

IN DEPTH REVIEW

La sarcopenia nell'uremico terminale in trattamento dialitico



Yuri Battaglia¹, Dario Galeano², Elena Cojocar¹, Fulvio Fiorini³, Silvia Forcellini¹, Luca Zanolì⁴, Alda Storari¹, Antonio Granata²

(1) UOC di Nefrologia e Dialisi, AOU "Sant'Anna", Ferrara, Italia

(2) UOC Nefrologia e Dialisi, P.O. "San Giovanni di Dio", Agrigento, Italia

(3) UOC Nefrologia - Dialisi e Dietologia, P.O. "S.M. della Misericordia", Rovigo, Italia

(4) Dip. di Medicina Interna, Università di Catania, AOU "Policlinico-Vittorio Emanuele", Catania, Italia

Corrispondenza a: Dr. Antonio Granata ; Unità Operativa Complessa di Nefrologia e Dialisi, P.O. "San Giovanni di Dio" di Agrigento Contrada Consolida, 92100 Agrigento, Italia.; Tel: +39 0922442292; Fax: +39 0922442238 ; E-mail: antonio.granata4@tin.it

Abstract

La progressiva e generalizzata perdita della massa e della forza muscolare (sarcopenia) rappresenta una complicanza sempre più frequente nel paziente in dialisi. Le alterazioni descritte nell'uremia come l'insulino-resistenza, l'aumento dell'attività glucocorticoide, l'acidosi metabolica, la malnutrizione, l'infiammazione e la dialisi per se, contribuiscono allo sviluppo della sarcopenia, attraverso la modulazione meccanismi di controllo proteolitico intracellulare (sistema ubiquitina-proteosoma, caspasi-3, pathway IGF-1/PI3K/Akt). Poiché la sarcopenia si correla all'aumento della mortalità, al rischio di fratture e al peggioramento della qualità di vita del paziente uremico, risulta centrale un approccio diagnostico-terapeutico tempestivo e personalizzato. Attualmente risonanza magnetica nucleare (MR), tomografia computerizzata (CT), densitometria a doppio fascio di assorbimento di raggi X (DXA), bioimpedenziometria, bioimpedenziometria elettrica (BIA) e le misure antropometriche sono le principali metodiche di valutazione della massa muscolare scheletrica. Sul versante terapeutico programmi di esercizio fisico aerobico e anaerobico in associazione alla correzione delle alterazioni legate all'uremia, si sono dimostrati efficaci nel ridurre la sarcopenia e aumentare la forza e la potenza muscolare. Nella presente review sono stati analizzati i dati più recenti sulla fisiopatologia, diagnosi, terapia e prospettive future di trattamento della sarcopenia nel paziente in dialisi.

Parole chiave: emodialisi, insufficienza renale cronica, malnutrizione, sarcopenia

Muscle-wasting in end stage renal disease in dialysis treatment: a review

Progressive and generalized loss of muscle mass (muscle wasting) is a frequent complication in dialysis patients. Common uremic signs and symptoms such as insulin-resistance, increase in glucocorticoid activity, metabolic acidosis, malnutrition, inflammation and dialysis per se contribute to muscle wasting by modulating proteolytic intracellular mechanisms (ubiquitin-proteasome system, activation of caspase-3 and IGF-1/PI3K/Akt pathway). Since muscle wasting is associated with an increase in mortality, bone fractures and worsening in life quality, a prompt and personalised diagnostic and therapeutic approach seems to be essential in dialysis patients. At present, nuclear magnetic resonance (NMR), computed tomography (CT), dual-energy x-ray absorptiometry (DXA), impedance analysis, bioelectric impedance analysis (BIA)

and anthropometric measurements are the main tools used to assess skeletal muscle mass. Aerobic and anaerobic training programmes and treatment of uremic complications reduce muscle wasting and increase muscle strength in uremic patients. The present review analyses the most recent data about the physiopathology, diagnosis, therapy and future perspectives of treatment of muscle wasting in dialysis patients.

Key words: chronic kidney disease, hemodialysis, malnutrition, Muscle-wasting

Introduzione

L'emodialisi è una delle principali terapie sostitutive nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica (IRC) nello stadio terminale. La dialisi permette la sopravvivenza di questi pazienti ma con molteplici complicanze a lungo termine: patologie cardiovascolari, anemia, osteodistrofia, malnutrizione, insulino-resistenza, immunodeficienza e sarcopenia [1] (full text).

Nonostante le moderne conoscenze, la sarcopenia rimane ancora un importante problema di difficile risoluzione. Diversi studi osservazionali dimostrano che questa complicanza sta diventando sempre più frequente [2] (full text) [3] (full text) nei pazienti nefropatici, con conseguenze importanti in quanto porta ad un peggioramento della qualità di vita, promuovendo uno stile di vita sedentario ed incrementando il rischio cardiovascolare [4] (full text) [5] (full text).

Il termine sarcopenia deriva dal greco *sarx* (carne) e *penia* (perdita) ed è stato coniato da Rosenberg nel 1988. Secondo la consensus conference dell'European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) [6] (full text), la sarcopenia è una condizione caratterizzata dalla perdita progressiva e generalizzata della massa e della forza muscolare; essa si accompagna ad un aumentato rischio di fratture osteoporotiche e di altri eventi sfavorevoli, ed è in grado di determinare disabilità fisica e ridotta qualità di vita [7].

Il consenso sui criteri diagnostici di questa condizione, tuttavia, non è ancora unanime: sia in ambito clinico sia nel campo della ricerca esistono numerose definizioni che, facendo riferimento alternativamente a un criterio o all'altro, ostacolano non solo l'individuazione dei partecipanti ai trials clinici, ma anche la definizione di end-point condivisi, utili per verificare l'efficacia delle eventuali terapie [8].

Esiste una forma di sarcopenia primaria età correlata, in assenza di cause evidenti, ed una forma secondaria, dovuta ad una o più patologie, tra le quali l'IRC principalmente in dialisi [9].

Nella forma di sarcopenia età correlata è stata stimata una riduzione della massa muscolare pari all'1-1,5 % annuo dopo il raggiungimento del trentesimo anno di età con un parallelo incremento del grasso principalmente nell'area addominale [10].

In studi di popolazione si è notato che con l'avanzare dell'età si ha un peggioramento più rapido della funzione muscolare rispetto alla massa muscolare [11]. Il meccanismo alla base di questa dissociazione non è chiaro ma potrebbe essere correlato allo sviluppo di fibrosi muscolare, all'alterazione della qualità contrattile e dell'attivazione neuronale, all'infiammazione.

L'infiltrazione di grasso nel tessuto muscolare può spiegare la perdita di funzione del muscolo con l'età e, in modo analogo, si è trovata una quota più alta di grasso nel muscolo dei pazienti con IRC rispetto ai controlli [12].

Spesso l'eziologia della sarcopenia è multi-fattoriale e quindi nei pazienti con IRC risulta difficile identificare la quota di sarcopenia dovuta all'età e quella determinata dalla malattia renale di per sé.

Un recente studio NANHES ha rilevato in 11.643 individui una stretta associazione tra gli stadi dell'IRC e la sarcopenia studiata mediante la densitometria a doppio fascio di assorbimento di raggi X (DXA) [13] (full text). Nello stesso studio, tuttavia, la prevalenza della patologia non era chiara poiché poteva variare fino a 20 volte in base alle differenti definizioni di sarcopenia presenti in letteratura [14].

Materiali e metodi

È stata condotta su Pubmed una ricerca avente come oggetto la sarcopenia nel paziente con insufficienza renale cronica in trattamento emodialitico. I termini utilizzati per essa, variamente combinati tra di loro, sono stati: "sarcopenia", "muscle wasting", "hemodialysis" e "chronic kidney disease". Il motore di ricerca ha individuato complessivamente 689 articoli in inglese, pubblicati dal 2010 al 2015, tra i quali 232 free full text. Ulteriori paper, antecedenti al periodo esaminato, sono stati identificati facendo riferimento alle bibliografie dei suddetti articoli per l'approfondimento di aspetti più specifici del tema in oggetto, come i meccanismi biologici del catabolismo muscolare, le varie metodiche diagnostiche di sarcopenia e le possibili strategie terapeutiche. Sono stati selezionati in totale 113 articoli per la stesura di questa review che copre un arco temporale che va dal 1984 ai giorni nostri e si caratterizza per una sintesi, scientificamente esatta e ampiamente documentata, delle più avanzate conoscenze in materia di sarcopenia.

