

IN DEPTH REVIEW

Deplezione proteico-energetica e supplementazione nutrizionale nei pazienti in emodialisi cronica



Laura Bozzoli¹, Alice Sabatino², Giuseppe Regolisti², Santo Morabito³, Carlo Donadio¹, Adamasco Cupisti¹, Giovanni Piotti⁴, Enrico Fiaccadori²

(1) Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Scuola di Specializzazione in Nefrologia Università degli Studi di Pisa

(2) Unità di Fisiopatologia dell'Insufficienza Renale Acuta e Cronica Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Università degli Studi di Parma

(3) Unità di Emodialisi Policlinico Umberto I "Sapienza", Università di Roma

(4) SS Trapianto Rene-Pancreas Azienda Ospedaliero-Universitaria Parma

Corrispondenza a: Prof. Enrico Fiaccadori; Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Università degli Studi di Parma Via Gramsci 14, 43126 Parma; Tel:+39 0521702367 Mail: enrico.fiaccadori@unipr.it

Abstract

La deplezione proteico calorica (Protein Energy Wasting, PEW) è una condizione patologica caratterizzata da una progressiva compromissione del patrimonio proteico ed energetico dell'individuo. Nel paziente affetto da CKD/ESRD (Chronic Kidney Disease/End Stage Renal Disease) la PEW ha un'elevata prevalenza, e la sua presenza si associa ad una prognosi negativa, con aumento del tasso di complicanze, ospedalizzazione e mortalità. La patogenesi della PEW nella CKD/ESRD è complessa e multifattoriale, ed un ruolo centrale è rivestito sia dal ridotto apporto di nutrienti che dalla condizione di ipercatabolismo/ridotto anabolismo tipica del paziente nefropatico. L'approccio alla PEW include la prevenzione di eventuali fattori di rischio, la correzione dello stile di vita e di eventuali fattori patogenetici correlati alla dialisi. È inoltre necessaria una periodica valutazione dello stato nutrizionale mediante l'utilizzo di indicatori biochimici, indicatori di massa corporea/massa muscolare, scores nutrizionali, e metodi strumentali, con l'obiettivo di rilevare precocemente la presenza di alterazioni nutrizionali. Nel caso sia presente un ridotto apporto proteico ed energetico, come primo intervento nutrizionale è raccomandata la somministrazione di alimenti durante la dialisi, oppure l'utilizzo di supplementi orali specifici. La supplementazione nutrizionale per os rappresenta l'approccio nutrizionale più efficace, semplice e sicuro, nella ESRD in dialisi, oltre ad avere un impatto positivo dimostrato sulla qualità di vita e sulla sopravvivenza. Se tutto ciò risultasse insufficiente può essere necessario utilizzare altre forme di supplementazione nutrizionale, quali la nutrizione parenterale intradialitica. Nei casi in cui il paziente sia incapace di alimentarsi o presenti difficoltà nella deglutizione, può essere presa in considerazione la nutrizione enterale totale, in particolare nei casi in cui l'apporto spontaneo di nutrienti sia fortemente ridotto. L'obiettivo finale è quello di trattare la PEW qualora presente, e prevenirla nel caso il paziente sia a rischio. Infatti, il trattamento inadeguato della PEW può comportare ulteriori complicanze cardiovascolari, maggiore suscettibilità alle infezioni e ulteriore incremento del tasso di ospedalizzazione e mortalità, generando quindi un circolo vizioso di difficile risoluzione.

Parole chiave: deplezione proteico-energetica

Protein-energy wasting and nutritional supplementation in chronic hemodialysis

Protein Energy Wasting (PEW) is a pathological condition characterized by a progressive reduction of protein and energy stores. PEW has a high prevalence among patients with CKD/ESRD (Chronic Kidney Disease/End Stage Renal Disease) and is closely associated with adverse clinical outcomes and increased rate of hospitalization, complications and mortality. The multifactorial pathogenesis of PEW is complex. A key role is played both by the reduced intake of nutrients and the condition of hypercatabolism/reduced anabolism typical of renal patients. The approach to prevent or treat PEW has several milestones such as reduction of potential risk factors, improvement in lifestyle and correction of any factor related to dialysis. It also needs a periodic assessment of nutritional status by using biochemical markers, body and muscle mass variables, nutritional scores and instrumental methods, aiming for an early diagnosis. In case of reduced protein and energy intake, the administration of nutrients during dialysis, or the use of oral supplements specific for renal patients are the first nutritional interventions recommended. In fact, oral nutritional supplementation represents the most effective nutritional approach to PEW prevention and treatment. It is simple and safe and it has a positive impact on quality of life and survival of haemodialysis patients. In the case of failure of oral supplementation, nutritional support should be enhanced by using intradialytic parenteral nutrition (IDPN). If the patient has difficulty in swallowing or IDPN is insufficient, total enteral nutrition should be considered.

Key words: chronic kidney disease, hemodialysis, nutritional status, protein-energy wasting

Introduzione

Nei pazienti con malattia renale cronica (Chronic Kidney Disease, CKD) la deplezione proteico-energetica (Protein-Energy Wasting-PEW) si manifesta come una condizione patologica caratterizzata da progressiva compromissione del patrimonio proteico-energetico dell'individuo [1] [2] (full text) [3]. In tale contesto clinico la PEW ha un'elevata prevalenza, che aumenta parallelamente al peggioramento della funzione renale, potendo arrivare ad interessare fino al 50-75% dei soggetti in dialisi (End-Stage Renal Disease, ESRD) [1] [4] [5]. La PEW inoltre è associata con scarsa qualità di vita ed elevata morbilità, oltre a configurarsi come un fattore altamente predittivo di mortalità [6] (full text) [7].

La comprensione della complessa e multifattoriale patogenesi della sindrome, insieme alla corretta valutazione ed al monitoraggio dello stato nutrizionale nel soggetto nefropatico, rappresentano i principi cardine per la prevenzione e la messa in atto di interventi terapeutici adeguati. Tra questi, la supplementazione nutrizionale per os, personalizzata in base alla tipologia di paziente, svolge un ruolo di primaria importanza.

Fisiopatologia della PEW nella ESRD

Fino al 2008, le alterazioni dello stato nutrizionale nel paziente nefropatico venivano definite con termini differenti, come *malnutrizione*, *sarcopenia*, *cachessia* etc, fornendo una descrizione solo parziale della problematica, e senza definire in maniera compiuta i meccanismi che influenzano lo stato di salute e la prognosi di tali pazienti. Per tali motivi un gruppo di esperti appartenenti alla Società Internazionale di Nutrizione Renale e Metabolismo ha proposto "Protein-Energy Wasting" (PEW) come unica espressione per definire la condizione clinica caratterizzata dalla presenza di alterazioni metabolico-nutrizionali tipiche del paziente nefropatico [1].

La diagnosi di PEW è confermata quando è presente almeno un criterio per categoria, in tre categorie su quattro:

1. *Alterazione di markers laboratoristici* (riduzione albuminemia, prealbuminemia, colesterolemia)
2. *Ridotta massa corporea* (BMI < 23 kg/m², perdita di peso non intenzionale superiore al 5% in 3 mesi o al 10% in 6 mesi, percentuale di grasso corporeo <10%)
3. *Ridotta massa muscolare* (riduzione massa muscolare del 5% in 3 mesi o del 10% in 6 mesi, riduzione area muscolare del braccio del 10% rispetto al 50° percentile della popolazione di riferimento)
4. *Inadeguato apporto dietetico di nutrienti* (intake spontaneo di proteine e calorie <0.8 g/kg/die e di < 25 Kcal/kg/die, rispettivamente, per un periodo di almeno 2 mesi)

Dal punto di vista patogenetico, nei pazienti con CKD/ESRD la PEW rappresenta il risultato finale di molteplici fattori con impatto negativo sullo stato nutrizionale (Tabella 1) (Figura 1) [2] (full text) [8].

Una delle cause principali della PEW è l'assunzione inadeguata di nutrienti, più spesso combinata ad altri fattori di rischio connessi alla CKD, al trattamento della stessa (ad esempio restrizioni dietetiche inappropriate), ed alle tipiche complicanze/alterazioni metaboliche spesso associate come anemia, deficit di vitamina D, acidosi metabolica, stress ossidativo etc. [2] (full text) [9].

L'apporto inadeguato di nutrienti è spesso provocato dalla progressiva perdita di appetito, fattore già presente in una percentuale elevata di pazienti (35-70%) negli stadi iniziali di CKD [2] (full text) [10]. L'anoressia nel paziente nefropatico è la diretta conseguenza di complesse interazioni negative tra segnali metabolici, accumulo di tossine uremiche, alterata re-

Tabella 1. Cause e meccanismi della PEW nei pazienti con CKD/ESRD

1. Ridotto intake proteico ed energetico	<p>a. Anoressia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Disregolazione dei mediatori dell'appetito 2. Stimoli aminoacidici a livello ipotalamico 3. Tossine uremiche <p>b. Restrizioni dietetiche</p> <p>c. Patologie dell'apparato digerente</p> <p>d. Depressione</p> <p>e. Difficoltà nella preparazione del cibo</p> <p>f. Difficoltà socio-economiche</p>
2. Ipercatabolismo	<p>a. Aumento del dispendio energetico:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Infiammazione cronica 2. Aumento citochine proinfiammatorie 3. Alterato metabolismo di adiponectina e resistina <p>b. Alterazioni ormonali:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Insulino resistenza 2. Aumento dell'attività glicocorticoide
3. Acidosi metabolica	Aumentato catabolismo proteico, aumentata ossidazione di BCAA, insulino resistenza, resistenza al IGF1
4. Ridotta attività fisica	Ridotto trofismo muscolare, riduzione autosufficienza, ridotta performance
5. Ridotto anabolismo	<p>a. Ridotto intake di nutrienti</p> <p>b. Resistenza a GH/IGF-1</p> <p>c. Deficit di testosterone</p> <p>d. Livelli ridotti di ormoni tiroidei</p>
6. Comorbilità e stile di vita	Comorbilità (diabete, scompenso cardiaco, cardiopatia ischemica, vasculopatie periferiche) Sedentarietà
7. Trattamento dialitico	<p>a. Perdita di aminoacidi e proteine nel dialisato</p> <p>b. Processi infiammatori correlati alla dialisi</p> <p>c. Ipermetabolismo correlato alla dialisi</p> <p>d. Perdita della funzione renale residua</p>

CKD, malattia renale cronica (chronic kidney disease); ESRD, malattia renale in stadio terminale (end stage renal disease); GH, ormone della crescita (growth hormone); IGF, fattore di crescita insulino simile (insulin-like growth factor)

golazione dei meccanismi omeostatici del sistema digestivo, alterazione dei livelli circolanti dei fattori che regolano l'appetito (mediatori gastrici, adipochine e citochine) e alterato signaling ipotalamico [2] (full text) [10].

A determinare un ridotto apporto di nutrienti possono contribuire inoltre sia la presenza di fragilità/povertà e l'età avanzata che molteplici comorbilità acute e croniche (diabete, sindrome metabolica, insufficienza cardiaca, sovraccarico di liquidi, epatopatie, infezioni, disturbi del sistema gastrointestinale) che spesso interessano i pazienti affetti da CKD/ESRD [2] (full text) [3].

Inoltre, nei pazienti affetti da CKD in terapia conservativa è frequentemente consigliata l'assunzione controllata di alcuni nutrienti (proteine/fosforo/sodio), con l'obiettivo di prevenire importanti complicanze metaboliche della CKD, e di rallentare la progressione della sindrome verso gli stadi più avanzati [11]. Tali restrizioni dietetiche, se inappropriate e non supportate da un counselling dietetico adeguato, possono determinare anche riduzione dell'apporto energetico, con effetti deleteri sullo stato di nutrizione [12] (full text).

