

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo deste trabalho será disponibilizado somente a partir de 17/02/2019.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE
MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Barbara Perez Vogt

**Efeitos da suplementação de vitamina D e treinamento
físico aeróbico sobre a função muscular e composição
corporal de pacientes em hemodiálise crônica**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, *Campus* de
Botucatu, para obtenção do título de Doutora
em Fisiopatologia em Clínica Médica

Orientador(a): Profa. Adjunta Jacqueline Costa Teixeira Caramori

Coorientador(a): Prof. Adjunto. Luís Cuadrado Martin

**Botucatu
2017**

Barbara Perez Vogt

Efeitos da suplementação de vitamina D e treinamento físico aeróbico sobre a função muscular e composição corporal de pacientes em hemodiálise crônica

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, *Campus* de Botucatu, para obtenção do título Doutora em Fisiopatologia em Clínica Médica

Orientador (a): Profa. Adjunta Jacqueline Costa Teixeira Caramori

Coorientador(a): Prof. Adjunto. Luís Cuadrado Martin

Botucatu

2017

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Vogt, Barbara Perez.

Efeitos da suplementação de vitamina D e treinamento físico aeróbico sobre a função muscular e composição corporal de pacientes em hemodiálise crônica / Barbara Perez Vogt. - Botucatu, 2017

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Jacqueline Costa Teixeira Caramori

Coorientador: Luís Cuadrado Martín

Capes: 40101002

1. Colecalciferol. 2. Vitamina D. 3. Hemodiálise.
4. Exercícios aeróbicos. 5. Aptidão física. 6. Composição corporal.

Palavras-chave: Colecalciferol ; Composição corporal ; Força de preensão manual ; Hemodiálise; Treinamento físico.

Dedicatória

A todos os pacientes com doença renal crônica e em diálise.

Minha verdadeira e principal motivação para a conclusão desse trabalho é muito mais do que a realização profissional.

É o sentimento de ser útil a eles ao fazer pesquisa com objetivo de diminuir as complicações decorrentes da doença e melhorar sua qualidade de vida.

Se não fosse por pessoas e para pessoas, não existiria um verdadeiro sentido.

Agradecimentos

À minha família: pai, mãe, avó, irmão e irmã, primas e tia, por todo incentivo, confiança, compreensão e apoio recebidos em todos esses anos (quase intermináveis) de estudo. Vó, não vou parar de estudar!

Às queridas amigas fisioterapeutas e companheiras de projeto Fernanda e Viviana, muito obrigada por todo apoio, ajuda, colaboração. Vocês são a alma desse trabalho! Sem vocês, nada disso teria saído do papel!

À minha querida orientadora, mãe loira, Jacque, que sempre me apoiou nos meus planos loucos, principalmente o de ganhar o mundo! Obrigada pela compreensão em todas as fases da pós-graduação! Obrigada por não ser somente orientadora, mas também conselheira e amiga! Tenho muita sorte de ter uma orientadora como você!

Ao meu co-orientador, Dr. Cuadrado, pela confiança no meu trabalho, pelo apoio e auxílio. Admiro a sua humanidade e cuidado com as pessoas, sem nunca negar nada. O mundo precisa de mais pessoas como o senhor!

A minha co-orientadora no exterior dra. Alice Smith, pela ajuda, apoio e compreensão e aos membros do Leicester Kidney Exercise Team, que me acolheram tão bem e onde tive oportunidade de aprender muito! E a todos pacientes participantes dos estudos que pude acompanhar em Leicester.

À minha querida amiga Carina. Obrigada por ter cruzado meu caminho (e ter ficado nele)! Obrigada pela irmandade e companheirismo, por estar do meu lado nos momentos difíceis ou ouvindo meus problemas mesmo de longe, e também pelos momentos felizes!

À querida amiga Mariana Borges pela amizade, ajuda na coleta de dados, hospedagens, e pela grande parceria no trabalho e nas cervejinhas! Somos uma dupla e tanto!

À querida amiga Cassiana, contemporânea de graduação e pós, companheira de problemas de pós-graduação, de sessões de terapia na sala da pós, discussões dobre metodologia, surtos com estatística e pela grande amizade!

À querida amiga Marcela, obrigada pela amizade, parceria, hospedagens, companhia e apoio! Responsabilidade agora que você é a mais velha da pós!

Às minhas queridas co-orientadas de iniciação científica Karina e Suellen, pela ajuda na coleta de dados, pela dedicação e responsabilidade com esse trabalho! Fico muito feliz de vê-las formadas e voando alto!

À querida amiga Juliana Civitatti pelas hospedagens, pelas conversas, planos de viagem e pela amizade!

À querida amiga Mariana Cassani (a mais teimosa e irônica!) obrigada pela amizade!

Às queridas amigas Thaysse, Nara, Natália Baraldi, Maryanne, obrigada pela amizade sincera e por todo o tempo de convivência em Botucatu!

À querida amiga enfermeira Bel, responsável por me manter cega no trabalho, se responsabilizando pela suplementação dos pacientes! Obrigada pela ajuda fundamental e amizade!

À querida amiga Natália Cleto, obrigada pela hospedagem quase eterna, pela amizade tardia, mas que valeu muito esperar! Saudades da convivência!

Aos meus queridos amigos brasileiros que conheci em Leicester (Juliana, Igor, Luciano, Edvard, Giordano, Karina, Tiago, Renato, Jeanne e Cassiano) e que foram minha família e apoio durante esse ano inesquecível. Sinto muita falta de vocês!