Cenni di fisiologia

Agli inizi del '900 Schoenheimer [15] scoprì che il muscolo scheletrico era in continuo turnover, ma solo di recente sono stati caratterizzati alcuni importanti meccanismi alla base del turnover muscolare, che si realizza fisiologicamente con un continuo equilibrio tra la sintesi ed il catabolismo proteico [16].

Il turnover muscolare dipende da vari fattori, quali il sesso, l'età, e da specifici meccanismi cellulari, finemente regolati, che intervengono nella sintesi e nel catabolismo delle proteine. In una persona adulta, ogni giorno, vengono sintetizzate e degradate circa 3,5-4,5 g di proteine pro Kg di peso corporeo e l'origine di queste proteine è principalmente intracellulare [17]. Il bilancio proteico dipende dall'intake delle proteine e dal loro utilizzo. Il muscolo scheletrico rappresenta la più grande riserva di proteine dell'organismo e il miglior indicatore del turnover proteico.

La degradazione delle proteine è un importante meccanismo di produzione di energia poiché gli aminoacidi sono rapidamente convertiti in glucosio. Nelle condizioni di catabolismo si genera uno sbilanciamento a favore della degradazione rispetto alla sintesi delle proteine e, non esistendo uno stoccaggio delle stesse, le proteine muscolari sono degradate e, se non sufficientemente supplementare, si sviluppa un'atrofia muscolare che determina una condizione di sarcopenia.

Molteplici patologie favoriscono il catabolismo proteico, tra cui l'IRC; in particolare si è notato che durante e al termine della seduta emodialitica la degradazione delle proteine è notevolmente accelerata [18] [19] (full text).

Patogenesi

I meccanismi coinvolti nella determinazione della sarcopenia sono molteplici ed ancora non completamente chiari. Saranno esaminati separatamente anche se sono tra di loro strettamente correlati (Figura 1).

Sistema ubiquitina-proteosoma (UPS)

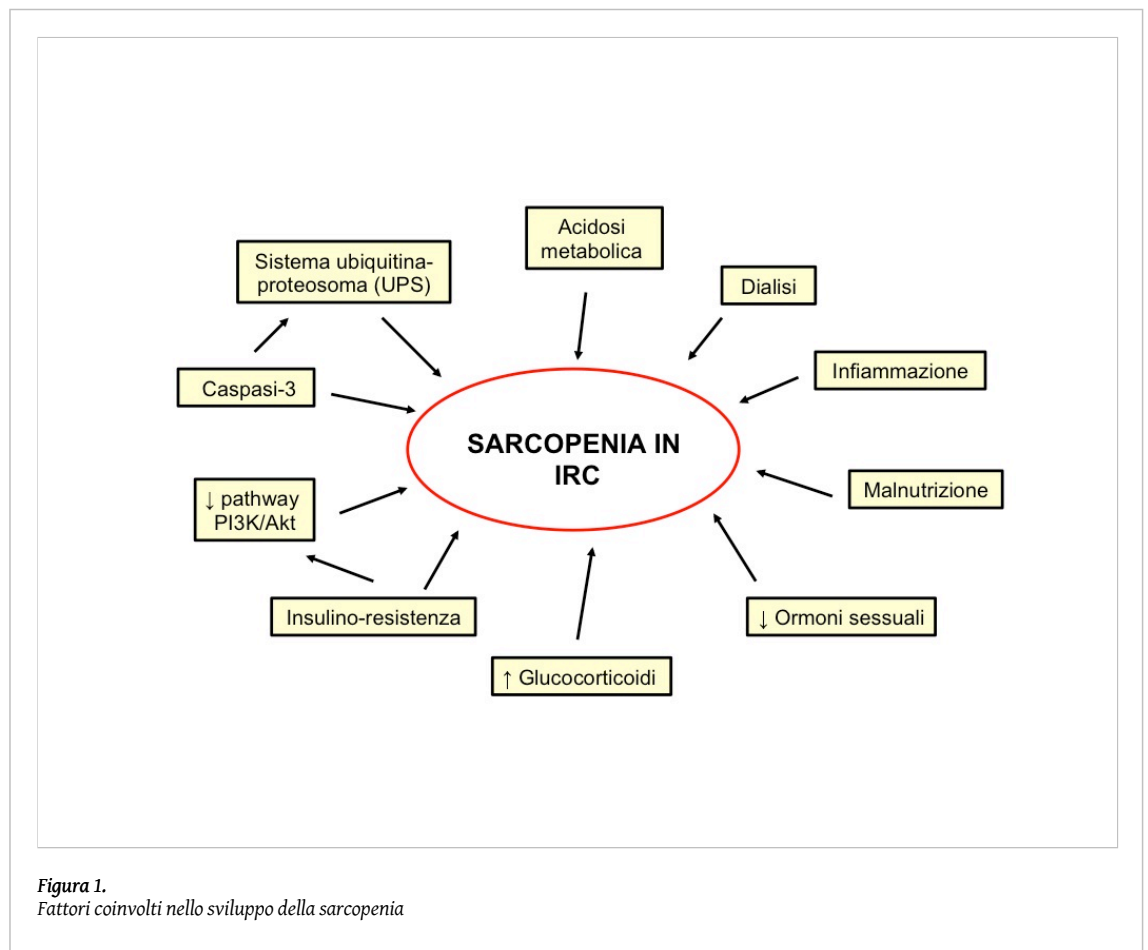
Diversi studi hanno dimostrato che l'UPS è il principale sistema di proteolisi nei pazienti nefropatici, nonostante risultino iperattivi anche altri pathways (catepsine lisosomiali e calpaine calcio dipendenti) [20] (full text).

Il proteosoma è un enzima che converte le proteine in piccoli peptidi ed aminoacidi e la sua azione è limitata da alcuni processi biochimici. Le proteine destinate al proteosoma devono essere prima poliubiquinate per essere riconosciute e distrutte dall'enzima. L'ubiquitina è un peptide che si lega ai residui lisinici delle proteine che devono essere degradate mediante alcune reazioni enzimatiche mediate da E1-enzima, E2-enzima ed E3-enzima, che formano una catena di poliubiquitine.

Caspasi-3

La caspasi è una proteasi coinvolta nei processi di apoptosi cellulare che accelera la degradazione del muscolo mediante la riduzione di strutture proteiche complesse in proteine semplici, utili substrati per l'UPS [21].

In particolare essa cliva l'actomiosina dei complessi miofibrillari generando frammenti di actina da 14 kD, che sono stati trovati ad alte concentrazioni nelle biopsie muscolari di pa-



zienti nefropatici in dialisi in stato catabolico [22] (full text). Il dosaggio dei frammenti di actina 14 kD è strettamente correlato con il tasso di degradazione delle proteine muscolari [21] e potrebbe essere considerato un predittore di efficacia delle terapie anticataboliche, come suggerito da Workeneh et al [20] (full text) mediante uno studio sui pazienti dializzati che effettuavano esercizio fisico.

Insulino-resistenza

L'insulina è uno dei maggiori regolatori del turnover proteico del muscolo grazie alla sua azione sul pathway PI3K/Akt. L'insulino-resistenza determina un danno sul signaling PI3K/IGF-1 con conseguente riduzione dell'azione di una chinasi intracellulare (p-Akt). La soppressione del pathway PI3K/Akt [23] (full text) incrementa l'azione di numerosi enzimi, tra cui l'E3-enzima che, coniugando l'ubiquitina sulle proteine, attiva il sistema di degradazione proteica UPS [24].

