



**KDOQI**

KIDNEY DISEASE OUTCOMES  
QUALITY INITIATIVE

National Kidney Foundation

**eat  
right**

Academy of Nutrition  
and Dietetics

## **KDOQI CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR NUTRITION IN CKD: 2020 UPDATE**

*T. Alp Ikizler, Jerrilynn D. Burrowes, Laura D. Byham-Gray, Katrina L. Campbell, Juan-Jesus Carrero, Winnie Chan, Denis Fouque, Allon N. Friedman, Sana Ghaddar, D. Jordi Goldstein-Fuchs, George A. Kaysen, Joel D. Kopple, Daniel Teta, Angela Yee-Moon Wang, and Lilian Cuppari*

### **פורום נפרולוגיה מציג: המסמך המתורגם**

תרגום: אודיל אזולאי, מירב יעקובסון נפתלי, עינב הרפז, הדס קדושי ומעיין רצון.

תרגום ועריכה: דרור בן נח, טל דגן וגל הרשקוביץ.

תודה לתמיכה של חברת ABBOT



עמותת הדיאטניִת  
והתזונאיִת בישראל

**תוכן עניינים**

3..... סיכום המלצות המסמך

12..... קו הנחיה מספר 1 : הערכה תזונתית

29..... Medical Nutrition Therapy (MNT) : 2 קו הנחיה מספר

32..... קו הנחיה מספר 3 : צריכת אנרגיה וחלבון

41..... קו הנחיה 4 מספר : העשרה תזונתית

50..... קו הנחיה מספר 5 : מיקרונוטריאנטים

63..... קו הנחיה מספר 6 : אלקטרוליטים



## סיכום המלצות המסמך

### קו הנחיה מס' 1 : הערכה תזונתית

#### 1.0 טיפול שבשגרה

#### סקירה תזונתית שבשגרה

1.0.1 במבוגרים עם CKD3-5D או במושגלי כליה יהיה זה סביר לשקול סקירה תזונתית לפחות פעמיים בשנה במטרה לאתר את המטופלים הנמצאים בסיכון לתת תזונה (PEW) (דעה).

#### כלים לסיקור תזונתי

1.0.2 במבוגרים עם CKD3-5D או במושגלי כליה קיימות ראיות מוגבלות להעדפת כלי סיקור אחד על פני האחר על מנת לאתר סיכון לתת תזונה (PEW) (2D).

#### הערכה תזונתית שבשגרה

1.0.3 במבוגרים עם CKD3-5D או במושגלי כליה יהיה זה סביר שדיאטן/ית יבצע הערכה תזונתית מקיפה (המתייחסת בין היתר לתאבון, היסטוריה של הצריכה התזונתית, משקל ו-BMI, נתונים ביוכימיים, מדידות אנטרופומטריות ובדיקה גופנית) תוך 90 יום מהקבלה לטיפול בדיאליזה, כל שנה או כאשר יש אינדיקציה בעקבות סיקור תזונתי או הפניית מטפל (דעה).

#### 1.1 הערכת הרכב גוף בעזרת מכשור ומדידות אנתרופומטריות

#### bioelectrical impedance (BIA) במטופלי המודיאליזה

1.1.1 במבוגרים המטופלים בהמודיאליזה מומלץ להשתמש ב-Bioimpedance עם עדיפות ל multi-frequency bioelectrical impedance (MF-BIA) להערכה של הרכב הגוף, במידה ומתאפשר. הערכה אידיאלית באמצעות Bioimpedance תתבצע לפחות 30 דקות או יותר לאחר הטיפול בהמודיאליזה על מנת לאפשר פיזור מחדש של נוזלי הגוף (2C).

#### הערכת הרכב הגוף על ידי bioelectrical impedance (BIA) במטופלי CKD ללא דיאליזה או במטופלי דיאליזה צפקית.

1.1.2 במבוגרים עם CKD1-5ND או במטופלי דיאליזה צפקית חסרות ראיות על מנת להמליץ על שימוש ב-BIA על מנת להעריך את הרכב הגוף (2D).

#### הערכת הרכב הגוף על ידי Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA)

1.1.3 במבוגרים עם CKD1-5D או במושגלי כליה יהיה זה סביר להשתמש ב-DEXA מאחר ומדובר בשיטת ה-"GOLD STANDARD" למדידה של הרכב הגוף (באוכלוסיה הכללית), אף על פי שבדיקה זו מושפעת מסטטוס הנוזלים (דעה).

#### הרכב גוף ומשקל גוף או BMI

1.1.4 במבוגרים עם CKD1-5D או במושגלי כליה, יהיה זה סביר לשקול לבצע הערכת הרכב גוף על פי משקל או BMI בביקור הראשון ולנטר את הסטאטוס התזונתי במסגרת מעקב תקופתי (דעה).



## תדירות הערכת משקל, BMI והרכב גוף

1.1.5 במבוגרים עם CKD1-5D או במושתלי כליה היציבים קלינית, יהיה זה סביר למדוד משקל, BMI ולעקוב אחר שינויים במשקל או BMI והרכב הגוף על פי הנדרש (דעה):

- לפחות אחת לחודש במטופלי המודיאליזה ודיאליזה צפקית.
- לפחות אחת ל-3 חודשים במטופלי CKD4-5ND או במושתלי כליה.
- לפחות אחת לחצי שנה במטופלים עם CKD1-3.

### הערכה של משקל גוף

1.1.6 במבוגרים עם CKD1-5D או במושתלי כליה, יהיה זה סביר שדיאטן/ית או רופא ישתמשו בשיקול דעת קליני על מנת להחליט לגבי שיטת הערכת משקל המטופל (למשל: מדידת משקל בפועל, היסטוריה של שינויים במשקל, התייחסות לסדרת מדידות, הערכה של משקל ללא בצקות, מיימת או איברים פוליציסטים) וזאת עקב היעדר נורמות סטנדרטיות להערכת המשקל במטופלים אילו (דעה).

### BMI כמדד מנבא תמותה

- 1.1.7 במבוגרים המטופלים בדיאליזה צפקית המסמך מציע שמצב של תת משקל (על פי BMI) יכול לשמש כמדד מנבא לתמותה גבוהה יותר (2C).
- 1.1.8 במבוגרים המטופלים בהמודיאליזה, המסמך מציע שמצב של עודף משקל או השמנה (על פי BMI) יכול לשמש כמנבא לתמותה נמוכה, בעוד שמצב של תת משקל או השמנה חולנית (על פי BMI) יכולים לשמש כמדד מנבא לתמותה גבוהה יותר (2B).
- 1.1.9 במבוגרים עם CKD1-5 (ללא דיאליזה) סביר לשקול שימוש במצב של תת משקל (על פי BMI) כמדד מנבא לעליה בתמותה בעוד שהקשר בין מצבי עודף משקל והשמנה (על פי BMI) לבין הסיכון לתמותה אינו ברור (דעה).
- 1.1.10 במבוגרים מושתלי כליה סביר לשקול שימוש במצב של תת משקל, עודף משקל והשמנה (על פי BMI) כמדד מנבא לתמותה גבוהה (דעה).

### BMI ו-PEW

1.1.11 במבוגרים עם CKD1-5D או במושתלי כליה, BMI כמדד יחיד אינו מספיק כדי לאבחן PEW אלא אם כן ה-BMI נמוך מאוד ( $18 < \text{ק"ג/מ}^2$ ).

### עובי קפלי עור

1.1.12 במבוגרים עם CKD1-5D (1B) או במושתלי כליה (דעה), בהיעדר בצקות המסמך מציע להשתמש במדידת עובי קפלי עור לצורך הערכת שומן גוף.

### היקף מותניים

1.1.13 במבוגרים עם CKD5D, המסמך מציע שימוש במדידת היקף מותניים להערכת השמנה בטנית, אולם הערכת שינויים לאורך זמן בשיטה זו היא נמוכה (2C).

### Conicity Index

1.1.14 במבוגרים עם CKD5D המטופלים בהמודיאליזה המסמך מציע ש- Conicity Index יכול לשמש ככלי או מדד לאבחון מצב תזונתי (דעה) וכמדד מנבא לתמותה (2C).

## Creatinine Kinetics

1.1.15 במבוגרים עם CKD5D, המסמך מציע שימוש ב-Creatinine Kinetics להערכת מסת השריר, אולם יש להתחשב בכך שצריכה נמוכה מאוד או גבוהה מאוד של בשר או שימוש בתוספי קראטין תשפיע על דיוק מדידה זו (2C).

### 1.2 הערכה עם בדיקות מעבדה

#### מדידות של ערך יחיד

1.2.1 במבוגרים עם CKD1-5D או מושתלי כליה, ניתן להתייחס לערכים ומדדים כגון nPCR, אלבומין ו/או פרה-אלבומין בסרום ככלים משלימים להערכה תזונתית. מאחר ומדדים אלו מושפעים על ידי גורמים שאינם תזונתיים, אין לבצע הערכה תזונתית תוך התייחסות למדד אחד (דעה).

#### רמת אלבומין בסרום

1.2.2 במבוגרים מטופלי דיאליזה, אלבומין בסרום יכול לשמש כמנבא אשפוז ותמותה, כאשר ערכי אלבומין נמוכים יותר קשורים לסיכון גבוה יותר (A1).

#### 1.3 בדיקת כוח השריר על ידי מד לפיתת יד (Hand grip strength)

1.3.1 במבוגרים עם CKD1-5D, המסמך מציע שימוש בבדיקת מד לפיתת יד כמדד לסטטוס אנרגיה וחלבון ומצב תפקודי, כשנתונים בסיסיים קודמים זמינים להשוואה (2B).

### 1.4 שיטות להערכת הצרכים האנרגטיים (EE)

#### הערכת הוצאת אנרגיה במנוחה (REE)

1.4.1 במבוגרים עם CKD1-5D או מושתלי כליה, יהיה זה סביר להשתמש בקלורימטריה עקיפה למדידת הוצאת אנרגיה במנוחה, מכיוון שהיא מהווה "GOLD STANDARD" להערכת הוצאת אנרגיה במנוחה (דעה).

#### נוסחאות לחישוב REE

1.4.2 במבוגרים מטופלי דיאליזה יציבים מטבולית, המסמך מציע כי בהיעדר אפשרות לבצע קלורימטריה עקיפה, ניתן להשתמש במשוואות ניבוי ל-REE הספציפיות למצבי מחלה, מכיוון שהן כוללת גורמים שעשויים להשפיע על קצב חילוף החומרים באוכלוסייה זו (C2).

### 1.5 כלים להערכה תזונתית

#### (7-Point SGA) 7-Point Subjective Global Assessment

1.5.1 במבוגרים עם CKD5D, המסמך ממליץ על השימוש ב-7-Point SGA ככלי אמין ומתוקף להערכת המצב התזונתי (B1).

#### (MIS) Malnutrition Inflammation Score

1.5.2 במבוגרים עם CKD בהמו דיאליזה או מושתלי כליה, ניתן להשתמש ב-MIS לצורך הערכת המצב התזונתי (C2).



## 1.6 שיטות המשמשות להערכת צריכת אנרגיה וחלבון

### שיקולים בהערכת צריכה תזונתית

1.6.1 במבוגרים עם CKD 3-5D או מושתלי כליה, יהיה זה סביר להעריך גורמים מעבר לצריכה תזונתית (למשל, שימוש בתרופות, ידע, אמונות, עמדות/גישות, התנהגות, גישה למזון, דיכאון, תפקוד קוגניטיבי) על מנת להתאים התערבות תזונתית היעילה למטופל (דעה).

### הערכת צריכה תזונתית על ידי רישום אכילה של 3 ימים

1.6.2 במבוגרים עם CKD 3-5D, המסמך מציע להשתמש ברישום אכילה של 3 ימים, הכוללים ימים ללא ועם דיאליזה, כשיטה מועדפת להערכת צריכה תזונתית (C2).

### שיטות נוספות להערכת צריכה תזונתית

1.6.3 במבוגרים עם CKD 3-5 (דעה) או מטופלי דיאליזה (2D), ניתן להשתמש בשאלון צריכת מזון ל-24 שעות, שאלוני תדירות צריכת מזון FFQ ו-nPCR כשיטות נוספות להערכת צריכת אנרגיה וחלבון (D2).

## קו הנחיה מס' 2: Medical Nutrition Therapy (MNT)

### 2.1 (MNT) Medical Nutrition Therapy

#### MNT – שיפור תוצאות קליניות

2.1.1 במבוגרים עם CKD1-5, מומלץ לפנות לקבלת ייעוץ תזונתי מדיאטנית במטרה להשיג סטטוס תזונתי מיטבי ולמזער סיכונים הכרוכים בתחלואה נלווית והפרעות מטבוליות הקשורות בהתקדמות מחלת הכליה (C1) ולמנוע תוצאות קליניות שליליות (דעה).

#### MNT – התאמה למטופל

2.1.2 במבוגרים עם CKD1-5D ובמושתלי כליה, יהיה זה סביר להשתמש ב-MNT המותאם באופן אישי לצרכיו של המטופל, מצבו התזונתי ותחלואה נלווית (דעה).

#### MNT – ניטור והערכה

2.1.3 במבוגרים עם CKD3-5 ובמושתלי כליה, יהיה זה סביר שדיאטנית תבצע ניטור והערכה של תיאבון, צריכה תזונתית, שינויים במשקל הגוף, מדדי ביוכימיה, אנתרופומטריה וממצאים פיזיים ממוקדי תזונה על מנת להעריך את יעילות ה-MNT (דעה).

## קו הנחיה מס' 3: צריכת אנרגיה וחלבון

### 3.0 צריכת חלבון

#### הגבלת חלבון, חולי CKD ללא דיאליזה וללא סוכרת

3.0.1 במבוגרים עם CKD3-5 יציבים מטבולית, מומלצת הגבלת חלבון עם או ללא תוספת קטו-אנלוגים להפחתת הסיכון ל-ESKD או למוות (A1) ולשיפור איכות החיים (C2), תחת מעקב קליני צמוד.

- דיאטה דלת חלבון (LPD) המספקת 0.55-0.6 גרם/ק"ג/יום אנ
- דיאטה דלה מאוד בחלבון (VLPD) המספקת 0.28-0.48 גרם/ק"ג/יום בתוספת קטו-אנאלוגים/חומצות אמינו כדי להגיע לסך החלבון המומלץ (0.55-0.6 גרם/ק"ג)



## הגבלת חלבון, חולי CKD ללא דיאליזה עם סוכרת

3.0.2 במבוגרים עם CKD3-5 וסוכרת, יהיה זה סביר להמליץ על צריכת חלבון של 0.6-0.8 גרם/ק"ג/יום תחת מעקב קליני צמוד, על מנת לשמר סטטוס תזונתי ולהשיג איזון סוכר מיטבי (דעה).

### צריכת חלבון במטופלי המודיאליזה או דיאליזה צפקית, ללא סוכרת

3.0.3 בחולי המודיאליזה (C1) או דיאליזה צפקית (דעה) היציבים מבחינה מטבולית, המסמך ממליץ על צריכת חלבון של 1-1.2 גרם/ק"ג/יום, על מנת לשמר את הסטטוס התזונתי.

### צריכת חלבון במטופלי המודיאליזה או דיאליזה צפקית עם סוכרת

3.0.4 במטופלי המודיאליזה או דיאליזה צפקית עם סוכרת, יהיה זה סביר להמליץ על 1-1.2 גרם חלבון/ק"ג/יום, על מנת לשמר את הסטטוס התזונתי. במטופלים בסיכון להיפר/היפו גליקמיה, יש לשקול המלצה להגדיל צריכת חלבון, על מנת להשיג איזון סוכר (דעה).

### 3.1 צריכת אנרגיה

3.1.1 במבוגרים עם CKD1-5D (C1) או במושתלי כליה (דעה) היציבים מבחינה מטבולית, המסמך ממליץ על צריכת אנרגיה של 25-35 קק"ל/ק"ג/יום. בהתבסס על נתוני גיל, מין, פעילות גופנית, הרכב גוף, מטרות משקל, שלב CKD ומחלה נוכחית או מצב דלקתי, על מנת לשמר סטטוס תזונתי תקין.

### 3.2 סוג החלבון (ממקור צמחי או מהחי)

3.2.1 במבוגרים עם CKD1-5D (B1) או במושתלי כליה (דעה), חסרות ראיות לקבוע השפעה של צריכת חלבון ממקור מסוים (מהחי או מהצומח) על סטטוס תזונתי, רמות סידן או זרחן או פרופיל שומנים.

### 3.3 דפוסי דיאטה

#### תזונה ים תיכונית

3.3.1 במבוגרים עם CKD1-5 ללא דיאליזה או במושתלי כליה, עם או בלי דיסליפידמיה, המסמך מציע להנחות לתזונה ים תיכונית שעשויה לשפר פרופיל שומנים (C2).

#### פירות וירקות

3.3.2 במבוגרים עם CKD1-4, המסמך מציע להגביר צריכת ירקות ופירות אשר עשויה להפחית משקל, לחץ דם ועומס חומצי (NEAP) (C2).

## קו הנחיה מס' 4: העשרה תזונתית

### העשרה תזונתית על ידי תזונה פומית, אנטרלית, פראנטרלית ו-IDPN

4.1.1 במבוגרים עם CKD3-5D (2D) ובמושתלי כליה (דעה), שנמצאים בסיכון ל-PEW ואינם מגיעים לצריכה מספקת של קלוריות וחלבון על ידי ייעוץ תזונתי בלבד, המסמך מציע תוספת מזון ייעודי (ONS) לתקופה של 3 חודשים לפחות על מנת לשפר מצב תזונתי.

### העשרה תזונתית על ידי הזנה אנטרלית

4.1.2 במבוגרים עם CKD1-5D שאינם מצליחים להגיע לדרישות התזונתיות של חלבון וקלוריות לאורך זמן במקביל לייעוץ תזונתי והעשרה במזון ייעודי, סביר לשקול הזנה אנטרלית (דעה).



## העשרה תזונתית על ידי הזנה פראנטרלית (TPN) ו-IDPN

4.1.3 במבוגרים עם CKD ו-PEW, שאינם מגיעים לצריכה מספקת של קלוריות וחלבון באופן פומי או אנטרלי, המסמך מציע ניסיון להזנה עם TPN למטופלי CKD1-5 (2C) ו-IDPN למטופלי המודיאליזה (2C) כדי לשפר או לשמר מצב תזונתי תקין.

### 4.2 העשרה תזונתית באמצעות תמיסת הדיאליזט

4.2.1 במבוגרים המטופלים בדיאליזה ציפקית עם PEW, המסמך מציע לא להחליף תמיסת דיאליזט על בסיס דקסטרז (הטיפול המקובל) בתמיסת דיאליזט על בסיס חומצות אמינו כאסטרטגיה כללית לשיפור מצב תזונתי. אף על פי כן, סביר לבצע ניסיון כזה כדי לשפר ולשמר מצב תזונתי, כאשר לא ניתן להגיע לדרישות תזונתיות על ידי צריכה פומית או אנטרלית (דעה).

### 4.3 חומצות שומן מסוג אומגה 3 (LC n-3 PUFA)

#### תוסף תזונה מסוג אומגה 3 בהקשר של תמותה ומחלות לב וכלי דם

4.3.1 במבוגרים המטופלים בהמודיאליזה או מושתלי כליה, המסמך מציע לא לתסף באומגה 3 באופן שגרתי, כולל אלו המופקים מדגים או זרעי פשתן או כל שמן אחר, כדי להפחית סיכון לתמותה (2C) או לאירועים לבביים וכלי דם (2B).

4.3.2 במבוגרים המטופלים בדיאליזה ציפקית, יהיה זה סביר לא לתסף באומגה 3 באופן שגרתי, כולל אלו המופקים מדגים או זרעי פשתן או כל שמן אחר, כדי להפחית סיכון לתמותה או לאירועים לבביים וכלי דם (דעה).

#### תוסף תזונה מסוג אומגה 3 בהקשר של פרופיל שומנים

4.3.3 במבוגרים המטופלים בהמודיאליזה, המסמך מציע לתסף באומגה 3 במינון של 1.3-4 גרם ליום במטרה להפחית את רמת הטריגליצרידים ו-LDL (2C) ולהעלות את רמת ה-HDL (2D).

4.3.4 במבוגרים המטופלים בדיאליזה ציפקית, המסמך מציע לתסף באומגה 3 במינון של 1.3-4 גרם ליום במטרה לשפר את פרופיל השומנים (דעה).

4.3.5 במבוגרים עם CKD3-5, המסמך מציע לתסף באומגה 3 במינון של 2 גרם ליום במטרה להפחית את רמת הטריגליצרידים (2C).

#### תוסף תזונה מסוג אומגה 3 בהקשר של תפקוד הגישה לדיאליזה [Arteriovenous (AV) Graft and Fistula Patency]

4.3.6 במבוגרים המטופלים בהמודיאליזה, המסמך מציע שלא לתסף בשמן דגים באופן שגרתי לצורך שיפור תפקוד הגישות לדיאליזה מסוג AV גראפט (2B) או פיסטולה (2A).

#### תוסף תזונה מסוג אומגה 3 בהקשר של אורך חיי השתל

4.3.7 במבוגרים מושתלי כליה, המסמך מציע לא לתסף אומגה 3 באופן שגרתי, במטרה להפחית אירועי דחיית שתל או לשיפור אורך חיי השתל (2D).

## קו הנחיה מס' 5: מיקרונוטריאנטים

### 5.0 כללי

#### צריכת מיקרונוטריאנטים

5.0.1 במבוגרים עם CKD3-5D או במושתלי כליה, יהיה זה סביר שהדיאטנית תעודד צריכת ויטמינים ומינרלים על פי דרישות ה-RDA (דעה).



## מיקרונוטריאנטים – הערכה ותיסוף

5.0.2 במבוגרים עם CKD3-5D או במושגלי כליה, יהיה זה סביר שהדיאטנית תעריך את צריכת הויטמינים בתזונה ובמידת הצורך תשקול להמליץ על מולטי ויטמין (בשיתוף עם הרופא) (דעה).

5.0.3 במבוגרים עם CKD5D עם צריכה תזונתית לא מספקת במשך זמן ממושך, סביר לשקול תוסף מולטיוויטמין הכולל את כל ויטמינים מסיסי המים, ויסודות קורט חיוניים כדי למנוע או לטפל בחסרים של מיקרונוטריאנטים (דעה).

### 5.1 חומצה פולית

#### תיסוף חומצה פולית לטיפול בהיפרהומוציסטאינמיה

5.1.1 במבוגרים עם CKD3-5D או במושגלי כליה עם היפרהומוציסטאינמיה הקשורה למחלת כליה, המסמך ממליץ שלא לתסף באופן שגרתי בפולאט עם או ללא קומפלקס B, משום שאין הוכחה לירידה בתחלואה לבבית (1A).

#### תיסוף בחומצה פולית במקרה של חסר

5.12 במבוגרים עם CKD1-5D (2B) או במושגלי כליה (דעה), המסמך מציע לתסף בפולאט, ויטמין B12 או קומפלקס B, על מנת לתקן מחסור בויטמינים אלה, בהתאם לסימנים קליניים וסימפטומים (2B).

### 5.2 ויטמין C

#### תיסוף ויטמין C

5.2.1 במבוגרים עם CKD1-5D או במושגלי כליה, אשר בסיכון למחסור בויטמין C, יהיה זה סביר לשקול תיסוף, על מנת להגיע לצריכה המומלצת של לפחות 90 מ"ג/יום לגברים ו-75 מ"ג/יום לנשים (דעה).

### 5.3 ויטמין D

#### תיסוף ויטמין D במקרה של חסר

5.3.1 במבוגרים עם CKD1-5D (2C) או במושגלי כליה (דעה), המסמך מציע לתסף ויטמין D בצורה של כולקלציפרול ( $D_3$ ) או ארגוקלציפרול ( $D_2$ ) על מנת לתקן חסר ב-25-הידרוקסי ויטמין D ( $25\{OH\}D$ ).

#### תיסוף ויטמין D בנוכחות פרוטאינוריה

5.3.2 במבוגרים עם CKD1-5 בנוכחות פרוטאינוריה בטווח הנפרוטי, יהיה זה סביר לשקול תיסוף של כולקלציפרול, ארגוקלציפרול או צורה אחרת של פרקורסור אפקטיבי ובטוח של  $25\{OH\}D$  (דעה).

### 5.4 וויטמינים A ו E

#### תיסוף ויטמינים A ו E-ורעילות

5.4.1 במבוגרים מטופלי המודיאליזה או דיאליזה צפקית, יהיה זה סביר שלא לתסף בויטמינים A ו E- באופן שגרתי בשל הפוטנציאל לרעילות. יחד עם זאת, במידה וישנה הצדקה לתיסוף, יש להימנע ממינון יתר ולעקוב אחר המטופלים כדי למנוע רעילות (דעה).

## 5.5 ויטמין K

### תרופות נוגדות קרישה ותוספי ויטמין K

5.5.1 במבוגרים עם CKD 1-5D או במושגלי כליה, יהיה זה סביר שמטופלים הנוטלים תרופות נוגדות קרישה המעכבות פעילות של ויטמין K (למשל, תרכובות וורפרין) לא יקבלו תיסוף של ויטמין K (דעה).

### 5.6 יסודות קורט - סלניום ואבץ

#### תיסוף סלניום ואבץ

5.6.1 במבוגרים עם CKD 1-5D, המסמך מציע שלא לתסף באופן קבוע בסלניום או אבץ מאחר שיש מעט ראיות לכך שהוא משפר את המצב התזונתי, הדלקתי או רמת המיקרונוטריאנטים (2C).

### קו הנחיה מס' 6: אלקטרוליטים

#### 6.1 עומס חומצי

##### טיפול תזונתי להפחתת העומס החומצי (Net acid production- NEAP)

6.1.1 במבוגרים עם CKD1-4, המסמך מציע להפחית את סך העומס החומצי (NEAP) על ידי הגברת צריכה של פירות וירקות (2C), על מנת להאט את קצב ההחמרה בתפקוד הכליה.

#### ביקרבונאט

6.1.2 במבוגרים עם CKD3-5D, המסמך ממליץ על טיפול בביקרבונאט או בתיסוף תמיסת חומצה ציטרית או סודיום ציטראט (1C), על מנת להוריד את העומס החומצי (NEAP), וכך להאט את קצב ההחמרה בתפקוד הכליה.

6.1.3 במבוגרים עם CKD3-5D, יהיה זה סביר לשמור על רמת ביקרבונאט בסרום של 24-26 mmol/L (דעה).

#### 6.2 סידן

#### צריכת סידן

6.2.1 במבוגרים עם CKD3-4 שאינם נוטלים אנלוגים פעילים של ויטמין D, המסמך מציע שצריכת הסידן תהיה 800-1,000 מ"ג/יום (מהתזונה, מתוספי סידן ומקושרי זרחן על בסיס סידן) כדי לשמור על מאזן סידן (2B).

6.2.2 במבוגרים מטופלי דיאליזה, יהיה זה סביר להמליץ על צריכת הסידן (מהתזונה, תוספי סידן או קושרי זרחן על בסיס סידן), תוך התחשבות בנטילת אנלוגים של ויטמין D וקלצימימטיקה, על מנת למנוע היפרקלצמיה או עודף סידן (דעה).

#### 6.3 זרחן

#### כמות הזרחן בתזונה

6.3.1 במבוגרים עם CKD3-5D, המסמך ממליץ להתאים את צריכת הזרחן בתפריט על מנת לשמור על רמת זרחן בסרום בטווח הנורמה (1B).

### מקור הזרחן בתזונה

6.3.2 במבוגרים עם CKD1-5D או במושתלי כליה, יהיה זה סביר להתחשב במקור הזרחן וזמינותו הביולוגית מהמזון (מהחי, מהצומח ומתוספי תזונה), כחלק מתהליך קבלת ההחלטות להגבלת הזרחן (דעה).

### צריכת זרחן בנוכחות היפופוספטמיה

6.3.3 במבוגרים מושתלי כליה עם היפופוספטמיה, יהיה זה סביר להמליץ על צריכת זרחן מוגברת (על ידי תזונה או תוספי תזונה), במטרה לאזן את רמת הזרחן בסרום (דעה).

### מקור הזרחן בתזונה

6.3.2 במבוגרים עם CKD1-5D או במושתלי כליה, יהיה זה סביר להתחשב במקור הזרחן וזמינותו הביולוגית מהמזון (מהחי, מהצומח ומתוספים), כחלק מתהליך קבלת ההחלטות להגבלת הזרחן (דעה).

### צריכת זרחן בנוכחות היפופוספטמיה

6.3.3 במבוגרים מושתלי כליה עם היפופוספטמיה, יהיה זה סביר להמליץ על צריכת זרחן מוגברת (על ידי תזונה או תוספים), במטרה לאזן את רמת הזרחן בסרום (דעה).

## 6.4 אשלגן

### כמות האשלגן בתזונה

6.4.1 במבוגרים עם CKD3-5D או במושתלי כליה, יהיה זה סביר להתאים צריכת האשלגן בתפריט על מנת לשמור על רמת אשלגן בסרום בטווח הנורמה (דעה).

### צריכת אשלגן בתזונה ותוספי תזונה בהיפרקלמיה או היפוקלמיה

6.4.2 במבוגרים עם CKD3-5D (2D) או במושתלי כליה (דעה) עם היפרקלמיה או היפוקלמיה, המסמך מציע שצריכת האשלגן מהמזון או מתוספי תזונה תהיה מבוססת על צרכיו האישיים של המטופל ושיקול דעת קליני.

## 6.5 נתרן

### צריכת נתרן ולחץ דם

6.5.1 במבוגרים עם CKD3-5 (1B), במטופלי דיאליזה (1C) ובמושתלי כליה (1C), המסמך ממליץ על הגבלת צריכת נתרן לפחות מ-100 mmol ליום (או 2.3 גרם ליום <), כדי להפחית לחץ דם ולשפר את השליטה במאזן הנוזלים.

### צריכת נתרן בנוכחות פרוטאינוריה

6.5.2 במבוגרים עם CKD3-5, המסמך ממליץ להגביל את צריכת הנתרן בתזונה לכמות של פחות מ-100 mmol ליום (או 2.3 גרם ליום <), כדי להפחית פרוטאינוריה וליצור אפקט סינרגי עם הטיפול התרופתי (2A).

### צריכת נתרן ומשקל גוף יבש

6.5.3 במבוגרים עם CKD3-5, המסמך מציע להפחית את צריכת הנתרן בתזונה, כחלק מאסטרטגיית שינוי אורח חיים, להשגת מאזן נוזלים טוב יותר ומשקל גוף רצוי (2B).

## קו הנחיה מספר 1 : הערכה תזונתית

### 1.0 טיפול שבשגרה

#### סקירה תזונתית שבשגרה

1.0.1 במבוגרים עם CKD3-5D או במושתלי כליה יהיה זה סביר לשקול סקירה תזונתית לפחות פעמיים בשנה במטרה לאתר את המטופלים הנמצאים בסיכון לתת תזונה (PEW) (דעה).

#### כלים לסיקור תזונתי

1.0.2 במבוגרים עם CKD3-5D או במושתלי כליה קיימות ראיות מוגבלות להעדפת כלי סיקור אחד על פני האחר על מנת לאתר סיכון לתת תזונה (PEW) (2D).

#### הערכה תזונתית שבשגרה

1.0.3 במבוגרים עם CKD3-5D או במושתלי כליה יהיה זה סביר שדיאטן/ית יבצע הערכה תזונתית מקיפה (המתייחסת בין היתר לתאבון, היסטוריה של הצריכה התזונתית, משקל ו-BMI, נתונים ביוכימיים, מדידות אנטרופומטריות ובדיקה גופנית) תוך 90 יום מהקבלה לטיפול בדיאליזה, כל שנה או כאשר יש אינדיקציה בעקבות סיקור תזונתי או הפניית מטפל (דעה).

### 1.1 הערכת הרכב גוף בעזרת מכשור ומדידות אנתרופומטריות

#### bioelectrical impedance (BIA) במטופלי המודיאליזה

1.1.1 במבוגרים המטופלים בהמודיאליזה מומלץ להשתמש ב-Bioimpedance עם עדיפות ל-multi-frequency bioelectrical impedance (MF-BIA) להערכה של הרכב הגוף, במידה ומתאפשר. הערכה אידיאלית באמצעות Bioimpedance תתבצע לפחות 30 דקות או יותר לאחר הטיפול בהמודיאליזה על מנת לאפשר פיזור מחדש של נוזלי הגוף (2C).

#### הערכת הרכב הגוף על ידי bioelectrical impedance (BIA) במטופלי CKD ללא דיאליזה או במטופלי דיאליזה צפקית.

1.1.2 במבוגרים עם CKD1-5ND או במטופלי דיאליזה צפקית חסרות ראיות על מנת להמליץ על שימוש ב-BIA על מנת להעריך את הרכב הגוף (2D).

#### הערכת הרכב הגוף על ידי Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA)

1.1.3 במבוגרים עם CKD1-5D או במושתלי כליה יהיה זה סביר להשתמש ב-DEXA מאחר ומדובר בשיטת ה-"GOLD STANDARD" למדידה של הרכב הגוף (באוכלוסיה הכללית), אף על פי שבדיקה זו מושפעת מסטטוס הנוזלים (דעה).

#### הרכב גוף ומשקל גוף או BMI

1.1.4 במבוגרים עם CKD1-5D או במושתלי כליה יהיה זה סביר לשקול לבצע הערכת הרכב גוף על פי משקל או BMI בביקור הראשון ולנטר את הסטאטוס התזונתי באופן תקופתי (דעה).

#### תדירות הערכת משקל, BMI והרכב גוף

1.1.5 במבוגרים עם CKD1-5D או במושתלי כליה היציבים קלינית, יהיה זה סביר למדוד משקל, BMI ולעקוב אחר שינויים במשקל או BMI והרכב הגוף על פי הנדרש (דעה):

- לפחות אחת לחודש במטופלי המודיאליזה ודיאליזה צפקית.



- לפחות אחת ל-3 חודשים במטופלי CKD4-5ND או במושתלי כליה.
- לפחות אחת לחצי שנה במטופלים עם CKD1-3.

### הערכה של משקל גוף

1.1.6 במבוגרים עם CKD1-5D או במושתלי כליה, יהיה זה סביר שדיאטן/ית או רופא ישתמשו בשיקול דעת קליני על מנת להחליט לגבי שיטת הערכת משקל המטופל (למשל: מדידת משקל בפועל, היסטוריה של שינויים במשקל, התייחסות לסדרת מדידות, הערכה של משקל ללא בצקות, מיימת או איברים פוליציסטים) וזאת עקב היעדר נורמות סטנדרטיות להערכת המשקל במטופלים אילו (דעה).

### BMI כמדד מנבא תמותה

- 1.1.7 במבוגרים עם המטופלים בדיאליזה צפקית המסמך מציע שמצב של תת משקל (על פי BMI) יכול לשמש כמדד מנבא לתמותה גבוהה יותר (2C).
- 1.1.8 במבוגרים המטופלים בהמודיאליזה, המסמך מציע שמצב של עודף משקל או השמנה (על פי BMI) יכול לשמש כמדד מנבא לתמותה נמוכה, בעוד שמצב של תת משקל או השמנה חולנית (על פי BMI) יכולים לשמש כמדד מנבא לתמותה גבוהה יותר (2B).
- 1.1.9 במבוגרים עם CKD1-5 (ללא דיאליזה) סביר לשקול שימוש במצב של תת משקל (על פי BMI) כמדד מנבא לעליה בתמותה בעוד שהקשר בין מצבי עודף משקל והשמנה (על פי BMI) לבין הסיכון לתמותה אינו ברור (דעה).
- 1.1.10 במבוגרים מושתלי כליה סביר לשקול שימוש במצב של תת משקל, עודף משקל והשמנה (על פי BMI) כמדד מנבא לתמותה גבוהה (דעה).

### BMI ו-PEW

- 1.1.11 במבוגרים עם CKD1-5D או במושתלי כליה, BMI כמדד יחיד אינו מספיק כדי לאבחן PEW אלא אם כן ה-BMI נמוך מאוד ( $18 \text{ ק"ג/מ}^2$ ).

### עובי קפלי עור

- 1.1.12 במבוגרים עם CKD1-5D (1B) או במושתלי כליה (דעה), בהיעדר בצקות המסמך מציע להשתמש במדידת עובי קפלי עור לצורך הערכת שומן גוף.

### היקף מותניים

- 1.1.13 במבוגרים עם CKD5D, המסמך מציע שימוש במדידת היקף מותניים להערכת השמנה בטנית, אולם הערכת שינויים לאורך זמן בשיטה זו היא נמוכה (2C).

### Conicity Index

- 1.1.14 במבוגרים עם CKD5D המטופלים בהמודיאליזה המסמך מציע ש-**Conicity Index** יכול לשמש ככלי או מדד לאבחון מצב תזונתי (דעה) וכמדד מנבא לתמותה (2C).

### Creatinine Kinetics

- 1.1.15 במבוגרים עם CKD5D, המסמך מציע שימוש ב-Creatinine Kinetics להערכת מסת השריר, אולם יש להתחשב בכך שצריכה נמוכה מאוד או גבוהה מאוד של בשר או שימוש בתוספי קראטין תשפיע על דיוק מדידה זו (2C).

## רציונאל/רקע

שיטות להערכת הרכב גוף הכוללות בין היתר מדידות אנטרופומטריות הינן חלק בלתי נפרד מהערכת המצב התזונתי של מטופלי CKD. מדידות אנטרופומטריות הן דרך פרקטית, בדרך כלל זולה ולא פולשנית להערכת משקל, הרכב ומבנה הגוף.

סוגי מדידות: גובה, משקל, עובי קפלי שומן, היקפים, BIA, Near-infrared, creatinin kinetics ו-DEXA. DEXA נחשבת לשיטת ה"גולד סטנדרט" למדידת הרכב גוף במטופלי CKD, אולם מדובר בבדיקה יקרה, המושפעת מגורמים שונים הקשורים למחלות כליה, כמו מאזן הנוזלים.

תזמון הבדיקה להערכת הרכב הגוף במטופלי CKD יהיה חשוב, עקב השינויים החלים במאזן הנוזלים של המטופל. לכן, במטופלי דיאליזה מומלץ לבצע את הבדיקה לאחר הדיאליזה<sup>4,5</sup>.

לשיטות המוזכרות לעיל קיימים חסרונות שיש לקחת בחשבון. התוצאות של המדידות יכולות להיות בעלות תועלת רק כאשר יש נתונים להשוואה מקבוצה זהה של אנשים מבחינת גיל, גזע, מין ומצב המחלה.

## **פירוט והרחבה:**

### אמצעים טכניים למדידת הרכב הגוף

#### **Multifrequency BIA (MF-BIA)**

**מטופלי המודיאליזה:** מחקרים מצאו שמדידת מסת שומן ומסת גוף רזה באמצעות MF-BIA נמצאה בהתאמה טובה למדידה על ידי DEXA<sup>6,7</sup>, נמצאה בקורלציה למספר מדדים תזונתיים<sup>6,15-17</sup>, והצליחה לחזות השלכות שליליות<sup>10-12</sup>. קביעת הרכב גוף באמצעות MF-BIA נמצאה בעלת יכולת ניבוי לאשפוז ותמותה<sup>10-12</sup>.

**מטופלי דיאליזה צפקית:** לא נמצא מידע עקבי לגבי מדידת מסת שומן ומסת גוף רזה באמצעות MF-BIA במטופלי דיאליזה צפקית. מאזן הנוזלים במטופלים אלו עלול להשפיע על המדידה<sup>8</sup>. מדידת מסת גוף רזה על ידי MF-BIA הראתה קשר חיובי לערכי קראטנין בסרום במטופלי דיאליזה צפקית, עם או ללא דיאליזט<sup>13</sup>.

**מטופלי CKD שאינם מטופלים בדיאליזה:** במטופלים סוכרתיים מדידת מסת גוף רזה על ידי DEXA הייתה גדולה יותר מזו שנמדדה על ידי BIA. ולא נמצאה תואמת לזו שבוצעה על ידי DEXA<sup>9</sup>.

### אנתרופומטריה ושיטות מדידה נוספות של הרכב גוף

#### **עובי קפלי עור**

**מטופלי המודיאליזה:** בהשוואה ל-DEXA מדידת עובי קפלי עור בשריר הזרוע התלת ראשי נמצאה מבין המדויקות ביותר להערכה של מסת השומן, ואף נמצאה מדויקת יותר ממדידה על ידי BIA<sup>19,20,28</sup>, מאחר והושפעה פחות משינוי במאזן נוזלי הגוף<sup>26</sup>. בנוסף, נמצאה קורלציה שלילית בין מדידת עובי קפלי עור בשריר הזרוע הדו ראשי לבין תת תזונה<sup>24</sup>. ניתן לומר כי מדידה של עובי קפלי עור להערכה של מסת השומן היא שיטה פשוטה ביותר, מבוססת וזולה שנמצאה יעילה מאוד בקרב מטופלי המודיאליזה ותיקים.

**מטופלי דיאליזה צפקית:** מדידת עובי קפלי עור במטופלי דיאליזה צפקית נמצאה בקורלציה עם מדידות נוספות כגון DEXA ו-BIA<sup>27</sup>.

**מטופלי CKD שאינם מטופלים בדיאליזה:** הערכה של מדידת מסת השומן במטופלי CKD שלא מטופלים בדיאליזה על ידי מדידת עובי קפלי עור (ביחס למדידה ב-DEXA) הייתה המדויקת ביותר לעומת שיטות אחרות,<sup>18</sup> ולכן מומלצת לשימוש לצורך הערכה של אחוז השומן במטופלי CKD.

### קראטנין בסרום / Creatinine Kinetics

**מטופלי דיאליזה:** קינטיקה של קראטנין במטופלי המודיאליזה נמצאה קשורה למסת השריר<sup>33</sup>. נמצא כי רמת הקראטנין לפני דיאליזה, פינוי הקראטנין במהלך הדיאליזה והשינוי ברמת הקראטנין בין סוף דיאליזה לבין תחילת הדיאליזה הבאה קשורים בתמותה<sup>33-35</sup>.

**מטופלי דיאליזה צפקית:** במטופלי דיאליזה צפקית, קינטיקה של קראטנין נמצאה קשורה במדידות הרכב הגוף<sup>36</sup>, אולם לא הייתה קורלציה עקבית בין רמות הקראטנין בסרום לבין מסת גוף שמן או רזה<sup>37</sup>.

### היקף מותניים

**מטופלי המודיאליזה:** במחקר שבדק את הקשר בין סיכון ל-PEW, דלקת, ותמותה ביחס להיקף מותניים נמצא כי עליה בהיקף המותניים הצביע על עליה בשומן הבטני ולעליה בסיכון ל-PEW (על פי SGA) ודלקת (על פי רמות IL-6). לא נמצא קשר בין היקף המותניים לבין הסיכון לתמותה<sup>40</sup>.

**מטופלי דיאליזה צפקית:** מחקר שבדק את הקשר בין שומן בטני לבין היקף מותניים מצא קשר חזק בין השניים, בגברים ובנשים. נמצא גם קשר מובהק בין היקף מותניים ל-BMI<sup>39</sup>.

### BMI

**מטופלי המודיאליזה:** 7 מחקרים בדקו את הקשר בין BMI לתמותה. 6 מחקרים מצאו כי קיים סיכון גבוה לתמותה במטופלים הסובלים מתת משקל וסיכון נמוך לתמותה במטופלים עם עודף משקל או השמנה<sup>22,41,42,45,47,54,55</sup>. בנוסף, נמצא קשר חיובי בין BMI לרמות אלבומין, FM ו LBM וקשר שלילי לאנמיה<sup>57</sup>. מטופלי המודיאליזה עם BMI גבוה היו במצב תזונתי טוב יותר בהשוואה למטופלים עם BMI תקין או נמוך<sup>56,59</sup>. הקשר בין BMI למדד CRP לא היה עקבי<sup>57,58</sup>.

**מטופלי המודיאליזה ודיאליזה צפקית:** 3 מחקרים בוצעו על אוכלוסיה משותפת המורכבת ממטופלי המודיאליזה ומטופלי דיאליזה צפקית. אחד המחקרים שהשווה בין קבוצת מטופלים ששרדו את תקופת המעקב לכאלו שלא שרדו, הראה שמדד ה BMI בקבוצת השרודים היה גבוה יותר, אולם מדד זה לא הצליח לנבא באופן מובהק תמותה<sup>51</sup>. מחקר פרוספקטיבי שעקב 7 שנים אחר מטופלי דיאליזה בגיל נמוך מ-65 הנמצאים בתת משקל או בהשמנה הראה שלמטופלים אלו סיכון גבוה יותר לתמותה לעומת מטופלים באותו טווח גילאים עם BMI 20-29.9. לא נמצא קשר דומה בין BMI לתמותה במטופלים מעל גיל 65<sup>44</sup>.

**מטופלי דיאליזה צפקית:** 4 מחקרים בדקו את הקשר בין BMI לתמותה. על פי מחקרים אלה ניתן לומר כי מטופלים בתת משקל היו עם סיכון גבוה יותר לתמותה. לא הצליחו להראות קשר עקבי בין BMI לתמותה<sup>41,48,52,63</sup>.