À Lilian Cuppari e Lilietes, por despertarem em mim o amor pela nutrição em nefrologia e pela pesquisa!

Aos professores Marcos F. Minicucci, Paula S. Azevedo e Sérgio R. Paiva pelo apoio e confiança na realização dos estágios docência.

A toda equipe de nefrologia do Hospital das Clínicas da FMB UNESP pelo excelente trabalho na assistência dos pacientes.

À UNESP, pela excelência na formação de seus alunos. Em especial ao Instituto de Biociências de Botucatu e Faculdade de Medicina de Botucatu que foram responsáveis pela minha formação.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES, pelas bolsas de doutorado e doutorado sanduíche concedidas neste período.

A todos pacientes que participaram desse trabalho, que me fazem encontrar a verdadeira motivação e satisfação em fazer pesquisa.

A todos que colaboraram de alguma forma com a realização dessa pesquisa.

“Um navio no porto está seguro, mas não é para isso que os navios foram feitos”.

William Shedd

“The size of your dreams must always exceed your current capacity to achieve them. If your dreams do not scare you, they are not big enough.”

Ellen Johnson Sirleaf

“Nothing in life is to be feared, it is only to be understood. Now is the time to understand more, so that we may fear less”

Marie Curie

Listas de ilustrações

Revisão de literatura

Figura 1: representação do metabolismo clássico da vitamina D. Primeiramente, ocorre a conversão fotoquímica do precursor 7-deidrocolesterol presente na pele a vitamina D₃. A vitamina D₃ e vitamina D₂ são transportadas pela proteína carreadora de vitamina D até o fígado, onde um grupo hidroxila será adicionado ao carbono 25, gerando a 25-hidroxivitamina D, que por sua vez, recebe uma nova hidroxilação nos rins pela ação da enzima 1- α hidroxilase e passa a ser o metabolito ativo da vitamina D, a 1,25 dihidroxivitamina D. A 1,25 dihidroxivitamina D age por meio da ligação com um receptor nuclear, o receptor de vitamina D (VDR).

Ensaio clínico: Efeitos da suplementação de vitamina D e treinamento aeróbico sobre perfil lipídico, função muscular e composição corporal de pacientes em hemodiálise crônica: ensaio randomizado controlado

Figura 1: fluxograma das inclusões, exclusões e randomização dos participantes do ensaio clínico (Grupos: suplementação de vitamina D e treinamento aeróbico intradialítico (VD+TAID) n=5; placebo e treinamento aeróbico intradialítico (PL+TAID) n=4; suplementação de vitamina D (VD) n=5; e placebo (PL) n=6; Abreviações: Transplante renal: Tx).....página 41

Figura 2: correlação entre variação da concentração sérica de 25-hidroxivitamina D e variação da força de preensão manual (A) e entre variação da concentração sérica de 25-hidroxivitamina D variação da proteína C-reativa (B).....página 44

Figura 3: evolução da média da força de preensão manual dos quatro grupos (Suplementação de vitamina D e treinamento aeróbico intradialítico (VD+TAID) n=5; placebo e treinamento aeróbico intradialítico (PL+TAID) n=4; suplementação de vitamina D (VD) n=5; e placebo (PL) n=6.).....página 47.

Artigo submetido: Effect of vitamin D supplementation and intra dialytic aerobic training on lipid profile, muscle function and body composition in maintenance hemodialysis patients: a randomized controlled trial

Figure 1: Flowchart of clinical trial participants inclusion, exclusion and randomization..... Página 79

Figure 2: correlation graphs of 25-hydroxitamin D serum level variation with handgrip strength variation (A) and of 25-hydroxitamin D serum level variation with C-reactive protein variation (B).....página 80

Figure 3: alteration of mean handgrip strength of the four groups..... Página 81

Lista de tabelas

Ensaio clínico: Efeitos da suplementação de vitamina D e treinamento aeróbio sobre perfil lipídico, função muscular e composição corporal de pacientes em hemodiálise crônica: ensaio randomizado controlado

Tabela 1: características demográficas e clínicas iniciais da população estudada e comparação entre os quatro grupos.....página 40

Tabela 2: variação das características bioquímicas relacionadas ao metabolismo mineral ósseo dos 4 grupos (n=20).....página 45

Tabela 3: variação das características bioquímicas relacionadas ao perfil lipídico e inflamação dos 4 grupos (n=20).....página 46

Tabela 4: variação das características da avaliação nutricional dos 4 grupos (n=20).....página 48

Artigo submetido: Effect of vitamin D supplementation and intra dialytic aerobic training on lipid profile, muscle function and body composition in maintenance hemodialysis patients: a randomized controlled trial

Table 1: Baseline demographic and clinical characteristics of the patients and comparison among the four groups.....página 82

Table 2: variation of bone mineral metabolism biochemical parameters of four groups (n=20).....página 83

Table 3: variation of lipid profile and inflammation parameters of four groups (n=20).....página 84

Table 4: variation of nutritional assessment parameters of four groups (n=20).....página 85

Colaboradores

Os colaboradores descritos abaixo contribuíram com a realização dos seguintes exames e avaliações:

Fernanda Stinguetta Belik – fisioterapeuta, responsável pela intervenção treinamento aeróbico intradialítico .

Viviana Rugolo Oliveira Silva – fisioterapeuta, responsável pela intervenção treinamento aeróbico intradialítico.

