



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



**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**Η επίδραση της συμπληρωματικής χορήγησης ανάλογων  
κετοξέων στην Χρόνια Νεφρική Νόσο**

**ΜΑΛΛΙΑΡΟΥ ΕΥΔΟΚΙΑ**  
Διατροφολόγος – Διαιτολόγος

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

Στεφανίδης Ιωάννης, Καθηγητής Νεφρολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας,  
Επιβλέπων Καθηγητής  
Ελευθεριάδης Θεόδωρος, Καθηγητής Νεφρολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο  
Θεσσαλίας, Μέλος τριμελούς επιτροπής  
Μακαρίτσης Κωνσταντίνος, Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο  
Θεσσαλίας, Μέλος τριμελούς επιτροπής

**ΛΑΡΙΣΑ, 2020**



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



**The role of ketoacid analogues supplementation in Chronic  
Kidney Disease**

**LARISSA, 2020**

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

<i>ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ</i> .....	5
<i>ΠΕΡΙΛΗΨΗ</i> .....	6
<i>ABSTRACT</i> .....	7
<i>ΕΙΣΑΓΩΓΗ</i> .....	9
<i>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1</i> .....	10
<i>ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ</i> .....	10
1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΣΤΑΔΙΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ.....	10
1.2 ΑΙΤΙΑ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ.....	13
1.2.1 Σακχαρώδης Διαβήτης.....	14
1.2.2 Αρτηριακή υπέρταση.....	15
1.2.3 Παχυσαρκία.....	15
1.2.4 Άλλοι παράγοντες κινδύνου.....	15
1.3 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ.....	16
<i>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2</i> .....	18
<i>ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ</i> .....	18
2.1 Πρωτεΐνες.....	18
2.2 Υδατάνθρακες και λίπος.....	20
2.3 Νάτριο.....	21
2.4 Κάλιο.....	21
2.5 Φώσφορος.....	22
2.6 Ασβέστιο.....	23
2.7 Πρόσληψη υγρών.....	23
2.8 Βιταμίνες.....	23
<i>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3</i> .....	25
<i>ΑΝΑΛΟΓΑ ΚΕΤΟΞΕΩΝ (KAs)</i> .....	25
3.1 Τρόπος δράσης Ανάλογων Κετοξέων.....	25
3.2 Σύσταση ανάλογων κετοξέων.....	26
<i>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</i> .....	28
<i>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4</i> .....	28
<i>ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ</i> .....	28
<i>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5</i> .....	29
<i>ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ</i> .....	29
5.1 Μελέτες σε ζώα.....	29
5.1.1 Συμπληρώματα κετοξέων και επίδραση στο βάρος των ποντικών.....	31
5.1.2 Συμπληρώματα κετοξέων και μυϊκή ατροφία.....	32
5.1.3 Συμπληρώματα κετοξέων και κρεατινίνη.....	32
5.1.4 Συμπληρώματα κετοξέων και ουρία.....	33

5.1.5 Συμπληρώματα κετοξέων και αλβουμίνη ορού .....	34
5.1.6 Συμπληρώματα κετοξέων και αλβουμινουρία .....	35
5.1.7 Συμπληρώματα κετοξέων και οξειδωτικό στρες .....	35
5.1.8 Συμπληρώματα κετοξέων και νεφρική βλάβη .....	36
5.1.9 Συμπληρώματα κετοξέων και μεταβολικές διαταραχές .....	36
5.2 Μελέτες σε ανθρώπους .....	37
5.2.1 Συμπληρώματα κετοξέων και επίδραση στο βάρος του ασθενούς .....	40
5.2.2 Συμπληρώματα κετοξέων και επίδραση στον ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR) των ασθενών .....	41
5.2.3 Συμπληρώματα κετοξέων και επίδραση στην αρτηριακή πίεση των ασθενών .....	42
5.2.4 Συμπληρώματα κετοξέων και ουραιμικές τοξίνες .....	43
5.2.5 Συμπληρώματα κετοξέων και παραθορμόνη (PTH) .....	45
5.2.6 Συμπληρώματα κετοξέων και αλβουμινουρία .....	45
5.2.7 Συμπληρώματα κετοξέων και μεταβολικές διαταραχές .....	46
5.2.8 Συμπληρώματα κετοξέων και οξεοβασική ισορροπία .....	47
5.2.9 Συμπληρώματα κετοξέων και ασβέστιο .....	48
5.2.10 Συμπληρώματα κετοξέων και αλβουμίνη ορού .....	49
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6.....</b>	<b>50</b>
<b>ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....</b>	<b>50</b>
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....</b>	<b>53</b>

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Με την ολοκλήρωση της διπλωματικής μου εργασίας αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω τον κ. Αθανάσιο Μιγδάνη για τις επιστημονικές γνώσεις και την βοήθεια που μου προσέφερε, καθώς επίσης και τον κ. Ιωάννη Στεφανίδη για την συμβολή του στην εκπόνηση της εργασίας μου. Ακόμη, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Θεόδωρο Ελευθεριάδη και τον κ. Κωνσταντίνο Μακαρίτη, για την υποστήριξη τους στην συγγραφή της εργασίας. Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους καθηγητές του μεταπτυχιακού προγράμματος για το ενδιαφέρον τους και την άψογη διδασκαλία τους.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Η Χρόνια Νεφρική Νόσος (ΧΝΝ) είναι ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας παγκοσμίως. Ένας στους δέκα ανθρώπους παγκοσμίως πάσχει από ΧΝΝ. Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες, που σχετίζονται με τις διατροφικές θεραπευτικές παρεμβάσεις για τη διαχείριση της ΧΝΝ προτείνουν τροποποιήσεις διατροφής και τρόπου ζωής. Η διατροφή βασισμένη σε χαμηλή περιεκτικότητα πρωτεϊνών (LPD) ή πολύ χαμηλή περιεκτικότητα πρωτεϊνών (VLPD) συμπληρωμένη με απαραίτητα αμινοξέα (EAAs) ή ανάλογα κετοξέων χωρίς άζωτο (KAs) αποτελούν δυο σχήματα διατροφικής αντιμετώπισης της νόσου που έχουν κεντρίσει το επιστημονικό ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια.

**Σκοπός:** Η διερεύνηση της επίδρασης της συμπληρωματικής χορήγησης ανάλογων κετοξέων στην έκβαση της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου.

**Μεθοδολογία:** Διενεργήθηκε βιβλιογραφική ανασκόπηση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών (Randomised Control Trials - RCT's) και ερευνητικών άρθρων από τις διεθνείς βάσεις δεδομένων όπως 'PubMed', 'Scopus' και 'Google scholar'.

**Αποτελέσματα:** Από την βιβλιογραφική ανασκόπηση επιλέχθηκαν 12 τυχαιοποιημένες μελέτες σε ανθρώπους που ικανοποιούσαν τα κριτήρια που τέθηκαν και 8 μελέτες σε ζώα. Τα αποτελέσματα της πλειάδας των μελετών που πραγματοποιήθηκαν σε ποντικούς, έδειξαν σημαντική μείωση της ουρίας στο αίμα των ποντικών, πρόληψη της μυϊκής ατροφίας, αύξηση της αλβουμίνης ορού καθώς επίσης και πρόληψη εμφάνισης υψηλών τιμών αλβουμινουρίας μετά την χορήγηση KAs. Όσον αφορά την επίδραση των KAs σε ανθρώπους, η πλειονότητα των μελετών έδειξαν σημαντική αύξηση του GFR, ελάττωση της αρτηριακής πίεσης, μείωση των ουραιμικών τοξινών, μείωση της παραθορμόνης καθώς επίσης και της αλβουμινουρίας.

**Συμπεράσματα:** Η συμπληρωματική χορήγηση ανάλογων κετοξέων (KAs) σε ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο μπορεί να καθυστερήσει την εξέλιξη της νόσου, ιδιαίτερα σε πιο προχωρημένα στάδια. Η διατήρηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, η μείωση της ουρίας στο αίμα καθώς και της αλβουμινουρίας αποτελούν τρεις από τους πιο σημαντικούς παράγοντες στους οποίους φαίνεται να επιδρά η χορήγηση ανάλογων κετοξέων. Ωστόσο, υπάρχει ακόμα αρκετό ερευνητικό ενδιαφέρον σχετικά με την επίδραση τους τόσο στην καχεξία των ασθενών όσο και στην θνησιμότητα της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου.

**Λέξεις κλειδιά:** Ανάλογα Κετοξέων, Χρόνια Νεφρική Νόσος, διαίτα χαμηλή σε πρωτεΐνη, θεραπευτική κατάσταση, ρυθμός σπειραματικής διήθησης

## ABSTRACT

**Introduction:** Chronic Kidney Disease (CKD) is a serious public health issue, globally. 1 out of 10 people worldwide, suffers from CKD. Without proper control, the CKD can eventually lead to Kidney Failure. The current guidelines for the management of the CKD suggest certain alterations to the diet and the lifestyle of the individual. A diet based on low rates of protein (LPD) or a diet based on very low rates of protein (VLPD) are two distinct dietary regimens for the treatment of the disease.

**Purpose:** To assess the effect of the supplementary administration of Ketoacid Analogues in the outcome of Chronic Kidney Disease.

**Methodology:** A literature review of randomized controlled trials and research articles from international scientific databases such as 'PubMed', 'Scopus' και 'Google scholar', was conducted.

**Results:** From the literature review, 12 randomized studies in humans that met the criteria were selected and 8 animal studies. The results of studies performed in mice showed a significant reduction in blood urea in mice, prevention of muscle atrophy, increase in serum albumin as well as prevention of high albuminuria after KAs administration. Regarding the effect of KAs in humans, the majority of studies showed an increase in GFR, a decrease in blood pressure, a decrease in uraemic toxins, a decrease in parathormone as well as albuminuria.

**Conclusion:** In conclusion, the complementary administration of Ketoacids Analogues (KAs) in patients with Chronic Kidney Disease may delay the progression of the disease, especially in the more advanced stages. The maintenance of the glomerular filtration rate, the reduction of urea in the blood as well as albuminuria are three of the most important factors that appear to be affected by the administration of such ketoacids. However, there is still enough research interest on their effect on both the cachexia of patients and the mortality rates of the Chronic Kidney Disease.

**Keywords:** ketoacid analogues, chronic kidney disease, very low protein diet, nutritional status, estimated glomerular filtration rate.

## ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

XNN	Χρόνια Νεφρική Νόσος
XNA	Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια
ΤΣΧΝΝ	Τελικού Σταδίου Χρόνια Νεφρική Νόσος
ΤΣΧΝΑ	Τελικού Σταδίου Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια
ΔΜΣ	Δείκτης μάζας σώματος
GFR	Ρυθμός σπειραματικής διήθησης
ACR	Λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνη ορού
PEW	Πρωτεϊνο-ενεργειακή απώλεια (Protein-Energy Wasting)
LPD	Low protein diet (0,6-0,8 g / κιλό σωματικού βάρους / ημέρα)
VLPD	Very low protein diet (0,3–0,4 g / κιλό σωματικού βάρους / ημέρα)
KAs	Ανάλογα κετοξέων
EEA	Απαραίτητα αμινοξέα
TG	Τριγλυκερίδια
TC	Ολική Χοληστερόλη
PTH	Παραθορμόνη
EPO	Ερυθροποιητίνη



## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Χρόνια Νεφρική Νόσος (XNN) είναι ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας παγκοσμίως. Ένας στους δέκα ανθρώπους παγκοσμίως πάσχουν από XNN [1]. Η XNN χωρίς κατάλληλο έλεγχο μπορεί τελικά να οδηγήσει σε νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Η νεφρική ανεπάρκεια είναι ένα παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας, με αυξανόμενη επίπτωση και επικράτηση, υψηλό κόστος και κακή έκβαση. Υπάρχει ακόμη και σημαντικά υψηλότερος επιπολασμός των πρώτων σταδίων της χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN), με ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένης της απώλειας της νεφρικής λειτουργίας, των καρδιαγγειακών παθήσεων και του πρόωρου θανάτου. Οι στρατηγικές για τη βελτίωση των αποτελεσμάτων θα απαιτήσουν μια παγκόσμια προσπάθεια που θα κατευθύνεται στα πρώτα στάδια της XNN [3].

Η επίπτωση και ο επιπολασμός της νόσου ποικίλλουν λόγω των διαφορών στα ποσοστά των υποκείμενων ασθενειών και της διαθεσιμότητας της χορηγούμενης θεραπείας από την κυβέρνηση της κάθε χώρας. Σύμφωνα με τα στοιχεία διαφορετικών χωρών παγκοσμίως, η XNN επηρεάζει το 10-16% των ενηλίκων σε όλο τον κόσμο [12]. Στην Ελλάδα, το 2017, ο επιπολασμός της νόσου έφτασε το 1.097.180, δηλαδή περίπου το 10% του πληθυσμού της [22].

Ο κύριος σκοπός της θεραπείας της XNN είναι η αποφυγή ή η επιβράδυνση περαιτέρω βλάβης της νεφρικής λειτουργίας. Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση της XNN προτείνουν τροποποιήσεις διατροφής και τρόπου ζωής [40]. Ποικίλες έρευνες έχουν τονίσει ότι η διατροφική θεραπεία είναι υπεύθυνη για τις αξιοπρόσεκτες μεταβολικές αλλαγές, μπορεί να εμποδίσει συμπτώματα νεφρικής ανεπάρκειας αλλά και να καθυστερήσει την εμφάνιση ανάγκης ασθενών για αιμοκάθαρση. Το πιο συχνό είδος διατροφής για την XNN είναι ο περιορισμός της προσλαμβανόμενης, από την διατροφή, πρωτεΐνης. Ο κίνδυνος κακής θρέψης και καχεξίας αποτελούν τους κύριους περιορισμούς της διατροφής αυτής. Διάφορα διατροφικά σχήματα ως προς τη περιεκτικότητα σε πρωτεΐνη έχουν δοκιμαστεί. Η διατροφή βασισμένη σε χαμηλή περιεκτικότητα πρωτεϊνών (LPD) ή πολύ χαμηλή περιεκτικότητα πρωτεϊνών (VLPD) συμπληρωμένη με απαραίτητα αμινοξέα (EAAs) ή ανάλογα κετοξέων χωρίς άζωτο (KAs) είναι δυο χαρακτηριστικά σχήματα. Τα ανάλογα κετοξέων αποτελούν πρόδρομες ενώσεις των αντίστοιχων αμινοξέων. Η συμπληρωματική χορήγηση ανάλογων κετοξέων, σύμφωνα με τα σημερινά δεδομένα, φαίνεται να αποτελεί μέρος των κλινικών συστάσεων τόσο για την πρόληψη της κακής θρέψης των ασθενών, όσο και για την μεταβολική αντιμετώπιση της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου. Ωστόσο, περισσότερες μελέτες απαιτούνται για τον εντοπισμό της αποτελεσματικότητας τους όσον αφορά την καθυστέρηση της ανάγκης των ασθενών για αιμοκάθαρση αλλά και την θνησιμότητα της νόσου.

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

## ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Η Χρόνια Νεφρική Νόσος είναι ένας γενικός όρος για ετερογενείς διαταραχές που επηρεάζουν τη δομή και τη λειτουργία του νεφρού. Η διακύμανση της έκφρασης της νόσου σχετίζεται εν μέρει με την αιτία και την παθολογία, τη σοβαρότητα και το ρυθμό εξέλιξης [1]. Από την εισαγωγή του εννοιολογικού μοντέλου, τον ορισμό και τη σταδιοποίηση της χρόνιας νεφρικής νόσου πριν από περίπου 20 χρόνια, οι κατευθυντήριες γραμμές συνέστησαν τη μετατόπιση από νεφρική νόσο να αναγνωριστεί ως απειλητική για τη ζωή διαταραχή που πλήττει άτομα που χρειάζονται φροντίδα από νεφρολόγους, σε μια κοινή διαταραχή ποικίλης σοβαρότητας που δεν αξίζει μόνο την προσοχή των γενικών παθολόγων, αλλά επίσης χρειάζεται μια συντονισμένη προσέγγιση δημόσιας υγείας για την πρόληψη, την έγκαιρη ανίχνευση και τη διαχείριση.

Η ΧΝΝ χαρακτηρίζεται από τη σταδιακή απώλεια της νεφρικής λειτουργίας με την πάροδο του χρόνου. Συνήθως, η ΧΝΝ είναι σιωπηλή μέχρι τα τελευταία στάδια. Έτσι, πολλοί ασθενείς με ΧΝΝ δεν γνωρίζουν τη νεφρική νόσο, μέχρι να φτάσουν στο τελευταίο στάδιο. Συχνά, διαπιστώνεται ότι νοσούν λίγο πριν από την έναρξη της συμπτωματικής νεφρικής ανεπάρκειας, όταν υπάρχουν λίγες ευκαιρίες για την πρόληψη των δυσμενών αποτελεσμάτων [5]. Η νεφρική ανεπάρκεια σήμερα αποτελεί ένα παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας, με αυξανόμενη επίπτωση και επικράτηση, υψηλό κόστος και κακή έκβαση. Υπάρχει ακόμη και σημαντικά υψηλότερος επιπολασμός των πρώτων σταδίων της χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ), με ανεπιθύμητα αποτελέσματα, συμπεριλαμβανομένης της απώλειας της νεφρικής λειτουργίας, των καρδιαγγειακών παθήσεων και του πρόωρου θανάτου. Οι στρατηγικές για τη βελτίωση των αποτελεσμάτων απαιτούν μια παγκόσμια προσπάθεια που θα κατευθύνεται στα προηγούμενα στάδια της ΧΝΝ[3].

### 1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΣΤΑΔΙΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

Η ΧΝΝ ορίζεται ως βλάβη στα νεφρά (λευκωματουρία) ή ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) μικρότερος από  $60 \text{ mL} / \text{min} / 1,73 \text{ m}^2$  για 3 μήνες ή περισσότερο, που βασίζεται στην τιμή της κρεατινίνης ορού. Στην πλειονότητα των ασθενών, η ΧΝΝ μπορεί να ανιχνευθεί χρησιμοποιώντας 2 απλές εξετάσεις: μια εξέταση ούρων για την ανίχνευση πρωτεϊνουρίας και μια εξέταση αίματος (με την τιμή της κρεατινίνης ορού) για την εκτίμηση του GFR [5]. Η ασθένεια ταξινομείται σε πέντε στάδια βάσει του GFR: περισσότερα από  $90 \text{ mL} / \text{min} / 1,73 \text{ m}^2$  (στάδιο 1),  $60\text{--}89 \text{ mL} / \text{min} / 1,73 \text{ m}^2$  (στάδιο 2),  $30\text{--}59 \text{ mL} / \text{min} / 1,73 \text{ m}^2$  (στάδιο 3),  $15\text{--}29 \text{ mL} / \text{min} / 1,73 \text{ m}^2$  (στάδιο 4) και λιγότερο από  $15 \text{ mL} / \text{min} / 1,73 \text{ m}^2$  (στάδιο 5).

**Πίνακας 1:** Στάδια Χρόνιας Νεφρικής Νόσου

Στάδια XNN	GFR(ml/min/m <sup>2</sup> )	Περιγραφή
<b>I</b>	>90	Φυσιολογικό ή αυξημένο GFR
<b>II</b>	60-89	Ελαφρά μειωμένο GFR με νεφρική βλάβη
<b>IIIΑ</b>	45-59	Ελαφριά ή μέτρια μείωση του GFR
<b>IIIΒ</b>	30-44	Μέτρια ή σοβαρή μείωση του GFR
<b>IV</b>	15-29	Σοβαρή μείωση του GFR
<b>V</b>	<15	Νεφρική ανεπάρκεια ή έναρξη αιμοκάθαρσης

**Στάδιο I :** Στο στάδιο 1, υπάρχει πολύ ήπια βλάβη στα νεφρά. Είναι αρκετά προσαρμόσιμα και μπορούν να προσαρμοστούν, επιτρέποντάς τους να συνεχίσουν να αποδίδουν στο 90 τοις εκατό ή καλύτερα.

**Στάδιο II :** Ένα άτομο με χρόνια νεφρική νόσο του σταδίου 2 έχει νεφρική βλάβη με ήπια μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) 60-89 mL / min / 1,73 m<sup>2</sup>. Συνήθως δεν υπάρχουν συμπτώματα που να δείχνουν ότι τα νεφρά έχουν υποστεί βλάβη. Επειδή τα νεφρά κάνουν καλή δουλειά ακόμα και όταν δεν λειτουργούν στο 100 τοις εκατό, οι περισσότεροι άνθρωποι δεν θα γνωρίζουν ότι έχουν στάδιο 2 XNN. Εάν ανακαλύψουν ότι βρίσκονται στο στάδιο 2, αυτό συμβαίνει συνήθως επειδή εξετάστηκαν για άλλη πάθηση όπως ο διαβήτης ή η υψηλή αρτηριακή πίεση - οι δύο κύριες αιτίες νεφρικής νόσου.

**Στάδιο IIIΑ και IIIΒ :** Ένα άτομο με χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 3 έχει μέτρια νεφρική βλάβη. Αυτό το στάδιο χωρίζεται σε δύο: μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) για το στάδιο 3Α είναι 45-59 ml / min και μείωση του GFR για το στάδιο 3Β είναι 30-44 mL / min / 1,73 m<sup>2</sup>. Καθώς η λειτουργία των νεφρών μειώνεται τα απόβλητα μπορούν να συσσωρευτούν στο αίμα προκαλώντας μια κατάσταση γνωστή ως «ουραιμία». Στο στάδιο 3 ένα άτομο είναι πιο πιθανό να αναπτύξει επιπλοκές νεφρικής νόσου όπως υψηλή αρτηριακή πίεση, αναιμία (έλλειψη ερυθρών αιμοσφαιρίων) και / ή πρόωμη οστική νόσο.

**Στάδιο IV :** Ένα άτομο με χρόνια νεφρική νόσο του σταδίου 4 έχει προχωρήσει νεφρική βλάβη με σοβαρή μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) σε 15-30 mL / min / 1,73 m<sup>2</sup>. Είναι πιθανό κάποιος με στάδιο 4 XNN να χρειαστεί αιμοκάθαρση ή μεταμόσχευση νεφρού στο εγγύς μέλλον. Καθώς η λειτουργία των νεφρών μειώνεται, τα απόβλητα συσσωρεύονται στο αίμα προκαλώντας μια κατάσταση γνωστή ως ουραιμία. Στο στάδιο 4, ένα άτομο είναι πιθανό να αναπτύξει επιπλοκές νεφρικής νόσου όπως υψηλή αρτηριακή πίεση, αναιμία (έλλειψη ερυθρών αιμοσφαιρίων), οστική νόσο, καρδιακές παθήσεις και άλλες καρδιαγγειακές παθήσεις.

**Στάδιο V** : Ένα άτομο με χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 5 έχει νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ΤΣΧΝΝ) με ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR)  $15 \text{ mL} / \text{min} / 1,73 \text{ m}^2$  ή λιγότερο. Σε αυτό το προχωρημένο στάδιο της νεφρικής νόσου, οι νεφροί έχουν χάσει σχεδόν όλη την ικανότητά τους να κάνουν τη δουλειά τους αποτελεσματικά και τελικά απαιτείται αιμοκάθαρση ή μεταμόσχευση νεφρού.

