



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



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Πρωτεΐνες στη δίαιτα ασθενών με ΧΝΝ προ της αιμοκάθαρσης

Καραμπιάλης Πολύκαρπος
Ιατρός

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ελευθεριάδης Θεόδωρος, Καθηγητής Νεφρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Επιβλέπων Καθηγητής

Σγάντζος Μάρκος, Αναπληρωτής Καθηγητής Ανατομίας – Ιατρικής Αποκατάστασης, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Στεφανίδης Ιωάννης, Καθηγητής Παθολογίας - Νεφρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2025



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



DIPLOMA THESIS

Proteins in the diet of CKD patients before hemodialysis

Περιεχόμενα

Κατάλογος Εικόνων	5
Κατάλογος Πινάκων.....	6
Συντομογραφίες	7
Ευχαριστίες.....	9
Περίληψη.....	10
Abstract	12
Εισαγωγή.....	14
Γενικό Μέρος.....	16
1. Διατροφή και χρόνια νεφρική νόσος.....	16
1.1 Επίδραση διαιτητικών παραγόντων στην πρόοδο της νεφρικής νόσου	17
1.2 Υγιεινή διατροφή στη ΧΝΝ.....	18
1.3 Τροφές και ΧΝΝ.....	21
1.3.1 Πρωτεΐνες	21
1.3.2 Φώσφορος.....	23
1.3.2 Κάλιο	24
1.3.4 Νάτριο	25
1.3.5 Ασβέστιο και βιταμίνη D.....	26
1.3.6 Διαιτητικό λίπος	27
1.3.7 Φρούτα και λαχανικά	28
1.3.8 Διαιτητικές ίνες	29
1.4 Διατροφικά πρότυπα και ΧΝΝ	30
1.5 Διατροφικές κατευθυντήριες οδηγίες για ΧΝΝ	31
1.6 Ιατρική Διατροφική Θεραπεία	31
2. Πρωτεΐνες στη δίαιτα ασθενών με ΧΝΝ.....	32
2.1 Επίδραση της δίαιτας υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη στη νεφρική λειτουργία.....	32
2.2 Οφέλη από τον περιορισμό πρωτεΐνης σε ασθενείς με ΧΝΝ	34
2.2.1 Επίδραση του περιορισμού πρωτεϊνών στην πρωτεϊνουρία και την λευκωματουρία	34
2.2.2 Επίδραση της δίαιτας χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη στην πρόοδο της χρόνιας νεφρικής νόσου.....	36
2.2.3 Επίδραση της δίαιτας χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη στον μεταβολικό έλεγχο .	37
2.3 Συντηρητική αντιμετώπιση με δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη	38
2.4 Αντικρουόμενα δεδομένα και ζήτημα ασφαλείας σχετικά με τη δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη στη ΧΝΝ	39
2.5 Πρόκληση στην τήρηση της δίαιτας χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη.....	40

2.6 Διατροφική αξιολόγηση σε δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη.....	41
2.7 Συμπλήρωμα απαραίτητων αμινοξέων και κετο – αναλόγων σε δίαιτα πολύ χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη	42
Ειδικό Μέρος.....	43
3. Σκοπός.....	43
4. Μεθοδολογία	43
4.1 Διατύπωση ερευνητικού ερωτήματος.....	44
4.2 Αναζήτηση δεδομένων – Λέξεις – κλειδιά.....	45
4.3 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού	45
4.4 Διαδικασία αναζήτησης και επιλογής μελετών.....	46
4.5 Εξαγωγή και ανάλυση δεδομένων	47
4.6 Αναμενόμενα αποτελέσματα	48
5. Αποτελέσματα	49
6. Συζήτηση.....	63
7. Συμπεράσματα.....	70
Βιβλιογραφία	71

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1: Διάγραμμα του ρόλου της δίαιτας χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη στη διαχείριση της ΧΝΝ (Ko et al., 2017)	35
Εικόνα 2: Επίδραση της υψηλής διατροφικής πρόσληψης πρωτεϊνών στα νεφρά (Ko et al., 2017)...	35
Εικόνα 3: Διάγραμμα ροής PRISMA.....	47

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1: Δέκα βήματα για μία υγιεινή διατροφή σύμφωνα με τις διατροφικές κατευθυντήριες γραμμές για το Βραζιλιάνικο πληθυσμό (Periera et al., 2020).....	20
Πίνακας 2: Μοντέλο PICO	44
Πίνακας 3: Βασικά στοιχεία των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση ...	51

Συντομογραφίες

aHR	adjusted Hazard Ratio
aIRR	adjusted Incidence Rate Ratio
BMI	Body Mass Index
CI	Confidence Interval
CRP	C – Reactive Protein
CVEs	Cardiovascular Events
DKD	Diabetic Kidney Disease
EAA	Essential Amino Acid
EDF	Empirical Distribution Function
eGFR	estimated GFR
ESRD	End Stage Renal Disease
FGF	Fibroblast Growth Factor
GFR	Glomerular Filtration Rate
HR	Hazard Ratio
IL – 6	Interleukine – 6
KAs	Keto – Analogues
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
LPD	Low – Protein Diet
MACEs	Major Adverse Cardiovascular Events
MBD	Mineraland Bone Disease
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MNT	Medical Nutrition Therapy
PEW	Protein – Energy Wasting

ProLowCKD	Probiotics – Supplemented Low – Protein Diet in Chronic Kidney Disease
PTH	Parathyroid Hormone
PUFAs	Polysaturated Fatty Acids
RAAS	Renin – Angiotensin – Aldosterone System
RCTs	Randomized Controlled Trials
RRT	Renal Replacement Therapy
T2DM	Type 2 Diabetes Mellitus
TNF	Tumor Necrosis Factor
VLPD	Very Low Protein Diet
ΗΠΑ	Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής
XNN	Χρόνια Νεφρική Νόσος

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Φτάνοντας στην ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής μου εργασίας και συνεπώς, στην ολοκλήρωση των μεταπτυχιακών σπουδών μου, θα ήθελα να ευχαριστήσω όσους με βοήθησαν κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή κ. Θεόδωρο Ελευθεριάδη, για την υπέροχη συνεργασία που είχαμε, διότι με τις επιστημονικές του γνώσεις, την εμπειρία, την κατάρτιση και την καθοδήγησή του, με εμπιστεύθηκε, δίνοντας μου την ελευθερία έκφρασης μέσω του συγκεκριμένου θέματος της εργασίας, καθώς και τα υπόλοιπα μέλη της τριμελούς επιτροπής.

Τέλος, θα ήθελα φυσικά να ευχαριστήσω τους γονείς μου και τον αδερφό μου για την υπομονή τους και για τη στήριξη που μου έδειξαν καθ'όλη τη διάρκεια των μεταπτυχιακών μου σπουδών και για ολόκληρη την πορεία μου μέχρι σήμερα.

Περίληψη

Εισαγωγή: Η διατροφή έχει αποτελέσει θεμελιώδες στοιχείο στη διαχείριση των νεφρικών νόσων. Από το πρώτο μισό του 20^{ου} αιώνα, η διατροφική παρέμβαση υπήρξε η κύρια προσέγγιση στη διαχείριση της νεφρικής ανεπάρκειας. Διάφορα διατροφικά σχήματα πρωτεΐνης έχουν προταθεί, όπως συμβατικές δίαιτες χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες (0,6 g/kg/ημέρα), δίαιτες με πολύ χαμηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες (0,3 – 0,4 g/kg/ημέρα) και κετοδίαιτες, δηλαδή χορτοφαγικές δίαιτες συμπληρωμένες είτε με βασικά αμινοξέα ή κετοανάλογα.

Σκοπός: Ο σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η εύρεση ενός ιδανικού διαιτολογίου που να περιλαμβάνει την κατάλληλη πρόσληψη πρωτεϊνών, προσαρμοσμένη στις ανάγκες των ασθενών με ΧΝΝ. Παράλληλα, στόχος είναι να διερευνηθεί ο ρόλος που μπορεί να διαδραματίσει η διατροφή στην πορεία της νόσου, καθώς και στη βελτιστοποίηση της θεραπευτικής προσέγγισης.

Μεθοδολογία: Ως μεθοδολογία, επιλέχθηκε η μέθοδος της βιβλιογραφικής ανασκόπησης, η οποία περιλαμβάνει τη συστηματική συλλογή, καταγραφή και ανάλυση δημοσιευμένων πηγών που σχετίζονται με τη δίαιτα των ασθενών με ΧΝΝ, με έμφαση στο ρόλο των πρωτεϊνών πριν από την έναρξη της αιμοκάθαρσης. Η αναζήτηση έγινε σε βάσεις δεδομένων όπως MEDLINE (PubMed) και GoogleScholar για μελέτες και δοκιμές που εξετάζουν την επίδραση της διατροφικής παρέμβασης σε ασθενείς με ΧΝΝ. Οι μελέτες ελέγχθηκαν για επιλεξιμότητα και καταλληλότητα, και οι διπλές καταχωρήσεις αφαιρέθηκαν μέσω λογισμικού.

Αποτελέσματα: Οι οκτώ μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη παρούσα συστηματική ανασκόπηση επικεντρώθηκαν στη χρήση διατροφικών παρεμβάσεων για τη διαχείριση και καθυστέρηση της προόδου της ΧΝΝ. Ο τύπος των μελετών περιελάμβανε αναδρομικές μελέτες, τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές και προοπτικές μελέτες, με συνολικό αριθμό 54.761 ασθενών. Οι περισσότερες από τις μελέτες επικεντρώθηκαν στη χρήση LPD, με ή χωρίς πρόσθετα συμπληρώματα. Επιπλέον, ορισμένες μελέτες εξέτασαν την επίδραση της VLPD. Όσον αφορά το στάδιο της ΧΝΝ, οι περισσότερες μελέτες περιέλαβαν ασθενείς σε προχωρημένο στάδιο ΧΝΝ που δεν είχαν ξεκινήσει αιμοκάθαρση, ενώ άλλες μελέτες επικεντρώθηκαν σε ασθενείς με διαβητική νεφρική νόσο.

Τα αποτελέσματα των μελετών υποδεικνύουν ότι η χρήση LPD σε συνδυασμό με κετο – ανάλογα συμβάλλει σε σημαντική επιβράδυνση της μείωσης της νεφρικής λειτουργίας, μειώνοντας την πρόοδο της ΧΝΝ και μειώνοντας τον κίνδυνο για αιμοκάθαρση και νεφρική ανεπάρκεια. Επιπρόσθετα, η χρήση LPD συνδέθηκε με βελτίωση καρδιαγγειακών και άλλων δεικτών, όπως η μείωση της αρτηριακής πίεσης και της πρωτεϊνουρίας, καθώς και βελτίωση του δείκτη μάζας σώματος. Η χρήση LPD σε συνδυασμό με προβιοτικά βελτίωσε επίσης τους δείκτες των λιπιδίων, όπως τη χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια. Όσον αφορά τη θνησιμότητα, παρατηρήθηκε μειωμένη θνησιμότητα σε ασθενείς που ακολούθησαν LPD με κετο – ανάλογα, ενώ στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη υπήρξε αυξημένος κίνδυνος θνησιμότητας και ανάγκης αιμοκάθαρσης. Οι διατροφικές παρεμβάσεις συνέβαλαν επίσης στη βελτίωση της υγείας των νεφρών σε ασθενείς με διαβητική νεφρική νόσο και άλλες συννοσηρότητες.

Συμπεράσματα: Αν και τα υπάρχοντα στοιχεία υποστηρίζουν τα οφέλη των LPD ή VLPD στη διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας και τη μείωση του κινδύνου αιμοκάθαρσης, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες μεγάλης κλίμακας για να αξιολογηθούν οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις αυτών των διατροφών, ειδικότερα σε σχέση με την απώλεια μυϊκής μάζας, την ανάπτυξη σαρκοπενίας και την ποιότητα ζωής των ασθενών. Η κατανόηση των μακροπρόθεσμων αποτελεσμάτων που μπορούν να επηρεάσουν τη διατροφική πολιτική και την ανάπτυξη πρωτοκόλλων που προάγουν την εξατομικευμένη φροντίδα για ασθενείς με ΧΝΝ, ενισχύουν τη βιωσιμότητα και την αποτελεσματικότητα των παρεμβάσεων αυτών.

Λέξεις – κλειδιά: χρόνια νεφρική νόσος, διατροφική πρωτεΐνη, περιορισμός πρωτεϊνών, διατροφή πριν την αιμοκάθαρση, νεφρική δίαιτα, πρόοδος χρόνιας νεφρικής νόσου, φροντίδα πριν από την αιμοκάθαρση, νεφρική λειτουργία και πρόσληψη πρωτεϊνών

Abstract

Introduction: Nutrition has been a fundamental element in the management of kidney diseases. Since the first half of the 20th century, nutritional intervention has been the main approach to the management of kidney failure. Various protein dietary regimens have been proposed, such as conventional low-protein diets (0,6 g/kg/day), very low-protein diets (0,3 - 0,4 g/kg/day) and keto diets, i.e. vegetarian diets supplemented with either essential amino acids or keto analogues.

Aim: The purpose of this work is to find an ideal diet that includes an appropriate protein intake, adapted to the needs of patients with CKD. At the same time, the aim is to investigate the role that nutrition can play in the course of the disease, as well as in optimizing the therapeutic approach.

Methodology: The literature review method was chosen as the methodology, which includes the systematic collection, recording and analysis of published sources related to the diet of patients with CKD, with emphasis on the role of proteins before the start of hemodialysis. The search was performed in databases such as MEDLINE (PubMed) and Google Scholar for studies and trials examining the effect of nutritional intervention in patients with chronic kidney disease. The studies were checked for eligibility and relevance, and duplicate entries were removed using software.

Results: The eight studies included in this systematic review focused on the use of nutritional interventions to manage and delay the progression of CKD. The type of studies included retrospective studies, randomized controlled trials and prospective studies, with a total number of 54,761 patients. Most of the studies focused on the use of LPD, with or without additional supplements. In addition, some studies examined the effect of VLPD. Regarding the stage of CKD, most studies included patients with advanced CKD who had not started dialysis, while other studies focused on patients with diabetic kidney disease.

The results of the studies indicate that the use of LPD in combination with keto – analogues contributes to a significant slowdown in the decline of kidney function, reducing the progression of CKD and reducing the risk of dialysis and kidney failure. In addition, the use of LPD was associated with improvements in cardiovascular and other markers, such as a decrease in blood pressure and proteinuria, as well as an improvement in body mass index. The use of LPD in combination with probiotics also improved lipid markers, such as

cholesterol and triglycerides. Regarding mortality, reduced mortality was observed in patients who followed LPD with keto-analogues, while patients with diabetes mellitus had an increased risk of mortality and the need for dialysis. Dietary interventions also contributed to improving kidney health in patients with diabetic kidney disease and other comorbidities.

Conclusions: Although existing evidence supports the benefits of LPD or VLPD in preserving kidney function and reducing the risk of dialysis, further large-scale studies are needed to evaluate the long-term effects of these diets, especially in relation to muscle mass loss, development of sarcopenia and quality of life of patients. Understanding long-term outcomes can influence nutritional policy and the development of protocols that promote personalized care for patients with CKD, enhancing the sustainability and effectiveness of these interventions.

Keywords: chronic kidney disease, dietary protein, protein restriction, predialysis diet, renal diet, chronic kidney disease progression, predialysis care, renal function and protein intake

Εισαγωγή

Η διαίτα στη χρόνια νεφρική νόσο (XNN) αποτελεί το πρώτο βήμα θεραπείας για την σταθεροποίηση ή και την βελτίωση ακόμα της υγείας αυτών των ασθενών, με στόχο την επιβράδυνση της εξέλιξης και της κατάληξης τους στην αιμοκάθαρση. Με τον όρο Χρόνια Νεφρική Νόσο ορίζουμε την μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (Glomerular Filtration Rate, GFR) $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ για ένα χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 3 μηνών. Τα στοιχεία τα οποία συλλέγονται από τα ιατρικά μητρώα, παγκοσμίως, δείχνουν μεγάλη αύξηση της μέσης συχνότητας εμφάνισης της XNN. Ο επιπολασμός ωστόσο του τελικού σταδίου XNN (στάδιο V), δηλαδή ασθενείς που έχουν μεταμοσχευθεί ή που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση / περιτοναϊκή κάθαρση, είναι συγκριτικά μικρότερος. Ο μειωμένος GFR σχετίζεται με επιπλοκές σε όλα σχεδόν τα όργανα.

Σε γενικές γραμμές, η βαρύτητα των επιπλοκών αυτών αυξάνεται καθώς το επίπεδο του GFR μειώνεται. Μεταξύ των πιο σοβαρών επιπλοκών είναι η υπέρταση, η καρδιαγγειακή νόσος, η υπερλιπιδαιμία, η αναιμία, η υποθρεψία και οι διαταραχές στα οστά. Αυτές οι επιπλοκές θα μπορούσαν εν μέρει να εξηγήσουν τον μικρότερο αριθμό ασθενών που καταλήγουν στο τελικό στάδιο νεφρικής νόσου (στάδιο V) σε σύγκριση με τους ασθενείς που βρίσκονται σε στάδια μεταξύ I και IV. Φαίνεται ότι πολλοί ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο πεθαίνουν πριν καταλήξουν στο στάδιο V.

Τα άτομα με XNN διατρέχουν υψηλό κίνδυνο υποθρεψίας και υποσιτισμού. Έτσι λοιπόν η διαίτα στη XNN πρέπει να επικεντρώνεται στην πρόληψη ή στην θεραπεία ακόμα αυτής της κατάστασης. Επιπλέον, η διατροφή πρέπει να στοχεύει στην επιβράδυνση της εξέλιξης της XNN και των ουραιμικών επιπλοκών αυτής, στην πρόληψη της νεφρικής οστεοδυστροφίας και στην μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου που απορρέει από αυτήν. Με την κατάλληλη παρέμβαση, λοιπόν, οι ασθενείς μπορούν να επιβραδύνουν την εξέλιξη στο τελικό στάδιο της νεφρικής νόσου και επομένως στην αιμοκάθαρση.

Λαμβάνοντας υπόψη τον μεγάλο κίνδυνο του υποσιτισμού στη XNN, ο υπολογισμός για την ενεργειακή και πρωτεϊνική επάρκεια είναι κρίσιμος. Δίαιτες για τον περιορισμό των πρωτεϊνών – λευκωμάτων χρησιμοποιούνται για περισσότερα από 30 χρόνια, κυρίως για την ανακούφιση των ουραιμικών συμπτωμάτων, αλλά και για να μειώσουν την υπερδιήθηση στους εναπομείναντες νεφρώνες. Στόχος είναι η επιβράδυνση της εξέλιξης της νεφρικής νόσου. Μελέτες σε ανθρώπους δείχνουν ότι η πρόσληψη ζωικής πρωτεΐνης μπορεί να

προκαλέσει μία αύξηση του GFR. Οι μηχανισμοί για την επίδραση επί της δυναμικής του νεφρού – σπειράματος δεν είναι πλήρως κατανοητοί, αλλά δύο μεγάλες θεωρίες έχουν προταθεί. Η πρώτη θεωρία αναφέρει ότι μία δίαιτα πλούσια σε πρωτεΐνες μπορεί να αυξήσει την απελευθέρωση ορμονών (IGF- 1, γλυκαγόνη, κινίνη), που με την σειρά τους επάγουν την υπερδιήθηση. Η δεύτερη θεωρία εμπλέκει ενδονεφρικούς μηχανισμούς που μπορούν να παίζουν με την σειρά τους ένα ρόλο στην υπερδιήθηση των νεφρώνων από την αυξημένη κατανάλωση πρωτεΐνης (αυξημένο φορτίο αμινοξέων που μπορεί να ενισχύσει την εγγύς επαναρρόφηση νατρίου, οδηγώντας τελικά σε αύξηση του GFR).

Μελέτες σε ανθρώπους έχουν δείξει την θετική επίδραση από την μειωμένη πρόσληψη πρωτεΐνης, για τη νεφρική λειτουργία σε άτομα με ΧΝΝ, τουλάχιστον σε ορισμένες συνθήκες όπως η διαβητική νεφροπάθεια ή η χρόνια σπειραματική βλάβη επιβραδύνοντας έτσι την εξέλιξη της ΧΝΝ στο τελικό στάδιο και στην αιμοκάθαρση. Επιπλέον, υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι οι φυτικές πρωτεΐνες (π.χ. από σόγια) έχουν μικρότερη επίδραση στο GFR, καλύτερη συμμόρφωση της αρτηριακής πίεσης, μεγαλύτερη μείωση της λευκωματουρίας και καλύτερο λιπιδαιμικό έλεγχο σε σύγκριση με τις ζωικές πρωτεΐνες.

Σκοπός λοιπόν αυτής της εργασίας είναι η εύρεση ενός ιδανικού διαιτολογίου, με την κατάλληλη πρωτεϊνική πρόσληψη και ο ρόλος που μπορεί αυτό να έχει στην πορεία της νόσου του ασθενούς και στην βελτιστοποίηση της θεραπείας του.

Γενικό Μέρος

1. Διατροφή και χρόνια νεφρική νόσος

Η χρόνια νεφρική νόσος (XNN) επηρεάζει περίπου το 15% του πληθυσμού των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής (ΗΠΑ), δηλαδή περισσότερα από 30 εκατομμύρια ενήλικες (Centers for Disease Control and Prevention, 2017). Από αυτούς, περίπου 661.000 άτομα έχουν αναπτύξει νεφρική ανεπάρκεια, η οποία απαιτεί αιμοκάθαρση ή μεταμόσχευση. Παρόλο που πολλοί ασθενείς με XNN ανησυχούν κυρίως για την πιθανότητα νεφρικής ανεπάρκειας και την ανάγκη αιμοκάθαρσης, ο μεγαλύτερος κίνδυνος που αντιμετωπίζουν είναι η καρδιαγγειακή νόσος. Στην πραγματικότητα, η πλειονότητα των ασθενών με XNN δεν φτάνουν στο τελικό στάδιο της νόσου, καθώς η καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα υπερτερούν. Στους ενήλικες άνω των 65 ετών, η XNN διπλασιάζει τον επιπολασμό των καρδιαγγειακών παθήσεων (United States Renal Data System, 2018). Επιπλέον, η ύπαρξη XNN μειώνει σημαντικά την επιβίωση μετά από καρδιακή προσβολή ή εγκεφαλικό επεισόδιο. Επομένως, ο αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος αποτελεί τον κύριο παράγοντα νοσηρότητας και θνησιμότητας στους ασθενείς αυτούς (United States Renal Data System, 2015).

Παρόλο που οι γενετικοί παράγοντες παίζουν ρόλο στην εμφάνιση και εξέλιξη της XNN, ιδίως σε περιπτώσεις όπου η νεφρική ανεπάρκεια εμφανίζεται πριν από την ηλικία των 50 ετών, η πλειονότητα των περιπτώσεων σχετίζεται με διατροφικούς παράγοντες και, κατά συνέπεια, μπορεί να προληφθεί σε μεγάλο βαθμό. Υπολογίζεται ότι πάνω από το 24% των περιπτώσεων XNN στις βιομηχανικές χώρες οφείλονται σε διατροφικές αιτίες (Wang et al., 2008). Στις Ηνωμένες Πολιτείες, ο σακχαρώδης διαβήτης και η υπέρταση ευθύνονται για τουλάχιστον το 70% των περιπτώσεων νεφρικής ανεπάρκειας (United States Renal Data System, 2017). Με την αύξηση της παχυσαρκίας στον πληθυσμό, η συχνότητα εμφάνισης της XNN αναμένεται να αυξηθεί τα επόμενα χρόνια (Hoerger et al., 2015).

Η πρόληψη της XNN αποτελεί επιτακτική ανάγκη, καθώς η νόσος έχει σημαντικές οικονομικές επιπτώσεις, τόσο στους ασθενείς όσο και στα συστήματα υγείας. Ακόμη και στα πρώιμα στάδια της νόσου, όταν δεν απαιτείται θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης (Renal Replacement Therapy, RRT), το συνολικό κόστος περίθαλψης για τη XNN είναι συχνά υψηλότερο από εκείνο για την καρδιακή ανεπάρκεια ή το εγκεφαλικό επεισόδιο. Επιπλέον, η οικονομική επιβάρυνση που επωμίζονται οι ασθενείς από δικές τους δαπάνες είναι επίσης

μεγαλύτερη για τη ΧΝΝ σε σύγκριση με άλλες σοβαρές ασθένειες (Small et al., 2017). Το μεγαλύτερο μέρος του κόστους της νεφρικής νόσου τελικού σταδίου (End Stage Renal Disease, ESRD) καλύπτεται από το Medicare, με τις ετήσιες δαπάνες να υπερβαίνουν τα 33 δισεκατομμύρια δολάρια, ενώ προβλέπεται να αυξηθούν καθώς αυξάνεται ο αριθμός των ασθενών με ESRD. Το 2015, οι συνολικές δαπάνες του Medicare για όλα τα στάδια της ΧΝΝ ξεπέρασαν τα 98 δισεκατομμύρια δολάρια και χωρίς ουσιαστικές προσπάθειες πρόληψης, το κόστος αυτό θα συνεχίσει να αυξάνεται (United States Renal Data System, 2018).

Η σωστή διατροφή αποτελεί βασική προϋπόθεση για τη διατήρηση της υγείας και αναγνωρίζεται ως καθοριστικός και ρυθμιστικός παράγοντας της υγείας ατόμων και πληθυσμών. Στην περίπτωση χρόνιων παθήσεων, όπως η ΧΝΝ, η διατροφή αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της θεραπευτικής διαχείρισης σε όλα τα στάδια της νόσου. Οι αλλαγές στον τρόπο ζωής, που περιλαμβάνουν τακτική φυσική δραστηριότητα, σωστή διατροφή και διακοπή του καπνίσματος, είναι κρίσιμες. Όταν αυτές οι αλλαγές συνδυάζονται με την αποτελεσματική ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, της γλυκόζης αίματος και των λιπιδίων, συμβάλλουν σημαντικά στη μείωση του ρυθμού εξέλιξης της ΧΝΝ. Πιο πρόσφατα, οι προσεγγίσεις για την παροχή διατροφικών συμβουλών σε ασθενείς με ΧΝΝ έχουν επαναξιολογηθεί λόγω των προκλήσεων που προκύπτουν στην τήρηση των συστάσεων (Lambert et al., 2017). Ερευνητικά δεδομένα υποδεικνύουν την ανάγκη για μεγαλύτερη έμφαση στην ποιότητα της διατροφής των ασθενών (Fernandes et al., 2018). Παράλληλα, η έννοια της «υγιεινής διατροφής» έχει τεθεί υπό συζήτηση, με την ανάγκη για αναδιαμόρφωση και εκσυγχρονισμό του ορισμού της να γίνεται όλο και πιο εμφανής (Leeman et al., 2011). Δεδομένου ότι η διαίτα αποτελεί κεντρικό στοιχείο στη θεραπεία της ΧΝΝ, είναι απαραίτητο οι επαγγελματίες υγείας που ασχολούνται με αυτούς τους ασθενείς να διαθέτουν μία σαφή και βασική κατανόηση της έννοιας της υγιεινής διατροφής, ανεξαρτήτως του τομέα εξειδίκευσής τους (Pereira et al., 2020).

1.1 Επίδραση διαιτητικών παραγόντων στην πρόοδο της νεφρικής νόσου

Η προσκόλληση στα δυτικά διατροφικά πρότυπα έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο ΧΝΝ, όπως υποδεικνύεται από υψηλά επίπεδα απέκκρισης λευκωματίνης στα ούρα ή / και την ταχεία μείωση του GFR ($\geq 3 \text{ mL/min/1,73m}^2$) (Kramer, 2017). Ωστόσο, οι συσχετίσεις μεταξύ της διαίτας και της ΧΝΝ συχνά διαμεσολαβούνται από παράγοντες όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη, το μεταβολικό σύνδρομο, ο σακχαρώδης διαβήτης, και η υπέρταση (Thomas

et al., 2011). Εκτιμάται ότι περισσότερο από το 90% των περιπτώσεων σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM) και το 65% των περιπτώσεων υπέρτασης, οι δύο κύριες αιτίες ΧΝΝ, θα μπορούσαν να προληφθούν εάν οι ενήλικες υιοθετούσαν έναν υγιεινό τρόπο ζωής και διατροφής (Kramer, 2019).

