

Supporting muscle maintenance in patients undergoing hemodialysis

Citation for published version (APA):

Hendriks, F. K. (2023). *Supporting muscle maintenance in patients undergoing hemodialysis*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20230921fh>

Document status and date:

Published: 01/01/2023

DOI:

[10.26481/dis.20230921fh](https://doi.org/10.26481/dis.20230921fh)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

Maintenance of skeletal muscle mass and function over time is essential for physical function and to maintain quality of life. Low muscle mass and strength in older adults are associated with increased morbidity, higher mortality rates, and the development of chronic diseases. Among clinically compromised populations, such as patients on chronic hemodialysis treatment, loss of muscle mass and strength is generally accelerated and strategies to support muscle maintenance are therefore of vital importance. Though adequate dietary protein ingestion and ample physical activity are crucial to allow muscle maintenance, few lifestyle interventions are currently applied in clinical care to prevent or attenuate muscle wasting in patients on chronic hemodialysis treatment.

In **Chapter 2**, we have performed a literature review in which we describe that patients on chronic hemodialysis treatment generally do not ingest the recommended amount of protein (1.0 – 1.2 g protein/kg body weight/day) and have a sedentary lifestyle. Therefore, we proposed that interventions aiming to preserve or even increase muscle mass in this population should incorporate nutritional support as well as strategies to increase physical activity levels. Furthermore, we suggested that the hemodialysis period represents a time-efficient opportunity to implement nutritional and physical activity interventions in the lifestyle of these patients. During hemodialysis, metabolic waste products are removed from the body by diffusion through a semipermeable dialysis membrane. However, small nutrients, such as amino acids, are also able to diffuse through this membrane. In **Chapter 3**, we quantified amino acid removal in patients ingesting their habitual diet throughout hemodialysis. Here, we showed that 8 – 15 g amino acids were removed during a single hemodialysis session. Furthermore, patients' plasma amino acid concentrations declined significantly throughout hemodialysis, indicating that habitual dietary protein intake during hemodialysis (~20 g) was not sufficient to compensate for amino acid removal. These findings emphasize the need for additional nutritional support during hemodialysis.

In **Chapter 4**, we investigated the impact of intradialytic protein ingestion at rest and following exercise on amino acid removal and plasma amino acid availability throughout hemodialysis. Though intradialytic ingestion of 40 g protein resulted in additional amino acid removal when compared to placebo ingestion, it significantly increased circulating amino acid availability until the end of hemodialysis. In addition, we observed that intradialytic exercise, performed as 30 min moderate intensity cycling, did not influence amino acid removal or plasma amino acid availability throughout hemodialysis. Though it is important to know the anabolic potential of intradialytic protein ingestion and exercise, adequate removal of uremic toxins is the main goal of hemodialysis and should not be compromised by intradialytic interventions. Therefore, we assessed whether protein ingestion and exercise modulate uremic toxin removal during hemodialysis. In **Chapter 5**, we showed that intradialytic protein ingestion slightly reduced the reduction ratio of



protein-derived uremic toxins (i.e. urea and indoxyl sulfate), but also resulted in greater urea removal during hemodialysis. Furthermore, we showed that removal of small uremic toxins (i.e. urea, creatinine, and phosphate) was greater throughout intradialytic exercise performance. Yet, removal of these toxins over the whole hemodialysis session did not differ between exercise performance and sedentary hemodialysis sessions. Therefore, exercise and protein ingestion can be implemented during hemodialysis to support muscle mass and strength maintenance without attenuating hemodialysis efficiency.

Apart from exercise, other strategies can be applied to enhance the anabolic properties of dietary protein. One of these strategies is the co-ingestion of branched-chain amino acids, and leucine in particular, with dietary protein. Recently, it has been shown that the ketoanalogues of branched-chain amino acids, branched-chain ketoacids (BCKAs), induce a muscle anabolic response. The application of BCKAs to support muscle maintenance in patients with kidney disease is promising, since BCKAs do not contain nitrogen or phosphate and, as such, do not result in the production of protein-derived uremic toxins. In **Chapter 6**, we used stable isotope methodology to assess whether the co-ingestion of BCKAs with protein during hemodialysis resulted in a greater anabolic response when compared to protein ingestion only. In this study, we extended on our previous findings by showing that protein ingestion improves the forearm arteriovenous net protein balance during hemodialysis. Though we did not observe a further improvement in the forearm arteriovenous net protein balance when compared to protein ingestion only, BCKA co-ingestion substantially reduced amino acid oxidation rates. From these results it can be speculated that co-ingestion of BCKAs with protein during hemodialysis does not further improve the net protein balance of peripheral tissues but may improve the whole-body net protein balance by reducing amino acid oxidation.