## **ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΕΛΙΚΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ**

Η νεφρική ανεπάρκεια (ΤΣΧΝΑ) ορίζεται είτε από το επίπεδο του ρυθμού σπειραματικής διήθησης ( $\text{GFR} < 15 \text{ mL} / \text{min} / 1,73 \text{ m}^2$ ) που συχνά συνοδεύεται από συμπτώματα ουραιμίας, είτε ως η μη αναστρέψιμη μείωση της νεφρικής λειτουργίας ενός ατόμου, η οποία είναι αρκετά σοβαρή ώστε να είναι θανατηφόρα απουσία αιμοκάθαρσης ή μεταμόσχευσης. Το ΤΣΧΝΑ αποτελεί το στάδιο 5 της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου (ΧΝΝ), το οποίο αναφέρεται σε άτομα με εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης μικρότερο από  $15 \text{ ml}$  ανά λεπτό ανά επιφάνεια σώματος  $1,73 \text{ m}^2$  ή σε εκείνους που απαιτούν αιμοκάθαρση ανεξάρτητα από το ρυθμό σπειραματικής διήθησης (λόγω συμπτωμάτων ουραιμίας)[6]. Η μείωση ή η απουσία της λειτουργίας των νεφρών οδηγεί σε πλήθος κακοπροσαρμοστικών αλλαγών, όπως κατακράτηση υγρών (υπερφόρτωση όγκου εξωκυτταρικού όγκου), αναιμία, διαταραχές του μεταβολισμού των οστών, δυσλιπιδαιμία και πρωτεϊνικής δυσθρεψίας.

## **ΛΕΥΚΩΜΑΤΟΥΡΙΑ**

Ένας επιπλέον δείκτης αξιολόγησης του σταδίου της ΧΝΝ αποτελεί η λευκωματουρία. Η λευκωματουρία είναι η αυξημένη απέκκριση λευκωματίνης στα ούρα και αποτελεί δείκτη νεφρικής βλάβης. Τα φυσιολογικά άτομα εκκρίνουν πολύ μικρές ποσότητες πρωτεΐνης στα ούρα. Η αλβουμίνη είναι ο πιο κοινός τύπος πρωτεΐνης στα ούρα. Πολλές μελέτες τα τελευταία χρόνια διαπίστωσαν ότι τόσο το χαμηλότερο GFR όσο και τα υψηλότερα επίπεδα αλβουμινοουρίας σχετίζονται ανεξάρτητα με τη θνησιμότητα, τα καρδιαγγειακά συμβάματα και την συχνότητα ανάπτυξης ΤΣΧΝΝ [7]. Η λευκωματουρία ή αλλιώς αλβουμινοουρία εκτιμάται από την αναλογία αλβουμίνης προς κρεατινίνη (ACR) σε ένα τυχαίο δείγμα ούρων. Η μέτρια αυξημένη λευκωματουρία, (ACR 30-300 mg/g) αναφέρεται στην απέκκριση λευκωματίνης πάνω από το φυσιολογικό εύρος αλλά κάτω από το επίπεδο ανίχνευσης με δοκιμές για ολική πρωτεΐνη. Σοβαρά αυξημένη λευκωματουρία, (ACR > 300 mg/g) αναφέρεται σε υψηλότερη αύξηση της λευκωματίνης που σχετίζεται με προοδευτική μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης [8]. Ο παρακάτω πίνακας δείχνει την σταδιοποίηση της αλβουμινοουρίας στη ΧΝΝ.

**Πίνακας 2:** Στάδια Λευκοματουρίας

Στάδιο	ACR (mg/g)	Περιγραφή
A1	<30	Κανονική/ μικρή αυξημένη
A2	30-300	Μέτρια αυξημένη
A3	>300	Σοβαρά αυξημένη

Η ΧΝΝ ταξινομείται με βάση το ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR) και το επίπεδο πρωτεϊνουρίας [8]. Αυτοί οι δύο δείκτες βοηθούν στη πρόβλεψη εξέλιξης της νόσου. Στην εικόνα 1, φαίνεται η πρόγνωση της ΧΝΝ από τους δύο δείκτες νεφρικής βλάβης (GFR και ACR). Με πράσινο χρώμα υπάρχει μηδενικός κίνδυνος, με ροζ χρώμα υπάρχει μέτριος κίνδυνος, με πορτοκαλί αυξημένος ενώ με κόκκινο υπάρχει πολύ αυξημένος κίνδυνος για ανάπτυξη ΧΝΑ.

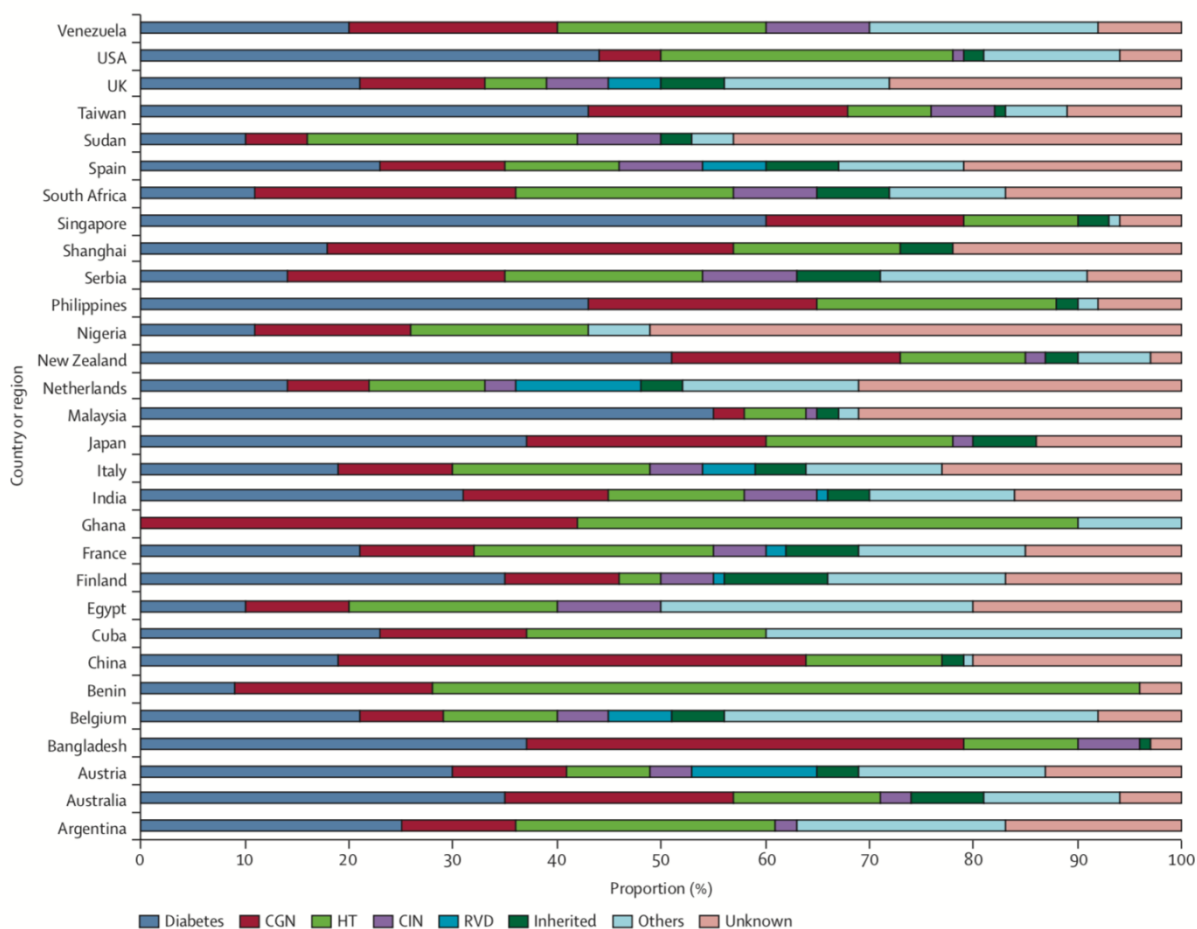
				Albuminuria stages, description, and range (mg/g)				
				A1		A2	A3	
				Optimum and high-normal		High	Very high and nephrotic	
				<10	10-29	30-299	300-1999	≥2000
GFR stages, description, and range (mL/min per 1.73m <sup>2</sup> )	G1	High and optimum	>105					
			90-104					
	G2	Mild	75-89					
			60-74					
	G3a	Mild-moderate	45-59					
	G3b	Moderate-severe	30-44					
	G4	Severe	15-29					
G5	Kidney failure	<15						

**Εικόνα 1:** Πρόγνωση της ΧΝΝ από τους δύο δείκτες νεφρικής βλάβης(GFR και ACR). Πηγή: National Kidney Foundation, ανατύπωση από Levey, A. S., & Coresh, J. (2012). Chronic kidney disease. The lancet

## 1.2 ΑΙΤΙΑ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

Σύμφωνα με τα στοιχεία διαφορετικών χωρών παγκοσμίως, η ΧΝΝ επηρεάζει το 10-16% των ενηλίκων σε όλο τον κόσμο [12]. Είναι μια νόσος που όπως ήδη αναφέραμε, στα αρχικά της στάδια παραμένει ασυμπτωματική. Για τον λόγο αυτό, ο εντοπισμός των παραγόντων που αυξάνουν την πιθανότητα ανάπτυξης της νόσου είναι απαραίτητος καθώς ορισμένοι παράγοντες μπορεί να είναι τροποποιήσιμοι και να αποφευχθεί μια μη αναστρέψιμη εξέλιξη της νόσου [10]. Όπως φαίνεται και

στην εικόνα 2, οι πιο συχνοί παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης της ΧΝΝ είναι γνωστό πως αποτελούν ο διαβήτης, η αρτηριακή υπέρταση και η παχυσαρκία. Ωστόσο υπάρχουν εξίσου σημαντικοί παράγοντες κινδύνου που μέχρι σήμερα δεν χαρακτηρίζονταν μείζονος σημασίας. Τέτοιοι είναι τα καρδιαγγειακά νοσήματα, οι πέτρες στα νεφρά ή λοιμώξεις του ουροποιητικού, οι νεφροτοξικοί παράγοντες (φάρμακα, κάπνισμα), η οξεία νεφρική βλάβη στο παρελθόν, το οικογενειακό ιστορικό, το χαμηλό σωματικό βάρος γέννησης, η υπερλιπιδαιμία καθώς επίσης και η ηλικία [10].



**Εικόνα 2.** Κυριότερα αίτια ανάπτυξης ΧΝΝ παγκοσμίως(15). Ανατύπωση: *Chronic kidney disease: global dimension and perspectives (2013)*. CNG=χρόνια σπειραματονεφρίτιδα, HT= αρτηριακή υπέρταση, RVD= νεφροαγγειακή νόσος, CIN=χρόνια νεφρίτιδα.

### 1.2.1 Σακχαρώδης Διαβήτης

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί την κυριότερη αιτία ανάπτυξης ΧΝΝ [13]. Ασθενείς με διαβήτη είναι πολύ πιθανό να αναπτύξουν ΧΝΝ και σχεδόν το 1/3 από αυτούς θα νοσήσουν με διαβητική νεφροπάθεια που αποτελεί την πιο συχνή αιτία για τα νέα περιστατικά ΤΣΧΝΝ. Οι μηχανισμοί ο διαβήτης οδηγεί στην νεφρική ανεπάρκεια είναι πολλοί και μπορεί να οφείλονται είτε σε τραυματισμό της υπερδιήθησης είτε σε παθολογικές αλλαγές που προκαλούνται από ορμόνες. Σύμφωνα με μελέτες, περίπου το 8% των ασθενών που πάσχουν από διαβήτη τύπου II, κατά την διάγνωση τους,

έχουν ήδη λευκωματουρία. Ακόμη, περίπου οι μισοί από τους ασθενείς με διαβήτη τύπου II θα αναπτύξουν νεφροπάθεια και το 10% αυτών θα εμφανίσουν προοδευτικά νεφρική ανεπάρκεια [14].

### **1.2.2 Αρτηριακή υπέρταση**

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί την δεύτερη πιο σημαντική αιτία εμφάνισης ΧΝΝ. Η υψηλή αρτηριακή πίεση μπορεί μακροπρόθεσμα είτε να οδηγήσει σε βλάβη των αιμοφόρων αγγείων στο ανθρώπινο σώμα και κατά συνέπεια σε μείωση της παροχής αίματος σε σημαντικά όργανα όπως είναι οι νεφροί, είτε να προκαλέσει άμεση βλάβη στους νεφρώνες. Ο παγκόσμιος επιπολασμός της αρτηριακής υπέρτασης σε ενήλικες άγγιξε τα 1,13 δισεκατομμύρια το 2015 και αναμένετε να φτάσει τα 1,56 έως το 2025 [15, 16].

### **1.2.3 Παχυσαρκία**

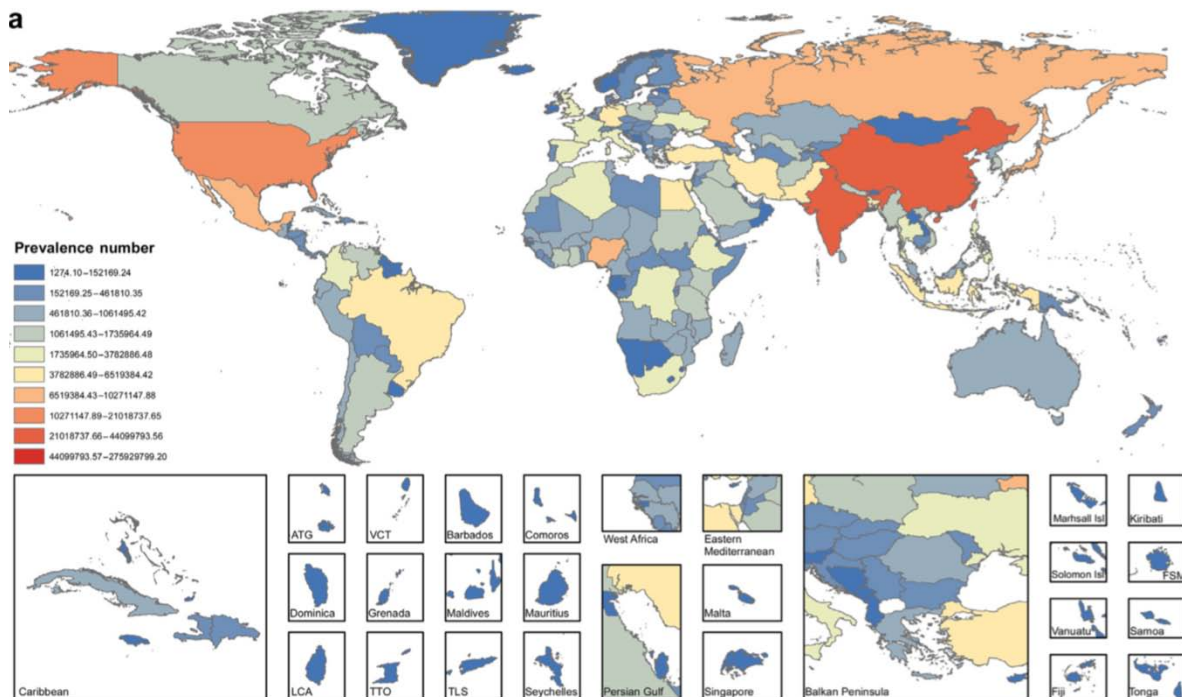
Σύμφωνα με τα στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, το 2016 πάνω από 650 εκατομμύρια ενήλικες ήταν παχύσαρκοι. Η παχυσαρκία αποτελεί έναν από τους πολύ σοβαρούς αλλά τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου. Η σπειραματική υπερτροφία και η υπερδιήθηση που προκαλούνται από την παχυσαρκία μπορεί να επιταχύνουν την βλάβη των νεφρών. Η παχυσαρκία μπορεί να συμβάλει στην δημιουργία νεφρικής βλάβης μέσω του οξειδωτικού στρες, φλεγμονής ή ενδοθηλιακής λειτουργίας [17].

### **1.2.4 Άλλοι παράγοντες κινδύνου**

Η έκθεση σε νεφροτοξικούς παράγοντες όπως είναι για παράδειγμα το αλκοόλ, αναλγητικά φάρμακα και το κάπνισμα μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο για εμφάνιση ΧΝΝ [18, 19]. Άλλοι παράγοντες κινδύνου αποτελούν επίσης το χαμηλό βάρος γέννησης, αφού σύμφωνα με έρευνες που έχουν ξεκινήσει από το 1980 μέχρι και σήμερα, δείχνουν ότι ο περιορισμός της ενδομήτριας ανάπτυξης μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλό αριθμό νεφρώνων και κατ' επέκταση σε χαμηλότερο ρυθμό σπειραματικής διήθησης και υψηλότερη αναλογία αλβουμίνης προς κρεατινίνη στα ούρα [20]. Η Χρόνια Νεφρική Νόσος σχετίζεται επίσης με την ηλικία και την φυλή. Η νεφρική λειτουργία φαίνεται να μειώνεται με την ηλικία τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες, ωστόσο αρκετές μελέτες δείχνουν ότι η φυλή μπορεί να αποτελέσει παράγοντα κινδύνου αφού φαίνεται πως οι Καυκάσιοι έχουν μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης ΤΣΧΝΝ σε σχέση με τους Αφρικανούς [21]. Τέλος, το οικογενειακό ιστορικό καθώς επίσης και το ιστορικό εμφάνισης οξείας νεφρικής νόσου στο παρελθόν αποτελούν εξίσου σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΧΝΝ [18].

### 1.3 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η ΧΝΝ τα τελευταία χρόνια έχει γίνει σημαντικό ζήτημα δημόσιας υγείας καθώς έχει αυξημένη επίπτωση και επιπολασμό τις τελευταίες δεκαετίες. Από το 1990 έως το 2017 έχει αυξηθεί κατά 29,3%. Η επίπτωση και ο επιπολασμός της νεφρικής νόσου διαφέρουν σημαντικά μεταξύ χωρών και περιοχών [15]. Το 2017 ο παγκόσμιος επιπολασμός της ΧΝΝ εκτιμήθηκε στο 9,2% (697,5 εκατομμύρια άνθρωποι) του πληθυσμού, που είναι περισσότεροι άνθρωποι από αυτούς που πάσχουν από διαβήτη, χρόνια αναπνευστική πνευμονοπάθεια, οστεοαρθρίτιδα και άσθα. Από αυτό το ποσοστό, το 5% αντιπροσώπευαν ασθενείς 1<sup>ου</sup> και 2<sup>ου</sup> σταδίου, το 3,9% ασθενείς 3<sup>ου</sup> σταδίου, το 0,16% ασθενείς 4<sup>ου</sup> σταδίου ενώ το 0,07% ασθενείς 5<sup>ου</sup> σταδίου. Τέλος, το 0,041% του συνολικού ποσοστού ήταν στην αιμοκάθαρση ενώ το 0,011% είχαν κάνει μεταμόσχευση νεφρού [22].



**Εικόνα 3.** Παγκόσμιος επιπολασμός ΧΝΝ. Ανατύπωση: *Global burden of CKD (2018)*

Όπως φαίνεται και στην εικόνα 3, σχεδόν το ένα τρίτο των ασθενών με ΧΝΝ εντοπίζονται σε δύο χώρες, την Κίνα και την Ινδία. Ρωσία, οι ΗΠΑ, Βραζιλία, Ιαπωνία, Ινδονησία, Μεξικό, Νιγηρία, Πακιστάν και το Βιετνάμ είχαν περισσότερες από 10 εκατομμύρια περιπτώσεις ΧΝΝ η καθεμία [22]. Στην Ελλάδα, το 2017, ο επιπολασμός της νόσου έφτασε το 1.097.180, δηλαδή περίπου το 10% του πληθυσμού της.

Σε παγκόσμιο επίπεδο, ο προσαρμοσμένος επιπολασμός με βάση την ηλικία ήταν υψηλότερος στις γυναίκες κατά 1,29 φορές σε σχέση με τους άνδρες. Ωστόσο, η συχνότητα εμφάνισης αιμοκάθαρσης ήταν 1,47 φορές υψηλότερη για τους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες [22].



Η ΧΝΝ ήταν υπεύθυνη για 1,2 εκατομμύρια θανάτους το 2017, αριθμός που προβλέπεται να φτάσει 2,2 – 4 εκατομμύρια μέχρι το 2040. Το παγκόσμιο ποσοστό θνησιμότητας λόγω της ΧΝΝ, αυξήθηκε κατά 41,5% από το 1990, κάνοντας την ΧΝΝ το 2017 να ανέβει στην 12<sup>η</sup> θέση ανάμεσα σε 133 στην κατάταξη για την κύρια αιτία θανάτου [23].

Η διαθεσιμότητα θεραπείας νεφρικής αντικατάστασης από το 1990 έως το 2017 έχει αυξηθεί. Η παγκόσμια συχνότητα αιμοκάθαρσης αυξήθηκε κατά 43,1% ενώ μεταμόσχευσης νεφρού αυξήθηκε κατά 34,4% κάτι που οφείλεται στην γήρανση του πληθυσμού. Παρά τις αυξήσεις στη συχνότητα εμφάνισης της νόσου, η διαθεσιμότητα της θεραπείας με νεφρική αντικατάσταση εξακολουθεί να είναι περιορισμένη σε πολλές περιοχές του κόσμου με μεγάλο ποσοστό ασθενών με ΤΣΧΝΝ [22].

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

### ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Ο επιπολασμός της χρόνιας νεφρικής νόσου όπως διατυπώσαμε και στο προηγούμενο κεφάλαιο είναι υψηλός και συνεχίζει να αυξάνεται. Οι ασθενείς με ΧΝΝ θα πρέπει να ακολουθήσουν τις κατάλληλες συστάσεις για να παρεμποδίσουν την εξέλιξη και επιδείνωση τόσο της νεφρικής λειτουργίας όσο και της εξέλιξης των ασθενειών που σχετίζονται με την ΧΝΝ. Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση της ΧΝΝ προτείνουν τροποποιήσεις διατροφής και τρόπου ζωής. Στα αρχικά στάδια της ΧΝΝ, η υιοθέτηση υγιεινής διατροφής μπορεί να επιβραδύνει τη μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) [24]. Η μείωση πρόσληψης κάποιων τροφών κρίνεται αναγκαία για ασθενείς που παρουσιάζουν νεφρική βλάβη, με στόχο τη μείωση συσσώρευσης μη εκκρινόμενων μεταβολικών προϊόντων, την αποφυγή υπέρτασης, της πρωτεϊνουρίας αλλά και άλλων προβλημάτων υγείας που μπορούν να παρουσιαστούν στη καρδιά και στα οστά. Στον ερευνητικό κόσμο παρουσιάζεται έντονο ενδιαφέρον σχετικά με το πως μπορεί να επιδράσουν ορισμένοι τύποι θρεπτικών ουσιών στη λειτουργία των νεφρών αλλά και συνολικά στην υγεία ατόμων που παρουσιάζουν ΧΝΝ, ωστόσο δεν παρατηρείται το ίδιο ερευνητικό ενδιαφέρον αναφορικά με το πως μπορεί η συγκεκριμένη διατροφή μπορεί να επηρεάσει την επιβίωση τους.