Παρόλο που οι διατροφικές συνήθειες από μόνες τους σπάνια προκαλούν νεφρική βλάβη λόγω της εφεδρικής ικανότητας των νεφρών, ο αριθμός των νεφρώνων που έχει κάποιος κατά τη γέννηση του μπορεί να επηρεάσει τον κίνδυνο ανάπτυξης ΧΝΝ. Ένα υγιές άτομο διαθέτει κατά μέσο όρο 1,8 εκατομμύρια νεφρώνες (900.000 ανά νεφρό), οι οποίοι επαρκούν για να διατηρούν φυσιολογική νεφρική λειτουργία ακόμα και με σημαντική απώλεια (π.χ. μετά από δωρεά ενός νεφρού). Ωστόσο, άτομα με χαμηλό αριθμό νεφρώνων είναι πιο ευάλωτα σε νεφρική βλάβη, ειδικά με την πάροδο της ηλικίας ή την παρουσία νοσημάτων όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και η υπέρταση (Bertram et al., 2011). Όταν μειώνεται ο αριθμός των νεφρώνων, οι υπόλοιποι πρέπει να λειτουργούν εντατικότερα, γεγονός που αυξάνει τον κίνδυνο βλάβης. Επιπλέον, παράγοντες όπως η παχυσαρκία αυξάνουν τις μεταβολικές απαιτήσεις του σώματος, αναγκάζοντας τα σπειράματα να διευρυνθούν και να αυξήσουν την υδροστατική πίεση στο εσωτερικό τους. Αυτές οι αλλαγές καθιστούν τους νεφρώνες πιο ευάλωτους στις επιβλαβείς επιδράσεις μίας διατροφής πλούσιας σε κόκκινο κρέας, ζωικά λίπη, επεξεργασμένα τρόφιμα (με υψηλή περιεκτικότητα σε φωσφορικά άλατα και νάτριο) και χαμηλής περιεκτικότητας σε φρούτα και λαχανικά (Kramer, 2017).

Η αλλαγή διατροφικών συνηθειών αποτελεί μία χαμηλού κόστους αλλά αποτελεσματική παρέμβαση για την πρόληψη της εξέλιξης της ΧΝΝ. Ιδιαίτερη έμφαση πρέπει να δίνεται στη διατροφή κατά τα πρώτα στάδια της νόσου, όταν οι παρεμβάσεις είναι πιο πιθανό να αποδώσουν. Παρόλο που διάφοροι διατροφικοί παράγοντες επηρεάζουν την εξέλιξη της ΧΝΝ, οι τρεις πιο κρίσιμοι είναι η πρόσληψη ζωικής πρωτεΐνης, η υπερκατανάλωση αλατιού και η ανεπαρκής κατανάλωση φρούτων και λαχανικών. Η περαιτέρω έρευνα σε αυτούς τους τομείς είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη πιο στοχευμένων διατροφικών παρεμβάσεων (Kramer, 2019).

1.2 Υγιεινή διατροφή στη ΧΝΝ

Η έννοια της υγιεινής διατροφής έχει παραδοσιακά συνδεθεί με μία καθαρά βιολογική οπτική εστιάζοντας στις μεταβολικές διεργασίες, όπως η πέψη, η απορρόφηση και η αποθήκευση των θρεπτικών συστατικών μετά την κατανάλωση τροφής. Στη μελέτη του Viana και των

συνεργατών του (2017) αναφέρεται ότι η διαίτα συχνά περιορίζεται σε μία φυσιοκρατική προσέγγιση, η οποία επικεντρώνεται αποκλειστικά στη θρεπτική αξία των τροφών και στην επίδρασή τους στο σώμα, παραβλέποντας άλλες σημαντικές διαστάσεις της διατροφής. Ο Αμερικανός κριτικός γαστρονομίας Steingarten (2003) επισημαίνει χαρακτηριστικά ότι οι υγειονομικές αρχές συχνά αγνοούν τη σημασία της απόλαυσης της τροφής, σχολιάζοντας ότι όροι όπως «νόστιμο» ή «ευχάριστο» απουσιάζουν εντελώς από τις επίσημες εκθέσεις διατροφής. Αυτή η αναγωγική προσέγγιση στη διατροφή, γνωστή ως «Διατροφισμός», αντιμετωπίζει την τροφή απλώς ως το άθροισμα των θρεπτικών της συστατικών, αγνοώντας τις κοινωνικές, πολιτισμικές και συναισθηματικές πτυχές της διατροφής (Scrinis, 2008).

Η διατροφή, όμως, είναι μία πολυδιάστατη διαδικασία που επηρεάζεται από πλήθος παραγόντων, όπως η κουλτούρα, η κοινωνία και οι προσωπικές εμπειρίες. Η κατανάλωση τροφής δεν αφορά μόνο την κάλυψη των φυσιολογικών αναγκών, αλλά αποτελεί μέσο κοινωνικοποίησης, απόλαυσης και πολιτιστικής ταυτότητας. Συνεπώς, η αποκλειστική έμφαση στη βιολογική διάσταση της διατροφής είναι περιοριστική και συχνά αντιπαραγωγική, όπως αποδεικνύεται από τις περιορισμένες επιτυχίες των προγραμμάτων καταπολέμησης της παχυσαρκίας που επικεντρώνονται μόνο σε αυτή την πτυχή (Mennucci et al., 2019). Μια χαρακτηριστική αντίθεση είναι το λεγόμενο «Γαλλικό Παράδοξο», το οποίο αναδεικνύει τις πολιτισμικές διαφορές στις διατροφικές συνήθειες μεταξύ χωρών, όπως η Γαλλία και οι Ηνωμένες Πολιτείες. Στη Γαλλία, παρατηρείται μεγαλύτερη έμφαση στην απόλαυση της τροφής, τη συντροφικότητα κατά τη διάρκεια των γευμάτων και την επιλογή φρέσκων τροφών, ανεξαρτήτως της θρεπτικής τους σύνθεσης. Οι Γάλλοι αφιερώνουν περισσότερο χρόνο στα γεύματα, βασίζονται στις εσωτερικές ενδείξεις του σώματος για την ποσότητα της τροφής που χρειάζονται και αντιμετωπίζουν την τροφή ως πηγή ευχαρίστησης αντί για αιτία άγχους. Αντίθετα, στις Ηνωμένες Πολιτείες, η διατροφή συχνά προσεγγίζεται μέσα από το πρίσμα του Διατροφισμού, με επίκεντρο τη βιολογική αξία των τροφών και τη διαχείριση του σωματικού βάρους. Παρόλα αυτά, οι Γάλλοι εμφανίζουν καλύτερες παραμέτρους υγείας, παρά τις διατροφικές τους συνήθειες που περιλαμβάνουν φαγητά υψηλότερης θερμιδικής αξίας (Pereira et al., 2020). Ο Pollan (2008) υποστηρίζει ότι η θεώρηση της τροφής όχι μόνο ως μέσου διατήρησης της σωματικής υγείας, αλλά και ως πηγή ευχαρίστησης και κοινωνικής αλληλεπίδρασης, μπορεί να συμβάλλει στην συνολική βελτίωση της υγείας.

Υπό αυτή την έννοια, η πιο πρόσφατη έκδοση των Διαιτητικών Κατευθυντήριων Γραμμών για τον Πληθυσμό της Βραζιλίας αποτελεί σημαντική καινοτομία στον τρόπο κατανόησης

και προώθησης της υγιεινής διατροφής. Οι κατευθυντήριες αυτές γραμμές αναγνωρίζουν το φαγητό όχι μόνο ως μέσο φυσιολογικής διατροφής, αλλά και ως κοινωνική δραστηριότητα που πρέπει να προσφέρει ευχαρίστηση. Με βάση αυτή την προσέγγιση, τονίζεται η προώθηση της διατροφικής αυτονομίας των ατόμων, ενώ επισημαίνεται ότι η υιοθέτηση υγιεινών διατροφικών προτύπων επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, όπως φυσικούς, πολιτικούς, πολιτισμικούς και κοινωνικούς. Οι κατευθυντήριες γραμμές διαφοροποιούνται επίσης ως προς την ταξινόμηση των τροφίμων, κατατάσσοντάς τα βάσει του βαθμού επεξεργασίας τους (φυσικά ή ελάχιστα επεξεργασμένα τρόφιμα, επεξεργασμένα τρόφιμα και εξαιρετικά επεξεργασμένα τρόφιμα), αντί να εστιάζουν αποκλειστικά στη θρεπτική τους σύσταση. Παράλληλα, περιλαμβάνουν δέκα βήματα για την υιοθέτηση μίας υγιεινής διατροφής, εστιάζοντας στη διευκόλυνση της καθημερινής εφαρμογής αυτών των αρχών (Pereira et al., 2020).

Πίνακας 1: Δέκα βήματα για μία υγιεινή διατροφή σύμφωνα με τις διατροφικές κατευθυντήριες γραμμές για το Βραζιλιάνικο πληθυσμό (Pereira et al., 2020)

1. Make <i>in natura</i> or minimally processed foods the foundation of the diet.
2. Use oils, fats, salt, and sugar in small amounts to season and cook food and create culinary preparations.
3. Limit the consumption of processed foods.
4. Avoid the consumption of ultra-processed foods.
5. Eat regularly and thoughtfully, in appropriate environments and, whenever possible, with company.
6. Shop at places that offer a variety of <i>in natura</i> or minimally processed foods.
7. Develop, exercise, and share culinary skills.
8. Planning time to give eating the space it deserves.
9. Give preference, when away from home, to places that serve fresh meals.
10. Be critical about the information, guidance, and messages on nutrition published in commercial advertisements.

Για την αποτελεσματική προώθηση μίας υγιεινής διατροφής, είναι απαραίτητο να κατανοηθούν βαθύτερα οι πεποιθήσεις και οι αντιλήψεις των ατόμων για το φαγητό και την υγεία. Σε σχετική μελέτη, ο Kelly και οι συνεργάτες του (2018) διερεύνησαν τις εμπειρίες ασθενών με ΧΝΝ, αποκαλύπτοντας ότι πολλοί ασθενείς αισθάνονται πως οι παρεχόμενες διατροφικές κατευθυντήριες γραμμές είναι ανεπαρκείς και μη – εξατομικευμένες. Συγκεκριμένα, ανέφεραν έλλειψη υποστήριξης και τακτικής ανατροφοδότησης, ενώ η διχοτόμηση των τροφών σε «επιτρεπόμενες» και «μη – επιτρεπόμενες» κατηγορίες ενίσχυσε το αίσθημα ανικανότητας να τηρήσουν τις οδηγίες. Οι ασθενείς τόνισαν τη σημασία της υποστήριξης από επαγγελματίες υγείας που προάγουν τη θετικότητα, την εμπλοκή των οικογενειών και των φροντιστών και τη δημιουργία ευέλικτων στρατηγικών που εστιάζουν

στις δυνατότητες και όχι στους περιορισμούς. Αυτό υποδεικνύει ότι οι υπερβολικά περιοριστικές προσεγγίσεις σε ασθενείς με ΧΝΝ μπορούν να οδηγήσουν σε επιδείνωση της ποιότητας της διατροφής και της συνολικής υγείας (Fernandes et al., 2018).

Η αποτελεσματική επικοινωνία με τους ασθενείς αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για τη βελτίωση της τήρησης των διατροφικών θεραπειών (Beto et al., 2016). Η απλή παροχή πληροφοριών για τη διατροφή δεν αρκεί από μόνη της για να επιφέρει ουσιαστικές και μακροπρόθεσμες αλλαγές στη συμπεριφορά των ασθενών. Αντίθετα, απαιτούνται στρατηγικές που λαμβάνουν υπόψη τις ατομικές ανάγκες, πεποιθήσεις και κοινωνικές συνθήκες. Όπως προαναφέρθηκε, για να προωθηθεί η συμμόρφωση, είναι κρίσιμο να διερευνηθεί η κατανόηση της έννοιας της «υγιεινής διατροφής», εντάσσοντας παράγοντες όπως το «ποιος, πότε, πώς και πού». Ειδικότερα, στις χρόνιες ασθένειες, όπως η ΧΝΝ, η προσέγγιση πρέπει να επικεντρώνεται στο άτομο και να εκτιμά τις υποκειμενικές, κοινωνικές και οικονομικές του πτυχές. Στο πλαίσιο αυτό, οι προσαρμογές σε συγκεκριμένα θρεπτικά συστατικά, όπως η πρωτεΐνη, ο φώσφορος, το κάλιο και το νάτριο, μεταξύ άλλων, είναι απαραίτητες για τη διαχείριση της ΧΝΝ. Ωστόσο, αυτές οι τροποποιήσεις πρέπει να ενσωματώνονται σε ένα γενικότερο πλαίσιο που σέβεται τη συνολική έννοια της υγιεινής διατροφής και διασφαλίζει ότι οι ασθενείς αισθάνονται ενδυναμωμένοι και υποστηριζόμενοι καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας τους (Pereira et al., 2020).

1.3 Τροφές και ΧΝΝ

1.3.1 Πρωτεΐνες

Ο έλεγχος της πρόσληψης πρωτεΐνης έχει καταστεί μία από τις πιο συζητημένες διατροφικές πρακτικές στη ΧΝΝ. Η αυξημένη πρόσληψη πρωτεΐνης επηρεάζει τη νεφρική λειτουργία, προκαλώντας αύξηση της νεφρικής ροής πλάσματος, της ενδοσπειραματικής πίεσης και του GFR. Αυτή η φυσιολογική επίδραση στοχεύει στην αύξηση της απέκκρισης των προϊόντων του μεταβολισμού των πρωτεϊνών μέσω των νεφρών. Σε υγιή άτομα, η μακροχρόνια υψηλή πρόσληψη πρωτεΐνης δε φαίνεται να προκαλεί μακροπρόθεσμες βλάβες στη νεφρική λειτουργία. Ωστόσο, σε ασθενείς με ΧΝΝ, η αυξημένη πρόσληψη πρωτεΐνης συσχετίζεται με χαμηλότερο GFR. Οι δίαιτες υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες, που είναι δημοφιλείς για διάφορους σκοπούς, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή, καθώς η ΧΝΝ συχνά δεν διαγιγνώσκεται έγκαιρα και η συχνότητά της αυξάνεται (Pereira et al., 2020).

Λαμβάνοντας υπόψη ότι η σπειραματική υπερδιήθηση αποτελεί έναν από τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που συμβάλλουν στην πρόοδο της ΧΝΝ, οι δίαιτες χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη (0,6 - 0,8 g/kg/ημέρα) έχουν προταθεί ως διατροφική στρατηγική για τα μη αιμοκαθαιρόμενα στάδια της νόσου. Αν και τα οφέλη αυτών των διαιτών για την επιβράδυνση της εξέλιξης της ΧΝΝ παραμένουν αμφιλεγόμενα, ειδικά με τη χρήση αναστολέων του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης (Renin - Angiotensin - Aldosterone System, RAAS), έχουν παρατηρηθεί σημαντικά οφέλη, όπως η μείωση της πρωτεϊνουρίας και της ανάγκης για αιμοκάθαρση (Korpe & Fouque, 2019; Yan et al., 2018). Η μειωμένη πρόσληψη πρωτεΐνης βοηθά επίσης στη μείωση της ενδογενούς παραγωγής και συσσώρευσης τοξικών μεταβολιτών, μειώνοντας τις κλινικές εκδηλώσεις της ουραιμίας. Επιπλέον, τρόφιμα που αποτελούν κύριες πηγές πρωτεΐνης, όπως το κρέας, τα αυγά και τα γαλακτοκομικά προϊόντα, περιέχουν θρεπτικά συστατικά όπως φώσφορο, κάλιο, κορεσμένα λιπαρά οξέα και νάτριο. Ο περιορισμός αυτών των τροφίμων συμβάλλει στη ρύθμιση των ηλεκτρολυτών, μεταβολικών και ορμονικών διαταραχών που παρατηρούνται στη ΧΝΝ. Νεότερες μελέτες δείχνουν ότι η βραχυπρόθεσμη μείωση της πρόσληψης πρωτεΐνης μειώνει τις τοξίνες που παράγονται από την μικροχλωρίδα του εντέρου (Black et al., 2018). Παρά τα πολλαπλά οφέλη των διαιτών χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη, υπάρχουν ανησυχίες για τον κίνδυνο υποσιτισμού. Ωστόσο, μέχρι στιγμής, οι μελέτες δεν έχουν δείξει σημαντικές αλλαγές στη θρεπτική κατάσταση των ασθενών με ΧΝΝ που ακολουθούν τέτοιες δίαιτες (Cupisti et al., 2004). Παρόλα αυτά, η συνεχής παρακολούθηση της θρεπτικής και ενεργειακής πρόσληψης παραμένει απαραίτητη.

Εκτός από την ποσότητα, η επιρροή του τύπου πρωτεΐνης στη νεφρική λειτουργία συζητείται επίσης στο μη – αιμοκαθαιρόμενο στάδιο της ΧΝΝ. Με βάση προοπτικές πληθυσμιακές μελέτες, έχει παρατηρηθεί άμεση σχέση μεταξύ της πρόσληψης κόκκινου κρέατος και της συχνότητας εμφάνισης ΧΝΝ (Haring et al., 2017; Mirmiran et al., 2019) και την ανάγκη αιμοκάθαρσης (Lew et al., 2017). Αν και αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η αντικατάσταση του κόκκινου με το λευκό κρέας μπορεί να είναι επωφελής, οι μελέτες παρέμβασης είναι περιορισμένες. Σε διασταυρούμενες και τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, η αντικατάσταση του κόκκινου κρέατος με κοτόπουλο, με την ίδια ποσότητα πρωτεΐνης (1,4 g/kg/ημέρα), οδήγησε σε μείωση της πρωτεϊνουρίας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Η μείωση ήταν ακόμη μεγαλύτερη με τη χρήση μίας ονο – lacto χορτοφαγικής δίαιτας χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες (0,7 g/kg/ημέρα) (Mello et al., 2006). Παρόμοια, η αντικατάσταση ζωικής πρωτεΐνης με φυτικές πηγές πρωτεΐνης δεν έδειξε θετική

επίδραση στον GFR (Jing & Wei – Jie, 2016). Συνεπώς, τα οφέλη από τον έλεγχο της διαιτητικής πρωτεΐνης στο στάδιο μη αιμοκάθαρσης στη ΧΝΝ φαίνεται να σχετίζονται περισσότερο με την προσαρμογή της ποσότητας, παρά του τύπου της πρωτεΐνης.

Οι κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν δίαιτα με πρόσληψη πρωτεΐνης 0,8 έως 1,0 g/kg/ημέρα για τα στάδια 1 και 2 της ΧΝΝ, και 0,6 έως 0,8 g/kg/ημέρα για τα στάδια 3 και 4 (Beto et al., 2014). Ένας πιο έντονος περιορισμός (0,3 - 0,4 g/kg/ημέρα), συμπληρωμένος με κετο – ανάλογα και απαραίτητα αμινοξέα, μπορεί να εφαρμοστεί σε ασθενείς με GFR <30mL/min/1,73m². Παρά τα πολυάριθμα οφέλη που έχουν τεκμηριωθεί με τη χρήση κετο – αναλόγων, αυτή η προσέγγιση είναι δύσκολο να εφαρμοστεί λόγω του αυστηρού διατροφικού περιορισμού, του υψηλού κόστους, και του μεγάλου αριθμού χαπιών που απαιτούνται, μεταξύ άλλων παραγόντων (Korpe et al., 2019). Για ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, συνιστάται υψηλότερη πρόσληψη πρωτεΐνης (1,1 - 1,3 g/kg/ημέρα), καθώς αυτοί οι ασθενείς εμφανίζουν υψηλότερο βαθμό πρωτεϊνικού καταβολισμού και απώλειες αμινοξέων ή πεπτιδίων κατά την αιμοκάθαρση. Στην περιτοναϊκή κάθαρση σημειώνονται επίσης σημαντικές απώλειες πρωτεϊνών (Beto et al., 2014). Η παροχή υγιεινών γευμάτων πριν, κατά τη διάρκεια και μετά από μια συνεδρία αιμοκάθαρσης μπορεί να συμβάλει στη μείωση του πρωτεϊνικού καταβολισμού (Kistler et al., 2018).

1.3.2 Φώσφορος

Η ρύθμιση της πρόσληψης φωσφόρου αποτελεί έναν από τους βασικούς διαιτητικούς – θεραπευτικούς στόχους στη ΧΝΝ, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις υπερφωσφαταιμίας. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι η πρόληψη και η θεραπεία της υπερφωσφαταιμίας απαιτούν μια διεπιστημονική προσέγγιση, καθώς η αιτιολογία της είναι πολυπαραγοντική. Αυτή περιλαμβάνει την ανεπαρκή απομάκρυνση του φωσφόρου μέσω αιμοκάθαρσης, τη χρήση αναλόγων βιταμίνης D, τις διαταραχές του μεταβολισμού των οστών και των μετάλλων και την ακατάλληλη χρήση συνδετικών φωσφόρου (Carvalho & Cuppari, 2011).

Ο φώσφορος βρίσκεται σε πληθώρα τροφών, τόσο σε οργανικές όσο και σε ανόργανες μορφές. Ο οργανικός φώσφορος εντοπίζεται φυσικά σε πρωτεϊνούχες τροφές φυτικής (π.χ. όσπρια και ξηροί καρποί) ή ζωικής προέλευσης. Ωστόσο, η απορρόφηση του φωσφόρου από τροφές ζωικής προέλευσης είναι πιο αποτελεσματική (>70%) σε σύγκριση με τις φυσικές πηγές (<40%). Στα φυτά, μέρος του φωσφόρου είναι δεσμευμένο ως φυτικό οξύ, ένας

υδατάνθρακας που δεν μπορεί να διασπαστεί από τα ένζυμα του γαστρεντερικού σωλήνα, μειώνοντας την απορρόφησή του. Στα αρχικά στάδια της ΧΝΝ, η προσαρμογή της πρόσληψης πρωτεΐνης μπορεί να συμβάλλει στη μείωση της πρόσληψης φωσφόρου (Newsome et al., 2013). Αν και η υπερφωσφαταιμία είναι πιο συχνή στα προχωρημένα στάδια της νόσου, ο περιορισμός της υπερφόρτωσης φωσφόρου μέσω διαιτητικού ελέγχου στα αρχικά στάδια μπορεί να βοηθήσει στην πρόληψη ή στην καθυστέρηση της εμφάνισης δευτερογενούς υπερπαραθυρεοειδισμού (Isakova et al., 2017).

Ο ανόργανος φώσφορος εντοπίζεται ως χημικό πρόσθετο σε πολλά επεξεργασμένα και υπερεπεξεργασμένα τρόφιμα, με απορροφησιμότητα που μπορεί να φτάσει το 100% (Hernando & Wagner, 2018). Τα συνηθέστερα πρόσθετα φωσφόρου είναι το φωσφορικό οξύ, το διφωσφορικό νάτριο και το φωσφορικό ασβέστιο (Fornasari & Santos Sens, 2017). Η κατανάλωση επεξεργασμένων τροφίμων έχει αυξηθεί σημαντικά τις τελευταίες δεκαετίες, γεγονός που συμβάλλει στη γενική υπερβολική πρόσληψη φωσφόρου και στην υπερφόρτωση φωσφόρου σε ασθενείς με ΧΝΝ (Benini et al., 2011). Για την καλύτερη διαχείριση της φωσφαταιμίας, ενθαρρύνεται η κατανάλωση φυσικών και ελάχιστα επεξεργασμένων τροφών, αντί για υπερεπεξεργασμένα προϊόντα. Αυτή η στρατηγική όχι μόνο συμβάλλει στη μείωση της πρόσληψης φωσφόρου αλλά και στη μείωση της πρόσληψης νατρίου, βελτιώνοντας παράλληλα τη συνολική ποιότητα της διατροφής (Pereira et al., 2020).

1.3.3 Κάλιο

Η προσαρμογή της πρόσληψης καλίου αξίζει ιδιαίτερη προσοχή στη ΧΝΝ, ειδικά στα προχωρημένα στάδια, λόγω του υψηλού επιπολασμού της υπερκαλιαιμίας. Εκτός από τη μειωμένη νεφρική απέκκριση, άλλοι παράγοντες συμβάλλουν στην αύξηση του καλίου ορού, όπως η μεταβολική οξέωση, οι εντερικές διαταραχές, ο σακχαρώδης διαβήτης, η χρήση αναστολέων RAAS, βήτα – αναστολέων και καλιοσυντηρητικών διουρητικών και η πρόσληψη τροφών πλούσιων σε κάλιο. Επομένως, όλοι αυτοί οι παράγοντες πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για την πρόληψη και διαχείριση της υπερκαλιαιμίας (Palmer & Clegg, 2016). Το κάλιο βρίσκεται σε μια μεγάλη ποικιλία τροφών, τόσο ζωικής (κρέας και γαλακτοκομικά) όσο και φυτικής προέλευσης, όπως φρούτα, λαχανικά, όσπρια και ξηροί καρποί, που αποτελούν τις κύριες πηγές του. Ωστόσο, είναι σημαντικό να τονιστεί ότι τα φυτικής προέλευσης τρόφιμα δεν πρέπει να αποκλείονται από τη διατροφή, καθώς παρέχουν

επίσης βιταμίνες, μέταλλα και βιοδραστικές ενώσεις. Επιπλέον, αυτά τα τρόφιμα μπορούν να συμβάλουν έμμεσα στον έλεγχο της υπερκαλιαιμίας (Pereira et al., 2020).

Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς που δεν υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση και με φυσιολογικά επίπεδα καλίου στον ορό διαπίστωσαν ότι η αυξημένη πρόσληψη φρούτων και λαχανικών είχε παρόμοιο αποτέλεσμα στη διόρθωση της μεταβολικής οξέωσης με τη συμβατική θεραπεία με διττανθρακικό νάτριο, χωρίς να προκαλεί υπερκαλιαιμία (Goraya et al., 2013). Επιπλέον, η υψηλή πρόσληψη φυτικών ινών που παρέχεται από αυτές τις τροφές μπορεί να συμβάλει στη ρύθμιση της κινητικότητας του εντέρου και να αυξήσει την αποβολή καλίου μέσω των κοπράνων. Επομένως, η αξιολόγηση της διαιτητικής πρόσληψης είναι απαραίτητη για την κατάλληλη προσαρμογή του διατροφικού καλίου, λαμβάνοντας υπόψη την κουλτούρα των ασθενών, τις διατροφικές τους συνήθειες και την ποικιλία των τροφών που είναι απαραίτητες για τη διασφάλιση της ποιότητας της διατροφής και της πρόσληψης άλλων θρεπτικών συστατικών (Pereira et al., 2020).

1.3.4 Νάτριο

Όπως και στον γενικό πληθυσμό, η πρόσληψη νατρίου στους ασθενείς με ΧΝΝ είναι υψηλή και πολλά οφέλη απορρέουν από τη μείωση της πρόσληψης του. Στα στάδια της νόσου που δεν απαιτείται αιμοκάθαρση, οι μελέτες δείχνουν ότι η μείωση της πρόσληψης νατρίου ενισχύει τη δράση των αντιυπερτασικών φαρμάκων, μειώνει την αρτηριακή πίεση και περιορίζει την πρωτεϊνουρία (Garofalo et al., 2018). Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, η προσαρμογή της πρόσληψης νατρίου συμβάλλει στη μείωση της αύξησης του σωματικού βάρους μεταξύ των συνεδριών, γεγονός που συνδέεται με καλύτερα κλινικά αποτελέσματα (Agondi et al., 2011). Οι διατροφικές προκλήσεις για τη μείωση της πρόσληψης νατρίου περιλαμβάνουν όχι μόνο τη μείωση της κατανάλωσης επεξεργασμένων τροφίμων, αλλά και του χλωριούχου νατρίου και των τεχνητών καρυκευμάτων που χρησιμοποιούνται για την προετοιμασία των γευμάτων. Επιπλέον, εκτός από τις στρατηγικές που επικεντρώνονται στον ασθενή και ενθαρρύνουν τη χρήση φυσικών τροφίμων και καρυκευμάτων, υπάρχει και η ανάγκη για δημόσιες πολιτικές. Αυτές πρέπει να στοχεύουν στην απλοποίηση των πληροφοριών στις ετικέτες των τροφίμων και στην προώθηση της μεγαλύτερης κατανάλωσης μη επεξεργασμένων ή ελάχιστα επεξεργασμένων τροφών, ώστε να είναι εφικτή η μείωση της πρόσληψης νατρίου (McLaren et al., 2016).

