

**Sarcopenia na Doença Renal Crônica**

## Sarcopenia in Chronic Kidney Disease

**Autores**Viviane Angelina de Souza<sup>1</sup>Dílmerson de Oliveira<sup>1</sup>Henrique Novais Mansur<sup>2</sup>Natália Maria da Silva Fernandes<sup>1</sup>Marcus Gomes Bastos<sup>1</sup><sup>1</sup> Universidade Federal de Juiz de Fora.<sup>2</sup> Universidade Federal do Pernambuco.**RESUMO**

A sarcopenia é uma condição crônica associada ao processo fisiológico de envelhecimento e é definida pela redução da massa, força e função musculares. Na Doença Renal Crônica (DRC), a sarcopenia é prevalente, e associa-se ao aumento da morbimortalidade e à ocorrência de complicações cardiovasculares. Ao analisarmos a sarcopenia em pacientes com insuficiência renal, destacam-se mecanismos complexos que contribuem para a perda de massa muscular, como ativação de mediadores que estimulam o sistema da ubiquitina-proteossoma (SUP) dependente de ATP, inflamação, acidose metabólica, angiotensina II e alguns fatores hormonais. A abordagem terapêutica da sarcopenia na DRC inclui a realização de exercícios, correção da acidose metabólica, reposição hormonal e tratamento da resistência insulínica. Desta forma, é de suma importância o reconhecimento precoce da sarcopenia nesta população, com o intuito de estabelecer intervenções terapêuticas eficazes, evitando-se, assim, toda a gama de complicações associadas à perda de massa muscular na DRC.

**Palavras-chave:** desnutrição; força muscular; insuficiência renal crônica; sarcopenia.

**ABSTRACT**

Sarcopenia is a chronic condition associated with physiological aging process and is defined by the reduction of the mass, muscle strength and function. In Chronic Kidney Disease (CKD), sarcopenia is prevalent and is associated with increased morbidity and mortality and the occurrence of cardiovascular complications. By analyzing sarcopenia in patients with renal insufficiency, complex mechanisms that contribute to loss of muscle mass are highlighted, such as activation of mediators that stimulate the ubiquitin-proteasome system (SUP) ATP-dependent, inflammation, metabolic acidosis, angiotensin II and some hormonal factors. The therapeutic approach to sarcopenia in CKD includes exercises, correction of metabolic acidosis, hormone replacement therapy and insulin resistance. Thus, it is of paramount importance early recognition of sarcopenia in this population, in order to establish effective therapeutic interventions, thus avoiding the full range of complications associated with muscle wasting in CKD.

**Keywords:** kidney failure, chronic; malnutrition; muscle strength; sarcopenia.

A perda de massa muscular na Doença Renal Crônica (DRC) é considerada um importante complicador, contribuindo para um estilo de vida sedentário e comprometendo a saúde cardiovascular, pelo aumento da morbimortalidade.<sup>1</sup> Tal fato é de grande relevância, pois a DRC é um grave problema de saúde pública. No Brasil, estima-se que a prevalência e incidência de doença renal em estágio terminal (DRET) seja de 405 e 144 pacientes por 1.000.000 de habitantes, respectivamente.<sup>2</sup>

O processo do envelhecimento está associado à sarcopenia e ao aumento da prevalência da DRC. É importante enfatizar que tanto a sarcopenia quanto a uremia são doenças progressivas, o que contribuiu para a maximização da morbimortalidade e dos custos dos sistemas de saúde. O termo sarcopenia urêmica parece mais apropriado para descrever o processo de perda de massa muscular progressivo e cumulativo que ocorre na DRC, constituindo-se em um alvo

Data de submissão: 03/02/2014.

Data de aprovação: 03/04/2014.

**Correspondência para:**

Viviane Angelina de Souza.

Universidade Federal de Juiz de Fora.

Rua Padre Café, nº 472/801, São Mateus, Juiz de Fora, MG, Brasil. CEP: 36016-450.

E-mail: vivi.reumato@gmail.com

DOI: 10.5935/0101-2800.20150014

terapêutico prioritário no sentido de prevenção e tratamento da perda de massa muscular nestes pacientes.<sup>3</sup>

A sarcopenia ocorre em todos os estágios da DRC e quanto mais grave a perda de função renal, maior o risco de sarcopenia. Foley *et al.*,<sup>4</sup> ao avaliarem os pacientes do *Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)*, verificaram associação entre sarcopenia e estágios da DRC, e esta associação foi influenciada por idade avançada, baixo nível socioeconômico, pouca atividade física, baixa ingestão de carboidrato, gordura e proteína, pela hipercalemia, hipovitaminose D, hipertensão arterial e presença de resistência à insulina.

A sarcopenia pode acarretar maior prejuízo funcional para os pacientes nos estágios mais avançados da DRC, conforme comprovaram McIntery *et al.*,<sup>5</sup> comparando pacientes em estágios 4 e 5 de DRC, tanto em hemodiálise (HD) quanto em diálise peritoneal (DP). Os dados demonstram que houve diferença significativa na área de seção transversa da musculatura avaliada e na capacidade funcional entre os pacientes dos estágios 4 e 5; entretanto, não houve diferença entre os pacientes em HD e DP, o que conota que as modalidades dialíticas podem não interferir diferentemente na sarcopenia dos pacientes.

