



Viti i XV-të i Botimit, Nr.2

Dhjetor 2023

ROLI I SUPLEMENTEVE DHE VITAMINAVE NË ULJEN E PROGRESIT TË SËMUNDJES KRONIKE TË VESHKAVE

Nereida Spahia*, Merita Rroji *, Alma Idrizi *, Myftar Barbullushi*

** Shërbimi Nefrologji- Dialize-Transplant renal, Qendra Spitalore Universitare “Nënë Tereza”*

Përmbledhje

Sëmundja kronike e veshkave (SKV) është një gjendje e pakthyeshme dhe progresive, me incidence dhe prevalence të konsiderueshme, e cila prek rreth 10% të popullatës adulte në mbarë. Ecuria e SKV është progresive drejt stadiut përfundimtar dhe nevojës për terapi renale zëvendësuese. Ulja e progresit SKV, vazhdon të jetë një prej sfidave më të mëdha të nefrologjisë, megjithë zhvillimet shumë pozitive të viteve të fundit.

Ndërhyrjet dietike dhe terapeutike mbeten një strategji e preferuar dhe e këshillueshme në trajtimin konservativ të SKV në adultë, me qëllim shtyrjen dhe mundësisht shmangien e trajtimit renal zëvendësues me dializë.

Në këtë rishikim të shkurtër të literaturës dhe të udhëzuesve klinikë të përditësuar, trajtohet roli i suplementeve në uljen e progresit të SKV. Më specifikisht trajtohet roli i ketoanalogeve dhe aminoacideve esenciale si shoqërues të dietave hipoproteinike, rekomandimet e marrjeve energjitike, roli i suplementeve të kalçiumit dhe Vit D, hekurit, Vit B12 dhe folateve në SKV, me fokus uljen e progresit. Gjithashtu trajtohen suplementet e acideve yndyrore të pasaturuara.

THE ROLE OF SUPPLEMENTS AND VITAMINS IN REDUCING THE PROGRESSION OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

Abstrakt

Chronic kidney disease (CKD) is an irreversible and progressive condition, with considerable incidence and prevalence, which affects about 10% of the adult population. The progress of CKD is progressive to the final stage and the need for renal replacement therapy. The reduction of CKD progress continues to be one of the biggest challenges of nephrology, despite the very positive developments of the last few years. Dietary and therapeutic interventions remain a preferred and advisable strategy in conservative treatment of CKD in adults, with the aim of delaying and possibly avoiding renal replacement treatment with dialysis.

In this brief review of the literature and the updated clinical guidelines, the role of supplements in reducing CKD progression is addressed. More specifically, the role of ketoanalogists and essential amino acids as companions of hypoproteic diets, recommendations of energy intake, the role of calcium supplements and Vit D, iron, Vit B12 and folate in CKD, with focus on reducing progress. Supplements of unsaturated fatty acids are also treated.

KETOANALOGËT DHE AMINOACIDET ESENCIALE

Megjithëse urea nuk është konsideruar një toksinë uremike madhore, gjatë viteve të fundit ka të dhëna se nivelet e larta të uresë shkaktojnë ndryshime në mikrobiotën e zorrëve dhe shoqërohen me insulino-rezistencë [1,2]. Kështu prezenca e niveleve të larta të uresë në serum, proliferimi i shtuar në zorrë i baktereve që përmbajnë ureazë, dhe prishja e barrierës epiteliale çon në zhvendosje (translokim) të baktereve dhe endotoksemi. Alterimi i mikrobiotës dhe barrierës intestinale çon në gjendje inflamatore kronike, që është një faktor madhor risku për sëmundje kardiovaskulare dhe progresion të sëmundjes kronike të veshkave (SKV) [2].