**מטופלי CKD שאינם מטופלים בדיאליזה:** 2 מחקרים בדקו את הקשר בין BMI לתמותה. מחקרים אלו לא הצליחו להראות קשר בין BMI לתמותה, אולם כשאחד המחקרים התייחס לבריאות המטבולית של המשתתפים, נמצא כי לאותם משתתפים שהיו עם עודף משקל / השמנה ובריאים מטבולית היה סיכון נמוך יותר לתמותה לעומת אלה שהיו במשקל תקין ובריאים מטבולית. לא נמצא קשר בין BMI לבין תמותה בקבוצת המשתתפים שהוגדרה כלא בריאה מטבולית<sup>43,50,64</sup>.

**מושתלי כליה:** סקירה שבדקה את הקשר בין BMI לבין תמותה בלמעלה מ 150,000 מושתלי כליה הראתה שתת משקל, עודף משקל והשמנה היו גורם סיכון לתמותה במטופלים אילו, בהשוואה למשקל תקין<sup>65</sup>.

## דין

- מדידות DEXA, MF-BIA ועובי קפלי עור דורשות ציוד מיוחד. שיטות אלו אינן זמינות בשגרה, ולכן יכולות להיות עומס כלכלי.
- יש להשתמש בקליפר באיכות טובה ובמודד מיומן למדידה מדויקת של עובי קפלי שומן. בדיקת היקף מותניים תדרוש סרט מדידה בלבד ומודד מיומן.
- MF-BIA היא בדיקה שהופכת להיות זמינה יותר בשנים האחרונות, אך מצריכה מיומנות, הבנה ויכולת פיענוח של פלט המכשיר, תוך הפקת תועלת מהמידע שהתקבל ברמה הקלינית והטיפולית.
- במטופלי דיאליזה חדשים יש לבצע הערכה תזונתית מקיפה מוקדם ככל האפשר (תוך 2-4 שבועות מהדיאליזה הראשונה). מומלץ להשלים הערכה תזונתית עד 90 ימים מתחילת הדיאליזה.

## שיקולים ביישום

### Multifrequency BIA (MF-BIA)

- שימוש ב-BIA במטופלי המודיאליה מבוגרים חייב להתבצע לאחר סיום הדיאליזה ועל משטח מבודד לצורך קבלת מדידה מדויקת.
- בשימוש ב-BIA במטופלי דיאליזה צפקית יש לבצע את המדידה כאשר חלל הצפק והשלפוחית ריקים מתוכן. על מטופלי המודיאליה עם שארית שתן יהיה להגיע לבדיקה עם שלפוחית מרוקנת גם כן.
- לא קיים נזק או סיכון פוטנציאלי בביצוע בדיקת BIA במטופלי המודיאליה מבוגרים.
- מאחר ומדידת BIA כ-30 דקות לאחר הטיפול בהמודיאליה יכולה להיות מורכבת מבחינה לוגיסטית, במקרים מסוימים יהיה ניתן לשקול לבצע את הבדיקה לפני תחילת הדיאליזה תוך הקפדה על תזמון זה לאורך זמן.

### BMI

- BMI אינו אידיאלי כמדד להשמנה מאחר ואינו מבדיל בין משקל גבוה על רקע עודף שומן לעומת כזה על רקע עודף שריר ולכן אינו יכול לאבחן השמנה בטנית, אשר מאופיינת בהשפעות מטבוליות שליליות.
- על מנת לוודא את דיוק מדידת ה-BMI יש לבדוק את גובה המטופל מעת לעת.
- יש לאמץ את טווחי ה-BMI במבוגרים כפי שהוגדרו ע"י ארגון הבריאות העולמי (WHO) למטופלי CKD:
  - תת משקל:  $<18.5\text{kg/m}^2$
  - משקל תקין  $18.5 - 24.9\text{kg/m}^2$
  - עודף משקל  $25.0 - 29.9\text{kg/m}^2$
  - השמנה  $\geq 30\text{kg/m}^2$

\*באוכלוסייה האסיאתית טווחי ה-BMI יהיו נמוכים יותר.

- קיימות ראיות מוגבלות לכך שהשמנה ( $\text{BMI} \geq 30\text{kg/m}^2$ ) עלולה להיות סיכון לתמותה במטופלי דיאליזה שגילם נמוך מ-65. לכן, יש לקחת בחשבון את גיל המטופל כשמעריכים את הסיכון לתמותה כתלות ב-BMI.
- במטופלי דיאליזה יש לחשב BMI על פי משקל יבש.
- למטופלים מסוימים כגון אלו עם כליות פוליציסטיות, סיקור תזונתי המתבסס על מדידת BMI או היקף מותן אינו יתאים.



## מדידת קפלי עור

- ההנחיה למדידת קפלי עור רלוונטית לכל המטופלים המבוגרים עם CKD, כולל מושתלי כליה. על מנת שהמדידה תהיה יעילה, על הבודק לבצע הערכה שתספק מידע לגבי השינויים באחוזי השומן של המטופל לאורך זמן.
- מדידת קפלי עור עלולה להיות לא מדויקת במטופלים עם השמנה.

## קינטיקה של קראטנין

- ההנחיות לשימוש בקינטיקה של קראטנין להערכה של מסת השריר מתייחסת למטופלים מבוגרים עם CKD. הפרוצדורה דורשת מהמטופל לבצע איסוף שתן של 24 שעות ולהשתדל לשמור את האיסוף בקרח/במקרר, דבר שעלול להוות אי נוחות לחלק מהמטופלים. בנוסף, צריכת בשר או תוספי תזונה המכילים קראטין יכולה להגביר את הפרשת הקראטנין ולכן יש להתחשב בה בעת החישוב. במטופלי המודיאליזה, מדידה על פי קינטיקה של קראטנין המבוססת על השינוי בין רמות הקראטנין בסרום לפני הדיאליזה ולאחריה תתאים יותר למטופלים ללא תפוקת שתן.

## DEXA

- DEXA הינה שיטה מתוקפת למדידת הרכב גוף במבוגרים עם CKD, כולל מושתלי כליה. במטופלי המודיאליזה ודיאליזה צפקית השיטה מתוקפת גם כן, על אף שעלולה להיות מושפעת מצבירת נוזלים.
- DEXA היא שיטה המאופיינת בכמות נמוכה מאוד של קרינה, ולכן במטופלים מסוימים יש לשקול את התועלת אל מול הסיכון בשימוש בשיטה זו. 10 סריקות המבוצעות על ידי DEXA יחשפו את המטופל לכמות קרינה דומה לזו שייחשף על ידי צילום חזה אחד ברנטגן.

## מדידת משקל גוף

- מדידת משקל הגוף במטופלי CKD הינה מורכבת ודורשת שיקול דעת קליני. מדידת משקל במטופלי CKD (בכל שלב) צריכה להיעשות באופן תקופתי מאחר וכל שינוי פתאומי במשקל הגוף יכול להעיד על שינוי משמעותי במצב הבריאותי של המטופל. היסטורית המשקל של המטופל והשוואת המשקל הנוכחי למשקלו בדרך כלל יעזור בהערכת הסיכון ל- PEW ובביסוס יעדים בריאותיים מיטביים. יש לעשות שימוש זהיר במשקלי נורמה המקובלים בספרות כחלק מהערכה תזונתית של מבוגרים עם CKD, מאחר ולכל נורמה יש גם יוצא מן הכלל.
- משקל גוף אידיאלי (IBW) הינו המשקל שלו מקושרת התמותה הנמוכה ביותר על פי גובה, גיל, מין ומבנה גוף והוא מבוסס על טבלאות המטרופוליטן (חברת ביטוח אמריקאית) לגובה ומשקל (הטבלאות הנ"ל אינן מתוקפות למטופלי CKD ושיטות המדידה לאיסוף הנתונים למאגר מידע זה לא עברו סטנדרטיזציה).
- ניתן לעשות שימוש בשיטת HAMWI על מנת להעריך IBW (מדובר בנוסחה הקלה לשימוש, אולם חסרות ראיות מדעיות התומכות באימוץ שיטה זו).
- משקל גוף סטנדרטי (SBW) כפי שהוצע לשימוש במסמך הראשון של KDOQI לתזונה במחלות כליה הינו משקלם החציוני של האמריקאים בין השנים 1880-1976 לגובה, גיל, מין ומבנה גוף כפי שאובחן על פי הסקר הלאומי השני לתזונה ובריאות (NHANES II) (לציין, כי למרות שנתונים אלה עברו תיקוף וסטנדרטיזציה ונלקחו ממגוון של קבוצות אוכלוסייה, מדובר על משקלם החציוני של המטופלים בפועל ולא על המשקל שעליהם לשקול על מנת להפחית את הסיכון לתמותה ותחלואה).
- BMI הינו מדד שמתייחס להשמנה באופן כללי באוכלוסייה הכללית. מחקרים שבוצעו על מטופלי המודיאליזה מצאו כי BMI גבוה קשור בירידה בסיכון לתמותה (לציין כי יתכן ומחקרים אילו לא תוקנו סטטיסטית עבור ערפלנים כגון תחלואה משנית במטופלי המודיאליזה כגון סוכרת, ממאירויות וכו'). בנוסף, לא ברור מהן ההשלכות של BMI גבוה על מטופלי CKD ללא דיאליזה.

- משקל גוף מתוקנן מבוסס על התיאוריה ש-25% מהמשקל העודף במטופלים שמנים הוא רקמה פעילה מטבולית (לציין שתיאוריה זו לא תוקפה למטופלי CKD ולכן עלולה להוביל לתת הערכה או להערכת יתר של הצרכים האנרגטיים והחלבונים של המטופל).

#### ניטור והערכה

- במטופלי CKD יש לבצע מדידות אנתרופומטריות המשמשות להערכת הרכב הגוף באופן שגרתי: הדבר כולל בין היתר מדידת קפלי עור, מדידת היקף מותן ושימוש בקינטיקה של קראטנין.
- יש להשתמש ב-BMI באופן שגרתי לצורך הערכה של סטאטוס משקל במטופלי CKD מאחר ומדובר בשיטה יעילה לניבוי תמותה. יחד עם זאת, BMI הינו מדד שאינו מספק כדי לקבוע אבחנה של PEW אלא אם כן הוא נמוך מאוד ( $18\text{kg/m}^2$ ).
- שיטות מדידה מסוימות הן יקרות (כגון DEXA, MF-BIA). ולכן אין מספיק ראיות על מנת להמליץ על שימוש במדידות אלו באופן שגרתי בעבודה הקלינית.
- למרות שמשקל גוף אבסולוטי ו-BMI הם סמנים יעילים למצב תזונתי, אחוז השינוי במשקל "הרגיל", כלומר זה שבדרך כלל המטופל שוקל (המשקל היבש במטופלי המודיאליזה) מסתמן כמדד אמין יותר לקביעת הסיכון ל-PEW.

מדידת משקל גוף	
<p>גברים : 106 lb (48.08 kg) for first 5'0" (152 cm) and add 6 lb (2.72 kg) for each additional inch (2.54 cm) &gt; 5'0"</p> <p>נשים : 100 lb (45.36 kg) for first 5'0" (152 cm) and add 5 lb (2.27 kg) for each additional inch (2.54 cm) &gt; 5'0"</p>	<p>משקל גוף אידיאלי</p> <p>Ideal BW<sup>66</sup></p> <p>(Hamwi method)<sup>a</sup></p>
<p>Average 50th percentile weights for men and women by age, height, and frame size in the US (based on NHANES II data). Tables are published in KDOQI 2000 Nutrition Guideline.<sup>67</sup></p>	<p>משקל גוף סטנדרטי<sup>67</sup></p> <p>(SBW)</p>
<p>מבוסס על מדד BMI</p>	<p>משקל רצוי<sup>68</sup></p> <p>(Desirable weight)</p>
<p>Adjusted BW = ideal BW + [(actual BW – ideal BW) × 0.25]</p> <p>It is recommended that BW should be adjusted for calculation of nutrient recommendation if patient's weight is &lt;95% or &gt;115% of ideal/standard BW: adjusted BW = edema-free BW + [(standard BW – edema-free BW) × 0.25]</p>	<p>משקל מתוקן<sup>69</sup></p>
<p>Analogous to estimated dry weight in the patient being treated by renal replacement therapies</p>	<p>משקל ללא בצקות<sup>70</sup></p> <p>(Edema-free BW)</p>
<p>Percent usual BW = (usual BW – current BW)/usual BW) × 100</p>	<p>אחוז מהמשקל שבדרי"כ<sup>71</sup></p> <p>(Percent of usual BW)</p>

a. ניתן להחסיר 10% מהמשקל האידיאלי המחושב לבעלי מבנה גוף צר ולהוסיף 10% מהמשקל האידיאלי המחושב לבעלי מבנה גוף רחב

### 1.2 הערכה עם בדיקות מעבדה

מדידות של ערך יחיד
<p>1.2.1 במבוגרים עם CKD1-5D או מושתלי כליה, ניתן להתייחס לערכים ומדדים כגון nPCR, אלבומין ו/או פרה-אלבומין בסרום ככלים משלימים להערכה תזונתית. מאחר ומדדים אלו מושפעים על ידי גורמים שאינם תזונתיים, אין לבצע הערכה תזונתית תוך התייחסות למדד אחד (דעה).</p>
<p><b>רמת אלבומין בסרום</b></p> <p>1.2.2 במבוגרים מטופלי דיאליזה, אלבומין בסרום יכול לשמש כמנבא אשפוז ותמותה, כאשר ערכי אלבומין נמוכים יותר קשורים לסיכון גבוה יותר (A1).</p>

הערכה תזונתית במטופלי CKD מתבססת באופן מסורתי על מדדים ביוכימיים בדם ומדדים אחרים, כמו אלבומין, פרה-אלבומין ו-nPCR ככלי אבחון. אלבומין הוא חלבון משמעותי האחראי למספר תפקידים ביולוגים, כמו שמירה על מאזן אוסמוטי וניוד מולקולות שונות. פרה-אלבומין, הידוע בשמו הנוסף טרנסת'ירטין (Transthyretin), נוצר בכבד ובעל אורך מחצית חיים קצרה יותר בהשוואה לאלבומין, ולכן רגיש יותר לשינויים בסטטוס תזונתי. nPCR הוא כלי נפוץ המשמש להערכת צריכת חלבון, מחושב באמצעות כמות האוראה באיסוף שתן של 24 שעות במטופלי CKD ללא דיאליזה ובאמצעות השינויים ברמות האוראה בדם בין הדיאליזות. היתרון במדדים אלו שהם זמינים וניתנים לחישוב בקלות לכל מטופל. עם זאת, הם מושפעים מאוד ממצבי דלקת, מחלות, כשל כבדי, צבירת נוזלים ואיבוד חלבון דרך השתן או הדיאליזה (או בקשר ל-nPCR, מאזן חלבון ומדדים נוספים). אלבומין בדם הוא אחד המנבאים הטובים ביותר לתחלואה ותמותה במטופלי אי ספיקת כליות סופנית. לאור זאת, התועלת שלהם בהערכה תזונתית הוערכה מחדש בשנים האחרונות. נתונים מצביעים על כך שמדדים אלה אינם מספיק אמינים או תקפים לשימוש כמדדים עצמאיים לצורך הערכת מצב תזונתי. במקום זאת, יש להשתמש בהם כחלק מהערכה מקיפה וכוללת יותר המשמשת למטרות ניטור.

### הסבר ופירוט

**אלבומין בדם.** 60 מחקרי תצפית ערכו השוואה בין רמת אלבומין בדם לבין שיטות אחרות שנועדו לביצוע הערכה תזונתית, כולל 12 מחקרים במטופלי המודיאליזה, 2 מחקרים במטופלי דיאליזה צפקית ו-2 מחקרים עם מטופלי שני סוגי הדיאליזה.

**מטופלי המודיאליזה.** סוגי מחקר שונים הציגו מספר ממצאים: <sup>34,22,72,23,56,57,73-76,14,77</sup>

רמת אלבומין בדם היא שיטה רגישה לזיהוי הסיכון להתפתחות PEW שמוגדר באמצעות ניקוד 7-Point SGA.<sup>77</sup> רמת אלבומין נמוכה מ-3.5 ג/ד"ל היתה קשורה לסיכוי גבוה יותר לתמותה ב-10 שנים.<sup>22</sup> רמת אלבומין נמוכה (מתחת 38 ג/ליטר) היתה קשורה באופן ניכר ליותר תחלואה ותמותה (משך אשפוז),<sup>72</sup> אבל לא היתה התאמה לתחלואה נלווית.<sup>22</sup> רמת אלבומין מנבאת תמותה מכל סיבה והיתה הכי מוצלחת בזה בהשוואה ל-8 מדדים תזונתיים אחרים.<sup>34</sup>

רמת אלבומין בדם היתה קשורה באופן משמעותי ל-TSF, CRP, היקף זרוע ו-MAMC.<sup>76</sup> רמת אלבומין בדם היתה קשורה ל-nPCR ומדדי דלקת,<sup>73,75</sup> BMI,<sup>57</sup> ניקוד 7-Point SGA,<sup>74</sup> ולמדדי מסת גוף רזה.<sup>23</sup>

**מטופלי דיאליזה צפקית.** היפואלבומינמיה היתה מדד משמעותי בלתי תלוי לתמותה אחרי 24 חודשי מעקב.<sup>78</sup> כל עליה של 1 ג/ליטר אלבומין בדם, מקטין סיכון לתמותה.

**מטופלי המודיאליזה ודיאליזה צפקית.** מחקר אחד הדגים שירידת רמת אלבומין בדם ב-1 גרם/ד"ל היתה קשורה לעליה בסיכון לתמותה ב-47% במטופלי המודיאליזה וב-38% במטופלי דיאליזה צפקית.<sup>79</sup> אבל, אחרי ניתוח נתונים נוסף שלקח בחשבון מדדי דלקת או ניקוד SGA ו-nPCR, מצאו שאין מובהקות סטטיסטית. דבר שמעיד על השפעות מבלבלות אפשריות של מצבי דלקת.

לסיכום, מחקר אחד הדגים שאלבומין בדם הוא מדד רגיש לסטטוס תזונתי המוגדר על פי ניקוד 7-Point SGA במטופלי המודיאליזה. 7 מחקרים הצביעו על קשר בין רמת אלבומין בדם לבין מדדים אחרים המעידים על סטטוס תזונתי במטופלי המודיאליזה. ריבוי הממצאים העלה כי רמת אלבומין נמוכה בדם, מנבאת תמותה בקרב מטופלי המודיאליזה ודיאליזה צפקית.

**מדדי דלקת.** במחקרים לא בדקו את התוקף ו/או האמינות של השימוש במדדי דלקת להערכת סטטוס תזונתי. 13 מחקרים בדקו את הקשר בין רמת מדדי דלקת לבין מדדים תזונתיים אחרים; 7 מחקרים במטופלי המודיאליזה, מחקר 1 במטופלי דיאליזה צפקית, 2 מחקרים במטופלי שני סוגי הדיאליזה, מחקר 1 במושגתלי כליה ו-2 מחקרים במטופלי CKD ללא דיאליזה.

**מטופלי המודיאליזה.**<sup>56-58,73,75,78,80</sup> נמצא קשר חיובי בין רמת hsCRP למסת שומן (FM)<sup>80</sup> וקשר שלילי למסת גוף רזה (LBM),<sup>80</sup> רמת אלבומין<sup>73,75,76,81</sup> ורמת פרה-אלבומין בדם.<sup>75</sup> אין קשר בין רמת hsCRP לבין ניקוד nPCR, SGA, מדדים אנטרופומטרים או מדידת BIA.<sup>80</sup> למרות שאין קשר בין רמת CRP ל-BMI,<sup>80</sup> לא היה קשר שלילי.<sup>57</sup> נמצא שרמת CRP היתה הכי גבוהה במטופלים עם השמנה או תת משקל בהשוואה לקבוצת ביקורת.<sup>57</sup>

**מטופלי דיאליזה צפקית.**<sup>82</sup> בהשוואה למטופלים עם רמת CRP מתחת ל-1 מ"ג/ד"ל, מטופלים עם רמת CRP 1 מ"ג/ד"ל ומעלה היו בעלי BMI, משקל ומסת שומן גבוהים יותר.

**מטופלי המודיאליזה ודיאליזה צפקית.** מחקר הדגים שמדידת כח שריר ירוד על ידי מד לפיתת יד (HGS), במקום מדידת מסת שריר ירודה על ידי DXA, היתה קשורה למדדי דלקת, כולל hsCRP, IL-6 ו-TNF- $\alpha$ .<sup>83</sup> בנוסף, רמת CRP היתה בקשר שלילי ל-BIA phase angle.<sup>10</sup>

**מושתלי כליה.** ניקוד MIS היה בקשר חיובי לרמות IL-6, TNF- $\alpha$  ו-CRP.<sup>84</sup>

**מטופלי CKD ללא דיאליזה.** רמת hsCRP היו גבוהות יותר בקבוצת ה-BMI הגבוהה ביותר.<sup>86</sup>

לסיכום, מחקרים רבים מצאו התאמה בין מדדי דלקת גבוהים וסטטוס תזונתי לא אופטימלי. הקשר בין BMI למדדי דלקת אינו ברור וייתכן שקיים קשר בצורת U. MIS נמצא קשור לדלקת במושתלי כליה.

**nPCR.** 7 מחקרים שבדקו את הקשר בין nPCR לבין מדדים שונים במטופלי CKD.

**מטופלי המודיאליזה.** nPCR (nPNA) היה מנבא משמעותי לתמותה מכל סיבה, אבל החוקרים דיווחו ש-MIS ואלבומין בדם היו בעלי הערך המנבא הטוב ביותר.<sup>34</sup> נמצא ש-nPCR היה מנבא משמעותי לרמות אלבומין ופרה-אלבומין.<sup>73,75</sup>

**מטופלי דיאליזה צפקית.** ל-nPCR היה קשר שלילי עם הרכב גוף וקשר חיובי עם שיטות ניקוד להערכה תזונתית, אבל לא היה קשר בין nPCR לבין רמת אלבומין בדם.<sup>87</sup> מחקר מאוחר יותר הדגים שקצב פירוק החלבון (PCR) לא נמצא בהתאמה עם מסת גוף רזה (LBM) שנמדד באמצעות MF-BIA או קינטיקה של קראטנין.<sup>13</sup>

**מטופלי המודיאליזה ודיאליזה צפקית.** מחקר הדגים ששיטת ניקוד SGA היתה קשורה ל-nPCR.<sup>88</sup>

לסיכום, nPCR ניבא רמת אלבומין ותמותה במטופלי המודיאליזה. במטופלי דיאליזה צפקית, הקשר בין nPCR והרכב גוף אינו ברור, והקשר למדדים תזונתיים אחרים הוא מגוון.

**פרה-אלבומין בדם.** 4 מחקרים בחנו את הקשר בין רמת פרה-אלבומין לבין מדדים שונים במטופלי CKD.

**מטופלי המודיאליזה.** היה קשר בין רמת פרה-אלבומין לבין רמות nPCR ו-IL-6.<sup>75</sup> כשרמת פרה-אלבומין עלתה נצפתה עליה ב-nPCR, כשרמת פרה-אלבומין ירדה נצפתה עליה ב-IL-6. מחקר קבע שרמת פרה-אלבומין הוא מנבא תמותה ואשפוזים ל-3 שנים.<sup>11</sup> יש קשר בין רמת CRP לפרה-אלבומין. בנוסף, מחקר הדגים שמסת שומן ומסת גוף רזה שנמדדו באמצעות bioimpedance spectroscopy היו בהתאמה משמעותית לרמת פרה-אלבומין.<sup>23</sup>

לסיכום, רמת פרה-אלבומין בדם היתה בהתאמה ל-nPCR, מדדי דלקת, מדדי רקמת שומן ושריר, ואשפוזים במטופלי המודיאליזה. עם זאת, מחקרים לא בדקו את התוקף ו/או האמינות של מדידות אלו בהשוואה ל-gold standard.

## דיון

במטופלי דיאליזה, יש לקחת בדיקות ביוכימיות לפני התחלת הדיאליזה.

### שיקולים ביישום

- על מנת לבצע ניטור והערכה של סטטוס תזונתי במטופלי CKD, ישנם מספר שיקולים שיש לקחת בחשבון: מאזן נוזלים שעשוי להשפיע על הרכב הגוף ומדדים ביוכימיים, נוכחות של דלקת שעשויה להשפיע על רמת חלבונים בדם המושפעים ממצבים אקוטיים, נוכחות והיקף של פרוטאינוריה שמשפיעים על רמת אלבומין בדם, שארית תפקוד הכליה שעלול להשפיע על מדדים ביוכימיים בדם (כמו פרה-אלבומין).
- קווי ההנחיות של רמת אלבומין בדם חלים לכל מטופלי הדיאליזה.
- אין סיכון במדידת אלבומין במטופלי דיאליזה.

### 1.3 בדיקת כוח השריר על ידי מד לפיתת יד (Hand grip strength)

1.3.1 במבוגרים עם CKD1-5D, המסמך מציע שימוש בבדיקת מד לפיתת יד כמדד לסטטוס אנרגיה וחלבון ומצב תפקודי, כשנתונים בסיסיים קודמים זמינים להשוואה (2B).

### רקע

HGS היא שיטה פשוטה ואמינה להערכת תפקוד מסת השריר בקרב מטופלי CKD. ניתן להשתמש בה כמדד עקיף להערכת המצב התזונתי בקרב מטופלי CKD ללא ועם דיאליזה.

### פירוט והרחבה

מחקרים בדקו את הקשר בין HGS לבין מדדים תזונתיים במטופלי CKD: במטופלי CKD ללא דיאליזה<sup>89</sup>, במטופלי המודיאליה<sup>90,91</sup> ובמטופלי דיאליזה צפקית<sup>8</sup>. נמצא כי HGS היה מדד תקף למצב התזונתי בהשוואה לכלי ההערכה התזונתית - MIS בחולי המו דיאליזה. HGS נמצא בקשר הפוך ל-MIS בקרב מטופלי CKD ללא דיאליזה.

במטופלי דיאליזה צפקית HGS נמצא בקשר ישיר עם LBM<sup>8</sup>.

## דיון

יש עלות הכרוכה ברכישת הציוד למדידת HGS.

### שיקולים ביישום

- ההמלצה למדידת HGS חלה על כל מטופלי CKD ללא ועם דיאליזה.
- יש לבצע את מדידת HGS בקרב מטופלי המו דיאליזה, בצד הנגדי לגישה לדיאליזה. יש צורך בבודק מיומן
- מטופלי CKD רבים סובלים גם מסוכרת מסוג 2, המלווה בנירופתיה. יש להתחשב בסוגייה זו, כאשר מבצעים מדידות HGS לאורך זמן.<sup>92</sup> מאחר ותוצאת המדידה עשויה להיות מושפעת מאיבוד כח השריר ולא בהכרח מאיבוד מסת השריר.

### הערכה וניטור

מדידת HGS היא פשוטה. עם זאת, היא אינה נפוצה בשימוש הקליני.

### 1.4 שיטות להערכת הצרכים האנרגטיים (EE)

#### הערכת הוצאת אנרגיה במנוחה (REE)

1.4.1 במבוגרים עם CKD1-5D או במושתלי כליה, יהיה זה סביר להשתמש בקלורימטריה עקיפה למדידת הוצאת אנרגיה במנוחה, מכיוון שהיא מהווה "GOLD STANDARD" להערכת הוצאת אנרגיה במנוחה (דעה).

## נוסחאות לחישוב REE

1.4.2 במבוגרים מטופלי דיאליזה יציבים מטבולית, המסמך מציע כי בהיעדר אפשרות לבצע קלורימטריה עקיפה, ניתן להשתמש במשוואות ניבוי ל-REE הספציפיות למצבי מחלה, מכיוון שהן כוללת גורמים שעשויים להשפיע על קצב חילוף החומרים באוכלוסייה זו (C2).

### רקע

השגת מאזן אנרגיה תקין הינו הכרחי בקרב אנשים המאובחנים עם CKD לשם מניעת תת תזונה של חלבון ואנרגיה ו-PEW, השכיחים במטופלים אלו.

קלורימטריה עקיפה מהווה את המדד הטוב ביותר לקביעת הוצאה אנרגטית במנוחה (REE) במבוגרים שאובחנו עם CKD1-5, כולל מטופלי דיאליזה (MHD או PD) ומושתלים. בהיעדר קלורימטריה עקיפה, ישנן משוואות שונות שניתן להשתמש בהן.

המשוואות הקיימות לחישוב REE אינן בהכרח חוזות במדויק את ההוצאה האנרגטית של מטופלי CKD או מטופלי דיאליזה. יחד עם זאת, ישנן נוסחאות חיזוי ספציפיות למטופלי דיאליזה שנמצאו מדויקות יותר. מספר מחקרי חתך הראו שהצריכה האנרגטית של מטופלי CKD בשלבים מוקדמים לא בהכרח שונה מהאוכלוסייה הבריאה.

### הסבר והרחבה

6 מחקרים בדקו משוואות REE במטופלי CKD והשוו אותם לבדיקת קלורימטריה עקיפה<sup>93-98</sup>. משוואת האריס-בנדיקט העריכה יתר על המידה את ה-REE ב-4 מחקרים במטופלי CKD<sup>95-97</sup>, ובמחקר 1 נמצאה תת הערכה בקרב מטופלי המודיאליזה<sup>98</sup>. באופן דומה, משוואות נוספות להערכת REE נמצאו לא מדויקות; משוואת Schofield<sup>94</sup>, מחקרים נוספים<sup>95,98</sup>. מחקר הראה שהמשוואה MHDE במטופלי המודיאליזה חוזה בצורה מדויקת יותר את ה-REE ביחס למשוואת Mifflin-St. Joer<sup>93</sup>. במחקר נוסף הוצגה משוואה שלטענתו מחשבת באופן מדויק REE במטופלי דיאליזה<sup>98</sup>.

### דיון

בקרב מטופלי דיאליזה (PD או HD) ישנם מספר גורמים שעשויים להשפיע על ההוצאה האנרגטית מעבר לגורמים הרגילים (גיל, מין ו-FFM), שיש לקחת בחשבון, כגון: היפרפראתירואידיזם, היפרגליקמיה ודלקת כרונית. הדרישות האנרגטיות משתנות בהתאם למצב הבריאותי של המטופל ומטרות הטיפול התזונתי, למשל: שמירה, עליה או ירידה במשקל. הדרישות האנרגטיות עשויות להיות שונות בהתאם לשלב ה-CKD, ביצוע דיאליזה או השתלה.

מטופל "יציב מטבולית" הוא מטופל ללא המצבים הבאים: דלקת פעילה, מחלה זיהומית המצריכה טיפול אנטיביוטי או טיפול מדכא חיסון, אשפוז במהלך השבועיים האחרונים, סוכרת שאינה מאוזנת, סרטן וירידה משמעותית במשקל תוך זמן קצר.

### שיקולים ביישום

- על דיאטנים לשקול מספר גורמים בעת קביעת הדרישות האנרגטיות למטופל CKD. לכלול את מצבו הבריאותי הכללי, טיפולים נלווים, רמת הפעילות הגופנית, גיל, מין, שינויים במשקל היבש, מחלות נלוות, נוכחות של דלקת ומטרות הטיפול התזונתי.
- יש להשתמש במשוואות ספציפיות לצורך הערכת הדרישה האנרגטית לאוכלוסיות המטופלים השונות, למשל במטופלי דיאליזה HD או PD (כדוגמת MHDE).



• ההמלצה למטופלי CKD ללא דיאליזה היא לצרוך דיאטה דלת חלבון, לכן ייתכן שההוצאה האנרגטית המתקבלת מהאפקט התרמי של המזון תהיה נמוכה יותר במטופלים אלו, ביחס למטופלי דיאליזה.

### הערכה וניטור

יש לעקוב אחרי המטופלים באופן שגרתי כדי להעריך האם דרישות האנרגיה מתמלאות באופן משביע רצון ולהתאים את הדרישות בהתאם לבקרה ולמצבים המשתנים.

### 1.5 כלים להערכה תזונתית

#### 1.5.1 7-Point Subjective Global Assessment (7-Point SGA)

במבוגרים עם CKD5D, המסמך ממליץ על השימוש ב-7-Point SGA ככלי אמין ומתוקף להערכת המצב התזונתי (B1).

#### 1.5.2 (MIS) Malnutrition Inflammation Score

במבוגרים עם CKD בהמודיאלזה או מושתלי כליה, ניתן להשתמש ב-MIS לצורך הערכת המצב התזונתי (C2).

### רקע

הערכת המצב התזונתי אצל מטופלי CKD1-5D, חייבת להתבצע באופן שיגרתי על מנת למנוע ו/או לטפל בתת תזונה ובדלדול מסת השריר והשומן. הטיפול התזונתי מתחיל בהערכת המצב התזונתי שהוא המפתח לטיפול. בהתאם להערכה זו יקבעו מטרות הטיפול, מה יהיו הסמנים אחריהם נעקוב, צורת ההתערבות התזונתית והמעקב התזונתי. ישנם מספר כלים להערכה תזונתית בהם משתמשים בפועל, אך מעטים ספציפיים ל-CKD וישנם נתונים מוגבלים לגבי תיקופם ואמינותם. רוב כלי ההערכה הקיימים מתמקדים בסיכון לתת תזונה; רק כלי הערכה אחד קיים להערכת סיכון ל-PEW. הרכיבים העיקריים של הערכה תזונתית מקיפה כוללים: מדידות אנתרופומטריות, סמנים ביוכימיים, תסמינים קליניים המוצגים בבדיקה גופנית, הערכת צריכה תזונתית, היסטוריה פסיכו-חברתית/רפואית. SGA או MIS הם דוגמה לכלים להערכה תזונתית.

### הסבר והרחבה

כלי סיקור:

GNRI – Geriatric Nutrition Risk Index: נמצאה התאמה שלילית בין מדד ה-GNRI ל מדד ה-MIS (GNRI –  $r = -0.67$ ;  $P < 0.0001$ ). הניקוד המדויק במדד GNRI לזיהוי תת תזונה היה 91.2. הרגישות, הספציפיות וה-GNRI לציון 91.2 בחיזוי תת תזונה מול ה-MIS היו 73%, 82% ו-79% בהתאמה<sup>98</sup>. נמצא כי ל-GNRI היה קשר סטטיסטי בין הרכיבים במדד לסיכון לתת תזונה בציון של  $k=0.98$ <sup>99</sup>. מחקר אחר מצא כי GNRI היה בעל ניבוי תמותה מובהק תוך 2.97 שנים ( $P < 0.001$ ) אך היה בעל ערך ניבוי נמוך יותר לתמותה כללית בהשוואה ל-MIS או לרמות אלבומין<sup>34</sup>.

### Malnutrition Universal Screening Tool/Malnutrition Screening Tool(MUST/MST)

כלי הסיקור MUST ו-MST נמצאו אמינים בחולי MHD אולם עם רגישות נמוכה למטופלי דיאליזה בהשוואה ל-SGA<sup>100,101</sup>. נמצא כי ל 2 כלים אילו יש ספציפיות גבוהה לסיקור מטופלים שאינם בסיכון לתת תזונה (ערך ניבוי שלילי (NPV) של 60%, וערך ניבוי חיובי (PPV) עבור MUST היה 73.7% ועבור MUST היה 78.7%). למרות שכלים אלה אינם רגישים מספיק בחולי כליה, הם עדיין נחשבים לכלים אמינים וכאלו הקשורים למדדים תזונתיים מסוימים<sup>100</sup>. בהשוואה של כלי הסיקור MUST ו-MIS ל-MIS נמצאה התאמה לתוצאות MIS ( $P < 0.0001$  לכל אחד). הרגישות, והספציפיות לזיהוי היפואלבומינמיה היו מהנמוכים ביותר בכלים אלה דבר שיכול להצביע כי אינם הכלים הטובים ביותר לאבחון הסיכון לתת תזונה בקרב מטופלים עם MHD<sup>34</sup>.



### Mini Nutrition Assessment (MNA)

MNA נמצא עם מהימנות גבוהה לאבחון תת תזונה במטופלי המודיאליזה (בהשוואה ל SGA). כלי זה עשוי לעשות תת הערכה במטופלי המודיאליזה הנמצאים בתת תזונה ושאינם סובלים מדלקת. בכל מקרה MNA אינו אמין כמו SGA באיתור PEW באוכלוסיית MHD<sup>102</sup>. נמצאה קורלציה מובהקת בין MNA לבין מסת שריר ושומן ויסרואלי<sup>104</sup>. המחברים הגיעו למסקנה ש- BIA אינו רגיש בהשוואה ל- MNA לזיהוי מוקדם של גורמים שניוניים המובילים לתת תזונה. בהשוואה בין SGA (7 נקודות), MIS ו- form MNA Short (MNA-SF) עם HGS, רמת אלבומין, רמת CRP וקפלי עור. המתאם בין ל- SGA ו- MNA SF היה הטוב ביותר ואילו המתאם הגרוע ביותר היה בין נמצא בין MIS ו- MNA-SF. באותו מחקר נמצא כי SGA - MIS היו כלים טובים להערכת מצבם התזונתי של חולי CKD, ואילו MNA-SF נמצא מתאים יותר להערכת תזונתית בקשישים ללא CKD<sup>103</sup>.

### Nutrition Impact Symptoms-NIS

מחקר 1 בדק את תקיפות השימוש של כלי NIS לזיהוי אלו הנמצאים בסיכון לתת תזונה בקרב מטופלים ב-HD ומצא בו ככלי סיקור תזונתי שימושי. ציון < 2 במדד ה- NIS היה הניבוי החזק ביותר לתמותה. קיים מתאם גבוהה בין כלי ה- SGA-PG ו מדד ה- NIS ונמצאה קורלציה שלילית בין מדד ה- NIS ואלבומין<sup>105</sup>.

### Nutrition Screening Tool-NST

קיים מחקר 1 שבדק את תקפות הכלי- (NST) להערכת מצב תזונתי בחולי PD. במחקר זה נמצא ה NST ככלי רגיש וספציפי<sup>106</sup>.

### Renal NST -R-NST

במחקר של Xia וחבריו שבוצע על מטופלי PD, הוצעה השוואה בין בכלים R-NST ו- SGA 7 נקודות. המחברים קבעו כי ל- R-NST הייתה רגישות גבוהה יותר בהשוואה ל SGA 7 POINTS ( רגישות של 97.3% לזיהוי סיכון לתת תזונה וספציפיות של 74.4%). תוצאות אלו מצביעות על כך ש- R-NST הוא כלי טוב לזיהוי מטופלי כליה בסיכון לתת תזונה<sup>107</sup>.

### PEW score

Leinig וחבריו מצאו כי ציון PEW לא נמצאו בקשר עם תמותה לאחר 24 חודשים בחולי PD<sup>78</sup>. במחקר אחר שנערך בקרב מטופלי המודיאליזה, נמצאו כי ציון PEW מקושר להישרדות. כל ירידה של יחידה אחת בציון הייתה קשורה ב -5%-7% לירידה בהישרדות ( $P < 0.01$ ) ולכן PEW יכול להיות כלי מועיל בזיהוי מטופלי המודיאליזה עם שיעור תמותה<sup>108</sup>.

### כלי הערכה התזונתית:

### Subjective Global Assessment-SGA

מספר מחקרים הדגימו קורלציה טובה מבחינת רגישות ואמינות של מדד ה SGA במטופלי המודיאליזה. כמו כן נמצא מתאם טוב בין SGA לבין הכלים MIS ו MNA-SF.

בשלושה מחקרי עוקבה נבדק האם SGA 7 point מנבא תמותה בקרב מטופלים המקבלים MHD. מספר מחקרים מצאו קשר בין SGA לתמותה במטופלי דיאליזה. אחד המחקרים מצא קשר מובהק בין ציון SGA לתמותה<sup>(110)</sup> ובמחקר נוסף SGA נמצא כמנבא מובהק ( $P < 0.001$ ) לתמותה תוך 2.97 שנים, אך היה עם ערך ניבוי נמוך יותר לתמותה מכל הסיבות בהשוואה ל- MIS ואלבומין. המחקר מצא כי הסיכון לתמותה היה בקשר הפוך לציון SGA בקרב חולים שעברו דיאליזה. Mutsert וחבריו דיווחו כי הסיכון לתמותה עלה עם הירידה בציון SGA בקרב מטופלי דיאליזה. בהשוואה למטופלי דיאליזה במצב תזונתי תקין, מטופלים בתת תזונה מתונה (עם ציון SGA של 4 עד 5) היו בעלי מקדם סיכון לתמותה של 1.6 בטווח 7 שנים, ומקדם סיכון לתמותה של 2.1 במטופלים עם תת תזונה חמורה (עם ציון SGA של 1-3)<sup>79</sup>. במחקר עם חולי PD, נמצא כי כל עלייה של יחידה אחת בציון SGA 7 POINTS הייתה קשורה בירידה של 25% בסיכון לתמותה בטווח של שנתיים ( $P < 0.05$ )<sup>(38)</sup>. שישה מחקרים בדקו מתאם בין SGA 7 point ל

מדדים אחרים הקשורים למצב תזונתי. ציוני SGA נמצאו קשורים לסמנים תזונתיים (בדם, המחזקים את תוקף השימוש בקרב מטופלי המודיאליזה.

שימוש בכלי SGA 7 points נמצא מהימן יותר ביחס ל SGA 3 POINTS ונמצא קשור לפרמטרים תזונתיים רבים כגון צריכת תזונה, BMI או רמות אלבומין.

### Malnutrition Inflammation Score-MIS

תשעה מחקרים דווחו על השימוש ב- MIS להערכת המצב התזונתי, כולל 2 מחקרי תוקף / אמינות,<sup>99,103</sup> 4 מחקרי חיזוי,<sup>11,34,110</sup> ו- 3 מחקרי קורלציה.<sup>84,89,114</sup>

במטופלי המודיאליזה מדד MIS היה בקורלציה חזקה עם תמותה<sup>11,34,110</sup>. במחקר אחד, MIS נמצא ככלי המנבא באופן משמעותי את הסיכון לתמותה תוך 2.97 שנים ( $P < 0.001$ ) וככלי הניבוי הטוב ביותר לתמותה מכל הסיבות / סיבות תמותה משניות<sup>34</sup>. מחקר נוסף של Fiedler וחבריו דיווחו כי MIS נמצא כמנבא סיכון לתמותה ולאשפוזים במטופלי המודיאליזה<sup>110</sup>, במחקר של Santin וחבריו נמצא שציון MIS בינוני לא היה מקושר עם תמותה לעומת ציון גבוה/חמור שכן היה מקושר עם תמותה. ל MIS הייתה קורלציה עם כלי הערכה אחרים. נמצא מתאם שלילי מובהק בין HGS ל- MIS ( $r = -0.42$ ;  $P < 0.001$ ) בחולי CKD שאינם עוברים דיאליזה<sup>89</sup>.

MIS היה בקורלציה חזקה עם ציון SGA ( $r = 0.924$ ) ו-בהתאמה הפוכה עם BIA ( $r = -0.213$ ) במטופלי MHD<sup>(114)</sup>.

MIS הראה מתאם שלילי מובהק עם היקף הבטן ( $r = -0.144$ ;  $P < 0.001$ ) ורמת פרהאלבומין ( $r = -0.165$ ;  $P < 0.001$ ), ואילו מתאם חיובי מובהק נראה עם IL-6 ( $r = 0.231$ ;  $P < 0.001$ ), TNF- $\alpha$  ( $r = 0.102$ ;  $P = 0.003$ ) ורמות CRP ( $r = 0.094$ ;  $P = 0.003$ ) במושתלי כליה. כל המחקרים מראים כי MIS הוא כלי שימושי להערכת המצב התזונתי בחולים עם CKD<sup>84</sup>.

### Nutrition Risk Score—

Nutrition Risk Score נמצא בבלי מנבא טוב לתמותה במטופלי המודיאליזה. כלי זה ניבא תמותה טוב יותר בהשוואה לבדיקות מעבדה<sup>11</sup>.

### Protein Nutrition Index-PNI

PNI נמצא כמנבא טוב לתמותה (אפילו לאחר התאמה לגיל ולמצבים נלווים). עלייה בציון של PNI ב-1 הובילה לירידה של 16% בתמותה.

### Composite Score of Protein Energy Nutrition Status-cPENS

de Roij van Zuijdewijn וחבריו בדקו מדד ששילב 8 כלי הערכה תזונתיים המשמשים לחיזוי תמותה מכל סיבה שהיא. המדד נמצא כבעל חיזוי נמוך או לא מכויל מספיק ומכיל ערפלנים<sup>34</sup>. במחקר של בלומברג בנימיני נבנה כלי אינטגרטיבי שבו הציון מבוסס על מדדים ביוכימיים מסוג אלבומין, קריאטינין, אוריאאה, כולסטרול, CRP, איכות דיאליזה ושינוי במשקל. עם כל עלייה ביחידה בניקוד הכולל, הסיכויים לתמותה ירדו משמעותית, לדברי בנימיני מדובר בכלי פרוגנוסטי שימושי לאיתור מוקדם להידרדרות במצב תזונתי<sup>116</sup>.

