

Oltre la funzione renale: malnutrizione e sarcopenia nell'ADPKD

Matteo Brambilla Pisoni¹, Rodolfo Fernando Rivera², Martina Catania³, Liliana Italia De Rosa³, Kristiana Kola³, Michele Paolisi³, Pierpaolo Bianca³, Sara Farinone⁴, Micaela Petrone⁵, Paola Maiucchi¹, Lorena Citterio⁶, Chiara Livia Lanzani^{1,3}, Paolo Manunta^{1,3}, Giuseppe Vezzoli¹, Maria Teresa Sciarrone Alibrandi¹

¹OU Nephrology and Dialysis, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan - Italy

²OU Nephrology and Dialysis, Pio XI Hospital ASST-Brianza, Desio - Italy

³Università Vita Salute San Raffaele, Milan - Italy

⁴Clinical and Health Psychology unit, IRCCS San Raffaele Hospital, Milan - Italy

⁵OU Obstetrics and Gynecology, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan - Italy

⁶Genomics of Renal Disease and Hypertension Unit, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan - Italy

Beyond Renal Function: Malnutrition and Sarcopenia in ADPKD

Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is a multisystem disorder in which progressive renal, and frequently hepatic, enlargement drives a distinctive body-composition phenotype that is often poorly captured by conventional anthropometric measures.

Converging evidence shows that a substantial proportion of adults develop protein-energy malnutrition and early sarcopenia, frequently overlooked due to elevated BMI, visceral adiposity and cyst-related abdominal mass. SGA, BIA and imaging-based studies identify intra-abdominal organomegaly as the dominant determinant of nutritional risk and a factor associated with accelerated eGFR decline, independent of baseline renal function, proteinuria and imaging class. Hallmark alterations, extracellular water expansion, reduced phase angle and loss of skeletal muscle mass, reflect a catabolic milieu driven by mass effect, metabolic dysregulation and glycolytic reprogramming of cyst-lining cells. These findings position malnutrition as an independent prognostic determinant in ADPKD and support the early incorporation of structured nutritional assessment and lean-mass-preserving strategies into routine care. Emerging dietary approaches show promise but remain investigational. Critical research gaps include the need for interventional trials and integrated longitudinal studies to define the therapeutic potential of nutritional optimization in modifying the trajectory of the disease.

Keywords: ADPKD, Malnutrition, Polycystic disease, Sarcopenia

Malattia del rene policistico autosomico dominante dell'adulto

La malattia del rene policistico autosomico dominante dell'adulto (ADPKD) costituisce la più diffusa nefropatia geneticamente determinata. Le stime epidemiologiche iniziali, basate su metodologie meno sistematiche rispetto agli standard attuali, descrivevano una prevalenza compresa tra 1:400 e 1:1.000 nella popolazione generale; tuttavia, analisi più recenti condotte su studi di popolazione e registri sanitari di elevata robustezza metodologica hanno prodotto stime più conservative e tra loro coerenti. Nelle principali coorti europee, le prevalenze puntuali derivate da database amministrativi e programmi di screening oscillano tra 2,4 e 3,9 casi ogni 10.000 abitanti, mentre le stime aggiustate per lo screening

si collocano tra 3,3 e 4,6 ogni 10.000. Nel complesso, tali dati convergono verso una prevalenza media di circa 4 casi ogni 10.000 individui, posizionando l'ADPKD al di sotto della soglia europea che definisce le malattie rare (1,2).

Genetica e meccanismi patogenetici

L'ADPKD è dovuta prevalentemente a varianti patogenetiche eterozigoti nei geni PKD1 (≈ 80-85% dei casi) e PKD2 (≈ 15%), che codificano rispettivamente per la policistina-1 e la policistina-2. Queste proteine si localizzano nel ciglio primario e in altri compartimenti cellulari, dove svolgono un ruolo cruciale come meccanosensori e regolatori di numerose vie di segnalazione, tra cui l'omeostasi del Ca²⁺, le vie cAMP-dipendenti, l'attività di mTOR, la polarità cellulare planare, la proliferazione cellulare e l'apoptosi (3,4).

Il modello patogenetico classico a "double hit" postula che la perdita somatica dell'allele normale in una sottopopolazione di cellule tubulari determini la formazione clonale delle cisti. Meccanismi aggiuntivi, quali l'aploinsufficienza, ed eventuali geni modificatori contribuiscono ulteriormente alla variabilità fenotipica, inclusa quella vascolare ed extrarenale.

Received: February 5, 2026

Accepted: March 5, 2026

Indirizzo per la corrispondenza:

Rodolfo Fernando Rivera

email: rodolfo.rivera@asst-brianza.it



Dal punto di vista clinico, le varianti PKD1, in particolare le PKD1 troncanti, si associano generalmente a un esordio più precoce e a un decorso renale più severo (età media di ingresso in ESKD ~ 54 anni), mentre le varianti PKD2 comportano un fenotipo più lieve con progressione più lenta (età media all'ESKD ~ 74 anni) (3-5).

Oltre a PKD1 e a PKD2, è stato identificato un numero crescente di geni appartenenti allo spettro ADPKD, tra cui GANAB, DNAJB11, ALG8, ALG9, HNF1B e NEK8; a questi si aggiungono, più recentemente, varianti monoalleliche a perdita di funzione (loss-of-function) in IFT140, riconosciute come una causa emergente di fenotipi simil-ADPKD nell'adulto (6-10).

Tra questi, quelli con maggiore rilevanza clinica nell'adulto comprendono:

GANAB, che codifica la subunità α della glucosidasi II; le varianti eterozigoti determinano una forma relativamente lieve di malattia policistica renale ed epatica, probabilmente interferendo con la maturazione e il traffico delle policistine (6).

Le varianti in DNAJB11 e nei geni coinvolti nei difetti di glicosilazione (ALG8, ALG9) determinano fenotipi atipici simili all'ADPKD, caratterizzati da reni di dimensioni normali o ridotte, poche cisti e marcata fibrosi interstiziale (7).

Le varianti monoalleliche di IFT140, in precedenza associate esclusivamente a ciliopatie recessive, rappresentano oggi la terza causa più frequente di fenotipo ADPKD-like nell'adulto, con quadri caratterizzati da cisti renali bilaterali spesso distribuite in modo asimmetrico, imaging atipico e progressione renale più tardiva rispetto alla malattia classicamente associata a PKD1 (9).

Manifestazioni renali dell'ADPKD

La malattia renale nell'ADPKD è caratterizzata dallo sviluppo di cisti multiple, originate da circa l'1-2% dei nefroni, che progressivamente aumentano di numero e volume fino a sostituire gran parte del parenchima renale e a determinare un marcato ingrossamento dei reni (11,12).