## ANORMALIDADES NA MUSCULATURA ESQUELÉTICA NA DRC

A fraqueza muscular e a fadiga são frequentemente relatadas pelos pacientes com DRC e vários são os mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento desses sintomas, como desequilíbrio hormonal, má nutrição, depleção de ATP e glicogênio, transporte inadequado de oxigênio como consequência da anemia, acidose metabólica e distúrbio eletrolítico, alteração no estilo de vida, perda de massa muscular e fraqueza devido à atrofia de fibras musculares.<sup>3</sup>

Em pacientes urêmicos, a anormalidade mais comum na biópsia muscular é a atrofia das fibras musculares do tipo II, as quais apresentam menor área transversa e grupamento de fibras musculares.<sup>6</sup>

## MECANISMOS DE PERDA DE PROTEÍNAS MUSCULARES

A etiologia da perda de massa muscular, nos pacientes renais, é multifatorial e semelhante à da sarcopenia em geral, estando envolvidas causas hormonais, alterações imunológicas e miocelulares, inflamação, acidose metabólica, redução na ingestão proteica, inatividade física, excesso de angiotensina II, anormalidades na sinalização da insulina/IGF-1, na expressão da miostatina

e redução na função de células satélites (Figura 1). A maioria desses mecanismos estimula a via do SUP dependente de ATP, que é reconhecida como uma das mais importantes vias de perda muscular.<sup>7</sup>

## CÉLULAS PROGENITORAS E CÉLULAS SATÉLITES

Após um dano muscular, as células satélites são ativadas e expressam, em sua superfície, a MyoD e fatores de transcrição da miogenina, o que leva a uma proliferação e formação de mioblastos, os quais se diferenciam, formando novas fibras musculares para reparar o dano muscular. Na DRC, a função das células satélites está prejudicada, ocorrendo níveis reduzidos da proteína MyoD e miogenina, o que leva a um prejuízo da regeneração muscular.<sup>8</sup>

## INFLAMAÇÃO

Na DRC, ocorrem altos níveis circulantes de marcadores inflamatórios como proteína C reativa (PCR), interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e a inflamação é uma causa importante de perda de massa muscular nessa população.<sup>9</sup> Vários mecanismos podem explicar o papel da inflamação neste contexto, como indução da via NF $\kappa$ B, inibição da síntese proteica induzida pela insulina, e alteração na sinalização da via da insulina/IGF-1. A inflamação também leva à perda muscular, por meio da ativação do SUP.<sup>10</sup>

## SUP DEPENDENTE DE ATP

A proteólise via sistema ubiquitina-proteossoma dependente de ATP destaca-se como a principal causa de degradação de massa muscular na DRC. A inflamação e a acidose metabólica desempenham um papel fundamental na ativação do SUP<sup>11</sup> (Figura 2).

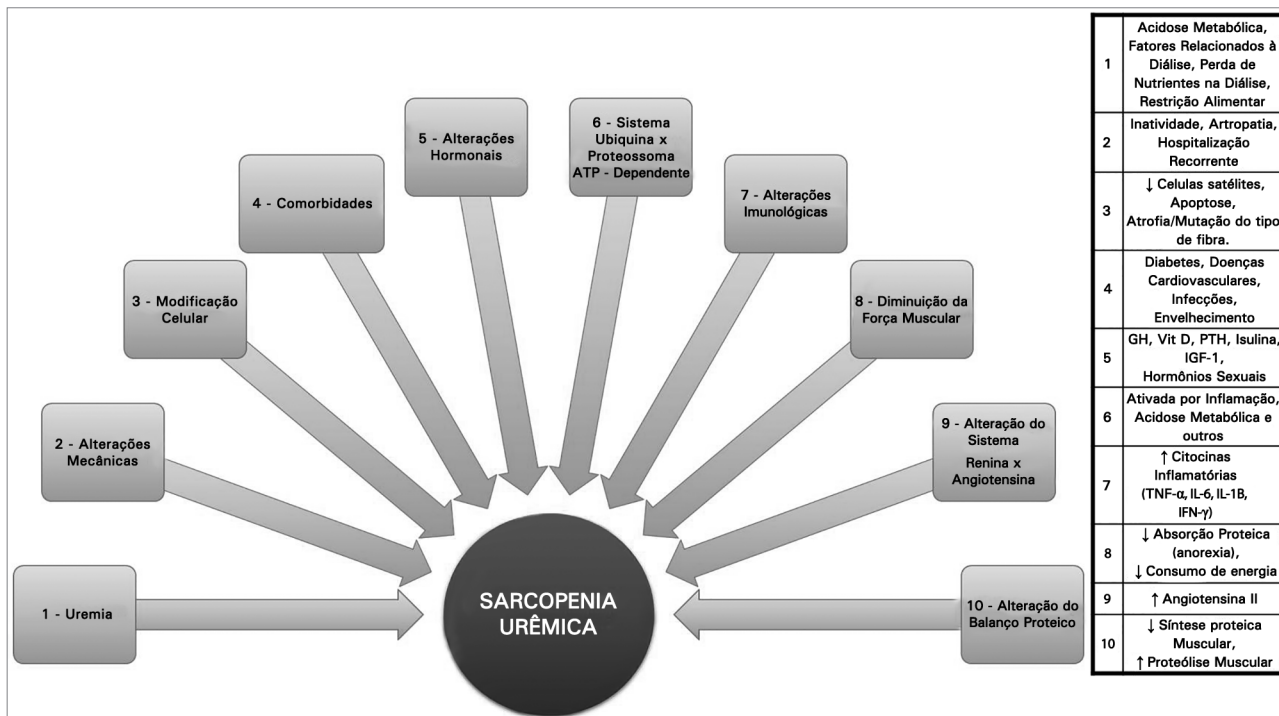
A inflamação ativa o SUP, o que leva à clivagem de um fragmento de actina de 14-kD, o qual é a marca registrada da proteólise muscular na DRC.<sup>12</sup> A densidade deste fragmento de actina pode servir como um marcador para detectar a perda muscular em estágios bem precoces.<sup>13</sup>