מחקר חיזוי בדק איזה כלי הערכה תזונתית מנבא בצורה הטובה ביותר תמותה מכל הסיבות במטופלים המקבלים MHD מחקר זה הראה כי SGA ו- MIS הם המנבאים הטובים יותר לתמותה מכל הסיבות תוך 15.5 חודשים, במחקר זה קריטריוני ISRN לא הצליחו לחזות תמותה במדגם זה<sup>110</sup>.

### **דיון**

חלק זה סקר בשלמות את הכלים להערכת תזונתית במטופלי דיאליזה, אולם חלק מהכלים עשויים להיות לרונטיים גם במטופלי CKD ללא דיאליזה, תוך ביצוע ההתאמות הנדרשות.

PEW, מונח הנתמך על ידי ISRN, מתאר את מורכבות השינויים התזונתיים והמטבוליים הקיימים ב-CKD. למרות שהגדרת PEW שימושית לזיהוי חולים עם חסרים תזונתיים גלויים, רגישותם נמוכה בהתחשב בקריטריונים המחמירים שלו. למרות שמדדים תזונתיים נמצאו מתוקפים לצורך אבחון תת תזונה, עדיין לא ברור עד כמה חלק מאותם כלים עוזרים בזיהוי מוקדם של PEW.

### שיקולים ביישום

יש לבצע הערכה תזונתית שגרתית במבוגרים שאובחנו, עם כשל כלייתי לאורך שלבי CKD 1-5D במטרה להעריך את המצב התזונתי ולתת טיפול מתאים, תוך מעקב ומניעה של בעיות תזונתיות עתידיות.

הערכת תזונתית מקיפה, באמצעות מדד תזונתי, צריכה להיעשות בביקור הראשון ויש לבצעה שוב בכל פעם שיש חשש לשינוי במצב הבריאותי או לפי מדיניות מוסד או מדיניות רגולטורית.

### הערכה וניטור

הערכת תזונתית מקיפה תהווה את הבסיס ותכתיב את שלב ההתערבות התזונתית. על הקלינאי לפקח על הטיפול התזונתי ולקבוע מדדים מרכזיים שאת תוצאותיהם יינטר, כגון צריכה תזונתית, הרכב הגוף ומדדים ביוכימיים בסרום, בהתבסס על הטיפול התזונתי שניתן. בהתבסס על תוכנית הטיפול שנקבעה, יקבע תזמון הערכה מחדש ושינוי התוכנית בהתאם להשגת המטרות שנקבעו.

## 1.6 שיטות המשמשות להערכת צריכת אנרגיה וחלבון

### שיקולים בהערכת צריכה תזונתית

1.6.1. במבוגרים עם CKD 3-5D או מושתלי כליה, יהיה זה סביר להעריך גורמים מעבר לצריכה תזונתית (למשל, שימוש בתרופות, ידע, אמונות, עמדות/גישות, התנהגות, גישה למזון, דיכאון, תפקוד קוגניטיבי) על מנת להתאים התערבות תזונתית היעילה למטופל (דעה).

### הערכת צריכה תזונתית על ידי רישום אכילה של 3 ימים

1.6.2. במבוגרים עם CKD 3-5D, המסמך מציע להשתמש ברישום אכילה של 3 ימים, הכוללים ימים ללא ועם דיאליזה, כשיטה מועדפת להערכת צריכה תזונתית (C2).

### שיטות נוספות להערכת צריכה תזונתית

1.6.3. במבוגרים עם CKD 3-5 (דעה) או מטופלי דיאליזה (2D), ניתן להשתמש בשאלון צריכת מזון ל-24 שעות, שאלוני תדירות צריכת מזון ו-FFQ ו-PCR<sup>120-122</sup> כשיטות נוספות להערכת צריכת אנרגיה וחלבון (D2).

### רקע

צריכת תזונתית ירודה והשמנה הינם מצבים שכיחים בקרב מטופלים שאובחנו כסובלים מ-CKD ולכן חשוב לנטר את צריכתם התזונתית, המספקת מידע על צריכת האנרגיה הכוללת, מאקרו ומיקרו-נוטריאנטים. בנוסף יש להעריך אף מספר המנות מכל קבוצת מזון / צריכת נוזלים כללית ודפוסי אכילה. מסיבה זו, חשוב לזהות שיטות אמינות להערכת צריכת מזון במסגרות טיפול מגוונות. מתוך חשש לתת צריכה או לעודף צריכה של רכיבי התזונה במטופלים אילו.

### הסבר והרחבה

בסך הכל 6 מחקרים דיווחו על השימוש בשיטות להערכת צריכת אנרגיה וחלבון אצל אנשים עם CKD<sup>118-124</sup>.

### רישום אכילה / יומן אכילה

בהתבסס על הממצאים של 4 מחקרים, יומני אכילה להערכת צריכת אנרגיה וחלבון היו אמינים ותואמים לכלי הערכה אליהם הושו. רישום אכילה יכול לספק מידע אמין במידה והמטופל מקבל הכוונה והדרכה לגבי אופן התיעוד ובמידה והתיעוד מתבצע לפחות 7 ימים<sup>120-122</sup>. שני מחקרים השתמשו ביומן אכילה/רישום של 3 ימים כדי לבחון את שיעור תת הדיווח של צריכת אנרגיה במטופלי CKD ללא דיאליזה ומטופלי PD. המחקר מצא תת דיווח של 72.5% במטופלי CKD ללא דיאליזה ו- 52.5% במטופלי PD.

שני המחקרים הצביעו על כך שתת הדיווח היה בולט יותר בקרב חולים עם עודף משקל<sup>118,119</sup>.

### Food Frequency Questionnaires-FFQ - שאלון תדירות צריכת מזון

Delgado וחבריו-ערכו מחקר לצורך תיקוף של שאלון FFQ מסוג Block Brief 2000 המכיל 125 רשומות כנגד יומן אכילה ומצא כי FFQ נתן תת הערכה של צריכת האנרגיה ומקרונוטריינטים בקרב מטופלי HD. עם זאת, ניתן להשתמש במשוואות כיוול בדומה לנעשה במקרה של יומני אכילה<sup>125</sup>.

### Protein Catabolic Rate-PCR

שלושה מחקרים בדקו את השימוש ב-PCR להערכת צריכת חלבון במטופלים עם CKD ומצא התאמה מובהקת ביחס לכלים אחרים המשמשים להערכת הצריכה התזונתית (למשל, רישום אכילה). עם זאת, PCR העריך יתר על המידה את צריכת החלבון כאשר צריכת החלבון היומית הייתה נמוכה מ 1 גרם לק"ג, ועשה תת הערכה כאשר צריכת החלבון היומית הייתה מעל 1 גרם לק"ג<sup>123,126,127</sup>. במטופלי PNA, PD היה בקורלציה טובה עם רמת BUN ( $r = 0.702$ ) ו- $Kt / V$  ( $r = 0.348$ )<sup>127</sup>.

### **דיון**

יומן אכילה נחשב למדד הכי אמין ותקף להערכת צריכה המזון בקרב מטופלי CKD (מסתמך על דיווח מדויק יותר כולל גודל המנות). למרות זאת, הוא מדד מסורבל שלוקח מספר ימים ומוגבל לאנשים המסוגלים לקרוא ולתעד צריכה באופן אמין. נראה שיישום כלי זה בצורה טכנולוגית יכול להקל על תיעוד האכילה תוך התחשבות במגבלות אצל קבוצות מסוימות כמו אוכלוסיית הקשישים. בחולי CKD שאינם מטופלים בדיאליזה, איסוף שתן של 24 שעות למדידת חנקן בשתן, נתון, ואשלגן הינה שיטה אמינה יותר להערכת צריכת חלבון נתון ואשלגן.

על שיטות להערכת הצריכה התזונתית להיות פשוטות, ועליהן לשלב אסטרטגיות וכלים הלוקחים בחשבון גם את התרבות של המטופלים להשגת נתוני צריכת תזונתית אמינים.

### **שיקולים ביישום**

- הערכה תזונתית שגרתית בקרב מבוגרים עם CKD 1-5D צריכה להתרחש כדי לאפשר זיהוי וטיפול מצבים תזונתיים המסכנים את המטופל.
- הערכת צריכת תזונתית ע"י שילוב של מספר שיטות, כגון שילוב של FFQ ואיסוף שתן 24 שעות למדידת אוריאח בשתן חנקן, נתון ואשלגן עשויים לעזור בשיפור הדיוק של הערכת צריכת המזון.
- הערכה תזונתית צריכה להתבצע בביקורו הראשון של הדיאטן ויש לבצעה שוב בכל פעם שיש שינוי במצבו הבריאותי של המטופל או בהתאם למדיניות המוסד המטפל או מדיניותו של הרגולטור.

### **הערכה וניטור**

הערכה יסודית של צריכת מזון תקבע את ההתערבות התזונתית. על הקלינאי להחליט על יעדים טיפולים מרכזים ולנטרם, תוך שינוי אסטרטגיית הטיפול בהתאם להשגתם.

## קו הנחיה מספר 2 : Medical Nutrition Therapy (MNT)

### \*MNT) Medical Nutrition Therapy 2.1

#### MNT 2.1.1 – שיפור תוצאות קליניות:

במבוגרים עם CKD1-5, מומלץ לפנות לקבלת ייעוץ תזונתי מדיאטנית במטרה להשיג סטטוס תזונתי מיטבי ולמזער סיכונים הכרוכים בתחלואה נלווית והפרעות מטבוליות הקשורות בהתקדמות מחלת הכליה (C1) ולמנוע תוצאות קליניות שליליות (דעה).

#### MNT 2.1.2 – התאמה למטופל:

במבוגרים עם CKD1-5D ומושגת כליה, יהיה זה סביר להשתמש ב-MNT המותאם באופן אישי לצרכי של המטופל, מצבו התזונתי ותחלואה נלווית (דעה).

#### MNT 2.1.3 – ניטור והערכה:

במבוגרים עם CKD3-5 ומושגת כליה, יהיה זה סביר שדיאטנית תבצע ניטור והערכה של תיאבון, צריכה תזונתית, שינויים במשקל הגוף, מדדי ביוכימיה, אנתרופומטריה וממצאים פיזיים ממוקדי תזונה על מנת להעריך את יעילות ה-MNT (דעה).

\* **MNT** הינם פרוטוקולים תזונתיים אמריקאים המשמשים את חברות הביטוח לצורך בקרה על איכות הטיפול. בעיקר בשימוש בתחום הנפרולוגיה והסוכרת.

#### רקע:

טיפול תזונתי אישי הינו קריטי בכל שלבי ה-CKD, כולל אלו שבדיאליזה או לאחר שעברו השתלה. מטופלים אלו פגיעים יותר לבעיות תזונתיות המגבירות את הסיכון לתמותה, תחלואה ומשך אשפוז ארוך יותר. הצרכים התזונתיים משתנים בכל שלב של המחלה הכלייתית. חילוף חומרים שאינו נורמלי יחד עם מחלות נלוות שבדרך"כ מתלוות למחלה הכלייתית, מדגיש עוד יותר את הצורך בטיפול תזונתי ייחודי. לכן אנשים אלו צריכים לעבור הערכה תזונתית אישית לפי ה-MNT. בגישת ה-MNT יש רופא/אחות שמעבירים מידע ואחכ' הטמעת המידע ע"י דיאטן. מומלץ שהצוות הרפואי והדיאטנים שמטפלים בחולי כליות יעברו הכשרה בתזונה ו-CKD בהתאם לדרישות המקומיות.

**MNT - Medical Nutrition Therapy**. ב-2002 איגוד הדיאטנים האמריקאי (ADA) פירסם מודל לטיפול תזונתי איכותי המבוסס ראיות לחולי CKD ללא דיאליזה ולאחר השתלה<sup>128</sup>. המסמך תוקן ב-2010 שם דווח שטיפול תזונתי שניתן ע"י דיאטנית פעמיים בחודש במשך שנה יכול להיות בעל תפקיד משמעותי בטיפול הרפואי של חולי CKD ע"י:

- 1 הערכה תזונתית והתערבות על מנת לעכב את התקדמות המחלה הכלייתית וגם התערבות במחלות נלוות: סוכרת, מחלות לב וכלי דם, דיסליפידמיה, גאווט ואבנים בכליות.
- 2 שימוש בגישות התנהגותיות לשינוי על מנת למזער מחסומים למטרות אישיות
- 3 מתן תוכנית ארוחות אישיות ומעקב אחר ההיענות לתפריט. התערבות תזונתית שלא מוגבלת לניהול משקל ושמירה של המצב התזונתי של המטופל.
- 4 הערכה תזונתית והתערבות תזונתית לשם טיפול במצב הדלקתי, מאזן נוזלים, תיקון אלקטרוליטים, סיוע באנמיה וניהול מחלת עצם.
- 5 סיוע בזיהוי תרופות שאינן מתאימות למטופל והתאמתן יחד עם הגורם המטפל (רופא/ אחות).
- 6 התעדכנות בחומר מקצועי חדש והעברתו.

#### הסבר והרחבה:

MNT דורש ביצוע של סיקור תזונתי והערכה תזונתית על מנת לספק טיפול תזונתי אישי וספציפי למטופל. הטיפול התזונתי חשוב בכל שלבי ה-CKD. לרוב עם התקדמות המחלה יש שינויים באבנורמליות של האלקטרוליטים, מאזני חומצה בסיס, מאזן הנוזלים והפרעות מטבוליות. לדוגמא, חולה עם CKD2 יכול להיות עם היפוקלמיה ויהיה צורך בתוספי אשלגן ותזונה עשירה באשלגן. חודשים או שנים מאוחר יותר,

אותו חולה עם CKD4 עלול לסבול מהפרקלמיה ויהיה צורך בתזונה דלת אשלגן ואף טיפול תרופתי. יתכן ואותו חולה יעבור השתלת כליה ואז יתכן ורמת האשלגן תהיה אצלו יציבה כך שלא יהיה צורך בהגבלה תזונתית/תוספי אשלגן. חולה מורכב זה צריך ליווי דיאטן נפרולוגי בכל שלבי ה-CKD בהם שנמצא.

מאמר סקירה שכלל 16 מחקרי RCT בדק את ההשפעה של MNT על תוצאות הקשורות לתזונה (טבלה 7S). יש לציין כי מחקרים אלו היו הטרוגניים מבחינת האוכלוסייה שנבחרה (5 מחקרים כללו חולי CKD ללא דיאליזה, 9 כללו מטופלי המודיאליזה, 1 כלל מטופלי דיאליזה פריטוניאלית ו-1 כלל מטופלים לאחר השתלה). בנוסף, סוג ההתערבות התזונתית היה שונה בין מחקר למחקר (הדיאטנים השתמשו במגוון סוגי שיטות ייעוץ בקרב המחקרים) ותוצאות (לדוגמה - צריכת חלבון, רמת זרחן בסרום, רמת אלבומין בסרום, BMI ודיסליפידמיה). משך ההתערבות במחקרים נע בין 4 שבועות ל-שנתיים.

**התקדמות ה-CKD.** ב-4 מחקרים שערכו בין 4 שבועות ל-4 חודשים החוקרים לא מצאו השפעה של MNT על התקדמות המחלה בחולי CKD ללא דיאליזה בהשוואה למטופלים שקיבלו הדרכה לתזונה סטנדרטית ל-CKD שהועברה/לא הועברה ע"י דיאטן. ההתערבויות נעו בין טיפול אחד על אחד עם דיאטנית בשיחות טלפון למשך 12 שבועות (חולי CKD4)<sup>129</sup> להתערבות רב מקצועית הכוללת 4 שבועות עם ייעוץ שבועי של דיאטנית (חולי CKD3-4)<sup>130</sup>, לסדנאות בישול של שעתיים וסיווי קניות בסופר (חולי CKD2-4)<sup>131</sup> לייעוץ תזונתי בתוספת חינוך תזונתי למשך 4 חודשים (חולי CKD3-5)<sup>132</sup>.

**ניקוד SGA.** ב-3 מחקרי RCT שכללו 2 אוכלוסיות למחקר, דווחה ההשפעה של MNT על ניקוד SGA. במחקרם של Campbell ושות' הוכיחו שחולי CKD שלב 4 עם תת תזונה שיפרו את ניקוד ה-SGA עם ההתערבות התזונתית וזאת בהשוואה לקבוצת הביקורת שם שיעור התת תזונה גדל<sup>129</sup>. ההתערבות כללה ייעוץ דיאטנית למשך 12 שבועות בדגש טכניקות לניהול העצמי, התייעצות פנים מול פנים בתחילת המחקר וייעוץ טלפוני אחת לשבועיים בחודש הראשון ואז אחת לחודש בחודשיים הבאים. במחקרם של Leon ושות'<sup>133</sup> מטופלי המודיאליזה ניתן יעוץ ע"י דיאטנית מידי חודש למשך 12 חודשים. הדיאטניות שהוקצו למחקר הוכשרו לזיהוי מחסומים פוטנציאליים להשגת רמות אלבומין תקינות עבור כל מטופל, בניסיון להתגבר על המחסומים ולעקוב אחר שיפור במחסומים אצל המטופלים. לא נמצא הבדל מובהק בין הקבוצות במדד ה-SGA.

**BMI.** 4 מחקרי RCT בחנו את ההשפעה של MNT על BMI הכללו 2 מחקרים על חולי CKD3-5ND<sup>130,132</sup>, מחקר אחד על מטופלי המודיאליזה<sup>133</sup> ומחקר אחד על מטופלים לאחר השתלת כליה<sup>134</sup>. Howden ושות'<sup>130</sup> בחנו את ההשפעה של שינוי אורח חיים על ה-BMI אצל חולי CKD בשלבים 3-4 במשך 12 חודשים. קבוצת ההתערבות קיבלו הדרכה קבוצתית של 4 שבועות לשינוי התנהגותי ואורח חיים שהועברה ע"י דיאטנית ופסיכולוג. ממוצע ה-BMI ירד משמעותית בקבוצת ההתערבות בהשוואה לקבוצת הסטנדרטית ( $P < 0.01$ ). Paes-barreto ושות'<sup>132</sup> בחנו את ההשפעה של הטיפול התזונתי על ה-BMI בחולי CKD3-5 שקיבלו ייעוץ תזונתי אישי בכל חודש למשך 4 חודשים. בנוסף לייעוץ השגרתי, קבוצת ההתערבות קיבלה ייעוץ אינטנסיבי שכלל תזונה וחומרי לימוד המדגישים את הצורך בתזונה דלת חלבון ודלת נתרן. חלה ירידה מובהקת ב-BMI של קבוצת ההתערבות בהשוואה לקבוצת הסטנדרטית ( $P < 0.01$ ). במחקרם של Leon ושות'<sup>133</sup> מטופלי המודיאליזה קיבלו התייעצות עם דיאטנית מידי חודש למשך 12 חודשים. הדיאטנית עבדה איתם על מחסומים והשגת רמות אלבומין תקינות. לא הייתה השפעה על ה-BMI, אולם זו לא הייתה מטרת ההתערבות. במחקרם של Orazio ושות'<sup>134</sup> המשתתפים קיבלו ייעוץ דיאטנית לתזונה ים תיכונית עם אינדקס גליקמי נמוך וגירעון קלורי מתון. הייעוץ שניתן היה לפי שלבים במודל השינוי<sup>134</sup>. לא היה הבדל ב-BMI בין שתי הקבוצות לאחר שנתיים.

במטה אנליזה של 2 מחקרים, ייעוץ דיאטנית הראה ירידה משמעותית יותר ב-BMI בהשוואה לקבוצת הביקורת<sup>132,134</sup>. השפעת ה-MNT על היקף זרוע והיקף מותניים והרכב גוף היה מוגבל ולא ברור.

**רמות זרחן.** 8 מחקרים בחנו את ההשפעה של MNT על רמות הזרחן אצל מטופלי המודיאליזה למשך זמן שנע בין 8 שבועות ל-6 חודשים. במחקרם של Ashurst ו-Dobbie<sup>135</sup> ושל Lou ושות'<sup>136</sup>, ממוקדים בחינוך תזונתי להורדת זרחן שניתן פעם בחודש למשך 6 חודשים. רמת הזרחן ירדה באופן משמעותי. במחקרם של Karavetian ושות'<sup>137</sup> ניתן ייעוץ תזונתי אחת לשבוע במשך חודשיים וגם פה חלה ירידה משמעותית בזרחן בסרום ( $P < 0.01$ ). לעומת זאת, Morey ושות'<sup>138</sup> גם השתמשו בייעוץ דיאטנית ממוקד בזרחן בכל חודש למשך 6 חודשים ולא נצפתה ירידה ברמות הזרחן.

לא נצפה שינוי ברמות הזרחן אצל משתתפים שעברו תכנית לחינוך תזונתי בהשוואה למשתתפים שקיבלו ONS (מזון ייעודי/רפואי) <sup>139</sup>. במחקרם של Reese ושות' <sup>140</sup> המשתתפים שקיבלו ייעוץ ע"י מאמן לתזונה RDN וקואצ'ינג יחד עם הקפדה על הטיפול התרופתי (מעל 3 פעמים בשבוע) למשך 10 שבועות לא הראו הבדל ברמות הזרחן בהשוואה למשתתפים שקיבלו טיפול רגיל. לא נמצאו הבדלים ברמות הזרחן אצל מטופלי דיאליזה פריטוניאלית (CAPD) <sup>141</sup> שקיבלו ייעוץ דיאטנית או אצל חולי CKD <sup>132</sup> שקיבלו ייעוץ תזונתי גם לדיאטה דלת חלבון ודלת נתרן. אולם מטרות המחקרים הנ"ל התמקדו בשיפור צריכת האנרגיה, חלבון ונתרן.

במטה אנליזה של 4 מחקרים עם נתונים דומים הראו שרמות הזרחן ירדו, אולם הייתה הטרוגניות גדולה. אצל מטופלי המודיאליזה נצפתה ירידה ברמות הזרחן <sup>138,139,142</sup> ואילו אצל חולי CKD התוצאות לא היו חד משמעיות <sup>132</sup>.

**פרופיל ליפידים.** שלושה מחקרי RCT בחנו את ההשפעה של MNT על פרופיל הליפידים (כולסטרול-TG, LDL, HDL וטריגליצרידים-TG) אצל מטופלי המודיאליזה ו-CKD <sup>132,123,124</sup>. לא נמצאה השפעה של MNT על כולסטרול-TG וטריגליצרידים. במחקרם של Morante ושות' <sup>139</sup> נמצאה עלייה מובהקת ברמות ה-LDL וירידה מובהקת ברמות ה-HDL בשתי הקבוצות. לא דווח ההבדל בין הקבוצות. גם במחקרם של Flesher ושות' <sup>131</sup> לא נמצאו הבדלים בפרופיל השומנים. לא הייתה השפעה של MNT על לחץ דם.

**צריכת חלבון.** 6 מחקרי RCT בדקו את השפעת MNT על צריכת החלבון אצל חולי CKD והמודיאליזה. Paes Bareto ושות' <sup>132</sup> בדקו הנחו חולי CKD לדיאטה דלת חלבון ואילו Leon ושות' <sup>133</sup> הנחו מטופלי דיאליזה לדיאטה עשירה בחלבון. בשני מחקרים אלו נמצאה היענות טובה להמלצות לצריכת חלבון בקרב המשתתפים שהיו בקבוצת ההתערבות בהשוואה לקבוצת הביקורת. בשאר המחקרים לא נמצא הבדל מובהק בצריכת החלבון בין קבוצת ההתערבות לקבוצת הביקורת אולם צריכת חלבון לא הייתה שאלת המחקר במחקרים אלו.

השימוש בפרוטוקולים ל-MNT יכול לשמר מצב תזונתי, למתן את גורמי הסיכון להתקדמות של מחלת הכליה ולעזור לאנשים עם CKD לחיות עם המחלה מפרספקטיבה של דיאטה ואורח חיים ע"י לימוד והכוונה לבחירה מושכלת של מזונות באופן אישי.

## דיון:

השפעת ה-MNT שניתן ע"י דיאטנית על תוצאות הקשורות לתזונה ועל הסיכון לתחלואה, תמותה ואשפוזים, עדיין לא זוהה באופן מלא. השפעת הדיאטנית במצבי מחלה רבים ועל פרמטרים תזונתיים ספציפיים מתועד בספרות <sup>143</sup>. דבר זה נכון במיוחד אצל חולי CKD וגם במחלות/מצבים מטבולים אחרים כמו השמנת יתר שמשפיעה על CKD ועל התקדמות והחמרת המחלה. למרות שהמחקר על תוצאות MNT עדיין נמצא בחיתוליו, המחקרים הקיימים מראים קשרים חשובים על פרמטרים תזונתיים ותוצאות אחרות. מחקרים שהראו קשר מובהק או סיבתיות בין MNT לתוצאות כעת נמצאים בתהליך. בנוסף, חוזק הראיות של המחקרים שנסקרו אוסרים פרסום ויציאה בהמלצות עקב שונות רבה באוכלוסייה, בפרוטוקולים ובניתוח הנתונים. לכן, סעיף זה כלל המלצות שהן בעיקר מבוססות על דעה. ה-MNT מקל על העברת ההנחיות לתזונה דרך גישה מערכתית שמבוססת על ראיות מחקריות ודעת מומחים. החינוך, התוכן והתרגול של ה-MNT נמצאים במסגרת הטיפול התזונתי של דיאטנית מומחית בנפרולוגיה.

## שיקולים ביישום

- הפרוטוקולים ל-MNT מבוססי ראיות אך יחד עם זאת יש להתאים את הטיפול התזונתי למטופל באופן אישי.
- יישום ה-MNT אצל חולי CKD דורש אינטגרציה עם הטיפול הרפואי. שילוב ה-MNT בקליניקה קיים בהרבה מרפאות נפרולוגיות/רפואה כללית. אולם, העדר תשלום הולם עבור דיאטנים עשוי למנוע מדיאטנים להשתלב במרפאות.
- הביקוש ל-MNT הולך וגדל ככל שהשכיחות העולמית של CKD עולה. MNT צריך גם לכלול את הטיפול המניעתי. דרושה מודעות לחקיקה בנושא, להעלאת החשיבות של MNT אצל חולי CKD.

- ה-MNT צריך להיות מועבר באמצעות אפשרויות דיגיטליות ואמצעי תקשורת טכנולוגים אחרים על מנת לשפר את החינוך התזונתי של המטופל ושימור ההצלחה תוך הפחתת הדרישה לכוח אדם טיפולי.

#### הערכה וניטור:

הערכה תזונתית ומעקב הם חלק בלתי נפרד מ-MNT וכוללים הערכה קלינית של המטופל (משקל גוף היא הבדיקה הריאלית ביותר בשטח), בדיקות מעבדה, סטטוס תזונתי, הגורמים למחלת הכליה, אורח חיים (מתח, פ"ג, עישון, אלכוהול) והגדרת המטרות התזונתיות בהתאם.

### קו הנחיה מספר 3 : צריכת אנרגיה וחלבון

#### 3.0 צריכת חלבון

##### הגבלת חלבון, חולי CKD ללא דיאליזה וללא סוכרת:

3.0.1 במבוגרים עם CKD3-5 יציבים מטבולית, מומלצת הגבלת חלבון עם או ללא תוספת קטו-אנלוגים להפחתת הסיכון ל-ESKD או למוות (A1) ולשיפור איכות החיים (C2), תחת מעקב קליני צמוד.

# דיאטה דלת חלבון (LPD) המספקת 0.55-0.6 גרם/ק"ג/יום אנ-

# דיאטה דלה מאוד בחלבון (VLPD) המספקת 0.28-0.48 גרם/ק"ג/יום בתוספת קטו-אנלוגים/ חומצות אמינו כדי להגיע לסך החלבון המומלץ (0.55-0.6 גרם/ק"ג).

##### הגבלת חלבון, חולי CKD ללא דיאליזה עם סוכרת:

3.0.2 במבוגרים עם CKD3-5 וסוכרת, יהיה זה סביר להמליץ על צריכת חלבון של 0.6-0.8 גרם/ק"ג/יום תחת מעקב קליני צמוד, על מנת לשמר סטטוס תזונתי ולהשיג איזון סוכר מיטבי (דעה).

##### צריכת חלבון במטופלי המודיאליזה או דיאליזה צפקית, ללא סוכרת:

3.0.3 בחולי המודיאליזה (C1) או דיאליזה צפקית (דעה) היציבים מבחינה מטבולית, המסמך ממליץ על צריכת חלבון של 1-1.2 גרם/ק"ג/יום, על מנת לשמר את הסטטוס התזונתי.

##### צריכת חלבון במטופלי המודיאליזה או דיאליזה צפקית עם סוכרת:

3.0.4 במטופלי המודיאליזה או דיאליזה צפקית עם סוכרת, יהיה זה סביר להמליץ על 1-1.2 גרם חלבון /ק"ג/יום, על מנת לשמר את הסטטוס התזונתי. במטופלים בסיכון להיפר/היפו גליקמיה, יש לשקול המלצה להגדיל צריכת חלבון, על מנת להשיג איזון סוכר (דעה).

#### 3.1 צריכת אנרגיה

3.1.1 במבוגרים עם CKD1-5D (C1) או במושגלי כליה (דעה) היציבים מבחינה מטבולית, המסמך ממליץ על צריכת אנרגיה של 25-35 קק"ל/ק"ג/יום. בהתבסס על נתוני גיל, מין, פעילות גופנית, הרכב גוף, מטרות משקל, שלב CKD ומחלה נוכחית או מצב דלקתי, על מנת לשמר סטטוס תזונתי תקין.

#### רקע:

מטבוליזם החלבונים בגוף חשוב לגדילה נאותה אצל ילדים ולשמירה של מסת החלבון בגוף כמו מסת השריר במבוגרים. בכל יום בממוצע 250 גרם של חלבון עובר קטבוליזם ומתקבלים תוצרים כמו אוריאח ותרבות אחרות ידועות או כאלו שאינן מזוהות. רוב התוצרים האלו מתפנים בכליות ומופרשים בשתן. כשחלה ירידה בתפקוד הכלייתי, יש הצטברות של תוצרים אלו בדם ובהדרגה יגרמו לפגיעה בתפקוד איברים<sup>144</sup>. דבר זה זוהה באופן ברור עבור תרכובות כמו Indoxyl sulfate, P-Cresyl Sulfate, טרימתיל אמינואקסיל ו-FGF-23 (Fibroblast Growth Factor 23) הנחשבות לרעלים אורמיים. שנית, צריכת החלבון בעלת השפעה ניכרת על העומס בכליות והרבה מחקרים קליניים וניסויים מאששים את הפגיעה הכלייתית בעקבות עומס חלבון והיפרפילטרציה הקשורה לצריכת חלבון. לכן, במצב של ירידה בתפקוד של הנפרונים כמו ב-CKD, ירידה בצריכת חלבון תוריד את ההיפרפילטרציה, יחד עם תרופות להורדת רמת



אנגיוטנסין<sup>144</sup>. כתוצאה משתי הפעולות האלו נראה מצד אחד ירידה באורמיה ובתוצרים אורמיים רעילים ומצד שני שיפור בהמודינמיקה של הכליה. ירידה בצריכת חלבון עשויה להוריד תסמינים קליניים ולדחות את הצורך להתחיל בדיאליזה.

בהקשר של ההמלצות המצוינות לעיל, יש לעמוד על ההגדרה: **"יציבות מטבלית"** - הכוונה להיעדר דלקת פעילה כלשהי או מחלה זיהומית, ללא אשפוז בשבועיים האחרונים, היעדר סוכרת לא מאוזנת, ללא מחלת הסרטן, ללא טיפול תרופתי המדכא את מערכת החיסון או אנטיביוטיקה וללא ירידה משמעותית במשקל בטווח קצר.

שיקול נוסף בקביעת צריכת החלבון היומית הוא משקל הגוף שעל פיו תחושב ההמלצה לצריכת חלבון כחלק מתוכנית תזונתית. משקל הגוף שמוצע (אידיאלי/מתוקן/נוכחי) תלוי בשיקול הדיאטנית בהתייחס למטרות המטופל (מס' הנחיה-1.1.6), ולכן משקל הגוף בו יש להשתמש לקביעת הצרכים צריך להיות מותאם אישית למטופל.

### הסבר והרחבה:

**צריכת אנרגיה.** במטופלי CKD חילוף החומרים עלול להיפגע, לכן שמירה על כמות אנרגיה מספקת הינה הכרחית למניעת PEW. ראיות מ-10 מחקרים מבוקרים בחולי פרה-דיאליזה ובעוד 3 מחקרים בחולי המודיאליזה הראו שצריכת אנרגיה של 30-35 קק"ל/ק"ג/יום עזרה לשמירה על מאזן חנקן ניטרלי ועל הסטטוס התזונתי<sup>145-157</sup>. אולם יש לזכור שקיימים גורמים נוספים המשפיעים על ההוצאה האנרגטית חוץ מהמרכיבים המסורתיים כמו מין, גיל ו-FFM. חלק מהגורמים האלו כוללים- היפרפרתירואידיזם, היפרגליקמיה, דלקת כרונית שיש לקחת בחשבון בקביעת הצרכים האנרגטיים. מצב בריאותי (לדוג' - מצב מחלה אקוטי לעומת מצב כרוני), מטרות בריאותיות, משקל גוף- ירידה או עלייה. עדיין אין מספיק מחקרים מבוקרים כמו גם ניסויים קליניים שבדקו את צריכת האנרגיה באוכלוסייה זו. 2 מחקרים דומים שבדקו צריכת אנרגיה אצל חולי המודיאליזה (מדגם של 6 משתתפים) הראו שצריכה של 35/38 קק"ל/ק"ג הביאה למאזן חנקן ניטרלי<sup>158,159</sup>. במאמר סקירה נמצא בצריכה של 30-35 קק"ל/ק"ג מובילה למאזן חנקן ניטרלי ושמירה על סטטוס תזונתי, אולם מאמר זה לא מבוסס על מחקרים נוספים שבוצעו<sup>144,160</sup>.

**צריכת חלבון.** צמצום צריכת החלבון עלול להוביל לפגיעה בסטטוס התזונתי אצל חולים בסיכון ל-PEW. אולם ידוע שבמערכת מבוגרים אוכלים הרבה מעל ההמלצות לחלבון (1.35 גרם/ק"ג/יום), בהשוואה לצריכה המומלצת שהיא 0.8 גרם/ק"ג/יום. בנוסף לכך, מבוגרים בריאים וגם חולי CKD שאוכלים מספיק אנרגיה (מעל 30 קק"ל/ק"ג), צריכת החלבון הבטוחה יכולה להיות 0.6-0.55 גרם/ק"ג/יום. ירידה נוספת בצריכת החלבון ל-0.4-0.3 גרם/ק"ג/יום יכולה להתבצע בעזרת לקיחת כדורים אנלוגים לחומצות קטוגניות על מנת להבטיח מאזן מספק של חומצות אמינו חיוניות שבד"כ מתקבלות מחלבונים מהחי.

**הגבלת חלבונים בלבד (ללא קטו אנלוגיים).** ב-13 מחקרים שבוצעו על חולי CKD או לאחר השתלה, נבדקה השפעתה של הגבלת חלבון על תוצאות שונות<sup>149,151,156,157,161-169</sup>. משך המעקב במחקרים נע בין 3 ל-48 חודשים.

**הישרדות/מוות-** מחקרים מדווחים על השפעה מיטיבה של הגבלת חלבון (0.6-0.55 גרם/ק"ג) על ESRD / מוות במבוגרים עם CKD. במבוגרים עם CKD, 5 מחקרי RCT דיווחו ממצאים לגבי ההשפעה של הגבלת חלבונים על הישרדות/מוות. 3 מחקרים הצביעו בבירור על התועלת בהגבלת חלבון (0.6 גרם/ק"ג) על ההתפתחות של ESKD או מוות<sup>153,164,168</sup>. אולם במחקרם של Cianciaruso ושות'<sup>161</sup> נמצא שהגבלת חלבון ל-0.55 גרם/ק"ג בהשוואה ל-0.8 גרם/ק"ג לא הביאה לפחות במקרי מוות או טיפול דיאליזה, אך במחקר זה המדגם היה קטן. אם מסכמים את כל המחקרים יחד נראה שיש השפעה מיטיבה של הגבלת חלבון על מוות או ESKD.

**איכות החיים-** מחקר אחד בדק את ההשפעה של הגבלת חלבון על איכות החיים אצל מבוגרים עם CKD. נמצא שהציון עבור איכות החיים היה גבוה יותר בקבוצה שהוגבלה בחלבון עבור בריאות כללית ומצב פיזי בהשוואה לקבוצת הביקורת (0.6 גרם/ק"ג/יום לעומת 1 גרם/ק"ג/יום)<sup>156</sup>.

**קצב סינון גלומרולרי-** 5 מחקרי RCT בדקו את ההשפעה של הגבלת חלבון על קצב סינון גלומרולרי בחולי CKD מבוגרים. כל המחקרים הראו שאין השפעה של הגבלת חלבון (0.6-0.55 גרם/ק"ג/יום) על ה-GFR

בהשוואה לביקורת (0.8 גרם/ק"ג/יום). חלק מהמחקרים הראו ירידה מגמתית ב-GFR בקבוצת הביקורת אך ללא מובהקות<sup>164,156,161,165,170</sup>.

**רמות זרחן** - 2 מחקרי RCT בדקו את ההשפעה של הגבלת חלבון על רמות זרחן בסרום<sup>166,167</sup>. במחקר אחד דיווחו על ירידה ברמות הזרחן בסרום אצל החולים שהוגבלו בחלבון (גם פחות שימוש בקושרי זרחן, -0.4 0.6 גרם/ק"ג לעומת 0.8 גרם/ק"ג)<sup>167</sup>. לעומת זאת במחקר השני דיווחו שלא נמצא הבדל ברמות הזרחן בין הקבוצה שהוגבלה בחלבון בהשוואה לקבוצת הביקורת (0.55 גרם/ק"ג לעומת 0.8 גרם/ק"ג)<sup>166</sup>.

**צריכה תזונתית** - 7 מחקרי RCT ועוד מחקר אחד לא רנדומלי NRCT בדקו את הצריכה התזונתית בדיאטות דלות חלבון<sup>157,163-165,170,156,149</sup>, הצריכה התזונתית במחקרים אלו שימשה כמדד לדבקות בדיאטה. במחקרים אלו צריכת החלבון הייתה נמוכה בקבוצת הדיאטה הדלה בחלבון (LPD): 0.6 גרם/ק"ג בהשוואה לקבוצת הביקורת 1.3-0.8 גרם/ק"ג.

במחקר אחד, צריכת החלבון הממוצעת הייתה גבוהה מהצפוי במשך כל זמן המעקב בשתי הקבוצות (1.03 ± 0.18 g/kg, 0.78 ± 0.17 g/kg)<sup>163</sup>. במעקב של שנה וחצי לא נצפה שינוי בדבקות בדיאטה באף אחת מהקבוצות. Hansen ושות'<sup>164</sup> דיווחו על צריכת חלבון נמוכה יותר משמעותית בקבוצת ה-LPD בהשוואה לקבוצת הביקורת, במעקב של 4 שנים. במחקר נוסף הראו שהייתה עלייה לא מובהקת בצריכת החלבון אצל הקבוצה שצרכו חלבון בצורה מתונה ובקבוצת הסטנדרט הייתה ירידה בצריכת החלבון<sup>165</sup>. מחקר נוסף הראה שהקבוצה שהוגדרה לצריכה גבוהה של חלבון אכן צרכה יותר חלבון לעומת דיאטה רגילה<sup>149</sup>. במחקר נוסף דיווחו שלא היה הבדל בצריכת החלבון בין שתי הקבוצות אך כן היה הבדל משמעותי בצריכת כמות האנרגיה<sup>151</sup>. במחקר נוסף הראו שקבוצת ה-LPD אכן שמרה על צריכה נמוכה של חלבון 0.68 גרם/ק"ג- צריכה נמוכה משמעותית מקבוצת ה"חלבון ללא הגבלה". בקבוצת ה-LPD גם היו רמות נמוכות יותר של זרחן<sup>170</sup>. במחקר נוסף דווחה ירידה בצריכת החלבון מתחילת המחקר עד לסופו בקבוצת ה-LPD<sup>156</sup>. במחקר נוסף דווח על צריכה נמוכה משמעותית של חלבון וזרחן בקבוצה שהוגבלה בחלבון בהשוואה לביקורת<sup>157</sup>. מחקר נוסף הראה צריכה שונה משמעותית בין קבוצת ה-LPD לקבוצת הביקורת. ההבדל בין הקבוצות נשמר מהחודש השישי ועד לסיום המחקר<sup>161</sup>. צריכה תזונתית יכולה להיות בשימוש כמדד להיענות הדיאטה.

**סטטוס תזונתי** - במחקרים נמצא שהגבלת חלבון לא משפיעה על רמת האלבומין בסרום או מדדים אנתרופומטריים במבוגרים עם CKD<sup>165,161,149</sup>.

**לחץ דם** - 2 מחקרי RCT בדקו את ההשפעה של הגבלת חלבון (0.6 גרם/ק"ג) על לחץ דם<sup>164,165</sup>. במחקרם של Hansen ושות'<sup>164</sup> דיווחו שהיה ניתן להשוות את השינויים בלחץ הדם לאורך תקופת המעקב. לחץ הדם ירד משמעותית בהשוואה להתחלה בשתי הקבוצות. במחקרם של Jesudason ושות'<sup>165</sup> לא דיווחו על שינויים בלחץ הדם בשתי הקבוצות. לעומת זאת הייתה אינטרקציה בלחץ הדם הדיאסטולי שהיה נמוך יותר בקבוצה שצרכה חלבון בצורה מתונה, לאורך כל תקופת המעקב וברחבי העולם.

**פרופיל ליפידים** - במחקרים מדווחים על שיפור במדדי הליפידים אצל אנשים שמגבלים צריכת חלבון. במחקרם של Cogging ושות'<sup>171</sup> נמצא שצריכת חלבון של 0.28 גרם/ק"ג/יום הובילה לירידה ב-HDL, LDL בהשוואה בין נקודת ההתחלה לנקודת הסיום -לאחר 6 חודשים. תזונה המספקת 0.575 גרם/ק"ג/יום של חלבון הביאה לירידה מגמתית ב-TC וב-LDL בהשוואה בין נקודת ההתחלה לנקודת הסיום לאחר 6 חודשים. Cianciaruso ושות'<sup>162</sup>, דיווחו על ירידה מובהקת ברמות ה-LDL בקבוצת ה-LPD אך לא בקבוצת שצרכה חלבון ברמה בינונית.

**הגבלת חלבונים + תוספי קטואנלוגים (KA's)**. באם יש אפשרות לתיסוף ב-KA's ניתן לשקול דיאטה דלה מאוד בחלבונים (VLPD). הרכבים שונים של KA's או EAA's נבדקו ב-CKD, רובם כללו 4 KA's (של חומצות האמינו החיוניות- איזולאוצין, לאוצין, פנילאלאנין וואלין), 1 חומצה הידרוקסילית (של חומצת האמינו החיונית מתיונין) ו-4 חומצות אמינו שנחשבות לחיוניות ב-CKD (טרטיפטופן, טריאונין, היסטדין וטירוזין). יחד, תוספים אלו מכונים KA's<sup>172</sup>. במבוגרים עם CKD ללא סוכרת וללא דיאליזה עם GFR > 20 דיאטה דלה מאוד בחלבון (VLPD) המספקת 0.28-0.43 גרם/ק"ג/יום בתוספת KA's על מנת להגיע לצרכי החלבון שלהם יכולה להיות מומלצת.

14 מחקרים בחנו את ההשפעה של דיאטה דלה בחלבון+תוסף KA במבוגרים עם CKD, כולל אלו שעברו השתלה, על תוצאות שונות. מחקר אחד היה קליני לא רנדומלי<sup>145</sup>, שאר המחקרים היו RCT<sup>173-178, 146, 148, 150, 152, 154, 155, 171</sup>.

הישרדות/מוות ממחלת כליה- 4 מחקרי RCT בדקו את ההשפעה של הגבלת חלבונים+KA על הישרדות/RRT אצל מבוגרים עם CKD שלבים 3-5 Garneata<sup>177, 147, 154, 176</sup> ושות' Mircescu<sup>147</sup> ושות'<sup>154</sup> דיווחו על ירידה באחוזים להתחלת דיאליזה אצל מטופלים שהיו בדיאטה VLPD ועם תוספי KA. ואילו בשני המחקרים האחרים לא נמצאה השפעה<sup>177, 176</sup>. גם בנייתוח משולב של שני מחקרים<sup>147, 154</sup> נצפתה ירידה בהיארעות להתחלת דיאליזה בקבוצת ה-VLPD+ תוספי KA. שני המחקרים הנ"ל חדשים ונעשו בתקופת זמן קצרה יחסית (12-15 חודשים) בהשוואה לשני המחקרים האחרים<sup>177, 176</sup> שהיו יותר ארוכים (2.2 שנים אצל Levi ושות'<sup>176</sup>). בראיה כוללת של כל המחקרים, ניתן למצוא תועלת בהגבלת חלבון + תוספי KA על הישרדות/RRT בחולי CKD שלבים 3-5.