Η αναδρομική μελέτη των Slinin et al.(2011) επιβεβαίωσε την σημασία της σωστής διατροφής στη ΧΝΝ, καθώς σύμφωνα με τα αποτελέσματα της το ποσοστό θνησιμότητας των ασθενών που είχαν διαιτολογική παρακολούθηση ήταν 19% χαμηλότερο σε σχέση με αυτούς που δεν είχαν [26].

Η υγιεινή διατροφή, δηλαδή η αυξημένη κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, ξηρών καρπών, οσπρίων, δημητριακών και ψαριών, καθώς επίσης και η διατροφή που είναι χαμηλής περιεκτικότητας σε κορεσμένα λιπαρά και νατρίου συσχετίστηκε με χαμηλότερα ποσοστά θνησιμότητας σε άτομα με ΧΝΝ. Οι ρυθμιστικές επιδράσεις στην γλυκόζη αίματος, η αρτηριακή πίεση, και τα λιπίδια μπορούν να θεωρηθούν υπεύθυνα για τα ευεργετικά αποτελέσματα που παρουσιάζει η διατροφή [25].

Ποικίλες έρευνες έχουν τονίσει ότι η διατροφική θεραπεία είναι υπεύθυνη για τις αξιοπρόσεκτες μεταβολικές αλλαγές, μπορεί να εμποδίσει συμπτώματα νεφρικής ανεπάρκειας αλλά και να καθυστερήσει την εμφάνιση ανάγκης ασθενών για αιμοκάθαρση. Παρακάτω αναφέρονται οι διατροφικές συστάσεις αναλυτικά.

#### 2.1 Πρωτεΐνες

Πειραματικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι η μακροχρόνια ημερήσια πρόσληψη πρωτεϊνικής διατροφής που υπερβαίνει τα 1,5 g/kg ιδανικού σωματικού βάρους μπορεί να προκαλέσει σπειραματική υπερδιήθηση. Μια διατροφή με υψηλή πρωτεϊνική πρόσληψη, η οποία είναι αρκετά δημοφιλής με στόχο

την απώλεια κιλών, δεν παρουσιάζει τα ίδια οφέλη σε όλο το πληθυσμό, όπως για παράδειγμα σε άτομα που έχουν διαγνωσθεί με διαβήτη ή υπέρταση. Ποικίλες μελέτες έχουν αποδείξει ότι η διατροφή με πρωτεϊνική πρόσληψη μπορεί να παρουσιάσει αρνητικά αποτελέσματα στους παραπάνω ασθενείς, επιδεινώνοντας την πρωτεϊνουρία. Ωστόσο δεν έχει επισημανθεί επαρκώς η επίδραση της διατροφής με πρωτεϊνική πρόσληψη στα νεφρά [28].

Στη ΧΝΝ, ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR), στο στάδιο πριν την αιμοκάθαρση, φαίνεται να επηρεάζεται σημαντικά από τα υψηλά επίπεδα πρωτεΐνης, με αποτέλεσμα να αυξάνεται έντονα. Λόγω της υψηλής πρόσληψης πρωτεΐνης, μπορεί να προκληθεί συσσώρευση ουρίας και άλλων αζωτούχων απόβλητων, πράγμα που μπορεί να προκαλέσει ουραιμικό σύνδρομο μέσω της συσσώρευσης στο σώμα, αλλά και μείωση της νεφρικής λειτουργίας μέσω αυξημένης υπερδιήθησης. Συμπερασματικά, ποικίλες μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί τόσο σε ποντίκια όσο και σε ανθρώπους με νεφρική νόσο, επισημαίνουν πως μια δίαιτα που περιέχει χαμηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες περιορίζει την πρωτεϊνουρία.

Η μείωση της διαιτητικής πρωτεΐνης φαίνεται να είναι αλληλένδετη με τη μείωση παραγωγής ουρίας. Μετά την διαδικασία διάσπασης της πρωτεΐνης, απομακρύνεται μια αμινική ομάδα από κάθε αμινοξύ (γίνεται δηλαδή απαμίνωση), με τελικό αποτέλεσμα έναν ανθρακικό σκελετό αποτελούμενο από κετοξέα, τα οποία μπορούν σχηματίσουν νέα αμινοξέα και πρωτεΐνες ή μπορεί να χρησιμοποιηθούν για παραγωγή ενέργειας μέσω του κύκλου του Κρεμπς, ενώ η ουρία (μέσω της αμινικής ομάδας) παράγεται μέσω του κύκλου της ουρίας. Οι αυξημένες τιμές ουρίας στο αίμα, γνωστή και ως αζωθαιμία, αποτελεί δείκτη για την ουραμία και μπορεί να αυξήσει την καρβονυλίωση (δηλαδή την προσθήκη + CO) των πρωτεϊνών. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την δημιουργία δραστικών μορφών οξυγόνου και κατ'επέκταση δημιουργία οξειδωτικού στρες, φλεγμονής, ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και τελικά, καρδιαγγειακή νόσο [29]. Η μείωση πρόσληψης πρωτεϊνών μπορεί να οδηγήσει σε καλύτερη της αζωθαιμίας, με αποτέλεσμα να παρατηρούνται επιπρόσθετες μειώσεις και σε άλλες αζωτούχες ενώσεις, οι οποίες υποστηρίζεται πως μπορεί να δρουν ως ουραιμικές τοξίνες. Ο αριθμός επιστημονικών μελετών σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια μιας διαίτας που περιέχει χαμηλά ποσοστά πρωτεϊνών, έχοντας ως στόχο είτε την αναβολή είτε την αποφυγή αιμοκάθαρσης είναι αρκετά μικρός ακόμα και αν τα χαμηλότερα ποσοστά πρωτεΐνης φαίνεται να παρουσιάζουν μείωση των ουραιμικών συμπτωμάτων [30].

Για τα άτομα που παρουσιάζουν νεφρική νόσο μέτριας έως σοβαρής επικινδυνότητας (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) συνίσταται να καταναλώνουν διατροφή με περιεκτικότητα σε πρωτεΐνη 0,6-0,8g/kg/μέρα (LPD) με βάση τα ποικίλα μοντέλα διαίτας χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη, έχοντας ως στόχο παράλληλα την καλύτερη διαχείριση της πρωτεϊνουρίας (απέκκριση πρωτεΐνης ούρων > 0,3 g ημερησίως). Ένα ακόμα είδος διαίτας το οποίο μπορεί να χρησιμοποιηθεί από τους παραπάνω ασθενείς είναι η δίαιτα πολύς χαμηλής

περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη 0,3-0,4g/kg/μέρα , σε συνδυασμό με συμπληρωματική χορήγηση ανάλογων κετοξέων από απαραίτητα αμινοξέα (VLPD + KAs) [31].

Άτομα που παρουσιάζουν συγκεκριμένες ασθένειες, όπως καρκίνο, σακχαρώδη διαβήτη, υπέρταση, πολυκυστικά νεφρά, ακόμα και ασθενείς που έχουν προχωρήσει σε νεφρεκτομή για δωρεά νεφρού θεωρούνται ομάδες υψηλού κινδύνου εμφάνισης νεφρικής νόσου. Στα άτομα αυτά η μέτρια πρόσληψη πρωτεΐνης (<1 g ανά χιλιόγραμμο/ ημέρα) μπορεί να θεωρηθεί ευεργετική, ώστε η ενδοσπειραματική πίεση να διατηρηθεί σε χαμηλά έως μέτρια επίπεδα.

Έχουν διατυπωθεί αρκετές ανησυχίες γύρω από τα διάφορα μοντέλα δίαιτας χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες. Ένα από αυτά είναι ο σκοπός αλλά και η ασφάλεια που παρέχει η συγκεκριμένη διαίτα, καθώς μπορεί να παρουσιάσει κάποιους κινδύνους όπως αυτόν της πρωτεΐνο-ενεργειακή απώλειας (PEW) , αλλά και τον κίνδυνο να μη τηρηθούν με αυστηρότητα οι διατροφικοί περιορισμοί που έχουν τεθεί. Η προτεινόμενη κατανάλωση πρωτεΐνης σε υγιή άτομα είναι 0,8g/kg/day, ποσοστό που διαφέρει σε ασθενείς που παρουσιάζουν χρόνια νεφρική νόσο και χωρίς άλλου είδους προβλήματα υγείας, με αυτό να μειώνεται σε 0,6g/kg/day. Συμπερασματικά, μια διαίτα με περιεκτικότητα πρωτεΐνης από 0,6 έως 0,8g/kg/day μπορεί να καταστεί επαρκής για τις διατροφικές ανάγκες του ατόμου που πάσχει από ΧΝΝ, κυρίως εάν το 50% της πρωτεΐνης είναι «υψηλής βιολογικής αξία» (π.χ. κρέας, αυγά, γαλακτοκομικά προϊόντα). Κατά διαστήματα έχουν πραγματοποιηθεί κλινικές μελέτες, οι οποίες ερευνούν την επίδραση διαιτών χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες στην διατροφική κατάσταση των ατόμων που ακολουθούν τέτοιου είδους δίαιτες. Τα αποτελέσματα έχουν δείξει ότι αυτού του είδους οι δίαιτες με κατώτατο όριο (0,6g/kg/day), δεν προκαλούν συχνά επιδείνωση της διατροφικής κατάστασης των ατόμων [25]. Η πρόσληψη πρωτεΐνης στα 0,8g/kg/day για το μεγαλύτερο πληθυσμό των παιδιών με ΧΝΝ αλλά και για τους ενήλικες που απειλούνται από υποσιτισμό κρίνεται αναγκαία για την εξασφάλιση υγιούς ανάπτυξης των ατόμων αυτών αλλά και για την πρόληψη ή τη διόρθωση της πρωτεΐνο-ενεργειακή απώλειας. Τρεις είναι οι βασικοί παράγοντες που μπορούν να εξασφαλίσουν βελτίωση στην εφαρμογή μια δίαιτας χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες. Πρώτον η παροχή επαρκούς ενέργειας (30 έως 35 kcal/kg/day), η επαναλαμβανόμενη διατροφική εκπαίδευση και τέλος η συστηματική παρακολούθηση [26].

## 2.2 Υδατάνθρακες και λίπος

Σε ασθενείς με ΧΝΝ, οι υδατάνθρακες που επιλέγονται, πρέπει να είναι σύνθετοι, καθώς οι φυτικές ίνες (π.χ. ψωμιά ολικής αλέσεως, δημητριακά ολικής, βρώμη, φρούτα και λαχανικά) βοηθούν στη μείωση του διατροφικού φωσφόρου και των πρωτεϊνών καθώς επίσης και της παραγωγής ουρίας και κρεατινίνης [39].

Το μονοακόρεστο λίπος είναι το προτιμώμενο λιπίδιο στη διατροφή. Το ελαιόλαδο, που είναι πλούσιο σε ω3 λιπαρά οξέα και σε αντιοξειδωτικές ιδιότητες, είναι η καλύτερη πηγή λιπών φυτικής

προέλευσης. Σε μια διαίτα χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες (LPD), οι υδατάνθρακες και το λίπος πρέπει να αποτελούν μαζί περισσότερο από το 90% των συνολικών ημερήσιων προσλαμβανόμενων θερμίδων (από 30 έως 35 kcal/kg Σωματικού Βάρους), προκειμένου να αποφευχθεί η πρωτεϊνο-ενεργειακή απώλεια [25].

## 2.3 Νάτριο

Για τους ασθενείς που παρουσιάζουν Χρόνια Νεφρική Νόσο είναι απαραίτητη η σύσταση περιορισμού, στην διατροφή τους, της κατανάλωση νατρίου με σκοπό να μπορεί να γίνει έλεγχος τόσο στην κατακράτηση υγρών όσο και στην υπέρταση, καθώς επίσης και για την μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων [32]. Παρά τις παραπάνω συστάσεις η μειωμένη κατανάλωση χλωριούχου νατρίου δεν εξασφαλίζει με βεβαιότητα την επιβράδυνση της εξέλιξης της νεφρικής νόσου. Οι επιστημονικές έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί σχετικά με καρδιαγγειακές νόσους, συστήνουν περιορισμένη κατανάλωση νατρίου, οι οποίες όμως αποκλείουν ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο. Τα παρεμβατικά δεδομένα για ασθενείς που παρουσιάζουν ΧΝΝ είναι περιορισμένα.

Τα άτομα που προσλαμβάνουν ημερησίως, μέσω της διατροφής τους, νάτριο περισσότερο από 5 g ή λιγότερα από 3 g σχετίζονται άμεσα με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων και θανάτου. Αν και τα επιστημονικά δεδομένα έχουν αποδείξει ότι η καθημερινή κατανάλωση νατρίου κάτω των 2,3g νατρίου (περίπου 6 γρ αλατιού) από ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο ενδείκνυται, δεν συμβαίνει το ίδιο και για ασθενείς με ΧΝΝ. Ωστόσο, αυτό που συστήνεται για ασθενείς με νεφρική νόσο είναι η καθημερινή διατροφική κατανάλωση 2-3 g με στόχο την αντιμετώπιση της ασθένειας αλλά και των ανάλογων κινδύνων [33].

## 2.4 Κάλιο

Τροφές όπως τα φρέσκα φρούτα και τα λαχανικά αποτελούν πλούσιες πηγές σε κάλιο, σε φυτικές ίνες αλλά και βιταμίνες και για το λόγο αυτό επιλέγονται από μεγάλο ποσοστό ανθρώπων για την ενίσχυση της υγιεινής διατροφής.

Στα άτομα του γενικού πληθυσμού που απειλούνται από καρδιαγγειακές παθήσεις ή διαβήτη, υπάρχει υψηλή συσχέτιση ανάμεσα στην αυξημένη απέκκριση καλίου στα ούρα και την χαμηλότερη πιθανότητα όλων των νεφρικών επιπλοκών, με εξαίρεση την υπερκαλιαιμία. Στους υγιείς ενήλικες, καθώς επίσης και σε εκείνους που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης νεφρικής νόσου οι συστάσεις για πρόσληψη καλίου είναι 4,7 gr ημερησίως. Αυτή η ημερήσια πρόσληψη φαίνεται να σχετίζεται με μικρότερη συχνότητα εμφάνισης υπέρτασης, εγκεφαλικού επεισοδίου καθώς επίσης και νεφρολιθίασης. Ωστόσο σε περίπτωση ακόμη μεγαλύτερης αύξησης της διατροφικής πρόσληψης καλίου μπορεί να παρατηρηθεί και αυξημένος κίνδυνος στο να εξελιχθεί επικίνδυνα η νεφρική διαταραχή, πράγμα που δείχνει ότι υπάρχει άμεση συσχέτιση [35].

Όσον αφορά τους ασθενείς με ΧΝΝ, η ταχεία εξέλιξη της νεφρικής νόσου μπορεί να έχει άμεση συσχέτιση με τα επίπεδα του καλίου τόσο τα χαμηλά προς μέτρια (<4,0 meq/l) όσο και τα υψηλότερα επίπεδα (> 5,5 meq/l), σύμφωνα με ποικίλες επιδημιολογικές μελέτες. Οι ασθενείς που εμφανίζουν υπερκαλιαιμία χρειάζεται να ακολουθούν συγκεκριμένο διατροφικό πλάνο, το οποίο θα περιλαμβάνει περιορισμένη κατανάλωση καλίου, ιδίως οι ασθενείς που πάσχουν από νεφρική νόσο προχωρημένου σταδίου. Ο κίνδυνος που ελλοχεύει στους πολλούς περιορισμούς στις διάφορες διατροφές που ακολουθούν οι ασθενείς αυτοί είναι οι λιγότερο υγιείς δίαιτες, πράγμα που μπορεί να οδηγήσει στην επιδείνωση της δυσκοιλιότητας και κατ' επέκταση στην απορρόφηση του καλίου σε μεγαλύτερα ποσοστά στο έντερο [25].

Η εξέλιξη της νεφρικής νόσου μπορεί να αυξήσει το κίνδυνο υπερκαλιαιμίας, ωστόσο δεν υπάρχει πλούσια βιβλιογραφία αναφορικά με τις επιπτώσεις που μπορεί να παρουσιάσει η μειωμένη πρόσληψη του καλίου μέσω της διατροφής αλλά και το πως μπορεί να μειωθεί το κάλιο κατά τη διάρκεια της προετοιμασίας αλλά και του μαγειρέματος του φαγητού. Η ελεύθερη πρόσληψη καλίου μέσω της διατροφής και συγκεκριμένα μέσω πιο υγιεινών τροφών οι οποίες είναι πλούσιες σε κάλιο δεν μπορεί αν εξασφαλιστεί μέσω των διαφόρων παραγόντων δέσμευσης καλίου.

Οι ασθενείς που μπορεί να εμφανίσουν υπερκαλιαιμία (> 5,5 meq/l), χρειάζεται να καταναλώνουν ποσότητα μικρότερης των 3 γρ καλίου ημερησίως, καταναλώνοντας όμως μια ισορροπημένη διατροφή πλούσια σε φρούτα και λαχανικά, τα οποία είναι πλούσια σε φυτικές ίνες [25]. Επομένως, η συνιστάμενη ημερήσια πρόσληψη καλίου είναι μικρότερη από 3000mg.

## 2.5 Φώσφορος

Στον γενικό πληθυσμό, μελέτες έχουν αποδείξει ότι υπάρχει άμεση συσχέτιση ανάμεσα στα υψηλότερα επίπεδα φωσφόρου στο πλάσμα και την απειλή εμφάνισης Χρόνιας Νεφρικής Νόσου. Τα άτομα που πάσχουν από ΧΝΝ είναι αναγκαίο ήδη από τα πρώτα στάδια της νόσου να ελέγχουν συστηματικά την πρόσληψη φωσφόρου μέσω της διατροφής. Για να καταστεί ικανή η μείωση της καθαρής εντερικής απορρόφησης του φωσφόρου και της τάσης προς θετική οξεοβασική ισορροπία είναι αναγκαίο να ληφθούν υπόψιν αρκετά δεδομένα [27]. Οι δίαιτες, οι οποίες περιλαμβάνουν τροφές χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη μπορούν να μειώσουν την πρόσληψή του φωσφόρου, ωστόσο ο τύπος της πρωτεΐνης μπορεί να προκαλέσει διαφορές τόσο στην ποσότητα όσο και στην βιοδιαθεσιμότητα του φωσφόρου. Αν πάρουμε για παράδειγμα τη σύσταση σε φώσφορο και πρωτεΐνη του κρόκου σε σχέση με το ασπράδι του αυγού θα διαπιστώσουμε πως παρότι το ασπράδι του αυγού είναι πιο πλούσιο σε πρωτεΐνη σε σχέση με τον κρόκο (3,6γρ και 2,7γρ πρωτεΐνης, αντίστοιχα) η περιεκτικότητα του ασπραδιού σε φώσφορο είναι πολύ μικρότερη συγκριτικά με την περιεκτικότητα αυτής του κρόκου (1-2mg/gr αυγού και 20-30mg αντίστοιχα). Η γαστρεντερική απορρόφηση φωσφόρου, είναι χαμηλότερη από τα φυτά (μαζί με τις ίνες) από ότι από το κρέας (30 έως 50% έναντι

50 έως 70%). Συνιστάται η πρόσληψη φωσφόρου να είναι μικρότερη από 800mg / ημέρα για ασθενείς με μέτρια ή προχωρημένη νεφρική νόσο. Τέλος, εάν απαιτείται μείωση της απορρόφησης του φωσφόρου μπορεί επίσης να γίνει χρήση των δεσμευτικών φωσφόρου [36].

## 2.6 Ασβέστιο

Ορισμένες μελέτες έδειξαν ότι η πρόσληψη 800 έως 1000 mg στοιχειακού ασβεστίου την ημέρα μπορεί να οδηγήσει σε μια ισορροπία ασβεστίου σε ασθενείς που βρίσκονται στο 3 ή 4 στάδιο χρόνιας νεφρικής νόσου. Ως εκ τούτου, ενώ η προτεινόμενη πρόσληψη ασβεστίου για άτομα χωρίς νεφρική νόσο είναι 1000 έως 1300 mg ανά ημέρα, σε ασθενείς με μέτρια έως προχωρημένη ΧΝΝ, συνιστάται η πρόσληψη 800 έως 1000 mg στοιχειακού ασβεστίου ανά ημέρα από όλες τις πηγές [37]. Εξαιτίας της μειωμένης κατανάλωσης γαλακτοκομικών προϊόντων για την ελάττωση του αλατιού και του φωσφόρου, οι ασθενείς με ΧΝΝ ίσως χρειάζονται συμπλήρωμα ασβεστίου (400-800mg). Συνήθως, η μορφή που χορηγείται το ασβέστιο είναι ανθρακικό άλας και με αυτό το τρόπο μπορεί να συμβάλει στην μείωση της μεταβολικής οξέωσης [27].

## 2.7 Πρόσληψη υγρών

Ποικίλες μελέτες έχουν αποδείξει πως η εμφάνιση νεφρικής νόσου μπορεί να περιοριστεί σημαντικά μέσω της επαρκούς πρόσληψης υγρών καθημερινά, ωστόσο οι ασθενείς που παρουσιάζουν νεφρική ανεπάρκεια παρουσιάζουν ισοσθενουρία. Για το λόγο αυτό, ασθενείς που πάσχουν από χρόνια νεφρική νόσο τρίτου σταδίου συστήνεται να καταναλώνουν λιγότερο από 1,5 λίτρα υγρών με σκοπό να μειώσουν τον κίνδυνο της υπονατριάμιας. Αυτό το ποσοστό κατανάλωσης υγρών είναι αναγκαίο να προσαρμοστεί σε περιπτώσεις όπου το κλίμα διαφέρει, δηλαδή σε πιο υψηλές θερμοκρασίες αλλά και σε άλλες περιπτώσεις όπου η απώλεια υγρών δεν θεωρείται λογική. Αυτό που προτείνεται σε ασθενείς που πάσχουν από συμπτωματική κατακράτηση υγρών ή υπονατριάμια είναι να ακολουθούν μια θεραπεία με διουρητικά, καθώς τα δεδομένα αυτά δείχνουν πως υπάρχει άμεση συσχέτιση με κακής έκβασης Χρόνια Νεφρική Νόσο [34].