Jean Carlos Thiago da Silva– educador físico, responsável pela intervenção treinamento aeróbico intradialítico.

Renato de Souza Gonçalves – médico cardiologista, responsável pela realização do exame teste ergométrico.

Mariana Clementoni Costa Borges – nutricionista, colaboração na avaliação nutricional dos pacientes .

Marcela Tatiana Watanabe - nutricionista, colaboração na avaliação nutricional dos pacientes.

Karina Jesus Antonio – aluna de graduação em nutrição, colaboração nas avaliações dos pacientes.

Suellen C. Alves Nogueira – aluna de graduação em nutrição, colaboração nas avaliações dos pacientes.

Ana Lúcia Lopes Maia – técnica em radiologia, responsável pela realização dos exames de DEXA.

Isabel Cristina A. Silva - enfermeira, responsável pela suplementação de vitamina D e cegamento dos pesquisadores.

Projetos vinculados

Este estudo foi realizado juntamente com os seguintes projetos:

- Influência do treinamento aeróbico intradialítico no fluxo sanguíneo cerebral e o reflexo sobre a função cognitiva e qualidade de vida em pacientes renais crônicos

Responsável: Roberto Jorge da Silva Franco

Discente: Fernanda Stringuetta Belik

- Impacto do treinamento aeróbico sobre a capacidade funcional, rigidez arterial, aldosterona, marcadores de disfunção endotelial e de inflamação em portadores de doença renal crônica em hemodiálise.

Responsável: Roberto Jorge da Silva Franco

Discente: Viviana Rugolo Oliveira e Silva

Sumário

Revisão de literatura: Perspectiva histórica da vitamina D na doença renal crônica: reconhecimento das funções clássicas ao papel extra ósseo	1
Resumo.....	2
Abstract.....	3
Contexto histórico da descoberta da vitamina D.....	4
Funções e metabolismo clássicos da vitamina D.....	5
Recentes protagonistas na fisiologia da vitamina D – FGF 23 e Klotho.....	10
Status de vitamina D	11
Deficiência de vitamina D na doença renal crônica	13
Reconhecimento das funções extra ósseas da vitamina D	16
Prevenção de quedas.....	16
Força e função muscular	17
Terapias em potencial para perda de massa e função muscular – foco nos efeitos da vitamina D sobre o músculo	18
Perda de massa e função muscular na doença renal crônica – desnutrição e sobrevida	21
Considerações finais	22
Referências	23
Ensaio clínico: Efeitos da suplementação de vitamina D e treinamento aeróbio sobre perfil lipídico, função muscular e composição corporal de pacientes em hemodiálise crônica: ensaio randomizado controlado	30
Resumo.....	31
Introdução	32
Métodos	34
Pacientes	34
Avaliação cardíaca	34
Delineamento	35
Randomização e cegamento	35
Treinamento aeróbico intradialítico	36
Suplementação de vitamina D	36
Avaliação nutricional	37
Parâmetros laboratoriais	38
Análise estatística	38

Resultados	39
Discussão	49
Referências	53
Artigo submetido: Effect of vitamin D supplementation and intra dialytic aerobic training on lipid profile, muscle function and body composition in maintenance hemodialysis patients: a randomized controlled trial	58
Abstract.....	60
Introduction	61
Methods	62
Participants	63
Cardiac assessment	63
Study design	64
Randomization and blinding.....	64
Intradialytic aerobic training	65
Vitamin D supplementation	65
Nutritional assessment	65
Laboratorial parameters	66
Statistical analysis	67
Results	68
Discussion.....	70
References	74
Figures	79
Tables	82
Anexo 1.....	86

Revisão de literatura

Perspectiva histórica da vitamina D na doença

renal crônica: reconhecimento das funções

clássicas ao papel extra ósseo

Resumo

A vitamina D foi reconhecida a partir da revolução industrial na Europa, quando a sua deficiência ficou evidente com o aumento de casos de raquitismo em crianças de países em que a radiação solar é baixa. A partir desse fato, o metabolismo dessa vitamina foi elucidado, e a síntese cutânea e posterior ativação enzimática hepática e renal foram esclarecidas. Atualmente, com a identificação do gene e proteína Klotho e FGF-23, novos mecanismos fisiológicos têm sido estudados e descritos. Apesar de todos esses esforços, cerca de um bilhão de pessoas são deficientes em vitamina D no mundo. A deficiência de vitamina D é conhecida por trazer consequências para a saúde óssea, porém, novas condições vêm sendo associadas, como câncer, doenças cardiovasculares, distúrbios do metabolismo de glicose e diabetes, doenças autoimunes, alergias, fragilidade, depressão, doenças neurodegenerativas, complicações na gravidez, e mortalidade. A partir de estudos que avaliaram o efeito da suplementação de vitamina D sobre a diminuição do risco de quedas, houve um aumento no interesse sobre os efeitos dessa vitamina sobre o músculo. Concentração sérica de vitamina D foi associada com melhor massa e função muscular em diferentes populações, e alguns ensaios clínicos tem resultados positivos em relação ao efeito da vitamina D sobre a força muscular e mecanismos celulares e moleculares. Pacientes com doença renal crônica apresentam maior risco de deficiência de vitamina D principalmente devido a diminuição da ativação renal e ao mesmo tempo apresentam redução de massa e função musculares, que, por sua vez afetam significativamente o risco de mortalidade dessa população. Portanto, a suplementação com vitamina D é uma terapia promissora para a saúde muscular e deve ser profundamente estudada em pacientes com doença renal e em terapia dialítica.

