

## L'OBESITÀ IN DIALISI E L'EPIDEMIOLOGIA INVERSA: VERO O FALSO?

Giovanni Panzetta<sup>1</sup>, Cataldo Abaterusso<sup>2</sup><sup>1</sup>S.C. di Nefrologia e Dialisi, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti di Trieste", Trieste<sup>2</sup>Sezione di Nefrologia, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi, Verona**Obesity in dialysis and reverse epidemiology: true or false?**

About 50% of patients who undergo dialysis are overweight or obese. Rather than being a disadvantage, the extra weight is associated with improved survival in this patient group. However, the relationship between weight and outcome is complex among dialysis patients. In the general population obesity constitutes a clear cardiovascular risk factor. By contrast, in obese dialysis patients the nutritional status may be better, and obesity thus provides, at least in the short term, some protection against malnutrition and the associated morbidity. On the other hand, some studies suggest that mortality in the long term is directly correlated with excess weight and obesity, which indicates that fat represents a risk factor also in uremia. In the elderly, particularly those affected by end-stage renal disease, endocrine and metabolic effects on the nitrogen balance cause the loss of muscle mass despite an excess of adipose tissue, which is a condition known as sarcopenic obesity. While a good nutritional state is found in some obese dialysis patients, which probably accounts for the improved survival of the obese group as a whole, there is a sizable proportion of sarcopenic obese, which is probably increasing. Sarcopenic obesity is not only characterized by the reduction of muscle mass but also by the accumulation of fat surrounding the abdominal viscera (visceral fat syndrome), which may be associated with a greater degree of metabolic and atherosclerotic disease. Several studies have shown that malnutrition associated with obesity, including sarcopenic obesity, is the risk factor most closely correlated with morbidity and mortality both in dialysis patients and the general population. The timely identification of this condition has therefore become necessary in the dialysis population now dominated by the elderly and very elderly. Body mass index is inadequate as a measure of sarcopenic obesity since it cannot define muscle mass nor indicate the localization of the fat in the visceral compartment. Other indices must be developed and validated in well performed clinical trials to identify fat localization and the presence of sarcopenia.

Conflict of interest: None

**KEY WORDS:**

Body Mass Index, Dialysis, Reverse epidemiology, Sarcopenic obesity

**PAROLE CHIAVE:**

Body Mass Index, Dialisi, Epidemiologia inversa, Obesità sarcopenica

✉ **Indirizzo degli Autori:**

Dr. Giovanni Panzetta  
S.C. di Nefrologia e Dialisi  
Azienda Ospedaliero-Universitaria  
"Ospedali Riuniti di Trieste"  
Strada di Fiume 447  
34149 Trieste  
e-mail:  
giovanni.panzetta@aots.sanita.fvg.it

**INTRODUZIONE**

Non vi è dubbio che il panorama dialitico sia molto cambiato negli ultimi anni e che esso continuerà a cambiare nel prossimo futuro.

Uno dei mutamenti più significativi è costituito dal fatto che almeno il 50% dei pazienti che iniziano la dialisi sia sovrappeso o obeso (1) e che questa con-

dizione, identificata mediante un *Body Mass Index* (BMI) superiore a 25 kg/m<sup>2</sup>, invece di rappresentare uno svantaggio, assicura ai pazienti un significativo guadagno di sopravvivenza.

Dopo la segnalazione iniziale del fenomeno da parte di Fleishmann (2) nel 1999, le conferme successive si devono principalmente a Kalantar-Zadeh (3), che ha dimostrato che persino un BMI superiore a 35 kg/m<sup>2</sup>

è associato con una migliore sopravvivenza. Ma, una serie di dati di registro (4) e i risultati di grandi studi Internazionali (5), hanno sancito definitivamente l'esistenza di una stretta relazione positiva tra BMI e sopravvivenza nei pazienti in dialisi.

Poiché l'obesità rappresenta un indiscutibile fattore di rischio cardiovascolare nella popolazione generale, l'associazione positiva tra obesità e sopravvivenza negli uremici dializzati è subito apparsa contraria alla logica ed è stata perciò conosciuta l'espressione "epidemiologia inversa".

Questa questione ha aperto una serie di temi di discussione: la relazione è vera? Quali sono i fondamenti biologici della relazione? Il grasso fa bene nei dializzati? Bisogna evitare di far dimagrire i pazienti ed anzi si deve incentivare il soprappeso? Bisogna trascurare le modificazioni metaboliche indotte dall'obesità con le quali i pazienti convivono favorevolmente?

Alcune di queste domande, come l'idea di favorire l'obesità o di ignorare le conseguenze metaboliche dell'obesità, di cui pur si trova traccia in letteratura, non verranno prese in seria considerazione, mentre gli altri aspetti della questione verranno analizzati nei prossimi capitoli.

## LA RELAZIONE DIRETTA TRA **BODY MASS INDEX** E SOPRAVVIVENZA È REALE

Secondo Ikizler (6), questa relazione non solo è reale perché suffragata da una messe di dati inconfutabili, ma è da ritenersi logica e persino attesa. Infatti, osservazioni simili sono state fatte in altre condizioni fisiopatologiche come lo scompenso cardiaco cronico, il cancro, l'AIDS, le malattie infiammatorie croniche e nella vecchiaia stessa, cioè in condizioni gravate da elevati tassi di mortalità associati molto spesso a malnutrizione severa.

Quindi l'interpretazione più semplice del fenomeno è che in dialisi, come nelle altre condizioni citate, i pazienti con un BMI più elevato godano di uno stato generale e di uno stato di nutrizione migliori; un BMI più elevato costituirebbe, secondo Ikizler, solo un "marker surrogato" di questa situazione.

Già alcuni anni orsono Barret-Connor (7) ricordava che nel *Cardiovascular Health Study* (CHS) Fried et al. avevano trovato che i soggetti soprappeso nell'età avanzata morivano di meno e che risultati simili negli anziani erano stati riportati da Ostfeld nel 1972 e successivamente da Dorn e da Stevens.

Barret-Connor aggiungeva che i medici che hanno esperienza degli anziani non si meravigliano che con l'avanzare dell'età si attenui la relazione tra eccesso di peso corporeo e mortalità e che questo apparente paradosso sia spiegato dal fatto che la magrezza

nell'anziano può costituire la spia della presenza di una malattia cronica, di fragilità, di depressione o di demenza (elementi che ormai fanno parte della nuova classe di pazienti anziani in dialisi); e per converso, un certo eccesso di peso può riflettere la presenza di supporto sociale e la disponibilità di una dieta capace di mantenere il bilancio proteico o può conferire persino qualche protezione dalle fratture del femore nel caso di cadute.

