective therapeutic strategies.

Key words: pediatric patients, chronic kidney disease, nutritional disorders, growth and development disorders, malnutrition, overnutrition, obesity, growth and development failure

Συντομογραφίες

6MWT	6 – Minute Walk Test
ACEIs	Angiotensin – Converting Enzyme Inhibitors
ADP	Air – Displacement Plethysmography
ARBs	Angiotensin Receptor Blockers
BIA / BIS	Bioimpedance Analysis / Bioimpedance Spectroscopy
BIS	Bioimpedance Spectrometry
CAKUT	Congenital Abnormalities of the Kidneys and Urinary Tract
CDC	Centers for Disease Control
CRP	C – Reactive Protein
DXA	Dual – energy X – ray Absorptiometry
ESKD	End Stage Kidney Disease
FDA	Food and Drug Administration
GFR	Glomerular Filtration Rate
GH	Growth Hormone
GnRH	Gonadotropin – Releasing Hormone
IL – 1	Interleukin – 1
IPPDN	International Pediatric Peritoneal Dialysis Network
LH	Luteinizing Hormone
MAC	Mid – Arm Circumference
MAMC	Mid – Arm Muscle Circumference
MBD	Mineral and Bone Disorder
NCHS	National Center for Health Statistics
NWO	Normal – Weight Obesity
PAQ – A	Physical Activity Questionnaires for Adolescents
PAQ – C	Physical Activity Questionnaires for Children
PD	Peritoneal Dialysis
PEM	Protein Energy Malnutrition
PEW	Protein – Energy Wasting
PRNT	Pediatric Renal Nutrition Taskforce

PTH	Parathyroid Hormone
QoL	Quality of Life
RCTs	Randomized Controlled Trials
RFM	Relative Fat Mass
rGH	recombinant Growth Hormone
RRT	Renal Replacement Therapy
SD	Standard Deviation
SDI	Suggested Dietary Intake
SDS	Standard Deviation Score
SPPB	Short Physical Performance Battery
TBK	Total Body Potassium [K] scanning
UPS	Ubiquitin – Proteasome System
WtHr	Waist – to – Height ratio
ΔΜΣ	Δείκτης Μάζας Σώματος
ΠΟΥ	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
XNN	Χρόνια Νεφρική Νόσο

Εικόνες

Εικόνα 1: Παράγοντες κινδύνου και εκβάσεις υποθρεψίας σε παιδιά με χρόνια νεφρική νόσο. Πηγή: Karava et al., 2023	6
Εικόνα 2: Επιπολασμός των δεικτών της PEW που χρησιμοποιούνται για να σχηματίσουν τους τρεις ορισμούς (υποθρεψία – καχεξία – απώλεια πρωτεΐνης / ενέργειας). Πηγή: Mak et al., 2023	10
Εικόνα 3: Πρότυπα υποθρεψίας σε παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, με βάση τους δείκτες σύστασης του σώματος, συμπεριλαμβανομένης της μυϊκής μάζας, του ποσοστού λίπους στο σώμα, του δείκτη μάζας σώματος και της αναλογίας περιφέρειας προς ύψος. Πηγή: Karava et al., 2023	13
Εικόνα 4: Στάδια εφηβικής ανάπτυξης για αγόρια και κορίτσια (a – c). Πηγή: Foster, 2014	27
Εικόνα 5: Τυπικό πρότυπο αύξησης σε ασθενείς με συγγενή χρόνια ανεπάρκεια (κόκκινο χρώμα). Πηγή: Foster, 2014.....	32
Εικόνα 6: Παθογένεια της ανεπάρκειας αύξησης και ανάπτυξης σε παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Πηγή: Haffner, 2020	34

Πίνακες

Πίνακας 1: Ορισμοί και προτεινόμενα κριτήρια της υποθρεψίας σε παιδιατρικούς και ενήλικους πληθυσμούς με χρόνια νεφρική νόσο. Πηγή: Karava et al., 2023	3
Πίνακας 2: Πλεονεκτήματα και περιορισμοί των τεχνικών αξιολόγησης της σύστασης του σώματος (Karava et al., 2023).....	15
Πίνακας 3: Προτεινόμενη διατροφική πρόσληψη ενέργειας και πρωτεΐνης για διαφορετικές ηλικίες. Πηγή: Shaw et al., 2020	18
Πίνακας 4: Στόχοι και στρατηγικές για τη βελτίωση της διατροφής και την πρόληψη ή τη βελτίωση των διαταραχών θρέψης σε παιδιά με ΧΝΝ. Πηγή: Mak et al., 2023	25
Πίνακας 5: Συνιστώμενα διαστήματα αξιολόγησης (σε μήνες) του μήκους / ύψους και της ταχύτητας μήκους / ύψους ανά στάδιο χρόνιας νεφρικής νόσου και ηλικία. Πηγή: Haffner, 2020.....	37
Πίνακας 6: Κύρια μέτρα για την πρόληψη και τη θεραπεία της ανεπάρκειας αύξησης και ανάπτυξης σε παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Πηγή: Haffner, 2020.....	39

Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή

Η χρόνια νεφρική νόσος (XNN) στον παιδιατρικό πληθυσμό αποτελεί πρόκληση για τους γιατρούς. Η XNN αναφέρεται στην μειωμένη ικανότητα του νεφρού να απομακρύνει αποτελεσματικά τα παραπροϊόντα και την περίσσεια νερού και ο ορισμός της βασίζεται σε ακριβή κριτήρια. Ο επιπολασμός της XNN σε παιδιατρικούς ασθενείς δεν είναι αμελητέα με 74,4 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο του ηλικιακά – σχετιζόμενου πληθυσμού. Η πλήρης κατανόηση των αιτιών και της παθογένειας είναι απαραίτητη για την αποτελεσματική διαχείριση των νεαρών ασθενών. Τα αίτια της XNN περιλαμβάνουν συγγενείς ανωμαλίες, εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση, αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο, νεφρίτιδα λύκου, δευτεροπαθή σπειραματονεφρίτιδα και διάμεση νεφρίτιδα. Η κλινική παρουσίαση της XNN στους παιδιατρικούς πληθυσμούς περιλαμβάνει ένα φάσμα συμπτωμάτων που αφορούν διάφορα συστήματα οργάνων. Τα καρδιαγγειακά συμπτώματα μπορεί να εμφανιστούν με υπέρταση, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και περικαρδίτιδα, ενώ τα γαστρεντερικά συμπτώματα μπορεί να εκδηλωθούν ως ναυτία, έμετος και ανορεξία. Νευρολογικά, η XNN μπορεί να εμφανιστεί με λήθαργο, σύγχυση ή εγκεφαλοπάθεια. Επιπρόσθετα, μπορεί να εμφανιστούν αιματολογικές επιπλοκές, όπως αναιμία και τάση για αιμορραγικά επεισόδια, καθώς και ενδοκρινικές / μεταβολικές διαταραχές, όπως υπερφωσφαταιμία, υπασβεστιαίμια, δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός και ανεπάρκεια βιταμίνης D. Όλες αυτές οι συνοδές παθήσεις μπορεί να έχουν επιζήμιες επιπτώσεις στην ανάπτυξη παιδιών με XNN, με αποτέλεσμα την εμφάνιση διαταραχών θρέψης, αύξησης και ανάπτυξης (Todisco et al., 2024).

Η υποθρεψία είναι συχνή σε παιδιά με XNN. Εκτός από την υποθρεψία και την απώλεια πρωτεΐνης – ενέργειας (Protein – Energy Wasting, PEW), ο επιπολασμός υπερθρεψίας αυξάνεται, με αποτέλεσμα την συσσώρευση λιπώδους μάζας. Η καθιστική συμπεριφορά και η μη – ισορροπημένη διατροφή είναι οι πιο σημαντικοί αιτιολογικοί παράγοντες. Από κοινού, η έλλειψη βάρους και η παχυσαρκία συνδέονται με δυσμενή αποτελέσματα τόσο όσον αφορά τη νεφρική λειτουργία, όσο τον κίνδυνο καρδιαγγειακών – μεταβολικών νόσων και θνησιμότητας. Η μυϊκή απώλεια είναι ένα βασικό εύρημα στη PEW, που προηγείται της απώλειας λίπους και μπορεί να οδηγήσει σε κόπωση, μυοσκελετική έκπτωση και ευπάθεια. Επιπλέον, τα κλινικά δεδομένα τονίζουν την αυξανόμενη εμφάνιση ελλειμμάτων μυϊκής μάζας και δύναμης σε ασθενείς με συσσώρευση λιπώδους μάζας, που αποδίδεται σε διεργασίες σπατάλης που σχετίζονται με τη XNN, σε μειωμένη σωματική δραστηριότητα και πιθανώς σε φλεγμονώδεις νόσους που προκαλούνται από την παχυσαρκία, οδηγώντας σε σαρκοπενική παχυσαρκία.

Επιπλέον, τα παιδιά με ΧΝΝ είναι ευαίσθητα στην κοιλιακή παχυσαρκία, που προκύπτει από την υψηλή κατανομή σωματικού λίπους στο σπλαχνικό κοιλιακό διαμέρισμα. Τόσο η σαρκοπενική όσο και η κοιλιακή παχυσαρκία συνδέονται με αυξημένο καρδιομεταβολικό κίνδυνο (Karava et al., 2023). Η έγκαιρη αναγνώριση αυτών των προβλημάτων είναι ζωτικής σημασίας για την κατάλληλη διαχείριση των παιδιατρικών ασθενών με ΧΝΝ (Massengill and Ferris, 2014).

Οι διαταραχές αύξησης και ανάπτυξης είναι συχνές σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΧΝΝ και η σοβαρότητά τους συσχετίζεται με το βαθμό της νεφρικής ανεπάρκειας. Στρατηγικές για τη διαχείριση αυτών των διαταραχών περιλαμβάνουν την αντιμετώπιση των αναστρέψιμων συννοσηροτήτων, τη βελτιστοποίηση της διατροφής και τη διασφάλιση μεταβολικού ελέγχου. Η θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης (Renal Replacement Therapy, RRT), συμπεριλαμβανομένης της μεταμόσχευσης, συμβάλλει σε σημαντική βελτίωση. Σύμφωνα με μια πρόσφατη Συναινετική Δήλωση, οι παιδιατρικοί ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3 ή παιδιατρικοί ασθενείς, ηλικίας μεγαλύτερης των 6 μηνών, που υποβάλλονται σε θεραπεία κάθαρσης είναι επιλέξιμοι για θεραπεία με ανασυνδυασμένη αυξητική ορμόνη (recombinant Growth Hormone, rGH) σε περίπτωση εμμένουσας αποτυχίας της αύξησης και της ανάπτυξης. Η θεραπεία με rGH μπορεί να εξεταστεί για όσους παιδιατρικούς ασθενείς έχουν ύψος μεταξύ 3^{ου} και 10^{ου} εκατοστημορίου και εμμένουσα επιβράδυνση της ανάπτυξης. Σε παιδιά που έλαβαν μεταμόσχευση νεφρού, αλλά συνεχίζουν να αντιμετωπίζουν αποτυχία ανάπτυξης, η έναρξη της θεραπείας με GH συνιστάται ένα χρόνο μετά τη μεταμόσχευση, εάν δεν συμβεί αυθόρμητη catch – up ανάπτυξη. Σε παιδιά με ΧΝΝ, λόγω νεφροπαθητικής κυστίνωσης και εμμένουσας αναπτυξιακής ανεπάρκειας, η θεραπεία με GH θα πρέπει να εξετάζεται σε όλα τα στάδια της ΧΝΝ. Πιθανές αρνητικές επιπτώσεις και οφέλη πρέπει να αξιολογούνται τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Επιπλέον, όλα τα πιθανά προβλήματα με αρνητικό αντίκτυπο στην αύξηση και την ανάπτυξη θα πρέπει να αντιμετωπίζονται και να επιλύονται έγκαιρα, όποτε είναι δυνατόν, με μια εξατομικευμένη προσέγγιση (Todisco et al., 2024).

Σκοπός της παρούσας μεταπτυχιακής εργασίας είναι η διερεύνηση των διαταραχών θρέψης, αύξησης και ανάπτυξης σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΧΝΝ και η περιγραφή των στρατηγικών για τη διαχείρισή τους.

Κεφάλαιο 2: Διαταραχές θρέψης σε παιδιά με χρόνια νεφρική νόσο

Τα παιδιά με Χρόνια Νεφρική Νόσο (XNN) είναι επιρρεπή στην υποθρεψία και την απώλεια πρωτεΐνης – ενέργειας (Protein – Energy Wasting, PEW) λόγω των διατροφικών διαταραχών που σχετίζονται με τη XNN και της διαδικασίας απώλειας που σχετίζεται με τη φλεγμονή (Rees, 2021). Ωστόσο, παράλληλα με τον γενικό παιδιατρικό πληθυσμό, ο επιπολασμός του υπέρβαρους και της παχυσαρκίας σε παιδιά με XNN έχει αυξηθεί, γεγονός που αποδίδεται στην αυξανόμενη υιοθέτηση ανθυγιεινών διατροφικών συνηθειών και στην μειωμένη σωματική δραστηριότητα – άσκηση (Bonthuis et al., 2013). Από κοινού, το ελλιπές βάρος και η παχυσαρκία υπονομεύουν την παιδική υγεία, επηρεάζοντας τη νεφρική λειτουργία, τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και τη συνολική ποιότητα ζωής. Σωρευτικά κλινικά δεδομένα υπογραμμίζουν ελλείμματα μάζας και αντοχής των σκελετικών μυών, που αντιπροσωπεύουν το κύριο εύρημα της PEW και της ευπάθειας, τα οποία μπορεί επίσης να υπάρχουν και σε παχύσαρκα παιδιά, λόγω των διαδικασιών σπατάλης που σχετίζονται με τη XNN, της έλλειψης σωματικής δραστηριότητας και πιθανώς της φλεγμονώδους νόσου που προκαλείται από την παχυσαρκία, αυξάνοντας τον κίνδυνο σαρκοπενικής παχυσαρκίας. Επιπλέον, η παχυσαρκία και οι παθογενετικοί μηχανισμοί που σχετίζονται με την ουραιμία μπορεί επίσης να ενισχύσουν την ανακατανομή του σωματικού λίπους από το υποδόριο στο σπλαχνικό κοιλιακό διαμέρισμα, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη κοιλιακής παχυσαρκίας. Πολλές παιδιατρικές κλινικές μελέτες τονίζουν ότι τόσο η παχυσαρκία όσο και η κοιλιακή παχυσαρκία είναι επιβλαβής για το καρδιομεταβολικό προφίλ αυτών των ασθενών (Πίνακας 1) (Karava et al., 2023).

Πίνακας 1: Ορισμοί και προτεινόμενα κριτήρια της υποθρεψίας σε παιδιατρικούς και ενήλικους πληθυσμούς με χρόνια νεφρική νόσο. Πηγή: Karava et al., 2023

	Παιδιατρικός πληθυσμός	Ενήλικος πληθυσμός
Χαμηλό ανάστημα	$< 3^{\circ}$ εκατοστημόριο για την ηλικία και το φύλο	
Ανεπάρκεια αύξησης	Ύψος $< 3^{\circ}$ εκατοστημόριο για την ηλικία και το φύλο Ταχύτητα ύψους $< 25^{\circ}$ εκατοστημόριο για την ηλικία και το φύλο	
Ελλιπές βάρος	$\Delta\text{ΜΣ} < 5^{\circ}$ εκατοστημόριο για την ηλικία και το φύλο	$\Delta\text{ΜΣ} < 18,5$
Υπέρβαρος	$85^{\circ} < \Delta\text{ΜΣ} \leq 95^{\circ}$ εκατοστημόριο για την ηλικία και το φύλο	$25 \leq \Delta\text{ΜΣ} < 30$

Παχυσαρκία	$\Delta\text{ΜΣ} > 95^{\circ}$ εκατοστημόριο για την ηλικία και το φύλο	$\Delta\text{ΜΣ} \geq 30$
Υψηλό σωματικό λίπος	Ποσοστό σωματικού λίπους $> 80 - 90^{\circ}$ εκατοστημόριο για την ηλικία και το φύλο	Ποσοστό σωματικού λίπους $> 25\%$ στους άνδρες και $> 30\%$ στις γυναίκες
Σαρκοπενία	Μυϊκή μάζα $< 5^{\circ}$ εκατοστημόριο για την ηλικία και το φύλο Σοβαρή σαρκοπενία: χαμηλή φυσική απόδοση	Χαμηλή μυϊκή δύναμη και χαμηλή ποσότητα ή ποιότητα μυών Σοβαρή σαρκοπενία: χαμηλή φυσική απόδοση
Παχυσαρκία με φυσιολογικό βάρος	Υψηλό σωματικό λίπος και $\Delta\text{ΜΣ} \leq 85^{\circ}$ εκατοστημόριο για την ηλικία και το φύλο	Υψηλό σωματικό λίπος και $\Delta\text{ΜΣ} < 25$
Σαρκοπενική παχυσαρκία	Υψηλό σωματικό λίπος ή υπέρβαρος / παχυσαρκία και σαρκοπενία	Υψηλό σωματικό λίπος ή υπέρβαρος / παχυσαρκία και σαρκοπενία
Κοιλιακή παχυσαρκία	Αναλογία περιφέρειας – ύψους $> 0,5$	Αναλογία περιφέρειας – ύψους $> 0,5$
Απώλεια ενέργειας – πρωτεΐνης	Ανθρωπομετρικές παράμετροι: - Ελλιπές βάρος ή μείωση του $\Delta\text{ΜΣ} \geq 10\%$ για ένα έτος - Σαρκοπενία ή μείωση της μυϊκής μάζας $\geq 10\%$ για ένα έτος - Χαμηλό ανάστημα ή μείωση ύψους $\geq 10\%$ για ένα έτος Μειωμένη όρεξη Μη – φυσιολογικά επίπεδα βιοχημικών παραμέτρων (αλβουμίνη, χοληστερόλη, τρανσφερίνη ορού)	Ανθρωπομετρικές παράμετροι: - $\Delta\text{ΜΣ} < 23$ ή ακούσια απώλεια βάρους (5% σε 3 μήνες ή 10% σε 6 μήνες) ή ποσοστό σωματικού λίπους $< 10\%$ - Μείωση της μυϊκής μάζας (5% σε 3 μήνες ή 10% σε 6 μήνες) ή χαμηλή μέση μυϊκή περιφέρεια του βραχίονα Χαμηλή διαιτητική πρόσληψη Μη – φυσιολογικά επίπεδα βιοχημικών παραμέτρων (αλβουμίνη, χοληστερόλη, προλευκωματίνη ορού)
Φαινότυπος ευθραυστότητας	Ανθρωπομετρικές παράμετροι: - Ελλιπές βάρος ή μείωση του $\Delta\text{ΜΣ} \geq 10\%$ για ένα έτος - Σαρκοπενία ή μείωση της μυϊκής μάζας $\geq 10\%$ για ένα έτος - Χαμηλό ανάστημα ή μείωση ύψους $\geq 10\%$ για ένα έτος	Κριτήρια: - Απώλεια βάρους - Χαμηλή δύναμη λαβής - Μειωμένο επίπεδο ενέργειας - Μειωμένη ταχύτητα βάδισης - Σωματική αδράνεια

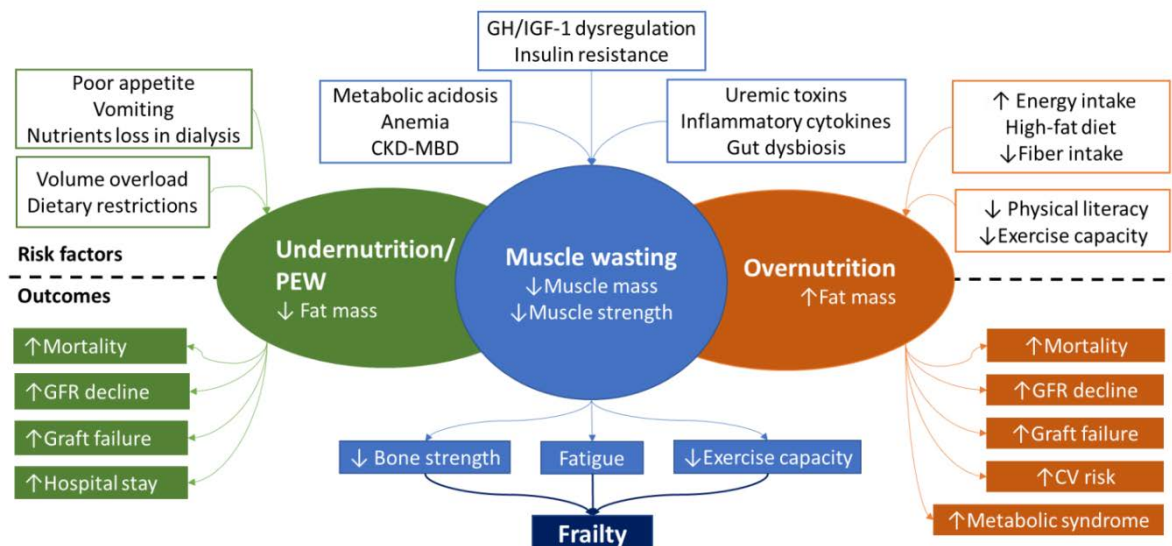
2.1 Μοτίβα υποθρεψίας και εκβάσεις σε παιδιά με χρόνια νεφρική νόσο

Η υποθρεψία ορίζεται η ανεπαρκής πρόσληψη θρεπτικών συστατικών για την κάλυψη των ενεργειακών απαιτήσεων του ατόμου, με αποτέλεσμα ελλιπές βάρος, το οποίο ορίζεται ως δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) (που υπολογίζεται με την εξίσωση: $\Delta\text{Μ}\Sigma = \text{βάρος (kg)} / \text{ύψος (m)}^2$) $< 5^\circ$ εκατοστημόριο για την ηλικία και το φύλο (Πίνακας 1). Η παιδιατρική χρόνια υποθρεψία επηρεάζει την αύξηση του βάρους και του ύψους, οδηγώντας σε χαμηλή ταχύτητα ανάπτυξης και χαμηλό ανάστημα· όπου το τελευταίο ορίζεται ως ύψος $< 3^\circ$ εκατοστημόριο για την ηλικία και το φύλο (Rees & Mak, 2011).

Ο όρος υποθρεψία χρησιμοποιήθηκε αρχικά για να περιγράψει την ασιτία, όπου η απώλεια βάρους αποδίδονταν κυρίως στην εξάντληση των αποθηκών λίπους. Η υποθρεψία πρωτεΐνης – ενέργειας (Protein Energy Malnutrition, PEM) χρησιμοποιήθηκε στη συνέχεια για περιπτώσεις όπου η ανεπάρκεια θρεπτικών συστατικών οδηγούσε σε αυξημένο καταβολισμό πρωτεϊνών και λίπους (Olson et al., 2020). Η PEW χρησιμοποιείται για να περιγράψει την κατάσταση μειωμένων αποθεμάτων πρωτεΐνης (μυς σώματος) και ενέργειας (λίπος σώματος) σε ασθενείς με ΧΝΝ και αντανακλά τις διατροφικές διαταραχές καθώς και τις διαδικασίες απώλειας που σχετίζονται με τη ΧΝΝ. Τα προτεινόμενα διαγνωστικά κριτήρια για τη PEW σε παιδιατρικούς πληθυσμούς περιλαμβάνουν την μειωμένη ή απώλεια μάζας σώματος και μυϊκής μάζας, την κακή ανάπτυξη ύψους και την μειωμένη θερμιδική πρόσληψη ή όρεξη, σε συνδυασμό με μη – φυσιολογικά επίπεδα βιοχημικών παραμέτρων, συμπεριλαμβανομένης της λευκωματίνης ορού, της χοληστερόλης και της τρανσφερίνης (Πίνακας 1) (Oliveira et al., 2017).