Anche l'infiammazione svolge un ruolo chiave nella PEW, contribuendo sia all'aumentato fabbisogno energetico che al ridotto introito calorico/proteico (anche attraverso la perdita di appetito), determinando uno squilibrio tra i meccanismi oressigenici e anoressigenici che controllano l'omeostasi energetica nel nefropatico [13] [14]. I fattori che contribuiscono alla patogenesi dell'infiammazione nella CKD sono numerosi; fra questi il peggioramento della funzione renale stessa fa sì che si riduca la clearance di citochine infiammatorie e che si determini accumulo di tossine uremiche; inoltre, sia fattori legati al trattamento dialitico, quali la bioincompatibilità delle membrane ed il catabolismo proteico intradialitico, sia la presenza di comorbilità possono contribuire allo stato infiammatorio cronico del paziente con CKD [13]. Nuove evidenze suggeriscono che anche l'apparato gastrointestinale possa

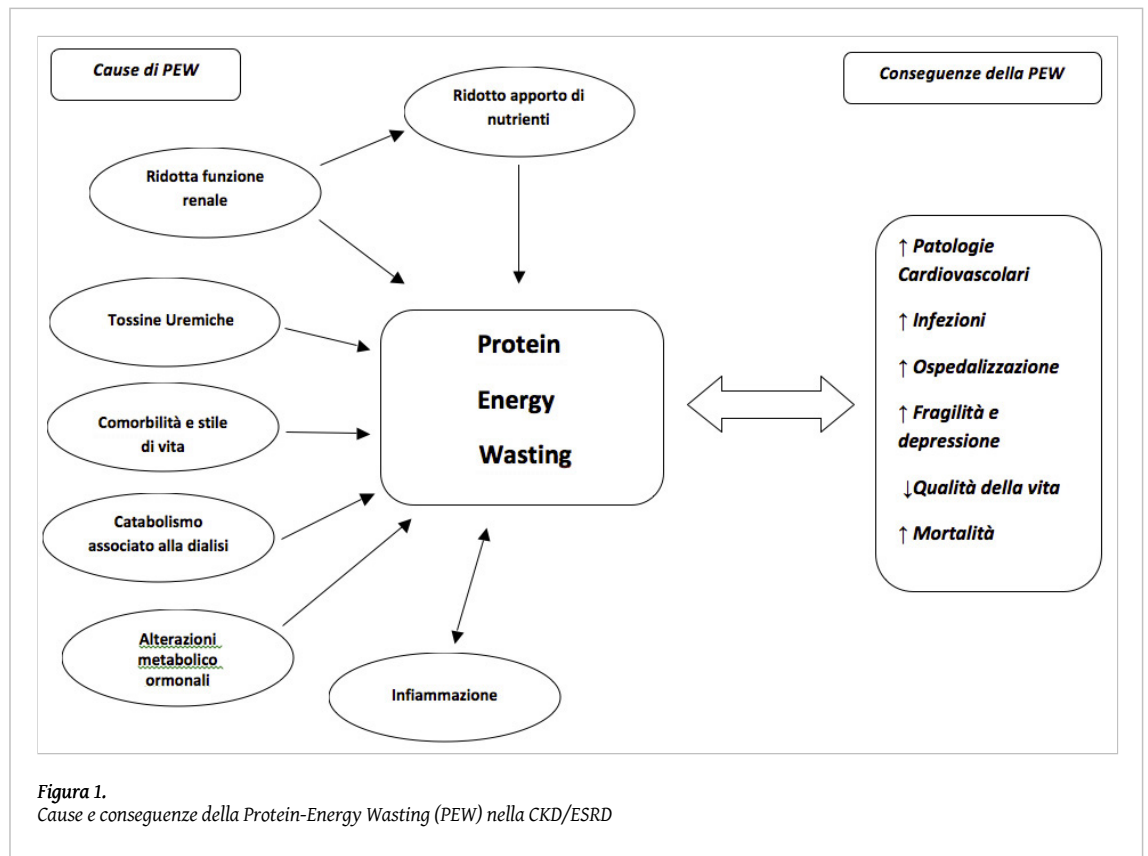


Figura 1. Cause e conseguenze della Protein-Energy Wasting (PEW) nella CKD/ESRD

svolgere un ruolo di primo piano nello sviluppo di infiammazione nei pazienti nefropatici, mediante alterazioni del microbiota intestinale [15].

La PEW, a sua volta, può innescare ulteriori complicanze, ed in particolare aumentato rischio di patologie cardiovascolari, incremento dello stato infiammatorio, maggiore suscettibilità alle infezioni, maggiore tasso di ricovero e durata dell'ospedalizzazione, peggiore qualità di vita [16] (full text), avviando in tale modo un circolo vizioso spesso di difficile soluzione (Figura 1) [3].

La funzione gastrointestinale e la relazione rene-intestino nella CKD

Il microbiota intestinale rappresenta l'insieme dei microrganismi commensali (più di 100 trilioni) presenti nell'intestino, e che vivono in simbiosi con gli esseri umani [17] [18]. Il microbiota è in grado di influenzare la nutrizione, il metabolismo, la fisiologia e la funzione immune dell'ospite [19] (full text).

Studi recenti suggeriscono un ruolo di primo piano per l'intestino nello sviluppo di infiammazione nella CKD, sulla base di una stretta relazione fra intestino e stato di nutrizione [20] [21] [22].

A livello intestinale è presente una ampia popolazione di batteri appartenenti a 400-500 specie differenti. I generi più frequenti sono rappresentati da Bacteroides, Fusobacterium, Eubacterium, Bifidobacterium, Lactobacilli, diversi Cocchi Gram positivi, anaerobi e Clostridi: ciascuno di questi batteri colonizza in maniera specifica segmenti differenti dell'intestino [23] (full text) [19] (full text).

Il microbiota è generalmente stabile, è molto attivo dal punto di vista biochimico, ed è in grado di adattarsi metabolicamente alle variazioni dell'ambiente circostante tramite induzione di enzimi e variazioni nel numero assoluto o nelle proporzioni dei microrganismi costituenti [23] (full text) [24] (full text).

I batteri intestinali, a seconda dell'assetto metabolico preferenziale, possono essere distinti in saccarolitici (fermentazione preferenziale di carboidrati) o proteolitici (fermentazione preferenziale di proteine). Il microbiota del soggetto sano in genere ha una predominanza di specie saccarolitiche come Bifidobacteri e Lactobacilli, i quali idrolizzano polisaccaridi complessi in zuccheri monomerici, e successivamente in acidi grassi a catena corta (acetato, propionato, butirato) [23] (full text). Gli acidi grassi a catena corta hanno un effetto trofico locale sull'intestino, oltre ad un'azione immunomodulatoria.

Le specie batteriche proteolitiche determinano invece fermentazione proteica (putrefazione) generando sostanze potenzialmente tossiche, come ammonio, tioli, fenoli e indoli, normalmente eliminate con le feci e le urine [25].

Il più importante regolatore del metabolismo batterico è la disponibilità dei nutrienti, in particolare il rapporto fra carboidrati ed azoto, in quanto determina il grado di fermentazione saccarolitica o proteolitica [23] (full text). Le principali fonti di carboidrati in grado di raggiungere il colon sono le fibre, mentre l'azoto deriva dalle proteine alimentari, dalle proteine endogene e dall'urea plasmatica. Nel caso in cui siano presenti quantità di carboidrati sufficienti per l'utilizzazione a scopo energetico, le proteine vengono utilizzate per la crescita batterica; in caso contrario, le proteine verranno fermentate, dando luogo alla generazione di prodotti finali tossici [23] (full text).

Poiché la struttura, la composizione e il metabolismo del microbiota intestinale sono fortemente influenzati dall'ambiente, in condizioni caratterizzate da alterazioni di quest'ultimo,

i batteri intestinali possono esserne influenzati negativamente. Questa nuova condizione è indicata con il termine "disbiosi intestinale" [24] (full text) [19] (full text) [26]. Fattori ambientali (antibiotici, tipologia di nutrienti assunti), genotipo dell'organismo ospite [27], malattie croniche extraintestinali [24] (full text) e la malattia infiammatoria intestinale stessa [28] sono fattori noti per contribuire in modo significativo alla patogenesi della disbiosi intestinale, favorendo il fenomeno della traslocazione batterica, ossia il passaggio di batteri e/ o del loro componente strutturale (lipopolissacaridi, LPS) dal lume al sangue. Anche la CKD stessa può alterare significativamente il milieu biochimico del tratto gastro-enterico, attraverso modificazioni della composizione e della funzione del microbiota intestinale (Figura 2) (Tabella 2) [29].

Fra le cause principali che determinano disbiosi nei pazienti con CKD, sono descritte:

Tabella 2. Effetti della CKD su metabolismo e funzione del microbiota intestinale

Effetti	Meccanismi
Ridotto introito di fibre alimentari	Restrizioni dietetiche degli alimenti ad alto contenuto di potassio riducono il consumo di frutta e verdura
Prolungato transito intestinale (stipsi)	Multifattoriale: sedentarietà, chelanti del fosforo, restrizioni dietetiche, restrizione idrica, comorbidità (diabete, insufficienza cardiaca, malattia cerebrovascolare, etc.)
Elevata disponibilità di proteine per le specie batteriche proteolitiche	L'assimilazione di proteine è compromessa nell'uremia, con maggiori quantità di proteine che arrivano intatte nel colon e possono essere fermentate
Modificazioni della flora batterica del colon	Modificazioni del pH luminale per aumento dei livelli di ammoniaca; Uso di farmaci che influenzano il microbiota dell'intestino (antibiotici, chelanti del fosforo, anti-metaboliti)

CKD: chronic kidney disease, malattia renale cronica

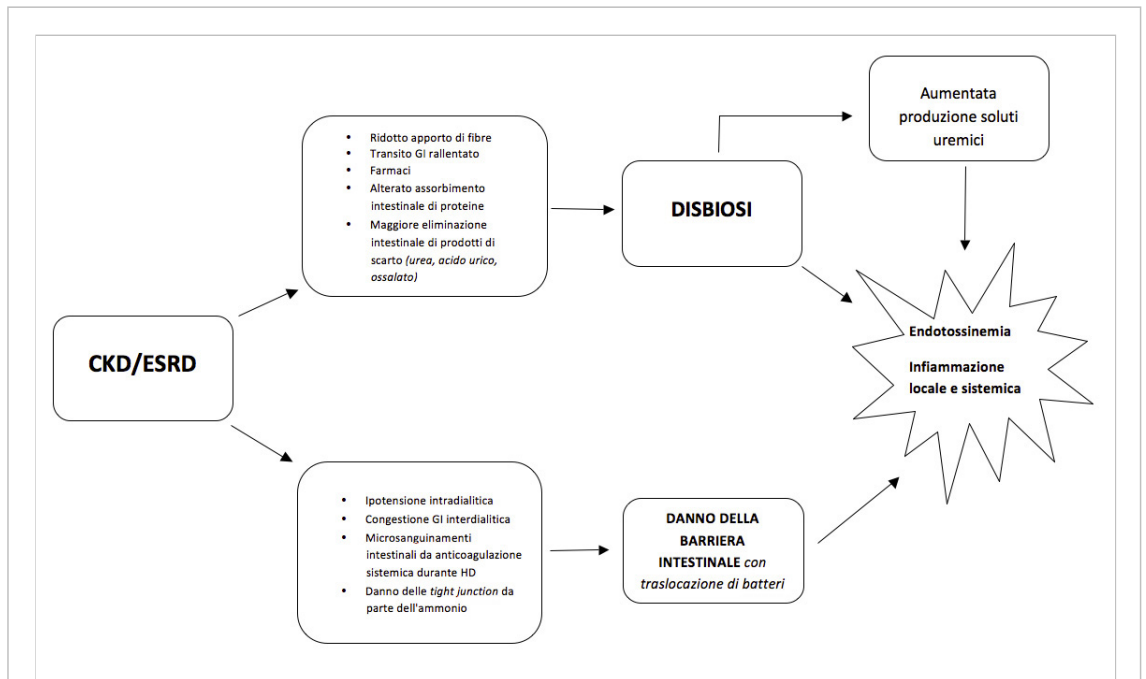


Figura 2. Il microbiota intestinale nella CKD/ESRD

CKD/ESRD, malattia renale cronica/malattia renale stadio terminale (chronic kidney disease/end stage renal disease); GI gastrointestinale; HD, emodialisi (hemodialysis).

- *Ridotto apporto di fibre* nei pazienti con CKD rispetto alla popolazione sana, probabilmente a causa del ridotto apporto di frutta e verdura (diete a ridotto contenuto di potassio) [30]. Recentemente, mediante analisi dei dati derivati da 1105 pazienti nefropatici, è stato dimostrato che il 56.4% dei soggetti ha un consumo medio giornaliero non superiore a 14.5 g di fibre [31] a fronte di un'assunzione raccomandata per la popolazione generale di almeno 25 g/die [32] (full text). La ridotta quantità di fibre alimentari determina scarsa disponibilità di substrati per i batteri saccarolitici.
- *Rallentato transito gastrointestinale*, provocato/aggravato dal ridotto apporto di fibre, dalla modalità di dialisi (dialisi peritoneale), dall'inattività fisica, dall'uso di chelanti del fosforo, dal basso apporto di liquidi, dalle eventuali comorbilità presenti (ad es. neuropatia autonoma del diabete). La stipsi è una condizione estremamente frequente nei pazienti in dialisi, ed è potenzialmente in grado di modificare le caratteristiche del microbiota intestinale [23] (full text) [33].
- *Uso di antibiotici e prodotti a base di ferro assunti per via orale*, che determinano la crescita preferenziale di batteri patogeni [26].
- *Alterato assorbimento intestinale delle proteine* nei pazienti affetti da CKD. Ciò determina un ridotto rapporto fra carboidrati e azoto, favorendo la proliferazione di specie proteolitiche con generazione di prodotti tossici come fenoli e indoli [23] (full text).
- *Aumentata escrezione intestinale di urea, acido urico, ed ossalati*, come meccanismo compensatorio alla ridotta funzione renale. Ciò modifica l'ambiente intestinale alterando la popolazione microbica residente e fornendo substrati ricchi in azoto. Ne consegue un'aumentata produzione di metaboliti tossici come ammoniaca, amine, tioli, indoli e fenoli che si accumulano a livello ematico, esacerbando l'infiammazione sistemica [34] [35] [35] (full text) [36] [37] (full text).