GFR משוער- דיאטה דלה מאוד בחלבון בתוספת KA (0.28-0.4 גרם/ק"ג/יום) עשויה לעזור בשימור התפקוד הכלייתי אצל חולי CKD שלבים 3-5. מחקר אחד נעשה על חולי PD וה-GFR נשמר. במבוגרים עם CKD, מחקר בוצעו 5 מחקרים: אחד NRCT<sup>145</sup> ועוד 4 מחקרי RCT<sup>176, 175, 155, 154, 147</sup> ואלה דיווחו על ההשפעה של VLPD+ תוספי KA על ה-GFR. התוצאות מ-6 המחקרים מציינות ש-VLPD+ KA (0.3-0.4 גרם/ק"ג/יום) עזרה לשמר את ה-GFR, בעוד שאצל משתתפים שקיבלו דיאטה דלה בחלבון ללא KA (0.58-0.68 גרם/ק"ג) נצפתה ירידה ב-GFR. כל המחקרים נערכו על חולי CKD. לא הייתה אפשרות לניתוח מאוחד.

במחקר של Bellizi ושות'<sup>145</sup> דווח שה-GFR ירד משמעותית בקבוצת הביקורת. Garneata ושות'<sup>147</sup> דיווחו שהירידה ב-GFR הייתה נמוכה יותר ב-VLPD לעומת LPD. Klahr ושות'<sup>175</sup>, דיווחו שבהשוואה לקבוצה שצרכה חלבון בצורה רגילה בקבוצה של LPD הייתה ירידה מהירה יותר ב-GFR ב-4 חודשים הראשונים אבל איטית יותר ב-4 חודשים אחרונים. בקרב מטופלים עם GFR של 13-24 מ"ל/דקה במחקר ה-MDRD הייתה נטייה לירידת-GFR איטית יותר ב-VLPD לעומת LPD. במחקר של Levey ושות'<sup>176</sup> (ביצעו ניתוח פוסט הוק על המחקר של MDRD), דיווחו כי בצריכה קבועה של חלבון מהמזון בלבד, VLPD הייתה קשורה עם ירידה מגמתית בשיפוע ה-GFR בממוצע של 1.2 מ"ל/דקה/שנה. באופן דומה, גם לאחר נטרול צריכת החלבון מהמזון ומתוספים, ה-VLPD לא שיפרה את קצב הירידה ב-GFR. Mircescu ושות'<sup>154</sup> דיווחו שה-GFR לא השתנה באופן מובהק בקבוצת ה-VLPD+KA אך ירד באופן מובהק ב-LPD, הם מציעים שטיפול ב-VLPD+KA הינו בעלה השפעה המגנה על הכליה. Prakash ושות'<sup>155</sup> גם ציינו שה-GFR לא השתנה ב-VLPD+KA, עם זאת ה-GFR ירד משמעותית בקבוצת הפלסבו. KA+VLPD בתקופה של 9 חודשים עזרה בשימור ה-GFR.

רמות אלקטרוליטים- KA + VLPD (0.28-0.4 גרם/ק"ג) יכולה להוריד את רמות הזרחן בסרום ולשפר סממנים של מטבוליזם העצם (PTH, סידן). 4 מחקרים מבוקרים (שלבים 4-5) מציינים ירידה ברמות הזרחן בקבוצה שקיבלה KA+VLPD<sup>146, 154, 167, 177</sup>. מחקר אחד שבוצע על חולי דיאליזה גם הראה ירידה ברמות הזרחן בסרום בקבוצה שקיבלה KA+VLPD<sup>152</sup>. מחקר אחד מצא שרמות הזרחן לא ירדו בקבוצת ה-LPD אך הרמות נטו להיות נמוכות יותר בקבוצת ה-VLPD+KA<sup>146</sup>. רמות ה-PTH לא השתנו בקבוצת ה-VLPD+KA. אולם ה-PTH עלה באופן מובהק בקבוצת ה-LPD ללא KA. במחקר על חולי דיאליזה לא נמצאה השפעה על רמות הסידן אך רמות הזרחן היו נמוכות יותר בקבוצת ה-VLPD+KA בהשוואה לצריכת חלבון רגילה<sup>152</sup>. במחקר של Mircescu ושות'<sup>154</sup> נמצא שבקבוצה שצרכה KA + VLPD נצפתה ירידה מובהקת ברמות הזרחן ועלייה מובהקת ברמות הסידן בהשוואה לנקודת ההתחלה ולא נצפו שינויים ברמות הזרחן/הסידן בקבוצת ה-LPD ללא תוספי KA. במחקר נוסף דווח שבקבוצת ה-VLPD+ תוספי KA הייתה ירידה ברמות הזרחן וכן שימוש מופחת יותר בקושרי זרחן<sup>167</sup>. במטה אנליזה שפורסמה לאחרונה דווחה ירידה ברמות הזרחן אצל משתתפים שהיו ב-VLPD בשני מחקרים אקראיים מסין<sup>179</sup>.

צריכה תזונתית- ממצאי מחקרים מצביעים על כך שניתן לעמוד ביעילות בדיאטות מסוג VLPD+תוספי KA (0.28-0.4 גרם/ק"ג). 5 מחקרי RCT ואחד NRCT (4 מחקרים אצל חולי CKD שלבים 3-5 ו-1 בחולי PD) דיווחו על צריכה תזונתית. במחקרים אלו דווח שצריכת החלבון הייתה נמוכה יותר בקבוצת ה-LPD או VLPD בהשוואה לקבוצת הביקורת. צריכה תזונתית שימשה כמדד להיענות/הקפדה על הדיאטה ברוב המחקרים.

במחקרם של Bellizzi ושות' <sup>145</sup>, ב-CKD שלבים 4-5, לאחר חצי שנה חלה ירידה ברמות החלבון והנתרן בקבוצת ה-LPD ו-VLPD. במחקר נוסף על CKD שלב 4 דווח על ירידה בצריכת החלבון בקבוצת ה-VLPD + תוספים אך ללא שינוי בצריכת האנרגיה שהייתה נמוכה (23 קק"ל/ק"ג) <sup>146</sup>. צריכת הזרחן הייתה משמעותית נמוכה יותר בקבוצת ה-VLPD+KA, צריכת הסיידן הייתה נמוכה בשתי הקבוצות והייתה ללא שינוי במהלך כל תקופת ההתערבות <sup>146</sup>. מחקר על חולי PD הראה שהיו הבדלים בצריכת החלבון בין חודשים 6 ל-10 בין קבוצת ה-LPD לקבוצת שאינה עשירה בחלבון <sup>173</sup>. מחקר נוסף בו בחנו צריכת חלבון וצריכת אנרגיה (CKD שלבים 3+4), בהשוואה לדיאטה עם צריכת חלבון רגילה בקבוצת ה-LPD הייתה צריכה נמוכה יותר של חלבון באופן מובהק <sup>150</sup>. בהשוואה לדיאטה דלת חלבון, קבוצת ה-VLPD צרכה משמעותית פחות חלבון. הצריכה התזונתית ב-LPD הייתה משמעותית נמוכה יותר בהשוואה לצריכה התזונתית בדיאטה עם צריכת חלבון רגילה, אולם לא היה הבדל בין ה-LPD ל-VLPD. תוצאות מחקרם של Mircescu ושות' <sup>154</sup> מצביעות על כך שההיענות לדיאטה הייתה טובה לאורך המחקר.

**סטטוס תזונתי** - מחקרים מצביעים על כך שדיאטה KA+VLPD לא השפיעה על רמות האלבומין וסטטוס תזונתי שנמדד ע"י SGA, ההשפעות על מדדים אנתרופומטריים לא היו חד משמעיות. במבוגרים עם CKD, 6 מחקרים RCT <sup>146,147,150,154,155,173</sup> ואחד NRCT <sup>145</sup> דיווחו שלא הייתה השפעה של VLPD+KA על הרמות בסרום של אלבומין. היו שני מחקרים שבדקו KA+VLPD על הסטטוס התזונתי שנמדד ע"י SGA ולא נמצאה השפעה <sup>147,173</sup>. בשני המחקרים ציינו שהסטטוס התזונתי נשמר. במחקרם של Kopple ושות' <sup>150</sup> לא נמצאו הבדלים במדדים האנתרופומטריים. במחקרם של Malvy ושות' <sup>177</sup> דווח שהמשתתפים בקבוצת ה-VLPD+KA ירדו במשקל וגם במסת הגוף הרזה (FFM) ובמסת השומן (FM). הקבוצה שצרכה חלבון בצורה מתונה לא ירדה במשקל. במחקרם של Garneata ושות' <sup>147</sup> שהיה מחקר גדול והכי מעודכן, דווח שלא נמצאו הבדלים ב-BMI, MAMC (היקף זרוע) ו-TSF (עובי קפלי עור בתלת ראשי) עבור שתי הקבוצות לאורך כל תקופת המחקר.

**לחץ דם** - ההשפעה של KA+VLPD על לחץ דם היא לא חד משמעית. במבוגרים עם CKD היה מחקר אחד NRCT <sup>145</sup> ועוד 2 מחקרים RCT <sup>154,148</sup> שדיווחו על השפעות לא חד משמעיות על לחץ הדם בדיאטת VLPD+KA. רק מחקר אחד הראה ירידה בלחץ הדם הסיסטולי והדיאסטולי <sup>145</sup>. במחקר זה לדיאטה מסוג VLDL הייתה השפעה על ירידה בלחץ הדם בתגובה לירידה בצריכת נתרן, סוג החלבון שנצרך, ושימוש בתוספי KA. בשני המחקרים האחרים לא הייתה השפעה של הדיאטה על לחץ הדם.

**פרופיל ליפידים** - מחקרים מראים שדיאטת VLPD+KA יכולה להשפיע לטובה על פרופיל הליפידים. במבוגרים עם CKD היה מחקר אחד NRCT <sup>145</sup> ועוד 4 RCT <sup>146,147,171,177</sup> שבדקו את ההשפעה של VLPD+KA על פרופיל שומנים. ב-2 מחקרים לא נמצאה השפעה של הדיאטה על פרופיל שומנים <sup>177,146</sup>. אולם במחקרם של Bellizzi ושות' <sup>145</sup> דווח על ירידה ב-TC וב-TG רק בקבוצת ה-VLPD+KA. במחקרם של Coggins ושות' <sup>171</sup> דווח על ירידה ב-TC, HDL ו-LDL בקבוצת ה-VLPD+KA. Garneata ושות' <sup>147</sup> הראו שרמת הכולסטרול נשמרת יציבה לאורך כל המחקר אולם המשתתפים טופלו בסטטינים/פיברטים כטיפול סטנדרטי.

**צריכת חלבון וסוכרת** - לתזונה תפקיד חשוב בניהול מחלה כליה סוכרתית. המטרה שתהיה שליטה גליקמית ורמות אופטימליות של גלוקוז ובמקביל לשמור על צריכה הולמת של חלבון ואנרגיה לקבלת סטטוס תזונתי אופטימלי. יש מספר קווי הנחיה קודמים שהציעו צריכה של 0.8 גרם/ק"ג חלבון בקרב חולי CKD שלבים 1-5 <sup>180</sup>. אולם קו ההנחיה של KDIGO <sup>181</sup>, מציעים יותר חופשיות בהגבלת החלבון ומציעים לשמור על 0.8 גרם/ק"ג משקל גוף ולהימנע מצריכה של מעל 1.3 גרם/ק"ג. העדויות ממחקרים מבוקרים אצל חולי סוכרת ומחלה כלייתית (DKD) ללא דיאליזה אינן חד משמעיות <sup>164,170,182-187</sup>. במטרה-אנליזה רואים תועלת קטנה ל-LPD על ירידה ב-eGFR, אולם ההטרוגניות הייתה גבוהה (סוג הסוכרת, שלב ב-CKD, סוגי התערבויות, משך ההתערבות והקפדה על הדיאטה) <sup>188,189</sup>. בחולי DKD המטופלים בדיאליזה מחקרים תצפיתיים מדווחים ש-LPD קשורה בשיעורי אשפוז גבוהים יותר וסיכון גבוה יותר לתמותה <sup>190,191</sup>. קווי ההנחיה של KDOQI במטופלי דיאליזה מציעים צריכת חלבון של מעל 1.2 גרם/ק"ג/יום עקב קטבוליות מוגברת ואיבוד חלבון בדיאליזה. KO ושות' <sup>192</sup> עשו סקירה מקיפה על קווי ההנחיה הקיימים ומחקרים בחולי DKD וציינו שההמלצה לחלבון אצל חולי DKD ללא דיאליזה היא 0.8 גרם/ק"ג/יום ולחולי DKD עם דיאליזה ההמלצה מעל 1.2 גרם/ק"ג/יום.

דיאטות דלות חלבון צריכות להיות מוטמעות באופן הדרגתי בקרב המטופלים על מנת לאפשר ייעוץ תזונתי זהיר והיענות נאותה לדיאטה. תשומת הלב צריכה להיות ממוקדת בצריכת האנרגיה שעשויה לרדת עם הזמן ולגרום לירידה במשקל ו-WASTING. ההשפעה המועילה של הגבלת חלבון נשענת על העובדה שהגבלת חלבון גורמת לירידה בהיפרפילטרציה בגלומרולוס ועשויה להגן על הגלומרולוס מפני סינון יתר (היפרפילטרציה), Hyalinosis מואץ (תהליך שקורה באי ספיקת כליות – היילין הינו חומר אינרטי שמחליף גלומרולים ובמצב של היילינוזיס יש התנוונות של הנפרון) ופרוטאינוריה. מנקודת מבט תזונתית, הפחתה של צריכת חלבון מהחי והגברת חלבון מהצומח תגרום לירידה בייצור חומצה וברמת החמצת המטבולית. השפעות אלו נצפו יותר בצריכת חלבון נמוכה יותר (0.3-0.5 גרם/ק"ג) בתוספת KA.

**האם LPD או VLPD+KA מתאימים גם לחולי CKD עם PEW?** קשה מאוד לענות על השאלה הזו מכיוון שזה תלוי בסיבה לכך שהחולה ב-WASTING. לדוגמא, מצב קטבולי אקוטי עלול לגרום ל-PEW למרות צריכה נאותה של נוטריינטים. לכן, יש עדיפות לתקן את המצב האקוטי, לתיקון הסיבה ל-WASTING וכמות החלבון והאנרגיה צריכה להיות מוגברת עד לשיפור ה-WASTING. LPD או VLPD+KA לא יכולות להינתן במצבים קטבולים וצריכות להינתן רק לחולי CKD יציבים ללא מחלות מטבוליות.

**האם ל-LPD או VLPD+KA יש השפעה על הסטטוס התזונתי?** <sup>150</sup> בניית פוסט הוק של ה-MDRD החוקרים השוו את הקבוצות שחולקו בצורה אקראית (LPD ו-VLPD+KA) על מדדים שונים הקשורים לסטטוס תזונתי. התוצאות הדגימו את הבטיחות של הגבלת חלבון מעל 2-3 שנים בחולים עם CKD בינוני עד מתקדם. אולם היו שינויים קטנים אך מובהקים בסיום ההתערבות לעומת נתוני הבסיס. בכמה מהמדדים התזונתיים שנבדקו נמצא הבדל מינימאלי בין שתי הקבוצות. בשתי הקבוצות צריכת החלבון וגם האנרגיה ירדה. רמות האלבומין בסרום עלו בעוד שרמות הטרנספרין, משקל גוף, אחוז השומן, היקף זרוע והפרשת קריאטין בשתן ירדו. במחקר אורכי שבחן את הרכב הגוף נמצא כי דיאטה מסוג KA+VLPD גרמה לירידה קטנה יותר ב-LBM- בממוצע 1.2 ק"ג, עם עלייה ב-FM, בעיקר בשלושת החודשים הראשונים. פרמטרים אלו התייצבו לאחר מכן ואף השתפרו<sup>193</sup>. מחקרים קצרי טווח אחרים לא הראו השפעה של הדיאטה (LPD או KA+VLPD) על פרמטרים הקשורים לסטטוס תזונתי. עם זאת, הירידה הקטנה במדדים האנתרופומטרים שהצפתה בחלק מהמחקרים, מדאיגה מכיוון שבפרקטיקה ובשגרה ה-LPD ו-KA+VLPD משמשים כדיאטה לטווח ארוך ובגלל ההשפעה השלילית של PEW בחולים עם ESKD. לכן רופאים שממליצים על דיאטת LPD חייבים לעקוב באופן קבוע אחר צריכת החלבון והאנרגיה של המטופלים, משקל גוף ומצב תזונתי.

## שיקולים ביישום

### צריכה אנרגטית-

- בקביעת הצרכים האנרגטיים אצל חולי CKD יש לקחת בחשבון את מצבו המטבולי של החולה כולל תחלואה נלווית. לפי כך, יש להתאים באופן אישי את הטווח הקלורי המומלץ.
- הדיאטן/ית צריכה לקחת בחשבון מספר גורמים לקביעת הצרכים האנרגטיים אצל המטופל עם CKD, כולל- מצב בריאותי, האבחנה של ה-CKD וטיפולם נלווים, רמת פעילות גופנית, גיל, מין, סטטוס המשקל, גורמי סטרס ומטרות הטיפול.
- יש לעקוב אחר מטופלים ע"מ להעריך האם מגיעים לדרישות האנרגטיות שלהם בצורה הולמת. יש לטפל בשינויים בסטטוס התזונתי ולשנות את הדרישות האנרגטיות בהתאם.
- בקרב חולי CKD שלב 5 שעוברים דיאליזה (HD או PD), יש מספר גורמים שעשויים להשפיע על ההוצאה האנרגטית מעבר לגורמים המסורתיים (גיל, מין, FFM), כמו היפרפרתירואידיזם, היפרגליקמיה, דלקת כרונית, זיהומים ומחלות אחרות, יש להתחשב בכל אלו בקביעת התפריט.
- צרכי האנרגיה משתנים לפי מצבו הבריאותי של המטופל. לדוגמא- חולה אקוטי לעומת חולה כרוני, מטרות בריאותיות כלליות ושמירה על המשקל, עליה או ירידה.
- צריכה אנרגטית עלולה להיות שונה כתלות בשלב ה-CKD ובסוג הטיפול הנלווה (דיאליזה או השתלה).

## הגבלת חלבון

- יש להגדיל את כמות הדיאטנים המומחים בכליות ברחבי העולם כדי שיוכלו להמליץ על תזונה מסוג LPD או VLPD ביעילות ובבטיחות.
- יש לקדם מוצרים דלי חלבון ע"מ להפוך את התזונה לפשוטה יותר כדי להשיג LPD.
- יש להיות יותר "אגרסיביים" בהתערבות התזונתית על-מנת לשפר סימפטומים כשדאליזה היא לא אפשרות כרגע או כאשר צריך לדחות (הבשלה לגישה לכלי דם או התארגנות לפני השתלה).
- מאוד חשוב להעביר מידע על התזונה על מנת להשיג היענות טובה לדיאטה מוגבלת בחלבון. חינוך טיפולי יכול לעזור לחולים לשפר את המוטיבציה האישית ואף יכול להפוך למטרה אישית של המטופל. הגברת ההתעניינות לבחירת המזון, הכנתו ובישולו עשוי לשפר את ה-QOL (איכות חיים). בנוסף, דחיית התחלת דיאליזה ללא ספק תשמר QOL<sup>194</sup>.
- מטופלים שונים כמו כאלו עם כליה פוליציסטיות לא יפיקו תועלת מדיאטה מסוג LPD או VLPD ולכן יש לשקול במטופלים אלה תכנית תזונה אישית.

## הערכה וניטור

על מנת לבדוק את ההיענות/ הקפדה על הדיאטה, יש לבצע מעקב בשנה הראשונה באמצעות ראיון תזונתי (האופטימלי- 3 פעמים בשנה) – איסוף שנתן ל-24 שעות לאוריאה על מנת לבדוק היענות לדיאטה. לאחר מכן מעקב פעמיים בשנה עד התחלת דיאליזה.

### 3.2 סוג החלבון (ממקור צמחי או מהחי)

3.2.1 במבוגרים עם CKD1-5D (B1) או במושגלי כליה (דעה), חסרות ראיות כדי לקבוע אם צריכת סוג מסוים של חלבון (מהחי או מהצומח) תשפיע על סטטוס תזונתי, רמות סידן או זרחן או פרופיל שומנים.

## רקע

דיאטה המבוססת על חלבון מהצומח עשויה להיות בעלת יתרון בריאותי. לאחרונה, מחקר מבוסס-אוכלוסייה הציע שצריכת סויה או איזופלבנואידים ממקור סויה (soy isoflavones) מפחיתה משמעותית סיכון לסרטן השד אחרי גיל המעבר<sup>195</sup>. סטרס חימצוני בנשים אחרי גיל המעבר יורד באופן משמעותי בטיפול עם soy isoflavones, וניסויי מבחנה הראו שדיאטה על בסיס חלבון מהצומח מגנה בפני דלקת בתאי אנדותל בכלי הדם<sup>196</sup>. ממצאים אלו הובילו להתפתחות אסטרטגיות מניעה לבריאות האדם ומחלות. למשל, ה-FDA US Food and Drug Administration (FDA) הציעה שצריכת 25 גרם חלבון סויה עשויה למנוע את הסיכון למחלות לב כליליות עקב שיפור בפרופיל שומנים בדם.

במטופלים עם CKD, לדיאטה המבוססת על חלבון מהצומח יכולה להיות פעילות ביולוגית חיובית וייתכן שגם בעלת יתרונות קליניים דרך מגוון מנגנונים. ניסויים במבחנה (in vitro), הדגימו שדיאטה זו מפחיתה ביטוי של רנין-אנגיוטנסין<sup>197</sup>. מחקרים בעכברים הציגו שדיאטה זו עיכבה את ההתפתחות של CKD, בהשוואה לדיאטה המבוססת על חלבון מהחי<sup>198</sup>. כנראה דרך השפעה על GFR. בנוסף, דיאטה צמחונית הייתה קשורה להפחתה משמעותית של רמות זרחן ו-FGF-23 בדם במטופלי CKD ללא דיאליזה<sup>199</sup>. כתוצאה מכך, ניתן לחשוב שדיאטה המבוססת על חלבון מהצומח יכולה לסייע בהפחתה של זרחן בדם והאטת התפתחות CKD בקבוצת מטופלים זו.

## הסבר והרחבה

3 מחקרי RCT (CKD5D) ו-2 מחקרי חתך אקראיים (randomized crossover) (3-4CKD) ביצעו השוואה בין השפעה של דיאטה המבוססת על חלבון מהצומח לבין השפעה של דיאטה המבוססת על חלבון מהחי על מדדים ביולוגיים ותוצאות בריאותיות במטופלים עם CKD.

**אלבומין בדם.** סוג החלבון לא השפיע על סטטוס תזונתי אשר נמדד על פי רמת אלבומין<sup>200-203</sup>, אולם ייתכן שלא הייתה הבחנה בין הדיאטות עקב מספר מטופלים קטן.

**קצב פירוק חלבון.** דיאטה על בסיס חלבון מהצומח עשויה להיות קשורה לירידה ב-PCR אחרי 6 חודשים, אך זו ראייה מוגבלת. במחקרה של נורית סורוקה ושותפיה<sup>200</sup>, PCR היה נמוך משמעותית אחרי 6 חודשים של צריכת דיאטה על בסיס חלבון מהצומח בהשוואה לדיאטה לפני המחקר, אבל לא היו שינויים בדיאטה על בסיס חלבון מהחי. בניתוח שני, היה הבדל ממוצע של -0.10 גרם חלבון/ק"ג ב-PCR עם דיאטה על בסיס חלבון מהצומח בהשוואה לדיאטה על בסיס חלבון מהחי. ייתכן שהסיבה לכך נעוצה בעובדה שלחלבון צמחי ספיגה מופחתת מעט מזו של חלבון מן החי (מוערך בכ-90% מהחלבון מן החי).

**רמת פרה-אלבומין.** אין ראייה מוצלחת, לא נצפה הבדל בין הדיאטות<sup>201</sup>.

**מדדי דלקת (CRP, IL-6, TNF-α).** השוואה בין חלבון סויה לחלבון חלב, לא נמצא הבדל<sup>201</sup>.

**רמות סידן וזרחן.** לא נמצאה השפעה של סוג החלבון על רמת סידן בדם או בשתן. דיאטה על בסיס חלבון מהצומח במשך 7 ימים עד 6 חודשים לא השפיע על רמת זרחן בדם, אך נמצאה ירידה באיסוף שתן ל-24 שעות של 127 מ"ג בממוצע. מחקרה של נורית סורוקה ושותפיה<sup>200</sup> לא מצא הבדל בין סוג החלבון הנצרך לבין רמת אשלגן בדם או רמות נתון וסידן בשתן או רמת סידן וזרחן בדם. כן נמצא כי הפרשת הזרחן בשתן הייתה נמוכה משמעותית לאחר דיאטה על בסיס חלבון מהצומח בהשוואה לדיאטה על בסיס חלבון מהחי ודיאטה קודמת למחקר. במחקר חתך אקראי קטן במטופלי CKD ללא דיאליזה<sup>199</sup>, הדגימו רמת זרחן בדם גבוהה משמעותית בדיאטה על בסיס חלבון מהחי בהשוואה לדיאטה על בסיס חלבון מהצומח ביום ה-7, אבל לא היה הבדל בהפרשת זרחן בשתן. לא היה הבדל ברמת סידן בדם או בשתן.

בניתוח של 2 מחקרים אלו, לא הייתה השפעה של דיאטה על בסיס חלבון מהצומח בהשוואה לדיאטה על בסיס חלבון מהחי על רמת זרחן בדם. אולם דיאטה על בסיס חלבון מהצומח הפחיתה הפרשת זרחן באיסוף שתן 24 שעות ב-127 מ"ג.

**פרופיל שומנים.** סוג החלבון לא השפיע על פרופיל שומנים במטופלים עם CKD4-5D<sup>200-203</sup>.

מחקר שבדק צריכת חלבון סויה מול תוסף חלבון חלב, במשך 12 שבועות במטופלי HD עם וללא היפרלפדמיה הראה כי צריכת חלבון סויה הביאה לשיפור בפרופיל השומנים במטופלים עם היפרליפידמיה בלבד<sup>203</sup>.

מחקר שבדק השפעת תוסף חלבון סויה בהשוואה לקבוצת בקרה במטופלי PD לא הצליח להראות השפעה על פרופיל השומנים<sup>202</sup>. גם מחקרה של נורית סורוקה וחבריה שבדק השפעת דיאטה על בסיס חלבון מהצומח, מהחי ודיאטה לפני מחקר במטופלי CKD4 לא הצליח להראות שינוי בפרופיל השומנים בעקבות שינוי הדיאטה.

## דיון

דיאטה על בסיס חלבון מהצומח נחקרה במטרה לבחון תיאוריות מטבוליות במטופלי CKD. זרחן עשוי להיספג פחות בדיאטה כזו, דבר שיכול לתרום למטבוליזם של זרחן וסידן. דבר זה הופך לחשוב יותר בגלל שמזון מעובד מכיל תוספת זרחן אנאורגני בכמות רבה, בהשוואה לדיאטה על בסיס חלבון מהצומח. תכולת השומן בדיאטה על בסיס חלבון מהצומח היא בעלת פרופיל בריא יותר ועשויה להועיל למטופלים במחקרים ארוכי טווח. לבסוף, מולקולות רעילות כמו p-cresyl סולפט, אינדוקסיל סולפט וטרימטילאמין אוקסיד מיוצרות מחלבון מהחי ורמתן יכולה לרדת בזכות דיאטה על בסיס חלבון מהצומח ותאוריה זו צריכה להיבדק במחקרים ארוכי טווח במטופלי CKD. כפי שהודגם בתתי נושאים אחרים בקווי ההנחיה הני"ל, דיאטה על בסיס חלבון מהצומח הראתה הפחתה בעומס חומצי, הגברת צריכת סיבים בדיאטה והפחתה בזרחן ובמשקל. יש עניין גובר בתפקיד של דיאטה על בסיס חלבון מהצומח ב-CKD בשל היתרונות של דפוס תזונתי זה על גורמי סיכון למחלות לב וכלי דם באוכלוסייה הכללית. עם זאת, עדויות עדכניות ממחקרי RCT שבדקים השפעת 2 הדיאטות במטופלי CKD הן מוגבלות.

## שיקולים ביישום

- עבודה עם מטופלים כדי לעזור להם להגיע לדרישות האנרגיה והחלבון האישיות שלהם.
- יש להתבסס על העדפת המטופל עם CKD בנושא חלבון מהחי או מהצומח, ולדאוג שייגיע לדרישות שלו לאנרגיה וחלבון ושהדיאטה שלו מספקת מספיק EAA.

## הערכה וניטור

היענות לדיאטה צריכה להיות מנוטרת לעיתים קרובות במשך השנה הראשונה להתערבות תזונתית על ידי תשאול תזונתי (ביצוע אופטימלי הוא של 3 תשאולים). לאחר מכן, מעקב פעם בשנה עד התחלת דיאליזה.

### 3.3 דפוסי דיאטה

#### תזונה ים תיכונית

3.3.1 במבוגרים עם CKD1-5 ללא דיאליזה או במושגלי כליה, עם או בלי דיסליפידמיה, המסמך מציע להנחות לתזונה ים תיכונית אשר עשויה לשפר פרופיל שומנים (C2).

#### פירות וירקות

3.3.2 במבוגרים עם CKD1-4, המסמך מציע להגביר צריכת ירקות ופירות אשר עשויה להפחית משקל, לחץ דם ועומס חומצי (NEAP) (C2).

## רקע

דפוסי דיאטה משקפים את מגוון המזונות המרכיבים דיאטה רגילה<sup>204</sup>. דפוסי דיאטה מסוימים, כולל דיאטה ים תיכונית, דיאטת DASH (Dietary Approach to Stop Hypertension), דיאטה צמחונית עשירה בירקות ופירות הם דוגמאות לדפוסי דיאטה בריאים אשר היוו עניין באפידמיולוגיה של התזונה<sup>205</sup>. גישת ה-"WHOLE DIET" לוקחת בחשבון את ההשפעה הסינרגיסטית של מרכיבים על בריאות או מחלה<sup>205</sup>.

CKD מציגה הרבה אתגרים בניהול תזונתי, כולל סיכון מוגבר למוות ומחלות לב וכלי דם. לפי המסורת, חינוך תזונתי התמקד במרכיבים מסוימים, כמו חלבון, זרחן, אשלגן ונתרן. ראיות מהתקופה האחרונה, קישרו דפוסי תזונה בריאים להפחתת מחלות לב וכלי דם כרוניות וסיכון למוות באוכלוסייה הבריאה<sup>206</sup>.<sup>208</sup> אבל, קשרים אלו לא נחקרו באוכלוסיית CKD.

## הסבר והרחבה

למרות שדפוסי דיאטה שונים נחקרו (דיאטה עשירה בפירות וירקות, דיאטה ים תיכונית, דיאטה דלת פרקטוז, דיאטה דלת פחמימות או עשירה בחלבון...), הם לא נחקרו מספיק במחקרים מבוקרים. לכן, רק דיאטה ים תיכונית ודיאטה עשירה בירקות ופירות היו עם מספיק ראיות כדי ליצור המלצות.

### דיאטה ים תיכונית.

eGFR. לא נמצא יתרון בנושא זה<sup>209</sup>.

**פרופיל שומנים.** מידע מוגבל מ-3 מחקרים, 2 מתוכם חקרו מטופלי CKD2-3<sup>209,210</sup> ו-1 חקר מושתלים<sup>211</sup> הדגימו שדיאטה ים תיכונית משפרת פרופיל שומנים; ירידה בכולסטרול כללי, כולסטרול LDL וטריגליצרידים, בהשוואה לקבוצת ביקורת.

**תוצאות שונות.** בהשוואה לקבוצת ביקורת, דיאטה ים תיכונית לא הדגימה השפעה ברורה על לחץ דם במושתלים<sup>211</sup>, או על רמת CRP במטופלי CKD2<sup>209</sup>.

### דיאטה עשירה בירקות ופירות.

**התקדמות CKD.** במבוגרים עם CKD3-4, דיאטה זו בעלת השפעה מעורבת על eGFR בהשוואה לטיפול תרופתי פומי של ביקרבונט או קבוצת טיפול סטנדרטי<sup>212,213</sup>.

**משקל.** דיאטה זו השפיעה על ירידה במשקל, בניגוד לטיפול התרופתי בביקרבונט או בטיפול סטנדרטי<sup>213,212</sup>.

**לחץ דם.** 3 מחקרים דיווחו על כך שהגברת צריכת ירקות ופירות השפיעה על שיפור לחץ דם סיסטולי במטופלים עם CKD, בהשוואה לטיפול תרופתי בביקרבונט או קבוצת טיפול סטנדרטי (CKD1-4)<sup>212-214</sup>.



**השוואה למחקר מהתקופה האחרונה.** סקירה ספרותית שפורסמה לאחרונה בדקה את ההשפעה של דפוסי דיאטה על תוצאות CKD תוך שימוש במחקרי קוהורט<sup>215</sup>. סקירה זו לא מצאה השפעה של דפוסי דיאטה על התקדמות CKD, במחקרים שנמשכו 4-6.4 שנים. למרות זאת, המחקר כן הצליח להדגים קשר בין דיאטה עשירה בירקות, פירות, דגים, דגנים מלאים, סיבים, קטניות, אגוזים וזרעים לבין דיאטה דלה בבשר אדום, נתרן וסוכר מוסף במחקרים שביצעו בהם מעקב במשך 4-13 שנים.

מאמר סקירה של קוקרהין, הראה שדפוסי תזונה כגון דיאטה ים תיכונית ודיאטה עשירה בירקות ופירות היו בעלי השפעה מיטיבה על לחץ דם, GFR ורמת אלבומין גבוהה יותר (רמת הוכחה נמוכה)<sup>216</sup>.

למרות שמחקרי התערבות שבודקים דפוסי דיאטה במטופלי CKD הינם מוגבלים, ישנן עדויות עקביות מניתוחים תצפיתיים על השפעה חיובית של דיאטה עשירה בירקות, פירות, דגנים מלאים, בשר רזה, מוצרי חלב דלי שומן ודלה במלח על תוצאות קליניות (בעיקר תמותה).

מחקר שנערך לאחרונה אישר שצריכת אגוזים, מוצרי חלב דלי שומן וקטניות מגנה מפני התפתחות של CKD<sup>217</sup>.

### שיקולים ביישום

- יש לקבוע באופן אישי את הבטיחות והביצוע של מגוון דפוסי התזונה, כולל דיאטת DASH ודיאטה ים תיכונית, עם צריכה מוגברת של פירות וירקות בשלבי CKD מתקדמים, במיוחד בהקשר של רמת אשלגן בדם וצריכת חלבון וקלוריות.
- ייתכן וידרשו תמיכה ומעקב אישיים, על מנת לתמוך ביישום והיענות לשינוי התזונתי המורכב והקפדה עליו.

### הערכה וניטור

היענות לדיאטה במחקר קליני עשויה להיות מאתגרת. ביצוע תהליך של ניטור-עצמי אחרי יעדי קבוצות מזון עשוי לסייע בתמיכה בהיענות.

### קו הנחיה 4 מספר: העשרה תזונתית

#### העשרה תזונתית על ידי תזונה פומית, אנטרלית, פראנטרלית ו-IDPN

4.1.1 במבוגרים עם CKD3-5D (2D) ובמושתלי כליה (דעה), שנמצאים בסיכון ל-PEW ואינם מגיעים לצריכה מספקת של קלוריות וחלבון על ידי ייעוץ תזונתי בלבד, המסמך מציע תוספת מזון ייעודי (ONS) לתקופה של 3 חודשים לפחות על מנת לשפר מצב תזונתי.

#### העשרה תזונתית על ידי הזנה אנטרלית

4.1.2 במבוגרים עם CKD1-5D שאינם מצליחים להגיע לדרישות התזונתיות של חלבון וקלוריות לאורך זמן במקביל לייעוץ תזונתי והעשרה במזון ייעודי, סביר לשקול הזנה אנטרלית (דעה).

#### העשרה תזונתית על ידי הזנה פראנטרלית (TPN) ו-IDPN

4.1.3 במבוגרים עם CKD ו-PEW, שאינם מגיעים לצריכה מספקת של קלוריות וחלבון באופן פומי או אנטרלי, המסמך מציע ניסיון להזנה עם TPN למטופלי CKD1-5 (2C) ו-IDPN למטופלי המודיאליזה (2C) כדי לשפר או לשמר מצב תזונתי תקין.

### רקע

PEW נפוץ במטופלי אי ספיקת כליות כרונית ובמיוחד באלו המבצעים דיאליזה<sup>218</sup>, ונמצא קשור בעליה בתחלואה ותמותה<sup>219</sup>. הסיבה להתפתחות PEW היא מורכבת וכוללת גורמים רבים, כגון: הפחתה בצריכת אנרגיה וחלבון כתוצאה מאנורקסיה, הגבלות תזונתיות, דלקת, קטבוליזם מוגבר, איבודי חלבון בזמן הדיאליזה, חמצת מטבולית, אורמיה ונוכחות מחלות נלוות<sup>218,219</sup>. כתוצאה מכך, יש חוסר איזון בין

הצריכה לבין הדרישה תזונתית. המטופלים צורכים פחות אנרגיה וחלבון מהדרישות התזונתיות, למרות שקיבלו הדרכה על ידי דיאטנית בתחום הנפרולוגיה.<sup>220</sup>

כאשר ייעוץ תזונתי בלבד אינו מספיק על מנת לגשר בין הצריכה התזונתית לבין הדרישות התזונתיות במטופלי אי ספיקת כליות כרונית, השלב הבא הוא המלצה על צריכת ONS במטרה למנוע או לטפל ב-PEW. לכן, חשוב להעריך את התועלת של ONS מבחינת סטטוס תזונתי, תוצאות קליניות ואיכות החיים של המטופלים.

למרות שהזנה דרך מערכת העיכול באמצעות תוספי מזון ייעודי היא מועדפת, לעיתים יש צורך בהזנה פרנטרלית (TPN) שנמצאה כבטוחה ונוחה לשימוש כאשר אין סבילות להזנה באמצעות תוספי מזון ייעודי באופן פומי או אנטרלי.<sup>218</sup> במטופלי המודיאליזה ישנה אפשרות למתן הזנה פרנטרלית בזמן הטיפול, והיא בעלת יתרון משמעותי מכיוון שמתבצעת דרך הגישה הקיימת לדיאליזה. סוג הזנה זה נקרא IntraDialytic Parenteral Nutrition (IDPN).

## פירוט והרחבה

הצגת סקירת ספרות בנושא, הכוללת 15 מחקרים קליניים: 12 מחקרי (RCTs)<sup>221-231</sup> ו-3 מחקרי NRCTs<sup>232-234</sup>. רוב המחקרים בדקו השפעת מתן ONS במטופלי דיאליזה (דיאליזה צפקית<sup>228, 225, 227</sup> או המודיאליזה<sup>227</sup>), מחקר אחד כלל מטופלי CKD3-4<sup>231</sup> ואף מחקר לא כלל מושתלי כליה. רוב המחקרים בדקו את השפעת מתן ONS המועשרים בחלבון ואנרגיה או מועשרים רק בחלבון, דרך הפה. בעוד שמחקר אחר בדק השפעת ONS על בסיס פולימרים של גלוקוז<sup>221</sup> ומחקר נוסף בדק השפעה של ONS ללא חלבון בכלל<sup>231</sup>. 4 מחקרים השתמשו במזון ייעודי מועשר באנרגיה וחלבון, המיועד למחלות כליה<sup>224, 226, 233, 234</sup>. החיסרון העיקרי בספרות הוא שימוש מוגבל בקבוצת פלסבו, אף על פי שרוב המחקרים כללו קבוצת ביקורת של מטופלים שלא קיבלו מזון ייעודי או שקיבלו ייעוץ תזונתי בלבד. משך המחקרים נע בין 12 שבועות לבין 13.5 חודשים. ב-7 מתוך מחקרי ה-RCT השתתפו מטופלים בעלי רמות שונות של תת תזונה בתחילת המחקר<sup>221, 226, 230, 235</sup>. לעומת זאת, 5 מחקרים לא גייסו מטופלים בתת תזונה<sup>231, 226-229</sup>. במחקרי NRCT, גייסו מטופלים בתת תזונה לפי רמת אלבומין בדם או איבוד משקל<sup>234</sup>, מטופלים עם היפואלבומינמיה<sup>232</sup>, או שלא גייסו מטופלים בתת תזונה<sup>233</sup>.

**תמותה, אשפוז ואיכות חיים.** לא נמצאה השפעה של צריכת ONS על **תמותה** בקרב מטופלי המודיאליזה בעלי רמת אלבומין נמוכה בדם<sup>232</sup>.

תוצאות שונות בבחינת השפעת צריכת ONS על **אשפוזים** במטופלי המודיאליזה ודיאליזה צפקית: 2 מחקרים לא מצאו השפעה משמעותית<sup>230, 227</sup> ובמחקר אחד כן נמצאה השפעה חיובית של 34% הפחתה בסיכון לאשפוז במטופלים שקיבלו ONS בהשוואה לקבוצת הביקורת.

3 מחקרים בחנו את השפעת צריכת ONS על **מדדי איכות החיים** של מטופלי המודיאליזה<sup>233, 234, 223</sup>, במשך לפחות 3 חודשים. 2 מחקרים מצאו שמטופלים שצרכו מזון ייעודי רגיל<sup>223</sup> או המיועד למחלות כליה<sup>233</sup> המועשר באנרגיה וחלבון, קיבלו ניקוד גבוה יותר בתפקוד<sup>233, 223</sup>, ובכאב גופני<sup>223</sup> בהשוואה למטופלים שקיבלו ייעוץ תזונתי בלבד<sup>223</sup> או מטופלים שלא קיבלו תוספים תזונתיים<sup>233</sup>. מחקר אחד מצא ש-O NS המיועד למחלות כליה ומועשר באנרגיה וחלבון לא השפיע כלל על מדדי איכות חיים<sup>224</sup>. לאחר עיבוד נתונים של 2 המחקרים<sup>233, 223</sup> נמצא שלא הייתה השפעה משמעותית על תפקוד, כאב גופני ובריאות כללית.

**התקדמות אי ספיקת כליות.** מחקר בדק השפעה של צריכת ONS מועשר בקלוריות במשך 24 שבועות, על התקדמות CKD בשלב 3-4 במטופלים אשר הקפידו על דיאטה דלת חלבון<sup>231</sup>. למרות שלא נמצא הבדל ברמת הקראטינין וב-eGFR בין קבוצת הניסוי והביקורת, נמצאה הפחתה בפרוטיאנווריה באלו שקיבלו ONS.

**שיטות להערכת סטטוס תזונתי ומדדים ביוכימיים.** מחקר בדק השפעת צריכת ONS במשך 3 חודשים על ניקוד **SGA**<sup>223</sup>. נמצא שיפור משמעותי בניקוד SGA בקבוצה שקיבלה ONS לעומת הקבוצה שקיבלה רק ייעוץ תזונתי. במחקר אחר לא נמצא שיפור בניקוד **MIS** במטופלים שצרכו ONS במשך 6 חודשים<sup>234</sup> בהשוואה לקבלת ייעוץ תזונתי בלבד.

כל 15 המחקרים בדקו את השפעת ה-ONS על רמת האלבומין בדם במטופלי CKD3-5D. באופן כללי, הספרות מציעה שצריכת ONS המועשר באנרגיה וחלבון משפרת רמת אלבומין בדם עם זהירות מסוימת בעקבות התוצאות ההטרוגניות. מניתוח של 11 מחקרים<sup>221-228, 231, 233, 234</sup> שכללו מטופלי CKD3-5D מצאו שצריכת ONS משפרת באופן מתון רמת אלבומין בדם בהשוואה לקבוצת הביקורת. נמצא כי קיים שיפור משמעותי בשימוש ב-ONS מועשר באנרגיה וחלבון יחד ולא בשימוש ב-ONS מועשר רק בחלבון או אנרגיה.

לא נמצאה השפעה של ONS על רמת פרה-אלבומין במטופלי המודיאליזה, בהשוואה ליעוץ תזונתי בלבד<sup>224</sup>. ממצאים מנוגדים בהשפעת צריכת ONS במשך 3-6 חודשים על רמת חלבון כללי בדם במטופלי המודיאליזה<sup>221, 222</sup>, אולי בגלל סוג התוסף. מחקר שכלל 30 מטופלים הציג השפעה חיובית על רמת חלבון כללי בעקבות צריכת ONS המבוסס על חומצות אמינו<sup>222</sup>, ובמקביל מחקר אחר שכלל 21 מטופלים לא מצא שצריכת ONS מועשר באנרגיה, במשך 6 חודשים השפיעה<sup>221</sup>. 2 מחקרים במטופלי דיאליזה לא מצאו השפעה של צריכת ONS במשך 3-6 חודשים על רמת טרנספרין בדם<sup>221, 233</sup>.

**מדידות אנתרופומטריות.** השפעת ONS על מדדים אנטרופומטרים שונה מאוד בין מחקרים כתלות בשימוש בסוגים שונים. ההשפעה הגדולה ביותר נצפתה במחקר בו היה שימוש ב-ONS מועשר בקלוריות<sup>221</sup>.