Ketoacidet (KA) janë aminoacide të cilëve u mungon një amino grup në karbonin alfa, dhe mund të konvertohen në aminoacidin përkates duke marrë një nitrogjen qarkullues, duke parandaluar kështu inkorporimin e tij në ure. Ky reaksion ndodh në kushtet e përqëndrimit të lartë të ketoacideve dhe/ose të ulët të aminoacideve, përndryshe ketoacidet mund të nënshtrohen degradimit [3,4]. Në pacientët uremikë nitrogjeni i uresë mund të ripërdoret për sintezën e proteinave. Gjithashtu njëlloj si në subjektet pa SKV, në pacientet uremikë mund të prodhohet fenilalaninë dhe valinë nga ketoanalogët përkatës. Ketoanalogët e lizinës dhe threoninës nuk mund të transaminohen në trupin e njeriut, ndërsa ketoanalogët e triptofanit dhe histidinës nuk janë prodhuar nga industria farmaceutike, prandaj ata janë të disponueshme si aminoacide esenciale (AAE) dhe jo si ketoanalogë të tyre. Një efekt tjetër i vlefshëm i ketoanalogëve është që, përmes shmangies të marrjes së nitrogjenit ekstra (realizuar me marrje të kufizuar të proteinave në dietë), reduktohet më tej prodhimi i uresë. Ketoacidet në doza të mëdha mund të shërbejnë edhe si lidhës fosfori, pasi ata janë të formuluar si kripa të kalçiumit, ku çdo tablet përmban 50 mg kalçium [5]. Disa autorë raportojnë efekte pozitive, direkte *per se* të suplementimit të AAE dhe KA të tilla si efekte antioksidante, lidhëse të fosforit apo reduktim të katabolizmit të proteinave [6,7]. Në një studim eksperimental në kavje nën regjim me dietë me proteina të ulëta (DPU) të suplementuar me KA raportohen ndryshime të favorshme në masën muskulare, përmes veprimit direkt të KA në qelizën muskulare [8]. KA dhe AAE janë suplementet më të përdorura në pacientet me SKV të cilët konsumojnë dietë me proteina të kufizuara. Në kushtet e implementimit të një diete me proteina shumë të ulëta (DPSHU) (për efektet mbi fosforin, proteinurinë, acidozën metabolike, progresin e SKV, etj që diskutohen në kapitujt e tjerë) suplementimi me AAE/KA është i detyrueshëm, me qëllim që të sigurohet një marrje e aminoacideve esenciale dhe të parandalohet malnutricioni [9-11]. Përbërja e dy formulimeve të disponueshme të perzierjeve të AAE plus KA të njohur si *Ketosteril* dhe *Alfa-kappa* janë paraqitur në tabelën 1. Doza e rekomanduar gjatë përshtatjes së dietave me proteina shumë të ulëta është 1tb/5-7 kg peshë trupore. Në një studim prospektiv krahasues në pacientë me kreatininë > 6 mg/dl, Chen et al. gjeti që trajtimi me doza të ulëta Ketosteril (1tb/10 kg peshë) nuk ishte inferior ndaj dozës standarde (1tb/5 kg peshë) në parandalimin e progresit të SKV pas 6 muajsh trajtim [12]. Në një tjetër studim, që përfshinte 1483 subjekte me SKV stadi 4 dhe 5 nën DPU, të suplementuar me Ketosteril, u vu re që efekti i uljes së progresit të SKV ishte prezent vetëm me dozimin e përshtatshëm dhe u rekomandua përshtatja e dozave > 5.5 tb/ditë. Konkluzioni i autorëve ishte që KA sigurojnë një mjet shtesë për uljen e progresit të SKV [13].

Rekomandimet e përdorimit të KA dhe AAE mbështeten në rezultatet e shumë studimeve. Përdorimi i tyre, të marra së bashku me të ashtuquajturën "dietë Suedeze" është sugjeruar nga Bergstrom në vitet 60 të shekullit të kaluar [14]. Ky regjim dietik u tolerua mirë nga pacientët dhe u arrit balancë neutrale nitrogjenike në trajtim afatgjatë [15]. Walser et al në 1973 raportoi efekte të mira edhe në SKV të avancuar. Një meta-analizë nga Jiang Z. [16] konfirmoi se DPU dhe DPSHU e suplementuar me KA parand-

alon progresin e SKV dhe ka efekte të dobishme mbi hiperparatiroidizmin, hipertensionin dhe hiperfosforeminë (krahasuar me dietën e pakufizuar) dhe nga ana tjetër nuk shkakton malnutricion. Gjithashtu një numër studimesh konfirmojnë se, ky rregjim nuk shoqërohet me rritje të mortalitetit afatgjatë (pas fillimit të dializës apo transplantit renal) [17,18]. Efektet pozitive dhe mbajtja e një statusi të mirë nutricional janë venë re në pacientë me dhe pa diabet [13,19] si dhe në pacientë me proteinuri nefrotike [20, 21]. Tek këta të fundit efekti mund të lidhet pjesërisht me uljen e proteinurisë (efekt i dietës DPU dhe DPSHU). Një efekt pozitiv i AAE dhe KA është vënë re në subjekte me marrje të papërshtatshme qoftë sasiore apo edhe cilësore të proteinave. Në këtë rast qëllimi primar është korrigjimi i malnutricionit dhe rikthimi i statusit normal nutritional [3]. Në kushtet e mosplotësimit të nevojave minimale energjitike, mund të mos ndodhë transaminimi efektiv i KA, por përkundrazi të ndodhë degradimi. Formulimi i quajtur Aminotrofic, megjithëse i provuar efikas në sarkopeni dhe insuficiencë kardiake kronike është përdorur vetëm në një studim pilot në pacientë në HD [22]. Sasia dhe cilësia e proteinave të konsumuara është thelbësore për ruajtjen e një gjendje të mirë nutricional.

