

NEFROLOGO IN CORSIA

La nutrizione parenterale intradialitica: effetti sul trattamento della CKD-MBD



Maria Polidoro

U.O.S. Nefrologia e Dialisi P.O. Atri (TE) AUSL Teramo, Ospedale San Liberatore, via del Risorgimento- 64032 Atri (TE)

Corrispondenza a: dr.ssa Maria Polidoro; Tel:+39 0858707260 Cel:+39 329 5359050 Fax:+39 0858707357 Mail: maria.polidoro@aslteramo.it

Abstract

Nella popolazione in emodialisi la malnutrizione calorica-proteica è evento di frequente riscontro e complesso nella valutazione, infatti l'incidenza dei soggetti malnutriti viene stimata variabile dal 35% al 60%, in relazione ai markers nutrizionali considerati ed alla loro variabilità per motivi legati all'uremia. Anche nella gestione della Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) è necessario considerare lo stato nutrizionale dei pazienti, sia per l'appropriato inquadramento dei casi clinici osservati, sia per il corretto utilizzo dei presidi farmacologici utilizzati al riguardo. Scopo del presente studio è valutare l'effetto sui più comuni parametri di monitoraggio dello stato nutrizionale e della CKD-MBD indotto dall'utilizzo della nutrizione parenterale intradialitica (IDPN), protratta per un periodo superiore ai 12 mesi. Lo studio pone l'ipotesi che la IDPN, in pazienti emodializzati selezionati e nel medio termine, stimolando la sintesi proteica, riducendo l'anoressia e le condotte dietetiche inadeguate, porti a riequilibrio stabile la calcemia, la fosforemia, il PTH e la fosfatasi alcalina, inducendo modifiche nella terapia necessaria al trattamento della CKD-MBD e riduzione posologica dei farmaci in tal senso utilizzati. Le variazioni apportate nel corso del periodo osservazionale ai mezzi terapeutici rivolti al controllo della CKD-MBD, sottolineano come per utilizzarli correttamente sia sempre necessario valutare lo stato nutrizionale del paziente e provvedere, per quanto possibile, al suo adeguamento, inoltre come la IDPN nei casi di malnutrizione calorico-proteica rappresenti idoneo presidio.

Parole chiave: CKD-MBD, IDPN, MRC, ONS, PEW

IDPN: effects on the treatment of CKD-MBD

In the population in hemodialysis a protein-calorie malnutrition is a frequent finding although of difficult evaluation, since the incidence of malnourished subjects is assessed between 35% and 60%, in relation to nutritional markers considered and their variability for reason related to uremia. Even in the management of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) is necessary the evaluation of the nutritional status of patients, and for a more correct assessment of clinical cases observed, both for the correct use of pharmacological treatment. The aim of this study is the evaluation of the most common parameters for the monitoring and of the nutritional status and the CKD-MBD induced by the use of intradialytic parenteral nutrition (IDPN), for a period exceeding 12 months. The study raises the hypothesis that IDPN, by stimulating protein synthesis and reducing anorexia and inadequate dietary behaviours in hemodialysis patients selected, in medium term, leads to a stable balance of serum calcium, phosphorus, PTH and alkaline phosphatase with modification of therapy in the treatment of CKD-MBD and a reduction dose of drugs. The changes made during the follow-up period to therapeutic means for the control of CKD-MBD emphasise the importance of evaluation of the nutritional status of the patient

in order to use and adjust them correctly and, furthermore, how IDPN in cases of protein-calorie malnutrition may represents a suitable protection.