Numerose evidenze hanno dimostrato che i pazienti con IRC, insulino-resistenza, infiammazione, acidosi metabolica o eccesso di angiotensina II presentano, contemporaneamente, sia livelli elevati di caspasi 3, sia una forte riduzione della pAkt, e che queste condizioni promuovono la degradazione delle proteine muscolari [25] [26] (full text) [27]. La stessa IRC può indurre e potenziare l'insulino-resistenza, favorendo lo sviluppo della sarcopenia [28].

Un'altra conseguenza dell'IRC e, ancor più, del trattamento emodialitico è la presenza di uno stato infiammatorio che, mediante diversi modulatori tra cui il TNF-alfa, sopprime l'azione dell'insulina ed attiva la caspasi-3 [29] (full text).

L'alterato signaling PI3K/IGF-1 in corso di IRC influenza negativamente anche le cellule satelliti presenti sotto la lamina basale delle miofibrille, poiché esse non riescono a svolgere le loro normali funzioni di riparazione del danno muscolare e di mantenimento della massa muscolare [26] (full text).

Glucocorticoidi

Il cortisolo, ormone della risposta allo stress, viene normalmente eliminato a livello renale. In corso di IRC i livelli ematici di cortisolo risultano più elevati per via della ridotta clearance renale. I glucocorticoidi hanno effetti di potenziamento della degradazione delle proteine muscolari mediante l'up-regulation del sistema UPS e il legame diretto con la PI3K che riduce la pAkt [30] (full text).

Acidosi Metabolica

L'acidosi metabolica è molto comune nell'IRC, soprattutto in caso di trattamento dialitico, e determina sarcopenia attraverso molteplici meccanismi: induce un bilancio negativo dell'azoto e della sintesi proteica; favorisce la degradazione delle proteine mediante l'attivazione del sistema UPS e delle caspasi 3 e l'alterazione del pathway PI3K/Akt; riduce i livelli ematici di IGF-1 e aumenta quelli dei glucocorticoidi. Probabilmente è la principale causa dell'elevata prevalenza di sarcopenia presente nei pazienti con IRC [31] [32] (full text).

Ormoni sessuali

Gli estrogeni e il testosterone interferiscono con il bilancio proteico. In particolare i ridotti livelli di testosterone favoriscono la degradazione delle proteine muscolari mediante l'alterazione del signalling IGF-1 e l'up-regulation dell'espressione di miostatina (proteina che sopprime la crescita muscolare) [33].

Alcuni studi dimostrano che i pazienti con IRC avanzata, principalmente in emodialisi, hanno livelli ridotti di testosterone e che questo deficit ormonale correla con una riduzione

della massa, della forza muscolare e con un incremento della mortalità [34] (full text) [35] (full text).

Malnutrizione

Nei pazienti in dialisi, la malnutrizione favorisce la perdita della massa magra con conseguente perdita della forza muscolare ed è dovuta all'ipercatabolismo e all'anoressia, attivati da una serie di complessi meccanismi che comprendono: l'infiammazione, l'acidosi metabolica, l'insulino resistenza e le tossine uremiche [36]. L'anoressia è una manifestazione frequente della sindrome uremica ed è associata ad un elevato rischio di mortalità ed ospedalizzazione [37] (full text).

Infiammazione

I livelli circolanti di citochine pro-infiammatorie, tra cui IL-6, TNF- α e PCR, risultano elevati nei pazienti con IRC principalmente in trattamento dialitico. Valori elevati di PCR sono predittori di mortalità per tutte le cause, principalmente nei pazienti con ipoalbuminemia, dato che riflette probabilmente l'effetto inibitorio dell'infiammazione sulla sintesi proteica [38].

Tra le diverse citochine, una delle più studiate risulta l'IL-6 che è in grado di indurre sarcopenia mediante due meccanismi: incremento dell'espressione della proteina SOCS-3 (Suppressor of Cytokine Signaling Proteins) accelerando la degradazione muscolare mediante l'UPS e le caspasi [26] (full text) [39] (full text) [40]; incremento della produzione di un trasduttore di segnale ed attivatore della trascrizione 3 (Stat3) che altera l'espressione della miostatina con conseguente perdita di massa muscolare [41] (full text).

Procedura dialitica

Il trattamento dialitico, di per sé, può determinare, durante ogni seduta, un danno al metabolismo proteico con la perdita di aminoacidi e proteine nel dialisato che riduce la disponibilità di nutrienti per la sintesi muscolare [42] [43] (full text).

Molti studi recenti dimostrano che gli effetti catabolici della dialisi inducono conseguenze negative sull'omeostasi delle proteine muscolari scheletriche con riduzione della loro sintesi ed aumento della loro degradazione [44] (full text) [45] (full text). Alcuni autori hanno notato che l'aumentata lisi proteica persiste fino a due ore dal termine della seduta emodialitica [19] (full text).

I meccanismi alla base di questa alterazione del turnover proteico sono da ricondurre non solo alla riduzione dei livelli di aminoacidi e di proteine circolanti, ma anche ad alterazioni del fattore eIF2B che agisce sulla sintesi proteica e all'attivazione, da parte del trattamento dialitico, della cascata infiammatoria [46] (full text) [47].

Diagnosi

Secondo la consensus conference dell'EWGSOP del 2009, i parametri principali da valutare in corso di sarcopenia riguardano la massa muscolare, la forza muscolare e la performance fisica del soggetto [6] (full text). Sulla base di questi tre parametri la sarcopenia viene classificata in tre stadi: la presarcopenia, la sarcopenia e la sua forma severa.

I metodi per determinare la massa muscolare risultano spesso imprecisi e/o molto costosi e questo può limitare la valutazione dell'efficacia dei trattamenti.

La massa muscolare scheletrica può essere rilevata mediante diverse metodiche: risonanza magnetica nucleare (MRI), tomografia computerizzata (CT), densitometria a doppio fascio di

assorbimento di raggi X (DXA), bioimpedenziometria, bioimpedenziometria elettrica (BIA) e le misure antropometriche.

La CT scan e la MRI possono identificare la massa dei tessuti e sono considerate dai ricercatori il gold standard per la quantificazione della massa muscolare. Entrambe le metodiche sono in grado di identificare la qualità del muscolo oltre che la quantità. Tuttavia, i costi alti, la limitata disponibilità nei centri e l'esposizione alle radiazioni, limitano l'uso di queste tecniche nella pratica clinica.

La DXA è una soluzione alternativa e che permette di monitorare massa magra, massa grassa e densità minerale ossea [48]. I vantaggi di questa metodica risiedono nel basso costo e nella capacità di misurare distintamente le varie componenti dell'organismo. Il principale svantaggio è rappresentato dal notevole volume dell'equipaggiamento. Inoltre, soprattutto nei pazienti con IRC, essa non è in grado di differenziare tra la massa muscolare e il liquido extracellulare [49] (full text).

L'analisi mediante BIA stima il volume di massa grassa e magra [50] [51]. Il test è molto economico e la strumentazione portatile è molto facile da usare. La BIA può essere utilizzata per la predizione della composizione corporea in alternativa alla DXA [52] anche se, in soggetti nei quali vige un marcato stato infiammatorio, la predizione non è sempre efficace. Diversi studi hanno dimostrato un ruolo potenziale della BIA nei pazienti in dialisi anche se il suo utilizzo è limitato nella pratica clinica data l'elevata variazione nella misurazione del liquido extracellulare [53] (full text) [54] [55] [56].

Per risolvere quest'ultima importante limitazione è stato di recente sviluppato il REST (Resistance Stabilization Test) che ha ottenuto risultati preliminari promettenti. Questo test si avvale della BIA, mediante una nuova equazione, in modo tale da determinare il peso secco del paziente in trattamento emodialitico su più sedute dialitiche, considerando ogni paziente come il controllo di se stesso [57].

Un'ulteriore metodica, utilizzata per la valutazione della composizione corporea, è la misura antropometrica. Il calcolo delle circonferenze degli arti superiori e la misurazione delle pliche cutanee sono effettuate frequentemente poiché risultano molto economiche. Purtroppo solo pochi studi hanno validato queste misure antropometriche in soggetti anziani ed obesi [58].