Sipas linjave udhëzuese të nutricionit nga Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), të përditësuara në 2020, në adultë jo diabetikë, metabolikisht stabël, me SKV stadi 3-5, kur (për të reduktuar riskun për progres të SKV drejt stadi terminal/vdekje (1A) dhe për të përmirësuar cilësinë e jetes (2C)) rekomandohet nën mbikqyrje strikte DPSHU; kjo dietë duhet shoqëruar me shtesë të KA/AAE për të përmbushur nevojat për proteina [11].

Ketoacidi/ aminoacidi	Ketosteril	Alfa-kappa
α -keto-isoleucine	67 mg	67 mg
α -keto-leucine	101 mg	101 mg
α -keto-valine	86 mg	86 mg
α -keto-phenyl-alanine	68 mg	68 mg
α -OH-methionine	59 mg	59 mg
L-lysine	105 mg	105 mg
L- threonine	53 mg	53 mg
L-histidine	38 mg	38 mg
L-tyrosine	30 mg	30 mg
L-tryptophane	23 mg	

Figura 1. Formulimet e përzierjeve të aminoacideve esenciale dhe ketoacideve

SUPLEMENTET E ENERGJISË NË SKV

Për tu pershtatur me dietën me kufizim të proteinave është e domosdoshme të korrigjohet acidoza metabolike dhe marrjet energji/kalori të jenë ato të rekomanduara. Marrjet kalorike, përfshirë suplementet energjike luajnë rol vendimtar në trajtimin dietik të pacientëve me SKV. Sa më të mëdha të jenë marrjet kalorike, aq më të ulëta janë nevojat për nitrogjen.

Linjat udhëzuese të KDIGO 2020 rekomandojnë për të mbajtur një gjendje nutricional stabël në

adultë me SKV stadi 1-5 në gjendje metabolike stabël, marrjen e 25-35 kkal/kg peshë/ditë bazuar në moshën, gjininë, nivelin e aktivitetit fizik, konstruktin trupor, peshën ideale, stadin e SKV, komorbiditetet apo prezencën e malnutricionit (1C) [11].

Produktet ideale për pacientët renalë janë ato pa proteina (free-proteine), që përmbajnë pothuaj zero nitrogjen, kanë sasi të neglizhueshme fosfori, kaliumi dhe natriumi si dhe janë burim energjie nga yndyrnat dhe karbohidratet. Këto produkte janë thelbësore për implementimin e DPU apo DPShU, pasi lejojnë reduktimin e proteinave në dietë, duke ruajtur marrjen e lartë/e nevojshme energjike. Ushqimet pa proteina janë të disponueshme dhe shija e tyre ka ardhur duke u përmirësuar [23]. Buka dhe makaronat pa proteina përmbajnë një përqindje të lartë fibrash, me synimin për të ulur indeksin glicemik, sa kohë që një pjesë e konsiderueshme e pacientëve me SKV janë diabetikë. Përdorimi i këtyre ushqimeve është raportuar në një studim në pacientë në HD të nënushqyer dhe me risk për malnutricion të tipit të ashtuquajtur “humbje proteinë-energji” [24].

SUPLEMENTET E KALÇIUMIT DHE TË VIT D NË SKV

Suplementet e kalçiumit në formën e karbonatit të kalçiumit rekomandohen si lidhës të fosforit (të marrë me ushqim), për të reduktuar retensionin e fosforit dhe për të parandaluar balancën negative të kalçiumit në pacientët me SKV, duke kontribuar në uljen e niveleve të parathormonit (PTH). Dozimi i këtyre suplementeve duhet të jetë i kujdesshëm, veçanërisht në pacientët me të dhëna për kalçifikime vaskulare, të ashtuquajturën “semundje adinamike kockore” dhe turnoverin e ulët kockor. Risku për bilanc pozitiv të kalçiumit është real në pacientët që trajtohen me suplemente të tij. Është raportuar që, pacientët me SKV me një marrje ditore 800 mg kalçium në dietë, janë në kushtet e një bilanci neutral, madje ndoshta negativ. Marrja e 2000 mg rezulton në bilanc pozitiv të kalçiumit në subjektet normale dhe akoma më të theksuar në pacientët me SKV [25]. Risku i një bilanci pozitiv është më i theksuar në pacientët që nuk konsumojnë dietë me kufizim të proteinave/fosforit dhe në ata që janë nën suplemente me Vit D aktive. Dieta me proteina/fosfor të ulët shoqërohet me rreth 500-600 mg kalçium dhe në këto kushte, një dozë e ulët karbonat kalçiumi është e dobishme.