1.3.5 Ασβέστιο και βιταμίνη D

Το ασβέστιο είναι ένας ηλεκτρολύτης και πολυσθενές κατιόν απαραίτητο για πολλές σωματικές λειτουργίες. Παίζει κρίσιμο ρόλο στη λειτουργία των μυών, του κυκλοφορικού και του πεπτικού συστήματος, ενώ είναι απαραίτητο για τον σχηματισμό των οστών και τη σύνθεση των αιμοσφαιρίων (Yu et al., 2019). Η ισορροπία του ασβεστίου ρυθμίζεται αυστηρά μέσω της απορρόφησής του στο έντερο, της επαναρρόφησης του στα νεφρά και της ανταλλαγής του στα οστά. Δεδομένου του σημαντικού ρόλου των νεφρών στην ισορροπία του ασβεστίου, τα επίπεδα ασβεστίου στον ορό μειώνονται καθώς προχωρά η ΧΝΝ (Levin et al., 2007). Αυτή η μείωση μπορεί να οδηγήσει σε δευτερογενή υπερπαραθυρεοειδισμό, που σχετίζεται με μεταβολική νόσο των οστών (Mineral and Bone Disease, MBD), ενώ η υπερβολική ποσότητα ασβεστίου μπορεί να προκαλέσει αγγειακή ασβεστοποίηση, αυξάνοντας τον κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσημάτων και θνησιμότητας (Sigrist et al., 2007). Η διατήρηση ισορροπημένων επιπέδων ασβεστίου στον ορό απαιτεί την αξιολόγηση πολλών παραγόντων, όπως η νεφρική λειτουργία, ο έλεγχος των ορμονών, η μεταβολή των οστών, η χρήση αναλόγων βιταμίνης D και η διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου (Kim & Jung, 2020).

Το 2017, οι κατευθυντήριες γραμμές της KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, Νεφρική Νόσος: Βελτίωση Παγκόσμιων Αποτελεσμάτων) για την ΧΝΝ – MBD πρότειναν τον περιορισμό της χρήσης συνδυαστικών φωσφορικών αλάτων που περιέχουν ασβέστιο, ανεξάρτητα από τα επίπεδα ασβεστίου στον ορό (KDIGO, 2017). Αυτή η σύσταση βασίστηκε σε στοιχεία που δείχνουν βελτιωμένη επιβίωση με τη χρήση σεβελαμέρης σε σύγκριση με συνδυαστικά που περιέχουν ασβέστιο (DiIorio et al., 2013). Ωστόσο, άλλες μελέτες έχουν εκφράσει ανησυχίες για μικρό μέγεθος δείγματος, ασυνεπή ευρήματα και κινδύνους μεροληψίας (Sproendlin et al., 2019). Η συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη ασβεστίου είναι 800 έως 1.000 mg/ημέρα για ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου III – IV που δεν λαμβάνουν ενεργά ανάλογα βιταμίνης D (Spiegel & Brady, 2012). Αυτές οι τιμές συμφωνούν με τις διατροφικές συστάσεις για υγιή άτομα (Kim & Jung, 2020).

Εκτός από τη διαιτητική πρόσληψη, η βιταμίνη D επηρεάζεται από την έκθεση στο ηλιακό φως και τις εποχιακές αλλαγές, γεγονός που δυσχεραίνει την καθιέρωση προτύπων πρόσληψης (Yu et al., 2019). Ο επιπολασμός της έλλειψης (20 - 30 ng/mL) και ανεπάρκειας (< 20 ng/mL) βιταμίνης D είναι υψηλότερος σε ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ σε σύγκριση με υγιή άτομα (Chang et al., 2012). Οι κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν συμπληρώματα βιταμίνης D για την αντιμετώπιση ανεπάρκειας σε ασθενείς με ΧΝΝ, αν και δεν υπάρχουν σαφείς συστάσεις για ασφαλείς δόσεις. Ως εκ τούτου, τα σχήματα συμπληρωμάτων

βιταμίνης D πρέπει να εξατομικεύονται, με τα επίπεδα ασβεστίου, φωσφόρου και 25(OH)D και να παρακολουθούνται περιοδικά, ιδιαίτερα σε ασθενείς που λαμβάνουν συνδυαστικά φωσφορικών με ασβέστιο ή / και ενεργά ανάλογα βιταμίνης D (KDOQI, 2019).

1.3.6 Διαιτητικό λίπος

Παρότι ο κίνδυνος θνησιμότητας φαίνεται να αυξάνεται σε ενήλικες με ΧΝΝ που καταναλώνουν τηγανητές τροφές και ζωικό λίπος, ο ρόλος του διαιτητικού λίπους στην εμφάνιση και την πρόοδο της ΧΝΝ παραμένει ασαφής (Gutierrez et al., 2014). Το διαιτητικό λίπος μπορεί να επηρεάζει τη σπειραματική υπερδιήθηση, που ορίζεται ως $GFR > 2$ SD πάνω από το φυσιολογικό. Ωστόσο, οι μελέτες δεν έχουν σταθερά αποδείξει συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης κορεσμένων λιπαρών και της μείωσης της νεφρικής λειτουργίας ή της πρόόδου προς ESRD. Αντίθετα, συγχρονικές μελέτες έχουν δείξει μία σταθερή συσχέτιση μεταξύ της υψηλότερης πρόσληψης κορεσμένων λιπαρών και της αυξημένης απέκκρισης λευκωματίνης στα ούρα (Lin et al., 2010). Εντούτοις, αυτή η συσχέτιση μπορεί να συγχέεται από την επίδραση της κατανάλωσης κορεσμένων λιπαρών (Mente et al., 2017).

Τα ω -3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (Polysaturated Fatty Acids, PUFAs) μπορεί να είναι ωφέλιμα στην επιβράδυνση της πρόόδου της ΧΝΝ. Τα συμπληρώματα ω -3 PUFAs μειώνουν τον πολλαπλασιασμό των μεσαγγειακών κυττάρων, την παραγωγή εξωκυττάριας μήτρας, βελτιώνουν τη λειτουργία του ενδοθηλίου και μειώνουν την αρτηριακή πίεση (Miller et al., 2009). Υψηλά επίπεδα ω -3 PUFAs στο πλάσμα έχουν συσχετιστεί με αργή μείωση του GFR σε ενήλικες με ΧΝΝ, αλλά τα ευρήματα παραμένουν ασυνεπή. Παρόλο που οι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές για τα ω -3 PUFAs στην εξέλιξη της ΧΝΝ δεν έχουν δείξει σαφή οφέλη για την επιβράδυνση της μείωσης του GFR, έχουν καταγράψει μικρή μείωση της απέκκρισης πρωτεΐνης στα ούρα (Huang et al., 2013). Οι υπάρχουσες μελέτες είναι συνήθως μικρού μεγέθους, βραχείας διάρκειας, με ετερογενή πληθυσμό και περιλαμβάνουν διαφορετικές αιτιολογίες νεφρικής νόσου. Ως εκ τούτου, απαιτούνται περισσότερες και μεγαλύτερες μελέτες για την αξιολόγηση του ρόλου των ω -3 PUFAs στη ΧΝΝ (Miller et al., 2009).

1.3.7 Φρούτα και λαχανικά

Οι νεφροί ρυθμίζουν την οξεοβασική ισορροπία και χρειάζεται να αντικαθιστούν το διττανθρακικό που καταναλώνεται για την εξισορρόπηση των διαιτητικών οξέων. Με την απώλεια νεφρώνων, οι εναπομείναντες νεφρώνες αυξάνουν την παραγωγή διττανθρακικών για την πρόληψη της μεταβολικής οξέωσης. Τα πτητικά οξέα παράγονται κυρίως από την οξείδωση οργανικού θείου από αμινοξέα, όπως η μεθειονίνη και η κυστεΐνη, ενώ τα αλκάλια που εξισορροπούν τα οξέα προέρχονται από τα οργανικά ανιόντα, όπως το κιτρικό και το μηλικό, που βρίσκονται στα φρούτα και τα λαχανικά. Όταν αυξάνεται το όξινο φορτίο, όπως μετά από ένα γεύμα πλούσιο σε κρέας, τα νεφρά αυξάνουν την παραγωγή διττανθρακικών και την απέκκριση αμμωνίου (NH_4^+). Σε αντίθεση με την τα μη πτητικά οξέα, η απέκκριση NH_4^+ μπορεί να αυξηθεί σημαντικά για να διατηρηθεί η οξεοβασική ισορροπία (Hamm et al., 2015).

Ωστόσο, με τη μείωση των νεφρώνων και την αύξηση του καθαρού ενδογενούς οξέος, η συγκέντρωση του αμμωνίου αυξάνεται, προκαλώντας τοξικότητα και βλάβη στα σωληνάρια. Επιπλέον, η αυξημένη απέκκριση αμμωνίου – λόγω του υψηλού φορτίου διαιτητικού οξέος – ενεργοποιεί το σύστημα ρενίνης – αγγειοτενσίνης και αυξάνει την παραγωγή ενδοθηλίνης – 1, η οποία συμβάλλει στον τραυματισμό των ιστών και την ουλοποίηση (Kohan & Barton, 2014). Το υψηλό φορτίο διαιτητικών οξέων ενεργοποιεί επίσης τον εναλλακτικό καταρράκτη συμπληρώματος, προκαλώντας περαιτέρω βλάβη στα νεφρά (Wesson et al., 2012).

Δίαιτες πλούσιες σε φρούτα και λαχανικά και χαμηλές σε ζωική πρωτεΐνη συνδέονται με χαμηλότερο φορτίο ενδογενούς οξέος, μειώνοντας έτσι το φορτίο εργασίας των νεφρώνων. Η δίαιτα DASH, που περιλαμβάνει φρούτα και λαχανικά, γαλακτοκομικά προϊόντα με χαμηλά λιπαρά και περιορισμένη ζωική πρωτεΐνη, έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την παραγωγή ενδογενούς οξέος κατά 50% σε σύγκριση με την τυπική δυτική διατροφή (Scialla & Anderson, 2013). Η αύξηση της πρόσληψης αλκαλίων μέσω φρούτων και λαχανικών ή μέσω συμπληρωμάτων διττανθρακικού νατρίου μπορεί να μειώσει την καθαρή απέκκριση ενδογενούς οξέος περισσότερο από το ένα τρίτο (Goraya et al., 2013). Αυτή η μείωση μπορεί να ελαχιστοποιήσει το φορτίο εργασίας των νεφρώνων και να επιβραδύνει την απώλεια της νεφρικής λειτουργίας (Goraya et al., 2012).

1.3.8 Διαιτητικές ίνες

Η δυτική διατροφή χαρακτηρίζεται από χαμηλή πρόσληψη φυτικών ινών, γεγονός που συσχετίζεται με αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών βιοδεικτών, όπως η C – αντιδρώσα πρωτεΐνη (C – Reactive Protein, CRP), η ιντερλευκίνη – 6 (Interleukine – 6, IL – 6) και ο υποδοχέας 2 του παράγοντα νέκρωσης όγκου (Tumor Necrosis Factor, TNF). Η αύξηση αυτών των φλεγμονωδών δεικτών συνδέεται με υψηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο, αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας και επιδείνωση της ΧΝΝ (Johansson – Persson et al., 2014). Επιπλέον, η χαμηλή πρόσληψη φυτικών ινών μπορεί να αυξήσει τόσο την επίπτωση όσο και την πρόοδο της ΧΝΝ (Shankar et al., 2011). Αντίθετα, δίαιτες πλούσιες σε φυτικές ίνες έχουν συσχετιστεί με μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και χαμηλότερα ποσοστά θνησιμότητας σε ενήλικες με ΧΝΝ. Η Αμερικανική Διαιτητική Ένωση συνιστά ημερήσια πρόσληψη 28 γραμμαρίων φυτικών ινών για ενήλικες, βασισμένη σε διατροφή 2.000 kcal/ημέρα, για τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Παρόλο που δεν υπάρχουν συγκεκριμένες συστάσεις για την πρόσληψη φυτικών ινών για άτομα με ΧΝΝ, οι γενικές συστάσεις θεωρούνται ασφαλείς και πιθανόν ωφέλιμες, υπό την προϋπόθεση ότι παρακολουθούνται τα επίπεδα καλίου και φωσφόρου στον ορό (Krishnamurthy et al., 2012).

Η πρόσληψη φυτικών ινών μπορεί να έχει ιδιαίτερη σημασία σε ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ ή νεφρική ανεπάρκεια, όπου η απέκκριση ουρίας είναι μειωμένη λόγω χαμηλού GFR. Η ουρία επηρεάζει αρνητικά τη λειτουργία του εντερικού φραγμού, αυξάνοντας την εντερική διαπερατότητα και ενισχύοντας τη φλεγμονή μέσω της εισόδου βακτηρίων στη συστηματική κυκλοφορία. Οι δίαιτες πλούσιες σε φυτικές ίνες προάγουν την ανάπτυξη ευεργετικών βακτηρίων, όπως το *Bifidobacterium*, το οποίο ενισχύει τον εντερικό φραγμό και μειώνει τη φλεγμονή (Koleva et al., 2012). Επιπλέον, μια δίαιτα πλούσια σε φυτικές ίνες συμβάλλει στην απέκκριση ουρίας και καλίου μέσω των κοπράνων, μειώνοντας το μεταβολικό φορτίο (Kalantar – Zadeh & Fouque, 2018).

1.4 Διατροφικά πρότυπα και ΧΝΝ

Η ερευνητική προσέγγιση στη διατροφή επικεντρωνόταν σε μεμονωμένα θρεπτικά συστατικά, γεγονός που δεν αντικατοπτρίζει την πολυπλοκότητα των διατροφικών επιλογών και τη συνολική ποικιλία ενός γεύματος ή μιας διατροφικής συνήθειας. Επιπλέον, οι βιολογικές επιδράσεις ενός θρεπτικού συστατικού μπορεί να επηρεάζονται από την αλληλεπίδραση του με άλλα συστατικά. Συνεπώς, η ανάλυση διατροφικών προτύπων

επιτρέπει την αξιολόγηση των πιθανών συνεργειών μεταξύ τροφών και θρεπτικών συστατικών, ενώ παράλληλα παρέχει καλύτερη σύγκριση μεταξύ διαφορετικών πληθυσμών (Pereira et al., 2020).

Ο σύγχρονος τρόπος ζωής, ιδιαίτερα στις δυτικές κοινωνίες, έχει οδηγήσει σε υπερβολική κατανάλωση τροφίμων, όπως κόκκινο κρέας, επεξεργασμένα δημητριακά, γαλακτοκομικά προϊόντα, αναψυκτικά, τηγανητά και επεξεργασμένα προϊόντα (Monteiro et al., 2013). Αυτή η διατροφή συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο αύξησης βάρους, καρδιαγγειακών επιπλοκών, θνησιμότητας από καρδιαγγειακές παθήσεις και καρκίνο (Hall et al., 2019). Αντίθετα, διατροφικά πρότυπα που περιλαμβάνουν περισσότερα τρόφιμα φυτικής προέλευσης, ελάχιστα επεξεργασμένα τρόφιμα και λιγότερα ζωικής προέλευσης έχουν συσχετιστεί με χαμηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, παχυσαρκίας, καρδιαγγειακής νόσου και ΧΝΝ, καθώς και μείωση της θνησιμότητας από όλες τις αιτίες (Qian et al., 2019). Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η μέτρια κατανάλωση πουλερικών, ψαριών και γαλακτοκομικών προϊόντων δεν φαίνεται να έχει αρνητικές συνέπειες στην υγεία (Willett et al., 2019).

Στα άτομα με ΧΝΝ, τα διατροφικά πρότυπα που περιλαμβάνουν κυρίως φυτικά τρόφιμα – όπως φρούτα και λαχανικά – και περιορισμένη κατανάλωση κόκκινου κρέατος, αλατιού και ραφινάρισμένης ζάχαρης έχουν συσχετιστεί με χαμηλότερη θνησιμότητα και καθυστέρηση στην πρόοδο της νόσου, ιδιαίτερα στα στάδια 3 και 4 της ΧΝΝ, με επαρκή πρόσληψη φρούτων και λαχανικών (Kelly et al., 2017; Wai et al., 2017). Η υιοθέτηση διατροφικών συνηθειών που βασίζονται σε τρόφιμα φυτικής προέλευσης μπορεί να αποτελέσει σημαντικό εργαλείο στη διαχείριση της ΧΝΝ, ενώ παράλληλα προάγει τη συνολική υγεία και τη βιωσιμότητα.

1.5 Διατροφικές κατευθυντήριες οδηγίες για ΧΝΝ

Οι κατευθυντήριες γραμμές της Πρωτοβουλίας Ποιότητας για την Υπέρταση και τα Αντιυπερτασικά Φάρμακα στη ΧΝΝ (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Guidelines on Hypertension and Antihypertensive Agents in CKD) του Εθνικού Ιδρύματος Νεφρολογίας (National Kidney Foundation) συνέστησαν μια τροποποιημένη έκδοση της διαίτας DASH για άτομα με ΧΝΝ σταδίων III και IV (εκτιμώμενος GFR [estimated GFR, eGFR] μεταξύ 15 και 59 mL/min/1,73m²). Η διαίτα DASH περιλαμβάνει υψηλότερη πρόσληψη πρωτεΐνης από τη συνιστώμενη ημερήσια δόση, με το μεγαλύτερο μέρος αυτής να προέρχεται από

γαλακτοκομικά προϊόντα, φυτικές πηγές και μη – κόκκινο κρέας. Για άτομα με ΧΝΝ, η δίαιτα αυτή μπορεί να τροποποιηθεί για να επιτευχθεί πρόσληψη πρωτεΐνης 0,6 έως 0,8 g/kg/ημέρα καθώς και μειωμένη πρόσληψη φωσφόρου (0,8 - 1,0 g/ημέρα) και καλίου (2 - 4 g/ημέρα). Αυτές οι συστάσεις είναι παρόμοιες με τις κατευθυντήριες οδηγίες διατροφής της Αμερικανικής Ένωσης Σακχαρώδη Διαβήτη για άτομα με σακχαρώδη διαβήτη και ΧΝΝ, οι οποίες αναφέρουν ότι η ημερήσια πρόσληψη πρωτεΐνης πρέπει να είναι 0,8 g/kg (ιδανικού σωματικού βάρους) / ημέρα για άτομα με σακχαρώδη διαβήτη και ΧΝΝ (Bantle et al., 2008). Η πρόσληψη πρωτεΐνης μπορεί να περιορίζεται σε 0,6 g/kg (ιδανικού σωματικού βάρους) / ημέρα όταν το GFR μειώνεται σε $< 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$. Υψηλή πρόσληψη πρωτεΐνης πρέπει να αποφεύγεται σε άτομα με εγκατεστημένη ΧΝΝ που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Η πρόσληψη διαιτητικών ινών ενθαρρύνεται για άτομα με ΧΝΝ, αν και δεν υπάρχουν συγκεκριμένες συστάσεις για τα επίπεδα πρόσληψης για αυτόν τον πληθυσμό. Οι πληροφορίες για την ασφάλεια και τα οφέλη της χορτοφαγικής διαίτας στη ΧΝΝ είναι περιορισμένες και αποτελούν τομέα που απαιτεί περαιτέρω έρευνα (Moorthi et al., 2017). Με την εισαγωγή νέων φαρμάκων για τη διαχείριση των αυξημένων επιπέδων καλίου στον ορό, τα οποία είναι καλώς ανεκτά, οι δίαιτες μπορούν τώρα να περιλαμβάνουν περισσότερα φρούτα και λαχανικά πλούσια σε κάλιο (Kramer, 2019).

1.6 Ιατρική Διατροφική Θεραπεία

Επειδή οι διατροφικές πρακτικές επηρεάζουν σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης και την εξέλιξη της ΧΝΝ, η ιατρική διατροφική θεραπεία (Medical Nutrition Therapy, MNT) συνιστάται για όλους τους ασθενείς με ΧΝΝ (Tuttle et al., 2014). Αν και οι πάροχοι πρωτοβάθμιας περίθαλψης και οι νεφρολόγοι συχνά παρέχουν γενικές συμβουλές σχετικά με τις βέλτιστες διατροφικές πρακτικές, οι υπηρεσίες MNT από εγγεγραμμένο διαιτολόγο – διατροφολόγο προσφέρουν εξατομικευμένη διατροφική αξιολόγηση και συμβουλευτική και έχουν αποδειχθεί οικονομικά αποδοτικές. Η MNT έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τον έλεγχο του σακχαρώδη διαβήτη και της υπέρτασης, επιβραδύνει την εξέλιξη της ΧΝΝ και καθυστερεί την ανάγκη για αιμοκάθαρση (Rhee et al., 2018). Οι υπηρεσίες MNT δεν περιορίζονται σε παρέμβαση σε ένα χρονικό σημείο, αλλά απαιτούν περιοδική παρακολούθηση και επαναξιολόγηση των διαιτητικών παρεμβάσεων, προσαρμοσμένων στην επιβράδυνση της προόδου της νόσου (Kramer, 2019).

2. Πρωτεΐνες στη δίαιτα ασθενών με ΧΝΝ

Οι πρωτεΐνες είναι πολύπλοκα, μεγάλα μόρια που υπάρχουν σε όλους τους ζωντανούς οργανισμούς, έχοντας σημαντική θρεπτική αξία και συμμετέχοντας σε κρίσιμες βιολογικές διεργασίες. Ωστόσο, μια δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες ζωικής προέλευσης, η οποία συχνά συνδέεται με τις δυτικές διατροφικές συνήθειες, έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο πρόωρης θνησιμότητας και επιβλαβείς επιπτώσεις σε πολλές χρόνιες ασθένειες, συμπεριλαμβανομένης της ΧΝΝ (Wolk, 2017). Η υψηλή κατανάλωση πρωτεϊνών μπορεί να βλάψει τη λειτουργία των νεφρών μέσω των παρακάτω μηχανισμών (Ikizler et al., 2020):

1. Αγγειοδιαστολή των προσαγωγών νεφρικών αρτηριδίων, η οποία προκαλεί σπειραματική υπέρταση και υπερδιήθηση, επιταχύνοντας την εξέλιξη της ΧΝΝ.
2. Υψηλή πρόσληψη κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος, η οποία σχετίζεται με αύξηση της αρτηριακής πίεσης, λόγω υψηλής πρόσληψης χλωριούχου νατρίου, μεταβολικής οξέωσης και μιτοχονδριακού οξειδωτικού στρες από κορεσμένα λιπαρά, βλάβες στο DNA και αυξημένη συσσώρευση τελικών προϊόντων του καταβολισμού των πρωτεϊνών, όπως το π – κρεσυλοθειικό, το ινδοξυλοθειικό και το τριμεθυλαμινοξείδιο.

Οι νεφρολόγοι συχνά συμβουλεύουν τους ασθενείς με ΧΝΝ να περιορίσουν την πρόσληψη πρωτεΐνης, ώστε να μειωθεί η συσσώρευση αυτών των βλαβερών μορίων και να περιοριστεί η εμφάνιση ουραιμικών συμπτωμάτων (Ikizler et al., 2020). Σε αντίθεση με τις ζωικές πρωτεΐνες, η κατανάλωση πρωτεϊνών από φυτικές πηγές μπορεί να προσφέρει σημαντικά οφέλη, όπως πρόληψη καρδιαγγειακών παθήσεων και υπέρτασης και επιβράδυνση της εξέλιξης της νεφρικής νόσου. Ωστόσο, η βέλτιστη δίαιτα για ασθενείς με ΧΝΝ παραμένει θέμα συζήτησης και εξαρτάται από τον eGFR, τον τύπο της νεφρικής νόσου και την παρουσία άλλων συννοσηροτήτων, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση ή η καρδιακή ανεπάρκεια (Apetrii et al., 2021).

2.1 Επίδραση της διαίτας υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη στη νεφρική λειτουργία

Μία δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη, που συνήθως ορίζεται ως πρόσληψη $>1,2$ γραμμαρίων διαιτητικής πρωτεΐνης ανά κιλό σωματικού βάρους ανά ημέρα (g/kg/ημέρα) είναι γνωστό ότι μπορεί να προκαλέσει σημαντικές αλλοιώσεις στη νεφρική λειτουργία και την υγεία των νεφρών (Kalantar – Zadeh et al., 2016). Σε αντίθεση με τη διαιτητική

πρόσληψη λίπους και υδατανθράκων, η αυξημένη κατανάλωση πρωτεϊνών επηρεάζει την αιμοδυναμική των νεφρών, αυξάνοντας τη ροή του αίματος προς τα νεφρά και την ενδοσπειραματική πίεση. Αυτό οδηγεί σε υψηλότερο GFR και πιο αποτελεσματική απέκκριση των αζωτούχων αποβλήτων που προέρχονται από πρωτεΐνες. Η λεγόμενη «σπειραματική υπερδιήθηση», που προκαλείται από μία δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη έχει τεκμηριωθεί τόσο σε ζωικά μοντέλα όσο και σε διάφορες κλινικές μελέτες σε ανθρώπους, ενώ επιβεβαιώθηκε και σε μία πρόσφατη μετά – ανάλυση που περιλάμβανε 30 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (Randomized Controlled Trials, RCTs). Η διατροφή υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη σχετίζεται με σπειραματική υπερδιήθηση και επακόλουθη αύξηση της απέκκρισης λευκωματίνης στα ούρα, γεγονός που μπορεί να έχει επιβλαβείς επιπτώσεις στα νεφρά και σε άλλα όργανα μακροπρόθεσμα (Schwingshackl & Hoffmann, 2014). Επιπλέον, πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο σπειραματικός τραυματισμός από την αύξηση της ενδοσπειραματικής πίεσης και ροής μπορεί να οδηγήσει σε προοδευτική σπειραματική βλάβη και σκλήρυνση (Bellizzi, 2013).

Παρόλο που ο GFR μπορεί να αυξηθεί προσωρινά, η μακροχρόνια έκθεση σε υψηλή διαιτητική πρόσληψη πρωτεϊνών μπορεί να προκαλέσει νεφρική βλάβη και μείωση της νεφρικής λειτουργίας. Αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία στη σύγχρονη εποχή, όπου οι δίαιτες υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη για τη διαχείριση του σωματικού βάρους έχουν γίνει ιδιαίτερα δημοφιλείς. Δεν είναι σαφές εάν οι επιβλαβείς επιδράσεις της υψηλής πρόσληψης πρωτεϊνών παρατηρούνται το ίδιο σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία σε σύγκριση με εκείνα με προϋπάρχουσες νεφρικές διαταραχές. Στη μελέτη του Nurses' Health Study, η δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη συσχετίστηκε με ταχύτερη μείωση του eGFR σε άτομα με υποφυσιολογική νεφρική λειτουργία, αλλά όχι σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (Knight et al., 2003). Πρόκειται για την πρώτη μεγάλης κλίμακας μελέτη παρατήρησης που παρακολούθησε για περισσότερα από 10 χρόνια την επίδραση της δίαιτας υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη στη νεφρική λειτουργία στο γενικό πληθυσμό. Ωστόσο, υπάρχουν μελέτες με αντικρουόμενα αποτελέσματα για την επίδραση της δίαιτας υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη στην έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (Cirillo et al., 2014).

Μία πρόσφατη προοπτική μελέτη στο γενικό πληθυσμό της Σιγκαπούρης έδειξε ότι ο αντίκτυπος της κατανάλωσης πρωτεϊνών στον κίνδυνο ESRD εξαρτάται από την πηγή της πρωτεΐνης (Lew et al., 2016). Συγκεκριμένα, η κατανάλωση κόκκινου κρέατος συνδέθηκε έντονα με τον κίνδυνο ESRD με δόσοεξαρτώμενο τρόπο, ενώ άλλες πηγές πρωτεΐνης, όπως πουλερικά, ψάρια, αυγά ή γαλακτοκομικά προϊόντα, δεν παρουσίασαν τόσο επιβλαβή

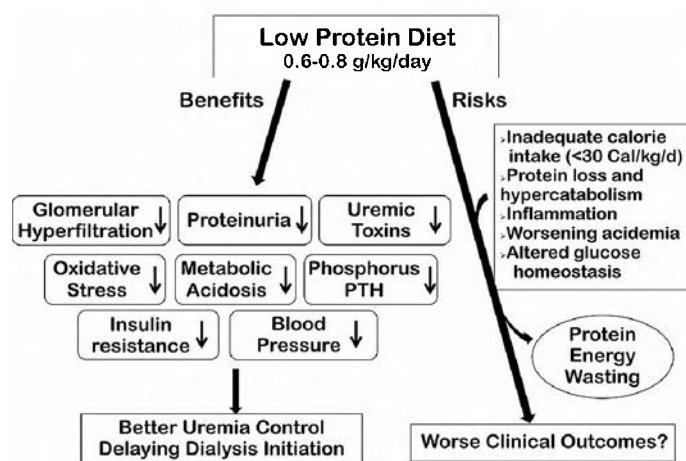
συσχέτιση. Υψηλότερο όξινο φορτίο που προκαλείται από αμινοξέα που περιέχουν θείο και τα τελικά προϊόντα των ζωικών πρωτεϊνών μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τη νεφρική λειτουργία. Μία άλλη μελέτη κοόρτης με βάση την κοινότητα έδειξε συσχέτιση μεταξύ της υψηλής πρόσληψης πρωτεΐνης και των καρδιαγγειακών επεισοδίων, αλλά όχι με απώλεια νεφρικής λειτουργίας (Halbesma et al., 2009). Συμπερασματικά, απαιτούνται πρόσθετες μελέτες για την καλύτερη κατανόηση της επίδρασης των διαφορετικών πηγών πρωτεΐνης στην υγεία των νεφρών (Dunkler et al., 2013).