Patients on chronic hemodialysis treatment are generally in such a deconditioned state that appropriate exercise prescription is highly problematic. In **Chapter 7**, we discuss the implementation of exercise and nutritional interventions in patients with advanced chronic kidney disease prior to initiation of chronic hemodialysis treatment. Such pre-habilitation programs may improve physical functioning and nutritional status of patients starting hemodialysis, thereby supporting them to remain physically active and increasing their quality of life. In this chapter, we provide an overview of habitual dietary protein intake and physical activity levels of patients with advanced chronic kidney disease as well as nutritional and physical activity interventions to support muscle maintenance in this population. Future research in close collaboration with nephrologists, exercise professionals, and dietitians should be performed to establish evidence-based lifestyle interventions and improve the health, nutritional status, and quality of life of patients throughout all chronic kidney disease stages.

Samenvatting

Het behoud van spiermassa en spierkracht is belangrijk voor het in stand houden van fysiek functioneren en behoud van kwaliteit van leven. Lage spiermassa en verminderde spierkracht bij ouderen verhogen het risico op ziekenhuisopnames, verminderd fysiek functioneren en het ontwikkelen van chronische ziekten. Daarnaast verloopt het verlies van spiermassa en spierkracht vaak sneller bij patiënten met een chronische ziekte, zoals patiënten met nierfalen die hemodialyse ondergaan. Daarom zijn leefstijlinterventies met als doel spierbehoud essentieel in deze populaties. Echter, er worden nu weinig van zulke leefstijlinterventies geïmplementeerd in de zorg voor patiënten die langdurig hemodialyse ondergaan.

In **Hoofdstuk 2** hebben we een literatuurstudie uitgevoerd waarin we beschrijven dat patiënten die langdurig hemodialyse ondergaan meestal de aanbevolen hoeveelheid eiwitname (1.0 – 1.2 g eiwit/kg lichaamsgewicht/dag) niet halen en een inactieve leefstijl hebben. Daarom suggereren wij dat interventies met als doel spierbehoud in deze populatie zowel een voedings- als een bewegings-component zouden moeten bevatten. Daarnaast zijn hemodialysebehandelingen een tijds-efficiënte periode waarbinnen interventies ter verbetering van de voedingstoestand en het fysiek functioneren geïmplementeerd kunnen worden. Tijdens hemodialyse worden uremische afvalstoffen verwijderd uit het lichaam met behulp van een dialysemembraan. Voedingsstoffen zoals aminozuren diffunderen echter ook door dit membraan heen. In **Hoofdstuk 3** hebben we in patiënten met nierfalen de mate van verwijdering van aminozuren uit het bloed gemeten tijdens hemodialyse. In dit onderzoek hebben we aangetoond dat er maar liefst 8-15 g aminozuren worden verwijderd tijdens een enkele hemodialyse behandeling, hetgeen leidde tot een significante daling van de aminozuurconcentraties in het bloed. Deze resultaten benadrukken dat voedings-interventies nodig zijn om aminozuurverlies tijdens hemodialyse te compenseren.