A acidose metabólica, que é comum em pacientes com DRC, também pode estimular o SUP, o que leva à oxidação de aminoácidos na musculatura esquelética.<sup>14</sup>

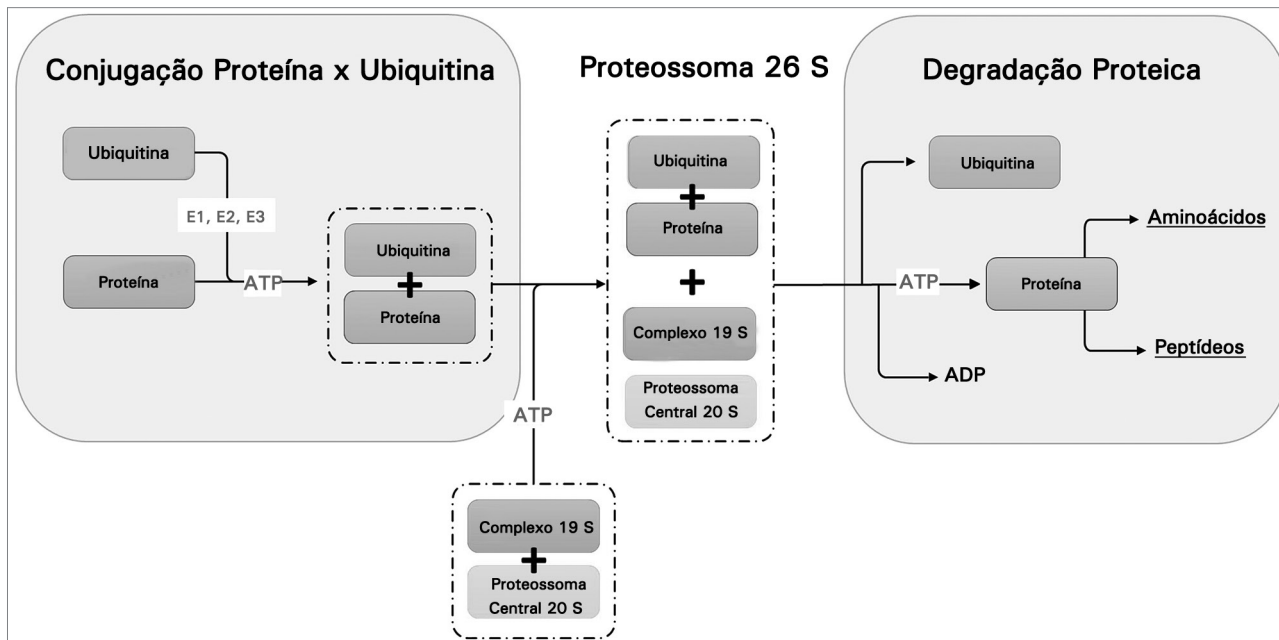
## ACIDOSE METABÓLICA

A acidose metabólica, além de estimular a via do SUP, acarreta perda de proteína muscular e perda proteocalórica (PPC), por meio da degradação de proteínas e redução da síntese proteica.<sup>15</sup>

**Figura 1.** Etiologia da sarcopenia urêmica. Representação esquemática dos mecanismos etiológicos da sarcopenia urêmica.



**Figura 2.** Sistema ubiquitina-proteossoma dependente de ATP. As proteínas que serão degradadas primeiramente são ubiquitinizadas. A enzima E1 ativa a ubiquitina, a qual é transferida para uma das enzimas E2 carreadoras de proteínas. Uma enzima E3 catalisa a transferência da ubiquitina para o substrato proteico em uma reação dependente de ATP. Este processo se repete, formando uma cadeia de moléculas de ubiquitina. Esta cadeia é então reconhecida pelo proteossoma 19S, o qual catalisa a entrada do substrato proteico no proteossoma 20S, e clivada em peptídeos no proteossoma 26S. Os peptídeos são degradados em aminoácidos, os quais serão utilizados na formação de proteínas celulares ou liberados pelas células. ADP: difosfato de adenosina; ATP: trifosfato de adenosina.