## IL MECCANISMO PROTETTIVO DELL'OBESITÀ

Ciò che rimane ancora da stabilire con precisione è il meccanismo con cui l'obesità sia in grado di migliorare la sopravvivenza dei pazienti in dialisi ed in particolare se il grasso eserciti effetti diversi nei dializzati che nei soggetti normali. Domande di questo genere nascono dall'osservazione che la diminuzione del grasso nel corso della vita dialitica sia risultata associata, in maniera indipendente da tutti gli altri fattori considerati, con un aumento della mortalità tanto in una *coorte* di 535 pazienti dializzati in Europa (8), quanto in una di 190 dializzati in Giappone (9); anzi, nell'ultimo di questi studi un aumento di 1 kg di grasso all'anno si accompagnava con una riduzione della mortalità dei pazienti del 14.5%.

Non ci sono prove che gli effetti metabolici del grasso nell'uremico siano diversi da quelli nei soggetti senza malattia renale, anche se, per esempio, le adipochine in circolo negli obesi con insufficienza renale sono più elevate che nei controlli senza malattia renale (10).

Recentemente è stato dimostrato come un BMI elevato costituisca un preciso fattore di rischio di sviluppare insufficienza renale terminale (ESRD) (11). Poiché la maggior parte delle persone con ESRD non giunge alla dialisi a causa di un eccesso di mortalità, mentre gli obesi si avviano a diventare la maggioranza dei dializzati (in percentuale superiore a quella degli obesi presenti nella popolazione generale), è stata avanzata anche l'ipotesi che i dializzati obesi costituiscano un gruppo selezionato di soggetti che sopravvivono maggiormente grazie ad un corredo genetico più favorevole (12).

Tuttavia, l'aumento della massa grassa è associato negli uremici con una serie di alterazioni metaboliche quali la resistenza insulinica, la dislipidemia, l'ipertensione arteriosa, l'infiammazione e le apnee notturne in maniera del tutto analoga a quanto accade negli obesi non uremici (13), e quindi l'idea che il grasso possa svolgere un'azione utile nell'allungare la vita dei dializzati risulta difficile da accettare come tale.

### LA MALNUTRIZIONE CALORICO PROTEICA

È ben noto che i pazienti in dialisi sviluppano più o meno rapidamente una sindrome da malnutrizione calorico proteica perdendo peso non solo e non tanto a carico delle riserve di grasso, ma soprattutto a carico della massa muscolare e che l'atrofia muscolare condiziona una riduzione delle funzioni vitali dei soggetti interessati, cui segue una serie di complicanze acute e croniche che riducono la sopravvivenza stessa dei pazienti (14-18).

In passato la malnutrizione costituiva l'esito della dieta ipoproteica, delle alterazioni metaboliche causate dall'uremia prima della dialisi e durante i molti anni trascorsi in dialisi (i pazienti erano più giovani e quindi più longevi) e del sommarsi di complicanze acute intercorrenti che inevitabilmente lasciano le loro tracce sullo stato di nutrizione (Fig. 1).

Oggi la malnutrizione può svilupparsi con grande rapidità poiché la prevalenza dei pazienti che giungono alla dialisi è costituita da anziani con molte malattie associate, vulnerabili sul piano metabolico e nutrizionale. Tuttavia, con crescente frequenza si vedono giungere alla dialisi pazienti sovrappeso o obesi, nei quali lo sviluppo della malnutrizione potrebbe essere meno probabile, almeno a breve termine.

Nei pazienti con insufficienza renale cronica esiste un difetto del metabolismo glucidico che inizia molto precocemente, ma che si accentua con il ridursi del filtrato glomerulare. Concorrono a determinare tale difetto una riduzione dello "uptake" muscolare del glucosio, un'elevata neoglucogenesi epatica e talora una riduzione della secrezione di insulina.

L'alterato "signaling" insulinico, rendendo meno attiva la via metabolica della fosfatidilinositolo 3-chinasi (PI3-K)/Akt (che normalmente favorisce le sintesi proteiche), accelera la lisi proteica attivando il sistema proteolitico

ubiquitina-dipendente nel proteasoma (19).

È noto inoltre che l'uremia costituisce una malattia infiammatoria cronica (20) e che lo stress ossidativo è un potente induttore di resistenza all'insulina (21); le citochine liberate in eccesso contribuiscono all'alterazione del "signaling" insulinico anche attraverso specifiche vie metaboliche come la SOCS e l'IKK-beta.

Ramos et al. (22), hanno dimostrato recentemente che l'obesità può amplificare lo stress ossidativo e l'infiammazione dell'insufficienza renale, anche se, secondo Axelsson et al. (23), l'obesità e l'infiammazione uremica agirebbero in maniera indipendente nel procurare resistenza insulinica e dislipidemia.

### SOPRAVVIVENZA A BREVE E A LUNGO TERMINE

La sopravvivenza correlata all'obesità in dialisi è stata quasi sempre valutata a breve termine, tuttavia i risultati sono stati confrontati con quelli della sopravvivenza a lungo termine nella popolazione generale. Ciò potrebbe dare informazioni fuorvianti poiché i fattori coinvolti potrebbero esercitare effetti diversi a breve e a lungo termine.

Uno studio di De Mustert et al. (1) risulta in tono con questi concetti: in una coorte di 722 pazienti di età medio avanzata non è stato più possibile trovare significative differenze di sopravvivenza in base al BMI quando il periodo di osservazione è stato prolungato fino a 7.5 anni in media. Inoltre, già Kaizu et al. (24), avevano trovato che il sovrappeso costituisce un rischio per la sopravvivenza a lungo termine (12 anni) in un gruppo numericamente limitato di Giapponesi, analogamente a quanto era stato segnalato da Wong et al. (25) analizzando i dati del US Renal Data System per gli Americani Asiatici, e da McDonald et al. (26) su pazienti in dialisi peritoneale in Oceania.

Secondo Ohkawa et al. (27) i risultati ottenuti in pazienti più giovani e con attesa di vita più lunga, come in genere accade nei pazienti Giapponesi, dimostrerebbero che i fattori di rischio cardiovascolare indotti dall'obesità restano tali anche nei pazienti in dialisi e svolgono il loro effetto a lungo termine come previsto. E d'altro canto, un BMI elevato determina un vantaggio nella sopravvivenza ad 1 anno persino nei pazienti Giapponesi (28), così come è stato descritto per l'ipercolesterolemia, che è risultata associata con una sopravvivenza migliore ad 1 anno e con un aumento della mortalità successivamente (29).