Από την άλλη πλευρά, η υπερθρεψία είναι μια άλλη μορφή κακής διατροφικής κατάστασης λόγω της υπερβολικής πρόσληψης θρεπτικών συστατικών, η οποία υπερβαίνει τις ενεργειακές απαιτήσεις του ατόμου. Αυτή η κατάσταση προκαλεί μη – φυσιολογική συσσώρευση σωματικού λίπους και τελικά οδηγεί σε αυξημένο ΔΜΣ, και κλινικά παρουσιάζεται ως υπέρβαρος και παχυσαρκία, που ορίζονται ως $\Delta\text{Μ}\Sigma > 85^\circ$ εκατοστημόριο έως το $< 95^\circ$ εκατοστημόριο και $\Delta\text{Μ}\Sigma > 95^\circ$ εκατοστημόριο για την ηλικία και το φύλο, αντίστοιχα (Karava et al., 2023).

Στον παιδιατρικό πληθυσμό με ΧΝΝ, τόσο η υποθρεψία όσο και η υπερθρεψία συνδέονται με πολλαπλές συννοσηρότητες (Εικόνα 1). Η απώλεια βάρους και η παχυσαρκία έχουν συσχετιστεί με ταχύτερη εξέλιξη της ΧΝΝ (Kogon et al., 2022), καθώς και με υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας σε παιδιά που υποβάλλονται σε θεραπεία κάθαρσης (Schaefer et al., 2019) και σε λήπτες μεταμόσχευσης νεφρού (Kaur et al., 2018). Επιπλέον, οι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι ασθενείς διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο υπέρτασης, υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας και αρτηριακής δυσκαμψίας, επιδείνωση των καρδιαγγειακών εκβάσεων (Brady et al., 2020) και είναι επιρρεπείς σε μεταβολικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένης της αντίστασης στην ινσουλίνη, της υπερουριχαιμίας, του διαταραγμένου λιπιδαιμικού προφίλ και του μεταβολικού συνδρόμου (Karava et al., 2020).



Εικόνα 1: Παράγοντες κινδύνου και εκβάσεις υποθρεψίας σε παιδιά με χρόνια νεφρική νόσο. Πηγή: Karava et al., 2023

2.2 Τάσεις στα πρότυπα υποθρεψίας και στους παράγοντες κινδύνου

Ο επιπολασμός του ελλιπούς βάρους είναι επί του παρόντος χαμηλός, επηρεάζοντας το 8,9% των ασθενών που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση (Peritoneal Dialysis, PD) (Schaefer et al., 2019), το 8,7% των ληπτών μοσχευμάτων νεφρού (Kaur et al., 2018) και μόνο το 3,5% των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης (Renal Replacement Therapy, RRT) (Bonthuis et al., 2013). Η διαφορά μεταξύ του επιπολασμού του ελλιπούς βάρους και της PEW μπορεί στην πραγματικότητα να δείχνει ότι οι τρέχουσες στρατηγικές για τη διαχείριση των διατροφικών προβλημάτων που αποδίδονται στην μειωμένη

όρεξη, στον έμετο, στην υπερυδάτωση, στην απώλεια θρεπτικών συστατικών κατά τη θεραπεία κάθαρσης και στους διατροφικούς περιορισμούς, μεταξύ άλλων, είναι σχετικά ικανοποιητικές, αλλά οι διαδικασίες απώλειας που σχετίζονται με τη φλεγμονή παραμένουν ανεπαρκώς αντιμετωπισμένες (Karava et al., 2023). Επιπλέον, παρά τη βελτίωση όσον αφορά την αύξηση του βάρους, ο επιπολασμός του κοντού αναστήματος παραμένει υψηλό και κυμαίνεται από 7 έως 44% στις Ευρωπαϊκές χώρες, επιβεβαιώνοντας ότι η διατροφή μπορεί μόνο εν μέρει να ενισχύσει την αύξηση του ύψους σε παιδιά με ΧΝΝ (Behnisch et al., 2019). Επιπλέον, η υπερβολική δυσαναλογία συμπληρωμάτων διατροφής σε σχέση με την αύξηση του ύψους κατά τη βρεφική και πρώιμη παιδική ηλικία μπορεί τελικά να οδηγήσει σε μικρά και υπέρβαρα παιδιά (Van Arendonk et al., 2014). Η παρακολούθηση της ενεργειακής πρόσληψης για την υποστήριξη της αύξησης και της ανάπτυξης είναι επομένως σημαντική προκειμένου να αποφευχθούν καταστάσεις υπερθρεψίας (Karava et al., 2023). Από την άλλη πλευρά, ο επιπολασμός τόσο του υπέρβαρου όσο και της παχυσαρκίας στον παιδιατρικό πληθυσμό με ΧΝΝ έχει αυξηθεί δραματικά. Ο υπέρβαρος και η παχυσαρκία επηρεάζουν το 20,8% και το 12,5% των ασθενών που λαμβάνουν RRT (Bonthuis et al., 2013).

Πολλοί παράγοντες μπορεί να εξηγήσουν αυτή την τάση (Εικόνα 1). Οι αλλαγές στα διατροφικά πρότυπα διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παγκόσμια αυξανόμενη εμφάνιση της παχυσαρκίας στο γενικό παιδιατρικό πληθυσμό. Οι Δυτικές δίαιτες υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, τα ακανόνιστα μοτίβα γευμάτων, η μειωμένη κατανάλωση λαχανικών και η ανεπαρκής πρόσληψη φυτικών ινών καθορίζουν τον κίνδυνο παιδικής παχυσαρκίας. Η πρόσληψη ενέργειας φαίνεται να επηρεάζει τη μάζα λίπους σε ασθενείς με ΧΝΝ και τα τρέχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα υποδηλώνουν μια τάση προς έναν μη – ισορροπημένο τρόπο ζωής και διατροφής (Melhuish et al., 2022). Αν και σε προηγούμενες μελέτες η πρόσληψη θερμίδων φαινόταν μειωμένη σε ασθενείς με ΧΝΝ, πρόσφατα δεδομένα έδειξαν ότι η κατανάλωση θερμίδων ξεπέρασε τη συνιστώμενη πρόσληψη σε όλες τις ηλικιακές ομάδες και ήταν συγκρίσιμη με αυτή των υγιών πληθυσμών (Hui et al., 2017). Επιπλέον, η πρόσληψη ενέργειας προερχόταν κυρίως από προϊόντα γρήγορου φαγητού, ενώ η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών ήταν περιορισμένη (Chen et al., 2017). Εκτός από την παγκόσμια τάση προς μια Δυτική δίαιτα υψηλής – περιεκτικότητας σε λιπαρά, οι μεταβολές της όσφρησης και της γεύσης, που παρατηρούνται σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΧΝΝ, μπορεί επίσης να οδηγήσουν σε προτίμηση πιο αλμυρών τροφίμων με υψηλή περιεκτικότητα σε κορεσμένα λίπη (Armstrong et al., 2010).

Επιπλέον, σύμφωνα με τη μελέτη «CKiD», σε εφήβους με ΧΝΝ η σωματική δραστηριότητα ήταν χαμηλότερη και ο χρόνος έκθεσης σε οθόνη υψηλότερη, σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες, και ιδιαίτερα σε εκείνους με παχυσαρκία και χαμηλότερο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (Glomerular Filtration Rate, GFR) (Clark et al., 2016). Η σωματική απόδοση βρέθηκε επίσης να είναι μειωμένη τόσο σε παιδιατρικούς μεταμοσχευμένους ασθενείς όσο και σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία κάθαρσης (El – Gamasy and Eldeed, 2017). Η παθογένεια της κακής ανοχής στην άσκηση στους παιδιατρικούς ασθενείς με ΧΝΝ δεν είναι πλήρως κατανοητή. Η αναιμία και οι καρδιακές αλλαγές, η κόπωση, καθώς και η έλλειψη αυτοπεποίθησης και κινήτρων στη σωματική δραστηριότητα λόγω ψυχολογικών παραγόντων έχουν εμπλακεί στην παθογένειά της (Karava et al., 2022; Wilkinson et al., 2022).

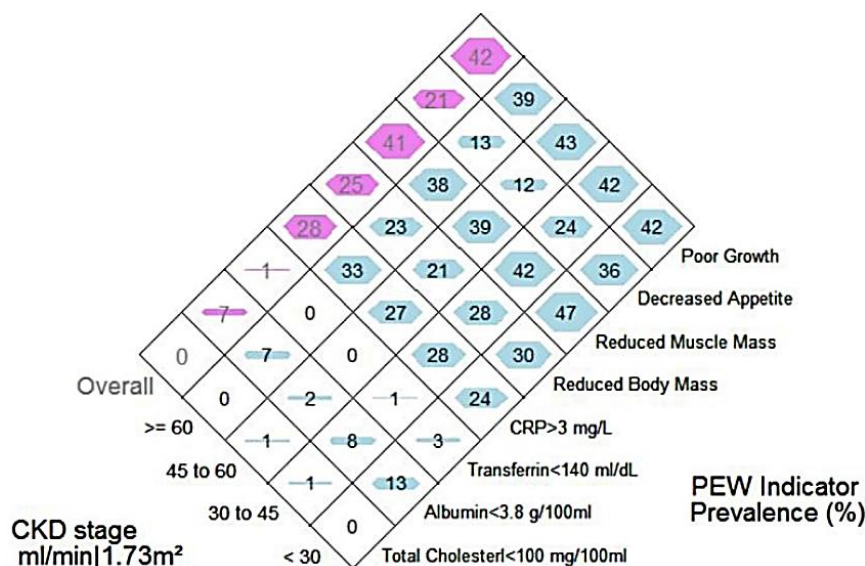
2.3 Μυϊκή απώλεια και εκβάσεις σε παιδιά με χρόνια νεφρική νόσο

Σε γενικές γραμμές, η μυϊκή απώλεια περιγράφει τη διαδικασία απώλειας μυϊκής μάζας και δύναμης που παρατηρείται σε διάφορες χρόνιες παθήσεις, ενώ η σαρκοπενία αναφέρεται κυρίως στην απώλεια μυϊκής μάζας και δύναμης (δυναπενία) που εμφανίζεται με τη γήρανση και είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη σε ηλικιωμένα άτομα (Sabatino et al., 2021). Σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΧΝΝ, και οι δύο έννοιες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον προσδιορισμό των μυϊκών ελλειμμάτων που σχετίζονται με τη νόσο. Η μυϊκή απώλεια παρατηρείται συχνότερα σε μεγάλους σκελετικούς μύες και αυξάνεται με τη χρονιότητα και την εξέλιξη της νόσου, επηρεάζοντας περισσότερο από το 40% των ασθενών που υποβάλλονται σε χρόνια θεραπεία κάθαρσης (Karava et al., 2021). Ο αυξανόμενος όγκος κλινικών στοιχείων στους παιδιατρικούς πληθυσμούς με ΧΝΝ υπογραμμίζει ότι η μυϊκή απώλεια σχετίζεται με γενική κόπωση, επιδείνωση της ποιότητας ζωής και με μειωμένη ικανότητα άσκησης, θέτοντας σε κίνδυνο την καρδιοαναπνευστική ικανότητα. Επιπλέον, αν και η μονάδα μυός – οστού είναι εξασθενημένη στη ΧΝΝ, η μυϊκή απώλεια πιθανώς συμβάλλει σε ελλείμματα οστών, με αποτέλεσμα την πτώση της μυοσκελετικής υγείας. Οι ξεχωριστές δυσμενείς εκβάσεις της σαρκοπενίας και της δυναμοπενίας σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΧΝΝ δεν έχουν ακόμη διακριθεί. Σε μελέτες ενηλίκων, η δυναμοπενία συσχετίστηκε με μείωση του GFR, θνησιμότητα και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, ανεξάρτητα από την απώλεια μυϊκής μάζας, υπογραμμίζοντας τις ευδιάκριτες ανεπιθύμητες ενέργειες της μυϊκής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με ΧΝΝ (Karava et al., 2023).

Η εξέλιξη της μυϊκής απώλειας τελικά αναπτύσσει έναν φαινότυπο ευθραυστότητας, που χαρακτηρίζεται από αυξημένη ευπάθεια με δυσμενή αποτελέσματα για την υγεία (Karava et al., 2021). Αυτό το κλινικό σύνδρομο έχει διερευνηθεί διεξοδικά σε ενήλικες ασθενείς με ΧΝΝ, με την επικύρωση πολλών διαγνωστικών εργαλείων. Το πιο κοινό διαγνωστικό εργαλείο, ο φαινότυπος Fried, περιλαμβάνει τα ακόλουθα κριτήρια: απώλεια σωματικού βάρους, κόπωση, αδυναμία, αργή ταχύτητα περπατήματος και μειωμένη σωματική δραστηριότητα (Worthen and Tennankore, 2019). Ο φαινότυπος ευθραυστότητας έχει περιγραφεί πρόσφατα σε παιδιά με ΧΝΝ και συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο νοσηλείας. Τα προτεινόμενα κριτήρια περιλαμβάνουν: μη – βέλτιστη ανάπτυξη / αύξηση σωματικού βάρους, χαμηλή μυϊκή μάζα, κόπωση και υψηλά επίπεδα C – αντιδρώσας πρωτεΐνης (C – Reactive Protein, CRP) (Πίνακας 1) (Sgambat et al., 2019). Τα χαμηλά επίπεδα του ινσουλινομόρφου αυξητικού παράγοντα – 1 (Insulin Growth Factor – 1, IGF – 1) στην κυκλοφορία προσδιορίστηκαν επίσης ως παράγοντας κινδύνου (Karava et al., 2021). Στην κλινική πρακτική, η μυϊκή απώλεια μπορεί να παρατηρηθεί τόσο σε συνθήκες υποθρεψίας όσο και σε συνθήκες υπερθρεψίας (Εικόνα 1) (Karava et al., 2023).

2.4 Υποθρεψία – Καχεξία – Απώλεια πρωτεΐνης / ενέργειας – Μυϊκή απώλεια σε παιδιά με χρόνια νεφρική νόσο

Η υποθρεψία και η καχεξία είναι κοινές συννοσηρότητες και συχνά χρησιμοποιούνται εναλλακτικά για να περιγράψουν καταστάσεις αρνητικού ενεργειακού ισοζυγίου σε ασθενείς με ΧΝΝ. Στην πραγματικότητα περιλαμβάνουν διαφορετική παθοφυσιολογία. Η υποθρεψία έχει ως αποτέλεσμα την ακατάλληλη πρόσληψη ή απορρόφηση θρεπτικών συστατικών παρά τη διατηρημένη όρεξη και εκδηλώνεται ως απώλεια σωματικού βάρους που σχετίζεται με προσαρμοστικές μεταβολικές αποκρίσεις, όπως ο χαμηλός μεταβολικός ρυθμός και η σχετικά διατηρημένη μυϊκή μάζα. Αντίθετα, η καχεξία χαρακτηρίζεται από δυσπροσαρμοστικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της ανορεξίας και του υψηλού μεταβολικού ρυθμού και σχετίζεται με απώλεια σωματικού βάρους, μειωμένη περιφέρεια του μέσου άνω βραχίονα (Mid – Arm Circumference, MAC), χαμηλά επίπεδα λευκωματίνης ορού, μεταβλητή λιπώδη μάζα, χαμηλό ΔΜΣ και παρουσία βιοδεικτών, όπως η CRP, η αλβουμίνη, η τρανσφερίνη και η χοληστερόλη (Εικόνα 2) (Abraham et al., 2014).



Εικόνα 2: Επιπολασμός των δεικτών της PEW που χρησιμοποιούνται για να σχηματίσουν τους τρεις ορισμούς (υποθρεψία – καχεξία – απώλεια πρωτεΐνης / ενέργειας). Πηγή: Mak et al., 2023

Η μυϊκή απώλεια είναι το βασικό εύρημα της PEW. Σύμφωνα με τα δεδομένα της μελέτης «CKiD», η MAC ήταν πιο διαδεδομένη από τη μειωμένη μάζα σώματος, επηρεάζοντας το 41% και το 25% των ασθενών, αντίστοιχα, και υποδηλώνοντας ότι η μυϊκή απώλεια προηγείται της εμφάνισης ελλιπούς βάρους. Στην ίδια μελέτη, ο συνολικός επιπολασμός της κακής ανάπτυξης ήταν 42% και ήταν περίπου ο ίδιος με εκείνον της μειωμένης μυϊκής μάζας σε όλα τα στάδια ΧΝΝ, αποδεικνύοντας ότι η κακή ανάπτυξη και η μυϊκή απώλεια εμφανίζονται ως επί το πλείστο ταυτόχρονα (Abraham et al., 2014).

Η μειωμένη πρόσληψη πρωτεΐνης, κυρίως λόγω της ουραιμικής ανορεξίας, μπορεί μόνο εν μέρει να εξηγήσει τη σαρκοπενία. Η καχεξία είναι ο όρος που χρησιμοποιείται σε ενήλικες πληθυσμούς για να ορίσει τη διαδικασία μυϊκής απώλειας λόγω του πολύπλοκου μεταβολικού συνδρόμου που σχετίζεται με υποκείμενη νόσο με ή χωρίς απώλεια λιπώδους μάζας. Στη ΧΝΝ, οι παθογόνοι μηχανισμοί της PEW, συμπεριλαμβανομένης της συστηματικής φλεγμονής, που προκαλούνται από συσσώρευση ουραιμικών τοξινών, ελαττώματα των ανοσοποιητικών κυττάρων, δυσβίωση του εντέρου, παράγοντες που σχετίζονται με τη θεραπεία κάθαρσης, μεταβολική οξέωση, διαταραχή του άξονα αυξητικής ορμόνης (Growth Hormone, GH) – IGF – 1, αντίσταση στην ινσουλίνη, αναιμία, μεταβολικά νοσήματα των οστών και ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης, έχουν εμπλακεί στη διαδικασία απώλειας μυϊκής μάζας και δύναμης (Εικόνα 1). Αυτά τα πολλαπλά μονοπάτια βλάπτουν την ισορροπία μεταξύ των μυϊκών καταβολικών και αναβολικών διεργασιών,

οδηγώντας σε αποικοδόμηση των μυϊκών πρωτεϊνών, μέσω της ενεργοποίησης του συστήματος ουβικιτίνης – πρωτεασώματος (Ubiquitin – Proteasome System, UPS), της μειωμένης πρωτεϊνικής σύνθεσης των μυών, της αναστολής της μυογένεσης και της αύξησης της μυϊκής ενεργειακής δαπάνης (Karava et al., 2021).

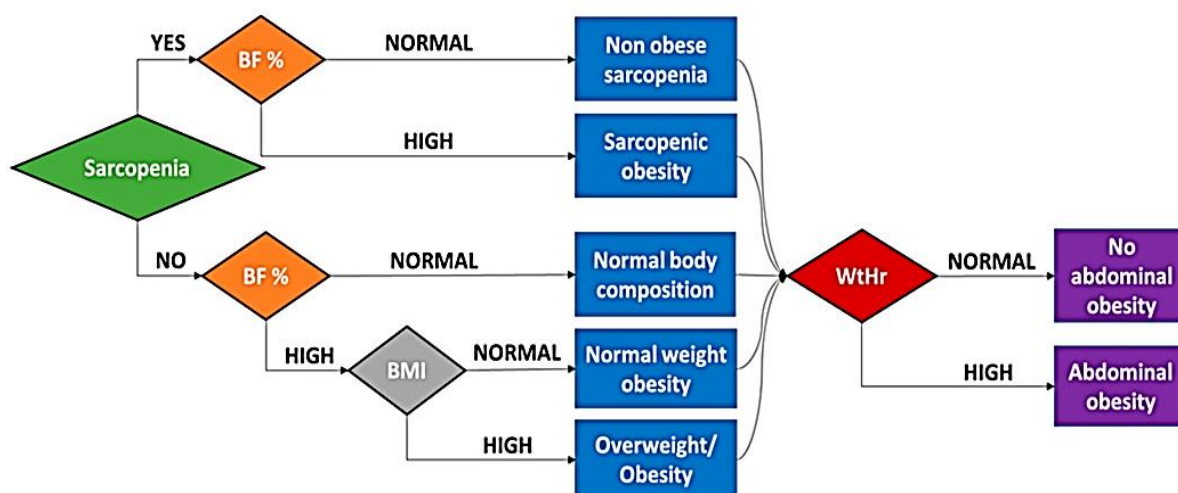
Τα τρέχοντα κλινικά δεδομένα υπογραμμίζουν ότι, στην XNN εκτός από την μυϊκή ποσότητα υποβαθμίζεται και η ποιότητα των μυών (μυϊκή ίνωση [μυοϊνωση] και ενδομυϊκή διήθηση λίπους [μυοστεάτωση]) (Wilkinson et al., 2019). Πειραματικές και διαχρονικές κλινικές μελέτες σε ενήλικες έχουν δείξει ότι η νεφρική δυσλειτουργία προάγει την ανακατανομή του λίπους και την προοδευτική συσσώρευση του λίπους στους σκελετικούς μύες, προκαλώντας δομικές αλλαγές, με την συσσώρευση ουραιμικών τοξικών, τη δυσβίωση του εντέρου και την ανισορροπία των αδιποκινών να αποτελούν πιθανούς ενοχοποιητικούς παράγοντες. Επίσης, σε μια ομάδα παιδιατρικών ασθενών που υποβάλλονταν σε περιτοναϊκή κάθαρση, δείχθηκε ότι η μυοστεάτωση συνέβαλε σε μειωμένη σωματική λειτουργία και μυϊκή δύναμη και συσχετίστηκε με κακή καρδιαγγειακή έκβαση σε ενήλικες ασθενείς (Karava et al., 2023; Keddar et al., 2020).