**ALTERAÇÕES NA VITAMINA D**

Níveis séricos adequados de vitamina D estão associados à proliferação e diferenciação de várias células, incluindo a musculatura esquelética.<sup>16</sup> A suplementação com vitamina D está associada à melhora nos testes de função

muscular, redução de quedas, e pode impactar na composição e morfologia das fibras musculares em idosos.<sup>17</sup> Os pacientes com DRC apresentam as fases de relaxamento da contração muscular mais prolongadas, independente dos níveis séricos de cálcio, fósforo e paratormônio.<sup>18</sup>

Essas observações sugerem um possível papel da vitamina D sobre a miopatia em pacientes com DRC.

#### ALTERAÇÕES NA ANGIOTENSINA II

O sistema renina-angiotensina é ativado em várias condições catabólicas, incluindo a DRC, o que leva a ativação da caspase-3 na musculatura esquelética, resultando em clivagem da actina.<sup>19</sup> A angiotensina II pode aumentar a proteólise muscular por meio da redução dos níveis circulantes de IGF-1 e ativar a via do TGF- $\beta$ , que é um dos principais mecanismos de perda de massa muscular.<sup>20</sup>

#### ALTERAÇÕES NO APETITE

A anorexia é uma alteração comum e complexa na DRC. As principais causas citadas na literatura são distúrbios de hormônios que atuam na regulação do apetite, como a leptina e a grelina, redução na capacidade de distinguir os sabores, sintomas gastrointestinais associados à uremia, depressão, instabilidade hemodinâmica resultante da exposição a medicamentos anti-hipertensivos ou hemodiálise, e sensação de plenitude durante a diálise peritoneal.<sup>3</sup>

#### ALTERAÇÕES NOS HORMÔNIOS SEXUAIS

Mais de 60% dos pacientes com DRC avançada têm baixos níveis séricos de testosterona, o que poderia contribuir para a perda de massa muscular.<sup>21</sup> Os potenciais mecanismos pelos quais os baixos níveis de testosterona poderiam levar ao catabolismo muscular incluem sinalização alterada do IGF-1 e um aumento nos níveis de miostatina.<sup>22</sup>

As mulheres com DRC geralmente são oligomenorreicas e apresentam deficiência estrogênica em estágios precoces da doença, o que poderia acarretar redução da força muscular.<sup>23</sup>

#### ALTERAÇÕES NO HORMÔNIO DO CRESCIMENTO

A DRC está associada a uma resistência ao GH, sendo considerada uma potencial causa de catabolismo proteico aumentado e perda de massa muscular esquelética.<sup>24</sup> Tal fato pode ser explicado por uma resistência do hormônio anabólico IGF-1 ao *turnover* proteico na musculatura esquelética e a redução da bioatividade do IGF na DRET, o que levaria a uma diminuição da IGF-1 livre, proporcionalmente ao grau de falência renal.<sup>25</sup>

#### ALTERAÇÕES NA INSULINA

A DRC está associada à resistência à insulina desde os estágios iniciais da doença, quando a filtração

glomerular ainda é normal.<sup>26</sup> A deficiência de vitamina D e a anemia podem contribuir para a resistência insulínica aumentada nestes pacientes.<sup>27</sup> A resistência insulínica também está associada à perda proteica muscular, principalmente através da via do SUP.<sup>28</sup>

#### PERDA PROTEICO-CALÓRICA (PPC)

A etiologia da PPC na DRC é complexa, incluindo inflamação, doenças associadas com catabolismo aumentado que podem ocorrer em concomitância com a DRC, por perda de nutrientes através do dialisado, acidose metabólica, resistência à insulina, GH e IGF-1, hiperglicosemia, hiperparatiroidismo e perda de sangue na máquina de hemodiálise, fezes ou coleta de sangue.<sup>29</sup>

Em recente consenso da *International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM)*, os autores ressaltam que a desnutrição que ocorre no paciente com DRC, pela falta de apetite e restrições alimentares, contribui para a etiologia da PPC, mas outros fatores altamente prevalentes são necessários para a síndrome completa se desenvolver. Estes incluem alterações induzidas pela uremia, como aumento do gasto energético, inatividade física e fragilidade.<sup>30</sup>

Marcadores inflamatórios séricos, como a PCR e IL-6, podem estar persistentemente elevados no processo de PPC, mas não foram incluídos como parte dos critérios diagnósticos dessa síndrome. Outros fatores, além da inflamação, parecem ser determinantes na etiologia da PPC. A perda de massa muscular constitui-se no principal critério para a presença da PPC na DRC, contribuindo, conseqüentemente, para o desenvolvimento da sarcopenia. Hipoalbuminemia, baixo IMC e dieta hipoproteica e hipocalórica também estão envolvidos.<sup>31</sup>

No Brasil, estudo realizado pela Comissão de Nutrição da Sociedade Brasileira de Nefrologia avaliou 2.622 pacientes com DRC e demonstrou que 37,4% da amostra apresentou níveis séricos compatíveis com hipoalbuminemia.<sup>32</sup>

Em outro estudo brasileiro, Piratelli & Telarolli Junior<sup>33</sup> observaram desnutrição moderada ou grave variando de 22 a 54% de 48 pacientes de um centro de diálise e, desses, 29% tinham peso 75% abaixo do normal.