Palavras chave: colecalciferol, doença renal crônica, hemodiálise, músculo, vitamina D.

Abstract

Vitamin D has been recognized during industrial revolution in Europe, when its deficiency becomes evident with the increase of rickets in children in countries where solar radiation is low. From this fact, the metabolism of this vitamin has been elucidated and its cutaneous synthesis and subsequent liver and kidney enzyme activation were clarified. Currently, after the identification of Klotho gene and protein and FGF-23, new physiological mechanisms have been studied and described. Despite all these efforts, thereabout 1 billion people worldwide are vitamin D deficient. Vitamin D deficiency is known to have consequences for bone health. Nevertheless, new conditions have been associated, such as cancer, cardiovascular diseases, glucose metabolism disorders and diabetes, autoimmune diseases, allergies, frailty, depression, neurodegenerative diseases, complications in pregnancy, and mortality. Since studies evaluating the effect of vitamin D supplementation on reducing the risk of falls, there was an increased concern about the effects of this vitamin on muscle. Vitamin D serum levels were associated with improved muscle mass and function in different populations, and some clinical trials have positive results regarding the effect of vitamin D on muscle strength and cellular and molecular mechanisms. Patients with chronic kidney disease are at increased risk for vitamin D deficiency due to decrease in kidney activation. At the same time, they have reduced muscle mass and function, which affect significantly the risk of mortality in this population. Therefore, vitamin D supplementation is a promising therapy for muscle health and can be further studied in CKD and dialysis.

Keywords: cholecalciferol, chronic kidney disease, hemodialysis, muscle, vitamin D.

A perda de massa e função muscular na doença renal crônica (DRC) é um aspecto importante na qualidade de vida e sobrevida desses pacientes. Vários estudos abordam intervenções com o objetivo de manutenção ou ganho de massa e função muscular, porém nenhum deles explorou a relação dos resultados obtidos com o status de vitamina D dos participantes. Visto que a vitamina D é um importante fator na saúde muscular e que esse grupo de pacientes tem alto risco de deficiência de vitamina D, essa revisão tem por objetivo unir os conhecimentos acerca da fisiologia da vitamina D na DRC e influência da vitamina D no metabolismo muscular,

Contexto histórico da descoberta da vitamina D

A partir da metade do século 17, o raquitismo passou a ser endêmico no Reino Unido, tendo sido explicado pela urbanização concomitante à poluição atmosférica resultante da revolução industrial que diminuiu a exposição solar da população e a tornou vulnerável a doença (1,2). Já haviam referências de raquitismo desde os séculos I e II em que Soranus de Efesus e Claudius Galeno de Pergamus, ambos médicos de origem grega, observaram deformações ósseas sugestivas dessa condição em crianças de Roma (3,4). Porém, mesmo com diversas descrições e hipóteses sobre a causa do raquitismo desde então, a verdadeira etiologia da doença ainda não havia sido descoberta (3). Somente no século 20, experimentos começaram a explorar as causas do raquitismo (4).

O primeiro estudo experimental sobre o assunto foi realizado por Edward Mellanby, que sugeriu que o raquitismo seria decorrente de deficiência vitamínica da dieta da Escócia, onde a incidência era ainda maior. Ele realizou um experimento com cães, que foram alimentados com dieta semelhante à escocesa, e mais tarde desenvolveram raquitismo, idêntico a doença humana. Porém, durante o experimento, os cães não foram expostos à luz solar. Após o desenvolvimento da doença, foi dado óleo de fígado de bacalhau aos cães, que foram curados (1). Edward Mellanby assumiu então, que a vitamina A, já conhecida naquela época, era responsável pela

prevenção do raquitismo (3,5). Mais tarde, Elmer V. McCollum decidiu testar essa hipótese. Ele destruiu a vitamina A do óleo de fígado de bacalhau e percebeu que essa preparação não prevenia xeroftalmia, mas ainda era capaz de prevenir raquitismo. Então, concluiu corretamente que havia outro fator que curava o raquitismo, e o chamou de vitamina D, porque foi o quarto fator na sequência de vitaminas descobertas (3,5,6).

Enquanto isso, Kurt Huldshinsky na Alemanha e Dame H. Chick na Inglaterra descobriram que crianças que apresentavam raquitismo mostraram melhora radiológica com exposição à luz solar ou luz ultravioleta artificial (1,5,7,8). Alfred F. Hess e Lester J. Unger expuseram crianças raquíticas à luz do sol na cobertura de um hospital em Nova York, e também mostraram melhora significativa nas radiografias dessas crianças (8). Nos Estados Unidos, Harry Steenbock trabalhava com cabras e percebeu que durante o verão, quando elas eram mantidas expostas ao sol, o balanço de cálcio era positivo, e durante o inverno, quando elas eram mantidas sem sol, o balanço de cálcio era negativo. Foi então que se conseguiu estabelecer relação entre exposição solar e retenção de cálcio (5).