Le principali complicanze renali comprendono: macroematuria, emorragia cistica intrarenale, infezione di cisti, nefrolitiasi e dolore lombare o addominale cronico (11).

Dal punto di vista funzionale, i pazienti presentano: difetti della concentrazione urinaria, proteinuria o albuminuria di basso grado e progressione lenta ma continua della malattia renale cronica (CKD) alle fasi avanzate fino all'uremia terminale (ESKD) (12).

Il volume renale totale (TKV), in particolare quando indicizzato per la statura (htTKV), rappresenta un marcatore prognostico consolidato e un endpoint surrogato fondamentale negli studi clinici (13). Le classificazioni di imaging Mayo, basate sulla risonanza magnetica, stratificano i pazienti in progressori lenti o rapidi in base al TKV aggiustato per l'età (14).

Manifestazioni extrarenali

L'ADPKD è una malattia sistemica con un ampio spettro di manifestazioni extrarenali.

L'ipertensione arteriosa è spesso la prima manifestazione clinica e compare generalmente in giovane età, talvolta uno

o due decenni prima della riduzione dell'eGFR. Essa è dovuta all'attivazione precoce del sistema renina-angiotensina-aldosterone, aggravata dalla disfunzione endoteliale, e all'aumentata stiffness arteriosa; costituisce un importante determinante della comparsa di ipertrofia ventricolare sinistra e di morbidità cardiovascolare (11).

La manifestazione extrarenale più comune è rappresentata dal fegato policistico: cisti epatiche sono documentate nell'80-94% dei pazienti con ADPKD di età superiore ai 35 anni (11,12), con maggiore prevalenza nelle donne e nei soggetti con esposizione estrogenica protratta (15,16). Le cisti, che hanno origine dall'epitelio dei dotti biliari, possono determinare un'epatomegalia severa, con volumi epatici complessivi di diversi litri nei casi avanzati.

Ulteriori manifestazioni includono: aneurismi intracranici e altre patologie aneurismatiche o dissezioni arteriose, anomalie valvolari cardiache, diverticolosi del colon, ernie addominali e cisti pancreatiche e delle vescicole seminali (11).

Anche se non comuni, nel contesto dell'ADPKD sono state descritte bronchiectasie lievi come possibile manifestazione accessoria, probabilmente legate alla disfunzione ciliare e a una clearance mucociliare alterata; tuttavia, rappresentano un fenotipo generalmente subclinico, senza un impatto significativo sull'outcome respiratorio (17).

Nel loro insieme, queste manifestazioni sottolineano la natura complessa e multisistemica dell'ADPKD e la necessità di un approccio clinico coordinato e multidisciplinare che coinvolga nefrologi, epatologi e cardiologi lungo l'intero percorso assistenziale (18).

Il fenotipo corporeo dell'adulto con ADPKD

Diversi studi epidemiologici e revisioni recenti (12,19) mostrano che molti adulti con ADPKD presentano:

- sovrappeso od obesità (BMI elevato);
- aumento della circonferenza della vita e adiposità centrale;
- distensione addominale progressiva secondaria a epato- e nefromegalia;
- riduzione dell'attività fisica associata a dolore, affaticamento, effetto massa addominale e comorbidità (20).

Questa combinazione configura un fenotipo corporeo particolarmente caratteristico, contraddistinto da un addome prominente determinato dall'azione congiunta di grasso viscerale e organomegalia (Fig. 1), spesso in contrasto con arti relativamente sottili e ipotrofici.

A un osservatore non esperto, e talvolta anche a molti clinici, tali pazienti possono sembrare "ben nutriti" o addirittura "eccessivamente nutriti". Tuttavia, indicatori antropometrici tradizionali come BMI e peso corporeo non permettono di distinguere tra tessuti con rilevanza metabolica e nutrizionale come massa muscolare, grasso sottocutaneo e riserve energetiche, in contrapposizione con componenti prive di valore nutrizionale, quali fluido cistico, tessuto fibrotico e acqua extracellulare.

Questa discrepanza rappresenta il presupposto concettuale per comprendere perché il rischio di malnutrizione nell'ADPKD sia frequentemente sottostimato nella pratica clinica.

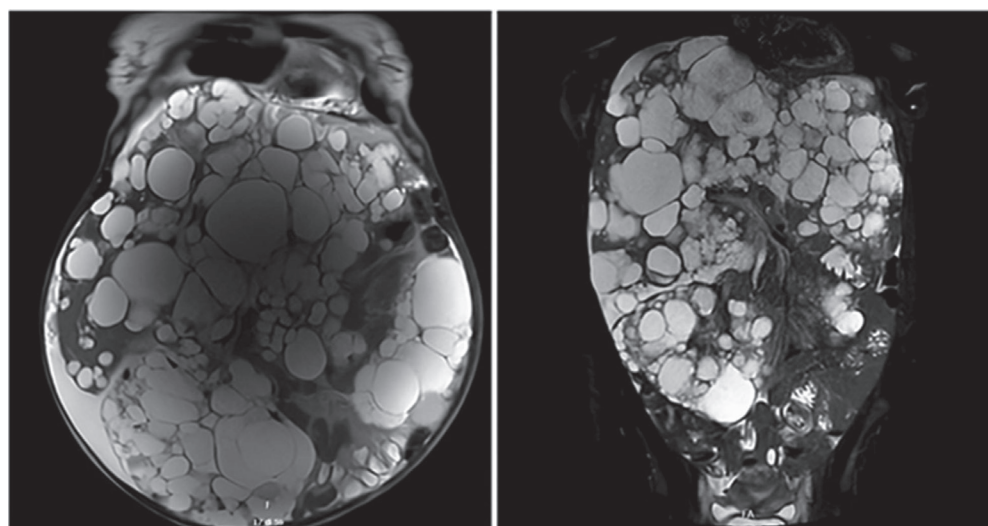


FIGURA 1 - Fenotipo pronunciato di ADPKD: due casi di severa organomegalia valutati mediante RM.

Evidenze di malnutrizione e sarcopenia nell'ADPKD dell'adulto

Volume d'organo e stato nutrizionale: il segnale dell'htTKLV

Ryu et al. hanno valutato 288 pazienti adulti con ADPKD in regime ambulatoriale, analizzandone lo stato nutrizionale mediante la Subjective Global Assessment (SGA) in versione modificata, uno strumento clinico semi-quantitativo validato che integra variazioni recenti del peso corporeo, apporto alimentare, sintomi gastrointestinali, capacità funzionale ed esame obiettivo delle riserve muscolari e del grasso sottocutaneo, generando un punteggio complessivo di rischio nutrizionale. Il punteggio SGA modificato classificava i pazienti in ben nutriti (SGA = 7) oppure a rischio di malnutrizione/malnutriti (SGA = 3-6). Il volume totale combinato di reni e fegato indicizzato per l'altezza (htTKLV) è stato misurato tramite TC (21).