2.2 Οφέλη από τον περιορισμό πρωτεΐνης σε ασθενείς με ΧΝΝ

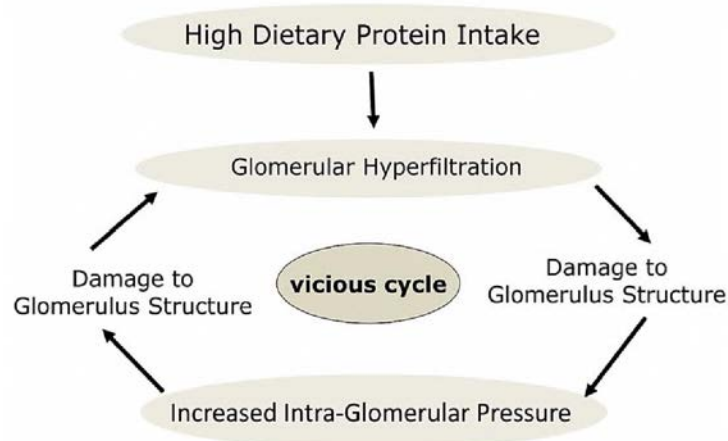
Η δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη (Low – Protein Diet, LPD) συμβάλλει στη μείωση της παραγωγής αζωτούχων αποβλήτων και ελαχιστοποιεί το φορτίο εργασίας των νεφρών, μειώνοντας παράλληλα την ενδοσπειραματική πίεση. Αυτή η στρατηγική μπορεί να παρέχει σημαντική προστασία για τη νεφρική λειτουργία, ιδιαίτερα σε ασθενείς με περιορισμένη νεφρική εφεδρεία ή μειωμένη λειτουργικότητα των νεφρών. Επιπλέον, η LPD προσφέρει θετικές μεταβολικές επιδράσεις, βοηθώντας στη διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας και στην ανακούφιση των ουραιμικών συμπτωμάτων. Τα οφέλη αυτά αναλύονται παρακάτω και απεικονίζονται στην Εικόνα 1 (Kovesdy, Kalantar – Zadeh, 2016).

2.2.1 Επίδραση του περιορισμού πρωτεϊνών στην πρωτεϊνουρία και την λευκωματουρία

Η απέκκριση πρωτεΐνης ή λευκωματίνης στα ούρα, η οποία αποτελεί δείκτη της προόδου της ΧΝΝ, αυξάνεται λόγω βλαβών στα ποδοκύτταρα και στα εγγύς σωληναριακά κύτταρα (Dickson et al., 2014). Η πρωτεϊνουρία, με τη σειρά της, προκαλεί απόπτωση στα σωληναριακά κύτταρα και μειώνει την αναγεννητική ικανότητα των ποδοκυττάρων, οδηγώντας σε σωληναριακή ατροφία και προοδευτική νεφρική ανεπάρκεια (Εικόνα 2) (Ko et al., 2017).



Εικόνα 1: Διάγραμμα του ρόλου της διαίτας χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη στη διαχείριση της ΧΝΝ (Ko et al., 2017)



Εικόνα 2: Επίδραση της υψηλής διατροφικής πρόσληψης πρωτεϊνών στα νεφρά (Ko et al., 2017)

Ο περιορισμός της πρόσληψης πρωτεΐνης έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την πρωτεϊνουρία κατά 20% – 50% σε ασθενείς με ΧΝΝ, ενώ έχει αναφερθεί γραμμική σχέση μεταξύ της μείωσης της πρόσληψης πρωτεΐνης και της μείωσης της πρωτεϊνουρίας (Riccio et al., 2015). Η LPD φαίνεται να ασκεί αγγειοσυσταλτική επίδραση στα προσαγωγά αρτηρίδια, ενώ η θεραπεία αναστολής του RAAS μειώνει κατά προτίμηση την αντίσταση των απαγωγών αρτηριδίων. Αξιοσημείωτα, η LPD έχει αποδειχθεί ότι ενισχύει την αντι – πρωτεϊνουρική δράση της θεραπείας αναστολής RAAS. Συνεπώς, ο συνδυασμός LPD και αποκλεισμού RAAS μπορεί να αποτελεί μία αποτελεσματική στρατηγική για τη μείωση της πρωτεϊνουρίας και τον περιορισμό της προόδου της ΧΝΝ (Ko et al., 2017).

2.2.2 Επίδραση της δίαιτας χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη στην πρόοδο της χρόνιας νεφρικής νόσου

Πειραματικές μελέτες της δεκαετίας του 1980 έδειξαν ότι η επιβολή LPD σε ζωικά μοντέλα με ΧΝΝ οδήγησε σε καλύτερη διατήρηση του GFR (Bellizzi, 2013). Έκτοτε, η νεφροπροστατευτική δράση της LPD έχει υποστηριχθεί από πολλές κλινικές δοκιμές (Riccio et al., 2015). Ωστόσο, η μεγαλύτερη έως σήμερα ελεγχόμενη δοκιμή για τη διαχείριση της διαιτητικής πρωτεΐνης στη ΧΝΝ, η μελέτη Τροποποίησης της Διατροφής στη Νεφρική Νόσο (Modification of Diet in Renal Disease, MDRD), δεν κατάφερε να αποδείξει με σαφήνεια την αποτελεσματικότητα της LPD στην επιβράδυνση της προόδου της ΧΝΝ (Bellizzi, 2013). Αυτό συνέβαλε στη διαμόρφωση της αντίληψης ότι η διατροφική θεραπεία έχει οριακό ρόλο στη διαχείριση της ΧΝΝ. Ωστόσο, μία δευτερογενής ανάλυση της μελέτης MDRD έδειξε ότι κάθε μείωση κατά 0,2 g/kg/ημέρα στην πρόσληψη πρωτεΐνης συσχετίστηκε με μικρότερη ετήσια μείωση του GFR (κατά 1,15 ml/min/1,73m²/έτος) και με μειωμένο κατά το ήμισυ κίνδυνο νεφρικής ανεπάρκειας ή θνησιμότητας. Ενδέχεται η σχετικά σύντομη διάρκεια της μελέτης και το υψηλό ποσοστό ασθενών με πολυκυστική νόσο των νεφρών, η οποία έχει βραδεία πρόοδο, να περιορίσαν την ισχύ της μελέτης (Levey et al., 1999).

Η νεφροπροστατευτική δράση της LPD φαίνεται να είναι αναλογική προς την έκταση του περιορισμού πρόσληψης πρωτεΐνης. Πρόσφατη RCT έδειξε ότι μία χορτοφαγική δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε χορτοφαγική πρωτεΐνη (Very Low Protein Diet, VLPD) (0,3 g/kg/ημέρα) συμπληρωμένη με κετο – ανάλογα, σε σύγκριση με την παραδοσιακή LPD (0,6 g/kg/ημέρα), μετρίασε την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και μείωσε τον αριθμό των ασθενών που χρειάζονται θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης (Renal Replacement Therapy, RRT) (Garneata et al., 2016). Μια μετά – ανάλυση των RCTs, συμπεριλαμβανομένης της μελέτης MDRD, επιβεβαίωσε επίσης ότι ο περιορισμός πρωτεΐνης μειώνει τον κίνδυνο προόδου σε ESRD σε μη διαβητικούς ασθενείς με ΧΝΝ (Fouque & Laville, 2009). Επιπλέον, η LPD θεωρείται ότι αποτρέπει ουραιμικά συμπτώματα και καθυστερεί την ανάγκη για αιμοκάθαρση, παρά τη σχετικά μικρή επίδραση στη μείωση της νεφρικής λειτουργίας (Ko et al., 2017).

2.2.3 Επίδραση της δίαιτας χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη στον μεταβολικό έλεγχο

Η LPD αποδεικνύεται ευεργετική για τη διαχείριση της μεταβολικής οξέωσης και άλλων επιπλοκών σε ασθενείς με ΧΝΝ. Καθώς η νεφρική λειτουργία μειώνεται, αυξάνεται η κατακράτηση οξέος λόγω του μεταβολισμού των πρωτεϊνών, ιδίως αυτών που περιέχουν θείο. Η μεταβολική οξέωση έχει σοβαρές συνέπειες, όπως αύξηση του μυϊκού καταβολισμού, εξασθένηση του μεταβολισμού των πρωτεϊνών και επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, με αποτέλεσμα τα ουραιμικά συμπτώματα να εντείνονται. Μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με υψηλότερη πρόσληψη πρωτεΐνης παρουσιάζουν χαμηλότερα επίπεδα διττανθρακικών στον ορό πριν από την αιμοκάθαρση (Goraya & Wesson, 2015; Kalantar – Zadeh, 2016). Η LPD συμβάλλει στη βελτίωση της μεταβολικής οξέωσης, με πολλές μελέτες να υποδεικνύουν ότι η χρήση VLPD, που συμπληρώνονται με κετο – ανάλογα, μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα διττανθρακικών στον ορό, φτάνοντας σε φυσιολογικά επίπεδα (Garneata et al., 2016). Μία μελέτη που εστίασε στη διόρθωση της μεταβολικής οξέωσης με διττανθρακικό νάτριο σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 4 έδειξε βραδύτερη μείωση της νεφρικής λειτουργίας, καθώς και βελτιώσεις στη διατροφική κατάσταση και μεγαλύτερη ανεκτικότητα στη θεραπεία, παρά την αύξηση της πρόσληψης πρωτεΐνης (Gaggl et al., 2014).

Η διαχείριση της υπερφωσφαταιμίας αποτελεί σημαντική πρόκληση στη ΧΝΝ, καθώς η πρωτεΐνη, ειδικά η ζωική, είναι η κύρια πηγή φωσφόρου (St-Jules et al., 2016). Η LPD, με προτίμηση στη φυτική πρωτεΐνη, έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στη μείωση των επιπέδων φωσφόρου στον ορό. Αυτό οδηγεί σε μειωμένα επίπεδα παραθυρεοειδούς ορμόνης (Parathyroid Hormone, PTH) και αυξητικού παράγοντα ινοβλαστών (Fibroblast Growth Factor, FGF), οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για την ασβεστοποίηση των αγγείων και τις καρδιαγγειακές επιπλοκές που σχετίζονται με τη ΧΝΝ (Scialla et al., 2012). Παρά τα οφέλη της, η LPD για τη διαχείριση της υπερφωσφαταιμίας θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή, καθώς μπορεί να υπάρχει κίνδυνος εάν εφαρμόζεται αποκλειστικά για αυτόν τον σκοπό (Jiang et al., 2016).

Η LPD συμβάλλει επίσης στη μείωση της αντίστασης στην ινσουλίνη και του οξειδωτικού στρες, παράγοντες που επιταχύνουν την αθηροσκλήρωση στους ασθενείς με ΧΝΝ (Chauveau & Aparicio, 2011). Όταν η VLPD συμπληρώνεται με κετο – ανάλογα, οι ασθενείς εμφανίζουν καλύτερη ανταπόκριση στην ερυθροποιητίνη, γεγονός που βελτιώνει την αναιμία και μειώνει την ανάγκη για άλλες φαρμακευτικές παρεμβάσεις (Fouque et al., 2016). Αυτά τα μεταβολικά πλεονεκτήματα συμβάλλουν στη βελτίωση των ουραιμικών συμπτωμάτων,

μειώνοντας τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και τη φαρμακευτική επιβάρυνση, γεγονός που ενισχύει την συμμόρφωση των ασθενών με τη θεραπεία (Molnar et al., 2016).

2.3 Συντηρητική αντιμετώπιση με δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη

Η περιορισμένη συσσώρευση πρωτεϊνικών αποβλήτων λόγω της LPD έχει αποδειχθεί ότι ανακουφίζει τις κλινικές εκδηλώσεις της ουραιμίας, ακόμη και σε προχωρημένα στάδια ΧΝΝ, καθυστερώντας σημαντικά την ανάγκη για αιμοκάθαρση (Bellizzi, 2013). Αυτό υποστηρίζει τη δυνατότητα χρησιμοποίησης της LPD ως μέτρο για την καθυστέρηση της έναρξης αιμοκάθαρσης, ιδιαίτερα δεδομένου ότι δεν υπάρχει ένδειξη ότι η πρόωμη έναρξή της προσφέρει όφελος για την επιβίωση (Kalantar – Zadeh et al., 2016). Συνεπώς, συντηρητικές στρατηγικές στη διαχείριση ασθενών με προχωρημένη ΧΝΝ δικαιολογούνται και υποστηρίζονται από την εφαρμογή της LPD.

Σύμφωνα με μία RCT σε ηλικιωμένους ασθενείς με GFR 5–7 ml/min, η χρήση VLPD συμπληρωμένη με κετο – ανάλογα και βιταμίνες καθυστέρησε την ανάγκη για αιμοκάθαρση κατά μέσο όρο 10,7 μήνες, χωρίς αρνητικές συνέπειες για την υγεία των ασθενών. Η οικονομική εκτίμηση αυτής της μελέτης έδειξε όφελος για το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης, το οποίο εκτιμήθηκε στα 21.180€ ανά ασθενή το πρώτο έτος (Scalone et al., 2010). Επιπλέον, άλλες μελέτες έχουν επιβεβαιώσει ότι η καθυστέρηση της αιμοκάθαρσης μέσω της εφαρμογής LPD μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική εξοικονόμηση πόρων, καθώς και στην αποφυγή της ανάγκης για κεντρικό φλεβοκαθετήρα (ΚΦΓ) και της επιτάχυνσης της ωρίμανσης του αρτηριοφλεβικού συριγγίου (Duenhas et al., 2013; Mennini et al., 2014).

Η στρατηγική αυτή προσφέρει επίσης μία νέα διάσταση στη διαχείριση της μετάβασης σε θεραπεία αιμοκάθαρσης. Μία μελέτη έδειξε ότι η εφαρμογή αιμοκάθαρσης μία φορά την εβδομάδα σε συνδυασμό με LPD ήταν ευεργετική, καθώς μειώθηκε η συχνότητα νοσηλειών, η δόση ερυθροποιητίνης, η ανάγκη για συνδυαστικά φωσφόρου και η χρήση σινακαλσέτης, χωρίς σημαντική επίδραση στην επιβίωση των ασθενών, σε σύγκριση με την αιμοκάθαρση τρεις φορές την εβδομάδα (Caria et al., 2014). Η σταδιακή μετάβαση στην αιμοκάθαρση έχει επανεξεταστεί, καθώς οι ταχείες μειώσεις στην υπολειπόμενη νεφρική λειτουργία σχετίζονται με αυξημένη θνησιμότητα. Η εφαρμογή της LPD, σε συνδυασμό με διατροφική καθοδήγηση και περιορισμό φωσφόρου, επιτρέπει μία ομαλότερη μετάβαση σε αιμοκάθαρση, βελτιώνοντας τη συνολική ποιότητα ζωής των ασθενών (Bolasco et al., 2016).

2.4 Αντικρουόμενα δεδομένα και ζήτημα ασφαλείας σχετικά με τη δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη στη ΧΝΝ

Παρά τα πλεονεκτήματα που προσφέρει η LPD, υπάρχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα και ανησυχίες που σχετίζονται με τον κίνδυνο υποσιτισμού. Πολλές μελέτες, συμπεριλαμβανομένης της μελέτης MDRD, έχουν παρουσιάσει αρνητικά αποτελέσματα όσον αφορά την αποτελεσματικότητα της LPD, και δεν έχει επιβεβαιωθεί κάποιο όφελος για ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (Rughooruth et al., 2015). Παρόλα αυτά, σε ασθενείς με ΧΝΝ που δεν αντιμετωπίζουν άλλες σοβαρές καταστάσεις, ο περιορισμός πρωτεΐνης μέσω της LPD έχει δείξει αποδεκτή ασφάλεια, ακόμη και με πολύ χαμηλότερη πρόσληψη πρωτεΐνης (VLPD), χωρίς να εμφανίζεται σημαντικός κίνδυνος υποσιτισμού (Chauveau & Aparicio, 2011). Σε μία RCT διάρκειας 48 μηνών, η εφαρμογή LPD σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3 έως 5 διαπιστώθηκε ότι ήταν ασφαλής, με μόλις 3 από τους συμμετέχοντες να αναπτύσσουν υποσιτισμό. Αυτό υποδηλώνει ότι η παρακολούθηση της διατροφικής κατάστασης είναι πιο κρίσιμη για την αποφυγή υποσιτισμού από την ποσότητα πρωτεΐνης που καταναλώνεται (Bellizzi, 2013). Εντούτοις, καθώς η νεφρική λειτουργία μειώνεται, η πρόσληψη πρωτεϊνών και θερμίδων συνήθως μειώνεται, ενώ η γαστρεντερική απορρόφηση μπορεί να επηρεαστεί, γεγονός που καθιστά τον περιορισμό πρωτεΐνης πιο περίπλοκο σε προχωρημένα στάδια ΧΝΝ (Ebner et al., 2013). Απαιτείται επαρκής πρόσληψη θερμίδων (30–35 kcal/kg·ABW/ημέρα) για την αποφυγή πρωτεϊνικού καταβολισμού και υποσιτισμού σε συνθήκες περιορισμού πρωτεΐνης $\leq 0,6$ g/kg·ABW/ημέρα (Obi et al., 2015).

Στη μελέτη MDRD, η ομάδα που ακολούθησε LPD παρουσίασε αρνητικές αλλαγές στις ανθρωπομετρικές μετρήσεις, όπως μείωση του σωματικού βάρους, της μυϊκής μάζας, του ποσοστού σωματικού λίπους και του πάχους των δερματοπτυχών, γεγονός που ενισχύει την ανησυχία για τον κίνδυνο υποσιτισμού και της σπατάλης πρωτεΐνης – ενέργειας (Protein – Energy Wasting, PEW). Η μακροχρόνια παρακολούθηση αυτής της μελέτης έδειξε αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας στην ομάδα VLPD + συμπλήρωμα αμινοξέων, με σημαντικά χαμηλότερη ενεργειακή πρόσληψη (≈ 22 kcal/kg/ημέρα), γεγονός που ενδέχεται να έχει συμβάλει στην επιδείνωση του κινδύνου υποσιτισμού και PEW (Mitch & Remuzzi, 2016). Ωστόσο, σε μία πιο πρόσφατη μελέτη (παρακολούθηση 18 μηνών) που συνέκρινε την VLPD συμπληρωμένη με κετο – ανάλογα με την LPD, οι συμμετέχοντες και στις δύο ομάδες είχαν μέση ενεργειακή πρόσληψη ≈ 30 kcal/kg·IBW/ημέρα και διατήρησαν καλή διατροφική κατάσταση. Αν και η ομάδα VLPD παρουσίασε χαμηλότερο κίνδυνο εξέλιξης σε ESRD σε σχέση με την ομάδα LPD, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες με μεγαλύτερη διάρκεια

παρακολούθησης για την αξιολόγηση της μακροπρόθεσμης ασφάλειας της VLPD (Garneata et al., 2016).

2.5 Πρόκληση στην τήρηση της δίαιτας χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη

Η τήρηση της LPD αποτελεί βασικό στοιχείο για να επιτευχθούν τα νεφροπροστατευτικά οφέλη της στη διαχείριση της ΧΝΝ. Παρά τα τεκμηριωμένα οφέλη της, η επιτυχής συμμόρφωση με τη δίαιτα είναι συχνά δύσκολα προβλέψιμη και εξαρτάται από ψυχοκοινωνικούς παράγοντες, όπως η γνώση, η στάση και η υποστήριξη των ασθενών (Bellizzi, 2013). Η καλή επικοινωνία μεταξύ ασθενούς και ιατρού, η αυτοπαρακολούθηση της πρόσληψης πρωτεΐνης και η περιοδική ανατροφοδότηση από διαιτολόγους ενισχύουν την τήρηση της δίαιτας μέσω της βελτιωμένης κατανόησης της σημασίας της (Ikizler et al., 2014). Μία απλοποιημένη εκπαίδευση, όπως προγράμματα που περιλαμβάνουν ατομικές συνεδρίες και πρακτική κατάρτιση σχετικά με τους τύπους τροφίμων, έχει δείξει ότι βελτιώνει τη συμμόρφωση, ιδίως σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3. Η γνώση για τις προτιμήσεις των ασθενών σχετικά με τα τρόφιμα και η συνεχής αναζήτηση νέων λύσεων για καλύτερη ανεκτικότητα είναι επίσης σημαντικά στοιχεία για την επιτυχία (Paes – Barreto et al., 2013).

Παρά τη θετική αυτή προσέγγιση, η κακή συμμόρφωση με τον περιορισμό πρωτεΐνης έχει επικριθεί σε ορισμένα κέντρα διαχείρισης ΧΝΝ. Σε μία μετά – ανάλυση 13 RCTs, η μέση πρόσληψη πρωτεΐνης στην ομάδα περιορισμού ήταν υψηλότερη από τις τιμές – στόχους και οριακά κάτω από την συνιστώμενη πρόσληψη πρωτεΐνης στο γενικό πληθυσμό, κάτι που ενδέχεται να σχετίζεται με δυσκολίες στη συμμόρφωση. Ωστόσο, ακόμη και μία μείωση της πρόσληψης πρωτεΐνης (0,1 - 0,2 g/kg/ημέρα) από την έναρξη, μπορεί να έχει σημαντικές ευεργετικές μεταβολικές επιδράσεις και να βελτιώνει τη διατήρηση της νεφρικής υγείας (Piccoli et al., 2016). Η εφαρμογή VLPD μπορεί να προσφέρει καλύτερη νεφρική προστασία και ευεργετικές μεταβολικές επιδράσεις, σε σύγκριση με τη LPD, παρά τις αυξημένες απαιτήσεις για συμμόρφωση και τον υψηλότερο κίνδυνο PEW (DiIorio et al., 2013). Ωστόσο, η ποσότητα πρόσληψης πρωτεϊνών πρέπει να προσαρμόζεται εξατομικευμένα, λαμβάνοντας υπόψη την κατάσταση του ασθενούς και τη φάση της ΧΝΝ, με στόχο τη διατήρηση της πρόσληψης πρωτεΐνης <1,0 g/kg·IBW/ημέρα για πιο πρώιμα στάδια ΧΝΝ και 0,6 έως 0,8 g/kg·IBW/ημέρα για προχωρημένα στάδια (Ko et al., 2017).

Η καλή συμμόρφωση με την LPD ορίζεται όταν η πραγματική πρόσληψη πρωτεΐνης παραμένει εντός $\pm 20\%$ του στόχου σε ποσοστό τουλάχιστον 80% του χρόνου (Kalantar-Zadeh et al., 2016), ενώ η επαρκής ενεργειακή πρόσληψη (30 – 35 kcal/kg·ABW/ημέρα) είναι επίσης σημαντική για την αποφυγή υποσιτισμού και την επιτυχία στη διατήρηση της πρωτεϊνικής πρόσληψης (Khoueiry et al., 2011).

2.6 Διατροφική αξιολόγηση σε δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη

Οι ανάγκες σε πρωτεΐνη και ενέργεια διαφέρουν ανάλογα με τη σοβαρότητα της ΧΝΝ και τις κλινικές συνθήκες του ασθενούς. Επιπλέον, ψυχοκοινωνικές πτυχές, όπως το επίπεδο υποστήριξης, και οι συννοσηρότητες μπορούν να επηρεάσουν την πραγματική διατροφική πρόσληψη. Για την επιτυχή εφαρμογή της LPD, είναι σημαντικό να πραγματοποιούνται τακτικές επισκέψεις παρακολούθησης, συνήθως κάθε 3 με 4 μήνες, ώστε να αξιολογείται η διατροφική πρόσληψη και η διατροφική κατάσταση του ασθενή. Η επαλήθευση της πρόσληψης πρωτεΐνης μπορεί να γίνει με τη χρήση διατροφικών ανακλήσεων, συνεντεύξεων, ερωτηματολογίων συχνότητας τροφής, καθώς και με βιοχημικές μετρήσεις (Kalantar – Zadeh et al., 2011). Ωστόσο σε καταστάσεις υπερκαταβολισμού (υποσιτισμός, φλεγμονώδεις καταστάσεις, μετεγχειρητική περίοδος, εγκαύματα), οι βιοχημικές μετρήσεις μπορεί να υπερεκτιμήσουν την πρόσληψη πρωτεΐνης, καθιστώντας αναγκαία την προσεκτική αξιολόγηση της γενικής κατάστασης του ασθενούς. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η αξιολόγηση πρέπει να περιλαμβάνει φυσικές μετρήσεις (σωματικό βάρος, ανθρωπομετρίες) και βιοχημικές παραμέτρους, όπως η τρανσθυρετίνη, η χοληστερόλη και η ομαλοποιημένη εμφάνιση πρωτεϊνικού αζώτου (Carrero et al., 2014).

Στη μελέτη MDRD, η ομάδα που έλαβε VLPD, σε σύγκριση με την ομάδα που ακολούθησε μία LPD, δεν εμφάνισε σημαντικές διαφορές σε βασικές διατροφικές παραμέτρους, παρά το γεγονός ότι παρουσίασε αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας. Αυτό υπογραμμίζει την ανάγκη για περαιτέρω μελέτες, ώστε να αναπτυχθούν πιο ευαίσθητες μέθοδοι για τον εντοπισμό ανεπαρκούς πρόσληψης πρωτεΐνης και ενέργειας, που θα λαμβάνουν υπόψη τις κλινικές και μεταβολικές καταστάσεις των ασθενών. Η προσεκτική παρακολούθηση της ενεργειακής πρόσληψης (30 – 35 kcal/kg·ABW/ημέρα) και η χρήση εργαλείων, όπως διατροφικές συνεντεύξεις και βιοχημικοί δείκτες, μπορούν να διασφαλίσουν τη συμμόρφωση με τη δίαιτα, μειώνοντας τους κινδύνους υποσιτισμού και επιτυγχάνοντας τα μέγιστα οφέλη από τον περιορισμό της πρωτεΐνης (Ko et al., 2017).

2.7 Συμπλήρωμα απαραίτητων αμινοξέων και κετο – αναλόγων σε δίαιτα πολύ χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη

Η ενσωμάτωση συμπληρωμάτων διατροφής με απαραίτητα αμινοξέα (Essential Amino Acid, EAA) και κετο – ανάλογα έχει προταθεί ως στρατηγική για τη διατήρηση της σωστής διατροφικής κατάστασης και την αποφυγή της PEW, ειδικά σε περιπτώσεις VLPD (Fouque et al., 2016). Αυτά τα συμπληρώματα προσφέρουν αρκετά οφέλη, συμπεριλαμβανομένων (Shah et al., 2015):

1. Διατήρηση της ενεργειακής κατάστασης πρωτεΐνης χωρίς να αυξάνονται τα παραπροϊόντα αζώτου.
2. Μείωση του φορτίου φωσφόρου και οξέος, καθώς τα καθαρισμένα EAA και τα κετο – ανάλογά τους δεν περιέχουν φώσφορο.
3. Ενίσχυση της πρωτεϊνοσύνθεσης και μείωση της αποδόμησης πρωτεϊνών, συμβάλλοντας στη βελτίωση της συνολικής μεταβολικής κατάστασης.

Τα EAA δεν μπορούν να συντεθούν από τον οργανισμό και απαιτούνται από τη διατροφή, ενώ τα κετο – ανάλογα μετατρέπονται σε EAA μέσω τρανσαμίνωσης, αποφεύγοντας την παραγωγή αζώτου. Στις LPD και VLPD, τουλάχιστον το 50% της πρόσληψης πρωτεΐνης πρέπει να προέρχεται από πρωτεΐνες υψηλής βιολογικής αξίας, ώστε να εξασφαλίζεται η πρόσληψη βασικών θρεπτικών συστατικών. Εντούτοις, παρόλο που η προσθήκη κετο – αναλόγων και EAA στη VLPD δεν έδειξε σημαντική επίδραση στην επιβράδυνση της προόδου της XNN στη μελέτη MDRD, άλλες έρευνες και μετά – αναλύσεις έδειξαν θετικά αποτελέσματα (Jiang et al., 2016):

1. Καλύτερος μεταβολικός έλεγχος, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις υπερφωσφαταιμίας και αναιμίας.
2. Περιορισμός της επιδείνωσης της διατροφικής κατάστασης, ειδικά σε ασθενείς με υπερκαταβολικές καταστάσεις.