Sipas linjave më të fundit udhëzuese të KDIGO 2020 sugjerohet (2B), që në adultët me SKV stadi 3-4, të cilët nuk marrin analogë të Vit D aktive, për të mbajtur një bilanc neutral të kalçiumit, të pershkruhet 800-1000 mg/ditë kalçium elemental (përfshin kalçiumin e marrë përmes ushqimit, suplementet e kalçiumit dhe lidhësit e fosforit me bazë kalçiumi) [11].

Kombinimi i kalçiumit me Vit D₃ ka rezultuar me efekt pozitiv mbi ritmin e uljes së densitetit kockor në gra me SKV të moderuar [26]. Hipovitaminoza D është shumë e shpeshtë në popullatën me SKV. Ndërrhyrja e parë, për të shmangur deficitin e Vit D dhe për të parandaluar apo trajtuar hiperparatiroidizmin sekondar në SKV pa trajtim dialitik, është suplementimi i Vit D, deri sa të arrihen nivele të 25(OH) Vit D > 30 ng/ml. Të dhënat e studimeve të ndryshme observuese vënë në dukje që suplementimi i Vit D native (ergocalciferol ose cholecalciferol) është i sigurtë dhe efikas në pacientët me SKV pa trajtim dialitik, ndërkohë që këshillohet të maten nivelet serike të 25(OH) Vit D, kalçiumit dhe fosforit [27,28]. Meta-analiza e studimeve observuese sugjeron që suplementimi i vitaminës D, përmirëson të dhënat biokimike, por nuk dihet nëse kjo përkethehet më tej në përfitime domethënëse klinike [27].

Lidhur me efektin mbi progresin e SKV, studimi VITAL-DKD [29], si nën- studim i VITAL [30] nuk evidentoi ndonjë efekt domethënës të suplementimit ditor të 2000 IU Vit D mbi filtracionin glomerular të matur (mFG) në pacientë diabetikë me SKV. Pas 5 vitesh nuk u gjet ndonjë diferencë e shkallës së rënies të mFG mes grupit me suplemente të vitaminës D₃ kundrejt grupit me placebo (respektivisht -12.3 vs -13.1 mL/min/1.73 m²). Këto gjetje nuk mbështesin përdorimin e Vit. D për ruajtjen e funksionit renal rezidual dhe uljen e progresit të SKV.

Sipas linjave udhëzuese të KDIGO 2020 në adultët me SKV stadi 1-5, sugjerohet përshkrimi i

suplementeve të Vit D në formën e cholecalciferol ose ergocalciferol, për të korrigjuar mungesën/pamjaftueshmërinë e 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) (2C). Në adultët me SRK stadi 1-5 me proteinuri të rangut nefrotik është e arsyeshme të konsiderohet suplementimi i cholecalciferol, ergocalciferol apo prekursorëve të tjerë të 25(OH)D (opinion) [11].

ROLI I ACIDEVE YNDYRORE TË PASATURUARA NË SKV

Marrja e acideve yndyrore të pasaturuara të ashtuquajtura PUFA (poly unsaturated fatty acids) paraqet interes në SKV, për shkak të efekteve kardioprotektive, [31]. Kështu omega -3 PUFA mund të reduktojë stresin oksidativ, aktivitetin e trombociteve, inflamacionin dhe mund të ketë efekt antiaritmik dhe të reduktojë trigliceridet edhe në pacientët me SKV [32], në ngjashmëri me popullatën e përgjithshme. Disa studime kanë evidentuar përfitimet potenciale të acideve yndyrore n-3 në reduktimin e riskut kardiovaskular. Reduktimi i presionit arterial është një efekt i konfirmuar i acideve yndyrore omega-3 në SKV dhe i atribuohet probablisht reduktimit të niveleve plazmatike të acidit 20-hydroxyeicosatetraenoic [33]. Në nefropatinë IgA marrja e omega-3 mund të reduktojë proteinurinë dhe të rezultojë në një prognozë më të favorshme. Në një studim në pacientë me SKV u re që suplementimi i omega-3 u shoqërua me ulje të stresit oksidativ (gjykuar nga rritja e gjatësisë së telomerit në leukocyte) [34]. Në pacientë me SKV, gjatë suplementimit afatshkurtër të omega-3 u vu re rritje e të ashtuquajturave Pro Resolving lipid Mediators (PRM's) [32], që përmes një mekanizmi unik veprojnë si anti-inflamatore aktive. Efektet anti-inflamatore dhe reduktimi i stresit oksidativ mund të jenë faktore kyç në uljen e riskut kardiovaskular në pacientët me SKV. Konsumi i vajit të peshkut ka të ngjarë të ketë efekte të dobishme në SKV. Kjo i atribuohet përmbajtjes së ulët në acide yndyrore të ngopura dhe përmbajtjes së lartë në acid linoleic, i cili është acidi yndyror omega-6 më i njohur dhe me efekte të dobishme kardiovaskulare [31]. Lidhur me efektin mbi progresin e SKV, studimi VITAL-DKD [29], si nën-studim i studimit VITAL [30] në pacientë diabetike me SKV, nuk evidentoi ndonjë efekt domethënës të suplementimit ditor të 1g acide yndyrore omega-3 (acid eicosapentaenoic dhe acid docosahexaenoic) mbi FG në vitin e 5-të krahasuar me FG në fillim të studimit. Ndryshimi mesatar i mFG ishte -12.2 (95% CI, -13.3 deri -11.1) mL/min/1.73 m² me acide yndyrore omega-3 kundrejt -13.1 (95% CI, -14.2 deri -12.0) mL/min/1.73 m² me placebo (diferenca 0.9 [95% CI, -0.7 deri 2.6] mL/min/1.73 m²). Këto gjetje nuk mbështesin përdorimin e acideve yndyrore omega-3 për të ruajtur funksionin renal rezidual dhe për të ulur progresin e SKV.

