



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΒΑΡΕΩΣ ΠΑΣΧΟΝΤΑ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Μεταβολικές προσαρμογές και στρατηγικές αποκατάστασης σε
ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια**

Διαμαντόπουλος Γεώργιος

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Επιβλέπων καθηγητής : Ζακινθινός Επαμεινώνδας - Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας

Μέλη Τριμελούς Επιτροπής :

Μακρής Δημοσθένης- Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας

Τσολάκη Βασιλική- Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας

Λάρισα 23/5/2025



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΔΙΑΧΕΙΡΗΣΗ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΒΑΡΕΩΣ ΠΑΣΧΟΝΤΑ»



**Metabolic adaptations and rehabilitation strategies in patients
with chronic renal failure**

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ – ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	5
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	6
ABSTRACT	7
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	8
1. ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ (ΧΝΑ) ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΕΣ	10
1.1. ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΧΝΑ	10
1.2. ΚΥΡΙΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ	11
1.3. ΠΡΟΣΑΡΜΟΣΤΙΚΗ ΑΠΟΚΡΙΣΗ ΤΟΥ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥ ΣΤΗ ΧΝΑ	15
2. ΕΝΕΡΓΕΙΑΚΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΣΤΗ ΧΝΑ ΚΑΙ ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΕΣ	17
2.1. ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΗ ΜΑΚΡΟΘΡΕΠΤΙΚΩΝ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ	17
2.2. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΗ ΓΛΥΚΟΖΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ	21
3. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΑΙ ΟΞΕΟ-ΒΑΣΙΚΗ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑ	23
3.1. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΟΞΕΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΣΤΑΘΜΙΣΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ	23
3.2. ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΟΞΕΩΣΗΣ ΣΤΟΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΤΩΝ ΜΥΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ	24
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΟΞΕΟΒΑΣΙΚΗΣ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑΣ	25
4. ΟΡΜΟΝΙΚΕΣ ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΗ ΧΝΑ ΚΑΙ ΟΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΤΟΥΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ	30
4.1. ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ ΚΑΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΟΥ ΓΛΥΚΑΙΜΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ	30
4.2. ΟΡΜΟΝΙΚΕΣ ΑΛΛΑΓΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΟΝ ΜΥΪΚΟ ΚΑΙ ΟΣΤΙΚΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ	31
4.3. ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΠΑΡΑΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΟΡΜΟΝΗΣ, ΤΗΣ ΚΑΛΣΙΤΡΙΟΛΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΤΙΝΗΣ	32
5. ΚΑΧΕΞΙΑ ΚΑΙ ΠΡΩΤΕΪΝΟ-ΕΝΕΡΓΕΙΑΚΗ ΑΠΩΛΕΙΑ ΣΤΗ ΧΝΑ	35
5.1. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΠΟΔΟΜΗΣΗΣ ΤΩΝ ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ ΚΑΙ ΑΠΩΛΕΙΑ ΜΥΪΚΗΣ ΜΑΖΑΣ	35
5.2. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗ ΣΤΗΝ ΥΠΟΘΡΕΨΙΑ ΚΑΙ ΤΟΝ ΥΠΟΣΙΤΙΣΜΟ	36
5.3. ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΠΡΩΤΕΪΝΟ-ΕΝΕΡΓΕΙΑΚΗΣ ΑΠΩΛΕΙΑΣ	37

6. ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΣΤΗ ΧΝΑ.....	39
6.1 ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΑ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ	39
6.2 ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ, ΛΙΠΙΔΙΩΝ ΚΑΙ ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΩΝ	40
6.3 ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΩΝ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ.....	41
7. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ ΣΤΗ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ	44
7.1. ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΕΣ ΤΟΥ ΚΑΡΔΙΟΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΚΑΙ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ.....	44
7.2. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ ΣΤΟΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΧΝΑ	45
7.3. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΑ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ ΑΣΚΗΣΗΣ	46
8. ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΣΤΗ ΧΝΑ: ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΚΑΙ ΚΑΙΝΟΤΟΜΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ	48
8.1 ΧΡΗΣΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΩΝ.....	48
8.2 ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ ΣΤΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ	48
8.3 ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ ΓΙΑ ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ	49
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	50
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ	52

ΠΡΟΛΟΓΟΣ – ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Διαχείριση και Αποκατάσταση Βαρέως Πασχόντων» του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Το θέμα της εργασίας, που αφορά τις μεταβολικές προσαρμογές και τις στρατηγικές αποκατάστασης σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ), επιλέχθηκε με σκοπό να συμβάλει στην κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών της νόσου και στην ανάδειξη σύγχρονων θεραπευτικών παρεμβάσεων, βάσει της πρόσφατης επιστημονικής τεκμηρίωσης.

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στον επιβλέποντα καθηγητή Κ.Ζακινθινό Επαμεινώνδα για την πολύτιμη καθοδήγηση, τις επιστημονικές επισημάνσεις και την αμέριστη υποστήριξή του/της καθ' όλη τη διάρκεια της συγγραφής της εργασίας. Επίσης, ευχαριστώ θερμά και τα μέλη της τριμελούς επιτροπής για τον εποικοδομητικό σχολιασμό και την ενθάρρυνση καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου. Παράλληλα, ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στην οικογένειά μου για την αδιάκοπη συμπαράσταση, την υπομονή και την αγάπη τους, που αποτέλεσαν πηγή δύναμης καθ' όλη τη διάρκεια των μεταπτυχιακών μου σπουδών. Τέλος, αφιερώνω την παρούσα εργασία σε όλους τους ασθενείς που παλεύουν με τη χρόνια νεφρική νόσο, ελπίζοντας ότι η συμβολή της μπορεί να προσφέρει επιστημονικά δεδομένα προς όφελος της ποιότητας ζωής τους.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ) αποτελεί μια πολυσυστηματική νόσο με αυξανόμενη επίπτωση και σημαντικές επιπτώσεις στη μεταβολική ισορροπία των ασθενών. Η παρούσα εργασία διερευνά τις βασικές μεταβολικές διαταραχές που συνοδεύουν τη ΧΝΑ, καθώς και τις στρατηγικές αποκατάστασης που εφαρμόζονται για την αντιρρόπησή τους. Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στις διαταραχές του ενεργειακού μεταβολισμού, στη ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας, στην ινσουλινοαντίσταση και στην πρωτεΐνο-ενεργειακή απώλεια.

Η εργασία βασίζεται σε βιβλιογραφική ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας της τελευταίας δεκαετίας, με σκοπό την αξιολόγηση σύγχρονων παρεμβάσεων θεραπείας και αποκατάστασης, όπως η διατροφική υποστήριξη, η άσκηση, η φαρμακολογική ρύθμιση και οι βιοτεχνολογικές προσεγγίσεις. Επισημαίνονται τα πλεονεκτήματα της εξατομικευμένης αποκατάστασης και η ανάγκη διεπιστημονικής προσέγγισης για τη βελτίωση της πρόγνωσης και της ποιότητας ζωής των ασθενών.

Η κατανόηση των μεταβολικών μηχανισμών και η ορθολογική εφαρμογή θεραπευτικών στρατηγικών αναδεικνύονται ως βασικοί άξονες για την αποτελεσματική διαχείριση της ΧΝΑ στο σύγχρονο κλινικό πλαίσιο.

Λέξεις – κλειδιά: χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, μεταβολικές διαταραχές, πρωτεΐνο-ενεργειακή απώλεια, αποκατάσταση, διατροφή, άσκηση

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is a multisystemic condition with increasing prevalence and profound effects on patients' metabolic homeostasis. The present study explores the major metabolic disturbances associated with CKD and the rehabilitation strategies implemented to counterbalance them. Particular emphasis is placed on energy metabolism disorders, acid–base imbalance regulation, insulin resistance, and protein–energy wasting.

This study is based on a comprehensive review of international literature from the past decade, aiming to evaluate current therapeutic and rehabilitative interventions, including nutritional support, physical exercise, pharmacological management, and biotechnological approaches. The advantages of personalized rehabilitation strategies and the necessity of an interdisciplinary model of care are underlined, aiming at improving prognosis and quality of life for CKD patients.

Understanding the underlying metabolic mechanisms and applying evidence-based therapeutic strategies are highlighted as essential components for the effective management of CKD in modern clinical practice.

Keywords: chronic kidney disease, metabolic disorders, protein–energy wasting, rehabilitation, nutrition, exercise

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ) είναι μια προοδευτική νόσος που χαρακτηρίζεται από τη σταδιακή μείωση της νεφρικής λειτουργίας, οδηγώντας σε συσσώρευση μεταβολικών προϊόντων, διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας και ανισορροπία ηλεκτρολυτών [1]. Πρόκειται για μια παγκόσμια επιδημία που επηρεάζει εκατομμύρια ανθρώπους και σχετίζεται με υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Οι κύριοι παράγοντες κινδύνου που συμβάλλουν στην ανάπτυξη της ΧΝΑ περιλαμβάνουν την υπέρταση, τον σακχαρώδη διαβήτη, τη γήρανση του πληθυσμού, καθώς και γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες [2]. Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, η ΧΝΑ είναι ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα, ενώ συχνά παραμένει ασυμπτωματική στα αρχικά στάδια, γεγονός που καθυστερεί τη διάγνωση και την παρέμβαση [3].

Η προοδευτική επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας προκαλεί μεταβολικές διαταραχές που επηρεάζουν αρνητικά τη συνολική υγεία των ασθενών. Οι πιο κοινές μεταβολικές ανισορροπίες στη ΧΝΑ περιλαμβάνουν τη μεταβολική οξέωση, την ινσουλινοαντίσταση, την πρωτεϊνο-ενεργειακή σπατάλη και τις διαταραχές ηλεκτρολυτών [4]. Η μεταβολική οξέωση προκύπτει από τη μειωμένη ικανότητα των νεφρών να αποβάλλουν ιόντα υδρογόνου, οδηγώντας σε καταβολικές διεργασίες, απώλεια μυϊκής μάζας και μείωση της οστικής πυκνότητας, αυξάνοντας τον κίνδυνο καταγμάτων [5]. Η ινσουλινοαντίσταση, μια διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης, σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 και μεταβολικού συνδρόμου, επιβαρύνοντας τη λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος [6].

Επιπλέον, η πρωτεϊνο-ενεργειακή σπατάλη, η οποία χαρακτηρίζεται από χρόνια φλεγμονή, απώλεια μυϊκής μάζας και μειωμένη πρόσληψη θρεπτικών συστατικών, αποτελεί μια από τις πιο σοβαρές επιπλοκές της ΧΝΑ. Η κατάσταση αυτή συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων, μειωμένη σωματική λειτουργικότητα και υψηλότερη θνησιμότητα [5]. Παράλληλα, οι διαταραχές ηλεκτρολυτών, όπως η υπερκαλιαιμία και η ανισορροπία ασβεστίου-φωσφόρου, μπορούν να οδηγήσουν σε καρδιακές αρρυθμίες, μειωμένη μυϊκή λειτουργία και διαταραχές στη δομή των οστών [7].

Η έρευνα για τις μεταβολικές προσαρμογές στη ΧΝΑ είναι εξαιρετικά σημαντική, καθώς η έγκαιρη αναγνώριση και αντιμετώπιση αυτών των διαταραχών μπορεί να συμβάλει στην επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου και στη μείωση των επιπλοκών [8]. Ιδιαίτερη σημασία έχει η διερεύνηση θεραπευτικών στρατηγικών που στοχεύουν στη βελτίωση της μεταβολικής κατάστασης των ασθενών, όπως η διατροφική παρέμβαση, η φυσική δραστηριότητα και οι φαρμακολογικές παρεμβάσεις [9]. Νεότερες έρευνες επικεντρώνονται σε καινοτόμες προσεγγίσεις, όπως η εξατομικευμένη διατροφή, η χρήση αντιοξειδωτικών συμπληρωμάτων και νεότερων φαρμακευτικών παρεμβάσεων, οι οποίες στοχεύουν στη διατήρηση της μεταβολικής ισορροπίας και τη συνολική βελτίωση της υγείας των ασθενών [10].

Η παρούσα μελέτη αποτελεί μια βιβλιογραφική ανασκόπηση που διερευνά τις μεταβολικές προσαρμογές και τις στρατηγικές αποκατάστασης στη ΧΝΑ. Η συλλογή δεδομένων πραγματοποιήθηκε μέσω αναζήτησης σε έγκυρες επιστημονικές βάσεις δεδομένων, όπως PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, Scielo και Elsevier, εστιάζοντας σε μελέτες που δημοσιεύθηκαν από το 2010 και μετά, ώστε να συμπεριληφθούν τα πιο πρόσφατα επιστημονικά ευρήματα. Αναζητήθηκαν άρθρα που αφορούν βιβλιογραφικές και συστηματικές ανασκοπήσεις, μετα-ανалύσεις, κλινικές μελέτες και ερευνητικές δημοσιεύσεις, με έμφαση στις παρεμβάσεις που σχετίζονται με τη διατροφική υποστήριξη, τη φυσική δραστηριότητα και τις φαρμακολογικές θεραπείες.

Ο σκοπός της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι:

- Να αναλύσει τις βασικές μεταβολικές προσαρμογές που συμβαίνουν σε ασθενείς με ΧΝΑ.
- Να διερευνήσει τις επιπτώσεις αυτών των διαταραχών στη συνολική υγεία των ασθενών.
- Να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα διαφορετικών στρατηγικών αποκατάστασης στη ρύθμιση του μεταβολισμού.
- Να παρουσιάσει νεότερες θεραπευτικές παρεμβάσεις που στοχεύουν στη βελτίωση της κλινικής εικόνας των ασθενών.

Μέσω της διερεύνησης της υπάρχουσας βιβλιογραφίας, η παρούσα μελέτη στοχεύει στην κατανόηση των μεταβολικών διαταραχών στη ΧΝΑ και στη βελτίωση της κλινικής πρακτικής, ώστε να προταθούν αποτελεσματικές θεραπευτικές στρατηγικές που θα συμβάλλουν στην αναβάθμιση της ποιότητας ζωής των ασθενών.

1. ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ (ΧΝΑ) ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΕΣ

1.1. ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΧΝΑ

Οι νεφροί αποτελούν ζωτικά όργανα με θεμελιώδη ρόλο στη διατήρηση της ομοιόστασης του οργανισμού. Κύριες λειτουργίες τους είναι η διήθηση του αίματος και η απέκκριση άχρηστων μεταβολικών προϊόντων μέσω των ούρων, η ρύθμιση της ισορροπίας υγρών και ηλεκτρολυτών, η διατήρηση της οξεοβασικής ισορροπίας, η παραγωγή ορμονών όπως η ερυθροποιητίνη και η ρενίνη, καθώς και η σύνθεση ενεργού μορφής της βιταμίνης D. Μέσω αυτών των μηχανισμών, οι νεφροί επηρεάζουν άμεσα την αρτηριακή πίεση, την αιμοποίηση, την οστική υγεία και τη γενικότερη μεταβολική ισορροπία [11].

Η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ) είναι μια προοδευτική και μη αναστρέψιμη διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, η οποία χαρακτηρίζεται από βαθμιαία μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) και ανεπάρκεια των νεφρών να διατηρήσουν τη φυσιολογική ομοιόσταση του οργανισμού. Ως αποτέλεσμα, συσσωρεύονται ουραιμικές τοξίνες, διαταράσσεται η ισορροπία ηλεκτρολυτών και οξέων-βάσεων, και εμφανίζονται μεταβολικές και ενδοκρινικές διαταραχές.

Η ΧΝΑ ταξινομείται σε πέντε στάδια, σύμφωνα με τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR), όπως καθορίζεται από την Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) [12]:

Στάδιο	GFR	Περιγραφή σταδίου
Στάδιο 1	≥ 90 mL/min/1.73m ²	Φυσιολογική ή αυξημένη νεφρική λειτουργία με νεφρική βλάβη
Στάδιο 2	60-89 mL/min/1.73m ²	Ήπια μείωση της νεφρικής λειτουργίας
Στάδιο 3	30-59 mL/min/1.73m ²	Μέτρια νεφρική ανεπάρκεια
Στάδιο 4	15-29 mL/min/1.73m ²	Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια
Στάδιο 5	<15 mL/min/1.73m ²	Νεφρική νόσος τελικού σταδίου, απαιτείται αιμοκάθαρση ή μεταμόσχευση

Πίνακας 1: Στάδια ΧΝΑ

Η ΧΝΑ μπορεί να έχει διαφορετικές αιτιολογίες, με την υπέρταση και τον σακχαρώδη διαβήτη να αποτελούν τους κυριότερους παράγοντες κινδύνου. Άλλες αιτίες περιλαμβάνουν σπειραματονεφρίτιδες, πολυκυστική νόσο των νεφρών, αυτοάνοσα νοσήματα και νεφροτοξικά φάρμακα [1].

1.2. ΚΥΡΙΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

Η σταδιακή απώλεια της νεφρικής λειτουργίας στη ΧΝΑ οδηγεί σε πολλαπλές μεταβολικές διαταραχές, οι οποίες σχετίζονται με μειωμένη απέκκριση τοξικών ουσιών, διαταραχή της ενεργειακής ομοιόστασης και δυσλειτουργία των ορμονικών μηχανισμών. Οι σημαντικότερες μεταβολικές διαταραχές περιλαμβάνουν [1]:

- Μεταβολική οξέωση
- Ινσουλινοαντίσταση και διαταραχές μεταβολισμού γλυκόζης
- Πρωτεϊνο-ενεργειακή απώλεια
- Διαταραχές ηλεκτρολυτών

1.2.1. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΟΞΕΩΣΗ

Η μεταβολική οξέωση αποτελεί μια από τις πιο σοβαρές μεταβολικές διαταραχές που συνοδεύουν τη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ). Προκαλείται από τη μειωμένη ικανότητα των νεφρών να αποβάλλουν ιόντα υδρογόνου (H^+) και να διατηρήσουν επαρκή επίπεδα διττανθρακικών (HCO_3^-), με αποτέλεσμα τη σταδιακή μείωση του pH του αίματος και την αυξημένη οξέωση των ιστών. Αυτή η διαταραχή έχει σημαντικές συστηματικές επιπτώσεις, επηρεάζοντας την μυϊκή λειτουργία, τον οστικό μεταβολισμό, την οξεοβασική ισορροπία και τη συνολική μεταβολική υγεία [2].

Στη φυσιολογική κατάσταση, οι νεφροί ρυθμίζουν την οξεοβασική ισορροπία μέσω:

- απέκκρισης των ιόντων υδρογόνου (H^+) μέσω των νεφρικών σωληναρίων
- επαναρρόφησης και αναγέννησης των διττανθρακικών (HCO_3^-) για τη ρύθμιση του pH.

Ωστόσο, στη ΧΝΑ, η εξασθένηση της νεφρικής λειτουργίας περιορίζει την ικανότητα των νεφρών να απομακρύνουν επαρκώς τα οξέα, με αποτέλεσμα συσσώρευση μεταβολικών οξέων, όπως το θειικό και φωσφορικό οξύ (13). Αυτό οδηγεί σε συστηματική οξέωση, η οποία έχει επιβλαβείς επιδράσεις σε πολλαπλά συστήματα του οργανισμού. Κάποιες από αυτές τις επιπτώσεις περιγράφονται παρακάτω:

- **Απώλεια μυϊκής μάζας και καταβολισμός πρωτεϊνών:** Η μεταβολική οξέωση προάγει τη διάσπαση των μυϊκών πρωτεϊνών και επιταχύνει τη μυϊκή αποδόμηση, γεγονός που οδηγεί σε απώλεια μυϊκής μάζας και μειωμένη φυσική λειτουργικότητα.
- **Οστική αποδόμηση και Οστεοπόρωση:** Η χρόνια μεταβολική οξέωση επηρεάζει τον μεταβολισμό των οστών, καθώς το σώμα χρησιμοποιεί τα αποθέματα αλκαλικών ιόντων από τα οστά για να εξουδετερώσει την περίσσεια οξέων. Αυτή η διαδικασία αυξάνει την απορρόφηση ασβεστίου και φωσφόρου από τα οστά, οδηγώντας σε απώλεια οστικής πυκνότητας και αυξημένο κίνδυνο οστεοπόρωσης και καταγμάτων.
- **Επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας:** Μελέτες δείχνουν ότι η μη διορθωμένη μεταβολική οξέωση μπορεί να επιταχύνει την εξέλιξη της ΧΝΑ, καθώς η παρατεταμένη έκθεση των νεφρών σε όξινο περιβάλλον προάγει ινωτικές διεργασίες

στο νεφρικό παρέγχυμα. Αυτό σημαίνει ότι η μεταβολική οξέωση δεν είναι απλώς αποτέλεσμα της ΧΝΑ, αλλά και παράγοντας που επιδεινώνει την πρόοδο της νόσου [14].

- **Διαταραχές στο μεταβολισμό της γλυκόζης και ινσουλινοαντίσταση:** Η μεταβολική οξέωση έχει συσχετιστεί με αυξημένη ινσουλινοαντίσταση, δηλαδή μειωμένη ανταπόκριση των κυττάρων στη δράση της ινσουλίνης, γεγονός που οδηγεί σε απορρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης. Αυτή η διαταραχή αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη και επιδεινώνει το μεταβολικό προφίλ των ασθενών με ΧΝΑ [15].
- **Αυξημένη φλεγμονώδης αντίδραση:** Η χρόνια μεταβολική οξέωση σχετίζεται με αυξημένη παραγωγή φλεγμονωδών κυτοκινών, όπως ο TNF-α και η IL-6, οι οποίες ενισχύουν τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις στον οργανισμό. Αυτή η διαδικασία συμβάλλει στην επιτάχυνση της μυϊκής αποδόμησης, την επιβάρυνση του καρδιαγγειακού συστήματος και τη συνολική αύξηση του κινδύνου επιπλοκών [16, 17].

1.2.2. ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΓΛΥΚΟΖΗΣ

Οι νεφροί αποτελούν βασικά όργανα στη ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης, καθώς συμμετέχουν ενεργά στην απέκκριση της ινσουλίνης από την κυκλοφορία. Σε φυσιολογικές συνθήκες, η ινσουλίνη απεκκρίνεται τόσο από το ήπαρ όσο και από τους νεφρούς, με τους τελευταίους να είναι υπεύθυνοι για την αποικοδόμηση και απέκκριση περίπου 30-40% της κυκλοφορούσας ινσουλίνης. Ωστόσο, στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ), η νεφρική δυσλειτουργία μειώνει δραματικά αυτή την ικανότητα, με αποτέλεσμα αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης στο αίμα. Αυτή η κατάσταση οδηγεί σε παθολογική αύξηση της ινσουλινοαντίστασης, όπου τα κύτταρα δεν ανταποκρίνονται φυσιολογικά στη δράση της ινσουλίνης, γεγονός που αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2) [15].

Η παθοφυσιολογία της ινσουλινοαντίστασης στη ΧΝΑ είναι πολυπαραγοντική και περιλαμβάνει διάφορους μηχανισμούς. Αρχικά, η συσσώρευση ουραιμικών τοξινών που προκύπτει από τη μειωμένη απέκκριση των νεφρών έχει αρνητικές επιπτώσεις, διαταράσσοντας τη φυσιολογική δράση της ινσουλίνης στους ιστούς. Οι ουραιμικές τοξίνες, και τα προϊόντα τελικής γλυκοζυλίωσης ενεργοποιούν φλεγμονώδεις και οξειδωτικές διαδικασίες, οι οποίες οδηγούν σε βλάβες στους υποδοχείς ινσουλίνης και σε διαταραχή της μεταφοράς της γλυκόζης στα κύτταρα [18].