## 2.8 Βιταμίνες

Συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D μπορεί να συσταθεί σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο στους οποίους τα επίπεδα βιταμίνης D έχουν τεκμηριωθεί ως χαμηλά. Σε ορισμένες μελέτες, τα ανάλογα βιταμίνης D έχουν συσχετιστεί με μειωμένη πρωτεϊνουρία [25]. Ακόμη λόγω της μειωμένης πρόσληψης πρωτεϊνών, προκειμένου οι ασθενείς να καλύψουν την ανάγκη σε συμπλέγματα βιταμίνης B, απαιτούν καθημερινά συμπλήρωμα συμπλέγματος βιταμινών B (συνήθως B1, B6, B12) και ημερήσια δόση φολικού οξέος. Η βιταμίνη B12 είναι υποχρεωτική για τη χορτοφαγική διατροφή. Τέλος, μεταξύ των ιχνοστοιχείων, η έλλειψη σιδήρου, δεδομένης της υψηλής συχνότητας απώλειας αίματος

από το γαστρεντερικό σύστημα σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, αποτελεί σημαντικό πρόβλημα. Η συμπληρωματική χορήγηση σε ασθενείς με ΧΝΝ, ιδίως σε εκείνους που ακολουθούν χορτοφαγική διατροφή στη ΧΝΝ είναι απαραίτητη. Οι ασθενείς που βρίσκονται σε ομάδες υψηλού κινδύνου για εμφάνιση Χρόνιας Νεφρικής Νόσου, αλλά και οι ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια είναι καλό να προσλαμβάνουν καθημερινά άλλες βιταμίνες και ιχνοστοιχεία σε κατάλληλες δόσεις [38].



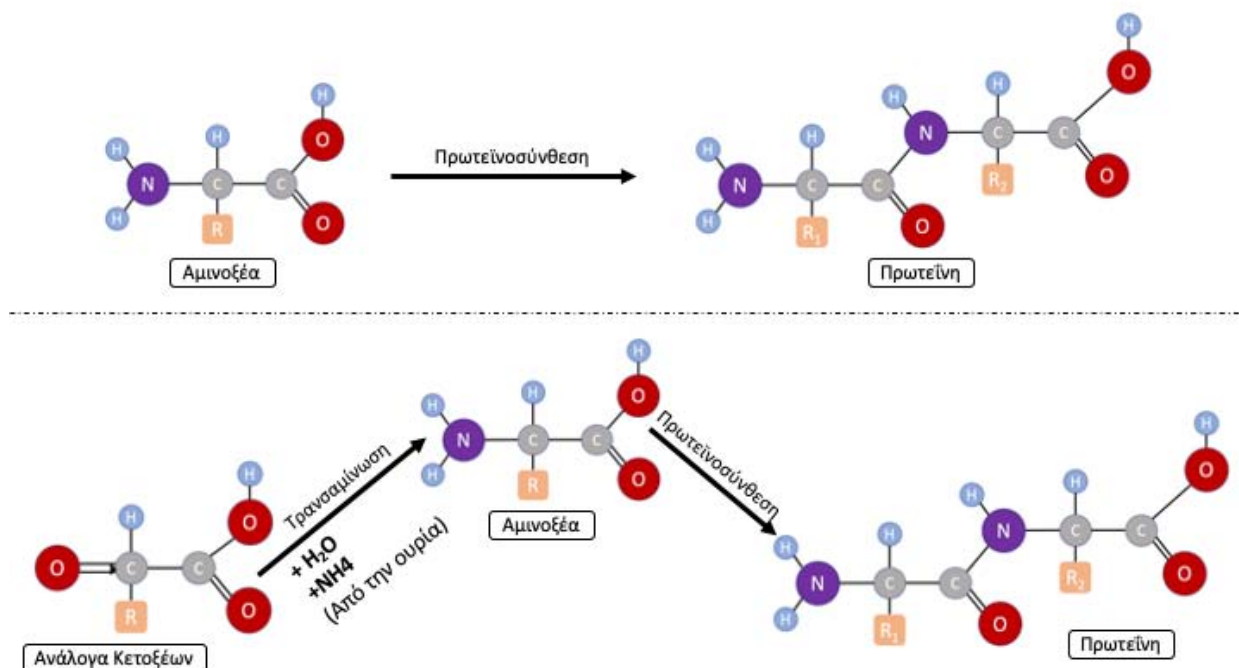
## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

### ΑΝΑΛΟΓΑ ΚΕΤΟΞΕΩΝ (KAs)

#### 3.1 Τρόπος δράσης Ανάλογων Κετοξέων

Ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου (XNN) είναι η συσσώρευση οργανικών ουσιών που ονομάζονται ουραιμικές τοξίνες. Από την αποικοδόμηση των αμινοξέων, που προσλαμβάνονται από την τροφή, μέσω του εντερικού μικροβιώματος, παράγονται πολλές ουραιμικές τοξίνες οι οποίες φαίνεται να επιταχύνουν την εξέλιξη της XNN. Σύμφωνα με αυτά τα στοιχεία, γίνεται λοιπόν κατανοητό πως η μείωση της προσλαμβανόμενης πρωτεΐνης αναμένεται να μειώσει την συσσώρευση των ουραιμικών τοξινών και κατ'έπекταση να διατηρήσει την νεφρική λειτουργία. Ο κίνδυνος κακής θρέψης και καχεξίας αποτελούν τους κύριους περιορισμούς της διατροφής αυτής. Διάφορα διατροφικά σχήματα ως προς τη περιεκτικότητα σε πρωτεΐνη έχουν δοκιμαστεί. Η διατροφή βασισμένη σε χαμηλή περιεκτικότητα πρωτεϊνών (LPD) ή πολύ χαμηλή περιεκτικότητα πρωτεϊνών (VLPD) συμπληρωμένη με απαραίτητα αμινοξέα (EAAs) ή ανάλογα κετοξέων χωρίς άζωτο (KAs) είναι δυο διατροφικά σχήματα. Τα ανάλογα κετοξέων αποτελούν πρόδρομες ενώσεις των αντίστοιχων αμινοξέων. Μπορούν δηλαδή μέσω της διαδικασίας της τρανσαμίνωσης να σχηματίσουν ένα νέο αμινοξύ όπως φαίνεται για παράδειγμα στο Σχήμα 1. Στο παράδειγμα του σχήματος απεικονίζεται πως ένα κετοξύ μπορεί με την μεταφορά μιας αμινομάδας (η οποία προέρχεται από το μόριο της ουρίας) να μετατραπεί σε ένα νέο αμινοξύ. Με αυτό τον τρόπο επιτυγχάνεται η απαμίνωση των περισσότερων αμινοξέων [41].

Τα ανάλογα κετοξέων μπορούν, μέσω αυτής της μετατροπής, να χρησιμοποιηθούν στη θέση των αντίστοιχων απαραίτητων αμινοξέων τους (EAA), χωρίς να παρέχουν προϊόντα αζώτου. Ταυτόχρονα επαναχρησιμοποιούν το πλεονάζον άζωτο που υπάρχει σε αυξημένες ποσότητες λόγω της ύπαρξης Χρόνιας Νεφρικής Νόσου. Υπάρχει κίνδυνος το ισοζύγιο αζώτου να γίνει αρνητικό, εάν μια δίαιτα είναι φτωχή σε απαραίτητα αμινοξέα ή σε θερμίδες, κάτι που θα μπορούσε να προκαλέσει καχεξία. Για τον λόγο αυτό, έχει γίνει σύσταση χορήγησης ανάλογων κετοξέων για τον περιορισμό της επιβάρυνσης του φορτίου αζώτου στο σώμα και για την βελτίωση της κατάστασης των πρωτεϊνών. Ένας επιπλέον λόγος για τον οποίο η χορήγηση ανάλογων κετοξέων σε συνδυασμό με διατροφή πολύ χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη (VLPD + KAs) είναι αποτελεσματικός, αποτελεί το γεγονός ότι τα KAs, λόγω της περιεκτικότητας τους σε ασβέστιο, θα μπορούσαν να επιτρέψουν μια καλύτερη ρύθμιση μεταβολισμού των μετάλλων [41].



**Σχήμα 1.** Σύνθεση πρωτεϊνών χωρίς την χρήση ανάλογων κετοξέων (πάνω αντίδραση) και με τη χρήση ανάλογων κετοξέων (κάτω αντίδραση).

### 3.2 Σύσταση ανάλογων κετοξέων

Έχουν δοκιμαστεί διαφορετικά μείγματα ανάλογων κετοξέων (KAs) και απαραίτητων αμινοξέων (EAAs). Ωστόσο, η πλειονότητα των συμπληρωμάτων περιέχουν τέσσερα ανάλογα κετοξέων (της βαλίνης, λευκίνης, ισολευκίνης και φαινυλαλανίνης), το υδροξυ-οξύ της μεθειονίνης (που αποτελεί απαραίτητο αμινοξύ), και τέσσερα απαραίτητα αμινοξέα (τρυπτοφάνη, ιστιδίνη, θρεονίνη και λυσίνη ή τυροσίνη).

Το α άτομο άνθρακα τόσο της θρεονίνης όσο και της λυσίνης δεν μπορούν να υποστούν τρανσαμίνωση αντίστροφα, και για τον λόγο αυτό δεν χρησιμοποιούνται ανάλογα κετοξέων αυτών των δυο βασικών αμινοξέων.

Συμπληρώματα ανάλογων κετοξέων μπορούν ακόμη να περιέχουν και τυροσίνη, εξαιτίας του γεγονότος ότι οι ρυθμοί σύνθεσης αυτής μέσω του μεταβολικού προσδρόμου της, την φαινυλαλανίνη, είναι μειωμένη σε προχωρημένα στάδια ΧΝΝ. Τα ανάλογα κετοξέων δίνονται ως επι το πλείστον σε μορφή αλάτων ασβεστίου, καθώς αποτελούν ισχυρά οξέα [40,41]. Στον πίνακα 3, φαίνονται μερικά από τα πλέον χρησιμοποιούμενα συστατικά των ανάλογων κετοξέων.

*Πίνακας 3. Συστατικά ανάλογων κετοζέων*

<b>ΣΥΣΤΑΤΙΚΟ</b>	<b>mg / XΑΠΗ</b>
<b>Ca-Ketoisoleucine</b>	67
<b>Ca-Ketoleucine</b>	101
<b>Ca-Ketophenylalanine</b>	68
<b>Ca-Ketovaline</b>	86
<b>Ca-Hydroxymethionine</b>	59
<b>L-Lysine monoacetate</b>	105
<b>L-Threonine</b>	53
<b>L-Tryptophan</b>	23
<b>L-Histidine</b>	38
<b>L-Tyrosine</b>	30

## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

#### ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Σκοπός της εργασίας είναι η διερεύνηση της επίδρασης της συμπληρωματικής χορήγησης ανάλογων κετοξέων στην Χρόνια Νεφρική Νόσο.

Διενεργήθηκε μελέτη ανασκόπησης τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών σε ζώντες οργανισμούς (Randomised Control Trials - RCT's) από τις διεθνείς βάσεις δεδομένων όπως 'PubMed', 'Scopus' και 'Google scholar'.

Μελέτες που πληρούσαν όλα τα ακόλουθα κριτήρια συμπεριλήφθηκαν σε αυτήν τη μελέτη ανασκόπησης: (1) τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (RCT's), που πραγματοποιήθηκαν μετά το 2000 (2) παρέμβαση που συνέκρινε το ΚΑ με δίαιτα χαμηλής πρωτεΐνης ή πολύ χαμηλή πρωτεΐνη, τόσο σε ανθρώπους όσο και σε ζώα (3) μελέτες που είχαν αναλυτικά δεδομένα σχετικά με την νεφρική λειτουργία των ασθενών με ΧΝΝ.

Επιλέχθηκαν 20 μελέτες (12 τυχαιοποιημένες μελέτες σε ανθρώπους, 8 εργαστηριακές μελέτες σε ποντικούς).

Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν είναι: ketoacid analogues, chronic kidney disease, low protein diet, nutritional status, estimated glomerular filtration rate.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

#### 5.1 Μελέτες σε ζώα

Στον πίνακα 4, αναφέρονται συνοπτικά οι μέθοδοι και τα αποτελέσματα της συμπληρωματικής χορήγησης κετοξέων, που πραγματοποιήθηκαν σε ποντίκια.

**Πίνακας 4. Μελέτες και αποτελέσματα δράσης συμπληρωματικής χορήγησης ανάλογων κετοξέων σε ζώα**

Μελέτη <sup>+</sup>	Χώρα	Μέθοδος	Δείγμα	Έλεγχος	Αποτελέσματα KAs <sup>α</sup>
<b>Wang, 2019 [42]</b>	Κίνα	IR χειρουργείο, 3,5 kcal/g ποντικού, 0,9%NaCl + LPD KAs + LPD	<b>3 ομάδες,</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Control, (NPD, όχι IR)</li><li>• IR + NaCl (LPD)</li><li>• IR + Kas (LPD)</li></ul> N = 4-6 / ομάδα	28 ημέρες	↓ Νεφρικής βλάβης ↓ Νεφρικής ίνωσης ↓ Μεταβολικές διαταραχές (TG,TC) ↓ Φλεγμονώδη διήθηση και την απόπτωση
<b>Wang, 2018 [43]</b>	Κίνα	5/6 νεφρεκτομή σε ποντικού, NPD LPD LPD + KAs	<b>4 ομάδες,</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Control (NPD, χωρίς νεφρεκτομή)</li><li>• 22% πρωτεΐνη</li><li>• 6% πρωτεΐνη</li><li>• 5% πρωτεΐνη + 1% KAs</li></ul> N= 10 / ομάδα	24 εβδομάδες	↓ Κρεατινίνη ↓ Αζωτο ουρίας ↑ Βάρους ↓ Μυϊκή ατροφία ↓ Οξειδωτικό στρες ή βλάβη ↑ Μιτοχονδριακή απόδοση των μυών
<b>Liu, 2017 [44]</b>	Κίνα	Αρχικό στάδιο τύπου II διαβητικής νεφροπάθειας (μέθοδος KKAy) NPD LPD LPD + KAs	<b>4 ομάδες,</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Control (NPD, χωρίς KAAy)</li><li>• 22% πρωτεΐνη</li><li>• 6% πρωτεΐνη</li><li>• 5% πρωτεΐνη + 1% KAs</li></ul> N= 10 / ομάδα	12 εβδομάδες	↓ Αλβουμινουρία ↑ Αλβουμίνη ορού — Κρεατινίνη ↓ Δείκτες νεφρικής βλάβης — Γλυκόζη αίματος ↓ Οξειδωτικό στρες ή βλάβη
<b>Zhang, 2016 [45]</b>	Κίνα	3/4 νεφρεκτομή σε ποντικού, NPD LPD LPD + KAs	<b>4 ομάδες,</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Control (NPD, χωρίς νεφρεκτομή)</li><li>• 18% πρωτεΐνη</li><li>• 6% πρωτεΐνη</li><li>• 5% πρωτεΐνη + 1% KAs</li></ul> N= 10 / ομάδα	12 εβδομάδες	— Βάρους ↓ Αζωτο ουρίας — Αλβουμίνη ορού ↓ Αλβουμινουρία — (μικρή μείωση) Κρεατινίνη ↓ Αυξητικού παράγοντα TGF-β1 ↓ Αντίσταση στην ινσουλίνη ↓ TG,TC ↓ Οξειδ. Στρες

Μελέτη <sup>+</sup>	Χώρα	Μέθοδος	Δείγμα	Έλεγχος	Αποτελέσματα KAs <sup>α</sup>
Zhang, 2015 [46]	Κίνα	5/6 νεφρεκτομή σε ποντικούς, NPD LPD LPD + KAs	<b>4 ομάδες,</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Control (NPD, χωρίς νεφρεκτομή)</li> <li>11g/kg/day πρωτεΐνη</li> <li>3g/kg/day πρωτεΐνη</li> <li>3g/kg/day πρωτεΐνη + 1% KAs</li> </ul> N = 10 για το control N = 15 / ομάδα	24 εβδομάδες	↑ Βάρος ↓ Μυϊκή ατροφία ↓ Αζωτο ουρίας ↓ Κρεατινίνη ↓ Δείκτες μυϊκής αυτοφαγίας ↓ Δείκτες φλεγμονής σκελετικών μυών
Wang, 2014 [47]	Κίνα	5/6 νεφρεκτομή σε ποντικούς, NPD LPD LPD + KAs	<b>4 ομάδες,</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Control (NPD, χωρίς νεφρεκτομή)</li> <li>22% πρωτεΐνη</li> <li>6% πρωτεΐνη</li> <li>5% πρωτεΐνη + 1% KAs</li> </ul> N= 10 / ομάδα	24 εβδομάδες	↑ Βάρος ↓ Μυϊκή ατροφία ↑ Αλβουμίνη ορού ↓ Αζωτο ουρίας ↓ Αλβουμιουρία — Κρεατινίνη ↓ Μυϊκή ατροφία
Gao, 2011 [48]	Κίνα	5/6 νεφρεκτομή σε ποντικούς, NPD LPD LPD + KAs	<b>4 ομάδες,</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Control (NPD, χωρίς νεφρεκτομή)</li> <li>22% πρωτεΐνη</li> <li>6% πρωτεΐνη</li> <li>5% πρωτεΐνη + 1% KAs</li> </ul> N= 6 / ομάδα	6 μήνες	↑ Αλβουμίνη ορού ↓ Αλβουμιουρία ↓ Αζωτο ουρίας — Κρεατινίνη ↓ Νεφρικές αλλοιώσεις
Gao, 2009 [49]	Κίνα	5/6 νεφρεκτομή σε ποντικούς, NPD LPD LPD + KAs	<b>4 ομάδες,</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Control (NPD, χωρίς νεφρεκτομή)</li> <li>22% πρωτεΐνη</li> <li>6% πρωτεΐνη</li> <li>5% πρωτεΐνη + 1% KAs</li> </ul> N = 12 για το control N = 15 / ομάδα	24 εβδομάδες	↑ Βάρος ↑ Αλβουμίνη ορού ↓ Αλβουμιουρία ↓ Αζωτο ουρίας ↓ Κρεατινίνη ↓ Δείκτες νεφρικής βλάβης (δείκτης σπειραματικής σκλήρυνσης, δείκτης διάμεσης ίνωσης) ↓ Οξειδωτικό στρες ή βλάβη

<sup>+</sup> =Στην μελέτη αναγράφεται μόνο το όνομα του πρώτου συγγραφέα

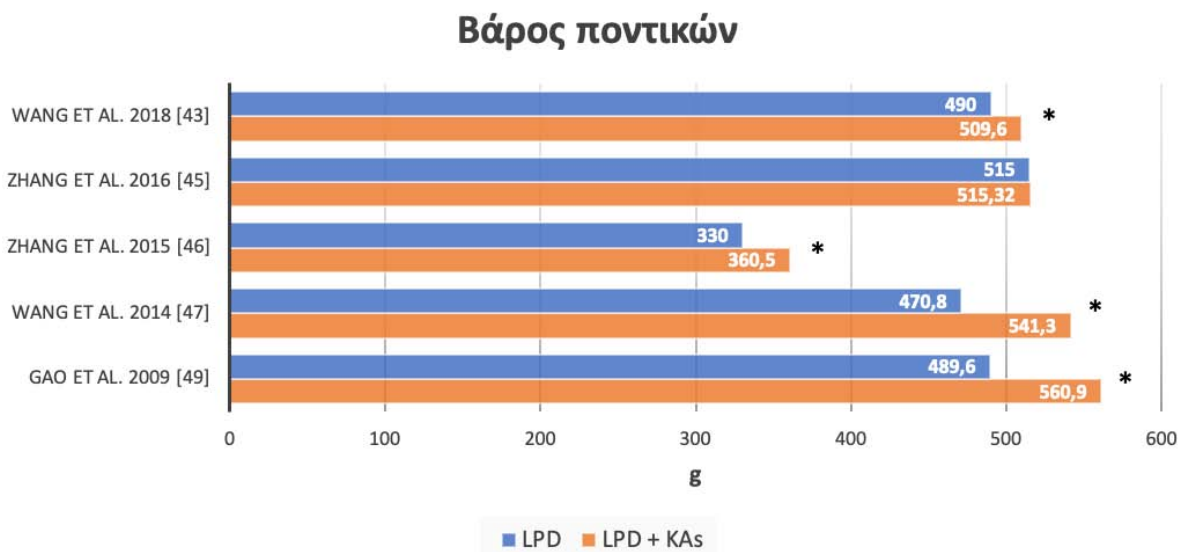
<sup>α</sup> = τα αποτελέσματα δείχνουν την επίδραση των KAs, μετά την παρέμβαση, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (LPD).

TG: τριγλυκερίδια, TC: ολική χοληστερόλη

### 5.1.1 Συμπληρώματα κετοξέων και επίδραση στο βάρος των ποντικών

Σύμφωνα με την μελέτη των Wang et al.,2018 [43] το βάρος των ποντικών της ομάδας ελέγχου ήταν υψηλότερο από τα αντίστοιχα των ποντικών που είχαν υποστεί νεφρεκτομή. Ανάμεσα σε αυτά, οι ποντικοί που τρεφόντουσαν με διατροφή που ήταν χαμηλή σε πρωτεΐνη (LPD) είχαν το χαμηλότερο σωματικό βάρος, σε αντίθεση με αυτούς που είχαν συμπληρωματική χορήγηση κετοξέων (LPD + KAs), οι οποίοι έφτασαν σχεδόν το βάρος των αντίστοιχων ποντικών της ομάδας ελέγχου. Σε όμοια αποτελέσματα κατέληξαν και οι Zhang et al.(2015) καθώς επίσης και οι Wang et al.,2014 [47] που έδειξαν ότι το βάρος των ποντικών που λάμβαναν συμπληρωματική χορήγηση κετοξέων είχε σημαντική αύξηση βάρους ( $P<0.01$ ).

Αντίθετα, η μελέτη των Gao et al.,2009 [49] έδειξε πως η ομάδα των ποντικών που λάμβαναν διατροφή με φυσιολογική ποσότητα πρωτεΐνης (NPD) ήταν αυτοί που είχαν το υψηλότερο βάρος σε αντίθεση με την ομάδα της χαμηλής πρόσληψης πρωτεΐνης (LPD) που είχαν το χαμηλότερο. Η συμπληρωματική χορήγηση κετοξέων (LPD + KAs) έδειξε αύξηση του βάρους, σε σχέση την διατροφή που ήταν απλά χαμηλή σε πρωτεΐνη ( $P<0.01$ ), ωστόσο όχι τόσο μεγάλη ώστε να φτάσει την τιμή της ομάδας ελέγχου. Τέλος, η μελέτη των Zhang et al.,2016 [46] δεν έδειξε να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις διαφορετικές ομάδες των ποντικών (διάγραμμα 1).