Aktualisht, sipas linjave udhëzuese të përditësuara në 2020 nga KDIGO, në adultë me SKV stadi 3-5 sugjerohet (2C) përshkrimi i 2 g/ditë LC n-3 PUFA (me zinxhir të gjatë) për të ulur trigliceridet [11].

SUPLEMENTET E HEKURIT, VITAMINËS B12 DHE FOLATEVE NË SKV

Në rastet e dietave vegane apo vegjetariane, si dhe në rastet e deficitit të hekurit rekomandohet suplementimi i tij [35]. Deficiti i hekurit në SKV mund të jetë funksional, i lidhur me inflamacionin ose mund të atribuohet dietës së varfër, malabsorbimit të hekurit ose humbjeve okulte të tij. Në SKV ishemike në subjekte me insuficiencë kardiakë kongjестive, e njohur si sindromi kardio-renal dhënia e hekurit tek pacientët me deficit të tij, shoqërohet me përmirësim të funksionit renal [36]. Një numër studimesh kanë evidentuar se administrimi i hekurit në pacientë me insuficiencë kardiakë kronike shoqërohet me efekte pozitive mbi funksionin e miokardit dhe ngjarjet kardiakë [37,38]. Administrimi intravenoz (iv) i hekurit, krahasuar me atë oral, është më efikas përse i përket korrigjimit të deficitit, reduktimit të kërkesës për ASE dhe ka një profil sigurie të mirë [39,40]. Një studim me interes është REVOKE, i cili shtroi pyetjen nëse suplementet e hekurit iv përshpejtonin rënien e FG krahasuar me suplementet orale. Në këtë studim u krahasuan ferrous sulfate 325 mg 3 herë/ditë për 8 javë, me iron sukroze 200 mg iv çdo 2 javë (totali 1 g).

Gjasat e uljes me 50% të mFG pas 2 vitesh ishin të ulëta dhe rezultatet e këtij studimi ishin jo-konkluzive. Sidoqoftë përdorimi afatgjatë i hekurit iv (mgjithse nuk shoqërohej me ulje më të shprehur të mFG), në pacientët me anemi ferodefitare me SKV stad i moderuar deri në të avancuar, shoqërohej me risk më të lartë për infeksione dhe komplikacione kardiovaskulare. Suplementimi i hekurit me rrugë orale rezultoi mënyra e preferuar e administrimit, në pacientë me SKV stadi 3 & 4 dhe anemi ferodefitare [41]. Rezultatet e një analize 1-vjeçare në studimin FIND-CKD, mbështesin konkluzionin që korrëgjimi i anemisë ferodefitare me ferric carboxymaltose iv është i sigurtë në pacientët me SKV pa trajtim dialitik [42].

Nga konferenca më e fundit e KDIGO (qershor 2021) cilësohet që ferritina e ulët serike është një markues i vlefshëm për diagnozën e deficitit absolut të hekurit. Sidoqoftë nivelet normale apo të larta të ferritinës (≥ 100 microgram/L), nuk përjashtojnë deficitin e hekurit, i cili mund të jetë i lidhur me shkaqe të tjera si infeksioni apo inflamacioni. Të kuptuarit e efektit klinik të mungesës të hekurit dhe korrëgjimit të tij, të pavaruar nga anemia rekomandohet nga kjo konferencë si një fushë me interes parësor për kërkim shkencor [43]. Megjithatë të dhënat për deficit të hekurit pa anemi në SKV janë të limituara, ato mund të kenë vlerë klinike në disa rrethana [44,45].