Key words: CKD-MBD, IDPN, MRC, ONS, PEW

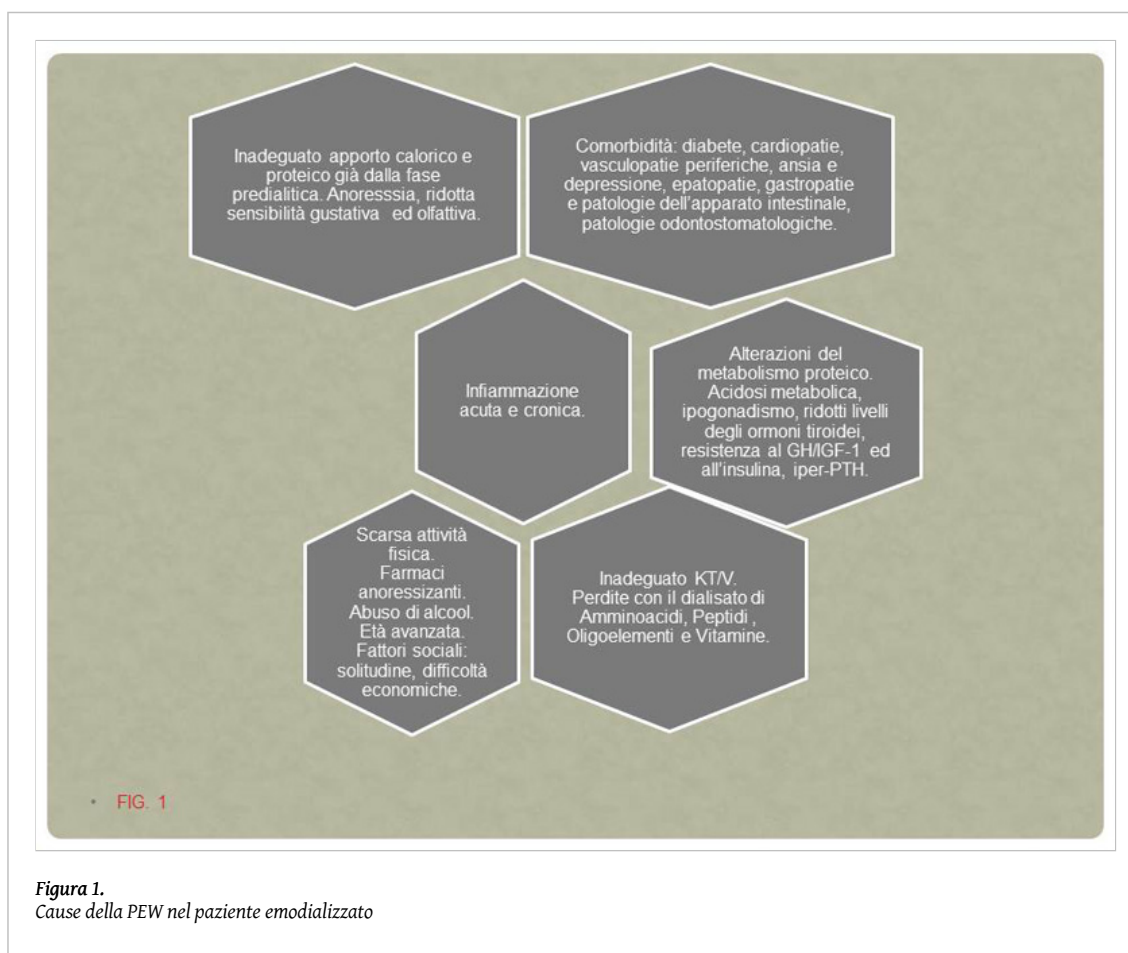
Introduzione

La malnutrizione è una condizione di alterazione funzionale, strutturale e di sviluppo dell'organismo conseguente allo squilibrio tra fabbisogni, introiti ed utilizzazione dei nutrienti tale da comportare un eccesso di morbilità e mortalità o un'alterazione della qualità della vita [1]. Nella popolazione in emodialisi la malnutrizione calorica-proteica (Protein-Energy Wasting PEW) è frequente e presenta un'incidenza stimata variabile dal 35% al 60%, in relazione ai markers nutrizionali considerati ed alla loro variabilità per motivi legati all'uremia [2] (full text) [3]. La PEW nei pazienti nefropatici è fattore altamente predittivo di mortalità [4] (full text), induce inoltre complicanze quali infezioni e cardiovasculopatie che ulteriormente l'aggravano [4] (full text) [5]. Le cause della malnutrizione nei pazienti emodializzati sono molteplici [1] [2] (full text) [3] [6] [7] e vengono riassunte nella Figura 1. Nei pazienti uremici l'utilizzo delle proteine è inadeguato sia per uno scarso apporto dietetico, sia per l'aumentato catabolismo e la ridotta sintesi proteica, inducendo una perdita netta della massa muscolare [8] [9]. Il trattamento emodialitico introduce ulteriori fattori catabolici attraverso la perdita cronica di sangue e nutrienti [6]. Anoressia, infiammazione, endocrinopatie, acidosi metabolica vengono considerati fattori influenti nella genesi della PEW, condizione che a tutt'oggi ancora presenta alcuni elementi da chiarire [10] [11] (full text). La diagnosi di PEW si avvale di parametri antropometrici, biochimici, clinici ed anamnestici [1] [2] (full text) [3] [6] [7] riassunti nella Figura 2, con la possibilità di distinguere tra malnutrizione moderata e malnutrizione grave. Anche nel controllo della Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) non è possibile prescindere dalla valutazione nutrizionale e dietetica dei pazienti ai fini dell'appropriato inquadramento dei casi clinici considerati: la riduzione del contenuto di fosforo nella dieta comporta necessariamente la riduzione dell'apporto di proteine animali [2] (full text), alcune comorbidità possono indurre i pazienti a ridurre l'introito di proteine vegetali e può essere complesso preparare pasti a domicilio a partire da cibi freschi. La valutazione nutrizionale dei pazienti permette anche un più corretto utilizzo dei presidi farmacologici relativi al controllo della CKD-MBD. Dall'anno 2011 presso la UO di Nefrologia e Dialisi del PO di Atri (TE) è stato possibile avviare un programma di nutrizione parenterale intradialitica (IDPN) con l'utilizzo di Oliclinomel N4-550E Baxter da 1 lt (AA 5,5% ml 400, Lipidi 10% ml 200, Glucosio 20% ml 400), applicato a pazienti con evidenza di malnutrizione di grado moderato e che non abbiano tollerato un programma di supplementazione nutrizionale orale (ONS) prescritto nei mesi precedenti. Nell'anno 2014 è stato valutato l'effetto sui più comuni parametri di monitoraggio dello stato nutrizionale e della CKD-MBD indotto dall'utilizzo della nutrizione parenterale intradialitica nei pazienti che hanno seguito IDPN per un periodo di almeno 18 mesi, inoltre sono state valutate le modifiche apportate alle terapie di controllo della CKD-MBD.