Η ινσουλινοαντίσταση που προκαλείται από τη ΧΝΑ έχει σημαντικές κλινικές συνέπειες. Οι ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και ινσουλινοαντίσταση εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα σακχάρου στο αίμα, αυξημένη λιπογένεση στο ήπαρ και μειωμένη μυϊκή πρόσληψη γλυκόζης, αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο για σακχαρώδη ΣΔ 2. Επιπρόσθετα, η ινσουλινοαντίσταση σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων, καθώς προάγει τη συσσώρευση αθηρωματικής πλάκας στα αγγεία και οδηγεί σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία [19, 20].

1.2.3. ΠΡΩΤΕΪΝΟ-ΕΝΕΡΓΕΙΑΚΗ ΑΠΩΛΕΙΑ

Η πρωτεΐνο-ενεργειακή απώλεια στη ΧΝΑ αποτελεί μια σοβαρή μεταβολική διαταραχή, η οποία χαρακτηρίζεται από αρνητικό ισοζύγιο πρωτεΐνης και ενέργειας, οδηγώντας σε προοδευτική απώλεια μυϊκής και λιπώδους μάζας. Η πρωτεΐνο-ενεργειακή απώλεια δεν είναι απλώς μια μεμονωμένη διατροφική ανεπάρκεια, αλλά μια σύνθετη παθοφυσιολογική κατάσταση, η οποία σχετίζεται με πολλαπλούς μηχανισμούς, όπως η χρόνια φλεγμονή, η μειωμένη πρόσληψη θρεπτικών συστατικών και η αυξημένη πρωτεϊνική αποδόμηση. Αυτοί οι μηχανισμοί αλληλεπιδρούν μεταξύ τους, επιδεινώνοντας τη γενική κατάσταση του ασθενούς και αυξάνοντας τον κίνδυνο καχεξίας, λοιμώξεων και θνησιμότητας [20].

Ένας από τους κύριους παράγοντες που συμβάλλουν στην ανάπτυξη της πρωτεΐνο-ενεργειακής απώλεια στη ΧΝΑ είναι η χρόνια φλεγμονή. Οι ασθενείς με προχωρημένη νεφρική νόσο παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως ο TNF-α, η IL-6 και η CRP, τα οποία προάγουν καταβολικές διεργασίες στον οργανισμό. Η συνεχής ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος επιταχύνει τη διάσπαση των μυϊκών πρωτεϊνών και μειώνει τη σύνθεση νέων πρωτεϊνικών δομών, συμβάλλοντας στην απώλεια μυϊκής μάζας. Επιπλέον, η φλεγμονή επηρεάζει τη λειτουργία των μιτοχονδρίων, μειώνοντας την ικανότητα των κυττάρων να παράγουν ενέργεια από θρεπτικά συστατικά, γεγονός που οδηγεί σε γενικευμένη κόπωση και εξασθένηση [10].

Παράλληλα, στη ΧΝΑ παρατηρείται μειωμένη πρόσληψη θρεπτικών συστατικών, η οποία συμβάλλει στην πρωτεΐνο-ενεργειακή απώλεια. Πολλοί ασθενείς με προχωρημένα στάδια ΧΝΑ εμφανίζουν ανορεξία, η οποία σχετίζεται με νευροορμονικές μεταβολές, όπως η αυξημένη παραγωγή λεπτίνης και η μειωμένη έκκριση γκρελίνης, οι οποίες ρυθμίζουν την όρεξη. Επιπλέον, η δυσλειτουργία του γαστρεντερικού συστήματος, που χαρακτηρίζεται από καθυστερημένη γαστρική κένωση, γαστρεντερικές διαταραχές και δυσαπορρόφηση, περιορίζει την απορρόφηση βασικών θρεπτικών στοιχείων. Ο συνδυασμός αυτών των παραγόντων μειώνει την ημερήσια θερμιδική και πρωτεϊνική πρόσληψη, οδηγώντας σε αρνητικό ισοζύγιο ενέργειας και επιταχύνοντας την απώλεια σωματικής μάζας [21, 22].

Επιπλέον, η αυξημένη πρωτεϊνική αποδόμηση στη ΧΝΑ επιδεινώνει την κατάσταση των ασθενών. Η μεταβολική οξέωση, η οποία συχνά συνοδεύει τη νεφρική ανεπάρκεια, διεγείρει καταβολικά μονοπάτια στους σκελετικούς μύες, επιταχύνοντας τη διάσπαση των μυϊκών πρωτεϊνών για να παραχθούν αλκαλικά ιόντα που θα εξουδετερώσουν την περίσσεια οξέων στο αίμα. Παράλληλα, η υπερβολική παραγωγή κορτιζόλης, που παρατηρείται σε ασθενείς με χρόνια φλεγμονή και οξειδωτικό στρες, προάγει τη λιπολυτική και πρωτεολυτική δραστηριότητα, επιδεινώνοντας την απώλεια μυϊκής και λιπώδους μάζας [13, 23].

1.2.4. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΗΛΕΚΤΡΟΛΥΤΩΝ

Οι νεφροί διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στη ρύθμιση της ισορροπίας των ηλεκτρολυτών, καθώς είναι υπεύθυνοι για τη διατήρηση των φυσιολογικών επιπέδων καλίου, νατρίου,

ασβεστίου και φωσφόρου στον οργανισμό. Μέσω πολύπλοκων μηχανισμών διήθησης, επαναρρόφησης και απέκκρισης, εξασφαλίζουν τη σταθερότητα της ομοιόστασης και τη φυσιολογική λειτουργία των κυττάρων. Ωστόσο, στη ΧΝΑ, η προοδευτική επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας οδηγεί σε σοβαρές ηλεκτρολυτικές διαταραχές, οι οποίες επηρεάζουν το καρδιαγγειακό, μυϊκό και οστικό σύστημα και αυξάνουν τον κίνδυνο επιπλοκών [22].

Μία από τις συχνότερες ηλεκτρολυτικές διαταραχές στη ΧΝΑ είναι η υπερκαλιαιμία, η οποία χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα καλίου (K^+) στο αίμα. Οι νεφροί αποτελούν το κύριο όργανο απέκκρισης του καλίου, και καθώς η λειτουργία τους μειώνεται, η ικανότητα απέκκρισης της περίσσειας καλίου εξασθενεί. Αυτό οδηγεί σε συσσώρευση καλίου στον οργανισμό, αυξάνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιακών αρρυθμιών. Η υπερκαλιαιμία μπορεί να προκαλέσει διαταραχές στη μυϊκή συσταλτικότητα, με εκδηλώσεις όπως αδυναμία, παράλυση ή ακόμα και ανακοπή καρδιάς στις σοβαρές περιπτώσεις. Παράγοντες όπως η μεταβολική οξέωση, η λήψη καλιοσυντηρητικών διουρητικών και η υπερβολική πρόσληψη καλίου από τη διατροφή επιδεινώνουν το πρόβλημα και καθιστούν τη ρύθμιση των επιπέδων καλίου ακόμη πιο απαιτητική στους ασθενείς με ΧΝΑ [24].

Εκτός από την υπερκαλιαιμία, μία ακόμη σημαντική ηλεκτρολυτική διαταραχή στη ΧΝΑ είναι η υπερφωσφαταιμία, η οποία προκαλείται από την αδυναμία των νεφρών να απεκκρίνουν επαρκώς το φωσφόρο μέσω των ούρων. Το φωσφόρο (P) αποτελεί βασικό δομικό στοιχείο των οστών και των κυτταρικών μεμβρανών, αλλά η περίσσεια φωσφόρου στο αίμα μπορεί να έχει αρνητικές επιπτώσεις. Στη ΧΝΑ, η διαταραχή της ισορροπίας φωσφόρου-ασβεστίου συμβάλλει στην ανάπτυξη νεφρικής οστεοδυστροφίας, μιας παθολογικής κατάστασης που χαρακτηρίζεται από απορρύθμιση του οστικού μεταβολισμού, μειωμένη οστική πυκνότητα και αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων. Επιπλέον, η υπερφωσφαταιμία οδηγεί σε αυξημένη έκκριση παραθυρεοειδούς ορμόνης (PTH), η οποία επιταχύνει την απώλεια ασβεστίου από τα οστά και αυξάνει τον κίνδυνο αγγειακής αποτίτανωσης, μιας επικίνδυνης κατάστασης που σχετίζεται με καρδιαγγειακά νοσήματα [25, 26].

Η ισορροπία του νατρίου (Na^+) αποτελεί έναν ακόμη κρίσιμο παράγοντα στη ρύθμιση των ηλεκτρολυτών του σώματος, και στη ΧΝΑ μπορούν να παρατηρηθούν είτε υπονατρίαζμία είτε υπερνατρίαζμία, ανάλογα με τον βαθμό της νεφρικής δυσλειτουργίας και τη διατροφική πρόσληψη νατρίου. Η υπονατρίαζμία χαρακτηρίζεται από μειωμένα επίπεδα νατρίου στο αίμα και σχετίζεται με υπερβολική κατακράτηση νερού, οδηγώντας σε οίδημα, υπόταση και νευρολογικά συμπτώματα, όπως σύγχυση, υπνηλία και σπασμούς στις σοβαρές περιπτώσεις. Από την άλλη πλευρά, η υπερνατρίαζμία συνδέεται με υπερβολική απώλεια νερού ή αυξημένη πρόσληψη νατρίου, προκαλώντας κυτταρική αφυδάτωση, δίψα και αυξημένο κίνδυνο υπέρτασης. Η διαταραχή των επιπέδων νατρίου επηρεάζει την ισορροπία των ηλεκτρολυτών και μπορεί να οδηγήσει σε καρδιαγγειακές επιπλοκές λόγω της μεταβολής της αρτηριακής πίεσης και της λειτουργίας του μυοκαρδίου [27].

Συνοψίζοντας, και οι τέσσερις επιπλοκές της ΧΝΑ που μόλις περιεγράφηκαν, επηρεάζουν πολλαπλά οργανικά συστήματα, με σοβαρές επιπτώσεις στη λειτουργία της καρδιάς, των μυών, των οστών και της κυκλοφορίας του αίματος. Η έγκαιρη ανίχνευση και διαχείριση αυτών των διαταραχών μέσω διατροφικών παρεμβάσεων, φαρμακολογικής αντιμετώπισης

και τακτικής ιατρικής παρακολούθησης είναι απαραίτητη για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής και τη μείωση του κινδύνου επιπλοκών στους ασθενείς με ΧΝΑ.

1.3. ΠΡΟΣΑΡΜΟΣΤΙΚΗ ΑΠΟΚΡΙΣΗ ΤΟΥ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥ ΣΤΗ ΧΝΑ

Η ΧΝΑ συνοδεύεται από μια σειρά προσαρμοστικών αντιδράσεων του οργανισμού, οι οποίες ενεργοποιούνται με σκοπό να αντισταθμίσουν τη μειωμένη νεφρική λειτουργία και να διατηρήσουν την ομοιόσταση. Παρότι αυτές οι διεργασίες μπορεί να είναι αποτελεσματικές στα αρχικά στάδια της νόσου, με την πάροδο του χρόνου γίνονται παθολογικές, συμβάλλοντας στην επιβάρυνση της κλινικής εικόνας και την εμφάνιση συστηματικών επιπλοκών. Οι προσαρμογές αυτές περιλαμβάνουν ορμονικές, αιμοδυναμικές και μεταβολικές αλλαγές, που επηρεάζουν άμεσα την ισορροπία των ηλεκτρολυτών, το σκελετό, τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και τη φλεγμονώδη απόκριση [2, 22, 23].

Μία από τις βασικές ορμονικές προσαρμογές αφορά την παραθυρεοειδή ορμόνη (PTH). Καθώς οι νεφροί αδυνατούν να διατηρήσουν την ισορροπία ασβεστίου και φωσφόρου, τα επίπεδα ασβεστίου στο πλάσμα μειώνονται, ενεργοποιώντας την έκκριση της PTH από τους παραθυρεοειδείς αδένες. Αυτός ο αντιρροπιστικός μηχανισμός στοχεύει στη βελτίωση της απορρόφησης ασβεστίου από τα οστά και το έντερο. Ωστόσο, η παρατεταμένη υπερέκκριση της PTH οδηγεί σε δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, ο οποίος συνδέεται με εντατική οστική αποδόμηση, νεφρική οστεοδυστροφία και αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων. Επιπλέον, η ανεπάρκεια ενεργού βιταμίνης D στους ασθενείς με ΧΝΑ επιδεινώνει αυτή τη διαδικασία, αφού διαταράσσει την απορρόφηση ασβεστίου από το γαστρεντερικό σωλήνα [28].

Παράλληλα, ο οργανισμός προσπαθεί να διατηρήσει τη σταθερότητα της αρτηριακής πίεσης και της ισορροπίας υγρών μέσω της αυξημένης επαναρρόφησης νατρίου στους νεφρούς. Καθώς μειώνεται η σπειραματική διήθηση, ενεργοποιείται το συμπαθητικό νευρικό σύστημα και το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS), το οποίο προάγει την κατακράτηση νατρίου και νερού. Αυτή η διαδικασία οδηγεί σε αυξημένο ενδαγγειακό όγκο, με συνέπεια την εμφάνιση υπέρτασης και οίδημάτων. Η υπέρταση όχι μόνο επιβαρύνει την καρδιακή λειτουργία, αλλά επιδεινώνει και την πρόοδο της νεφρικής νόσου, δημιουργώντας έναν φαύλο κύκλο επιδείνωσης. Επιπλέον, η υπερβολική κατακράτηση υγρών συνδέεται με αυξημένο καρδιαγγειακό φορτίο και δυσκολία στον έλεγχο της πίεσης, αυξάνοντας τον κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας [29].

Τέλος, στη ΧΝΑ παρατηρούνται μεταβολικές προσαρμογές στον τρόπο με τον οποίο ο οργανισμός μεταβολίζει πρωτεΐνες και λιπίδια. Η δυσλειτουργία των νεφρών οδηγεί σε συσσώρευση ουραιμικών τοξινών, οι οποίες επηρεάζουν αρνητικά τη μυϊκή σύνθεση και την αποθήκευση ενέργειας. Η πρωτεϊνο-ενεργειακή απώλεια, που αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμα της ΧΝΑ, είναι αποτέλεσμα αυτής της μεταβολικής απορρύθμισης. Παράλληλα, οι διαταραχές στον μεταβολισμό των λιπιδίων προκαλούν αύξηση των τριγλυκεριδίων και μείωση της HDL-χοληστερόλης, γεγονός που αυξάνει τον αθηρογόνο κίνδυνο. Επιπρόσθετα, οι προσαρμογές αυτές συνοδεύονται από αυξημένο οξειδωτικό στρες και χρόνια χαμηλόβαθμη φλεγμονή, οι οποίες όχι μόνο επηρεάζουν την αγγειακή υγεία, αλλά σχετίζονται

και με την πρόοδο της νεφρικής ανεπάρκειας, καθώς προάγουν ινωτικές και καταβολικές διεργασίες στο νεφρικό παρέγχυμα [21, 3, 22].

Συμπερασματικά, οι προσαρμοστικοί μηχανισμοί του οργανισμού στη ΧΝΑ, αν και αρχικά εξυπηρετούν σκοπούς ομοιόστασης, τελικά οδηγούν σε παθολογικές καταστάσεις που επιβαρύνουν σημαντικά την πορεία της νόσου. Η ορμονική απορρύθμιση, η αιμοδυναμική υπερφόρτιση και οι μεταβολικές διαταραχές απαιτούν πολυπαραγοντική προσέγγιση, τόσο διαγνωστική όσο και θεραπευτική, για την αποτροπή των επιπλοκών και τη βελτίωση της πρόγνωσης των ασθενών.

2. ΕΝΕΡΓΕΙΑΚΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΣΤΗ ΧΝΑ ΚΑΙ ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΕΣ

Η ΧΝΑ αποτελεί μία προοδευτική, πολυσυστηματική διαταραχή, η οποία δεν περιορίζεται αποκλειστικά στη λειτουργική έκπτωση των νεφρών, αλλά επιφέρει εκτεταμένες μεταβολές σε πολλά φυσιολογικά συστήματα του οργανισμού. Εκτός από τη διαταραχή της απέκκρισης των άχρηστων μεταβολικών προϊόντων, η ΧΝΑ επηρεάζει σημαντικούς ρυθμιστικούς μηχανισμούς που σχετίζονται με την οξεοβασική ισορροπία, τη ρύθμιση των ηλεκτρολυτών, τη σύνθεση και τον καταβολισμό των πρωτεϊνών και λιπιδίων, τη γλυκαιμία, αλλά και την ορμονική και φλεγμονώδη απόκριση [4, 14].

Ένα από τα βασικά σημεία επιδείνωσης στη ΧΝΑ είναι η σοβαρή διαταραχή του ενεργειακού μεταβολισμού, η οποία εκδηλώνεται με πολύπλευρους μηχανισμούς. Η συσσώρευση ουραιμικών τοξινών, που φυσιολογικά θα έπρεπε να απομακρύνονται μέσω των νεφρών, έχει άμεσες και έμμεσες τοξικές επιδράσεις σε κυτταρικά οργάνδια όπως τα μιτοχόνδρια, οδηγώντας σε δυσλειτουργία της ενεργειακής παραγωγής και καταστολή της σύνθεσης ATP. Ταυτόχρονα, η χρόνια φλεγμονή που παρατηρείται στα προχωρημένα στάδια της ΧΝΑ πυροδοτεί καταβολικές διεργασίες, αυξάνοντας τη διάσπαση των πρωτεϊνών και περιορίζοντας τη σύνθεση νέων δομών [1, 22].

Η ορμονική απορρύθμιση, ιδιαίτερα στον άξονα ινσουλίνης-λεπτίνης-κορτιζόλης, συντελεί στη μειωμένη ενεργειακή διαθεσιμότητα, καθώς περιορίζεται η πρόσληψη και η αξιοποίηση των μακροθρεπτικών συστατικών. Η ινσουλινοαντίσταση, η οποία εντείνεται με την πρόοδο της νόσου, οδηγεί σε αδυναμία των κυττάρων να προσλάβουν γλυκόζη, ενώ οι διαταραχές στη λιπιδαιμική ισορροπία εμποδίζουν την αποδοτική οξείδωση των λιπαρών οξέων. Επιπλέον, η μεταβολική οξέωση, η οποία προκύπτει από την αδυναμία των νεφρών να αποβάλλουν επαρκώς τα ιόντα υδρογόνου και να αναγεννήσουν διττανθρακικά, συμβάλλει στην ενεργοποίηση καταβολικών μονοπατιών και στην περαιτέρω αποδόμηση των πρωτεϊνών [15, 18].

Αν και ο οργανισμός αρχικά ενεργοποιεί προσαρμοστικούς μηχανισμούς για τη διατήρηση της ομοιόστασης – όπως η αυξημένη γλυκονεογένεση, η λιπόλυση και η ανακατανομή των ενεργειακών πόρων – αυτές οι στρατηγικές γίνονται μακροπρόθεσμα παθολογικές. Το αποτέλεσμα είναι η εξάντληση των ενεργειακών αποθεμάτων, η προοδευτική απώλεια σωματικής μάζας, και τελικά η ανάπτυξη καχεξίας, μιας κατάστασης που χαρακτηρίζεται από σοβαρή λειτουργική επιδείνωση, ανορεξία, ευαλωτότητα σε λοιμώξεις και αυξημένο κίνδυνο θανάτου [22].

2.1. ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΗ ΜΑΚΡΟΘΡΕΠΤΙΚΩΝ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ

2.1.1. ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ

Στη ΧΝΑ, η χρησιμοποίηση των πρωτεϊνών του οργανισμού μεταβάλλεται δραματικά, οδηγώντας σε ένα αρνητικό ισοζύγιο πρωτεΐνης, το οποίο έχει σοβαρές συνέπειες για τη μυϊκή και γενικότερη σωματική κατάσταση του ασθενούς. Οι διαταραχές αυτές εκδηλώνονται κυρίως με αυξημένη αποδόμηση πρωτεϊνών και μειωμένη σύνθεση, ιδιαίτερα στους σκελετικούς μύες, όπου η αναλογία καταβολισμού προς αναβολισμό είναι δυσμενώς τροποποιημένη.

Ένας από τους βασικότερους μηχανισμούς που ευθύνονται για την αυξημένη αποδόμηση των πρωτεϊνών στη ΧΝΑ είναι η ενεργοποίηση της ουβικιτίνης-πρωτεασώματος, ενός καταβολικού μηχανισμού που προωθεί τη διάσπαση των μυϊκών πρωτεϊνών σε αμινοξέα. Η χρόνια φλεγμονή, που είναι χαρακτηριστικό γνώρισμα της ΧΝΑ, ενεργοποιεί προφλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως ο TNF-α και η IL-6, οι οποίες δρουν άμεσα στην καταβολή πρωτεϊνών μέσω της ενίσχυσης των πρωτεολυτικών οδών. Παράλληλα, η μεταβολική οξέωση, η οποία προκύπτει από την αδυναμία των νεφρών να ρυθμίσουν επαρκώς την οξεοβασική ισορροπία, διεγείρει τις καταβολικές οδούς στους μύς, οδηγώντας σε αυξημένη διάσπαση των πρωτεϊνών με σκοπό τη ρύθμιση του pH μέσω απελευθέρωσης βασικών ιόντων [17]

Η συσσώρευση ουραιμικών τοξινών, όπως οι φαινόλες, οι ινδόλες και τα προϊόντα τελικής γλυκοζυλίωσης (AGEs), συμβάλλει επίσης στη μυϊκή αποδόμηση, είτε μέσω της απευθείας επίδρασης στη λειτουργία των μιτοχονδρίων και του DNA, είτε μέσω της ενίσχυσης του οξειδωτικού στρες. Οι τοξίνες αυτές δρουν ανασταλτικά στην πρωτεϊνοσύνθεση και τροποποιούν τη μεταγραφική δραστηριότητα μυϊκών γονιδίων, ενισχύοντας την έκφραση αποδομητικών ενζύμων και αναστέλλοντας τη σύνθεση των δομικών πρωτεϊνών των μυών.

Ταυτόχρονα, στη ΧΝΑ συχνά παρατηρείται μειωμένη πρόσληψη πρωτεΐνης από τη διατροφή, γεγονός που επιδεινώνει περαιτέρω την απώλεια μυϊκής μάζας. Οι λόγοι είναι πολλοί και περιλαμβάνουν ανορεξία, η οποία μπορεί να οφείλεται σε ουραιμικά συμπτώματα όπως ναυτία και γαστρική δυσφορία, καθώς και σε νευροορμονικές μεταβολές που σχετίζονται με αυξημένη λεπτίνη και μειωμένη γκρελίνη. Επιπλέον, πολλοί ασθενείς ακολουθούν δίαιτες χαμηλές σε πρωτεΐνη ως μέρος της θεραπευτικής προσέγγισης για την καθυστέρηση της εξέλιξης της ΧΝΑ, κάτι που σε απουσία εξατομικευμένης διατροφικής παρακολούθησης μπορεί να οδηγήσει σε υποθρεψία και επιδείνωση της κατάστασης [30, 31].