Τα δεδομένα σχετικά με τον επιπολασμό της απώλειας λιπώδους μάζας σε παιδιατρικούς ασθενείς με XNN είναι περιορισμένα. Η αξιολόγηση της σύστασης σώματος με φασματοσκοπία βιοεμπέδησης (Bioimpedance Spectrometry, BIS) αποκάλυψε ότι ο δείκτης άλιπου ιστού ήταν μειωμένος στο 22,6% των ασθενών με μέτρια XNN και στο 36,7% των ασθενών με προχωρημένη XNN, ενώ ο δείκτης λιπώδους ιστού ήταν μειωμένος μόνο στο 10% των ασθενών με προχωρημένη XNN (Karava et al., 2021). Επιπρόσθετα, βρέθηκε ότι το σωματικό λίπος ήταν μειωμένο στο 12% των παιδιών με XNN σταδίου 2 – 5D (Iyengar et al., 2021) και η μυϊκή περιφέρεια του μέσου άνω βραχίονα (Mid – Arm Muscle Circumference, MAMC) και η λιπώδης μάζα ήταν μειωμένες στο 60% και στο 21% των παιδιατρικών ασθενών που υποβάλλονταν σε χρόνια θεραπεία κάθαρσης, αντίστοιχα (Canpolat et al., 2013). Αυτά τα ευρήματα υποστηρίζουν ότι σε παιδιατρικούς πληθυσμούς με XNN, η μυϊκή απώλεια σε μεγάλο βαθμό προηγείται της απώλειας λίπους (Rees, 2021).

2.5 Παχυσαρκία και μυϊκή απώλεια

Τα αυξανόμενα κλινικά δεδομένα δείχνουν ότι τα παιδιά με XNN είναι ευαίσθητα σε παχυσαρκία με φυσιολογικό βάρος (Normal – Weight Obesity, NWO), σαρκοπενική παχυσαρκία καθώς και κοιλιακή παχυσαρκία. Σύμφωνα με μια συγχρονική μελέτη που περιλάμβανε 41 ασθενείς με XNN σταδίου 2 – 5, η NWO, η οποία ορίζεται ως φυσιολογικός ΔΜΣ και σχετική μάζα λίπους (Relative Fat Mass, RFM) $> 85^{\text{η}}$ εκατοστημόριο, ήταν παρούσα στο 17% των ασθενών (Karava et al., 2021). Επιπλέον, υψηλή αναλογία περιφέρειας προς ύψος (Waist – to – Height ratio, WtHr) παρατηρήθηκε στο 15% των ασθενών με XNN με φυσιολογικό ΔΜΣ και αντιπροσώπευε περίπου το 31% των ασθενών με υψηλή παχυσαρκία (Sgambat et al., 2018). Η μυϊκή δύναμη βρέθηκε επίσης να είναι μειωμένη σε υπέρβαρους παιδιατρικούς ασθενείς με XNN. Στους λήπτες μεταμόσχευσης νεφρού, η δυναμοπενία ήταν πιο συχνή σε υπέρβαρους ασθενείς (Westphal et al., 2021), ενώ σύμφωνα με τη βάση δεδομένων «CKiD», η δύναμη λαβής των χεριών μειώθηκε σε παιδιά με XNN, ανεξάρτητα από την κατάσταση του ΔΜΣ. Σε περαιτέρω ανάλυση, παρατηρήθηκε ότι μεταξύ των ασθενών με μειωμένη δύναμη λαβής των χεριών, το 34% ήταν υπέρβαροι ή παχύσαρκοι και μόνο το 1% ήταν λιποβαρείς (Hoan et al., 2020).

Η μειωμένη σωματική δραστηριότητα που παρατηρείται συχνά σε παιδιατρικούς ασθενείς με XNN, σε συνδυασμό με τη XNN και πιθανώς την επαγόμενη από την παχυσαρκία διαδικασία μυϊκής απώλειας μπορεί να εξηγήσει αυτά τα ευρήματα. Επιπλέον, ένα ουραιμικό περιβάλλον από μόνο του μπορεί επίσης να ενισχύσει την ανακατανομή του λίπους από το υποδόριο διαμέρισμα στο σπλαχνικό διαμέρισμα και κυρίως στην κοιλιακή χώρα. Αν και οι αιτιώδεις επιπτώσεις δεν είναι καλά κατανοητές, τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η επαγόμενη από ουραιμία υπερινσουλιναμία, οι διαταραχές ορεξιγονικών και ανορεξιγόνων ορμονών, η ανισορροπία αδιποκινών, η μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα του IGF – 1 και ο δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός, εμπλέκονται στην μυϊκή απώλεια και επομένως στη PEW, προάγοντας τη δυσρύθμιση της κατανομής λίπους και την συσσώρευση λίπους στην κοιλιακή χώρα. Ως εκ τούτου, με βάση τους δείκτες σύστασης σώματος μπορεί να παρατηρηθεί ένα ευρύ φάσμα προτύπων υποθρεψίας σε παιδιατρικούς ασθενείς με XNN, τα οποία ποικίλλουν από μη – παχύσαρκτη σαρκοπενία έως παχυσαρκία (Εικόνα 3) (Karava et al., 2023).



Εικόνα 3: Πρότυπα υποθρεψίας σε παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, με βάση τους δείκτες σύστασης του σώματος, συμπεριλαμβανομένης της μυϊκής μάζας, του ποσοστού λίπους στο σώμα, του δείκτη μάζας σώματος και της αναλογίας περιφέρειας προς ύψος. Πηγή: Karava et al., 2023

2.6 Διατροφική αξιολόγηση κα αξιολόγηση της σύστασης του σώματος

Η αξιολόγηση της διατροφικής κατάστασης σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΧΝΝ είναι προκλητική, δεδομένων των δυναμικών αλλαγών στη σύνθεση του σώματος, της αιτιολογίας της ΧΝΝ, της σοβαρότητας των συννοσηροτήτων και της παρουσίας οιδήματος. Οι διατροφικές διαταραχές σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΧΝΝ ευθύνονται για το 20% έως 45% της υποθρεψίας και το 15% έως 30% ης υπερθρεψίας (Apostolou et al., 2014). Η προτεινόμενη προσέγγιση για τη διατροφική αξιολόγηση περιλαμβάνει κυρίως την αξιολόγηση της πρόσληψης πρωτεΐνης και ενέργειας και τη μέτρηση των παραδοσιακών ανθρωπομετρικών παραμέτρων. Επί του παρόντος, τα κυριότερα εργαλεία διατροφικής αξιολόγησης σε βρέφη και μικρά παιδιά περιλαμβάνουν το ξηρό βάρος, την ταχύτητα ύψους, το λόγο ύψος / μήκος, το σωματικό βάρος για ύψος / μήκος, το ΔΜΣ και την περιφέρεια κεφαλής. Σύμφωνα με τις συστάσεις της κλινικής πρακτικής της Taskforce Pediatric Renal Nutrition, όλες οι τιμές των ανθρωπομετρικών παραμέτρων θα πρέπει να μετατραπούν σε z – scores με βάση τις εκατοστιαίες καμπύλες αναφοράς του διαγράμματος ανάπτυξης. Επιπλέον, η προσαρμογή του ΔΜΣ στο ηλικιακά σχετιζόμενο ύψος είναι απαραίτητη σε ασθενείς με κακή αύξηση – ανάπτυξη, με στόχο την καλύτερη αξιολόγηση της σχετικής άλιπης μάζας (Nelms et al., 2021).

Η συχνότητα παρακολούθησης των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΧΝΝ συνιστάται στους 3 μήνες για τα στάδια 2 έως 4 και μηνιαία για το στάδιο 5. Ο ΔΜΣ δεν διαφοροποιεί τους μυς από τον λιπώδη ιστό, αλλά χρησιμοποιείται συχνά για τη διάγνωση της υποθρεψίας, της υπερθρεψίας και της παχυσαρκίας (Nelms et al., 2021). Η παχυσαρκία μπορεί να μετρηθεί με το z – score του ΔΜΣ και συνδέεται ανεξάρτητα με υψηλότερο κίνδυνο δυσλειτουργίας ή / και υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας (Brady et al., 2020). Από την άλλη πλευρά, ο χαμηλός ΔΜΣ συσχετίζεται με κίνδυνο προόδου σε τελικού – σταδίου νεφρική νόσο (End Stage Kidney Disease, ESKD) (Ku et al., 2018). Σε παιδιά με ΧΝΝ, η παχυσαρκία που εκφράζεται ως αναλογία περιφέρειας προς ύψος > 0,49 σχετίζεται με δυσμενές καρδιαγγειακό προφίλ κινδύνου σε παιδιά με ΧΝΝ (Patel et al., 2017). Μελέτες παρακολούθησης του ΔΜΣ σε παχύσαρκα παιδιά και παιδιά με υποθρεψία που υποβάλλονταν σε θεραπεία κάθαρσης αποκάλυψαν μείωση του ΔΜΣ, η οποία σχετιζόταν γραμμικά με το χρόνο της περιτοναϊκής κάθαρσης και αισθητή αύξηση του ΔΜΣ σε άτομα με υποκείμενες συγγενείς ανωμαλίες των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος (Hogan et al., 2020; Kluk et al., 2022; Narayanan et al., 2020).

Παρόλο που απαιτείται αξιολόγηση της σύστασης του σώματος για τη σωστή αξιολόγηση της υποθρεψίας σε παιδιά με ΧΝΝ, επί του παρόντος δεν υπάρχουν επικυρωμένες μέθοδοι. Παρόλο που οι ανθρωπομετρικές τεχνικές είναι φθηνές, απλές στην εκτέλεση και μη – επεμβατικές, η εφαρμογή τους στην κλινική πράξη περιλαμβάνει πολλούς περιορισμούς. Εντούτοις, για την αξιολόγηση της σύστασης του σώματος σε παιδιά του γενικού πληθυσμού, καθώς και σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΧΝΝ, εφαρμόζονται πολλά άλλα εργαλεία για την αξιολόγηση των διαμερισμάτων του σώματος, όπως η λιπώδης μάζα και η άλιπη μάζα (μυς, νερό, οστά, πρωτεΐνες, κύτταρα). Τα κυριότερα εργαλεία περιλαμβάνουν την απορροφησιομετρία ακτίνων Χ διπλής ενέργειας (Dual – energy X – ray Absorptiometry, DXA), την πληθυσμογραφία μετατόπισης αέρα (Air – Displacement Plethysmography, ADP), την ανάλυση βιοεμπέδησης / φασματοσκοπία βιοεμπέδησης (Bioimpedance Analysis / Bioimpedance Spectroscopy, BIA / BIS), την σάρωση καλίου ολόκληρου του σώματος (Total Body Potassium [K] scanning, TBK) και την διάλυση ισοτόπων (Isotope Dilution). Συνολικά, τα πλεονεκτήματα και οι περιορισμοί των τεχνικών αξιολόγησης της σύστασης του σώματος παρουσιάζονται στον Πίνακα 2 (Karava et al., 2023).

Πίνακας 2: Πλεονεκτήματα και περιορισμοί των τεχνικών αξιολόγησης της σύστασης του σώματος (Karava et al., 2023)

Ανθρωπομετρικές παράμετροι Πλεονεκτήματα: απλοί, γρήγοροι, μη – επεμβατικοί Μειονεκτήματα: υψηλή μεταβλητότητα εντός και μεταξύ των παραμέτρων	WtHr	Πλεονεκτήματα: δείκτης κοιλιακής παχυσαρκίας Μειονεκτήματα: ακατάλληλο για παιδιά με κλινικό οίδημα ή που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση
	Δερματική πτύχωση	Πλεονεκτήματα: δείκτης υποδόριας παχυσαρκίας Μειονεκτήματα: δεν μπορεί να μετρήσεις το σπλαχνικό λίπος, ακατάλληλο σε παιδιά με κλινικό οίδημα
	MAC	Πλεονεκτήματα: δείκτης μυϊκής και λιπώδους μάζας, δείκτης PEW Μειονεκτήματα: περιορισμένη ακρίβεια για την μυϊκή μάζα σώματος, ακατάλληλο σε παιδιά με κλινικό οίδημα
	MAMC	Πλεονεκτήματα: δείκτης μυϊκής μάζας, δείκτης PEW Μειονεκτήματα: ακατάλληλο σε παιδιά με κλινικό οίδημα
Τεχνολογικά εργαλεία Πλεονεκτήματα: υψηλή αναπαραγωγιμότητα εντός και μεταξύ των αξιολογητών Μειονεκτήματα: δεν είναι εύκολα διαθέσιμα στην κλινική πράξη	DXA	Πλεονεκτήματα: γρήγορη, ακριβής, μέτρηση των οστών, της άλιπης μάζας, της λιπώδους μάζας, της τμηματικής σύνθεσης του σώματος Μειονεκτήματα: ιονίζουσα ακτινοβολία, υψηλή εξάρτηση σχετικά με την κατάσταση ενυδάτωσης και της πυκνότητας των ιστών
	ADP	Πλεονεκτήματα: γρήγορα, ακριβής, μέτρηση της άλιπης και λιπώδους μάζας του σώματος Μειονεκτήματα: ακριβή, υψηλή εξάρτηση από την κατάσταση ενυδάτωσης και της πυκνότητας των ιστών
	BIA / BIS	Πλεονεκτήματα: μέτρηση άλιπης και λιπώδους μάζας του σώματος (BIA) ή λιπώδους και άλιπης μάζας των ιστών και της υπερυδάτωσης (BIS), μέτρηση της κυτταρικής μάζας του σώματος (BIS) Μειονεκτήματα: ανακριβής σε σύγκριση με τις DXA και ADP, υψηλή εξάρτηση από την κατάσταση ενυδάτωσης
	TBK	Πλεονεκτήματα: μέτρηση της κυτταρικής μάζας του σώματος Μειονεκτήματα: ανακριβής για την εκτίμηση της άλιπης μάζας σώματος, ακατάλληλη σε περιπτώσεις αυξημένων συγκεντρώσεων Κ στους ιστούς
	Διάλυση ισοτόπων	Πλεονεκτήματα: μέτρηση συνολικού νερού σώματος Μειονεκτήματα: ανακριβής για την εκτίμηση της άλιπης μάζας σώματος, υψηλή εξάρτηση από την κατάσταση ενυδάτωσης

Η διατροφική αξιολόγηση δεν πρέπει να περιορίζεται μόνο στη διατροφική πρόσληψη, αλλά θα πρέπει να περιλαμβάνει την αξιολόγηση της ποιότητας της διατροφής, την όρεξη, και τα γευστικά και γαστρεντερικά συμπτώματα. Η πιο αποδεκτή μέθοδος διατροφικής αξιολόγησης για παιδιά ηλικίας 4 έως 10 ετών είναι η ανάκληση δίαιτας για τουλάχιστον μια περίοδο 3 ημερών. Η καταγραφή ενός ημερολογίου εβδομαδιαίας διατροφικής πρόσληψης θεωρείται επίσης βασική προσέγγιση, ιδιαίτερα σε μικρότερα παιδιά, δεδομένου ότι δεν υπάρχει η επιβάρυνση της ανάκλησης, ενώ παράλληλα έχει τη δυνατότητα καταγραφής της των τροφίμων κατά βάρος ή μέγεθος μερίδας. Η συχνότητα της διατροφικής αξιολόγησης βασίζεται στην ηλικία και το στάδιο της ΧΝΝ. Τα βρέφη χρειάζονται ένα ελάχιστο διάστημα 8 εβδομάδων για ΧΝΝ σταδίου 3 – 5, ενώ τα νήπια (1 – 3 ετών) χρειάζονται τρεις μηνιαίες αξιολογήσεις. Παράλληλα για παιδιά > 3 ετών συνιστώνται έξι μηνιαίες αξιολογήσεις για ΧΝΝ σταδίου 3 – 5 και τέσσερις μηνιαίες αξιολογήσεις για ΧΝΝ σταδίου 5 (Nelms et al., 2021). Τα κυριότερα εργαλεία που χρησιμοποιούνται για ερευνητικούς σκοπούς, αλλά πρέπει να επικυρωθούν σε παιδιά με ΧΝΝ, περιλαμβάνουν τα Ψυχομετρικά Εργαλεία Αξιολόγησης της Όρεξης (Psychometric Appetite Assessment Tools), το Ερωτηματολόγιο Παιδιατρικής Διατροφικής Συμπεριφοράς (Children's Eating Behavior Questionnaire) και το Εργαλείο Αξιολόγησης που βασίζεται σε Εικόνες για την Όρεξη και τον Κορεσμό (Early Childhood Appetite and Satiety Tool Picture based Assessment) (Iyengar and Mak, 2022).

Μεταξύ πολλών βιοχημικών παραμέτρων, η αλβουμίνη ορού, ως διατροφική παράμετρος, δεν παρουσιάζει αυξημένη ευαισθησία και ειδικότητα, ενώ συνιστάται ως δείκτης κινδύνου θνησιμότητας μόνο ως μέρος της διατροφικής αξιολόγησης μετά τον αποκλεισμό μη – διατροφικών αιτιών υπολευκωματιναιμίας (Nelms et al., 2021). Αντίθετα, ο ομαλοποιημένος καταβολικός ρυθμός πρωτεϊνών ενδείκνυται ειδικά σε εφήβους που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση συντήρησης (Iyengar and Mak, 2022).

2.7 Αξιολόγηση της μυϊκής δύναμης και της φυσικής απόδοσης

Σε παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών και εφήβους, η δύναμη λαβής είναι ένας καλός δείκτης της συνολικής μυϊκής δύναμης και έχει εγκριθεί ως ένα απλό, αντικειμενικό, φθινό και αξιόπιστο εργαλείο για την αξιολόγηση της μυϊκής δύναμης σε ενήλικες. Στο γενικό παιδιατρικό πληθυσμό, η μειωμένη δύναμη λαβής σχετίζεται με απορρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης και υπέρταση, ενώ η επαρκής δύναμη λαβής φαίνεται να μειώνει τις δυσμενείς επιπτώσεις της παχυσαρκίας στον καρδιομεταβολικό κίνδυνο (Karava et al.,

2023). Επιπλέον, η προσαρμογή της δύναμης λαβής στο ΔΜΣ προτάθηκε πρόσφατα ως δείκτης σαρκοπενικής παχυσαρκίας (Steffl et al., 2017). Από την άλλη πλευρά, δεν υπάρχουν ηλικιακά – κατάλληλες επικυρωμένες μεθοδολογικές προσεγγίσεις για την αξιολόγηση της συνολικής φυσικής απόδοσης σε παιδιατρικούς πληθυσμούς (Ooi et al., 2020). Τα ερωτηματολόγια σωματικής δραστηριότητας για παιδιά (Physical Activity Questionnaires for Children, PAQ – C) και εφήβους (Physical Activity Questionnaires for Adolescents, PAQ – A) έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά για την αξιολόγηση των διαταραχών ελλειμματικής άσκησης σε παιδιατρικούς ασθενείς με XNN (El – Gamasy and Eldeeb, 2017). Η εκτίμηση της κόπωσης, προσαρμοσμένη στα πολυδιάστατα ερωτηματολόγια κόπωσης του παιδιατρικού πληθυσμού (PedsQL – MFS) μπορεί επίσης να είναι χρήσιμη για τη διάγνωση της ευπάθειας και της κακής σωματικής λειτουργίας (Karava et al., 2022). Η μειωμένη ικανότητα άσκησης στους ενήλικες πληθυσμούς αξιολογείται κυρίως με τη χρήση της Short Physical Performance Battery (SPPB), η οποία περιλαμβάνει τη συνήθη ταχύτητα βάδισης, τη δοκιμή 6λεπτης βάδισης (6 – Minute Walk Test, 6MWT) και τη δοκιμή ισχύος ανάβασης σκάλας (Cruz – Jentoft et al., 2019). Μεταξύ αυτών των δοκιμών, η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη δοκιμή για την αξιολόγηση – παρακολούθηση της φυσικής απόδοσης, μεταξύ των παιδιατρικών ασθενών, είναι η 6MWT (Karava et al., 2023).

2.9 Διατροφικές απαιτήσεις και ανεπάρκειες

2.9.1 Ενέργεια

Η βέλτιστη διατροφική ενεργειακή πρόσληψη θα πρέπει να διατηρεί τη φυσιολογική σύσταση του σώματος και να προάγει την αύξηση και την ανάπτυξη. Οι βέλτιστες ενεργειακές απαιτήσεις σε παιδιατρικούς ασθενείς με XNN, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία κάθαρσης, δεν διαφέρουν από αυτές των υγιών παιδιών, μετά από προσαρμογή για άλιπη μάζα σώματος. Ας σημειωθεί ότι, οι παιδιατρικοί ασθενείς που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση απορροφούν γλυκόζη από το προϊόν διαπίδυσης, επομένως απαιτούν κατάλληλες προσαρμογές. Η επαρκής διατροφική ενεργειακή πρόσληψη σε παιδιά με XNN οδηγεί σε αποδεκτή αύξηση και ανάπτυξη. Η μεγιστοποίηση της θερμιδικής πρόσληψης είναι αποτελεσματική για τη βελτίωση της ταχύτητας ύψους (catch – up αύξηση) σε βρέφη με XNN. Δεδομένου ότι παιδιά με XNN ηλικίας άνω των 2 ετών συνήθως δεν παρουσιάζουν catch – up αύξηση, η παροχή επαρκούς ενεργειακής πρόσληψης στην πρώιμη ζωή είναι σημαντική (Rees and Mak, 2011). Ωστόσο, πρόσφατα δεδομένα ανέφεραν επιπολασμό υπέρβαρου / παχυσαρκίας της τάξης του 19,7% σε παιδιά με XNN κατά την

έναρξη της περιτοναϊκής κάθαρσης συντήρησης (Schaefer et al., 2019). Επιπρόσθετα, μία πολυμεταβλητή ανάλυση αποκάλυψε ότι η συμπλήρωση θερμίδων μέσω του σωλήνα σίτισης ήταν ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας του υπέρβαρου και της παχυσαρκίας. Επομένως, η πρόληψη της υποθρεψίας καθώς και της υπερθρεψίας είναι εξίσου σημαντική για τη διαχείριση των παιδιατρικών ασθενών με ΧΝΝ, με την ενεργειακή πρόσληψη να προσαρμόζεται με τον τρόπο ζωής και τη δραστηριότητα για την αποφυγή του υπέρβαρου και της παχυσαρκίας (Mak et al., 2023).

Βάσει όλων των παραπάνω, η Pediatric Renal Nutrition Taskforce (PRNT) αποφάσισε να ακολουθήσει μια πιο ρεαλιστική προσέγγιση και πρόσφατα εισήγαγε έναν νέο όρο – προτεινόμενη διαιτητική πρόσληψη (Suggested Dietary Intake, SDI) – ο οποίος περιλαμβάνει μια σειρά από τιμές για διαφορετικές ηλικίες και φύλο (Πίνακας 3). Η ενεργειακή πρόσληψη προσαρμόζεται για την άλιπη μάζα προκειμένου να αποφευχθεί η περίσσεια θερμίδων και η πρόσληψη πρωτεΐνης προσαρμόζεται για το ιδανικό σωματικό βάρος προκειμένου να αποφευχθούν οι πολύ χαμηλές ποσότητες σε παιδιά με υποθρεψία (Shaw et al., 2020).