Un metodo ancora poco utilizzato, ma di estremo interesse per la stima del trofismo di determinati gruppi muscolari, è rappresentato dagli ultrasuoni [59]. La semplicità di esecuzione, il basso costo e l'ampia disponibilità li rendono ideali nella valutazione dei pazienti allettati, ipomobili e sarcopenici. Oltre alla stima della massa muscolare, essi consentono di valutarne anche la qualità, dato che una maggiore ecogenicità corrisponde a una maggiore quota fibrosa e adiposa tra le fibre [60] (full text).

I deficit della funzione muscolare sono solitamente antecedenti alla perdita della massa muscolare e le metodiche tradizionali descritte in precedenza non sono in grado di rilevarli. La forza muscolare è valutata mediante test funzionali: la forza di prensione, la velocità di camminata, flessione ed estensione dei muscoli della coscia, flusso espiratorio forzato, identificano precocemente il danno muscolare da riduzione delle proteine contrattili.

Il test maggiormente utilizzato per la valutazione della forza è la forza di prensione misurata in condizioni standard con strumenti di misura specifici, i dinamometri. Il test risulta economico, di facile utilizzo, non operatore-dipendente e strettamente correlato con la forza muscolare degli arti inferiori. Una ridotta forza di prensione è un marker di limitata mobilità; alcuni autori hanno dimostrato che essa predice problematiche cliniche ricondu-

cibili and una scarsa massa muscolare globale [61] (full text) ed è correlata in modo lineare con la riduzione dell'attività della vita quotidiana (ADLs) [62].

La forza di flessione ed estensione del ginocchio è misurabile in diversi setting: contrazione isotonica (concentrica ed isocinetica) ed isometrica. Inoltre, osservando la quantità di lavoro prodotto per unità di tempo, può essere stimata la potenza muscolare, predittore di ADLs [63] [64]. Esistono anche tests per identificare la performance fisica del paziente in dialisi: i principali sono descritti nella Tabella 1.

Dati i limiti delle tecniche sopra descritte, sono stati proposti anche numerosi biomarkers per valutare il bilancio catabolico/anabolico del muscolo scheletrico; la loro validazione, tuttavia, è stata realizzata principalmente per i soggetti sani.

Le concentrazioni della creatinina sierica nei pazienti con una filtrazione glomerulare molto ridotta possono essere considerate un buon surrogato della massa muscolare e le sue variazioni sieriche potrebbero indicare una perdita della massa muscolare. Altro biomarker molto studiato è il frammento dell'actina 14-kD: alcuni autori hanno dimostrato che la quantità di questo marcatore nel muscolo potrebbe identificare precocemente la sarcopenia [22] (full text).

Terapia

Nella Tabella 2 sono riportati gli attuali trattamenti che si effettuano per migliorare la forza e resistenza muscolare.

Esercizio fisico

Nei pazienti in dialisi sia l'esercizio fisico aerobico (endurance) sia l'esercizio fisico anaerobico (resistance) sono in grado di ridurre la sarcopenia e incrementare la forza e la potenza muscolare. L'abituale inattività fisica dei pazienti con IRC è da ricondurre ad una serie di barriere: socio-economiche, psicologiche, culturali e cliniche [65] (full text) [66].

Dal punto di vista clinico, la popolazione dialitica è costituita da pazienti fragili e sedentari che hanno notevoli comorbidità quali osteoporosi, anemia, scompenso cardiaco che spesso ne limitano l'accesso all'esercizio fisico. Teoricamente potrebbe essere addirittura dannoso un esercizio fisico sostenuto poiché potrebbe incrementare transitoriamente il rischio di eventi cardiovascolari fatali e non fatali, soprattutto se in presenza di ulteriori fattori di rischio cardiovascolare [67] (full text).

Tabella 1. Test per valutare la performance fisica del paziente in dialisi

Test	Descrizione	Fitness Index
Test della sedia (Sit-to-Stand test - STS)	Il paziente si alza completamente da una sedia senza braccioli e si risiede sulla sedia per 30 secondi	Valutazione della potenza e resistenza della muscolatura degli arti inferiori
Test del cammino (Six-minutes walking test - 6MWT)	Distanza che il paziente riesce a compiere camminando per 6 minuti su percorso piano, con superficie rigida. Il paziente può decidere l'intensità dello sforzo e quando riposarsi	Valutazione delle capacità aerobica e della fatica
Timed Up and Go Test (TUG)	Il TUG misura il tempo impiegato dal paziente per alzarsi da una sedia con braccioli, e percorrere tre metri di cammino, girarsi, tornare indietro e sedersi nuovamente. Ripetuto per tre volte	Valutazione della mobilità e delle capacità funzionali

Diversi studi dimostrano che un “training” (programma di esercizio fisico) di resistance, apparentemente più efficace di quello di endurance [68] (full text), è risultato ben tollerato, sicuro, fattibile in diversi settings: in ospedale [69], al domicilio [70], durante la seduta emodialitica [71].

Gli esercizi anaerobici dovrebbero essere effettuati gradualmente almeno due volte alla settimana, includendo training per tutti i principali gruppi muscolari [72] (full text). La riduzione della sarcopenia e l'incremento delle fibre muscolari, ottenuti con il resistance training, sono stati dimostrati mediante studi biotipici [73] (full text). Tuttavia, nonostante questi esercizi anaerobici determinino uno stimolo anabolico efficace sul muscolo, essi diventano l'ostacolo principale per un'attività fisica protratta negli anni nei pazienti in dialisi [74] (full text) [75].

Molti studi hanno dimostrato un miglioramento della funzione muscolare anche con esercizi aerobici o combinati aerobici/anaerobici. Un training aerobico può comprendere molteplici attività sportive tra le quali: stretching, cammino, jogging, cicloergometro, esercizi aerobici. Questi ultimi spesso si avvalgono anche di diversi attrezzi: pesi, bande elastiche, palle di gomma, rulli, tappeto rotante, etc. Una tipica sessione di allenamento aerobico potrebbe durare circa 90 minuti ed essere così suddivisa: 15-20 minuti di esercizi di stretching, 20-50 minuti pedalando un cicloergometro e 20 minuti di fase di recupero [76]. Nei pazienti in dialisi si dovrebbe iniziare con un training di più bassa intensità, con la più breve durata e per pochi giorni alla settimana [77] [78] (full text). Nei pazienti in dialisi un endurance training determina un notevole miglioramento della capacità di esercizio aerobico e della forza muscolare [79]; un miglioramento dell'insulina resistenza e dell'anoressia [80]; un incremento della frazione di eiezione, dell'output cardiaco e del volume sistolico dopo sei mesi di training [81]. Gli effetti positivi di questo tipo di esercizio scompaiono completamente dopo solo due mesi di inattività fisica [82].

Esercizi aerobici svolti durante la seduta emodialitica, come la bicicletta, si correlano con la riduzione notevole dei valori della pressione sistolica e diastolica intradialitica ed interdialitica [83] e con un miglioramento della forza e della potenza muscolare [84] (full text).

Tabella 2. Trattamenti della Sarcopenia

Terapia	Meccanismo d'azione/Effetti clinici
Esercizio fisico aerobico (endurance training)	<ul style="list-style-type: none"> ↑ della capacità di esercizio aerobico e della forza muscolare ↓ dell'insulino-resistenza e dell'inappetenza ↑ frazione di eiezione ↑ output cardiaco ↑ volume sistolico ↓ pressione sistolica e diastolica intra/interdialitica ↓ infiammazione
Esercizio fisico anaerobico (resistance training)	<ul style="list-style-type: none"> ↓ della sarcopenia ↑ delle fibre muscolari ↑ stimolo anabolico sul muscolo
Correzione dell'acidosi metabolica	↓ degradazione proteica
Terapia ormonale	↑ massa e forza muscolare (utilizzo limitato dagli effetti collaterali)
Correzione dell'insulino-resistenza	↓ della sarcopenia tramite via PI3K/Akt
Nutrizione (supplementi nutrizionali per via orale, enterale, parenterale)	correzione dell'anoressia
Prospettive future	<ul style="list-style-type: none"> stimolazione della sintesi mitocondriale (sirtuine) modulazione del microbiota intestinale modifiche dei microRNA

Viana et al hanno dimostrato un effetto anti-infiammatorio ottenuto con un regolare esercizio fisico aerobico di intensità media in pazienti con IRC [85] (full text).