### COSA ESPRIME IL BODY MASS INDEX

Il BMI costituisce il parametro più utilizzato nella

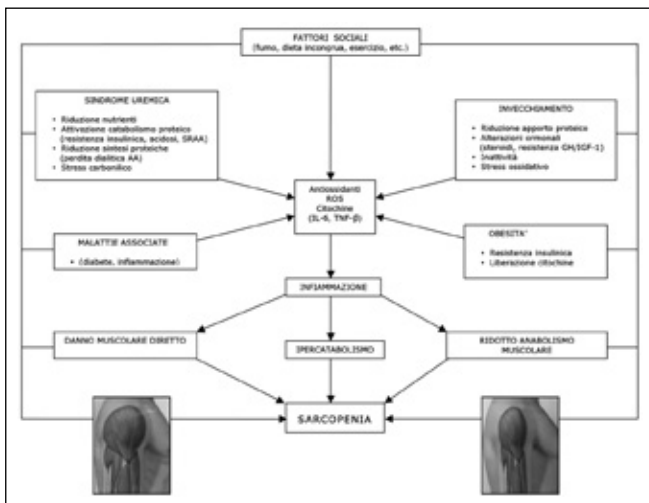


Fig. 1 - Cause della sarcopenia In Dialisi.

pratica clinica per commisurare il peso di un soggetto alla taglia corporea identificata dalla sua altezza (kg/m<sup>2</sup>). Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità valori di BMI superiori a 25 e a 30 kg/m<sup>2</sup> indicano una condizione di sovrappeso e rispettivamente di obesità.

Valori di BMI superiori a 25 costituiscono un sicuro indice di un eccesso di grasso corporeo, poiché l'unica eccezione può rintracciarsi solo nei soggetti che potenzino attivamente la loro massa muscolare in palestra a fini agonistici. Anzi, poiché l'adulto normale tende a perdere fisiologicamente diversi kg di tessuto muscolare nel corso della vita (2-4 kg ogni 10 anni) (30), un valore di BMI ancora nei limiti di norma nell'età adulta ed avanzata può già esprimere un eccesso di grasso, se la quantità di massa muscolare persa sia stata superiore a quella fisiologica. Comunque, nel soggetto normale è possibile rintracciare una precisa correlazione tra il BMI e la quantità di grasso corporeo misurata con tomografia computerizzata (31), e ciò dovrebbe rendere affidabile la misura del BMI come stima dell'eccesso di grasso corporeo e del conseguente rischio cardiovascolare in soggetti sovrappeso o obesi, per il resto "normali".

Molto diversa può essere, invece, la situazione in condizioni patologiche che potrebbero alterare contemporaneamente e in senso contrario la massa magra e la massa grassa, dal momento che il BMI esprime solo la massa totale e non è in grado di dare informazioni sulla sua ripartizione e ancora meno sulla localizzazione del grasso nel distretto sottocutaneo o in quello viscerale.

Ma, indipendentemente da condizioni patologiche, alterazioni della distribuzione del grasso si realizzano anche con il semplice progredire dell'età: si riduce il grasso sottocutaneo ed aumenta quello viscerale e persino il grasso presente tra le guaine muscolari e tra le fibre muscolari (31, 32). Quest'ultimo fenomeno è associato ad insulino-resistenza, a riduzione della forza muscolare, a fragilità e ad aumento del rischio di mortalità (32).

Sulla base di queste considerazioni, e tenendo conto che gli effetti metabolici negativi del grasso dipendono non solo dalla quantità assoluta, ma anche dal suo rapporto con la massa magra e dalla sua localizzazione, vi sono buone ragioni per mettere in discussione il valore del BMI come indice di rischio cardiovascolare specialmente in condizioni di malattia.

### LA CIRCONFERENZA ADDOMINALE E IL "RAPPORTO VITA-FIANCHI"

Recentemente in un gruppo di 122 pazienti con insufficienza renale cronica in stadio 3-5 Sanches et al. (33), hanno trovato che la misura della circonferenza addominale era strettamente correlata con il grasso viscerale misurato con tomografia computerizzata e che

entrambi le stime correlavano con i fattori di rischio cardiovascolare presenti.

In una coorte di pazienti provenienti dallo studio ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities*) e dallo studio CHS (*Cardiovascular Health Study*), un rapporto vita-fianchi più elevato comportava un aumento del 22% del rischio di sviluppare malattia renale cronica (CKD) e del 12% di raggiungere un "endpoint" costituito dall'associazione di CKD e morte (34). Sempre utilizzando la stessa coorte di pazienti Elsayed et al. (35) hanno dimostrato che il rapporto vita-fianchi era associato direttamente con il rischio di sviluppare eventi cardiovascolari, mentre il BMI non si dimostrava altrettanto indicativo (34).

Del tutto recentemente Postorino et al. (36) hanno prodotto uno studio su pazienti in dialisi che, mentre conferma la consueta associazione positiva tra BMI e sopravvivenza, dimostra che l'aumento della circonferenza addominale costituisce un fattore predittivo di mortalità.

Risultati simili erano stati ottenuti da Price et al. (37), studiando una popolazione "sana" di 14833 soggetti molto anziani (tutti con età superiore a 75 anni) seguiti per una media di 5.9 anni; in questo studio, mentre il BMI era ancora una volta associato positivamente con la sopravvivenza, l'aumento del rapporto vita-fianchi correlava con la mortalità globale e con quella cardiovascolare.

In uno studio di Visscher et al. (38) su 6296 anziani normali, al crescere del BMI la mortalità non cresceva almeno fino al valore di 30 kg/m<sup>2</sup>, mentre per valori di circonferenza della vita superiori al normale il rischio di morte si incrementava del 70% (HR 1.7).

L'insieme di questi dati suggerisce che misure antropometriche diverse dal BMI, come la circonferenza della vita o il rapporto vita-fianchi (meglio correlate con il grasso addominale), potrebbero rivelarsi utili per stimare il rischio cardiovascolare in popolazioni di età avanzata o affette da malattie croniche, nelle quali il BMI dimostri di "funzionare al contrario".

### COMPOSIZIONE CORPOREA NELL'UREMICO TERMINALE

In passato il vero problema per un paziente in dialisi era costituito dalla perdita di peso; oggi, invece, circa il 50% dei pazienti che giungono alla dialisi è sovrappeso od obeso. Potremmo aspettarci che quando esista una massa grassa esuberante si trovino anche masse muscolari meglio conservate, ma ciò non sembra essere la regola.

A questo proposito abbiamo esaminato 19 studi eseguiti con metodologie adatte a misurare la massa grassa e la massa muscolare, come la tomografia computerizzata utilizzata nella maggior parte degli studi, l'assorbimento dei raggi X a doppia energia

(DEXA) utilizzato in alcuni, la bioimpedenziometria o il "conicity index" usati in due e in un caso. Si deve tenere ben presente che negli studi sono compresi anche pazienti obesi, ma che non si tratta di studi basati specificamente su pazienti obesi.