Circa il 30% dei pazienti è risultato a rischio di malnutrizione o già malnutrito secondo la SGA, nonostante fossero tutti seguiti in ambito ambulatoriale.

L'htTKLV è emerso come il più potente predittore indipendente di malnutrizione: i pazienti collocati nella categoria più elevata di htTKLV (cut-off ≈ 2.340 mL/m) presentavano una probabilità di malnutrizione 8-9 volte superiore rispetto a quelli al di sotto della soglia, dopo aggiustamento per età, emoglobina ed eGFR.

Al contrario, l'eGFR si è dimostrato un fattore di rischio più debole di malnutrizione una volta incluso il volume d'organo nei modelli multivariati.

Questi dati dimostrano chiaramente che, nell'ADPKD, l'organomegalia intra-addominale (rene + fegato), più che la funzione renale in sé, rappresenta il determinante principale del rischio nutrizionale nei pazienti ambulatoriali.

BIA segmentale e analisi della composizione corporea

In uno studio successivo, Ryu et al. hanno esteso la loro indagine utilizzando l'analisi della bioimpedenziometria (BIA) come strumento più oggettivo per caratterizzare la composizione

corporea e la distribuzione dei fluidi (22). La bioimpedenziometria infatti è una tecnica non invasiva che, misurando la resistenza e la reattanza opposte dai tessuti al passaggio di una lieve corrente elettrica, permette di stimare con precisione composizione corporea e distribuzione dei fluidi. L'analisi ha mostrato che, rispetto ai controlli sani, i pazienti con ADPKD presentavano valori significativamente più elevati di acqua corporea totale e un aumento del rapporto acqua extracellulare/acqua corporea totale (ECW/TBW), in particolare nel tronco e agli arti inferiori.

Diversi parametri derivati dalla BIA erano correlati con la malnutrizione definita dalla SGA. In particolare:

un valore di ECW/TBW $> 0,38$ (globale, del tronco e degli arti inferiori) e un angolo di fase ridotto, indice bioimpedenziometrico che riflette l'integrità della membrana cellulare e la quantità di massa cellulare, risultavano associati alle categorie SGA peggiori, poiché valori più bassi di angolo di fase indicano un deterioramento dello stato nutrizionale e muscolare.

L'ECW/TBW del tronco mostrava la correlazione più forte con l'ln-htTKLV, suggerendo un legame diretto tra organomegalia e alterata distribuzione dei fluidi.

Nel complesso, questi dati delineano un fenotipo specifico di malnutrizione nell'ADPKD, caratterizzato da:

- espansione dell'acqua extracellulare, soprattutto nel tronco (sede degli organi cistici);
- riduzione dell'angolo di fase, coerente con una perdita di massa cellulare e con una sarcopenia precoce.

È rilevante che tali alterazioni fossero già presenti negli stadi precoci della CKD, indicando che non rappresentano semplicemente fenomeni tardivi legati all'uremia.

Conferma da una coorte più recente: la sarcopenia precoce

Lo studio pubblicato nel 2025 sul Journal of Nephrology, "Body water distribution, early malnutrition and sarcopenia

in ADPKD", ha ampliato significativamente queste osservazioni contestualizzando l'ADPKD all'interno dell'intero spettro della malattia renale cronica (CKD), invece di confrontarla con soggetti sani (23).

In questa analisi trasversale sono stati arruolati 218 pazienti con CKD: 71 con ADPKD e 147 con CKD non-ADPKD (stadi 1-5D).

Dopo un propensity score matching 1:1, sono stati ottenuti due gruppi perfettamente bilanciati: 71 ADPKD e 71 non-ADPKD. Tutti sono stati sottoposti a BIA per quantificare:

- compartimenti idrici corporei;
- massa grassa;
- massa magra;
- massa muscolare scheletrica;
- angolo di fase.

All'interno del gruppo ADPKD, i pazienti sono stati ulteriormente stratificati in base alla presenza di organomegalia.

Dopo il matching, i pazienti ADPKD mostravano ancora valori più elevati di acqua totale e di acqua extracellulare rispetto ai controlli CKD non-ADPKD, sia come valori assoluti (normalizzati per l'altezza al quadrato) sia come ECW/TBW, confermando che le anomalie nella distribuzione dei fluidi non sono semplicemente attribuibili alla CKD in generale.

Tra i pazienti ADPKD: coloro con organomegalia presentavano angolo di fase più basso, minore massa magra e minore massa muscolare e persino una massa grassa inferiore, nonostante un BMI paradossalmente più elevato, e tali differenze risultavano indipendenti dalla funzione renale, soprattutto nelle fasi precoci della malattia.

È particolarmente significativo che l'angolo di fase medio nei pazienti ADPKD con organomegalia rientrasse nell'intervallo tipicamente osservato in popolazioni geriatriche fragili od oncologiche, sottolineando la gravità del deficit proteico-energetico nonostante un fenotipo corporeo apparentemente "ben nutrito".

Le anomalie rilevate tramite BIA si allineavano inoltre con gli indicatori clinici di rischio nutrizionale, supportando l'interpretazione che esse rappresentino segni di malnutrizione e di sarcopenia precoce, piuttosto che una semplice sovraidratazione.

Confrontando direttamente ADPKD e CKD non-ADPKD bilanciati per propensity score, lo studio dimostra che:

la distribuzione alterata dei fluidi e la sarcopenia precoce sono caratteristiche distintive e legate al volume d'organo nell'ADPKD, non confinate agli stadi avanzati (ESKD), alla dialisi o al periodo pre-trapianto e non spiegabili unicamente con i meccanismi di deperimento tipici della CKD.

Tutti gli studi descritti sono riportati nella Tabella 1.

Stato nutrizionale e outcome renali

Mentre gli studi trasversali di Ryu et al. hanno documentato l'elevata frequenza della malnutrizione nei pazienti ADPKD in regime ambulatoriale (21) e il ruolo cruciale dell'htTKLV nel determinarla, uno studio prospettico condotto da Lee et al. aggiunge un elemento fondamentale: mostra infatti che lo stato nutrizionale basale, definito tramite SGA, predice in modo indipendente il declino a breve termine dell'eGFR. Ciò suggerisce come la malnutrizione possa rappresentare un

vero determinante prognostico della malattia, piuttosto che un semplice correlato della sua gravità (24).