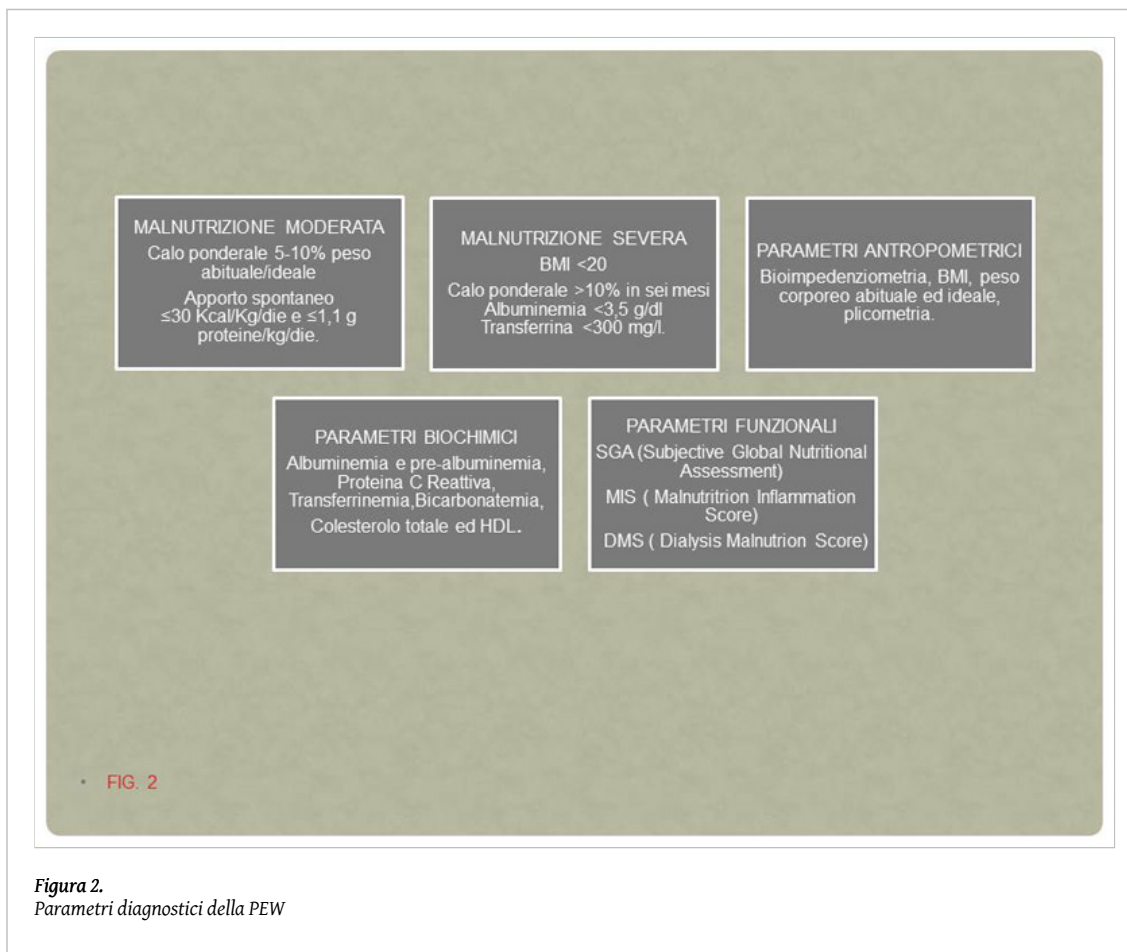
Pazienti e Metodi

I pazienti selezionati presso il Centro all'utilizzo della IDPN vengono valutati con le scale Subject Global Assessment (SGA) e Malnutrition Inflammation Score (MIS), vengono seguiti sia a mezzo parametri antropometrici (BMI, bioimpedenziometria, peso corporeo), sia con periodici controlli laboratoristici (albuminemia, protidemia totale, transferrina, glicemia, colesterolo totale, colesterolo HDL, natremia, kaliemia, calcemia totale, fosforemia, SGOT,

SGPT, Proteina C Reattiva, ammoniemia, bicarbonatemia, n-Protein Catabolic Rate, emocromo), inoltre viene calcolato il ricircolo FAV (test con infusione di glucosio) ed il KT/V (formula di Daugirdas). I pazienti con indicazione alla IDPN presentano una malnutrizione di grado moderato: albuminemia inferiore a 3,5 g/dl o in progressivo declino, stadio A/B o B alla SGA oppure stadio 10/20 alla scala MIS, introduzione spontanea di nutrienti con <30 Kcal/Kg/die e <1,1g di proteine/kg/die riferiti al peso ideale. Per l'infusione della sacca viene applicato un protocollo interno al Centro e riassunto nella Figura 3. In particolare si utilizza una pompa volumetrica d'infusione, associabile alle diverse metodiche emodialitiche (HBD, AFB, HDF-on line) e collegata alla linea venosa dopo l'avvio della seduta. Si programma l'aumento progressivo del volume di soluzione somministrato in ciascuna dialisi, iniziando da 60ml/h sino al raggiungimento di 200/250ml/h. Non sono state riportate particolari problematiche nella gestione dei volumi infusi, nel raggiungimento del peso secco e nel trattamento di episodi iperglicemici. I pazienti vengono stimolati ad alimentarsi seguendo le indicazioni fornite dal Centro e formulate nel rispetto dei principi di dietoterapia in emodialisi [2] (full text) [3] [6] [12], alcuni pazienti necessitano di schemi dietetici personalizzati ed elaborati dalla dietista del P.O. La maggior parte dei pazienti lamenta nei primi due mesi della terapia difficoltà a rispettare i consigli dietetici forniti, riferendo nella giornata d'infusione della IDPN senso di sazietà. Continuando l'uso della IDPN ed iniziando a riferire i pazienti miglioramenti soggettivi, si è ottenuta risoluzione della problematica. Alcuni pazienti hanno interrotto la IDPN entro circa 12 mesi dall'avvio della terapia, per la ripresa di una soddisfacente assunzione spontanea degli alimenti o perché peggiorati e deceduti. Altri pazienti hanno necessitato di periodi superiori di terapia, poiché a causa di ospedalizzazioni, infezioni acute, interventi chirurgici e traumi, hanno presentato repentini peggioramenti dello stato nutrizionale. Tutti i pazienti sottoposti alla IDPN presentano