Οι ανησυχίες σχετικά με την ανεπαρκή πρόσληψη πρωτεΐνης ($<0,6 \text{ g/kg} \cdot \text{ABW/ημέρα}$) περιλαμβάνουν τον κίνδυνο αρνητικού ισοζυγίου αζώτου και την επιβάρυνση της διατροφικής κατάστασης, ιδίως σε περιόδους λοιμώξεων ή άλλων στρεσογόνων παραγόντων. Συνεπώς, η χρήση συμπληρωμάτων σε δίαιτες LPD και VLPD μπορεί να είναι απαραίτητη για τη διατήρηση της μεταβολικής ισορροπίας (Ko et al., 2017).

Ειδικό Μέρος

Η δίαιτα στη ΧΝΝ αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπευτικής προσέγγισης, λειτουργώντας ως το πρώτο βήμα για τη σταθεροποίηση της νόσου ή και τη βελτίωση της γενικότερης υγείας του ασθενούς. Επιπλέον, μπορεί να συμβάλλει στην αποτροπή της προόδου της ΧΝΝ σε πιο προχωρημένα στάδια, που απαιτούν αιμοκάθαρση ή μεταμόσχευση νεφρού. Οι περισσότερες χρόνιες παθήσεις στη σύγχρονη εποχή, συνδέονται στενά με τον δυτικό τρόπο ζωής, ο οποίος χαρακτηρίζεται από καθιστική ζωή και ανθυγιεινές διατροφικές συνήθειες. Η καρδιαγγειακή νόσος, η υπέρταση, η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης είναι ιδιαίτερα διαδεδομένες σε όλα τα στάδια της ΧΝΝ επιβαρύνοντας την πορεία της νόσου. Η ολιστική προσέγγιση της διατροφής, σε συνδυασμό με τακτική σωματική άσκηση και υιοθέτηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής, μπορεί να εξασφαλίσει στους ασθενείς με ΧΝΝ μεγαλύτερο προσδόκιμο ζωής και βελτιωμένη ποιότητα ζωής.

3. Σκοπός

Ο σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η εύρεση ενός ιδανικού διαιτολογίου που να περιλαμβάνει την κατάλληλη πρόσληψη πρωτεϊνών, προσαρμοσμένη στις ανάγκες των ασθενών με ΧΝΝ. Παράλληλα, στόχος είναι να διερευνηθεί ο ρόλος που μπορεί να διαδραματίσει η διατροφή στην πορεία της νόσου, καθώς και στη βελτιστοποίηση της θεραπευτικής προσέγγισης.

4. Μεθοδολογία

Ως μεθοδολογία για την παρούσα εργασία, επιλέχθηκε η μέθοδος της βιβλιογραφικής ανασκόπησης, η οποία περιλαμβάνει τη συστηματική συλλογή, καταγραφή και ανάλυση δημοσιευμένων πηγών που σχετίζονται με τη δίαιτα των ασθενών με ΧΝΝ, με έμφαση στο ρόλο των πρωτεϊνών πριν από την έναρξη της αιμοκάθαρσης. Η βιβλιογραφική ανασκόπηση ορίζεται ως η συστηματική διερεύνηση και ανάλυση επιστημονικών πηγών, όπως άρθρα, βιβλία και αξιόπιστες διαδικτυακές δημοσιεύσεις, με στόχο την εκτενή εξέταση του θέματος. Στόχος της έρευνας ήταν η εμπεριστατωμένη ανάλυση των δεδομένων, ο σχολιασμός των ευρημάτων και η εξαγωγή αξιόπιστων συμπερασμάτων που μπορούν να αξιοποιηθούν στη διατροφική διαχείριση των ασθενών με ΧΝΝ.

Η διαδικασία της ανασκόπησης περιλαμβάνει τα εξής βήματα: (1) αναζήτηση επιστημονικών άρθρων μέσω έγκυρων επιστημονικών βάσεων δεδομένων, με κύρια πλατφόρμα το “PubMed”, (2) καταγραφή των δημοσιεύσεων που βρέθηκαν, σημειώνοντας τις λέξεις – κλειδιά, τις βάσεις δεδομένων και τα κείμενα που προέκυψαν από κάθε πηγή και (3) μελέτη των συγκεντρωμένων κειμένων, αφαίρεση εκείνων που δε σχετίζονταν άμεσα με το θέμα της εργασίας. Πιο συγκεκριμένα χρησιμοποιήθηκαν πηγές με ελεύθερη πρόσβαση και ημερομηνία δημοσίευσης εντός των τελευταίων πέντε ετών. Ως αποδεκτές πηγές επιλέχθηκαν άρθρα από βιβλία και περιοδικά, κλινικές μελέτες και τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές. Αντίθετα, αποκλείστηκαν μετά – αναλύσεις, ανασκοπήσεις και συστηματικές ανασκοπήσεις καθώς και πηγές με ημερομηνία δημοσίευσης παλαιότερη των πέντε ετών.

4.1 Διατύπωση ερευνητικού ερωτήματος

Το ερευνητικό ερώτημα – «Πώς επηρεάζει η κατάλληλη πρωτεϊνική πρόσληψη στη διατροφή των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο την πορεία της νόσου και τη θεραπεία τους, σε σύγκριση με τη συνήθη διατροφή που δεν λαμβάνει υπόψη τη μειωμένη πρωτεϊνική πρόσληψη;» – διαμορφώθηκε βάσει του μοντέλου PICO (Population, Intervention, Comparison, Outcome) ως εξής:

Πίνακας 2: Μοντέλο PICO

Population (Πληθυσμός)	Ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο πριν από την έναρξη της αιμοκάθαρσης
Intervention (Παρέμβαση)	Κατάλληλη διατροφή με ελεγχόμενη και μειωμένη πρόσληψη πρωτεϊνών, προσαρμοσμένη στις ανάγκες του ασθενούς
Comparison (Σύγκριση)	Συνήθης διατροφή που δεν λαμβάνει υπόψη την ανάγκη για μειωμένη πρόσληψη πρωτεϊνών
Outcome (Αποτέλεσμα)	Βελτίωση στην πορεία της νόσου, μείωση της επιβάρυνσης των νεφρών, καθυστέρηση της προόδου της ΧΝΝ, ενίσχυση της αποτελεσματικότητας της θεραπευτικής αγωγής

Η προσέγγιση αυτή επιτρέπει τη συστηματική ανάλυση των δεδομένων, με στόχο την εξαγωγή τεκμηριωμένων συμπερασμάτων για τη σημασία της πρόσληψης πρωτεϊνών στη διατροφή ασθενών με ΧΝΝ.

4.2 Αναζήτηση δεδομένων – Λέξεις – κλειδιά

Η αναζήτηση των σχετικών μελετών πραγματοποιήθηκε στις επιστημονικές βάσεις δεδομένων PubMed (Medline) και GoogleScholar, με τη χρήση συγκεκριμένων λέξεων – κλειδιών και συνδυασμών τους για την επίτευξη στοχευμένων αποτελεσμάτων. Οι λέξεις – κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν περιλάμβαναν: “Chronic Kidney Disease” OR “CKD” AND “Dietary protein” OR “Protein restriction” AND “Pre – dialysis nutrition” OR “Renal diet”, AND “Chronic Kidney Disease progression” OR “Pre – dialysis care” OR “Kidney function and protein intake”. Οι συνδυασμοί αυτών των λέξεων – κλειδιών με τη χρήση λογικών τελεστών (AND, OR) διευκόλυναν την ανεύρεση άρθρων που σχετίζονται με τη διατροφή ασθενών με ΧΝΝ, με έμφαση στη σημασία της πρόσληψης πρωτεϊνών πριν από την έναρξη της αιμοκάθαρσης.

4.3 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού

Για τη συστηματική και στοχευμένη επιλογή των πηγών που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα εργασία, εφαρμόστηκαν τα εξής κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού:

Κριτήρια ένταξης

- Δημοσιευμένες μελέτες σε έγκυρα και έγκριτα επιστημονικά περιοδικά
- Ημερομηνία δημοσίευσης άρθρων μεταγενέστερη του 2019, ώστε να διασφαλιστεί η επικαιρότητα των πληροφοριών
- Γλώσσα γραφής των άρθρων: Αγγλική και Ελληνική
- Μελέτες που εξετάζουν τον ρόλο των πρωτεϊνών στη διατροφή ενήλικων ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση
- Πρωτογενείς μελέτες, όπως προοπτικές, αναδρομικές, τυχαιοποιημένες μελέτες, μελέτες παρατήρησης

Κριτήρια αποκλεισμού

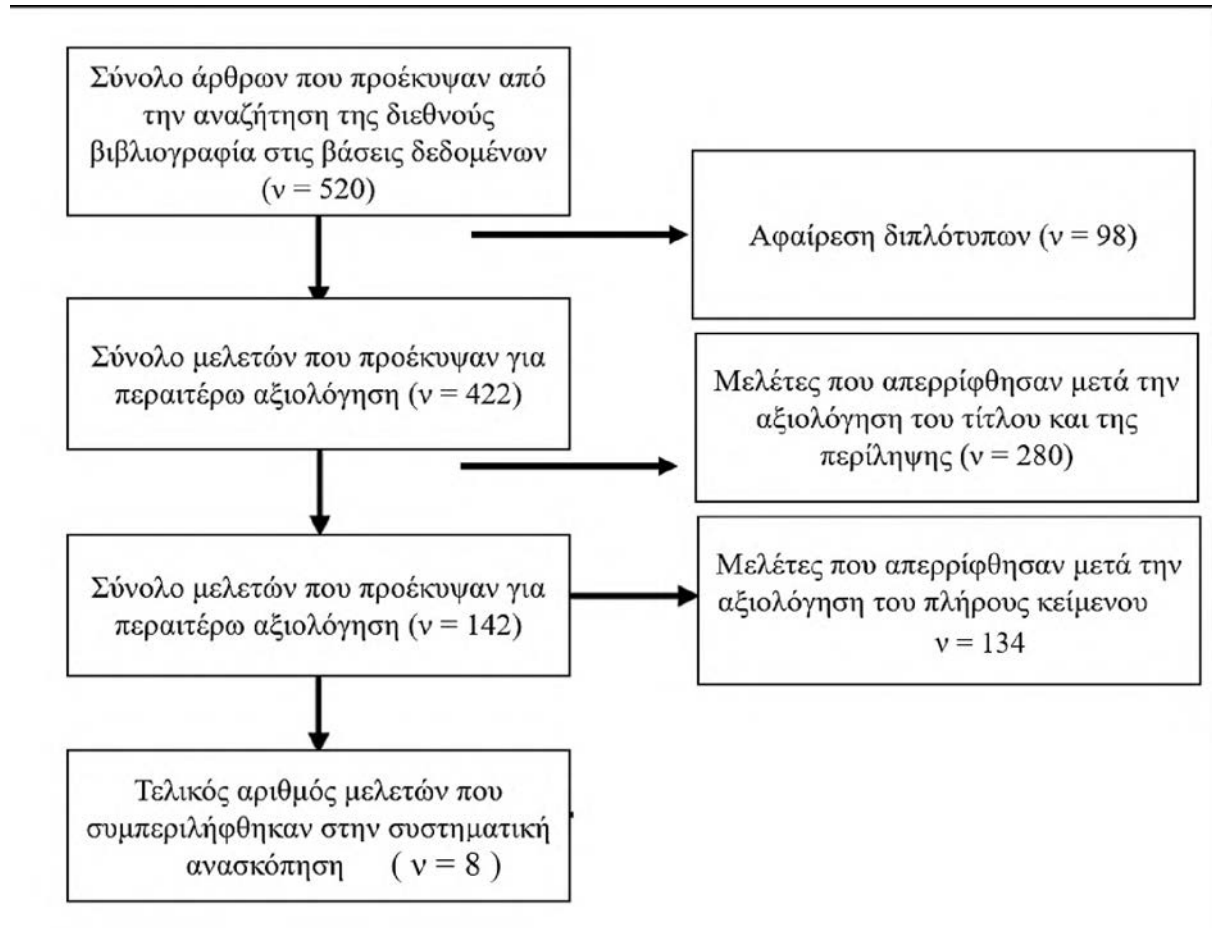
- Μελέτες σε παιδιατρικό πληθυσμό ή σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο που ήδη υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση
- Μελέτες με ανεπαρκή δεδομένα ή με μεθοδολογικές αδυναμίες, που δεν πληρούσαν τα επιστημονικά πρότυπα αξιοπιστίας
- Επιστολές, σχόλια, συστηματικές ανασκοπήσεις και βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις καθώς δεν περιλαμβάνουν πρωτογενή δεδομένα
- Μελέτες που δεν σχετίζονταν με τη διατροφή, και συγκεκριμένα με την πρωτεϊνική πρόσληψη, στη χρόνια νεφρική νόσο

4.4 Διαδικασία αναζήτησης και επιλογής μελετών

Η διαδικασία αναζήτησης και επιλογής των μελετών ακολούθησε μία συστηματική προσέγγιση, προκειμένου να διασφαλιστεί η ποιότητα και η συνάφεια των δεδομένων. Τα βήματα που ακολουθήθηκαν ήταν τα εξής:

1. Αρχική αναζήτηση: χρησιμοποιήθηκε ο συνδυασμός λέξεων – κλειδιών “Chronic Kidney Disease” OR “CKD” AND “Dietary protein” OR “Protein restriction” AND “Pre – dialysis nutrition” OR “Renal Diet”, AND “Chronic Kidney Disease progression” OR “Pre – dialysis care” OR “Kidney function and protein intake”.
 - Από την αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων, εντοπίστηκαν συνολικά 520 μελέτες
2. Αφαίρεση διπλότυπων: χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό Mendeley για την αφαίρεση των διπλότυπων
 - Μελέτες που αφαιρέθηκαν: n = 98 μελέτες
3. Έλεγχος τίτλου και περίληψης: πραγματοποιήθηκε αρχικός έλεγχος του τίτλου και της περίληψης για τον αποκλεισμό μη σχετικών μελετών
 - Μελέτες που αποκλείστηκαν ως μη – σχετικές: n = 280 μελέτες
4. Πλήρης ανάγνωση κειμένου: οι μελέτες που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης διαβάστηκαν πλήρως
 - Μελέτες που αποκλείστηκαν λόγω έλλειψης επαρκών δεδομένων, μη σχετικού πληθυσμού / αποτελεσμάτων ή προβληματικού σχεδιασμού: n = 134 μελέτες
5. Καταγραφή και τεκμηρίωση: η διαδικασία καταγράφηκε σύμφωνα με το διάγραμμα ροής PRISMA (Εικόνα 3)

- Τελικός αριθμός μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην συστηματική ανασκόπηση:
n = 8 μελέτες



Εικόνα 3: Διάγραμμα ροής PRISMA

4.5 Εξαγωγή και ανάλυση δεδομένων

Η καταγραφή και η ανάλυση των δεδομένων που συλλέχθηκαν κατά τη διάρκεια της συστηματικής ανασκόπησης πραγματοποιήθηκε μέσω ενός προσεκτικά σχεδιασμένου και δομημένου πίνακα (Πίνακας 3). Αυτός ο πίνακας περιλαμβάνει τις κύριες πληροφορίες από τις επιλεγμένες μελέτες (συγγραφέας και έτος δημοσίευσης, σκοπός μελέτης, σχεδιασμός μελέτης, δείγμα, παρέμβαση και αποτελέσματα), οι οποίες είναι απαραίτητες για τη συστηματική σύγκριση και αξιολόγηση των αποτελεσμάτων. Αυτός ο πίνακας αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο για την οργάνωση, τη σύγκριση και την παρουσίαση των αποτελεσμάτων της συστηματικής ανασκόπησης, προσφέροντας μία σαφή εικόνα των παραμέτρων που επηρεάζουν την ερμηνεία των δεδομένων και την αξιολόγηση της ποιότητας των μελετών.

Επιπλέον, διευκολύνει την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με τη συνολική αποτελεσματικότητα των διαφόρων παρεμβάσεων και την εφαρμογή τους σε διαφορετικά πληθυσμιακά ή κλινικά πλαίσια.

4.6 Αναμενόμενα αποτελέσματα

Η δίαιτα LPD έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να επιβραδύνει την πρόοδο της χρόνιας νεφρικής δυσλειτουργίας, καθυστερώντας την ανάγκη για αιμοκάθαρση ή μεταμόσχευση νεφρού. Ωστόσο, απαιτείται προσεκτική παρακολούθηση και εξατομίκευση του θεραπευτικού πλάνου για να αποφευχθούν οι κίνδυνοι που σχετίζονται με ανεπαρκή πρόσληψη πρωτεΐνης, καθώς η περιορισμένη κατανάλωση πρωτεΐνης μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τη συνολική υγεία των ασθενών. Παρά τα υποσχόμενα αποτελέσματα της LPD, οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της στην φυσική πορεία της ΧΝΝ παραμένουν ασαφείς, και είναι απαραίτητο να εξετάζεται η εφαρμογή της δίαιτας με βάση τις εξατομικευμένες ανάγκες του κάθε ασθενούς. Η συνεργασία των ασθενών με την ιατρική τους ομάδα είναι κρίσιμη για την ασφαλή εφαρμογή μίας LPD, καθώς το θεραπευτικό πλάνο πρέπει να προσαρμόζεται στις ανάγκες και τις ιδιαιτερότητες του κάθε ατόμου.

Η συστηματική ανασκόπηση στον τομέα αυτό μπορεί να προσφέρει πολύτιμη συμβολή στην κατανόηση της βέλτιστης ποσότητας πρωτεΐνης που θα πρέπει να καταναλώνουν οι ασθενείς με ΧΝΝ, και να ενισχύσει την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας αυτής της δίαιτας στην επιβράδυνση της νόσου. Μέσω της ανάλυσης των δεδομένων από προηγούμενες μελέτες, η ανασκόπηση μπορεί να αναδείξει τη σημασία της εξατομίκευσης της θεραπείας και να προσφέρει αποδείξεις για τον τρόπο με τον οποίο η LPD μπορεί να βελτιώσει τα αποτελέσματα υγείας των ασθενών. Επιπλέον, η συνδυασμένη χρήση της LPD με πρόσθετα συστατικά, όπως κετοξέα, φυτικές πρωτεΐνες, προβιοτικά και βιταμίνες, μπορεί να ενισχύσει τα οφέλη της δίαιτας. Αυτά τα συστατικά συμβάλλουν στη μείωση της απώλειας μυϊκής μάζας, στη βελτίωση της ουραιμίας, στη διατήρηση του γλυκαιμικού ελέγχου και στη μείωση της πρόοδου της χρόνιας νεφρικής νόσου. Η ενσωμάτωσή τους σε ένα ολοκληρωμένο διατροφικό σχέδιο για τους ασθενείς με ΧΝΝ μπορεί να προσφέρει σημαντικά πλεονεκτήματα στην υποστήριξη της νεφρικής λειτουργίας και στην ποιότητα ζωής τους.

5. Αποτελέσματα

Οι οκτώ μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη παρούσα συστηματική ανασκόπηση επικεντρώθηκαν στη χρήση διατροφικών παρεμβάσεων για τη διαχείριση και καθυστέρηση της προόδου της ΧΝΝ. Ο τύπος των μελετών περιλάμβανε αναδρομικές μελέτες, τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές και προοπτικές μελέτες, με αριθμό ασθενών που κυμαίνονταν από 60 (De Mauri et al., 2022) έως 38.005 (Ariyanopparut et al., 2023), και συνολικό αριθμό 54.761 ασθενών. Οι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές ήταν οι πιο συχνές στην ανασκόπηση, όπου οι συμμετέχοντες κατατάχθηκαν σε ομάδες για την σύγκριση διαφορετικών διατροφικών παρεμβάσεων (Bellizzi et al., 2022; De Mauri et al., 2022; Garneata et al., 2019; Sengupta et al., 2022). Παράλληλα, συμπεριλήφθηκαν και αναδρομικές μελέτες, οι οποίες ανέλυσαν δεδομένα από προηγούμενες καταγραφές ασθενών (Ariyanopparut et al., 2023; Chen et al., 2021; Wang et al., 2020), καθώς και μία προοπτική μελέτη (Mihalache et al., 2021), που παρακολούθησε την πρόοδο των ασθενών σε πραγματικό χρόνο και κατέγραψε τις επιπτώσεις των διατροφικών παρεμβάσεων στη ΧΝΝ.

Οι περισσότερες από τις μελέτες επικεντρώθηκαν στη χρήση LPD, με ή χωρίς πρόσθετα συμπληρώματα, όπως κετο – ανάλογα, προβιοτικά ή άλλες διατροφικές ουσίες (Ariyanopparut et al., 2023; Bellizzi et al., 2022; Chen et al., 2021; De Mauri et al., 2022; Garneata et al., 2019; Mihalache et al., 2021; Sengupta et al., 2022; Wang et al., 2020). Επιπλέον, ορισμένες μελέτες εξέτασαν την επίδραση της VLPD (Bellizzi et al., 2022; Garneata et al., 2019). Όσον αφορά το στάδιο της ΧΝΝ, οι περισσότερες μελέτες περιέλαβαν ασθενείς σε προχωρημένο στάδιο ΧΝΝ που δεν είχαν ξεκινήσει αιμοκάθαρση (Ariyanopparut et al., 2023; Bellizzi et al., 2022; Chen et al., 2021; De Mauri et al., 2022; Garneata et al., 2019; Wang et al., 2020), ενώ άλλες μελέτες επικεντρώθηκαν σε ασθενείς με διαβητική νεφρική νόσο (Chen et al., 2021; Mihalache et al., 2021).

Τα αποτελέσματα των μελετών υποδεικνύουν ότι η χρήση LPD σε συνδυασμό με κετο – ανάλογα συμβάλλει σε σημαντική επιβράδυνση της μείωσης της νεφρικής λειτουργίας, μειώνοντας την πρόοδο της ΧΝΝ (Ariyanopparut et al., 2023) και μειώνοντας τον κίνδυνο για αιμοκάθαρση και νεφρική ανεπάρκεια (Ariyanopparut et al., 2023; Chen et al., 2021). Αντίθετα, η σύγκριση μεταξύ διαφορετικών διατροφικών στρατηγικών, όπως η VLPD και η LPD, δεν έδειξε σημαντικές διαφορές στην πρόοδο της ΧΝΝ (Bellizzi et al., 2022). Επιπρόσθετα, η χρήση LPD συνδέθηκε με βελτίωση καρδιαγγειακών και άλλων δεικτών, όπως η μείωση της αρτηριακής πίεσης και της πρωτεϊνουρίας, καθώς και βελτίωση του

δείκτη μάζας σώματος (Mihalache et al., 2021). Η χρήση LPD σε συνδυασμό με προβιοτικά βελτίωσε επίσης τους δείκτες των λιπιδίων, όπως τη χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια (De Mauri et al., 2022). Όσον αφορά τη θνησιμότητα, παρατηρήθηκε μείωση αυτής σε ασθενείς που ακολούθησαν LPD με κετο – ανάλογα (Chen et al., 2021; Wang et al., 2020), ενώ στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη υπήρξε αυξημένος κίνδυνος θνησιμότητας και ανάγκης αιμοκάθαρσης (Wang et al., 2020). Επιπλέον, σημειώθηκε σημαντική μείωση των τοξινών του εντερικού μικροβιώματος και βελτίωση της υγείας των νεφρών σε ασθενείς που ακολούθησαν LPD σε συνδυασμό με προβιοτικά (De Mauri et al., 2022). Οι διατροφικές παρεμβάσεις συνέβαλαν επίσης στη βελτίωση της υγείας των νεφρών σε ασθενείς με διαβητική νεφρική νόσο και άλλες συννοσηρότητες (Mihalache et al., 2021).

Τα βασικά ευρήματα των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση είναι διαθέσιμα στον Πίνακα 3, ο οποίος συνοψίζει τα σημαντικότερα στοιχεία των ερευνών, προσφέροντας μία σαφή εικόνα της επίδρασης των διατροφικών στρατηγικών στη ΧΝΝ.

Πίνακας 3: Βασικά στοιχεία των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση

Συγγραφέας, έτος	Σκοπός	Σχεδιασμός μελέτης	Δείγμα	Παρέμβαση	Αποτελέσματα
Ariyanopparut et al., 2023	Εξέταση μίας LPD σε συνδυασμό με κετο – ανάλογα στη διαχείριση και καθυστέρηση της προόδου της XNN	Αναδρομική μελέτη	38.005 ασθενείς με XNN σταδίου 4 – 5 που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση	LPD σε συνδυασμό με κετο – ανάλογα	Οι ασθενείς που έλαβαν LPD – ΚΑ εμφάνισαν σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο μείωσης της νεφρικής λειτουργίας (HR: 0,13, 95% CI: 0,09 – 0,19, $p < 0,001$) και ανάγκης για αιμοκάθαρση (HR: 0,24: 95% CI: 0,12 – 0,49, $p < 0,001$) σε σύγκριση με την ομάδα LPD. Ο ετήσιος ρυθμός μείωσης του eGFR ήταν σημαντικά χαμηλότερος στην ομάδα LPD – ΚΑs (4,5 [3,4 – 5,5] mL/min/1,73m ²) σε σχέση με την ομάδα LPD (7,7 [6,0 – 9,4] mL/min/1,73m ² , $p = 0,001$). Η δόση των κετο – αναλόγων φάνηκε να παίζει καθοριστικό ρόλο, με τους ασθενείς που λάμβαναν λιγότερα από 5 δισκία ημερησίως να εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο ταχείας προόδου της νόσου, ενώ η λήψη περισσότερων από 6 δισκίων να εξουδετερώνει αυτόν τον κίνδυνο. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην πρωτεϊνουρία, τα επίπεδα φωσφόρου ορού και τη λευκωματίνη ορού μεταξύ των ομάδων
Bellizzi et al., 2022	Σύγκριση της VLPD με την LPD σε ασθενείς που παρακολουθούνται τακτικά στην τριτογενή νεφρολογική φροντίδα	Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή	223 ασθενείς με XNN σταδίου 4 – 5 που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση	VLPD και LPD	Δεν υπάρχει διαφορά μεταξύ των ομάδων VLPD και LPD όσον αφορά τον κίνδυνο νεφρικού θανάτου (HR: 1,17, 95% CI: 0,88 - 1,57, $p = 0,28$), ESRD (HR: 1,12, 95% CI: 0,81 - 1,56, $p = 0,51$), θνησιμότητας (HR: 0,95, 95% CI: 0,62- 1,45, $p = 0,82$) και χρόνου εμφάνισης θανατηφόρων ή μη – θανατηφόρων καρδιαγγειακών συμβαμάτων ($p = 0,2$, δοκιμή log – rank)