Funções e metabolismo clássicos da vitamina D

Vitamina D é uma vitamina lipossolúvel que na sua forma ativa age como um hormônio esteróide. Para os humanos, ela é proveniente da exposição solar aos raios ultravioleta B (UVB) e da dieta. Porém, poucos alimentos são naturalmente ricos nessa vitamina (2,9). Peixes gordos e óleo de fígado de peixes são as melhores fontes de origem animal, e menores quantidades de vitamina D também podem ser encontradas em fígado bovino, derivados de leite e gema de ovo. Alguns cogumelos e leveduras expostos à luz solar também fornecem vitamina D, entretanto mais de 90% da necessidade de vitamina D da maioria das pessoas é fornecida pela produção endógena por meio da exposição da pele a radiação solar (9,10). A vitamina D gerada na pele (vitamina D3 ou colecalciferol) ou ingerida por meio da dieta (vitamina D3, de

origem animal, ou vitamina D2 - ergocalciferol, de origem vegetal) é biologicamente inativa (11), e passa por uma série de processos até sua ativação final nos rins.

Primeiramente, ocorre a conversão fotoquímica do precursor 7-dehidrocolesterol presente na membrana plasmática das células da epiderme (65%) e derme e sua isomerização térmica para vitamina D3, por meio da energia dos menores comprimentos de onda de luz solar ultravioleta (11). Esse processo é sujeito a uma série de fatores que podem limitá-lo: cor da pele, idade, quantidade de radiação UVB, latitude, altitude, estação do ano, poluição do ar com quantidades aumentadas de ozônio e dióxido de nitrogênio, uso de protetor ou bloqueador solar e de roupas (8,11–13). O uso de protetor solar aplicado corretamente com fator de proteção 30 reduz a habilidade da pele em produzir vitamina D em 95 a 99%. Pessoas com a pele mais escura tem eficiência 90% menor na produção de vitamina D na pele comparados a indivíduos com pele clara (13). Idosos estão em risco aumentado de desenvolver insuficiência de vitamina D porque a concentração de 7-dehidrocolesterol na sua pele é reduzida, e, portanto, a síntese de vitamina D não é tão eficiente, além do estilo de vida que propicia mais tempo em ambientes fechados e ingestão inadequada da vitamina (8,14). A síntese de vitamina D é reduzida em cerca de 75% em um indivíduo de 70 anos de idade (15).

Exposição excessiva à luz do sol degrada a pré vitamina D3 e a vitamina D3 em fotoprodutos inativos. Portanto, a exposição excessiva a luz solar também é um fator que limita a produção de vitamina D na pele. Exposição dos braços e pernas por 5 a 30 minutos, duas vezes por semana, entre as 10 horas da manhã e 3 horas da tarde, parece ser suficiente para manter a concentração sérica de 25(OH)D adequada, mas ainda depende dos fatores estação do ano, latitude e pigmentação da pele (15).

Uma vez gerada, a vitamina D3 é ejetada para fora da membrana plasmática dos queratinócitos e é puxada para o leito capilar da derme pela proteína carreadora de vitamina D, que a transportará até o fígado. A vitamina D proveniente da dieta é incorporada aos quilomícrons, que são lançados no sistema linfático, e entram na

circulação venosa, onde se ligam a proteína carreadora de vitamina D e lipoproteínas e também serão transportados até o fígado. No fígado, um grupo hidroxila será adicionado ao carbono 25, gerando a 25-hidroxivitamina D (ou calcidiol – 25(OH)D), o principal metabolito circulante da vitamina D (13,15,16).

Para finalmente se tornar ativa, o calcidiol recebe uma nova hidroxilação nos rins pela ação da enzima 1- α hidroxilase e passa a ser o metabolito ativo da vitamina D, o hormônio calcitriol (1,25 diidroxivitamina D – 1,25(OH)₂D) (2,10). A atividade da 1- α hidroxilase é aumentada pela diminuição da concentração sérica de cálcio e de fósforo e aumento da concentração sérica de hormônio da paratireoide (PTH) (17).

Além dos rins, outros tecidos e células possuem a enzima 1- α hidroxilase. A produção local de 1,25(OH)₂D pode ser responsável pela regulação de mais de 200 genes, que podem justificar muitos dos benefícios pleiotrópicos na saúde que estão associados à vitamina D₃ (12,14).

Por fim, para exercer seus efeitos biológicos, o calcitriol age por meio da ligação com um receptor nuclear, o receptor de vitamina D (VDR) (10). VDR está presente na maioria dos tecidos e células do corpo, e regula a expressão de diversos genes, incluindo aqueles envolvidos na homeostase de cálcio e fósforo e proliferação e diferenciação celular, além de efeitos não genômicos na sinalização intracelular e fluxo de cálcio (16). Muitos desses órgãos e células onde o VDR está presente também tem a capacidade de produzir 1,25(OH)₂D (13). O metabolismo da vitamina D desde a conversão cutânea e ingestão de vitamina D até ligação do metabolito ativo aos receptores está resumido na figura 1.