**BMI.** 7 מחקרים העריכו את השפעת ONS על BMI במשך 3-6 חודשים<sup>221-226, 234</sup>, במטופלי המודיאליזה<sup>221-224, 226, 234</sup> ודיאליזה צפקית<sup>225</sup>. לא נמצאה השפעה של ONS על BMI, למרות שהמחקר שהשתמש ב-ONS מועשר באנרגיה כן מצא עליה ב-BMI<sup>221</sup>. כאן הטרוגניות המחקרים הייתה בינונית.

**משקל.** 6 מחקרים חקרו את השפעת ONS על המשקל במשך 3-6 חודשים במטופלי המודיאליזה<sup>221, 222, 229, 233, 234</sup> או דיאליזה צפקית<sup>228</sup> ובמטופלי CKD3-4<sup>231</sup>. באופן כללי, נמצא ש-ONS מקושר לעליה במשקל בעיקר במטופלי המודיאליזה שצרכו תוסף מועשר באנרגיה. מחקר אחד מצא ש-ONS מועשר בחלבון משפיע על עליה במשקל במטופלי דיאליזה צפקית<sup>228</sup>. ניתוח התוצאות של 6 המחקרים הציג משקל גבוה יותר במטופלים שצרכו ONS בהשוואה לקבוצת הביקורת, במטופלי CKD3-5D, כשההבדל העיקרי היה בצריכת ONS מועשר באנרגיה במטופלי המודיאליזה.

**יעד משקל בדיאליזה.** 4 מחקרים בדקו את השפעת ONS על משקל יעד במטופלי המודיאליזה, במשך 3-6 חודשים<sup>223, 224, 235, 234</sup>. באופן כללי לא נמצאה השפעה, פרט למחקר בו נמצאה עליה במשקל יעד בשימוש ב-ONS ייעודי למחלות כליה מועשר באנרגיה וחלבון<sup>234</sup>, וגם מחקר נוסף שכלל ONS מועשר בחלבון<sup>236</sup>. בניתוח של 3 מחקרים לא נמצאה השפעה<sup>223, 224, 234</sup>. מחקר אחד לא נכלל בניתוח<sup>236</sup>.

**LBM/FFM/מסת שריר.** 7 מחקרים בדקו את השפעת ONS על מדדי מסת גוף כחוש (LBM) במטופלי המודיאליזה<sup>221-223, 229, 234, 236</sup> או דיאליזה צפקית<sup>228</sup>, במשך 3-6 חודשים. באופן כללי, ONS גרם לעליה של LBM או FFM רק במטופלי המודיאליזה שקיבלו ONS מועשר באנרגיה. השפעת ONS מועשר בחלבון על LBM במטופלי המודיאליזה היא מעורבת. בניתוח 6 מחקרים<sup>221-223, 229, 234, 228</sup> נמצא ש-ONS מעלה LBM או FFM באופן משמעותי, בהשוואה לקבוצת הביקורת. אך, כשעשו תת ניתוח נמצא שההבדל נשאר משמעותי רק בצריכת ONS מועשר באנרגיה במטופלי המודיאליזה.

**מסת שומן.** 7 מחקרים העריכו את השפעת ONS על מסת שומן במטופלי המודיאליזה, במשך 3-6 חודשים<sup>221-223, 226, 229, 238, 234</sup>. ניתוח תוצאות של 6 מהמחקרים מצא שאין השפעה<sup>221-223, 226, 228, 234</sup>, אבל בתת הערכה נמצא ש-ONS מועשר באנרגיה<sup>221</sup> ובאנרגיה וחלבון יחד<sup>223, 226, 234</sup> מעלה באופן משמעותי מסת שומן בגוף בהשוואה לקבוצת ביקורת שקיבלה ONS מועשר בחלבון בלבד שלא השפיע על מסת שומן.

**מדידות קפלי שומן.** 5 מחקרים בדקו את השפעת ONS על מדידות קפלי שומן במטופלי המודיאליזה<sup>221, 223, 224</sup> או דיאליזה צפקית<sup>228, 225</sup>, במשך 3-6 חודשים. ניתוח של 4 מחקרים מצא שיש

השפעה משמעותית של ONS מועשר באנרגיה על מדידות קפלי שומן אצל מטופלי המודיאליזה, בהשוואה למטופלים שקיבלו ייעוץ תזונתי בלבד או לא קיבלו תוספים כלל.

**היקף זרוע או שריר.** 4 מחקרים לא מצאו השפעה במטופלי המודיאליזה<sup>221,223</sup> או דיאליזה צפקית<sup>225,228</sup>.

**צריכה תזונתית. חלבון.** 10 מחקרים בדקו את השפעת ONS על צריכת חלבון המוערכת על ידי nPCR/nPNA, אנמנזה תזונתית או שאלון תדירות מזון, במשך 3-6 חודשים. באופן כללי, תוסף מועשר בחלבון (חומצות אמינו<sup>222</sup> או חומצות אמינו מסועפות<sup>236</sup>) מעלה את צריכת החלבון על פי דיווח או חישוב nPCR במטופלי דיאליזה. במטופלי CKD3-5D לא נמצאה השפעה של תוספים מועשרים באנרגיה<sup>221,231</sup> או אנרגיה וחלבון. ניתוח של 7 מחקרים מצא שישנה עליה משמעותית ב-nPCR במטופלי דיאליזה<sup>222</sup> שצרכו ONS, ומציע שיתכן השפעה קלינית. אולם, תת הערכה מצאה שההשפעה משמעותית רק במטופלים שצרכו ONS מועשרים בחלבון ולא מועשרים באנרגיה וחלבון<sup>223,224,228,234</sup>. בניתוח 3 מחקרים<sup>224,228,228</sup>, בדקו את השפעת ה-ONS על צריכת חלבון על פי דיווח. רק במחקר אחד בו קיבלו העשרת חלבון ביצה (אלבומין) נצפתה השפעה<sup>225</sup>.

**אנרגיה.** 6 מחקרים בדקו את השפעת ONS על צריכת אנרגיה במטופלי המודיאליזה<sup>221,224,226,236</sup>, דיאליזה צפקית<sup>225</sup> ובמטופלי CKD3-4<sup>231</sup>, במשך 3-6 חודשים. בכל המחקרים ONS העלה צריכה אנרגטית, למרות שנמצאה השפעה מוגבלת במטופלי המודיאליזה שצרכו ONS מועשר בקלוריות וחלבון ייעודי למחלות כליה. 4 מתוך 5 מחקרים דיווחו ש-ONS העלה צריכה תזונתית במטופלי דיאליזה<sup>221,224-226,236</sup>. אך, תת ניתוח מצא שההשפעה משמעותית רק במטופלי המודיאליזה שקיבלו ONS מועשר בקלוריות וחלבון<sup>224,226</sup>, ולא כשקיבלו ONS מועשר בחלבון<sup>225</sup> או מועשר בקלוריות<sup>231</sup> בלבד. במחקר אחד לא היה שיפור בצריכה קלורית במטופלי CKD3-4, בשימוש ב-ONS מועשר בקלוריות וללא חלבון<sup>231</sup>.

**סידן וזרחן.** לא נמצאה השפעה על צריכת סידן וזרחן במטופלי המודיאליזה, במשך 3 חודשים<sup>224</sup>.

**מדדים ביוכימיים אחרים (CRP, אנמיה, רמת אלקטרוליטים ופרופיל שומנים).** לא נמצאה השפעה על: מדדי CRP<sup>222-224,226,229,231,234,232</sup>, מדדי אנמיה<sup>221-223,225,229,233,234</sup>, רמת אלקטרוליטים (סידן, זרחן, אשלגן)<sup>223,225,229,231,233</sup>, פרופיל שומנים<sup>221,225,226,231,234</sup>.

**IDPN.** 3 מחקרים בדקו את השפעת IDPN על סטטוס תזונתי ותוצאות קליניות במטופלי המודיאליזה<sup>235,237,238</sup>. כל המטופלים הוגדרו בתת תזונה. במחקר הראשון<sup>235</sup> קבוצת ההתערבות קיבלה ייעוץ תזונתי על ידי דיאטנית נפרולוגיה והעשרה עם IDPN במשך שנה (הרכב התמיסה: 200 מ"ל דקסטרז 50%, 200 מ"ל חומצות אמינו חיוניות 7.1%, 200 מ"ל שומנים 20%. 2400 קק"ל, 42.3 גרם חלבון לשבוע). השוו את התוצאות עם קבוצת הביקורת שקיבלה רק ייעוץ תזונתי. במחקר השני<sup>237</sup> כל המטופלים קיבלו ONS מועשר ב-25 גרם חלבון ו-500 קק"ל ליום, במשך שנה. קבוצת ההתערבות קיבלה בנוסף IDPN להגעה לדרישות תזונתיות של 30-35 קק"ל לק"ג ו-1.2 גרם חלבון לק"ג ליממה (הרכב התמיסה: 50% גלוקוז, 50% תמיסה ללא חלבון ובנוסף תמיסה של חומצות אמינו סטנדרטית). במחקר השלישי<sup>238</sup>, קבוצת ההתערבות קיבלה תמיסה של חומצות אמינו חיוניות דרך הווריד במשך חצי שנה. השוו את התוצאות עם קבוצת הביקורת שקיבלה תמיסת חלבון המכילה חומצות אמינו חיוניות ולא חיוניות במשך 6 חודשים. 2 הקבוצות קיבלו במקביל 500 מ"ל תמיסת גלוקוז 10% והמשיכו מעקב לעוד 6 חודשים נוספים. (הערה של המתרגמים – המחקר האחרון משנת 1989<sup>238</sup>)

**תמותה ואשפוזים.** לא נמצאה השפעה של IDPN על תמותה ואשפוזים<sup>237</sup>. ההשוואה בוצעה בין מטופלים שקיבלו רק ONS לבין מטופלים שקיבלו IDPN וגם ONS.

**מדידות אנתרופומטריות.** 3 מחקרים בדקו את השפעת IDPN על מדידות אנתרופומטריות במטופלי המודיאליזה בתת תזונה<sup>235,237,238</sup>. נמצא ש-IDPN בשילוב ייעוץ תזונתי<sup>235</sup> או ONS<sup>237</sup> מעלה BMI<sup>235,237</sup>, משקל יבש<sup>235</sup>, מדידות קפלי עור ו-MAMC<sup>235</sup> בהשוואה לייעוץ תזונתי בלבד. אולם, נמצא שיפור דומה ב-BMI כאשר המטופלים קיבלו כמות דומה של חלבון וקלוריות בצורת ONS<sup>237</sup>.

**בדיקות דם וסטטוס תזונתי (אלבומין, פרה-אלבומין וטרנספירין).** 3 מחקרים בדקו את השפעת IDPN על בדיקות דם וסטטוס תזונתי במטופלי המודיאליזה בתת תזונה<sup>235,237,238</sup>. נמצא ש-IDPN בשילוב ייעוץ תזונתי<sup>235</sup> או ONS<sup>237</sup> מעלה רמות אלבומין<sup>235,237</sup>, פרה-אלבומין<sup>237</sup> או טרנספירין<sup>235</sup>. אולם, נמצא שיפור דומה באלבומין ופרה-אלבומין כאשר המטופלים קיבלו כמות דומה של חלבון וקק"ל בצורת ONS<sup>237</sup>.

\* השוואה בין תמיסת IDPN המכילה חומצות אמינו חיוניות ולא חיוניות יחד לבין תמיסה שמכילה חומצות אמינו חיוניות בלבד מצאה שאין השפעה על משקל גוף רצוי, מדידת קפלי שומן או היקף שריר וזרוע. וגם - רמות אלבומין וטרנספירין<sup>238</sup>.

**מדדים ביוכימיים אחרים (CRP, המוגלובין ופרופיל שומנים).** לא נמצאה השפעת IDPN על: מדדי דלקת<sup>237</sup> במתן ONS בלבד או ONS ו-IDPN, המוגלובין<sup>238</sup>, כולסטרול כללי<sup>235</sup> או טריגליצרידים<sup>235,237</sup>.  
**צריכת קלוריות וחלבון.** לא נמצאה השפעה חד משמעית<sup>235,237</sup>.

## דיון

יש לבצע הערכה תזונתית לפני שממליצים על ONS וגם במקביל לצריכת ONS.

העשרה ב-IDPN לא גורמת לשינוי הרגלי אכילה. IDPN ניתן בזמן דיאליזה במשך 4 שעות, 3 פעמים בשבוע ולכן לא מספק את סך דרישות האנרגיה והחלבון המומלצות לאורך זמן. הזנה באמצעות TPN ניתנת על בסיס יומי ויכולה לספק 100% מהדרישות התזונתיות. העשרה ב-IDPN מומלצת כאשר הצריכה הספונטנית היומיומית לוקה בחסר, והעשרה זו תסייע לגשר על הפער בין המצוי לרצוי ולהגיע לדרישות התזונתיות. אין יתרון של IDPN על ONS, כל עוד מגיעים לדרישות תזונתיות מלאות על ידי העשרה תזונתית כלשהי<sup>237</sup>. במידה וניתן לגשר על הפער על ידי IDPN, המסמך מציע לשקול העשרה תזונתית ב-IDPN במקביל להעשרה עם ONS וייעוץ תזונתי.

מחקר RCT חדש בדק את השפעת IDPN על רמת פרה-אלבומין בדם, מדדים ביוכימיים ותזונתיים אחרים במטופלי המודיאליזה בתת תזונה<sup>239</sup>. נמצא ש-IDPN תרם לעליית רמת פרה-אלבומין בדם והיה מועדף ביחס לייעוץ תזונתי, לאחר 16 שבועות. מאמר זה לא נכלל בסקירה זו מכיוון שפורסם במועד מאוחר. במחקר זה מטופלים נרשמו באופן אקראי לקבוצת ההתערבות שבה קיבלו ייעוץ תזונתי וגם IDPN 3 פעמים בשבוע, במשך 16 שבועות. לא היו שינויים במדדים נוספים (BMI, אלבומין, טרנספירין, PCR, ניקוד SGA, phase angle alpha).

## נקודות ליישום

- ניתן להמליץ על ONS במינון של 2-3 פעמים ביום, בהעדפה לשעה אחרי ארוחה ולא במקום ארוחה, כדי להפיק מקסימום תועלת<sup>218</sup>.
  - מתן ארוחות עשירות בחלבון או ONS בזמן דיאליזה יכולות להוות אסטרטגיה טובה להגברת צריכת חלבון ואנרגיה<sup>240</sup>. ניתן להתגבר על תופעות לוואי שליליות המיוחסות לאכילה בזמן דיאליזה, כגון: ירידת לחץ דם לאחר ארוחה, סיכון לאספירציה, זיהום, חוסר איזון של זרחן וגלוקוז, על ידי ניטור צמוד.
  - המלצה על ONS צריכה לקחת בחשבון את העדפת המטופל מבחינת נראות, ריח, טעם, מרקם ואופן ההכנה (מילקשייק, מיץ, פודינג, חטיף או אבקת אנרגיה/חלבון). יש לעקוב אחרי סבילות, מפני שחלק מהמטופלים מפתחים סימפטומים גסטרואינטסטינליים בעקבות צריכת ONS.
  - ניתן לשקול מתן ONS עם צפיפות אנרגטית גבוהה ורמה נמוכה של אלקטרוליטים שמיועדים למחלות כליה, כדי להגביר צריכת אנרגיה וחלבון ולמנוע הפרעות אלקטרוליטריות ועודף נוזלים.
  - חשש מסיבוכים (כגון זיהומים בדרכי הגישה של הדיאליזה) והעלות הגבוהה של IDPN הם המחסומים העיקריים למתן IDPN בשגרה.
  - מטופלי המודיאליזה שעונים על שלושת הקריטריונים הבאים יוכלו להרוויח מטיפול ב-IDPN:
1. כשיש נוכחות של PEW וצריכה לא מספקת של אנרגיה וחלבון.

2. כשלא ניתן להמליץ על העשרה תזונתית פומית, כולל ONS והזנה אנטרלית או שאין היענות או סבילות להמלצות אלו.
  3. כשניתן להגיע לדרישות תזונתיות של אנרגיה וחלבון על ידי שימוש ב-IDPN, בשילוב צריכת מזון פומית או הזנה אנטרלית.
- IDPN אינו מהווה תמיכה תזונתית ארוכת טווח. יש להפסיק IDPN כשיש שיפור בסטטוס התזונתי (שהינו אישי לכל מטופל), ולנסות מתן ONS או הזנה אנטרלית במידה ומתאפשר.
  - במידה ומתן IDPN בשילוב צריכת מזון פומית אינה מספקת את הדרישות התזונתיות או שיש פגיעה במערכת העיכול, יש לשקול מתן TPN על בסיס יומי.

#### ניטור והערכה

תופעות לוואי גסטרואינטסטנליות יכולות להשפיע על היענות ל-ONS<sup>241</sup> ומתן ONS בטעם אחד לתקופות ארוכות עלול לגרום להיענות נמוכה. לכן, יש לעקוב ולשקול שינויים על מנת להגביר היענות ל-ONS. בנוסף, יש לבצע הערכה תזונתית לעיתים תכופות להערכת התועלת של ONS. גם במקביל למתן IDPN (תוך כדי דיאליזה ואחריה) יש לבצע הערכה תזונתית ומעקב צמוד אחרי לחץ דם, רמת גלוקוז בדם ומאזן נוזלים. במידה ויש צורך בשימוש באינסולין, יש להתאים את הטיפול באופן אישי יחד עם אנדוקרינולוג ולהימנע מהיפוגליקמיה. בדיאליזה קביעת ה-UF (Ultrafiltration) תתחשב בנוזלים מתמיסת ה-IDPN.

#### 4.2 העשרה תזונתית באמצעות תמיסת הדיאליזט

4.2.1 במבוגרים המטופלים בדיאליזה ציפקית עם PEW, המסמך מציע לא להחליף תמיסת דיאליזט על בסיס דקסטרז (הטיפול המקובל) בתמיסת דיאליזט על בסיס חומצות אמינו כאסטרטגיה כללית לשיפור מצב תזונתי. אף על פי כן, סביר לבצע ניסיון כזה כדי לשפר ולשמר מצב תזונתי, כאשר לא ניתן להגיע לדרישות תזונתיות על ידי צריכה פומית או אנטרלית (דעה).

#### רקע

PEW נפוץ במטופלים המבצעים דיאליזה ציפקית וקשור לעליה בתחלואה ותמותה.<sup>242</sup> דלקת, חמצת, עמידות לאינסולין, צריכה תזונתית לא מספקת של אנרגיה וחלבון כתוצאה מאנורקסיה ואיבוד של חלבון וחומצות אמינו דרך הצפק תורמים להתפתחות PEW.<sup>243</sup> הציעו שתוספת חומצות אמינו בדיאליזט (IPAA) עשויה לפצות על צריכת חלבון לא מספקת ואיבוד חלבון. החלפת הגלוקוז בחומצות אמינו בתמיסת הדיאליזה הציפקית אמורה להגביר צריכת חלבון ולהפחית איבוד חלבון.<sup>244</sup> בנוסף, חומצות אמינו אלו עשויות להפחית עומס פחמימות, ובכך להפחית סיכון להיפרגליקמיה ואת הנטייה להיפרטריגליצירידמיה.<sup>244</sup>

#### הסבר והרחבה

3 מחקרים חקרו את ההשפעה של תוספת IPAA על סטטוס תזונתי במטופלי דיאליזה ציפקית בתת תזונה או PEW ברמות שונות, כולל: 2 RCTs<sup>245,246</sup> (השוואה בין מתן תמיסת 1.5% דקסטרז לבין מטופלים שהחליפו 1-2 שקיות ל-1.1% חומצות אמינו. 3 חודשים<sup>245</sup> עד 3 שנים<sup>246</sup>) ומחקר חתך שאינו מבוקר<sup>247</sup> (השתמש במהלך מחקר דומה, למשך 6 חודשים, רוב המטופלים הציגו היפואלבומינמיה).

**בדיקות אנתרופומטריות ומדדי מעבדה של סטטוס תזונתי.** 2 מחקרי RCTs בדקו את ההשפעה של טיפול ב-IPAA על בדיקות אנתרופומטריות במטופלי דיאליזה ציפקית בתת תזונה.<sup>245,246</sup> דווח על מדידות TSF, MAMC, מסת שומן (FM) ב-3 חודשים<sup>245,246</sup> וב-3 שנים<sup>246</sup> בשתי הקבוצות של הדיאליזט מסוג IPAA ודקסטרז. תוצאה: אין השפעה להחלפת תמיסת הדיאליזט על מדידות אנתרופומטריות.

2 מחקרי RCTs<sup>245,246</sup> ומחקר crossover שאינו מבוקר אחד<sup>247</sup> בדקו את השפעת תוספת IPAA על אלבומין, פרה-אלבומין, טרנספרין בדם במטופלי דיאליזה ציפקית בתת תזונה. מחקר RCT אחד בדק את ההשפעה על רמת חלבון כללי<sup>245</sup>. הממצאים: אין השפעה.

**רמת אלקטרוליטים (זרחן, ביקרבונט ואשלגן).** המחקרים (שהוזכרו גם קודם) בדקו את השפעת IPAA על רמת אלקטרוליטים במטופלי דיאליזה ציפקית בתת תזונה<sup>245,247</sup>. תוצאה: הפחתת רמת זרחן וביקרבונט, וההשפעה על אשלגן לא ברורה.

**צריכת אנרגיה וחלבון.** מחקר RCT אחד בחן את השפעת תוספת IPAA על צריכת חלבון ואנרגיה במטופלי דיאליזה ציפקית בתת תזונה<sup>246</sup>, בהשוואה לצריכה הבסיסית. תוצאה: בקבוצת IPAA צריכת החלבון עלתה החל מהחודש השישי ונמשכה עד 3 שנים, אבל ללא הבדל בין הקבוצה שקיבלה תמיסת IPAA לבין הקבוצה שקיבלה תמיסת דקסטרוז. סך צריכת האנרגיה עלתה בקבוצת IPAA, אבל לא היה הבדל משמעותי בהשוואה לקבוצת דיאליזאט-דקסטרוז. (nPCR) עלה בקבוצת IPAA לאחר 3 שנים, אך ירד בקבוצת הדקסטרוז וההבדל היה משמעותי בנקודת הזמן של מדידה לאחר 3 שנים.

## דיון

ההמלצות מבוססות על שלושת המחקרים האלו. המחקרים כללו רק הערכת תוצאות הביניים של מדדים הקשורים לתזונה: צריכה תזונתית (צריכת אנרגיה וחלבון כללית וצריכת אנרגיה דרך הפה), נתוני מעבדה של סטטוס תזונתי (רמת אלבומין, פרה-אלבומין, טרנספרין וחלבון כללי בדם) ואנתרופומטריה (MAMC, TSF ומסת שומן). ההשפעה של החלפת תמיסת דקסטרוז לתמיסה עם חומצות אמינו על הישרדות המטופלים, אשפוז, תוצאות קליניות אחרות ואיכות חיים לא הוערכו כראוי. ההשפעה ארוכת הטווח של הטיפול ב-IPAA נותרה לא ברורה.

## שיקולים ביישום

- תוספת IPAA הפחיתה רמת ביקרבונט<sup>247</sup> והייתה קשורה לחמצת בינונית בחלק מהמטופלים<sup>243,244</sup>, מצב שניתן לטיפול בקלות.
- בסוכרתיים עם היפרגליקמיה בלתי נשלטת אשר מבצעים דיאליזה ציפקית, החלפת תמיסת דקסטרוז לתמיסה עם חומצות אמינו עשויה לעזור לשלוט על איזון סוכר.
- ניתן להשתמש ב-IPAA רק כשזה יכול לעזור להגיע לדרישות תזונתיות (אנרגיה וחלבון) במקביל לצריכה פומית. אחרת, יש לשקול TPN יומי או הזנה פראנטרלית חלקית.

#### 4.3 חומצות שומן מסוג אומגה 3 (LC n-3 PUFA)

##### תוסף תזונה מסוג אומגה 3 בהקשר של תמותה ומחלות לב וכלי דם

4.3.1 במבוגרים המטופלים בהמודיאליזה או מושתלי כליה, המסמך מציע לא לתסף באומגה 3 באופן שגרתי, כולל אלו המופקים מדגים או זרעי פשתן או כל שמן אחר, כדי להפחית סיכון לתמותה (2C) או לאירועים לבביים וכלי דם (2B).

4.3.2 במבוגרים המטופלים בדיאליזה ציפקית, יהיה זה סביר לא לתסף באומגה 3 באופן שגרתי, כולל אלו המופקים מדגים או זרעי פשתן או כל שמן אחר, כדי להפחית סיכון לתמותה או לאירועים לבביים וכלי דם (דעה).

##### תוסף תזונה מסוג אומגה 3 בהקשר של פרופיל שומנים

4.3.3 במבוגרים המטופלים בהמודיאליזה, המסמך מציע לתסף באומגה 3 במינון של 1.3-4 גרם ליום במטרה להפחית את רמת הטריגליצרידים ו-LDL (2C) ולהעלות את רמת ה-HDL (2D).

4.3.4 במבוגרים המטופלים בדיאליזה ציפקית, המסמך מציע לתסף באומגה 3 במינון של 1.3-4 גרם ליום במטרה לשפר את פרופיל השומנים (דעה).

4.3.5 במבוגרים עם CKD3-5, המסמך מציע לתסף באומגה 3 במינון של 2 גרם ליום במטרה להפחית את רמת הטריגליצרידים (2C).

##### תוסף תזונה מסוג אומגה 3 בהקשר של תפקוד הגישה לדיאליזה [Arteriovenous (AV) Graft and Fistula Patency]

4.3.6 במבוגרים המטופלים בהמודיאליזה, מציעים לא לתסף שמן דגים באופן שגרתי לשיפור primary fistulas או patency rates in patients with AV grafts (2B) או (2A).

##### תוסף תזונה מסוג אומגה 3 בהקשר של אורך חיי השתל

4.3.7 במבוגרים מושתלי כליה, המסמך מציע לא לתסף אומגה 3 באופן שגרתי, במטרה להפחית אירועי דחיית שתל או לשיפור אורך חיי השתל (2D).

#### רקע

המקור העיקרי של אומגה 3 (כולל EPA ו-DHA) הוא דגי מים קרים (שמן דגים) או חומצה לינולאית שמקורה בזרעי פשתן ושומנים צמחיים אחרים. בעשורים אחרונים אומגה 3 הדגימה השפעה ביולוגית בתחומים רבים ונבדקה בשלל מקרים רפואיים. מצאו שישנה השפעה לבבית חיובית. בספרות מצאו שרמת אומגה 3 בדם במטופלים עם CKD הינה נמוכה,<sup>248</sup> לכן דבר זה הופך אותם למועמדים מתאימים להתערבות תזונתית. תוסף אומגה 3 נחקר כטיפול אפשרי בשלל מצבים שכיחים במטופלי CKD הכוללים דיסליפדמיה, כשל הגישה להמודיאליזה, מחלות לב וכלי דם ותמותה וגם השפעתו על מערכת החיסון במושתלי כליה.

#### הסבר והרחבה

35 מחקרי RCT חקרו את השפעת תוסף אומגה 3 על מגוון מדדים בריאותיים אצל מבוגרים עם CKD2-5D ומושתלי כליה. המחקרים היו מגוונים וכללו מגוון חולים ללא ועם דיאליזה (משני הסוגים), לרוב היה שימוש באומגה 3 משמן דגים אך היו גם ממקור צמחי, משך המחקר (4 שבועות ועד שנתיים) וכמות



משתתפים (n=12-567) בטווח רחב, שימוש במינון תוסף משתנה ובסוג שונה של פלסבו. לכן יש קושי לצאת בהמלצה לשימוש בתוסף כטיפול אופציונאלי.

לא מצאו השפעה חיובית חד משמעית בתחומים הבאים:

<sup>251-254</sup> **תמותה ואירועי לב וכלי דם מכל סיבה**

<sup>254-257</sup> **גישה להמודיאליזה**

<sup>252,253,258</sup> **אירועי דחיית שתל והישרדות שתל**

<sup>252,253,258-263</sup> **התקדמות GFR ו-CKD** – שינוי GFR מוערך, החמרה בקראטינין.

<sup>261,262,263,254,258</sup> **לחץ דם**

<sup>249,250,255,261,264-266,268-270,275-280</sup> **מדדי דלקת CRP, IL-6**

<sup>249,250,255,257,258,260,263-274,186,192,193,207,2016</sup> **פרופיל שומנים**

**טריגליצרידים (TG)** – 18 מחקרי RCT בדקו את השפעת אומגה 3 על רמת TG בדם; 13 מחקרים על מטופלי המודיאליזה: 7 מחקרים לא מצאו השפעה <sup>249,255,265,266,269,270,272</sup> ו-6 מחקרים הציגו ירידה ב-TG <sup>249,250,263,268,271,273</sup>. בנייתו נוסף של 12 מחקרים מתוך המחקרים האלו, נראה שיפור של 33 מ"ג/דצ"ל בממוצע ב-TG בהשוואה לקבוצת פלצבו או ביקורת, למרות ההטרוגניות הגבוהה. למרות שהתוצאות לא היו קשורות לאיכות או משך המחקר, הפחתת TG הייתה קשורה לשימוש במינון נמוך יותר של אומגה 3 (EPA 0.42-0.96 גרם ליום ו-DHA 0.24-0.6 גרם ליום) או שמן פשתן (2 גרם ליום) או זרעי פשתן (40 גרם ליום). ממצאים שמנוגדים להגיון. באופן מעניין, תוצאות עקביות יותר בהפחתת TG היו במטופלי CKD ללא דיאליזה <sup>259,261,262,264</sup> שקיבלו תוסף.

<sup>249,251,255,256,259,261,263-266,268-274</sup> **כולסטרול כללי (TC) ו-LDL** – ללא השפעה.

**HDL** – מושפע מפעילות גופנית, עישון ומגדר. 12 מחקרים הכוללים מטופלי המודיאליזה; חצי מהמחקרים תמכו בתוצאה שלילית <sup>249,265,266,268,270,272</sup> וחצי מצאו שיפור ברמת HDL <sup>249,250,255,263,271,273</sup>. החיוביים השתמשו בכמות נמוכה יותר של אומגה 3 (EPA 0.72-0.96 גרם ליום, DHA 0.42-0.6 גרם ליום), שמן פשתן (2 גרם ליום) או זרעי פשתן (40 גרם ליום). בנייתו של 12 המחקרים, מצאו שתוסף אומגה 3 השפיע על עליה ב-HDL ב-7 מ"ג/דצ"ל בממוצע. אולם, הייתה הטרוגניות רבה. ב-4 מחקרים שכללו מטופלי CKD ללא דיאליזה, היו תוצאות מעורבות; 2 מחקרים הדגימו יתרון <sup>262,264</sup> ו-2 מחקרים לא הדגימו השפעה. <sup>259,261</sup> ושוב, לא הייתה השפעה ברורה של איכות ומשך המחקר או מינון התוסף ולכן לא היה ניתן לצאת במסקנות חד משמעיות. במחקר אחד במושגים – לא נצפתה השפעה. <sup>258</sup>

## דיון

ההשפעה הקלינית של תוסף אומגה 3 במטופלי CKD הייתה מאתגרת להערכה. הסיבה: משך מחקר קצר, קבוצות מחקר קטנות, הטרוגניות בהרכב התוסף ובמינון. בנוסף, לא התייחסו לרמות בסיס של אומגה 3 (בדם או ברקמות) כדי למקד לאוכלוסייה שעשויה להרוויח מההתערבות. היתרון בתיסוף אומגה 3 עשוי להיות בקשר הפוך לרמות הבסיס בדם או ברקמה <sup>248,281</sup>.

## שיקולים ביישום

- תיסוף של אומגה 3 יכול להתבצע על ידי התערבות תזונתית בדיאטה או על ידי תוסף תזונה.
  - יש להגדיר את מטרת התיסוף כאשר מבצעים התערבות תזונתית.
- אם המטרה היא להעלות רמת ALA בדם, יש להתמקד בפולי סויה, זרעי פשתן ושומנים אחרים, בשר ומוצרי חלב.

אם המטרה היא להעלות רמת EPA או DHA בדם או ברקמה, המקור העיקרי בדיאטה יהיה סרדינים, מקרל, סלמון ומזונות מהים עם תכולה גבוהה שלהם<sup>282</sup>. מגבלות אפשריות בהקשר של תוספי תזונה, כוללות את העלות הגבוהה וקושי להגיע לצריכה יומית גבוהה. בנוסף, המקור ושיטת העיבוד ישפיעו על תכולת אומגה 3 במזון. לדוגמה, דגי בריכה בדרך כלל (אך לא תמיד) בעלי תכולת אומגה 3 נמוכה יותר בהשוואה לדגי ים, בעוד שטיגון דגים יכול לשנות את היחס n-3 ל-6, שעשוי להיות בעל משמעות קלינית.<sup>283</sup>

תוסף תזונה בכדור כולל שיקולים שונים. למרות שיש זמינות של הרבה תוספים, יש בעיה עם בקרת איכות.<sup>284</sup> דבר המקשה על המלצה על מינון מדויק. דרך נוספת, ניתן לקבל תוסף במרשם רופא. בכל מקרה, העלות עשויה להוות שיקול. צריכת כמות רבה יותר של אומגה 3 היא פשוטה יותר על ידי תוסף ביחס להעשרה תזונתית מהמזון.

תוספי תזונה עשויים לגרום לתופעות לוואי במערכת העיכול, אך ניתן לשיפור על ידי שינוי התוסף. סיכונים תיאורטיים כגון דימום לא הוכחו בניסויים קליניים.<sup>285</sup>

### מעקב והערכה

אין צורך לבצע הערכה של צריכת אומגה 3 בשגרה, אלא אם מטופל נמצא במסגרת ייעוץ תזונתי כללי ובמידה ומקבל הוראה לצריכת אומגה 3 מוגברת.

### קו הנחיה מספר 5: מיקרונוטריאנטים

#### 5.0 כללי

#### צריכת מיקרונוטריאנטים

5.0.1 במבוגרים עם CKD3-5D או במושתלי כליה, יהיה זה סביר שהדיאטנית תעודד צריכת ויטמינים ומינרלים על פי דרישות ה-RDA (דעה).

#### מיקרונוטריאנטים – הערכה ותיסוף

5.0.2 במבוגרים עם CKD3-5D או במושתלי כליה, יהיה זה סביר שהדיאטנית תעריך את צריכת הויטמינים בתזונה ובמידת הצורך תשקול להמליץ על מולטי ויטמין (בשיתוף עם הרופא) (דעה).

5.0.3 במבוגרים עם CKD-5D עם צריכה תזונתית לא מספקת במשך זמן ממושך, סביר לשקול תוסף מולטיוויטמין הכולל את כל ויטמינים מסיסי המים, ויסודות קורט חיוניים כדי למנוע או לטפל בחסרים של מיקרונוטריאנטים (דעה).

### רקע

מיקרונוטריאנטים חיוניים לתפקוד מטבולי ולכן, צריכתם המספקת היא חשובה. לאנשים בריאים, קיימות המלצות תזונתיות מבוססות לצריכת מיקרונוטריאנטים. אולם, יש מעט קווים מנחים כשמדובר במטופלים עם מחלות כרוניות. יש מעט ראיות המעידות על כך שמטופלים עם CKD נוטים לסבול מחסרים של חלק מהמיקרונוטריאנטים. חלק מהסיבות הנפוצות כולל צריכה תזונתית לא מספקת, תפריטים שכוללים הגבלת מזונות עשירים בוויטמינים בכלל וויטמינים מסיסי מים בפרט, דיאליזה שעשויה לתרום לאיבודים של מיקרונוטריאנטים, ספיגה לא תקינה של ויטמינים, שימוש בתרופות שונות ומחלות. בעקבות חששות אלו, נרשמות הוראות לתוספי מולטיוויטמין בשגרה. באמריקה מעל 70% ממטופלי הדיאליזה נוטלים תוספים. עם זאת, אין מספיק ראיות כדי להעיד אם תוספי תזונה של מיקרונוטריאנטים או מולטיוויטמין מועילים או מזיקים באוכלוסייה זו.

## הסבר והרחבה

כיום יש מיעוט ראיות איכותיות לתמיכה או התנגדות לתוספי תזונה – מיקרונוטרינטים או מולטיוויטמין. במטופלי CKD עשוי להיות חסר בתיאמין (B1),<sup>288-290</sup> ריבופלבין (B2),<sup>291</sup> ויטמיני B<sub>6</sub>,<sup>292-294</sup> C,<sup>295,296</sup> K,<sup>297-</sup> D.<sup>299</sup> אבל, רוב הממצאים מדברים על מטופלי המודיאליזה, ומעט נחקר במטופלי CKD בדרגות שונות או במטופלי דיאליזה ציפקית או במושתלי כליה.

הסקירה הזו כוללת 80 מחקרים מבוקרים מקיפים שבוחנים את האפקט של תוספת מיקרונוטרינטים (מסיסי מים ושומן) במטופלים עם CKD. החלק האיכותי של ממצאי המחקרים הובילו לפיתוח של המלצות בנוגע למיקרונוטרינטים ספציפים (ראה קטע רלוונטי).

עם זאת, לראיות הנוכחיות בתחום זה יש מגבלות משמעותיות. רוב המחקרים האלו לא דיווחו על הסטטוס הבסיסי של רמת המיקרונוטרינטים או של הצריכה התזונתית במהלך המחקר. בנוסף, הממצאים שדווחו שונים משמעותית בין המחקרים, דבר המהווה קושי לצאת במסקנה חד משמעית. בנוסף, מינון התוסף ומשך ההתערבות שונים בין המחקרים. המחקרים שנכללו דיווחו על השפעת תוסף של מיקרונוטרינט על רמתו בדם. איכות רוב המחקרים נעה בין נמוכה ובינונית. בשל כך, ישנו קושי לספק המלצות מדויקות למינון ונטילה בשגרה במטופלי CKD. עם זאת, ישנן עדויות התומכות בכך שיש להימנע מתיסוף יתר, וייתכן שישנם אנשים הנמצאים בסיכון גבוה יותר לחסרים מסוימים. בהתחשב בכלל הסוגיות הללו, צוות המומחים ראה חשיבות בניסוח המלצות מבוססות חוות דעת של מומחים, שיהוו כלי עבור המטפלים עם דגש להתאמה אישית של שימוש במיקרונוטריאנטים.

מחקר במטופלי המודיאליזה – נקבע שאין לתת תוספים באופן שגרתי, אלא שיש להתאים באופן אישי על בסיס הערכה קלינית<sup>301-303</sup>.

## דיון

חלק ממטופלי CKD עשויים להיות בקבוצת סיכון לחסר במיקרונוטריאנטים ויש לקחת את זה בחשבון. למשל: נשים בהריון, מצב אחרי ניתוח בריאטרי, מטופלים הסובלים מאנורקסיה ו-wasting syndrome עם צריכת מזון מצומצמת, במצבים של תת ספיגה, דיאטה צמחונית ונטילת תרופות מסוימות.

הערכה תזונתית עם מיקוד של הערכה גופנית צריכה להתבצע על מנת לאבחן חסרים תזונתיים של ויטמינים ומינרלים, במקביל לבדיקות מעבדה לקבלת התמונה המלאה של הבעיה.

אם מטופל לא מגיע להמלצות תזונתיות לפי הערכה של שאלון 24 שעות, במקביל לסטטוס תזונתי ירוד, ייתכן שיהיה סיכון לחסר במיקרונוטריאנטים ויש צורך בהתערבות.

## שיקולים ביישום

- יש לשאול מטופל האם נוטל תוספי תזונה.
- המלצה על תיסוף, דומה לאוכלוסייה הכללית (RDA). אלא אם כן ישנם שיקולים אחרים המחייבים שינוי.
- הערכה תזונתית, כולל התחשבות במזונות מועשרים.
- הערכת הסיכון של המטופל למצב של מחסור בוויטמינים ומינרלים.
- התאמת מינון תוספים תהיה על פי צרכיו של כל מטופל ופרופיל הסיכון שלו.

### 5.1 חומצה פולית

#### תיסוף חומצה פולית לטיפול בהיפרהומוציסטאינמיה

5.1.1 במבוגרים עם CKD3-5D או במושתלי כליה עם היפרהומוציסטאינמיה הקשורה למחלת כליה, המסמך ממליץ שלא לתסף באופן שגרתי בפולאט עם או ללא קומפלקס B, משום שאין הוכחה לירידה בתחלואה לבבית (1A).

## תיסוף בחומצה פולית במקרה של חסר

5.12 במבוגרים עם CKD1-5D (2B) או במושתלי כליה (דעה), המסמך מציע לתסף בפולאט, ויטמין B12 או קומפלקס B, על מנת לתקן מחסור בויטמינים אלה, בהתאם לסימנים קליניים וסימפטומים (2B).

### רקע

חומצה פולית מעורבת בסינטזה של מספר חומצות אמינו, כולל סרין, גליצין, מתיונין והיסטידין. ניתן לספק חומצה פולית ממקורות במזון ומתוספי תזונה ללא מרשם. ישנן מספר צורות לתוספי תזונה, למשל: חומצה פולית, מטיל פולאט (MTHF) וחומצה פולינית. תפקיד נוסף של חומצה פולית הוא בפעילות מערכת העצבים, סינטזה של DNA ובחלוקת התא. מקורות במזון העשירים בחומצה פולית כוללים ירקות עליים ירוקים, פירות, שמרים וכבד. על אף שמטופלי CKD מוגבלים בצריכת מזונות עשירים בחומצה פולית בשל תכולת אשלגן גבוהה, מחסור של חומצה פולית באוכלוסייה זו הוא נדיר. בעיקר משנת 1996, בה ניתנה הנחיה על ידי ממשלות ארה"ב וקנדה<sup>301</sup> לתסף מוצרי דגנים בחומצה פולית. מכיוון שחומצה פולית, ויטמין B12 וויטמין B6, מסייעים בהפיכת ההומוציסטאין למתיונין (ובכך מורידים את רמת ההומוציסטאין בסרום), הם זכו לתשומת לב כטיפול אפשרי במחלות קרדיוואסקולריות אצל מטופלים עם CKD.

### הסבר והרחבה

**תמותה, השלכות קרדיוואסקולריות ותפקוד ווסקולרי.** 4 מחקרי RCTs, לא מצאו שישנה השפעה של נטילת חומצה פולית עם ויטמין B<sub>6</sub> ו-B<sub>12</sub> על תמותה מכל סיבה ו/או אירועים קרדיוואסקולריים במטופלי המודיאליזה או דיאליזה ציפקית ובמושתלי כליה.<sup>304-307</sup> מינון חומצה פולית נע בטווח של 2.5-40 מ"ג/יום, ויטמין B<sub>6</sub> 1.4-100 מ"ג/יום, ויטמין B<sub>12</sub> 150 נ"ג/שבוע עד 2 מ"ג/יום, במשך 2-5 שנים.

נטילת חומצה פולית בלבד במינון של 1-5 מ"ג/יום, במשך 4-40 שבועות לא הציגה השפעה על זרימה והרחבה של כלי דם<sup>308,309</sup>. בנוסף, ב-4 RCTs תוסף של חומצה פולית במינון של 1-15 מ"ג/יום, במשך 1-3.6 שנים, לא השפיע על הסיכון הקרדיוואסקולרי, במטופלי CKD5 ללא דיאליזה ובמטופלי המודיאליזה ודיאליזה ציפקית<sup>310-313</sup>.

תיסוף חומצה פולית בשילוב ויטמיני B אחרים לא הדגים שיפור ברמות כולסטרול כללי (TC), עובי שכבת האינטימה או לחץ הדם, בקרב מטופלי המודיאליזה. המינון נע בין 5-15 מ"ג חומצה פולית וקומפלקס B למשך 3-6 חודשים<sup>314,315</sup>.

**התקדמות CKD.** מחקר RCT 1 בדק את השפעת תוסף חומצה פולית על התקדמות CKD<sup>316</sup>. בעבודה שנעשתה כתת-מחקר מתוך מחקר גדול על מניעת שבץ ראשוני, אשר כלל 15,104 משתתפים עם רקע של CKD3 ויתר לחץ דם תחת טיפול באנלפריל (ACE), קיבלו באופן אקראי חומצה פולית במינון של 0.8 מ"ג/יום או פלצבו, במשך חציון של 4.4 שנים. בהשוואה לקבוצה שנטלה אנלפריל ופלצבו, בקבוצה שנטלה אנלפריל וחומצה פולית הייתה ירידה משמעותית בסיכון המחושב להתקדמות CKD. המגבלה של מחקר זה הייתה שלא נכללה קבוצת פלצבו בלבד (ללא אנלפריל).

ב-2 מחקרי RCTs אחרים לא הייתה השפעה של תוסף חומצה פולית, ויטמין B<sub>6</sub> ו-B<sub>12</sub> על הסיכון להתחלת דיאליזה/אי ספיקת כליות סופנית, במטופלי CKD3-5 ומושתלי כליה<sup>304,306</sup>.