**Διάγραμμα 1.** Επίδραση χορήγησης ανάλογων κετοξέων στο βάρος των ποντικών, \* Στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα

### 5.1.2 Συμπληρώματα κετοξέων και μυϊκή ατροφία

Όπως φάνηκε στην μελέτη των Wang et al., 2018 [43] η μυϊκή μάζα των ποντικών τόσο στην ομάδα της φυσιολογικής πρωτεϊνικής πρόσληψης (NPD) όσο και στην ομάδα με διατροφή χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη (LPD) ήταν μικρότερες σε σχέση με αυτή της ομάδας ελέγχου. Ωστόσο στην ομάδα που χορηγήθηκαν συμπληρώματα κετοξέων (LPD + KAs) παρατηρήθηκε μείωση της μυϊκής ατροφίας σε σχέση με τις υπόλοιπες ομάδες. Το παραπάνω εύρημα επιβεβαιώνεται και με την μέτρηση δύναμης λαβής ( $P < 0.05$ ). Πιο συγκεκριμένα, η ομάδα που δέχθηκε συμπληρωματική χορήγηση κετοξέων (LPD + KAs) σημείωσε και αύξηση στη μέτρηση της δύναμης της λαβής [43].

Η έρευνα των Liu et al., 2017 [44] παρουσίασε όμοια αποτελέσματα με την παραπάνω μελέτη. Πιο αναλυτικά, οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η μυϊκή μάζα των ποντικών και πιο συγκεκριμένα η γαστροκνήμια μυϊκή μάζα ήταν υψηλότερη στην ομάδα που λάμβανε συμπληρωματική χορήγηση κετοξέων (LPD + KAs) σε τιμή που πλησίαζε αυτή της ομάδας ελέγχου.

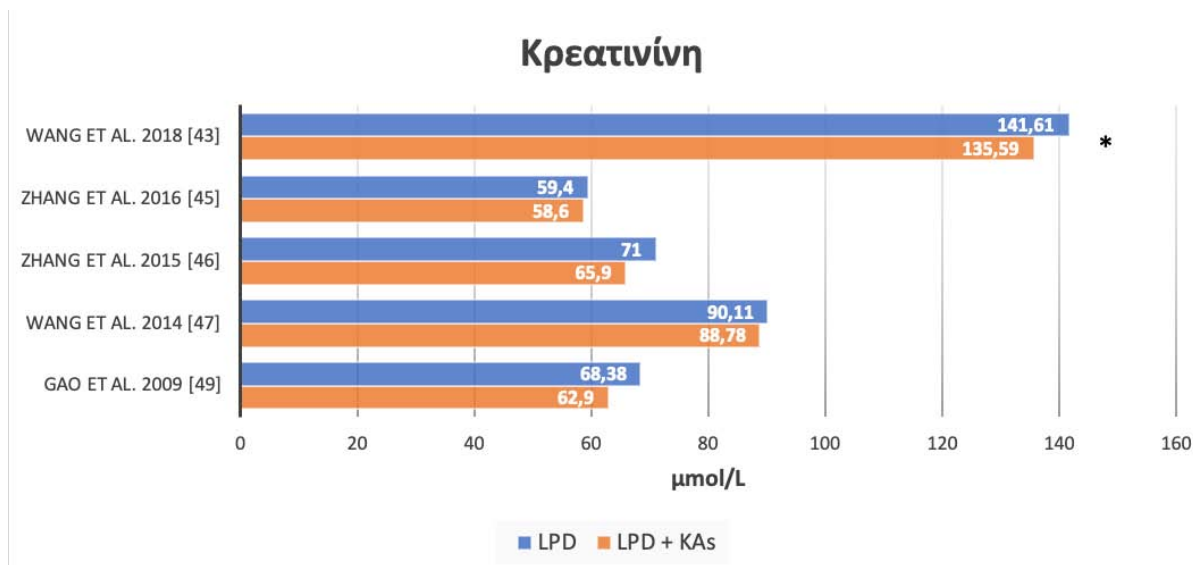
Τέλος, η μελέτη των Wang et al., 2014 [47] κατέληξε σε παρόμοια αποτελέσματα, και συγκεκριμένα, έδειξαν πως μέσω της μέτρησης της διατομής των μυών διαπιστώθηκε ότι η μυϊκή ατροφία των ποντικών που ήταν στην ομάδα όπου χορηγήθηκαν συμπληρώματα κετοξέων (LPD + KAs) μειώθηκε χαρακτηριστικά ( $P < 0.01$ ).

### 5.1.3 Συμπληρώματα κετοξέων και κρεατινίνη

Ποικίλες μελέτες ασχολήθηκαν με την επίδραση της συμπληρωματικής χορήγησης κετοξέων στην κρεατινίνη ορού. Κάποιες από τις μελέτες αυτές κατέληξαν στο γενικό συμπέρασμα ότι τα συμπληρώματα κετοξέων μείωσαν σημαντικά τα επίπεδα της κρεατινίνης. Πιο αναλυτικά, η μελέτη των Wang et al., 2018 [43] έδειξε ότι η υψηλότερη τιμή της κρεατινίνης παρατηρήθηκε στην ομάδα με την φυσιολογική πρόσληψη πρωτεΐνης (NPD). Ενώ διαπιστώθηκε σημαντική μείωση των επιπέδων κρεατινίνης στην ομάδα με περιορισμό στην πρωτεϊνική κατανάλωση (LPD), τα χαμηλότερα επίπεδα της κρεατινίνης παρατηρήθηκαν στην ομάδα με την συμπληρωματικής χορήγηση κετοξέων (LPD + KAs).

Όμοια αποτελέσματα παρέθεσαν στην έρευνα τους οι Zhang et al., 2015 [46] και οι Wang et al., 2014 [47] χωρίς ωστόσο να παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά στις ομάδες χαμηλής πρόσληψης πρωτεΐνης και χαμηλής πρόσληψης πρωτεΐνης (LPD) με συμπληρωματική χορήγηση κετοξέων (LPD + KAs), όπως διατυπώνεται και στο διάγραμμα 2.





**Διάγραμμα 2.** Επίδραση χορήγησης ανάλογων κετοξέων στην κρεατινίνη ορού των ποντικών, \*Στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα

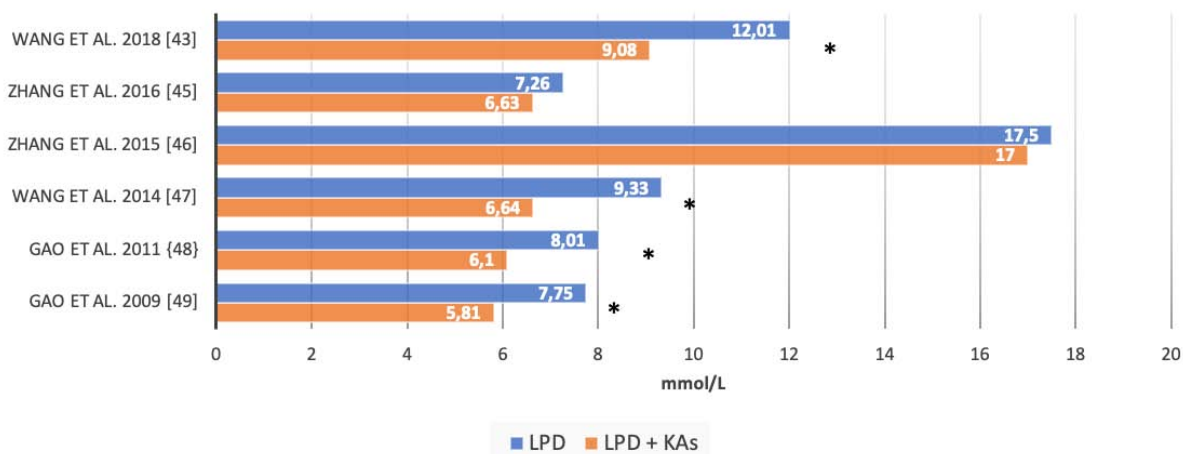
Αντίθετα αποτελέσματα με τις παρακάτω επιστημονικές έρευνες, έδειξαν οι μελέτες των Liu et al., 2017 και Zhang et al., 2016, οι οποίες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα κρεατινίνης ανάμεσα στις τέσσερις διαφορετικές ομάδες ποντικών [44,45]. Η μελέτη των Liu et al. (2017) και η μελέτη των Gao et al (2011) έδειξαν ότι ο διατροφικός περιορισμός της πρωτεΐνης με ή χωρίς συμπληρωματική χορήγηση κετοξέων δεν κατάφερε να μειώσει τα επίπεδα της κρεατινίνης [44,48].

#### 5.1.4 Συμπληρώματα κετοξέων και ουρία

Οι επιστημονικές έρευνες που διερεύνησαν την επίδραση της συμπληρωματικής χορήγησης κετοξέων [42,43,45,47- 49] κατέληξαν σε κοινά αποτελέσματα (διάγραμμα 3). Πιο αναλυτικά, οι έξι από οχτώ μελέτες που ασχολήθηκαν με την συμπληρωματική χορήγηση κετοξέων και την δράση τους στα επίπεδα αζώτου ουρίας κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι υπήρξε αξιοσημείωτη μείωση.

Οι δύο εκ των οχτώ ερευνών που μελετήθηκαν [42,44] δεν ερεύνησαν τα επίπεδα του αζώτου ουρίας στο αίμα.

## Άζωτο ουρίας



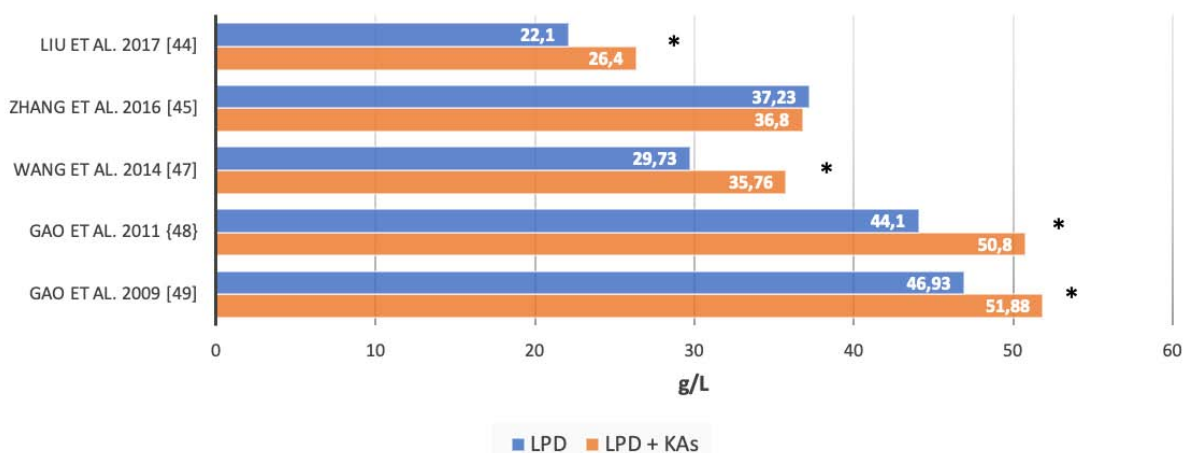
**Διάγραμμα 3.** Επίδραση χορήγησης ανάλογων κετοξέων στο άζωτο ουρίας των ποντικών, \* Στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα

### 5.1.5 Συμπληρώματα κετοξέων και αλβουμίνη ορού

Ποικίλες μελέτες ερευνήσαν την επίδραση της συμπληρωματικής χορήγησης κετοξέων στην αλβουμίνη ορού. Τα αποτελέσματα των ερευνών αυτών κατέληξαν στο ότι οι ομάδες που υπέστησαν κάποια μορφή νεφρικής βλάβης (νεφρεκτομή ή ισχαιμικό τραυματισμό) είχαν σημαντικά μικρότερα επίπεδα αλβουμίνης ορού, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Ο περιορισμός της πρωτεϊνικής πρόσληψης (LPD) αύξησε χαρακτηριστικά τα επίπεδα αλβουμίνης ορού, σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε φυσιολογική πρόσληψη πρωτεΐνης (NPD). Η συμπληρωματική χορήγηση κετοξέων (LPD + KAs) σημείωσε ακόμα μεγαλύτερη αύξηση επιπέδων αλβουμίνης σε ποσοστό που άγγιζε το 39% σε σύγκριση με την ομάδα φυσιολογικής πρόσληψης πρωτεΐνης [44,47-49].

Σε αντίθεση με τα παραπάνω ευρήματα, όπως φαίνεται και στο διάγραμμα 4, οι Zhang et al. (2016) δεν παρατήρησαν κάποια σημαντική μεταβολή στα επίπεδα αλβουμίνης ορού ανάμεσα στις τέσσερις διαφορετικές ομάδες ποντικών [45].

## Αλβουμίνη ορού



**Διάγραμμα 4.** Επίδραση χορήγησης ανάλογων κετοξέων στην αλβουμίνη ορού των ποντικών, \*Στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα

### 5.1.6 Συμπληρώματα κετοξέων και αλβουμιουρία

Σε κοινό συμπέρασμα κατέληξαν αρκετές έρευνες, οι οποίες μελέτησαν τον ρόλο της συμπληρωματικής χορήγησης κετοξέων στην αλβουμιουρία. Πιο αναλυτικά, ο πρωτεϊνικός περιορισμός στην διατροφή έδειξε ότι προλαμβάνει την αύξηση της πρωτεϊνουρίας [44,45,47-49]. Η απέκκριση πρωτεΐνης στα ούρα βρέθηκε να είναι υψηλότερη στην ομάδα φυσιολογικής πρόσληψης πρωτεΐνης (NPD), σε αντίθεση με τις ομάδες πρωτεϊνικού περιορισμού. Ωστόσο, η συμπληρωματική χορήγηση κετοξέων σε συνδυασμό με τον πρωτεϊνικό περιορισμό (LPD+ KAs) φάνηκε να έχουν τα μικρότερα ποσοστά απέκκρισης.

### 5.1.7 Συμπληρώματα κετοξέων και οξειδωτικό στρες

Έχει αποδειχθεί ότι το οξειδωτικό στρες παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου. Το οξειδωτικό στρες φαίνεται να προκαλεί βλάβες στα λιπίδια της μεμβράνης και επομένως η υπεροξειδωση λιπιδίων σε ιστούς μπορεί να προκαλέσει νεφρική βλάβη [48]. Στις περισσότερες μελέτες που ασχολήθηκαν με την επίδραση της συμπληρωματικής χορήγησης κετοξέων στην μείωση του οξειδωτικού στρες στα ποντίκια, πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις του σχηματισμού καρβονυλίων (ROS), τα οποία αποτελούν σημαντικό δείκτη οξείδωσης των πρωτεϊνών. Ακόμα, μετρήθηκαν η μαλονδιαλδευδη (MDA) («οργανική ουσία- τοξική ουσία που προκύπτει από την υπεροξειδωση των λιπιδίων και πιο συγκεκριμένα από την δράση ελεύθερων ριζών οξυγόνου πάνω στα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα») και η δισμουτάση του υπεροξειδίου (SOD) («ένζυμο που καταλύει τις αντιδράσεις μετατροπής της ρίζας του οξυγόνου σε υπεροξειδίου του υδρογόνου»). Η συμπληρωματική χορήγηση κετοξέων (LPD+KAS) φαίνεται πως είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική στην μείωση του

οξειδωτικού στρες, μέσω της μείωσης αυτών παραπάνω ουσιών, συγκριτικά με τον απλό περιορισμό πρωτεϊνικής πρόσληψης (LPD) και φυσιολογικής πρωτεϊνικής πρόσληψης (NPD) [49]. Στα παραπάνω ευρήματα κατέληξαν και άλλες μελέτες [42,44,45].

### **5.1.8 Συμπληρώματα κετοξέων και νεφρική βλάβη**

Αρκετές μελέτες ασχολήθηκαν με την δράση της συμπληρωματικής χορήγησης κετοξέων στη βλάβη του νεφρικού ιστού. Μέσω της ιστολογικής μικροσκοπικής παρατήρησης των νεφρών βρέθηκε ότι οι ποντικοί που είχαν υποστεί κάποιας μορφής νεφρικής βλάβης παρουσίασαν κάποιας μορφής σπειραματική βλάβη. Πιο συγκεκριμένα, στη μελέτη των Liu et al. (2017) έδειξε ότι η σπειραματική μεσοκυττάρια ουσία ήταν συσσωρευμένη στα ποντίκια που παρουσίαζαν νεφρική βλάβη, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Η σπειραματική μεσοκυττάρια ουσία ήταν χαρακτηριστικά μειωμένη κατά 36% μετά τον πρωτεϊνικό περιορισμό (LPD) συγκριτικά με την πρόσληψη πρωτεΐνης σε φυσιολογικά επίπεδα (NPD). Η συμπληρωματική χορήγηση κετοξέων (LPD + KAs) οδήγησε σε ακόμα μεγαλύτερη μείωση της μεσαγγειακής περιοχής κατά 58% [44]. Στο παραπάνω εύρημα κατέληξαν και οι Gao et al. (2011) μετά από ιστολογική εξέταση των νεφρών [48].

Για τη μέτρηση της νεφρικής βλάβης οι Gao et al. (2009) μέτρησαν το κολλαγόνο τύπου I, του οποίου οι τιμές ήταν αυξημένες στην ομάδα ποντικών που λάμβαναν φυσιολογική ποσότητα πρωτεϊνών (NPD). Αντίθετα, η ομάδα που έλαβε συμπληρωματική χορήγηση κετοξέων είχε σημαντική μείωση που πλησίαζε στις τιμές της ομάδας ελέγχου [49].

### **5.1.9 Συμπληρώματα κετοξέων και μεταβολικές διαταραχές**

Σχετικά με τον μεταβολισμό των λιπιδίων τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων και της ολικής χοληστερόλης φάνηκε πως ήταν υψηλότερα στις ομάδες των ποντικών που είχαν υποστεί νεφρική βλάβη. Ενώ ο απλός περιορισμός της πρωτεϊνικής πρόσληψης δεν κατάφερε να μειώσει τα επίπεδα των λιπιδίων, η συμπληρωματική χορήγηση κετοξέων φάνηκε να είναι περισσότερη αποτελεσματική στη μείωση τόσο της ολικής χοληστερόλης όσο και των τριγλυκεριδίων [46].

Οι Zhang et al. (2016) κατέληξαν στο ότι η συμπληρωματική χορήγηση κετοξέων μπορεί να μειώσει τις μεταβολικές διαταραχές με έμφαση τη μείωση των τριγλυκεριδίων [45].

## 5.2 Μελέτες σε ανθρώπους

Στον πίνακα 5, αναφέρονται συνοπτικά οι μέθοδοι και τα αποτελέσματα της συμπληρωματικής χορήγησης κετοξέων, που πραγματοποιήθηκαν σε ποντίκια.

**Πίνακας 5. Μελέτες και αποτελέσματα δράσης συμπληρωματικής χορήγησης ανάλογων κετοξέων σε σύγκριση με την μη χορήγηση τους σε ανθρώπους**

Μελέτη <sup>+</sup>	Χώρα	Μέθοδος	Δείγμα	Έλεγχος	Αποτελέσματα LPD+KAs <sup>β</sup>
<b>Milovanova 2018 [50]</b>	Ρωσία	RCT (Ασθενείς XNN, σταδίου 3B-4)  LPD (0,6γρ /κιλό ΣΒ/μέρα)  LPD + KAs	<b>2 ομάδες</b> LPD, n=37  LPD + KAs, n=42	14 μήνες	↑ ΔΜΣ ↑ Μυϊκή μάζα ↓ Αρτηριακή Πίεση ↑ Ολικά λευκώματα ↓ Ουρία ↑ GFR ↓ Παραθορμόνη (PTH) — TG — Αλβουμίνη ορού ↓ Φωσφορικά (PO <sub>4</sub> <sup>3</sup> ) ↓ FGF-23 ↑ Πρωτεΐνη Κλωθώ ↑ Διττανθρακικά ↑ Ασβέστιο
<b>Saxena, 2018 [51]</b>	Ινδία	RCT (Ασθενείς XNN, σταδίου 1-3)  LPD (0,6γρ /κιλό ΣΒ/μέρα)  VLPD + KAs (0,4 γρ /κιλό ΣΒ/μέρα)	<b>2 ομάδες</b> LPD, n=20  VLPD(χορτοφαγική) + KAs, n=20	10 μήνες	— ΔΜΣ ↓ Κρεατινίνη — Αλβουμίνη ορού — Αρτηριακή Πίεση ↑ GFR ↓ Σάκχαρο νηστείας ↑ Ασβέστιο ↓ Φώσφορος — Κάλιο
<b>Di Iorio, 2018 [52]</b>	Ιταλία	RCT, Crossover (Ασθενείς XNN, σταδίου 3B-4)  FD (Ελεύθερη διατροφή, 1 γρ /κιλό ΣΒ/μέρα) MD (Μεσογειακή διατροφή, 0,7-0,8 γρ /κιλό ΣΒ/μέρα) VLPD + KAs (0,3-0,5 γρ /κιλό ΣΒ/μέρα)	<b>2 ομάδες</b> <i>Ομάδα 1:</i> 3 μήνες FD, 6 μήνες VLPD, 3 μήνες FD, 6 μήνες MD n=30  <i>Ομάδα 2:</i> 3 μήνες FD, 6 μήνες MD, 3 μήνες FD, 6 μήνες VLPD n=30	6 μήνες	— ΔΜΣ ↓ Αρτηριακή Πίεση ↓ Φωσφόρου — Αλβουμίνη ορού ↓ Παραθορμόνη (PTH) ↑ Διττανθρακικά ↓ Ουρία ↓ — Κρεατινίνη ↓ Φωσφορικά (PO <sub>4</sub> <sup>3</sup> ) ↓ Αλβουμινουρία — TG