Nei pazienti affetti da CKD è presente anche un'alterazione della barriera epiteliale intestinale, il cui compito in condizioni fisiologiche è anche quello di prevenire la traslocazione dei batteri e dei loro sottoprodotti tossici, oltre che di antigeni ed enzimi pancreatici e intestinali [38] (full text) [39] (full text).

Il danno della barriera intestinale è probabilmente dovuto alla marcata deplezione delle proteine che formano le *tight junctions* epiteliali gastrointestinali. L'ammonio è uno dei prodotti principali che sembra determinare danno della barriera [29]. La barriera intestinale viene alterata anche per fattori legati all'emodialisi stessa; in particolare l'ipotensione (sia intra- che post-dialitica) può provocare ischemia intestinale, mentre la ritenzione di liquidi interdialitica può portare ad edema e congestione della parete intestinale [29] [40] (full text) [41].

Anche i microsanguinamenti favoriti dall'anticoagulazione sistemica utilizzata in emodialisi, la disfunzione piastrinica e la presenza di angiodisplasie possono alterare l'integrità della barriera. Tutto ciò favorisce la traslocazione di batteri e di endotossine dal lume intestinale al circolo ematico, contribuendo all'infiammazione locale e sistemica [29] [41].

La valutazione dello stato nutrizionale nella CKD/ESRD

Sulla base dei concetti di fisiopatologia della PEW, negli ultimi anni è stata rivolta particolare attenzione alla supplementazione nutrizionale per via orale, attuata durante la seduta di dialisi e/o nell'intervallo interdialitico ed associata ad un accurato counselling dietetico. Oltre ad essere un approccio semplice e relativamente a basso costo, la supplementazione nutrizionale per os si è dimostrata efficace nel prevenire e trattare la PEW [42] [43] [44] (full text). La prevenzione ed il trattamento della PEW costituiscono quindi un obiettivo

centrale, e si dovrebbero basare su un approccio integrato rivolto sia a limitare l'ulteriore perdita proteico-energetica sia a ricostituire le riserve ridotte [45] (full text).

La valutazione dello stato nutrizionale rappresenta il primo approccio che dovrebbe consentire di individuare, caratterizzare e stratificare la PEW, oltre che di monitorarne la risposta alla terapia [46]. Nessun parametro nutrizionale preso singolarmente può rispondere in maniera compiuta a tutte queste esigenze. Le raccomandazioni disponibili [1] [3] [47] [48] (full text) suggeriscono quindi l'applicazione combinata di diverse metodiche per la valutazione dello stato nutrizionale dei pazienti con CKD/ESRD (Tabella 2) [1] [49], utilizzando parametri di massa corporea, antropometrici, biochimici e di determinazione degli apporti di nutrienti.

Tra gli indicatori biochimici più utilizzati per la diagnosi di PEW in corso di CKD/ESRD, è da annoverare l'albumina sierica in quanto ha una rilevante relazione con il rischio di mortalità, pur essendo influenzata almeno in parte dalla presenza di infiammazione [50] [51] [52] (full text) [53] (full text) [54] [55] (full text). Altri markers nutrizionali utilizzati sono la prealbumina sierica e i livelli di colesterolemia [48] (full text).

Tra gli indicatori di massa corporea, l'indice di massa corporea (body mass index, BMI) è la variabile più comunemente impiegata [56] [57] (full text) [58], con limiti che derivano dalla mancata analisi della "qualità" del peso (variazioni della massa magra vs variazioni della massa grassa) e dello stato di idratazione del paziente. Un BMI basso è comunque predittivo di outcome negativo con elevato rischio di mortalità nei pazienti in dialisi cronica [59] [60] (full text). Pertanto, in questa categoria di pazienti viene raccomandato un limite inferiore più elevato (23 Kg/m^2) rispetto al limite inferiore di 18.5 Kg/m^2 raccomandato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità per la popolazione generale [61] [62] (full text) [63] [64] [65] [66].

Lo studio della massa muscolare dovrebbe fornire i criteri più validi per definire la presenza di PEW [1]. La quantità di massa muscolare e le sue variazioni non sono agevoli da definire con precisione. Attualmente non sono disponibili metodi utili nella pratica clinica che siano uniformi e riproducibili per la valutazione quantitativa della massa muscolare. I metodi antropometrici comprendono indici derivati dalla plicometria (da eseguire al termine della dialisi) e metodi basati sui valori di creatininemia che tuttavia non sono accurati né sono riproducibili [47] [48] (full text) [67] [68] [69] [70] (full text). La creatininemia consente la stima indiretta ma imprecisa della massa muscolare [48] (full text).

La bioimpedenziometria (Bioelectric Impedance Analysis, BIA) è una tecnica che sfrutta le differenti proprietà elettriche dei tessuti e dei liquidi corporei al passaggio di una corrente elettrica alternata di bassa intensità, permettendo così la misura della resistenza e della reattanza. Da queste misure elettriche derivano rispettivamente la stima dell'acqua totale corporea e della massa cellulare [71] (full text). La corrente applicata può essere a frequenza singola o a multifrequenza ed in entrambi i casi si possono ottenere informazioni circa lo stato nutrizionale e i compartimenti idrici corporei [72]. L'accuratezza diagnostica per la stima dell'acqua totale corporea è simile fra le due metodiche [72], mentre sono stati ottenuti risultati contrastanti per quanto riguarda l'acqua extracellulare [73] [74] (full text).

Nei pazienti nefropatici cronici (stadio I-IV NKF) è stata riscontrata una correlazione significativa fra riduzione del GFR ed aumento dell'acqua extracellulare in entrambi i sessi, accompagnata da una riduzione della body cell mass nei soggetti di sesso maschile [75].

L'angolo di fase (phase angle, PA), un parametro derivato dalla BIA, è correlato con il rischio di mortalità nei pazienti con ESRD [76] (full text). In particolare, il tasso di mortalità dei pazienti con $PA < 3^\circ$ è doppio rispetto ai pazienti con $PA > 4^\circ$, che viene suggerito come

valore target minimo da raggiungere [77]. Anche altri parametri direttamente misurati dalla BIA (reattanza, resistenza) o derivati dai parametri elettrici (Body Cell Mass, Extra-Cellular Water) sembrano in grado di predire la mortalità nei pazienti in emodialisi, in maniera migliore rispetto a parametri biochimici come l'albuminemia [78]. La bioimpedenziometria singola e multifrequenza è stata validata nei confronti della DEXA (Dual Energy X ray Absorptiometry) [79].

La DEXA è un altro strumento utilizzato per lo studio della composizione corporea. La metodica si basa su un modello tricompartimentale, permettendo quindi l'identificazione simultanea del contenuto minerale osseo, della massa magra e della massa grassa, mediante l'esposizione ad una bassa dose di radiazioni. La strumentazione è costosa, richiede personale qualificato, espone a radiazioni ionizzanti, e quindi non è adatta per un utilizzo routinario nei pazienti con ESRD [80].

L'anamnesi dietetica è fondamentale per valutare l'adeguatezza dell'introito di nutrienti; infatti, un consumo ridotto di proteine (< 0,8 g/Kg/die) e/o di calorie (< 25 g/Kg/die) si associa ad aumentato rischio di PEW [47]. L'applicazione periodica di indagini e diari alimentari consente anche un intervento precoce, allorché l'introito di proteine e di calorie si dimostra essere < 1.0 g/Kg/die e < 30 Kcal/Kg/die, rispettivamente [48] (full text). A completamento della valutazione degli apporti di nutrienti, il calcolo del protein catabolic rate (PCR) rappresenta un metodo utile per quantificare l'introito di proteine. Può essere utilizzato per quei pazienti clinicamente e metabolicamente stabili, in cui è presente un equilibrio tra catabolismo e anabolismo proteico [47] [48] (full text).

Nell'ambito dell'anamnesi dietetica, è utile indagare eventuali recenti perdite involontarie di peso, sintomi gastrointestinali, disturbi della masticazione/deglutizione, disturbi dell'alvo. La dinamica delle variazioni del peso secco e del BMI hanno notevole importanza ai fini della valutazione dello stato nutrizionale: una perdita di peso non intenzionale e/o una riduzione del BMI di qualsiasi grado in un arco di tempo breve (>5% in 3-6 mesi) dovrebbero suggerire la presenza di PEW [1].

L'esame obiettivo improntato alla valutazione nutrizionale è una componente importante dello screening nutrizionale, permettendo in particolare di valutare [81] (full text):

- Segni di alterato trofismo a livello di: cute, unghie, volto, cavo orale, collo, addome;
- Perdita di grasso sottocutaneo a livello del volto, spessore delle pliche e del torace;
- Perdita di massa muscolare a livello del volto, spalle, clavicole, collo, mani, arti inferiori;
- Edema/ascite.

La valutazione periodica dello stato nutrizionale mediante consulenza dietetica dovrebbe essere eseguita almeno ogni 6-12 mesi in pazienti ben nutriti di età inferiore a 50 anni. Dopo i 5 anni di età dialitica, ed in caso di pazienti di età superiore ai 50 anni, dovrebbe essere eseguita almeno ogni 3 mesi [48] (full text).

Infine, la valutazione dello stato nutrizionale in corso di CKD/ESRD dovrebbe comprendere anche l'utilizzo di semplici scoring nutrizionali. Le linee guida KDOQI per la nutrizione [46] e le European Best Practice [48] (full text) raccomandano una valutazione soggettiva semiquantitativa dello stato nutrizionale mediante il Subjective Global Assessment (SGA) [82] [83] (full text).

Una rivisitazione dell'SGA è il Malnutrition Inflammation Score (MIS) proposto in maniera specifica per i pazienti in trattamento emodialitico [84]. Il MIS converte l'SGA in uno score semiquantitativo aggiungendo alcuni parametri laboratoristici e rilievi clinici. Il MIS è stato

validato nei confronti di altri parametri nutrizionali ed infiammatori, è associato allo sviluppo di patologia coronarica, disfunzione endoteliale, peggioramento della qualità di vita, anoressia, risposta alla terapia con eritropoietina, ospedalizzazione e mortalità nei pazienti in dialisi [85] [86] [87] [87] [88]. Recentemente è stato validato come utile strumento nella diagnosi di PEW anche nei pazienti con CKD in terapia conservativa [89].

La prevenzione della PEW

Un trattamento precoce delle condizioni che contribuiscono al catabolismo è di primaria importanza per prevenire lo sviluppo di PEW nei pazienti con CKD/ESRD [3].

Nella Figura 3 è riportato l'algoritmo proposto per il supporto nutrizionale nella PEW.

Correzione fattori dialisi-correlati

Il mantenimento di una dose dialitica adeguata è un elemento necessario per preservare lo stato nutrizionale nei pazienti in dialisi. L'ulteriore aumento della dose dialitica non sembra però comportare un miglioramento addizionale dello stato di nutrizione [3]. Un recente studio, infatti, riporta come la dialisi quotidiana sia in grado di ridurre l'acqua corporea extracellulare senza però essere in grado di modificare positivamente lo stato nutrizionale [90]. Anche in un altro studio recente la dialisi notturna è risultata essere in grado di aumentare l'intake proteico, senza però mostrare effetti positivi sulla composizione corporea ad un anno dallo shift di frequenza dialitica [91].