Vit B6, Vit B12 dhe folatet kanë marrë një vëmendje të veçantë lidhur me sëmundjen kardiovaskulare në SKV, pasi reduktojnë nivelet serike të homocisteinës (duke marrë pjesë në konvertimin e saj në metioninë). Gjithashtu dietat vegjetariane apo vegane nuk përmbajnë Vit B12, prandaj suplementimi i saj është i nevojshëm në rastet e deficitit. Lidhur me efektin e acidit folik, një studim i kontrolluar i randomizuar testoi (si nën-studim i një studimi më të madh) efektet e suplementimit të acidit folik mbi progresin e SKV [46]. 15,104 nga pjesëmarrësit (nën-studimi) me SKV stadi 3, të diagnostikuar me HTA dhe nën frenues të ACE (enalapril) u ndanë në mënyrë të rastësishme në dy grupe, njëri nga të cilët mori 0,8 mg/ditë acid folik shtesë mbi terapinë me 10 mg Enalapril për një periudhë mesatare 4.4 vite. Marrja e acidit folik rezultoi në një reduktim domethënës të riskut (të adjustuar) për progres të SKV (HR, 0.45 [95% CI, 0.27-0.76]; $P = 0.003$ [46]. Në këtë studim nuk u përfshi një grup kontrolli me placebo dhe kjo është konsideruar një nga të metat e tij. Ndërkohë dy studime të tjera të randomizuara, të kontrolluara nuk kanë gjetur ndonjë efekt pozitiv të suplementimit të acidit folik, Vit B6 dhe Vit B12 mbi riskun për të filluar trajtimin dialitik (arritjen e stadiit përfundimtar të SKV) [47,48].

Në linjat udhëzuese të KDOQI 2020 sugjerohet (2B) që, në pacientet me SKV stadi 1-5, të përs-hkruhen folate, Vit B12 dhe/ose Vit B-complex, për të korrëgjuar mungesën/pamjaftueshmërinë e folateve apo vit B12 bazuar në shenjat dhe simptomat klinike [11].

Nuk rekomandohet suplementimi rutinë i folateve apo Vit B-complex. Në lidhje me suplementet e zinkut dhe të seleniumit, në adultë me SKV stadi 1-5, nga linjat udhëzuese të KDOQI, nuk sugjerohet suplementimi rutinë i tyre, pasi ka shumë pak evidencë që kjo ndërhyrje, do të përmirësonte gjendjen nutricionalë, inflamatorë apo atë të mikronutrientëve (2C) [11].

Referencat

1. Koppe L, Nyam E, Vivot K, Manning Fox JE, Dai XQ, Nguyen BN, Trudel D, Attané C, Moullé VS, MacDonald PE, Ghislain J, Poitout V. Urea impairs β cell glycolysis and insulin secretion in chronic kidney disease. *J Clin Invest*. 2016 Sep 1;126(9):3598-612.
2. Ramezani A, Massy ZA, Meijers B, Evenepoel P, Vanholder R, Raj DS. Role of the Gut Microbiome in Uremia: A Potential Therapeutic Target. *Am J Kidney Dis*. 2016 Mar;67(3):483-98.
3. Shah AP, Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Is there a role for ketoacid supplements in the management of CKD? *Am J Kidney Dis*. 2015 May;65(5):659-73.
4. Fouque D, Chen J, Chen W, Garneata L, Hwang SJ, Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Mitch WE,