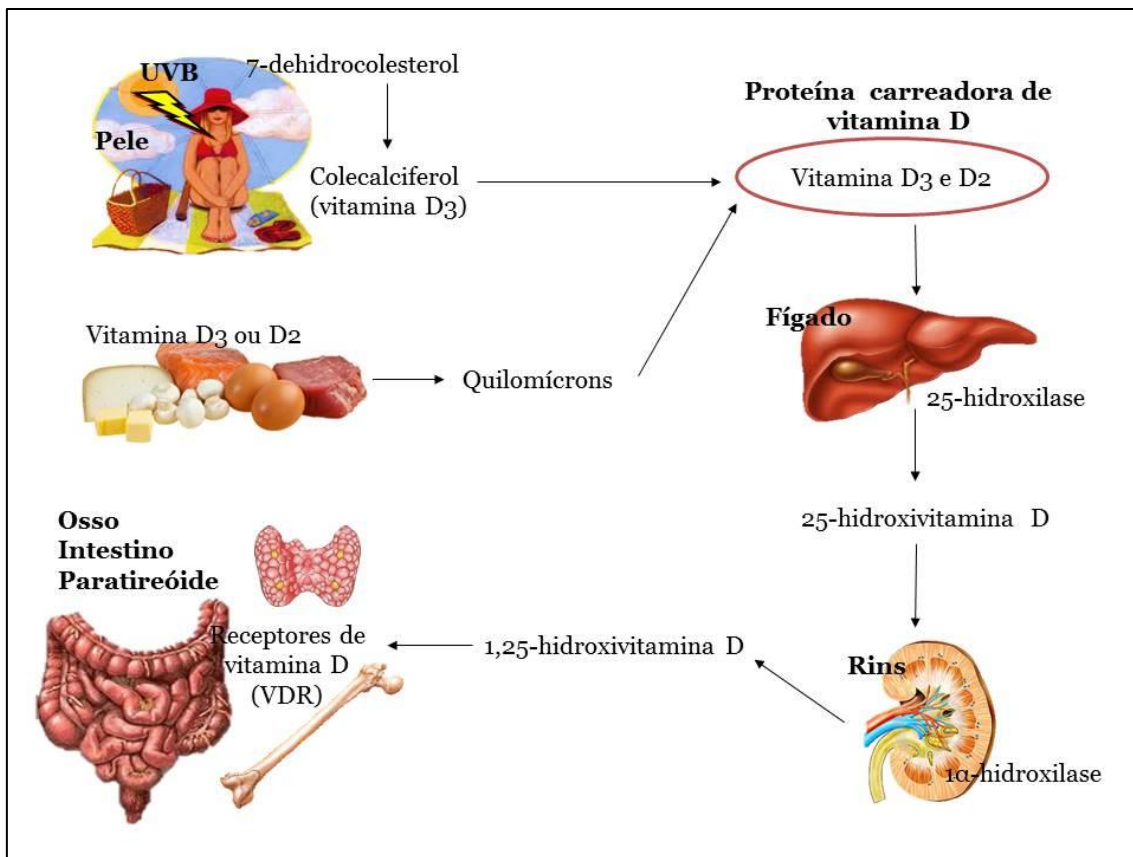


Figura 1: representação do metabolismo clássico da vitamina D. Primeiramente, ocorre a conversão fotoquímica do precursor 7-deidrocolesterol presente na pele a vitamina D₃. A vitamina D₃ e vitamina D₂ são transportadas pela proteína carreadora de vitamina D até o fígado, onde um grupo hidroxila será adicionado ao carbono 25, gerando a 25-hidroxivitamina D, que por sua vez, recebe uma nova hidroxilação nos rins pela ação da enzima 1- α hidroxilase e passa a ser o metabolito ativo da vitamina D, a 1,25 diidroxivitamina D. A 1,25 diidroxivitamina D age por meio da ligação com um receptor nuclear, o receptor de vitamina D (VDR).

A função classicamente conhecida da 1,25(OH)₂D é a manutenção do cálcio sérico por meio de série de efeitos diretos na absorção e excreção do cálcio e de inter-relações com o fosfato e PTH (10). A 1,25(OH)₂D age no intestino, aumentando a absorção de cálcio e fosfato, e paralelamente, nos rins, estimulando a reabsorção

destes íons do filtrado glomerular. No osso, a 1,25(OH)₂D age sinergicamente com o PTH, estimulando a atividade dos osteoclastos e a reabsorção óssea (17).

A ação da 1,25(OH)₂D na regulação do metabolismo ósseo acontece pela sua interação com o VDR nos osteoblastos e assim, liberação de sinais bioquímicos, levando a formação de osteoclastos maduros. Osteoclastos removem cálcio dos ossos, mantendo assim a concentração sérica de cálcio e fornecendo substratos para a mineralização óssea (10).

As concentrações séricas de cálcio e fosfato são determinadas pelo balanço entre a absorção intestinal da ingestão dietética, mobilização dos ossos e excreção renal pela urina. Todo esse metabolismo é regulado por fatores endócrinos, os sabidamente reconhecidos são PTH e vitamina D. 1,25(OH)₂D aumenta a absorção intestinal de fósforo. Junto com o cálcio mobilizado dos ossos pelos osteoclastos, fosfato também é mobilizado e removido, aumentando o nível sérico de ambos (18).

A 1,25(OH)₂D ainda pode estimular sua própria destruição nos rins e nas células que tem VDR em resposta a 1,25(OH)₂D aumentada. Ocorre um aumento na expressão da enzima 25(OH)D–24-hidroxilase, que metaboliza tanto 25(OH)D quanto 1,25(OH)₂D em forma inativas e hidrossolúveis, para que possam ser excretadas na bile (13,15).