Πίνακας 3: Προτεινόμενη διατροφική πρόσληψη ενέργειας και πρωτεΐνης για διαφορετικές ηλικίες. Πηγή: Shaw et al., 2020

Μήνας	SDI ενέργειας (kcal / kg / d)		SDI πρωτεΐνης (g / kg / d)	SDI πρωτεΐνης (g / d)
0	93 – 107		1,52 – 2,5	8 – 12
1	93 – 120		1,52 – 1,8	8 – 12
2	93 – 120		1,4 – 1,52	8 – 12
3	82 – 98		1,4 – 1,52	8 – 12
4	82 – 98		1,4 – 1,52	9 – 13
5	72 – 82		1,3 – 1,52	9 – 13
6 – 9	72 – 82		1,1 – 1,3	9 – 14
10 – 11	72 – 82		1,1 – 1,3	9 – 15
12	72 – 120		0,9 – 1,14	11 – 14
Έτος	SDI ενέργειας (kcal / kg / d)		SDI πρωτεΐνης (g / kg / d)	SDI πρωτεΐνης (g / d)
	Αγόρια	Κορίτσια		
2	81 – 95	79 – 92	0,9 – 1,05	11 – 15
3	80 – 82	76 – 77	0,9 – 1,05	13 – 15
4 – 6	67 – 93	64 – 90	0,85 – 0,95	16 – 22
7 – 8	60 – 77	56 – 75	0,9 – 0,95	19 – 28
9 – 10	55 – 69	49 – 63	0,9 – 0,95	19 – 28
11 – 12	48 – 63	43 – 57	0,9 – 0,95	34 – 42
13 – 14	44 – 63	39 – 50	0,8 – 0,9	34 – 50
15 – 17	40 – 55	36 – 46	0,8 – 0,9	A: 52 – 65, K: 45 – 49

2.9.2 Πρωτεΐνη

Οι πρόσφατα δημοσιευμένες συστάσεις κλινικής πρακτικής της PRNT υποδεικνύουν ότι η στοχευόμενη πρόσληψη πρωτεΐνης σε παιδιατρικούς ασθενείς με XNN σταδίου 2 – 5 θα πρέπει να βρίσκεται στο ανώτερο άκρο της SDI για την προώθηση της βέλτιστης αύξησης – ανάπτυξης και δεν πρέπει να μειώνεται κάτω από το χαμηλότερο άκρο του συνιστώμενου εύρους που θεωρείται η ελάχιστη ασφαλής ποσότητα (Shaw et al., 2020). Η πρόσληψη πρωτεϊνών θα πρέπει να είναι υψηλότερη σε παιδιατρικούς ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία κάθαρσης για να ληφθούν υπόψη οι απώλειες του προϊόντος διαπίδυσης. Σε παιδιά με επίμονα υψηλές συγκεντρώσεις αζώτου ουρίας στο αίμα, η πρόσληψη πρωτεϊνών θα πρέπει να προσαρμόζεται στο κατώτερο άκρο της SDI για την αποφυγή συννοσηροτήτων, όπως η μεταβολική οξέωση, που είναι γνωστό ότι συσχετίζεται σημαντικά με την πρόοδο της XNN (Brown et al., 2020).

2.9.3 Λιπίδια

Η δυσλιπιδαιμία είναι μια αναγνωρισμένη επιπλοκή της XNN στα παιδιά, με αναφερόμενο επιπολασμό της τάξης του 44% και πιο κοινή ανωμαλία, την υπερτριγλυκεριδαιμία, στο 75% των ασθενών (Saland et al., 2010). Οι κατευθυντήριες οδηγίες της KDOQI συνιστούν σε παιδιά με υπερχοληστερολαιμία, λιγότερο από 25% έως 30% των θερμίδων να προέρχονται από το διαιτητικό λίπος, εκ των οποίων το 7% πρέπει να προέρχεται από κορεσμένα λιπαρά οξέα. Η ημερήσια πρόσληψη χοληστερόλης πρέπει να είναι < 200 mg. Για συγκέντρωση τριγλυκεριδίων ορού > 150 mg / dL, συνιστώνται θεραπευτικές αλλαγές στον τρόπο ζωής μαζί με δίαιτα χαμηλής – περιεκτικότητας σε λιπαρά και απλούς υδατάνθρακες. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενθαρρύνονται να καταναλώνουν σύνθετους υδατάνθρακες αντί για απλά σάκχαρα και συμπυκνωμένα γλυκά και να χρησιμοποιούν ακόρεστα λίπη, όπως έλαια και μαργαρίνες από καλαμπόκι και σόγια. Οι διαιτητικές ίνες μειώνουν τα επίπεδα ολικής και LDL – χοληστερόλης και η υψηλή πρόσληψη διαιτητικών ινών έχει συσχετιστεί με μειωμένα ποσοστά καρδιαγγειακών παθήσεων. Η συνιστώμενη συνολική πρόσληψη φυτικών ινών είναι 14 g / 1000 kcal / ημέρα για παιδιά άνω του 1 έτους. Οι φυτικές ίνες βρίσκονται στα περισσότερα φρούτα, λαχανικά, όσπρια και δημητριακά ολικής αλέσεως (KDIGO, 2013).

2.9.4 Ασβέστιο – φωσφορικό άλας

Η εξασφάλιση επαρκούς πρόσληψης ασβεστίου, σε συνδυασμό με τον περιορισμό της διατροφικής πρόσληψης φωσφορικών και τη διατήρηση της κατάστασης της βιταμίνης D, είναι κεντρικής σημασίας για τη διαιτητική διαχείριση των παιδιατρικών ασθενών με ΧΝΝ και μεταβολική νόσο των οστών (McAlister et al., 2020). Τα παιδιά χρειάζονται ασβέστιο για την αύξηση και την ανάπτυξή τους καθώς και για την πρόληψη καταγμάτων. Μια μεγάλη προοπτική ομάδα ανέφερε ότι τα παιδιά με πρώιμη ΧΝΝ είχαν 2 – 3 φορές υψηλότερο ποσοστό καταγμάτων σε σύγκριση με τους υγιείς συνομηλίκους τους (Denberg et al., 2016), το 10% των παιδιών και των νεαρών ενηλίκων με ΧΝΝ σταδίου 4 – 5 ή που υποβάλλονταν σε θεραπεία κάθαρσης είχαν δια βίου επικράτηση καταγμάτων και το 58% είχε οστικό πόνο (Lalayiannis et al., 2021). Αντίθετα, η υπερβολική πρόσληψη ασβεστίου σε περιβάλλον ΧΝΝ μπορεί να οδηγήσει σε ασβεστοποίηση της στεφανιαίας αρτηρίας, μίας κατάσταση που αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, την κύρια αιτία θνησιμότητας σε αυτόν τον πληθυσμό (Bertram et al., 2016). Η αγγειακή ασβεστοποίηση εντοπίζεται νωρίς στη ΧΝΝ και οι κλινικοί γιατροί προτιμούν όλο και περισσότερο τα συνδετικά φωσφορικών που δεν βασίζονται στο ασβέστιο, για την μείωση του φορτίου του ασβεστίου. Η έρευνα δείχνει ότι η κατακράτηση φωσφορικών έχει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και την πρόοδο της μεταβολικής νόσου των οστών που σχετίζεται με τη ΧΝΝ. Παράλληλα, ο έλεγχος των φωσφορικών ορού είναι απαραίτητος για την άμβλυνση της προόδου του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού και της σχετικής καρδιαγγειακής βλάβης (Rees and Shroff, 2010).

Δεν υπάρχουν μελέτες που να υποδεικνύουν την κατάλληλη προσλαμβανόμενη ποσότητα ασβεστίου για τους παιδιατρικούς ασθενείς με ΧΝΝ, και ως εκ τούτου, αυτό θα πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με την ηλικία, την ανάπτυξη και το ρυθμό οστικής ανάδρασης του ασθενούς. Ελλείψει τεκμηριωμένων μελετών, θα ήταν λογικό σε παιδιά με ΧΝΝ να παρέχονται συγκρίσιμες προσλαμβανόμενες ποσότητες ασβεστίου, όπως στους υγιείς συνομηλίκους τους. Η πρόσληψη ασβεστίου από όλες τις πηγές θα πρέπει να παρέχει τουλάχιστον το 100% της SDI (McAlister et al., 2020). Δεν υπάρχουν μελέτες που να ορίζουν ένα ασφαλές ανώτατο όριο πρόσληψης ασβεστίου για υγιή παιδιά διαφορετικών ηλικιών, ωστόσο, με βάση τη γνώμη των ειδικών, η KDOQI προτείνει, ως ασφαλές ανώτερο όριο, το 200% της διατροφικής πρόσληψης αναφοράς (Ketteler et al., 2017).

Τα διεθνή στοιχεία δείχνουν ότι, στα περισσότερα παιδιά, τα γαλακτοκομικά προϊόντα συμβάλλουν στο μεγαλύτερο βαθμό στη διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου, παρέχοντας μεταξύ 37% και 70% της πρόσληψης ασβεστίου. Στην πρώιμη βρεφική ηλικία, το μητρικό γάλα ή τα βρεφικά παρασκευάσματα αποτελούν το 100% της ημερήσιας διαιτητικής πρόσληψης ασβεστίου. Η κύρια διατροφική πηγή βιολογικού φωσφορικού είναι το γάλα και τα γαλακτοκομικά προϊόντα, ιδιαίτερα στις νεότερες ηλικιακές ομάδες, ενώ το κρέας και τα προϊόντα κρέατος αντιπροσωπεύουν το 15 – 20% της πρόσληψης φωσφορικού στα μεγαλύτερα παιδιά (McAllister et al., 2020). Τα δημητριακά ολικής αλέσεως μπορούν επίσης να συμβάλουν σημαντικά στην πρόσληψη φωσφορικών αλάτων, αλλά με χαμηλότερη βιοδιαθεσιμότητα. Σε παιδιατρικούς ασθενείς με ήπια – μέτρια στάδια ΧΝΝ είναι σημαντικό να περιοριστεί η πρόσληψη φωσφορικών στο πλαίσιο της SDI και στο κατώτερο όριο της SDI σε ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ και εμμένουσα υπερφωσφαταιμία ή υπερπαραθυρεοειδισμό (Ree and Shroff, 2010). Το μητρικό γάλα είναι σχετικά χαμηλής – περιεκτικότητας σε φωσφορικά άλατα, με συγκέντρωση περίπου το ήμισυ των περισσότερων τυπικών με βάση τον ορό γάλακτος και το ένα τρίτο των βρεφικών παρασκευασμάτων με βάση την καζεΐνη. Από την άλλη πλευρά, τα επεξεργασμένα τρόφιμα περιέχουν σημαντικές ποσότητες ανόργανων φωσφορικών αλάτων, και μεταξύ αυτών συμπεριλαμβάνονται το κρέας, τα γαλακτοκομικά προϊόντα, τα προϊόντα αρτοποιίας, τα αναψυκτικά, το εμφιαλωμένο νερό, τα ποτά από βύνη και τα εξαιρετικά θερμικά επεξεργασμένα γάλατα ή τα γάλατα σε σκόνη (Borgi, 2019).

2.9.5 Βιταμίνες

Τα κλινικά συμπτώματα ανεπάρκειας ή περίσσειας βιταμινών είναι σημαντικό να αναγνωρίζονται σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΧΝΝ που μπορεί να έχουν υποβέλτιστη εντερική σίτιση και άλλους παράγοντες κινδύνου για προϋπάρχουσες διατροφικές ελλείψεις (Harshman et al., 2018). Οι ατομικές διατροφικές αξιολογήσεις είναι απαραίτητες για τον εντοπισμό παιδιών που μπορεί να διατρέχουν ιδιαίτερο κίνδυνο. Για όσους υποβάλλονται σε θεραπεία κάθαρσης, οι υδατοδιαλυτές βιταμίνες και τα ιχνοστοιχεία μπορεί να χαθούν στο προϊόν διαπίδυσης (Manickavasagar et al., 2015). Ως εκ τούτου, η ενδοφλέβια χορήγηση βιταμίνης C μπορεί να είναι απαραίτητη για την επίτευξη φυσιολογικών συγκεντρώσεων στο πλάσμα κατά τη διάρκεια της RRT (Hanudel et al., 2018). Ωστόσο, τα δεδομένα για την προσαρμογή της δόσης της βιταμίνης C κατά τη διάρκεια διαλείπουσας ή χρόνιας RRT είναι περιορισμένα και η υπερβολική λήψη βιταμίνης C έχει συνδεθεί με αγγειακές επιπλοκές (Joyce et al., 2020).

Τα τρέχοντα στοιχεία είναι πολύ περιορισμένα και, ως εκ τούτου, δεν επιτρέπουν την πραγματοποίηση συστάσεων σχετικά με την συμπλήρωση ή μέτρηση των συγκεντρώσεων βιταμινών και ιχνοστοιχείων για όσους υποβάλλονται σε θεραπεία κάθαρσης. Επομένως, οι δόσεις των συμπληρωμάτων βιταμινών και ιχνοστοιχείων θα πρέπει να εξατομικεύονται με βάση τις ανάγκες και το προφίλ κινδύνου κάθε ασθενούς, καθώς και τις αναμενόμενες απώλειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας κάθαρσης (Harshman et al., 2018). Επιπρόσθετα, για βρέφη και παιδιά με ΧΝΝ που δεν υποβάλλονται σε θεραπεία κάθαρσης (ΧΝΝ σταδίου 3 – 5) μπορεί να απαιτείται εξατομικευμένη αξιολόγηση και χορήγηση συμπληρωμάτων (Joyce et al., 2020). Τα επίπεδα φυλλικού οξέος και βιταμίνης B₁₂ θα πρέπει να παρακολουθούνται, καθώς η υψηλή πρόσληψη φυλλικού οξέος μπορεί να συγκαλύπτει σημάδια κακοήθους αναιμίας και σιωπηρής προόδου μίας νευρολογικής νόσου (Harshman et al., 2018). Τα νεφρά παίζουν σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό και την απέκκριση της βιταμίνης Α. Ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία παρουσιάζουν υψηλά επίπεδα κυκλοφορούσας ρετινόλης, πιθανώς λόγω της μειωμένης σπειραματικής διήθησης του συμπλέγματος πρωτεΐνης που δεσμεύει τη ρετινόλη και της ρετινόλης, της μειωμένης μετατροπής της ρετινόλης σε ρετινοϊκό οξύ και της συσσώρευσης της πρωτεΐνης που δεσμεύει τη ρετινόλη (Harshman et al., 2018).

2.10 Φυσική δραστηριότητα

Η σωματική δραστηριότητα ενθαρρύνεται ιδιαίτερα σε ενήλικες ασθενείς με ΧΝΝ και σαρκοπενία. Η άσκηση με αντιστάσεις προάγει τη μυϊκή μάζα και τη δύναμη, ενώ η προπόνηση αντοχής ενισχύει τη σωματική απόδοση και την ικανότητα άσκησης. Επιπλέον, η ενδοσυνεδριακή άσκηση, η οποία έχει χορηγηθεί επιτυχώς σε διάφορες ομάδες ενηλίκων με ΧΝΝ σταδίου 5, φαίνεται να είναι ευεργετική για την προώθηση των αναβολικών διεργασιών των μυών (Sabatino et al., 2021). Παρόμοια προγράμματα άσκησης έχουν εφαρμοστεί σε λίγες μελέτες που περιλάμβαναν παιδιατρικούς ασθενείς, χωρίς να έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες ή παρενέργειες (Schaar et al., 2020). Παρόλα αυτά, τα οφέλη όσον αφορά τη φυσική κατάσταση και τη βελτίωση της μυϊκής δύναμης ήταν περιορισμένα, κυρίως λόγω των υψηλών ποσοστών εγκατάλειψης, που αποδόθηκαν στην έλλειψη κινήτρων των ασθενών και στη σύντομη διάρκεια του προγράμματος (Wilkinson et al., 2022). Επιπλέον, τα περισσότερα προγράμματα περιλάμβαναν μόνο αερόβια άσκηση, πιθανώς επειδή οι ασκήσεις με αντιστάσεις μπορεί να αποθάρρυναν περαιτέρω τα παιδιά από τη συμμετοχή σε σωματικές δραστηριότητες (Schaar et al., 2020). Ας σημειωθεί ότι, για την περαιτέρω ενίσχυση της σωματικής απόδοσης των ασθενών θα πρέπει να αντιμετωπιστούν ζητήματα που αφορούν τη

διαχείριση πιθανών διαταραχών ύπνου και την ενθάρρυνση του παιδιού να περιορίσει τον χρόνο ψυχαγωγίας στην οθόνη και να συμμετέχει περισσότερο σε σχολικές δραστηριότητες (Karava et al., 2023).

2.11 Θεραπεία με ανασυνδυασμένη αυξητική ορμόνη

Η θεραπεία με ανασυνδυασμένη αυξητική ορμόνη (recombinant Growth Hormone, rGH) έχει αποδειχθεί αποτελεσματική για την προώθηση της αύξησης του ύψους σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΧΝΝ και αυτή τη στιγμή συνιστάται σε παιδιά ηλικίας άνω των 6 μηνών με ΧΝΝ σταδίου 3 που παρουσιάζουν χαμηλό ανάστημα και χαμηλή ταχύτητα ύψους, που ορίζεται ως $< 25^{\circ}$ εκατοστημόριο για την ηλικία και το φύλο (Drube et al., 2019). Εκτός από τα οφέλη στην αύξηση του ύψους, περιορισμένες διαχρονικές μελέτες παιδιατρικών ασθενών με ΧΝΝ υποστήριξαν ότι η θεραπεία με rGH μπορεί επίσης να ενισχύσει τη μυϊκή μάζα του σώματος και να μειώσει ελαφρώς τη λιπώδη μάζα του σώματος (Karava et al., 2023). Οι προαγωγικές επιδράσεις της GH στη μυϊκή αύξηση διαμεσολαβούνται κυρίως από τον IGF – 1 που εκκρίνεται από το ήπαρ και τους σκελετικούς μύες, ο οποίος διεγείρει τη μεταφορά αμινοξέων, ενισχύει τη σύνθεση πρωτεϊνών και μειώνει τη διάσπαση και την οξείδωση των πρωτεϊνών (Chikani and Ho, 2013). Παράλληλα, η GH μπορεί να προκαλέσει λιπόλυση, η οποία διεγείρει τη δράση της ορμονοευαίσθητης λιπάσης, η οποία διασπά τα τριγλυκερίδια που βρίσκονται αποθηκευμένα στον λιπώδη ιστό. Οι συστάσεις προτείνουν την εφαρμογή της rGH από τη βρεφική ηλικία, παράλληλα με τη βέλτιστη διαχείριση της πρόσληψης θρεπτικών συστατικών. Αυτός ο συνδυασμός μπορεί να αποτρέψει τη διπλή επιβάρυνση της υποθρεψίας, συμπεριλαμβανομένης της καθυστέρησης και της σπατάλης, και παράλληλα να μειώσει τον κίνδυνο συσσώρευσης λιπώδους μάζας αργότερα στη ζωή (Karava et al., 2023).

2.12 Μελλοντικές προσεγγίσεις

2.12.1 Αντιφλεγμονώδης στρατηγική

Πρόσφατα έχει αποδειχθεί ότι η ιντερλευκίνη – 1 (Interleukin – 1, IL – 1) έχει ένα σημαντικό ρόλο στην καχεξία / PEW που προκαλείται από τη ΧΝΝ. Συγκεκριμένα, ο ανταγωνιστής του υποδοχέα IL – 1 (Anakinra) έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία για την αντιμετώπιση της καχεξίας σε ποντίκια με ΧΝΝ (Apostolou et al., 2014). Το Anakinra έχει εγκριθεί από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (Food and Drug Administration, FDA) και χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Θεωρητικά μπορεί

να επαναπροσδιοριστεί για τη θεραπεία ασθενών με XNN. Ωστόσο, απαιτούνται τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (Randomized Controlled Trials, RCTs) για να δείξουν την αποτελεσματικότητά του σε παιδιατρικούς ασθενείς με XNN (Mak et al., 2023).

2.12.2 Καταστολή FGF – 23 σε ήπια έως μέτρια χρόνια νεφρική νόσο

Αρκετά σκευάσματα συνδετικών φωσφορικού που περιέχουν σίδηρο, όπως ο κιτρικός σίδηρος, έχουν πρόσφατα χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της ανεπάρκειας σιδήρου και του δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμού σε παιδιατρικούς ασθενείς με ESKD (Hanudel et al., 2018). Μια RCT βρίσκεται σε εξέλιξη και χρησιμοποιεί τον κιτρικό σίδηρο για τον ίδιο σκοπό, με πρόσθετο στόχο την αποτροπή της πρόωρης αύξησης του FGF – 23 σε παιδιατρικούς ασθενείς με XNN (Mak et al., 2023).

2.12.3 Μικροβίωμα και ουραιμικές τοξίνες

Οι συγκεντρώσεις προϊόντων του μικροβιώματος στον ορό, όπως η N – οξείδιο της τριμεθυλαμίνης, που σχετίζεται με το μονοπάτι της χολίνης, είναι αυξημένες σε ενήλικες με XNN και σχετίζονται με θνησιμότητα (Tang et al., 2015), ενώ οι αυξημένες συγκεντρώσεις θειικού ινδοξυλίου στον ορό (ένας μεταβολίτης της οδού της τυφοφάνης και επίσης προϊόν του μικροβιώματος) σχετίζεται με την πρόοδο της XNN σε παιδιατρικούς ασθενείς (Hollie et al., 2020). Η στοχευμένη θεραπεία για τη μείωση αυτών των ουραιμικών τοξινών μπορεί να οδηγήσει σε βελτιωμένα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα σε παιδιατρικούς ασθενείς με XNN και ESRD (Mak et al., 2023).