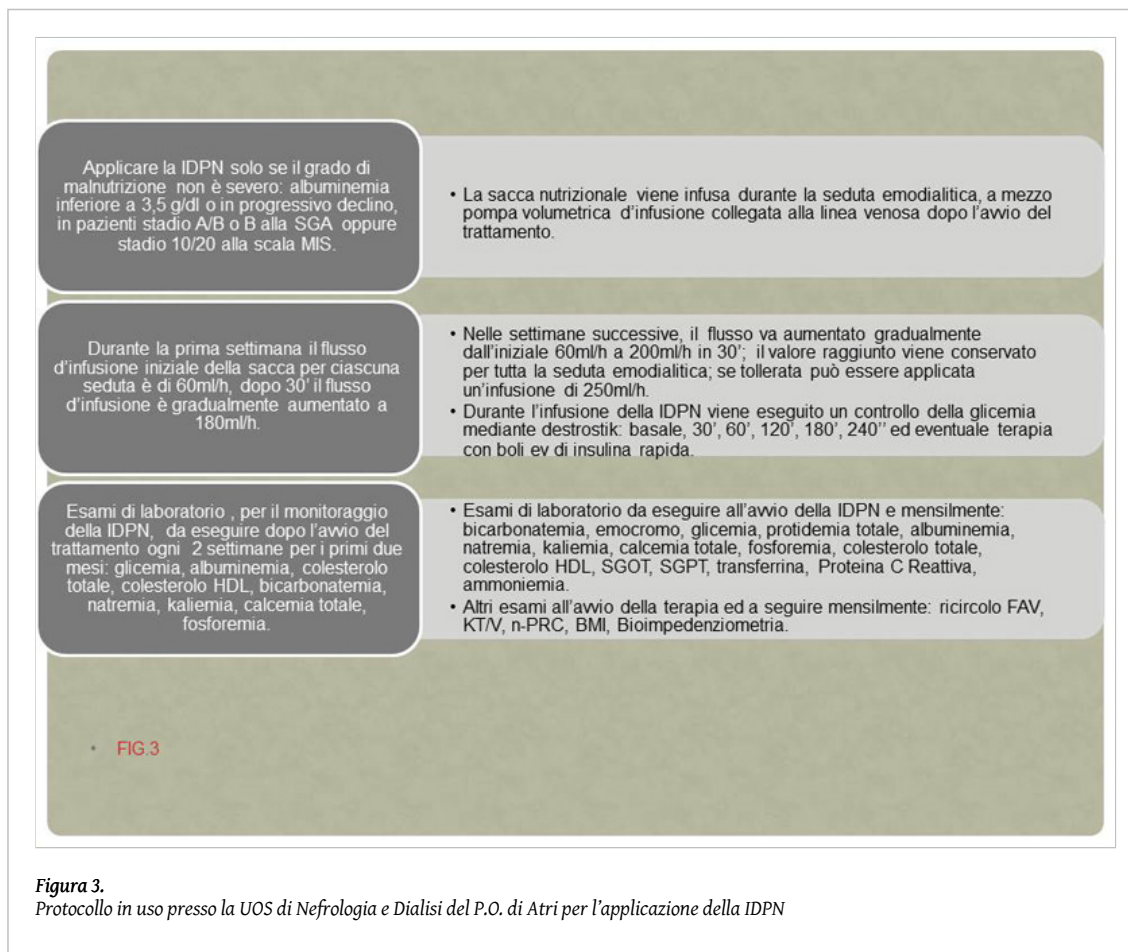
quadri d'iperparatiroidismo secondario alla malattia renale cronica (MRC) e vengono monitorati per il controllo della CKD-MBD [13] (full text) [14] mediante valutazioni radiologiche per la valutazione di lesioni ossee e per la ricerca di calcificazioni vascolari, ecografiche per la ricerca di adenomi paratiroidei ed umorali periodiche a mezzo dosaggio plasmatico della calcemia, fosforemia, paratormone intatto, fosfatasi alcalina e della 25OHD, vengono pertanto sottoposti ai consueti trattamenti farmacologici con analoghi della Vit.D, calcimimetici, calcifediolo/colecalciferolo e chelanti del fosforo quando necessari. Nell'anno 2011 è stato possibile dosare nella popolazione emodialitica afferente al Centro il patrimonio di Vit.D25-OH, poiché deficitario in quasi tutti i pazienti, ne è stata avviata la replezione a mezzo la somministrazione di una dose carico di 100.000 UI di colecalciferolo seguita dall'assunzione di una dose media di 1000 UI/die di colecalciferolo o dosi equivalenti di calcifediolo. Nell'anno 2014 è stato osservato come il gruppo di pazienti sottoposti ad IDPN per periodi superiori a 12 mesi abbia presentato un miglioramento dei parametri laboratoristici della CKD-MBD, nessun evidente peggioramento delle calcificazioni vascolari, nessun riscontro di sviluppo di adenomi paratiroidei, ma sia rilevante la riduzione dei farmaci mirati al controllo del metabolismo minerale e della loro posologia. Nel presente lavoro vengono riportati i dati di 7 pazienti (4M/3F) sottoposti a IDPN continuativa, con una sacca Oliclinomel N4-550E Baxter da 1 Lt infusa per ciascuna dialisi, per almeno 18 mesi, età media 76±5 anni, in emodialisi trisettimanale da circa 8±3 anni, 4 pazienti vengono sottoposti ad HDF, 2 pazienti ad HBD, 1 paziente ad AFB, presentano come accesso vascolare FAV con ricircolo <10%, KT/V 1,2, albuminemia <3,5 gr/dl, 3 pazienti sono diabetici. Sono stati valutati a 0,1,3,6,12,18 mesi: i parametri antropometrici e laboratoristici utilizzati per il controllo della IDPN, inoltre i parametri laboratoristici e la terapia relativi alla CKD-MBD. All'interno del gruppo osservazionale per un paziente maschio, età 79 anni, in trattamento emodialitico



con AFB sono stati raccolti i dati fino a 36 mesi, per una paziente femmina, diabetica, età 78 anni, in trattamento HBD con filtro polisulfone low-flux, sono stati disponibili i dati fino 24 mesi di terapia.

Risultati

Nel gruppo dei pazienti esaminati dopo sei mesi dall'avvio della IDPN i markers nutrizionali (Tabella 1) migliorano, in particolare incrementa l'albuminemia da $3,3\pm 0,07$ g/dl a $3,4\pm 0,07$ g/dl, alla bioimpedenziometria aumenta la BMI da $22,66\pm 5,05$ a $22,91\pm 4,83$ e la massa magra da $63,03\pm 15,87\%$ a $69,66\pm 17,91\%$. I parametri laboratoristici relativi alla CKD-MBD rimangono sostanzialmente invariati, solo la calcemia totale incrementa da $8,2\pm 0,1$ mg/dl a $8,5\pm 0,2$ mg/dl. I pazienti seguono immodificata la terapia relativa alla CKD-MBD avviata nei mesi precedenti: due pazienti assumono cinacalcet 30mcg/die e paracalcitolo 15 mcg/sett., due pazienti seguono terapia con paracalcitolo 15 mcg/sett., tutti i pazienti assumono colecalciferolo 1000 UI/die, nessun paziente assume supplementi di calcio carbonato e chelanti del fosforo. A 12 mesi ulteriore evoluzione positiva dei markers nutrizionali con albuminemia a $3,5\pm 0,14$ g/dl; rilevante è il miglioramento dei parametri relativi al metabolismo minerale: calcemia totale da $8,5\pm 0,2$ mg/dl a $8,7\pm 0,1$ mg/dl, fosforemia da $2,9\pm 0,7$ mg/dl a $3,3\pm 0,2$ mg/dl, PTH intatto da $220,5\pm 173,2$ pg/ml a $183\pm 52,3$ pg/ml, fosfatasi alcalina da $110\pm 18,3$ UI a $101\pm 12,7$ UI (Tabella 1). Le variazioni dei markers laboratoristici di monitoraggio della CKD-MBD sono tali da indurre modifiche nella terapia di tutti i pazienti: i due pazienti in terapia con calciomimetico lo sospendono, i quattro pazienti in terapia con paracalcitolo lo riducono da 15 mcg/sett. a 7 mcg/sett., due pazienti avviano terapia con calcitriolo al dosaggio di 0,75 mcg/sett., tutti i 7 pazienti continuano l'assunzione di colecalciferolo 1000UI/