Lo sviluppo di mimetici dell'esercizio fisico (es. stimolatori dei recettori nucleari che regolano il metabolismo energetico del muscolo scheletrico e il rimodellamento del muscolo indotto dall'esercizio fisico) potrebbero in futuro potenziare gli effetti dell'esercizio fisico nei pazienti fragili con IRC [86] (full text).

Alla luce di queste evidenze, un ideale training dovrebbe prevedere sia esercizi aerobici che anaerobici, modulati in intensità e durata secondo le comorbidità e le capacità fisiche del paziente [76].

Correzione dell'acidosi metabolica

La supplementazione di bicarbonato (NaHCO_3) corregge il bilancio dell'azoto nei pazienti con IRC [87] (full text) e favorisce una normale crescita nei bambini con acidosi tubulare [88]. La perdita proteica muscolare è due volte superiore con valori di $\text{NaHCO}_3 < 16 \text{ mM}$ rispetto a valori di $\text{NaHCO}_3 > 22 \text{ mM}$ [89]. Stein et al dimostrarono in uno studio randomizzato che la correzione dei bicarbonati determinava nei pazienti in dialisi peritoneale un incremento ponderale di circa 2 kg e della massa muscolare valutata mediante indici antropometrici [90] (full text). In modo analogo anche nei pazienti in emodialisi la degradazione proteica è ridotta con la correzione dell'acidosi metabolica. Il mantenimento di valori di bicarbonatemia $> 22 \text{ mM}$ sono auspicabili per ridurre il rischio di sviluppo di sarcopenia nei pazienti in dialisi con acidosi metabolica.

Terapia Ormonale

Negli uomini con ipogonadismo la somministrazione di testosterone migliora la massa e la forza muscolare [91] [92].

Simili risultati si sono ottenuti mediante la somministrazione di nandrolone (19-nortestosterone) sulla massa magra di pazienti con IRC (100 mg di nandrolone/settimana per 24 settimane) ed in dialisi [93] (full text) [94].

Gli effetti collaterali del nandrolone (ginecomastia, disfunzione erettile, incremento del rischio cardiovascolare), ne limitano il suo utilizzo, soprattutto nella donna, ed ulteriori studi sono necessari per consigliarne un ampio impiego [94].

Correzione dell'insulino-resistenza

Il miglioramento dell'insulino-resistenza sarebbe cruciale per la prevenzione dello sviluppo della sarcopenia nei pazienti in dialisi.

L'esercizio fisico aerobico è sicuramente efficace nel migliorare l'insulino-resistenza dei pazienti dializzati. Lo stesso effetto è stato rilevato anche con la somministrazione di tiazolidinedioni, farmaci ampiamente utilizzati per il trattamento del diabete mellito, che agiscono sull'attivazione del pathway PI3K/Akt [95].

Nonostante i tiazolidinedioni abbiano un metabolismo principalmente epatico che ne favorisce l'utilizzo nei pazienti in dialisi, essi presentano effetti collaterali gravi che ne limitano l'effettivo impiego. Non esistono, inoltre, evidenze che l'uso dei tiazolidinedioni migliori la massa magra nei pazienti in dialisi, vi sono solo dati che imputano al diabete mellito di essere un forte predittore di sarcopenia, indipendentemente dalle altre variabili (età, sesso, albumina sierica, markers dell'infiammazione, modalità di dialisi) [96].

Nutrizione

Lo stimolo dell'appetito e la correzione dell'anoressia determinano un miglioramento della massa magra nei pazienti in dialisi. Tra i farmaci stimolanti l'appetito è stato dimostrato che la somministrazione di 160 mg/die di megestrolo acetato per due mesi incrementa il BMI e i livelli di albumina nei pazienti dializzati. Questo derivato del progesterone è in grado di ridurre l'anoressia e migliorare la sarcopenia [97] (full text) [98] anche se i suoi effetti collaterali (impotenza, ipogonadismo, incremento del rischio cardio-embolico) ne consigliano uno stretto monitoraggio. Non esistono trials clinici che definiscano il suo utilizzo nei pazienti in dialisi.

Un'altra strategia per risolvere forme di anoressia resistenti è la somministrazione di supplementi nutrizionali per via orale, enterale o parenterale.

La terapia di supplementazione orale, da sola e in associazione con quella parenterale intradialitica, si avvale di prodotti a contenuto proteico e calorico differenti che sono somministrati in base alle necessità cliniche del paziente. Si preferisce somministrarli durante la seduta emodialitica, prediligendo prodotti con formule ad elevato contenuto energetico (1,5/2 Kcal/ml) per evitare un sovraccarico di liquidi [99] (full text). I supplementi possono aggiungere all'apporto spontaneo di nutrienti fino a 7-10 kcal/Kg di energia e 0.3-0.4 g di proteine al giorno determinando un incremento del BMI, dei livelli di pre-albumina ed albumina, e riducendo la mortalità e l'ospedalizzazione [100] [101] (full text).

Prospettive future

Nuove strategie terapeutiche per la sarcopenia urgono principalmente nei pazienti con patologie croniche quali l'IRC. Nell'ultimo decennio nuovi potenziali target per il trattamento della sarcopenia sono stati identificati e studiati. Si riportano brevemente alcune delle terapie maggiormente promettenti non ancora approvate.

Modifiche del microbiota intestinale

Il microbiota è costituito da più di 100 trilioni di microrganismi commensali simbiotici, localizzati a livello intestinale, ed influenza diverse funzioni essenziali per l'organismo in particolare esiste un vero proprio asse di comunicazione tra il microbiota e il metabolismo muscolare. La "disbiosi intestinale" definita come l'alterazione nella composizione e nell'attività del microbiota intestinale, è stata dimostrata anche nei pazienti con IRC da una serie di meccanismi: ridotto apporto di fibre; rallentato transito intestinale; uso di antibiotici, ferro per via orale, chelanti del fosforo; alterato assorbimento di proteine; modificazione del pH luminale secondario ad aumentata escrezione intestinale di urea, acido urico ed ossalati [102].

L'alterazione del microbiota si riflette sul metabolismo muscolare mediante diversi fattori: riduzione della biodisponibilità degli aminoacidi, produzione di citochine pro-infiammatorie e sintesi di vari metaboliti che raggiungono il muscolo e lo danneggiano [103].

La disbiosi intestinale può essere trattata attraverso due differenti strategie: modulazione della crescita dei batteri intestinali o eliminazione dei prodotti tossici [104].

La modulazione del microbiota intestinale può essere effettuata mediante la somministrazione di specifici nutrienti (prebiotici), di batteri viventi (probiotici) o di peptidi, che hanno una potente attività antimicrobica, prodotti da altre specie batteriche (batteriocine) [105] (full text).

Mentre l'eliminazione dei prodotti tossici potrebbe avvenire mediante sostanze con un potente effetto adsorbente le tossine, che tuttavia risultano ancora in fase di studio [106].

Negli ultimi anni questa area ricerca sta notevolmente crescendo e promette interessanti soluzioni per il trattamento della sarcopenia mediate la modulazione del microbiota intestinale.

Stimolazione della biosintesi mitocondriale

Il mitocondrio è un'importante fonte di energia per il metabolismo cellulare e la sua disfunzione è associata a perdita muscolare [107] (full text). Nei ratti diabetici l'utilizzo delle sirtuine (SIRT) determina un miglioramento dei disordini metabolici [108] (full text). In corso di uremia, si ipotizza che le SIRT siano in grado di attivare un pathway aerobico mediante la stimolazione di PCG-1 α , che risulta ridotta nei pazienti dializzati [109] (full text), migliorando la biogenesi mitocondriale. In un recente studio, SIRT2104, piccolo derivato sintetico delle SIRT, rallentava l'invecchiamento e preservava la massa muscolare ed ossa in mammiferi [110] (full text). Le SIRT rappresentano un'attraente possibilità futura di trattamento della sarcopenia in dialisi.