In tutti i casi in cui gli uremici sono stati confrontati con un gruppo di controllo, la massa grassa dei pazienti è risultata più elevata di quella dei controlli (9, 39-44) e il grasso è risultato aumentato soprattutto nel compartimento addominale; regolarmente veniva segnalato un aumento relativo del grasso con il progredire dell'età dei pazienti (6, 13, 27), anche quando il BMI restava nei limiti di norma (27), tuttavia si deve sottolineare che nella maggior parte dei casi si tratta di indagini "crossover".

Una precisa correlazione tra BMI e massa grassa è stata documentata solo nel 50% degli studi in cui la relazione è stata ricercata (12, 17, 39 vs 27, 40, 42); un'associazione positiva tra l'aumento della massa grassa e la sopravvivenza è stata documentata solo in 1 studio (45) su cinque, ed anzi in due studi (42, 43) la massa grassa è risultata correlata con un eccesso di mortalità.

Il comportamento della massa muscolare è stato meno dettagliatamente considerato negli studi (che si focalizzano più sulla massa grassa), tuttavia la massa muscolare è risultata regolarmente inferiore a quella dei controlli e progressivamente in riduzione con l'età dei pazienti (27, 42, 45-47); la diminuzione della massa muscolare si è dimostrata regolarmente associata con la mortalità (42, 45).

In vari studi è stata riscontrata una malnutrizione (27, 39, 42, 43, 45-47), persino in alcuni pazienti con BMI o con massa grassa più elevati del normale (39, 42, 43).

## STATO DI NUTRIZIONE E SOPRAVVIVENZA

Honda et al. (42), hanno utilizzato il *Subjective Global Assessment* (SGA) per valutare lo stato di nutrizione in 328 pazienti Europei all'inizio della dialisi; in questo modo gli Autori hanno documentato la presenza di malnutrizione calorico proteica nel 59% dei pazienti con valori di BMI inferiori a 20 kg/m<sup>2</sup>, nel 39% dei pazienti con valori compresi tra 20 e 25 kg/m<sup>2</sup> e persino nel 16% di quelli con valori superiori a 25 kg/m<sup>2</sup>; la malnutrizione era accompagnata da masse muscolari più basse, ma anche da più grandi masse grasse, da livelli più alti dei marker infiammatori e da un aumento della mortalità.

Questi risultati riecheggiano quelli ottenuti da Kakiya et al. (45) in 808 pazienti Giapponesi la cui composizione corporea è stata studiata con DEXA all'inizio della dialisi; in questi pazienti una massa muscolare ridotta costituiva un fattore prognostico negativo per la sopravvivenza durante un periodo medio di

osservazione di 53 mesi.

Alle stesse conclusioni erano giunti de Araujo et al. (48), utilizzando in 334 pazienti Brasiliani la circonferenza del braccio per valutare lo stato di nutrizione all'inizio della dialisi: la sopravvivenza peggiore era proprio quella dei pazienti con un valore di BMI superiore a 25 kg/m<sup>2</sup> accompagnato da una bassa massa muscolare.

Più recentemente Cordeiro et al. (43), hanno studiato specificamente l'associazione tra il grasso addominale e la mortalità in 173 pazienti di età media pari a 65 anni (da 51 a 74 anni), durante un periodo mediano di osservazione di 41 mesi; con il crescere dei terzi dei valori del grasso addominale si riscontravano un'età più avanzata, un aumento del livello dei marker infiammatori, una diminuzione della creatinemia e, soprattutto, un aumento della malnutrizione calorico proteica valutata con il SGA; in questo studio l'eccesso del grasso addominale risultava associato per se con la mortalità, ma perdeva il suo potere predittivo includendo nell'analisi la malnutrizione e l'IL-6 come marker infiammatorio.

Il primo studio a suggerire che la malnutrizione possa trovarsi anche tra i pazienti con elevati valori di BMI e che questa condizioni negativamente la sopravvivenza risale all'anno 2003 e si deve a Beddhu et al. (49); nel loro studio, condotto in una coorte enorme di 70028 pazienti con la misura della generazione della creatinina come indice della massa muscolare all'inizio della dialisi, gli Autori dimostrano che una riduzione della massa muscolare (generazione della creatinina inferiore a 0.55 g per 24 ore) vanificava l'effetto positivo di un BMI superiore a 25 kg/m<sup>2</sup> ed anzi aumentava la mortalità cardiovascolare e quella per tutte le cause del 19% e rispettivamente del 14%.

Bisogna riconoscere che questo studio, nonostante sia stato sottoposto a qualche critica per avere utilizzato la generazione della creatinina come stima dello stato di nutrizione dei pazienti, è giustamente il più citato nella letteratura di riferimento in virtù della vastità della casistica e soprattutto per avere fornito un'attendibile chiave interpretativa della relazione positiva tra BMI e sopravvivenza. Infatti, nello studio di Beddhu si dimostrava anche che la percentuale dei soggetti con uno stato di nutrizione conservato è più alta tra i pazienti con BMI elevato, e ciò probabilmente rende ragione della migliore sopravvivenza attribuita agli obesi come gruppo intero.

## EFFETTI METABOLICI DEL GRASSO

Nella popolazione generale la composizione corporea cambia con l'età, realizzandosi una riduzione della massa muscolare e un aumento del grasso che

si accumula soprattutto nel distretto viscerale, persino quando il peso corporeo non sia aumentato (50). Con l'età si verificano inattività fisica, un introito di nutrienti superiore a quanto richiesto dal consumo energetico (spesso però a basso contenuto proteico), ed una serie di alterazioni endocrine tanto nell'uomo, quanto nella donna che pregiudicano il bilancio proteico.

Il significativo aumento del grasso addominale coniugato con un'atrofia muscolare viene ora identificato con la locuzione "Obesità Sarcopenica" (Tab. I). Una recente review sull'argomento si deve a Zamboni et al. (51), i quali mettono in risalto come l'obesità e la sarcopenia siano interconnessi tanto per i meccanismi patogenetici, quanto per gli effetti fisiopatologici sull'organismo. Mediatori liberati dal grasso possono, infatti, condizionare o almeno facilitare la perdita di proteine muscolari, mentre la ridotta attività metabolica secondaria alla perdita e all'alterazione funzionale delle fibre muscolari possono favorire l'accumulo del grasso. Infine, obesità e sarcopenia potenziano vicendevolmente i loro effetti negativi sull'organismo, determinando deficit funzionali, disabilità e aumento della morbilità e della mortalità.

È noto che il tessuto grasso costituisce il più grande organo endocrino dell'organismo e che esso secerne un grande numero di adipochine come la leptina, l'adiponectina, la resistina, e produce citochine come l'IL-6 e il TNF-alfa. Il grasso addominale si dimostra il più attivo metabolicamente e quindi maggiormente responsabile delle alterazioni biologiche connesse con il sovrappeso e l'obesità.