In **Hoofdstuk 4** hebben we het effect van eiwitname in rust en na fysieke inspanning tijdens hemodialyse onderzocht. Hoewel intradialytische eiwitname (eiwitname tijdens hemodialyse) resulteerde in meer verwijdering van aminozuren, voorkwam het de daling van aminozuurconcentraties in het bloed gedurende de hemodialysebehandeling. Intradialytische fysieke inspanning had geen invloed op de verwijdering van aminozuren of de aminozuurconcentraties in het bloed tijdens hemodialyse. Ondanks dat intradialytische eiwitname en fysieke inspanning een positief effect hebben op spierbehoud, is het verwijderen van uremische afvalstoffen de belangrijkste functie van hemodialyse. Deze functie mag dan ook niet gecompromitteerd worden door intradialytische interventies. Hierom hebben we de invloed van intradialytische eiwitname en fysieke inspanning op de verwijdering van uremische afvalstoffen tijdens hemodialyse onderzocht. In **Hoofdstuk 5** hebben we aangetoond dat door intradialytische eiwitname de concentraties van



uremische afvalstoffen (zoals ureum) in het bloed iets minder dalen tijdens hemodialyse. We zagen echter ook dat intradialytische eiwitinname ervoor zorgt dat er meer ureum uit het lichaam verwijderd wordt tijdens hemodialyse. Dit suggereert dat de inname van eiwit de verwijdering van uremische afvalstoffen tijdens hemodialyse niet vermindert, maar wel de aanmaak van ureum in het lichaam stimuleert. Fysieke inspanning had geen invloed op de verwijdering van uremische afvalstoffen gedurende de hemodialysebehandeling. Zodoende concluderen we dat eiwitinname en fysieke inspanning tijdens hemodialyse kan bijdragen aan een beter behoud van spiermassa zonder daarbij de effectiviteit van de hemodialyse-behandeling te verminderen.

Naast het combineren van eiwitinname met fysieke activiteit zijn er ook andere strategieën die het anabole effect van eiwitinname kunnen versterken. Het innemen van vertakte-keten aminozuren, vooral leucine, met eiwit kan de spiereiwit aanmaak versterken. Recentelijk is aangetoond dat inname van de ketoanalogen van vertakte-keten aminozuren, ook wel ketozuren genoemd, de spieraanmaak kan stimuleren. Gecombineerde inname van eiwit met ketozuren kan een veelbelovende strategie vormen voor spierbehoud bij patiënten met nierziekte aangezien ketozuren geen stikstof bevatten en hierdoor niet leiden tot de aanmaak van uremische afvalstoffen. In **Hoofdstuk 6** hebben we middels het gebruik van stabiele isotopen onderzocht of de eiwitbalans van het lichaam positiever is tijdens het innemen van eiwit met ketozuren ten opzichte van het innemen van enkel eiwit. In lijn met onze eerdere resultaten zagen we dat eiwitinname de arterioveneuze eiwitbalans van de onderarm tijdens hemodialyse verbeterd. De inname van ketozuren met eiwit leidde niet tot een verdere verbetering van de arterioveneuze eiwitbalans van de onderarm. Wel zagen we dat inname van ketozuren de oxidatie van aminozuren verminderde. Op basis van deze resultaten speculeren we dat het innemen van ketozuren (met eiwit) tijdens hemodialyse de eiwitbalans kan verbeteren.

Patiënten die chronisch hemodialyse ondergaan hebben over het algemeen zo'n slechte conditie en gezondheid dat het adequaat toepassen van leefstijlinterventies problematisch is. In **Hoofdstuk 7** bespreken we de implementatie van voedings- en bewegingsinterventies bij patiënten met gevorderde nierziekte die nog niet middels hemodialyse behandeld hoeven te worden. Zulke (p)rehabilitatie interventies zijn van belang om de voedingsstatus en het fysiek functioneren van patiënten te verbeteren voordat ze beginnen met hemodialyse. Hierdoor zullen deze patiënten mogelijk meer fysiek actief blijven en hun kwaliteit van leven (grotendeels) behouden wanneer gestart wordt met hemodialyse. In dit hoofdstuk geven we een overzicht van de habituele eiwitinname en fysieke activiteit van patiënten met gevorderde nierziekte. Ook beschrijven we mogelijke voedings- en bewegingsinterventies met als doel het opbouwen van spiermassa en spierkracht voor deze populatie. Samenwerking tussen nefrologen, fysiotherapeuten en diëtisten is essentieel om praktische en effectieve leefstijlinterventies te ontwikkelen om de gezondheid, voedingsstatus en kwaliteit van leven te verbeteren bij patiënten met nierziekte.