In questa coorte multicentrica, sono stati valutati 805 adulti ambulatoriali con ADPKD; tra questi, 236 pazienti con ADPKD "tipica", conferma radiologica e follow-up completo a 1 anno sono stati inclusi nell'analisi principale, dopo l'esclusione di pazienti pediatrici e di soggetti in ESKD e con fenotipi radiologici atipici.

Lo stato nutrizionale basale è stato valutato mediante Subjective Global Assessment (SGA) (7 = ben nutriti; 3-6 = a rischio/malnutriti).

L'endpoint primario era un declino dell'eGFR > 3 mL/min/1,73 m² in un anno, con endpoint secondari basati su riduzioni minori dell'eGFR e variazioni della proteinuria.

Utilizzando regressione logistica multivariata e propensity score matching per correggere eGFR basale, proteinuria, classe Mayo e altre covariate, gli Autori hanno mostrato che categorie SGA peggiori erano indipendentemente associate in modo significativo a un rischio maggiore di rapido declino dell'eGFR. Complessivamente, il 38,6% dei pazienti ha raggiunto l'endpoint primario nei 12 mesi di follow-up.

Un punto particolarmente rilevante è che l'associazione tra peggior stato nutrizionale e perdita più rapida della funzione renale è rimasta robusta nelle analisi di sensibilità ed è risultata indipendente dalla proteinuria e dalla classe di imaging basale, indicando che la SGA coglie informazioni prognostiche non completamente rappresentate dalla severità strutturale o dai classici marcatori di rischio della CKD.

Integrati con i dati che collegano organomegalia, marcatori BIA di sarcopenia e rischio nutrizionale, questi risultati rafforzano l'idea che la malnutrizione nell'ADPKD abbia una reale rilevanza prognostica e che debba essere considerata una componente clinica rilevante e potenzialmente modificabile, piuttosto che una complicazione tardiva o incidentale.

Adiposità, antropometria e il fenotipo di "obesità sarcopenica"

Afsar et al. hanno fornito una sintesi narrativa sulle misure antropometriche e sull'adiposità nell'ADPKD (25). Pur concentrandosi principalmente sui rischi cardiovascolari e renali legati all'obesità, le loro conclusioni risultano altamente pertinenti al tema della malnutrizione.

In molteplici coorti, BMI elevato, aumento della circonferenza vita e adiposità viscerale sono risultati costantemente associati a:

- maggiore TKV;
- declino più rapido dell'eGFR;
- maggiore carico sintomatologico (dolore, sazietà precoce, dispnea).

Un aspetto cruciale evidenziato dagli Autori è il rischio di obesità sarcopenica, condizione in cui:

massa grassa elevata e grande volume addominale (dovuto sia al grasso viscerale sia agli organi cistici) coesistono con:

- ridotta massa muscolare scheletrica;
- scarso performance status.

TABELLA 1 - Sintesi degli studi chiave su organomegalia, stato nutrizionale e composizione corporea nell'ADPKD

Studio/DOI	Disegno/Setting	Popolazione	Strumenti principali/ Esposizioni	Principali risultati nutrizionali/di composizione corporea	Messaggio chiave
Ryu et al., 2017 BMC Nephrol 10.1186/s12882-016-0434-0	Studio trasversale	288 adulti ambulatoriali con ADPKD	SGA modificata; htTKLV da TC	~ 30% a rischio di malnutrizione; htTKLV = principale predittore indipendente; eGFR correlato debole	Nell'ADPKD ambulatoriale, l'organomegalia (rene + fegato) determina il rischio nutrizionale più dell'eGFR
Ryu et al., 2019 PLOS ONE 10.1371/journal.pone.0214912	Studio trasversale (stessa coorte)	288 ADPKD vs controlli sani	BIA segmentale; htTKLV; SGA	ADPKD: ↑TBW, ↑ECW/TBW, ↓angolo di fase; ECW/TBW tronco fortemente correlato a htTKLV	Fenotipo BIA- specifico ADPKD: organomegalia → ECW↑ e ↓angolo di fase → sarcopenia precoce
Sciarrone Alibrandi et al., 2025 J Nephrol 10.1007/s40620-025-02327-0	Studio trasversale, coorte CKD appaiaata	71 ADPKD vs 147 CKD non- ADPKD (1-5D); matching 1:1	BIA total-body; organomegalia RM/US	ADPKD: ↑TBW e ↑ECW/TBW; con organomegalia → ↓angolo di fase, ↓FFM/SMM, ↓FM nonostante ↑BMI	Sarcopenia precoce e alterata distribuzione dei fluidi = caratteristiche distintive legate al volume d'organo
Lee et al., 2023 J Ren Nutr 10.1053/j.jrn.2023.02.006	Studio prospettico multicentrico	236 ADPKD tipici con follow-up 1 anno	SGA; dati clinici; imaging class	SGA 3-6 = rischio maggiore di declino eGFR > 3 mL/min/ 1,73 m ²	Lo stato nutrizionale predice indipendentemente il declino renale a breve termine
Afsar et al., 2025 Curr Nutr Rep 10.1007/s13668-025-00650-3	Revisione narrativa	N/A	Antropometria; adiposità; fattori metabolici	BMI e adiposità viscerale associati a ↑TKV, declino eGFR più rapido, più sintomi	Possibile obesità sarcopenica: antropometria insufficiente
Khan et al., 2025 Nutrients 10.3390/nu17142380	Revisione narrativa (PLD)	PLD ± ADPKD	Linee Guida nutrizionali; dati clinici	PLD: sazietà precoce, intake ridotto, rischio elevato di malnutrizione e sarcopenia	PLD come modello di malnutrizione da organomegalia rilevante nell'ADPKD epatica

In questo contesto, gli indicatori antropometrici convenzionali (BMI, circonferenza vita) diventano difficili da interpretare, poiché non distinguono tra: muscolo metabolicamente attivo, grasso viscerale metabolicamente nocivo, massa cistica metabolicamente “inerte”.

Da un punto di vista nutrizionale, ciò implica che i pazienti con ADPKD in “sovrappeso” od “obesi” non sono necessariamente protetti sul piano nutrizionale; al contrario, possono presentare il duplice fardello di una progressione di malattia guidata dall'adiposità e di una sarcopenia legata all'organomegalia.

Interventi di riduzione ponderale, soprattutto nei pazienti con BMI elevato e importante volume addominale, possono essere utili ai fini cardiovascolari e renali, ma devono essere attentamente programmati affinché siano protein-sparing e orientati a preservare la massa muscolare, evitando di aggravare involontariamente il deficit proteico-energetico.