Η πρωτεΐνο-ενεργειακή απώλεια, αποτέλεσμα αυτών των παραγόντων, δεν αποτελεί απλώς μια απλή διατροφική ανεπάρκεια, αλλά μια σύνθετη παθοφυσιολογική διεργασία, στην οποία εμπλέκονται η φλεγμονή, η οξέωση, η ανισορροπία των ορμονών και οι διαταραχές της εντερικής μικροβιακής χλωρίδας. Οι συνέπειες της απώλειας πρωτεϊνών είναι ευρείες και περιλαμβάνουν αδυναμία, μειωμένη λειτουργική ικανότητα, αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων, επιδείνωση της ποιότητας ζωής και αύξηση της θνητότητας [3, 31].

2.1.2. ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΕΣ

Η αξιοποίηση των υδατανθράκων σε ασθενείς ΧΝΑ διαταράσσεται σημαντικά, αποτελώντας έναν από τους βασικούς μεταβολικούς άξονες που επηρεάζονται από την

προοδευτική επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Παρότι η γλυκόζη παραμένει η κύρια πηγή ενέργειας για τα κύτταρα, η ικανότητα των ιστών να προσλαμβάνουν και να χρησιμοποιούν αποτελεσματικά τη γλυκόζη μειώνεται λόγω της παρουσίας ινσουλινοαντίστασης, μιας διαταραχής που χαρακτηρίζει μεγάλο ποσοστό των ασθενών με ΧΝΑ, ανεξαρτήτως σταδίου [32].

Η ινσουλινοαντίσταση στη ΧΝΑ αποτελεί πολυπαραγοντικό φαινόμενο και σχετίζεται τόσο με τη μειωμένη κάθαρση της ινσουλίνης από τους νεφρούς όσο και με την παρουσία ουραιμικών τοξινών, οι οποίες επηρεάζουν τη λειτουργία των υποδοχέων ινσουλίνης και διαταράσσουν τη μεταγωγή των σημάτων στο εσωτερικό των κυττάρων. Η παρουσία χρόνιου φλεγμονώδους περιβάλλοντος, με αυξημένες συγκεντρώσεις κυτοκινών όπως η TNF-α και η IL-6, ενισχύει την αντοχή των κυττάρων στη δράση της ινσουλίνης, περιορίζοντας τη μεταφορά γλυκόζης στο ενδοκυττάριο περιβάλλον και προκαλώντας υπεργλυκαιμία. Αυτή η κατάσταση συνοδεύεται από αντιδραστική υπερινσουλιναίμία, καθώς το πάγκρεας προσπαθεί να αντισταθμίσει την ανεπάρκεια της δράσης της ινσουλίνης μέσω αυξημένης έκκρισης [19, 32].

Η γλυκονεογένεση, δηλαδή η παραγωγή γλυκόζης από μη υδατανθρακικές πηγές όπως τα αμινοξέα και η γλυκερόλη, παρουσιάζει επίσης αύξηση στη ΧΝΑ. Λόγω της ινσουλινοαντίστασης, ο κατασταλτικός ρόλος της ινσουλίνης στη γλυκονεογένεση είναι μειωμένος, με αποτέλεσμα το ήπαρ να συνεχίζει την παραγωγή γλυκόζης ακόμη και σε συνθήκες υπεργλυκαιμίας, επιδεινώνοντας έτσι τη συνολική γλυκαιμική απορρύθμιση. Αυτό οδηγεί όχι μόνο σε επιβάρυνση του μεταβολικού προφίλ, αλλά και σε αυξημένη καταβολή των σκελετικών πρωτεϊνών και επιδείνωση της πρωτεϊνο-ενεργειακής απώλειας.

Ένα ακόμη στοιχείο που επιδεινώνει την ανοργανοποίηση των υδατανθράκων είναι η μετατόπιση του οργανισμού σε λιπιδαιμική καύση. Σε συνθήκες ανεπαρκούς γλυκόλυσης και περιορισμένης ενδοκυτταρικής πρόσληψης γλυκόζης, το σώμα στρέφεται στη λιπογένεση και τη λιπολυτική δραστηριότητα για να εξασφαλίσει ενέργεια. Ωστόσο, αυτή η αντιρροπιστική διαδικασία οδηγεί σε αυξημένη συγκέντρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων, υπερτριγλυκεριδαίμία και μείωση των επιπέδων HDL-χοληστερόλης. Το αποτέλεσμα είναι ένα δυσμενές λιπιδαιμικό προφίλ που αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επιπλοκών, ιδιαίτερα στους ασθενείς με συνυπάρχουσα υπέρταση ή σακχαρώδη διαβήτη [19, 15, 32].

Η επίδραση των αλλαγών στον μεταβολισμό των υδατανθράκων είναι ευρεία και δεν περιορίζεται μόνο στον γλυκαιμικό έλεγχο. Επηρεάζει τη λειτουργικότητα των μυών, τη διαθεσιμότητα ενέργειας, την πρόοδο της φλεγμονής, αλλά και τη μεταβολική ευαισθησία άλλων ορμονών, όπως της λεπτίνης και της ινσουλίνης. Παράλληλα, οι διατροφικοί περιορισμοί που υιοθετούνται συχνά στη ΧΝΑ (χαμηλό φορτίο καλίου και φωσφόρου, περιορισμός σακχάρων) συμβάλλουν περαιτέρω στη μείωση της πρόσληψης υδατανθράκων, οδηγώντας σε ακόμη χαμηλότερη διαθεσιμότητα γλυκόζης για ενεργειακή χρήση [33].

2.1.3. ΛΙΠΗ

Στη ΧΝΑ, ο μεταβολισμός των λιπιδίων υφίσταται σημαντικές αλλοιώσεις, οι οποίες συνδέονται τόσο με τη δυσλειτουργία των νεφρών όσο και με τις μεταβολικές και

φλεγμονώδεις διεργασίες που συνοδεύουν τη νόσο. Οι ασθενείς με ΧΝΑ παρουσιάζουν συχνά δυσλιπιδαιμία, που χαρακτηρίζεται κυρίως από υπερτριγλυκεριδαιμία, χαμηλά επίπεδα HDL-χοληστερόλης, και σε ορισμένες περιπτώσεις, αυξημένα ή φυσιολογικά επίπεδα LDL-χοληστερόλης με αθηρογόνο σύσταση.

Η υπερτριγλυκεριδαιμία οφείλεται κυρίως σε μειωμένη δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, του ενζύμου που είναι υπεύθυνο για την αποικοδόμηση των χυλομικρών και των VLDL. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την παρατεταμένη κυκλοφορία αυτών των λιποπρωτεϊνών στο αίμα και την αυξημένη συγκέντρωση τριγλυκεριδίων. Επιπλέον, η υπολευκωματιναιμία που συχνά παρατηρείται σε ασθενείς με ΧΝΑ μειώνει τη μεταφορά των ελεύθερων λιπαρών οξέων, συμβάλλοντας περαιτέρω στη διαταραχή του λιπιδαιμικού προφίλ [34].

Η χαμηλή HDL-χοληστερόλη αποδίδεται τόσο στη μειωμένη σύνθεση όσο και στην αυξημένη αποδόμηση των μορίων HDL. Η χρόνια φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες τροποποιούν τη δομή και λειτουργία των HDL, μειώνοντας την ικανότητά τους να απομακρύνουν τη χοληστερόλη από τους ιστούς και να την επαναμεταφέρουν στο ήπαρ. Το φαινόμενο αυτό όχι μόνο στερεί τον οργανισμό από την προστατευτική δράση των HDL, αλλά και επιτρέπει την προοδευτική αθηροσκλήρωση, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ταυτόχρονη υπέρταση ή σακχαρώδη διαβήτη.

Οι μεταβολικές αυτές διαταραχές συμβάλλουν σε αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, ο οποίος αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου στους ασθενείς με ΧΝΑ. Η δυσλιπιδαιμία στη ΧΝΑ διαφέρει από την κλασική εικόνα της υπερλιπιδαιμίας του γενικού πληθυσμού, καθώς συχνά συνοδεύεται από φλεγμονώδη και καταβολικά χαρακτηριστικά, γεγονός που την καθιστά πιο επικίνδυνη. Επιπλέον, τα αυξημένα επίπεδα μικρών, πυκνών LDL σωματιδίων είναι πιο αθηρογόνα, καθώς διεισδύουν ευκολότερα στο ενδοθήλιο και οξειδώνονται, προκαλώντας ενδοθηλιακή δυσλειτουργία [16, 35].

Ένα άλλο κρίσιμο στοιχείο είναι η μετατόπιση της ενεργειακής καύσης από τα λίπη προς τις πρωτεΐνες, κάτι που παρατηρείται συχνά στα προχωρημένα στάδια της ΧΝΑ. Λόγω της ινσουλινοαντίστασης και της δυσλειτουργίας των μιτοχονδρίων, ο οργανισμός αδυνατεί να χρησιμοποιήσει τα λιπίδια ως κύριο υπόστρωμα για την παραγωγή ενέργειας και στρέφεται σε αυξημένο καταβολισμό των πρωτεϊνών. Αυτή η μεταβολική ανακατανομή έχει σοβαρές συνέπειες για τον οργανισμό, καθώς εντείνει την πρωτεϊνο-ενεργειακή απώλεια και την απώλεια μυϊκής μάζας, οδηγώντας σε καχεξία και μειωμένη λειτουργική ικανότητα [31].

Επιπλέον, η λιποδυστροφία – η διαταραχή στην κατανομή και στη λειτουργία του λιπώδους ιστού – αποτελεί μια ακόμη μεταβολική διαταραχή που παρατηρείται στη ΧΝΑ, κυρίως ως συνέπεια της φλεγμονής και των διατροφικών ανεπαρειών. Η αυξημένη εναπόθεση σπλαχνικού λίπους συνοδεύεται από παραγωγή φλεγμονωδών κυτοκινών, όπως η IL-6 και η CRP, οι οποίες επιτείνουν το φλεγμονώδες φορτίο και ενισχύουν τον φαύλο κύκλο μεταξύ λιπιδαιμικής δυσρρύθμισης και φλεγμονής.

Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι οι διατροφικοί περιορισμοί που ακολουθούνται στη ΧΝΑ (π.χ. αποφυγή τροφών πλούσιων σε φωσφόρο και κάλιο) μπορεί να οδηγήσουν σε περιορισμένη πρόσληψη καλών λιπών, όπως των ω-3 λιπαρών οξέων, τα οποία έχουν

καρδιοπροστατευτική και αντιφλεγμονώδη δράση. Η μειωμένη πρόσληψη αυτών των ευεργετικών λιπιδίων μπορεί να επιδεινώσει την αθηρογένεση και τη γενική φλεγμονώδη κατάσταση του οργανισμού [8, 37].

2.2. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΗ ΓΛΥΚΟΖΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ

Η ινσουλινοαντίσταση αποτελεί μία από τις πλέον διαδεδομένες και μελετημένες μεταβολικές διαταραχές στους ασθενείς με ΧΝΑ, ακόμα και σε αυτούς που δεν έχουν ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη. Η κατάσταση αυτή οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στην ελάττωση της επέκκρισης της ινσουλίνης από τους νεφρούς, καθώς οι φυσιολογικοί νεφροί είναι υπεύθυνοι για την αποικοδόμηση και απομάκρυνση περίπου του 30-40% της κυκλοφορούσας ινσουλίνης. Όταν αυτή η διαδικασία διαταράσσεται λόγω της νεφρικής δυσλειτουργίας, παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης στο πλάσμα (υπερινσουλιναιμία), τα οποία όμως δεν οδηγούν σε βελτιωμένη μεταβολική απόκριση, αλλά σε αντοχή των ιστών στην ινσουλίνη [19, 15].

Η παθοφυσιολογία της ινσουλινοαντίστασης στη ΧΝΑ είναι σύνθετη και περιλαμβάνει πλήθος παραγόντων που διαταράσσουν τη φυσιολογική μεταβολική λειτουργία. Πρώτον, η συσσώρευση ουραιμικών τοξινών έχει αποδειχθεί ότι βλάπτει τη λειτουργία των υποδοχέων της ινσουλίνης, μειώνοντας την ικανότητα πρόσληψης της γλυκόζης από τα κύτταρα, κυρίως στο μυϊκό και λιπώδη ιστό. Επιπλέον, το χρόνια φλεγμονώδες περιβάλλον και το οξειδωτικό στρες που επικρατεί στη ΧΝΑ προκαλούν λειτουργικές βλάβες στην ινσουλινική σηματοδότηση, επηρεάζοντας αρνητικά τις οδούς του μεταβολισμού της γλυκόζης [32, 35].

Η συνέπεια όλων αυτών είναι η μειωμένη πρόσληψη της γλυκόζης από τους μύες, γεγονός που οδηγεί σε υπεργλυκαιμία και ταυτόχρονα προάγει τη γλυκονογένεση και τη λιπόλυση στο ήπαρ, λόγω της ανεπαρκούς ανασταλτικής δράσης της ινσουλίνης. Αυτό δημιουργεί ένα παθολογικό μεταβολικό προφίλ που προσομοιάζει με το μεταβολικό σύνδρομο, το οποίο χαρακτηρίζεται από συνύπαρξη υπεργλυκαιμίας, υπερινσουλιναιμίας, αυξημένων επιπέδων τριγλυκεριδίων, χαμηλής HDL και αυξημένης αρτηριακής πίεσης.

Η μεταβολική απορρύθμιση της γλυκόζης στη ΧΝΑ σχετίζεται με σημαντικές κλινικές συνέπειες. Η χρόνια υπερινσουλιναιμία προάγει την αθηρογένεση, καθώς διεγείρει τη συσσώρευση λιπιδίων στα τοιχώματα των αγγείων, συμβάλλοντας στην ανάπτυξη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου. Παράλληλα, η ινσουλινοαντίσταση εντείνει τον καταβολισμό πρωτεϊνών και τη φλεγμονώδη απόκριση, οδηγώντας σε περαιτέρω επιδείνωση της θρεπτικής κατάστασης και της νεφρικής λειτουργίας.

Σε αυτό το πλαίσιο, έχει αναγνωριστεί ότι η ινσουλινοαντίσταση στη ΧΝΑ δεν είναι απλώς μεταβολική συνέπεια, αλλά και παθοφυσιολογικός παράγοντας που συμβάλλει στην επιδείνωση της νεφρικής και καρδιαγγειακής υγείας. Έτσι, η διαχείριση της ινσουλινοευαισθησίας θεωρείται πλέον σημαντικός θεραπευτικός στόχος για την καθυστέρηση της εξέλιξης της νόσου και τη μείωση των επιπλοκών [38].

Η άσκηση και η διατροφική παρέμβαση έχουν αναδειχθεί ως δύο από τις πιο αποτελεσματικές στρατηγικές για τη βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας στους ασθενείς με ΧΝΑ. Συγκεκριμένα, η προοδευτική άσκηση με αντιστάσεις και η αερόβια άσκηση βελτιώνουν την πρόσληψη της γλυκόζης από τους μύες, αυξάνουν τη μυϊκή μάζα και μειώνουν το λιπώδη ιστό. Από διατροφικής άποψης, η μείωση της πρόσληψης κεκορεσμένων λιπαρών οξέων, η πρόσληψη τροφών πλούσιων σε φυτικές ίνες και η αντικατάσταση των απλών σακχάρων με σύνθετους υδατάνθρακες έχουν θετική επίδραση στον γλυκαιμικό έλεγχο.

Τέλος, στις περιπτώσεις όπου η μεταβολική απορρύθμιση είναι σοβαρή, ενδείκνυται η φαρμακευτική παρέμβαση με υπογλυκαιμικούς παράγοντες που είναι ασφαλείς για χρήση σε ασθενείς με ΧΝΑ, όπως οι αναστολείς του SGLT2 και οι αγωνιστές του GLP-1, οι οποίοι όχι μόνο ρυθμίζουν τη γλυκόζη αλλά και παρουσιάζουν καρδιοπροστατευτικές και νεφροπροστατευτικές ιδιότητες [39, 38].

3. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΑΙ ΟΞΕΟ-ΒΑΣΙΚΗ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑ

3.1. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΟΞΕΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΣΤΑΘΜΙΣΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Η μεταβολική οξέωση είναι μία από τις πιο συχνές και βλαπτικές μεταβολικές επιπλοκές που παρατηρούνται σε ασθενείς με ΧΝΑ, ιδιαίτερα στα στάδια 3 έως 5. Αποτελεί μία παθολογική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από μείωση του pH του αίματος (<7.35), λόγω υπερβολικής συσσώρευσης οξέων ή ανεπάρκειας των διττανθρακικών ιόντων (HCO_3^-). Η κύρια αιτία της μεταβολικής οξέωσης στη ΧΝΑ είναι η προοδευτική μείωση της ικανότητας των νεφρών να αποβάλλουν μη πτητικά οξέα, όπως το θειικό, φωσφορικό και ουρικό οξύ, τα οποία παράγονται κατά τη φυσιολογική μεταβολική δραστηριότητα των πρωτεϊνών και των νουκλεοτιδίων [2].

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, οι νεφροί διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στη ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας μέσω τριών βασικών μηχανισμών:

- Απέκκριση ιόντων υδρογόνου (H^+) στα εγγύς και άπω εσπειραμένα σωληνάρια
- Επαναρρόφηση και νεοπαραγωγή διττανθρακικών (HCO_3^-), μέσω μηχανισμών που εμπλέκουν την καρβονική ανυδράση
- Αμμωνιογένεση, δηλαδή η παραγωγή και απέκκριση αμμωνίου (NH_4^+), το οποίο λειτουργεί ως ρυθμιστικό μόριο που δεσμεύει H^+ και αυξάνει την καθαρή απέκκριση οξέων.

Στη ΧΝΑ, οι λειτουργίες αυτές επιδεινώνονται προοδευτικά, καθώς μειώνεται ο αριθμός των λειτουργικών νεφρώνων. Η επακόλουθη αδυναμία αποβολής των H^+ και η ανεπαρκής επαναρρόφηση HCO_3^- οδηγούν σε καθαρή θετική ισορροπία οξέων στον οργανισμό. Η χρόνια έκθεση σε αυτό το περιβάλλον οδηγεί σε συστηματική μεταβολική οξέωση.

Για την αντιμετώπιση αυτής της κατάστασης, ο οργανισμός ενεργοποιεί αντιρροπιστικούς μηχανισμούς, οι οποίοι περιλαμβάνουν:

- Χημικά ρυθμιστικά συστήματα του πλάσματος, όπως το $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$, οι φωσφορικές ενώσεις και οι πρωτεΐνες (ιδίως η αιμοσφαιρίνη και η αλβουμίνη)
- Αναπνευστική αντιρρόπηση, με αύξηση του ρυθμού αναπνοής (υπεραερισμός) για την αποβολή CO_2 και την αντιστάθμιση της οξέωσης (αναπνευστική αλκάλωση)
- Οστική ρύθμιση, μέσω απελευθέρωσης αλκαλικών αλάτων ασβεστίου και φωσφόρου από το οστικό υπόστρωμα, τα οποία λειτουργούν ως ρυθμιστικά ιόντα για την εξουδετέρωση των οξέων.

Παρότι αυτοί οι μηχανισμοί είναι αποτελεσματικοί σε βραχυπρόθεσμο επίπεδο, η χρόνια ενεργοποίησή τους επιφέρει παθολογικές συνέπειες. Η συνεχής απορρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας επιδρά αρνητικά στη μυϊκή σύνθεση, ενισχύοντας την πρωτεόλυση και προκαλώντας σαρκοπενία. Επιπλέον, η απομετάλλωση των οστών οδηγεί σε νεφρική οστεοδυστροφία, ενώ η αυξημένη φλεγμονώδης απόκριση που συνοδεύει την οξέωση ενισχύει την καρδιαγγειακή επιβάρυνση [40, 41].

Η ανίχνευση και παρακολούθηση της μεταβολικής οξέωσης πραγματοποιείται μέσω μέτρησης του ορού διττανθρακικών και της αρτηριακής αιματολογικής ανάλυσης (ABG). Στη ΧΝΑ, συνιστάται η διατήρηση των $\text{HCO}_3^- \geq 22 \text{ mEq/L}$, καθώς τιμές κάτω από αυτό το όριο σχετίζονται με αυξημένη θνησιμότητα και επιταχυνόμενη έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας [42].

3.2. ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΟΞΕΩΣΗΣ ΣΤΟΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΤΩΝ ΜΥΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

Η χρόνια μεταβολική οξέωση αποτελεί μία από τις πιο σοβαρές και πολύπλοκες μεταβολικές διαταραχές που εμφανίζονται σε ασθενείς με ΧΝΑ. Η ανεπάρκεια των νεφρών να διατηρήσουν την οξεοβασική ισορροπία οδηγεί στη συσσώρευση οξέων, όπως του φωσφορικού και του θειικού οξέος, με αποτέλεσμα την ελάττωση της συγκέντρωσης διττανθρακικών και την πτώση του pH στο εσωτερικό περιβάλλον. Οι συνέπειες της χρόνιας αυτής κατάστασης εκτείνονται σε πολλαπλά συστήματα, με κύριες επιπτώσεις στον μυοσκελετικό ιστό, τόσο στους σκελετικούς μύες όσο και στον οστίτη ιστό.

3.2.1. ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΤΟΥΣ ΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥΣ ΜΥΕΣ

Η μεταβολική οξέωση επηρεάζει δυσμενώς την ισορροπία μεταξύ πρωτεϊνσύνθεσης και πρωτεϊνικής αποδόμησης στους σκελετικούς μύες. Σε μοριακό επίπεδο, ενεργοποιούνται καταβολικές οδούς, όπως η οδός της ουβικιτίνης-πρωτεασώματος και η κασπάση-3, τα οποία προάγουν την αποδόμηση μυϊκών ινών και την απώλεια μυϊκής μάζας (σάρκας). Η αυξημένη δραστηριότητα της κορτιζόλης και των φλεγμονωδών κυτοκινών (όπως TNF-α και IL-6), που επάγονται από το όξινο περιβάλλον, ενισχύουν τον καταβολισμό και καταστέλλουν την αναβολική δράση της ινσουλίνης, οδηγώντας σε μυϊκή ατροφία [43].

Η κατάσταση αυτή επιδεινώνεται από την αυξημένη ινσουλινοαντίσταση που παρατηρείται σε ασθενείς με ΧΝΑ, καθώς η μειωμένη ευαισθησία των μυϊκών κυττάρων στην ινσουλίνη περιορίζει την πρόσληψη γλυκόζης, οδηγώντας σε ενεργειακό έλλειμμα και ενίσχυση των καταβολικών μηχανισμών [10]. Παράλληλα, η μειωμένη φυσική δραστηριότητα, η ανορεξία και η αναιμία επιβαρύνουν περαιτέρω την μυϊκή απώλεια, δημιουργώντας ένα φαύλο κύκλο καχεξίας και σαρκοπενίας, που σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών [21].

3.2.2. ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΤΑ ΟΣΤΑ

Ο οστικός ιστός δρα ως ρυθμιστικό όργανο στην προσπάθεια του οργανισμού να αντισταθμίσει την οξέωση, απελευθερώνοντας αλκαλικά ιόντα (κυρίως ασβέστιο και φωσφορικά) στο πλάσμα. Η διαδικασία αυτή, γνωστή ως οστική απορρύθμιση, επάγει έντονη απομετάλλωση του οστίτη ιστού και μείωση της οστικής πυκνότητας [44]. Η συνεχής χρήση του σκελετικού αποθέματος για τη ρύθμιση του pH οδηγεί σε ενεργοποίηση των οστεοκλαστών και αναστολή της δράσης των οστεοβλαστών, διαταράσσοντας την ομοιόσταση της οστικής αναδόμησης.