Chen et al., 2021	Διερεύνηση της επίδρασης των συμπληρωμάτων ΚΑς στην επιβίωση ασθενών με διαβητική νεφρική νόσο σταδίου 5 που δεν είχαν ξεκινήσει αιμοκάθαρση	Αναδρομική μελέτη	15.782 ασθενείς με DKD – 5 – ND	LPD σε συνδυασμό με κετο – ανάλογα	Οι ασθενείς που λάμβαναν ΚΑς είχαν χαμηλότερη θνησιμότητα (34,7%) σε σύγκριση με εκείνους που δεν ελάμβαναν (42,7%). Ο κίνδυνος θνησιμότητας ήταν σημαντικά μειωμένος στους χρήστες ΚΑς (aHR: 0,73, 95% CI: 0,66 – 0,82). Η συχνότητα εμφάνισης ESRD ήταν ελαφρώς χαμηλότερη (90,9% έναντι 91,2%), ενώ παρατηρήθηκε και μειωμένη συχνότητα εμφάνισης MACEs (aIRR: 0,76, 95% CI: 0,67 – 0,86).
De Mauri et al., 2022	Διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ μίας LPD και μίας νέας σύνθεσης προβιοτικών για τη μείωση των τοξινών που προέρχονται από την ουραιμική μικροχλωρίδα και έχουν προαθηρογόνες ιδιότητες σε 60 ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ	Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή	60 ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση	LPD είτε συμπληρωμένη με προβιοτικά είτε με εικονικό φάρμακο	Μετά από 2 μήνες εφαρμογής LPD παρατηρήθηκε μείωση του αζώτου της ουρίας του αίματος (52 ± 17 έναντι 46 ± 15 mg/dL, $p = 0,003$), της ολικής χοληστερόλης (185 ± 41 έναντι 171 ± 34 mg/dL, $p = 0,001$), και των τριγλυκεριδίων (194 ± 148 έναντι 161 ± 70 mg/dL, $p = 0,03$). Στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (27 ασθενείς) αυξήθηκαν οι τιμές της ολικής χοληστερόλης (169 ± 36 έναντι 185 ± 40 mg/dL, $p = 0,01$), της LDL – χοληστερόλης (169 ± 36 έναντι 185 ± 40 mg/dL, $p = 0,02$), της φωσφολιπάσης A2 σχετιζόμενης με λιποπρωτεΐνες ($155,4 \pm 39,3$ έναντι $167,5 \pm 51,4$ nmol/mL/min, $p = 0,006$), και του θεικού ινδοξύλιου ($30,1 \pm 17,6$ έναντι $34,5 \pm 20,2$ M, $p = 0,026$). Στην ομάδα των προβιοτικών (24 άτομα) παρατηρήθηκε τάση μείωσης των τοξινών της μικροχλωρίδας. Επίσης, στην ομάδα των προβιοτικών, ήταν δυνατή η μείωση της χρήσης αντιυπερτασικών και διουρητικών φαρμάκων.
Garneata et al., 2019	Διερεύνηση της μακροχρόνιας επίδρασης δύο διαφορετικών διατροφικών	Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή	200 ασθενείς με ΧΝΝ που δεν υποβάλλονται	Χορτοφαγική VLPD συμπληρωμένη με κετο –	Η ομάδα VLPD με κετο – ανάλογα παρουσίασε σημαντικά μεγαλύτερη διάρκεια χωρίς RRT (124 – 134 μήνες σε σύγκριση με την ομάδα LPD (110 – 120 μήνες). Η πιθανότητα 5ετους επιβίωσης ήταν

	παρεμβάσεων (χορτοφαγική VLPD συμπληρωμένη με κετο – ανάλογα και συμβατική μεικτή LPD) σε ασθενείς με XNN πριν από την έναρξη RRT		σε αιμοκάθαρση	ανάλογα και συμβατική μεικτή LPD	υψηλότερη στην ομάδα VLPD με κετο – ανάλογα (96% έναντι 82%)
Mihalacheet al., 2021	Διερεύνηση των επιδράσεων μίας δίαιτας χαμηλής περιεκτικότητας σε αλάτι και πρωτεΐνες, εμπλουτισμένης με κετο – ανάλογα στην πρόσληψη αλατιού, την αρτηριακή πίεση και τα καρδιαγγειακά συμβάντα σε ασθενείς με προχωρημένη διαβητική νεφρική νόσο και βαριά πρωτεϊνουρία	Προοπτική μελέτη	92 ασθενείς με προχωρημένη DKD και βαριά πρωτεϊνουρία	Δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε αλάτι και πρωτεΐνες, εμπλουτισμένης με κετο – ανάλογα	Η πρόσληψη αλατιού μειώθηκε με 2,5 g/ημέρα, ενώ το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν το στόχο πρόσληψης αλατιού αυξήθηκε κατά 58%. Η μείωση της πρόσληψης αλατιού συσχετίστηκε με μειωμένη μέση αρτηριακή πίεση, δείκτη μάζας σώματος, πρωτεϊνουρία, κλασματική απέκκριση νατρίου και eGFR. Η μέση αρτηριακή πίεση μειώθηκε κατά 13 mmHg, γεγονός που συσχετίστηκε με μείωση της πρωτεϊνουρίας και χαμηλότερη πρόσληψη αλατιού και πρωτεΐνης. Τα CVEs εμφανίστηκαν στο 20% των ασθενών και συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με χαμηλότερη ηλικία και μέση αρτηριακή πίεση και αυξημένες συννοσηρότητες. Ο eGFR μειώθηκε ελάχιστα και δεν καταγράφηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες
Sengupta et al., 2022	Αξιολόγηση του ρόλου της N – ακετυλοκυστεΐνης σε συνδυασμό με ταυρίνη και πυριδοξαμίνη στην επιβράδυνση της προόδου της μη –	Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή	69 ασθενείς με XNN που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση	LPD συμπληρωμένη με N – ακετυλοκυστεΐνη, ταυρίνη και πυριδοξαμίνη	Η N – ακετυλοκυστεΐνη σε συνδυασμό με την πυριδοξίνη μπορεί να είναι μία χρήσιμη παρέμβαση μαζί με την LPD για την καθυστέρηση της προόδου της XNN σε μη – διαβητικούς ασθενείς με πρώιμου – σταδίου XNN

	διαβητικής νεφρικής νόσου		
Wang et al., 2020	Εξέταση των μακροπρόθεσμων επιδράσεων της χρήσης κετο – αναλόγων σε συνδυασμό με δίαιτα LPD στη θνησιμότητα και τα νεφρικά αποτελέσματα σε ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση	Αναδρομική μελέτη	330 ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση

LPD συμπληρωμένη με κετο - ανάλογα	Δεν εντοπίστηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη θνησιμότητα μεταξύ των δύο ομάδων (HR: 1,41, 95% CI: 0,68 – 2,93, p = 0,355). Στην υποομάδα ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη, η χρήση κετο – αναλόγων συσχετίστηκε με σημαντική αύξηση του κινδύνου μακροχρόνιας αιμοκάθαρσης (aHR: 1,41, 95% CI: 1,04 – 1,90, p = 0,025) και του συνδυασμένου κινδύνου έκβασης (θάνατος ή μακροχρόνια αιμοκάθαρση, aHR: 1,37, 95% CI: 1,02 – 1,83, p = 0,034)

Σύγκριση μεταξύ LPD και VLPD

Η μελέτη του Bellizzi και των συνεργατών του (2022) είχε ως κύριο στόχο την σύγκριση της VLPD με την LPD σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίων 4 και 5, οι οποίοι παρακολουθούνταν τακτικά σε τριτογενή νεφρολογική φροντίδα. Οι συμμετέχοντες κατανεμήθηκαν τυχαία σε δύο ομάδες: την ομάδα που ακολούθησε την VLPD και την ομάδα που ακολούθησε την LPD, με τη δοσολογία πρωτεΐνης να είναι 0,35 g/kg ιδανικού σωματικού βάρους ανά ημέρα για την VLPD και 0,60 g/kg ιδανικού σωματικού βάρους ανά ημέρα για την LPD. Η μελέτη, η οποία είχε διάρκεια τουλάχιστον 6 μηνών, στρωματοποιήθηκε σύμφωνα με το κέντρο και το στάδιο της ΧΝΝ. Το πρωτογενές αποτέλεσμα ήταν ο χρόνος μέχρι την εμφάνιση «νεφρικού θανάτου», που ορίστηκε ως το πρώτο συμβάν μεταξύ της ESRD και της θνησιμότητας από όλες τις αιτίες. Δευτερεύοντα αποτελέσματα περιλάμβαναν τα επιμέρους συστατικά του πρωτογενούς αποτελέσματος, τα καρδιαγγειακά αποτελέσματα και τη διατροφική κατάσταση των ασθενών. Στη μελέτη συμμετείχαν 223 ασθενείς (107 στην ομάδα VLPD και 116 στην ομάδα LPD), με μέση ηλικία 64 ετών, εκ των οποίων το 61% ήταν άνδρες και το 35% είχε σακχαρώδη διαβήτη. Η μέση πρόσληψη πρωτεΐνης στην αρχή ήταν 0,8 g/kg ιδανικού σωματικού βάρους ανά ημέρα για αμφότερες τις ομάδες. Κατά τη διάρκεια της δοκιμής, η ομάδα LPD παρουσίασε μέση πρόσληψη 0,83 g/kg ιδανικού σωματικού βάρους ανά ημέρα, ενώ η ομάδα VLPD είχε μέση πρόσληψη 0,60 g/kg ιδανικού σωματικού βάρους ανά ημέρα. Η μείωση της πρόσληψης πρωτεΐνης ήταν σημαντική μόνο στην ομάδα VLPD ($p = 0,011$), υποδεικνύοντας ότι η VLPD είχε σημαντική επίδραση στη μείωση της κατανάλωσης πρωτεΐνης, σε σχέση με την LPD (Bellizzi et al., 2022).

Κατά τη διάρκεια μιας διάμεσης περιόδου παρακολούθησης 74,2 μηνών, καταγράφηκαν συνολικά 180 περιπτώσεις νεφρικού θανάτου, εκ των οποίων οι 141 προήλθαν από αιμοκάθαρση και οι 39 από θάνατο πριν από την αιμοκάθαρση. Ο κίνδυνος νεφρικού θανάτου δεν παρουσίασε σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων (αναλογία κινδύνου [Hazard Ratio, HR]: 1,17, 95% διάστημα εμπιστοσύνης [Confidence Interval, CI]: 0,88 - 1,57, $p = 0,28$). Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην εξέλιξη της ESRD (HR: 1,12, 95% CI: 0,81 - 1,56, $p = 0,51$), τη θνησιμότητα (HR: 0,95, 95% CI: 0,62 - 1,45, $p = 0,82$), ή στον χρόνο εμφάνισης θανατηφόρων ή μη θανατηφόρων καρδιαγγειακών συμβάντων ($p = 0,2$, δοκιμή log – rank). Μετά από 36 μήνες, οι ενεργοί ασθενείς στην ομάδα VLPD ήταν 45 και στην ομάδα LPD ήταν 56. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκε καμία αλλαγή στη διατροφική κατάσταση των ασθενών κατά τη διάρκεια της μελέτης σε καμία από τις δύο ομάδες. Συμπερασματικά, η μακροχρόνια αυτή δοκιμή έδειξε ότι, σε ασθενείς με ΧΝΝ υπό σταθερή

νεφρολογική φροντίδα, η τήρηση μίας δίαιτας περιορισμένης σε πρωτεΐνη είναι ασφαλής, αλλά δεν προσφέρει επιπλέον οφέλη όσον αφορά τη νεφρική λειτουργία ή την επιβίωση των ασθενών. Η συνταγογράφηση της VLPD, σε σύγκριση με την παραδοσιακή LPD, δεν προσφέρει επιπλέον πλεονεκτήματα (Bellizzi et al., 2022).

Εμπλουτισμένες LPDs/VLPDs

Προβιοτικά

Η μελέτη «Δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη, συμπληρωμένη με προβιοτικά, για τη χρόνια νεφρική νόσο» (Probiotics – Supplemented Low – Protein Diet in Chronic Kidney Disease, Pro Low CKD) ήταν μια μονοκεντρική, διπλή – τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (placebo), τυχαιοποιημένη δοκιμή. Σκοπός της μελέτης ήταν να εξετάσει τη συσχέτιση μεταξύ της εφαρμογής μίας LPD και μίας νέας σύνθεσης προβιοτικών (*Bifidobacterium longum* και *Lactobacillus reuteri*) για τη μείωση των τοξινών που προέρχονται από την ουραιμική μικροχλωρίδα και έχουν προαθηρογόνες ιδιότητες σε ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ. Αρχικά, οι συμμετέχοντες (60 ασθενείς με ΧΝΝ) υποβλήθηκαν σε δίαιτα με LPD για 2 μήνες, με αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση του αζώτου της ουρίας του αίματος (52 ± 17 έναντι 46 ± 15 mg/dL, $p = 0,003$), της ολικής χοληστερόλης (185 ± 41 έναντι 171 ± 34 mg/dL, $p = 0,001$), και των τριγλυκεριδίων (194 ± 148 έναντι 161 ± 70 mg/dL, $p = 0,03$). Στη συνέχεια, 57 άτομα τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες για να λάβουν είτε προβιοτικά (24 άτομα) είτε εικονικό φάρμακο (27 άτομα) για 3 μήνες. Στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, παρατηρήθηκαν αυξήσεις στις τιμές της ολικής χοληστερόλης (169 ± 36 έναντι 185 ± 40 mg/dL, $p = 0,01$), της LDL – χοληστερόλης (169 ± 36 έναντι 185 ± 40 mg/dL, $p = 0,02$), της φωσφολιπάσης A2 που σχετίζεται με λιποπρωτεΐνες ($155,4 \pm 39,3$ έναντι $167,5 \pm 51,4$ nmol/mL/min, $p = 0,006$), και του θεικού ινδοξύλιου ($30,1 \pm 17,6$ έναντι $34,5 \pm 20,2$ M, $p = 0,026$). Αντιθέτως, στην ομάδα των προβιοτικών παρατηρήθηκε τάση για μείωση των τοξινών της μικροχλωρίδας και βελτίωση της διατροφικής κατάστασης, με επιπλέον μείωση της χρήσης αντιυπερτασικών και διουρητικών φαρμάκων. Τα ευρήματα της μελέτης υποδεικνύουν ότι η συνδυασμένη χρήση προβιοτικών και LPD μπορεί να προσφέρει επιπλέον ευεργετικά αποτελέσματα στον έλεγχο των τοξινών μικροβιακής προέλευσης και των προαθηρογόνων τοξινών, βελτιώνοντας τη ρύθμιση των καρδιομεταβολικών δεικτών σε ασθενείς με ΧΝΝ (De Mauri et al., 2022).

N – ακετυλοκυστεΐνη

Η τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη του Sengupta και των συνεργατών του (2022) αξιολόγησε την επίδραση της N – ακετυλοκυστεΐνης (NAC), η οποία είναι ένας ισχυρός καθαριστής ελεύθερων ριζών, σε συνδυασμό με ταυρίνη και πυριδοξαμίνη, στην επιβράδυνση της προόδου της μη – διαβητικής χρόνιας νεφρικής νόσου. Η έρευνα επικεντρώθηκε σε 69 μη – διαβητικούς ασθενείς με πρώιμα στάδια ΧΝΝ (GFR μεταξύ 15 – 60 ml/min/1,73m²) που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Οι συμμετέχοντες καταταχίστηκαν τυχαία σε τρεις ομάδες: 22 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo) (ομάδα – ελέγχου), 23 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία NT με 500mg ταυρίνη + 150mg NAC (ομάδα NT) και 24 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία NP με 300mg NAC + 50mg διυδροχλωρικής πυριδοξαμίνης (ομάδα NP). Όλοι οι ασθενείς ακολούθησαν ισοθερμιδική δίαιτα LPD (0,6 g πρωτεΐνης ανά κιλό σωματικού βάρους) και πρόσληψη 25 – 30 kcal/kg/ημέρα. Οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν για 6 μήνες με μηνιαίες αξιολογήσεις του eGFR (Sengupta et al., 2022).

Η μέση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν 57 ± 13 έτη, με μία ελαφριά πλειονότητα των ανδρών (56,25%) σε σχέση με τις γυναίκες (43,75%). Όλοι οι ασθενείς ολοκλήρωσαν τη μελέτη, και οι αλλαγές στον eGFR καταγράφηκαν με προσοχή. Η Εμπειρική Συνάρτηση Κατανομής (Empirical Distribution Function, EDF) για την ομάδα NP ήταν σημαντικά καλύτερη από εκείνη της ομάδας ελέγχου και της ομάδας NT, με στατιστικά σημαντική διαφορά σε επίπεδο $p < 0,05$, υποδεικνύοντας τη θετική επίδραση της θεραπείας NT στην πρόοδο της ΧΝΝ. Η ανάλυση των υποομάδων αποκάλυψε ότι η επίδραση ήταν πιο έντονη σε ασθενείς με αρχική τιμή eGFR άνω των 45 ml/min. Στην ομάδα NP, η μέση αύξηση του eGFR σε 6 μήνες ήταν 8,15 μονάδες μεγαλύτερη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, ενώ η διαφορά αυτή ήταν στατιστικά σημαντική ($p = 0,0496$ από το τεστ t, $p = 0,0316$ από το τεστ Wilcoxon και $p = 0,0354$ από το τεστ Kolmogorov – Smirnov). Επιπλέον, για τους ασθενείς με διττανθρακικά άνω των 22 mg/dl, η θεραπεία NP είχε ακόμα πιο εντυπωσιακά αποτελέσματα, με τη μέση αύξηση του eGFR να είναι 10,86 μονάδες υψηλότερη, σε σύγκριση με την ομάδα – ελέγχου (τιμές p από τα τεστ t, Wilcoxon και Kolmogorov – Smirnov ήταν 0,0325, 0,0205 και 0,1495, αντίστοιχα). Οι δύο από τις τρεις στατιστικές αναλύσεις απορρίπτουν την υπόθεση των πανομοιότυπων αλλαγών στο eGFR στο επίπεδο του 5%, ενισχύοντας την ένδειξη ότι η NP ήταν πιο αποτελεσματική από τις άλλες ομάδες. Τα ευρήματα αυτά καταδεικνύουν ότι η LPD σε συνδυασμό με NAC και πυριδοξίνη μπορεί

να αποτελέσει μία πολλά υποσχόμενη στρατηγική για την επιβράδυνση της προόδου της XNN σε μη διαβητικούς ασθενείς με πρόωμη XNN (Sengupta et al., 2022).

Κετο – ανάλογα

Η μελέτη του Garneata και των συνεργατών του (2019) ανέλυσε τις μακροχρόνιες επιδράσεις δύο διατροφικών παρεμβάσεων σε ασθενείς με XNN πριν από την έναρξη αιμοκάθαρσης. Η σύγκριση έγινε μεταξύ μίας χορτοφαγικής VLPD, η οποία εμπλουτίστηκε με κετο – ανάλογα, και μίας συμβατικής μεικτής LPD. Οι συμμετέχοντες ήταν ασθενείς σε σταθερό στάδιο XNN (Στάδιο 4+), χωρίς σακχαρώδη διαβήτη, σε καλή διατροφική κατάσταση και χωρίς ανάγκη για αιμοκάθαρση κατά την έναρξη της μελέτης. Η μελέτη περιλάμβανε 200 ασθενείς, εκ των οποίων 101 ανήκαν στην ομάδα της χορτοφαγικής VLPD εμπλουτισμένης με κετο – ανάλογα και 99 στην ομάδα της συμβατικής μεικτής LPD. Η μέση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν 55 έτη και το 61% από αυτούς ήταν άνδρες. Όλοι οι συμμετέχοντες ακολούθησαν το διατροφικό πρόγραμμα και υποβλήθηκαν σε τακτική παρακολούθηση για να εκτιμηθούν οι επιδράσεις των δύο διαφορετικών διαιτητικών προσεγγίσεων στη μακροχρόνια πρόοδο της XNN (Garneata et al., 2019).

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ομάδα που ακολούθησε χορτοφαγική VLPD εμπλουτισμένη με κετο – ανάλογα παρουσίασε σημαντικά μεγαλύτερη διάρκεια χωρίς την ανάγκη για αιμοκάθαρση, με τη διάρκεια να κυμαίνεται από 124 έως 134 μήνες, σε σύγκριση με την ομάδα της συμβατικής μεικτής LPD (110 – 120 μήνες). Επιπλέον, η πιθανότητα 5ετους επιβίωσης ήταν υψηλότερη στην ομάδα της χορτοφαγικής VLPD εμπλουτισμένη με κετο – ανάλογα (96% έναντι 82%), υπογραμμίζοντας τη θετική επίδραση αυτής της διατροφικής προσέγγισης στην επιβίωση των ασθενών με XNN. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι χορτοφαγικές VLPD, όταν εμπλουτίζονται με κετο – ανάλογα, αποδείχθηκαν ασφαλείς, εφικτές και αποτελεσματικές για τη μακροχρόνια διαχείριση της XNN. Οι ασθενείς που ακολούθησαν αυτή τη διατροφή παρουσίασαν βελτιωμένη επιβίωση και καθυστέρησαν την ανάγκη για αιμοκάθαρση. Η υιοθέτηση αυτών των διατροφικών παρεμβάσεων μπορεί να προσφέρει σημαντικά οφέλη στη διαχείριση της XNN, παρέχοντας μία αξιολογημένη στρατηγική για την καθυστέρηση της ανάγκης για εντατική θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης (Garneata et al., 2019).

Μία πιο πρόσφατη μελέτη του Ariyanopparut και των συνεργατών του (2023) εξέτασε την επίδραση μίας LPD (0,6 – 0,8 g/kg/ημέρα) εμπλουτισμένη με κετο – ανάλογα στην

καθυστέρηση της προόδου της ΧΝΝ και τη διαχείριση της νεφρικής λειτουργίας. Συγκεκριμένα, αναλύθηκαν δεδομένα από μία αναδρομική κοόρτη 38.005 ασθενών, εκ των οποίων οι 543 ακολούθησαν την παρέμβαση LPD – KAs για περισσότερο από 6 μήνες, ενώ ως ομάδα ελέγχου επιλέχθηκαν ασθενείς που ακολούθησαν μόνο την LPD. Η κύρια έκβαση της μελέτης ήταν η μείωση του $eGFR > 5 \text{ mL/min/1,73m}^2/\text{έτος}$ ή η ανάγκη για αιμοκάθαρση, ενώ εξετάστηκαν και δευτερεύοντα αποτελέσματα, όπως οι αλλαγές στην πρωτεϊνουρία, τη λευκωματίνη ορού και άλλες μεταβολικές παραμέτρους. Κατά τη διάμεση παρακολούθηση 32,9 μηνών, οι ασθενείς που έλαβαν την παρέμβαση LPD – KAs παρουσίασαν σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο μείωσης της νεφρικής λειτουργίας (HR: 0,13, 95% CI: 0,09 – 0,19, $p < 0,001$) και ανάγκης για αιμοκάθαρση (HR: 0,24, 95% CI: 0,12 – 0,49, $p < 0,001$) σε σύγκριση με την ομάδα που ακολούθησε μόνο LPD. Ο ετήσιος ρυθμός μείωσης του $eGFR$ ήταν επίσης σημαντικά χαμηλότερος στην ομάδα LPD – KAs ($4,5 [3,4-5,5] \text{ mL/min/1,73m}^2$) σε σχέση με την ομάδα LPD ($7,7 [6,0 - 9,4] \text{ mL/min/1,73m}^2$, $p = 0,001$). Η δόση των κετο – αναλόγων είχε καθοριστική σημασία, με τους ασθενείς που λάμβαναν λιγότερα από πέντε δισκία ημερησίως να εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο ταχείας προόδου της νόσου, ενώ η λήψη περισσότερων από έξι δισκίων εξουδετέρωσε αυτόν τον κίνδυνο. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην πρωτεϊνουρία, τα επίπεδα φωσφόρου ορού και τη λευκωματίνη ορού μεταξύ των ομάδων. Συμπερασματικά, η προσθήκη κετο – αναλόγων σε μία LPD προσφέρει σημαντικά οφέλη στη διαχείριση της ΧΝΝ, καθυστερώντας την πρόοδο της νόσου και μειώνοντας τον κίνδυνο για αιμοκάθαρση. Η δόση κετο – αναλόγων άνω των έξι δισκίων ημερησίως φαίνεται να είναι κρίσιμη για τη μεγιστοποίηση των οφελών (Ariyanopparut et al., 2023).

Στον αντίποδα, η μελέτη του Wang και των συνεργατών του (2020), η οποία διερεύνησε τις μακροπρόθεσμες επιδράσεις της χρήσης κετο – αναλόγων σε συνδυασμό με δίαιτα LPD στη θνησιμότητα και τα νεφρικά αποτελέσματα σε ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ που δεν υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση, έδειξε αντικρουόμενα αποτελέσματα. Πιο συγκεκριμένα, η εν λόγω αναδρομική μελέτη χρησιμοποίησε δεδομένα από την Εθνική Ερευνητική Βάση Δεδομένων Ασφάλισης Υγείας της Ταϊβάν και περιλάμβανε 330 ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ προ της αιμοκάθαρσης. Από αυτούς, οι 165 ασθενείς έλαβαν LPD ($0,6 \text{ g/kg/ημέρα}$) σε συνδυασμό με κετο – ανάλογα, ενώ οι υπόλοιποι 165 ακολουθούσαν μόνο LPD. Κατά την περίοδο της μελέτης, 34 ασθενείς (20,6%) απεβίωσαν, ενώ 124 (75,2%) προόδευαν σε μακροχρόνια αιμοκάθαρση. Παρά τις προσδοκίες, δεν εντοπίστηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη θνησιμότητα μεταξύ των δύο ομάδων (HR: 1,41, 95% CI: 0,68 – 2,93, $p =$

0,355). Αντιθέτως, η χρήση κετο – αναλόγων συσχετίστηκε με σημαντική αύξηση του κινδύνου μακροχρόνιας αιμοκάθαρσης (aHR: 1,41, 95% CI: 1,04 – 1,90, $p = 0,025$) και του συνδυασμένου κινδύνου έκβασης (θάνατος ή μακροχρόνια αιμοκάθαρση, aHR: 1,37, 95% CI: 1,02 – 1,83, $p = 0,034$) (Wang et al., 2020).

Η υποανάλυση της μελέτης του Wang και των συνεργατών του (2020) για την υποομάδα ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη ανέδειξε επιπλέον ενδιαφέροντα ευρήματα. Συγκεκριμένα, η χρήση κετο – αναλόγων συνδέθηκε με αυξημένο κίνδυνο για μακροχρόνια αιμοκάθαρση (aHR: 1,49, 95% CI: 1,00 – 2,20, $p = 0,048$) σε αυτή την ομάδα, ενώ στους ασθενείς χωρίς σακχαρώδη διαβήτη δεν παρατηρήθηκε παρόμοια αύξηση του κινδύνου. Παρά την αύξηση του κινδύνου για αιμοκάθαρση, δεν εντοπίστηκε καμία σημαντική επίδραση στη θνησιμότητα. Αυτά τα ευρήματα υπογραμμίζουν τη σημασία της εξατομικευμένης προσέγγισης στη χρήση κετο – αναλόγων για τη διαχείριση της ΧΝΝ, ειδικά σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη που αποτελούν ομάδα υψηλού κινδύνου. Η μελέτη προτείνει ότι η προσθήκη κετο – αναλόγων σε LPD για την καθυστέρηση της προόδου της ΧΝΝ θα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά, με ιδιαίτερη προσοχή στις ιδιαιτερότητες του κάθε ασθενούς, καθώς μπορεί να υπάρξουν διαφοροποιήσεις στην αποτελεσματικότητα και στην επίδραση των θεραπευτικών παρεμβάσεων ανάλογα με το υποκείμενο νόσημα και άλλους παράγοντες κινδύνου (Wang et al., 2020).

LPD εμπλουτισμένη με κετο – ανάλογα και διαβητική νεφρική νόσος

Όσον αφορά ασθενείς με διαβητική νεφρική νόσο και άλλα συναφή προβλήματα υγείας, η μελέτη του Chen και των συνεργατών του (2021) επικεντρώθηκε στην επίδραση των συμπληρωμάτων κετο – αναλόγων σε ασθενείς με διαβητική νεφρική νόσο (Diabetic Kidney Disease, DKD) σταδίου 5 που δεν είχαν ξεκινήσει αιμοκάθαρση. Η ανάλυση βασίστηκε σε δεδομένα από την Εθνική Βάση Δεδομένων Ερευνών Ασφάλισης Υγείας της Ταϊβάν, και συμμετείχαν 15.782 ασθενείς, εκ των οποίων το 6,3% έλαβε συμπληρώματα κετο – αναλόγων. Η μελέτη παρακολούθησε τους ασθενείς για πέντε χρόνια ή μέχρι το θάνατό τους. Τα κύρια σημεία της μελέτης περιλάμβαναν τη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες, την έναρξη μόνιμης αιμοκάθαρσης (ESRD) και τις μείζονες ανεπιθύμητες καρδιαγγειακές εκδηλώσεις (Major Adverse Cardiovascular Events, MACEs) (Chen et al., 2021).

Τα αποτελέσματα της μελέτης υποδεικνύουν ότι η χρήση συμπληρωμάτων κετο – αναλόγων έχει θετική επίδραση στην επιβίωση και την καθυστέρηση της προόδου της νεφρικής νόσου

σε ασθενείς με DKD σταδίου 5 που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς που έλαβαν κετο – ανάλογα παρουσίασαν σημαντικά χαμηλότερη θνησιμότητα (34,7%), σε σύγκριση με αυτούς που δεν έλαβαν (42,7%), ενώ η προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου (adjusted Hazard Ratio, aHR) για θνησιμότητα ήταν 0,73 (95% CI: 0,66–0,82), υποδεικνύοντας σημαντική μείωση του κινδύνου θνησιμότητας στους χρήστες κετο – αναλόγων. Επιπλέον, η συχνότητα εμφάνισης ESRD ήταν ελαφρώς χαμηλότερη στους χρήστες κετο – αναλόγων (90,9% έναντι 91,2%), ενώ παρατηρήθηκε και μείωση της συχνότητας εμφάνισης MACEs, με προσαρμοσμένη αναλογία ποσοστού επίπτωσης (adjusted Incidence Rate Ratio, aIRR) 0,76 (95% CI: 0,67 – 0,86). Ενδιαφέρον παρουσιάζει το εύρημα ότι η μείωση του κινδύνου ήταν πιο εμφανής στους ηλικιωμένους ασθενείς (άνω των 70 ετών), όπου η aHR ήταν 0,82 (95% CI: 0,71 – 0,96), σε σχέση με τους νεότερους ασθενείς (κάτω των 70 ετών), όπου η aHR ήταν 0,65 (95% CI: 0,56 – 0,76). Συμπερασματικά, η χρήση κετο – αναλόγων σε ασθενείς με DKD σταδίου 5 που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση συνδέεται με ευεργετικά αποτελέσματα στην επιβίωση και στην καθυστέρηση της προόδου της νεφρικής νόσου, προσφέροντας σημαντικά οφέλη σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών (Chen et al., 2021).