Συνολικά, οι στόχοι και οι στρατηγικές για τη βελτίωση της διατροφής και την πρόληψη ή τη βελτίωση των διαταραχών θρέψης σε παιδιά με XNN παρουσιάζεται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4: Στόχοι και στρατηγικές για τη βελτίωση της διατροφής και την πρόληψη ή τη βελτίωση των διαταραχών θρέψης σε παιδιά με ΧΝΝ. Πηγή: Mak et al., 2023

Στόχοι	Τρέχουσα πρακτική	Μελλοντικές κατευθύνσεις
Διατήρηση μάζας και σύστασης σώματος Ελαχιστοποίηση συννοσηροτήτων Αργή πρόοδος Βελτίωση αποτελεσμάτων Διατήρηση φυσιολογικής αύξησης	Διατροφική αξιολόγηση: έμφαση στην αύξηση Μακροθρεπτικά συστατικά: ενέργεια, πρωτεΐνη, λιπίδια Μεταβολισμός μετάλλων – οστών Ηλεκτρολύτες, οξέα – βάσεις Βιταμίνες	Τεκμηριωμένες συστάσεις Στόχοι: - Φλεγμονή - FGF – 23 - Μικροβίωμα

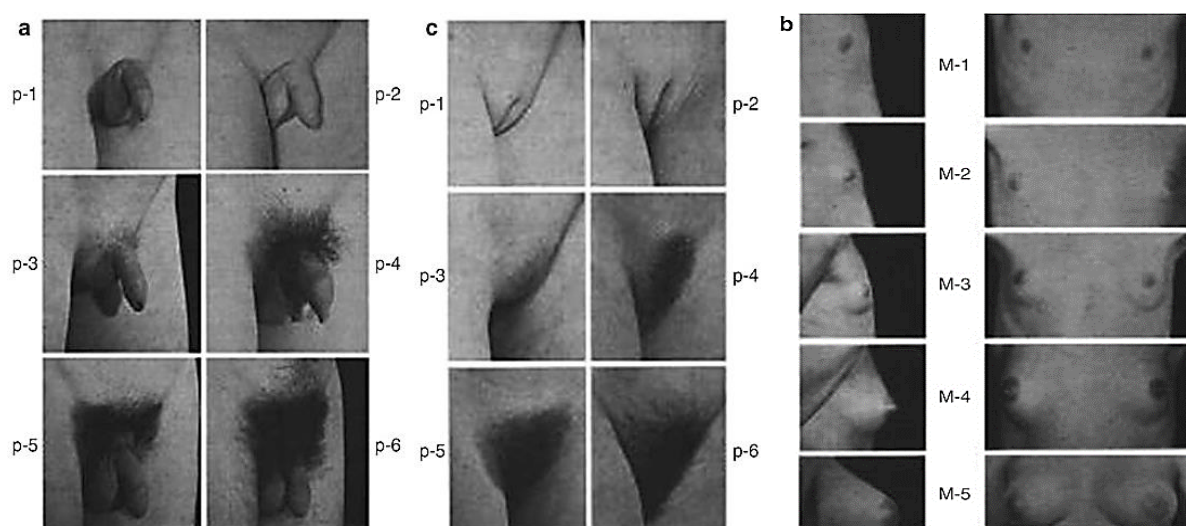
Κεφάλαιο 3: Διαταραχές αύξησης και ανάπτυξης σε παιδιά με χρόνια νεφρική νόσο

3.1 Αξιολόγηση αύξησης και ανάπτυξης σε παιδιά

Η φυσιολογική αύξηση μπορεί να χωριστεί σε τρεις φάσεις: βρεφική – νηπιακή φάση, παιδική φάση και εφηβική φάση, οι οποίες επηρεάζονται από διαφορετικούς παράγοντες. Η νηπιακή φάση είναι ουσιαστικά μια συνέχεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης και, όπως η εμβρυϊκή ανάπτυξη, καθοδηγείται κυρίως από τη θρέψη. Η διατροφική πρόσληψη διεγείρει την ινσουλίνη και τους ινσουλινόμορφους αυξητικούς παράγοντες, τους κύριους ρυθμιστές της αύξησης σε αυτή τη φάση. Η αύξηση είναι πιο γρήγορη τους πρώτους 2 – 3 μήνες της ζωής, με αύξηση του σωματικού βάρους περίπου 30 g / ημέρα τους πρώτους 2 μήνες και 20 – 25 g / ημέρα τον τρίτο μήνα. Η γραμμική αύξηση είναι παρόμοια κατά τους πρώτους 3 μήνες της ζωής, αλλά στη συνέχεια παρουσιάζει ταχεία επιβράδυνση. Σε ηλικία 6 – 12 μηνών, η πρώιμη βρεφική φάση αύξησης που κυριαρχείται από τη θρέψη αντικαθίσταται από την παιδική φάση. Η αυξητική ορμόνη είναι ο κύριος μοχλός αύξησης στην παιδική ηλικία. Κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης, η ταχύτητα αύξησης είναι μεγαλύτερη από ό,τι είναι στο τέλος της βρεφικής φάσης και επιβραδύνεται αργά με την πάροδο του χρόνου. Κατά την παιδική ηλικία, οι ρυθμοί αύξησης είναι 7 – 8 cm / έτος έως την ηλικία των 3 ετών και 6 – 7 cm / έτος έως την ηλικία των 10 ετών. Τέλος, η έναρξη της εφηβείας σηματοδοτεί την έναρξη της εφηβικής φάσης, η οποία επηρεάζεται κυρίως από τις φυλετικές ορμόνες. Τα πρότυπα αύξησης κατά τη διάρκεια της εφηβείας διαφέρουν μεταξύ των κοριτσιών και των αγοριών, με τα κορίτσια να παρουσιάζουν σημαντική αύξηση στην ταχύτητα ανάπτυξης κατά τα πρώτα 2 χρόνια της εφηβείας, ακολουθούμενη από βραδύτερη ταχύτητα ανάπτυξης διάρκειας 2 – 3 ετών. Αντίθετα, τα αγόρια παρουσιάζουν μικρότερη αύξηση στην ταχύτητα ανάπτυξης στην πρώιμη εφηβεία, αλλά όπως και στα κορίτσια, η έκρηξη αύξησης διαρκεί περίπου 2 χρόνια και ακολουθείται από 2 – 3 επιπλέον έτη σταδιακής ανάπτυξης (Foster, 2014).

Υπάρχει σημαντική διαφοροποίηση στην ηλικία έναρξης της εφηβείας σε υγιή παιδιά. Η εφηβεία συνήθως ξεκινάει νωρίτερα στα κορίτσια, σε σύγκριση με τα αγόρια, και η σεξουαλική ανάπτυξη ολοκληρώνεται επίσης σε μικρότερη ηλικία στα κορίτσια από ότι στα αγόρια. Η σεξουαλική ανάπτυξη αξιολογείται χρησιμοποιώντας την σταδιοποίηση Tanner (Εικόνα 4). Για τα κορίτσια, η ανάπτυξη του μαστού και της ηβικής τριχοφυΐας πραγματοποιείται διακριτά. Ομοίως, στα αγόρια, η ανάπτυξη των γεννητικών οργάνων (όγκος όρχεων και μέγεθος του πέους) και της ηβικής τριχοφυΐας σταδιοποιούνται χωριστά. Η

σταδιοποίηση της ηβικής τριχοφυΐας και του μαστού (κορίτσια) ή των γεννητικών οργάνων (αγόρια) μπορεί να είναι ασύμφωνη. Στα αγόρια, ο όγκος των όρχεων πρέπει να μετράται χρησιμοποιώντας το ορχιόμετρο Prader (όγκος όρχεων 4 ml σηματοδοτεί την έναρξη της εφηβείας). Η σεξουαλική ανάπτυξη θεωρείται καθυστερημένη στα κορίτσια εάν δεν υπάρχει ανάπτυξη του μαστού μέχρι τα 14 έτη, ή εάν μεσολαβεί περισσότερο από 5 έτη μεταξύ της ανάπτυξης του μαστού και της εμμηναρχής, ή εάν η εμμηναρχή απουσιάζει έως τα 16 έτη. Στα αγόρια, η απουσία μεγέθυνσης των όρχεων έως την ηλικία των 14 ετών ή ένα χρονικό διάστημα περισσότερων από 5 έτη μεταξύ της έναρξης και της ολοκλήρωσης της ανάπτυξης των γεννητικών οργάνων επιδεικνύουν καθυστερημένη σεξουαλική ωρίμανση (Foster, 2014).



Εικόνα 4: Στάδια εφηβικής ανάπτυξης για αγόρια και κορίτσια (a – c). Πηγή: Foster, 2014

3.1.1 Μετρήσεις αύξησης

Η γραμμική αύξηση στα παιδιά αξιολογείται με τη μέτρηση του μήκους σε ύπτια θέση (σε παιδιά ηλικίας < 24 μηνών) ή σε όρθια θέση (παιδιά ηλικίας >24 μηνών) και του σωματικού βάρους. Αυτές οι μετρήσεις συγκρίνονται στη συνέχεια με τις κατανομές μεταξύ υγιών παιδιών της ίδιας ηλικιακής ομάδας, οι οποίες καθορίζουν την επάρκεια της αύξησης. Ομοίως, το σωματικό βάρος συγκρίνεται με την κατανομή των βαρών μεταξύ υγιών παιδιών της ίδιας ηλικιακής ομάδας. Για παιδιά κάτω των 3 ετών, αξιολογείται επίσης και η περίμετρος του κεφαλιού (Foster, 2014).

3.1.2 Δείκτης μάζας σώματος

Ο ΔΜΣ υπολογίζεται διαιρώντας το σωματικό βάρος (kg) με το τετράγωνο του ύψους (m) και παρέχει ένα μέσο αξιολόγησης της καταλληλότητας του βάρους ενός παιδιού σε σχέση με το ύψος, σε μία συγκεκριμένη ηλικία. Οι τιμές αναφοράς του παιδιατρικού ΔΜΣ είναι διαθέσιμες από τα Κέντρα Ελέγχου Νοσημάτων των Ηνωμένων Πολιτειών (Centers for Disease Control, CDC) για παιδιά άνω των 2 ετών (Kuczmarski et al., 2000) και από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) από τη γέννηση του παιδιού (World Health Organization, 2006). Αυτές οι καμπύλες αναφοράς είναι απαραίτητες γιατί, σε αντίθεση με τους ενήλικες, ο ΔΜΣ από μόνος του δεν έχει νόημα στα παιδιά, δεδομένου ότι ο φυσιολογικός ΔΜΣ αλλάζει με τις ηλικιακά – σχετιζόμενες αλλαγές στις αναλογίες και στην σύσταση του σώματος. Επομένως, σε υγιή παιδιά, ο ΔΜΣ εκφράζεται ως εκατοστημόριο ή βαθμολογία τυπικής απόκλισης (Standard Deviation, SD) σε σχέση με ηλικία, επιτρέποντας ουσιαστική και συνεπή ερμηνεία του ΔΜΣ ανεξάρτητα από την ηλικία (Kuczmarski et al., 2002). Το εκατοστημόριο ΔΜΣ χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό ενός παιδιού σε μια συγκεκριμένη κατηγορία «κινδύνου» (ελλιπές βάρος, υπέρβαρος, παχυσαρκία). Ωστόσο, ο καθορισμός των τιμών αποκοπής αυτών των κατηγοριών ποικίλλει ανάλογα με την πηγή των δεδομένων αναφοράς. Για παράδειγμα, σύμφωνα με το CDC των Ηνωμένων Πολιτειών, ένας ΔΜΣ μικρότερος από το 5^ο εκατοστημόριο εμπίπτει στην κατηγορία του ελλιπούς βάρους, ενώ ο ΠΟΥ ορίζει το ελλιπές βάρος ως ΔΜΣ μικρότερο από το 3^ο εκατοστημόριο. Από την άλλη πλευρά, το CDC και ο ΠΟΥ συμφωνούν ως προς τον ορισμό του υπέρβαρου (ΔΜΣ μεγαλύτερος από το 85^ο εκατοστημόριο ή $SD > 1$ πάνω από τον μέσο όρο), αλλά οι ορισμοί της παχυσαρκίας και πάλι διαφέρουν. Το CDC ορίζει την παχυσαρκία ως ΔΜΣ μεγαλύτερο από το 95^ο εκατοστημόριο ($> 1,64 SD$ πάνω από τον μέσο όρο), ενώ ο ΠΟΥ ορίζει την παχυσαρκία ως ΔΜΣ μεγαλύτερο από το 97^ο εκατοστημόριο ($> 2 SD$ πάνω από το μέσο όρο) (Barlow, 2007).

3.1.3 Τιμές αναφοράς αύξησης

Το 2006, ο ΠΟΥ κυκλοφόρησε πρότυπα αναφοράς αύξησης που υποδεικνύουν την τυπική κατανομή μήκους / ύψους, σωματικού βάρους και ΔΜΣ σε σχέση με την ηλικία για παιδιά από τη γέννηση έως 5 ετών (World Health Organization, 2006). Επιπλέον, υπάρχουν διαθέσιμα πρότυπα ταχύτητας ανάπτυξης για βρέφη έως 24 μηνών (World Health Organization, 2009). Αυτά τα διαγράμματα αύξησης αναφέρονται ως πρότυπα αύξησης επειδή τα παιδιά που συνεισέφεραν στις μετρήσεις επιλέχθηκαν συγκεκριμένα για να

αντιπροσωπεύουν τα παιδιά που μεγαλώνουν υπό ιδανικές συνθήκες: είχαν μη – καπνίστριες μητέρες, ήταν από περιοχές υψηλής κοινωνικοοικονομικής κατάστασης και έλαβαν τακτική παιδιατρική υγειονομική περίθαλψη, συμπεριλαμβανομένων των εμβολιασμών. Τα δεδομένα αύξησης, από τη γέννηση έως τους 24 μήνες, συλλέχθηκαν σε ένα υποσύνολο 882 βρεφών, τα οποία θήλασαν όλα για τουλάχιστον 4 μήνες. Αυτά τα διαχρονικά δεδομένα χρησιμοποιήθηκαν για τη δημιουργία των προτύπων ταχύτητας ανάπτυξης (World Health Organization, 2006; (World Health Organization, 2009).

Η αύξηση των παιδιών ηλικίας 5 – 19 ετών αντιπροσωπεύεται στην Αναφορά Ανάπτυξης του ΠΟΥ του 2007. Αυτές οι καμπύλες, που δείχνουν τις τυπικές κατανομές ύψους, σωματικού βάρους και ΔΜΣ σε σχέση με την ηλικία, δημιουργήθηκαν με τη συγχώνευση δεδομένων από το Αμερικανικό Εθνικό Κέντρο Στατιστικών Υγείας (National Center for Health Statistics, NCHS) του 1977 και την Αναφορά ανάπτυξης του ΠΟΥ (1 – 24 έτη) με δεδομένα από το δείγμα διατομής των προτύπων αύξησης < 5 ετών του ΠΟΥ (18 – 71 μήνες) για την εξομάλυνση της μετάβασης μεταξύ των δύο δειγμάτων. Το Αμερικάνικο CDC, το 2000, δημοσίευσε αναθεωρημένα διαγράμματα αναφοράς αύξησης για βρέφη και παιδιά από τη γέννηση έως την ηλικία των 20 ετών. Οι καμπύλες αναφοράς του CDC και τα Πρότυπα Αύξησης του ΠΟΥ διαφέρουν πολύ λίγο μετά την ηλικία των 2 ετών. Καθώς τα Πρότυπα Αύξησης του ΠΟΥ αντιπροσωπεύουν την ιδανική αύξηση, χρησιμοποιούνται ως αναφορά για παιδιά από τη γέννηση έως τα 2 έτη (Kuczmarski et al., 2000).

3.1.4 Ταχύτητα αύξησης

Η ταχύτητα αύξησης, μετρούμενη σε εκατοστά / έτος, μπορεί να υπολογιστεί για να προσδιοριστεί εάν ο ρυθμός αύξησης είναι κατάλληλος για την ηλικία. Τα πρότυπα ταχύτητας αύξησης του ΠΟΥ αντιπροσωπεύουν τις καλύτερα διαθέσιμες τιμές αναφοράς για παιδιά κάτω των 2 ετών, καθώς και για μεγαλύτερα παιδιά, για το χρονικό διάστημα του ενός έτους. Αυτές οι τιμές αναφοράς προσδιορίστηκαν λαμβάνοντας υπόψη σειριακές μετρήσεις υγιών, αναπτυσσόμενων παιδιών για τον προσδιορισμό του ρυθμού αύξησης. Παράλληλα, οι πίνακες Baumgartner παρέχουν δεδομένα αύξησης για χρονικό διάστημα των 6 μηνών, επιτρέποντας τον προσδιορισμό της ταχύτητας αύξησης με βάση μικρότερα διαστήματα. Αν και είναι κοινή πρακτική η μέτρηση του ύψους σε ακόμη μικρότερα διαστήματα, αυτή η προσέγγιση θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε παιδιά άνω των 2 ετών, δεδομένου ότι οι ρυθμοί αύξησης δεν είναι σταθεροί ακόμη και σε χρονικό διάστημα 6 μηνών· ως εκ τούτου βραχύτερα διαστήματα μπορεί να καταγράψουν περιόδους πιο αργής ή ταχύτερης αύξησης από ό,τι

μπορεί να παρατηρηθούν κατά την αξιολόγηση ενός μεγαλύτερου χρονικού διαστήματος. Ωστόσο, το ύψος μπορεί να μετράτε πιο συχνά και να σημειώνεται στις καμπύλες αύξησης ώστε να δώσει μια γενική εντύπωση της επάρκειας της αύξησης (Foster, 2014).

3.1.5 Συχνότητα αξιολόγησης της αύξησης

Κατά τον πρώτο χρόνο της ζωής, προτείνεται η αξιολόγηση της αύξησης κατά τη γέννηση, στην ηλικία των 1 – 2 εβδομάδων, και έπειτα στους 1, 2, 4, 6, 9 και 12 μήνες. Μεταξύ 1 και 3 ετών, προτείνεται η αξιολόγηση της αύξησης στην ηλικία των 6, 18, 24, 30 και 36 μηνών. Μετά τα 3 έτη, οι ετήσιες αξιολογήσεις είναι αρκετές (Foster, 2014).

3.1.6 Εκτίμηση δυναμικού ύψους

Κατά την αξιολόγηση της επάρκειας της αύξησης, είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη το ύψος του παιδιού όχι μόνο σε σχέση με την κατάλληλη ομάδα αναφοράς αλλά και σε σχέση με το γενετικό του δυναμικό. Αν και πολλοί παράγοντες επηρεάζουν την αύξηση εκτός από τους γενετικούς παράγοντες, το δυναμικό ύψους του παιδιού μπορεί να εκτιμηθεί από το φυλετικά - προσαρμοσμένο μέσο γονεϊκό ύψος. Το μέσο γονεϊκό ύψος υπολογίζεται από τα ύψη των βιολογικών γονέων. Για τα κορίτσια, αφαιρούνται 13 cm από το ύψος του πατέρα και εξάγεται ο μέσος όρος με το ύψος της μητέρας. Για τα αγόρια, προστίθενται 13 εκατοστά στο ύψος της μητέρας και εξάγεται ο μέσος όρος με το ύψος του πατέρα. Αυτός ο μέσος όρος του ύψους των γονέων απεικονίζεται στη συνέχεια στο διάγραμμα αύξησης στην ηλικία των 20 ετών, ανάλογα με το φύλο του παιδιού. Τα ύψη 8,5 cm πάνω και κάτω από το υπολογισμένο μέσο γονεϊκό ύψος αντιπροσωπεύουν δύο τυπικές αποκλίσεις γύρω από αυτήν την εκτίμηση (K / DOQI, 2009).

3.1.7 Αξιολόγηση σκελετικής ανάπτυξης

Η αξιολόγηση της σκελετικής ανάπτυξης μπορεί να δώσει μια ιδέα ως προς το δυναμικό αύξησης των μακρών οστών. Κατά σύμβαση, η οστική ηλικία αξιολογείται με τη λήψη ακτινογραφίας του αριστερού χεριού και του καρπού, η οποία συγκρίνεται με τις εικόνες των «τυποποιημένων» ακτινογραφιών χεριού / καρπού από παιδιά διαφορετικών ηλικιών του άτλαντα της σκελετικής ηλικίας Greulich και Pyle. Επιπλέον, Οι Tanner και Whitehouse ανέπτυξαν μια άλλη μέθοδο εκτίμησης της σκελετικής ωρίμανσης, στην οποία 20 οστά του χεριού βαθμολογούνται σε μία από τις οκτώ κατηγορίες, με τις οι βαθμολογίες να

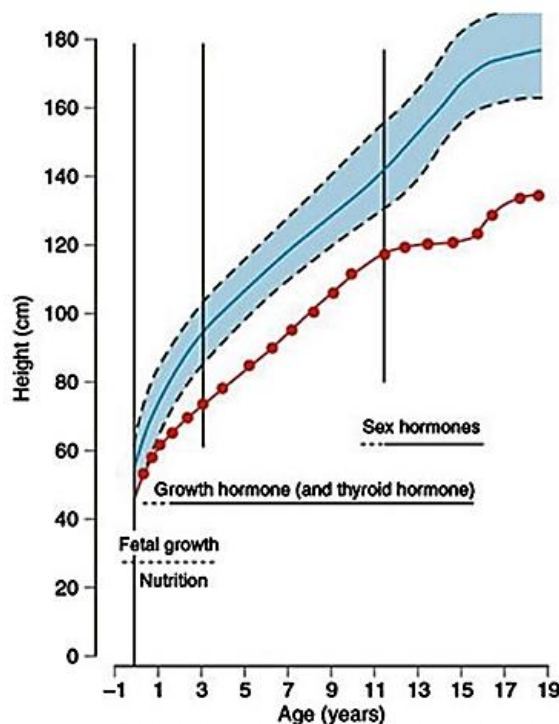
μεταφράζονται σε οστική ηλικία. Αυτή η μέθοδος έχει ανώτερη αναπαραγωγιμότητα από τη μέθοδο Greulich και Pyle και επιτρέπει την εκτίμηση της οστικής ηλικίας σε προσανξήσεις 0,1 έτους. Ωστόσο, είναι σημαντικά πιο χρονοβόρα (Foster, 2014).

3.2 Αύξηση και ανάπτυξη σε παιδιά με χρόνια νεφρική νόσο

Οι διαταραχές της αύξησης και της ανάπτυξης είναι ένα από τα χαρακτηριστικά της ΧΝΝ στην παιδική ηλικία. Το χαμηλό ανάστημα είναι κοινό σε παιδιά με ΧΝΝ, με την μικρότερη ηλικία έναρξης της ΧΝΝ και την πιο προχωρημένη ΧΝΝ να σχετίζονται με μεγαλύτερα ελλείμματα ύψους. Το χαμηλό ανάστημα έχει αναγνωριστεί ως επιπλοκή της ΧΝΝ, με το 30 – 50% των παιδιατρικών ασθενών με ΧΝΝ να παρουσιάζονται με ελλείμματα ύψους ως ενήλικες. Η ΧΝΝ επηρεάζει κάθε μία από τις φάσεις αύξησης με ελαφρώς διαφορετικό τρόπο (Foster, 2014).

3.2.1 Διαταραχή των φυσιολογικών φάσεων αύξησης στη χρόνια νεφρική νόσο

Κατά τη βρεφική φάση αύξησης, η φτωχή διατροφική πρόσληψη μπορεί να οδηγήσει σε περιορισμό της αύξησης. Επιπλέον, σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΧΝΝ μπορεί να καθυστερήσει η έναρξη της παιδικής φάσης αύξησης έως την ηλικία των 2 – 3 ετών (40% των αγοριών και 27% των κοριτσιών) ή μπορεί να εμφανιστεί μία παροδική συνέχιση του προτύπου της βρεφικής φάσης αύξησης μετά την έναρξη της παιδικής ηλικίας (60% των αγοριών και των κοριτσιών). Επειδή η γραμμική αύξηση είναι αρκετά αργή στο τέλος της βρεφικής φάσης και πιο γρήγορη στην έναρξη της παιδικής φάσης, η καθυστερημένη έναρξη της παιδικής φάσης ή η συνέχιση της βρεφικής φάσης θα έχει ως αποτέλεσμα τη συνολική βραδύτερη αύξηση, σε σύγκριση με το φυσιολογικό. Οι παιδιατρικοί ασθενείς με ΧΝΝ που αναπτύσσονται στην παιδική φάση μπορεί να έχουν φυσιολογική ταχύτητα αύξησης. Ωστόσο, έχει αποδειχθεί ότι τα παιδιά με χαμηλότερο GFR έχουν σημαντικά χαμηλότερο ρυθμό ταχύτητας αύξησης, σε σύγκριση με τα παιδιά με υψηλότερο GFR. Επιπλέον, στους παιδιατρικούς ασθενείς με ΧΝΝ η έναρξη της εφηβικής αύξησης είναι καθυστερημένη και η εφηβική αύξηση είναι μικρότερη. Το πρότυπο τυπικής αύξησης για ένα παιδί με ΧΝΝ απεικονίζεται στην Εικόνα 5 (Foster, 2014).