Μακροχρόνια, αυτή η κατάσταση οδηγεί στην εμφάνιση νεφρικής οστεοδυστροφίας, μιας από τις πιο σοβαρές εκδηλώσεις της χρόνιας νεφρικής νόσου-οστικού μεταβολισμού (CKD-MBD). Επιπλέον, η μείωση των επιπέδων ενεργού βιταμίνης D στη ΧΝΑ εντείνει την υπασβεστιαϊμία, η οποία με τη σειρά της ενεργοποιεί την έκκριση παραθυρεοειδούς ορμόνης (PTH), οδηγώντας σε δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό. Ο παρατεταμένος υπερπαραθυρεοειδισμός αυξάνει τη δραστηριότητα των οστεοκλαστών, προκαλώντας περαιτέρω απώλεια ασβεστίου από τα οστά, αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων και αποτιτάνωση των αγγείων [45].

3.2.3. ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ

Η συνδυασμένη επίδραση της οξέωσης στη μυϊκή και οστική λειτουργία επιβαρύνει σημαντικά την κλινική πορεία των ασθενών με ΧΝΑ. Η μυϊκή αδυναμία, η κόπωση και η σαρκοπενία οδηγούν σε μείωση της λειτουργικής ικανότητας και αυξημένο κίνδυνο πτώσεων, ενώ η οστική ευθραυστότητα συνοδεύεται από υψηλότερα ποσοστά καταγμάτων και επιπλοκών. Ταυτόχρονα, οι αλλαγές αυτές συμβάλλουν στην εμφάνιση καρδιαγγειακών επιπλοκών, είτε μέσω της φλεγμονής είτε μέσω της αβεστοποίησης των αγγείων. Η αναγνώριση και θεραπευτική διαχείριση αυτών των μεταβολικών διαταραχών αποτελεί θεμελιώδη στόχο στη μακροχρόνια φροντίδα του ασθενούς με ΧΝΑ [21, 44, 45].

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΟΞΕΟΒΑΣΙΚΗΣ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑΣ

Η μεταβολική οξέωση αποτελεί μία από τις πλέον κρίσιμες και επιβαρυντικές διαταραχές στους ασθενείς με ΧΝΑ, σχετιζόμενη με μυϊκή ατροφία, επιταχυνόμενη απώλεια νεφρικής λειτουργίας, οστεοδυστροφία και αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η έγκαιρη αναγνώριση και θεραπευτική διαχείριση της οξέωσης είναι απαραίτητη για την πρόληψη ή τον περιορισμό των επιπλοκών και τη βελτίωση της συνολικής πρόγνωσης. Οι θεραπευτικές παρεμβάσεις που εφαρμόζονται περιλαμβάνουν διατροφική τροποποίηση, χορήγηση αλκαλικών συμπληρωμάτων, κατάλληλη προσέγγιση μέσω της αιμοκάθαρσης, καθώς και φαρμακολογική υποστήριξη για την καταπολέμηση της χρόνιας φλεγμονής και της διαταραχής της βιταμίνης D [45].

3.2.4. ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Η διαιτητική παρέμβαση αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο στην αντιμετώπιση της μεταβολικής οξέωσης στη ΧΝΑ, ιδίως στα πρώιμα και μέτρια στάδια της νόσου. Η μείωση του όξινου φορτίου της δίαιτας επιτυγχάνεται κυρίως μέσω της τροποποίησης της πρόσληψης των μακροθρεπτικών συστατικών και της πηγής των πρωτεϊνών, με στόχο τον περιορισμό της ενδογενούς παραγωγής μη πτητικών οξέων (όπως το θειικό και φωσφορικό οξύ), τα οποία οι δυσλειτουργικοί νεφροί αδυνατούν να αποβάλλουν αποτελεσματικά.

Η κατανάλωση τροφίμων με υψηλή περιεκτικότητα σε ζωικά πρωτεϊνικά φορτία (όπως το κόκκινο κρέας, τα αυγά και τα γαλακτοκομικά προϊόντα) έχει συνδεθεί με αυξημένη παραγωγή οξέων, ενώ παράλληλα συνοδεύεται από αυξημένο επίπεδο φλεγμονωδών δεικτών (όπως CRP, IL-6) και μεγαλύτερο ρυθμό μείωσης της πειραματικής διήθησης. Αντίθετα, δίαιτες πλούσιες σε φρούτα, λαχανικά και όσπρια –τροφές με αλκαλοποιητική ικανότητα– αυξάνουν τα επίπεδα διττανθρακικών στον ορό και συνεισφέρουν στη μερική αντιστάθμιση της χρόνιας οξέωσης.

Ειδικότερα, η μεσογειακή και η φυτοφαγική διατροφή έχουν αποδειχθεί ευεργετικές, όχι μόνο λόγω της αλκαλοποιητικής δράσης τους, αλλά και επειδή είναι πλούσιες σε αντιοξειδωτικά και αντιφλεγμονώδη συστατικά. Η ενσωμάτωση τέτοιων διατροφικών προτύπων έχει συσχετιστεί με μείωση της ανάγκης για συμπληρώματα διττανθρακικών, βελτίωση της ανορεξίας και αύξηση των επιπέδων λευκοματίνης στον ορό [40].

Επιπλέον, μελέτες σε ασθενείς με ΧΝΑ σταδίου 3 και 4 δείχνουν ότι η ενίσχυση της διατροφής με φρούτα και λαχανικά μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα HCO_3^- κατά 2–4 mEq/L σε χρονικό διάστημα 6 έως 12 μηνών. Παράλληλα, παρατηρείται στατιστικά σημαντική μείωση στη φλεγμονή, στη συγκέντρωση ουραιμικών τοξινών και στον ρυθμό προόδου της νόσου.

Η αύξηση της αλκαλοποιητικής ικανότητας της δίαιτας μπορεί να ποσοτικοποιηθεί με βάση τον δείκτη Potential Renal Acid Load (PRAL), ο οποίος είναι θετικός για τις όξινες τροφές και αρνητικός για τις αλκαλικές. Ο επανασχεδιασμός της δίαιτας ώστε να παρουσιάζει συνολικά αρνητικό PRAL φαίνεται να καθυστερεί την εξέλιξη της νεφρικής βλάβης και να μειώνει τις ανάγκες για φαρμακευτική διόρθωση της οξέωσης.

Τέλος, είναι σημαντικό να υπογραμμιστεί πως η διαιτητική προσέγγιση δεν αντικαθιστά τη φαρμακευτική αγωγή, αλλά τη συμπληρώνει με έναν φυσιολογικό, ασφαλή και μακροπρόθεσμο τρόπο παρέμβασης. Οι διατροφικές συστάσεις πρέπει να προσαρμόζονται εξατομικευμένα, λαμβάνοντας υπόψη την πρόοδο της νόσου, τα επίπεδα ηλεκτρολυτών και τις συνοσηρότητες του ασθενούς, ώστε να επιτευχθεί ο ιδανικός συνδυασμός ασφάλειας και αποτελεσματικότητας [46].

3.2.5. ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΑ ΔΙΤΤΑΝΘΡΑΚΙΚΩΝ

Η χορήγηση διττανθρακικών νατρίου (NaHCO_3) αποτελεί τη βασική φαρμακολογική στρατηγική για την αντιμετώπιση της μεταβολικής οξέωσης σε ασθενείς με ΧΝΑ. Η αποτελεσματικότητα αυτής της παρέμβασης έχει τεκμηριωθεί εκτενώς σε κλινικές και πειραματικές μελέτες, καθώς η διατήρηση των επιπέδων διττανθρακικών στον ορό μεταξύ 22 και 26 mEq/L σχετίζεται με μείωση της μυϊκής πρωτεόλυσης, αναστολή καταβολικών οδών και βελτίωση του συνολικού ενεργειακού μεταβολισμού. Επιπρόσθετα, η διόρθωση της οξέωσης περιορίζει την έκκριση κορτιζόλης και φλεγμονωδών κυτοκινών, όπως TNF-α και IL-6, οι οποίες εμπλέκονται στην αποδόμηση των σκελετικών μυών.

Σε μακροχρόνια παρακολούθηση, η θεραπεία με NaHCO_3 έχει αποδειχθεί ότι καθυστερεί την πρόοδο της ΧΝΑ, μειώνοντας τη ρυθμό πτώσης του ρυθμού πειραματικής διήθησης (eGFR) και περιορίζοντας την ανάγκη για έναρξη αιμοκάθαρσης. Ταυτόχρονα, συμβάλλει στη σταθεροποίηση της θρεπτικής κατάστασης, μειώνοντας την εμφάνιση πρωτεϊνο-ενεργειακής σπατάλης (PEW) και αυξάνοντας το δείκτη σωματικής μάζας και την αλβουμίνη ορού.

Η ασφάλεια της θεραπείας με NaHCO_3 έχει επιβεβαιωθεί και σε ειδικούς πληθυσμούς, όπως ασθενείς με υπέρταση ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, υπό την προϋπόθεση στενής παρακολούθησης του όγκου των υγρών και των επιπέδων νατρίου. [47, 48].

Σημαντική είναι η συμβολή της μετα-ανάλυσης του Hultin et al. (2020), στην οποία αποδείχθηκε ότι η χορήγηση διττανθρακικών σχετίζεται με μείωση του κινδύνου εξέλιξης της νεφρικής νόσου κατά 43%, ενώ παράλληλα μειώνεται η πιθανότητα εισαγωγής σε αιμοκάθαρση. Αντίστοιχα, η νεότερη μετα-ανάλυση του Visser et al. (2023) κατέδειξε βελτίωση της μυϊκής λειτουργικότητας και μείωση της σαρκοπενίας μετά από μακροχρόνια θεραπεία με NaHCO_3 σε ασθενείς με ΧΝΑ.

Επομένως, η χρήση των NaHCO_3 δεν είναι απλώς διορθωτική για την οξεοβασική ισορροπία, αλλά ασκεί πολυεπίπεδες ευεργετικές επιδράσεις στον μεταβολισμό, τη λειτουργική κατάσταση και την πρόγνωση των ασθενών με ΧΝΑ [42].

3.2.6. ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗ

Η αιμοκάθαρση συνιστά βασικό θεραπευτικό άξονα για την αποκατάσταση της οξεοβασικής ισορροπίας στους ασθενείς με τελικού σταδίου χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ), ιδιαίτερα όταν η διατήρηση των φυσιολογικών επιπέδων pH και HCO_3^- μέσω συντηρητικών μέτρων δεν είναι πλέον εφικτή. Ο κύριος στόχος της αιμοκάθαρσης είναι η απομάκρυνση των συσσωρευμένων μη πτητικών μεταβολικών οξέων (θειικά, φωσφορικά, οργανικά οξέα), που οφείλονται στη μειωμένη νεφρική κάθαρση, καθώς και η παροχή εξωτερικού ρυθμιστικού φορτίου, κυρίως μέσω διττανθρακικών.

Η χρήση διαλύματος αιμοκάθαρσης εμπλουτισμένου με διττανθρακικά (HCO_3^-) έχει επικρατήσει έναντι των γαλακτικών διαλυμάτων, καθώς προσφέρει καλύτερη βιοσυμβατότητα, μειώνει τη φλεγμονώδη απάντηση, επιτρέπει πιο φυσιολογική διόρθωση της οξέωσης και ελαχιστοποιεί την παραγωγή γαλακτικού οξέος. Επιπλέον, η χρήση διττανθρακικών βελτιώνει τη ρύθμιση του pH του εξωκυττάριου υγρού και περιορίζει τις αρνητικές επιδράσεις στο μυοσκελετικό και ενδοκρινικό σύστημα, καθώς σχετίζεται με μείωση της μυϊκής πρωτεόλυσης, σταθεροποίηση της μυϊκής μάζας και βελτίωση της ανορεξίας που χαρακτηρίζει πολλούς ασθενείς σε αιμοκάθαρση [49].

Η συχνότητα των συνεδριών, η διάρκεια, και ο ρυθμός ροής του αίματος και του διαλύματος αποτελούν καθοριστικούς παράγοντες για την αποτελεσματικότητα της απομάκρυνσης των οξινών μεταβολιτών. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε εντατικοποιημένη αιμοκάθαρση (π.χ. περισσότερες από 3 συνεδρίες εβδομαδιαίως ή με παρατεταμένη διάρκεια) παρουσιάζουν καλύτερη ρύθμιση του pH, λιγότερες φλεγμονώδεις μεταβολές, και βελτίωση της ποιότητας ζωής, κυρίως λόγω της μείωσης των επιπέδων ουραιμικών τοξινών και της συνολικής καχεξίας.

Επιπλέον, μελέτες υποστηρίζουν ότι η αιμοδιήθηση με ενδογενή επαναρρόφηση (hemodiafiltration with endogenous reinfusion) υπερέχει έναντι της κλασικής αιμοκάθαρσης όσον αφορά τη μείωση της μικροφλεγμονής και της ενδοθηλιακής βλάβης. Αυτό οφείλεται στη βελτιωμένη απομάκρυνση μεσαίου και μεγάλου μοριακού βάρους ουσιών, που συνδέονται με την καταβολική δραστηριότητα και το οξειδωτικό στρες, συμβάλλοντας έμμεσα στη βελτίωση του μεταβολικού προφίλ και της οξεοβασικής ομοιόστασης.

Τέλος, η ορθή επιλογή των παραμέτρων αιμοκάθαρσης, καθώς και η προσαρμογή στις ανάγκες του κάθε ασθενούς, είναι απαραίτητες για τη βελτιστοποίηση των αποτελεσμάτων, τη μείωση του κινδύνου επιπλοκών, και την επιβράδυνση της εξέλιξης της ΧΝΑ σε ασθενείς υπό θεραπεία υποκατάστασης [51].

3.2.7. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ

Η φαρμακευτική και συμπληρωματική υποστήριξη στη ΧΝΑ επικεντρώνεται όχι μόνο στη διόρθωση των επιπέδων των διττανθρακικών, αλλά και στην αναστολή των παραγόντων που επιταχύνουν τον καταβολισμό, την οξειδωτική βλάβη και τη χρόνια φλεγμονή. Έχει καταδειχθεί ότι το οξειδωτικό στρες και η χαμηλόβαθμη φλεγμονή δρουν συνεργικά με τη μεταβολική οξέωση, ενισχύοντας τη μυϊκή αποδόμηση και την απώλεια οστικής μάζας. Έτσι, μια ολοκληρωμένη θεραπευτική στρατηγική απαιτεί αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδη προσέγγιση.

Συμπληρώματα βιταμίνης Ε και βιταμίνης C, καθώς και πολυφαινόλες (π.χ. ρεσβερατρόλη, φλαβονοειδή) έχουν μελετηθεί ως αναστολείς της δράσης των ελευθέρων ριζών που προκαλούν μιτοχονδριακή βλάβη και επιτείνουν τον καταβολισμό των πρωτεϊνών. Μελέτες έχουν δείξει ότι τα αντιοξειδωτικά αυτά μειώνουν την έκφραση προφλεγμονωδών κυτοκινών (TNF-α, IL-6) και οδηγούν σε βελτίωση της μυϊκής μάζας και της φυσικής λειτουργικότητας σε ασθενείς με ΧΝΑ.

Η ενεργός βιταμίνη D (καλσιτριόλη) και τα ανάλογά της (π.χ. paricalcitol) διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στη ρύθμιση της οστεοκαταβολής και στην πρόληψη του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού. Η καλσιτριόλη όχι μόνο ενισχύει την εντερική απορρόφηση ασβεστίου και φωσφόρου, αλλά φαίνεται να καταστέλλει την παραγωγή PTH, ενώ παράλληλα προάγει αντιφλεγμονώδη δράση στα νεφρικά σωληνάρια και τα ενδοθηλιακά κύτταρα, συμβάλλοντας στη σταθεροποίηση της λειτουργίας των νεφρών. [45].

Επιπλέον, η χορήγηση ερυθροποιητίνης (epoetin alfa ή darbepoetin alfa) και ενδοφλέβιου σιδήρου στοχεύει στη βελτίωση της αναιμίας της ΧΝΑ, η οποία είναι στενά συνδεδεμένη με τη μειωμένη μεταφορά οξυγόνου στους ιστούς και την επακόλουθη ενεργειακή ανεπάρκεια. Η διόρθωση της αιμοσφαιρίνης οδηγεί σε αυξημένη παροχή οξυγόνου στους μύς και στους νεφρούς, υποστηρίζοντας τη μεταβολική ισορροπία και περιορίζοντας την περαιτέρω μυϊκή αποδόμηση.

Εξίσου σημαντική είναι η χρήση αναστολέων του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS), όπως οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου (ACEis) και οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (ARBs). Οι παράγοντες αυτοί μειώνουν την ενδοσπειραματική πίεση και την πρωτεϊνουρία, βελτιώνουν την αιμοδυναμική των νεφρών και συμβάλλουν στην ελάττωση της οξέωσης μέσω της μείωσης της παραγωγής NH_4^+ στα εγγύς σωληνάρια. Μάλιστα, ο συνδυασμός RAAS blockers με βιταμίνη D παρουσιάζει συνεργιστικά οφέλη στη μείωση των επιπέδων PTH και της φλεγμονής.

Επομένως, η φαρμακολογική και συμπληρωματική υποστήριξη δεν πρέπει να θεωρείται δευτερεύουσα, αλλά θεμελιώδης θεραπευτικός πυλώνας, που δρώντας συνδυαστικά με τη διαιτητική παρέμβαση και την αιμοκάθαρση, βελτιώνει τα συνολικά κλινικά αποτελέσματα σε ασθενείς με ΧΝΑ. [50].

4. ΟΡΜΟΝΙΚΕΣ ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΗ ΧΝΑ ΚΑΙ ΟΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΤΟΥΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ

4.1. ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ ΚΑΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΟΥ ΓΛΥΚΑΙΜΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ

Η αντίσταση στην ινσουλίνη αποτελεί ένα από τα πρώιμα και πολυπαραγοντικά μεταβολικά χαρακτηριστικά που εμφανίζονται σε ασθενείς με ΧΝΑ, ακόμη και στα πρώιμα στάδια της νόσου και σε απουσία διαβητικού ιστορικού. Η αντίσταση στην ινσουλίνη στη ΧΝΑ χαρακτηρίζεται από μειωμένη ανταπόκριση των περιφερικών ιστών, κυρίως των σκελετικών μυών, του ήπατος και του λιπώδους ιστού, στη δράση της ινσουλίνης, με συνέπεια τη διαταραχή της πρόσληψης και χρήσης της γλυκόζης, την αυξημένη γλυκονεογένεση και τη μεταβολική απορρύθμιση [32].

Η παθοφυσιολογία της αντίστασης στην ινσουλίνη σε ασθενείς με ΧΝΑ είναι σύνθετη και προκύπτει από την αλληλεπίδραση πολλών παραγόντων:

- Η **νεφρική κάθαρση** της ινσουλίνης μειώνεται δραματικά όσο επιδεινώνεται ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR). Οι φυσιολογικά λειτουργούντες νεφροί απομακρύνουν περίπου το 30-40% της κυκλοφορούσας ινσουλίνης μέσω ενζυμικής αποικοδόμησης στα εγγύς νεφρικά σωληνάκια. Η μείωση αυτής της κάθαρσης οδηγεί σε υπερινσουλιναιμία, η οποία ωστόσο δεν συνοδεύεται από αποτελεσματική μεταβολική απάντηση λόγω της περιφερικής αντίστασης στην ινσουλίνη.
- Η **φλεγμονή χαμηλού βαθμού**, η οποία χαρακτηρίζει τη ΧΝΑ, αποτελεί κεντρικό μηχανισμό στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη. Αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών κυτοκινών όπως ο TNF-α, η IL-6 και η CRP αναστέλλουν την έκφραση και λειτουργία του υποδοχέα ινσουλίνης (IRS-1) και της φωσφατιδυλινοσιτιόλης-3-κινάσης (PI3K), διακόπτοντας την ενδοκυττάρια σηματοδότηση της ινσουλίνης και αναστέλλοντας τη μεταφορά γλυκόζης μέσω του μεταφορέα GLUT4 στους σκελετικούς μύες [52].
- Το **ουραιμικό περιβάλλον** παίζει επίσης καθοριστικό ρόλο. Τοξίνες όπως η ινδωλοθειική ένωση και το p-κρεσυλικό θειικό επιδεινώνουν την ενδοκυττάρια δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων, αυξάνουν το οξειδωτικό στρες και επηρεάζουν την έκφραση των γονιδίων που ρυθμίζουν τη μεταβολική ομοιόσταση [53].
- Η **μεταβολική οξέωση**, συχνή στη ΧΝΑ, επίσης επηρεάζει τη δράση της ινσουλίνης, μειώνοντας την πρόσληψη γλυκόζης στους μύες και αυξάνοντας την ηπατική γλυκονεογένεση. Παράλληλα, η αυξημένη παραγωγή κορτιζόλης, η οποία παρατηρείται λόγω της χρόνιας φλεγμονής και του στρες της νόσου, ενισχύει την αντίσταση στην ινσουλίνη μέσω αντι-ινσουλινογενών δράσεων [54].
- Η **ανεπάρκεια βιταμίνης D**, κοινή στους ασθενείς με ΧΝΑ, έχει επίσης συσχετιστεί με την αντίσταση στην ινσουλίνη, καθώς η καλσιτριόλη συμμετέχει στην ρύθμιση των υποδοχέων της ινσουλίνης και την ευαισθησία των ιστών σε αυτήν [55].

Οι συνέπειες αυτής της αντίστασης είναι εκτεταμένες. Η αδυναμία των σκελετικών μυών να χρησιμοποιήσουν αποτελεσματικά τη γλυκόζη οδηγεί σε μειωμένη ενεργειακή απόδοση, ενώ η υπερινσουλιναιμία σχετίζεται με δυσλιπιδαιμία, προαθηρωματικές αλλοιώσεις, σαρκοπενία και συστηματική φλεγμονή. Το ήπαρ, υπό την επίδραση των αυξημένων επιπέδων ινσουλίνης και της ταυτόχρονης αντίστασης, εντείνει τη γλυκονεογένεση και τη λιπογένεση, επιβαρύνοντας περαιτέρω το μεταβολικό προφίλ των ασθενών. Παράλληλα, η αντίσταση στην ινσουλίνη ενισχύει την ανάπτυξη και επιδείνωση του διαβήτη τύπου 2, ακόμη και σε άτομα χωρίς προϋπάρχουσα διαβητική νόσο [4, 56].

Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη στη ΧΝΑ δεν είναι μόνο μεταβολικό πρόβλημα αλλά συσχετίζεται και με αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Η έγκαιρη αναγνώριση και διαχείριση της αντίστασης στην ινσουλίνη μέσω διατροφικών, φαρμακευτικών και φυσιοθεραπευτικών παρεμβάσεων είναι ουσιώδης για την πρόληψη της εξέλιξης της ΧΝΑ και τη βελτίωση της συνολικής πρόγνωσης [16, 57].

4.2. ΟΡΜΟΝΙΚΕΣ ΑΛΛΑΓΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΟΝ ΜΥΪΚΟ ΚΑΙ ΟΣΤΙΚΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ

Η ΧΝΑ συνοδεύεται από πολύπλευρες ορμονικές μεταβολές, οι οποίες επηρεάζουν δυσμενώς τον μεταβολισμό του μυϊκού και του οστικού ιστού. Η προοδευτική έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας έχει άμεσες και έμμεσες επιδράσεις στο ενδοκρινικό σύστημα, οδηγώντας σε διαταραχές που συμβάλλουν τόσο στη σαρκοπενία όσο και στην εμφάνιση νεφρικής οστεοδυστροφίας. Οι διαταραχές αυτές συνδέονται στενά με τη μεταβολική οξέωση, την ανεπάρκεια βιταμίνης D, την αυξημένη δραστηριότητα της παραθυρεοειδούς ορμόνης (PTH), καθώς και με ανισορροπία άλλων ορμονών όπως η κορτιζόλη, η αυξητική ορμόνη (GH), η IGF-1, η τεστοστερόνη και τα ανδρογόνα.

4.2.1. ΟΡΜΟΝΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΑΙ ΜΥΪΚΗ ΜΑΖΑ

Στη ΧΝΑ παρατηρείται αυξημένη έκκριση κορτιζόλης, η οποία αποτελεί μία από τις βασικές ορμόνες που συμμετέχουν στις καταβολικές διεργασίες. Η αυξημένη δραστηριότητα του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια ενεργοποιείται ως αντισταθμιστικός μηχανισμός στο χρόνιο στρες της ουραιμίας. Ωστόσο, η χρόνια υπερκορτιζολαιμία ενισχύει τη λιπόλυση και τον καταβολισμό των σκελετικών μυών μέσω αναστολής της πρωτεϊνικής σύνθεσης και αύξησης της έκφρασης γονιδίων που σχετίζονται με το μονοπάτι της ουβικιτίνης-πρωτεασώματος, οδηγώντας σε απώλεια μυϊκής μάζας και σαρκοπενία [58].

Ταυτόχρονα, η μειωμένη έκκριση ορμονών που συμμετέχουν στις αναβολικές διεργασίες, όπως η αυξητική ορμόνη (GH) και ο ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας IGF-1, συμβάλλει στην απώλεια μυϊκού ιστού. Ο IGF-1 είναι ιδιαίτερα σημαντικός για τις αναβολικές διεργασίες των μυών, μέσω της ενεργοποίησης της mTOR οδού και της μυϊκής πρωτεϊνοσύνθεσης. Η ανεπάρκειά της στη ΧΝΑ έχει συσχετιστεί με μειωμένη αναγεννητική ικανότητα των μυϊκών κυττάρων και χαμηλό επίπεδο μυϊκής απόκρισης σε φυσιολογικά ερεθίσματα, όπως η φυσική δραστηριότητα και η πρόσληψη πρωτεΐνης [10].

Παράλληλα, παρατηρείται υπογοναδισμός, κυρίως υπογοναδοτροφικός, στους άνδρες με ΧΝΑ, με σημαντική μείωση των επιπέδων τεστοστερόνης. Η τεστοστερόνη έχει ισχυρή αναβολική δράση στον μυϊκό ιστό, και η έλλειψή της οδηγεί σε απορρύθμιση του μεταβολισμού των αμινοξέων, μείωση της μιτοχονδριακής λειτουργίας και αύξηση της μυϊκής αδυναμίας. Ο συνδυασμός των παραπάνω οδηγεί σε προοδευτική σαρκοπενία, αυξημένη κόπωση, απώλεια λειτουργικότητας και αυξημένο καρδιαγγειακό και λοιμώδες φορτίο στους ασθενείς με ΧΝΑ [59]

4.2.2. ΟΡΜΟΝΙΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΤΟΝ ΟΣΤΙΚΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ

Η ΧΝΑ συνοδεύεται από χαρακτηριστικές διαταραχές στον μεταβολισμό του ασβεστίου και του φωσφόρου, οδηγώντας σε ανισορροπία μεταξύ της δραστηριότητας των οστεοβλαστών και των οστεοκλαστών. Η παραθυρεοειδής ορμόνη (PTH), η οποία αυξάνεται δευτεροπαθώς λόγω της υπασβεσταιμίας και της υπερφωσφαταιμίας, δρα αποδομητικά στον οστικό ιστό, ενισχύοντας τη δραστηριότητα των οστεοκλαστών και προκαλώντας απασβεστίωση των οστών

Η ανεπάρκεια καλσιτριόλης, που σχετίζεται με τη μειωμένη 1α-υδροξυλάση στους νεφρούς, επιτείνει την υπασβεσταιμία και μειώνει την εντερική απορρόφηση του ασβεστίου. Επιπλέον, η ανεπάρκεια βιταμίνης D συνδέεται με φτωχή ποιότητα οστού, αυξημένο ρυθμό καταγμάτων, καθώς και μειωμένη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών [60, 61].

Αξίζει να σημειωθεί ότι σε συνθήκες αυξημένης PTH και ταυτόχρονης έλλειψης καλσιτριόλης, αναπτύσσεται το φαινόμενο του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού, ο οποίος ενισχύει την απώλεια οστικής μάζας, προάγει την αγγειακή αποτιτάνωση και οδηγεί τελικά στην εμφάνιση νεφρικής οστεοδυστροφίας. Οι ασθενείς με ΧΝΑ παρουσιάζουν σημαντικά μειωμένη οστική πυκνότητα (BMD), υψηλά επίπεδα PTH, και συχνά κλινικές εκδηλώσεις όπως οστικά άλγη, παθολογικά κατάγματα και σκελετικές παραμορφώσεις.

Η χρόνια ορμονική απορρύθμιση στη ΧΝΑ επηρεάζει επίσης την αγγειακή υγεία, καθώς η αυξημένη PTH και η ανεπάρκεια βιταμίνης D συνδέονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, είτε μέσω επιτάχυνσης της αθηροσκλήρωσης είτε μέσω εναπόθεσης ασβεστίου στα αγγειακά τοιχώματα. Αυτή η επιπλοκή, που ονομάζεται αγγειακή αποτιτάνωση, επιβαρύνει περαιτέρω την πρόγνωση των ασθενών με ΧΝΑ και συνδέεται με αυξημένη καρδιαγγειακή και συνολική θνησιμότητα [60, 62].

4.3. ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΠΑΡΑΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΟΡΜΟΝΗΣ, ΤΗΣ ΚΑΛΣΙΤΡΙΟΛΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΤΙΝΗΣ

Η ΧΝΑ συνοδεύεται από πολύπλοκες ενδοκρινικές διαταραχές που επηρεάζουν τη μεταβολική ομοιόσταση, ιδίως όσον αφορά το σύστημα ασβεστίου-φωσφόρου, τον οστικό μεταβολισμό και την αιμοποίηση. Τρεις κρίσιμοι ορμονικοί ρυθμιστές – η παραθυρεοειδής ορμόνη (PTH), η ενεργός μορφή της βιταμίνης D (καλσιτριόλη) και η ερυθροποιητίνη – υφίστανται σημαντικές ποσοτικές και λειτουργικές μεταβολές κατά την πορεία της ΧΝΑ, με συστηματικές επιπτώσεις.

4.3.1. ΠΑΡΑΘΥΡΕΟΕΙΔΗΣ ΟΡΜΟΝΗ (PTH)

Η PTH εκκρίνεται από τους παραθυρεοειδείς αδένες ως απάντηση στη μείωση του ιονισμένου ασβεστίου στο πλάσμα, αυξημένου φωσφόρου και χαμηλών επιπέδων καλσιτριόλης. Στη ΧΝΑ, η κατακράτηση φωσφόρου λόγω μειωμένης απέκκρισης, η προοδευτική υποκαλιαιμία και η ανεπάρκεια βιταμίνης D προκαλούν υπερέκκριση της PTH, οδηγώντας σε δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό [55].

Η παρατεταμένη δράση της PTH προάγει την οστεοκλαστική δραστηριότητα, αυξάνοντας τη μετακίνηση ασβεστίου από το οστό προς την κυκλοφορία. Η αποδόμηση του φλοιώδους και σπογγώδους οστού οδηγεί σε μειωμένη οστική πυκνότητα και αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων. Παράλληλα, η PTH εμπλέκεται στην αγγειακή αποτίτάνωση, προκαλώντας αβεστοποίηση των μέσων και του έσω χιτώνα των αρτηριών, αυξάνοντας τον καρδιαγγειακό κίνδυνο [61, 62].

4.3.2. ΚΑΛΣΙΤΡΙΟΛΗ

Η ενεργός μορφή της βιταμίνης D, ή καλσιτριόλη, συντίθεται κυρίως στους νεφρούς. Στη ΧΝΑ, η ελάττωση της νεφρικής μάζας και η φλεγμονώδης κατάσταση καταστέλλουν τη δραστηριότητα της 1α-υδροξυλάσης, ένζυμο που παίζει καθοριστικό ρόλο στον μεταβολισμό της βιταμίνης D, ιδιαίτερα στη νεφρική μετατροπή της σε ενεργή μορφή, οδηγώντας σε ανεπάρκεια καλσιτριόλης [54].

Η έλλειψη καλσιτριόλης περιορίζει την εντερική απορρόφηση ασβεστίου, προκαλεί υπασβεστιαιμία και διεγείρει περαιτέρω την έκκριση PTH, εγκαθιδρύοντας έναν παθολογικό φαύλο κύκλο. Επίσης, η καλσιτριόλη ασκεί αντιφλεγμονώδη δράση μέσω αναστολής κυτοκινών όπως η IL-6 και η TNF-α, ενώ επηρεάζει τον μυϊκό μεταβολισμό, συμβάλλοντας στην αποτροπή της σαρκοπενίας [45].

Η θεραπευτική χορήγηση αναλόγων της βιταμίνης D (π.χ. αλφακαλσιδόλη, παρικαλσιτόλη) έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τα επίπεδα PTH, βελτιώνει την οστική ανακατασκευή και πιθανώς επιβραδύνει την εξέλιξη της ΧΝΑ σε τελικό στάδιο [63].

4.3.3. ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΤΙΝΗ

Η ερυθροποιητίνη (EPO) είναι μία γλυκοπρωτεϊνική ορμόνη που συντίθεται στα διαμεσοκυττάρια νεφρικά κύτταρα. Ρυθμίζει την ερυθροποίηση στο μυελό των οστών ως απάντηση στην υποξία. Στη ΧΝΑ, η απώλεια του λειτουργικού νεφρικού παρεγχύματος οδηγεί σε μειωμένη παραγωγή EPO και εγκατάσταση αναιμίας, η οποία εμφανίζεται ήδη από τα μεσαία στάδια της νόσου [64].

Η αναιμία σχετίζεται με μείωση της παροχής οξυγόνου στους ιστούς, οδηγώντας σε αυξημένο καταβολισμό, κόπωση και δυσανεξία στην άσκηση. Ενισχύει την καρδιακή υπερτροφία, την ισχαιμία και προάγει τη δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων. Επιπλέον, η αναιμία επιβαρύνει τον γλυκαιμικό έλεγχο και αυξάνει τη φλεγμονώδη αντίδραση [65].

Η θεραπεία με ανθρώπινη ανασυνδυασμένη ερυθροποιητίνη (rHuEPO) και νέες μορφές όπως οι σταθεροποιητές του HIF έχουν επιδείξει ευεργετικά αποτελέσματα στην αιμοποίηση, την ποιότητα ζωής και την καρδιαγγειακή πρόγνωση των ασθενών με ΧΝΑ [66]

5. ΚΑΧΕΞΙΑ ΚΑΙ ΠΡΩΤΕΪΝΟ-ΕΝΕΡΓΕΙΑΚΗ ΑΠΩΛΕΙΑ ΣΤΗ ΧΝΑ

Όπως έχουμε ήδη δει, η ΧΝΑ είναι μία εξελικτική νόσος που προκαλεί πολυπαραγοντικές μεταβολικές διαταραχές, επηρεάζοντας βαθιά τη σωματική σύσταση, τη θρέψη και τη γενική λειτουργικότητα των ασθενών. Ένα από τα πλέον επιβαρυντικά και δυσίατα σύνδρομα που συνοδεύουν την πρόοδο της νόσου είναι η πρωτεϊνο-ενεργειακή και η καχεξία, οι οποίες συνδέονται άρρηκτα με αυξημένη νοσηρότητα, θνητότητα και σημαντική υποβάθμιση της ποιότητας ζωής.

5.1. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΠΟΔΟΜΗΣΗΣ ΤΩΝ ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ ΚΑΙ ΑΠΩΛΕΙΑ ΜΥΪΚΗΣ ΜΑΖΑΣ

Η απώλεια της σκελετικής μυϊκής μάζας σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια δεν είναι απλώς αποτέλεσμα ανεπαρκούς διατροφής, αλλά οφείλεται κυρίως σε ένα περίπλοκο και πολυπαραγοντικό παθοφυσιολογικό φαινόμενο, που περιλαμβάνει την ενεργοποίηση συγκεκριμένων μοριακών μονοπατιών αποδόμησης των πρωτεϊνών, καθώς και την καταστολή της πρωτεϊνوسύνθεσης. Η πρωτεϊνο-ενεργειακή απώλεια προκύπτει μέσα από την αλληλεπίδραση συστηματικής φλεγμονής, ορμονικής δυσλειτουργίας, ουραιμικής τοξικότητας και μεταβολικής οξέωσης, όλα εκ των οποίων επιτείνουν την καταβολική δραστηριότητα των κυττάρων.

Το μονοπάτι της ουβικιτίνης-πρωτεασώματος (UPS) αποτελεί τον πρωταρχικό μηχανισμό ενδοκυτταρικής αποδόμησης των μυϊκών πρωτεϊνών. Η ενεργοποίησή του στην ΧΝΑ επάγεται από προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκων-άλφα (TNF-α) και η ιντερλευκίνη-6 (IL-6), οι οποίες διεγείρουν την έκφραση ενζύμων E3-λιγάσης όπως οι atrogin-1/MAFbx και MuRF-1, που προκαλούν την καταστροφή των μυϊκών πρωτεϊνών [67]. Παράλληλα, η μεταγραφή των παραγόντων FoxO και NF-κB παίζουν κρίσιμο ρόλο στην ενεργοποίηση αυτών των λιγασών, ενισχύοντας την πρωτεόλυση και την απώλεια της άλιπης μάζας [68].

Η κατάσταση αυτή επιδεινώνεται σημαντικά από την παρουσία μεταβολικής οξέωσης, μια κοινή μεταβολική διαταραχή στη ΧΝΑ. Η όξινη ενδοκυττάρια κατάσταση τροποποιεί τη σηματοδότηση των αναβολικών οδών, οδηγώντας σε αναστολή του mTORC1, του βασικού ρυθμιστή της πρωτεϊνوسύνθεσης, και σε ταυτόχρονη ενεργοποίηση του συστήματος UPS. Επιπλέον, η οξέωση σχετίζεται με αυξημένη ενδογενή παραγωγή κορτιζόλης, που προάγει περαιτέρω την αποδόμηση των μυϊκών πρωτεϊνών και την αναστολή της επιδιόρθωσης των ινών.

Η ορμονική απορρύθμιση είναι επίσης θεμελιώδης στην εγκατάσταση της μυϊκής ατροφίας. Η ανεπάρκεια ινσουλίνης και του ινσουλινοειδούς αυξητικού παράγοντα-1 (IGF-1) περιορίζει την ενεργοποίηση του μονοπατιού PI3K/Akt/mTOR, το οποίο είναι απαραίτητο για τη σύνθεση νέων πρωτεϊνών και την κυτταρική ανάπτυξη. Επιπλέον, η αντίσταση στην ινσουλίνη, που είναι συχνή στη ΧΝΑ ακόμη και χωρίς συνύπαρξη διαβήτη, επιδεινώνει την αναβολική ανεπάρκεια και συμβάλλει στην αυξημένη λιπόλυση και στον επιταχυνόμενο καταβολισμό της μυϊκής μάζας.

Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι τα μυοκύτταρα στη ΧΝΑ εκτίθενται σε αυξημένο οξειδωτικό στρες, αποτέλεσμα της συσσώρευσης ουραιμικών τοξινών και της φλεγμονώδους διέγερσης. Τα ενεργά είδη οξυγόνου που παράγονται σε περίσσεια καταστρέφουν δομικά και ενζυμικά συστατικά των κυττάρων, ενισχύοντας τις αποδομητικές διαδικασίες και μειώνοντας τη λειτουργικότητα των μιτοχονδρίων. Η δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων περιορίζει την ικανότητα του κυττάρου να παράγει ΑΤΡ, προκαλώντας περαιτέρω αναβολική ανεπάρκεια [68, 69].

Τελικά, η απώλεια μυϊκής μάζας στους ασθενείς με ΧΝΑ είναι αποτέλεσμα της συστηματικής δράσης κυτοκινών, ορμονικής ανισορροπίας, οξέωσης και οξειδωτικού στρες, που προκαλούν μια μεταβολική κατάσταση προσανατολισμένη προς τον καταβολισμό. Η αναχαίτιση αυτών των μηχανισμών απαιτεί συνδυασμένη θεραπευτική στρατηγική που να στοχεύει στη φλεγμονή, την ορμονική υποστήριξη, τη ρύθμιση του pH και την αποκατάσταση της μυϊκής πρωτεϊνικής ισορροπίας.

5.2. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗ ΣΤΗΝ ΥΠΟΘΡΕΨΙΑ ΚΑΙ ΤΟΝ ΥΠΟΣΙΤΙΣΜΟ

Η ΧΝΑ, ιδίως στα προχωρημένα στάδια, χαρακτηρίζεται από μια έντονη μεταβολική ανακατανομή, ως απόκριση στην παρατεταμένη υποθρεψία και ενεργειακή ανεπάρκεια. Ο οργανισμός, για να επιβιώσει υπό αυτές τις συνθήκες, ενεργοποιεί προσαρμοστικούς μηχανισμούς με σκοπό την εξοικονόμηση ενεργειακών αποθεμάτων και τη διατήρηση της βασικής λειτουργικότητας των ζωτικών οργάνων. Ο βασικός μεταβολικός ρυθμός υφίσταται σημαντική μείωση, αποτέλεσμα της καταστολής των μεταβολικά ενεργών ιστών και της μείωσης της θερμογένεσης, γεγονός που υποδηλώνει μια μορφή λειτουργικής "χειμερίας νάρκης" σε κυτταρικό επίπεδο.

Παράλληλα, ο οργανισμός μεταβαίνει από την πρωτογενή χρήση υδατανθράκων και λιπών για ενέργεια, σε μία αυξημένη εξάρτηση από την πρωτεϊνική αποδόμηση. Η ενδογενής γλυκονεογένεση, που λαμβάνει χώρα κυρίως στο ήπαρ, επιστρατεύει αμινοξέα από τους σκελετικούς μύες για την παραγωγή γλυκόζης, υπονομεύοντας έτσι τη μυϊκή ακεραιότητα. Αυτός ο κυκλικός καταβολισμός οδηγεί σε επιταχυνόμενη μυϊκή ατροφία και απώλεια σωματικής λειτουργικότητας, ακόμη και σε περιπτώσεις όπου η συνολική ενεργειακή πρόσληψη μπορεί να εμφανίζεται σχετικά επαρκής.

Η φάση αυτή της υποθρεψίας δεν περιορίζεται στην ποσοτική έλλειψη θερμίδων αλλά χαρακτηρίζεται από σοβαρές ποιοτικές διαταραχές στην πρόσληψη βασικών μικροθρεπτικών συστατικών. Έχει παρατηρηθεί ότι ασθενείς με ΧΝΑ εμφανίζουν χαμηλά επίπεδα σιδήρου, ψευδαργύρου, σεληνίου, βιταμινών του συμπλέγματος Β (ιδίως Β6, Β12 και φυλλικού οξέος), καθώς και βιταμίνης D. Οι εν λόγω ανεπάρκειες επιδρούν αρνητικά στη μυϊκή σύσπαση, την ενζυματική δραστηριότητα, την αιμοποίηση και την ανοσοποιητική απάντηση, επιδεινώνοντας την κλινική εικόνα του ασθενούς [68].

Η διατροφική πρόσληψη επηρεάζεται πολλαπλώς στη ΧΝΑ. Η λεγόμενη ουραιμική ανορεξία αποτελεί αποτέλεσμα της συσσώρευσης μεταβολικών αποβλήτων που διαταράσσουν το γαστρεντερικό σύστημα, την όρεξη και τη γεύση. Οι ασθενείς αναφέρουν συχνά μεταλλική γεύση, ναυτία, πρόωρο κορεσμό, ακόμη και αποστροφή για πρωτεϊνούχες τροφές. Παράλληλα, οι επιβαλλόμενοι διαιτητικοί περιορισμοί – κυρίως ως προς το κάλιο, το φώσφορο και το νάτριο – οδηγούν σε περιορισμένες διατροφικές επιλογές, γεγονός που αποθαρρύνει περαιτέρω την πρόσληψη θρεπτικών ουσιών. Η συνύπαρξη κατάθλιψης, απάθειας ή κοινωνικής απομόνωσης επιβαρύνει τη διατροφική συμμόρφωση και οδηγεί σε επιταχυνόμενη έκπτωση της θρεπτικής κατάστασης.

Σε μοριακό επίπεδο, η μεταβολική προσαρμογή στην παρατεταμένη νηστεία χαρακτηρίζεται από μετατόπιση της ενέργειας προς μη αναβολικές διεργασίες. Η ενεργοποίηση της φλεγμονής μέσω των κυτοκινών (όπως IL-6 και TNF-α) επηρεάζει τη σηματοδότηση της ινσουλίνης και μειώνει τη δράση των αυξητικών παραγόντων (όπως ο IGF-1), οδηγώντας σε επιβράδυνση της πρωτεϊνικής σύνθεσης και αύξηση της πρωτεόλυσης. Η ενεργοποίηση του μονοπατιού mTOR αναστέλλεται, ενώ οι καταβολικές οδοί όπως AMPK και FoxO ενισχύονται, καταδεικνύοντας μια κατάσταση που μοιάζει με εκείνη της χρόνιας νηστείας, αλλά χωρίς την επαρκή ικανότητα αναπλήρωσης [70].

Η προσαρμοστική απάντηση του οργανισμού σε αυτήν την κατάσταση αποβαίνει αναποτελεσματική μακροπρόθεσμα. Η απώλεια της μεταβολικής ευελιξίας, δηλαδή η αδυναμία του οργανισμού να μεταβαίνει αποτελεσματικά μεταξύ διαφόρων πηγών ενέργειας, καθιστά το σώμα ευάλωτο σε λοιμώξεις, καθυστερημένη επούλωση τραυμάτων, αυξημένη φλεγμονώδη απόκριση και επιδείνωση της νεφρικής δυσλειτουργίας. Η κλινική συνέπεια αυτής της κατάστασης είναι η καχεξία, η οποία στη ΧΝΑ συνδέεται με υψηλότερη θνητότητα και επιδείνωση της ποιότητας ζωής [67, 69].