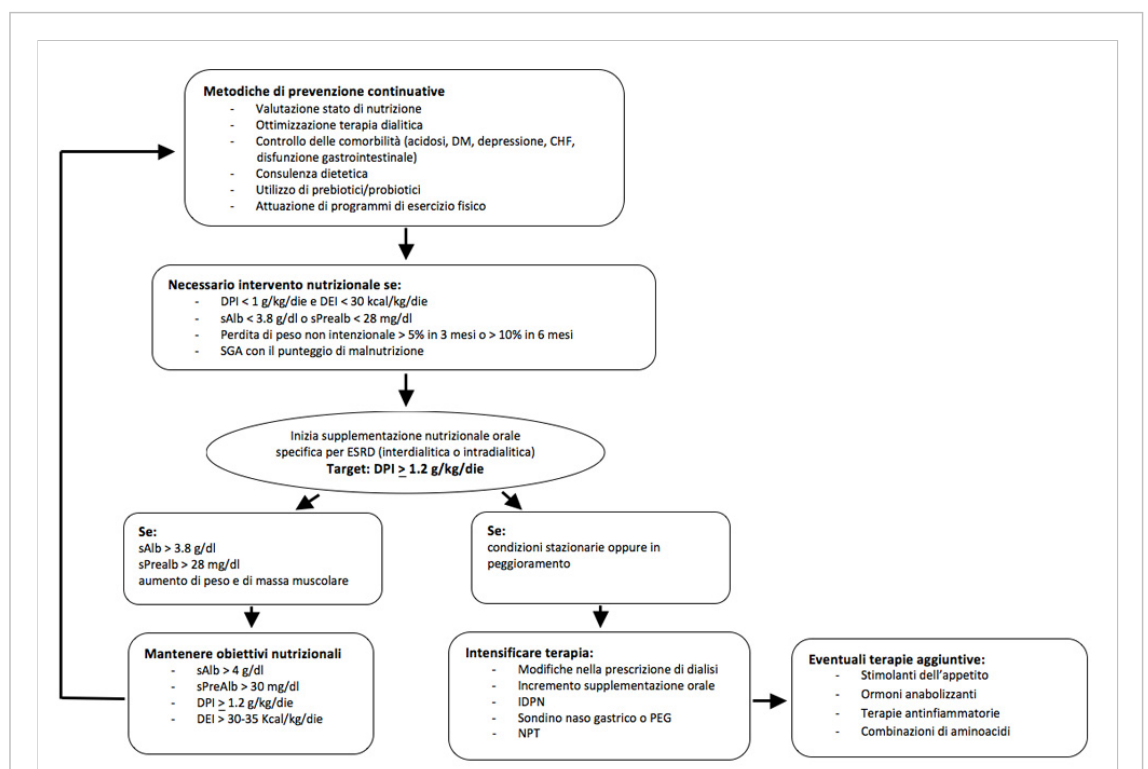


Figura 3.
Algoritmo per il supporto nutrizionale nella PEW

DM, diabete mellito; CHF, scompenso cardiaco (chronic heart failure); DPI, apporto proteico giornaliero (daily protein intake); DEI, apporto energetico giornaliero (daily energetic intake); sAlb, albumina sierica; sPrealb, prealbumina sierica; SGA, subjective global assesment; ESRD, malattia renale stadio terminale (end stage renal disease); IDPN, nutrizione parenterale intradialitica (intradialytic parenteral nutrition); PEG gastrostomia endoscopica percutanea; NPT, nutrizione parenterale totale.

Dal punto di vista della modalità dialitica da preferire nella prospettiva di un miglioramento dello stato nutrizionale, l'emodiafiltrazione è una metodica mista con una componente convettiva teoricamente in grado di determinare una maggiore clearance di tossine uremiche di medio peso molecolare. Una recente review [92], in cui sono stati analizzati 16 trials randomizzati per un totale di 3220 pazienti dializzati, ha concluso che i benefici delle modalità convettive su outcomes cardiovascolari e su outcomes secondari come ipotensione sintomatica, adeguatezza dialitica e livelli di β -2 microglobulina rimangono ancora da definire. L'emodiafiltrazione inoltre non sembra determinare significativi miglioramenti della qualità della vita se comparata con l'emodialisi [93] (full text), mentre non sono comunque disponibili studi prospettici randomizzati che abbiano valutato in maniera specifica gli effetti dell'emodiafiltrazione sullo stato nutrizionale dei pazienti dializzati [3].

Infine, per quanto riguarda l'accesso vascolare, l'utilizzo preferenziale di fistole artero-venose, piuttosto che di cateteri venosi centrali per il trattamento dialitico, sembra ridurre lo stato di infiammazione persistente e migliorare lo stato nutrizionale [94] (full text).

Correzione delle comorbidità

I pazienti affetti da CKD/ESRD presentano spesso comorbidità che possono influenzare negativamente lo stato nutrizionale. In particolare, pazienti nefropatici affetti da diabete mellito avrebbero una più elevata incidenza di PEW rispetto ai non diabetici, probabilmente a causa del ruolo svolto dalla resistenza insulinica [95] (full text). Per tale motivo, una corretta gestione del diabete e della resistenza insulinica appare importante nella prevenzione della PEW nei pazienti in dialisi [3]. I pazienti con CKD inoltre soffrono spesso di turbe del tratto gastroenterico, quali nausea, vomito, gastroparesi diabetica, ed insufficienza pancreatica. La gestione appropriata di queste complicanze è fondamentale nel mantenimento di un ottimale apporto di nutrienti [3].

Altri fattori associati a PEW sono rappresentati dall'iperparatiroidismo secondario non controllato, dalla cachessia cardiaca, dalla depressione e/o da disturbi di tipo cognitivo [96] (full text) [97] [98].

Un precoce riconoscimento e il successivo trattamento di tali fattori rappresentano elementi importanti nella prevenzione della PEW nel nefropatico.

Correzione dell'acidosi metabolica

L'acidosi metabolica è un disturbo di frequente riscontro nei pazienti con CKD ed è in grado di promuovere la PEW. In particolare, l'acidosi aumenta la degradazione proteica intracellulare attivando la caspasi-3 ed il sistema ubiquitina-proteasoma, riduce la sintesi proteica, e determina resistenza a insulina e Growth Hormon (GH), generando quindi un bilancio proteico negativo [99]. La supplementazione orale di bicarbonato di sodio può migliorare il catabolismo e la funzione muscolare nella CKD [100] (full text). Nei pazienti con PEW in dialisi il target di bicarbonato pre-dialisi raccomandato è 22-24 mmol/L [3] [101].

Correzione dello stile di vita: l'esercizio fisico

Numerosi studi hanno messo in evidenza come l'esercizio fisico e la funzione fisica (definita come la capacità di eseguire attività della vita quotidiana), risultino gravemente ridotti nei pazienti con malattia renale ed in particolare nei pazienti con ESRD, rispetto a pazienti sani della stessa età [102] [103]. Nell'ambito dell'ESRD, l'inattività fisica rappresenta un fattore di rischio modificabile per lo sviluppo di PEW, favorendo la comparsa di atrofia muscolare. Inoltre l'inattività fisica determina un ulteriore aumento del già elevato rischio cardiovascolare [104]. L'esercizio fisico, anche nei pazienti in dialisi, è in grado di ridurre la sintomatologia depressiva, aumentare la sensazione di benessere e migliorare l'appetito. In

particolare un regolare allenamento fisico sarebbe associato ad un incremento significativo dell'apporto di energia [105], ed inoltre, se svolto durante la seduta dialitica, in associazione con la nutrizione orale o parenterale, aumenterebbe l'uptake di aminoacidi e proteine da parte del tessuto muscolare [106] (full text) [107] (full text) [108] [109]. Un programma di attività fisica personalizzato alle capacità del paziente rappresenta quindi un intervento terapeutico che, insieme all'intervento nutrizionale, può prevenire la perdita di massa magra nei pazienti con ERSD, facilitando gli effetti anabolici della supplementazione nutrizionale [110] [111]. Tuttavia, al momento sono ancora scarsi gli studi che hanno valutato un possibile effetto diretto dell'esercizio fisico sull'aumento della massa muscolare o su alterazioni metabolico-morfologiche del tessuto muscolare, eventi precoci nel corso della CKD, e sulla mortalità. Sotto questo punto di vista, nei pazienti nefropatici è stato evidenziato un lieve incremento della massa magra e la modifica di alcune caratteristiche strutturali del muscolo, individuabili solo attraverso tecniche sofisticate come la risonanza magnetica e la tomografia assiale computerizzata [45] (full text) [107] (full text) [112] (full text) [113] (full text).

Correzione dei fattori nutrizionali: *la consulenza dietetica*

Un regolare counselling dietetico rappresenta una componente fondamentale ai fini della prevenzione della malnutrizione nel paziente in trattamento dialitico. L'approccio "conservativo" alla CKD, impropriamente definito con il termine "dieta ipoproteica", spesso risulta di difficile comprensione e accettazione da parte dei pazienti; inoltre, l'apporto di nutrienti necessario dopo l'inizio della dialisi richiede modifiche rispetto alle indicazioni fornite durante le fasi di apporto proteico controllato tipiche degli stadi pre-dialisi. È quindi necessario un intervento precoce, individualizzato e bilanciato per prevenire erronee abitudini alimentari e per evitare la malnutrizione [114]. Gli obiettivi della consulenza dietetica sono quindi:

1. Fornire le corrette informazioni dietetiche, adattate alla modalità di dialisi alla quale è sottoposto il paziente (emodialisi vs peritoneale);
2. Valutare le abitudini alimentari del paziente;
3. Identificare eventuali inadeguatezze negli apporti di energia e proteine con la dieta;
4. Aiutare il paziente a rischio nutrizionale (con apporti di energia < 30 Kcal e di proteine < 1.0 g/kg/die) ad aumentare l'apporto di nutrienti.

È importante ricordare che periodi di digiuno non necessari, astensione dai pasti a causa della dialisi, diete restrittive durante malattie intercorrenti sono elementi potenzialmente favorevoli la PEW [81] (full text).

La consulenza dietetica rappresenta quindi il primo approccio consigliato per prevenire la PEW, sia quando il paziente non ha ancora problemi nutrizionali sia soprattutto quando l'apporto dei nutrienti è inferiore a quanto consigliato [47] [48] (full text) [115].

Supporto nutrizionale nella PEW

Obiettivi

L'apporto proteico raccomandato per pazienti stabili in trattamento emodialitico cronico è di almeno 1.1 g/kg di peso corporeo ideale/die [48] (full text) [116]. Almeno il 50% delle proteine assunte dovrebbe essere ad elevato valore biologico [116]. Questa quantità aumentata rispetto all'intake raccomandato per la popolazione sana (0.8-1 g/kg/die) sarebbe necessaria in quanto il trattamento dialitico determina una perdita di nutrienti come glucosio, aminoacidi, elementi traccia, vitamine, tanto maggiore quanto maggiore è la permeabilità

del filtro utilizzato. Inoltre la dialisi di per sé è un evento catabolico. L'apporto energetico raccomandato per pazienti clinicamente stabili in trattamento emodialitico invece dovrebbe essere di almeno 30-35 Kcal/kg di peso corporeo ideale aggiustate in relazione all'età (maggiore o minore di 60 anni), al sesso e al livello di attività fisica svolta [48] (full text).

In realtà, il consumo medio osservato di proteine in questi pazienti è minore di 1 g/kg/die, in genere associato ad un deficit calorico percentualmente equivalente [117]. Quando il paziente presenta un intake spontaneo di alimenti inferiore a 30 kcal/kg/die e 1.0 g/kg/die di proteine, può rendersi necessario un intervento nutrizionale, attuabile attraverso differenti strategie di supporto, da integrare nel decorso clinico del paziente in base alle diverse necessità nutrizionali [117] (Tabella 3).

Nonostante la mancanza di trials randomizzati sull'argomento, alcuni studi osservazionali [118] [119] (full text) [120] [121] [122] [123] [124] (full text) documentano come interventi nutrizionali in grado di determinare un aumento dell'albuminemia si associno ad un aumento della sopravvivenza nei pazienti affetti da CKD/ESRD.

Tali dati supportano l'ipotesi che un intake proteico e calorico più elevato, sia giornaliero che intradialitico, soprattutto se attuato attraverso supplementi nutrizionali specifici per il paziente nefropatico, potrebbe semplificare il raggiungimento dei target nutrizionali richiesti, migliorando la qualità della vita e la sopravvivenza di questi pazienti.

Supplementazione nutrizionale per os

Nel caso in cui la consulenza dietetica non sia sufficiente per raggiungere i targets nutrizionali richiesti, si raccomanda l'associazione di un supplemento per os [47] [48] (full text) [115].