In pratica, l'analisi di Afsar et al. sottolinea che l'antropometria da sola è insufficiente nell'ADPKD e che deve essere integrata da una valutazione nutrizionale strutturata e da un'analisi della composizione corporea, per identificare correttamente quei pazienti che sono simultaneamente obesi e malnutriti.

Meccanismi fisiopatologici che collegano organomegalia, malnutrizione e traiettoria renale

L'insieme dei dati provenienti da studi basati su imaging, BIA e valutazioni cliniche delinea un quadro coerente: gli adulti con ADPKD, in particolare quelli con marcata epato- o nefromegalia, presentano un'alterazione peculiare e specifica della malattia nella composizione corporea e nella distribuzione dei fluidi (21-25). L'acqua corporea totale e quella extracellulare risultano sistematicamente aumentate, ma senza



una corrispondente espansione della componente intracellulare. Ciò suggerisce un accumulo di fluidi prevalentemente locale e correlato alle cisti, piuttosto che una condizione di sovraccarico volumetrico generalizzato.

Dal momento che la massa magra derivata dalla BIA riflette principalmente il compartimento intracellulare, questo pattern indica che la BIA è meno affidabile come strumento di valutazione dello stato di idratazione nell'ADPKD; resta però altamente utile e sensibile per valutare lo stato nutrizionale e per identificare precocemente malnutrizione e sarcopenia in questi pazienti.

Queste osservazioni si integrano perfettamente con il cosiddetto "fenotipo corporeo" dell'ADPKD nell'adulto (19): un addome protuberante, determinato dall'effetto combinato di adiposità viscerale e voluminosi organi cistici, associato a estremità progressivamente più sottili e a una riduzione della massa muscolare scheletrica. In tale contesto, BMI e peso corporeo grezzo diventano profondamente fuorvianti: i pazienti

con organomegalia possono apparire in sovrappeso od obesi, mentre in realtà presentano una massa magra ridotta così come gli indici muscolari e un angolo di fase assimilabile a quello tipicamente osservato in popolazioni geriatriche fragili od oncologiche. Una quota sostanziale di pazienti si trova quindi a rischio clinicamente significativo di malnutrizione e di sarcopenia precoce, ma rimane non riconosciuta se la valutazione si basa esclusivamente su antropometria convenzionale e parametri laboratoristici.

Nel complesso, questi dati supportano fortemente il concetto che l'organomegalia rappresenti un importante fattore di rischio indipendente per la malnutrizione, potenzialmente con un impatto maggiore rispetto alla CKD stessa, mentre eGFR e BMI da soli si dimostrano fattori di rischio minori.

Diversi meccanismi possono convergere nel determinare questo fenotipo (Fig. 2). L'effetto massa esercitato da reni e fegato ingranditi induce sazietà precoce, anoressia e discomfort gastrointestinale, limitando cronicamente l'apporto energetico

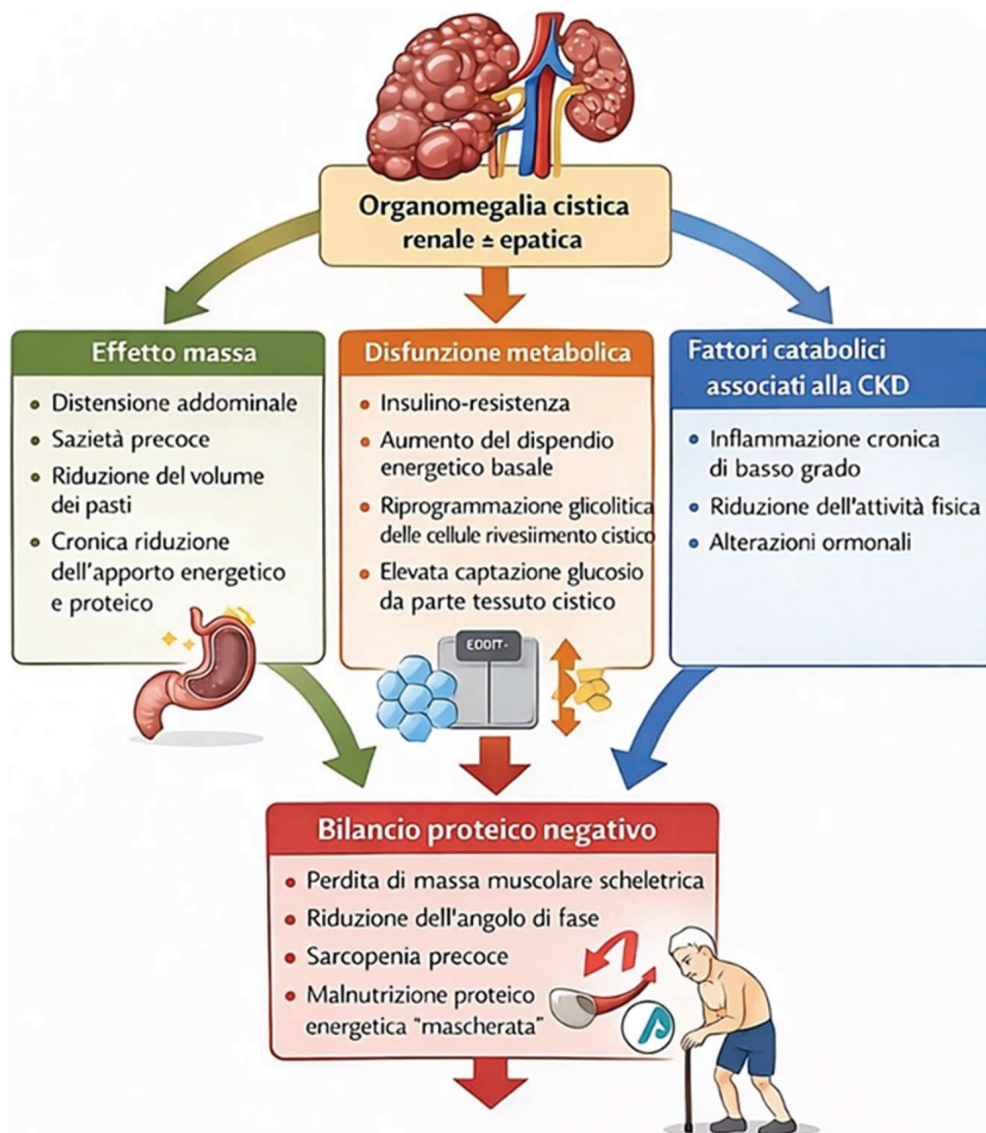


FIGURA 2 - Modello fisiopatologico integrato dell'ADPKD: organomegalia, alterazioni metaboliche e declino nutrizionale.

e proteico e riducendo la capacità di consumare pasti completi. Inoltre, la marcata distensione addominale e la visibile organomegalia comportano un carico psicologico persistente, con alterazione dell'immagine corporea, imbarazzo e ritiro sociale, fattori che possono ulteriormente ridurre l'appetito e la motivazione a preparare pasti bilanciati o a svolgere attività fisica (26-28).