5.3. ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΠΡΩΤΕΪΝΟ-ΕΝΕΡΓΕΙΑΚΗΣ ΑΠΩΛΕΙΑΣ

Η προσέγγιση της πρωτεϊνο-ενεργειακής απώλειας στους ασθενείς με ΧΝΑ απαιτεί πολυδιάστατη και εξατομικευμένη θεραπευτική στρατηγική. Η πολυπλοκότητα των παθογενετικών μηχανισμών της πρωτεϊνο-ενεργειακής απώλειας καθιστά αναγκαία την ταυτόχρονη παρέμβαση σε πολλαπλά επίπεδα: διατροφικό, λειτουργικό, φαρμακολογικό, φλεγμονώδες και ενδοκρινολογικό. Οι βασικοί άξονες αντιμετώπισης περιλαμβάνουν:

- **Διατροφική υποστήριξη:** Η επαρκής κάλυψη των αναγκών σε πρωτεΐνες και ενέργεια αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο στην αποκατάσταση της θρεπτικής κατάστασης. Συνιστάται καθημερινή πρόσληψη πρωτεΐνης 1,0-1,2 g/kg σωματικού βάρους και ενέργειας 30-35 kcal/kg, ιδιαίτερα για τους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς [71]. Σε ασθενείς με απώλεια όρεξης ή μειωμένη πρόσληψη από το στόμα, ενδείκνυται η χρήση από του στόματος διατροφικών συμπληρωμάτων, τα οποία εμπλουτίζουν τη διαίτα με αμινοξέα, βιταμίνες και μικροθρεπτικά συστατικά. Τα διακλαδισμένα αμινοξέα (BCAA) έχουν αποδειχθεί ότι διεγείρουν την πρωτεϊνοσύνθεση και μειώνουν τον μυϊκό καταβολισμό, ιδίως όταν χορηγούνται σε συνδυασμό με φυσική δραστηριότητα [69].

- **Φυσική άσκηση:** Η άσκηση αποτελεί ισχυρό ερέθισμα αναβολισμού και συμβάλλει στην καταπολέμηση της σαρκοπενίας. Οι προγράμματα αντίστασης, ιδιαίτερα όταν ενσωματώνονται σε συνεδρίες αιμοκάθαρσης ή πραγματοποιούνται τακτικά σε εβδομαδιαία βάση, ενισχύουν τη μυϊκή δύναμη και τη λειτουργικότητα. Η άσκηση ενεργοποιεί αναβολικές οδούς (όπως το Akt/mTOR) και βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη, καθιστώντας πιο αποτελεσματική την αξιοποίηση των προσλαμβανόμενων θρεπτικών συστατικών [72]. Επιπλέον, η σωματική δραστηριότητα έχει συσχετιστεί με μείωση των επιπέδων φλεγμονής και βελτίωση της ποιότητας ζωής [67].
- **Φαρμακολογικές παρεμβάσεις:** Σε περιπτώσεις προχωρημένης πρωτεϊνο-ενεργειακής απώλειας, μπορεί να χορηγηθούν φαρμακολογικοί παράγοντες που στοχεύουν στον αναβολισμό. Χαμηλές δόσεις τεστοστερόνης ή αναβολικών στεροειδών έχουν χρησιμοποιηθεί με σκοπό την αναστροφή της απώλειας μυϊκής μάζας. Νεότερες ερευνητικές προσεγγίσεις περιλαμβάνουν τους αναστολείς της μυοστατίνης, που καταστέλλουν τον μυϊκό καταβολισμό, καθώς και αγωνιστές του υποδοχέα της μελατονίνης, οι οποίοι φαίνεται να επηρεάζουν θετικά την ενδογενή ορμονική ισορροπία και τον ύπνο, συμβάλλοντας έτσι στη θρεπτική αποκατάσταση. Σε σοβαρές περιπτώσεις ανορεξίας, έχει μελετηθεί η χορήγηση μεγεστρόλης, με σκοπό τη διέγερση της όρεξης και την αύξηση της ενεργειακής πρόσληψης [73, 74].
- **Ρύθμιση φλεγμονής και μεταβολικής οξέωσης:** Η χρόνια φλεγμονή και η μεταβολική οξέωση αποτελούν βασικούς καταβολικούς παράγοντες. Η φαρμακευτική διόρθωση της οξέωσης μέσω της χορήγησης διττανθρακικών νατρίου έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την πρωτεϊνική αποδόμηση και ενισχύει την αναβολική ισορροπία. Επιπλέον, η συμπληρωματική χορήγηση αντιοξειδωτικών παραγόντων, όπως η βιταμίνη E, η βιταμίνη C και τα ω-3 λιπαρά οξέα, συμβάλλουν στη μείωση του οξειδωτικού στρες και της φλεγμονώδους απόκρισης, περιορίζοντας έτσι την καταβολική διεργασία [67, 75].
- **Αντιμετώπιση συννοσηροτήτων και Ορμονικών διαταραχών:** Η αναιμία, οι ορμονικές διαταραχές (όπως ο υπερπαραθυρεοειδισμός) και οι μεταβολικές διαταραχές του ασβεστίου και της βιταμίνης D πρέπει να αντιμετωπίζονται αποτελεσματικά. Η θεραπεία με ερυθροποιητίνη και ενδοφλέβιο σίδηρο μπορεί να βελτιώσει την αντοχή στην άσκηση, τη λειτουργικότητα και τη συνολική κατάσταση υγείας του ασθενούς. Επίσης, η επαρκής χορήγηση καλσιτριόλης ή παραγώγων της βιταμίνης D βοηθά στην οστική υγεία και στη ρύθμιση του καταβολισμού μέσω της μείωσης της παραθορμόνης [76, 77].

Εν κατακλείδι, η πολυπαραγοντική παρέμβαση με βάση την αιτιολογία και τη σοβαρότητα της πρωτεϊνο-ενεργειακής απώλειας είναι απαραίτητη για την αναστροφή των καταβολικών μηχανισμών και τη βελτίωση της κλινικής πρόγνωσης των ασθενών με ΧΝΑ. Ο συνδυασμός διαιτητικής υποστήριξης, φυσικής άσκησης και φαρμακευτικής ρύθμισης οδηγεί σε ενίσχυση του αναβολικού περιβάλλοντος, μειώνοντας τη νοσηρότητα και θνησιμότητα αυτής της ιδιαίτερα ευάλωτης ομάδας ασθενών.

6. ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΣΤΗ ΧΝΑ

6.1 ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΑ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ

Η διατροφική στρατηγική στην αποκατάσταση ασθενών με ΧΝΑ αποτελεί μία θεμελιώδη θεραπευτική συνιστώσα, ιδιαίτερα όταν στοχεύει στην επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου, στη βελτιστοποίηση της θρεπτικής κατάστασης και στην αποτροπή των μεταβολικών επιπλοκών. Η προσέγγιση αυτή πρέπει να βασίζεται σε εξατομικευμένα πρωτόκολλα, προσαρμοσμένα στη σταδιοποίηση της ΧΝΑ (G1–G5), τη διατροφική κατάσταση, τις βιοχημικές παραμέτρους, την παρουσία συνοδών νοσημάτων (π.χ. διαβήτη τύπου 2, καρδιακή ανεπάρκεια, υπερφωσφαταιμία, υπερκαλιαιμία) και τους θεραπευτικούς στόχους κάθε ασθενούς [78].

Η μείωση της πρωτεϊνικής πρόσληψης σε πρώιμα στάδια (G1–G3a) έχει τεκμηριωθεί ότι μειώνει τη σπειραματική υπερδιήθηση και τη νεφρική φλεγμονή, καθυστερώντας έτσι την πρόοδο της νόσου. Συνστήνεται ημερήσια πρόσληψη 0,6–0,8 g πρωτεΐνης/kg σωματικού βάρους, με τουλάχιστον το 50% να προέρχεται από πρωτεΐνες υψηλής βιολογικής αξίας. Σε ειδικές περιπτώσεις, όπως σε ασθενείς με αυξημένο καταβολισμό ή ανεπαρκή πρόσληψη, μπορεί να εφαρμοστεί πολύ χαμηλή πρωτεϊνική δίαιτα (0,3–0,4 g/kg/ημέρα), πάντα υπό συμπληρωματική χορήγηση κετοαναλόγων [79].

Σε ασθενείς τελικού σταδίου ΧΝΑ (G5) που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση, οι ανάγκες διαφοροποιούνται. Η αιμοκάθαρση και η περιτοναϊκή κάθαρση συνεπάγονται σημαντικές απώλειες αμινοξέων, βιταμινών υδατοδιαλυτών και ιχνοστοιχείων, γεγονός που επιβάλλει αύξηση της πρωτεϊνικής πρόσληψης σε 1,2–1,4 g/kg/ημέρα [69]. Η μη επαρκής κάλυψη αυτών των αναγκών έχει συσχετιστεί με αυξημένη συχνότητα καχεξίας και πρωτεϊνο-ενεργειακής απώλειας [10].

Η ενεργειακή πρόσληψη αποτελεί εξίσου κρίσιμο παράγοντα για τη διατήρηση της άλιπης μάζας σώματος. Η ημερήσια πρόσληψη θερμίδων πρέπει να κυμαίνεται από 30 έως 35 kcal/kg ιδανικού σωματικού βάρους, προσαρμοσμένη στην ηλικία, το επίπεδο δραστηριότητας και τη φλεγμονώδη κατάσταση του ασθενούς [79]. Οι ηλικιωμένοι και οι καταβεβλημένοι ασθενείς απαιτούν ακόμη μεγαλύτερη θερμιδική υποστήριξη για την πρόληψη της σαρκοπενίας.

Επιπλέον, η αξιολόγηση της μικροθρεπτικής κατάστασης (σίδηρος, βιταμίνες D, B12, φολικό οξύ, ψευδάργυρος, σελήνιο) είναι απαραίτητη, διότι ελλείψεις σε αυτά τα στοιχεία επιβαρύνουν την ερυθροποίηση, την ανοσία και τον οστικό μεταβολισμό. Συχνά παρατηρείται υποκλινική ανεπάρκεια σε βιταμίνη D ακόμη και στα αρχικά στάδια της νόσου [80].

Η συνεχής διατροφική παρακολούθηση με τη χρήση αξιόπιστων εργαλείων – όπως το Subjective Global Assessment (SGA), το Malnutrition Inflammation Score (MIS), ή σύγχρονες απεικονιστικές τεχνικές όπως η βιοηλεκτρική εμπέδηση (λιπομέτρηση) και η μέτρηση φάσματος γωνίας – παρέχει πληροφορίες για τη σύνθεση σώματος και επιτρέπει την έγκαιρη ανίχνευση της υποθρεψίας [81]. Επιπλέον, η συνεργασία με διαιτολόγο εξειδικευμένο στη νεφρική νόσο είναι αναγκαία για τη διαχείριση πολύπλοκων περιπτώσεων.

Η διατροφική παρέμβαση πρέπει να είναι δυναμική και να τροποποιείται ανάλογα με τη θεραπευτική φάση: σε ασθενείς υπό μεταμόσχευση, προτείνονται υψηλότερες απαιτήσεις σε ενέργεια και πρωτεΐνη κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο, με έμφαση στην αποκατάσταση του ισοζυγίου αζώτου και στην επούλωση των ιστών.

Τέλος, η ενσωμάτωση εκπαιδευτικών προγραμμάτων διατροφικής αγωγής, η δημιουργία οδηγιών ανά στάδιο νόσου και η χρήση εργαλείων αυτοαξιολόγησης της πρόσληψης είναι απαραίτητα βήματα για τη μακροπρόθεσμη συμμόρφωση και επιτυχία της διατροφικής στρατηγικής αποκατάστασης [81, 78].

6.2 ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ, ΛΙΠΙΔΙΩΝ ΚΑΙ ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΩΝ

Η ρύθμιση της πρόσληψης των μακροθρεπτικών συστατικών στους ασθενείς με ΧΝΑ αποτελεί θεμέλιο λίθο της διατροφικής υποστήριξης και απαιτεί προσεκτική εξατομίκευση ανάλογα με το στάδιο της νόσου, την ύπαρξη συννοσηροτήτων και τις μεταβολικές παραμέτρους του ασθενούς. Ειδικότερα, η ποιότητα, η ποσότητα και η αναλογία πρωτεϊνών, λιπιδίων και υδατανθράκων πρέπει να προσαρμόζονται με στόχο τη μείωση των τοξικών καταλοίπων, τη διατήρηση της άλιπης μάζας σώματος, την αποφυγή φλεγμονής και την πρόληψη μεταβολικών επιπλοκών.

6.2.1. ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ

Οι διατροφικές συστάσεις για την πρόσληψη πρωτεΐνης ποικίλλουν ανάλογα με το στάδιο της ΧΝΑ. Σε πρώιμα στάδια (G1–G3), η περιορισμένη πρόσληψη (0,6–0,8 g/kg/ημέρα) αποσκοπεί στη μείωση της σπειραματικής υπερδιήθησης και της παραγωγής ουραιμικών τοξινών [78]. Ωστόσο, η μείωση αυτή πρέπει να συνοδεύεται από επαρκή ενεργειακή πρόσληψη, ώστε να αποφεύγεται η ενεργοποίηση καταβολικών μονοπατιών.

Η ποιότητα των πρωτεϊνών έχει ιδιαίτερη σημασία. Οι πρωτεΐνες υψηλής βιολογικής αξίας (όπως εκείνες που προέρχονται από αυγά, γάλα, κοτόπουλο, ψάρι) διαθέτουν το πλήρες προφίλ απαραίτητων αμινοξέων και ευνοούν τη μυϊκή ανασύνθεση. Αντίθετα, οι φυτικές πρωτεΐνες, αν και παρουσιάζουν χαμηλότερη βιοδιαθεσιμότητα, συμβάλλουν στη μείωση της οξείδωσης και της φλεγμονής, ενώ παράλληλα περιέχουν λιγότερο φώσφορο, γεγονός που είναι ευεργετικό για τους ασθενείς με ΧΝΑ. Επιπλέον, πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι δίαιτες φυτικής προέλευσης με κατάλληλο σχεδιασμό μπορούν να προσφέρουν συγκρίσιμα αποτελέσματα ως προς τη διατήρηση της θρεπτικής κατάστασης χωρίς να επιταχύνουν την πορεία της νόσου [82].

6.2.2. ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΕΣ

Οι υδατάνθρακες αποτελούν την κύρια πηγή ενέργειας και η ποιότητά τους επηρεάζει τον γλυκαιμικό έλεγχο, τη λιπιδαιμική ισορροπία και τη νεφρική λειτουργία. Στους ασθενείς με ΧΝΑ, ιδιαίτερα σε όσους πάσχουν από συνυπάρχοντα διαβήτη, συστήνεται η κατανάλωση σύνθετων υδατανθράκων με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη (π.χ. βρώμη, καστανό ρύζι, όσπρια), ώστε να μειώνονται οι γλυκαιμικές αιχμές και να ενισχύεται η ινσουλινοευαισθησία. Τα σάκχαρα και οι απλοί υδατάνθρακες (π.χ. γλυκά, αναψυκτικά) πρέπει να περιορίζονται αυστηρά λόγω του αυξημένου κινδύνου υπεργλυκαιμίας και φλεγμονής [83].

Η επαρκής πρόσληψη φυτικών ινών, ιδανικά > 25 g/ημέρα, συνδέεται με βελτιωμένο γλυκαιμικό έλεγχο, αύξηση της κολονογόνου μικροβιακής ποικιλότητας, μείωση της παραγωγής ουραιμικών τοξινών (όπως η ινδόλη και η p-κρεσόλη) και μείωση της απορρόφησης του φωσφόρου. Οι διαλυτές ίνες έχουν και ρυθμιστικό ρόλο στο επίπεδο της χοληστερόλης, ενώ οι αδιάλυτες ίνες βελτιώνουν τη γαστρεντερική κινητικότητα [84].

6.2.3. ΛΙΠΙΔΙΑ

Η λιπιδαιμική διαταραχή είναι συχνή στη ΧΝΑ, με χαρακτηριστικά την υπερτριγλυκεριδαμία, τη μείωση της HDL και την αύξηση των μικρών, πυκνών LDL σωματιδίων. Γι' αυτό, συστήνεται η πρόσληψη μονοακόρεστων και πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, κυρίως από ελαιόλαδο, λιπαρά ψάρια (σαρδέλα, σκουμπρί, σολομός), λιναρόσπορο και καρύδια, τα οποία έχουν ισχυρή αντιφλεγμονώδη δράση και καρδιοπροστατευτική επίδραση [85].

Τα ω-3 λιπαρά οξέα EPA και DHA φαίνεται να μειώνουν την παραγωγή κυτοκινών όπως ο TNF-α και η IL-6, να περιορίζουν την πρωτεϊνική αποδόμηση και να ενισχύουν τη μυϊκή σύνθεση. Παράλληλα, μειώνουν την αρτηριακή πίεση και βελτιώνουν την ενδοθηλιακή λειτουργία. Η συνολική πρόσληψη λιπών πρέπει να αποτελεί περίπου το 30–35% της ημερήσιας θερμιδικής πρόσληψης, με λιγότερο από 10% να προέρχεται από κορεσμένα λιπαρά και ελάχιστο ποσοστό από trans λιπαρά, τα οποία σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο θνητότητας από καρδιαγγειακά αίτια.

Η κατάλληλη κατανομή των μακροθρεπτικών συστατικών όχι μόνο ενισχύει τη μεταβολική αποκατάσταση των ασθενών με ΧΝΑ αλλά αποτελεί επίσης σημαντικό εργαλείο στη διαχείριση της καχεξίας, της φλεγμονής, της αντίστασης στην ινсуλίνη και της δυσλιπιδαιμίας, που συχνά συνοδεύουν την πορεία της νόσου [85, 84].

6.3 ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΩΝ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Η χρήση διατροφικών συμπληρωμάτων στους ασθενείς με ΧΝΑ συνιστά έναν θεμελιώδη πυλώνα στη στρατηγική αποκατάστασης, ιδιαίτερα όταν συνυπάρχουν σημεία υποθρεψίας, πρωτεϊνο-ενεργειακής απώλειας ή φλεγμονώδους αντίδρασης. Οι διατροφικές ανάγκες σε προχωρημένα στάδια της νόσου δεν καλύπτονται πάντοτε επαρκώς από την κανονική διατροφή, με αποτέλεσμα η ενίσχυση μέσω συμπληρωμάτων να είναι συχνά απαραίτητη [78].

Τα συμπληρώματα πρωτεϊνών, και ειδικότερα εκείνα που περιέχουν διακλαδισμένα αμινοξέα (BCAA: leucine, isoleucine, valine), έχουν αποδειχθεί ωφέλιμα σε ασθενείς με ΧΝΑ καθώς ενισχύουν την πρωτεϊνολύση και μειώνουν την αποδόμηση της μυϊκής μάζας μέσω της ενεργοποίησης του μονοπατιού mTOR. Η λευκίνη, συγκεκριμένα, φαίνεται να έχει έντονη αναβολική δράση, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με προγράμματα αντίστασης ή αερόβιας άσκησης, μειώνοντας τη σαρκοπενία και ενισχύοντας την κινητικότητα των ασθενών.

Η βιταμίνη D, υπό τη μορφή καλσιτριόλης ($1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$) ή εργοκαλσιφερόλης (D_2), παίζει καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση του μεταβολισμού του ασβεστίου και του φωσφόρου, αλλά και στην ανοσολογική λειτουργία. Η ανεπάρκειά της επιτείνει την υπασβεστιαμία και την υπερέκκριση παραθυρεοειδούς ορμόνης (PTH), συμβάλλοντας στην εμφάνιση δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού και οστικών διαταραχών. Η συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τα επίπεδα PTH και αναστέλλει τη νεφρική οστεοδυστροφία [86].

Η ερυθροποίηση υποστηρίζεται επίσης από μικροθρεπτικά συστατικά όπως η βιταμίνη B6, η B12 και το φυλλικό οξύ. Οι ανεπάρκειες σε αυτά τα στοιχεία είναι συχνές λόγω περιορισμών στη δίαιτα, γαστρεντερικών απωλειών ή φαρμακευτικής αγωγής (π.χ. φολινικά), και σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης, ένα ανεξάρτητο καρδιοαγγειακός παράγοντας κινδύνου. Η αποκατάσταση των επιπέδων αυτών των βιταμινών συμβάλλει στην ομαλή σύνθεση ερυθρών αιμοσφαιρίων και στη μείωση της φλεγμονής.

Τα αντιοξειδωτικά διατροφικά συμπληρώματα, κυρίως η βιταμίνη C, η βιταμίνη E και το συνένζυμο Q10, φαίνεται να περιορίζουν το οξειδωτικό στρες, το οποίο θεωρείται βασικός παθογενετικός μηχανισμός της χρόνιας φλεγμονής στη ΧΝΑ. Το οξειδωτικό στρες οδηγεί σε βλάβες του DNA, των λιπιδίων και των πρωτεϊνών και σχετίζεται με την πρόοδο της νεφρικής βλάβης. Η βιταμίνη C, εκτός από αντιοξειδωτική δράση, συμβάλλει και στη βελτίωση της απορρόφησης του σιδήρου, ενώ το συνένζυμο Q10 εξετάζεται για την ενίσχυση της μιτοχονδριακής λειτουργίας και της καρδιοπροστασίας.

Συμπληρώματα όπως η L-καρνιτίνη έχουν κεντρικό ρόλο στην αποκατάσταση του ενεργειακού μεταβολισμού. Η L-καρνιτίνη ενισχύει τη μεταφορά λιπαρών οξέων στα μιτοχόνδρια, ενισχύοντας την παραγωγή ATP και περιορίζοντας τη συσσώρευση τοξικών μεταβολιτών. Ενδείκνυται κυρίως σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση με συμπτώματα αδυναμίας, αναιμίας ή δυσανεξίας στην άσκηση [87].

Πρόσφατες έρευνες έχουν επικεντρωθεί σε φυτοχημικές ενώσεις και πεπτίδια από όσπρια (όπως τα πεπτίδια του κίτρινου αρακά), τα οποία φαίνεται να ασκούν αντιφλεγμονώδη και υπολιπιδαιμική δράση, συμβάλλοντας στη μεταβολική ευελιξία των ασθενών με ΧΝΑ. Αντίστοιχα, συμπληρώματα πολυφαινόλων (όπως ρεσβερατρόλη, κουρκουμίνη) βρίσκονται στο επίκεντρο της ερευνητικής δραστηριότητας λόγω των ανοσοτροποποιητικών και αγγειοπροστατευτικών τους ιδιοτήτων.

Τα φωσφορικά δεσμευτικά (sevelamer, lanthanum carbonate) αποτελούν αναπόσπαστο μέρος της φαρμακοδιαιτητικής παρέμβασης στους ασθενείς με υπερφωσφαταιμία. Η μακροχρόνια υπερφόρτωση φωσφόρου συνδέεται με την αγγειακή αποτιτάνωση, τη δευτερογενή υπερπαραθυρεοειδισμό και την αυξημένη θνητότητα. Η χρήση τους οδηγεί σε μείωση της απορρόφησης φωσφόρου και συμβάλλει στη βελτίωση του μεταβολικού προφίλ των ασθενών.

Τέλος, η τροποποίηση του εντερικού μικροβιώματος μέσω προβιοτικών και πρεβιοτικών έχει κερδίσει έδαφος ως στρατηγική αποκατάστασης. Η αποκατάσταση της μικροβιακής ισορροπίας περιορίζει τη μεταγευματική παραγωγή ουραιμικών τοξινών, όπως οι ινδόλες και οι φαινόλες, και βελτιώνει τη φλεγμονώδη και ανοσολογική απάντηση του ξενιστή [88].

7. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ ΣΤΗ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

7.1. ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΕΣ ΤΟΥ ΚΑΡΔΙΟΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΚΑΙ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Η ΧΝΑ αποτελεί μια πολυσυστηματική κατάσταση που συνοδεύεται από προοδευτικές λειτουργικές διαταραχές, τόσο στο καρδιοαναπνευστικό όσο και στο μυοσκελετικό σύστημα, ήδη από τα αρχικά στάδια της νόσου. Η μείωση της σωματικής δραστηριότητας στους ασθενείς με ΧΝΑ δεν είναι μόνο αποτέλεσμα της κόπωσης και της συνοδού καχεξίας, αλλά και της απώλειας κινητικής πρωτοβουλίας, της κατάθλιψης, και του φόβου επιδείνωσης των συμπτωμάτων κατά την άσκηση. Η $\text{VO}_{2\text{max}}$ – δείκτης της μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου – εμφανίζεται σημαντικά μειωμένη, γεγονός που οφείλεται τόσο σε μειωμένη καρδιακή παροχή όσο και σε περιορισμένη μυϊκή οξείδωση λόγω μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας [57, 89].