La supplementazione nutrizionale per os rappresenta il primo approccio in termini di supporto nutrizionale per i pazienti che presentano un apporto di nutrienti insufficiente in relazione agli apporti raccomandati dalle Linee Guida. La supplementazione per os permette di aggiungere 7-10 kcal/Kg e 0.3-0.4 g di proteine al giorno all'apporto spontaneo di nutrienti, aiutando il paziente a raggiungere i targets nutrizionali suggeriti [47] [48] (full text) [115]. Molti degli effetti negativi ipotizzati per l'alimentazione intradialitica (ipotensione postprandiale, sintomi gastrointestinali, ridotta efficienza dialitica, rischio di ab ingestis, rischio di contaminazione degli alimenti) non sono comunemente osservati durante la pratica clinica. L'ipotensione intradialitica, dovuta alla vasodilatazione splancnica durante e dopo l'ingestione di cibo, rimane la complicanza più temuta, ma è comunque rara nei pazienti cli-

Tabella 3. Strategie nutrizionali utilizzabili nei pazienti dializzati cronici con segni di PEW

Interventi nutrizionali	Caratteristiche
Alimenti durante la dialisi	Strategia praticabile in assenza di controindicazioni (ipotensione, instabilità emodinamica, grave vasculopatia polidistrettuale con possibile interessamento del distretto mesenterico, clinostatismo obbligato etc)
Supplementazione nutrizionale orale	Modalità da preferire nei casi in cui la somministrazione di alimenti durante la dialisi non sia attuabile Pazienti con segni di malnutrizione e/o introito spontaneo ridotto Utilizzo sia inter- che intradialitico
Nutrizione enterale (sondino naso gastrico, gastrostomia)	Nutrizione totale nei pazienti con malnutrizione grave o con impossibilità di alimentarsi Supplementazione notturna in casi selezionati quando la ONS non è sufficiente
Nutrizione parenterale intradialitica	In caso di fallimento della ONS
Nutrizione parenterale totale	Utilizzata di solito al di fuori dei centri dialisi, nel paziente ospedalizzato o a domicilio

PEW (protein Energy wasting), ONS (oral nutritional support)

nicamente stabili e senza fattori di rischio. Come supplementazione, è preferibile scegliere alimenti con un congruo apporto di proteine in quanto appaiono più efficaci nel mitigare il catabolismo associato all'emodialisi [125]. I pro ed i contro di questa pratica sono riportati in Tabella 4.

Un'alternativa ai pasti intradialitici è la fornitura di supplementi dietetici. In un recente studio svolto su pazienti ipoalbuminemici in dialisi, 5227 pazienti hanno ricevuto una supplementazione nutrizionale per os durante la dialisi. I risultati hanno dimostrato che tale approccio determinava un maggior apporto di proteine, calorie e un miglior tasso di sopravvivenza rispetto ai controlli [43]. La somministrazione durante la dialisi migliora la compliance al trattamento e lo stato nutrizionale [62] (full text), oltre a permettere di fornire pasti controllati ad elevato contenuto proteico, basso rapporto-fosforo proteine, ridotti livelli di sodio e potassio (supplementi nutrizionale specifici per pazienti con ESRD in dialisi) [117]. In tali supplementi il potassio è associato a calorie carboidratiche che ne consentono il passaggio all'interno delle cellule, evitando l'iperpotassemia. Sono inoltre raccomandate

Tabella 4. Vantaggi e svantaggi della somministrazione di nutrienti durante il trattamento dialitico

PRO	CONTRO
<p>Impatto sullo stato nutrizionale e sull'outcome del paziente:</p> <ul style="list-style-type: none"> La distribuzione del pasto durante l'HD è praticata di routine in molti Paesi industrializzati Eccellenti tassi di sopravvivenza nei Paesi dove il pasto è servito durante l'HD Nessuna evidenza di prognosi più sfavorevole nei Paesi che distribuiscono il pasto durante l'HD 	<p>Possibilità di ipotensione arteriosa durante il pasto:</p> <ul style="list-style-type: none"> La riduzione della pressione arteriosa può essere causata dalla vasodilatazione splanchnica durante e dopo l'ingestione di cibo, indipendentemente dalle modalità di dialisi utilizzate La presenza di episodi ipotensivi può portare alla riduzione del tempo di dialisi e della sua efficienza
<p>Riduzione /correzione dello stato catabolico intra e post-dialitico:</p> <ul style="list-style-type: none"> L'emodialisi evoca uno stato catabolico che può essere evitato con l'ingestione del pasto Diminuzione della perdita di massa muscolare Incremento effettivo della frequenza giornaliera di assunzione dei pasti 	<p>Rischio di ab ingestis o altre complicanze respiratorie:</p> <ul style="list-style-type: none"> Il rischio è probabilmente aumentato in pazienti affetti da disturbi neurologici, problemi di deglutizione o altre comorbidità Indipendentemente dall'assunzione della posizione seduta, l'aspirazione può verificarsi in pazienti incapaci di alimentarsi autonomamente a casa
<p>Miglior controllo di fosforo, potassio e liquidi introdotti con la dieta:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pasti e supplementi orali preparati all'interno del centro possono essere molto più adeguati ai bisogni dei pazienti con CKD Aumento della compliance del paziente alla restrizione idro-salina L'assunzione di chelanti del fosforo può essere monitorata Continue interazioni con dietisti e nefrologi durante il pasto migliorano l'approccio del paziente alla dieta 	<p>Aumentato carico di lavoro per il personale e problematiche logistiche:</p> <ul style="list-style-type: none"> Staff di dialisi sottoposto ad ulteriori responsabilità Fornire l'alimentazione può essere considerato come parte non giustificabile della cura del paziente (settore privato) Soltanto una parte dei pasti necessari al paziente è garantita: 3 pasti a settimana in dialisi sono il 15% del fabbisogno totale Le prove di una diminuzione o annullamento dello stato catabolico non sono definitive
<p>Aumentata aderenza al trattamento dialitico:</p> <ul style="list-style-type: none"> Diminuisce il rischio di riduzione del tempo di dialisi nei pazienti Migliora la comunicazione tra paziente, dietista e staff della clinica 	<p>Controllo delle infezioni e delle problematiche igieniche:</p> <ul style="list-style-type: none"> Possibile trasmissione oro-fecale di epatite A e di altre intossicazioni alimentari Residui di cibo possono portare a sviluppo di agenti microbici La gestione logistica può porre ulteriori problemi igienici
<p>Miglioramento della qualità di vita e della soddisfazione del paziente:</p> <ul style="list-style-type: none"> Miglioramento dello stile di vita del paziente Migliore qualità di vita che si correla con un aumento della sopravvivenza 	<p>Aumento dei costi:</p> <ul style="list-style-type: none"> Costo dei pasti non trascurabile

HD, emodialisi (hemodialysis); CKD, malattia renale cronica (chronic kidney disease)

Adattata da Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, J Ren Nutr 2013; 23:157-163

formule ad elevato contenuto di energia (1.5-2 Kcal/ml) per evitare il sovraccarico di liquidi [81] (full text).

Oltre agli effetti positivi sullo stato nutrizionale, sull'aumento dell'albuminemia [43] [44] (full text) [62] (full text) [126] [127] (full text) [128] (full text) [129] [130], sull'infiammazione, sulla funzione fisica [131], sulla mortalità [44] (full text) [132] e tassi di ospedalizzazione [43] [127] (full text) [128] (full text), studi metabolici più complessi hanno mostrato come l'assunzione di proteine per os durante la dialisi riduca o antagonizzi l'effetto catabolico indotto dalla dialisi stessa, con un effetto positivo che si protrae anche nelle ore successive la fine della seduta [128] (full text).

Le principali limitazioni all'utilizzo di supplementi nutrizionali per os sono l'eventuale intolleranza gastrointestinale, il gusto non sempre gradevole, l'utilizzo per lunghi periodi delle stesse formulazioni [81] (full text).

Nutrienti specifici per la supplementazione orale

a) Fibre alimentari: Non ci sono chiare indicazioni sulla quantità ottimale di fibre consigliata nei pazienti con CKD/ESRD [41], che comunque hanno apporti ridotti rispetto alle quantità raccomandate [31]. Uno studio recente condotto in 40 pazienti ha evidenziato che la supplementazione con fibre dietetiche è in grado di determinare una riduzione di alcune tossine uremiche plasmatiche, di derivazione tipicamente intestinale, come indoxil solfato e p-cresolo. Rimane da valutare se questo effetto possa avere dei benefici a livello clinico, in particolare sulla mortalità [133] (full text). Si rendono quindi necessari ulteriori studi per valutare l'effetto di modificazioni dietetiche sul microbiota intestinale e sul conseguente stato infiammatorio. È comunque auspicabile il raggiungimento di apporti corrispondenti alle raccomandazioni delle linee guida nutrizionali nella popolazione sana (25 g/die) [32] (full text).

b) Omega-3: gli acidi grassi polinsaturi omega 3 sembrano esercitare un effetto positivo a livello muscolare, stimolando la sintesi proteica e controbilanciando la resistenza anabolica e la sarcopenia [134] [135] (full text). In un recente studio svolto in 54 pazienti in emodialisi, la somministrazione di omega-3 per un periodo di 4 mesi ha determinato un miglioramento di alcuni indici infiammatori quali IL-6, TNF- α , proteina C-reattiva, ed IL-10, senza però mostrare effetti sui markers di stato nutrizionale (albumina, prealbumina, transferrina, peso corporeo etc) [136]. Il ruolo quindi degli omega 3 sul possibile miglioramento dello stato nutrizionale nei pazienti con CKD rimane da chiarire [3].

Nutrizione parenterale intradialitica

La nutrizione parenterale intradialitica (IDPN) è un tipo di supporto nutrizionale per i pazienti affetti da ESRD che consiste nella somministrazione di nutrienti (solitamente una combinazione di aminoacidi, glucosio ed emulsione lipidica) attraverso il circuito extracorporeo [137]. Le linee guida sulla nutrizione parenterale consigliano di infondere l'IDPN ad un tasso costante durante la seduta dialitica, e di aumentare progressivamente l'infusione fino ad un massimo di 1000 ml/seduta dialitica [81] (full text).

Per definizione, la IDPN ha dei limiti di tempo importanti dovuti alla durata e frequenza della dialisi. Per tale motivo, considerando che la densità calorica massima delle soluzioni "all-in-one" utilizzate è di circa 1 Kcal/ml, e che si raccomanda di non eccedere 1000 kcal e 50 g di aminoacidi per dialisi, la quantità massima di nutrienti forniti dalla IDPN è di 5-6 kcal/kg/die e 0.3 g/die di aminoacidi per un paziente di 70 kg, considerando sia la quantità di aminoacidi persi ad ogni dialisi, sia i giorni interdialitici [138] [139]. Per questo motivo l'IDPN è raccomandata solo se il paziente presenta un alto rischio di PEW ma non è

ancora gravemente malnutrito ed abbia un'assunzione spontanea di almeno 20 kcal/Kg/die [12] (full text) [47] e 0.8-0.9 g/kg di proteine/die [137]. I pro e i contro di questa modalità di supplementazione nutrizionale sono riportati in Tabella 5. Dal punto di vista della durata, sebbene non siano presenti chiare raccomandazioni, il suggerimento è di proseguirla per almeno 3-6 mesi, monitorando markers nutrizionali, trigliceridemia e glicemia [140].

I dati disponibili sugli effetti della IDPN sui principali outcomes sono scarsi e con risultati contrastanti. Infatti, nonostante esistano dati convincenti sul fatto che la IDPN possa migliorare alcuni parametri metabolici, il bilancio azotato e lo stato nutrizionale dei pazienti con ESRD, le evidenze che collegano tale modalità di supporto nutrizionale con una riduzione della necessità di ospedalizzazione e della mortalità sono ancora scarse [42] [141].

Nutrizione enterale e parenterale totale

La nutrizione enterale può essere utilizzata, sia come supplementazione nutrizionale che come nutrizione completa, nei casi di ipoalbuminemia grave (< 3.0 g/dL) refrattaria al trattamento nutrizionale e farmacologico, nei pazienti gravemente malnutriti, ospedalizzati e in casi selezionati, quando non siano sufficienti la supplementazione nutrizionale per os e la IDPN, o nei casi in cui il paziente abbia problemi di deglutizione. In alcuni casi selezionati, la nutrizione enterale notturna attraverso una gastrostomia percutanea (PEG) si è dimostrata efficace [142]. La nutrizione enterale è poco costosa, ha un basso tasso di complicanze metaboliche o settiche e contribuisce a mantenere il trofismo del tratto gastrointestinale. Può essere effettuata tramite sondino naso-gastrico, naso-digiunale (nei pazienti con gastroparesi e non responsivi ai procinetici) oppure tramite PEG [137] [143].

Quando la nutrizione enterale è controindicata a causa di disfunzioni del sistema gastrointestinale (peritonite, ischemia, occlusione intestinale) può rendersi necessaria la nutrizione parenterale totale per via periferica o centrale permettendo così il pieno recupero del tratto gastroenterico [81] (full text).