Επιπλέον, η μελέτη του Mihalache και των συνεργατών του (2021) προσέφερε σημαντικά ευρήματα σχετικά με την επίδραση της διατροφικής παρέμβασης σε ασθενείς με προχωρημένη DKD και βαριά πρωτεϊνουρία. Η παρέμβαση περιλάμβανε μία δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε αλάτι και πρωτεΐνες, εμπλουτισμένη με κετο – ανάλογα (sLPD), και είχε ως στόχο τη βελτίωση της αρτηριακής πίεσης, τη μείωση της πρόσληψης αλατιού και την πρόληψη καρδιαγγειακών επεισοδίων (Cardiovascular Events, CVEs). Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική μείωση της πρόσληψης αλατιού κατά 2,5 g/ημέρα, με την πλειονότητα των ασθενών να επιτυγχάνουν το στόχο πρόσληψης αλατιού (≤ 5 g/ημέρα). Αυτή η μείωση συσχετίστηκε με μία επίσης σημαντική μείωση της μέσης αρτηριακής πίεσης κατά 13 mmHg, καθώς και με τη μείωση της πρωτεϊνουρίας και τη βελτίωση άλλων μεταβολικών παραμέτρων, όπως ο δείκτης μάζας σώματος (Body Mass Index, BMI), η κλασματική απέκκριση νατρίου και ο eGFR. Αναφορικά με τα CVEs, αυτά εμφανίστηκαν στο 20% των ασθενών και συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με χαμηλότερη ηλικία, υψηλότερη μέση αρτηριακή πίεση και αυξημένες συννοσηρότητες. Παρόλα αυτά, δεν καταγράφηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από τη νεφρική λειτουργία, υποδεικνύοντας ότι η δίαιτα ήταν διατροφικά ασφαλής. Συμπερασματικά, η μελέτη αυτή δείχνει ότι η εξατομικευμένη διατροφική παρέμβαση με δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε αλάτι και πρωτεΐνες

συμβάλλει στη βελτίωση της αρτηριακής πίεσης και τη μείωση των καρδιαγγειακών κινδύνων χωρίς αρνητική επίδραση στη νεφρική λειτουργία. Ωστόσο, η υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης, κάτω από τα 130/80 mmHg ενδέχεται να σχετίζεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο.

6. Συζήτηση

Η χρήση διαιτών περιορισμένης πρωτεΐνης (LPD και VLPD) για την επιβράδυνση της προόδου της ΧΝΝ είναι ένα πολύπλοκο θέμα. Οι δύο τύποι αυτών των διαιτών· η δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη (LPD) με 0,60 g έως 0,80 g πρωτεΐνης ανά κιλό σωματικού βάρους ημερησίως, και η δίαιτα πολύ χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη (VLPD) με 0,30 g πρωτεΐνης ανά κιλό σωματικού βάρους ημερησίως, έχουν δείξει υποσχόμενα αποτελέσματα σε μελέτες, ωστόσο η αποτελεσματικότητά τους για την καθυστέρηση της προόδου της ΧΝΝ παραμένει αμφισβητούμενη, κυρίως λόγω των διαφορών στις μελέτες και των ειδικών συνθηκών κάθε ασθενούς. Η πρόιμη έναρξη αιμοκάθαρσης, όπως έχει αναδειχθεί σε μελέτες δεν αποδεικνύεται πάντοτε επωφελής (Fouque et al., 2016), ενώ η πιο σταδιακή προσέγγιση με συνδυασμό δίαιτας χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη και κετοξέα φαίνεται να προσφέρει καλύτερα αποτελέσματα, ειδικά σε ασθενείς που βρίσκονται σε πρώιμο στάδιο της ΧΝΝ και πριν από την ανάγκη αιμοκάθαρσης. Η LPD μπορεί να προσφέρει σημαντικά οφέλη όταν συνδυάζεται με άλλες θρεπτικές ή φαρμακευτικές παρεμβάσεις, όπως κετοξέα, κετο – ανάλογα, προβιοτικά, ακετυλοκυστεΐνη και πυριδοξίνη. Ωστόσο, στους ηλικιωμένους και τους ασθενείς με συννοσηρότητες, απαιτείται εξατομικευμένη προσέγγιση, καθώς ο περιορισμός της πρωτεΐνης μπορεί να έχει διαφορετική επίδραση ανάλογα με την κατάσταση και τις ανάγκες του κάθε ασθενούς.

Συνολικά, τα ευρήματα της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης έδειξαν ότι η χρήση LPD σε συνδυασμό με κετο – ανάλογα συμβάλλει σε σημαντική επιβράδυνση της μείωσης της νεφρικής λειτουργίας, μειώνοντας την πρόοδο της ΧΝΝ (Ariyanopparut et al., 2023) και μειώνοντας τον κίνδυνο για αιμοκάθαρση και νεφρική ανεπάρκεια (Ariyanopparut et al., 2023; Chen et al., 2021). Αντίθετα, η σύγκριση μεταξύ διαφορετικών διατροφικών στρατηγικών, όπως η VLPD και η LPD, δεν έδειξε σημαντικές διαφορές στην πρόοδο της ΧΝΝ (Bellizzi et al., 2022). Επιπρόσθετα, η χρήση LPD συνδέθηκε με βελτίωση καρδιαγγειακών και άλλων δεικτών, όπως η μείωση της αρτηριακής πίεσης και της πρωτεϊνουρίας, καθώς και βελτίωση του δείκτη μάζας σώματος (Mihalache et al., 2021). Η χρήση LPD σε συνδυασμό με προβιοτικά βελτίωσε επίσης τους δείκτες των λιπιδίων, όπως τη χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια (De Mauri et al., 2022). Όσον αφορά τη θνησιμότητα, παρατηρήθηκε μειωμένη θνησιμότητα σε ασθενείς που ακολούθησαν LPD με κετο – ανάλογα (Chen et al., 2021; Wang et al., 2020), ενώ στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη υπήρξε αυξημένος κίνδυνος θνησιμότητας και ανάγκης αιμοκάθαρσης (Wang et al., 2020).

Επιπλέον, σημειώθηκε σημαντική μείωση των τοξινών του εντερικού μικροβιώματος και βελτίωση της υγείας των νεφρών σε ασθενείς που ακολούθησαν LPD σε συνδυασμό με προβιοτικά (De Mauri et al., 2022). Οι διατροφικές παρεμβάσεις συνέβαλαν επίσης στη βελτίωση της υγείας των νεφρών σε ασθενείς με διαβητική νεφρική νόσο και άλλες συννοσηρότητες (Mihalache et al., 2021).

LPD ως «μονοθεραπεία»

Η χρήση LPD ως στρατηγική για τη διαχείριση της ΧΝΝ είναι υποστηριγμένη από διάφορες μελέτες, οι οποίες δείχνουν ότι η μέτρια μείωση της πρόσληψης πρωτεΐνης (0,6 – 0,8 g/kg/ημέρα) μπορεί να έχει ευεργετικά αποτελέσματα στην επιβράδυνση της προόδου της νεφρικής βλάβης. Οι πιθανές προστατευτικές επιδράσεις της LPD στην αιμοδυναμική του νεφρού περιλαμβάνουν τη μείωση των ουραιμικών τοξινών, τη διόρθωση της μεταβολικής οξέωσης και τη βελτίωση του ελέγχου των μεταβολικών διαταραχών. Η στροφή από ζωικές προς φυτικές πηγές πρωτεΐνης φαίνεται επίσης να έχει ευνοϊκή επίδραση στη νεφρική λειτουργία, καθώς οι φυτικές πρωτεΐνες είναι λιγότερο επιβλαβείς για τα νεφρά και μειώνουν τη συσσώρευση τοξινών. Ωστόσο, οι δίαιτες περιορισμένης πρωτεΐνης πρέπει να εισάγονται σταδιακά, με προσεκτική διατροφική παρακολούθηση και εξασφάλιση επαρκούς συμμόρφωσης από τους ασθενείς, προκειμένου να αποφευχθούν πιθανές επιπτώσεις, όπως η απώλεια σωματικού βάρους και η κακή θρέψη. Παρά τη γενική παραδοχή της LPD ως στρατηγική, τα αποτελέσματα των μελετών είναι ανάμεικτα, με πολλές μελέτες να υποστηρίζουν τα οφέλη της μέτριας μείωσης της πρωτεΐνης για την επιβράδυνση της ΧΝΝ. Η εξατομικευμένη προσέγγιση, που λαμβάνει υπόψη τη γενική κατάσταση υγείας του ασθενούς, είναι σημαντική για την επιτυχή εφαρμογή αυτών των διαιτητικών στρατηγικών (Apetrii et al., 2021).

Η μελέτη «Τροποποίηση της Διατροφής στη Νεφρική Νόσο» (Modification of Diet in Renal Disease, MDRD) είναι από τις μεγαλύτερες και πιο αντιπροσωπευτικές μελέτες για τη διατροφή και τη ΧΝΝ. Σε αυτή τη μελέτη, οι μη διαβητικοί ασθενείς με GFR μεταξύ 25 και 55 mL/min/1,73m² τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες: μία που ακολούθησε τη συνήθη δίαιτα με υψηλότερη πρόσληψη πρωτεΐνης και μία που ακολούθησε τη δίαιτα LPD. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η ομάδα LPD παρουσίασε ένα μικρό απόλυτο όφελος, με μία ελαφρά μείωση του GFR κατά 1,1 mL/min/έτος, που υποδεικνύει έναν αργό ρυθμό επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας (Klahr et al., 1994). Η 12ετής παρακολούθηση των

ασθενών στην MDRD ανέδειξε σημαντικά οφέλη από τον περιορισμό της πρωτεΐνης κατά τα πρώτα έξι χρόνια, με σημαντική μείωση της νεφρικής ανεπάρκειας (HR: 0,68, 95% CI: 0,51 – 0,93) και της συνολικής θνησιμότητας από κάθε αιτία (HR: 0,66, 95% CI: 0,50 – 0,87). Ωστόσο, τα οφέλη αυτά δεν παρατηρήθηκαν στα επόμενα έξι χρόνια, καθώς η παρέμβαση για περιορισμό πρωτεΐνης σταμάτησε και δεν υπήρξε ενεργή παρέμβαση για να διατηρηθούν τα οφέλη σε βάθος χρόνου (Levey et al., 2006). Τα αποτελέσματα της MDRD υπογραμμίζουν τη σημασία της πρώιμης εφαρμογής μίας δίαιτας περιορισμένης σε πρωτεΐνη για την επιβράδυνση της προόδου της ΧΝΝ, αλλά και τον περιορισμένο αντίκτυπο της παρεμβολής όταν αυτή δεν διατηρείται με την πάροδο του χρόνου.

Στην παρούσα ανασκόπηση, η ανασκόπηση των μελετών που εξέτασαν τη χρήση LPD (<0,8 g/kg/ημέρα) για την επιβράδυνση της προόδου της ΧΝΝ υποδεικνύει ότι η κατανάλωση LPD μπορεί να μειώσει την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και να καθυστερήσει την ανάγκη για αιμοκάθαρση (De Mauri et al., 2022). Η πρόοδος της ΧΝΝ σε αυτές τις μελέτες αξιολογήθηκε με τη βοήθεια διαφόρων παραμέτρων, όπως τα επίπεδα κρεατινίνης και ουρίας στον ορό, οι ηλεκτρολύτες, ο GFR και η παραγωγή ούρων. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών συμφωνούν με προηγούμενες μελέτες, οι οποίες διαπίστωσαν ότι ο περιορισμός της πρωτεΐνης έχει θετική επίδραση στην πρόληψη ή επιβράδυνση της ΧΝΝ. Αυτή η προσέγγιση δείχνει να συμβάλλει στην καλύτερη ρύθμιση των νεφρικών παραμέτρων και ενδεχομένως στην καθυστέρηση της ανάγκης για πιο επεμβατικές θεραπείες, όπως η αιμοκάθαρση (Black et al., 2018; DiIorio et al., 2018; Fois et al., 2018; Nakao et al., 2018; Yen et al., 2018).

Αντίθετα μία μελέτη που συνέκρινε την VLPD με την LPD σε ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ δεν ανέδειξε σημαντικές διαφορές στον κίνδυνο νεφρικού θανάτου, στη θνησιμότητα και στον χρόνο εμφάνισης θανατηφόρων καρδιαγγειακών συμβάντων μεταξύ των δύο ομάδων. Αυτό υποδηλώνει ότι, σε ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ που λαμβάνουν τακτική νεφρολογική φροντίδα, η VLPD δεν προσφέρει επιπλέον οφέλη, σε σύγκριση με την LPD, όσον αφορά τη νεφρική λειτουργία και την επιβίωση, και δεν σχετίζεται με επιδείνωση της διατροφικής κατάστασης. Αυτά τα αποτελέσματα προσφέρουν νέες πληροφορίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα της περιορισμένης πρωτεΐνης στη διαχείριση της ΧΝΝ και ενισχύουν τη σημασία της εξατομικευμένης προσέγγισης για την αποφυγή υπερβολικών περιορισμών, χωρίς ουσιαστικά οφέλη (Bellizzi et al., 2022). Ομοίως, προηγούμενες μελέτες δεν κατέδειξαν σημαντική βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας μέσω της κατανάλωσης LPD, ενισχύοντας την ανάγκη για περαιτέρω μελέτες και εξέταση των μακροπρόθεσμων επιδράσεων αυτών των διατροφικών στρατηγικών στη ΧΝΝ (Black et al., 2018). Αυτά τα

ευρήματα προτείνουν ότι ο περιορισμός της πρωτεΐνης, αν και έχει ωφέλιμες επιδράσεις σε ορισμένα πλαίσια, ενδέχεται να μην είναι το μόνο κρίσιμο στοιχείο στη διαχείριση της ΧΝΝ, και η στρατηγική πρέπει να περιλαμβάνει άλλες διατροφικές και κλινικές προσεγγίσεις.

Περιορισμός πρωτεΐνης σε συνδυασμό με άλλες ενώσεις

Πολλές μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση έδειξαν ότι η συνδυασμένη χρήση της LPD με άλλες διατροφικές και θεραπευτικές παρεμβάσεις φαίνεται να προσφέρει επιπλέον οφέλη στη διαχείριση της ΧΝΝ και στην επιβράδυνση της ανάγκης για αιμοκάθαρση. Η μελέτη του De Mauri και των συνεργατών του (2022) καταδεικνύει ότι η πρόοδος της ΧΝΝ μειώθηκε σημαντικά όταν η LPD συνδυάστηκε με προβιοτικά, κυρίως λόγω της μείωσης της παραγωγής ουραιμικών τοξινών και της βελτίωσης των επιπέδων αζώτου ουρίας αίματος, χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων. Αυτά τα αποτελέσματα ενισχύουν την ιδέα ότι η ενσωμάτωση πρόσθετων συστατικών, όπως τα προβιοτικά, μπορεί να ενισχύσει τα ευεργετικά αποτελέσματα της LPD στην καρδιονεφρική υγεία (De Mauri et al., 2022). Ομοίως, η έρευνα του Sengupta και των συνεργατών του (2022) δείχνει ότι η N – ακετυλοκυστεΐνη (NAC) σε συνδυασμό με πυριδοξίνη μπορεί να έχει ευεργετική δράση στην επιβράδυνση της προόδου της ΧΝΝ, ειδικά σε μη – διαβητικούς ασθενείς με πρώιμη ΧΝΝ. Ο συνδυασμός αυτών των συμπληρωμάτων με την LPD προσφέρει μία πολυδιάστατη προσέγγιση που δεν περιορίζεται μόνο στην πρόσληψη πρωτεΐνης, αλλά περιλαμβάνει και άλλους παράγοντες που ενδέχεται να ενισχύσουν τη νεφρική και καρδιαγγειακή λειτουργία, καθυστερώντας έτσι την ανάγκη για αιμοκάθαρση και βελτιώνοντας τη συνολική υγεία των ασθενών με ΧΝΝ (Sengupta et al., 2022).

Η συνδυασμένη χρήση της LPD (0,6 – 0,8 g/kg/ημέρα) ή VLPD (0,3 – 0,4 g/kg/ημέρα) με κετο – ανάλογα αμινοξέων αποτελεί μία πολλά υποσχόμενη στρατηγική στη διαχείριση της ΧΝΝ. Αυτή η προσέγγιση έχει την ικανότητα να μειώνει την πρόσληψη αζώτου, χωρίς να επηρεάζει αρνητικά τη θρεπτική κατάσταση των ασθενών, ενώ αποφεύγονται οι αρνητικές συνέπειες της υποθρεψίας. Τα κετο – ανάλογα είναι προϊόντα που παρέχουν τα απαραίτητα αμινοξέα χωρίς το άζωτο, το οποίο μπορεί να επιβαρύνει τη νεφρική λειτουργία (Li et al., 2019). Η μελέτη του Ariyanopparut και των συνεργατών του (2023) παρέχει ισχυρά δεδομένα υποστηρίζοντας την αποτελεσματικότητα αυτής της στρατηγικής. Στη μελέτη τους, οι ασθενείς που ακολούθησαν δίαιτα LPD σε συνδυασμό με κετο – ανάλογα παρουσίασαν σημαντικά λιγότερη μείωση της νεφρικής λειτουργίας και χαμηλότερο κίνδυνο για έναρξη

αιμοκάθαρσης, σε σύγκριση με εκείνους που ακολούθησαν μόνο LPD. Η αυξημένη δόση κετο – αναλόγων (πάνω από έξι δισκία την ημέρα) φάνηκε να έχει επιπλέον ευεργετικά αποτελέσματα, καθυστερώντας την πρόοδο της XNN και μειώνοντας την ανάγκη για αιμοκάθαρση. Αυτά τα αποτελέσματα ενισχύουν την ιδέα ότι ο συνδυασμός της περιορισμένης πρόσληψης πρωτεΐνης με τη χρήση κετο – αναλόγων μπορεί να είναι πιο αποτελεσματικός από τη χρήση LPD μόνη της, προσφέροντας μία πιο ολοκληρωμένη προσέγγιση για την επιβράδυνση της εξέλιξης της XNN και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών (Ariyanopparut et al., 2023).

Αυτά τα ευρήματα ενισχύουν την υπάρχουσα βιβλιογραφία σχετικά με τα οφέλη του περιορισμού της πρωτεΐνης, και ειδικότερα του συνδυασμού LPD με κετο – ανάλογα, για τη διαχείριση και καθυστέρηση της προόδου της XNN. Ο συνδυασμός αυτός φαίνεται να παρέχει πλεονεκτήματα όχι μόνο στην επιβράδυνση της μείωσης της νεφρικής λειτουργίας αλλά και στην αποτροπή ανεπιθύμητων παρενεργειών που συνδέονται με τη μειωμένη πρόσληψη πρωτεΐνης, όπως ο υποσιτισμός ή η απώλεια μυϊκής μάζας (Black et al., 2018; Foix et al., 2018; Milovanova et al., 2018). Η μελέτη του Garneata και των συνεργατών του (2016) είναι χαρακτηριστική, καθώς αναδεικνύει την αποτελεσματικότητα της VLPD φυτικής προέλευσης σε συνδυασμό με κετο – ανάλογα, η οποία προσέφερε καλύτερα αποτελέσματα από ότι η LPD μόνη της, ιδιαίτερα όσον αφορά την πρόληψη της επιδείνωσης του eGFR και την ανάγκη για έναρξη της αιμοκάθαρσης. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών υπογραμμίζουν τη σημασία του σχεδιασμού της διατροφής, ενσωματώνοντας τη στρατηγική των κετο – αναλόγων για την αποφυγή των δυσμενών επιπτώσεων του περιορισμού της πρωτεΐνης και την επίτευξη καλύτερων κλινικών αποτελεσμάτων (Garneata et al., 2016). Επίσης, ο Piccoli και οι συνεργάτες του (2013), καθώς και ο Chang και οι συνεργάτες του (2009) ανέφεραν ότι η χρήση LPD – KAs συμβάλλει σε καθυστερημένη μείωση της νεφρικής λειτουργίας (Chang et al., 2009; Piccoli et al., 2013).

Επιπλέον, οι πιο πρόσφατες μετά – αναλύσεις παρέχουν ακόμα περισσότερες αποδείξεις για τα οφέλη αυτών των στρατηγικών. Η μετά – ανάλυση 17 RCTs του Chewcharat και των συνεργατών του (2020) υποδεικνύει ότι τα κετο – ανάλογα βελτιώνουν διάφορους δείκτες υγείας, όπως την αρτηριακή πίεση και την πρωτεϊνουρία, χωρίς να επιδεινώνεται η διατροφική κατάσταση ή η αναιμία (Chewcharat et al., 2020). Επίσης η μετά – ανάλυση του Li και των συνεργατών του (2020) ενισχύει την έννοια ότι η συνδυασμένη προσέγγιση LPD και κετο – αναλόγων καθυστερεί την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας (Li et al., 2020). Αυτές οι μελέτες και οι μετά – αναλύσεις καταδεικνύουν τη σημαντικότητα της

εξατομικευμένης διατροφικής προσέγγισης, όπου ο συνδυασμός της περιορισμένης πρόσληψης πρωτεΐνης με κετο – ανάλογα μπορεί να προσφέρει τη βέλτιστη στρατηγική για την καθυστέρηση της ΧΝΝ και την ενίσχυση της ποιότητας ζωής των ασθενών.

Στον αντίποδα, η μελέτη του Wang και των συνεργατών του (2020) αναδεικνύει σημαντικές προκλήσεις και ασάφειες σχετικά με τη χρήση LPD σε συνδυασμό με κετο – ανάλογα σε συγκεκριμένους πληθυσμούς ασθενών με ΧΝΝ. Ειδικότερα, ενώ δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη συνολική θνησιμότητα μεταξύ των δύο ομάδων, η ανάλυση της υποομάδας ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη έδειξε ότι ο συνδυασμός LPD – KAs συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο έναρξης μακροχρόνιας αιμοκάθαρσης και συνολικής έκβασης (θάνατος ή αιμοκάθαρση). Τα αποτελέσματα αυτά υποδηλώνουν ότι η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των κετο – αναλόγων μπορεί να επηρεάζονται από τη συνοδό παθολογία, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης. Παράλληλα, η συγκεκριμένη μελέτη καταδεικνύει την ανάγκη για προσεκτική αξιολόγηση της χρήσης κετο – αναλόγων σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, καθώς η ενδεχόμενη επιδείνωση της νεφρικής έκβασης μπορεί να οφείλεται σε διαφορετικούς μηχανισμούς παθογένειας. Επιπλέον, τα ευρήματα του Wang και των συνεργατών του επισημαίνουν την πολυπλοκότητα της διαχείρισης της ΧΝΝ σε ασθενείς με συννοσηρότητες, τονίζοντας τη σημασία της εξατομικευμένης θεραπευτικής προσέγγισης. Ενώ η LPD σε συνδυασμό με κετο – ανάλογα προσφέρουν σημαντικά οφέλη σε πολλούς ασθενείς με ΧΝΝ, τα αποτελέσματά τους φαίνεται να ποικίλλουν ανάλογα με το προφίλ των ασθενών, γεγονός που υπογραμμίζει την ανάγκη για περαιτέρω έρευνα σχετικά με την εφαρμογή της σε διαφορετικούς πληθυσμούς. Τέλος, η αντίφαση μεταξύ των ευρημάτων αυτής της μελέτης και εκείνων που υποστηρίζουν τη θετική επίδραση της χρήσης LPD – KAs αναδεικνύει την ανάγκη για μεγάλης κλίμακας, πολυκεντρικές τυχαιοποιημένες μελέτες, ώστε να αποσαφηνιστούν πλήρως οι ακριβείς μηχανισμοί δράσης και οι καταλληλότερες ενδείξεις για τη χρήση αυτών των στρατηγικών.

Περιορισμός πρωτεΐνης και διαβητική νεφρική νόσος

Οι μελέτες που εξετάστηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση υπογραμμίζουν επίσης την σημασία διαφορετικών διαιτητικών παρεμβάσεων σε ασθενείς με DKD. Ειδικότερα, η μελέτη του Chen και των συνεργατών του (2021) ανέδειξε τα οφέλη από τη χρήση LPD εμπλουτισμένης με κετο – ανάλογα στην επιβίωση και στην καθυστέρηση της

προόδου της νεφρικής νόσου σε ασθενείς με DKD σταδίου 5 που δεν υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση (Chen et al., 2021). Αντίστοιχα, η μελέτη του Mihalache και των συνεργατών του (2021) υποστήριξε ότι μία δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε αλάτι και πρωτεΐνες, εμπλουτισμένη με κετο – ανάλογα (sLPD), βελτίωσε την αρτηριακή πίεση, την πρωτεϊνουρία, την κλασματική απέκκριση νατρίου και τον eGFR, ενώ είχε ευεργετικές επιδράσεις στον δείκτη μάζας σώματος και στη νεφρική λειτουργία (Mihalache et al., 2021).

Συνολικά, η ανασκόπηση επιβεβαιώνει τη σημασία της εξατομίκευσης των διατροφικών παρεμβάσεων ανάλογα με το στάδιο της ΧΝΝ και τη γενική κατάσταση του ασθενούς. Οι προτεινόμενες ποσότητες πρωτεϊνών κυμαίνονται ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου, από 0,8 g/kg/ημέρα στα πρώιμα στάδια της ΧΝΝ έως 0,3 – 0,4 g/kg/ημέρα για VLPD στα προχωρημένα στάδια, με συμπλήρωση απαραίτητων αμινοξέων και κετο – αναλόγων για να διατηρηθεί η ισορροπία του αζώτου και να αποτραπεί ο υποσιτισμός. Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση βασίστηκε κυρίως σε πρόσφατες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές και αναδρομικές μελέτες, γεγονός που αυξάνει την αξιοπιστία της. Ωστόσο, περιορισμοί όπως ο μικρός αριθμός διαθέσιμων μελετών και η εστίαση αποκλειστικά σε άρθρα στα αγγλικά θα πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Συνολικά, τα ευρήματα ενισχύουν την ιδέα ότι οι στρατηγικές διατροφικού περιορισμού πρωτεΐνης, ιδίως όταν συνδυάζονται με κετο – ανάλογα, αποτελούν μία αποτελεσματική προσέγγιση για τη διαχείριση της ΧΝΝ, βελτιώνοντας τα νεφρικά και μεταβολικά αποτελέσματα, ενώ προσαρμόζονται στις ανάγκες κάθε ασθενούς.

7. Συμπεράσματα

Με βάση τα ευρήματα της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης, μπορεί να συναχθεί το συμπέρασμα ότι οι δίαιτες χαμηλής (LPD) ή πολύ χαμηλής (VLPD) περιεκτικότητας σε πρωτεΐνης, όταν συνδυάζονται με κετο – ανάλογα ή προβιοτικά, αποτελούν αποτελεσματικές παρεμβάσεις για τη διαχείριση ασθενών με ΧΝΝ που βρίσκονται σε συντηρητική φάση διαχείρισης και δεν έχουν ακόμη υποβληθεί σε αιμοκάθαρση. Συγκεκριμένα, η LPD αναδεικνύεται ως βιώσιμη και ασφαλής επιλογή, που μπορεί να καθυστερήσει ή ακόμα και να αποτρέψει την ανάγκη αιμοκάθαρσης, περιορίζοντας παράλληλα τον κίνδυνο εμφάνισης σαρκοπενίας. Ωστόσο, η εφαρμογή τέτοιων διατροφικών στρατηγικών απαιτεί προσοχή, ιδιαίτερα σε ασθενείς με συννοσηρότητες, όπως η διαβητική νεφρική νόσος, καθώς ενδέχεται να έχουν εξειδικευμένες διατροφικές και θεραπευτικές ανάγκες. Οι διαφοροποιήσεις στις ανάγκες αυτών των ασθενών υποδεικνύουν την ανάγκη για εξατομικευμένη προσέγγιση, η οποία θα λαμβάνει υπόψη τις ιδιαιτερότητες της υγείας τους και θα εξασφαλίζει τη διατροφική επάρκεια.