Παράλληλα, καταγράφεται ελάττωση της μυϊκής δύναμης και μάζας, ειδικά των κάτω άκρων, και μείωση της αντοχής στην άσκηση, οδηγώντας σε λειτουργική ανικανότητα και εξάρτηση στις καθημερινές δραστηριότητες. Οι ασθενείς με ΧΝΑ παρουσιάζουν επίσης αυξημένη φλεγμονώδη κατάσταση, αντίσταση στην ινσουλίνη και αυξημένο οξειδωτικό στρες, που επιταχύνουν τη μυϊκή αποδόμηση και την αρτηριακή δυσκαμψία [35].

Ωστόσο, πολυάριθμες μελέτες καταδεικνύουν ότι η τακτική συμμετοχή σε προγράμματα άσκησης, ειδικά όταν είναι εξατομικευμένα και προσαρμοσμένα στο στάδιο της νόσου, μπορεί να επιφέρει σημαντικά καρδιοπροστατευτικά και μυοσκελετικά οφέλη. Η αερόβια και αναερόβια άσκηση σε ασθενείς με ΧΝΑ οδηγεί σε αύξηση της αγγειογένεσης, βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας και μείωση της αρτηριακής σκληρίας, συμβάλλοντας στη μείωση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου [89].

Στο μυϊκό επίπεδο, η άσκηση ενεργοποιεί μηχανισμούς μυϊκής ανασύνθεσης, αυξάνει την πυκνότητα των μιτοχονδρίων, βελτιώνει την ικανότητα οξείδωσης των λιπαρών οξέων και αυξάνει την παραγωγή ATP εντός των μυοκυττάρων. Επιπλέον, μειώνονται τα επίπεδα μυοστατίνης, που έχει καταβολική δράση, και αυξάνονται τα επίπεδα IGF-1, ευνοώντας την αναβολική ισορροπία [91].

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η άσκηση η οποία εφαρμόζεται κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης. Τα προγράμματα αυτά περιλαμβάνουν χαμηλής έως μέτριας έντασης αερόβια άσκηση, συχνά με τη χρήση εργομετρικών ποδηλάτων. Η εφαρμογή τους έχει συσχετιστεί με μείωση των επιπέδων των φλεγμονωδών δεικτών (π.χ. CRP), βελτίωση της φυσικής κατάστασης, και αύξηση της διάρκειας ζωής των ασθενών. Δείκτες όπως το 6-minute walk test και η ισοκινητική δύναμη των κάτω άκρων έχουν δείξει σημαντική βελτίωση μετά από λίγες μόνο εβδομάδες παρέμβασης [89, 72].

Τέλος, οι ψυχολογικές και λειτουργικές επιδράσεις της άσκησης είναι εξίσου σημαντικές, καθώς έχει καταγραφεί μείωση του άγχους και της κατάθλιψης, ενίσχυση της αυτοεκτίμησης και αύξηση της ποιότητας ζωής των ασθενών με ΧΝΑ, που συχνά βιώνουν σημαντική κοινωνική απομόνωση [90].

7.2. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ ΣΤΟΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΧΝΑ

Η φυσική άσκηση δρα ευεργετικά σε μια ευρεία γκάμα μεταβολικών παραμέτρων που επηρεάζονται δυσμενώς στη ΧΝΑ. Οι ασθενείς με ΧΝΑ παρουσιάζουν αυξημένη ινσουλινοαντίσταση, διαταραχές στον μεταβολισμό των λιπιδίων και των πρωτεϊνών, καθώς και χαμηλό ρυθμό αναβολισμού, που ενισχύουν τον καταβολισμό και συμβάλλουν στην εμφάνιση καχεξίας και πρωτεϊνο-ενεργειακής απώλειας.

Η συστηματική άσκηση έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τη σηματοδότηση της ινσουλίνης, κυρίως μέσω της αύξησης της έκφρασης και μετακίνησης των GLUT-4 μεταφορέων στην κυτταρική μεμβράνη των σκελετικών μυών, ενισχύοντας έτσι την πρόσληψη γλυκόζης ανεξάρτητα από την ινσουλίνη. Παράλληλα, η άσκηση μειώνει τα επίπεδα της κυκλοφορούσας ινσουλίνης, βελτιώνοντας την ευαισθησία στην ινσουλίνη σε περιφερικούς ιστούς, κάτι που είναι ιδιαίτερα σημαντικό για ασθενείς με ΧΝΑ σταδίου 3-5 που συχνά παρουσιάζουν σημαντική αντίσταση [18, 20].

Η μείωση των ουραιμικών τοξινών έχει επίσης συσχετιστεί με τη φυσική δραστηριότητα, κυρίως μέσω της ενίσχυσης της αιματικής ροής και της μυϊκής αιμάτωσης, αλλά και της βελτίωσης της μικροκυκλοφορίας, που μπορεί να ευνοήσει την αποβολή μεταβολικών υπολειμμάτων. Αυτό φαίνεται να έχει επίδραση και στη μείωση της συστηματικής φλεγμονής και της οξειδωτικής βλάβης.

Στο επίπεδο του πρωτεϊνικού μεταβολισμού, η άσκηση ενεργοποιεί αναβολικά μονοπάτια (όπως το IGF-1/AKT/mTOR) και αναστέλλει καταβολικές οδούς, όπως το μονοπάτι της ουβικιτίνης-πρωτεασώματος, προστατεύοντας τη μυϊκή μάζα από αποδόμηση. Επιπλέον, η φυσική άσκηση προάγει τη δομική ανασύνθεση του μυϊκού ιστού και την ενεργειακή αναπλήρωση μέσω αύξησης της μιτοχονδριακής λειτουργίας και της παραγωγής ATP [90].

Η αντιφλεγμονώδης επίδραση της άσκησης είναι επίσης καλά τεκμηριωμένη. Έχει αποδειχθεί ότι η τακτική φυσική δραστηριότητα μειώνει τα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως ο TNF-α και η IL-6, ενώ ταυτόχρονα ενισχύει την παραγωγή αντιφλεγμονωδών κυτοκινών, κυρίως της IL-10. Αυτή η ανοσομεταβολική τροποποίηση ενισχύει τη γενική κατάσταση του οργανισμού και φαίνεται να βελτιώνει και την ανταπόκριση στη θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας. Μείωση παρατηρείται επίσης και στην C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), βασικό δείκτη συστηματικής φλεγμονής, μετά από μερικές εβδομάδες αερόβιας ή μεικτής άσκησης [92].

Όσον αφορά τον λιπιδαιμικό μεταβολισμό, η άσκηση επιφέρει θετικές τροποποιήσεις στο προφίλ των λιποπρωτεϊνών. Η τριγλυκεριδαμία μειώνεται, η HDL-χοληστερόλη αυξάνεται, ενώ παρατηρείται βελτίωση της ποιότητας των LDL-σωματιδίων, τα οποία γίνονται λιγότερο αθηρογόνα. Οι αλλαγές αυτές περιορίζουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, που αποτελεί σημαντικό αίτιο νοσηρότητας και θνητότητας στους νεφροπαθείς. Η τακτική άσκηση, ακόμη και σε μέτρια ένταση, φαίνεται να τροποποιεί τη σύσταση της LDL, μειώνοντας τα μικρά πυκνά σωματίδια που σχετίζονται με την αθηροσκλήρωση [85].

Τέλος, η επίδραση της άσκησης επεκτείνεται και σε ορμονικούς μηχανισμούς, όπως η ρύθμιση της λεπτίνης και της αδιπονεκτίνης, δύο βασικών ορμονών που ρυθμίζουν την ενεργειακή ομοιόσταση και τη φλεγμονή. Σε ασθενείς με ΧΝΑ, τα επίπεδα αυτών των ορμονών είναι συχνά απορρυθμισμένα, και η φυσική δραστηριότητα φαίνεται να συμβάλλει στην εξισορρόπησή τους [60].

7.3. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΑ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ ΑΣΚΗΣΗΣ

Η συστηματική ενσωμάτωση της άσκησης στο θεραπευτικό πλάνο ασθενών με ΧΝΑ αποτελεί σύσταση διεθνώς αναγνωρισμένων φορέων, όπως η KDIGO και η European Renal Association. Οι κατευθυντήριες οδηγίες επισημαίνουν ότι η άσκηση πρέπει να εντάσσεται σε όλα τα στάδια της ΧΝΑ, είτε οι ασθενείς βρίσκονται στο προδιαλυτικό στάδιο, είτε υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, είτε έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού. Η εφαρμογή της, όμως, οφείλει να είναι εξατομικευμένη, λαμβάνοντας υπόψη την ηλικία, τη φυσική κατάσταση, το επίπεδο κόπωσης, την παρουσία συννοσηροτήτων και τις προσωπικές ανάγκες κάθε ασθενούς [69].

Η αερόβια άσκηση συνιστάται τρεις έως πέντε φορές την εβδομάδα, με διάρκεια 30–60 λεπτών ανά συνεδρία και ένταση μέτριας βαρύτητας (40–60% της μέγιστης καρδιακής συχνότητας ή 12–14 στην κλίμακα Borg). Μορφές κατάλληλες για ασθενείς με ΧΝΑ περιλαμβάνουν βάδισμα, στατικό ποδήλατο, υδρογυμναστική και αερόβιες κινήσεις χαμηλής πρόσκρουσης. Η τακτική εφαρμογή τέτοιων μορφών δραστηριότητας έχει συνδεθεί με βελτίωση της καρδιοαναπνευστικής ικανότητας, μείωση της αρτηριακής πίεσης, και βελτίωση της ψυχολογικής διάθεσης [89, 93].

Η άσκηση με αντιστάσεις (βάρη, λάστιχα, ασκήσεις με το βάρος του σώματος) είναι εξίσου σημαντική και πρέπει να εντάσσεται τουλάχιστον δύο με τρεις φορές την εβδομάδα, με ένα έως τρία σετ ανά άσκηση και 10–15 επαναλήψεις ανά σετ. Επιδρά θετικά στη μυϊκή μάζα και δύναμη, στη λειτουργικότητα και στη ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης, ενώ συμβάλλει στην πρόληψη της σαρκοπενίας και της πρωτεϊνοενεργειακής καχεξίας, που είναι συχνά φαινόμενα στους νεφροπαθείς [89].

Ειδικά για ασθενείς σε αιμοκάθαρση, έχει καθιερωθεί η πρακτική της άσκησης κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης. Αυτή περιλαμβάνει κυρίως ήπια ποδηλασία ή κινήσεις αντίστασης κατά τη διάρκεια της συνεδρίας αιμοκάθαρσης, και έχει συσχετιστεί με βελτίωση της φυσικής κατάστασης, μείωση των επιπέδων φλεγμονής, καλύτερη ρύθμιση της πίεσης και αύξηση της ποιότητας ζωής. Σε μελέτες έχει παρατηρηθεί σημαντική βελτίωση στην ανοχή στην κόπωση, στον καρδιακό δείκτη και στην καθημερινή λειτουργικότητα, με θετικές αλλαγές στο 6-minute walk test και στην ισοκινητική ροπή δύναμης [91].

Για τους μεταμοσχευμένους ασθενείς, οι οποίοι συχνά εμφανίζουν μειωμένη φυσική κατάσταση λόγω της μακροχρόνιας προδιάθεσης και των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, η άσκηση είναι καθοριστικής σημασίας για την αποκατάσταση της καρδιοαναπνευστικής ικανότητας, την πρόληψη της οστεοπενίας και της οστεοπόρωσης, και την αποτροπή της παχυσαρκίας. Η ένταξη ήπιων μορφών άσκησης από νωρίς στη μετεγχειρητική φάση μπορεί να βοηθήσει στην ταχύτερη λειτουργική αποκατάσταση και στην ψυχολογική ενδυνάμωση των ασθενών [94].

Η δημιουργία εξατομικευμένων προγραμμάτων άσκησης απαιτεί διεπιστημονική προσέγγιση. Οι επαγγελματίες υγείας που εμπλέκονται στη φροντίδα του ασθενούς (νεφρολόγοι, νοσηλευτές, φυσικοθεραπευτές, ειδικοί στην άσκηση για χρόνιες παθήσεις) οφείλουν να συνεργάζονται στενά, ώστε το πρόγραμμα να είναι ασφαλές, ρεαλιστικό και εφικτό. Επιπλέον, η χρήση εργαλείων αξιολόγησης της φυσικής κατάστασης και των αναγκών του ασθενούς είναι απαραίτητη για τον καθορισμό στόχων και την παρακολούθηση της προόδου.

Η εκπαίδευση του ασθενούς γύρω από τα οφέλη και τις ασφαλείς πρακτικές άσκησης, η ενθάρρυνση της αυτοδιαχείρισης, καθώς και η παροχή δομημένων οδηγιών και καθοδήγησης, είναι εξίσου κρίσιμες για τη μακροπρόθεσμη προσήλωση στο πρόγραμμα. Τέλος, η τακτική επανεκτίμηση (κάθε 8-12 εβδομάδες) επιτρέπει τη συνεχή τροποποίηση του πλάνου με βάση τις μεταβαλλόμενες ανάγκες και το επίπεδο απόδοσης του ασθενούς [89, 91, 90].

8. ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΣΤΗ ΧΝΑ: ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΚΑΙ ΚΑΙΝΟΤΟΜΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ

8.1 ΧΡΗΣΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΩΝ

Η αποκατάσταση του μεταβολισμού στη ΧΝΑ απαιτεί συνδυασμό φαρμακευτικών και διατροφικών στρατηγικών. Η διόρθωση της μεταβολικής οξέωσης, με χορήγηση NaHCO_3 , παραμένει βασικό θεραπευτικό μέτρο. Η μεταβολική οξέωση ενεργοποιεί, όπως ήδη έχουμε δει, καταβολικές οδούς, όπως η ουβικιτίνη-πρωτεασώμα και η καθεψίνη, συμβάλλοντας σε μυϊκή απώλεια. Κλινικές μελέτες επιβεβαιώνουν ότι η συμπληρωματική χορήγηση διττανθρακικών μειώνει την πρωτεόλυση, διατηρεί τη μυϊκή μάζα και σχετίζεται με καλύτερη πρόγνωση [13].

Η επαρκής διατροφική υποστήριξη είναι απαραίτητη. Η συνιστώμενη ενεργειακή πρόσληψη κυμαίνεται από 30-35 kcal/kg/ημέρα, ενώ η πρόσληψη πρωτεΐνης για αιμοκαθαιρόμενους κυμαίνεται μεταξύ 1-1,2 g/kg/ημέρα. Σημαντικά είναι τα διακλαδισμένης αλυσίδας αμινοξέα (BCAA) και τα ω-3 λιπαρά οξέα, τα οποία ενισχύουν τη μυϊκή ανασύνθεση, μειώνουν τη φλεγμονώδη απάντηση και υποστηρίζουν το μεταβολικό ισοζύγιο. Μελέτες δείχνουν βελτίωση της άλιπης μάζας και μείωση του CRP σε ασθενείς που λαμβάνουν BCAA [84, 88].

Η ενεργή βιταμίνη D (καλσιτριόλη ή αναλογικά) έχει ρυθμιστικό ρόλο στην οστική ομοιοστάση, στον μεταβολισμό του ασβεστίου και του φωσφόρου και στην καταστολή της παραθυρεοειδούς ορμόνης (PTH). Παράλληλα, παρουσιάζει αντιφλεγμονώδη δράση μέσω αναστολής της παραγωγής κυτοκινών όπως η IL-6 και ο TNF-α. Οι αναστολείς του άξονα RAAS (ACEi και ARBs) προσφέρουν νεφροπροστασία μέσω αναστολής της προϊνωτικής δράσης της αγγειοτενσίνης II, μειώνοντας τη σπειραματική πίεση, τη φλεγμονή και την ανάπλαση ουλών.

Προοδευτικά, τα φαρμακευτικά σκευάσματα στοχεύουν όχι μόνο στην αιμοδυναμική σταθεροποίηση, αλλά και στη μεταβολική αποκατάσταση, προσεγγίζοντας τα αίτια της καχεξίας και της πρωτεΐνο-ενεργειακής απορρύθμισης [84, 88, 33].

8.2 ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ ΣΤΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ

Η πρόοδος της βιοτεχνολογίας και της μοριακής νεφρολογίας προσφέρει καινοτόμα εργαλεία αποκατάστασης. Οι αγωνιστές του υποδοχέα βιταμίνης D και οι PPAR-γ αγωνιστές ρυθμίζουν τον μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων και καταστέλλουν τη φλεγμονή. Σε προκλινικά και πρώιμα κλινικά μοντέλα, η αναστολή της μυοστατίνης, που περιορίζει τον μυϊκό αναβολισμό, οδηγεί σε αύξηση της μυϊκής μάζας και δύναμης, με ιδιαίτερο ενδιαφέρον στη ΧΝΑ-καχεξία.

Η γονιδιακή ρύθμιση μέσω μικρο-RNA (miRNAs) ανοίγει νέες θεραπευτικές δυνατότητες. Τα miR-21, miR-29 και miR-206 εμπλέκονται στη ρύθμιση της ίνωσης, της απόπτωσης και της μυϊκής αποδόμησης. Η αναστολή των προινωτικών miRNAs έχει αποδειχθεί σε πειραματικά μοντέλα ότι βελτιώνει τη νεφρική λειτουργία και μειώνει την απώλεια μυϊκής μάζας, προσφέροντας ένα υποσχόμενο μοριακό εργαλείο [95].

Επιπλέον, η χορήγηση εξωσωμάτων εμπλουτισμένων με αυξητικούς παράγοντες, όπως IGF-1, FGF-2 και HGF, στοχεύει στην αναγέννηση των ιστών και τη βελτίωση της μεταβολικής δραστηριότητας. Τα εξωσώματα, μέσω παρακρινών μηχανισμών, μπορούν να επηρεάσουν την κυτταρική διαφοροποίηση, την αντιφλεγμονώδη απόκριση και τη μυϊκή αναγέννηση. Αυτές οι θεραπείες βρίσκονται ακόμη σε ερευνητικό στάδιο, όμως η μετάφρασή τους σε κλινική πράξη αναμένεται να μεταμορφώσει τη φροντίδα των ασθενών με ΧΝΑ [96].

8.3 ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ ΓΙΑ ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

Η εξατομικευμένη ιατρική καθίσταται βασική παράμετρος της αποκατάστασης στη ΧΝΑ. Η ανάλυση μεταβολομικών, πρωτεομικών και γονιδιωματικών δεδομένων μπορεί να χαρτογραφήσει το μεταβολικό προφίλ κάθε ασθενούς και να καθοδηγήσει στοχευμένες παρεμβάσεις. Τέτοιες πρακτικές είναι ήδη διαθέσιμες σε ερευνητικά πρωτόκολλα και αναμένεται να ενταχθούν στην καθημερινή κλινική πράξη [95].

Ταυτόχρονα, η ενσωμάτωση ψηφιακής τεχνολογίας (π.χ. φορητές συσκευές, εφαρμογές κινητών, έξυπνες πλατφόρμες) επιτρέπει πραγματικού χρόνου παρακολούθηση της διαιτητικής πρόσληψης, της φυσικής δραστηριότητας, των βιοδεικτών και της συμμόρφωσης στη θεραπεία. Η χρήση τεχνητής νοημοσύνης και machine learning για την ανάλυση δεδομένων παρέχει δυνατότητες δυναμικής προσαρμογής της θεραπείας με βάση εξατομικευμένα μοντέλα πρόβλεψης [97].

Τέλος, η διεπιστημονική ομάδα αποκατάστασης (νεφρολόγος, διαιτολόγος, φυσιοθεραπευτής, ψυχολόγος, νοσηλεύτης) είναι απαραίτητη για την ολιστική προσέγγιση της νόσου. Η συστηματική μέτρηση της σωματικής σύστασης, η εκτίμηση της φλεγμονής, και η αξιολόγηση της ποιότητας ζωής μέσω ερωτηματολογίων καθίστανται βασικά εργαλεία παρακολούθησης της αποκατάστασης και πρόβλεψης της εξέλιξης [87, 90].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση ανέδειξε τον πολύπλοκο και πολυσυστηματικό χαρακτήρα των μεταβολικών διαταραχών που συνοδεύουν τη ΧΝΑ, καθώς και τη σημασία των στρατηγικών αποκατάστασης που στοχεύουν στη βελτίωση της μεταβολικής ισορροπίας και της ποιότητας ζωής των ασθενών. Κεντρικά ευρήματα της μελέτης ήταν η ενσωμάτωση παθοφυσιολογικών μηχανισμών, η επισημάνση των επιδράσεων των βασικών μεταβολικών διαταραχών και η αξιολόγηση των αποτελεσματικότερων παρεμβάσεων με βάση τη σύγχρονη επιστημονική τεκμηρίωση.

Οι κύριες μεταβολικές προσαρμογές στη ΧΝΑ περιλαμβάνουν τη μεταβολική οξέωση, την ισουλινοαντίσταση, την πρωτεΐνο-ενεργειακή απώλεια και τις διαταραχές ηλεκτρολυτών, με συνέπειες που εκτείνονται στο μυϊκό και οστικό σύστημα, την καρδιαγγειακή λειτουργία και την ορμονική ισορροπία. Η μεταβολική οξέωση προάγει καταβολικές διεργασίες, οδηγώντας σε σαρκοπενία και απομετάλλωση των οστών, ενώ η ισουλινοαντίσταση διαταράσσει τη γλυκαιμική ομοιόσταση, ενισχύοντας τον κίνδυνο εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου και καρδιαγγειακών επιπλοκών. Η πρωτεΐνο-ενεργειακή απώλεια επιβαρύνει τη λειτουργική κατάσταση των ασθενών, αυξάνοντας τη θνησιμότητα.

Όπως διαπιστώθηκε, οι στρατηγικές αποκατάστασης πρέπει να είναι πολυδιάστατες και εξατομικευμένες. Η διατροφική υποστήριξη με έμφαση στην επαρκή πρόσληψη πρωτεϊνών και θερμίδων, η χορήγηση διττανθρακικών για διόρθωση της οξέωσης, τα ω-3 λιπαρά, η βιταμίνη D και οι αναστολείς του RAAS αποτελούν πυλώνες της φαρμακευτικής και διατροφικής παρέμβασης. Παράλληλα, η ενσωμάτωση της άσκησης, αερόβιας και με αντιστάσεις, εμφανίζει εντυπωσιακά αποτελέσματα στη μείωση της φλεγμονής, στη βελτίωση της ισουλινοευαισθησίας και στη διατήρηση της μυϊκής μάζας, ακόμα και σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση ή με μεταμόσχευση.

Νεότερες τεχνολογικές και μοριακές προσεγγίσεις ανοίγουν νέους δρόμους στη στοχευμένη αποκατάσταση της μεταβολικής ομοιόστασης. Η ανάλυση μεταβολομικών και γονιδιωματικών δεικτών, η χρήση τεχνητής νοημοσύνης για τη συνεχή προσαρμογή των παρεμβάσεων και η πολυπαραγοντική παρακολούθηση μέσω βιοδεικτών θέτουν τα θεμέλια για μία εξατομικευμένη, δυναμική και ολιστική προσέγγιση.