Terapie di supporto

Alcune tipologie d'intervento aggiuntive sono state utilizzate singolarmente o in combinazione, allo scopo di migliorare lo stato nutrizionale del paziente in dialisi (Tabella 6) [117]. Tra i farmaci proposti, possiamo distinguere:

1. *Farmaci stimolanti l'appetito* fra cui il megestrolo acetato, il dronabinolo, la ciproep tadina, la melatonina, la talidomide, la grelina e i suoi analoghi. La maggior parte di questi farmaci, utilizzati prevalentemente in contesti oncologici, non è stata studiata sistematicamente nei pazienti con ESRD [144]. Nei pazienti in emodialisi, il *megestrolo acetato* può stimolare l'appetito e comportare un modesto incremento dell'albumina sierica e del peso corporeo [145]; sono tuttavia necessari studi su larga scala per deter-

Tabella 5. Pro e contro della nutrizione parenterale intradialitica

VANTAGGI	SVANTAGGI
Somministrazione di soluzioni iperosmolari senza necessità di ulteriori accessi venosi centrali	Quantità di nutrienti infusi dipendente da durata e frequenza della dialisi
Assicura la compliance del paziente	Modalità di somministrazione non fisiologica
Non dipendente dalla funzione gastro-intestinale	Costo superiore rispetto alla supplementazione orale
Facile regolazione della quantità di nutrienti da somministrare	Maggior carico di lavoro infermieristico
Evita il sovraccarico di liquidi in quanto somministrata durante la dialisi	Scarsi dati sugli outcomes

minarne l'efficacia ed i possibili effetti collaterali, quali ipogonadismo, impotenza, aumentato rischio trombotico, iperglicemia, eccessivo aumento di peso, iperidratazione. Inoltre sembra non mostrare effetti sullo stato infiammatorio e sulla qualità di vita dei pazienti [146]. Risultati più promettenti si sono ottenuti con la *grelina*, ormone oressigenico secreto principalmente dallo stomaco, in grado di regolare il bilancio energetico nel breve e nel lungo periodo [147]. Somministrata per via sottocutanea, in pazienti con CKD e PEW moderata, ha determinato un incremento a breve-medio termine dell'apporto energetico; è stato riportato un possibile effetto inibitorio sull'attività simpatica e sulla risposta infiammatoria, un incremento della funzione ventricolare sinistra e della capacità di esercizio [3]. Sembra comunque determinare anche lipolisi e resistenza insulinica, indipendentemente dal GH e dal cortisolo [148] (full text) [149]. Un'altra terapia recentemente proposta è l'antagonista del recettore 4 della melancortina (MC4-R) il quale sembra in grado di stimolare l'intake di cibo ed aumentare la massa magra e grassa in animali da esperimento. Non sono ancora disponibili studi clinici [150] (full text).

2. *Terapie ad azione antinfiammatoria/antiossidante*: colecalciferolo, statine, ACE-inibitori, pentossifillina [151] [152] (full text). La pentossifillina, farmaco ad azione antinfiammatoria, in associazione o meno alla supplementazione orale, ha determinato un significativo aumento dell'albuminemia in pazienti in trattamento emodialitico cronico [130] [153]. Sembra inoltre in grado di determinare un miglioramento dell'anemia nei pazienti affetti da CKD e scarsa risposta alla terapia con agenti stimolanti l'eritropoiesi [154]. L'etanercept (antagonista recettoriale di TNF alfa), somministrato per 44 settimane, determinerebbe un incremento dell'albumina e della prealbumina sierica senza effetti positivi sulla proteina C-reattiva e IL-6, markers di stato infiammatorio [3] [155]. La somministrazione di antagonisti recettoriali dell'IL-1 in pazienti dializzati con uno stato di infiammazione cronica ha mostrato un significativo miglioramento di proteina C-reattiva e IL-6, anche se sono necessari studi su larga scala per comprendere gli effetti sullo stato nutrizionale [3].
3. *Steroidi anabolizzanti*: La somministrazione di dosi extra-fisiologiche di testosterone è in grado di determinare un incremento della massa magra in pazienti ustionati [156], con bronco-pneumopatia ostruttiva cronica [157], neoplasie [158] (full text) e HIV [159]. Il deficit di testosterone è comune nei pazienti affetti da CKD e si associa con un aumentato rischio di mortalità. La supplementazione con nandrolone si è dimostrata efficace nel migliorare alcuni parametri antropometrici e gli indici nutrizionali. A causa dei noti effetti collaterali dell'utilizzo di steroidi riscontrati in pazienti non nefropatici, il loro utilizzo è raccomandato per periodi non superiori a sei mesi [160] [161] (full text) [162].
4. *Ormone della crescita*: esercita effetti anabolici anche nell'adulto, ed in particolare determina un incremento della sintesi proteica, riduce la degradazione proteica, aumenta la mobilizzazione del grasso e la gluconeogenesi. L'asse fisiologico GH e IGF-1 è alterato in corso di CKD [163]. Numerosi studi hanno evidenziato un miglioramento dei markers di stato nutrizionale nei pazienti in dialisi trattati con GH ricombinante (rhGH), oltre ad una riduzione degli indici di infiammazione. Rimane tuttavia da valutare l'effetto a lungo termine su ospedalizzazione e mortalità [3].
5. *Antidepressivi*: la depressione maggiore è un disturbo frequente nella popolazione affetta da CKD e si associa in modo indipendente con un outcome negativo. Il trattamento della depressione mediante SSRI e psicoterapia ha mostrato un miglioramento del tono dell'umore e dello stato nutrizionale in pazienti in trattamento emodialitico [164].

Tabella 6. Terapie di supporto nel trattamento della PEW

Terapie di Supporto	Esempi	Effetto	Svantaggi
Farmaci stimolanti l'appetito	-Megestrol acetato -Grelina	Aumento dell'intake spontaneo proteico/energetico	Studi limitati nel dializzato
Farmaci antidepressivi	-Paroxetina / Mirtazapina ed altri SSRI	Miglioramento della qualità di vita e dell'appetito	Effetti collaterali noti
Farmaci antiinfiammatori e/o antiossidanti	-Colecalciferolo -Pentossifillina	Miglioramento dello stato infiammatorio ossidativo	Studi limitati. Non noti effetti su stato nutrizionale
Ormoni anabolizzanti	-Testosterone	Incremento della massa muscolare	Effetti collaterali noti
Ormone della crescita	-Recombinant human Growth hormon	Aumento della sintesi proteica	Non noti gli effetti a lungo termine

Conclusioni

La deplezione proteico calorica (PEW) è estremamente frequente nei pazienti affetti da CKD/ESRD, fin dagli stadi iniziali della sindrome, ed è spesso responsabile di un outcome negativo del paziente dializzato. Il ridotto apporto di nutrienti e l'aumentato catabolismo svolgono un ruolo cruciale nella patogenesi della PEW in corso di CKD/ESRD. La PEW se non trattata favorisce la comparsa di ulteriori complicanze, peggiorando ulteriormente il quadro clinico.

Per tali motivi è necessaria una prevenzione continua della PEW, attraverso un semplice e regolare accesso del paziente nefropatico ad uno screening nutrizionale, oltre alla correzione dello stile di vita, delle comorbilità e dei fattori dialisi correlati.

In caso di ridotto apporto proteico-energetico, è di fondamentale importanza considerare interventi nutrizionali precoci a partire da una supplementazione orale intra o interdialitica mediante prodotti specifici per il paziente nefropatico, fino ad arrivare nei casi più complessi alla nutrizione parenterale intradialitica, alla nutrizione enterale e alla nutrizione parenterale totale.

Bibliografia

[1] Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney international* 2008 Feb;73(4):391-8

[2] 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)

[3] 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

[4] U.S. Renal Data System. *USRDS 2009 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda, MD, 2009.

[5] Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K Why is protein-energy wasting associated with mortality in chronic kidney disease? *Seminars in nephrology* 2009 Jan;29(1):3-14

[6] 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)

[7] Segall L, Moscalu M, Hogaş S et al. Protein-energy wasting, as well as overweight and obesity, is a long-term risk factor for mortality in chronic hemodialysis patients. *International urology and nephrology* 2014 Mar;46(3):615-21

[8] Kalantar-Zadeh K, Rhee C, Sim JJ et al. Why cachexia kills: examining the causality of poor outcomes in wasting conditions. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle* 2013 Jun;4(2):89-94

[9] da Costa JA, Ikizler TA Inflammation and insulin resistance as novel mechanisms of wasting in chronic dialysis patients. *Seminars in dialysis* 2009 Nov-Dec;22(6):652-7

- [10] Bossola M, Tazza L, Giungi S et al. Anorexia in hemodialysis patients: an update. *Kidney international* 2006 Aug;70(3):417-22
- [11] Fouque D, Laville M Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2009 Jul 8;(3):CD001892
- [12] Kovesdy CP, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K et al. Management of protein-energy wasting in non-dialysis-dependent chronic kidney disease: reconciling low protein intake with nutritional therapy. *The American journal of clinical nutrition* 2013 Jun;97(6):1163-77 (full text)
- [13] Pupim LB, Ikizler TA Uremic malnutrition: new insights into an old problem. *Seminars in dialysis* 2003 May-Jun;16(3):224-32
- [14] Mak RH, Ikizler AT, Kovesdy CP et al. Wasting in chronic kidney disease. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle* 2011 Mar;2(1):9-25
- [15] Shi K, Wang F, Jiang H et al. Gut bacterial translocation may aggravate microinflammation in hemodialysis patients. *Digestive diseases and sciences* 2014 Sep;59(9):2109-17
- [16] Gracia-Iguacel C, González-Parra E, Barril-Cuadrado G et al. Defining protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: prevalence and clinical implications. *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia* 2014;34(4):507-19 (full text)
- [17] Robles Alonso V, Guarnier F Linking the gut microbiota to human health. *The British journal of nutrition* 2013 Jan;109 Suppl 2:S21-6
- [18] Salminen S, Isolauri E. Intestinal colonization, microbiota and probiotics. *J Pediatr.* 2006; 149: S115-S120.
- [19] Ramezani A, Raj DS The gut microbiome, kidney disease, and targeted interventions. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2014 Apr;25(4):657-70 (full text)
- [20] Genton L, Cani PD, Schrenzel J et al. Alterations of gut barrier and gut microbiota in food restriction, food deprivation and protein-energy wasting. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* 2015 Jun;34(3):341-9
- [21] Aguilera A, Gonzalez-Espinoza L, Codoceo R et al. Bowel bacterial overgrowth as another cause of malnutrition, inflammation, and atherosclerosis syndrome in peritoneal dialysis patients. *Advances in peritoneal dialysis. Conference on Peritoneal Dialysis* 2010;26:130-6
- [22] Vaziri ND CKD impairs barrier function and alters microbial flora of the intestine: a major link to inflammation and uremic toxicity. *Current opinion in nephrology and hypertension* 2012 Nov;21(6):587-92
- [23] Evenepoel P, Meijers BK, Bammens BR et al. Uremic toxins originating from colonic microbial metabolism. *Kidney international. Supplement* 2009 Dec;(114):S12-9 (full text)
- [24] Sekirov I, Russell SL, Antunes LC et al. Gut microbiota in health and disease. *Physiological reviews* 2010 Jul;90(3):859-904 (full text)
- [25] Montemurno E, Cosola C, Dalfino G et al. What would you like to eat, Mr CKD Microbiota? A Mediterranean Diet, please! *Kidney & blood pressure research* 2014;39(2-3):114-23
- [26] Anders HJ, Andersen K, Stecher B et al. The intestinal microbiota, a leaky gut, and abnormal immunity in kidney disease. *Kidney international* 2013 Jun;83(6):1010-6
- [27] Ayres JS, Trinidad NJ, Vance RE et al. Lethal inflammasome activation by a multidrug-resistant pathobiont upon antibiotic disruption of the microbiota. *Nature medicine* 2012 May;18(5):799-806
- [28] Sansonetti PJ Host-bacteria homeostasis in the healthy and inflamed gut. *Current opinion in gastroenterology* 2008 Jul;24(4):435-9
- [29] Vaziri ND Gut microbial translocation in the pathogenesis of systemic inflammation in patients with end-stage renal disease. *Digestive diseases and sciences* 2014 Sep;59(9):2020-2
- [30] Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Deepak S et al. Food intake characteristics of hemodialysis patients as obtained by food frequency questionnaire. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation* 2002 Jan;12(1):17-31
- [31] Krishnamurthy VM, Wei G, Baird BC et al. High dietary fiber intake is associated with decreased inflammation and all-cause mortality in patients with chronic kidney disease. *Kidney international* 2012 Feb;81(3):300-6
- [32] Krauss RM, Eckel RH, Howard B et al. AHA Dietary Guidelines: revision 2000: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation* 2000 Oct 31;102(18):2284-99 (full text)
- [33] Yasuda G, Shibata K, Takizawa T et al. Prevalence of constipation in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients and comparison with hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2002 Jun;39(6):1292-9
- [34] Kang JY The gastrointestinal tract in uremia. *Digestive diseases and sciences* 1993 Feb;38(2):257-68
- [35] Vaziri ND, Freel RW, Hatch M et al. Effect of chronic experimental renal insufficiency on urate metabolism. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 1995 Oct;6(4):1313-7 (full text)
- [36] Hatch M, Vaziri ND Enhanced enteric excretion of urate in rats with chronic renal failure. *Clinical science (London, England : 1979)* 1994 May;86(5):511-6
- [37] Hatch M, Freel RW, Vaziri ND et al. Intestinal excretion of oxalate in chronic renal failure. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 1994 Dec;5(6):1339-43 (full text)
- [38] Vaziri ND, Yuan J, Rahimi A et al. Disintegration of colonic epithelial tight junction in uremia: a likely cause of CKD-associated inflammation. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2012 Jul;27(7):2686-93 (full text)
- [39] Vaziri ND, Goshtasbi N, Yuan J et al. Uremic plasma impairs barrier function and depletes the tight junction protein constituents of intestinal epithelium. *American journal of nephrology* 2012;36(5):438-43 (full text)
- [40] Ritz E Intestinal-renal syndrome: mirage or reality? *Blood purification* 2011;31(1-3):70-6 (full text)
- [41] Sabatino A, Regolisti G, Brusasco I et al. Alterations of intestinal barrier and microbiota in chronic kidney disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2015 Jun;30(6):924-33