MicroRNA

I microRNA sono in grado di regolare i processi biologici in condizioni fisiologiche e patologiche. Si legano a regioni specifiche non tradotte all'estremità 3' (UTRs) dell'mRNA determinando un blocco della traduzione con conseguenti modifiche nell'espressione proteica. Un microRNA è in grado di legarsi a sequenze differenti di mRNAs ed un mRNA è il target di molteplici microRNA.

Diversi studi condotti su topi hanno identificato che la variazione dei livelli dei microRNA si associa alla presenza di sarcopenia in corso di IRC mediante diversi meccanismi: inibizione della miogenesi [111] (full text), alterazione nella degradazione proteica [112] e differenziazione delle cellule satelliti [113] (full text).

I microRNA rimangono un'affascinante area di ricerca ed un ulteriore potenziale target terapeutico per prevenire la perdita di massa muscolare nei pazienti con IRC.

Conclusioni

La mancanza di strumenti di rilevazione idonei e di definizioni chiare con cut-off condivisi comporta ancora una notevole difficoltà nello studio della sarcopenia nei pazienti con IRC in dialisi.

Le ultime scoperte sui meccanismi patogenetici della sarcopenia dovrebbero favorire in futuro lo sviluppo di terapie più efficaci nella risoluzione di questa complicanza. Nuove strategie terapeutiche della sarcopenia potrebbero incrementare la qualità di vita e la sopravvivenza dei pazienti in dialisi.

Bibliografia

[1] Checheriță IA, Turcu F, Dragomirescu RF et al. Chronic complications in hemodialysis: correlations with primary renal disease. *Romanian journal of morphology and embryology = Revue roumaine de morphologie et embryologie* 2010;51(1):21-6 (full text)

[2] Lin J, Curhan GC Kidney function decline and physical function in women. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2008 Sep;23(9):2827-33 (full text)

- [3] Qureshi AR, Alvestrand A, Danielsson A et al. Factors predicting malnutrition in hemodialysis patients: a cross-sectional study. *Kidney international* 1998 Mar;**53**(3):773-82 (full text)
- [4] Wolfe RR The underappreciated role of muscle in health and disease. *The American journal of clinical nutrition* 2006 Sep;**84**(3):475-82 (full text)
- [5] Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney international* 1999 May;**55**(5):1899-911 (full text)
- [6] Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age and ageing* 2010 Jul;**39**(4):412-23 (full text)
- [7] Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Topinková E et al. Understanding sarcopenia as a geriatric syndrome. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care* 2010 Jan;**13**(1):1-7
- [8] McLean RR, Kiel DP Developing consensus criteria for sarcopenia: an update. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2015 Apr;**30**(4):588-92
- [9] Morley JE, Abbatecola AM, Argiles JM et al. Sarcopenia with limited mobility: an international consensus. *Journal of the American Medical Directors Association* 2011 Jul;**12**(6):403-9
- [10] Baumgartner RN, Waters DL, Gallagher D et al. Predictors of skeletal muscle mass in elderly men and women. *Mechanisms of ageing and development* 1999 Mar **1**;107(2):123-36
- [11] Shimokata H, Ando F, Yuki A et al. Age-related changes in skeletal muscle mass among community-dwelling Japanese: a 12-year longitudinal study. *Geriatrics & gerontology international* 2014 Feb;**14** Suppl 1:85-92
- [12] Sakkas GK, Kent-Braun JA, Doyle JW et al. Effect of diabetes mellitus on muscle size and strength in patients receiving dialysis therapy. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2006 May;**47**(5):862-9
- [13] Sharma D, Hawkins M, Abramowitz MK et al. Association of sarcopenia with eGFR and misclassification of obesity in adults with CKD in the United States. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2014 Dec **5**;9(12):2079-88 (full text)
- [14] Batsis JA, Barre LK, Mackenzie TA et al. Variation in the prevalence of sarcopenia and sarcopenic obesity in older adults associated with different research definitions: dual-energy X-ray absorptiometry data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. *Journal of the American Geriatrics Society* 2013 Jun;**61**(6):974-80
- [15] Schoenheimer R, Clarke HT. (1942) *The dynamic state of body constituents*. MA: Harvard University Press. Cambridge, MA. 78 pp.
- [16] Wang XH, Mitch WE Mechanisms of muscle wasting in chronic kidney disease. *Nature reviews. Nephrology* 2014 Sep;**10**(9):504-16
- [17] Mitch WE, Goldberg AL Mechanisms of muscle wasting. The role of the ubiquitin-proteasome pathway. *The New England journal of medicine* 1996 Dec **19**;335(25):1897-905
- [18] Mitch WE, Price SR Mechanisms activated by kidney disease and the loss of muscle mass. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2001 Dec;**38**(6):1337-42
- [19] Ikizler TA, Pupim LB, Brouillette JR et al. Hemodialysis stimulates muscle and whole body protein loss and alters substrate oxidation. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism* 2002 Jan;**282**(1):E107-16 (full text)
- [20] Workeneh BT, Mitch WE Review of muscle wasting associated with chronic kidney disease. *The American journal of clinical nutrition* 2010 Apr;**91**(4):1128S-1132S (full text)
- [21] Du J, Wang X, Mierles C et al. Activation of caspase-3 is an initial step triggering accelerated muscle proteolysis in catabolic conditions. *The Journal of clinical investigation* 2004 Jan;**113**(1):115-23
- [22] Workeneh BT, Rondon-Berrios H, Zhang L et al. Development of a diagnostic method for detecting increased muscle protein degradation in patients with catabolic conditions. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2006 Nov;**17**(11):3233-9 (full text)
- [23] Stitt TN, Drujan D, Clarke BA et al. The IGF-1/PI3K/Akt pathway prevents expression of muscle atrophy-induced ubiquitin ligases by inhibiting FOXO transcription factors. *Molecular cell* 2004 May **7**;14(3):395-403 (full text)
- [24] Wang X, Hu Z, Hu J et al. Insulin resistance accelerates muscle protein degradation: Activation of the ubiquitin-proteasome pathway by defects in muscle cell signaling. *Endocrinology* 2006 Sep;**147**(9):4160-8
- [25] Chauveau P, Combe C, Laville M et al. Factors influencing survival in hemodialysis patients aged older than 75 years: 2.5-year outcome study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2001 May;**37**(5):997-1003
- [26] Zhang L, Du J, Hu Z et al. IL-6 and serum amyloid A synergy mediates angiotensin II-induced muscle wasting. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2009 Mar;**20**(3):604-12 (full text)
- [27] Song YH, Li Y, Du J et al. Muscle-specific expression of IGF-1 blocks angiotensin II-induced skeletal muscle wasting. *The Journal of clinical investigation* 2005 Feb;**115**(2):451-8
- [28] Siew ED, Pupim LB, Majchrzak KM et al. Insulin resistance is associated with skeletal muscle protein breakdown in non-diabetic chronic hemodialysis patients. *Kidney international* 2007 Jan;**71**(2):146-52
- [29] Li YP, Lecker SH, Chen Y et al. TNF-alpha increases ubiquitin-conjugating activity in skeletal muscle by up-regulating UbcH2/E220k. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 2003 Jun;**17**(9):1048-57 (full text)
- [30] Raff H, Trivedi H Circadian rhythm of salivary cortisol, plasma cortisol, and plasma ACTH in end-stage renal disease. *Endocrine connections* 2013 Mar **1**;2(1):23-31 (full text)
- [31] Kuemmerle N, Krieg RJ Jr, Latta K et al. Growth hormone and insulin-like growth factor in non-uremic acidosis and uremic acidosis. *Kidney international. Supplement* 1997 Mar;**58**:S102-5
- [32] Brüngger M, Hulter HN, Krapf R et al. Effect of chronic metabolic acidosis on the growth hormone/IGF-1 endocrine axis: new cause of growth hormone insensitivity in humans. *Kidney international* 1997 Jan;**51**(1):216-21 (full text)
- [33] Sun DF, Chen Y, Rabkin R et al. Work-induced changes in skeletal muscle IGF-1 and myostatin gene expression in uremia. *Kidney international* 2006 Aug;**70**(3):453-9