- Piccoli G, Teplan V, Chauveau P. Adherence to ketoacids/essential amino acids-supplemented low protein diets and new indications for patients with chronic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2016 Jul 7;17(1):63.
5. Lindenau K, Kokot F, Fröhling PT. Suppression of parathyroid hormone by therapy with a mixture of keto analogues/amino acids in hemodialysis patients. *Nephron*. 1986;43(2):84-6. doi: 10.1159/000183804. PMID: 3713950.
6. Duan Y, Li F, Li Y, Tang Y, Kong X, Feng Z, Anthony TG, Watford M, Hou Y, Wu G, Yin Y. The role of leucine and its metabolites in protein and energy metabolism. *Amino Acids*. 2016 Jan;48(1):41-51.
7. Teplan V, Schück O, Votruba M, Poledne R, Kazdová L, Skibová J, Malý J. Metabolic effects of keto acid--amino acid supplementation in patients with chronic renal insufficiency receiving a low-protein diet and recombinant human erythropoietin--a randomized controlled trial. *Wien Klin Wochenschr*. 2001 Sep 17;113(17-18):661-9.
8. Wang D, Wei L, Yang Y, Liu H. Dietary supplementation with ketoacids protects against CKD-induced oxidative damage and mitochondrial dysfunction in skeletal muscle of 5/6 nephrectomised rats. *Skelet Muscle*. 2018;8(1):18.
9. Mitch WE, Walser M, Steinman TI, Hill S, Zeger S, Tungsanga K. The effect of a keto acid-amino acid supplement to a restricted diet on the progression of chronic renal failure. *N Engl J Med*. 1984 Sep 6;311(10):623-9.
10. Aparicio M, Bellizzi V, Chauveau P, Cupisti A, Ecder T, Fouque D, Garneata L, Lin S, Mitch W, Teplan V, Yu X, Zakar G. Do ketoanalogues still have a role in delaying dialysis initiation in CKD predialysis patients? *Semin Dial*. 2013 Nov-Dec;26(6):714-9.
11. Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, et al; KDOQI Nutrition in CKD Guideline Work Group. KDOQI clinical practice guideline for nutrition in CKD: 2020 update. *Am J Kidney Dis*. 2020;76(3) (suppl 1): S1-S107.
12. Chen JB C B, Kao TW. A comparison of progression of chronic renal failure: low dose vs standard dose ketoacids. *Kidney Res Clin Pract*. 2012;(2):A24
13. Wu CH, Yang YW, Hung SC, et al. Ketoanalogues supplementation decreases dialysis and mortality risk in patients with anemic advanced chronic kidney disease. *PLoS One*. 2017;12(5)
14. Bergström J, Fürst P, Norée LO. Treatment of chronic uremic patients with protein-poor diet and oral supply of essential amino acids. I. Nitrogen balance studies. *Clin Nephrol*. 1975;3(5):187-94.
15. Alvestrand A, Ahberg M, Fürst P, Bergström J. Clinical results of long term treatment with low protein diet and a new aminoacid preparation in patients with chronic uremia. *Clin Nephrol* 1983;19:67.
16. Jiang Z, Zhang X, Yang L, Li Z, Qin W. Effect of restricted protein diet supplemented with keto analogues in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2016 Mar;48(3):409-18.
17. Chauveau P, Couzi L, Vendrely B, de Précigout V, Combe C, Fouque D, Aparicio M. Long-term outcome on renal replacement therapy in patients who previously received a keto acid-supplemented very-low-protein diet. *Am J Clin Nutr*. 2009 Oct;90(4):969-74.
18. Bellizzi V, Chiodini P, Cupisti A, Viola BF, Pezzotta M, De Nicola L, Minutolo R, Barsotti G, Piccoli GB, Di Iorio B. Very low-protein diet plus ketoacids in chronic kidney disease and risk of death during end-stage renal disease: a historical cohort controlled study. *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Jan;30(1):71-7.
19. Chang JH, Kim DK, Park JT, Kang EW, Yoo TH, Kim BS, Choi KH, Lee HY, Han DS, Shin SK.

Influence of ketoanalogs supplementation on the progression in chronic kidney disease patients who had training on low-protein diet. *Nephrology* (Carlton). 2009 Dec;14(8):750-7.