- [42] Kalantar-Zadeh K, Cano NJ, Budde K et al. Diets and enteral supplements for improving outcomes in chronic kidney disease. *Nature reviews. Nephrology* 2011 May 31;7(7):369-84
- [43] Lacson E Jr, Wang W, Zebrowski B et al. Outcomes associated with intradialytic oral nutritional supplements in patients undergoing maintenance hemodialysis: a quality improvement report. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2012 Oct;60(4):591-600
- [44] Cheu C, Pearson J, Dahlerus C et al. Association between oral nutritional supplementation and clinical outcomes among patients with ESRD. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2013 Jan;8(1):100-7 (full text)
- [45] Johansen KL, Painter PL, Sakkas GK et al. Effects of resistance exercise training and nandrolone decanoate on body composition and muscle function among patients who receive hemodialysis: A randomized, controlled trial. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2006 Aug;17(8):2307-14 (full text)
- [46] Riella MC Nutritional evaluation of patients receiving dialysis for the management of protein-energy wasting: what is old and what is new? *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation* 2013 May;23(3):195-8
- [47] Kopple JD, National Kidney Foundation K/DOQI Work Group The National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines for dietary protein intake for chronic dialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2001 Oct;38(4 Suppl 1):S68-73
- [48] 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)
- [49] Steiber AL Chronic kidney disease: considerations for nutrition interventions. *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition* 2014 May;38(4):418-26
- [50] Iseki K, Kawazoe N, Fukiyama K et al. Serum albumin is a strong predictor of death in chronic dialysis patients. *Kidney international* 1993 Jul;44(1):115-9
- [51] Kaysen GA, Gambertoglio J, Jimenez I et al. Effect of dietary protein intake on albumin homeostasis in nephrotic patients. *Kidney international* 1986 Feb;29(2):572-7
- [52] Kaysen GA Biological basis of hypoalbuminemia in ESRD. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 1998 Dec;9(12):2368-76 (full text)
- [53] Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, Kuwae N et al. Revisiting mortality predictability of serum albumin in the dialysis population: time dependency, longitudinal changes and population-attributable fraction. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2005 Sep;20(9):1880-8 (full text)
- [54] Beddhu S, Kaysen GA, Yan G et al. Association of serum albumin and atherosclerosis in chronic hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2002 Oct;40(4):721-7
- [55] den Hoedt CH, Bots ML, Grooteman MP et al. Clinical predictors of decline in nutritional parameters over time in ESRD. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2014 Feb;9(2):318-25 (full text)
- [56] Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Kilpatrick RD et al. Association of morbid obesity and weight change over time with cardiovascular survival in hemodialysis population. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2005 Sep;46(3):489-500
- [57] Kopple JD, Zhu X, Lew NL et al. Body weight-for-height relationships predict mortality in maintenance hemodialysis patients. *Kidney international* 1999 Sep;56(3):1136-48 (full text)
- [58] Culp K, Flanigan M, Dudley J et al. Using the Quetelet body mass index as a mortality indicator for patients starting renal replacement therapy. *ANNA journal / American Nephrology Nurses' Association* 1998 Jun;25(3):321-30; discussion 331-2
- [59] Salahudeen AK Obesity and survival on dialysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2003 May;41(5):925-32
- [60] Kalantar-Zadeh K, Abbott KC, Salahudeen AK et al. Survival advantages of obesity in dialysis patients. *The American journal of clinical nutrition* 2005 Mar;81(3):543-54 (full text)
- [61] Joint WHO/FAO Expert Consultation on Diet Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. *Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases: Report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation*. World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2003.
- [62] Caglar K, Fedje L, Dimmitt R et al. Therapeutic effects of oral nutritional supplementation during hemodialysis. *Kidney international* 2002 Sep;62(3):1054-9 (full text)
- [63] Cockram DB, Hensley MK, Rodriguez M et al. Safety and tolerance of medical nutritional products as sole sources of nutrition in people on hemodialysis. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation* 1998 Jan;8(1):25-33
- [64] Kuhlmann MK, Schmidt F, Köhler H et al. High protein/energy vs. standard protein/energy nutritional regimen in the treatment of malnourished hemodialysis patients. *Mineral and electrolyte metabolism* 1999 Jul-Dec;25(4-6):306-10
- [65] Milano MC, Cusumano AM, Navarro ET et al. Energy supplementation in chronic hemodialysis patients with moderate and severe malnutrition. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation* 1998 Oct;8(4):212-7
- [66] Ivarsen P, Frystyk J, Pedersen EB et al. The pattern of intracellular free amino acids in granulocytes from hemodialysis patients change to an oral protein supplement (granulocyte amino acids after protein in HD patients). *Clinical nephrology* 1999 Aug;52(2):110-8
- [67] Canaud B, Garred LJ, Argiles A et al. Creatinine kinetic modelling: a simple and reliable tool for the assessment of protein nutritional status in haemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 1995;10(8):1405-10
- [68] Perez RA, Blake PG, Spanner E et al. High creatinine excretion ratio predicts a good outcome in peritoneal dialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2000 Aug;36(2):362-7
- [69] Bhatla B, Moore H, Emerson P et al. Lean body mass estimation by creatinine kinetics, bioimpedance, and dual energy x-ray absorptiometry in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)* 1995 Jul-Sep;41(3):M442-6

- [70] Keshaviah PR, Nolph KD, Moore HL et al. Lean body mass estimation by creatinine kinetics. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 1994 Jan;4(7):1475-85 (full text)
- [71] Arkouche W, Fouque D, Pachiardi C et al. Total body water and body composition in chronic peritoneal dialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 1997 Dec;8(12):1906-14 (full text)
- [72] Donadio C, Consani C, Ardini M et al. Estimate of body water compartments and of body composition in maintenance hemodialysis patients: comparison of single and multifrequency bioimpedance analysis. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation* 2005 Jul;15(3):332-44
- [73] Raimann JG, Zhu F, Wang J et al. Comparison of fluid volume estimates in chronic hemodialysis patients by bioimpedance, direct isotopic, and dilution methods. *Kidney international* 2014 Apr;85(4):898-908
- [74] Kaysen GA, Zhu F, Sarkar S et al. Estimation of total-body and limb muscle mass in hemodialysis patients by using multifrequency bioimpedance spectroscopy. *The American journal of clinical nutrition* 2005 Nov;82(5):988-95 (full text)
- [75] Donadio C. Body composition and glomerular filtration rate in chronic kidney disease patients: males are different from females? *IFMBE Proceedings* 2007; 17: 783-786
- [76] Johansen KL, Kaysen GA, Young BS et al. Longitudinal study of nutritional status, body composition, and physical function in hemodialysis patients. *The American journal of clinical nutrition* 2003 Apr;77(4):842-6 (full text)
- [77] Chertow GM, Jacobs C, Lazarus JM et al. Phase angle predicts survival in hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 1997; 7: 204-207
- [78] Donadio C, Kanaki A, Donadio E et al Assessment of nutritional status and risk of death in maintenance hemodialysis patients. *Health Med* 2010; 4: 210-215
- [79] Donadio C, Halim AB, Caprio F et al. Single- and multi-frequency bioelectrical impedance analyses to analyse body composition in maintenance haemodialysis patients: comparison with dual-energy x-ray absorptiometry. *Physiological measurement* 2008 Jun;29(6):S517-24
- [80] Bross R, Chandramohan G, Kovesdy CP et al. Comparing body composition assessment tests in long-term hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2010 May;55(5):885-96
- [81] Ruperto M, Sánchez-Muniz FJ, Barril G et al. A clinical approach to the nutritional care process in protein-energy wasting hemodialysis patients. *Nutricion hospitalaria* 2014 Apr 1;29(4):735-50 (full text)
- [82] Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition* 1987 Jan-Feb;11(1):8-13
- [83] Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcomes. Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 1996 Feb;7(2):198-207 (full text)
- [84] Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G et al. A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2001 Dec;38(6):1251-63
- [85] Elsurer R, Afsar B, Sezer S et al. Malnutrition inflammation score is associated with coronary artery disease in hepatitis C virus-infected hemodialysis patients. *European journal of clinical nutrition* 2008 Dec;62(12):1449-54
- [86] Aguilera A, Sánchez-Tomero JA, Bajo MA et al. Malnutrition-inflammation syndrome is associated with endothelial dysfunction in peritoneal dialysis patients. *Advances in peritoneal dialysis. Conference on Peritoneal Dialysis* 2003;19:240-5
- [87] Rambod M, Bross R, Zitterkoph J et al. Association of Malnutrition-Inflammation Score with quality of life and mortality in hemodialysis patients: a 5-year prospective cohort study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2009 Feb;53(2):298-309
- [88] Kalantar-Zadeh K, McAllister CJ, Lehn RS et al. Effect of malnutrition-inflammation complex syndrome on EPO hyporesponsiveness in maintenance hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2003 Oct;42(4):761-73
- [89] Amparo FC, Kamimura MA, Molnar MZ et al. Diagnostic validation and prognostic significance of the Malnutrition-Inflammation Score in nondialyzed chronic kidney disease patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2015 May;30(5):821-8
- [90] Kaysen GA, Greene T, Larive B et al. The effect of frequent hemodialysis on nutrition and body composition: frequent Hemodialysis Network Trial. *Kidney international* 2012 Jul;82(1):90-9
- [91] Ipema KJ, Westershuis R, van der Schans CP et al. Effect of nocturnal haemodialysis on body composition. *Nephron. Clinical practice* 2014;128(1-2):171-7
- [92] Wang AY, Ninomiya T, Al-Kahwa A et al. Effect of hemodiafiltration or hemofiltration compared with hemodialysis on mortality and cardiovascular disease in chronic kidney failure: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2014 Jun;63(6):968-78
- [93] Mazairac AH, de Wit GA, Grooteman MP et al. Effect of hemodiafiltration on quality of life over time. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* : CJASN 2013 Jan;8(1):82-9 (full text)
- [94] Wystrychowski G, Kitzler TM, Thijssen S et al. Impact of switch of vascular access type on key clinical and laboratory parameters in chronic haemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2009 Jul;24(7):2194-200 (full text)
- [95] Cano NJ, Roth H, Aparicio M et al. Malnutrition in hemodialysis diabetic patients: evaluation and prognostic influence. *Kidney international* 2002 Aug;62(2):593-601 (full text)
- [96] Cuppari L, de Carvalho AB, Avesani CM et al. Increased resting energy expenditure in hemodialysis patients with severe hyperparathyroidism. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 2004 Nov;15(11):2933-9 (full text)
- [97] Rahman A, Jafry S, Jeejeebhoy K et al. Malnutrition and Cachexia in Heart Failure. *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition* 2015 Jan 29;
- [98] Dukkkipati R, Kopple JD Causes and prevention of protein-energy wasting in chronic kidney failure. *Seminars in nephrology* 2009 Jan;29(1):39-49