Le citochine, determinando resistenza all'insulina, contribuiscono all'accumulo dei lipidi, accentuano la proteolisi, la dislipidemia, le alterazioni della coagulazione, l'ipertensione arteriosa; tutto ciò causa da un lato ipercatabolismo proteico e perdita di massa magra e dall'altro disfunzione endoteliale e danno vascolare (21-23).

Nakamura et al. (52) hanno coniato l'espressione "Visceral fat syndrome" proprio per sottolineare la particolare capacità del grasso addominale di procurare alterazioni metaboliche e lesioni arteriosclerotiche (53).

Diversi studi si sono incaricati di dimostrare che la "Visceral fat syndrome" trova piena realizzazione nell'uremia.

In 6 tra i 19 studi considerati in precedenza è stata cercata e dimostrata l'esistenza di una relazione tra entità del grasso addominale, livelli dei marker infiammatori e resistenza all'insulina (40, 42, 43, 46, 54, 55); in due di questi studi le alterazioni infiammatorie correlavano con la riduzione della massa muscolare (42, 46); le alterazioni metaboliche ed infiammatorie erano a loro volta correlate con l'entità delle lesioni arteriosclerotiche valutate con tecnica eco-color-Doppler (40, 56).

## L'ESPERIENZA PERSONALE

Nell'anno 2007 al Congresso Nazionale SIN di Bari abbiamo presentato la nostra esperienza sulla "epidemiologia inversa" del BMI nei pazienti dializzati (57). L'esperienza, condivisa con i Centri di Feltre ed Aosta, derivava da un'indagine condotta in una coorte di 230 pazienti (di cui 137 m) di età 63±14 anni, entrati in dialisi dall'anno 1995 all'anno 2004 e seguiti per un minimo di due anni fino a un massimo di undici anni (in media 40 mesi per l'intera popolazione, 88 mesi per i pazienti viventi e non trapiantati).

I pazienti erano stati sottoposti ad esame bioimpedenziometrico (BIA Akern) senza alcuna selezione all'inizio della dialisi per determinare la composizione corporea nell'ambito di un programma di screening sistematico di Reparto. Successivamente, in base ai valori di BMI di partenza i pazienti erano stati suddivisi in tre gruppi: gruppo A <20, gruppo B 20-24.9, gruppo C >25 kg/h<sup>2</sup> (Tab. II). Le curve di sopravvivenza calcolate secondo Kaplan-Meier risultavano progressivamente migliori con il crescere dei valori di BMI nei tre gruppi (Fig. 2).

Ognuno dei tre gruppi di pazienti veniva anche suddiviso in due sottogruppi a seconda che i valori della massa cellulare corporea (MC) misurata con la bioimpedenziometria fossero uguali o inferiori ai valori calcolati con formula in base ai parametri antropometrici dei pazienti: sottogruppi A1, B1, C1 con massa cellulare misurata pari o superiore a quella calcolata (MC+), sottogruppi A2, B2, C2 con massa cellulare misurata inferiore a quella calcolata (MC-). La percentuale dei pazienti con massa cellulare conservata cresceva con il crescere del BMI (24%, 43%, 70% nei gruppi A, B, C) (Tab. II) e la curva di sopravvivenza risultava migliore nei sottogruppi con MC+ rispetto ai corrispondenti sottogruppi con MC- (in particolare: C1 vs C2 p<0.01, *logrank test*) (Fig. 3).

La Figura 4 mostra l'effetto combinato del BMI e della massa cellulare sulla mortalità dei pazienti sovrappeso o obesi e di quelli normopeso: è possibile notare che la mortalità più bassa era quella dei pazienti con BMI normale e MC normale e che la

**TABELLA II - NUMERO E PERCENTUALE DI PAZIENTI SECONDO I VALORI DI BMI E DI MASSA CELLULARE CONSERVATA (MC+) O INFERIORE ALL'ATTESO (MC-)**

BMI(Kg/m <sup>2</sup> ) >25	85(37%)	MC+	60(70%)
		MC-	25(30%)
BMI(Kg/m <sup>2</sup> ) 20-25	100(43%)	MC+	43(43%)
		MC-	57(57%)
BMI(Kg/m <sup>2</sup> ) <20	45(20%)	MC+	11(24%)
		MC-	34(76%)

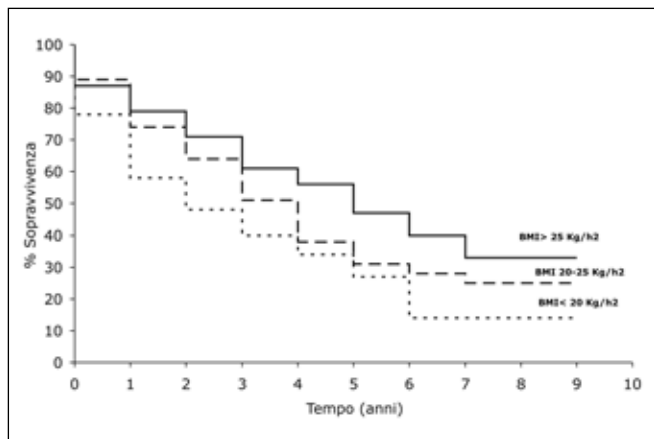


Fig. 1 - Curve di sopravvivenza secondo i valori di BMI.

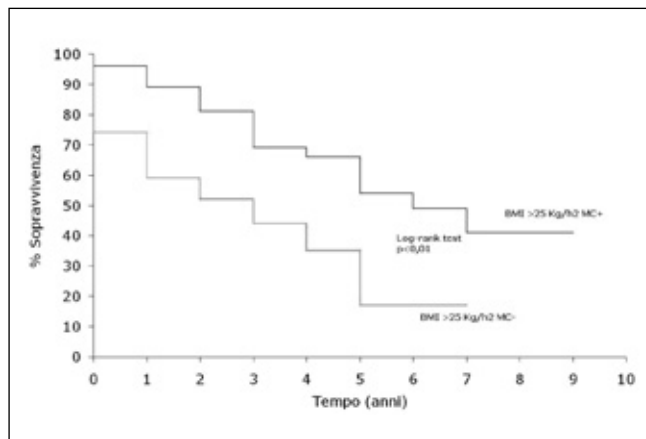


Fig. 2 - Curve di sopravvivenza dei pazienti con BMI >25 kg/m<sup>2</sup> secondo il valore di massa cellulare conservata (MC+) o inferiore all'atteso (MC-).