Μελέτη <sup>+</sup>	Χώρα	Μέθοδος	Δείγμα	Έλεγχος	Αποτελέσματα LPD+ΚAs <sup>β</sup>
<b>Garneata, 2016 [53]</b>	Ρουμανία	RCT (Ασθενείς XNN, σταδίου 4-5)  LPD (0,6γρ /κιλό ΣΒ/μέρα)  VLPD + ΚAs (0,3 γρ /κιλό ΣΒ/μέρα)	<b>2 ομάδες</b> LPD, n=103  VLPD + ΚAs (χορτοφαγική), n=104	15 μήνες	— ΔΜΣ — Αλβουμίνη ορού — Κάλιο ↑ GFR — Αρτηριακή Πίεση ↓ Ουρία ↑ Αλβουμινουρία ↑ Διττανθρακικά ↓ Φωσφορικά (PO <sub>4</sub> <sup>3</sup> ) ↑ Ασβέστιο
<b>Di Iorio, 2012 [54]</b>	Ιταλία	RCT, Crossover (Ασθενείς XNN, σταδίου 3A-4)  LPD (0,6γρ /κιλό ΣΒ/μέρα)  VLPD + ΚAs (0,3 γρ /κιλό ΣΒ/μέρα)	<b>2 ομάδες</b> <i>Ομάδα 1:</i> 1 εβδομάδα VLPD(χορτοφαγική) + ΚAs, 1 εβδομάδα LPD, n=16  <i>Ομάδα 2:</i> 1 εβδομάδα LPD, 1 εβδομάδα VLPD(χορτοφαγική) + ΚAs n=16	1 εβδομάδα	↓ Αρτηριακή Πίεση — Κρεατινίνη — Κάλιο — Ασβέστιο ↓ Διττανθρακικά ↓ FGF-23 ↓ Ουρία ↓ Νάτριο ↓ Παραθορμόνη (PTH)
<b>Teplan, 2008 [55]</b>	Τσεχία	RCT, double blind(ασθενείς XNN, σταδίου 4)  LPD (0,6γρ /κιλό ΣΒ/μέρα)  LPD + ΚAs	<b>2 ομάδες</b> LPD, n=66  LPD + ΚAs, n=65	36 μήνες	↑ GFR ↓ ΔΜΣ (σε παχύσαρκους ασθενείς) ↓ Αλβουμινουρία ↓ TG, TC, LDL-CHOL — Αρτηριακή Πίεση ↓ ADMA
<b>Mircescu, 2007 [56]</b>	Ρουμανία	RCT (Ασθενείς XNN, σταδίου 3B-5)  LPD (0,6γρ /κιλό ΣΒ/μέρα)  VLPD + ΚAs (0,3 γρ /κιλό ΣΒ/μέρα)	<b>2 ομάδες</b> LPD, n=26  VLPD(χορτοφαγική) + ΚAs, n=27	48 εβδομάδες	↑ GFR ↓ Ουρία — Κρεατινίνη ↑ Διττανθρακικά ↑ Ασβέστιο ↓ Φωσφορικά (PO <sub>4</sub> <sup>3</sup> ) — Αλβουμινουρία ↓ Αρτηριακή Πίεση
<b>Feiten, 2005 [57]</b>	Βραζιλία	RCT (Ασθενείς XNN, σταδίου 4-5)  LPD (0,6γρ /κιλό ΣΒ/μέρα)  VLPD + ΚAs (0,3 γρ /κιλό ΣΒ/μέρα)	<b>2 ομάδες</b> LPD, n=12  VLPD(χορτοφαγική) + ΚAs, n=12	4 μήνες	— ΔΜΣ ↓ Σωματικό λίπος — Κρεατινίνη — Διττανθρακικά ↓ Ουρία — Αλβουμίνη ορού — TG, TC — Ασβέστιο ↓ Παραθορμόνη (PTH)

Μελέτη <sup>+</sup>	Χώρα	Μέθοδος	Δείγμα	Έλεγχος	Αποτελέσματα LPD+KAs <sup>β</sup>
<b>Prakash, 2004 [58]</b>	Ινδία	RCT, double blind (Ασθενείς XNN, σταδίου 4)  LPD (0,6γρ /κιλό ΣΒ/μέρα)  VLPD + KAs (0,3 γρ /κιλό ΣΒ/μέρα)	<b>2 ομάδες</b> LPD, n=16  VLPD(χορτοφαγική) + KAs, n=18	9 μήνες	↑ GFR — Κρεατινίνη — Ουρία — ΔΜΣ — Αλβουμίνη ορού — Ολικά λευκώματα
<b>Di Iorio, 2003 [59]</b>	Ιταλία	RCT, (Ασθενείς XNN, σταδίου 4-5)  LPD (0,6γρ /κιλό ΣΒ/μέρα)  VLPD + KAs (0,3 γρ /κιλό ΣΒ/μέρα)	<b>2 ομάδες</b> LPD, n=10  VLPD + KAs, n=10	18 μήνες	↑ GFR(κάθαρση κρεατινίνης) ↓ Ουρία ↓ Φωσφορικά (PO <sub>4</sub> <sup>3</sup> ) — ΔΜΣ — Αλβουμίνη ορού ↓ Παραθορμόνη (PTH) — Ασβέστιο ↓ Αρτηριακή Πίεση ↓ TG, TC
<b>Teplan, 2003 [60]</b>	Τσεχία	RCT, (Ασθενείς XNN, σταδίου 3B-4)  LPD (0,6γρ /κιλό ΣΒ/μέρα)  LPD + EPO  LPD + KAs + EPO	<b>3 ομάδες</b> LPD, n=62  LPD + EPO, n=61  LPD + KAs + EPO, n=63	36 μήνες	↑ GFR(κάθαρση κρεατινίνης) — Κρεατινίνη ↓ Ουρία ↑ Αλβουμίνη ορού ↓ TG, TC, LDL-CHOL ↑ HDL-CHOL ↓ Αλβουμινουρία
<b>Bernhard, 2001 [61]</b>	Γαλλία	RCT, (Ασθενείς XNN, σταδίου 4-5)  LPD (0,6γρ /κιλό ΣΒ/μέρα)  LPD + KAs	<b>2 ομάδες</b> LPD, n=6  LPD + KAs, n=6	3 μήνες	— ΔΜΣ — Κρεατινίνη — Αλβουμινουρία ↑ Παραθορμόνη (PTH) — Ασβέστιο — Διττανθρακικά

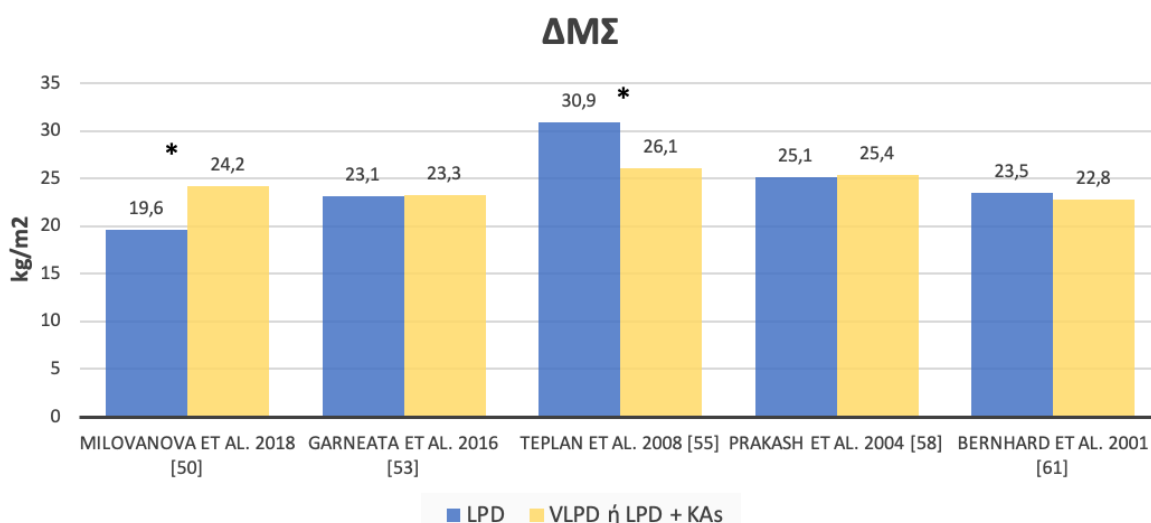
<sup>+</sup> =Στην μελέτη αναγράφεται μόνο το όνομα του πρώτου συγγραφέα, EPO: ερυθροποιητίνη, TG: Τριγλυκερίδια, TC: Ολική Χοληστερόλη, PTH: Παραθορμόνη

<sup>β</sup> = τα αποτελέσματα δείχνουν την επίδραση των KAs, μετά την παρέμβαση, συγκριτικά με τις υπόλοιπες δίαιτες και όχι σε σχέση με την αρχική τιμή πριν την έναρξη της μελέτης.

### 5.2.1 Συμπληρώματα κετοξέων και επίδραση στο βάρος του ασθενούς

Σύμφωνα, με την μελέτη που πραγματοποίησαν οι Milovanova et al. (2018) [50], οι ασθενείς που ακολούθησαν διατροφή μειωμένης περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη φαίνεται να είχαν σημαντική μείωση βάρους με το μέσο ΔΜΣ να φθάνει από το 25 στο 19.6 kg/m<sup>2</sup>. Η ίδια μείωση παρατηρήθηκε και στη μυϊκή μάζα τόσο στους άντρες όσο και στις γυναίκες. Αντίθετα, οι ασθενείς που έλαβαν συμπληρωματική χορήγηση κετοξέων είχαν ελάχιστη μείωση τόσο στο βάρος τους (από 24,4 kg/m<sup>2</sup> σε 24,2 kg/m<sup>2</sup>) (P=0.046) όσο και στη μυϊκή μάζα (P=0.044).

Σε άλλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε, οι 12 από τους ασθενείς που έλαβαν μέρος είχαν ΔΜΣ από 18,5-25, ενώ οι υπόλοιποι 12 ασθενείς ήταν υπέρβαροι με ΔΜΣ μεγαλύτερο του 25. Όπως φάνηκε από τα αποτελέσματα της μελέτης τόσο οι ασθενείς που έλαβαν συμπληρώματα κετοξέων όσο και αυτοί που δεν έλαβαν φαίνεται πως δεν είχαν καμία μεταβολή στο ΔΜΣ. Όμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και στο ποσοστό σωματικού λίπους [57]. Στα αποτελέσματα που κατέληξαν οι Feiten et al. (2005), συμφώνησαν και ποικίλες ακόμα μελέτες, καθώς βρήκαν ότι δεν υπήρξε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά στο ΔΜΣ των ασθενών [51-53,58,59,61].



**Διάγραμμα 5.** Επίδραση χορήγησης ανάλογων κετοξέων στον δείκτη μάζας σώματος των ασθενών με ΧΝΝ, \* Στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα

Σε διαφορετικά αποτελέσματα κατέληξαν οι Terplan et al. (2008), όπως φαίνεται και στο διάγραμμα 5. Οι ασθενείς που έλαβαν εικονικά συμπληρώματα κετοξέων είχαν αρχική τιμή ΔΜΣ κατά μέσο όρο 31,6 kg/m<sup>2</sup> και με το πέρας των 36 μηνών όπου πραγματοποιήθηκε ο επανέλεγχος, ο ΔΜΣ είχε πέσει στο 30,9. Ωστόσο, στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν συμπληρώματα κετοξέων, ο αρχικός μέσος όρος ΔΜΣ ανερχόταν στα 32 kg/m<sup>2</sup> και με την ολοκλήρωση της έρευνας έπεσε στο 26,1 kg/m<sup>2</sup> [55].



### 5.2.2 Συμπληρώματα κετοξέων και επίδραση στον ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR) των ασθενών

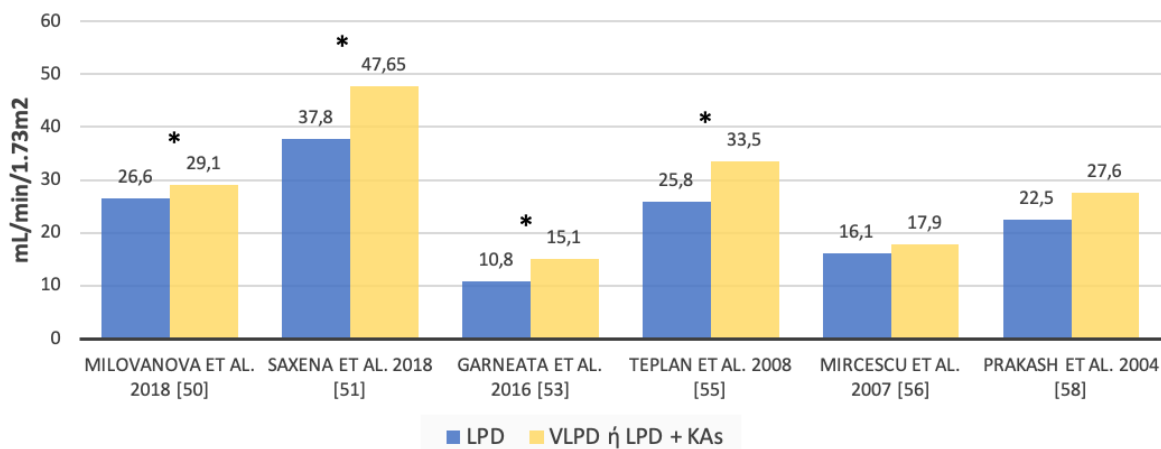
Το δείγμα της μελέτης που πραγματοποίησαν οι Milovanova et al. (2018) [50] ανέρχεται στα 79 άτομα, τα οποία παρουσίαζαν χρόνια νεφρική νόσο με μέση ηλικία 41 έτη. Στους ασθενείς που δόθηκε δίαιτα περιορισμένης πρόσληψης σε πρωτεΐνη (LPD) ο μέσος ρυθμός σπειραματικής διήθησης κατά την έναρξη της έρευνας ήταν  $34,9 \text{ mL} / \text{min} / 1,73 \text{ m}^2$ . Η τελική τιμή παρουσίασε αξιοσημείωτη πτώση φθάνοντας στο  $26,6 \text{ mL} / \text{min} / 1,73 \text{ m}^2$ . Σε αντίθετη περίπτωση, στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν συμπληρωματική χορήγηση κετοξέων υπήρξε σημαντικά χαμηλότερη πτώση του GFR με την τιμή να πέφτει από το 35,1 στο  $29,1 \text{ mL} / \text{min} / 1,73 \text{ m}^2$ .

Στην έρευνα που πραγματοποίησαν οι Saxena et.al., (2018) [51], συμμετείχαν 40 ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 1-3. Η ομάδα των ασθενών που δέχθηκε δίαιτα χαμηλής σε πρωτεΐνη ( $0,6 \text{ gr/kg SB} / \text{μέρα}$ ) φάνηκε πως είχε σημαντικά μεγάλη μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης με τις μέσες τιμές να φθάνουν από το 51,14 στο  $37,8 \text{ mL} / \text{min} / 1,73 \text{ m}^2$  στον επανέλεγχο. Ωστόσο, η ομάδα που έλαβε συμπληρωματική χορήγηση κετοξέων και δίαιτα πολύ χαμηλή σε πρωτεΐνη ( $0,4 \text{ gr/kg SB} / \text{μέρα}$ ) δεν κατέγραψε καμία σημαντική μείωση στο GFR, φθάνοντας από το 47,79 στο  $47,65 \text{ mL} / \text{min} / 1,73 \text{ m}^2$ .

Οι Garneata et.al. το 2016 [53] πραγματοποίησαν μελέτη προκειμένου να διαπιστώσουν την ικανότητα των ανάλογων κετοξέων να καθυστερήσουν την εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου. Το δείγμα που συμμετείχε στην παρούσα μελέτη αποτελούνταν από 207 μη διαβητικούς ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (GFR). Στην ομάδα των ασθενών, που έλαβε συμπληρωματική χορήγηση ανάλογων κετοξέων παρατηρήθηκε μικρή πτώση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης από 18 σε  $15,1 \text{ mL} / \text{min} / 1,73 \text{ m}^2$  σε διάρκεια 15 μηνών που ολοκληρώθηκε η έρευνα. Ωστόσο η μείωση του GFR των ασθενών που δεν έλαβαν χορήγηση ανάλογων κετοξέων ήταν σχεδόν διπλάσια, φθάνοντας από το 17,9 στο  $10,8 \text{ mL} / \text{min} / 1,73 \text{ m}^2$  στον τελικό επανέλεγχο.

Το 2008 οι Terlan et.al. πραγματοποίησαν μια διπλά τυφλή μελέτη, χρησιμοποιώντας εικονικά συμπληρώματα κετοξέων (placebo) σε συνδυασμό με δίαιτα χαμηλή σε πρωτεΐνη ( $0,6 \text{ gr/kg SV} / \text{μέρα}$ ). Στην παρούσα μελέτη συμμετείχαν 111 ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο 4ου σταδίου. Στην ομάδα των ασθενών που έλαβε εικονικά συμπληρώματα κετοξέων (placebo), ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης μειώθηκε σημαντικά από 33,2 σε  $23,2 \text{ mL} / \text{min} / 1,73 \text{ m}^2$ . Όμως, τα άτομα που έλαβαν κανονικά συμπληρώματα ανάλογων κετοξέων σημείωσαν πολύ μικρότερη πτώση με την τιμή να φθάνει από 32,4 στο  $29,8 \text{ mL} / \text{min} / 1,73 \text{ m}^2$  [55].

## GFR



**Διάγραμμα 6.** Επίδραση χορήγησης ανάλογων κετοξέων στον ρυθμό σπειραματικής διήθησης των ασθενών με ΧΝΝ, \* Στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα

Σε ανάλογα αποτελέσματα, όπως διατυπώνεται και στο διάγραμμα 6, έχουν καταλήξει ποικίλες μελέτες, οι οποίες δείχνουν ότι ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης μπορεί να διατηρηθεί ή να μειωθεί με πιο αργούς ρυθμούς μέσω την συμπληρωματική χορήγηση κετοξέων [56, 58 - 60].

### 5.2.3 Συμπληρώματα κετοξέων και επίδραση στην αρτηριακή πίεση των ασθενών

Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε το 2018 συμμετείχαν 79 μη διαβητικοί ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 3B-4, οι οποίοι χωρίστηκαν σε δυο ομάδες. Η μια ομάδα έλαβε δίαιτα χαμηλή σε πρωτεΐνη (LPD) και η άλλη έλαβε την ίδια διατροφή σε συνδυασμό με συμπληρωματική χορήγηση κετοξέων (1 χάπι Ketosteril/ 5 kg ΣΒ). Ένα από τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας έδειξαν ότι η συστολική αρτηριακή πίεση μεταβλήθηκε από 115 σε 118 mm/Hg στην ομάδα που έλαβε συμπληρώματα ανάλογων κετοξέων. Η μεταβολή, ωστόσο, της συστολικής αρτηριακής πίεσης στην ομάδα που δεν έλαβε συμπληρώματα ανάλογων κετοξέων ήταν πολύ μεγαλύτερη με αύξηση από 113 σε 131 mm/Hg [50].

Σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε το 2018 συμμετείχαν 60 ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 3B-4, οι οποίοι χωρίστηκαν σε δυο ομάδες με διαφορετική διατροφική αντιμετώπιση της νόσου. Πιο αναλυτικά, στην πρώτη ομάδα τους τρεις πρώτους μήνες χορηγήθηκε δίαιτα ελεύθερης πρωτεΐνης (FD) (1 gr/kg ΣΒ/day, 30-35 kcal/ kg/ day), για έξι μήνες δίαιτα πολύ χαμηλή σε περιεκτικότητα σε πρωτεΐνη (VLPD+ KA) (0,3-0,5 gr/kg/day) με συμπληρωματική χορήγηση ανάλογων κετοξέων, τρεις μήνες δίαιτα ελεύθερης πρωτεΐνης (FD) και 6 μήνες μεσογειακή διατροφή (MD) (0,7-0,8 gr/kg/day). Η δεύτερη ομάδα έλαβε για τρεις μήνες δίαιτα ελεύθερης πρωτεΐνης (FD), για έξι μήνες μεσογειακή διατροφή (MD), τρεις μήνες δίαιτα ελεύθερης πρωτεΐνης (FD) και τους τελευταίους έξι μήνες δίαιτα πολύ χαμηλή σε περιεκτικότητα σε πρωτεΐνη (VLPD+ KA). Οι μετρήσεις

πραγματοποιούνταν κάθε τρεις μήνες. Στα αποτελέσματα της έρευνας εντοπίστηκε στατιστικά σημαντική μείωση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης ( $P < 0.001$ ) της ομάδας που λάμβανε δίαιτα με συμπληρωματική χορήγηση κετοξέων σε σχέση με τις ομάδες, οι οποίες είχαν δίαιτα ελεύθερης πρωτεΐνης και μεσογειακής διατροφής (126, 136 και 135 mm/Hg αντίστοιχα) [52].

Η συμπληρωματική χορήγηση κετοξέων σε συνδυασμό με δίαιτα πολύ χαμηλή σε πρωτεΐνη (0,3 gr/kg ΣΜ/day) έδειξε στατιστικά σημαντική μείωση τόσο της συστολικής όσο και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης. Αντίθετα, η απλή περιοριστική δίαιτα με πρωτεΐνη 0,6 gr/kg ΣΜ/μέρα δεν κατέληξε σε όμοια αποτελέσματα. Η αρχική τιμή της συστολικής πίεσης των ασθενών κυμαινόταν στο 132 mm/Hg και μετά την παρέμβαση έφθασε στο 126 με συμπληρωματική χορήγηση ανάλογων κετοξέων. Αντίθετα, στους ασθενείς που δεν χορηγήθηκαν ανάλογα κετοξέα η συστολική αρτηριακή πίεση ήταν στο 130. Ακόμα, με την έναρξη της έρευνας η διαστολική αρτηριακή πίεση υπολογίστηκε σε 79 mm/Hg και με το πέρας της έρευνας έφθασε στο 71 mm/Hg για τους ασθενείς που έλαβαν συμπληρώματα κετοξέων. Στους ασθενείς που δεν δόθηκαν συμπληρώματα η ίδια μέτρηση ήταν στο 77 mm/Hg ( $P = 0.002$ ) [54].

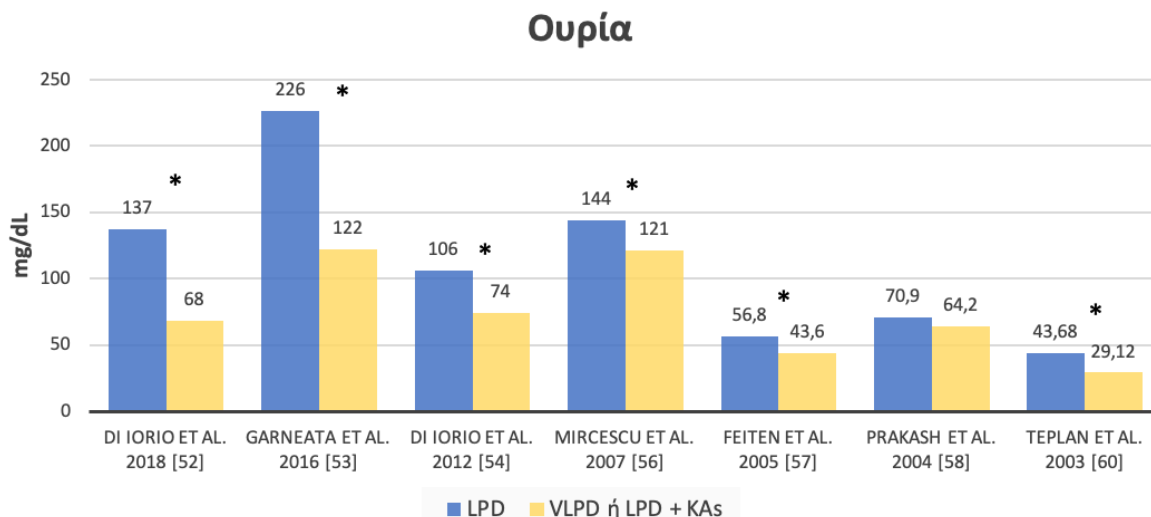
Σε παρόμοια αποτελέσματα, κατέληξαν και άλλες μελέτες, καθώς απέδειξαν ότι η συμπληρωματική χορήγηση ανάλογων κετοξέων ότι μπορεί να μειώσει τόσο τη συστολική όσο και τη διαστολική αρτηριακή πίεση [56,59].

Η μειοψηφία των μελετών που αναλύθηκαν στην παρούσα μελέτη διαπίστωσαν ότι οι τιμές της αρτηριακής πίεσης δεν επηρεάστηκαν σε στατιστικά σημαντικό επίπεδο [51,53,55].