- [99] Löfberg E, Gutierrez A, Anderstam B et al. Effect of bicarbonate on muscle protein in patients receiving hemodialysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2006 Sep;48(3):419-29
- [100] Abramowitz MK, Melamed ML, Bauer C et al. Effects of oral sodium bicarbonate in patients with CKD. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2013 May;8(5):714-20 (full text)
- [101] Wang XH, Mitch WE Mechanisms of muscle wasting in chronic kidney disease. *Nature reviews. Nephrology* 2014 Sep;10(9):504-16
- [102] Heiwe S, Jacobson SH Exercise training for adults with chronic kidney disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2011 Oct 5;(10):CD003236
- [103] Johansen KL, Chertow GM, Kutner NG et al. Low level of self-reported physical activity in ambulatory patients new to dialysis. *Kidney international* 2010 Dec;78(11):1164-70
- [104] Painter P, Roshanravan B The association of physical activity and physical function with clinical outcomes in adults with chronic kidney disease. *Current opinion in nephrology and hypertension* 2013 Nov;22(6):615-23
- [105] Cupisti A, Capitanini A, Betti G et al. Assessment of habitual physical activity and energy expenditure in dialysis patients and relationships to nutritional parameters. *Clinical nephrology* 2011 Mar;75(3):218-25
- [106] Pupim LB, Flakoll PJ, Levenhagen DK et al. Exercise augments the acute anabolic effects of intradialytic parenteral nutrition in chronic hemodialysis patients. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism* 2004 Apr;286(4):E589-97 (full text)
- [107] Majchrzak KM, Pupim LB, Flakoll PJ et al. Resistance exercise augments the acute anabolic effects of intradialytic oral nutritional supplementation. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2008 Apr;23(4):1362-9 (full text)
- [108] Dong J, Sundell MB, Pupim LB et al. The effect of resistance exercise to augment long-term benefits of intradialytic oral nutritional supplementation in chronic hemodialysis patients. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation* 2011 Mar;21(2):149-59
- [109] Rhee CM, Kalantar-Zadeh K Resistance exercise: an effective strategy to reverse muscle wasting in hemodialysis patients? *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle* 2014 Sep;5(3):177-80
- [110] Cupisti A, D'Alessandro C, Fumagalli G et al. Nutrition and physical activity in CKD patients. *Kidney & blood pressure research* 2014;39(2-3):107-13
- [111] Aucella F, Battaglia Y, Bellizzi V et al. Physical exercise programs in CKD: lights, shades and perspectives: a position paper of the "Physical Exercise in CKD Study Group" of the Italian Society of Nephrology. *Journal of nephrology* 2015 Apr;28(2):143-50
- [112] Kopple JD, Wang H, Casaburi R et al. Exercise in maintenance hemodialysis patients induces transcriptional changes in genes favoring anabolic muscle. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2007 Nov;18(11):2975-86 (full text)
- [113] Cheema B, Abas H, Smith B et al. Progressive exercise for anabolism in kidney disease (PEAK): a randomized, controlled trial of resistance training during hemodialysis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2007 May;18(5):1594-601 (full text)
- [114] Kalantar-Zadeh K, Tortorici AR, Chen JL et al. Dietary restrictions in dialysis patients: is there anything left to eat? *Seminars in dialysis* 2015 Mar-Apr;28(2):159-68
- [115] Fuhrman MP Intradialytic parenteral nutrition and intraperitoneal nutrition. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* 2009 Aug-Sep;24(4):470-80
- [116] = alla 47
- [117] Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA Let them eat during dialysis: an overlooked opportunity to improve outcomes in maintenance hemodialysis patients. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation* 2013 May;23(3):157-63
- [118] Dezfuli A, Scholl D, Lindenfeld SM et al. Severity of hypoalbuminemia predicts response to intradialytic parenteral nutrition in hemodialysis patients. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation* 2009 Jul;19(4):291-7
- [119] Pupim LB, Flakoll PJ, Ikizler TA et al. Nutritional supplementation acutely increases albumin fractional synthetic rate in chronic hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2004 Jul;15(7):1920-6 (full text)
- [120] Kalantar-Zadeh K, Braglia A, Chow J et al. An anti-inflammatory and antioxidant nutritional supplement for hypoalbuminemic hemodialysis patients: a pilot/feasibility study. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation* 2005 Jul;15(3):318-31
- [121] Akpele L, Bailey JL Nutrition counseling impacts serum albumin levels. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation* 2004 Jul;14(3):143-8
- [122] Leon JB, Majerle AD, Soinski JA et al. Can a nutrition intervention improve albumin levels among hemodialysis patients? A pilot study. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation* 2001 Jan;11(1):9-15
- [123] Bronich L, Te T, Shetye K et al. Successful treatment of hypoalbuminemic hemodialysis patients with a modified regimen of oral essential amino acids. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation* 2001 Oct;11(4):194-201
- [124] Eustace JA, Coresh J, Kutchev C et al. Randomized double-blind trial of oral essential amino acids for dialysis-associated hypoalbuminemia. *Kidney international* 2000 Jun;57(6):2527-38 (full text)
- [125] Kistler B, Benner D, Burgess M et al. To eat or not to eat- international experiences with eating during hemodialysis treatment. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation* 2014 Nov;24(6):349-52
- [126] Sezer S, Bal Z, Tural E et al. Long-term oral nutrition supplementation improves outcomes in malnourished patients with chronic kidney disease on hemodialysis. *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition* 2014 Nov;38(8):960-5
- [127] Veeneman JM, Kingma HA, Boer TS et al. Protein intake during hemodialysis maintains a positive whole body protein balance in chronic hemodialysis patients. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism* 2003 May;284(5):E954-65 (full text)

- [128] Pupim LB, Majchrzak KM, Flakoll PJ et al. Intradialytic oral nutrition improves protein homeostasis in chronic hemodialysis patients with deranged nutritional status. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 2006 Nov;17(11):3149-57 (full text)
- [129] Sundell MB, Cavanaugh KL, Wu P et al. Oral protein supplementation alone improves anabolism in a dose-dependent manner in chronic hemodialysis patients. *Journal of renal nutrition* : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation 2009 Sep;19(5):412-21
- [130] Rattanasompattikul M, Molnar MZ, Lee ML et al. Anti-Inflammatory and Anti-Oxidative Nutrition in Hypoalbuminemic Dialysis Patients (ALONID) study: results of the pilot-feasibility, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle* 2013 Dec;4(4):247-57
- [131] Tomayko EJ, Kistler BM, Fitschen PJ et al. Intradialytic protein supplementation reduces inflammation and improves physical function in maintenance hemodialysis patients. *Journal of renal nutrition* : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation 2015 May;25(3):276-83
- [132] Weiner DE, Tighiouart H, Ladik V et al. Oral intradialytic nutritional supplement use and mortality in hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases* : the official journal of the National Kidney Foundation 2014 Feb;63(2):276-85
- [133] Sirich TL, Plummer NS, Gardner CD et al. Effect of increasing dietary fiber on plasma levels of colon-derived solutes in hemodialysis patients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* : CJASN 2014 Sep 5;9(9):1603-10 (full text)
- [134] Di Girolamo FG, Situlin R, Mazzucco S et al. Omega-3 fatty acids and protein metabolism: enhancement of anabolic interventions for sarcopenia. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care* 2014 Mar;17(2):145-50
- [135] Smith GI, Atherton P, Reeds DN et al. Dietary omega-3 fatty acid supplementation increases the rate of muscle protein synthesis in older adults: a randomized controlled trial. *The American journal of clinical nutrition* 2011 Feb;93(2):402-12 (full text)
- [136] Gharekhani A, Khatami MR, Dashti-Khavidaki S et al. Effects of oral supplementation with omega-3 fatty acids on nutritional state and inflammatory markers in maintenance hemodialysis patients. *Journal of renal nutrition* : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation 2014 May;24(3):177-85
- [137] 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
- [138] Wolfson M, Jones MR, Kopple JD et al. Amino acid losses during hemodialysis with infusion of amino acids and glucose. *Kidney international* 1982 Mar;21(3):500-6
- [139] Capelli JP, Kushner H, Camiscioli TC et al. Effect of intradialytic parenteral nutrition on mortality rates in end-stage renal disease care. *American journal of kidney diseases* : the official journal of the National Kidney Foundation 1994 Jun;23(6):808-16
- [140] Sabatino A, Regolisti G, Antonucci E et al. Intradialytic parenteral nutrition in end-stage renal disease: practical aspects, indications and limits. *Journal of nephrology* 2014 Aug;27(4):377-83
- [141] Dukkupati R, Kalantar-Zadeh K, Kopple JD et al. Is there a role for intradialytic parenteral nutrition? A review of the evidence. *American journal of kidney diseases* : the official journal of the National Kidney Foundation 2010 Feb;55(2):352-64
- [142] Sayce HA, Rowe PA, McGonigle RJS. Percutaneous endoscopic gastrostomy feeding in haemodialysis out-patients
- [143] Cano N, Fiaccadori E, Tesinsky P et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Adult renal failure. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* 2006 Apr;25(2):295-310
- [144] Yeh S, Wu SY, Levine DM et al. Quality of life and stimulation of weight gain after treatment with megestrol acetate: correlation between cytokine levels and nutritional status, appetite in geriatric patients with wasting syndrome. *The journal of nutrition, health & aging* 2000;4(4):246-51
- [145] Yeh SS, Marandi M, Thode HC Jr et al. Report of a pilot, double-blind, placebo-controlled study of megestrol acetate in elderly dialysis patients with cachexia. *Journal of renal nutrition* : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation 2010 Jan;20(1):52-62
- [146] Gołębiewska JE, Lichodziejewska-Niemierko M, Aleksandrowicz-Wrona E et al. Influence of megestrol acetate on nutrition, inflammation and quality of life in dialysis patients. *International urology and nephrology* 2012 Aug;44(4):1211-22
- [147] Ashby DR, Ford HE, Wynne KJ et al. Sustained appetite improvement in malnourished dialysis patients by daily ghrelin treatment. *Kidney international* 2009 Jul;76(2):199-206
- [148] Wynne K, Giannitsopoulou K, Small CJ et al. Subcutaneous ghrelin enhances acute food intake in malnourished patients who receive maintenance peritoneal dialysis: a randomized, placebo-controlled trial. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 2005 Jul;16(7):2111-8 (full text)
- [149] Cheung WW, Mak RH Ghrelin and its analogues as therapeutic agents for anorexia and cachexia in end-stage renal disease. *Kidney international* 2009 Jul;76(2):135-7
- [150] Cheung WW, Kuo HJ, Markison S et al. Peripheral administration of the melanocortin-4 receptor antagonist NBI-121 ameliorates uremia-associated cachexia in mice. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 2007 Sep;18(9):2517-24 (full text)
- [151] Stenvinkel P Can treating persistent inflammation limit protein energy wasting? *Seminars in dialysis* 2013 Jan-Feb;26(1):16-9
- [152] Stubbs JR, Idiculla A, Slusser J et al. Cholecalciferol supplementation alters calcitriol-responsive monocyte proteins and decreases inflammatory cytokines in ESRD. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 2010 Feb;21(2):353-61 (full text)
- [153] Perkins RM, Aboudara MC, Uy AL et al. Effect of pentoxifylline on GFR decline in CKD: a pilot, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *American journal of kidney diseases* : the official journal of the National Kidney Foundation 2009 Apr;53(4):606-16
- [154] Johnson DW, Pascoe EM, Badve SV et al. A randomized, placebo-controlled trial of pentoxifylline on erythropoiesis-stimulating agent hyporesponsiveness in anemic patients with CKD: the Handling Erythropoietin Resistance With Oxpentifylline (HERO) trial. *American journal of kidney diseases* : the official journal of the National Kidney Foundation 2015 Jan;65(1):49-57
- [155] Don BR, Kim K, Li J et al. The effect of etanercept on suppression of the systemic inflammatory response in chronic hemodialysis patients. *Clinical nephrology* 2010 Jun;73(6):431-8
- [156] Basaria S, Wahlstrom JT, Dobs AS et al. Clinical review 138: Anabolic-androgenic steroid therapy in the treatment of chronic diseases. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2001 Nov;86(11):5108-17

[157] Creutzberg EC, Wouters EF, Mostert R et al. A role for anabolic steroids in the rehabilitation of patients with COPD? A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Chest* 2003 Nov;124(5):1733-42

[158] Gullett NP, Hebbar G, Ziegler TR et al. Update on clinical trials of growth factors and anabolic steroids in cachexia and wasting. *The American journal of clinical nutrition* 2010 Apr;91(4):1143S-1147S (full text)

[159] Johns K, Beddall MJ, Corrin RC et al. Anabolic steroids for the treatment of weight loss in HIV-infected individuals. *The Cochrane database of systematic reviews* 2005 Oct 19;(4):CD005483

[160] Barton Pai A, Chretien C, Lau AH et al. The effects of nandrolone decanoate on nutritional parameters in hemodialysis patients. *Clinical nephrology* 2002 Jul;58(1):38-46

[161] Navarro JF, Mora C, Macía M et al. Randomized prospective comparison between erythropoietin and androgens in CAPD patients. *Kidney international* 2002 Apr;61(4):1537-44 (full text)

[162] Gascón A, Belvis JJ, Berisa F et al. Nandrolone decanoate is a good alternative for the treatment of anemia in elderly male patients on hemodialysis. *Geriatric nephrology and urology* 1999;9(2):67-72

[163] Dong J, Ikizler TA New insights into the role of anabolic interventions in dialysis patients with protein energy wasting. *Current opinion in nephrology and hypertension* 2009 Nov;18(6):469-75

[164] Koo JR, Yoon JY, Joo MH et al. Treatment of depression and effect of antidepressant treatment on nutritional status in chronic hemodialysis patients. *The American journal of the medical sciences* 2005 Jan;329(1):1-5