die. A 18 mesi lieve progressione o stabilizzazione dei risultati ottenuti (Tabella 1): albuminemia $3,6\pm 0,07$ g/dl, calcemia totale $8,8\pm 0,2$ mg/dl, fosforemia $3,6\pm 0,4$ mg/dl, PTH intatto $216,5\pm 51,6$ pg/ml e fosfatasi alcalina $113\pm 14,1$ UI. Vengono confermate le due prescrizioni di calcitriolo con $0,75$ mcg/sett., il paracalcitolo viene continuato da 3 pazienti alla dose di 7 mcg/sett. ed un paziente lo riduce a 3 mcg/sett., nessun paziente assume il calciomimetico, due pazienti necessitano di un chelante del fosforo, continua per tutti i pazienti l'assunzione di colecalciferolo 1000 UI/die. A 24 mesi i due pazienti con parametri disponibili confermano le prescrizioni terapeutiche: calcitriolo $0,75$ mcg/sett, sevelamer 1600 mg/die e colecalciferolo 1000 UI/die per la paziente, paracalcitolo 7 mcg/sett. e colecalciferolo 1000 UI/die per il paziente. A 36 mesi per l'unico paziente in esame ancora conferma della terapia con paracalcitolo 7 mcg/sett. e colecalciferolo 1000 UI/die. In Figura 4 e Figura 5 sono riportati i profili di alcuni dei parametri laboratoristici valutati all'avvio della IDPN e dopo 6 mesi, 12 mesi, 18 mesi di terapia, (immagini tratte da "La nutrizione parenterale intradialitica: studio osservazionale sui vantaggi indotti nel trattamento della CKD-MBD." Poster 55° SIN - CATANIA ottobre 2014). Dopo 12 mesi di IDPN si evidenzia, oltre l'incremento della calcemia e della fosforemia, la riduzione della variabilità dei valori di PTH intatto e della fosfatasi alcalina. Nella Figura 6 è riportato l'andamento del PTH intatto per i due pazienti con parametri disponibili fino a 24 e 36 mesi e nella Tabella 2 la rispettiva terapia farmacologica. I pazienti con parametri disponibili a lungo termine presentano diversi quadri d'iperparatiroidismo secondario ad MRC: l'uno difficile nel controllo a causa di valori elevati e variabili, l'altro con valori di PTH stabili e ridotti; è interessante come i profili del PTH intatto, superati 12 mesi di IDPN, tendendo ad entrare in un comune range di valori tollerabili, senza necessitare di ulteriori modifiche nella terapia farmacologica.

Conclusioni

Lo studio, con i limiti di una ridotta casistica, pone l'ipotesi che la IDPN, in pazienti emodializzati selezionati e nel medio termine, stimolando la sintesi proteica, riducendo l'anoressia e le condotte dietetiche inadeguate, porti a riequilibrio stabile la calcemia, la fosforemia, il PTH e la fosfatasi alcalina, con vantaggi nel trattamento della CKD-MBD. Lo stimolo alla sintesi proteica indotto dalla IDPN è stato oggetto di alcuni studi [15], il miglioramento del patrimonio amminoacidico e calorico nei pazienti malnutriti ne aumenta lo stato di benessere e li induce ad una corretta alimentazione spontanea. La sacca Oliclinomel N4-550E

Tabella 1. Principali parametri laboratoristici raccolti nel gruppo di 7 pazienti sottoposti a IDPN per 18 mesi

	basale	6 mesi	12 mesi	18 mesi
Glicemia mg/dl	108 \pm 7,1	113 \pm 21,2	104 \pm 8,4	118 \pm 2,8
Protidemia totale g/dl	6,25 \pm 0,6	6,25 \pm 0,4	6,35 \pm 0,5	6,30 \pm 0,4
Albuminemia g/dl	3,3 \pm 0,07	3,4 \pm 0,07	3,5 \pm 0,14	3,6 \pm 0,07
SGOT U/I	7 \pm 4,2	5,5 \pm 2,1	9,5 \pm 0,7	15,5 \pm 3,5
SGPT U/I	6,5 \pm 0,7	5,5 \pm 0,7	8,5 \pm 0,7	14 \pm 2,8
Colesterolo totale mg/dl	144 \pm 7,1	141,5 \pm 21,9	121,5 \pm 23,3	116,5 \pm 26,1
Trigliceridi mg/dl	170 \pm 82,0	157 \pm 29,6	112 \pm 2,8	83 \pm 5,6
Calcemia totale mg/dl	8,2 \pm 0,1	8,5 \pm 0,2	8,7 \pm 0,1	8,8 \pm 0,2
Fosforemia mg/dl	2,9 \pm 0,2	2,9 \pm 0,7	3,3 \pm 0,2	3,6 \pm 0,4
PTH intatto pg/ml	224 \pm 206,4	220,5 \pm 173,2	183 \pm 52,3	216,5 \pm 51,6
Fosfatasi alcalina U.I. v.n. 40-129	95,5 \pm 34,6	110 \pm 18,3	101 \pm 12,7	113 \pm 14,1

da 1 l contiene: 610 Kcal totali, 22 g di amminoacidi, 80 g di glucosio e 20 g di lipidi; apporto nutrizionale inadeguato ai coprire i fabbisogni quotidiani dei pazienti emodializzati, ma sufficiente a stimolarli nella ripresa dell'alimentazione spontanea. E' probabile che a livello intestinale lo stimolo alla sintesi proteica induca un miglioramento trofico della mucosa, con conseguente aumento dell'assorbimento di nutrienti e dei farmaci somministrati per os. E'