**רמות ההומוציסטאין בדם.** 14 מחקרים בדקו את השפעת תוסף חומצה פולית בלבד על רמות ההומוציסטאין בדם, במטופלי CKD ללא דיאליזה (4 מחקרים), מטופלי המודיאליזה (10 מחקרים) ומטופלי דיאליזה ציפקית (4 מחקרים) ומושתלי כליה (מחקר 1)<sup>308-313,316-323</sup>. ב-10 מחקרי RCTs מינונים שונים בטווח של 0.8-60 מ"ג/יום, במשך 4-4.4 שנים ובקרב מטופלי CKD בדרגות שונות. המסקנה בכל המחקרים פרט לאחד, היא שתוסף חומצה פולית מוריד משמעותית את רמות ההומוציסטאין.<sup>309</sup>

13 RCTs בדקו את השפעת תוסף פולאט וויטמיני B נוספים על רמות ההומוציסטאין.<sup>304-307,314,315,324-330</sup> רמת ההומוציסטאין בדם הייתה ההשלכה הראשונית ב-8 מחקרים.<sup>314,315,324-326,328-330</sup> ב-12 מתוך 13 מחקרים, נמצא שתוסף חומצה פולית בשילוב ויטמיני B אחרים, הוריד את רמות ההומוציסטאין בקרב משתתפים עם CKD3-5, מטופלי המודיאליזה ודיאליזה ציפקית ומושתלי כליה. מינון התוספים במחקרים אלו: חומצה

פולית בטווח של 2.5-40 מ"ג/יום (במחקר 1 נעשה שימוש ב-3 מ"ג בשבוע חומצה פולינית תוך ווריד), ויטמין B<sub>12</sub> 1 נ"ג/יום באופן פומי עד 1000 מ"ג/שבוע תוך ווריד וויטמין B<sub>6</sub> 1.4-100 מ"ג לתקופה של 8 שבועות עד 5 שנים.

**CRP ורמות IL-6.** במחקר RCT שכלל 121 מטופלי המודיאליזה, נמצא קשר בין מתן תוסף יומי של חומצה פולית (במינון 5 מ"ג) יחד עם קומפלקס B במשך 3 חודשים, לבין ירידה ברמות CRP, אבל לא נמצא קשר לירידה ברמות IL-6.<sup>310</sup>

**רמות חומצה פולית וויטמין B<sub>12</sub>.** 6 מחקרי RCTs דיווחו על עליה ברמת חומצה פולית בדם, בקרב מטופלי CKD 3-5 ומטופלי המודיאליזה ודיאליזה ציפקית שקיבלו תוסף חומצה פולית בלבד.<sup>308,313,316,319,320,323</sup> כאשר המשתתפים קיבלו תוסף חומצה פולית (במינון של 5 מ"ג/יום במשך 3 חודשים או 2.5 מ"ג/יום במשך תקופה ארוכה יותר) בשילוב ויטמיני B<sub>6</sub> ו-B<sub>12</sub>, ראוי לציין שרמת חומצה פולית בדם עלתה. במחקר אשר כלל מטופלי המודיאליזה שנטלו תוסף חומצה פולית במינון של 2.5 מ"ג במשך שנתיים, רמת חומצה פולית בדם עלתה משמעותית בהשוואה לקבוצת הביקורת.<sup>307</sup> מחקר אחר אשר כלל מטופלי CKD3-5, מטופלי המודיאליזה ודיאליזה ציפקית שנטלו תוסף חומצה פולינית במינון של 3 מ"ג בשבוע תוך ורידי, במשך 3 חודשים, לא הדגים שינוי משמעותי ברמת חומצה פולית בדם.<sup>326</sup>

ב-9 מתוך 10 עבודות שבדקו את השפעת נטילת תוסף חומצה פולית בשילוב קומפלקס B, נמצאה עלייה משמעותית ברמות חומצה פולית בדם.<sup>305-307,314,315,324,325,327,330</sup> טווח המינונים היה 2.5-60 מ"ג חומצה פולית לתקופה של 4 שבועות עד 5 שנים.

## דיון

הערכת סטטוס הפולאט מתבצעת בדרך כלל על פי בדיקת הרמה בפלזמה, בדם או בכדוריות הדם האדומות (כד"א). הרמות בדם או בפלזמה משקפות את הצריכה התזונתית בתקופה האחרונה, ולכן על מנת לאבחן מחסור, יש צורך לחזור על הבדיקות מספר פעמים. לעומת זאת, רמת הפולאט בכד"א בעיקר משקפת את סטטוס הפולאט ברקמות ומייצגת את סטטוס הויטמינים בעת יצירת הכד"א (כלומר, סטטוס פולאט ארוך טווח). לרוב, ריכוז פולאט בכד"א יורד לאחר כ-4 חודשים של צריכת פולאט נמוכה, דבר שמשקף את תוחלת החיים של כד"א, שהיא 120 ימים בקרב אנשים בריאים. בקרב מטופלי CKD, אותו מדד יורד במהירות רבה יותר, דבר שמשקף את תוחלת החיים הקצרה יותר של כד"א ב-CKD. צריכה מוגזמת של פולאט מונעת ספיגה של אבץ במעיים, על ידי יצירת קומפלקס עם אבץ בחלל המעי.

בהסתמך על הדיווח השנתי של ה-U.S. RENAL DATA SYSTEM 2015, יותר מ-2/3 (38.9%) ממטופלי הדיאליזה הם בני 65 שנה ומעלה. בקרב מבוגרים עולה הסיכון לליקוי תפקוד מערכת העיכול. תפקוד לא תקין של מערכת העיכול עשוי לפגוע בספיגה של ויטמין B<sub>12</sub>, ולכן יש צורך לנטר את רמת ויטמין B<sub>12</sub> בדם בעת נטילת תוסף חומצה פולית.

יש לשקול ניטור של רמות הומוציסטאין, ויטמין B<sub>12</sub> ופולאט בדם בקרב מוטפלים המקבלים תרופות, כמו: Carbamazepine, Phenytoin, Azaridine, Nitrous oxide, Methotrexate, 6-aziridine, וגלולות למניעת הריון. כמו כן, צריכה מופרזת של אלכוהול עלולה לשבש את ספיגת הפולאט.

## שיקולים ביישום

- ניתן לזהות מחסור בוויטמיני B באמצעות סימנים וסימפטומים קליניים. יש לשקול הערכה של ויטמין B<sub>12</sub> בדם בעת נטילת תוסף של חומצה פולית.
- צריכה גבוהה של חומצה פולית עלולה למסך על אנמיה קטלנית ולמנוע אבחון של התקדמות מחלה עצבית, ולכן יש צורך לנטר רמות פולאט וויטמין B<sub>12</sub>, בעת מתן תוסף פולאט.
- המלצה על צריכת ויטמינים צריכה להיות מבוססת על ההמלצות לכלל האוכלוסייה (לדוג' RDA), אלא אם כן ישנם שיקולים מסוימים הדורשים התאמת מינון שונה.
- התאמת טיפול אישי, כולל מתן תוספים, הינה הכרחית על מנת לטפל בכל מצב של תחלואה.

- התאמת הטיפול כוללת את גיל המטופל, מכיוון שמעל גיל 50 עשויות להיות דרישות מוגברות בשל שכיחות של דלקת קיבה אטרופית בקרב אוכלוסייה זו.

## הערכה וניטור

יש לאמוד רמות פולאט בדם/פלזמה/כד"א ורמת ויטמין B<sub>12</sub> בדם כראוי.

### 5.2 ויטמין C

#### תיסוף ויטמין C

5.2.1 במבוגרים עם CKD1-5D או במושתלי כליה, אשר בסיכון למחסור בוויטמין C, יהיה זה סביר לשקול תיסוף, על מנת להגיע לצריכה המומלצת של לפחות 90 מ"ג/יום לגברים ו-75 מ"ג/יום לנשים (דעה).

#### רקע

בעת הזאת יש מספר מוגבל של מחקרים העוסקים בדרישות לוויטמין C, בקרב מטופלי CKD בכלל הדרגות. לא ברור מה כמות הצריכה היומית המומלצת או מה הרמה הרצויה של ויטמין C בדם, הדרושות לתזונה מאוזנת, תיקון מחסור ומניעת רעילות. המחקרים שנכללו בסקירה זו, העריכו את השפעת תוסף ויטמין C על סטטוס תזונתי, דלקת, אנתרופומטריה, רמות מיקרונוטריאנטים ואלקטרוליטים, מאזן נוזלים, רמות חומצה אורית בדם, רמות ליפידים, תחלואה, איכות חיים, תמותה ואשפוזים. בשל מיעוט נתונים ממספר קטן מאד של מחקרים, לא ניתן להסיק מסקנות מבוססות. אי לכך, המסמך מציע שהחלטה בנוגע למתן או הפסקת מתן תוסף ויטמין C, תעשה באופן אישי עבור מבוגרים עם CKD1-5 או מושתל כליה.

#### הסבר והרחבה

9 מחקרים, מתוכם 5 מחקרי RCTs,<sup>331-335</sup> מחקר 1 randomized crossover trial,<sup>296</sup> ו-3 מחקרים השוואתיים,<sup>336,337</sup> בדקו את השפעת ויטמין C על השלכות הקשורות לתזונה, בקרב מטופלי CKD ומטופלי המודיאליזה. 2 מחקרים כללו מטופלי דיאליזה ציפיקת ומטופלים עם GFR מתחת 20 מ"ל/דקה.<sup>335,338</sup>

**איכות חיים, תמותה ואשפוז.** במחקר RCT (מתן תוסף חומצה אסקורבית באופן פומי, במינון של 250 מ"ג 3 פעמים בשבוע, במשך 3 חודשים)<sup>335</sup> ובמחקר השוואתי (מתן תוסף ויטמין C באופן פומי, במינון של 500 מ"ג ליום, במשך שנתיים)<sup>337</sup>, בדקו את השפעת תוסף ויטמין C על השלכות כמו תמותה איכות חיים ואשפוז, בקרב מטופלי CKD (בהשוואה לקבוצת ביקורת או פלצבו).

במחקר אחד לא הייתה השפעה על איכות החיים במטופלי המודיאליזה ודיאליזה ציפיקת (סימפטומים, מדדי בחילה וקוגניציה)<sup>335</sup>. איכות החיים היה המדד העיקרי שנבדק. כ-40% מהנבדקים היו עם מחסור בוויטמין C בנקודת הפתיחה. במחקר שני לא הייתה השפעה על שיעורי התמותה או האשפוז במטופלי המודיאליזה. תמותה היה המדד העיקרי שנבדק. אין נתונים לגבי סטטוס ויטמין C בנקודת הפתיחה.<sup>337</sup>

לסיכום, תוסף ויטמין C לא השפיע על איכות חיים, תמותה או אשפוזים בקרב מטופלי המודיאליזה. אך הראיות מוגבלות מאוד. לא ניתן להסיק מסקנות מבוססות מחקרית עבור תיסוף ויטמין C באוכלוסייה זו.

**פרמטרים תזונתיים: רמות של אלבומין, פרה-אלבומין, טרנספרין והופעת חלבון חנקני (PNA) בדם.**  
אין השפעה.<sup>333,336,296</sup>

**רמות CRP.** אין השפעה.<sup>333,336,296</sup>

**רמות ויטמין C או מחסור.** 4 RCTs<sup>296,331,333,335</sup> ו-2 מחקרים השוואתיים<sup>336,337</sup> בדקו את השפעת תוסף ויטמין C במינונים בטווח של 360-3,500 מ"ג/שבוע, לתקופה של 3 חודשים עד שנתיים. לסיכום, מתן תוסף פומי של ויטמין C העלה את רמת הויטמין בדם אצל מטופלי המודיאליזה והוריד את יחס המטופלים בעלי מחסור/ליקוי (11.4 ו-23 מיקרומול/ליטר). אבל, בנייתו נוסף שנעשה מתוך 3 מחקרי RCTs, העלייה ברמת ויטמין C אינה משמעותית מבחינה קלינית. איכות ההוכחה במקרה זה היא נמוכה. אוכלוסיות אחרות כמו מטופלי CKD1-5 או מושתלי כליה, לא נבדקו מספיק בהקשר זה.

עבודות אלה לא בחנו את השפעת תוסף ויטמין C על המינון האופטימלי או על מינון הסף של רעילות. הפוטנציאל לרעילות ברוב המחקרים מוכר במינונים בטווח של 200-250 מ"ג/יום או 3 פעמים בשבוע. במחקר נבדקה השפעה של נטילת תוסף ויטמין C באופן פומי, במינון של 500 מ"ג/יום, בקרב מטופלי המודיאליזה, במשך שנתיים.<sup>337</sup> תוצאה- דיווח על החמרה בהיפראוקסלמיה. במחקר נוסף<sup>336</sup>, נבדקה השפעה של נטילת תוסף ויטמין C במינון של 360 מ"ג/שבוע לתקופה של 0-3 חודשים, בהמשך 1500 מ"ג/שבוע לתקופה של 3-6 חודשים, ולאחר מכן ללא תוסף במשך 6-9 חודשים, בקרב מטופלי המודיאליזה.<sup>336</sup> תוצאה- דיווח על עליה ברמות מלונדיאלדהיד (malondialdehyde) בפלזמה.<sup>336</sup> תוסף ויטמין C העלה את הרמות הנמוכות, אך הפוטנציאל לרעילות דורש ניטור.

**רמות ליפידים: TC, TG, LDL, HDL, LDL:HDL.** התוצאות ב-3 ניסויים<sup>331,334,336</sup> הציגו, שתוסף ויטמין C במינונים של 125-200 מ"ג/יום במשך 3 חודשים, עשוי להוריד רמות TC ו-LDL, ללא השפעה על רמת TG ו-HDL. בנוסף ראו ירידה ביחס ה-LDL:HDL או מניעה של העלייה שנצפתה בקבוצת הפלצבו.

מספר מגבלות ההוכחה זו כולל מספר קטן של מחקרים, קבוצת מחקר קטנה ואיכות נמוכה של ההוכחה.

## דיון

הדרישות התזונתיות או RDI של ויטמין C עבור מטופלי CKD1-5D או מושתלי כליה אינן ידועות, ומבוססת על ההמלצות לאוכלוסייה הכללית. שכחות המחסור בוויטמין C משתנה בהתאם לדרגת ה-CKD וסוג הדיאליזה. רעילות היא מדאיגה בעת תיסוף מוגבר של ויטמין C.

ישנה חשיבות להערכת הצורך במתן תוסף ויטמין C או הפסקתו. דרושה הערכה תזונתית והערכת סטטוס תזונתי באופן שגרתי, על מנת לאמוד מחסור בוויטמין C. טיפול וניטור רמות ויטמין C מתבצעים באופן אישי לכל מטופל על ידי צוות רב מקצועי, הכולל נפרולוג, אחות ודיאטנית.

## שיקולים ביישום

- אצל כל מטופל יש לקחת בחשבון את הסטטוס התזונתי, הצריכה התזונתית, התחלואה הנלווית וסוג טיפול הדיאליזה, בעת החלטה על התחלת או הפסקת תיסוף ויטמין C והמינון.
- המלצה על צריכת ויטמין C צריכה להיות מבוססת על ההמלצות לכלל האוכלוסייה (לדוג' RDA), אלא אם כן ישנם שיקולים מסוימים הדורשים התאמת מינון שונה.

## הערכה וניטור

מינונים גבוהים של תוסף ויטמין C (500 מ"ג/יום) הביאו לעליה של רמות אוקסאלאט בדם. ויטמין C הינו נוגד חמצון פיזיולוגי חזק. המטבוליזם של ליפידים עשוי להיות מושפע מתיסוף ויטמין C, ולכן על מטופלים המקבלים תוסף לעבור ניטור רמות ליפידים. ויטמין C גם עשוי להשפיע על תפקוד מערכת החיסון ועל מטבוליזם של קרניטין. מטופלים הסובלים מתת ספיגה או מחלות דלקתיות של המעי, הם בעלי נטייה מוגברת לרמות ויטמין C נמוכות בפלזמה, בהשוואה לכלל האוכלוסייה. לכן, בעת תיסוף יש לקחת בחשבון היסטוריה רפואית, מחלות רקע ותרופות. ניתן לשקול בדיקת רמות אוקסאלאט בדם, בקרב מטופלים המקבלים מינונים גבוהים של ויטמין C, ו/או בקרב אלה עם נטייה להיווצרות אבני אוקסאלאט.

## 5.3 ויטמין D

### תיסוף ויטמין D במקרה של חסר

5.3.1 במבוגרים עם CKD1-5D (2C) או במושתלי כליה (דעה), המסמך מציע לתסף ויטמין D בצורה של כולקלציפרול ( $D_3$ ) או ארגוקלציפרול ( $D_2$ ) על מנת לתקן חסר ב-25-הידרוקסיוויטמין D ( $25\{OH\}D$ ).

### תיסוף ויטמין D בנוכחות פרוטאינוריה

5.3.2 במבוגרים עם CKD1-5 בנוכחות פרוטאינוריה בטווח הנפרוטי, יהיה זה סביר לשקול תיסוף של כולקלציפרול, ארגוקלציפרול או צורה אחרת של פרקורסור אפקטיבי ובטוח של  $25\{OH\}D$  (דעה).

## רקע

ויטמין D2 (ארגוקלציפרול) וויטמין D3 (כולקלציפרול) נחשבים כפרו-הורמונים ומורכבים מקבוצה של סטרואידים מסיסי שומן. וויטמין D יכול להיות מסונתז על ידי הגוף בעזרת אור השמש. מאתגר לקבוע ערכי DRI לוויטמין D מכיוון שיש לו שני מקורות (שמש ותזונה).<sup>339</sup> התפקידים הקלאסיים של וויטמין D הם ויסות הומיאוסטאזיס של סידן וזרחן, ושמירה על בריאות העצם. לאחרונה, ישנה התעניינות מוגברת בפליאטורופיה של פעילות ויטמין D על מערכות החיסון, הקרדיוואסקולרית והנוירולוגית. כמו כן, על פעילות אנטינאופלסטית, שכן לאיברים מסוימים ישנה היכולת להפוך 25-הידרוקסיוויטמין D (קלסידיול; 25[OH]D) ל-1,25-דהידרוקסיוויטמין D (1,25[OH]<sub>2</sub>D).<sup>340</sup>

מחסור ברמת ויטמין D, הנקבע על ידי רמת 25(OH)D בדם, הוא נפוץ בקרב האוכלוסייה הכללית, ועוד יותר שכיח בקרב מטופלי CKD1-5D.<sup>300,341,342</sup> בקרב רוב המומחים, מחסור בוויטמין D מוגדר כרמת 25(OH)D בדם היא 20-29 נ"ג/מ"ל, מחסור חמור מוגדר כשהרמה מתחת ל-20 נ"ג/מ"ל, ורמה מספקת הינה 30 נ"ג/מ"ל ומעלה.

ישנן סיבות רבות למחסור בוויטמין D בקרב מטופלי CKD, הכוללות גיל מבוגר, סוכרת, השמנה, חשיפה מועטה לשמש, איבוד חלבון הקושר ויטמין D דרך השתן או הדיאליזאט, ספיגה חוזרת לקויה של 25(OH) בטובולי והגבלות תזונתיות.<sup>344-347</sup> בהתחשב בשכיחות הגבוהה של מחסור בוויטמין D בקרב מטופלי CKD/ESKD, יחד עם היתרונות של תיקון סטטוס ויטמין D, K/DOQI (2003)<sup>348</sup> ו-KDIGO (2017)<sup>349</sup> (קווים מנחים להמלצות התזונתיות בהפרעות מינרלים ועצם בקרב CKD [CKD-MBD]) מציעים תיסוף של ארגוקלציפרול או כולקלציפרול.

#### הסבר והרחבה

**רמת ויטמין D ומחסור.** ב-14 מחקרי RCTs תוסף ויטמין D (ארגוקלציפרול<sup>350,351</sup> וכולקלציפרול<sup>352-363</sup>) העלה רמת 25(OH)D בדם, למרות שהיה שוני במינון וסטטוס ויטמין D בנקודת הפתיחה. אפקט זה דווח בקרב מטופלי המודיאליזה (8 מחקרים), המודיאליזה ודיאליזה צפקית יחד (מחקר אחד), מטופלי CKD1-4 (4 מחקרים), ומחקר אחד שכלל משתתפים עם דרגות שונות של CKD. ב-5 מחקרים דווח שתוסף ארגוקלציפרול במינון של 50,000 יחב"ל/שבוע או במינון כולקלציפרול במינון בטווח 25,000-50,000 יחב"ל/שבוע, שיפרו את רמת ויטמין D.<sup>350,351,352,353,356,360</sup> השפעה משמעותית הייתה לאחר 3 חודשי תיסוף. יחד עם זה, לא היה הבדל בדרגת החסר של ויטמין D בקרב שתי קבוצות של מטופלים ללא דיאליזה, שקיבלו 2 מינונים שונים של התוסף.

נערכה מטה-אנליזה על מנת לאמוד את ההסתברות של מחסור בוויטמין D בהתאם לתיסוף, מ-4 מחקרים.<sup>350,352,356,360</sup> למשתתפים שקיבלו תוסף ויטמין D, היה יותר סיכוי להיות בעלי רמה תקינה של ויטמין D (30 ומעלה או 32 נ"ג/מ"ל), לציין שהנתונים היו די הטרוגניים. בנוסף, נמשכו נתונים מ-8 מחקרים וראו שהייתה עליה של 21.06 נ"ג/מ"ל בקרב הקבוצה שקיבלה תיסוף, בהשוואה לקבוצת הפלצבו, אך משום שהנתונים מגוונים יש לקחת בערבון מוגבל את התוצאות.

**רמת סידן וזרחן.** 12 מחקרים בדקו את השפעת צריכת ויטמין D על מדדים ביוכימיים ו/או השלכות בריאותיות.<sup>267,350-352,354,356,358-362</sup> איכות בינונית של הוכחה הראתה שאין השפעה של תיסוף ויטמין D על רמות סידן וזרחן.

#### דיון

בשל הטבע המורכב של ויטמין D, קווי ההנחיה הקיימים מתמקדים בהשפעת תיסוף כולקלציפרול וארגוקלציפרול על מחסור בוויטמין D בקרב מטופלי CKD, ולא על השלכות הקשורות ל-CKD-MBD או הפרעות קליניות אחרות. סקירה זו לא כללה תיסוף של פרה-הורמון או צורות פעילות של ויטמין D כמו קלסידיול וקלסטריוול.

ישנם יתרונות פוטנציאליים לתיסוף ויטמין D (כולקלציפרול וארגוקלציפרול) ב-CKD. סקירה הכוללת מטה-אנליזה של מחקרי תצפית ומחקרים רנדומלים, הראתה ירידה ברמות PTH עם תיסוף ארגוקלציפרול וכולקלציפרול, בקרב מטופלי CKD ללא דיאליזה, מטופלי המודיאליזה ודיאליזה צפקית ומושתלי כליה.<sup>364</sup> אולם טרם נקבע האם ניתן לתרגם זאת לתוצאה משמעותית מבחינה קלינית.



בהצלבת נתונים מתוך NHANES III נמצאה שכיחות גבוהה יותר של התקדמות אלבומינוריה במקביל לירידה ברמת 25(OH)D.<sup>365</sup> מחקר נוסף הדגים קשר בין חסר בויטמין D לשכיחות גבוהה יותר של אלבומינוריה.<sup>366</sup> ישנם מעט מאד מחקרים קליניים רנדומלים, הבודקים את השפעת כולקציפרול או קלציפדיול על פרוטאינוריה ב-CKD, אי לכך התוצאות אינן חד משמעיות.

### שיקולים ביישום

- הגדרת רמה תקינה ומחסור של 25(OH)D בדם אינה מדויקת עבור מטופלי CKD, אך לרוב נחשבות כזהות לכלל האוכלוסייה. עבור רוב המומחים, מחסור בויטמין D מוגדר כשהרמה בדם היא 20-29 נ"ג/מ"ל, ורמה מספקת היא 30 נ"ג/מ"ל ומעלה.
- מומחים מ-KDOQI ו-KDIGO, ממליצים על תיסוף ויטמין D כשרמת 25(OH)D נמוכה בדם, בקרב מטופלי CKD ומטופלי דיאליזה.<sup>349,369</sup>
- בעדכון ההנחיות האחרון של KDIGO בנוגע ל-MBD, הוצע, בהסתמך על הוכחה ברמה נמוכה, למדוד ולנטר רמת 25(OH)D במטופלי CKD1-5D. אבל, אין הצעה ברורה בנוגע לתדירות הניטור.<sup>349</sup>
- המלצה על תוסף ויטמין D כשיש חסר במטופלי CKD1-5D, דומה לאוכלוסייה הכללית. יחד עם זה, גם עבור האוכלוסייה הכללית, ישנה שונות בהמלצות מבחינת מינון והוא נע בטווח של 1,000-2,000 יחב"ל/יום של כולקציפרול. במקביל, KDOQI מכיר בכך שיתכן ומטופלים עם CKD דורשים תוכנית טיפולית אגרסיבית יותר.<sup>369</sup>
- באוכלוסייה הכללית נראה שיש יתרון מסוים לשימוש בכולקציפרול על פני ארגוקלציפרול.<sup>370</sup> ב-CKD אין העדפה מבוססת לסוג התוסף, ולכן על הקלינאים לבחור את התוסף שזמין לשימוש עבורם.
- ה-IOM (INSTITUTE OF MEDICINE) מציעה שימוש מרבי של 4,000 יחב"ל/יום עבור האוכלוסייה הכללית.<sup>371</sup> אין המלצה למינון בטוח של תוסף כולקציפרול או ארגוקלציפרול, למניעת רעילות או היפרקלצמיה או היפרפוסטמיה ב-CKD. יחד עם זה, יש לשקול ניטור תקופתי של סידן וזרחן בדם, בעיקר בקרב אותם מטופלים הנוטלים קושרי זרחן המכילים סידן ו/או אנלוגים של ויטמין D פעיל.

### 5.4 ויטמינים A ו-E

תיסוף ויטמינים A ו-E ורעילות

5.4.1 במבוגרים מטופלי המודיאליזה או דיאליזה ציפקית, יהיה זה סביר שלא לתסף בויטמינים A ו-E באופן שגרתי בשל הפוטנציאל לרעילות. יחד עם זאת, במידה וישנה הצדקה לתיסוף, יש להימנע ממינון יתר ולעקוב אחר המטופלים כדי למנוע רעילות (דעה).

### רקע

ויטמין E מסיס בשומן ובעל תכונות נוגדות חמצון. ידוע על 8 צורות של ויטמין E בטבע,<sup>339</sup> אך אלפא-טוקופרול היא הצורה הידועה היחידה אשר תואמת את דרישת הגוף ונמצאת בפלזמה. לכן, ה-DRI עבור ויטמין E מתייחס רק לאלפא-טוקופרול. ה-RDA עבור ויטמין E נקבע בהתאם לרמה בדם, המספקת הגנה על הישרדות אריתרוציטים, בעת חשיפה למימן פראוקסיד.

על אף שתוספי ויטמין E בדרך כלל מסופקים בצורה של אלפא-טוקופרול, יש דיווחים על מוצרים המכילים טוקופרולים אחרים או טוקוטריאנולים.<sup>339</sup> עוצמת ההשפעה של אלפא-טוקופרול סינטטי אינה זהה לצורתו הטבעית. זה משום שהגרסה הסינטטית מכילה 8 סטראואיזומרים, מתוכם רק 4 מצויים ברקמות ובדם. אי לכך הצורה הסינטטית אקטיבית במחצית העוצמה מהצורה הטבעית, לכן דרוש מינון הגדול ב-50% על מנת להשוות למינון ויטמין E ממקור טבעי.<sup>339</sup> רוב התוספים מספקים אלפא-טוקופרול במינון הנע בטווח של 100-400 מ"ג למנה.

פוטנציאל הרעילות מיוחס בעיקר לשימוש בתוספים.<sup>339,372</sup> ישנם דיווחים על מינונים גבוהים של תוסף ויטמין E בצורה של אלפא-טוקופרול, אשר גרמו לדימומים ו/או הפרעה בקרישיות *in vivo*, כמו כן ישנם נתונים המצביעים על כך שאלפא-טוקופרול מונע התגבשות טסיות.<sup>372</sup> ה-RDA של ויטמין E עבור אנשים בריאים הוא 15 מ"ג ביום (22.4 יחב"ל). ה-Food and Nutrition Board הגדיר את הצריכה המרבית של תוספי תזונה של

ויטמין E בצורת אלפא – טוקופרול והסטרואויזומרים, כ-1,500 יחב"ל ו-1,100 יחב"ל ליום, בהתאמה. רמות צריכה אלו, אמנם לא באופן סופי, נראות כבטוחות בהקשר של פוטנציאל לדימום.

ישנו מחסור במחקרים הבודקים את הדרישה היומית לויטמין A בקרב מטופלי CKD ברמות שונות. אין הגדרה לרמות אופטימאליות בדם של ויטמין E עבור אוכלוסייה זו. לא ברור מהי הדרישה היומית לויטמין E למטרת השגת תזונה מאוזנת, תיקון מחסור ומניעת רעילות בקרב מטופלי CKD.

## הסבר והרחבה

8 מחקרים בדקו את השפעת תוסף פומי של ויטמין E על מדדים בדם והשלכות בריאותיות במטופלי CKD.<sup>334,376-382</sup> ב-3 מהמחקרים, ניתן תוסף ויטמין E בשילוב עם חומצה אלפא-לינולאית (ALA).<sup>376,379,382</sup> כל המחקרים בדקו מטופלי המודיאליזה, פרט למחקר אחד שבדק מטופלי CKD3-5.<sup>382</sup>

**תמותה והשלכות קרדיוואסקולריות.** במטופלי CKD והמודיאליזה לא הייתה השפעה על התמותה ואירועים קרדיווסקולריים<sup>381,377</sup>

**מדדים אנתרופומטריים.** 2 מחקרי RCTs בדקו את השפעת תוסף ויטמין E על הסטטוס התזונתי בקרב מטופלי המודיאליזה.<sup>376,378</sup> המשתתפים קיבלו טקוטריאנול (90 מ"ג) או טוקופרול (20 מ"ג) למשך 16 שבועות או 400 יחב"ל ויטמין E פומי ליום, 600 מ"ג חומצה אלפא-לינולאית או שילוב של שניהם, למשך חודשיים. מחקר ראשון הראה שאין השפעה על רמת אלבומין<sup>378</sup>. במחקר השני ציון ה-SGA השתפר בקרב הקבוצה שקיבלה תיסוף של ויטמין E, חומצה אלפא-לינולאית או שילוב של שניהם, בהשוואה לקבוצת הפלצבו.<sup>376</sup> ב-2 המחקרים לא ציינו מה היה החסר בויטמין E בנקודת הפתיחה. ב-3 מחקרי RCTs לא הייתה השפעה על BMI או משקל גוף.<sup>376,378,383</sup>

**סימני דלקת: CRP ו-IL-6.** 5 מחקרים בדקו השפעת תוסף ויטמין E על סימני דלקת, בקרב מטופלי CKD3-5 ומטופלי המודיאליזה. תוצאה- אין השפעה על CRP ו-IL-6.<sup>376,378-380,382</sup>

**רמות ויטמין E בסרום.** שני מחקרי RCT<sup>377,380</sup> אשר כללו מטופלי המודיאליזה, בדקו את השפעת תיסוף ויטמין E פומי על רמות ויטמין E בסרום.<sup>377,380</sup> בראשון<sup>380</sup>, נמצא שרמות ויטמין E עלו בקבוצה שקיבלה תוסף ויטמין E (אלפא-טוקופרול 400 מ"ג/800 יחב"ל) לאחר 5 שבועות, וללא שינוי בקבוצת הביקורת. לא דווח על הבדלים בין הקבוצות. השני<sup>377</sup> מצא שבקבוצה הנבדקת מטופלי המודיאליזה עם מחלות רקע קרדיוואסקולריות, שקיבלה תיסוף של 800 יחב"ל ויטמין E פומי לתקופה ממוצעת של 519 ימים, רמות הוויטמין E היו גבוהות משמעותית בהשוואה לקבוצת הביקורת, פלצבו. אולם, לא דווחו ההבדלים בין הקבוצות. בהסתמך על הנתונים בשני מחקרי RCT אלו, לא הייתה השפעה משמעותית בהשוואה לקבוצת הביקורת/פלצבו. אי לכך, המידע הקיים מציג שתיסוף ויטמין E בלבד, לא משפיע על רמות הוויטמין E בסרום.

**רמות שומנים בדם.** מתן תוסף יומי של ויטמין E במינון של 110 מ"ג לתקופה של 4 חודשים<sup>378</sup>, ומינון של 200 מ"ג לתקופה של 3 חודשים<sup>267</sup>, לא השפיעו על רמות הטריגליצרידים בסרום, הכולסטרול הכללי או LDL-C, אבל הראו יעילות בעליה ברמות ה-HDL-C.

## דיון

בשל מיעוט במחקרים בעלי איכות גבוהה, כמו כן השונות בין התוצאים המוצגים במחקרים אלה, אין מספיק ראיות לשם קביעת המלצות לצריכת ויטמין E, עבור מטופלים עם CKD. הדרישות התזונתיות או ה-RDI עבור ויטמין E בקרב מטופלים עם CKD 1-5, מטופלי דיאליזה ומושתלים, אינן ידועות. אין מחקרים זמינים הבודקים את הקשר בין רמות ויטמין E כתגובה לצריכה. שכיחות מחסור בויטמין E, בקרב אוכלוסיית CKD אינה ידועה בבירור. הפוטנציאל לרעילות ויטמין E עקב תיסוף ויטמין מסיס שומן זה, הינו מקור לדאגה. קיים פוטנציאל לרעילות בקרב מטופלים המקבלים תוסף. מינונים גבוהים של ויטמין E,

עלולים להגדיל את הסיכון לשבץ מדימום ושיבוש קרישת דם של טסיות. ויטמין E מגיב עם תרופות של נוגדי קרישה ואנטיקואגולנטיות, ולכן דרוש משנה זהירות בעת מתן תוסף ויטמין זה בקרב מטופלי CKD, המקבלים תרופות אלה.

בסקירה זו נבדק גם ויטמין A. אולם, לא נמצאו מחקרים הבודקים צריכה תזונתית של ויטמין A. הניסויים שנעשו כללו מתן תוסף ורידי IV, שהוגדר ע"י קבוצת העבודה כתרופה ולא כתוסף מזון. יחד עם זאת, אותם החששות הנוגעים לרעילות ע"י תיסוף ויטמין E, חלים גם על תיסוף בוויטמין A. לא ניתן לתת המלצות בנוגע לתיסוף בוויטמין A או E לאוכלוסיית החולים ב CKD. יש צורך בהתייחסות אישית לתיסוף או הפסקת תיסוף בוויטמין A ו E, ויש צורך לנטר את הרמות לשם מניעת רעילות בעת תיסוף.

### שיקולם ביישום

- לשם יישום תיסוף בוויטמין E, יש לקחת בחשבון את מצבו התזונתי של המטופל, הצריכה התזונתית, תרופות קבועות, מצב בריאותי בהתייחסות לנתונים בסיס ל CVD ורמות שומנים בדם.
- מינון פומי של 400 יחב"ל של ויטמין E ומעלה, אינו מומלץ אלא אם ניתן תוך ניטור של רמות ויטמין E בסרום, לפחות לסירוגין.

### הערכה וניטור

יש לנטר את רמת הטסיות, כמו כן כל שינוי בסטטוס רפואי, תרופתי ותזונתי.

### 5.5 ויטמין K

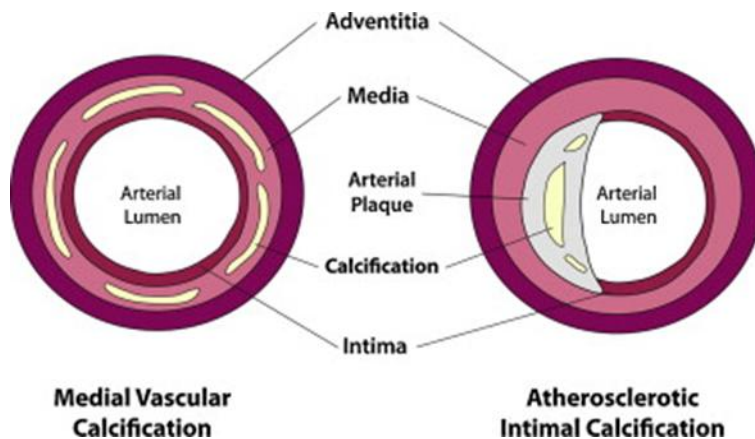
תרופות נוגדות קרישה ותוספי ויטמין K

5.5.1 במבוגרים עם CKD 1-5D או במושגלי כליה, יהיה זה סביר שמטופלים הנוטלים תרופות נוגדות קרישה המעכבות פעילות של ויטמין K (למשל, תרכובות וורפרין) לא יקבלו תיסוף של ויטמין K (דעה).

### רקע

ויטמין K הינו ויטמין מסיס שומן, אשר מתפקד כקו-פקטור לגמא-גלוטמיל קרבוקסילאז, המאפשר קרבוקסילציה של חלבונים תלויי ויטמין K לייצר פקטורי קרישה.

לויטמין K ישנן (בכך שהוא שותף בקרבוקסילציה של חלבונים מסוימים) השפעות משמעותיות על קרישת הדם ומניעת הסתיידות רקמות רכות כולל הסתיידות בכלי הדם, ובקרה על היווצרות גביש סידן בעצם.



תמונה 1 :

שני סוגים של תרכובות ויטמין K אחראיות על פעילות ויטמין K<sup>383</sup> :

1. פילוקינון (K1-phyloquinone) – מקורו בעיקר ממזון, בייחוד בירקות ירוקים ועליים (לדוגמה: תרד, כרוב, קייל וברוקולי), שמנים צמחיים הנמצאים במוצרי מזון רבים וחלב פרה.
  2. מנאקוינון (K2 menaquinones) – קיימים יותר מ-10 סוגים הנבדלים במספר יחידות האיזופרנואידיים בשרשרת הצדדית שלהם. מרבית מנאקוינונים מיוצרים ע"י בקטריות. המנאקוינונים נמצאים במוצרי חלב כמו יוגורט, בשרים, מזון מותסס וכן מיוצר במעי ע"י חיידקים במעי הגס. הספיגה של ויטמין K במעי הדק דורשת הפרשות של המרה והבלב, שם משולב ויטמין K בכלומיקרונים. יש לציין כי תפקיד המנאקוינונים בתפקוד של ויטמין K והצרכים התזונתיים שלו אינם מובנים לחלוטין עדיין.
- מינונים גדולים של ויטמין E עלולים לגרום לחסר בוויטמין K<sup>384</sup>.

### הסבר והרחבה

לפי ה-IOM האמריקאי (Institute of Medicine) צריכה מספקת של ויטמין K היא  $120 \mu\text{g/d}$  לגברים ו- $90 \mu\text{g/d}$  לנשים<sup>385,386</sup>. (בהסתמך על דיווח הצריכה החציונית של הוויטמין לפי NHANES III).

בעולם, ההמלצות התזונתיות לויטמין K בדרך כלל משתנות בין  $50$  ל- $120 \mu\text{g/d}$ <sup>387</sup>. המלצות אלה אינן מבדילות בין פילוקינון לבין צריכת המנאקוינון. באותה התקופה שהמלצות ה-IOM האמריקאי נקבעו, מאגרי המידע אודות הרכב המזון שעליהם הומלצו המלצות אלה הכילו רק את תכולת הפילוקוינון במזונות. לפיכך, ההמלצות הנוכחיות מבוססות על פילוקוינון, שהוא הצורה העיקרית של ויטמין K בדיאטות מערביות.

העלייה בגיל, ספירת טסיות הדם, רמת אוריאיה וקריאטינין בסרום, ורמת אלבומין נמוכה בדם נקשרו לעלייה חמורה יותר בזמן הפרותרומבין בחולים הנוטלים אנטיביוטיקה<sup>388,389</sup>. תוספי ויטמין K עשויים להחזיר את זמן הפרותרומבין למצב נורמלי בחולים אלו<sup>389</sup>. יש לשקול תיסוף בוויטמין K למטופלים המקבלים אנטיביוטיקה ויש להם צריכה תזונתית נמוכה ונמצאים בסיכון גבוה יותר לדימום (למשל, מטופלים לאחר ניתוח), במיוחד אם יש להם פגיעה חריפה בכליות או אי ספיקת כליות<sup>388</sup>. עם זאת, מסקנה זו מבוססת על מחקרי תצפית על מספר קטן של מטופלים.

מחקר על נתוני NHANES הראה כי בקרב 72.1% מהמבוגרים עם CKD קל עד בינוני ( $\text{mL}/\text{min}/1.73 \text{m}^2$ : eGFR  $158-25$ ) (מחושב על פי על CKD-EPI) הייתה צריכת ויטמין K מתחת לרמת הצריכה המתאימה המומלצת ( $89.7-105.3 \mu\text{g/d}$ ) (mean, 97.5; 95% CI, 89.7-105.3)<sup>390</sup>. מחקרים באיטליה אישרו כי צריכה יומית של ויטמין K<sub>1</sub> במטופלי דיאליזה נמוכה בדרך כלל מהרמות המומלצות.<sup>387</sup> מספר מחקרים תצפיתיים בחולי CKD (שלבם מתקדמים 3-5) או מטופלי המודיאליזה הצביעו על כך שריכוזי ויטמין K<sub>1</sub> בסרום (פילוקוינון) וויטמין K<sub>2</sub> (מנאקוינון) היו נמוכים לעיתים קרובות וכי רמתן של תרכובות לא קרבוקסיליות אחרות בסרום, שכאשר הרמה שלהן גבוהה זו מעידה על חסר בוויטמין K - היו מוגברות.<sup>391,392</sup>

הדרישה התזונתית המומלצת של ויטמין K עבור מטופלים עם CKD 1-5, כולל מטופלים עם תסמונת נפרוטית, מטופלים בהמודיאליזה או PD, או שלאחר ההשתלה, התבססו על ההמלצות לאוכלוסייה הכללית.

במטופלי המודיאליזה, צריכת ויטמין K ורמות ויטמין K בסרום לעיתים קרובות נמוכות או בלתי ניתנות לזיהוי, ורמות אוסטאוקלצין ללא קרבוקסילציה ו-PIVKA-II (protein induced by vitamin K absence/antagonist-II) גבוהות בדרך כלל.<sup>310,311</sup>

**רמות ויטמין K.** קיים רק מחקר יחיד, אקראי-מבוקר וקצר טווח, אשר בדק את השפעת תיסוף בוויטמין K על סטטוס ויטמין K במטופלי המודיאליזה.<sup>392</sup>

לא נערכו מחקרים כאלה בשלבים אחרים של CKD או בחולי PD או במטופלים לאחר השתלה. המחקר כלל מספר מצומצם של חולים שקיבלו, בהקצאה אקראית, תוספי ויטמין K<sub>2</sub> (menaquinone-7) במינונים של 45, 135 או 360 µg/d, למשך 6 שבועות בלבד. באופן כללי, חלה עלייה תלויה-מינון בוויטמין K<sub>2</sub> בסרום וירידה בסרום של צורה uncarboxylated desphosphorylated של MGP, אוסטאוקלצין ללא-קרבוקסילציה, ורמות PIVKD-II. רמת ויטמין K<sub>2</sub> בסרום ממוצעת עלתה לערכים נורמליים שדווחו קודם במינון 45 µg/d ולרמה מתונה מעל לנורמה של 135 ו-360 µg/d.<sup>297</sup>

במחקר שפורסם בשנת 2019 מאז הסקירה השיטתית התומכת בהנחיה זו, מטופלי HD קיבלו 10 מ"ג מדי יום של rivaroxaban, לאלה שקיבלו 2,000 מ"ג מנאקווינון-7 שלוש פעמים בכל שבוע לאחר הדיאליזה לא היה הבדל בתוצאות ההסתיידות לאחר 18 חודשים. אף על פי שאלו היו תוצאות משניות, מחברי המאמר לא מצאו הבדל במוות מכל הסיבות, שבץ מוחי, שיעורי אירועים קרדיוסקולריים או תופעות לוואי בין קבוצות.<sup>395</sup>

קיים מחסור בנתונים על בטיחות צריכת ויטמין K לטווח הארוך, לגבי סוג התרכובת בתיסוף ולגבי מינון. מטופלים הנוטלים תוסף ויטמין K, לא יקבלו טיפול תרופתי נוגד קרישה המעכב את פעילות ויטמין K (למשל, תרכובות וורפרין).

### שיקולם ביישום:

- במטופלים אשר מקבלים אנטיביוטיקה, אשר הינם במצב של צריכה תזונתית ירודה ובסיכון גבוה יותר לדימומים (לדוגמה, מטופלים כירורגיים) יש לשקול תיסוף בוויטמין K. במיוחד אם במצב של AKI או CKD<sup>388</sup>. עם זאת, מסקנה זו מבוססת על מחקרי תצפית על מספר קטן של מטופלים.
- דיאטנית קלינית/ (RDN) עשוי לספק הערכה או ייעוץ תזונתי הקשור לצריכה תזונתית עודפת של ויטמין K או צריכה עודפת ולא רגילה של מזון המכיל רמות גבוהות של ויטמין K ולהדריך בנוגע למקורות תזונתיים של ויטמין K.