PTH e vitamina D são intimamente relacionados. A principal função do PTH é regular a concentração de cálcio no plasma, o que também é responsável por controlar a sua síntese (17). Alterações nos níveis extracelulares de cálcio são sentidas pelos receptores sensíveis a cálcio da glândula paratireóide para regular a síntese e secreção de PTH (19). O PTH exerce suas funções nos ossos, rins e intestino. Nos ossos, o PTH provoca aumento de formação óssea, por meio de ação direta sobre os osteoblastos, e aumento da reabsorção por ação indireta sobre os osteoclastos. Portanto, o efeito global do PTH no osso é o de promover a reabsorção óssea, para fornecer cálcio e fosfato. No intestino, as funções do PTH não são diretas: o PTH estimula a absorção intestinal de cálcio por meio da estimulação da atividade

renal da 1-hidroxilase e consequente ativação da vitamina D. Já nos rins, promove a síntese de calcitriol, estimula a reabsorção de cálcio e promove fosfatúria pela inibição da reabsorção de fosfato (17). 1,25(OH)₂D, por sua vez, suprime a produção e secreção de PTH, fechando então a volta do feedback negativo (19). Diferentemente da vitamina D, o PTH não induz um balanço positivo de fósforo, porque simultaneamente, induz a fosfatúria (18). A absorção intestinal de cálcio mediada pelo calcitriol reduz a atividade da paratireoide (9).

Até recentemente, foi pensado que o metabolismo de fosfato era regulado somente pelos hormônios reguladores do cálcio, vitamina D e PTH. (19). A identificação do fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF-23) como um hormônio fosfático e do seu co-receptor Klotho transformou a visão clássica da regulação da homeostase de fósforo (19).

Recentes protagonistas na fisiologia da vitamina D – FGF 23 e Klotho

A relativamente recente identificação do gene Klotho por Kuro-o et al (20) e das interações endócrinas envolvendo Klotho e FGF-23 transformou a visão clássica do metabolismo de cálcio, fosfato, PTH e vitamina D.

Klotho foi identificado acidentalmente durante a produção de um modelo de ratos hipertensos. A interrupção do locus do gene resultou em fenótipo de morte prematura com múltiplos distúrbios que se assemelham a síndromes de envelhecimento prematuro como hipogonadismo, calcificação ectópica, involução prematura do timo, diminuição da mineralização óssea, atrofia da pele, enfisema pulmonar, neurodegeneração, perda de pelos e sarcopenia (18,20).

O nome Klotho se refere uma deusa da mitologia grega que tece o fio da vida. De fato, o gene Klotho, que codifica a proteína Klotho, é responsável pela regulação do envelhecimento. Esse gene é expresso primariamente em células renais (21), mas já foi identificado em células do cérebro, placenta, músculo esquelético, pituitária,

aorta, pâncreas, testículos, ovário, bexiga, colón, glândula tireóide, mama, e ouvido de ratos (20).

O FGF-23 foi recentemente identificado como um novo fator endócrino regulador de fosfato. FGF-23 é secretado por osteócitos e osteoblastos e age nos rins, induzindo a fosfatúria pela diminuição da reabsorção tubular renal, e contra regulando a síntese de vitamina D ao diminuir a codificação de 1α -hidroxilase e aumentar a codificação da 25(OH)D-24-hidroxilase, a enzima que inativa a 1,25(OH) $_2$ D. Como resultado, FGF-23 reduz 1,25(OH) $_2$ D sérica, o que, por sua vez, diminui a absorção intestinal de fosfato (18,22). Portanto, FGF-23 induz um balanço negativo de fosfato por funcionar como um hormônio fosfatúrico bem como um hormônio contra regulatório da vitamina D (18). Por ser um mecanismo contra regulatório, aumento da ingestão de fósforo dietético e aumento da 1,25-dihidroxivitamina D aumentam concentração de FGF-23, enquanto restrição dietética de fósforo tem o efeito contrário (22).

Ratos deficientes em FGF-23 desenvolvem não somente hiperfosfatemia, mas também o fenótipo de envelhecimento semelhantemente ao fenótipo observado nos ratos deficientes em Klotho, no qual hiperfosfatemia associada à calcificação vascular também se manifesta (23). Portanto, ratos deficientes em FGF-23 e em Klotho são fenotipicamente idênticos. Essas observações revelaram a relação entre FGF-23 e Klotho: Klotho forma um complexo binário com receptores de FGF-23 e funciona como um co-receptor obrigatório para o FGF-23. Portanto, FGF-23 e Klotho são fatores fundamentais na recente identificação do eixo endócrino osso-rim responsável pela homeostase de fosfato (19).

Status de vitamina D

Dosagem da concentração sérica de 25(OH)D é o método aceito para determinar o status de vitamina D. Apesar da forma biologicamente ativa ser a 1,25(OH) $_2$ D, sua quantificação não fornece informação sobre o status de vitamina D,

porque é geralmente normal ou até mesmo elevada mesmo em crianças e adultos deficientes (13), e a produção de 1,25(OH)₂D continua normal quando a concentração do substrato 25OHD é de pelo menos 15 ng/mL (24). Além disso, a meia vida da 25(OH)D (2 a 3 semanas) é maior do que da 1,25(OH)₂D (4 a 6 horas) (25).

Deficiência de vitamina D resulta em anormalidades no metabolismo de cálcio, fósforo e ósseo. Especificamente, a deficiência de vitamina D causa diminuição na eficiência da absorção intestinal de cálcio e fósforo, resultando no aumento dos níveis de PTH (26). As consequências endócrino-esqueléticas da insuficiência de 25(OH)D incluem hiperparatireoidismo secundário, aumento da remodelação, perda óssea e aumento do risco de fraturas (13).