Η μελλοντική ερευνητική δραστηριότητα οφείλει να επικεντρωθεί σε τρία βασικά επίπεδα:

- Κλινική αξιολόγηση νέων παρεμβάσεων: Απαιτούνται μεγάλες, πολυκεντρικές κλινικές μελέτες για την τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας βιοτεχνολογικών παρεμβάσεων (όπως οι αγωνιστές μυοστατίνης ή οι exosome-based θεραπείες) στην αποκατάσταση του μεταβολισμού σε ασθενείς με ΧΝΑ.
- Ανάπτυξη εξατομικευμένων πρωτοκόλλων αποκατάστασης: Η χρήση συνδυαστικών δεικτών (π.χ. BIA, CRP, IL-6, HbA1c) μπορεί να συμβάλει στη δημιουργία προφίλ-ασθενούς και στην επιλογή του καταλληλότερου θεραπευτικού πλάνου ανά στάδιο ΧΝΑ, λαμβάνοντας υπόψη τις συννοσηρότητες και τη λειτουργική ικανότητα.

- Ψηφιοποίηση της αποκατάστασης και εκπαίδευση ασθενών: Η ανάπτυξη έξυπνων εφαρμογών που παρακολουθούν σε πραγματικό χρόνο τη διατροφή, την άσκηση και την εργαστηριακή εικόνα του ασθενούς ενδέχεται να επιτρέψει πιο ευέλικτη και ακριβή διαχείριση. Επίσης, η εκπαίδευση των ασθενών στην αυτοπαρακολούθηση και η ενίσχυση της διεπιστημονικής συνεργασίας είναι ζωτικής σημασίας για τη μακροπρόθεσμη επιτυχία των παρεμβάσεων.

Η ολοκληρωμένη προσέγγιση της ΧΝΑ δεν περιορίζεται πλέον στην αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας, αλλά ενσωματώνει στρατηγικές μεταβολικής αποκατάστασης που στοχεύουν στην ενίσχυση της λειτουργικότητας, της ποιότητας ζωής και της επιβίωσης των ασθενών. Η μελλοντική πρόοδος θα εξαρτηθεί από την ικανότητα σύνθεσης της βασικής επιστήμης, της τεχνολογίας και της προσωποποιημένης φροντίδας σε ένα ενιαίο και βιώσιμο κλινικό μοντέλο.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Levin A, Tonelli M, Bonventre J, et al. Global kidney health 2017 and beyond: a roadmap for closing gaps in care, research, and policy. *Lancet*. 2017;390(10105):1888-1917.
2. Kraut JA, Madias NE. Metabolic acidosis of CKD: An update. *Am J Kidney Dis*. 2016;67(2):307-317.
3. Sabatino A, Regolisti G, Karupaiah T, et al. Protein-energy wasting and nutritional supplementation in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis*. 2017;70(3):380-390.
4. González-Campoy JM, González-Campoy JM, González-Campoy JM. Resistencia a la insulina en la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2010;30(6):622-625.
5. Θεοφίλου Π. Ποιότητα ζωής και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου: μία ποιοτική ανάλυση. *Διεπιστημονική Φροντίδα Υγείας*. 2011;3(2):70-80.
6. Kalantar-Zadeh K, Joshi S, Schlueter R, et al. Plant-dominant low-protein diet for conservative management of chronic kidney disease. *Nutrients*. 2020;11(2):239.
7. Chen W, Levy DS, Abramowitz MK. Acid-base balance and progression of kidney disease. *Semin Nephrol*. 2019 Jul;39(4):406-417.
8. Kalantar-Zadeh K, Fouque D. Nutritional management of chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2017;377(18):1765-1776.
9. Fernández Lara MJ, Aguas Alveal EV, Quidequeo Reffers DG, Ibarra Cornejo JL, González Tapia CE. Beneficios del ejercicio físico en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis. *Rev Enferm Nefrol*. 2018;21(2)
10. Carrero JJ, Stenvinkel P, Cuppari L, et al. Etiology of the protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: a consensus statement. *Kidney Int*. 2013;84(6):1096-1107.
11. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet*. 2017 Mar 25;389(10075):1238–1252. doi:10.1016/S0140-6736(16)32064-5
12. Levey AS, Eckardt KU, Dorman NM, et al. Nomenclature for kidney function and disease: Executive summary and glossary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney Int*. 2020 Jul;97(6):1117–1129. doi:10.1016/j.kint.2020.02.010
13. Di Iorio BR, Bellasi A, Raphael KL, et al. Treatment of metabolic acidosis with sodium bicarbonate delays progression of chronic kidney disease: The UBI study. *J Nephrol*. 2019;32(6):989-1001. doi: 10.1007/s40620-019-00637-5. PMID: 31300095.
14. Caravaca-Fontán F, Díaz-Campillejo R, Valladares J, López Arnaldo C, Barroso S, Luna E, Caravaca F. Acidosis metabólica en la enfermedad renal crónica: dificultades para una corrección adecuada. *Nefrología (Madrid)*. 2020;40(3):267–275. doi:10.1016/j.nefro.2019.09.006
15. Liao MT, Sung CC, Hung KC, Wu CC, Lo L, Lu KC. Insulin resistance in patients with chronic kidney disease. *J Biomed Biotechnol*. 2012;2012:691369.

16. Dobre M, Yang W, Chen J, Drawz P, Hamm LL, Horwitz E, et al. Association of serum bicarbonate with risk of renal and cardiovascular outcomes in CKD: a report from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. *Am J Kidney Dis.* 2013;62(4):670-678.
17. Moloudi J, Fateh HL, Pasdar Y, Moradinazar M, Sheikhi L, Saber A, Kamari N, Bonyani M, Najafi F, Dey P. Association of dietary inflammatory index with chronic kidney disease and kidney stones in Iranian adults: A cross-sectional study within the Ravansar non-communicable diseases cohort. *Front Nutr.* 2022;9:955562. doi:10.3389/fnut.2022.955562
18. Caporusso M, Perrini S, Giorgino F, Laviola L. Implicazioni cliniche extraglicemiche dell'insulino-resistenza. *L'Endocrinologo.* 2022;23:380–385.
19. Νικοδημοπούλου Μ. Ινσουλινοαντίσταση και δείκτες καρδιακής δυσλειτουργίας σε χρόνιους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς [διδακτορική διατριβή]. Θεσσαλονίκη: Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Ιατρική Σχολή; 2011.
20. Lorenzo Sellarés V, Luis Rodríguez D. Alteraciones nutricionales en la enfermedad renal crónica (ERC). *Nefrología al Día [Internet]. Sociedad Española de Nefrología;* 2022
21. Fahal IH. Uremic sarcopenia: aetiology and implications. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(9):1655–65.
22. Ζηκοπούλου Φ. Σαρκοπενία και Χρόνια Νεφρική Νόσος [διπλωματική εργασία]. Λάρισα: Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής. Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «Η Διατροφή στην Υγεία και στη Νόσο»; 2017.
23. Martínez Rodríguez A. Reserva de la función suprarrenal en el espectro de la enfermedad renal crónica [tesis de especialidad]. Nuevo León: Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Medicina; 2020.
24. Kovesdy CP. Significance of hypo- and hyperkalemia in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(3):891-898.
25. Dhondup T, Qian Q. Electrolyte and Acid–Base Disorders in Chronic Kidney Disease and End–Stage Kidney Failure. *Blood Purif.* 2017;43(1-3):179-188. doi:10.1159/000452725. Epub 2017 Jan 24.
26. Zambrano Espinel JV, Zambrano Villamar AD, Rosero Oñate MA. Proteínas séricas y concentración de electrolitos en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica. *Rev Cient Arb Multidiscip PENTACIENC.* 2023;5(2)
27. Zhang R, Wang S, Zhang M, Cui L. Hyponatremia in patients with chronic kidney disease. *Hemodial Int.* 2017 Jan;21(1):3-10. doi:10.1111/hdi.12447. Epub 2016 Jun 27.
28. Goltzman D, Mannstadt M, Marcocci C. Physiology of the Calcium–Parathyroid Hormone–Vitamin D Axis. *Front Horm Res.* 2018;50:1-13. doi:10.1159/000486060. Epub 2018 Mar 29.
29. Lankadeva YR, Singh RR, Moritz KM, Denton KM. Physiology and pathophysiology of compensatory adaptations of a solitary functioning kidney. *Front Physiol.* 2020;11:725.
30. Ikizler TA. A patient with CKD and poor nutritional status. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(12):2174–2182.

31. Gracia-Iguacel C, González-Parra E, Barril-Cuadrado G, Sánchez R, Egido J, Ortiz-Arduán A, Carrero JJ. Defining protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: prevalence and clinical implications. *Nefrologia*. 2014 Jul;34(4):425-44.
32. Koppe L, Pillon NJ, Vella RE, et al. Insulin resistance in chronic kidney disease: new lessons from experimental models. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(9):1666–1674.
33. Heitman K, Alexander MS, Faul C. Skeletal muscle injury in chronic kidney disease—From histologic changes to molecular mechanisms and to novel therapies. *Int J Mol Sci*. 2024;25(10):5117.
34. Pontremoli R, Desideri G, Arca M, Temporelli PL, Perrone V, Dovizio M, Borghi C, Degli Esposti L. Hypertriglyceridemia is associated with decline of estimated glomerular filtration rate and risk of end-stage kidney disease in a real-world Italian cohort: Evidence from the TG-RENAL Study. *Eur J Intern Med*. 2023 May;111:90-96.
35. Daenen K, Andries A, Mekahli D, Van Schepdael A, Jouret F, Bammens B. Oxidative stress in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2019 Jun;34(6):975-991. doi:10.1007/s00467-018-4005-4. Epub 2018 Aug 13.
36. Villarroel-Heise P, Ardiles-Arnaiz L, Cifuentes-Köster M, Peña-D'Aradillon F, Lorca-Herrera E, Reyes-Jedlicki M. Uso de cinacalcet en hiperparatiroidismo secundario: evaluación del estado nutricional, lipídico e inflamatorio en enfermedad renal crónica. *Nutr Hosp*. 2023 Nov-Dec;40(6). Epub 2024 Mar 4.
37. Botero Hernandez JA, Forero Ronderos C, Coll Barrios M, Roa Rodríguez S, Silva Oviedo NJ, Duran Ventura P, Céspedes Salazar C. Lipodistrofia congénita generalizada: manifestaciones metabólicas, esqueléticas y tratamiento con análogos de leptina. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2023;14(1).
38. Arrupe M, et al. Hipertensión arterial en pacientes en enfermedad cardio-reno-metabólica: diagnóstico y tratamiento desde una mirada integral. 1ª ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial; 2024. ISBN: 978-631-90677-2-9.
39. Dalas Guiber M, Alfonso Sat FC, Castro Licea I, Alonso Rodríguez C, Torres Martínez R, Sanz Guzmán DM. La resistencia periférica a la insulina en la enfermedad renal crónica. *Rev Cubana Aliment Nutr*. 2021;31(1).
40. Goraya N, Simoni J, Jo CH, Wesson DE. Treatment of metabolic acidosis in patients with stage 3 chronic kidney disease with fruits and vegetables or sodium bicarbonate reduces urine angiotensinogen and preserves GFR. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(3):456–463.
41. Raphael KL. Metabolic acidosis and subclinical metabolic acidosis in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(2):376–382.
42. Hultin S, Hood C, Campbell KL, Toussaint ND, Johnson DW, Badve SV. A systematic review and meta-analysis on effects of bicarbonate therapy on kidney outcomes. *Kidney Int Rep*. 2020 Dec 31;6(3):695–705.
43. Deminice R, Hyatt H, Yoshihara T, Ozdemir M, Nguyen B, Levine S, Powers S. Human and Rodent Skeletal Muscles Express Angiotensin II Type 1 Receptors. *Cells*. 2020;9(7):1688.
44. Zhang X, Lerman LO. The metabolic syndrome and chronic kidney disease. *Transl Res*. 2017 May;183:14–25. doi:10.1016/j.trsl.2016.12.004. Epub 2016 Dec 9.

45. Cianciolo G, Cappuccilli M, Tondolo F, Gasperoni L, Zappulo F, Barbuto S, Iacovella F, Conte D, Capelli I, La Manna G. Vitamin D Effects on Bone Homeostasis and Cardiovascular System in Patients with Chronic Kidney Disease and Renal Transplant Recipients. *Nutrients*. 2021;13(5):1453.
46. Scialla JJ, Appel LJ, Astor BC, et al. Net endogenous acid production is associated with progression of kidney disease in African Americans. *Kidney Int*. 2012;82(2):142-149.
47. de Brito-Ashurst I, Varagunam M, Raftery MJ, Yaqoob MM. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol*. 2019;20(9):2075–84.
48. Visser WJ, van de Braak EEM, de Mik – van Egmond AME, van der Burgh AC, de Roos N, Jans I, et al. Effects of correcting metabolic acidosis on muscle mass and functionality in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2023 Sep 20;14(6):2498–2508.
49. Esquivias-Motta E, Martín-Malo A, Buendia P, Álvarez-Lara MA, Soriano S, Crespo R, et al. Hemodiafiltration with endogenous reinfusion improved microinflammation and endothelial damage compared with online-hemodiafiltration: A hypothesis generating study. *Artif Organs*. 2017 Jan;41(1):88–98.
50. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update. *Kidney Int*. 2017;92(1):26-36.
51. Arzuaga-Rivera LP, Jambay-Castro JV, Fuentes-Guerrero IX, Méndez-Valarezo MN. Calidad de vida y autocuidado de paciente con sustitución en la función renal y hemodiálisis intermitente. *Dominio de las Ciencias*. 2022;8(2)
52. Whaley-Connell A, Sowers JR. Insulin resistance in kidney disease: is there a distinct role separate from that of diabetes or obesity? *Cardiorenal Med*. 2017 Sep 30;8(1):41–49.
53. D'Apolito M, Du X, Zong H, Catucci A, Maiuri L, Trivisano T, et al. Urea-induced ROS generation causes insulin resistance in mice with chronic renal failure. *J Clin Invest*. 2010;120(1):203–213.
54. Kim HJ. Metabolic acidosis in chronic kidney disease: pathogenesis, clinical consequences, and treatment. *Electrolyte Blood Press*. 2021 Dec 23;19(2):29–37.
55. Brandenburg V, Ketteler M. Vitamin D and secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: a critical appraisal of the past, present, and the future. *Nutrients*. 2022;14(15):3009.
56. Parvathareddy VP, Wu J, Thomas SS. Insulin resistance and insulin handling in chronic kidney disease. *Compr Physiol*. 2023 Sep 28;13(4):5069–5076.
57. Matsushita K, Ballew SH, Wang AYM, Kalyesubula R, Schaeffner E, Agarwal R. Epidemiology and risk of cardiovascular disease in populations with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2022;18(10):696–707.
58. Wang XH, Mitch WE. Mechanisms of muscle wasting in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2014 Sep;10(9):504–16.
59. Zitzmann M. Testosterone deficiency and chronic kidney disease. *J Clin Transl Endocrinol*. 2024;34:100365.

60. Gungor O, Ulu S, Hasbal NB, Anker SD, Kalantar-Zadeh K. Effects of hormonal changes on sarcopenia in chronic kidney disease: where are we now and what can we do? *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2021;12(6):1380-1392.
61. Pazianas M, Miller PD. Osteoporosis and chronic kidney disease—mineral and bone disorder (CKD-MBD): back to basics. *Am J Kidney Dis*. 2021 Oct;78(4):582-589.
62. Hu L, Napoletano A, Provenzano M, Garofalo C, Bini C, Comai G, La Manna G. Mineral Bone Disorders in Kidney Disease Patients: The Ever-Current Topic. *Int J Mol Sci*. 2022;23(20):12223.
63. Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, et al. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *BMJ*. 2014;348:g2035.
64. Hanna RM, Streja E, Kalantar-Zadeh K. Burden of anemia in chronic kidney disease: beyond erythropoietin. *Adv Ther*. 2021;38:52–75.
65. Badura K, Janc J, Wąsik J, Gnitecki S, Skwira S, Młynarska E, et al. Anemia of chronic kidney disease—A narrative review of its pathophysiology, diagnosis, and management. *Biomedicines*. 2024;12(6):1191.
66. Kumar A, Madhav R, Das JKL. The impact of anemia correction on cardiovascular outcome in chronic renal disease. *Int J Acad Med Pharm*. 2023;5(3):93–96.
67. Podkowińska, A., & Formanowicz, D. (2020). Chronic kidney disease as oxidative stress- and inflammatory-mediated cardiovascular disease. *Antioxidants*, 9(8), 752.
68. Carrero, J. J., Thomas, F., Nagy, K., Arogundade, F., Avesani, C. M., Chan, M., Chmielewski, M., Cordeiro, A. C., Espinosa-Cuevas, A., Fiaccadori, E., Guebre-Egziabher, F., Hand, R. K., Hung, A. M., Ikizler, T. A., Johansson, L. R., Kalantar-Zadeh, K., Karupaiah, T., Lindholm, B., Marckmann, P., Mafra, D., ... Kovesdy, C. P. (2018). Global prevalence of protein–energy wasting in kidney disease: A meta-analysis of contemporary observational studies from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Journal of Renal Nutrition*, 28(6), 380–392.
69. Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, et al. KDOQI clinical practice guideline for nutrition in CKD: 2020 update. *Am J Kidney Dis*. 2020;76(3 Suppl 1):S1–S107.
70. Fernández Lucas, M., Teruel, J. L., Burguera, V., Sosa, H., Rivera, M., Rodríguez Palomares, J. R., Marcén, R., & Quereda, C. (2010). Tratamiento de la anorexia urémica con acetato de megestrol [Treatment of uremic anorexia with megestrol acetate]. *Nefrología (Madrid)*, 30(6), Cantabria.
71. Pérez-Torres, A., González Garcia, M. E., San José-Valiente, B., Bajo Rubio, M. A., Celadilla Diez, O., López-Sobaler, A. M., & Selgas, R. (2018). Protein-energy wasting syndrome in advanced chronic kidney disease: Prevalence and specific clinical characteristics. *Nefrología (English Edition)*, 38(2), 141–151.
72. Wilkinson, T. J., Shur, N. F., & Smith, A. C. (2016). “Exercise as medicine” in chronic kidney disease. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 26(9), 985–988.
73. Kalantar-Zadeh, K., Jafar, T. H., Nitsch, D., Neuen, B. L., & Perkovic, V. (2021). Chronic kidney disease. *The Lancet*, 398(10302), 786–802.
74. Bataille, S., Dou, L., Bartoli, M., Sallée, M., Aniort, J., Ferkak, B., Chermiti, R., McKay, N., Da Silva, N., & Burtey, S. (2022). Mechanisms of myostatin and activin A accumulation in chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 37(7), 1249–1260.

75. Stenvinkel, P., Chertow, G. M., Devarajan, P., Levin, A., Andreoli, S. P., Bangalore, S., & Warady, B. A. (2021). Chronic inflammation in chronic kidney disease progression: Role of Nrf2. *Kidney International Reports*, 6(7), 1775–1787.
76. Atkinson, M. A., & Warady, B. A. (2018). Anemia in chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology*, 33, 227–238.
77. Pérez, S. I. C., Alonso, R. C., & Dalas, G. M. (2020). Sobre el estado de la función tiroidea en la enfermedad renal crónica. *Revista Cubana de Angiología y Nefrología (RCAN)*, 30(1), 159–173.
78. Pradhan N, Kerner J, Campos LA, Dobre M. Personalized nutrition in chronic kidney disease. *Biomedicines*. 2025;13(3):647.
79. Piccoli GB, Vigotti FN, Leone F, Capizzi I, Daidola G, Cabiddu G, Avagnina P. Low-protein diets in CKD: how can we achieve them? A narrative, pragmatic review. *Clin Kidney J*. 2015 Feb;8(1):61–70.
80. Gois PHF, Wolley M, Ranganathan D, Seguro AC. Vitamin D deficiency in chronic kidney disease: recent evidence and controversies. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(8):1773.
81. Lim CKM, Lim JH, Ibrahim I, Chan YM, Zakaria NF, Yahya R, et al. Bioelectrical impedance analysis derived-phase angle as a pragmatic tool to detect protein energy wasting among multi-ethnic hemodialysis patients. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Sep 23;11(10):1745.
82. Chen X, Wei G, Jalili T, Metos J, Giri A, Cho ME, et al. A prospective study on total protein, plant protein and animal protein in relation to the risk of incident chronic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2020;21:489.
83. Kushwaha R, Vardhan PS, Kushwaha PP. Chronic kidney disease interplay with comorbidities and carbohydrate metabolism: a review. *Life (Basel)*. 2024;14(1):13. doi:10.3390/life14010013
84. MacLaughlin HL, Friedman AN, Ikizler TA. Nutrition in kidney disease: Core Curriculum 2022. *Am J Kidney Dis*. 2022 Mar;79(3):437–49.
85. Ferro CJ, Mark PB, Kanbay M, Sarafidis P, Heine GH, Rossignol P, et al. Lipid management in patients with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(10):727–49. doi:10.1038/s41581-018-0051-9
86. Lin PC, Chou CL, Ou SH, Fang TC, Chen JS. Systematic review of nutrition supplements in chronic kidney diseases: a GRADE approach. *Nutrients*. 2021 Jan 30;13(2):469.
87. Chan W. Chronic kidney disease and nutrition support. *Nutr Clin Pract*. 2021;36(4):681–8.
88. Castro-Barquero S, Arias-Guillén M, Pi-Oriol S, Sacanella E, Romano-Andrioni B, Vidal-Lletjós S, et al. A comparative study of the efficacy of an intervention with a nutritional supplement for patients with chronic kidney disease: a randomized trial. *J Clin Med*. 2022;11(6):1647.
89. Koufaki P, Greenwood SA, Painter P, Mercer TH. The bases of exercise training in chronic kidney disease. *Clin Kidney J*. 2015;8(5): 500–509.
90. Bishop NC, Burton JO, Graham-Brown MPM, Stensel DJ, Viana JL, Watson EL. Exercise and chronic kidney disease: potential mechanisms underlying the physiological benefits. *Nat Rev Nephrol*. 2023 Apr;19(4):244–56.

91. Villanego F, Naranjo J, Vigara LA, Cazorla JM, Montero ME, García T, et al. Impact of physical exercise in patients with chronic kidney disease: Systematic review and meta-analysis. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2020;40(3):237–52.
92. Baião VM, Cunha VA, Duarte MP, Andrade FP, Ferreira AP, Nóbrega OT, et al. Effects of exercise on inflammatory markers in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Metabolites*. 2023;13(7):795.
93. Yamamoto R, Ito T, Nagasawa Y, Matsui K, Egawa M, Nanami M, et al. Efficacy of aerobic exercise on the cardiometabolic and renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review of randomized controlled trials. *J Nephrol*. 2021;34(1):155–64.
94. Anding-Rost K, von Gersdorff G, von Korn P, Ihorst G, Josef A, Kaufmann M, et al. Exercise during hemodialysis in patients with chronic kidney failure. *N Engl J Med Evid*. 2023;2(9).
95. Belo L, Carvalho M. Chronic kidney disease: underlying molecular mechanisms—A special issue overview. *Int J Mol Sci*. 2023;24(15):12363.
96. Frąk W, Kućmierz J, Szlagor M, Młynarska E, Rysz J, Franczyk B. New insights into molecular mechanisms of chronic kidney disease. *Biomedicines*. 2022;10(11):2846.
97. Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med*. 2019;25(1):44–56.