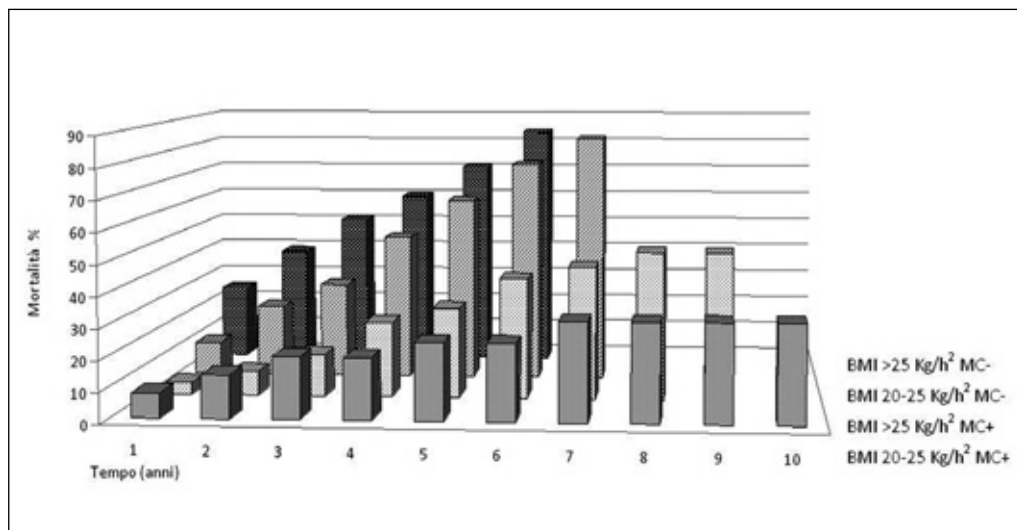


Fig. 3 - Mortalità dei pazienti in funzione dei valori di BMI e di massa cellulare conservata (MC+) o inferiore all'atteso (MC-).

mortalità più alta era quella dei pazienti con BMI elevato e MC bassa.

I risultati di questa indagine mostrano che nei pazienti con BMI elevato la sopravvivenza è migliore quando è contemporaneamente presente una massa cellulare ben conservata. Analogamente a quanto osservato negli studi precedenti (42, 49), anche nella nostra esperienza la percentuale dei pazienti con massa cellulare conservata cresce con l'aumentare del BMI e ciò può spiegare perché la sopravvivenza dei pazienti sovrappeso ed obesi sia in generale migliore di quella dei pazienti normopeso.

Tuttavia, i nostri dati dimostrano anche che, a parità di massa cellulare, la curva di sopravvivenza è migliore nei pazienti con BMI normale che in quelli con BMI elevato.

## CONCLUSIONI

Il complesso dei dati disponibili sembra indicare che un valore di BMI più elevato assicura una maggiore sopravvivenza ai pazienti dializzati. Tuttavia, il fenomeno appare subordinato alla presenza di uno stato di nutrizione ben conservato, visto che diversi studi dimostrano che in presenza di malnutrizione l'obesità non solo non conferisce una migliore sopravvivenza, ma anzi si accompagna ad un aumento della mortalità.

La percentuale di pazienti che iniziano la dialisi con uno stato di nutrizione conservato cresce con il crescere dei valori di BMI e ciò potrebbe rendere conto della migliore sopravvivenza degli obesi come gruppo intero.

Diversi studi dimostrano che il sovrappeso e l'obesità costituiscono comunque un fattore di rischio di mortalità a lungo termine. Nella nostra esperienza, a

parità di stato di nutrizione, i pazienti soprappeso o obesi presentano una sopravvivenza inferiore a quella dei pazienti con BMI nei limiti di norma.

L'osservazione che l'obesità sarcopenica cominci a divenire un tratto frequente nella popolazione generale di età adulto-avanzata ed anche tra i pazienti che giungono alla dialisi, pone in discussione il significato clinico da attribuire al BMI non solo come indice di adiposità, ma ancor più come sinonimo di buona nutrizione. Se è vero, infatti, che con l'aumentare del BMI aumenti il numero dei pazienti ben nutriti, è anche vero che la percentuale dei malnutriti resta ancora elevata tra i pazienti soprappeso ed obesi.

Anzi, in tutti gli studi la sarcopenia si è dimostrata l'elemento più chiaramente associato alla morbidità e alla mortalità dei pazienti e non vi è, quindi, dubbio che il suo riconoscimento sia imprescindibile oggi, come è sempre stato per la classica malnutrizione calorico-proteica. Poiché il riconoscimento della sarcopenia associata al soprappeso e all'obesità può effettivamente risultare problematico, appare necessario disporre di misure semplici da utilizzare in clinica, come l'indice di massa magra o l'indice di massa cellulare forniti dalla bioimpedenziometria, la cui affidabilità sia confermata sperimentalmente mediante studi prospettici di dimensione adeguata.

L'identificazione dei pazienti, sia incidenti che prevalenti, con obesità sarcopenica potrebbe avere rilevante importanza nella pratica clinica in quanto evidenzerebbe una coorte di soggetti ad elevato rischio di morbidità e mortalità.

#### TEST DI VERIFICA

##### 1) La relazione diretta tra Body Mass Index e sopravvivenza è:

- a. Non dimostrata
- b. Statisticamente dimostrata
- c. Non valida perché già presente in altri contesti clinici
- d. Valida solo nei giovani.

##### 2) La malnutrizione proteica in dialisi è dovuta a:

- a. Alterazioni del "signaling" insulinico
- b. Digiuno
- c. Ipercatabolismo proteico
- d. Tutte le precedenti.

##### 3) Il Body Mass Index esprime:

- a. Un valore di adiposità corporea
- b. La misura dello stato di nutrizione
- c. Uno stato di anabolismo proteico
- d. Un indice prognostico positivo quando è alto.

##### 4) La composizione corporea più caratteristica dell'uremia è costituita da:

- a. Aumento isolato della massa grassa
- b. Diminuzione isolata della massa magra
- c. Diminuzione della massa magra e della massa grassa
- d. Aumento della massa grassa è diminuzione della massa magra.

##### 5) La "Visceral Fat Syndrome" esprime:

- a. Un aumento del grasso viscerale
- b. Un'aterosclerosi marcata
- c. Una diminuzione del grasso viscerale più aterosclerosi marcata
- d. Un aumento del grasso viscerale più aterosclerosi marcata.

##### 6) La circonferenza addominale costituisce un parametro:

- a. Uguale al Body Mass Index
- b. Inutile nella pratica clinica
- c. Indice di adiposità addominale
- d. Utile solo nel sesso femminile.

##### 7) Gli effetti metabolici del grasso nell'uremico sono:

- a. Simili a quelli del soggetto normale
- b. Più gravi che nel soggetto normale
- c. Più gravi solo nei molto anziani
- d. Gravi solo nelle donne.