Tabella 2. Terapia seguita dal paziente sottoposto a IDPN per 36 mesi e dalla paziente sottoposta a IDPN per 24 mesi

	basale	6 mesi	12 mesi	18 mesi	24 mesi	30 mesi	36 mesi
Cinacalcet mcg/die	30	30	30				
Paracalcitolo mcg/sett.	15	15	15	7	7	7	7
Calcitriolo mcg/sett.				0,75	0,75		
Sevelamer cloridrato mg/die				1600	1600		
Colecalciferolo UI/die	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000
	1000	1000	1000	1000	1000		

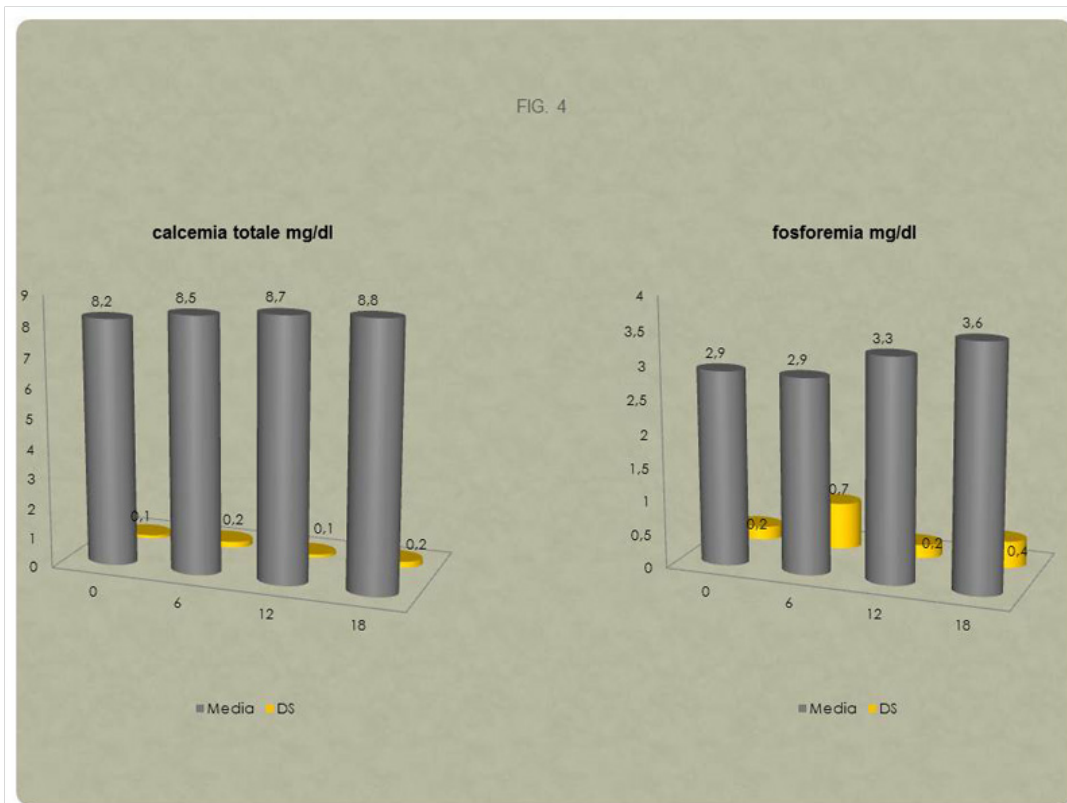


Figura 4.
Profilo della calcemia e della fosforemia all'avvio della IDPN, dopo 6 mesi, dopo 12 mesi e dopo 18 mesi di terapia nel gruppo dei 7 pazienti studiati. Immagini tratte da

"La nutrizione parenterale intradialitica: studio osservazionale sui vantaggi indotti nel trattamento della CKD-MBD." Poster 55° SIN - CATANIA ottobre 2014

ipotizzabile che lo stimolo alla sintesi proteica a livello epatico si traduca, oltre l'aumento di sintesi dell'albumina, nell'incremento di sintesi di altre proteine, alcune con un ruolo nella genesi della CKD-MBD. L'insulino-resistenza e le anomalie d'interazione tra insulina e IGF-1 sono presenti nell'uremia e ritenute capaci d'influenzare la perdita di massa magra in tali pazienti [16] (full text) [17]. L'IGF-1 è una proteina a sintesi epatica, identificata anche come regolatore della crescita ossea e viene indicata come marker di riduzione della massa ossea nei soggetti di sesso femminile in pre ed in post-menopausa [18]. Inoltre la proteina indotta dal gene Klotho, una proteina trans-membrana e secreta che agisce come co-fattore di vari FGF-Receptors anche di quelli specifici per FGF-23 ed espressa principalmente nel rene, interferisce anche con la via insulina/IGF-1 mediante la regolazione del recettore dell'IGF [19] [20] (full text). La perdita di massa muscolare, l'osteoporosi e le calcificazioni vascolari sono tre gravi problemi nei pazienti emodializzati, hanno peso prognostico negativo e risultano collegati fra loro da molteplici vie biochimiche condivise [16] (full text). Esempi di tali collegamenti comprendono: il sistema IGF-1, il controllo della calcemia e la fosforemia, l'asse FGF-23/PTH, il sistema dell'attivatore del recettore del fattore nucleare k-B (sistema RANK) e la via dell'osteoprotegerina (OPG) [16] (full text). Pertanto, nello studio osservazionale riportato nel presente lavoro, l'evidenza di effetti positivi ottenuti con l'uso della IDPN nella gestione della CKD-MBD può trovare spiegazione nell'esistenza di collegamenti tra le vie etiopatogenetiche della PEW nei soggetti uremici e della CKD-MBD, conseguentemente accresce d'importanza il ruolo rivestito dall'aspetto nutrizionale nel controllo della morbidità e mortalità dei pazienti emodializzati. Le modifiche apportate ai mezzi terapeutici rivolti al controllo della CKD-MBD, sottolineano come per utilizzarli correttamente sia sempre