#### **5.2.4 Συμπληρώματα κετοξέων και ουραιμικές τοξίνες**

Στη μελέτη που πραγματοποίησαν οι Milovanova et.al. το 2018 παρατήρησαν ότι μετά τη χορήγηση των συμπληρωμάτων ανάλογων κετοξέων η ουρία ορού των ασθενών αυτών ήταν χαμηλότερη στις τελικές μετρήσεις της έρευνας σε σύγκριση με την ομάδα που δεν λάμβανε τα συμπληρώματα. Πιο αναλυτικά, η αρχική τιμή των ασθενών κυμαινόταν στο 8 και με το πέρας της έρευνας στην ομάδα που δεν έλαβε συμπληρώματα κετοξέων έφθασε στο 12,6 ενώ η αντίστοιχη τιμή της ομάδας που έλαβε ήταν 8,3 mmol/l. Οι Di Iorio et al. (2018) διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς που έλαβαν δίαιτα πολύ χαμηλή σε πρωτεΐνη συνδυασμένη με ανάλογα κετοξέων (VLPD + KA) είχαν στατιστικά σημαντική μείωση της ουρίας με την τιμή να φθάνει στο 68 mg/dl ( $P < 0.001$ ), με τις άλλες δυο διατροφικές παρεμβάσεις να κυμαίνονται στο 175 για την δίαιτα ελεύθερης πρωτεΐνης (FD) και τη μεσογειακή διατροφή (MD) να κυμαίνεται στο 137 mg/dl. Σε ακόμα μία μελέτη το 2016 διαπιστώθηκε η δράση των ανάλογων κετοξέων στη μείωση της ουρίας. Οι ασθενείς που έλαβαν συμπληρώματα κετοξέων παρουσίασαν μείωση της ουρίας με την τιμή να φθάνει από το 187 στο 122 mg/dl. Η αντίστοιχη ομάδα που δεν έλαβε συμπληρώματα κετοξέων σημείωσε μικρή αύξηση της ουρίας από 213

σε 226 mg/dl ( $P<0.01$ ). Σε αντίστοιχα αποτελέσματα, όπως φαίνεται και στο διάγραμμα 7, για τη δράση των ανάλογων κετοξέων στην ουρία κατέληξαν ποικίλες έρευνες [52,56-58,60].



**Διάγραμμα 7.** Επίδραση χορήγησης ανάλογων κετοξέων στην ουρία ορού των ασθενών με ΧΝΝ, \*Στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα

Οι Saxena et al. το 2018 στη μελέτη που πραγματοποίησαν διαπίστωσαν πως η τιμή της κρεατινίνης μειώθηκε με την χορήγηση ανάλογων κετοξέων. Πιο συγκεκριμένα, η τιμή της ομάδας που έλαβε ανάλογων κετοξέων μεταβλήθηκε από το 1,61 στο 1,40 mg/dl στις τελικές μετρήσεις που πραγματοποιήθηκαν, ενώ η τιμή της ομάδας ελέγχου αυξήθηκε από το 2,20 στο 2,47 mg/dl. Σε αντίστοιχα αποτελέσματα με μικρότερη μείωση της κρεατινίνης βρέθηκαν και οι Di Iorio et al. το 2017 [52]. Ενώ σε αρκετές μελέτες υπήρξε μικρή μείωση της κρεατινίνης μετά τη χορήγηση των ανάλογων κετοξέων η μείωση δεν αποτελούσε στατιστικά σημαντική διαφορά [54, 56-58,60,61].

Έντονο επιστημονικό ενδιαφέρον παρατηρείται τα τελευταία χρόνια σχετικά με τον αυξητικό παράγοντα FGF-23 και στον συν υποδοχέα του Κλωθώ, που παίζει καθοριστικό ρόλο στο μεταβολισμό των οστών και μετάλλων, καθώς επίσης και στον υπερπαραθυροειδισμό που αποτελούν επιπλοκές της ΧΝΝ. Σύμφωνα με τα τελευταία δεδομένα πιστεύεται ότι ο παράγοντας FGF-23 αποτελεί μια νέα ουραιμική τοξίνη [50]. Σύμφωνα με την μελέτη των Milovanova et al. (2018) η συμπληρωματική χορήγηση ανάλογων κετοξέων (LPD+KA) φαίνεται να μειώνει τον FGF-23 σε σχέση με τον απλό πρωτεϊνικό περιορισμό της διατροφής ( LPD). Πιο αναλυτικά, στην ομάδα που δεν έλαβε συμπληρώματα κετοξέων σημειώθηκε αύξηση του παράγοντα FGF-23 από 85,9 σε 353 pg/ml, ενώ στην ομάδα που έλαβε ΚΑ μεταβλήθηκε από 97 σε 110,3 pg/ml ( $P=0.037$ ) [50]. Σε αντίστοιχα αποτελέσματα κατέληξαν και οι Di Iorio et al. (2012) με τα επίπεδα του παράγοντα FGF-23 να σημειώνουν μείωση της τάξεως του 33,5% στους ασθενείς που έλαβαν ανάλογα κετοξέα ( $P<0.001$ ) [54].

### 5.2.5 Συμπληρώματα κετοξέων και παραθορμόνη (PTH)

Οι Milovanova et al.(2018) στην μελέτη που πραγματοποίησαν διαπίστωσαν ότι η παραθορμόνη ήταν αισθητά αυξημένη στην ομάδα των ασθενών που δεν έλαβαν συμπληρωματική χορήγηση κετοξέων (LPD). Πιο συγκεκριμένα, η αρχική τιμή της παραθορμόνης της ομάδας που έλαβε συμπληρωματική χορήγηση κετοξέων (LPD + KAs) ήταν 67 και με το τέλος της έρευνας η μέτρηση ήταν 75 pg/ml. Ωστόσο, στην ομάδα που είχε απλό πρωτεϊνικό περιορισμό (LPD), η τιμή μεταβλήθηκε κατά 50 μονάδες ανεβαίνοντας από το 69,5 στο 119 pg/ml ( $P=0.032$ )[50].

Σε αντίστοιχα αποτελέσματα σχετικά με την επίδραση των ανάλογων κετοξέων κατέληξαν και οι Di Iorio et al. το 2016 στην έρευνα των οποίων η ομάδα που έλαβε συμπληρωματική χορήγηση ανάλογων κετοξέων (VLPD + KAs) είχε την χαμηλότερη τιμή PTH. Η ομάδα που έλαβε διατροφή ελεύθερη σε πρωτεΐνη είχε μέση τιμή PTH 234, η ομάδα της μεσογειακής διατροφής είχε μέση τιμή 232 ενώ η ομάδα που δέχτηκε συμπληρωματική χορήγηση ανάλογων κετοξέων είχε μόλις 174 pg/ml ( $P<0.001$ )[52].

Ακόμη μια μελέτη κατέληξε σε παρόμοια αποτελέσματα σχετικά με τα επίπεδα της παραθορμόνης και τα ανάλογα κετοξέων. Πιο αναλυτικά στην μελέτη των Di Iorio et al το 2012, κατά την έναρξη της μελέτης η μέση τιμή της παραθορμόνης στους ασθενείς ήταν 222 pg/ml. Τα επίπεδα της μειώθηκαν τόσο στην ομάδα που έλαβε συμπληρώματα κετοξέων όσο και στην ομάδα που δέχτηκε απλό περιορισμό της πρωτεϊνικής πρόσληψης με την πρώτη να φτάνει στο 202 ενώ την δεύτερη να σημειώνει μεγαλύτερη μείωση στο 181 pg/ml [54].

Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα άλλων δυο μελετών, στις οποίες βρέθηκε ότι η συμπληρωματική χορήγηση ανάλογων κετοξέων μπορεί να μειώσει την τιμή ή τον ρυθμό αύξησης της παραθορμόνης.

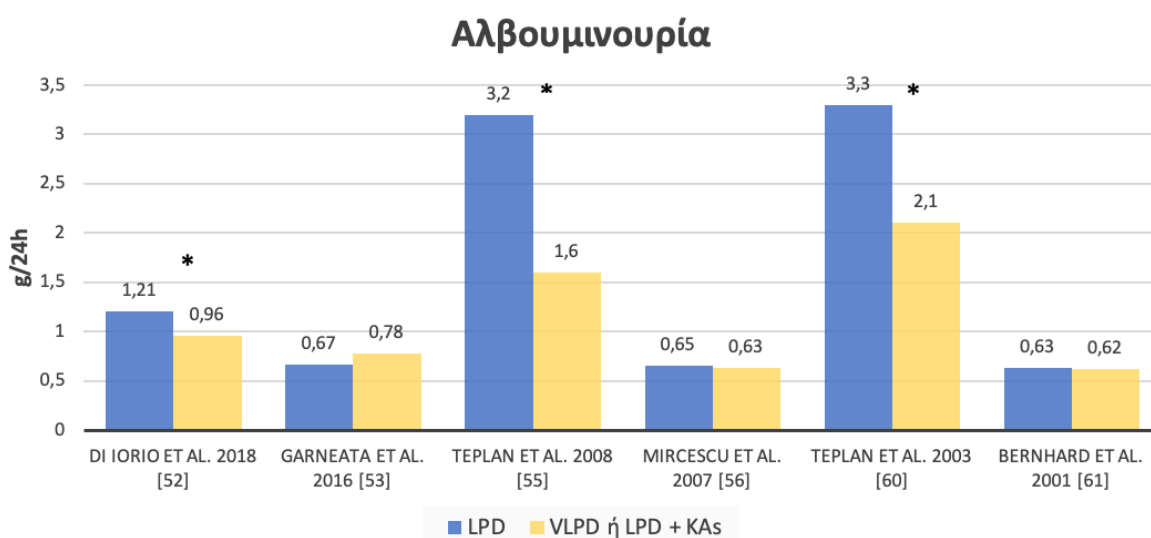
Σε αντίθετα αποτελέσματα κατέληξε η μελέτη των Bernhard et al. (2001) όπου στην ομάδα που έλαβε συμπληρωματική χορήγηση κετοξέων παρατηρήθηκε μικρή αύξηση των επιπέδων παραθορμόνης από το 48,2 στο 62 pg/ml, ενώ στην ομάδα που δεν δέχτηκε συμπληρωματική χορήγηση ανάλογων κετοξέων παρατηρήθηκε μικρή μείωση στο 30,2 pg/ml ( $P<0,05$ )[61].

### 5.2.6 Συμπληρώματα κετοξέων και αλβουμινουρία

Στην μελέτη των Di Iorio et al. το 2018, βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην αλβουμινουρία που παρουσίασαν οι ασθενείς των τριών διαφορετικών ομάδων. Πιο συγκεκριμένα, οι ασθενείς που έλαβαν διατροφή ελεύθερη σε πρωτεΐνη (FD) παρουσίασαν μεση τιμή αλβουμινουρίας 1199 και οι ασθενείς που ακολούθησαν την μεσογειακή διατροφή (MD) 1212 mg/day. Ωστόσο, οι ασθενείς που έλαβαν συμπληρωματική χορήγηση κετοξέων είχαν μέση τιμή αλβουμινουρίας μόλις 963 mg/day ( $P<0.001$ )[52].

Στα αποτελέσματα είχαν καταλήξει και οι Terplan et al. το 2008, στην μελέτη των οποίων φάνηκε μια στατιστικά σημαντική μείωση της μέσης τιμής αλβουμινουρίας των ασθενών που έλαβαν συμπληρωματική χορήγηση ανάλογων κετοξέων. Συγκεκριμένα, στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν εικονικά συμπληρώματα ανάλογων κετοξέων (placebo) η τιμή της αλβουμινουρίας μεταβλήθηκε από το 3,9 στο 3,2 g/day ενώ στους ασθενείς που δέχτηκαν τα ανάλογα κετοξέων η μέση τιμή μεταβλήθηκε από 3,8 σε 1,6 g/day ( $P < 0.02$ )[55].

Αντίστοιχα αποτελέσματα βρέθηκαν και σε ακόμη μια μελέτη όπου παρατηρήθηκε μεγαλύτερη μείωση της αλβουμινουρίας μετά την χορήγηση των ανάλογων κετοξέων σε σχέση με τους ασθενείς που ακολούθησαν απλά μια διατροφή μειωμένη σε πρωτεΐνη (LPD ή LPD + EPO). Πιο αναλυτικά στους 63 ασθενείς που χορηγήθηκαν ανάλογα κετοξέων (LPD + KA + EPO) η ημερήσια πρωτεϊνουρία μεταβλήθηκε από το 3,8 στο 2,1 g/day ( $P < 0.01$ )[60].



**Διάγραμμα 8.** Επίδραση χορήγησης ανάλογων κετοξέων στην αλβουμινουρία των ασθενών με ΧΝΝ, \*Στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα

Τέλος, όπως φαίνεται και στο διάγραμμα 8, σε ακόμη δυο έρευνες που μελέτησαν την μεταβολή της πρωτεϊνουρίας μετά την παρέμβαση δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις μέσες τιμές της πρωτεϊνουρίας κατά την έναρξη και μετά το πέρας της μελέτης [56, 61].

### 5.2.7 Συμπληρώματα κετοξέων και μεταβολικές διαταραχές

Σε μελέτη που πραγματοποίησαν οι Terplan et al.(2008) παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων λιπιδίων στον οργανισμό των ασθενών που έλαβαν συμπληρωματική χορήγηση κετοξέων. Πιο συγκεκριμένα, η τιμή των τριγλυκεριδίων των ασθενών της ομάδας που δέχτηκε ανάλογα κετοξέων ήταν 3,9 και με την ολοκλήρωση της μελέτης έφτασε το 2,8 mmol/l, ενώ οι αντίστοιχες τιμές στην ομάδα που έλαβε εικονικά συμπληρώματα ανάλογων κετοξέων (placebo) μεταβλήθηκαν από 3,8

σε 3,4 mmol/l ( $P < 0.01$ ). Ακόμη, τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης στην ομάδα των ανάλογων κετοξέων ήταν στην αρχική μέτρηση 6,2 και με το τέλος της έρευνας η τιμή έφτασε στο 4,8 mmol/l ( $P < 0.02$ ). Ωστόσο, η αντίστοιχη τιμή στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν εικονικά συμπληρώματα KAs μεταβλήθηκε από το 5,8 στο 5,4 mmol/l ( $P < 0.02$ ). Αντίστοιχες μεταβολές παρατηρήθηκαν και στην LDL χοληστερόλη [55].

Οι Di Iorio et al. (2003) στην έρευνα που πραγματοποίησαν, παρατήρησαν πως η συμπληρωματική χορήγηση ανάλογων κετοξέων μπορεί να μειώσει τα επίπεδα τόσο των τριγλυκεριδίων όσο και της ολικής χοληστερόλης. Πιο αναλυτικά, η αρχική τιμή των τριγλυκεριδίων στην ομάδα που έλαβε KAs (VLPD + KAs) ήταν 180 και με το πέρας των 18 μηνών της μελέτης η τιμή τους μειώθηκε στο 145mg/dl. Επίσης, τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης στην αρχή της μελέτης ήταν στο 201 mg/dl και με την ολοκλήρωση της έφτασαν στο 157 mg/dl ( $P < 0.05$ ). Στην ομάδα που δεν έλαβε συμπληρώματα ανάλογων κετοξέων και είχαν απλό πρωτεϊνικό περιορισμό (LPD) δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μεταβολή [59].

Σε αντίστοιχα αποτελέσματα είχαν καταλήξει και οι Terplan et al. (2003) οι οποίοι μελέτησαν και την HDL χοληστερόλη. Πιο συγκεκριμένα, παρατήρησαν μικρή αλλά στατιστικά σημαντική μείωση της ολικής χοληστερόλης η οποία με το πέρας της έρευνας μεταβλήθηκε από 239 σε 212 mg/dl ( $P < 0.025$ ). Παρόμοια μείωση παρατηρήθηκε και στην LDL χοληστερόλη, η οποία μειώθηκε από 4,3 σε 3,5 mmol/l ( $P < 0.02$ ). Ακόμη μεγαλύτερη μείωση σημείωσαν τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων τα οποία μειώθηκαν από 362 σε 203 mg/dl ( $P < 0.01$ ). Τέλος, όσον αφορά τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης, σημαντική αύξηση σημείωσαν από το 34 στο 46 mg/dl ( $P < 0.025$ ) στην ομάδα των ασθενών που λάμβαναν συμπληρωματική χορήγηση ανάλογων κετοξέων [60].

Οι νεότερες μελέτες ωστόσο δεν είχαν αντίστοιχα αποτελέσματα. Πιο συγκεκριμένα, οι Milovanova et al. (2018) και οι Di Iorio et al. (2018) δεν παρατήρησαν κάποια στατιστικά σημαντική αλλαγή όσον αφορά τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων στο αίμα των ασθενών.

## **5.2.8 Συμπληρώματα κετοξέων και οξεοβασική ισορροπία**

Τα διττανθρακικά και τα φωσφορικά αποτελούν κύρια ρυθμιστικά διαλύματα της οξεοβασικής ισορροπίας στο αίμα και αποτελούν αντικείμενο μελέτης από ποικίλες έρευνες για την εξέλιξη της ΧΝΝ.

Οι Di Iorio et al. το 2018 στα αποτελέσματα της μελέτης που πραγματοποίησαν, παρατήρησαν στατιστικά σημαντική μείωση στο επίπεδο των φωσφορικών μετά την λήψη των συμπληρωμάτων ανάλογων κετοξέων. Πιο συγκεκριμένα, τα επίπεδα των φωσφορικών ενώ στην διατροφή ελεύθερης σε πρωτεΐνης (FD) ήταν 4,7 mg/dl και στην ομάδα που ακολούθησε μεσογειακή διατροφή (MD) 4,3 mg/dl, μετά την χορήγηση των KAs μειώθηκαν, φτάνοντας στο 3,6 mg/dl ( $P < 0.001$ ) [52]. Σε αντίστοιχα αποτελέσματα βρέθηκαν και οι Milovanova et al. (2018) όπου η τιμή των φωσφορικών της ομάδας που

έλαβε συμπληρωματική χορήγηση κετοξέων μειώθηκε από το 1,41 στο 1,24 mmol/l, ενώ στην ομάδα που δεν έλαβε ΚΑς η τιμή τους αυξήθηκε από το 1,39 στο 1,55 mmol/l ( $P=0.037$ ) [50]. Όμοια αποτελέσματα είχε και η μελέτη των Garneata et al. το 2016 στην μελέτη των οποίων παρατηρήθηκε πτώση των επιπέδων φωσφορικών κατά 1,5 μονάδα (από το 5,9 στο 4,4 mg/dl) ενώ η αντίστοιχη ομάδα που είχε απλά πρωτεϊνικό περιορισμό (LPD) παρατήρησε μικρή αύξηση των φωσφορικών από το 5,8 στο 6,2 mg/dl ( $P<0.01$ ) [53]. Στα παραπάνω αποτελέσματα βρέθηκαν και ακόμη δυο μελέτες που παρατήρησαν μείωση των φωσφορικών μετά την λήψη των ανάλογων κετοξέων [56, 59].

Η μελέτη των Milovanova et al. (2018) έδειξε ότι η συμπληρωματική χορήγηση κετοξέων μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα των διττανθαικών. Πιο συγκεκριμένα, οι ασθενείς που έλαβαν ΚΑ σημείωσαν αύξηση των διττανθαικών κατά 1,3 μονάδες (από 23,1 σε 24,4 mm/l). Αντίθετα, η ομάδα που δέχθηκε απλό πρωτεϊνικό περιορισμό παρατήρησε μείωση των διττανθαικών από 24 σε 19,5 mm/l ( $P=0.029$ ) [50]. Σε αντίστοιχα αποτελέσματα, κατέληξαν και οι Di Iorio et al. (2018), καθώς η ομάδα που έλαβε ανάλογα κετοξέων σημείωσε αύξηση των διττανθαικών από 20 (FD) και 23 (MD) σε 25 mm/l ( $P<0.01$ ) [52]. Οι Garneata et al. (2016) κατέληξαν σε ανάλογα αποτελέσματα, καθώς η ομάδα που έλαβε συμπληρώματα ΚΑ σημείωσε αύξηση των διττανθαικών από 16,7 σε 22,9 mEq/L, με την ομάδα που δέχθηκε από πρωτεϊνικό περιορισμό (LPD) να σημειώνει μικρή μείωση από το 16,8 στο 16,2 mEq/L ( $P<0.01$ ) [53]. Τέλος, στα παραπάνω αποτελέσματα συμφώνησαν και οι Mirscescu et al. (2017) [56].

Ωστόσο, πραγματοποιήθηκε μια μελέτη το 2012 στην οποία οι ερευνητές κατέληξαν σε αντίθετα αποτελέσματα. Πιο αναλυτικά, τα επίπεδα των διττανθαικών στους ασθενείς που δέχθηκαν συμπληρωματική χορήγηση κετοξέων (ΚΑ) μειώθηκαν από 24 σε 22 mEq/L ( $P=0.03$ ) [54]. Τέλος, υπήρξαν λίγες μελέτες στις οποίες δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των επιπέδων των διττανθαικών στο αίμα [57,61].

### **5.2.9 Συμπληρώματα κετοξέων και ασβέστιο**

Οι Milovanova et al. (2018) παρατήρησαν στην μελέτη που πραγματοποίησαν ότι η συμπληρωματική χορήγηση κετοξέων μπορεί να βελτιώσει τα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα. Οι ασθενείς που ακολούθησαν δίαιτα με χαμηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνη (LPD) παρατήρησαν μικρή μείωση ασβεστίου από το 2,29 σε 2,12 mm/L. Αντίθετα, οι ασθενείς που έλαβαν ανάλογα κετοξέων σημείωσαν μικρή αύξηση των επιπέδων ασβεστίου στο αίμα (από 2,27 σε 2,42 mm/l) ( $P=0.041$ ) [50]. Στα παραπάνω αποτελέσματα συμφώνησαν και άλλες μελέτες, οι οποίες βρήκαν ότι οι ασθενείς που έλαβαν ανάλογα κετοξέων εμφάνισαν αύξηση στα επίπεδα ασβεστίου από 8,55 σε 9,87 gr/dl [51]. Στα παραπάνω αποτελέσματα συμφώνησαν και οι Garneata et al (2016), Mirscescu et al. (2007) [53,56]. Τέλος, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα επίπεδα ασβεστίου στο συνολικό δείγμα των ασθενών των Di Iorio et al. (2012) [54].



### **5.2.10 Συμπληρώματα κετοξέων και αλβουμίνη ορού**

Αναφορικά με επίδραση των ανάλογων κετοξέων στην αλβουμίνη στο αίμα των ασθενών υπήρξε έντονο ερευνητικό ενδιαφέρον, ωστόσο η συντριπτική πλειοψηφία των ερευνών δεν παρατήρησε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά στις μεταβολές των τιμών της αλβουμίνης [50,51,52,53,57,58,59]. Ωστόσο, οι Terplan et al. (2003) είχαν παρατηρήσει μικρή αύξηση στη τιμή της αλβουμίνης στους ασθενείς που έλαβαν συμπληρωματική χορήγηση κετοξέων από 3,1 σε 3,5 gr/dl ( $P < 0.01$ ) [60].