Araújo *et al.*<sup>34</sup> realizaram um estudo prospectivo que acompanhou 344 pacientes incidentes em HD por período de 10 anos. Os autores concluíram que menor circunferência do médio braço e baixa ingestão calórica no início da diálise foram fatores de risco para mortalidade.

## INATIVIDADE FÍSICA E EXERCÍCIOS

Os pacientes com DRC e em diálise apresentam nível reduzido de atividade física, o que pode induzir à perda de proteínas musculares e atrofia muscular por meio de um mecanismo complexo que inclui inatividade física e falta de condicionamento.<sup>35</sup>

## ALTERAÇÕES NA MIOSTATINA E FOLISTATINA

A miostatina e a folistatina são membros da família TGF- $\beta$ . A expressão de miostatina está aumentada na caquexia urêmica, representando um impacto negativo na massa muscular esquelética e no crescimento, levando à atrofia muscular.<sup>3</sup>

A folistatina, uma glicoproteína regulatória, previamente reconhecida como uma proteína supressora do FSH, é um potente antagonista da miostatina e evidências experimentais sugerem que a sua expressão exacerbada induz a uma melhora significativa na massa muscular.<sup>36,37</sup> Entretanto, os mecanismos envolvidos nos efeitos relacionados à folistatina ainda são desconhecidos, sendo que em estudo realizado por Gilson *et al.*<sup>38</sup> demonstrou que a proliferação de células satélite contribuiu significativamente para o ganho de massa muscular induzido pela folistatina e provavelmente ao aumento da síntese proteica.

Em uma publicação recente, Miyamoto *et al.*<sup>39</sup> observaram que os níveis de folistatina não estavam alterados em pacientes com DRC, exceto naqueles muito consumidos e com maior atividade inflamatória, sendo que, nestes pacientes, houve associação negativa com a força muscular e densidade mineral óssea. Estratégias para aumentar a massa e força muscular por meio da inibição da miostatina pela folistatina podem representar uma potencial abordagem terapêutica na atrofia muscular que ocorre na uremia e em outras condições.

## PREVENÇÃO E INTERVENÇÕES TERAPÊUTICAS POTENCIAIS PARA A PERDA MUSCULAR

### EXERCÍCIOS DE RESISTÊNCIA

Storer *et al.*<sup>40</sup> demonstraram que exercícios de resistência realizados em bicicleta ergométrica, realizados imediatamente antes do início da hemodiálise, melhoraram a força, a fadiga e a performance física dos pacientes.

Em um estudo controlado, randomizado, de 26 pacientes em pré-diálise, os marcadores inflamatórios (IL-6 e PCR) diminuíram após 12 semanas de treinamento com exercícios de resistência.<sup>41</sup>

Estes achados sugerem efeitos benéficos do treinamento aeróbico e de resistência na massa muscular em pacientes na pré-diálise e diálise.

## SUPLEMENTAÇÃO NUTRICIONAL

Existem evidências de que a abordagem nutricional pode melhorar a PPC em adultos com DRET.

Caglar *et al.*<sup>42</sup> avaliaram 55 pacientes com PPC em HD, os quais receberam aconselhamento nutricional convencional por 3 meses e, nos 6 meses subsequentes, receberam um suplemento nutricional específico para pacientes em diálise 3 vezes por semana, durante o tratamento hemodialítico. Houve aumento significativo nos níveis séricos de albumina e pré-albumina.

Alguns estudos randomizados que utilizaram os níveis séricos de albumina como desfecho demonstraram melhora significativa da hipoalbuminemia.<sup>43-51</sup>

No Brasil, Maduro *et al.*<sup>52</sup> observaram, em um estudo piloto, que a suplementação hiperproteica intradiálítica não associou-se com inflamação, mas pode ter efeito benéfico na HD.

## CORREÇÃO DA ACIDOSE METABÓLICA

Stein *et al.*<sup>53</sup> avaliaram os efeitos da correção da acidose metabólica em pacientes em diálise ambulatorial peritoneal contínua. A correção da acidose levou a ganho de aproximadamente 2 kg de peso e evidências de aumento da massa muscular baseada em medidas antropométricas.

## TESTOSTERONA

A administração semanal de 100 mg de nandrolona, durante 24 semanas, aumentou a massa magra apendicular em cerca de 2 vezes.<sup>54</sup> Informações adicionais são necessárias para que a reposição de testosterona seja amplamente recomendada, principalmente em mulheres.

## CORREÇÃO DA RESISTÊNCIA INSULÍNICA

Em modelos animais de DRC, há uma forte associação entre a sinalização alterada da relação insulina/IGF-1 e perda muscular.<sup>28</sup> Desta forma, mecanismos que prejudiquem a sinalização da relação insulina/IGF-1 deveriam ser identificados na tentativa de se desenvolver estratégias terapêuticas.<sup>3</sup>

## SARCOPENIA E DRC

Na literatura mundial, alguns estudos abordaram o tema sarcopenia e DRC, como mostra a Tabela 1. Entretanto, ainda há uma lacuna no que diz respeito a esse assunto, e mais trabalhos são necessários para uma maior compreensão da fisiopatologia, implicações clínicas, diagnóstico e abordagem terapêutica.