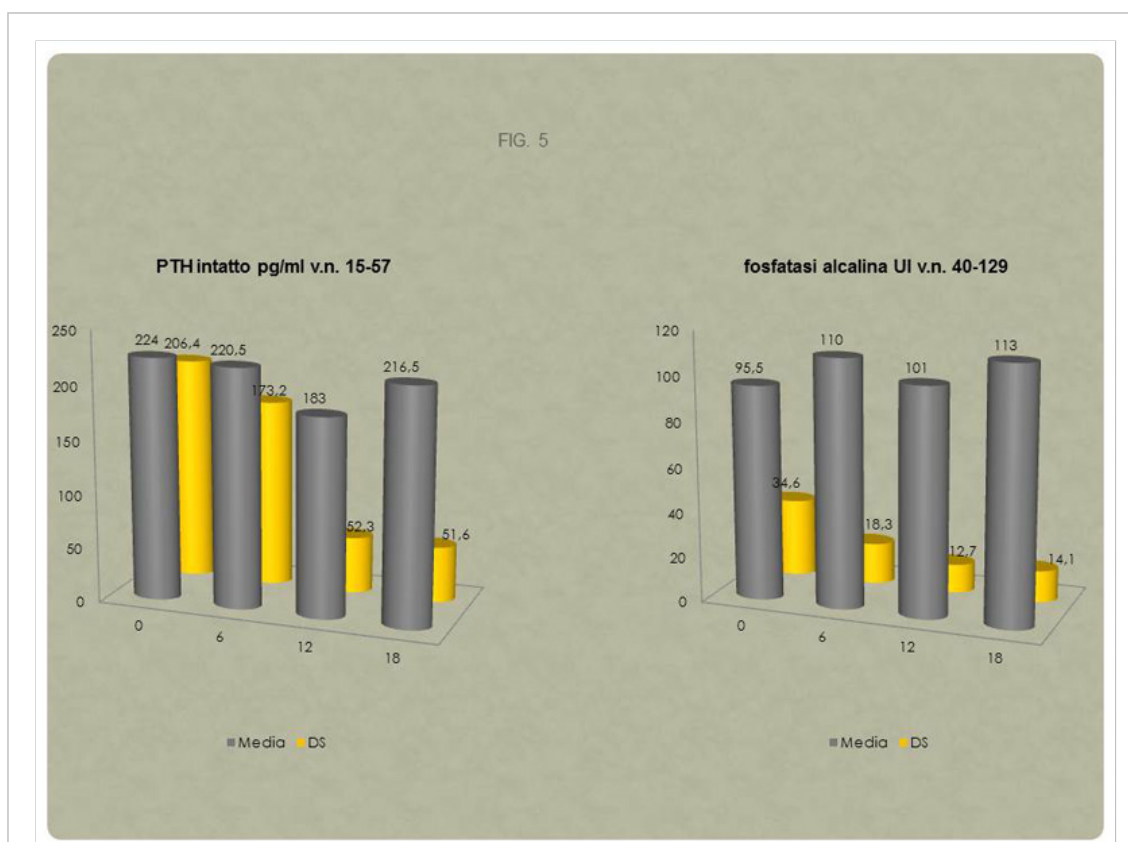


Figura 5.
Profilo del PTH intatto e della fosfatasi alcalina all'avvio della IDPN, dopo 6 mesi, dopo 12 mesi e dopo 18 mesi di terapia nel gruppo dei 7 pazienti studiati. Immagini tratte da

"La nutrizione parenterale intradialitica: studio osservazionale sui vantaggi indotti nel trattamento della CKD-MBD". Poster 55° SIN - CATANIA ottobre 2014