Επιπλέον, αν και τα υπάρχοντα στοιχεία υποστηρίζουν τα οφέλη των LPD ή VLPD στη διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας και τη μείωση του κινδύνου αιμοκάθαρσης, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες μεγάλης κλίμακας για να αξιολογηθούν οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις αυτών των διαιτών, ειδικότερα σε σχέση με την απώλεια μυϊκής μάζας, την ανάπτυξη σαρκοπενίας και την ποιότητα ζωής των ασθενών. Επιπρόσθετα, ένα σημαντικό πεδίο έρευνας είναι η αποδοχή των ασθενών και η συμμόρφωσή τους σε αυτά τα διατροφικά πρωτόκολλα. Παράγοντες όπως η γεύση, η προσβασιμότητα, το κόστος και οι προσωπικές προτιμήσεις μπορεί να επηρεάσουν τη μακροπρόθεσμη τήρηση αυτών των διαιτών. Η διερεύνηση αυτών των παραμέτρων είναι απαραίτητη για την κατανόηση των προκλήσεων που σχετίζονται με την εφαρμογή των LPD ή VLPD και τη διαμόρφωση κατάλληλων στρατηγικών υποστήριξης των ασθενών. Συνολικά, η κατανόηση των μακροπρόθεσμων αποτελεσμάτων και η βελτίωση της συμμόρφωσης των ασθενών μπορεί να ενισχύσει τις υφιστάμενες αποδείξεις, καθιερώνοντας τις LPD και VLPD ως αξιόπιστες και ευεργετικές θεραπευτικές επιλογές για τη διαχείριση της ΧΝΝ. Επιπλέον, τα ευρήματα αυτά μπορούν να επηρεάσουν τη διατροφική πολιτική και την ανάπτυξη πρωτοκόλλων που προάγουν την εξατομικευμένη φροντίδα για ασθενείς με ΧΝΝ, ενισχύοντας τη βιωσιμότητα και την αποτελεσματικότητα των παρεμβάσεων αυτών.

Βιβλιογραφία

- Agondi RF, Gallani MC, Rodrigues RC, Cornélio ME. Relationship between beliefs regarding a low salt diet in chronic renal failure patients on dialysis. *J Ren Nutr*. 2011;21(2):160-168.
- Apetrii M, Timofte D, Voroneanu L, Covic A. Nutrition in Chronic Kidney Disease - The Role of Proteins and Specific Diets. *Nutrients*. 2021 Mar 16;13(3):956.
- Ariyanopparut S, Metta K, Avihingsanon Y, et al. The role of a low protein diet supplemented with ketoanalogues on kidney progression in pre-dialysis chronic kidney disease patients. *Sci Rep*. 2023 Sep 19;13(1):15459.
- Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, et al. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2008 Jan 31; Suppl 1:S61-78.
- Bellizzi V, Signoriello S, Minutolo R, et al. No additional benefit of prescribing a very low-protein diet in patients with advanced chronic kidney disease under regular nephrology care: a pragmatic, randomized, controlled trial. *TAJFCN*. 2022;115(5):1404-1417.
- Bellizzi V. Low-protein diet or nutritional therapy in chronic kidney disease? *Blood Purif*. 2013;36:41–46.
- Benini O, D'Alessandro C, Gianfaldoni D, Cupisti A. Extra-phosphate load from food additives in commonly eaten foods: a real and insidious danger for renal patients. *J Ren Nutr*. 2011;21(4):303-308.
- Bertram JF, Douglas-Denton RN, Diouf B, et al. Human nephron number: implications for health and disease. *Pediatr Nephrol* 2011;26(9):1529–1533.
- Beto JA, Ramirez WE, Bansal VK. Medical nutrition therapy in adults with chronic kidney disease: integrating evidence and consensus into practice for the generalist registered dietitian nutritionist. *J Acad Nutr Diet*. 2014;114(7):1077-1087.
- Beto JA, Schury KA, Bansal VK. Strategies to promote adherence to nutritional advice in patients with chronic kidney disease: a narrative review and commentary. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2016;9:21-33.

- Black AP, Anjos JS, Cardozo L, et al. Does low-protein diet influence the uremic toxin serum levels from the gut microbiota in nondialysis chronic kidney disease patients? *Journal of Renal Nutrition*. 2018;28(3):208-214.
- Bolasco P, Cupisti A, Locatelli F, et al. Dietary Management of Incremental Transition to Dialysis Therapy: Once - Weekly Hemodialysis Combined With Low-Protein Diet. *J Ren Nutr*. 2016.
- Caria S, Cupisti A, Sau G, et al. The incremental treatment of ESRD: a low-protein diet combined with weekly hemodialysis may be beneficial for selected patients. *BMC Nephrol*. 2014;15:172.
- Carrero JJ, Chen J, Kovesdy CP, et al. Critical appraisal of biomarkers of dietary intake and nutritional status in patients undergoing dialysis. *Semin Dial*. 2014;27:586–589.
- Carvalho AB, Cuppari L. Controle da hiperfosfatemia na DRC. *J Bras Nefrol*. 2011;33 (Suppl 1):S1-6.
- Centers for Disease Control and Prevention. National Chronic Kidney Disease Fact Sheet, 2017 [Internet]. Atlanta (GA): US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2017. Available from: https://www.cdc.gov/kidneydisease/pdf/kidney_factsheet.pdf.
- Chang JH, Kim DK, Park JT, et al. Influence of ketoanalog supplementation on the progression in chronic kidney disease patients who had training on low-protein diet. *Nephrology (Carlton)*. 2009 Dec;14(8):750-757.
- Chang JH, Ro H, Kim S, et al. Study on the relationship between serum 25-hydroxyvitamin D levels and vascular calcification in hemodialysis patients with consideration of seasonal variation in vitamin D levels. *Atherosclerosis* 2012;220:563-568.
- Chauveau P, Aparicio M. Benefits in nutritional interventions in patients with CKD stage 3–4. *J Ren Nutr*. 2011;21:20–22.
- Chen HY, Sun CY, Lee CC, et al. Ketoanalogue supplements reduce mortality in patients with pre-dialysis advanced diabetic kidney disease: A nationwide population-based study. *Clin Nutr*. 2021 Jun;40(6):4149-4160.
- Chewcharat A, Takkavatakarn K, Wongrattanagorn S, et al. The Effects of Restricted Protein Diet Supplemented With Ketoanalogue on Renal Function, Blood Pressure,

- Nutritional Status, and Chronic Kidney Disease - Mineral and Bone Disorder in Chronic Kidney Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Ren Nutr*. 2020 May;30(3):189-199.
- Cirillo M, Lombardi C, Chiricone D, et al. Protein intake and kidney function in the middle-age population: contrast between cross-sectional and longitudinal data. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29:1733–1740.
- Cupisti A, Licitra R, Chisari C, et al. Skeletal muscle and nutritional assessment in chronic renal failure patients on a protein-restricted diet. *J Intern Med*. 2004;255(1):115-124.
- De Mauri A, Carrera D, Bagnati M, et al. Probiotics-Supplemented Low-Protein Diet for Microbiota Modulation in Patients with Advanced Chronic Kidney Disease (ProLowCKD): Results from a Placebo-Controlled Randomized Trial. *Nutrients*. 2022 Apr 14;14(8):1637.
- Di Iorio BR, Molony D, Bell C, et al. Sevelamer versus calcium carbonate in incident hemodialysis patients: results of an open-label 24-month randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis* 2013;62:771-778.
- Di Iorio BR, Bellizzi V, Bellasi A, et al. Phosphate attenuates the anti-proteinuric effect of very low-protein diet in CKD patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:632–640.
- Di Iorio BR, Marzocco S, Bellasi A, et al. Nutritional therapy reduces protein carbamylation through urea lowering in chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2018;33(5):804-813.
- Dickson LE, Wagner MC, Sandoval RM, et al. The proximal tubule and albuminuria: really! *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:443–453.
- Duenhas M, Goncalves E, Dias M, et al. Reduction of morbidity related to emergency access to dialysis with very low protein diet supplemented with ketoacids (VLPD+KA). *Clin Nephrol*. 2013;79:387–393.
- Dunkler D, Dehghan M, Teo KK, et al. Diet and kidney disease in high-risk individuals with type 2 diabetes mellitus. *JAMA Intern Med*. 2013;173:1682–1692.
- Ebner N, Springer J, Kalantar-Zadeh K, et al. Mechanism and novel therapeutic approaches to wasting in chronic disease. *Maturitas*. 2013;75:199–206.

- Fernandes AS, Ramos CI, Nerbass FB, Cuppari L. Diet quality of chronic kidney disease patients and the impact of nutritional counseling. *J Ren Nutr*. 2018;28(6):403-410.
- Fois A, Chatrenet A, Cataldo E, et al. Moderate protein restriction in advanced CKD: a feasible option in an elderly, high-comorbidity population. A stepwise multiple-choice system approach. *Nutrients*. 2018;11(1):36.
- Fornasari ML, Santos Sens YA. Replacing phosphorus-containing food additives with foods without additives reduces phosphatemia in end-stage renal disease patients: a randomized clinical trial. *J Ren Nutr*. 2017;27(2):97-105.
- Fouque D, Chen J, Chen W, et al. Adherence to ketoacids/essential amino acids - supplemented low protein diets and new indications for patients with chronic kidney disease. *BMC nephrology*. 2016;17(1):1-5.
- Fouque D, Laville M. Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009:CD001892.
- Gaggl M, Sliber C, Sunder-Plassmann G. Effect of oral alkali supplementation on progression of chronic kidney disease. *Curr Hypertens Rev*. 2014;10:112–120.
- Garneata L, Mocanu CA, Mocanu AE, et al. FO012. Vegetarian Severe Hypoproteic Diet Supplemented With Keto – Analogues For Predialysis Chronic Kidney Disease Patients: The Influence On Long Term Prognosis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2019;34(1):i5.
- Garneata L, Stancu A, Dragomir D, et al. Ketoanalogue - Supplemented Vegetarian Very Low Protein Diet and CKD Progression. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27:2164–2176.
- Garofalo C, Borrelli S, Provenzano M, et al. Dietary salt restriction in chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutrients*. 2018;10(6).
- Goraya N, Simoni J, Jo CH, Wesson DE. Dietary acid reduction with fruits and vegetables or bicarbonate attenuates kidney injury in patients with a moderately reduced glomerular filtration rate due to hypertensive nephropathy. *Kidney Int*. 2012 Jan;81(1):86-93.
- Goraya N, Simoni J, Jo CH, Wesson DE. A comparison of treating metabolic acidosis in CKD stage 4 hypertensive kidney disease with fruits and vegetables or sodium bicarbonate. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 Mar;8(3):371-381.

- Goraya N, Wesson DE. Dietary interventions to improve outcomes in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015;24:505–510.
- Gutierrez OM, Muntner P, Rizk DV, et al. Dietary patterns and risk of death and progression to ESRD in individuals with CKD: a cohort study. *Am J Kidney Dis* 2014;64(2):204–213.
- Halbesma N, Bakker SJ, Jansen DF, et al. High protein intake associates with cardiovascular events but not with loss of renal function. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:1797–1804.
- Hall KD, Ayuketah A, Brychta R, et al. Ultra - processed diets cause excess calorie intake and weight gain: an inpatient randomized controlled trial of ad libitum food intake. *Cell Metab*. 2019;30(1):67-77.
- Hamm LL, Nakhoul N, Hering-Smith KS. Acid-Base Homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Dec 7;10(12):2232-2242.
- Haring B, Selvin E, Liang M, et al. Dietary protein sources and risk for incident chronic kidney disease: results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J Ren Nutr*. 2017;27(4):233-242.
- Hernando N, Wagner CA. Mechanisms and regulation of intestinal phosphate absorption. *Compr Physiol*. 2018;8(3):1065-1090.
- Hoerger TJ, Simpson SA, Yarnoff BO, et al. The future burden of CKD in the United States: a simulation model for the CDC CKD Initiative. *Am J Kidney Dis* 2015;65(3):403–411.
- Huang X, Lindholm B, Stenvinkel P, Carrero JJ. Dietary fat modification in patients with chronic kidney disease: n–3 fatty acids and beyond. *J Nephrol* 2013;26(6):960–974.
- Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. *Am J Kidney Dis*. 2020 Sep;76(3 Suppl 1):S1-S107.
- Ikizler TA, Franch HA, Kalantar-Zadeh K, et al. Time to revisit the role of renal dietitian in the dialysis unit. *J Ren Nutr*. 2014;24:58–60.
- Isakova T, Nickolas TL, Denburg M, et al. KDOQI US Commentary on the 2017 KDIGO Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and

- Treatment of Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Am J Kidney Dis.* 2017;70(6):737-751.
- Jiang Z, Zhang X, Yang L, et al. Effect of restricted protein diet supplemented with keto analogues in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* 2016;48:409-418.
- Jing Z, Wei-Jie Y. Effects of soy protein containing isoflavones in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr.* 2016;35(1):117-124.
- Johansson-Persson A, Ulmius M, Cloetens L, et al. A high intake of dietary fiber influences C-reactive protein and fibrinogen, but not glucose and lipid metabolism, in mildly hypercholesterolemic subjects. *Eur J Nutr* 2014;53(1):39–48.
- Kalantar-Zadeh K, Fouque D. Nutritional management of chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2018;378(6):584–585.
- Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, Bross R, et al. Design and development of a dialysis food frequency questionnaire. *J Ren Nutr.* 2011;21:257–262.
- Kalantar-Zadeh K, Moore LW, Tortorici AR, et al. North American experience with Low protein diet for Non-dialysis-dependent chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2016 Jul 19;17(1):90.
- Kalantar-Zadeh K. Moderator’s view: Higher serum bicarbonate in dialysis patients is protective. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31:1231–1234.
- KDOQI Work Group. KDOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic kidney disease: 2019 update [Internet]. New York (NY): National Kidney Foundation, 2019 [cited 2020 Sep 15]. Available from: https://www.kidney.org/sites/default/files/Nutrition_GL%2BSubmission_101719_Public_Review_Copy.pdf.
- Kelly JT, Campbell KL, Hoffmann T, Reidlinger DP. Patient experiences of dietary management in chronic kidney disease: a Focus Group Study. *J Ren Nutr.* 2018;28(6):393-402.

- Kelly JT, Palmer SC, Wai SN, et al. Healthy dietary patterns and risk of mortality and ESRD in CKD: a meta-analysis of cohort studies. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(2):272-279.
- Khoueiry G, Waked A, Goldman M, et al. Dietary intake in hemodialysis patients does not reflect a heart healthy diet. *J Ren Nutr*. 2011;21:438–447.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease - Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* (2011) 2017;7:1-59.
- Kim SM, Jung JY. Nutritional management in patients with chronic kidney disease. *Korean J Intern Med*. 2020 Nov;35(6):1279-1290.
- Kistler BM, Benner D, Burrowes JD, et al. Eating during hemodialysis treatment: a consensus statement from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *J Ren Nutr*. 2018;28(1):4-12.
- Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al. The effects of dietary protein restriction and blood pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med*. 1994 Mar 31;330(13):877-884.
- Knight EL, Stampfer MJ, Hankinson SE, et al. The impact of protein intake on renal function decline in women with normal renal function or mild renal insufficiency. *Ann Intern Med*. 2003;138:460–467.
- Ko GJ, Obi Y, Tortorici AR, Kalantar-Zadeh K. Dietary protein intake and chronic kidney disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2017 Jan;20(1):77-85.
- Kohan DE, Barton M. Endothelin and endothelin antagonists in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2014;86(5):896–904.
- Koleva PT, Valcheva RS, Sun X, et al. Inulin and fructo-oligosaccharides have divergent effects on colitis and commensal microbiota in HLA-B27 transgenic rats. *Br J Nutr*. 2012 Nov 14;108(9):1633-1643.
- Koppe L, Cassani de Oliveira M, Fouque D. Ketoacid analogues supplementation in chronic kidney disease and future perspectives. *Nutrients*. 2019;11(9).

- Koppe L, Fouque D. The role for protein restriction in addition to rennin – angiotensin - aldosterone system inhibitors in the management of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2019;73(2):248-257.
- Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Back to the future: restricted protein intake for conservative management of CKD, triple goals of renoprotection, uremia mitigation, and nutritional health. *Int Urol Nephrol.* 2016 May;48(5):725-729.
- Kramer H. Diet and Chronic Kidney Disease. *Adv Nutr.* 2019 Nov 1;10(Suppl_4):S367-S379.
- Kramer H. Kidney disease and the Westernization and industrialization of food. *Am J Kidney Dis* 2017; 70(1):111–121.
- Krishnamurthy VM, Wei G, Baird BC, et al. High dietary fiber intake is associated with decreased inflammation and all-cause mortality in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2012 Feb;81(3):300-306.
- Lambert K, Mullan J, Mansfield K. An integrative review of the methodology and findings regarding dietary adherence in end stage kidney disease. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):318.
- Leeman RF, Fischler C, Rozin P. Medical doctors' attitudes and beliefs about diet and health are more like those of their lay countrymen (France, Germany, Italy, UK and USA) than those of doctors in other countries. *Appetite.* 2011;56(3):558-563.
- Levey AS, Greene T, Beck GJ, et al. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: what have all of the results of the MDRD study shown?. Modification of Diet in Renal Disease Study group. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:2426–2439.
- Levey AS, Greene T, Sarnak MJ, et al. Effect of dietary protein restriction on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study. *Am J Kidney Dis.* 2006 Dec;48(6):879-888.
- Levin A, Bakris GL, Molitch M, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007;71:31-38.
- Lew QJ, Jafar TH, Koh HW, et al. Red meat intake and risk of ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(1):304-312.

- Li A, Lee HY, Lin YC. The Effect of Ketoanalogues on Chronic Kidney Disease Deterioration: A Meta-Analysis. *Nutrients*. 2019 Apr 26;11(5):957.
- Lin J, Judd S, Le A, et al. Associations of dietary fat with albuminuria and kidney dysfunction. *Am J Clin Nutr*. 2010 Oct;92(4):897-904.
- McLaren L, Sumar N, Barberio AM, et al. Population - level interventions in government jurisdictions for dietary sodium reduction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;9:CD010166.
- Mello VD, Zelmanovitz T, Perassolo MS, et al. Withdrawal of red meat from the usual diet reduces albuminuria and improves serum fatty acid profile in type 2 diabetes patients with macroalbuminuria. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(5):1032-1038.
- Mennini FS, Russo S, Marcellusi A, et al. Economic effects of treatment of chronic kidney disease with low-protein diet. *J Ren Nutr*. 2014;24:313–321.
- Mennucci L, Timerman F, Alvarenga M. Como a subjetividade influencia o comportamento alimentar? In: Alvarenga MS, Antonaccio C, Figueiredo M, Timerman F, eds. *Nutrição comportamental*. 2a. ed. Barueri: Manole;2019.
- Mente A, Dehghan M, Rangarajan S, et al. Association of dietary nutrients with blood lipids and blood pressure in 18 countries: a cross-sectional analysis from the PURE study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Oct;5(10):774-787.
- Mihalache A, Garneata L, Mocanu CA, et al. Low-salt low-protein diet and blood pressure control in patients with advanced diabetic kidney disease and heavy proteinuria. *Int Urol Nephrol*. 2021 Jun;53(6):1197-1207.
- Miller ER 3rd, Juraschek SP, Appel LJ, et al. The effect of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on urine protein excretion and kidney function: meta-analysis of clinical trials. *Am J Clin Nutr*. 2009 Jun;89(6):1937-1945.
- Milovanova L, Fomin V, Moiseev S, et al. Effect of essential amino acid ketoanalogues and protein restriction diet on morphogenetic proteins (FGF-23 and Klotho) in 3b–4 stages chronic kidney disease patients: A randomized pilot study. *Clinical and experimental nephrology*. 2018;22(6):1351-1359.
- Mirmiran P, Yuzbashian E, Aghayan M, et al. A prospective study of dietary meat intake and risk of incident chronic kidney disease. *J Ren Nutr*. 2019.

- Mitch WE, Remuzzi G. Diets for patients with chronic kidney disease, should we reconsider? *BMC Nephrol.* 2016;17:80.
- Molnar MZ, Gosmanova EO, Sumida K, et al. Predialysis Cardiovascular Disease Medication Adherence and Mortality After Transition to Dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2016.
- Monteiro CA, Moubarac JC, Cannon G, et al. Ultra-processed products are becoming dominant in the global food system. *Obes Rev.* 2013;14(Suppl 2):21-28.
- Moorthi RN, Vorland CJ, Hill Gallant KM. Diet and Diabetic Kidney Disease: Plant Versus Animal Protein. *Curr Diab Rep.* 2017 Mar;17(3):15.
- Nakao T, Kanazawa Y, Takahashi T. Once-weekly hemodialysis combined with low-protein and low-salt dietary treatment as a favorable therapeutic modality for selected patients with end-stage renal failure: a prospective observational study in Japanese patients. *BMC nephrology.* 2018;19(1):1-10.
- Newsome B, Ix JH, Tighiouart H, et al. Effect of protein restriction on serum and urine phosphate in the modification of diet in renal disease (MDRD) study. *Am J Kidney Dis.* 2013;61(6):1045-1046.
- Obi Y, Qader H, Kovesdy CP, et al. Latest consensus and update on protein-energy wasting in chronic kidney disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2015;18:254–262.
- Paes-Barreto JG, Silva MI, Qureshi AR, et al. Can renal nutrition education improve adherence to a low-protein diet in patients with stages 3 to 5 chronic kidney disease? *J Ren Nutr.* 2013;23:164-171.
- Palmer BF, Clegg DJ. Physiology and pathophysiology of potassium homeostasis. *Adv Physiol Educ.* 2016;40(4):480-490.
- Pereira RA, Ramos CI, Teixeira RR, et al. Diet in Chronic Kidney Disease: an integrated approach to nutritional therapy. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2020 Jan 13;66Suppl 1(Suppl 1):s59-s67.
- Piccoli GB, Capizzi I, Vigotti FN, et al. Low protein diets in patients with chronic kidney disease: a bridge between mainstream and complementary - alternative medicines? *BMC Nephrol.* 2016;17:76.

- Piccoli GB, Ferraresi M, Deagostini MC, et al. Vegetarian low-protein diets supplemented with keto analogues: a niche for the few or an option for many? *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Sep;28(9):2295-2305.
- Pollan M. *Em defesa da comida*. Rio de Janeiro: Intrínseca; 2008. 272p.
- Qian F, Liu G, Hu FB, et al. Association between plant-based dietary patterns and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2019.
- Rhee CM, Ahmadi SF, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Low protein diet for conservative management of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2018;9(2):235-245.
- Riccio E, Di Nuzzi A, Pisani A. Nutritional treatment in chronic kidney disease: the concept of nephroprotection. *Clin Exp Nephrol*. 2015;19:161–167.
- Rughooputh MS, Zeng R, Yao Y. Protein Diet Restriction Slows Chronic Kidney Disease Progression in Non-Diabetic and in Type 1 Diabetic Patients, but Not in Type 2 Diabetic Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Using Glomerular Filtration Rate as a Surrogate. *PLoS One*. 2015;10:e0145505.
- Scalone L, Borghetti F, Brunori G, et al. Cost-benefit analysis of supplemented very low-protein diet versus dialysis in elderly CKD5 patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:907–913.
- Schwingshackl L, Hoffmann G. Comparison of high vs. normal/low protein diets on renal function in subjects without chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014 May 22;9(5):e97656.
- Scialla JJ, Anderson CA. Dietary acid load: a novel nutritional target in chronic kidney disease? *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013 Mar;20(2):141-149.
- Scialla JJ, Appel LJ, Wolf M, et al. Plant protein intake is associated with fibroblast growth factor 23 and serum bicarbonate levels in patients with chronic kidney disease: the Chronic Renal Insufficiency Cohort study. *J Ren Nutr*. 2012;22:379–388.e371.
- Scrinis G. Functional foods or functionally marketed foods? A critique of, and alternatives to, the category of “functional foods.” *Public Health Nutr*. 2008;11(5):541-545.

- Shah AP, Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Is there a role for ketoacid supplements in the management of CKD? *Am J Kidney Dis*. 2015;65:659–673.
- Shankar A, Sun L, Klein BE, et al. Markers of inflammation predict the long-term risk of developing chronic kidney disease: a population-based cohort study. *Kidney Int*. 2011 Dec;80(11):1231-1238.
- Sigrist MK, Taal MW, Bungay P, McIntyre CW. Progressive vascular calcification over 2 years is associated with arterial stiffening and increased mortality in patients with stages 4 and 5 chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:1241-1248.
- Small C, Kramer HJ, Griffin KA, et al. Non-dialysis dependent chronic kidney disease is associated with high total and out-of-pocket healthcare expenditures. *BMC Nephrol* 2017;18(1):3.
- Spiegel DM, Brady K. Calcium balance in normal individuals and in patients with chronic kidney disease on low - and high - calcium diets. *Kidney Int* 2012;81:1116-1122.
- Spoendlin J, Paik JM, Tsacogianis T, et al. Cardiovascular outcomes of calcium-free vs calcium-based phosphate binders in patients 65 years or older with end-stage renal disease requiring hemodialysis. *JAMA Intern Med* 2019;179:741-749.
- Steingarten J. *O homem que comeu de tudo*. São Paulo: Companhia das Letras; 2003. 496p.
- St-Jules DE, Woolf K, Pompeii ML, et al. Reexamining the Phosphorus-Protein Dilemma: Does Phosphorus Restriction Compromise Protein Status? *J Ren Nutr*. 2016;26:136–140.
- Thomas G, Sehgal AR, Kashyap SR, et al. Metabolic syndrome and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(10):2364–2373.
- Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA consensus conference. *Am J Kidney Dis* 2014;64(4):510–533.
- United States Renal Data System. 2015 USRDS Annual Data Report: cardiovascular disease in patients with ESRD [Internet]. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease. Bethesda (MD). 2018[cited 20 Oct, 2018]. Available from: <https://www.usrds.org>.

- United States Renal Data System. 2017 USRDS Annual Data Report: end-stage renal disease (ESRD) in the United States. Chapter 1: incidence and prevalence, patient characteristics, and treatment modalities [Internet]. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease. Bethesda (MD). 2017[cited 1 May, 2018]. Available from: <https://www.usrds.org>.
- United States Renal Data System. 2018 USRDS Annual Data Report: cardiovascular disease in patients with CKD [Internet]. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease. Bethesda (MD). 2018. Available from: <https://www.usrds.org>.
- United States Renal Data System. United States Renal Data System Annual Data Report 2013. ESRD Chapter 11: costs of ESRD [Internet]. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease. Bethesda (MD). 2016[cited 6 May, 2018]. Available from: <https://www.usrds.org>.
- Viana MR, Neves AS, Camargo Junior KR, et al. A racionalidade nutricional e sua influência na medicalização da comida no Brasil. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2017;22(2):447-456.
- Wai SN, Kelly JT, Johnson DW, Campbell KL. Dietary patterns and clinical outcomes in chronic kidney disease: The CKD. QLD Nutrition Study. *J Ren Nutr*. 2017;27(3):175-182.
- Wang Y, Chen X, Song Y, et al. Association between obesity and kidney disease: a systematic review and meta analysis. *Kidney Int* 2008;73(1):19–33.
- Wang YC, Juan SH, Chou CL, et al. Long-Term Effects of Ketoanalogues on Mortality and Renal Outcomes in Advanced Chronic Kidney Disease Patients Receiving a Low-Protein Diet. *Nutrients*. 2020 Sep 4;12(9):2708.
- Wesson DE, Jo CH, Simoni J. Angiotensin II receptors mediate increased distal nephron acidification caused by acid retention. *Kidney Int*. 2012 Dec;82(11):1184-1194.
- Willett W, Rockström J, Loken B, et al. Food in the anthropocene: the EAT–Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems. *Lancet*. 2019;393(10170):447-492.
- Wolk A. Potential health hazards of eating red meat. *J. Intern. Med*. 2017;281:106–122.

- Yan B, Su X, Xu B, et al. Effect of diet protein restriction on progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2018;13(11):e0206134.
- Yen CL, Tu KH, Lin MS, et al. Does a supplemental low-protein diet decrease mortality and adverse events after commencing dialysis? A nationwide cohort study. Nutrients. 2018;10(8):1035.
- Yu ASL, Chertow GM, Luyckx V, et al. Brenner and Rector's the Kidney. 11th ed. Amsterdam (NL): Elsevier,2019.