## 5.6 יסודות קורט - סלניום ואבץ

### תיסוף סלניום ואבץ

5.6.1 במבוגרים עם CKD 1-5D, המסמך מציע שלא לתסף באופן קבוע בסלניום או אבץ מאחר שיש מעט ראיות לכך שתיסוף משפר את המצב התזונתי, המצב הדלקתי או רמת המיקרונוטריאנטים (2C).

**סלניום** הוא יסוד קורט הידוע כנוגד חמצון ובעל תפקיד בפעילות אנזימטית בגוף. סלניום משמש כקו-פקטור לחיזור של אנזימים אנטיאוקסידאנטים חשובים כמו גלוטטיון פרוקסידאז ובכך מגן מפני חמצון.

מספר מחקרים הציגו כי למטופלי MHD רמות נמוכות של סלניום בהשוואה לאוכלוסייה בריאה, חסר ביסוד קורט זה עשוי לתרום להגברת סטרס חמצוני ודלקת.<sup>396-399</sup> קיימת הנחה שרמת סלניום נמוכה קשורה לעלייה בסיכון לתמותה בקרב מטופלי MHD, בייחוד על רקע זיהומים.<sup>398</sup>

ה-RDA הנוכחי לסלניום הוא 55 µg/d לנשים וגברים. כמות הצריכה מומלצת בשלבי CKD שונים ולמטופלי המודיאליזה איננה ידועה כרגע. אין מספיק הוכחות להמלצה על תיסוף בסלניום לסינדרום תזונה-דלקת (MAI) במטופלי המודיאליזה.

**אבץ** הינו מיקרונוטריאנט חיוני ומהווה רכיב במבנה הממברנה. אבץ ממלא תפקיד לא רק כנוגד חמצון אלא גם בעל אפקט אנטי-דלקתי ומונע פגיעה של רדיקלים חופשיים במהלך דלקת. קיימות מספר הנחות לפיהן צריכת אבץ נמוכה קשורה לעלייה בסיכון ל-CVD באוכלוסייה הכללית.<sup>400</sup> במחקר בבעלי חיים נראה שאבץ יכול להגן מפני אטרוסקלרוזיס ע"י עיכוב חימצון של LDL-כולסטרול.<sup>81</sup> במודלים ניסויים נראה שחסר באבץ מעלה סטרס חמצוני ופעילות של הגורם הגרעיני-β (NF-κB) קושר-DNA ובכך מעודד דלקת.<sup>401-403</sup>

אבץ הכרחי גם לסינתזה של אינסולין ולהומאוסטאזיס של גלוקוז<sup>404</sup>, חסר של אבץ נצפה כמשבש הפרשת אינסולין וגורם לירידה ברמות לפטין<sup>405</sup>. מחקרים תיעדו שכיחות גבוהה של חסר באבץ בקרב מטופלי HD<sup>406-408</sup>.

ה- RDA הנוכחי לאבץ הוא 8mg/d לנשים ו-11 mg/d לגברים- באוכלוסייה הכללית .

עוד לא ידוע האם תיסוף באבץ במטופלים עם חסר, יהיה בעל השפעות בריאותיות או קליניות במטופלים עם CKD או מטופלי דיאליזה. כמו כן, לא נמצא מחקר הבוחן את ההשפעה של תיסוף באבץ על הפרעה בטעם (dysgeusia) במטופלי CKD, אף על פי שהדבר נחקר בקרב אוכלוסיות אחרות<sup>425</sup>.

עד כה, עוד לא ברור מהן ההשפעות ארוכות הטווח או מצבי רעילות של תיסוף באבץ. לכן, כמות הצריכה מומלצת של אבץ בשלבי CKD שונים ולמטופלי הדיאליזה איננה ידועה, נכון לרגע זה.

## הסבר והרחבה

**סלניום.** במבוגרים עם CKD, 7 מחקרים בדקו את ההשפעה של צריכת סלניום על רמת מדדים ביולוגיים ותוצאות בריאותיות אחרות. רוב המחקרים השתמשו בתיסוף פומי של סלניום וכל המחקרים נעשו במטופלי MHD. במחקר<sup>409</sup> בחנו את ההשפעה של מתן תיסוף סלניום IV ובמחקר<sup>410</sup> בחנו את ההשפעה של מתן סלניום בצורה של אגוז ברזיל. מינון סלניום נע בטווח של בין 175 ל-1,400 µg לשבוע. המינון של סלניום במחקר<sup>410</sup> לא תואר במדויק (1 אגוז ברזיל ביום), ובמחקר<sup>409</sup> המינון הפראנטרלי של סלניום היה גבוה בהרבה (400 מ"ג 3 פעמים בשבוע) בהשוואה למחקרים אחרים. משך המחקר נע בין 14 יום ל-6 חודשים. במחקר<sup>411</sup>, מצב רמת הסלניום של המשתתפים בתחילת המחקר - היה תקין. במחקר<sup>412</sup> 28% מקבוצת הטיפול לעומת 15% מקבוצת הפלצבו סבלו מרמות סלניום נמוכות לאחר התיסוף. במחקר<sup>410</sup> כ-20% מהמשתתפים היו במצב של חסר סלניום, שאר המחקרים לא דיווחו על מצב הסלניום בתחילת המחקר.

**מצב תזונתי.** רק מחקר אחד רנדומלי של פלצבו מול קבוצת התערבות, קצר טווח (12 שבועות), בדק את ההשפעה של מתן תיסוף סלניום פומי של 200 µg ליום על המצב התזונתי ב-80 מטופלי MHD.<sup>413</sup> במחקר דווח על ירידה גדולה מובהקת בדירוג SGA ו-MIS בקבוצת התיסוף בסלניום בהשוואה לקבוצת הפלסבו. עם זאת, לא היה הבדל מובהק ברמת אלבומין בסרום בין שתי הקבוצות<sup>413</sup>. באותו המחקר<sup>413</sup> לא זוהה שינוי ברמות ה-CRP בין שתי הקבוצות למרות עלייה קטנה ברמות ה-IL-6 בקבוצת התיסוף בסלניום בהשוואה לקבוצת הפלסבו,<sup>413</sup> זהו המחקר היחיד שבדק מצב דלקת- כמדד כתוצאה. לכן, אין מספיק הוכחות להמלצה על תיסוף בסלניום במצבי סינדרום תת תזונה-ודלקת במטופלי MHD.

**רמות סלניום.** אף על פי ש-2 מחקרי RCT<sup>411,414</sup> קצרי טווח סיפקו מעט הוכחה על כך שתיסוף בסלניום עשוי להעלות את רמת הסלניום בפלסמה ובכד"א, לא ידוע אם תיסוף בסלניום עשוי להשפיע על תוצאות קליניות הקשורות לבריאות או לתוצאות קליניות קשות. מחקר אחד בלבד, RCT<sup>413</sup> בדק את ההשפעה של תיסוף פומי של סלניום על רמות השומנים בדם. התוצאות לא הראו הבדל בין קבוצת התיסוף בסלניום לקבוצת הביקורת במדדי השומנים כולל רמות טריגליצרידים, LDL-C, ו-HDL-C.<sup>413</sup>

**אבץ. מצב תזונתי.** 3 מחקרי RCT קטנים וקצרי טווח, בחנו את ההשפעה של תיסוף באבץ על המצב התזונתי במטופלי MHD. משך המחקר נע בין 8 שבועות ל-90 ימים. מינון התיסוף של אבץ נע בין תיסוף יומי של 11 מ"ג, 50 מ"ג, ל-100 מ"ג של אבץ אלמנטאלי<sup>415-417</sup>. במחקר<sup>415</sup> רמות אלבומין בסרום עלו בקבוצת התיסוף באבץ ולא נמצא שינוי ברמות האלבומין בסרום בקבוצת הפלסבו. במחקר נוסף<sup>416</sup> בדקו תיסוף של 11 מ"ג אבץ יומי למשך 8 שבועות במחקר עוקבה של 65 מטופלי MHD עם רמת אבץ נמוכות בסרום בתחילת המחקר (>80 מ"ג / ד"ל). נתונים כמותיים תיאוריים לא סופקו, אך החוקרים הגיעו למסקנה שרמות ה-PNA ורמת האלבומין עלו משמעותית בקבוצת התיסוף באבץ, אך לא בקבוצת הביקורת.<sup>416</sup> במחקר נוסף<sup>417</sup> הראו כי רמת ה-PCR עלתה בתיסוף יומי של 50 מ"ג אבץ למשך 90 יום וללא שינוי בקבוצת הפלצבו. הנתונים משלושת המחקרים הללו, מחקרים קטנים ובאיכות נמוכה, אינם חד משמעיים ואינם מספיקים לניסוח המלצה.

**פרופיל שומנים.** ארבעה מחקרי RCT קצרי טווח בחנו את ההשפעה של תיסוף אבץ פומי על רמות השומנים בדם.<sup>415, 418-420</sup> במחקרים<sup>415, 419</sup> ניתן תיסוף של 100 מ"ג אבץ פומי ליום, לחולי MHD למשך חודשיים. במחקר<sup>415</sup> לא נצפו שינויים ברמות כולסטרול וטריגליצרידים בקבוצת ההתערבות. ובמחקר<sup>419</sup> נצפה כי רמות הכולסטרול עלו משמעותית בקבוצת הפלצבו אך לא חל שינוי בקבוצת ההתערבות, רמות ה-TC לא היו שונות בין 2 הקבוצות לאחר חודשיים. בשני המחקרים האחרים<sup>418, 420</sup> מטופלי MHD קיבלו תיסוף של 50 מ"ג אבץ מדי יום במשך 6 שבועות ו-90 יום, בהתאמה. כל החולים בשני המחקרים הללו היו עם מחסור באבץ בתחילת המחקר (>80 מיקרוגרם לד"ל). שני המחקרים הראו שרמות הטריגליצרידים ה-TC, LDL-C, HDL-C בסרום עלו בקבוצת ההתערבות: התיסוף באבץ אך, לא חל שינוי בקבוצת הביקורת. מסקנות הכותבים במחקרים אלו העלו כי עלייה זו במדדי השומנים הייתה רצויה.<sup>418, 420</sup>

במחקר<sup>421</sup> בחנו את ההשפעה של תיסוף ב-50 מ"ג אבץ פומי ליום, למשך 6 שבועות במטופלי MHD ומצאו ירידה מובהקת ברמות ההומוציסטאין בקבוצת ההתערבות בהשוואה לקבוצת הפלסבו. שני מחקרים בדקו את ההשפעות של תיסוף באבץ על מדדי דלקת אך התוצאות לא היו חד משמעיות<sup>422</sup>. נתונים על ההשפעות של תוספי אבץ על משקל הגוף ו-BMI היו מעורבים ומוגבלים<sup>415, 423</sup>.

**רמות אבץ.** שישה מחקרי RCT בחנו מתן תוספי אבץ ביחס לרמות אבץ בסרום במטופלי MHD.<sup>412, 415, 416, 418, 420, 424</sup> כל המחקרים פרט למחקר<sup>412</sup> תיארו מחסור באבץ בתחילת המחקר. המינונים של תוספי אבץ נעו בטווח שבין 11 ל-110 מ"ג. משך המחקר נע בין 5 שבועות עד 6 חודשים. במחקר<sup>412</sup> רמות אבץ היו גבוהות בצורה מובהקת בקבוצת ההתערבות בהשוואה לקבוצה שלא תוספה, במינון הבינוני (50 mg/d), אך לא בקבוצת המינון הנמוך (25 mg/d), בנקודת הזמן של 90 ו-180 יום לאחר התיסוף. ניתוח מאוחד של 6 מחקרים אלה הראה עלייה ממוצעת של 30.97 μg/dL (95%CI, 17.45-44.59) ברמות האבץ בסרום לאחר תיסוף, בהשוואה לקבוצת הביקורת. עם זאת, ההטרוגניות הייתה גבוהה. יתר על כן, לא ידוע אם תוספי אבץ לחולים אשר בחסר אבץ, עשויים להשפיע על תוצאות בריאותיות או תוצאות קליניות חמורות בחולים עם CKD וחולי דיאליזה. בשלב זה נתונים לגבי השפעת הרעילות של התיסוף באבץ בטווח הארוך, אינם ברורים. לא היו מחקרים שבדקו את ההשפעה של תוספי אבץ על dysgeusia (שינוי טעם) בחולים עם CKD, אם כי נושא זה נחקר באוכלוסיות אחרות<sup>425</sup>.

### שיקולים ביישום:

ההמלצה הנוכחית לאבץ וסלניום תתבסס על ההמלצות לאוכלוסייה הכללית (לדוג' RDA), אלא אם כן יש שיקולים ספציפיים המחייבים שינוי.

### ניטור והערכה

אין הנחיות ספציפיות לניטור חסר באבץ וסלניום או תיסופם. עם זאת, אנשי המקצוע צריכים להיות מודעים לסימנים ותסמינים של מחסור חמור בסלניום ואבץ במטופלי 3-5D CKD.

### קו הנחיה מספר 6: אלקטרוליטים

#### 6: אלקטרוליטים

##### 6.1 עומס חומצי

טיפול תזונתי להפחתת העומס החומצי (Net acid production- NEAP)

6.1.1 במבוגרים עם CKD1-4, המסמך מציע להפחית את סך העומס החומצי (NEAP) על ידי הגברת צריכה של פירות וירקות (2C), על מנת להאט את קצב ההחמרה בתפקוד הכליה.

ביקרבוונאט

6.1.2 במבוגרים עם CKD3-5D, המסמך ממליץ להוריד את העומס החומצי (NEAP), על ידי תיסוף בסודיום ציטראט או ביקרבוונאט (1C), זאת על מנת להאט את קצב ההחמרה בתפקוד הכלייתי.

6.1.3 במבוגרים עם CKD3-5D, יהיה זה סביר לשמור על רמת ביקרבונאט בסרום של 24-26 mmol/L (דעה).

## רקע

מאזן חומצה-בסיס נשמר על ידי "החמצת" השתן באמצעות יונים הניתנים לטיטרציה, כמו זרחן, ללכידת פרוטונים ולכידת אמוניום בחומצת שתן. עם ירידה בתפקוד הכלייתי, עולה הדרישה ל"החמצת" על ידי הנפרונים הנותרים. דבר זה מוביל לעלייה בייצור אמוניה לכל יחידת פעולה של נפרון, ונדרשת מסירת גלוטמין לשארית הנפרונים, כמקור לאמוניה המועברת. הצורך המוגבר של הנפרונים הנותרים לעלייה בחמצון ואיתו עלייה בייצור אמוניה יכול להעלות את הפגיעה בנפרונים הנותרים. שימור רמות החומצה עשוי אף הוא להיות בעל פוטנציאל לקידום דילדול מסת שריר כחלק מתהליכים הומאוסטטיים של נרמול סטטוס חומצה-בסיס. חמצת מטבולית מעלה את פירוק החלבון בשריר במסלול של יוביקונון פרוטאוזום ומכאן מובילה להשפעה תזונתית שלילית המלווה בעלייה ב-PCR.

## הסבר והרחבה

11 מחקרים בדקו את הקשר בין עומס חומצה מהמזון ותיסוף ביקרבונאט פומי על תוצאות בריאותיות באוכלוסיית ה-CKD. 4 מחקרי RCT<sup>212,213,426,427</sup>, NRCT 1<sup>214</sup>, 3 לא מבוקרים<sup>428-430</sup>, 2 מחקרי עוקבה פרוספקטיביים<sup>431,432</sup>, מחקר עוקבה יחיד רטרוספקטיבי<sup>433</sup>.

**התקדמות CKD; השפעה של הפחתת NEAP.** מחקרים שמטרתם להעריך את ההשפעה של הפחתה בייצור חומצה אנדוגנית כללי (NEAP) היו בשני כיוונים, או להפחית ישירות את NEAP על ידי מתן סודיום ביקרבונט או על ידי שינוי תזונתי באמצעות פירות וירקות, שניהם מורידים את NEAP אך גם משנים את הרכב וכמות החלבון בתפריט, כך שבאופן חלקי מביאים לערפול השפעה של הפחתה של NEAP כגורם עצמאי.

במבוגרים עם CKD, נסקרו 4 מחקרי RCT<sup>212,213,426,427</sup>, מחקר יחיד NRCT<sup>214</sup>, 2 מחקרים שאינם מבוקרי<sup>430,429</sup>, 2 מחקרי עוקבה פרוספקטיביים<sup>431,432</sup>, מחקר עוקבה יחיד רטרוספקטיבי<sup>433</sup>, בהם בחנו את השפעת פירות וירקות או תוסף ביקרבונט פומי על התקדמות מחלת הכליה CKD. במטופלים עם CKD2-4 (20-65 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) רבעון גבוה יותר של NEAP נמצא קשור ל iothalamate GFR decline (iGFR) ירידה ב-GFR<sup>432</sup>. ובמטופלי CKD3-5, שאינם מטופלים בדיאליזה (≥60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) נמצא קשר בין רמות NEAP גבוהות יותר להתקדמות מחלת הכליה CKD (בכל הרבעונים)<sup>433</sup>. במטופלים בשלבים 3-4 (<60 or ≤15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), ברמת העומס החומצי הגבוהה ביותר בתפריט, נמצא סיכון גבוה יותר ל-ESRD בהשוואה לשליש הנמוך של עומס חומצי בתפריט<sup>431</sup>.

מחקרים שהראו הפחתה ב-NEAP על ידי מתן סודיום ביקרבונט פומי אינם מעורפלים על ידי שינוי בהרכב החלבון בתפריט, והם קלים יותר לביצוע באופן פרוספקטיבי מבוקר ואקראי. במחקרים על מטופלי CKD4-5, קבוצה שקיבלה סודיום ביקרבונט פומי הראתה עלייה בפניו הקריאטינין creatinine clearance לאחר 18 ו-24 חודשים (P < 0.05). התקדמות מהירה של CKD (creatinine clearance loss > 3 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> per year) הייתה נמוכה יותר בקבוצה שקיבלה סודיום ביקרבונט פומי (RR, 0.15; 95% CI, 0.06-0.40) וכך גם התפתחות ESKD הייתה נמוכה יותר.<sup>426</sup> במחקר אחר על מטופלי CKD בדרגה 4-5 ללא דיאליזה לא נמצא הבדל מובהק בפניו הקריאטינין בין לפני ולאחר ההתערבות<sup>430</sup>, ובמחקר נוסף שלא נכלל בסקירה גם לא הבדל ב-eGFR בין קבוצת ההתערבות במתן סודיום ביקרבונט (0.4 mEq/kg IBW per day) לבין קבוצת הביקורת.<sup>434</sup> במטופלי CKD שהיו בדרגה 3 בתחילת המחקר, נמצאה ירידה ב-eGFR בכל הקבוצות. עם זאת, לאחר 3 שנים נצפתה ירידה פחותה ב-eGFR בקבוצה שקיבלה ביקרבונט או פירות וירקות בהשוואה לקבוצת הטיפול הרגיל.<sup>213</sup>

במחקר<sup>212</sup> נערכה ההתערבות במטופלי CKD בדרגה 4 ע"י טיפול בפירות וירקות או בסודיום ביקרבונט, נערכה השוואה בין רמות eGFR בשתי הקבוצות בתחילת המחקר ולאחר שנה, ולא נמצא הבדל מובהק במדידות (P = 0.84, P = 0.32 בהתאמה) במחקר הנ"ל לא היה ניתן לבדוד את השפעת השינוי התזונתי ו-NEAP כדי לקבוע מהם הגורמים הקשורים לכל השינויים הביולוגיים הנצפים.



תוצאות המחקרים בחולים עם CKD בשלבים 1-2 אינן החלטיות. הסיבות לכך רבות, ובין היתר מכיוון שישנה הפחתה בלחץ לשמירה על מאזן חומצה בסיס בכל יחידת פעולה = נפרון.

או הפחתת הסיכון הכלייתי לחומציות שיוורד מתחת לסף הקריטי, או על ידי הפחתת הכוח הנדרש למדידת השפעה. בנוסף, מחקרים הגורמים לשינוי ב- NEAP על ידי שינוי ההרכב התזונתי מעורפלים על ידי משתנים אחרים, כגון עומס חומצות אמינו ואיכותן.

אחד ממדדי התוצאה שנמדדו היה הפרשת אלבומין בשתן. הפרשת אלבומין כללית בשתן לא הייתה שונה בין 3 הקבוצות במטופלים עם CKD 1, עם זאת, ב-CKD 2 הקבוצה שקיבלה פירות וירקות הראתה ירידה גדולה יותר בהפרשת האלבומין בשתן בהשוואה לקבוצת הטיפול בביקרונאט ולקבוצת הביקורת ( $P < 0.05$ ), וקבוצת הטיפול בביקרונט הראתה ירידה גדולה יותר באלבומין בשתן בהשוואה לקבוצת הבקרה ( $P < 0.05$ ).<sup>214</sup> יש לציין כי שינוי בתזונה לצריכה גבוהה יותר של פירות וירקות הוא התערבות שונה ומורכבת יותר משינוי ב- NEAP מכיוון שהעומס וההרכב של חומצות האמינו, משתנים. מה שעשוי להשפיע על אובדן חלבון בשתן ולהשפיע על ההתקדמות שאינה תלויה ב- NEAP אם בקרב אוכלוסיית החולים קיימת פרוטאינוריה משמעותית.

**אשפוז.** ההשפעות של מתן תוסף ביקרונאט פומי על הסיכון לאשפוז במטופלים עם CKD היו מעורבות, והמחקרים מועטים ולכן ההוכחה מוגבלת.<sup>426,427</sup>

**סטטוס תזונתי.** ברוב המחקרים נמצא כי במטופלי CKD 3-5 כולל המטופלים בדיאליזה, תיסוף ביקרונט פומי הציג שיפור במצב התזונתי (לדוגמה רמת האלבומין והפרה-אלבומין, SGA scores, mPCR)<sup>426-430</sup>, מינוני סודיום- ביקרונט במחקרים נעו בין 1.5-4.5 גרם ליום.

## דיון

על פי מחקרים אפידימיולוגיים במטופלי המודיאליזה, ריכוז גבוה של ביקרונאט בתמיסת הדיאליזאט קשור לעלייה בתמותה.<sup>435</sup> בנייתוח של נתוני DOPPS, דווח כי חולי MHD עם רמות ביקרונאט נמוכה מאוד ( $\leq 17 \text{ mmol/L}$ ) או רמת ביקרונאט גבוהה מאוד ( $> 27 \text{ mmol/L}$ ) לפני הדיאליזה, הינם בסיכון מוגבר לתמותה.<sup>436</sup>

קיים שוני מהותי במאזן חומצה-בסיס במטופלי המודיאליזה קבועים לעומת מטופלים שעוד יש להם שארית תפקוד כלייתי או אלו שעוברים טיפול מתמשך כמו PD, שכן מטופלי המודיאליזה קבועים חווים שינויים גדולים במאזן חומצה-בסיס במהירות ו / או באופן לא רציף. ריכוזים גבוהים יותר של ביקרונט במטופלי המודיאליזה יכולים לשקף צריכה נמוכה של חלבון.

ב- CKD מתקדם, לעומס החומצי הכללי יש פוטנציאל גבוה יותר לתרום לאיבוד תפקוד כלייתי. התערבות תזונתית הינה מורכבת מאוד בשל ההשפעה של חומצות אמינו ספציפיות או רכיבים תזונתיים אחרים הן על התוצאות הכלייתיות והן על הפתופיזיולוגיה של כלי הדם והעצם (סידן/זרחן) שממלאים תפקיד בלתי תלוי בהשפעתם על מאזן חומצה-בסיס.

## שיקולים ליישום

- עומס חומצי הינו תוצאה של עומס חלבון בתפריט ונמצא בקשר הפוך לצריכת אשלגן. האומדן של צריכת

חומצה הכללית הוא  $\text{NEAP [mEq / d]} = -10.2 + 54.5 \times (\text{protein intake [g/d]} / \text{potassium intake [mEq/d]})$ . את ה-NEAP אפשר להפחית על ידי מתן תוסף סודיום-ביקרונאט או סודיום ציטראט או אשלגן ציטראט וכן על-ידי שינוי תזונתי להורדת תכולת החומצה באמצעות הגברת צריכת פירות וירקות. כאשר, בנוסף להגברת צריכת פירות וירקות ניתן לשנות את דפוס התזונה על-ידי הפחתת צריכת חלבון ושינוי ההרכב התזונתי. במחקר ה- MDRD, בקבוצת הנחקרים עם צריכת חלבון נמוכה נצפתה עלייה מובהקת ברמת ביקרונאט בדם, משמע שיש אינטראקציה בין צריכת החלבון ורמת החומצה הכללית.<sup>437</sup> מאתגר מאוד לעשות את ההפרדה של השפעת הפחתת עומס חומצי וההשפעה של שינוי כמות החלבון בתפריט, ודפוס התזונה על התוצאות.

- כאשר מגבירים צריכת ירקות ופירות בתפריט על מנת לאזן עומס חומצי, יש להיזהר ולערוך ניטור של רמת אשלגן בדם, ולוודא הגעה לדרישות תזונתיות של קלוריות וחלבון.

### ניטור והערכה

בספרות נבדקו שינויים במאזן חומצה-בסיס והיענות להמלצות על-ידי מדידת רמת ביקרבונאט בדם. נמצא שהן צריכת תוסף של ביקרבונט והן צריכת פירות וירקות בכמות שיכולה להוריד את רמת החומציות מהמזון בכ-50% באופן כללי היו בעלות השפעה חיובית על מדדי חומצה-בסיס, העלאת רמת CO<sub>2</sub> בדם והורדת רמת החומצה המופרשת בשתן <sup>212-214</sup>.

מומלץ לנטר את רמת האשלגן בדם, בייחוד אם המטופל נחשב בסיכון להיפרקלמיה (קושי של הכליה לפצות על האשלגן התזונתי כמו במטופלי CKD 4 ומעלה, במטופלי דיאליזה ובנוטלי תרופות המגבירות סיכון להיפרקלמיה) במקרים אלו יש להגביל זמנית את צריכת הפירות והירקות.

### 6.2 סידן

#### צריכת סידן

6.2.1 במבוגרים עם CKD3-4 שאינם נוטלים אנלוגים פעילים של ויטמין D, המסמך מציע שצריכת הסידן תהיה 800-1,000 מ"ג/יום (מהתזונה, מתוספי סידן ומקושרי זרחן על בסיס סידן) כדי לשמור על מאזן סידן (2B).

6.2.2 במבוגרים מטופלי דיאליזה, יהיה זה סביר להמליץ על צריכת הסידן (מהתזונה, תוספי סידן או קושרי זרחן על בסיס סידן), תוך התחשבות בנטילת אנלוגים של ויטמין D וקלצימימטיקה, על מנת למנוע היפרקלצמיה או עודף סידן (דעה).

### רקע

סידן הינו קטיון רב ערכי חשוב לתפקודים ביולוגיים ותאיים רבים. כ-99% מסך הסידן בגוף נמצא בעצמות והשאר נמצא במרווח הבין-תאי והתוך תאי. בנוסף לתפקידו בשמירה על בריאות העצם, הסידן ממלא תפקיד חיוני במערכת ההולכה העצבית, כיווץ שריר, קרישת הדם, הפרשת הורמונים ותגובות תוך תאיות.

מאזן סידן מבוקר באדיקות על ידי תיאום פעולות של ספיגת סידן מהמע, ספיגה חוזרת של סידן בכליה ושיחלופי עצם, אשר כולם בשליטה של הורמונים קלציטרופים המופעלים על ידי ביקוש לסידן.

ריכוז הסידן בדם נשמר בטווח התקין עד שלב מתקדם מאוד של ה-CKD, אז הוא יורד מעט<sup>438</sup>. עם זאת, מאזן הסידן ב-CKD לא מובן דיו. חסר בסידן בשל ירידה בספיגת הסידן במעי גורם להתפתחות של היפרפראתירואידיזם משני וכתוצאה מכך הפרעות במשק העצם. עם זאת, עודף סידן עשוי לקדם הסתיידויות כלי דם התורמות לעלייה בסיכון ל-CVD ותמותה<sup>439</sup>. במטופלים מושתלי כליה, מאזן סידן מורכב עוד יותר שכן הוא מושפע ממספר גורמים כמו התפקוד הכלייתי לאחר ההשתלה, התמדה במצב של היפרפראתירואידיזם, מחלת עצם קודמת והטיפול התרופתי הנוגד דחיה<sup>440</sup>.

### הסבר והרחבה

רמת הסידן בדם אינה משקפת את מאזן הסידן הכללי בגוף ועשויה שלא להיות אינפורמטיבית, אלא ברמות הקיצון. שמירה על רמת הסידן בסרום בטווח הנורמלי ב-CKD תלויה במספר גורמים, כגון שיחלופי העצם, הורמונים המוסתים מינרלים, מידת התפקוד הכלייתי, שימוש באנלוגים של ויטמין D, ריכוז סידן בדיאליזט וצריכת סידן, במיוחד מתוספים.

עקב הגורמים הרבים המשולבים בוויסות מטבוליזם של סידן ב-CKD, קשה מאוד לבסס את ההנחה לכמות הסידן המתאימה והנדרשת לצריכה מהתזונה והדבר תלוי במעקב אחר מאזן הסידן. נסקרו 3 ניסויים קליניים<sup>441-443</sup> קטנים, קצרי טווח, בחולי CKD שאינם מטופלים בדיאליזה, שבדקו את השפעת צריכת הסידן ממזון או מתוספים על ביומרקרים של העצם ועל מאזן סידן.

לסיכום נקבע שלמרות המספר הקטן של המשתתפים, מחקרים אלו בוצעו היטב, והראו כי צריכת סידן של כ- 800 עד 1,000 מ"ג ליום בתפריט, עשויה להיות מספקת לשמירה על מאזן הסידן בחולים עם CKD3-4 שאינם מקבלים אנלוגים פעילים של ויטמין D, לפחות בטווח הקצר. ערכים אלה קרובים לדרישה הממוצעת הנוכחית המשוערת (800-1,000 מ"ג ליום) ו-RDA (1,000-1,200 מ"ג ליום) לאנשים בריאים שהציעה IOM.<sup>371</sup>

## דיון

במטופלים בדיאליזה, שמירה על מאזן סידן הינו מורכב מאוד. בנוסף לצריכת הסידן מהתזונה והשימוש באנלוגים של ויטמין D, ריכוז הסידן בדיאליזאט ואופן הדיאליזה גם הם קובעים את מאזן הסידן. מחקרים שנעשו באמצעות מודלים מתמטיים הראו מאזן חיובי של סידן בחולים המטופלים ב-MHD<sup>444,445</sup>. על פי ההערכות שנעשו, רמות הסידן בנוזל החוץ-תאי עלו עם צריכת סידן יומית בסיסית של מעל 1.5 גרם והיו חיוביות יותר מבחינה מספרית כאשר המטופלים מקבלים אנלוגים פעילים של ויטמין D<sup>444</sup>. העודף של סידן חוץ-תאי מופקד באתרים גרמיים או בין-גרמיים. השכיחות הרבה של הסתיידות נרחבת של רקמות רכות בקרב חולי MHD מציעה שהאתרים החוץ גרמיים הם המאגר של הסידן העודף<sup>446</sup>.

נראה שאין מחקר מספק בנושא מאזן סידן בקרב מטופלי המודיאליזה על מנת לספק את ההמלצות לצריכת סידן מהמזון או תוספים עבור מטופלים אלו. ראוי לציין שב-CKDIGO (CKD-MBD) 2009 ו-2017, אין המלצות לצריכת סידן למטופלי המודיאליזה או מטופלים לאחר השתלת כליה<sup>349,447</sup>.

## שיקולים ביישום

היפרקלצמיה הינו מצב יחסית נפוץ במטופלים המטופלים בדיאליזה. הצטברו עדויות המקשרות רמות סידן גבוהות בדם לעלייה באירועים קרדיווסקולריים לא קטלניים<sup>448</sup> ותמותה<sup>449-452</sup>. במצב של היפרקלצמיה מומלץ<sup>348</sup>:

- לצמצם את השימוש בקושרי זרחן על בסיס סידן או להחליף טיפול בקושר זרחן שאיננו על בסיס סידן.
- מטופלים הנוטלים אנלוג של ויטמין D פעיל, יש להפחית את רמתו או להפסיק את הטיפול בו עד שרמות הסידן בדם חוזרת לטווח הנורמה.
- בהיפרקלצמיה מתמשכת יש לשקול שימוש בדיאליזאט עם ריכוז סידן נמוך (1.5-2.0 mEq/L). יש לפעול בזהירות מאחר שמחקרים תצפיתיים קישרו את הגישה הזו לעלייה בסיכון בהפרעות קצב ואי ספיקת לב<sup>453,454</sup>.

## 6.3 זרחן

### כמות הזרחן בתפריט

6.3.1 במבוגרים עם CKD3-5D, המסמך ממליץ להתאים את צריכת הזרחן בתפריט על מנת לשמור על רמת זרחן בסרום בטווח הנורמה (1B).

### מקור הזרחן בתזונה

6.3.2 במבוגרים עם CKD1-5D או במושתלי כליה, יהיה זה סביר להתחשב במקור הזרחן וזמינות הביולוגית מהמזון (מהחי, מהצומח ומתוספי תזונה), כחלק מתהליך קבלת ההחלטות להגבלת הזרחן (דעה).

### צריכת זרחן בנוכחות היפופוספטמיה

6.3.3 במבוגרים מושתלי כליה עם היפופוספטמיה, יהיה זה סביר להמליץ על צריכת זרחן מוגברת (על ידי תזונה או תוספי תזונה), במטרה לאזן את רמת הזרחן בסרום (דעה).

צריכת זרחן הכרחית לתהליך צמיחה ומינרליזציה של העצם, וכמו כן גם לרגולציה של שמירה על מאזן חומצה-בסיס. זהו רכיב חיוני, אשר נמצא ברוב המזונות הן כרכיב טבעי והן כתוסף המוסף במהלך ייצור ועיבוד המזון. בגלל הקושי ב-CKD לפנות עודפי זרחן, יש צורך בשימוש באמצעים נוספים לשליטה ברמת זרחן בסרום למניעת היפרפוסטפמיה, מה שיכול להוביל להפרעות במטאבוליזם של העצם ב-CKD.

בשלבם המוקדמים של CKD נעשות בגוף האדם, באופן פיזיולוגי, התאמות המאפשרות מניעת אגירת עודפי זרחן, כך שאת חוסר היכולת להגביר את הפרשת הזרחן העודף כדי למנוע הצטברות זרחן והיפרפוסטפמיה נראה בד"כ כאשר חלה ירידה ב-eGFR  $>45 \text{ mL/min}$ ,<sup>455</sup> פחות מצוי בשלבים המוקדמים יותר ב-CKD.

במצב של אנוריה בחולים המטופלים בדיאליזה באופן קבוע, הסיכונים להיפרפוסטפמיה מוגברים<sup>456</sup>, שכיחות גבוהה בקרב כ-50% מהמטופלים<sup>457</sup>.

## הסבר והרחבה

**טרם נקבעה באופן מבוסס הגבלת כמות זרחן מומלצת בתפריט המטופל המבוגר עם CKD.** באופן "מסורתי", ההמלצות הייחודיות לחולי CKD לשמירה על רמת זרחן תקינה בסרום הן בין 800 ל-1000 מ"ג ליום לאדם עם CKD בדרגה 3-5, ולמטופלי דיאליזה<sup>459, 458, 349, 160, 348, 67</sup>. יחד עם זאת, קבוצת המומחים מציינת כי היעילות של המלצה זו לא נקבעה. יתר על כן, טווח צריכת הזרחן הנ"ל, גבוה מהנוכחי שנקבע לקצבה תזונתית מומלצת לזרחן באוכלוסייה כללית בוגרת (700 מ"ג ליום)<sup>460</sup>.

למרות שצריכה תזונתית משפיעה על רמות זרחן בסרום בחולים עם CKD, קיימים גורמים נוספים שונים, שאינם מתייחסים לזרחן במערכת העיכול/ספיגת זרחן (כמו חילוף מינרלים בעצם והפרשה דרך הכליה בחולים עם שארית תפקוד כלייתי), אשר עשויים להיות גורמים עיקריים בהשפעתם על רמות הזרחן בסרום<sup>461-463</sup>.

לכן, קבוצת המומחים מעדיפה שלא להציע טווח ספציפי לרמות זרחן בתפריט, וכתחליף, להדגיש את הצורך בהתאמה אישית של טיפול על בסיס צרכי המטופל ושיקול דעת קליני, תוך התחשבות במקורות הזרחן בתפריט: מקורות טבעיים של זרחן אורגני (צריכת חלבון מן החי בהשוואה לזרחן ממקור צמחי) והשימוש בתוספי זרחן במזון מעובד.

במטרה להבין טוב יותר את ההשפעה של שליטה ברמות הזרחן בתפריט, קבוצת המומחים החליטה בניתוח הראיות השונות, להתמקד בדיווחים העוסקים בצריכה תזונתית/ייצור / איזון של משק הזרחן. התמקדות זו הביאה לאי הכללה של מחקרים המדווחים אך ורק על רמות זרחן בסרום.

## בקרת זרחן

הגבלת רמות זרחן בצריכה התזונתית, (צריכת מזונות עתירי זרחן כשלעצמם, או בשילוב עם הגבלת כמות חלבון בתפריט, המקור העיקרי לזרחן בתפריט) עשויה להיות מומלצת במטרה למניעה או טיפול בסיבוכים הקשורים לרמות זרחן גבוהות, בחולים עם CKD בשלבים 3-5 ומטופלי דיאליזה. ניתן להשיג זאת על ידי שימוש באסטרטגיות חינוכיות או תכנון תכנית תזונה פרטנית לכל מטופל<sup>464</sup>. מאמר הסקירה כולל סקירה של 5 ניסויים קליניים קצרי טווח אשר בחנו את ההשפעה של תזונה מופחתת זרחן על: צריכת זרחן, רמות זרחן והפרשת זרחן בשתן, כפי שיפורט בהמשך.

## הגבלת זרחן בתפריט של חולי CKD ללא דיאליזה

שני מחקרי RCT<sup>157,441</sup> בחנו את השפעת הפחתת זרחן בתפריט בחולים עם CKD שאינם מטופלים בדיאליזה. תפריט דל בזרחן בלבד או בשילוב עם LPD (דיאטה דלת חלבון) - נצפתה ירידה משמעותית ברמות הזרחן בסרום והפרשת זרחן בשתן לאחר התערבות.

## הפחתת זרחן על-ידי הגבלת צריכת חלבון בחולי CKD ללא דיאליזה

נערכו חמישה מחקרי RCT בחולים עם CKD 4-5 שאינם מטופלים בדיאליזה<sup>146,147,154,167,177</sup>, אשר בחנו את השפעת תפריט LPD או VLPD המועשר ב-KA (קטואנלוגים) על רמות זרחן בסרום. בכל חמשת המחקרים דווח על הבדל מובהק סטטיסטית<sup>147,154,167,177</sup> או מובהק באופן גבולי<sup>146</sup> בהפחתת רמות זרחן בסרום בסיום ההתערבות. (קיים פירוט בנושא הגבלת חלבון בפרק העוסק בחלבון).

### הגבלת זרחן בשימור המצב – בטיפול בדיאליזה

שני מחקרי RCT<sup>136,145</sup> בחנו את השפעת הגבלת זרחן בתפריט בחולים עם CKD המטופלים בהמודיאליזה. המחקר הראשון<sup>136</sup> בחן את השפעת טיפול תזונתי מוגבר למשך 3 חודשים שכלל יעוץ להגבלת כמות הזרחן ליום ל-900-800 מ"ג. במחקר הנוסף<sup>465</sup> נבדקה ההשפעה של מתן חינוך והדרכה למטופל, לזיהוי תוספי זרחן במזון. בשני המחקרים נצפתה הפחתה מובהקת ברמות זרחן בסרום לאחר 3 חודשים, בהשוואה לטיפול הסטנדרטי. לא נמצאו מחקרים שבחנו זאת במטופלי PD.

למרות שהגבלת זרחן בתזונה עשויה לשמש כאסטרטגית טיפול עצמאית בחולים עם CKD בשלבים 3-4, קבוצת המומחים מציינת כי הפחתת רמות הזרחן בסרום שהושגה אך ורק באמצעות הגבלת צריכתו בתזונה- צנועה (במיוחד עבור חולי דיאליזה). וממליצים על אסטרטגיה זו כאחת בלבד בתוך מכלול של התערבויות לשמירה על רמות זרחן בסרום בטווח הנורמה.

**בהתאמה, מומלץ כי ההחלטות להגבלת זרחן בתזונה המטופל יהיו מבוססות על מגמת רמות הזרחן בדם או על רמות גבוהות של זרחן בסרום באופן תמידי (כלומר, מגמה שנצפית ולא בהתבסס על ערך מעבדה יחיד) ולאחר בחינת רמות סידן ו-PTH במקביל.**

### השלכות קליניות של בקרת רמת הזרחן בדיאטה

בעוד שמחקרים רבים בחנו את התוצאות של הקשר בין רמות זרחן בסרום בכל שלבי CKD, ההשלכות הקליניות של הגבלת זרחן בתפריט לא נחקרו היטב.

### התקדמות CKD

3 מחקרים תצפיתיים בחנו את השפעת הגבלת הזרחן בתפריט על התקדמות CKD. התוצאות היו מעורבות. וההוכחות היו מוגבלות.

במחקר הראשון<sup>157</sup> נבחנה ההשפעה של הגבלת זרחן בתפריט (בלבד או בשילוב הגבלת חלבון) על מדד CCT על 90 מטופלים עם CKD (ללא דיווח על סיבה או שלב CKD) למשך חציון זמן התערבות של 19 חודשים. בהשוואה לטיפול השגרתי, לא נצפה שינוי מובהק במוצע קצב הירידה ב-CCT בקרב מי שהוגבלו בתפריט בזרחן בלבד או בזרחן וחלבון. בניתוח תצפית ממחקר ה-MDRD, לא נמצא קשר בין הפרשת זרחן מוגברת בשתן ( נלקחה כמדד להערכת צריכת זרחן במזון), ובין סיכון עתידי ל-ESKD<sup>466</sup>. חשוב לציין שבמחקר זה, רמות זרחן בתחילת המחקר היו בטווח הנורמה, מה שאולי אינו משקף את המצב במציאות). בניתוח מחקר<sup>467</sup> תצפית רטרוספקטיבי קטן מיפו, שסקר חולים עם CKD 2-5, נצפה כי הפרשת זרחן גבוהה יותר לכל CCT היה קשור בסיכון גבוה יותר להתקדמות CKD בשלוש שנים (מוגדר כ-ESKD או הפחתה של 50% ב-eGFR).

בשני מחקרים הוצע כי היפרפוספטמיה בחולי כליה שאינם מטופלים בדיאליזה (שלבים 2-5), עלולה לפגוע בהשפעת מעכבי ACE<sup>468</sup> או השפעתו של תפריט VLPD<sup>469</sup> על הפחתת הפרוטאינוריה.

בניתוח תצפיתי של מתאם פוסט- הוק, ממחקר על יעילות התרופה רמפיריל בנפרופתיה ( מחקר REIN)<sup>468</sup>, החוקרים העריכו את הקשר בין ריכוז זרחן בסרום בתחילת המחקר, התקדמות המחלה, והתגובה למעכבי ACE בקרב 331 חולים עם פרוטאינוריה בתסמונת נפרוטית. נצפה שבאופן עצמאי מהטיפול, חולים עם רמות זרחן גבוהות יותר התקדמו באופן מובהק בקצב מהיר יותר לכיוון ESKD או נקודת סיום המורכבת מהכפלת רמות הקראטנין בסרום ו ESKD, זאת בהשוואה לחולים עם רמות זרחן מתחת לחציון. בנוסף, ההשפעה המיטיבה המגינה על הכליה של הטיפול ב"רמפיריל" – פחתה כאשר רמות זרחן בסרום, היו בעליה (  $P \leq 0.008$  לאינטראקציה).

במחקר פוסט- הוק אחר<sup>469</sup>, דגמו באופן לא רנדומלי 99 חולים פרוטאינורים עם CKD, אשר קיבלו

באופן רצוף טיפול ב LPD (0.6 g/kg חלבון ליום) ודיאטת VLPD מועשרת בKA (0.3 g/kg חלבון ליום). הטיפול בכל אחת מהדיאטות ניתן למשך יותר משנה. נצפתה הפחתה בפרוטאינוריה ב- 24 שעות באופן מתון, בחולים ששמרו על רמות זרחן גבוהות יותר בסרום או חולים שיחסית נמצאים עם רמת פוספטוריה גבוהה, ונצפתה באופן מקסימלי, במטופלים שהגיעו לרמות נמוכות ביותר של זרחן בסרום או בשתן.

## תמותה

במחקרים תצפיתיים המערבים חולים עם CKD, הקשרים בין צריכת זרחן במזון ומותה, הינם מעורבים ומושפעים על-ידי מערפלים לקשר, ובוודאי מצביעים על השערת האפס.

שלושה מחקרי חתך העריכו את הקשר בין מדדים של זרחן בתזונה ובין תמותה של אנשים עם CKD ללא דיאליזה<sup>466,470,471</sup>. במחקר<sup>470</sup> העריכו את הקשר בין אומדן תזונתי- בשאלון צריכת מזון ב 24 שעות, שהעריך צריכת זרחן בקרב נחקרים עם  $eGFRs < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ , מתוך נתוני מחקר ה-NHANES III. במחקר לא נצפה קשר בין כמות הזרחן הנצרך במזון לתמותה.