##### 8) L'obesità sarcopenica riguarda:

- a. Soggetti giovani
- b. Soggetti anziani
- c. Solo uremici
- d. Solo pazienti con dialisi inadeguata.

##### 9) Lo stato infiammatorio nell'uremia:

- a. Dipende solo dall'uremia e non dal grasso
- b. Dipende solo dal grasso e non dall'uremia
- c. È privo di significato clinico
- d. Favorisce la lisi muscolare.

#### RIASSUNTO

*Il 50% dei pazienti che giungono alla dialisi è soprappeso od obeso, tuttavia, invece di rappresentare uno svantaggio, questa condizione sembra conferire ai pazienti una migliore sopravvivenza. Diverse considerazioni portano a ritenere che questo fenomeno (apparentemente contraddittorio poiché l'obesità costituisce un sicuro fattore di rischio cardiovascolare nella popolazione generale) trovi spiegazione in uno stato di nutrizione meglio conservato negli obesi, capace di assicurare ai pazienti, almeno a breve termine, una protezione contro la malnutrizione dialitica e le complicanze associate. In effetti, altri studi suggeriscono*



che la mortalità a lungo termine sia direttamente correlata con il sovrappeso e l'obesità, a dimostrazione del fatto che il grasso esercita i suoi effetti negativi anche nell'uremia. Negli anziani, e tanto più negli uremici, si realizza una serie di modificazioni endocrine e metaboliche che, alterando il bilancio azotato, condizionano la perdita del tessuto muscolare pur in presenza di un eccesso del tessuto grasso (obesità sarcopenica). Nonostante tra gli obesi in dialisi vi sia un maggior numero di pazienti con uno stato di nutrizione meglio conservato (che rende conto della maggiore sopravvivenza degli obesi come gruppo intero), la percentuale degli obesi sarcopenici è, tuttavia, rilevante e probabilmente in aumento. L'obesità sarcopenica è caratterizzata tanto dalla riduzione del tessuto muscolare quanto da un accumulo del grasso prevalentemente nel distretto viscerale ed è ora noto che tale localizzazione del grasso si accompagna a più marcate alterazioni metaboliche e lesioni aterosclerotiche (Visceral fat syndrome di Nakamura et al.). In tutti gli studi dialitici e non dialitici la malnutrizione associata all'obesità (e più modernamente l'obesità sarcopenica) si è dimostrata come la condizione più strettamente associata ad un eccesso di morbilità e mortalità dei pazienti e ciò suggerisce la necessità di identificare precocemente questa condizione nella pratica dialitica odierna, che è rivolta a pazienti anziani e molto anziani. A

questo scopo la misura del Body Mass Index (BMI) si rivela inadatta poiché il BMI è in grado di dimostrare l'eccesso del grasso, ma non di fornire informazioni sulla massa muscolare e neppure sulla localizzazione del grasso nel compartimento viscerale. Sorge quindi la necessità di disporre di misure alternative al BMI per identificare tanto la localizzazione del grasso quanto e soprattutto l'eventuale sarcopenia e di validarle in breve con adeguati studi sperimentali.

## RINGRAZIAMENTI

Si ringraziano i colleghi Bernardi M, Alerici C dell'U.O. di Nefrologia e Dialisi dell'Ospedale della Valle d'Aosta, Aosta ed il collega Nachtigal J della S.C. di Nefrologia e Dialisi dell'Ospedale "S. Maria del Prato", Feltre (BL) per l'essenziale contributo casistico dato allo studio "Una massa cellulare ben conservata condiziona la miglior sopravvivenza dei pazienti sovrappeso ed obesi in dialisi" (Atti del Convegno SIN 2007, Bari).

## DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

## BIBLIOGRAFIA

1. de Mustert R, Snijder MB, van der Sman-de Berer F, et al. Association between body mass index and mortality is similar in the hemodialysis population and the general population at high age and equal duration of follow-up. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 967-74.
2. Fleischmann E, Teal N, Dudley J, May W, Bower JD, Salahudeen AK. Influence of excess weight on mortality and hospital stay in 1346 hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55: 1560-7.
3. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Kilpatrick RD, et al. Association of morbid obesity and weight change over time with cardiovascular survival in hemodialysis population. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 489-500.
4. Johansen KL, Young B, Kaysen GA, Chertow GM. Association of body size with outcomes among patients beginning dialysis. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 324-32.
5. Leavey SF, McCullough K, Hecking E, Goodkin D, Port FK, Young EW. Body mass index and mortality in "healthier" as compared with "sicker" haemodialysis patients: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2386-94.
6. Ikizler TA. Resolved: being fat is good for dialysis patients: the Godzilla effect: pro. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1059-62.
7. Barrett-Connor EB, Stuenkel CA. Questions of life and death in old age. *JAMA* 1998; 279: 622-3.
8. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Wu DY, et al. Associations of body fat and its changes over time with quality of life and prospective mortality in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 202-10.
9. Fujino Y, Ishimura E, Okunos S, et al. Annual mass change is a significant predictor of mortality in female hemodialysis patients. *Biomed Pharmacother* 2006; 60: 253-7.
10. Axelsson J. The emerging biology of adipose tissue in chronic kidney disease: from fat to facts. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 3041-6.
11. Kramer HJ, Saranathan A, Luke A, et al. Increasing body mass index and obesity in the incident ESRD population. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1453-9.
12. Stevinkel P, Lindholm B. Resolved: being fat is good for dialysis patients: the Godzilla effect: con. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1062-4.
13. Kwan BC, Murtaugh MA, Beddhu S. Association of body size with metabolic syndrome and mortality in moderate chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 992-8.
14. Qureshi AR, Alvestrand A, Danielsson, et al. Factors predicting malnutrition in hemodialysis patients: a cross-sectional study. *Kidney Int* 1998; 53: 773-82.
15. Ikizler TA, Himmelfarb J. Muscle wasting in kidney disease: Let's get physical. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2097-8.
16. Marcén R, Teruel JL, de la Cal MA, Gámez C. The impact of malnutrition in morbidity and mortality in stable haemodialysis patients. Spanish Cooperative Study of Nutrition in Hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2324-31.
17. Bergström J, Lindholm B. Malnutrition, cardiac disease, and mortality: an integrated point of view. *Am J Kidney Dis* 1998;