Εικόνα 5: Τυπικό πρότυπο αύξησης σε ασθενείς με συγγενή χρόνια ανεπάρκεια (κόκκινο χρώμα).
Πηγή: Foster, 2014

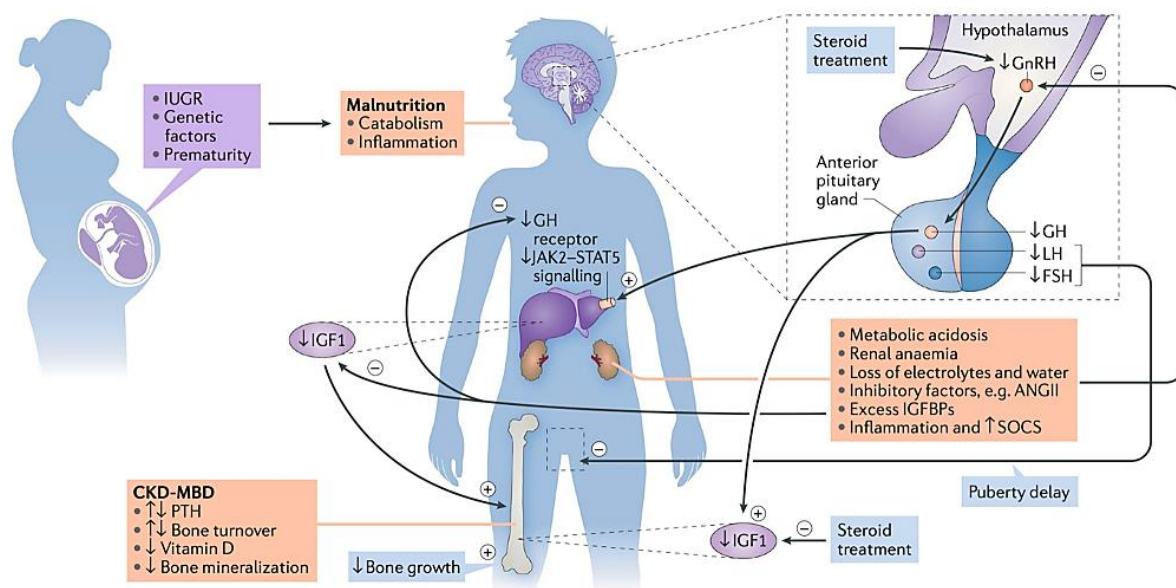
3.2.2 Εφηβική ανάπτυξη στη χρόνια νεφρική νόσο

Σε υγιή παιδιά, η εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπινών (Gonadotropin – Releasing Hormone, GnRH) διεγείρει την απελευθέρωση της ωχρινοτρόπου ορμόνης (Luteinizing Hormone, LH) από τον αδένα της υπόφυσης. Στη ΧΝΝ, η έκκριση GnRH μπορεί να είναι αμβλυμένη, με αποτέλεσμα την μειωμένη απελευθέρωση της LH (Daschner et al., 2002). Αν και τα επίπεδα της LH μπορεί να αυξηθούν στη ΧΝΝ, λόγω της μειωμένης νεφρικής κάθαρσης, οι έφηβοι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση συντήρησης παράγουν σημαντικά λιγότερη LH, σε σύγκριση με τους υγιείς συνομηλίκους τους (Feneberg et al., 2002). Ως αποτέλεσμα αυτών των ανωμαλιών, μπορεί να καθυστερήσει η έναρξη της εφηβείας. Ωστόσο, τόσο τα αγόρια όσο και τα κορίτσια με ΧΝΝ προχωρούν τελικά στα φυσιολογικά στάδια της εφηβείας και την πλήρη σεξουαλική ωρίμανση. Επειδή η αύξηση και η εφηβική ανάπτυξη είναι τόσο στενά συνδεδεμένες, είναι σημαντικό να παρακολουθείται προσεκτικά η εφηβική ανάπτυξη σε συνδυασμό με την αξιολόγηση της αύξησης (Foster, 2014).

3.2.3 Ανεπάρκεια αύξησης και ανάπτυξης σε παιδιά με χρόνια νεφρική νόσο

Η ανεπάρκεια αύξησης και ανάπτυξης είναι ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα των παιδιατρικών ασθενών με ΧΝΝ, με την έκταση της ανεπάρκειας να συσχετίζεται με το βαθμό της νεφρικής ανεπάρκειας. Αν και η πρόγνωση του ύψους έχει βελτιωθεί σημαντικά τις τελευταίες δεκαετίες, περίπου το 40% των παιδιατρικών ασθενών που απαιτούν RRT πριν από την εφηβεία συνεχίζουν να παρουσιάζουν μειωμένο ύψος στην ενήλικη ζωή (< -2 SD) (Haffner, 2020; Todisco et al., 2024). Ο κίνδυνος σοβαρής καθυστέρησης της αύξησης και της ανάπτυξης είναι μεγαλύτερος στα μικρά παιδιά, γεγονός που θέτει πρόσθετη επιβάρυνση στους ασθενείς και παρεμποδίζει την ψυχοκοινωνική τους ένταξη (Al – Uzri et al., 2013). Επιπλέον, το χαμηλό ανάστημα σχετίζεται με αξιοσημείωτα αυξημένη θνησιμότητα, υποστηρίζοντας την έννοια ότι η φυσιολογική διαμήκης αύξηση είναι ένας ευαίσθητος δείκτης της συνολικής ευημερίας σε αυτούς τους ασθενείς (Ku et al., 2016). Δεδομένα έχουν δείξει ότι ο επιπολασμός της ανεπάρκειας αύξησης και ανάπτυξης σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΧΝΝ είναι περίπου 29%, με περίπου το 1 / 3 των ασθενών να παρουσιάζεται με ύψος κάτω από $-1,88$ SDS και μόνο το 17% των ασθενών όλων των ηλικιών να έχει ύψος SDS > 0 (Todisco et al., 2024). Παράλληλα, μελέτες σε ενήλικες έχουν εκτιμήσει παρόμοια επίδραση της ΧΝΝ στο τελικό ύψος, επιδεικνύοντας μειωμένο ύψος σε σύγκριση με τον γενετικό στόχο στο 30 έως 50% των ασθενών (Salevic et al., 2014).

Πολλοί παράγοντες συμβάλλουν σε ανεπάρκεια αύξησης και ανάπτυξης σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΧΝΝ, συμπεριλαμβανομένου του γενετικού υπόβαθρου, της διατροφικής κατάστασης, των διαταραχών των οστών και των μετάλλων, των αιματολογικών ανωμαλιών, της ανισορροπίας ηλεκτρολυτών, της οξέωσης, των ενδοκρινικών διαταραχών και των συννοσηροτήτων (Franke et al., 2013) (Εικόνα 6). Η αναιμία και η μεταβολική οξέωση, είναι συχνά παρούσες σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΧΝΝ, οδηγώντας σε μειωμένη όρεξη και κατά συνέπεια υποθρεψία. Ωστόσο, οι παράγοντες με τη μεγαλύτερη επίδραση στην αύξηση είναι η ηλικία της έναρξης της ΧΝΝ και η σοβαρότητα της νόσου (Englund et al., 2003). Η ΧΝΝ προκαλεί αντίσταση στην GH και μειωμένη βιοδραστικότητα του IGF – 1. Αυτό το φαινόμενο έγκειται στην μειωμένη έκφραση του υποδοχέα της GH στο ήπαρ και σε άλλα όργανα – στόχους και στις ανωμαλίες στη σηματοδότηση του υποδοχέα της GH, και είναι συνέπεια της ουραιμικής κατάστασης που χαρακτηρίζει τους παιδιατρικούς ασθενείς με ΧΝΝ (Todisco et al., 2024).



Εικόνα 6: Παθογένεια της ανεπάρκειας αύξησης και ανάπτυξης σε παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Πηγή: Haffner, 2020

Η ΧΝΝ επηρεάζει επίσης άμεσα τον μεταβολισμό της αυξητικής πλάκας. Σε αρουραίους με ΧΝΝ, το συνολικό ύψος της αυξητικής πλάκας έχει βρεθεί μειωμένο, αυξημένο ή αμετάβλητο, σε σύγκριση με τους υγιείς ελέγχους. Ωστόσο, όταν η αυξητική πλάκα ήταν μεγαλύτερη από το κανονικό, αυτό προέκυψε από την επέκταση της υπερτροφικής ζώνης και δεν συσχετίστηκε με πολλαπλασιαστική δραστηριότητα. Επιπλέον, τα χονδροκύτταρα των αρουραίων με ΧΝΝ είχαν μικρότερο τελικό μέγεθος, σε σύγκριση με τους υγιείς – ελέγχους. Αυτό έχει μεγάλη σημασία καθώς έχει αποδειχθεί ότι η αύξηση του ύψους στα θηλαστικά εξαρτάται από τον όγκο των χονδροκυττάρων στην αυξητική πλάκα. Σε κάποιο βαθμό, η μείωση του τελικού όγκου των χονδροκυττάρων μπορεί να συνδέεται με ανεπάρκεια του βιοδραστικού IGF – 1 (Furth et al., 2002), δεδομένου ότι θεραπεία με υψηλή – δόση rGH σε ζωικά μοντέλα με ΧΝΝ έχει αποδειχθεί ότι έχει ευεργετική επίδραση στη διαταραχή των χονδροκυττάρων, και συγκεκριμένα όσον αφορά την κυτταρική οργάνωση της αυξητικής πλάκας και της πολλαπλασιαστικής δραστηριότητας εντός αυτών (Clarumunt et al., 2017).

Σε παιδιατρικούς ασθενείς, η ΧΝΝ προκαλεί αλλαγές στη μοντελοποίηση, την αναδιαμόρφωση και την αύξηση των οστών. Η διαταραχή των μετάλλων και των οστών (Mineral and Bone Disorder, MBD) που σχετίζεται με τη ΧΝΝ είναι μια συστηματική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από ανωμαλίες στο μεταβολισμό του ασβεστίου, του φωσφόρου, της παραθυρεοειδούς ορμόνης (Parathyroid Hormone, PTH) και της βιταμίνης D, με αποτέλεσμα την εμφάνιση ανωμαλιών στην ιστολογία των οστών, στη γραμμική αύξηση

και στη δύναμη. Ο δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός παίζει επίσης ρόλο στην επιβράδυνση της αύξησης. Ωστόσο, η καθιέρωση βέλτιστων τιμών PTH για παιδιατρικούς ασθενείς σε όλα τα στάδια της ΧΝΝ είναι αμφιλεγόμενη. Σε ορισμένες μελέτες, η φυσιολογική ταχύτητα αύξησης επιτυγχάνεται με επίπεδα PTH εντός του φυσιολογικού εύρους, ενώ σε άλλες, υψηλότερες τιμές της PTH συσχετίστηκαν με μεγαλύτερους ρυθμούς αύξησης σε ασθενείς με μέτρια ΧΝΝ (Waller et al., 2005). Επίπεδα $PTH \geq 100 \text{ pg / mL}$ έχει βρεθεί ότι σχετίζονται με αδυναμική νόσο των οστών και ανεπάρκεια αύξησης και ανάπτυξης σε παιδιά που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση συντήρησης, υποδεικνύοντας ότι τα επίπεδα PTH θα πρέπει να στοχεύουν στην προχωρημένη ΧΝΝ (Groothoff et al., 2003). Για την αρχική διαχείριση των σκελετικών παραμορφώσεων απαιτείται ομαλοποίηση των επιπέδων ασβεστίου, φωσφόρου και PTH ορού, με χειρουργική διόρθωση, όπως απαιτείται, μετά την ομαλοποίηση των βιοχημικών ανωμαλιών (Todisco et al., 2024).

Σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, η FGF – 23, μια φωσφατουρική ορμόνη, σχετίζεται με νεφρική απώλεια φωσφορικών, χαμηλά επίπεδα 1,25 (OH) D3 ορού και οστεομαλακία. Από την άλλη πλευρά, σε ασθενείς με ΧΝΝ, τα επίπεδα της FGF – 23 αυξάνονται καθώς η νεφρική νόσος προοδεύει, ιδίως σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση συντήρησης. Ο Yamazaki και οι συνεργάτες του (2002) διαπίστωσαν ότι τα αυξημένα επίπεδα FGF – 23 συσχετίζονται με ανεπάρκεια καλσιτριόλης σε ενήλικες με ΧΝΝ σταδίου 2 – 4 και ότι οι τιμές της μπορεί να προβλέψουν την αντίσταση των παραθυρεοειδών αδένων στη θεραπεία με βιταμίνη D. Αυτά τα ευρήματα δείχνουν ότι η FGF – 23 μπορεί να παίζει ρόλο στον μεταβολισμό του φωσφόρου και της βιταμίνης D ορού και στην παθογένεση του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού (Jung et al., 2023).

Σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΧΝΝ επηρεάζεται επίσης το αναπαραγωγικό σύστημα. Πολλοί παράγοντες στη ΧΝΝ συμβάλλουν στην ανώμαλη λειτουργία του αναπαραγωγικού συστήματος. Στην πραγματικότητα, η ΧΝΝ σχετίζεται με μείωση της παραγωγής LH και μειωμένη κάθαρση της προλακτίνης, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη υπερπρολακτιναιμίας. Τόσο η αύξηση της προλακτίνης όσο και η μείωση της LH μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη παραγωγή τεστοστερόνης. Καθώς η ΧΝΝ προοδεύει, η εμφάνιση ουραιμίας μπορεί να αναστείλει άμεσα τους υποδοχείς της LH στα κύτταρα Leydig, μειώνοντας έτσι την παραγωγή τεστοστερόνης (Todisco et al., 2024). Σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΧΝΝ, αυτές οι αλλοιώσεις προκαλούν υπογοναδισμό και καθυστέρηση της εφηβείας με επιβλαβείς επιπτώσεις στην εφηβική ανάπτυξη και πιθανή μείωση του ύψους στους ενήλικες (Drube et al., 2019).

Η χαμηλή πρόσληψη πρωτεϊνών και θερμίδων έχει αρνητική επίδραση στην αύξηση και την ανάπτυξη. Ως εκ τούτου, για βέλτιστα αναπτυξιακά αποτελέσματα σε παιδιατρικούς ασθενείς με XNN καθίσταται επιτακτική η εξισορρόπηση της θερμιδικής πρόσληψης. Για αυτό τον σκοπό, η αξιολόγηση της βαθμολογίας τυπικής απόκλισης ύψους (Standard Deviation Score, SDS), του ΔΜΣ, της τρανσφερίνης και της αλβουμίνης προσφέρει σημαντικές πληροφορίες για τη διατροφική κατάσταση και τις δυνατότητες αύξησης και ανάπτυξης των παιδιών με XNN. Η σημασία της διατροφικής κατάστασης στη φυσιολογική αύξηση και ανάπτυξη των ασθενών με XNN έχει επιβεβαιωθεί από μια Κορεατική μελέτη που αξιολόγησε τους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονταν με το χαμηλό ανάστημα. Η μελέτη έδειξε υψηλό επιπολασμό του μικρού αναστήματος (23,4%) και του ελλιπούς βάρους (14,1%) σε παιδιατρικούς ασθενείς με XNN, με το ελλιπές βάρος να αναγνωρίζεται ως τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου για κακή αύξηση και ανάπτυξη (Park et al., 2021). Επιπλέον, μελέτες σε αρουραίους έχουν δείξει ότι η εξωγενής GH ενισχύει τη θερμιδική πρόσληψη και αυξάνει την άλιπη μάζα σώματος (Ascenzi et al., 2019).

Τέλος, η κακή ποιότητα ζωής (Quality of Life, QoL) έχει περιγραφεί σε παιδιά με χαμηλό ανάστημα, ειδικά σε περιπτώσεις XNN, αχονδροπλασίας και β – θαλασσαιμίας που απαιτεί μετάγγιση. Αυτή η πτυχή της XNN συχνά παραμελείται, αν και μπορεί να προκαλέσει σημαντική επιβάρυνση στους ασθενείς και τις οικογένειές τους (Backeljauw et al., 2021).

3.3 Παρακολούθηση

Η επαρκής παρακολούθηση της αύξησης και της ανάπτυξης σε παιδιατρικούς ασθενείς με XNN είναι πολύ σημαντική. Το ύψος σε αυτά τα παιδιά μπορεί να μειωθεί ταχέως κατά μήκος των εκατοστημορίων, ιδίως σε περιόδους αναμενόμενου υψηλού ρυθμού αύξησης, δηλαδή, κατά τη βρεφική ηλικία, την πρώιμη παιδική ηλικία και την εφηβεία. Στην πραγματικότητα, σε βρέφη που υποβάλλονταν σε θεραπεία κάθαρσης έχουν αναφερθεί απώλειες ύψους έως και 1,0 SD ανά έτος (Rees et al., 2017). Όπως συμβαίνει με κάθε παιδί που νοσεί από μία χρόνια νόσο που δυνητικά περιορίζει την ανάπτυξή του, το μήκος (μέχρι την ηλικία των 2 ετών) και το ύψος (από 2 έτη) θα πρέπει να αξιολογούνται τακτικά από εκπαιδευμένο προσωπικό, χρησιμοποιώντας βαθμονομημένο εξοπλισμό και τυποποιημένες τεχνικές. Τα ανθρωπομετρικά δεδομένα πρέπει να συγκρίνονται με ειδικές για το φύλο και την ηλικία τιμές αναφοράς για υγιή παιδιά. Παράλληλα, στην εκτίμηση του μήκους των πρόωρων βρεφών θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η ηλικία κύησης. Τα μικρά παιδιά και τα άτομα με πιο προχωρημένη XNN θα πρέπει να εξετάζονται πιο συχνά από τα μεγαλύτερα παιδιά και

εκείνα με μόνο ήπια διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας (Πίνακας 5). Επιπλέον, τα παιδιά με στοιχεία καθυστερημένης αύξησης, συννοσηρότητες, συμπεριλαμβανομένου του κεντρικού νευρικού συστήματος ή προσβολή του ήπατος ή της καρδιάς, απαιτούν πιο συχνή αξιολόγηση, σε σύγκριση με εκείνα με πιο ήπια ή πιο σταθερή νόσο. Ο υπολογισμός της ετήσιας ταχύτητας ύψους επιτρέπει τον εντοπισμό παιδιών με μειωμένους ρυθμούς αύξησης, δηλαδή κάτω από το 25^ο εκατοστημόριο, και έτσι προσδιορίζει τα παιδιά, τα οποία μπορεί επωφεληθούν από μέτρα προώθησης της αύξησης και της ανάπτυξης (Drube et al., 2019). Βάσει όλων των παραπάνω θα πρέπει να γίνεται αναφορά στα τρέχοντα εθνικά διαγράμματα αύξησης ή εναλλακτικά σε περιφερειακά και διεθνή διαγράμματα αύξησης. Όπως σε κάθε παιδί, το δυναμικό αύξησης σχετίζεται με το γονεϊκό ύψος, και γενετικό ύψος – στόχος θα πρέπει να υπολογίζεται χρησιμοποιώντας τον τύπο του Tanner (όπως προαναφέρθηκε παραπάνω) (Haffner, 2020):

- Κορίτσια: $(\text{ύψος της μητέρας} + \text{ύψος του πατέρα} - 13) / 2$
- Αγόρια: $(\text{ύψος του πατέρα} + \text{ύψος της μητέρας} + 13) / 2$

Αυτές οι εξισώσεις δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε περιπτώσεις γονέων με χρόνια νόσο, η οποία μπορεί να συμβάλει σε μείωση του ύψους. Δυστυχώς, η εφαρμογή των μοντέλων πρόβλεψης του ύψους με βάση την οστική ηλικία δεν συνιστώνται σε παιδιά με ΧΝΝ, καθώς υπερεκτιμούν σε μεγάλο βαθμό το ενήλικο ύψος (Haffner, 2020).

Πίνακας 5: Συνιστώμενα διαστήματα αξιολόγησης (σε μήνες) του μήκους / ύψους και της ταχύτητας μήκους / ύψους ανά στάδιο χρόνιας νεφρικής νόσου και ηλικία. Πηγή: Haffner, 2020

	Στάδιο χρόνιας νεφρικής νόσου			
	3	4	4 – 5	5D
Μήκος / ύψος				
Ηλικία 0 – 1 έτη	0,5 – 2	0,5 – 2	0,5 – 2	0,5 – 2
Ηλικία 1 – 3 έτη	1 – 3	1 – 2	1 – 2	1 – 2
Ηλικία > 3 έτη	3 – 6	1 – 3	1 – 3	1 – 3
Ταχύτητα μήκους / ύψους				
Ηλικία 0 – 1 έτη	0,5 – 2	0,5 – 2	0,5 – 2	0,5 – 1
Ηλικία 1 – 3 έτη	1 – 6	1 – 3	1 – 3	1 – 2
Ηλικία > 3 έτη	6	6	6	6

3.4 Πρόληψη – Διαχείριση παιδιών με ανεπάρκεια αύξησης και ανάπτυξης και χρόνια νεφρική νόσο

3.4.1 Διατήρηση νεφρικής λειτουργίας και κάθαρσης

Η επιβράδυνση της αύξησης και της ανάπτυξης παρατηρείται σπάνια στη ΧΝΝ σταδίου 1 – 2, παρατηρείται συχνά στη ΧΝΝ σταδίου 3 – 5 και είναι γενικά πιο έντονη σε παιδιατρικούς ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία κάθαρσης (Behnisch et al., 2019). Αυτό μπορεί, τουλάχιστον εν μέρει, να οφείλεται στην αρνητική συσχέτιση μεταξύ της απευαισθητοποίησης της GH και της μείωσης του GFR. Η λογική συνέπεια αυτών των ευρημάτων έγκειται σε μία προσπάθεια διατήρησης του GFR και παροχής επαρκούς θεραπείας κάθαρσης (Πίνακας 6). Για τη διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας απαιτείται θεραπεία της αυξημένης αρτηριακής πίεσης, με στόχο τιμές αρτηριακής πίεσης κάτω από το 50^ο και το 75^ο εκατοστημόριο, σε παιδιατρικούς ασθενείς με πρωτεϊνουρία και χωρίς πρωτεϊνουρία, αντίστοιχα (Lurbe et al., 2016). Σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΧΝΝ, για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης και για τη βελτίωση της πρωτεϊνουρίας συνιστάται η χορήγηση αναστολέων του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης, κατά προτίμηση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (Angiotensin – Converting Enzyme Inhibitors, ACEIs) ή αποκλειστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (Angiotensin Receptor Blockers, ARBs) (van den Belt et al., 2020). Αντίθετα, θα πρέπει να αποφεύγεται η νεφροτοξική φαρμακευτική αγωγή, ενώ παράλληλα θα πρέπει να αντιμετωπίζονται οι λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος, ιδιαίτερα σε παιδιά με συγγενείς ανωμαλίες των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος (Congenital Abnormalities of the Kidneys and Urinary Tract, CAKUT) πρέπει να αντιμετωπίζονται (Haffner, 2020).

Υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις ότι η εντατική θεραπεία κάθαρσης, είτε μέσω εκτεταμένων εβδομαδιαίων (3 φορές την εβδομάδα), νυκτερινών ή σύντομων καθημερινών συνεδριών κάθαρσης, είναι αποτελεσματικό μέτρο για τη βελτίωση της αύξησης και της ανάπτυξης σε μικρά παιδιά που παρουσιάζουν εμμένουσα ανεπάρκεια αύξησης και ανάπτυξης ενώ υποβάλλονται σε συμβατική θεραπεία κάθαρσης (Fischbach et al., 2014). Επιπλέον, μία πρόσφατη μη – τυχαιοποιημένη μελέτη έδειξε ανώτερη αύξηση και ανάπτυξη σε παιδιά που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με αιμοδιήθηση, σε σύγκριση με εκείνα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με συμβατική αιμοκάθαρση (Shroff et al., 2019). Ως εκ τούτου, θα πρέπει να εξεταστεί η έναρξη της εντατικής θεραπείας κάθαρσης ή της αιμοδιαδιήθησης σε παιδιά που υποβάλλονται σε συμβατική θεραπεία κάθαρσης, αλλά παρουσιάζουν εμμένουσα ανεπάρκεια αύξησης και ανάπτυξης (Drube et al., 2019).

Πίνακας 6: Κύρια μέτρα για την πρόληψη και τη θεραπεία της ανεπάρκειας αύξησης και ανάπτυξης σε παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Πηγή: Haffner, 2020

Πρόληψη: - Στενή παρακολούθηση της αύξησης με διαστήματα ανάλογα με την προηγούμενη αύξηση, την ηλικία και το στάδιο της χρόνιας νεφρικής νόσου - Διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας με (α) θεραπεία της αυξημένης αρτηριακής πίεσης και μείωση της πρωτεϊνουρίας, κατά προτίμηση χρησιμοποιώντας αναστολής του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης, (β) αποφυγή νεφροτοξικών φαρμάκων, (γ) άμεση αντιμετώπιση ουρολοιμώξεων - Παροχή επαρκούς πρόσληψης ενέργειας και πρωτεΐνης (θεώρηση εντερικής σίτισης με γαστροστομία ή ρινογαστρικό σωλήνα σε περιπτώσεις εμμένους ανεπαρκούς λήψης τροφής από το στόμα) - Υποκατάσταση απωλειών νερού και ηλεκτρολυτών και διόρθωση της μεταβολικής οξέωσης - Διατήρηση των επιπέδων της παραθυρεοειδικής ορμόνης στο συνιστώμενο εύρος στόχου που εξαρτάται από το στάδιο της χρόνιας νεφρικής νόσου, υποκατάσταση με βιταμίνη D σε περιπτώσεις χαμηλών επιπέδων βιταμίνης D - Στόχευση σε πρόωμη (προληπτική) μεταμόσχευση νεφρού με ελάχιστη έκθεση σε κορτικοστεροειδή σε ασθενείς με τελικού – σταδίου νεφρική νόσο - Παροχή επαρκούς θεραπείας κάθαρσης σε ασθενείς που απαιτούν κάθαρση συντήρησης
Θεραπεία: - Χρήση θεραπείας με αυξητική ορμόνη σε περιπτώσεις εμμένουσας ανεπάρκειας αύξησης και ανάπτυξης (δηλαδή ύψος < 3^ο εκατοστημόριο και ταχύτητα ύψους < 25^ο εκατοστημόριο), εξαιρούμενων των ασθενών που έχουν λάβει μόσχευμα νεφρού εντός των τελευταίων 12 μηνών - Εφαρμογή εντατικής θεραπείας κάθαρσης ή αιμοδιαδιήθησης σε ασθενείς που απαιτούν κάθαρση συντήρησης και παρουσιάζονται με εμμένουσα ανεπάρκεια αύξησης και ανάπτυξης - Χρήση θεραπείας με αυξητική ορμόνη σε παιδιατρικούς λήπτες μοσχεύματος νεφρού, των οποίων η αύξηση και η ανάπτυξη δεν μπορεί να επιτευχθεί με ελαχιστοποίηση των κορτικοστεροειδών ή για ασθενείς όπου η απόσυρση κορτικοστεροειδών δεν είναι εφικτή λόγω υψηλού ανοσολογικού κινδύνου, ιδιαίτερα σε παιδιά με μη – βέλτιστη λειτουργία μοσχεύματος (GFR < 50 ml / min / 1,73 m²)

3.4.2 Διατροφή

Η διασφάλιση επαρκούς θερμιδικής πρόσληψης είναι μείζονος σημασίας για την πρόληψη της ανεπάρκειας αύξησης και ανάπτυξης που σχετίζεται με τη ΧΝΝ, ειδικά σε βρέφη και μικρά παιδιά. Οι γιατροί θα πρέπει να είναι προνοητικοί στην καθιέρωση σίτισης με σωλήνα (ρινογαστρικός σωλήνας ή σωλήνας γαστροστομίας) σε οποιαδήποτε βρέφος ή μικρό παιδί που δεν επιτυγχάνει επαρκή ενεργειακή πρόσληψη, καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μη – βέλτιστο αποτέλεσμα αύξησης και ανάπτυξης. Σε γενικές γραμμές, η αρχική συνταγογράφηση σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΧΝΝ θα πρέπει να προσεγγίζει αυτή των υγιών

παιδιών της ίδιας ηλικιακής ομάδας (βάσει της SDI). Για τη βελτιστοποίηση της αύξησης και της ανάπτυξης σε παιδιά με μη – βέλτιστη αύξηση σωματικού βάρους και μη – βέλτιστη γραμμική αύξηση, η ενεργειακή πρόσληψη και η πρόσληψη πρωτεΐνης θα πρέπει να ρυθμίζεται προς το υψηλότερο άκρο της SDI (Shaw et al., 2020).

3.4.3 Διόρθωση οξέωσης και ηλεκτρολυτικών διαταραχών

Η μεταβολική οξέωση σχετίζεται με κακή αύξηση και ανάπτυξη σε παιδιατρικούς ασθενείς με XNN. Επομένως, η μεταβολική οξέωση θα πρέπει να διορθώνεται με στόχο επίπεδα διττανθρακικών ορού ίσα ή μεγαλύτερα από 22 mEq / L. Αυτό μπορεί να εξασφαλιστεί με τη χορήγηση διττανθρακικού νατρίου ή / και τη χρήση διαλυμάτων κάθαρσης με βάση το HCO_3 ή το γαλακτικό (Rodig et al., 2014). Επίσης σε ασθενείς με ουραιμία συχνά απαιτείται συμπλήρωση με νερό ή / και ηλεκτρολύτες. Είναι σημαντικό να σημειωθεί, ότι τα μικρά παιδιά που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση συχνά χρειάζονται συμπληρώματα με μεγάλες ποσότητες χλωριούχου νατρίου, αφού μπορεί να συμβούν σημαντικές απώλειες (2 – 5 mmol / kg σωματικού βάρους) μέσω της περιτοναϊκής υπερδιήθησης (Haffner, 2020).

3.4.4 Θεραπεία νεφρικής οστεοδυστροφίας

Αν και ο σοβαρός δευτεροπαθής υπερθυρεοειδισμός μπορεί να οδηγήσει σε διακοπή της αύξησης και της ανάπτυξης, παρατηρείται μόνο μια ασθενής συσχέτιση μεταξύ των τιμών της PTH και της γραμμικής αύξησης σε παιδιατρικούς ασθενείς με XNN· ως εκ τούτου, το συνιστώμενο εύρος των επιπέδων της PTH σε συνάρτηση με το στάδιο της XNN διαφέρει σε μεγάλο βαθμό (Bacchetta, 2020; Haffner and Leifheit – Nestler, 2020). Σε γενικές γραμμές, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ελάχιστες κατασταλτικές δόσεις καλσιτριόλης έναντι της PTH με στόχο την διατήρηση των επιπέδων της PTH εντός του επιθυμητού εύρους στόχου. Επιπρόσθετα, η συμπλήρωση με χοληκαλσιφερόλη ή εργοκαλσιφερόλη πρέπει να ξεκινήσει σε παιδιά με συγκεντρώσεις 25 – υδροξυβιταμίνης – D ορού κάτω από 75 nmol / L (< 30 ng / mL) (Shroff et al., 2017).

3.4.5 Σωματική δραστηριότητα

Η σωματική δραστηριότητα συχνά μειώνεται σε παιδιά με ΧΝΝ και σχετίζεται με ανωμαλίες στους δείκτες ορού που σχετίζονται με τον σχηματισμό και την αναδιαμόρφωση των οστών (Doyon et al., 2015). Αν και η άσκηση αντοχής φαίνεται να βελτιώνει τον σχηματισμό των οστών σε νεαρούς αρουραίους που έχουν υποβληθεί σε ολική νεφρεκτομή (Troib et al., 2016), εκλείπουν μελέτες που να επιδεικνύουν καλύτερη αύξηση και ανάπτυξη μετά από αυξημένη φυσική δραστηριότητα σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΧΝΝ (Haffner, 2020).

3.4.6 Θεραπεία της νεφρικής αναιμίας

Αν και η μακροχρόνια αναιμία σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΧΝΝ μπορεί έχει ως αποτέλεσμα ανορεξία και καταβολισμό, η επίδρασή της στην αύξηση και την ανάπτυξη είναι μικρή, αλλά θα πρέπει ωστόσο να αντιμετωπίζεται για τη βελτίωση της συνολικής ευημερίας, της φυσικής ικανότητας και της καρδιαγγειακής υγείας (Behnisch et al., 2019).

3.4.7 Θεραπεία με ανασυνδυασμένη αυξητική ορμόνη

Η θεραπεία με rGH είναι ένα μέτρο που έχει αποδειχτεί ότι βελτιώνει το ύψος ενηλίκου σε μικρά παιδιά με ΧΝΝ (Drube et al., 2019). Τα θετικά αποτελέσματα από τις αρχικές κλινικές δοκιμές έχουν επιβεβαιωθεί από πολλές μεγάλες, προοπτικές μελέτες παρατήρησης, υπογραμμίζοντας τη σημασία της χρήσης της rGH σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών, προκειμένου να βελτιωθεί το αναπτυξιακό αποτέλεσμα (Behnisch et al., 2019). Συστάσεις κλινικής πρακτικής για τη χρήση της rGH σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΧΝΝ έχουν παρασχεθεί από επιτροπές εμπειρογνομόνων (Drube et al., 2019). Η βρεφική και πρώιμη παιδική ηλικία είναι οι πιο ευαίσθητες φάσεις για τις κατασταλτικές επιδράσεις της ΧΝΝ στην αύξηση και την ανάπτυξη, οι οποίες σχετίζονται τουλάχιστον εν μέρει με την έλλειψη ευαισθησίας της GH. Οποιαδήποτε μείωση στην ταχύτητα ύψους κατά τη διάρκεια αυτών των φάσεων μπορεί να οδηγήσει σε προφανή επιβράδυνση της αύξησης. Επιπλέον, η catch – up αύξηση μετά τη διόρθωση των αναστρέψιμων αιτιών της ανεπάρκειας αύξησης και η έναρξη άλλων μέτρων, συμπεριλαμβανομένης της rGH, μπορεί να μην είναι πλήρεις με πιθανή συνέπεια μη – αναστρέψιμης απώλειας του αναπτυξιακού δυναμικού (Drube et al., 2019). Η επαγόμενη – από την rGH – catch – up αύξηση σχετίζεται θετικά με την εκτιμώμενη σπειραματική διήθηση, το μέσο γονεϊκό ύψος, τον αρχικό στόχο του ελλείμματος ύψους και τη διάρκεια θεραπείας με rGH, και συσχετίζεται αρνητικά με την ηλικία του ασθενούς (Mehls

et al., 2010). Ως εκ τούτου, η rGH θα πρέπει να ξεκινήσει μόλις γίνει εμφανής η επιβράδυνση της αύξησης και της ανάπτυξης (Drube et al., 2019).

Παιδιά ηλικίας άνω των 6 μηνών με XNN σταδίου 3 – 5 ή που υποβάλλονται σε θεραπεία κάθαρσης θα πρέπει να είναι υποψήφιοι για θεραπεία με rhGH, εάν έχουν εμμένουσα ανεπάρκεια αύξησης και ανάπτυξης, η οποία καθορίζεται ως ύψος κάτω από το 3^ο εκατοστημόριο για την ηλικία και το φύλο, και ταχύτητα ύψους κάτω από το 25^ο εκατοστημόριο και εάν πρώτα έχουν αντιμετωπιστεί επαρκώς άλλοι δυνητικά θεραπεύσιμοι παράγοντες κινδύνου και υπό τον όρο ότι το παιδί έχει δυνατότητες αύξησης και ανάπτυξης. Η θεραπεία με rGH θα πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπόψη για παιδιά ηλικίας άνω των 6 μηνών με XNN σταδίου 3 – 5 ή που υποβάλλονται σε θεραπεία κάθαρσης και παρουσιάζονται με ύψος μεταξύ του 3^{ου} και 10^{ου} εκατοστημρίου και εμμένουσα χαμηλή ταχύτητα ύψους (< 25^η εκατοστημιαία θέση) και εάν πρώτα έχουν αντιμετωπιστεί επαρκώς άλλοι δυνητικά θεραπεύσιμοι παράγοντες κινδύνου. Αυτή η πρόωγη προληπτική θεραπεία είναι πιθανώς πιο οικονομικά αποδοτική από την θεραπεία με όψιμη έναρξη – δηλαδή σε πιο προχωρημένη ηλικία – δεδομένου ότι μόλις καταστεί πιο εμφανής η καθυστέρηση της αύξησης και της ανάπτυξης απαιτούνται υψηλότερες δόσεις rGH (Drube et al., 2019). Η rGH είναι πολύ λιγότερο αποτελεσματική σε παιδιά που χρειάζονται συμβατική θεραπεία κάθαρσης, σε σύγκριση με τα παιδιά πριν από την θεραπεία κάθαρσης. Ωστόσο, υπάρχουν στοιχεία ότι η επαγόμενη – από την rGH – catch – up αύξηση μπορεί να βελτιωθεί αξιοσημείωτα με εντατική θεραπεία κάθαρσης, όπως για παράδειγμα, με καθημερινή αιμοδιήθηση, η οποία ενισχύει τη διαλυτική κάθαρση και συνεπώς την ευαισθησία της GH (Fischbach et al., 2010).

Τα παιδιά που πάσχουν από νεφροπαθητική κυστίνωση παρουσιάζουν συχνά σοβαρή καθυστέρηση της αύξησης και της ανάπτυξης, παρά τις ήπιες μειώσεις του GFR, γεγονός που πιστεύεται ότι σχετίζεται με τις βλαβερές συνέπειες του σύνδρομο Fanconi, οι οποίες περιλαμβάνουν την υποθρεψία ή / και υποκείμενα ελαττώματα οστεοβλαστών / οστεοκλαστών. Ως εκ τούτου, η θεραπεία με rGH συνιστάται σε παιδιά με νεφροπαθητική κυστίνωση και χαμηλό ανάστημα, σε όλα τα στάδια της XNN (Hohenfellner et al., 2019).

Η ημερήσια δόση rGH είναι πιο αποτελεσματική από τρεις δόσεις την εβδομάδα και η βέλτιστη δόση είναι 0,045 – 0,05 mg / kg σωματικού βάρους την ημέρα με υποδόρια ένεση κατά τις νυκτερινές ώρες. Ο πρωταρχικός στόχος της θεραπείας έγκειται στην επαναφορά του ύψους του παιδιού στο ύψος στο ατομικό γενετικό εκατοστημόριο. Η θεραπεία μπορεί να ανασταλεί μόλις επιτευχθεί αυτός ο στόχος, αλλά η αύξηση και η ανάπτυξη θα πρέπει να

παρακολουθούνται στενά. Σε ασθενείς με υπολειπόμενη νεφρική λειτουργία που έλαβαν θεραπεία με rGH, η rGH θα πρέπει να συνεχιστεί μετά την έναρξη της θεραπείας κάθαρσης, αλλά να σταματήσει τη στιγμή της μεταμόσχευσης νεφρού. Εντούτοις, η θεραπεία με rGH θα πρέπει στη συνέχεια να εξεταστεί και για παιδιατρικούς λήπτες μοσχεύματος νεφρού, για τους οποίους δεν επιτυγχάνεται η αναμενόμενη catch – up αύξηση με ελαχιστοποίηση των κορτικοστεροειδών ή για ασθενείς στους οποίους η απόσυρση των κορτικοστεροειδών δεν είναι εφικτή λόγω υψηλών ανοσολογικών κινδύνων, ιδιαίτερα σε παιδιά με υποβέλτιστη λειτουργία μοσχεύματος ($GFR < 50 \text{ ml} / \text{min} / 1,73 \text{ m}^2$). Η αύξηση και η ανάπτυξη θα πρέπει να παρακολουθούνται για τουλάχιστον 1 έτος μετά τη μεταμόσχευση, πριν εξεταστεί το ενδεχόμενο θεραπείας με rGH, προκειμένου να καταστεί δυνατή η αυθόρμητη catch – up αύξηση χωρίς τη χρήση rGH (Drube et al., 2019).

3.4.8 Μεταμόσχευση

Η μεταμόσχευση νεφρού διορθώνει πολλές μεταβολικές και ενδοκρινικές διαταραχές που συμβάλλουν σε ανεπάρκεια αύξησης και ανάπτυξης λόγω ουραιμίας. Ωστόσο, στις περισσότερες των περιπτώσεων μετά τη μεταμόσχευση νεφρού δεν παρατηρείται catch – up αύξηση, με εξαίρεση στα μικρά παιδιά (Laster and Fine, 2014). Εκτός από τη μεταμόσχευση, η ηλικία, η έκταση της καθυστερημένης αύξησης και ανάπτυξης τη στιγμή της μεταμόσχευσης και η δοσολογία των κορτικοστεροειδών συσχετίζονται αντιστρόφως με τους ρυθμούς αύξησης και ανάπτυξης μετά τη μεταμόσχευση. Η καθυστερημένη απόσυρση των κορτικοστεροειδών σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με έναν συνδυασμό αναστολέα καλσινευρίνης και μυκοφαινολικής μοφετίλης είχε ως αποτέλεσμα βελτιωμένους ρυθμούς αύξησης και ανάπτυξης σε ασθενείς που δεν λάμβαναν κορτικοστεροειδή, σε σύγκριση με τους μάρτυρες· ένα αποτέλεσμα που δεν συσχετίστηκε με αυξημένα ποσοστά απόρριψης. Ωστόσο, σημειώθηκε σημαντική catch – up αύξηση μόνο στους προεφηβικούς ασθενείς (Hocker et al., 2010).

Είναι λογικό να υποτεθεί ότι η πρόιμη απόσυρση των κορτικοστεροειδών, ή ακόμα και η πλήρης αποφυγή των κορτικοστεροειδών, μπορεί να οδηγήσει σε καλύτερα αποτελέσματα αύξησης και ανάπτυξης. Σύμφωνα με αυτό, μια αναδρομική ανάλυση που διερεύνησε την αύξηση και την ανάπτυξη μετά τη μεταμόσχευση σε 74 παιδιατρικούς ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε απόσυρση της θεραπείας με κορτικοστεροειδή, εντός 6 μηνών μετά τη μεταμόσχευση, έδειξαν αξιόλογα ευρήματα. Ειδικότερα δείχθηκε ότι, το κανονικό ύψος ενηλίκου ($> - 2 \text{ SD}$) επιτεύχθηκε στο 94% και στο 80% των προεφηβικών και εφηβικών

ασθενών, αντίστοιχα (Klare et al., 2012). Ομοίως, η πρόιμη απόσυρση κορτικοστεροειδών (< 6 εβδομάδες) και η πλήρης αποφυγή κορτικοστεροειδών αποδείχθηκαν ασφαλείς πρακτικές και είχαν ως αποτέλεσμα την αύξηση του ύψους ~1 SDS εντός 3 – 5 ετών μετά τη μεταμόσχευση νεφρού (Webb et al., 2015).

Συζήτηση – Συμπεράσματα

Τα παιδιά με ΧΝΝ χαρακτηρίζονται στην πλειοψηφία τους με διαταραχές θρέψης, αύξησης και ανάπτυξης. Ειδικότερα, η υποθρεψία είναι συχνός σε παιδιά με ΧΝΝ. Επίσης, εκτός από την υποθρεψία και την PEW, ο επιπολασμός της υπερθρεψίας αυξάνεται, με αποτέλεσμα την συσσώρευση λιπώδους μάζας. Η καθιστική συμπεριφορά και η μη – ισορροπημένη διατροφή είναι οι πιο σημαντικοί αιτιολογικοί παράγοντες. Από κοινού, το ελλειπές βάρος και η παχυσαρκία συνδέονται με δυσμενή αποτελέσματα σχετικά με τη νεφρική λειτουργία και τον καρδιο – μεταβολικών διαταραχών και θνησιμότητας. Η μυϊκή απώλεια είναι το βασικό εύρημα της PEW, που προηγείται της απώλειας λίπους και μπορεί να οδηγήσει σε κόπωση, μυοσκελετική έκπτωση και ευπάθεια. Επιπλέον, τα κλινικά δεδομένα τονίζουν την αυξανόμενη εμφάνιση ελλειμμάτων μυϊκής μάζας και δύναμης σε ασθενείς με συσσώρευση λιπώδους μάζας, που οφείλεται σε διεργασίες σπατάλης που σχετίζονται με τη ΧΝΝ, μειωμένη σωματική δραστηριότητα και πιθανώς σε προκαλούμενες από παχυσαρκία φλεγμονώδεις νόσους, που οδηγούν σε σαρκοπενική παχυσαρκία. Επιπλέον, οι παιδιατρικοί ασθενείς με ΧΝΝ είναι ευαίσθητα στην κοιλιακή παχυσαρκία, που προκύπτει από την υψηλή κατανομή σωματικού λίπους στο σπλαχνικό κοιλιακό διαμέρισμα. Τόσο η σαρκοπενική όσο και η κοιλιακή παχυσαρκία συνδέονται με αυξημένο καρδιομεταβολικό κίνδυνο.