- [34] Carrero JJ, Qureshi AR, Parini P et al. Low serum testosterone increases mortality risk among male dialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 2009 Mar;20(3):613-20 (full text)
- [35] Gungor O, Kircelli F, Carrero JJ et al. Endogenous testosterone and mortality in male hemodialysis patients: is it the result of aging? *Clinical journal of the American Society of Nephrology* : CJASN 2010 Nov;5(11):2018-23 (full text)
- [36] Mitch WE Malnutrition: a frequent misdiagnosis for hemodialysis patients. *The Journal of clinical investigation* 2002 Aug;110(4):437-9
- [37] Kalantar-Zadeh K, Block G, McAllister CJ et al. Appetite and inflammation, nutrition, anemia, and clinical outcome in hemodialysis patients. *The American journal of clinical nutrition* 2004 Aug;80(2):299-307 (full text)
- [38] Cheung WW, Paik KH, Mak RH et al. Inflammation and cachexia in chronic kidney disease. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2010 Apr;25(4):711-24
- [39] Rui L, Yuan M, Frantz D et al. SOCS-1 and SOCS-3 block insulin signaling by ubiquitin-mediated degradation of IRS1 and IRS2. *The Journal of biological chemistry* 2002 Nov 1;277(44):42394-8 (full text)
- [40] Zhang L, Ran L, Garcia GE et al. Chemokine CXCL16 regulates neutrophil and macrophage infiltration into injured muscle, promoting muscle regeneration. *The American journal of pathology* 2009 Dec;175(6):2518-27
- [41] Zhang L, Pan J, Dong Y et al. Stat3 activation links a C/EBP β to myostatin pathway to stimulate loss of muscle mass. *Cell metabolism* 2013 Sep 3;18(3):368-79 (full text)
- [42] Löfberg E, Essén P, McNurlan M et al. Effect of hemodialysis on protein synthesis. *Clinical nephrology* 2000 Oct;54(4):284-94
- [43] Ikizler TA, Flakoll PJ, Parker RA et al. Amino acid and albumin losses during hemodialysis. *Kidney international* 1994 Sep;46(3):830-7 (full text)
- [44] Lim VS, Ikizler TA, Raj DS et al. Does hemodialysis increase protein breakdown? Dissociation between whole-body amino acid turnover and regional muscle kinetics. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 2005 Apr;16(4):862-8 (full text)
- [45] Raj DS, Zager P, Shah VO et al. Protein turnover and amino acid transport kinetics in end-stage renal disease. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism* 2004 Jan;286(1):E136-43 (full text)
- [46] Kobayashi H, Børsheim E, Anthony TG et al. Reduced amino acid availability inhibits muscle protein synthesis and decreases activity of initiation factor eIF2B. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism* 2003 Mar;284(3):E488-98 (full text)
- [47] Caglar K, Peng Y, Pupim LB et al. Inflammatory signals associated with hemodialysis. *Kidney international* 2002 Oct;62(4):1408-16
- [48] Kelly TL, Berger N, Richardson TL et al. DXA body composition: theory and practice. *Applied radiation and isotopes* : including data, instrumentation and methods for use in agriculture, industry and medicine 1998 May-Jun;49(5-6):511-3
- [49] Roubenoff R, Kehayias JJ, Dawson-Hughes B et al. Use of dual-energy x-ray absorptiometry in body-composition studies: not yet a "gold standard". *The American journal of clinical nutrition* 1993 Nov;58(5):589-91 (full text)
- [50] Kyle UG, Genton L, Karsegard L et al. Single prediction equation for bioelectrical impedance analysis in adults aged 20-94 years. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)* 2001 Mar;17(3):248-53
- [51] Kyle UG, Genton L, Slosman DO et al. Fat-free and fat mass percentiles in 5225 healthy subjects aged 15 to 98 years. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)* 2001 Jul-Aug;17(7-8):534-41
- [52] Chien MY, Huang TY, Wu YT et al. Prevalence of sarcopenia estimated using a bioelectrical impedance analysis prediction equation in community-dwelling elderly people in Taiwan. *Journal of the American Geriatrics Society* 2008 Sep;56(9):1710-5
- [53] Chertow GM, Lowrie EG, Wilmore DW et al. Nutritional assessment with bioelectrical impedance analysis in maintenance hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 1995 Jul;6(1):75-81 (full text)
- [54] Liu L, Zhu F, G Raimann J et al. Determination of fluid status in haemodialysis patients with whole body and calf bioimpedance techniques. *Nephrology (Carlton, Vic.)* 2012 Feb;17(2):131-40
- [55] Chongthanakorn K, Tiranathanagul K, Susantitaphong P et al. Effective determination of dry weight by intradialytic bioimpedance analysis in hemodialysis. *Blood purification* 2009;27(3):235-41
- [56] Hur E, Usta M, Toz H et al. Effect of fluid management guided by bioimpedance spectroscopy on cardiovascular parameters in hemodialysis patients: a randomized controlled trial. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2013 Jun;61(6):957-65
- [57] Basile C, Libutti P, Lisi P et al. Probing the dry weight by bioimpedance: the resistance stabilization test. *Journal of nephrology* 2015 Aug;28(4):517-20
- [58] Rolland Y, Czerwinski S, Abellan Van Kan G et al. Sarcopenia: its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. *The journal of nutrition, health & aging* 2008 Aug-Sep;12(7):433-50
- [59] Loenneke JP, Thiebaud RS, Abe T et al. Estimating site-specific muscle loss: a valuable tool for early sarcopenia detection? *Rejuvenation research* 2014 Dec;17(6):496-8
- [60] Watanabe Y, Yamada Y, Fukumoto Y et al. Echo intensity obtained from ultrasonography images reflecting muscle strength in elderly men. *Clinical interventions in aging* 2013;8:993-8 (full text)
- [61] Lauretani F, Russo CR, Bandinelli S et al. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)* 2003 Nov;95(5):1851-60 (full text)
- [62] Al Snih S, Markides KS, Ottenbacher KJ et al. Hand grip strength and incident ADL disability in elderly Mexican Americans over a seven-year period. *Aging clinical and experimental research* 2004 Dec;16(6):481-6
- [63] Bean JF, Kiely DK, Herman S et al. The relationship between leg power and physical performance in mobility-limited older people. *Journal of the American Geriatrics Society* 2002 Mar;50(3):461-7
- [64] Suzuki T, Bean JF, Fielding RA et al. Muscle power of the ankle flexors predicts functional performance in community-dwelling older women. *Journal of the American Geriatrics Society* 2001 Sep;49(9):1161-7
- [65] Delgado C, Johansen KL Deficient counseling on physical activity among nephrologists. *Nephron. Clinical practice* 2010;116(4):c330-6 (full text)