Parallelamente, l'infiammazione sistemica, l'insulino-resistenza, l'aumento delle richieste metaboliche basali e l'elevata captazione di glucosio da parte delle cellule di rivestimento cistico, espressione di una riprogrammazione metabolica che richiama quella neoplastica, possono contribuire a determinare un bilancio catabolico negativo e una progressiva perdita di proteine muscolari (29-33).

Queste alterazioni specifiche della malattia si sovrappongono ai ben noti meccanismi di deperimento proteico-energetico della CKD, quali acidosi metabolica, disfunzioni endocrine, anemia e ridotta attività fisica, generando un ambiente catabolico cronico anche negli stadi più precoci della compromissione renale (34).

Il risultato è un quadro in cui i pazienti ADPKD con organomegalia accumulano fluido cistico e acqua extracellulare, ma perdono progressivamente massa muscolare e riserva fisiologica, spesso in una fase in cui l'eGFR è ancora moderatamente conservato e la cachessia non è sospettata clinicamente. Dal punto di vista clinico, ciò può tradursi in: affaticamento sproporzionato, ridotta tolleranza allo sforzo, maggiore vulnerabilità a malattie intercorrenti e ospedalizzazione e minore resilienza funzionale dopo eventi acuti, il tutto nonostante una funzione renale apparentemente "stabile" e un BMI che rimane nel range del sovrappeso o addirittura dell'obesità.

Dal punto di vista clinico, queste evidenze suggeriscono che malnutrizione e sarcopenia debbano essere considerate componenti centrali e potenzialmente modificabili del fenotipo ADPKD e non complicanze tardive circoscritte ai contesti di dialisi o pre-trapianto. Una valutazione nutrizionale strutturata (p. es., SGA), integrata quando possibile da analisi della composizione corporea mediante BIA, dovrebbe essere parte integrante dei percorsi assistenziali per l'ADPKD, con particolare attenzione ai pazienti con organomegalia significativa, malattia policistica epatica sintomatica e fenotipo corporeo "tipico". In tali pazienti, la presenza di un angolo di fase ridotto o di indici muscolari bassi, nonostante un BMI normale o elevato, dovrebbe rappresentare un campanello d'allarme e motivare un intervento nutrizionale precoce e proattivo e non rassicurazione.

La descrizione fenotipica e i principali determinanti fisiopatologici sono descritti nella Tabella 2.

Implicazioni cliniche e approccio pratico

Nel loro insieme, i dati disponibili indicano che la valutazione nutrizionale nell'ADPKD non debba più essere limitata alle fasi avanzate di CKD o alla dialisi, ma che debba essere integrata precocemente e in modo sistematico nella gestione clinica di routine. Nella pratica, i pazienti con marcata epato- o nefromegalia, con il tipico "fenotipo corporeo" ADPKD (addome prominente associato a estremità relativamente sottili), con sintomi di sazietà precoce o perdita ponderale non intenzionale oppure con un rapido declino dell'eGFR

TABELLA 2 - Fenotipi ADPKD, caratteristiche cliniche e determinanti fisiopatologici

Fenotipo ADPKD	Caratteristiche cliniche	Determinanti fisiopatologici
Organomegalia	Addome prominente, distensione, BMI normale/alto	Espansione ECW, volume cistico elevato
Sarcopenia precoce	Massa muscolare ridotta, angolo di fase basso	Infiammazione, aumentato turnover proteico, scarsa attività fisica
Obesità centrale sarcopenica	Massa grassa ↑ + muscolo ↓ + organi voluminosi	Insulino-resistenza, adipokine, effetto massa
Malnutrizione proteico-energetica "mascherata"	Peso e BMI non indicativi, forza muscolare ↓	Sazietà precoce, disturbo dell'immagine corporea, catabolismo, riprogrammazione metabolica

nonostante un BMI apparentemente "normale" dovrebbero essere considerati ad alta priorità per una valutazione nutrizionale strutturata.

Parallelamente, un crescente corpo di evidenze ha esplorato se interventi dietetici mirati, come restrizione calorica, digiuno intermittente, diete chetogeniche e modelli a bassissimo contenuto di carboidrati, possano rallentare la crescita cistica e modulare favorevolmente i pathway metabolici nell'ADPKD (35). Studi preclinici e prime esperienze cliniche con diete tipo Atkins modificato, interventi chetogenici a breve termine (RESET-PKD) (36), trial randomizzati esplorativi (KETO-ADPKD) e programmi strutturati di stile di vita suggeriscono che indurre la chetosi nutrizionale sia fattibile e che possa migliorare alcuni endpoint strutturali e metabolici in pazienti selezionati e attentamente monitorati. Tuttavia, le evidenze attuali restano preliminari, gli outcome renali e di sicurezza a lungo termine non sono ancora definiti e nessuna dieta "modificante la malattia" è codificata come terapia standard nelle Linee Guida cliniche. Queste strategie sperimentali devono pertanto essere considerate promettenti ma ancora investigative, da implementare, se ritenuto opportuno, esclusivamente sotto supervisione specialistica, con particolare attenzione al rischio di nefrolitiasi, alle comorbidità cardiovascolari e alla predisposizione intrinseca al deperimento proteico-energetico.

In questo contesto, la necessità di un piano nutrizionale individualizzato, guidato dal nefrologo, rimane centrale. Un approccio pragmatico combina:

uno strumento di screening semplice (SGA o PG-SGA):

- misure antropometriche di base (peso, BMI, circonferenza vita, circonferenza del braccio);
- misure funzionali (p. es., forza di presa manuale);
- indici derivati dalla BIA (ECW/TBW, angolo di fase, stime di massa magra e muscolo scheletrico).

È importante sottolineare che, nell'ADPKD, la BIA dovrebbe essere interpretata principalmente come strumento nutrizionale e di composizione corporea, più che come guida al "peso secco", data la presenza di un pattern di espansione extracellulare prevalentemente locale e specifico della malattia.

In definitiva, strategie nutrizionali personalizzate, mirate innanzitutto a preservare o a ripristinare la massa magra, evitando restrizioni dietetiche non necessarie, e solo successivamente a gestire con cautela peso e adiposità, dovranno essere testate in studi prospettici per determinare se la correzione di questa "malnutrizione nascosta" possa tradursi in un miglioramento della qualità di vita, in una riduzione delle complicanze e in un rallentamento della progressione della malattia renale. Integrare tale approccio all'interno di cliniche ADPKD multidisciplinari, insieme al controllo pressorio, alle terapie farmacologiche modificanti la malattia e alla gestione proattiva delle complicanze extrarenali, rappresenta una strategia concreta e immediatamente attuabile per affrontare la componente

nutrizionale della malattia, mentre si attendono dati più solidi sugli interventi metabolici e dietetici (Fig. 3).