**TABELA 1** SARCOPENIA E DRC

Autor	Pacientes	Estágio da DRC	Conclusão
Kim <i>et al.</i> , <sup>55</sup> 2013	95	DRET	Sarcopenia está associada com avaliação global subjetiva, marcadores inflamatórios, $\beta$ -2 microglobulina, depressão e declínio cognitivo
Chang <i>et al.</i> , <sup>56</sup> 2011	128	Pré-diálise	<i>Hand grip</i> foi um preditor independente de mortalidade e de evolução para DRET.
Kato <i>et al.</i> , <sup>57</sup> 2011	161	Hemodiálise	Sarcopenia está associada a alterações sistêmicas de arteriosclerose
Noori <i>et al.</i> , <sup>58</sup> 2010	792	Hemodiálise	Maior circunferência do ponto médio do membro superior foi equivalente de massa magra corporal e foi um preditor independente de melhor saúde mental e sobrevida
Honda <i>et al.</i> , <sup>59</sup> 2007	328	DRET	Perda proteico-calórica está associada à inflamação e mortalidade em pacientes sarcopênicos
Foley <i>et al.</i> , <sup>4</sup> 2007	13.770	Pré-diálise	Associação entre sarcopenia e declínio da filtração glomerular
Johansen <i>et al.</i> , <sup>35</sup> 2003	38	Hemodiálise	Atrofia muscular e maior quantidade de fibras não contráteis estão presentes na musculatura de pacientes em hemodiálise. A atrofia muscular associou-se com pior performance física.

## CONCLUSÃO

A perda muscular urêmica é complexa, progressiva, e sua patogênese é semelhante à da sarcopenia. Esta complicação devastadora não apenas contribui para um estilo de vida sedentário e piora na qualidade de vida, mas também aumenta a ocorrência de complicações cardiovasculares e a morbimortalidade. Os pacientes com DRC devem ser submetidos a medidas preventivas e avaliados quanto à presença de sarcopenia em estágios mais precoces, quando a instituição de medidas terapêuticas possa ser capaz de reverter o processo de perda muscular e, desta forma, reduzir toda a gama de complicações que podem ocorrer como consequência da sarcopenia nos doentes renais.

## REFERÊNCIAS

1. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paulter F, Diczfalusy U, Wang T, Berglund L, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999;55:1899-911. PMID: 10231453 DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00422.x>
2. Sesso RCC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Burdman EA. Censo Brasileiro de Diálise, 2009. *J Bras Nefrol* 2010;32:380-4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0101-28002010000400007>
3. Fahal IH. Uraemic sarcopenia: aetiology and implications. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:1655-65. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gft070>
4. Foley RN, Wang C, Ishani A, Collins AJ, Murray AM. Kidney Function and sarcopenia in the United States general population: NHANES III. *Am J Nephrol* 2007;27:279-86. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000101827>
5. 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. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfl064>
6. Diesel W, Emms M, Knight BK, Noakes TD, Swanepoel CR, van Zyl Smit R, et al. Morphologic features of the myopathy associated with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1993;22:677-84. PMID: 8238013 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386\(12\)80430-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386(12)80430-6)
7. Workeneh BT, Mitch WE. Review of muscle wasting associated with chronic kidney disease. *Am J Clin Nutr* 2010;91:1128S-1132S. PMID: 20181807 DOI: <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.2010.28608B>
8. Wang XH, Du J, Klein JD, Bailey JL, Mitch WE. Exercise ameliorates chronic kidney disease-induced defects in muscle protein metabolism and progenitor cell function. *Kidney Int* 2009;76:751-9. PMID: 19641484 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2009.260>
9. Stenvinkel P, Alvestrand A. Inflammation in end-stage renal disease: sources, consequences and therapy. *Semin Dial* 2002;15:329-37. PMID: 12358637 DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1525-139X.2002.00083.x>
10. Kaizu Y, Ohkawa S, Odamaki M, Ikegaya N, Hibi I, Miyaji K, et al. Association between inflammatory mediators and muscle mass in long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003;42:295-302. PMID: 12900811 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386\(03\)00654-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386(03)00654-1)
11. Mitch WE, Goldberg AL. Mechanisms of muscle wasting. The role of the ubiquitin-proteasome pathway. *N Engl J Med* 1996;335:897-905.
12. Du J, Wang X, Miereles C, Bailey JL, Debigare R, Zheng B, et al. Activation of caspase-3 is an initial step triggering accelerated muscle proteolysis in catabolic conditions. *J Clin Invest* 2004;113:115-23. PMID: 14702115 DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI18330>
13. Workeneh BT, Rondon-Berrios H, Zhang L, Hu Z, Ayehu G, Ferrando A, et al. Development of a diagnostic method for detecting increased muscle protein degradation in patients with catabolic conditions. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3233-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2006020131>
14. 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. DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2004100842>
15. Bailey JL, Wang X, England BK, Price SR, Ding X, Mitch WE. The acidosis of chronic renal failure activates muscle proteolysis in rats by augmenting transcription of genes encoding proteins of the ATP-dependent ubiquitin-proteasome pathway. *J Clin Invest* 1996;97:1447-53. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI118566>

16. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81. PMID: 17634462 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra070553>
17. Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K. Low-dose vitamin D prevents muscular atrophy and reduces falls and hip fractures in women after stroke: a randomized controlled trial. *Cerebrovasc Dis* 2005;20:187-92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000087203>
18. Fahal IH, Bell GM, Bone JM, Edwards RH. Physiological abnormalities of skeletal muscle in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:119-27. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/12.1.119>
19. Song YH, Li Y, Du J, Mitch WE, Rosenthal N, Delafontaine P. Muscle-specific expression of IGF-1 blocks angiotensin II-induced skeletal muscle wasting. *J Clin Invest* 2005;115:451-8. PMID: 15650772 DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI22324>
20. Cohn RD, van Erp C, Habashi JP, Soleimani AA, Klein EC, Lisi MT, et al. Angiotensin II type 1 receptor blockade attenuates TGF-beta-induced failure of muscle regeneration in multiple myopathic states. *Nat Med* 2007;13:204-10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nm1536>
21. Leavey SF, Weitzel WF. Endocrine abnormalities in chronic renal failure. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002;31:107-19. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0889-8529\(01\)00006-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0889-8529(01)00006-8)
22. Sun DF, Chen Y, Rabkin R. Work-induced changes in skeletal muscle IGF-1 and myostatin gene expression in uremia. *Kidney Int* 2006;70:377-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5001552>
23. Phillips SK, Gopinathan J, Meehan K, Bruce SA, Woledge RC. Muscle strength changes during the menstrual cycle in adductor pollicis. *J Physiol* 1993;473:125P.
24. Mahesh S, Kaskel F. Growth hormone axis in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2008;23:41-8.
25. Ding H, Gao XL, Hirschberg R, Vadgama JV, Kopple JD. Impaired actions of insulin-like growth factor 1 on protein synthesis and degradation in skeletal muscle of rats with chronic renal failure. Evidence for a postreceptor defect. *J Clin Invest* 1996;97:1064-75. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI118499>
26. Fliser D, Pacini G, Engelleiter R, Kautzky-Willer A, Prager R, Franek E, et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia are already present in patients with incipient renal disease. *Kidney Int* 1998;53:1343-47. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.1998.00898.x>
27. Kautzky-Willer A, Pacini G, Barnas U, Ludvik B, Strelci C, Graf H, et al. Intravenous calcitriol normalizes insulin sensitivity in uremic patients. *Kidney Int* 1995;47:200-6. PMID: 7731147 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1995.24>
28. Wang X, Hu Z, Hu J, Du J, Mitch WE. Insulin resistance accelerates muscle protein degradation: Activation of the ubiquitin-proteasome pathway by defects in muscle cell signaling. *Endocrinology* 2006;147:4160-8. PMID: 16777975 DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/en.2006-0251>
29. Grodstein GP, Blumenkrantz MJ, Kopple JD. Nutritional and metabolic response to catabolic stress in uremia. *Am J Clin Nutr* 1980;33:1411-6. PMID: 7395769
30. Carrero JJ, Stenvinkel P, Cuppari L, Ikizler TA, Kalantar-Zadeh K, Kaysen G, et al. Etiology of the protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: a consensus statement from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). *J Ren Nutr* 2013;23:77-90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.jrn.2013.01.001>
31. Mak RH, Ikizler AT, Kovesdy CP, Raj DS, Stenvinkel P, Kalantar-Zadeh K. Wasting in chronic kidney disease. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2011;2:9-25. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s13539-011-0026-6>
32. Biavo BM, Tzanno-Martins C, Cunha LM, Araujo ML, Ribeiro MM, Sachs A, et al. Nutritional and epidemiological aspects of patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis from Brazil, 2010. *J Bras Nefrol* 2012;34:206-15. DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20120001>
33. Piratelli CM, Telarolli Junior R. Nutritional evaluation of stage 5 chronic kidney disease patients on dialysis. *São Paulo Med J* 2012;130:392-7. PMID: 23338736 DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-31802012000600006>
34. Araújo IC, Kamimura MA, Draibe SA, Canziani ME, Manfredi SR, Avesani CM, et al. Nutritional parameters and mortality in incident hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2006;16:27-35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.jrn.2005.10.003>
35. Johansen KL, Shubert T, Doyle J, Soher B, Sakkas GK, Kent-Braun JA. Muscle atrophy in patients receiving hemodialysis: effects on muscle strength, muscle quality, and physical function. *Kidney Int* 2003;63:291-7. PMID: 12472795 DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00704.x>
36. Haidet AM, Rizo L, Handy C, Umapathi P, Eagle A, Shilling C, et al. Long-term enhancement of skeletal muscle mass and strength by single gene administration of myostatin inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:4318-22. PMID: 18334646 DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0709144105>
37. Lee SJ, McPherron AC. Regulation of myostatin activity and muscle growth. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:9306-11. PMID: 11459935 DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.151270098>
38. Gilson H, Schakman O, Kalista S, Lause P, Tsuchida K, Thissen JP. Follistatin induces muscle hypertrophy through satellite cell proliferation and inhibition of both myostatin and activin. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009;297:E157-64. DOI: <http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.00193.2009>
39. Miyamoto T, Carrero JJ, Qureshi AR, Anderstam B, Heimbürger O, Bárány P, et al. Circulating follistatin in patients with chronic kidney disease: implications for muscle strength, bone mineral density, inflammation, and survival. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1001-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.10511110>
40. Storer TW, Casaburi R, Sawelson S, Kopple JD. Endurance exercise training during hemodialysis improves strength, power, fatigability and physical performance in maintenance hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1429-37. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gh784>
41. Castaneda C, Gordon PL, Parker RC, Uhlin KL, Roubenoff R, Levey AS. Resistance training to reduce the malnutrition-inflammation complex syndrome of chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43:607-16. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2003.12.025>
42. Caglar K, Fedje L, Dimmitt R, Hakim RM, Shyr Y, Ikizler TA. Therapeutic effects of oral nutritional supplementation during hemodialysis. *Kidney Int* 2002;62:1054-9. PMID: 12164890 DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00530.x>
43. Sundell MB, Cavanaugh KL, Wu P, Shintani A, Hakim RM, Ikizler TA. Oral protein supplementation alone improves anabolism in a dose-dependent manner in chronic hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2009;19:412-21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.jrn.2009.01.019>
44. Volpi E, Lucidi P, Cruciani G, Monacchia F, Reboldi G, Brunetti P, et al. Contribution of amino acids and insulin to protein anabolism during meal absorption. *Diabetes* 1996;45:1245-52. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diab.45.9.1245>
45. Ikizler TA. Nutrition support for the chronically wasted or acutely catabolic chronic kidney disease patient. *Semin Nephrol* 2009;29:75-84. PMID: 19121477 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semnephrol.2008.10.011>
46. Allman MA, Stewart PM, Tiller DJ, Horvath JS, Duggin GG, Truswell AS. Energy supplementation and the nutritional status of hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 1990;51:558-62. PMID: 2181856
47. Milano MC, Cusumano AM, Navarro ET, Turín M. Energy supplementation in chronic hemodialysis patients with moderate and severe malnutrition. *J Ren Nutr* 1998;8:212-7. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1051-2276\(98\)90020-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1051-2276(98)90020-6)