- [66] Zheng J, You LM, Lou TQ et al. Development and psychometric evaluation of the Dialysis patient-perceived Exercise Benefits and Barriers Scale. *International journal of nursing studies* 2010 Feb;47(2):166-80
- [67] Thompson PD, Franklin BA, Balady GJ et al. Exercise and acute cardiovascular events placing the risks into perspective: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism and the Council on Clinical Cardiology. *Circulation* 2007 May 1;115(17):2358-68 (full text)
- [68] Rossi AP, Burris DD, Lucas FL et al. Effects of a renal rehabilitation exercise program in patients with CKD: a randomized, controlled trial. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2014 Dec 5;9(12):2052-8 (full text)
- [69] Watson EL, Greening NJ, Viana JL et al. Progressive Resistance Exercise Training in CKD: A Feasibility Study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2015 Aug;66(2):249-57
- [70] Howden EJ, Coombes JS, Strand H et al. Exercise training in CKD: efficacy, adherence, and safety. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2015 Apr;65(4):583-91
- [71] 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
- [72] Chen CT, Lin SH, Chen JS et al. Muscle wasting in hemodialysis patients: new therapeutic strategies for resolving an old problem. *TheScientificWorldJournal* 2013;2013:643954 (full text)
- [73] Kouidi E, Albani M, Natsis K et al. The effects of exercise training on muscle atrophy in haemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 1998 Mar;13(3):685-99 (full text)
- [74] 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)
- [75] Cheema B, Abas H, Smith B et al. Randomized controlled trial of intradialytic resistance training to target muscle wasting in ESRD: the Progressive Exercise for Anabolism in Kidney Disease (PEAK) study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2007 Oct;50(4):574-84
- [76] Aucella F, Battaglia Y, Bellizzi V et al. Physical exercise programs in CKD: lights, shades and perspectives [corrected]. *Journal of nephrology* 2015 Apr;28(2):143-50
- [77] Johansen KL Exercise and dialysis. *Hemodialysis international. International Symposium on Home Hemodialysis* 2008 Jul;12(3):290-300
- [78] Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN et al. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation* 2007 Aug 28;116(9):1094-105 (full text)
- [79] Konstantinidou E, Koukouvou G, Kouidi E et al. Exercise training in patients with end-stage renal disease on hemodialysis: comparison of three rehabilitation programs. *Journal of rehabilitation medicine* 2002 Jan;34(1):40-5
- [80] Goldberg AP, Geltman EM, Gavin JR 3rd et al. Exercise training reduces coronary risk and effectively rehabilitates hemodialysis patients. *Nephron* 1986;42(4):311-6
- [81] Deligiannis A, Kouidi E, Tassoulas E et al. Cardiac effects of exercise rehabilitation in hemodialysis patients. *International journal of cardiology* 1999 Aug 31;70(3):253-66
- [82] Frey S, Mir AR, Lucas M et al. Visceral protein status and caloric intake in exercising versus nonexercising individuals with end-stage renal disease. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation* 1999 Apr;9(2):71-7
- [83] Anderson JE, Boivin MR Jr, Hatchett L et al. Effect of exercise training on interdialytic ambulatory and treatment-related blood pressure in hemodialysis patients. *Renal failure* 2004 Sep;26(5):539-44
- [84] Storer TW, Casaburi R, Sawelson S et al. Endurance exercise training during haemodialysis improves strength, power, fatigability and physical performance in maintenance haemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2005 Jul;20(7):1429-37 (full text)
- [85] Viana JL, Kosmadakis GC, Watson EL et al. Evidence for anti-inflammatory effects of exercise in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2014 Sep;25(9):2121-30 (full text)
- [86] Fan W, Atkins AR, Yu RT et al. Road to exercise mimetics: targeting nuclear receptors in skeletal muscle. *Journal of molecular endocrinology* 2013 Dec;51(3):T87-T100 (full text)
- [87] Papadoyannakis NJ, Stefanidis CJ, McGeown M et al. The effect of the correction of metabolic acidosis on nitrogen and potassium balance of patients with chronic renal failure. *The American journal of clinical nutrition* 1984 Sep;40(3):623-7 (full text)
- [88] Kalhoff H, Diekmann L, Kunz C et al. Alkali therapy versus sodium chloride supplement in low birthweight infants with incipient late metabolic acidosis. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* 1997 Jan;86(1):96-101
- [89] Boirie Y, Broyer M, Gagnadoux MF et al. Alterations of protein metabolism by metabolic acidosis in children with chronic renal failure. *Kidney international* 2000 Jul;58(1):236-41
- [90] Stein A, Moorhouse J, Iles-Smith H et al. Role of an improvement in acid-base status and nutrition in CAPD patients. *Kidney international* 1997 Oct;52(4):1089-95 (full text)
- [91] Morley JE, Perry HM 3rd, Kaiser FE et al. Effects of testosterone replacement therapy in old hypogonadal males: a preliminary study. *Journal of the American Geriatrics Society* 1993 Feb;41(2):149-52
- [92] Sih R, Morley JE, Kaiser FE et al. Testosterone replacement in older hypogonadal men: a 12-month randomized controlled trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1997 Jun;82(6):1661-7
- [93] 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)
- [94] Macdonald JH, Marcora SM, Jibani MM et al. Nandrolone decanoate as anabolic therapy in chronic kidney disease: a randomized phase II dose-finding study. *Nephron. Clinical practice* 2007;106(3):c125-35

- [95] Mullan RJ, Montori VM, Shah ND et al. The diabetes mellitus medication choice decision aid: a randomized trial. *Archives of internal medicine* 2009 Sep 28;169(17):1560-8
- [96] Pupim LB, Heimbürger O, Qureshi AR et al. Accelerated lean body mass loss in incident chronic dialysis patients with diabetes mellitus. *Kidney international* 2005 Nov;68(5):2368-74
- [97] Gołebiewska J, Lichodziejewska-Niemierko M, Aleksandrowicz E et al. Influence of megestrol acetate on nutrition and inflammation in dialysis patients - preliminary results. *Acta biochimica Polonica* 2009;56(4):733-7 (full text)
- [98] Boccanfuso JA, Hutton M, McAllister B et al. The effects of megestrol acetate on nutritional parameters in a dialysis population. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation* 2000 Jan;10(1):36-43
- [99] 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)
- [100] Pupim LB, Flakoll PJ, Brouillette JR et al. Intradialytic parenteral nutrition improves protein and energy homeostasis in chronic hemodialysis patients. *The Journal of clinical investigation* 2002 Aug;110(4):483-92
- [101] 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)
- [102] Bozzoli L, Sabatino A, Regolisti G et al. [Protein-energy wasting and nutritional supplementation in chronic hemodialysis]. *Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Societa italiana di nefrologia* 2015 Sep-Oct;32(5)
- [103] Bindels LB, Delzenne NM Muscle wasting: the gut microbiota as a new therapeutic target? *The international journal of biochemistry & cell biology* 2013 Oct;45(10):2186-90
- [104] Evenepoel P, Meijers BK, Bammens BR et al. Uremic toxins originating from colonic microbial metabolism. *Kidney international. Supplement* 2009 Dec;(114):S12-9
- [105] Meijers BK, De Preter V, Verbeke K et al. p-Cresyl sulfate serum concentrations in haemodialysis patients are reduced by the prebiotic oligofructose-enriched inulin. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2010 Jan;25(1):219-24 (full text)
- [106] Marier JF, Guilbaud R, Kambhampati SR et al. The effect of AST-120 on the single-dose pharmacokinetics of losartan and losartan acid (E-3174) in healthy subjects. *Journal of clinical pharmacology* 2006 Mar;46(3):310-20
- [107] Powers SK, Wiggs MP, Duarte JA et al. Mitochondrial signaling contributes to disuse muscle atrophy. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism* 2012 Jul 1;303(1):E31-9 (full text)
- [108] Chen KH, Cheng ML, Jing YH et al. Resveratrol ameliorates metabolic disorders and muscle wasting in streptozotocin-induced diabetic rats. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism* 2011 Nov;301(5):E853-63 (full text)
- [109] Zaza G, Granata S, Masola V et al. Downregulation of nuclear-encoded genes of oxidative metabolism in dialyzed chronic kidney disease patients. *PLoS one* 2013;8(10):e77847 (full text)
- [110] Mercken EM, Mitchell SJ, Martin-Montalvo A et al. SIRT2104 extends survival of male mice on a standard diet and preserves bone and muscle mass. *Aging cell* 2014 Oct;13(5):787-96 (full text)
- [111] Wang XH, Hu Z, Klein JD et al. Decreased miR-29 suppresses myogenesis in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2011 Nov;22(11):2068-76 (full text)
- [112] Xu J, Li R, Workeneh B et al. Transcription factor FoxO1, the dominant mediator of muscle wasting in chronic kidney disease, is inhibited by microRNA-486. *Kidney international* 2012 Aug;82(4):401-11
- [113] Dey BK, Gagan J, Dutta A et al. miR-206 and -486 induce myoblast differentiation by downregulating Pax7. *Molecular and cellular biology* 2011 Jan;31(1):203-14 (full text)