Limiti della ricerca

Nonostante la coerenza dei dati osservazionali attualmente disponibili, permangono importanti aree inesplorate:

- sono necessari trial interventistici per valutare se l'ottimizzazione nutrizionale (dieta, esercizio fisico, supporto guidato dalla BIA) possa rallentare la crescita di TKV/htTKLV, migliorare il burden sintomatologico o preservare l'eGFR;
- studi longitudinali che integrino la misurazione simultanea di TKV, htTKLV, parametri BIA, indici muscolari e pattern alimentari contribuirebbero a chiarire le relazioni temporali e i meccanismi causali sottostanti.

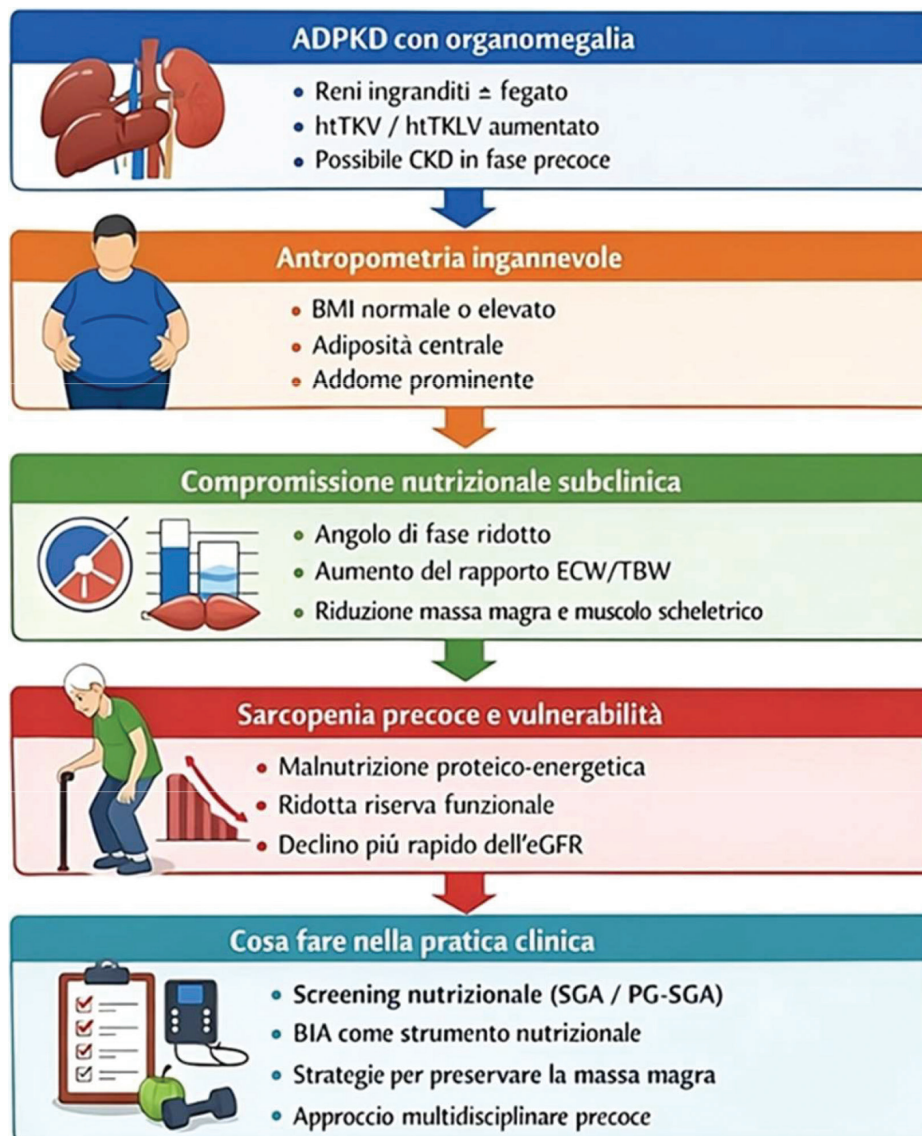


FIGURA 3 - Alterazioni della composizione corporea indotte dall'organomegalia. Schema clinico-operativo.