Από την άλλη πλευρά, η ανεπάρκεια αύξησης και ανάπτυξης είναι χαρακτηριστικό γνώρισμα σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΧΧΝ. Επομένως, η έγκαιρη διάγνωση και η επαρκής διαχείριση και αντιμετώπιση της ανεπάρκειας αύξησης και ανάπτυξης είναι υψίστης σημασίας σε αυτούς τους ασθενείς. Ο κίνδυνος σοβαρής καθυστέρησης της αύξησης και της ανάπτυξης είναι μεγαλύτερος όσο πιο μικρό είναι το παιδί, γεγονός που επιβαρύνει επιπλέον τους ασθενείς και τις οικογένειές τους και εμποδίζει την ψυχοκοινωνική ένταξη αυτών των παιδιών. Ως εκ τούτου, η προσεκτική παρακολούθηση της αύξησης και της ανάπτυξης, καθώς και οι αποτελεσματικές θεραπευτικές παρεμβάσεις είναι υποχρεωτικές για την πρόληψη και τη θεραπεία της ανεπάρκειας αύξησης και ανάπτυξης σε παιδιά με ΧΝΝ, σε οποιαδήποτε ηλικία και για όλα τα στάδια της νεφρικής ανεπάρκειας. Η έγκαιρη παρέμβαση είναι κρίσιμη, καθώς όλες οι θεραπευτικές παρεμβάσεις είναι πολύ πιο αποτελεσματικές εάν ξεκινήσουν πριν από την έναρξη της θεραπείας κάθαρσης. Η πρόληψη και η θεραπεία της ανεπάρκειας αύξησης και ανάπτυξης επικεντρώνονται κυρίως: (i) στη διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας, για παράδειγμα ομαλοποίηση της αρτηριακής πίεσης και της πρωτεϊνουρίας με τη χρήση αναστολέων του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης, (ii) στην εξασφάλιση επαρκούς ενεργειακής πρόσληψης, συμπεριλαμβανομένης της σίτισης με σωλήνα ή

γαστροστομία σε περίπτωση εμμένουσας υποθρεψίας (iii) στη διόρθωση της μεταβολικής οξέωσης και των ηλεκτρολυτικών ανισορροπιών, με την υποκατάσταση νερού και ηλεκτρολυτών, ειδικά σε παιδιά με νεφρικές δυσπλασίες, (iv) στον έλεγχο των επιπέδων της PTH εντός του εύρους στόχου, (v) στην έναρξη θεραπείας με rGH σε περίπτωση εμμένουσας ανεπάρκειας αύξησης και ανάπτυξης και (vi) στην παροχή επαρκούς θεραπείας κάθαρσης. Τέλος, όπως συμβαίνει με κάθε παιδί με ESKD, ο απώτερος στόχος είναι η (προληπτική) μεταμόσχευση νεφρού, χρησιμοποιώντας ανοσοκατασταλτικά πρωτόκολλα που ελαχιστοποιούν τη χρήση κορτικοστεροειδών, προκειμένου να αποφευχθούν οι κατασταλτικές επιπτώσεις της μακροχρόνιας θεραπείας κάθαρσης στην αύξηση και την ανάπτυξη και να αποκατασταθεί ο GFR για την επαρκή αύξηση και ανάπτυξη.

Ως εκ τούτου, η διερεύνηση των παθογενετικών μηχανισμών, των τρέχουσων τάσεων και των αποτελεσμάτων – εκβάσεων των διαταραχών θρέψης, αύξησης και ανάπτυξης που εμφανίζονται στους παιδιατρικούς ασθενείς με ΧΝΝ είναι σημαντική, για την εφαρμογή θεραπευτικών στρατηγικών για την αντιμετώπισή τους.

Βιβλιογραφία

- Abraham AG, Mak RH, Mitsniefes M, et al. Protein energy wasting in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2014 Jul;29(7):1231-8.
- Al-Uzri A, Matheson M, Gipson DS, et al. The impact of short stature on health-related quality of life in children with chronic kidney disease. *J Pediatr*. 2013;163:73641.e1.
- Apostolou A, Printza N, Karagiozoglou-Lampoudi T, et al. Nutrition assessment of children with advanced stages of chronic kidney disease -A single center study. *Hippokratia*. 2014;18:212- 216
- Armstrong JE, Laing DG, Wilkes FJ, Kainer G. Smell and taste function in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2010 Aug;25(8):1497-504.
- Ascenzi F, Barberi L, Dobrowolny G, et al. Effects of IGF-1 isoforms on muscle growth and sarcopenia. *Aging Cell*. 2019 Jun;18(3):e12954.
- Bacchetta J. Treatment of hyperphosphatemia: the dangers of high PTH levels. *Pediatr Nephrol*. 2020;35:493–500. doi: 10.1007/s00467-019-04400-w
- Backeljauw P, Cappa M, Kiess W, et al. Impact of short stature on quality of life: A systematic literature review. *Growth Horm IGF Res*. 2021 Apr-Jun;57-58:101392
- Barlow SE. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics*. 2007;120 Suppl 4:S164–92
- Barreto Silva MI, Picard K, Klein MRST. Sarcopenia and sarcopenic obesity in chronic kidney disease: update on prevalence, outcomes, risk factors and nutrition treatment. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2022 Nov 1;25(6):371-377
- Behnisch R, Kirchner M, Anarat A, et al. Determinants of Statural Growth in European Children With Chronic Kidney Disease: Findings From the Cardiovascular Comorbidity in Children With Chronic Kidney Disease (4C) Study. *Front Pediatr*. 2019 Jul 5;7:278
- Bertram JF, Goldstein SL, Pape L, et al. Kidney disease in children: latest advances and remaining challenges. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12:182-191
- Bonthuis M, van Stralen KJ, Verrina E, et al. Underweight, overweight and obesity in paediatric dialysis and renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Nov;28 Suppl 4:iv195-iv204

- Borgi L. Inclusion of phosphorus in the nutrition Facts Label. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14:139-140.
- Brady TM, Roem J, Cox C, et al. Adiposity, sex, and cardiovascular disease risk in children with CKD: a longitudinal study of youth enrolled in the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Study. *Am J Kidney Dis*. 2020;76:166-173.
- Brown DD, Roem J, Ng DK, et al. Low serum bicarbonate and CKD progression in children. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15:755-765.
- Canpolat N, Caliskan S, Sever L, et al. Malnutrition and its association with inflammation and vascular disease in children on maintenance dialysis. *Pediatr Nephrol*. 2013 Nov;28(11):2149-56.
- Chen W, Ducharme-Smith K, Davis L, et al. Dietary sources of energy and nutrient intake among children and adolescents with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2017 Jul;32(7):1233-1241
- Chikani V, Ho KK. Action of GH on skeletal muscle function: molecular and metabolic mechanisms. *J Mol Endocrinol*. 2013 Dec 19;52(1):R107-23
- Claramunt D, Gil-Peña H, Fuente R, et al. Effects of growth hormone treatment on growth plate, bone, and mineral metabolism of young rats with uremia induced by adenine. *Pediatr Res*. 2017 Nov;82(5):888. doi: 10.1038/pr.2017.205. Erratum for: *Pediatr Res*. 2017 Jul;82(1):148-154
- Clark SL, Denburg MR, Furth SL. Physical activity and screen time in adolescents in the chronic kidney disease in children (CKiD) cohort. *Pediatr Nephrol*. 2016 May;31(5):801-8.
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019 Jan 1;48(1):16-31.
- Daschner M, Philippin B, Nguyen T, et al. Circulating inhibitor of gonadotropin releasing hormone secretion by hypothalamic neurons in uremia. *Kidney Int*. 2002;62(5):1582–90
- de Onis M, Onyango A, Borghi E, et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ*. 2007;85:660–7
- Denberg MR, Kumar J, Jemielita T, et al. Fracture burden and risk of fractures in childhood CKD: results from the CKiD cohort study. *J Am Soc Nephrology*. 2016;27:543-550.
- Doyon A, Fischer DC, Bayazit AK, et al. Markers of bone metabolism are affected by renal function and growth hormone therapy in children with chronic kidney disease. *PLoS ONE*. 2015;10:e0113482

- Drube J, Wan M, Bonthuis M, et al. Clinical practice recommendations for growth hormone treatment in children with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15:577– 89
- El-Gamasy MA, Eldeeb MM. Assessment of physical and psychosocial status of children with ESRD under regular hemodialysis, a single centre experience. *Int J Pediatr Adolesc Med*. 2017 Jun;4(2):81-86
- Englund MS, Tydén G, Wikstad I, Berg UB. Growth impairment at renal transplantation--a determinant of growth and final height. *Pediatr Transplant*. 2003 Jun;7(3):192-9.
- Feneberg R, Schaefer F, Veldhuis JD. Neuroendocrine adaptations in renal disease. *Pediatr Nephrol*. 2003;18(6):492–7
- Fischbach M, Terzic J, Menouer S, et al. Daily on line haemodiafiltration promotes catch-up growth in children on chronic dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:867–73
- Fischbach M, Zaloszyk A, Laetitia H, et al. Why does three times per week hemodialysis provide inadequate dialysis for children? *Hemodial Int*. 2014;18 (Suppl. 1):S39–42
- Foster B. Growth and development of the child with renal disease. *Pediatric Nephrology* 2014;1:1-32
- Franke D, Alakan H, Pavicic L, et al. Birth parameters and parental height predict growth outcome in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2013;28:2335– 41.
- Furth SL, Stablein D, Fine RN, et al. Adverse clinical outcomes associated with short stature at dialysis initiation: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatrics*. 2002 May;109(5):909-13
- Groothoff JW, Offringa M, Van Eck-Smit BL, et al. Severe bone disease and low bone mineral density after juvenile renal failure. *Kidney Int*. 2003 Jan;63(1):266-75
- Haffner D, Leifheit-Nestler M. Treatment of hyperphosphatemia: the dangers of aiming for normal PTH levels. *Pediatr Nephrol*. 2020;35:485– 91
- Haffner D. Strategies for Optimizing Growth in Children With Chronic Kidney Disease. *Front Pediatr*. 2020 Jul 30;8:399
- Hanudel MR, Laster M, Ramosa G, et al. Clinical experience with the use of ferric citrate as a phosphate binder in pediatric dialysis patients. *Pediatr Nephrol*. 2018;33:2137-2142
- Harshman LA, Lee-Son K, Jetton JG. Vitamin and trace element deficiencies in the pediatric dialysis patient. *Pediatr Nephrol*. 2018;33:1133- 1143

- Hocker B, Weber LT, Feneberg R, et al. Improved growth and cardiovascular risk after late steroid withdrawal: 2-year results of a prospective, randomised trial in paediatric renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:617–24
- Hogan J, Schneider MF, Pai R, et al. Grip strength in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2020;35:891-899.
- Hohenfellner K, Rauch F, Ariceta G, et al. Management of bone disease in cystinosis: statement from an international conference. *J Inherit Metab Dis*. 2019;42:1019–29
- Hollie J, Kirchner M, Okun J, et al. Serum indoxyl sulfate concentration associated with progression of chronic kidney disease in children. *PLoS One*. 2020;15:e0240446.
- Hui WF, Betoko A, Savant JD, et al. Assessment of dietary intake of children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2017 Mar;32(3):485-494.
- Iyengar A, Kuriyan R, Kurpad AV, Vasudevan A. Body Fat in Children with Chronic Kidney Disease - A Comparative Study of Bio-impedance Analysis with Dual Energy X-ray Absorptiometry. *Indian J Nephrol*. 2021 Jan-Feb;31(1):39-42
- Iyengar A, Mak RH. Assessment of undernutrition in pediatric chronic kidney disease. Gaps and Opportunities. *Front Pediatr*. 2022;10:866498.
- Joyce T, Rasmussen P, Melhem N, Clothier J, Booth C, Sinha MD. Vitamin and trace element concentrations in infants and children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2020;35:1463- 1470.
- Jung J, Lee KH, Park E, et al. Mineral bone disorder in children with chronic kidney disease: Data from the KNOW-Ped CKD (Korean cohort study for outcome in patients with pediatric chronic kidney disease) study. *Front Pediatr*. 2023 Feb 17;11:994979
- K/DOQI. KDOQI clinical practice guideline for nutrition in children with CKD: 2008 update. Executive summary. *Am J Kidney Dis*. 2009;53(3 Suppl 2):S11–104.
- Karava V, Dotis J, Christoforidis A, et al. Association between insulin growth factor-1, bone mineral density, and frailty phenotype in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2021 Jul;36(7):1861-1870.
- Karava V, Dotis J, Christoforidis A, et al. Muscle-bone axis in children with chronic kidney disease: current knowledge and future perspectives. *Pediatr Nephrol*. 2021 Dec;36(12):3813-3827

- Karava V, Dotis J, Kondou A, et al. Association between relative fat mass, uric acid, and insulin resistance in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2021 Feb;36(2):425-434.
- Karava V, Goutou S, Dotis J, et al. Fatigue and Quality of Life in Children with Chronic Kidney Disease. *Children (Basel).* 2022 Sep 18;9(9):1414.
- Karava V, Dotis J, Kondou A, et al. Association between relative fat mass, uric acid, and insulin resistance in children with chronic kidney disease. *Pediatr. Nephrol.* 2020;36:425–434
- Kaur K, Jun D, Grodstein E, et al. Outcomes of underweight, overweight, and obese pediatric kidney transplant recipients. *Pediatr Nephrol.* 2018 Dec;33(12):2353-2362
- KDIGO, 2013. KDIGO clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2013;3:259-305.
- Keddar M, Muylle T, Carrie E, et al. Non-invasive Quantification of Fat Deposits in Skeletal Muscle Predicts Cardiovascular Outcome in Kidney Failure. *Front Physiol.* 2020 Feb 25;11:130
- Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, 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;92:26-36.
- Klare B, Montoya CR, Fischer DC, et al. Normal adult height after steroid-withdrawal within 6 months of pediatric kidney transplantation: a 20 years single center experience. *Transpl Int.* 2012;25:276–82
- Kluck R, Muller S, Jagodzinski C, et al. Body growth, upper arm fat ϵ area, and clinical parameters in children with nephropathic cystinosis compared with other pediatric chronic kidney disease entities. *J Inherit Metab Dis.* 2022;45:192-202.
- Kogon AJ, Roem J, Schneider MF, et al. Associations of body mass index (BMI) and BMI change with progression of chronic kidney disease in children. *Pediatr. Nephrol.* 2022;38:1257–1266
- Ku E, Fine RN, Hsu CY, et al. Height at First RRT and mortality in children. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11:832–9
- Ku E, Kopple JD, McCulloch CE, et al. Associations between weight loss, kidney function decline, and risk of ESRD in the chronic kidney disease in children (CKiD) cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2018;71:648-656

- Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, et al. CDC growth charts: United States. *Adv Data*. 2000;314:1–17
- Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS. 2000 CDC growth charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat*. 2002;11(246):127–36
- Lalayiannis AD, Crabtree NJ, Ferro CJ, et al. Routine serum biomarkers, but not dual-energy X-ray absorptiometry, correlate with cortical bone mineral density in children and young adults with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36:1872-18
- Laster ML, Fine RN. Growth following solid organ transplantation in childhood. *Pediatr Transplant*. 2014;18:134–41
- Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens*. 2016;34:1887–920
- Mak RH, Iyengar A, Lai WM, et al. Nutrition in Children With Chronic Kidney Disease: How to Thrive? *J Ren Nutr*. 2023 Nov;33(6S):S49-S55
- Manickavasagar B, McArdie AJ, Yadav P, et al. Hypervitaminosis A is prevalent in children with CKD and contribute to hypercalcemia. *Pediatr Nephrol*. 2015;30:317-325.
- Massengill SF, Ferris M. Chronic kidney disease in children and adolescents. *Pediatr Rev*. 2014 Jan;35(1):16-29.
- McAlister L, Pugh P, Greenbaum L, et al. The dietary management of calcium and phosphate in children with CKD stages 2-5 and on dialysisclinical practice recommendation from the pediatric renal nutrition taskforce. *Pediatr Nephrol*. 2020;35:501-518.
- McAlister L, Silva S, Shaw V, Shroff R. Dietary calcium intake does not meet the nutritional requirements of children with chronic kidney disease and on dialysis. *Pediatr Nephrol*. 2020;35:1915-1923.
- Mehls O, Lindberg A, Nissel R, et al. Predicting the response to growth hormone treatment in short children with chronic kidney disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:686– 92
- Melhuish E, Lindeback R, Lambert K. Scoping review of the dietary intake of children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2022 Sep;37(9):1995-2012
- Narayanan SS, Tallman D, Chinna K, et al. On behalf of the patch study Malaysia investigators. Association of ultrasound-derived metrics of the quadriceps muscle with protein energy wasting in hemodialysis patients: a multicenter cross-sectional study. *Nutrients*. 2020;12:3597.

- Nelms CL, Shaw V, Greenbaum LA, et al. Assessment of nutritional status in children with kidney diseases-clinical practice recommendations from the Pediatric Renal Nutrition Taskforce. *Pediatr Nephrol*. 2021 Apr;36(4):995-1010
- Oliveira EA, Cheung WW, Toma KG, Mak RH. Muscle wasting in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2017;33:789–798.
- Olson B, Marks DL, Grossberg AJ. Diverging metabolic programmes and behaviours during states of starvation, protein malnutrition, and cachexia. *J. Cachex-Sarcopenia Muscle* 2020;11:1429–1446
- Ooi PH, Thompson-Hodgetts S, Pritchard-Wiart L, et al. Pediatric Sarcopenia: A Paradigm in the Overall Definition of Malnutrition in Children? *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2020 Mar;44(3):407-418
- Park E, Lee HJ, Choi HJ, et al. Incidence of and risk factors for short stature in children with chronic kidney disease: results from the KNOW-Ped CKD. *Pediatr Nephrol*. 2021 Sep;36(9):2857-2864.
- Patel HP, Saland JM, Ng DK, et al. Waist circumference and body mass index in children with chronic kidney disease and metabolic, cardiovascular, and renal outcomes. *J Pediatr*. 2017;191:133-139.
- Rees L, Mak RH. Nutrition and growth in children with chronic kidney disease. *Nature Rev Nephrol*. 2011;7:615-623
- Rees L, Schaefer F, Schmitt CP, et al. Chronic dialysis in children and adolescents: challenges and outcomes. *Lancet Child Adolesc Health*. 2017;1:68–77
- Rees L, Shroff RC. Phosphate binders in CKD: chalking out the differences. *Pediatr Nephrol*. 2010;25:295-394.
- Rees, L. Protein energy wasting; what is it and what can we do to prevent it? *Pediatr. Nephrol*. 2021, 36, 287–294
- Rees L, Mak RH. Nutrition and growth in children with chronic kidney disease. *Nat. Rev. Nephrol*. 2011;7:615–623
- Rodig NM, McDermott KC, Schneider MF, et al. Growth in children with chronic kidney disease: a report from the Chronic Kidney Disease in Children Study. *Pediatr Nephrol*. 2014;29:1987–95
- Sabatino A, Cuppari L, Stenvinkel P, et al. Sarcopenia in chronic kidney disease: what have we learned so far? *J Nephrol*. 2021 Aug;34(4):1347-1372

- Saland JM, Pierce CB, Mitsnefes MM, et al. Dyslipidemia in children with chronic kidney disease, A report form the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) study. *Kidney Int.* 2010;78:1154-1163
- Salević P, Radović P, Milić N, Bogdanović R, Paripović D, Paripović A, Golubović E, Milosević B, Mulić B, Peco-Antić A. Growth in children with chronic kidney disease: 13 years follow up study. *J Nephrol.* 2014 Oct;27(5):537-44
- Schaar B, Thys S, Hoppe B. Endurance training during maintenance hemodialysis in pediatric and adolescent patients-theory and best practice suggestions. *Pediatr Nephrol.* 2020 Apr;35(4):595-602
- Schaefer F, Benner L, Borzych-Duzalka D, et al. Global variation of nutritional status in children undergoing peritoneal dialysis: a longitudinal study of the international pediatric peritoneal dialysis network. *Sci Rep.* 2019;20:4886.
- Sgambat K, Matheson MB, Hooper SR, et al. Prevalence and outcomes of fragility: a frailty-inflammation phenotype in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2019 Dec;34(12):2563-2569
- Sgambat K, Roem J, Mitsnefes M, et al. Waist-to-height ratio, body mass index, and cardiovascular risk profile in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2018 Sep;33(9):1577-1583.
- Shaw V, Polderman N, Renken-Terhaerd J, et al. Energy and protein requirements for children with CKD stages 2-5 and on dialysis-clinical practice recommendations from the Pediatric Renal Nutrition Taskforce. *Pediatr Nephrol.* 2020;35:519– 31.
- Shroff R, Smith C, Ranchin B, et al. Effects of hemodiafiltration versus conventional hemodialysis in children with ESKD: the HDF, Heart and Height Study. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30:678–91
- Shroff R, Wan M, Nagler EV, et al. Clinical practice recommendations for treatment with active vitamin D analogues in children with chronic kidney disease Stages 2-5 and on dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32:1114–27
- Steffl M, Chrudimsky J, Tufano JJ. Using relative handgrip strength to identify children at risk of sarcopenic obesity. *PLoS One.* 2017 May 23;12(5):e0177006
- Tang WHW, Wang Z, Kennedy DJ, et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide (TMAO) pathway contributes to both development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease. *Circ Res.* 2015;116:448-455

- Todisco T, Ubertini GM, Bizzarri C, et al. Chronic Kidney Disease and Growth Failure in Children. *Children (Basel)*. 2024 Jul 1;11(7):808.
- Troib A, Guterman M, Rabkin R, et al. Endurance exercise and growth hormone improve bone formation in young and growth-retarded chronic kidney disease rats. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31:1270–9.
- Van Arendonk KJ, Boyarsky BJ, Orandi BJ, et al. National trends over 25 years in pediatric kidney transplant outcomes. *Pediatrics*. 2014 Apr;133(4):594-601
- van den Belt, S M, Heerspink HJL, Kirchner M, Gracchi V, Thurn-Valsassina D, et al. Discontinuation of RAAS inhibition in children with advanced CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15:625–32
- Waller SC, Ridout D, Cantor T, Rees L. Parathyroid hormone and growth in children with chronic renal failure. *Kidney Int*. 2005 Jun;67(6):2338-45
- Webb NJ, Douglas SE, Rajai A, et al. Corticosteroid-free kidney transplantation improves growth: 2-year follow-up of the TWIST randomized controlled trial. *Transplantation*. 2015;99:1178–85.
- Westphal Ladfors S, Bergdahl E, Hermannsson O, et al. Longitudinal Follow-Up on Cardiopulmonary Exercise Capacity Related to Cardio-Metabolic Risk Factors in Children With Renal Transplants. *Front Sports Act Living*. 2021 Aug 16;3:688383.
- Wilkinson TJ, Gould DW, Nixon DGD, et al. Quality over quantity? Association of skeletal muscle myosteatosis and myofibrosis on physical function in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2019 Aug 1;34(8):1344-1353.
- Wilkinson TJ, O'Mahoney LL, Highton P, et al. Physical activity and the 'pediatric inactivity triad' in children living with chronic kidney disease: a narrative review. *Ther Adv Chronic Dis*. 2022 Jul 16;13:20406223221109971.
- World Health Organization Multicentre Growth Reference Study Group. WHO child growth standards: growth velocity based on weight, length and head circumference: methods and development. Geneva: World Health Organization; 2009
- World Health Organization. WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height, and body mass index-for-age. Methods and development. Geneva: World Health Organization; 2006
- Worthen G, Tennankore K. Frailty Screening in Chronic Kidney Disease: Current Perspectives. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2019 Dec 5;12:229-239

Yamazaki Y, Okazaki R, Shibata M, et al. Increased circulatory level of biologically active full-length FGF-23 in patients with hypophosphatemic rickets/osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Nov;87(11):4957-60