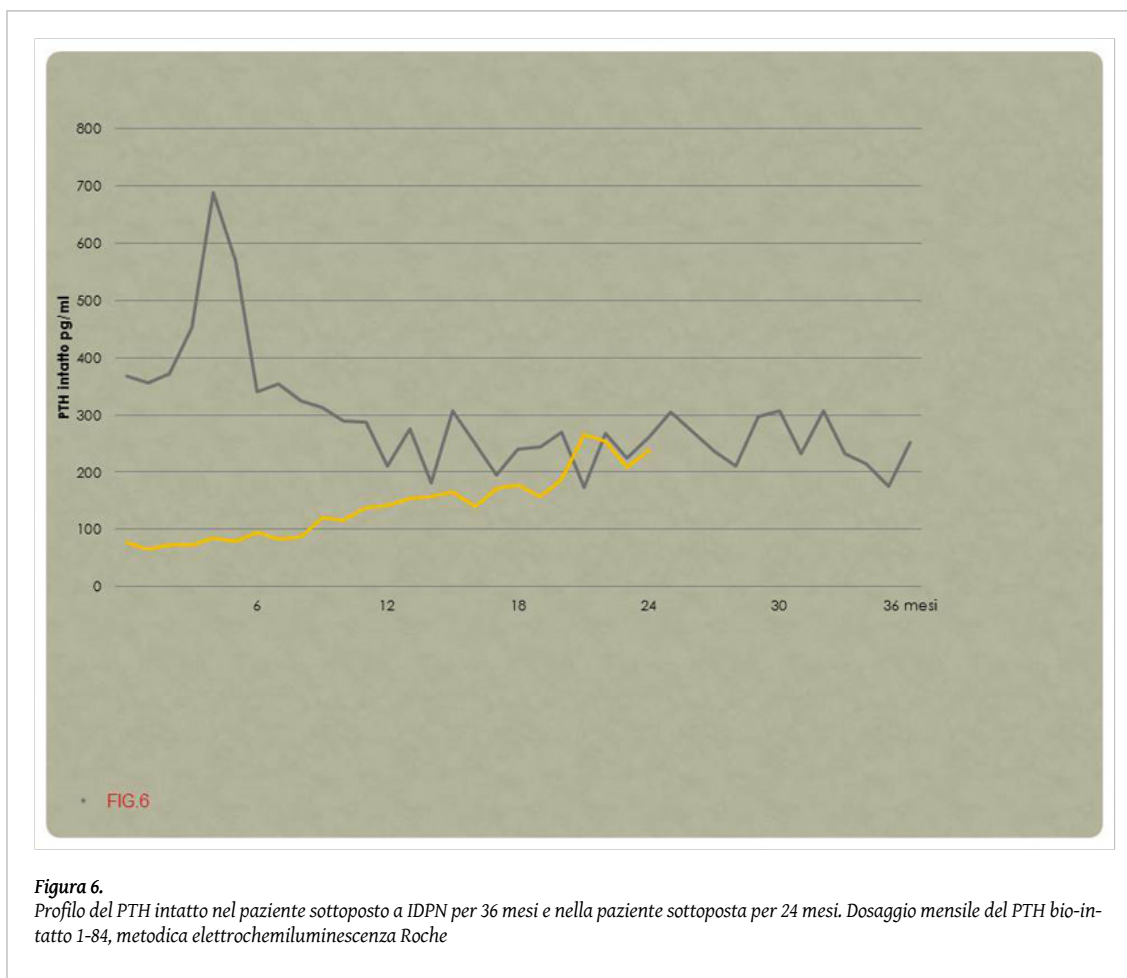


Figura 6.
Profilo del PTH intatto nel paziente sottoposto a IDPN per 36 mesi e nella paziente sottoposta per 24 mesi. Dosaggio mensile del PTH bio-intatto 1-84, metodica elettrochemiluminescenza Roche

necessario valutare lo stato nutrizionale del paziente e provvedere al suo adeguamento. Inoltre si conferma come nei casi di malnutrizione calorico-proteica, in pazienti emodializzati che non abbiano tratto beneficio dall'uso di ONS, la IDPN rappresenta idoneo mezzo per l'adeguamento nutrizionale. Sicuramente saranno necessari ulteriori studi e casistiche più ampie per meglio definire quanto emerso dal presente studio, mirare ad approfondire i complessi rapporti fra nutrizione e CKD-MDB potrebbe portare ad interessanti prospettive terapeutiche.

Bibliografia

[1] Linee guida SINPE per la Nutrizione Artificiale Ospedaliera 2002; Rivista Italiana di Nutrizione Parenterale ed Enterale / anno 20 S5, pp. S5-S8; pp.S9-S11; pp.S111-116.

[2] Fouque D, Vennegoor M, ter Wee P et al. EBPG guideline on nutrition. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2007 May;22 Suppl 2:ii45-87 (full text)

[3] Cano NJ, Aparicio M, Brunori G et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: adult renal failure. Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland) 2009 Aug;28(4):401-14

[4] Qureshi AR, Alvestrand A, Divino-Filho JC et al. Inflammation, malnutrition, and cardiac disease as predictors of mortality in

hemodialysis patients. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2002 Jan;13 Suppl 1:S28-36 (full text)

[5] Ikizler TA, Cano NJ, Franch H et al. Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients: a consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. Kidney international 2013 Dec;84(6):1096-107

[6] Bossola M, Tazza L, Vulpio C et al. [Malnutrition in patients on chronic hemodialysis: prevalence, pathogenesis, and treatment]. Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Società italiana di nefrologia 2009 Mar-Apr;26(2):201-14

- [7] Brunori G [Nutritional status of patients with chronic kidney disease]. *Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Società italiana di nefrologia* 2012 Nov-Dec;29 Suppl 58:S68-71
- [8] Dwyer JT, Cunniff PJ, Maroni BJ et al. The hemodialysis pilot study: nutrition program and participant characteristics at baseline. The HEMO Study Group. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation* 1998 Jan;8(1):11-20
- [9] Garibotto G, Bonanni A, Verzola D et al. Effect of kidney failure and hemodialysis on protein and amino acid metabolism. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care* 2012 Jan;15(1):78-84
- [10] Buscemi S. Aggiornamento sui più recenti studi clinici in tema di nefro-nutrizione. *Terapia nutrizionale. Vol.I - Anno I - settembre* 2013.
- [11] Carrero JJ, Stenvinkel P, Cuppari L et al. Etiology of the protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: a consensus statement from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation* 2013 Mar;23(2):77-90 (full text)
- [12] *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), Kidney International Suppl.* 2013; Volume 3, Issue 1, pag. 1-150.
- [13] *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD).* *Kidney international. Supplement* 2009 Aug;(113):S1-130 (full text)
- [14] Linee guida osteodistrofia renale. *Giornale Italiano di Nefrologia / Anno 20, S-24* 2003/pp. S83-S95.
- [15] Pupim LB, Flakoll PJ, Brouillette JR et al. Intradialytic parenteral nutrition improves protein and energy homeostasis in chronic hemodialysis patients. *The Journal of clinical investigation* 2002 Aug;110(4):483-92
- [16] Jia T, Stenvinkel P, Lindholm B et al. [The triple whammy of muscle loss, osteoporosis and vascular calcification in chronic kidney disease patients calls out the need for novel treatment strategies]. *Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Società italiana di nefrologia* 2013 May-Jun;30(3) (full text)
- [17] Glass DJ Molecular mechanisms modulating muscle mass. *Trends in molecular medicine* 2003 Aug;9(8):344-50
- [18] Liu JM, Zhao HY, Ning G et al. IGF-1 as an early marker for low bone mass or osteoporosis in premenopausal and postmenopausal women. *Journal of bone and mineral metabolism* 2008;26(2):159-64
- [19] Karsli Ceppioğlu S, Yurdun T, Canbakan M et al. Assessment of matrix Gla protein, Klotho gene polymorphisms, and oxidative stress in chronic kidney disease. *Renal failure* 2011;33(9):866-74
- [20] Château MT, Araiz C, Descamps S et al. Klotho interferes with a novel FGF-signalling pathway and insulin/Igf-like signalling to improve longevity and stress resistance in *Caenorhabditis elegans*. *Aging* 2010 Sep;2(9):567-81 (full text)