Disclosures

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Bibliografia

- Bergmann C, Guay-Woodford LM, Harris PC, Horie S, Peters DJM, Torres VE. Polycystic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):50. [CrossRef PubMed](#)
- Pippas M, Kramer A, Noordzij M, et al. The European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association Registry Annual Report 2014: a summary. *Clin Kidney J*. 2017;10(2):154-169. [CrossRef PubMed](#)
- Cornec-Le Gall E, Torres VE, Harris PC. Genetic Complexity of Autosomal Dominant Polycystic Kidney and Liver Diseases. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(1):13-23. [CrossRef PubMed](#)
- Ferreira FM, Watanabe EH, Onuchic LF. Polycystins and Molecular Basis of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. In: Li X, editor. *Polycystic Kidney Disease* [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2015. Chapter 7. [PubMed](#)
- Cornec-Le Gall E, Audrézet MP, Chen JM, et al. Type of PKD1 mutation influences renal outcome in ADPKD. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(6):1006-1013. [CrossRef PubMed](#)
- Porath B, Gainullin VG, Cornec-Le Gall E, et al; Genkyst Study Group, HALT Progression of Polycystic Kidney Disease Group; Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease. Mutations in GANAB, Encoding the Glucosidase II α Subunit, Cause Autosomal-Dominant Polycystic Kidney and Liver Disease. *Am J Hum Genet*. 2016;98(6):1193-1207. [CrossRef PubMed](#)
- Cornec-Le Gall E, Olson RJ, Besse W, et al; Genkyst Study Group; HALT Progression of Polycystic Kidney Disease Group; Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease. Monoallelic Mutations to DNAJB11 Cause Atypical Autosomal-Dominant Polycystic Kidney Disease. *Am J Hum Genet*. 2018;102(5):832-844. [CrossRef PubMed](#)
- Jawaid T, Elbarougy DE, Lavu S, et al; Genomics England Research Consortium, UK Biobank, HALT PKD, DIPAK, TAME PKD, Genkyst studies, Mayo Clinic Biobank, and Regeneron Genetics Center. Characterization of the Cystic Phenotype Associated with Monoallelic ALG8 and ALG9 Pathogenic Variants. *J Am Soc Nephrol*. 2025;36(6):1056-1071. [CrossRef PubMed](#)
- Senum SR, Li YSM, Benson KA, et al; Genomics England Research Consortium, the HALT PKD, CRISP, DIPAK, ADPKD Modifier, and TAME PKD studies. Monoallelic IFT140 pathogenic variants are an important cause of the autosomal dominant polycystic kidney-spectrum phenotype. *Am J Hum Genet*. 2022;109(1):136-156. [CrossRef PubMed](#)
- Bi J, Guo W, Ji P, et al. The spectrum of diseases, genetic landscape and new mutation sites of hereditary cystic kidney disease. *Clin Kidney J*. 2025;18(4):sfaf064. [CrossRef PubMed](#)
- Chapman AB, Devuyt O, Eckardt KU, et al; Conference Participants. Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2015;88(1):17-27. [CrossRef PubMed](#)
- Chebib FT, Hanna C, Harris PC, Torres VE, Dahl NK. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Review. *JAMA*. 2025;333(19):1708-1719. [CrossRef PubMed](#)
- Grantham JJ, Cook LT, Torres VE, et al. Determinants of renal volume in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int*. 2008;73(1):108-116. [CrossRef PubMed](#)
- Wolff CA, Aiello V, Elhassan EAE, et al. Integrated Use of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Prediction Tools for Risk Prognostication. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2025;20(3):397-409. [CrossRef PubMed](#)
- Petrone M, Catania M, De Rosa LI, et al. Role of Female Sex Hormones in ADPKD Progression and a Personalized Approach to Contraception and Hormonal Therapy. *J Clin Med*. 2024;13(5):1257. [CrossRef PubMed](#)
- Catania M, Vezzoli G, Sciarone Alibrandi MT. Highlighting the impact of hormonal factors on hepatic cystogenesis: implications for pathophysiology and clinical practice. *J Hepatol*. 2025;82(4):e180-e181. [CrossRef PubMed](#)
- De Rosa LI, Vespa M, Catania M, et al. Beyond the kidneys: investigating airway involvement in autosomal dominant polycystic kidney disease through nasal nitric oxide profiling: A transversal single-center observational study. *J Nephrol*. 2024;37(8):2413-2415. [CrossRef PubMed](#)
- Bucci R, De Rosa LI, Brambilla Pisoni M, et al. [The Management of Patients with Adult Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD) Requires a Multidisciplinary Approach]. *G Ital Nefrol*. 2023;40(6):2023-vol6. Italian. [PubMed](#)
- Nowak KL, Steele C, Gitomer B, Wang W, Ouyang J, Chonchol MB. Overweight and Obesity and Progression of ADPKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021;16(6):908-915. [CrossRef PubMed](#)
- Capelli I, Lerario S, Aiello V, et al. Diet and Physical Activity in Adult Dominant Polycystic Kidney Disease: A Review of the Literature. *Nutrients*. 2023;15(11):2621. [CrossRef PubMed](#)
- Ryu H, Kim H, Park HC, et al. Total kidney and liver volume is a major risk factor for malnutrition in ambulatory patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):22. [CrossRef PubMed](#)
- Ryu H, Park HC, Kim H, et al. Bioelectrical impedance analysis as a nutritional assessment tool in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *PLoS One*. 2019;14(4):e0214912. [CrossRef PubMed](#)
- Alibrandi MTS, Pisoni MB, Rivera RF, et al. Body water distribution, early malnutrition and sarcopenia in ADPKD: insights from a cross sectional study. *J Nephrol*. 2025;38(7):1917-1925. [CrossRef PubMed](#)
- Lee J, Ryu H, Kim YC, et al. Nutritional Status is Associated With Preserved Kidney Function in Patients With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Ren Nutr*. 2023;33(4):529-537. [CrossRef PubMed](#)
- Afsar B, Afsar RE, Caliskan Y, Lentine KL. The Role of Adiposity and Anthropometrics on Disease Progression in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Narrative Review. *Curr Nutr Rep*. 2025;14(1):56. [CrossRef PubMed](#)
- Delli Zotti GB, Sangiovanni E, Brioni E, et al. [Psychological Assessment of a sample of women with ADPKD: quality of life, body image, anxiety and depression]. *G Ital Nefrol*. 2019;36(2):2019-vol2. Italian. [PubMed](#)
- Farinone S, Catania M, De Rosa L et al. Supporting complexity: the psychologist's role in multidisciplinary management of polycystic kidney disease. *Giornale Di Clinica Nefrologica E Dialisi*. 2024;36(1), 36-40. [CrossRef](#)
- Brioni E, Villa G, Manara DF, et al. [The Educational Aspect in Promoting a Low-Sodium Diet, Physical Activity and Therapy Adherence among Patients with Autosomal Dominant Polycystic Disease: A Literature Review]. *G Ital Nefrol*. 2023;40(5):2023-vol5. Italian. [PubMed](#)
- Menon V, Rudym D, Chandra P, Miskulin D, Perrone R, Sarnak M. Inflammation, oxidative stress, and insulin resistance in polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(1):7-13. [CrossRef PubMed](#)
- Fliszkiewicz M, Niemczyk M, Kulesza A, Łabuś A, Pączek L. Glucose and Lipid Metabolism Abnormalities among Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Kidney Blood Press Res*. 2019;44(6):1416-1422. [CrossRef PubMed](#)
- Magistroni R, Boletta A, Liebau MC. Defective glycolysis and the use of 2-deoxy-D-glucose in polycystic kidney disease: from animal models to humans. *J Nephrol*. 2017;30(4):511-519. [CrossRef PubMed](#)
- Brambilla Pisoni M, Catania M, Rivera RF, et al. The Hidden Iceberg of ADPKD: Early Organomegaly-Driven Malnutrition and Sarcopenia Beyond Preserved eGFR. *International Journal of Molecular Sciences*. 2026; 27(4):1667. [CrossRef](#)
- Menezes LF, Germino GG. The pathobiology of polycystic kidney disease from a metabolic viewpoint. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(12):735-749. [CrossRef PubMed](#)
- Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2008;73(4):391-398. [CrossRef PubMed](#)
- Strubl S, Oehm S, Torres JA, et al. Ketogenic dietary interventions in autosomal dominant polycystic kidney disease-a retrospective case series study: first insights into feasibility, safety and effects. *Clin Kidney J*. 2021;15(6):1079-1092. [CrossRef PubMed](#)
- Oehm S, Steinke K, Schmidt J, et al. RESET-PKD: a pilot trial on short-term ketogenic interventions in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2023;38(7):1623-1635. [CrossRef PubMed](#)