48. Kuhlmann MK, Schmidt F, Köhler H. High protein/energy vs. standard protein/energy nutritional regimen in the treatment of malnourished hemodialysis patients. *Miner Electrolyte Metab* 1999;25:306-10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000057465>
49. Patel MG, Kitchen S, Miligan PJs. The effect of dietary supplements on the nPCR in stable hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2000;10:69-75. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1051-2276\(00\)90002-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1051-2276(00)90002-5)
50. Hiroshige K, Sonta T, Suda T, Kanegae K, Ohtani A. Oral supplementation of branched-chain amino acid improves nutritional status in elderly patients on chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1856-62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/16.9.1856>
51. Leon JB, Albert JM, Gilchrist G, Kushner I, Lerner E, Mach S, et al. Improving albumin levels among hemodialysis patients: a community-based randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2006;48:28-36. PMID: 16797384 DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2006.03.046>
52. Maduro IP, Nonino CB, Sakamoto LM, Meirelles MG, Cardeal Da Costa JA, Marchini JS. Red meat snacks for chronic hemodialysis patients: effect on inflammatory activity (a pilot study). *Ren Fail* 2013;35:830-4. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/0886022X.2013.794659>
53. Stein A, Moorhouse J, Iles-Smith H, Baker F, Johnstone J, James G, et al. Role of an improvement in acid-base status and nutrition in CAPD patients. *Kidney Int* 1997;52:1089-95. PMID: 9328950 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1997.433>
54. Macdonald JH, Marcora SM, Jibani MM, Kumwenda MJ, Ahmed W, Lemmey AB. Nandrolone decanoate as anabolic therapy in chronic kidney disease: a randomized phase II dose-finding study. *Nephron Clin Pract* 2007;106:c125-35. PMID: 17522475 DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000103000>
55. Kim JK, Choi SR, Choi MJ, Kim SG, Lee YK, Noh JW, et al. Prevalence of and factors associated with sarcopenia in elderly patients with end-stage renal disease. *Clin Nutr* 2014;33:64-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2013.04.002>
56. Chang YT, Wu HL, Guo HR, Cheng YY, Tseng CC, Wang MC, et al. Handgrip strength is an independent predictor of renal outcomes in patients with chronic kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:3588-95. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfr013>
57. Kato A, Ishida J, Endo Y, Takita T, Furuhashi M, Maruyama Y, et al. Association of abdominal visceral adiposity and thigh sarcopenia with changes of arteriosclerosis in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1967-76. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfq652>
58. Noori N, Kopple JD, Kovesdy CP, Feroze U, Sim JJ, Murali SB, et al. Mid-arm muscle circumference and quality of life and survival in maintenance hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:2258-68. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.02080310>
59. Honda H, Qureshi AR, Axelsson J, Heimbürger O, Suliman ME, Barany P, 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. PMID: 17823427