במחקר<sup>471</sup> בדקו מטופלים לאחר MI, רובם היו עם תפקוד כלייתי תקין. לא נמצא קשר בין הפרשת זרחן גבוהה יותר בשתן לתמותה, אך צוין קשר עם תמותה הקשורה ל-CVD (P-trend across tertials = 0.02). מחקר נוסף<sup>466</sup>, שבחן חולים עם CKD שהופנו לנפרולוג מתוך מחקר ה-MDRD, לא נמצא קשר בין הפרשת זרחן בשתן ב- 24 שעות לתמותה.

מחקר<sup>472</sup> בחולים המטופלים בהמודיאליזה בחן את הקשר בין צריכת זרחן בתזונה (כפי שהוערך ברישום מזון למשך 3 ימים) ותמותה. נמצא שצריכת זרחן גבוהה יותר בתזונה, קשורה לסיכון גבוה יותר לתמותה במהלך 5- שנים (P-trend across tertiles = 0.04). במחקר נוסף<sup>473</sup>, נבחן הקשר בין תזונה מוגבלת זרחן ותמותה. בניתוח פוסט הוק ממחקר (HEMO), שכלל 1,751 חולים המטופלים בהמודיאליזה. יעדי רמת זרחן בדם נקבעו ע"י דיאטנים ממרכזי הדיאליזה. נמצא שתפריט המוגבל יותר בזרחן נמצא בקשר עם מדדים ירודים יותר של מצב תזונתי, בניתוח נתוני הבסיסי ולאורך המעקב, נמצא צורך גדול יותר בתוספי תזונה, אך לא נצפו שינויים ארוכי טווח בצריכת קלוריות או חלבון. נצפתה מגמה מדורגת בעליה בהישרדות בקרב אנשים שצרכו תפריטים פחות מגבילים בזרחן. מה שהגיע למובהקות סטטיסטית בקרב מטופלים שהודרכו לצורך 1,001- 2,000 מ"ג זרחן ליום ומטופלים ללא הגבלת זרחן מדויקת.

## דיון

**היפוספטמיה בחולים מושתלי כליה:** היפופוספטמיה הינה סיבוך נפוץ מאוד לאחר השתלת כליה בעיקר בחודשים הראשונים. עלולה להוביל לאוסטיאומלציה ולאוסטאודיסטרופיה. הפתגוגזה מיוחסת להפרשת זרחן מוגברת בכליה בגלל עליה ברמות הורמונים פוספטורים, ההשפעה של גלוקוקורטיקואיד, עליה מוגברת מתמשכת ברמות PTH, התאוששות "תת-אופטימלית" של מנגנון הפעלת ויטמין D, וחוסר איזון ב-FGF-23<sup>474-476</sup>.

העשרת התפריט בזרחן יכולה להוות פתרון. מחקר RCT<sup>477</sup> קטן, בחן מתן תוספת זרחן באמצעות מלח פוספט ניטרלי (דיסודיום פוספט), במשך 12 שבועות, בחולים עם היפופוספטמיה מוקדמת לאחר השתלה. החוקרים הבחינו כי בהשוואה לנתרן כלורי, תוספת של זרחן שיפרה את ההיפופוספטמיה, כמו גם, אדנוזין טריפוספט בשרירים ויכולת הפרשת חומצה בכליות. במהלך ההתערבות לא נצפו השפעות שליליות על ריכוז הסיידן ורמות PTH. עם זאת, לא נחקרה היטב עדיין מהי רמת הזרחן בסרום שבה יש לשקול תיסוף לחולים אלה, או מינון התיסוף שיינתן, ולכן, יש להחליט על פי צרכי המטופל ומצבו הקליני לפי שיקול דעת.

## שיקולים ליישום

הנחיות לתפריט מופחת זרחן במטופלים עם CKD, מגיעות לעיתים בשילוב עם חששות להגבלה ברכיבי תזונה נוספים, בייחוד חלבון, המהווה את המקור העיקרי באספקת זרחן בתפריט<sup>479,478,473</sup>. החששות הללו רלוונטיים במיוחד לגבי מטופלי דיאליזה, בעקבות איבוד חלבון בדיאליזה ויותר קטבוליות של חלבון הנובע מסטרס מטבולי<sup>219</sup>. ייעוץ תזונתי הכולל מידע, לא רק על כמות הזרחן אלא גם על מקור החלבון

שממנו נגזר הזרחן, והצעה לשיטות בישול מזונות עשירים בזרחן, יכולים לסייע לצריכת זרחן מבלי לפגוע באיכותו התזונתית של התפריט או בסטטוס החלבון.<sup>480</sup>

- המליצו לבחור במזונות בצורת הטבעית (לא מעובדים), בהם רמת הזמינות הביולוגית של זרחן נמוכה יותר. מזון מן החי ומזון מן הצומח מכילים צורה אורגנית של זרחן. בהשוואה לזרחן שמקורו מן החי הנספג במערכת העיכול ב-40% עד 60%, הספיגה של זרחן ממקור צמחי נמוכה יותר (20%-50%)<sup>481</sup>. בהתאם לכך, נערך ניסוי crossover קטן שכלל חולים עם CKD בשלב 4, ומצא כי תזונה צמחונית למשך 7 ימים הובילה לירידה ברמות זרחן בסרום, וירידה ברמות FGF-23, בהשוואה לתזונה מבוססת בשר למשך 7 ימים<sup>199</sup>.
  - יתר על כן, מזונות המכילים זרחן אורגני בלבד, הינם מזונות בעלי צפיפות תזונתית גבוהה יותר ובעלי ערך תזונתי גבוה יותר בדרך כלל, בהשוואה למזון מעובד המכיל תוספי זרחן, אלו הם מזונות הנוטים לערך תזונתי נמוך יותר ולעיתים קרובות מכילים גם תוספי נתרן ואשלגן<sup>482</sup>.
  - כאשר קונים מזון מסחרי, המליצו לבחור במזונות שהוכנו ללא תוספי מזון המכילים זרחן. כיום רואים יותר מזון מעובד או מזון מהיר, שמוספים לו תוספי זרחן, זאת כדי לשמר רמת לחות או צבע, ליצירת מתחלב, להעצמת הטעם ולייצוב. תוספי זרחן מכילים זרחן אנאורגני אשר רמת הספיגה שלו במעי קרובה ל-100%<sup>480,481</sup>. מוצרי בשר ועוף בהם מדווח על שימוש בתוספים, הינם בעלי יחס ממוצע גבוה בהרבה של זרחן לחלבון בהשוואה למוצרים ללא תוספים<sup>462, 463</sup>. תוספי הזרחן הנפוצים ביותר בתעשיית המזון נמצאים, למשל, במוצרי מאפה, בשרים מעובדים, וגבינות מעובדות<sup>483</sup>.
  - המליצו לבחור מזון בצורתו הטבעית, מזון שיש בו כמות נמוכה של זרחן אורגני לעומת כמות גבוהה של חלבון. ישנה שונות בין המזונות ביחס תכולת הזרחן האורגני ל-1 גרם חלבון. ניתן להשתמש בטבלאות הרכב תזונתי, המדווחות על תכולת יחס זרחן לחלבון כדי להמליץ על מנות תחליף (סימון זרחן בתווית המזון אינו קיים בישראל). מה שיכול להפחית במידה ניכרת את הצריכה היומית של זרחן אורגני תוך הקפדה על צריכת חלבון מספקת<sup>481, 484-486</sup>.
  - המליצו להכין אוכל ולבשל בבית, תוך שימוש בשיטות בישול "רטובות" כמו הרתחה (ולשפוך את המים). שיטות אלה מסוגלות להוציא מהמזון כ-50% מתכולת הזרחן<sup>487, 488</sup>. בנוסף, פריסת הבשר לפרוסות לפני הרתחה, ושימוש בבישול בסיר לחץ, הוכחו כשיטות יעילות יותר להשגת כמות חלבון במנה בהתאם לתכולת זרחן נמוכה<sup>487</sup>. בנוסף, שיטות אלה עשויות להסיר מהמזון מינרלים אחרים (למשל אשלגן) שאינם מתאימים לחולים עם CKD<sup>489</sup>. אך יש לזכור שיחד עם התועלת בשיטות בישול אלה הן גם מביאות להפחתת טעימות ושינוי במרקם המזון.
- קבוצת העבודה שמה דגש על התאמה אישית של המלצות התזונה, לאחר הערכה מתאימה של צריכתו היומית של המטופל. **נושא זה דורש מומחיות בנושא תזונה (רצוי להתייעץ עם דיאטן/ית נפרולוגיה) ויש לקחת בחשבון מנות תחליף המתאימות מבחינה תרבותית.** מפגשי ייעוץ תזונתי צריכים להתפתח מהתפיסה הפשוטה של הגבלת זרחן להזדמנויות של "חינוך המטופל": להבדיל בין מקורות במזון של זרחן אורגני ואנאורגני, והימנעות מתוספי זרחן<sup>137</sup>. תוכניות חינוכיות פשוטות: כיצד לקרוא תוויות מזון וכיצד לחפש תוספי זרחן במזון, הוכיחו הצלחה בסיוע לחולי דיאליזה בהפחתת רמות הזרחן בסרום<sup>464, 465</sup>.
- במטא-אנליזה<sup>137</sup> הוצע כי ייעוץ תזונתי המבוסס על שינוי התנהגותי מובנה, מצליח באופן כללי לשלוט במצבי היפרפוספטמיה בחולים אלה. עם זאת, במטא-אנליזה זו, רק כמחצית מהמחקרים היו מחקרי התערבות מבוקרת אקראית, והם נמשכו זמן קצר בין חודש ל-6 חודשים, מה שמעלה צורך במחקרי התערבות ארוכי טווח ייעודיים יותר בנושא זה.

## 6.4 אשלגן

### כמות האשלגן בתפריט

6.4.1 במבוגרים עם CKD3-5D או במושתלי כליה, יהיה זה סביר להתאים את צריכת האשלגן בתפריט על מנת לשמור על רמת אשלגן בסרום, בטווח הנורמה (דעה).

### צריכת אשלגן בתזונה ותוספי תזונה במצבי היפרקלמיה או היפוקלמיה

6.4.2 במבוגרים עם CKD3-5D (2D) או במושגלי כליה (דעה) עם היפרקלמיה או היפוקלמיה, המסמך מציע צריכת האשלגן מהמזון או מתוספי תזונה תהיה מבוססת על צרכיו האישיים של המטופל ושיקול דעת קליני.

## רקע

אשלגן, כקטיון העיקרי התוך תאי, הינו בעל תפקיד מרכזי כמתווך תאי בתחום אלקטרופיזיולוגי, תפקוד כלי דם, לחץ-דם, ותפקוד עצבי השריר. רמות גבוהות או נמוכות של אשלגן בסרום, נקשרות עם חולשת שריר, יתר לחץ דם, הפרעות קצב בחדרי בלב ותמותה. לכן, ישנה רלבנטיות גדולה להשפעת צריכת אשלגן בתפריט על כמות האשלגן בסרום. היפרקלמיה הינה בעיה בולטת במיוחד, מאחר שהמנגנון המעורב בשמירה על הומאוסטזיס של אשלגן, והפרשתו (המערכת האנדרנרגית, אינסולין, אלדוסטרון ופינוי השתן), לקוי בדרך-כלל, באנשים עם CKD או ESRD. ההנחיות מתמקדות בנושא אשלגן בתפריט (קושרי אשלגן לא נסקרו במדריך הזה).

## הסבר והרחבה

קיים מחסור במאמרים בנושא זה, לא נמצאו ניסויים קליניים בנושא השפעת התאמה תזונתית של התפריט על רמות האשלגן בסרום בחולים עם CKD. קבוצת העבודה מדגישה שגורמים שונים משפיעים על רמות האשלגן בסרום, מלבד הצריכה התזונתית. גורמים הכוללים: תרופות, תפקוד כלייתי, מצב ההידרציה, סטטוס מאזן חומצה-בסיס, איזון גליקמי, תפקוד האדרנל, מצב קטבולי, או בעיות במערכת העיכול כמו הקאות, שלשול, עצירות ודימום. כל הגורמים הללו צריכים להילקח בחשבון כאשר מגבשים אסטרטגיה לשמירה על רמות האשלגן בסרום בטווח התקין.

ההשלכות של צריכת אשלגן בתזונת חולים עם CKD, לא ידועות. לא אותרו מחקרים קליניים שבדקו ישירות את הקשר בין רמות האשלגן בצריכה התזונתית ורמות האשלגן בסרום או תוצאות קליניות. בכל-אופן, מספר מחקרים השתמשו ברמות אשלגן בהפרשה בשתן או בדרך אחרת, כהערכה לצריכה תזונתית כדי להעריך את התוצאים. למרות שהחוקרים מודים כי הפרשת אשלגן בשתן לא בהכרח מייצגת את כמות האשלגן בצריכה התזונתית בחולים אלה, המחקרים הציגו את התוצאות הללו.

## תמותה

נתונים על קשר בין תזונה והפרשת אשלגן בשתן ותמותה במבוגרים עם CKD, היו מעורבים. מחקר<sup>490</sup> בחולים שקיבלו טיפול בהמודיאליזה מצא שבהשוואה עם הרבעון הנמוך ביותר של צריכת אשלגן בתזונה (879 מ"ג או 22.5 מא"ק / 24 שעות) כפי שנבדק ע"י שימוש בשאלון צריכת מזון Block Food Frequency Questionnaire, הרבעונים הגבוהים יותר היו קשורים לעליה מדורגת בסיכון לתמותה במהלך 5-שנים (מגמת  $P\text{-trend} = 0.03$ )<sup>490</sup>. מחקר נוסף<sup>491</sup>, בחולים עם CKD ברמה 2-4, מצא קשר לא מובהק בין רבעונים של הפרשת אשלגן בשתן בכל סיבות המוות<sup>491</sup>. בהשוואה לרבעון הגבוה ביותר של הפרשת אשלגן בשתן (ממוצע, 3,600 מ"ג או 92.1 מא"ק / 24 שעות), אנשים בשלושת הרבעונים הנמוכים היו בעלי תמותה גבוהה יותר מכל הסיבות (HRs של 1.53 [1.15-2.02 95% CI], 1.7 [1.25-2.31 95% CI] ו-1.71 [1.23-2.38 95% CI] עבור רבעונים 3, 2 ו-1 בהתאמה). התוצאות נותרו דומות גם לאחר שימוש בממוצע זמן הפרשת אשלגן בשתן<sup>492</sup>.



## התקדמות ב- CKD

נתונים על הקשר בין הפרשת אשלגן בשתן והתקדמות CKD במבוגרים עם CKD - היו מעורבים. בחולים עם CKD ברמות 2-4, הפרשת אשלגן בשתן ברבעון הגבוה ביותר ( $\leq 67.1$  mmol או  $2,617$  מ"ג / 24 שעות) נקשרה באופן משמעותי להתקדמות CKD (מוגדרת כהיארעות - ESKD או עליה בחצי מ eGFR מרמת הבסיס; HR, 1.59 [95% CI, 1.25-2.03]) בהשוואה לרמות ברבעון התחתון ( $> 39.4$  mmol או  $1,541$  מ"ג / 24 שעות)<sup>491</sup>. במחקר אחר בחולים עם CKD בשלבים 2-4, לא נמצא קשר מובהק בין הפרשת אשלגן בשתן בזמן הבסיס לכשל כלייתי (המוגדר כהתחלת טיפול בדיאליזה או צורך בהשתלה) גם לאחר שימוש בממוצע זמן הפרשת אשלגן בשתן<sup>492</sup>.

## תפקוד עצבי

מחקר רנדומלי אחד<sup>493</sup> בחן את ההשפעה של הגבלת אשלגן בתזונה על התקדמות נזירופתיה פריפריאלית. 42 חולים עם CKD ברמות 3-4 הוקצו באופן רנדומלי לקבוצת הגבלת אשלגן בתזונה והשוו לקבוצה של תזונה רגילה (שינוי באשלגן מהתפריט,  $-854$  מ"ג. לעומת  $-334$  מ"ג;  $P = 0.35$ ), הגבלת האשלגן נמצאה קשורה לייצוב מדד נזירופתיה (הבדל,  $2.2 \pm 0.4$ ;  $P < 0.01$ ) ולכמה מדדים נוספים הקשורים למערכת העצבים או למדדי בריאות כללית במשך 24 חודשים<sup>493</sup>.

## דיון

מחקר בנושא זה, הינו מורכב מאחר וה"טיפול" הכלייתי באשלגן משתנה בהתאם למצב המחלה והשלב ב-CKD. בחולים עם CKD בשלב פרדיאליטי, ההשפעה קצרת הטווח (אקוטי) וארוכת הטווח של עומס אשלגן מהתזונה, לא משתקפות באופן עקבי ברמות אשלגן בסרום, עקב הפעלת מנגנוני פיצוי המופעלים לשמירה על איזון (הומאוסטזיס) של רמות האשלגן<sup>494-496</sup>. מחקרים והוכחות בתחום זה גם כן מוגבלים, מאחר וישנם קשיים בהשגת נתונים אמניים לגבי צריכת אשלגן בתזונה וספיגתו. קושרי אשלגן קושרים אשלגן במעי ומונעים היפרקלמיה. באופן תאורטי, התרופות הללו יכולות להוביל לאפשר תפריט עשיר יותר באשלגן (פירות וירקות לדוגמא...). עם זאת, אף אחד מהמחקרים המרכזיים שנבדקו לא בחן את קושרי האשלגן ע"י הערכת צריכת אשלגן בתזונה, וכיצד יכולה להיות צריכת אשלגן שונה בנוכחות קושרי אשלגן: התאמת התפריט לנוכחות שימוש בקושרי אשלגן. מאחר והמיקוד של המדריך הינו יותר על צריכת אשלגן לעומת דגש על הטיפול התרופתי, אין התייחסות לקושרי אשלגן במדריך הכתוב כאן.

## שיקולים ליישום

- אשלגן מצוי במגוון רחב של מזונות, החל מפירות, ירקות, קטניות ואגוזים, כמו כן גם מוצרי חלב ובשר. יש לציין שתכולת אשלגן זמינה על תוויות מזון במדינות רבות, מה שמועיל לצרכנים ויצרנים רבים אשר יכולים לקבל מושג טוב יותר על תכולת המזון, במיוחד לגבי מזון מעובד. (אינו קיים בישראל).
- מכיוון שמזונות אלה שהוזכרו לעיל, מהווים מקורות עשירים לוויטמינים ומינרלים וחלקם מכילים בנוסף גם סיבים תזונתיים, כאשר ניתנות הנחיות תזונתיות בהן קיימת הגבלת אשלגן, חיוני שתתקיים גם חשיבה לגבי יעדי התזונה והבריאות בהסתכלות רחבה יותר עבור המטופל.
- כאשר מטפלים בהיפרקלמיה, קלינאים ממליצים לנסות תחילה לזהות גורמים הניתנים לתיקון, כגון מצב היפואינסולינמי או תרופות מסוימות. וזו גישה נכונה, טרם הגבלת אשלגן בתפריט, זאת לאור היתרונות הפיזיולוגיים שצריכת אשלגן גבוהה עשויה להעניק, כגון השפעות אפשריות שליליות על לחץ דם גבוה<sup>497</sup>. אם לא ניתן להחזיר ולשנות את המצב של ההיפרקלמיה, השלב הבא הוא זיהוי המקורות התזונתיים החשובים ביותר לאשלגן בתפריט המטופל, על ידי תשאול המטופל באמצעות שאלון צריכת מזון. רצוי שרופאים בליווי דיאטן מתחום הנפרולוגיה ימליצו על צריכת פירות, ירקות ומזונות אחרים עם אחוז אשלגן נמוך אשר עדיין מכילים רמות גבוהות יותר של סיבים ומרכיבים תזונתיים אחרים. פרסום טבלאות הרכב המזון יכולות להועיל בהקשר הזה<sup>498</sup>. בנוסף, הרמת ירקות יכולה להפחית את תכולת האשלגן בהם. כל שינוי הנגרם בטעם בעקבות השימוש בשיטה זו, ניתן לשפר על ידי שימוש בעשבים ארומטיים

( צמחי תבלין)<sup>499,500</sup>.

## 6.5 נתרן

### צריכת נתרן ולחץ דם

6.5.1 במבוגרים עם CKD3-5 (1B), במטופלי דיאליזה (1C) ובמושתלי כליה (1C), המסמך ממליץ על הגבלת צריכת נתרן לפחות מ-100 mmol ליום (או 2.3 גרם ליום <), כדי להפחית לחץ דם ולשפר את השליטה במאזן הנוזלים.

### צריכת נתרן בנוכחות פרוטאינוריה

6.5.2 במבוגרים עם CKD 3-5, המסמך ממליץ להגביל את צריכת הנתרן בתפריט לכמות של פחות מ-100 mmol ליום (או 2.3 גרם ליום <), כדי להפחית פרוטאינוריה וליצור אפקט סינרגי עם הטיפול התרופתי (2A).

### צריכת נתרן ומשקל גוף יבש

6.5.3 במבוגרים עם CKD3-5D, המסמך מציע להפחית את צריכת הנתרן בתפריט, כחלק מאסטרטגיית שינוי אורח חיים, להשגת מאזן נוזלים טוב יותר ומשקל גוף רצוי (2B).

## רקע

נתרן הוא הקטיון החוץ תאי האחראי על הומאוסטזיס נוזלים בגוף<sup>501</sup>. נפח הדם נשמר באמצעות פעולה של מערכת הרנין-אנגיוטנסין-אלדוסטרון. מערכת זו פועלת להתאמת כמות הנתרן המופרשת על ידי הגוף ולהתאמת כמות הנתרן בנפח הנוזל החוץ-תאי ולחץ הדם העורקי. הפרשת צריכת נתרן עודפת בשתן, ושליטה מיטבית ברמת הנתרן בסרום דורשות תפקוד תקין של הכליות וכלי הדם<sup>502</sup>. עם זאת, מערכת זו עשויה להיפגע עם צריכת יתר של נתרן ו / או הפרשה לא מספקת, העלולה להתרחש עם CKD. צריכת נתרן גבוהה לטווח זמן ארוך עשויה להשפיע על מספר תפקודים פיזיולוגיים הנוגעים לכלי הדם, הלב, הכליות ומערכת העצבים הסימפתטית<sup>503</sup>. צריכת יתר של נתרן נחשבת להשפעה "רעילה" על כלי הדם באמצעות גורמים מתווכים כגון סטרס חמצוני, דלקת ותפקוד לקוי של האנדותרל<sup>504</sup>. מעניין במיוחד ב-CKD הוא תפקיד הפחתת הנתרן בשיפור האפקט הפרמקולוגי של תרופות לטיפול בלחץ דם גבוה, ובכך שיפור בשליטה ביתר לחץ דם. באוכלוסייה הכללית, מחקרי התערבות קצרי טווח מראים ירידה משמעותית בלחץ דם (תת-לחץ דם גבוה, ירידה של 5.8 מ"מ כספית SBP ו-2.82 מ"מ כספית DBP) עם ירידה של 100 mmol ליום בצריכת הנתרן<sup>505</sup>. אינדיקציות ממספר מצומצם של מחקרים ארוכי טווח (נמשכו מעל 6 חודשים) מציעות הטבה לתחלואה ותמותה קרדיוסקולרית, למרות שהמחקרים היו נמוכים מבחינת עוצמה לבחינת תוצאות אלו כראוי<sup>506</sup>. בעתיד, קיים רצון להמשיך ולחקור את הראיות באוכלוסיית אנשים עם CKD.

## הסבר והרחבה

באופן כללי, ההוכחה בנושא הפחתת צריכת נתרן מגיעה ממחקרי RCT שנערכו למשך תקופת זמן קצרה, ומאופיינים בגודל מדגם קטן. כתוצאה מכך, ישנה התמקדות על סמנים קליניים כמו לחץ-דם, דלקת, משקל הגוף, נוזלים ופרוטנאינוריה. ישנה הערכה מוגבלת לתוצאות קשות, המסתמכות על הוכחות תצפיתיות. בנוסף, הוודאות של ההוכחות להפחתת נתרן מוגבלת על ידי חוסר דיוק וסיכון להטיה, במיוחד הטיות בחירה, ייחוס וביצועים.

נמצאו 5 מחקרי RCT, אחד של קבוצות מקבילות<sup>507</sup> ו-4 מחקרי Crossover<sup>508-511</sup> אשר בחנו את השפעת הפחתת צריכת נתרן בתפריט של חולי CKD (שלב 2-5, שאינם בדיאליזה). במחקרי ה-Crossover השתמשו בתוסף נתרן<sup>509-511</sup> או בארוחות המסופקות על ידיהם<sup>508</sup> על רקע תפריט דל נתרן על מנת ליצור אחידות בכמות הנתרן הנצרכת. בצריכה גבוהה (200-180 mmol ליום, יחד עם תיסוף של כ-100-120 mmol ליום) לעומת הצריכה הנמוכה (פלסבו, סכ"ה 50 עד 0 mmol נתרן ליום). מחקר ה-RCT היה המחקר בעל משך הזמן הארוך ביותר (6 חודשים), ונערך על מדגם של מהגרים מבנגלדש בבריטניה (n = 48)<sup>507</sup>.

המשתתפים חולקו באופן אקראי לקבוצות התערבות מותאמת, הכוללת שיעורי בישול, שינוי מתכונים תרבותיים מסורתיים, יחד עם שיחות טלפון קבועות עם דיאטנית. במהלך הזמן, המשתתפים הגיעו מרמת צריכת נתרן בבסיס של כ-260 mmol, בקבוצת ההתערבות הגיעו לבסוף לצריכה של 138 mmol ליום (הפחתה של מעל 120 mmol), כאשר בקבוצת הטיפול הרגיל נשארה יציבה במידה רבה (כ-247 mmol).

שני מחקרים עדכניים נוספים נבנו על בסיס ראיות זה וכוללים מאמר מקביל<sup>512</sup>, ומחקר Crossover<sup>513</sup>, במחקר<sup>512</sup>, התבצע מחקר RCT פתוח במשך 3 חודשים, שכלל  $N=138$  משתתפים מבוגרים עם CKD, יתר לחץ דם והפרשת נתרן גבוהה בשתן ( $\leq 120 \text{ mmol/d}$ ). ההתערבות התמקדה ביעוץ לניהול עצמי להפחתת נתרן (המטרה היא פחות מ-100 mmol/d) ומדידת לחץ דם או טיפול רגיל. במחקר Crossover<sup>513</sup> עדכני, הוערכה השפעת הגבלת נתרן לפחות מ-2 גרם ליום בהשוואה לדיאטה רגילה למשך 4 שבועות (עם 2 שבועות הפסקה ביניהם) בחולי CKD דרגות 3 ו-4. מחקר זה נערך באופן משופר בהשוואה לניסויים קודמים מסוג Crossover, מכיוון שהוא השתמש ביעוץ תזונתי, ולא בתוספי נתרן, כדי להשיג את ההבדל בין צריכת נתרן רגילה לבין צריכה מוגבלת נתרן. 4 מחקרים בוצעו על אוכלוסייה המטופלת בדיאליזה: 1 RCT על מטופלי PD<sup>514</sup>, 2 RCT במטופלי המודיאליזה<sup>515,516</sup>, 1 שאינו רנדומלי בשני סוגי הטיפולים: PD והמודיאליזה<sup>517</sup>. במחקר ההמודיאליזה לא נמצאה ירידה מובהקת בלחץ הדם<sup>516</sup>. ההבדל במחקר זה, בהשוואה לכלל המחקרים האחרים בדיאליזה, הוא שכאן התפריט שניתן (ללא תוסף נתרן) היה מיועד להפחתה צנועה יחסית של צריכת נתרן (המטרה הייתה צריכת  $34 \text{ mmol/d}$  נמוכה מהרגיל). זאת בהשוואה להתערבויות האחרות בדיאליזה, שם נעשה שימוש בתוספי נתרן, שהשיגה פער גדול בהרבה בשינוי בצריכת הנתרן בין הקבוצה שצרכה הכי מעט לקבוצה שצרכה הכי הרבה ( $100 \text{ mmol/d}$  או  $2.3$  גרם נתרן הבדל).

RCT אחד נערך בחולים לאחר השתלת کلیה<sup>518</sup>. במשך 12 שבועות שבמהלכם נערכה התערבות שכללה יעוץ על-ידי דיאטנית, כאשר המטרה הייתה צריכה של  $80-100 \text{ mmol}$  נתרן ליום, בהשוואה עם טיפול רגיל. המחקר הציג הפחתה מובהקת בצריכת הנתרן בקבוצת ההתערבות ( $190 \pm 74$  ל  $106 \pm 48 \text{ mmol}$  ליום) באמצעות היעוץ התזונתי, וללא שינוי מובהק משמעותי, בקבוצת הטיפול הרגיל ( $117 \pm 191$  ל  $117 \pm 237 \text{ mmol}$  ליום).

ברוב המכריע של הניסויים, ערך הגבלת צריכת הנתרן הוא  $80-100 \text{ mmol}$  ליום (2-3 גרם ליום). עם זאת, היה חוסר הסכמה לגבי מה נחשב לצריכת נתרן גבוהה, שהתבססה על צריכה רגילה או על מתן תיסוף בנתרן משלים בכדי להבטיח צריכת נתרן גבוהה באופן עקבי, בסביבות  $200 \text{ mmol}$  או  $4$  גרם נתרן ליום.

### תמותה, התקדמות CKD, ואירועים לבניים

אין מספיק ראיות על מנת לצאת בהצהרה בנושא הפחתת צריכת נתרן והתקדמות מחלת کلیה, תמותה ואירועים קרדיוואסקולריים. הראיות הקליניות ("נקודות סיום"), נגזרות אך ורק ממחקרי תצפית, זאת מכיוון שאין מחקרי RCT שעסקו בהפחתת נתרן ב-CKD ושדיווחו על התקדמות CKD, אירועים קרדיוואסקולריים ותמותה. הדבר נובע מהמדגמים הקטנים ומשך זמן קצר: הארוך ביותר היה 6 חודשים בלבד<sup>507</sup>. לאחר ניתוח פוסט-הוק של שני מחקרים תצפיתיים, נראו תוצאות מעורבות בקשר שבין צריכת נתרן (נמדד באמצעות שאלון צריכת מזון) לבין תמותה בחולי המודיאליזה<sup>511</sup> ו-PD<sup>520</sup>.

מחקר עוקבה רטרוספקטיבי<sup>520</sup> שכלל 303 חולים המטופלים ב-PD ביפן, הצביע על כך שצריכת נתרן נמוכה הייתה קשורה באופן מובהק עם תמותה גבוהה יותר באופן כללי ותמותה מסיבות קארדיוואסקולריות. עם זאת, מחקר זה היה נתון להטיה, משום שצריכת נתרן נקשרה גם ל-LBM גבוה יותר, לגיל צעיר יותר ול-BMI גבוה יותר. לעומת זאת, בניתוח פוסט-הוק של מחקר עוקבה פרוספקטיבי שכלל 1,770 חולים המטופלים בהמודיאליזה<sup>519</sup>, נמצא שצריכת נתרן גבוהה יותר קשורה להגברת התמותה.

תוצאות עקביות יותר הודגמו במחקר עוקבה פרוספקטיבי באיכות גבוהה (מחקר עוקבה של חולי אי ספיקת כליות כרונית [CRIC]) אשר כלל חולי CKD בשלבים 2-4, שלא קיבלו טיפול בדיאליזה, ובחן הפרשת נתרן בשתן. במחקר<sup>491</sup>, איסוף הפרשת נתרן בשתן במהלך 24 שעות נמצא קשור עם כל סיבות התמותה והתקדמות CKD (מוגדר כהיארעות ESRD או מחצית מה eGFR ההתחלתי), הפרשת הנתרן נקשרה גם למחלות קרדיוואסקולריות מורכבות (אי ספיקת לב, MI או שבץ מוחי)<sup>521</sup>.

### לחץ דם

הפחתת נתרן ככל הנראה מפחיתה לחץ דם במחלות כליה (עדויות מתונות). הסקירה כאן כללה 9 ניסויים קליניים אקראיים קטנים ( $n=20$  עד  $52$ ), רנדומליים (6 מהם היו ניסויים מוצלבים crossover). אשר נערכו למשך זמן קצר (שבוע 1 עד 6 חודשים). כולם עסקו בהערכת ההשפעה של הפחתת צריכת נתרן על

לחץ דם (בדרך כלל לרמה של פחות מ  $2 >$  גרם או  $90 \text{ mmol}$  ליום) .  
 נמצא כי צריכת נתרן נמוכה הייתה קשורה באופן מובהק לירידה בלחץ-דם סיסטולי בכל המחקרים מלבד אחד<sup>516</sup>, שבו הנתרן הופחת ל  $34 \text{ mmol}$  ליום בלבד בהשוואה לפחות  $90 \text{ mmol}$  ליום בכל שאר המחקרים. עם זאת, וודאות הראיות מוגבלת מאחר וקיים סיכון להטיה, במיוחד סיכון של הטיה בחירה, ייחוס והטיית ביצועים. כאשר מעריכים את הראיות על פני כל השלבים של CKD, הכמות העיקרית של הראיות קיימת במצב-CKD לפני דיאליזה; עם זאת, היתרונות של שיפור בלחץ הדם ניכרו גם בניסויים במטופלים בדיאליזה<sup>514, 516, 517, 522</sup> ובאוכלוסיות לאחר השתלה<sup>518</sup>. למרות שסקירה זו לא הצליחה להפיק סיכום להערכה, סקירה של Cochrane בנושא זה שפורסמה ב-2015 הראתה כי הפחתת צריכת נתרן בתזונה (הבדל ממוצע,  $-105.9$  [CI,  $-119.2$  עד  $92.5$  mmol / d]) הביאה לירידה משמעותית בלחץ הדם הסיסטולי (הבדל ממוצע,  $-8.76$  [CI,  $-11.35$  עד  $3.80$  mmol / d]). מחקרים קצרי טווח אלה הראו ירידה משמעותית מבחינה קלינית בלחץ הדם שנע בין  $2$  ל  $12$  מ"מ כספית לחץ דם סיסטולי, ו  $1$  עד  $8$  מ"מ כספית לחץ דם דיאסטולי, בניסויים שנערכו למשך שבוע  $1$  עד  $6$  חודשים<sup>523</sup>.

### סמנים דלקתיים

הפחתת נתרן עשויה שלא להשפיע כלל או להשפיע מעט על דלקת (וודאות העדויות נמוכה). ונמצאו שני מחקרי RCT: RCT במטופלי המודיאליזה<sup>516</sup> ו- crossover שנערך על מטופלי CKD בשלבים  $3$  ו- $4$ <sup>509</sup>, חקרו את ההשפעה של הגבלת נתרן על מצב דלקת, אשר נמדד על ידי רמת מדדי הדלקת: IL6, CRP, ו-TNF- $\alpha$ . במחקר<sup>516</sup> חלה ירידה משמעותית ברמות כל הסמנים הדלקתיים בקבוצת ההתערבות; עם זאת, לא דווח על הבדלים בין הקבוצות (ולא היה הבדל בקבוצת הביקורת). מחקר crossover היחיד בשלבים  $3-4$  לא הראה הבדל במדדי הדלקת בהשוואה בין צריכת נתרן גבוהה ונמוכה<sup>509</sup>.

### משקל גוף ונוזלים

הגבלת נתרן עשויה להפחית מעט את משקל הגוף ואת נוזלי הגוף הכוללים ב-CKD ללא דיאליזה (ודאות ההוכחות נמוכה). עם זאת, לא ידוע בוודאות האם הגבלת הנתרן מפחיתה את משקל הגוף והמים בגוף בדיאליזה. ההוכחות ממטופלים במצב CKD ללא דיאליזה, מגיעות משני ניסויים רנדומליים מסוג crossover, באחד מהם השתמשו בתוספי נתרן להשוואת צריכת  $60-80$  mmol נתרן ליום עם  $180$  עד  $200$  mmol למשך שבועיים<sup>509</sup>, יחד עם מחקר עדכני יותר<sup>513</sup>, שעסק בהערכת השפעת הגבלת הנתרן  $>2$  גרם ליום, בהשוואה לתזונה רגילה במשך  $4$  שבועות (עם הפסקה של שבועיים בין התפריטים). שני הניסויים הראו הפחתה בנפח הנוזל החוץ-תאי.

לגבי מטופלים בדיאליזה,  $2$  מחקרי RCT הראו שאין הבדל מובהק במשקל הגוף עם הגבלת מלח במטופלי PD<sup>515</sup> או במחקר שבחן גם מטופלים בהמודיאליזה וגם ב-PD<sup>524</sup>. במחקר<sup>515</sup>, שאינו אקראי במטופלי דיאליזה, הומלץ לקבוצה הנחקרת להגביל צריכת נתרן לכמות של פחות מ  $3$ -גרם ליום, והגבלת כמות נוזלים (לכמות של פחות מ- $1$  ליטר ליום). נצפתה ירידה בתוך הקבוצה, בכמות הנוזלים שהצטברו בין דיאליזות, אך לא חל שינוי בנושא זה בקבוצת הביקורת, וההבדל בין הקבוצות לא היה מובהק<sup>515</sup>.

### תפקוד כלייתי ( כולל פרוטאינוריה)

הגבלת צריכת הנתרן עשויה להפחית מעט את סמני הירידה בתפקוד הכליות, CCT<sup>522, 511, 510, 508</sup> ו-eGFR<sup>525</sup>, מצב זה הודגם בניסויים מסוג crossover שנערכו לטווח קצר, באוכלוסיית חולים עם CKD בשלבים  $1-5$  שאינם מטופלים בדיאליזה (הראיות ברמת ודאות נמוכה). ב-RCT המקביל היחיד שנערך למשך  $6$  חודשים נערכה הגבלת נתרן<sup>507</sup>, לא נמצא הבדל ברמת eGFR.

יכול להיות שחוסר העקביות בתוצאות נגרם, בגלל משך הזמן הקצר בו נערכו הניסויים ה crossover, ניסויים אלו מדגימים היפרפילטרציה אקוטית בתגובה לצריכת תפריט דל נתרן, זאת בהשוואה לניסוי המקביל שנערך למשך זמן ארוך יותר, המציג יותר יציבות מבחינה קלינית. הגבלת צריכת הנתרן עשויה להפחית את הפרוטאינוריה, כמו שהודגם בשלושה ניסויים רנדומליים crossover<sup>509-511, 525</sup>. עדויות לכך נתמכות על ידי מחקרי RCTs מקבילים נוספים ומחקרי תצפית. במחקר<sup>512</sup>, נצפתה הפחתה בפרוטאינוריה במהלך  $3$  חודשים של התערבות שכללה ניהול תפריט יומי עם צריכת נתרן של פחות מ- $100$  mmol ליום. אך חלה נסיגה חזרה לרמת הפרוטאינוריה שהייתה בבסיס הניסוי, לאחר הפסקת הגבלת צריכת הנתרן בתפריט. בנוסף, ניתוחי פוסט הוק של ניסויים קליניים (REIN I ו-II) בחולי CKD

עם פרוטאינוריה, הוכיחו כי צריכת כמות גבוהה יותר של נתרן בתפריט, קשורה לסיכון מוגבר להתקדמות ESKD בהשוואה לדיאטה המכילה כמות נתרן נמוכה: פחות מ- 100 mmol ליום.<sup>526</sup>

## שיקולים ליישום

- קיימת ההמלצה להפחתה בצריכת נתרן בתפריט ב-CKD, אך היא יכולה להיות מעט מאתגרת להשגה<sup>527</sup>. האתגר הזה הוא תוצאה של הצורך "לנווט" ביחסי גומלין מורכבים, בין בחירת מזון באופן אישי ואספקת המזון, יחד עם מגוון המלצות תזונתיות אחרות למצב CKD. מאחר ונתרן נצרך במזון בעיקר ממזון מעובד, קיימות יוזמות של ה-WHO להפחתת תכולת הנתרן במזונות מתועשים, הנושא נמצא בראש סדר העדיפויות העיקרי למאבק במחלות שאינן-מידבקות (NCD)<sup>528</sup>. צריכת דיאטה דלת נתרן בדרך כלל, דורשת ידע ופיתוח מיומנויות הקשורות בכך (בישול וקריאת תוויות מזון), וגם בחירה מפורשת לצרוך דיאטה דלת נתרן. לכן, נדרשת אסטרטגיית התערבות מרוכזת ומורכבת ממכלול התייחסויות, כדי לתמוך בהשגת צריכה זו בפרקטיקה הקלינית. הדבר כולל מיקוד לשינוי התנהגות אישית לבחירות תזונתיות, יחד עם אסטרטגיה רחבה יותר של בריאות הציבור: להפחתת זמינות הנתרן במזון המסופק<sup>528</sup>.
- ההתערבויות שבוצעו בניסויים קליניים של הפחתת נתרן, הופכות למוגבלות מעט כאשר מתרגמים אותן לפרקטיקה. ניסויים רבים עד כה, השתמשו בתוספי נתרן או סיפקו מזון כדי לשפר את ההיצמדות להנחיות, במחקרים שבחנו יעילות לטווח הקצר<sup>528</sup>. מחקרי התערבות שבחנו יעילות ואימוץ התנהגות לצריכת תפריט דל נתרן, בסביבת "החיים האמיתיים" מוגבלים בספרות המקצועית. מבין אלה שקיימים, ההוכחות הן לטווח הקצר (>6 חודשים) או מחקרים בהם ניסו להוכיח כי השגת הפחתה בצריכת הנתרן נוכחת רק בעת ההתערבות הפעילה<sup>512</sup>. האתגר לעתיד הוא לפתח בסיס ראיות למידע על אסטרטגיות מוצלחות לתמיכה בהקפדה ארוכת טווח על הפחתת נתרן בתזונה.
- סוגיות בהערכת צריכת נתרן כוללות מדידת צריכת נתרן. קיים בכך קושי ולכן, הערכה מדויקת של צריכת נתרן בתפריט בהתאם להקפדה על ההמלצות היא פעולה מאתגרת ביותר, בפועל. ניתן למדוד צריכת נתרן באופן אובייקטיבי (איסוף שתן במשך 24 שעות או דגימה נקודתית) ודיווח עצמי (רישום צריכת מזון) או שילוב של השיטות. הפרשת נתרן בשתן כמדד המדמה צריכת נתרן במזון, מתבסס על שתי נקודות מוצא: (1) צריכה יציבה המשתקפת באיסוף יחיד בן 24 שעות, ו- (2) הפרשת נתרן הינה תוצאה ישירה המשקפת את הצריכה. ההנחה האחרונה עורערה לאחרונה במחקר<sup>529</sup>, בו זיהו מאגר אחסון נתרן בעור, ובנוסף, פער גדול בין כמות הנתרן בצריכת נתרן בתפריט להפרשה בשתן, בין ימים. הגדלת מספר איסופי השתן למשך 24 שעות, עשויה לשפר את הדיוק, להתגברות חלקית על פערים אלה; עם זאת, זהו איננו דבר מעשי בפועל, בשטח הקליני. שיטות הערכה תזונתית לרוב מדווחות על הטיית דיווח, ואיסוף הנתונים בצורה זו יכול להימשך זמן רב ודרושה מומחיות טכנית בנייתוח הנתונים שנאספים. לכן, מומלץ להשתמש במכלול שיטות מכיוון שאף שיטה בודדת אינה השיטה האידיאלית להערכת דבקות בהנחיות<sup>528</sup>.
- צריכת נתרן ביחס לצריכת אשלגן: ראיות מתצפיות עדכניות מצביעות על כך ש ב-CKD, היחס בין צריכת נתרן לאשלגן עשוי להיות חשוב, אם לא חשוב אף יותר, מאשר צריכת נתרן נמוכה בלבד<sup>491</sup>. זוהי הנחת היסוד של דיאטת DASH-Sodium שבה הוכחו יתרונות באוכלוסייה הכללית, עם הפחתת נתרן המספקת תועלת נוספת בתחום הפחתת לחץ הדם<sup>530</sup>. ניתוח פוסט הוק של ניסויים קליניים, מצביע על כך שבקרב מבוגרים עם יתר לחץ דם, יחס הנתרן לאשלגן עשוי להיות יעיל יותר בהפחתת לחץ הדם בהשוואה להפחתת נתרן בתפריט או הגדלת כמות האשלגן, כהתערבות יחידה<sup>531</sup>. עם זאת, ישנם היבטים של נושא הבטיחות אשר אינם ידועים ב-CKD, במיוחד הסיכון להיפרקלמיה. חקר התועלת היחסית של הפחתת נתרן בהשוואה לצריכת אשלגן, חורגת מההנחות הנוכחיות אך מצדיקה מחקר נוסף. המלצות בנושא צריכת אשלגן קיימות במסגרת הנחיות אלה.
- נכון להיום, קיים חוסר ודאות רבה מדי בכדי לייעץ לגבי יעילותה של הגבלת הנתרן על סמך ערך סף של פרוטאינוריה. עם זאת, נראה כי התערבות זו יעילה בטווח רחב של רמות פרוטאינוריה.