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

### ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται έντονο επιστημονικό ενδιαφέρον σχετικά με την επίδραση της συμπληρωματικής χορήγησης ανάλογων κετοξέων (KAs) και την δράση αυτών στην εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου. Τα αποτελέσματα των ποικίλων ερευνών που μελετήθηκαν στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση, κατέληξαν στο ότι η συμπληρωματική χορήγηση κετοξέων μπορεί να επιβραδύνει την εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου επηρεάζοντας αρκετούς σημαντικούς δείκτες νεφρικής λειτουργίας.

Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ζώα απέδειξαν πως η μυϊκή ατροφία μπορεί να αποφευχθεί χάρη στην προστατευτική δράση των συμπληρωμάτων ανάλογων κετοξέων. Πιο αναλυτικά, η πλειοψηφία των μελετών που αφορούσαν ζώα εφάρμοσε την μέθοδο νεφρεκτομής 5/6 σε ποντικούς προκειμένου να ερευνήσουν την επίδρασή τους στον οργανισμό των ζώων. Τα αποτελέσματα ορισμένων μελετών που ασχολήθηκαν με την μυϊκή ατροφία των ποντικών έδειξαν ότι τα ανάλογα κετοξέων μπορούν να μειώσουν την μυϊκή ατροφία και την οξειδωτική βλάβη [43,46,47]. Ωστόσο, μόνο μια από τις μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ανθρώπους εξέτασαν την επίδραση των ανάλογων κετοξέων στο μυϊκό ιστό. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι η χορήγηση κετοξέων αύξησε τη μυϊκή μάζα των αντρών και συντήρησε τη μυϊκή μάζα των γυναικών ( $P=0.044$ ) [50].

Αρκετές ήταν οι μελέτες που αξιολόγησαν την θεραπευτική κατάσταση των ασθενών μετρώντας απλά το σωματικό τους βάρος, χωρίς να αναλύσουν τα ποσοστά μυϊκής μάζας ή του σωματικού λίπους των ασθενών. Στην πλειοψηφία των μελετών αυτών δεν υπήρξε κάποια στατιστικά σημαντική μεταβολή του ΔΜΣ των ασθενών, η χορήγηση δηλαδή των ανάλογων κετοξέων μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο απώλειας βάρους και καχεξίας στους ασθενείς με ΧΝΝ [50-53,58,59,61]. Η μέτρηση της σύστασης σώματος μέσω της μεθόδου DEXA ή της βιοηλεκτρικής εμπέδησης θα αποτελούσαν καλύτερους δείκτες αξιολόγησης της θεραπευτικής κατάστασης των ασθενών και μόνο μια ήταν η μελέτη που πραγματοποίησε τέτοιου είδους αξιολόγηση στους ασθενείς [50]. Ακόμη, η μελέτη των Terplan et al. 2008 ήταν η μοναδική μελέτη η οποία έδειξε μείωση βάρους μετά την χορήγηση των ανάλογων κετοξέων. Ωστόσο ήταν η μοναδική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε παχύσαρκους ασθενείς, κάτι που θα μπορούσε να αιτιολογήσει το αποτέλεσμα αυτό [55].

Όσον αφορά την επίδραση των KAs στο ρυθμό σπειραματικής διήθησης φαίνεται να υπάρχει ομοφωνία αποτελεσμάτων. Η χορήγηση ανάλογων κετοξέων αποδείχθηκε ότι μπορεί να διατηρήσει καθώς και να καθυστερήσει τη μείωση του GFR [50,51,53,55,56,58]. Το αποτέλεσμα αυτό σημειώθηκε σε συμπληρωματική χορήγηση KAs τόσο σε διατροφής μειωμένη σε πρωτεΐνη (LPD + KAs) όσο και σε διατροφή με πολύ μειωμένη ποσότητα πρωτεΐνης (VLPD + KAs). Πιθανότατα λόγω της δυσκολίας εφαρμογής μια διατροφής πολύ χαμηλή σε πρωτεΐνη πολλοί από τους ασθενείς κατανάλωναν

μεγαλύτερη ποσότητα πρωτεΐνης από αυτή που καταγράφηκε στην έρευνα και έτσι οι πλειοψηφία των ασθενών να ακολουθούσε διατροφή απλά μειωμένη σε πρωτεΐνη (LPD + KAs). Η δυσκολία εφαρμογής μια δίαιτας πολύ χαμηλή σε πρωτεΐνη αποδείχθηκε τόσο από την μελέτη των Garneata et al., 2016 στην οποία μόνο το 14% των ασθενών που συμμετείχαν αρχικά στην έρευνα παρέμειναν σε αυτή μέχρι το τέλος, όσο και από την μελέτη των Milovanova et al., 2018 στην οποία το αντίστοιχο ποσοστό ανέρχεται σε 33% των ασθενών.

Διαπιστώθηκε ακόμη πως τα ανάλογα κετοξέων μπορούν να μειώσουν τα επίπεδα ουραιμικών τοξινών όπως η ουρία στο αίμα των ασθενών. Πιο συγκεκριμένα, αποδείχθηκε από την μεγάλη πλειονότητα των μελετών, τόσο σε ανθρώπους όσο και σε ζώα, η ικανότητα της συμπληρωματικής χορήγησης KAs να μειώσει τα επίπεδα αζώτου ουρίας στο αίμα [43,45-50, 52-54,56,57,59,60]. Ο πιθανότερος ως τώρα μηχανισμός δράσης τους πιστεύεται πως είναι μέσω της χρήσης της αμινομάδας (NH<sup>-</sup>), που ελευθερώνεται μέσω της υδρόλυσης της ουρίας, από τα ανάλογα κετοξέων (KAs) για τον σχηματισμό νέων αμινοξέων, μειώνοντας έτσι τα ποσοστά αζώτου ουρίας που συσσωρεύονται στο αίμα των ασθενών.

Ακόμη, πολλές ήταν οι μελέτες που απέδειξαν την αποτελεσματικότητα της συμπληρωματικής χορήγησης KAs στην μείωση της πρωτεϊνουρίας. Όλες οι μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ζώα, καθώς και η πλειοψηφία των μελετών που έγιναν σε ανθρώπους απέδειξαν την μείωση. Ωστόσο, η μελέτη των Garneata et al. το 2016 ήταν η μοναδική που δεν έδειξε σημαντικά οφέλη από την συμπληρωματική χορήγηση KAs, κάτι που θα μπορούσε να εξηγηθεί από το γεγονός ότι οι ασθενείς που έλαβαν μέρος στην έρευνα είχαν χαμηλά επίπεδα πρωτεϊνουρίας (< 1 γρ/ μέρα) κατά την έναρξη της μελέτης [53]. Στην πλειοψηφία των μελετών που παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της πρωτεϊνουρίας, τα επίπεδα της ήταν μεγαλύτερα του 1 γρ/ μέρα [52,55,60].

Σχετικά με την επίδραση των KAs στη αρτηριακή πίεση, τα αποτελέσματα των μελετών είναι αρκετά ενθαρρυντικά. Οι ασθενείς που κατανάλωναν KAs συμπληρωματικά με την δίαιτα τους, αποδείχθηκε καλύτερες τιμές συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης [50,52,54,56,59].

Τέλος, θα πρέπει να τονιστεί ότι δεν μπορεί να είναι ξεκάθαρο το κατά πόσο οι ευεργετικές ιδιότητες που παρουσιάζονται στους ασθενείς με την συμπληρωματική χορήγηση KAs ευθύνονται στα KA ή στην μειωμένη πρόσληψη πρωτεϊνών. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι μεγάλος αριθμός ερευνών χρησιμοποίησε διαφορετική πρόσληψη πρωτεϊνών σε κάθε μια από τις ομάδες των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη.

Συμπερασματικά, η συμπληρωματική χορήγηση ανάλογων κετοξέων (KAs) σε ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο μπορεί να καθυστερήσει την εξέλιξη της νόσου, ιδιαίτερα σε πιο προχωρημένα στάδια. Η διατήρηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, η μείωση της ουρίας στο αίμα καθώς και της πρωτεϊνουρίας αποτελούν τρεις από τους πιο σημαντικούς παράγοντες στους οποίους φαίνεται να επιδρά η χορήγηση ανάλογων κετοξέων. Ωστόσο, υπάρχει ακόμα αρκετό ερευνητικό ενδιαφέρον

σχετικά με την επίδραση τους τόσο στην καχεξία των ασθενών όσο και στην θνησιμότητα της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. A. Levin, M. Tonelli, J. Bonventre, J. Coresh, J. A. Donner, A. B Fogo, C. S Fox, R. T Gansevoort, H. JL Heerspink, M. Jardine και others. Global kidney health 2017 and beyond: a roadmap for closing gaps in care, research, and policy. *The Lancet*, 390(10105):1888–1917, 2017.
2. P. Romagnani, G. Remuzzi, R. Glassock, A. Levin, K. J Jager, M. Tonelli, Z. Massy, C. Wanner και H. J. Anders. Chronic kidney disease. *Nature reviews Disease primers*, 3(1):1–24, 2017.
3. A. S Levey, K. U. Eckardt, Y. Tsukamoto, A. Levin, J. Coresh, J. Rossert, D. DE Zeeuw, T. H Hostetter, N. Lameire και G. Eknoyan. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from kidney disease: Improving global outcomes (kdigo). *Kidney international*, 67(6):2089–2100, 2005.
4. Levey AS, Coresh J, Bolton K, Culleton B, Harvey KS, Ikizler TA, Johnson CA, Kausz A, Kimmel PL, Kusek J, Levin A. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American Journal of Kidney Diseases*. 2002 Mar 9;39(2 SUPPL. 1).
5. Stevens LA, Levey AS. Current status and future perspectives for CKD testing. *American Journal of Kidney Diseases*. 2009 Mar 1;53(3):S17-26.
6. Abbasi MA, Chertow GM, Hall YN. End-stage renal disease. *BMJ clinical evidence*. 2010;2010.
7. Glassock RJ. Is the presence of microalbuminuria a relevant marker of kidney disease?. *Current hypertension reports*. 2010 Oct 1;12(5):364-8.
8. Levey AS, De Jong PE, Coresh J, Nahas ME, Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, Kasiske BL, Eckardt KU. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney international*. 2011 Jul 1;80(1):17-28.
9. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *The lancet*. 2012 Jan 14;379(9811):165-80.
10. Kazancioğlu R. Risk factors for chronic kidney disease: an update. *Kidney international supplements*. 2013 Dec 1;3(4):368-71.
11. Luyckx VA, Tuttle KR, Garcia-Garcia G, Gharbi MB, Heerspink HJ, Johnson DW, Liu ZH, Massy ZA, Moe O, Nelson RG, Sola L. Reducing major risk factors for chronic kidney disease. *Kidney international supplements*. 2017 Oct 1;7(2):71-87.
12. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *Jama*. 2007 Nov 7;298(17):2038-47.
13. McClellan WM, Flanders WD. Risk factors for progressive chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2003 Jul 1;14(suppl 2):S65-70.
14. Lea JP, Nicholas SB. Diabetes mellitus and hypertension: key risk factors for kidney disease. *Journal of the National Medical Association*. 2002 Aug;94(8 Suppl):7S.
15. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, Saran R, Wang AY, Yang CW. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *The Lancet*. 2013 Jul 20;382(9888):260-72.
16. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *The lancet*. 2005 Jan 15;365(9455):217-23.
17. Ejerblad E, Fored CM, Lindblad P, Fryzek J, McLaughlin JK, Nyrén O. Obesity and risk for chronic renal failure. *Journal of the American society of nephrology*. 2006 Jun 1;17(6):1695-702.
18. Falodia J, Singla MK. CKD epidemiology and risk factors. *Clinical queries: nephrology*. 2012 Oct 1;1(4):249-52.
19. Bleyer AJ, Shemanski LR, Burke GL, Hansen KJ, Appel RG. Tobacco, hypertension, and vascular disease: risk factors for renal functional decline in an older population. *Kidney international*. 2000 May 1;57(5):2072-9.

20. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Hallan S, Iversen BM. Low birth weight increases risk for end-stage renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2008 Jan 1;19(1):151-7.
21. Nzerue CM, Demissochew H, Tucker JK. Race and kidney disease: role of social and environmental factors. *Journal of the National Medical Association*. 2002 Aug;94(8 Suppl):28S.
22. Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, Smith M, Abdoli A, Abebe M, Adebayo OM, Afarideh M, Agarwal SK, Agudelo-Botero M, Ahmadian E. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2020 Feb 29;395(10225):709-33.
23. Xie Y, Bowe B, Mokdad AH, Xian H, Yan Y, Li T, Maddukuri G, Tsai CY, Floyd T, Al-Aly Z. Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. *Kidney international*. 2018 Sep 1;94(3):567-81.
24. Rysz J, Franczyk B, Ciałkowska-Rysz A, Gluba-Brzózka A. The effect of diet on the survival of patients with chronic kidney disease. *Nutrients*. 2017 May;9(5):495.
25. Kalantar-Zadeh K, Fouque D. Nutritional management of chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine*. 2017 Nov 2;377(18):1765-76.
26. Slinin Y, Guo H, Gilbertson DT, Mau LW, Ensrud K, Collins AJ, Ishani A. Prehemodialysis care by dietitians and first-year mortality after initiation of hemodialysis. *American journal of kidney diseases*. 2011 Oct 1;58(4):583-90.
27. D'Alessandro C, Piccoli GB, Calella P, Brunori G, Pasticci F, Egidi MF, Capizzi I, Bellizzi V, Cupisti A. “Dietaly”: practical issues for the nutritional management of CKD patients in Italy. *BMC nephrology*. 2016 Dec 1;17(1):102.
28. Wrono EM, Carnethon MR, Palaniappan L, Fortmann SP. Association of dietary protein intake and microalbuminuria in healthy adults: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *American journal of kidney diseases*. 2003 Mar 1;41(3):580-7.
29. Berg AH, Drechsler C, Wenger J, Buccafusca R, Hod T, Kalim S, Ramma W, Parikh SM, Steen H, Friedman DJ, Danziger J. Carbamylation of serum albumin as a risk factor for mortality in patients with kidney failure. *Science translational medicine*. 2013 Mar 6;5(175):175ra29-.
30. Brunori G, Viola BF, Parrinello G, De Biase V, Como G, Franco V, Garibotto G, Zubani R, Cancarini GC. Efficacy and safety of a very-low-protein diet when postponing dialysis in the elderly: a prospective randomized multicenter controlled study. *American Journal of Kidney Diseases*. 2007 May 1;49(5):569-80.
31. Garneata L, Stancu A, Dragomir D, Stefan G, Mircescu G. Ketoanalogue-supplemented vegetarian very low-protein diet and CKD progression. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2016 Jul 1;27(7):2164-76.
32. McMahon EJ, Bauer JD, Hawley CM, Isbel NM, Stowasser M, Johnson DW, Campbell KL. A randomized trial of dietary sodium restriction in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2013 Dec 1;24(12):2096-103.
33. Kovesdy CP, Lott EH, Lu JL, Malakauskas SM, Ma JZ, Molnar MZ, Kalantar-Zadeh K. Hyponatremia, hypernatremia, and mortality in patients with chronic kidney disease with and without congestive heart failure. *Circulation*. 2012 Feb 7;125(5):677-84.
34. Sontrop JM, Dixon SN, Garg AX, Buendia-Jimenez I, Dohein O, Huang SH, Clark WF. Association between water intake, chronic kidney disease, and cardiovascular disease: a cross-sectional analysis of NHANES data. *American journal of nephrology*. 2013;37(5):434-42.
35. Noori N, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, Murali SB, Bross R, Nissenson AR, Kopple JD. Dietary potassium intake and mortality in long-term hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases*. 2010 Aug 1;56(2):338-47.
36. Kalantar-Zadeh K, Gutekunst L, Mehrotra R, Kovesdy CP, Bross R, Shinaberger CS, Noori N, Hirschberg R, Benner D, Nissenson AR, Kopple JD. Understanding sources of dietary phosphorus in the treatment of patients with chronic kidney disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2010 Mar 1;5(3):519-30.

37. Spiegel DM, Brady K. Calcium balance in normal individuals and in patients with chronic kidney disease on low-and high-calcium diets. *Kidney international*. 2012 Jun 1;81(11):1116-22.
38. Clase CM, Ki V, Holden RM. Water-soluble vitamins in people with low glomerular filtration rate or on dialysis: A review. In *Seminars in dialysis* 2013 Sep (Vol. 26, No. 5, pp. 546-567).
39. Chiavaroli L, Mirrahimi A, Sievenpiper JL, Jenkins DJ, Darling PB. Dietary fiber effects in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *European journal of clinical nutrition*. 2015 Jul;69(7):761-8.
40. Li A, Lee HY, Lin YC. The effect of ketoanalogues on chronic kidney disease deterioration: A meta-analysis. *Nutrients*. 2019 May;11(5):957.
41. Shah AP, Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Is there a role for ketoacid supplements in the management of CKD?. *American journal of kidney diseases*. 2015 May 1;65(5):659-73.
42. Wang M, Xu H, Shin OL, Li L, Gao H, Zhao Z, Zhu F, Zhu H, Liang W, Qian K, Zhang C. Compound  $\alpha$ -keto acid tablet supplementation alleviates chronic kidney disease progression via inhibition of the NF- $\kappa$ B and MAPK pathways. *Journal of translational medicine*. 2019 Dec 1;17(1):122.
43. Wang D, Wei L, Yang Y, Liu H. Dietary supplementation with ketoacids protects against CKD-induced oxidative damage and mitochondrial dysfunction in skeletal muscle of 5/6 nephrectomised rats. *Skeletal muscle*. 2018 Dec 1;8(1):18.
44. Liu D, Wu M, Li L, Gao X, Yang B, Mei S, Fu L, Mei C. Low-protein diet supplemented with ketoacids delays the progression of diabetic nephropathy by inhibiting oxidative stress in the KKAY mice model. *British Journal of Nutrition*. 2018 Jan;119(1):22-9.
45. Zhang JY, Yin Y, Ni L, Long Q, You L, Zhang Q, Lin SY, Chen J. Low-protein diet supplemented with ketoacids ameliorates proteinuria in 3/4 nephrectomised rats by directly inhibiting the intrarenal renin-angiotensin system. *British Journal of Nutrition*. 2016 Nov;116(9):1491-501.
46. Zhang YY, Huang J, Yang M, Gu LJ, Ji JY, Wang LJ, Yuan WJ. Effect of a low-protein diet supplemented with keto-acids on autophagy and inflammation in 5/6 nephrectomized rats. *Bioscience Reports*. 2015 Oct 1;35(5).
47. Wang DT, Lu L, Shi Y, Geng ZB, Yin Y, Wang M, Wei LB. Supplementation of ketoacids contributes to the up-regulation of the Wnt7a/Akt/p70S6K pathway and the down-regulation of apoptotic and ubiquitin-proteasome systems in the muscle of 5/6 nephrectomised rats. *British journal of nutrition*. 2014 May;111(9):1536-48.
48. Gao X, Wu J, Dong Z, Hua C, Hu H, Mei C. A low-protein diet supplemented with ketoacids plays a more protective role against oxidative stress of rat kidney tissue with 5/6 nephrectomy than a low-protein diet alone. *British journal of nutrition*. 2010 Feb;103(4):608-16.
49. Gao X, Huang L, Grosjean F, Esposito V, Wu J, Fu L, Hu H, Tan J, He C, Gray S, Jain MK. Low-protein diet supplemented with ketoacids reduces the severity of renal disease in 5/6 nephrectomized rats: a role for KLF15. *Kidney international*. 2011 May 1;79(9):987-96.
50. Milovanova L, Fomin V, Moiseev S, Taranova M, Milovanov Y, Lysenko L, Kozlov V, Kozevnikova E, Milovanova S, Lebedeva M, Reshetnikov V. Effect of essential amino acid ketoanalogues and protein restriction diet on morphogenetic proteins (FGF-23 and Klotho) in 3b-4 stages chronic kidney disease patients: a randomized pilot study. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2018 Dec 1;22(6):1351-9.
51. Saxena A, Gupta A, Sachan T, Pandey CM. Role of Ketoanalogues In Chronic Kidney Disease Stages 1-3. *Nephrol Urol open* 1: 105. *Nephrol Urol open*. 2018;1(1):18-20.
52. Di Iorio BR, Marzocco S, Bellasi A, De Simone E, Dal Piaz F, Rocchetti MT, Cosola C, Di Micco L, Gesualdo L. Nutritional therapy reduces protein carbamylation through urea lowering in chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2018 May 1;33(5):804-13.
53. Garneata L, Stancu A, Dragomir D, Stefan G, Mircescu G. Ketoanalogue-supplemented vegetarian very low-protein diet and CKD progression. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2016 Jul 1;27(7):2164-76.

54. Di Iorio B, Di Micco L, Torraca S, Sirico ML, Russo L, Pota A, Mirengi F, Russo D. Acute effects of very-low-protein diet on FGF23 levels: a randomized study. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2012 Apr 1;7(4):581-7.
55. Teplan V, Schüick O, Racek J, Mareckova O, Stollova M, Hanzal V, Malý J. Reduction of plasma asymmetric dimethylarginine in obese patients with chronic kidney disease after three years of a low-protein diet supplemented with keto-amino acids: a randomized controlled trial. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2008 Aug 1;120(15-16):478-85.
56. Mircescu G, Gârneață L, Stancu SH, Căpușă C. Effects of a supplemented hypoproteic diet in chronic kidney disease. *Journal of Renal Nutrition*. 2007 May 1;17(3):179-88.
57. Feiten SF, Draibe SA, Watanabe R, Duenhas MR, Baxmann AC, Nerbass FB, Cuppari L. Short-term effects of a very-low-protein diet supplemented with ketoacids in nondialyzed chronic kidney disease patients. *European journal of clinical nutrition*. 2005 Jan;59(1):129-36.
58. Prakash S, Pande DP, Sharma S, Sharma D, Bal CS, Kulkarni H. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy of ketodiet in predialytic chronic renal failure. *Journal of renal nutrition*. 2004 Apr 1;14(2):89-96.
59. Di Iorio BR, Minutolo R, De Nicola L, Bellizzi V, Catapano F, Iodice C, Rubino R, Conte G. Supplemented very low protein diet ameliorates responsiveness to erythropoietin in chronic renal failure. *Kidney international*. 2003 Nov 1;64(5):1822-8.
60. Teplan V, Schüick O, Knotek A, Hajný J, Horáčková M, Kvapil M. Enhanced metabolic effect of erythropoietin and keto acids in CRF patients on low-protein diet: Czech multicenter study. *American journal of kidney diseases*. 2003 Mar 1;41(3):S26-30.
61. Bernhard J, Beaufre B, Laville M, Fouque D. Adaptive response to a low-protein diet in predialysis chronic renal failure patients. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2001 Jun 1;12(6):1249-54.