20. Walser M, Hill S, Tomalis EA. Treatment of nephrotic adults with a supplemented, very low-protein diet. *Am J Kidney Dis*. 1996 Sep;28(3):354-64.
21. Zhang J, Xie H, Fang M, Wang K, Chen J, Sun W, Yang L, Lin H. Keto-supplemented Low Protein Diet: A Valid Therapeutic Approach for Patients with Steroid-resistant Proteinuria during Early-stage Chronic Kidney Disease. *J Nutr Health Aging*. 2016 Apr;20(4):420-7.
22. Bolasco P, Caria S, Cupisti A, Secci R, Saverio Dioguardi F. A novel amino acids oral supplementation in hemodialysis patients: a pilot study. *Ren Fail*. 2011;33(1):1-5. doi: 10.3109/0886022X.2010.536289. PMID: 21219197.
23. D'Alessandro C, Rossi A, Innocenti M, Ricchiuti G, Bozzoli L, Sbragia G, Meola M, Cupisti A. Dietary protein restriction for renal patients: don't forget protein-free foods. *J Ren Nutr*. 2013 Sep;23(5):367-71.
24. Sabatino A, Regolisti G, Karupaiah T, Sahathevan S, Sadu Singh BK, Khor BH, Salhab N, Karavetian M, Cupisti A, Fiaccadori E. Protein-energy wasting and nutritional supplementation in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Clin Nutr*. 2017 Jun;36(3):663-671.
25. Spiegel DM, Brady K. Calcium balance in normal individuals and in patients with chronic kidney disease on low- and high-calcium diets. *Kidney Int*. 2012 Jun;81(11):1116-22.
26. Bosworth C, de Boer IH, Targher G, Kendrick J, Smits G, Chonchol M. The effect of combined calcium and cholecalciferol supplementation on bone mineral density in elderly women with moderate chronic kidney disease. *Clin Nephrol*. 2012 May;77(5):358-65.
27. Kandula P, Dobre M, Schold JD, Schreiber MJ Jr, Mehrotra R, Navaneethan SD. Vitamin D supplementation in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Jan;6(1):50-62.
28. Morrone LF, Bolasco P, Camerini C, Cianciolo G, Cupisti A, Galassi A, Mazzaferro S, Russo D, Russo L, Cozzolino M. Vitamin D in patients with chronic kidney disease: a position statement of the Working Group "Trace Elements and Mineral Metabolism" of the Italian Society of Nephrology. *J Nephrol*. 2016 Jun;29(3):305-328.
29. de Boer IH, Zelnick LR, Ruzinski J, et al. Effect of Vitamin D and Omega-3 Fatty Acid Supplementation on Kidney Function in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322(19):1899–1909.
30. Manson JE, Bassuk SS, Lee IM, et al. The Vitamin D and Omega-3 Trial (VITAL): rationale and design of a large randomized controlled trial of vitamin D and marine omega-3 fatty acid supplements for the primary prevention of cancer and cardiovascular disease. *Contemp Clin Trials*. 2012;33(1):159-171.
31. Huang X, Lindholm B, Stenvinkel P, Carrero JJ. Dietary fat modification in patients with chronic kidney disease: n-3 fatty acids and beyond. *J Nephrol*. 2013 Nov-Dec;26(6):960-74.
32. Mas E, Barden A, Burke V, Beilin LJ, Watts GF, Huang RC, Puddey IB, Irish AB, Mori TA. A randomized controlled trial of the effects of n-3 fatty acids on resolvins in chronic kidney disease. *Clin Nutr*. 2016 Apr;35(2):331-336.
33. Barden AE, Burke V, Mas E, Beilin LJ, Puddey IB, Watts GF, Irish AB, Mori TA. n-3 fatty acids reduce plasma 20-hydroxyeicosatetraenoic acid and blood pressure in patients with chronic kidney disease. *J Hypertens*. 2015 Sep;33(9):1947-53.

34. Barden A, O'Callaghan N, Burke V, Mas E, Beilin LJ, Fenech M, Irish AB, Watts GF, Puddey IB, Huang RC, Mori TA. n-3 Fatty Acid Supplementation and Leukocyte Telomere Length in Patients with Chronic Kidney Disease. *Nutrients*. 2016 Mar 19;8(3):175.
35. Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Iron therapy in chronic kidney disease: current controversies. *J Ren Care*. 2009 Dec;35 Suppl 2:14-24.
36. Ponikowski P, Filippatos G, Colet JC, et al. ; for the FAIR-HF Trial Investigators. The impact of intravenous ferric carboxymaltose on renal function: an analysis of the FAIR-HF study. *Eur J Heart Fail* 2015;17:329–39.
37. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al. ; for the CONFIRM-HF Investigators. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J* 2015;36:657–68.
38. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al. FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009;361:2436–48.
39. Macdougall IC, Bock AH, Carrera F, et al. ; FIND-CKD Study Investigators. FIND-CKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:2075– 84.
40. Albaramki J, Hodson EM, Craig JC, Webster AC. Parenteral versus oral iron therapy for adults and children with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:CD007857.
41. Agarwal R, Kusek JW, Pappas MK. A randomized trial of intravenous and oral iron in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2015;88:905–914.
42. Roger SD, Gaillard CA, Bock AH, et al. Safety of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with nondialysis-dependent CKD: an analysis of the 1-year FIND-CKD trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32:1530–1539.
43. Babitt J L et al. Controversies in optimal anemia management: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference. [volume 99, issue 6](#), p1280-1295, june 01, 2021
44. Avni T, Reich S, Lev N, et al. Iron supplementation for restless legs syndrome—a systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med*. 2019;63:34–41.
45. Houston BL, Hurrie D, Graham J, et al. Efficacy of iron supplementation on fatigue and physical capacity in non-anaemic iron-deficient adults: a systematic review of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2018;8: e019240.
46. Xu X, Qin X, Li Y, et al. Efficacy of folic acid therapy on the progression of chronic kidney disease: the renal substudy of the China Stroke Primary Prevention Trial. *JAMA Intern Med*. 2016;176(10):1443-1450.
47. Jamison RL, Hartigan P, Kaufman JS, et al. Effect of homocysteine lowering on mortality and vascular disease in advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;298(10):1163-1170.
48. Bostom AG, Carpenter MA, Kusek JW, et al. Homocysteine-lowering and cardiovascular disease outcomes in kidney transplant recipients: primary results from the Folic Acid for Vascular Outcome Reduction in Transplantation trial. *Circulation*. 2011;123(16):1763- 1770.