- 32: 834-41.
18. Riella MC. Malnutrition in dialysis: malnourishment or uremic inflammatory response? *Kidney Int* 2000; 57: 1211-32.
  19. Bailey JL, Zheng B, Hu Z, Price SR, Mitch WE. Chronic kidney disease causes defects in signaling through the insulin receptor substrate/phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway: implications for muscle atrophy. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1388-94.
  20. Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, et al. IL-10, IL-6, and TNF- $\alpha$ : central factors in the altered cytokine network of uremia—the good, the bad, and the ugly. *Kidney Int* 2005; 67: 1216-33.
  21. Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E, et al. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science* 2004; 306: 457-61.
  22. Ramos LF, Shintani A, Ikizler TA, Himmelfarb J. Oxidative stress and inflammation are associated with adiposity in moderate to severe CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 593-9.
  23. Axelsson J, Bergsten A, Qureshi AR, et al. Elevated resistin levels in chronic kidney disease are associated with decreased glomerular filtration rate and inflammation, but not with insulin resistance. *Kidney Int* 2006; 69: 596-604.
  24. Kaizu Y, Tsunega Y, Yoneyama T, et al. Overweight as another nutritional risk factor for the long-term survival of non-diabetic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1998; 50: 44-50.
  25. Wong JS, Port FK, Hulbert-Shearon TE, et al. Survival advantage in Asian American end-stage renal disease patients. *Kidney Int* 1999; 55: 2515-23.
  26. McDonald SP, Collins JF, Johnson DW. Obesity is associated with worse peritoneal dialysis outcomes in the Australia and New Zealand patient populations. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2894-901.
  27. Ohkawa S, Odamaki M, Ikegaya N, Hibi I, Miyaji K, Kumagai H. Association of age with muscle mass, fat mass and fat distribution in non-diabetic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 945-51.
  28. Japanese Society for Dialysis Therapy. An overview of regular dialysis treatment in Japan. Tokyo, Japan, 2000.
  29. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int* 2003; 63: 793-808.
  30. Roubenoff R, Hughes VA. Sarcopenia: current concepts. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000; 55: M716-24.
  31. Bouchard C. BMI, fat mass, abdominal adiposity and visceral fat: where is the "beef"? *Int J Obes (Lond)* 2007; 31: 1552-3.
  32. Cree MG, Newcomer BR, Katsanos CS, et al. Intramuscular and liver triglycerides are increased in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3864-71.
  33. Sanches FM, Avesani CM, Kamimura MA, et al. Waist circumference and visceral fat in CKD: a cross-sectional study. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 66-73.
  34. Elsayed EF, Sarnak MJ, Tighiouart H, et al. Waist-to-hip ratio, body mass index, and subsequent kidney disease and death. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 29-38.
  35. Elsayed EF, Tighiouart H, Weiner DE, et al. Waist-to-hip ratio and body mass index as risk factors for cardiovascular events in CKD. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 49-57.
  36. Postorino M, Marino C, Tripepi G, Zoccali C. CREDIT (Calabria Registry of Dialysis and Transplantation) Working Group. Abdominal obesity and all-cause and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1265-72.
  37. Price GM, Uauy R, Breeze E, Bulpitt CJ, Fletcher AE. Weight, shape, and mortality risk in older persons: elevated waist-hip ratio, not high body mass index, is associated with a greater risk of death. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 449-60.
  38. Visscher TL, Seidell JC, Molarius A, van der Kuip D, Hofman A, Witteman JC. A comparison of body mass index, waist-hip ratio and waist circumference as predictors of all-cause mortality among the elderly: the Rotterdam study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 1730-5.
  39. Sakkas GK, Gourgoulanis KI, Karatzaferi C, et al. Haemodialysis patients with sleep apnoea syndrome experience increased central adiposity and altered muscular composition and functionality. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 336-44.
  40. Yamauchi T, Kuno T, Takada H, Nagura Y, Kanmatsuse K, Takahashi S. The impact of visceral fat on multiple risk factors and carotid atherosclerosis in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1842-7.
  41. Odamaki M, Furuya R, Ohkawa S, et al. Altered abdominal fat distribution and its association with the serum lipid profile in non-diabetic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2427-32.
  42. Honda H, Qureshi AR, Axelsson J, et al. Obese sarcopenia in patients with end-stage renal disease is associated with inflammation and increased mortality. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 633-8.
  43. Cordeiro AC, Qureshi AR, Stenvinkel P, et al. Abdominal fat deposition is associated with increased inflammation, protein-energy wasting and worse outcome in patients undergoing haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 562-8.
  44. Sasaki N, Takeda S, Saito T, Ando Y, Kusano E. Analysis of metabolic syndrome and pulse wave velocity in hemodialysis patients: diagnosis of obesity by bioelectrical impedance analysis and a novel risk factor of atherosclerosis. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 2009; 51: 476-83.
  45. Kakiya R, Shoji T, Tsujimoto Y, et al. Body fat mass and lean mass as predictors of survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 70: 549-56.
  46. Kaizu Y, Ohkawa S, Odamaki M, et al. Association between inflammatory mediators and muscle mass in long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 295-302.
  47. McIntyre CW, Selby NM, Sigrist M, Pearce LE, Mercer TH, Naish PF. Patients receiving maintenance dialysis have more severe functionally significant skeletal muscle wasting than patients with dialysis-independent chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2210-6.
  48. de Araújo IC, Kamimura MA, Draibe SA, et al. Nutritional parameters and mortality in incident hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2006; 16: 27-35.
  49. Beddhu S, Pappas LM, Ramkumar N, Samore M. Effects of body size and body composition on survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2366-72.
  50. Gallagher D, Ruts E, Visser M, et al. Weight stability masks sarcopenia in elderly men and women. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 279: E366-75.
  51. Zamboni M, Mazzali G, Fantin F, Rossi A, Di Francesco V. Sarcopenic obesity: a new category of obesity in the elderly. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008; 18: 388-95.
  52. Nakamura T, Tokunaga K, Shimomura I, et al. Contribution of visceral fat accumulation to the development of coronary artery disease in non-obese men. *Atherosclerosis* 1994; 107: 239-46.
  53. Axelsson J, Heimbürger O, Stenvinkel P. Adipose tissue and inflammation in chronic kidney disease. *Contrib Nephrol* 2006; 151: 165-74.
  54. Gohda T, Gotoh H, Tanimoto M, et al. Relationship between abdominal fat accumulation and insulin resistance in hemodialysis patients. *Hypertens Res* 2008; 31: 83-8.
  55. Sakkas GK, Karatzaferi C, Zintzaras E, et al. Liver fat, visceral adiposity, and sleep disturbances contribute to the development of insulin resistance and glucose intolerance in nondiabetic dialysis patients. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008; 295: R1721-9.
  56. Gotoh H, Gohda T, Tanimoto M, Gotoh Y, Horikoshi S, Tomino Y. Contribution of subcutaneous accumulation to insulin resistance and atherosclerosis in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3474-80.
  57. Grignetti M, Gennari M, Klein P, et al. Una massa cellulare ben conservata condiziona la miglior sopravvivenza dei pazienti sottoposto ed obesi in dialisi. *G Ital Nefrol* 2007; 24 (S39): S26.