A alta prevalência de insuficiência de vitamina D é particularmente uma questão importante de saúde pública, além de estar associada com uma série de doenças, a hipovitaminose D é um fator de risco independente para mortalidade na população geral (27).

Apesar de muitos benefícios da vitamina D para a saúde, ainda existem controvérsias sobre a definição de concentração sérica que definem a deficiência de vitamina D. De acordo com as diretrizes da Sociedade de Endocrinologia, deficiência de vitamina D é definida como nível sérico de 25(OH)D abaixo de 20 ng/ml (50 nmol/l), e insuficiência como 25(OH)D de 21 a 29 ng/ml (52.5–72.5 nmol/l) e o limite superior de até 100 ng/mL é seguro (26).

Porém, o valor de corte para a concentração sérica de 25(OH)D₃ de 30 ng/ml não foi estabelecido em relação à incidência ou prevalência de problemas de saúde de grupos populacionais. Ele foi sugerido por ser o nível associado com a supressão máxima do PTH sérico (27). Em outras palavras, níveis de 25(OH)D₃ abaixo de 20 ng/mL (limite entre insuficiência e deficiência de vitamina D, conforme a maioria dos critérios adotados) desencadeiam elevação dos níveis de PTH acima do estabelecido como normal, mas não representam, necessariamente, aumento no risco de aparecimento de doenças não ósseas (28).

Acredita-se que os ancestrais humanos na África tinham alta exposição aos raios UVB, e, portanto apresentavam níveis adequados de vitamina D. Os valores séricos de 25(OH)D de indivíduos de tribos africanas, cujo estilo de vida é semelhante aos antepassados, varia entre 30 e 45 ng/ml. Devido à intensidade de radiação UVB na África, mecanismos adaptativos para proteção contra o excesso de vitamina D provavelmente foram desenvolvidos durante a evolução humana. Isso explicaria a raridade de toxicidade de vitamina D em humanos. Em contraste, a evolução humana fora da África expôs os seres humanos a menores quantidades de radiação UVB, selecionando assim a despigmentação da pele, favorecendo a pele branca, e a síntese de melanina adaptativa, que é expressa com a exposição solar, no lugar da expressão de melanina constitutiva (24).

Nesse sentido, ainda é necessário identificar os valores séricos de referência levando em consideração não somente os benefícios da vitamina D sobre o metabolismo mineral e ósseo, mas também em outros sistemas e condições.

Deficiência de vitamina D na doença renal crônica

Com a progressão da doença renal crônica (DRC) e diminuição da enzima 1 α -hidroxilase devido ao comprometimento da estrutura renal, a conversão final da vitamina D em calcitriol é prejudicada. A deficiência de vitamina D pode estar presente em quaisquer estádios da DRC, e é um dos fatores que contribui com a patogênese da doença mineral óssea da DRC. Nessa condição a concentração sérica de fosfato e PTH tendem a ser aumentados e concentração sérica de cálcio diminuída, culminado no hiperparatireoidismo secundário e doença mineral óssea (25). Além disso, a doença mineral óssea promove a calcificação vascular, aumenta a incidência de fraturas ósseas e aumenta o risco de morbidade e mortalidade cardiovascular nesse grupo de pacientes.

Hiperfosfatemia é mais evidente em estádios avançados da DRC. Nos estágios mais precoces, aumento do FGF-23 precede aumento do PTH sérico, que por sua vez,

precede hiperfosfatemia, indicando que a desregulação do metabolismo de fosfato já acontece em estágios precoces da DRC, mesmo sem aumento da concentração sérica de fosfato. A injúria renal inicial é um estímulo para a secreção de FGF-23. Mas com a diminuição importante da função renal na DRC avançada, FGF-23 não consegue exercer sua ação fosfatúrica, resultando em hiperfosfatemia (29).

Além da influência sobre o metabolismo mineral ósseo, baixa concentração sérica de 25(OH)D e 1,25(OH)₂D per se foram associados com maior risco de mortalidade em pacientes com DRC não dialítica (30) e pacientes incidentes em hemodiálise (31). A prevalência de suficiência de vitamina D (25(OH)D > 30 ng/ml) nesses pacientes incidentes em hemodiálise foi de apenas 22% (31).

Ensaio clínico mostram que a suplementação de colecalciferol ou mesmo ergocalciferol em pacientes em hemodiálise é capaz de normalizar a concentração sérica de 25(OH)D (32,33), e aumentar concentração sérica de 1,25(OH)₂D (34). Não houve alterações significativas no fosfato e cálcio séricos (32–34), mostrando que a suplementação da vitamina D não ativa é segura. O efeito da suplementação de colecalciferol sobre a concentração de PTH ainda é controverso em DRC (35) e diálise (36,37).

Alguns autores defendem que o FGF-23 é o primeiro marcador do metabolismo mineral alterado na DRC, mesmo nos estágios mais precoces (22). Essa elevação do FGF-23 é uma resposta inicial adaptativa à DRC para prevenção da retenção de fosfato. Como consequência à elevação do FGF-23, ocorre diminuição da ativação renal de vitamina D pela inibição da enzima 1 α -hidroxilase. Isso indica que nos estágios precoces da DRC, o nível sérico de fosfato é mantido normal pelo aumento do FGF-23 para compensar a habilidade reduzida dos rins em excretar fosfato, e isso resulta na redução da ativação renal de 1,25(OH)₂D (21,22). Porém, há indícios de que a diminuição da expressão da proteína Klotho e de 1 α -hidroxilase ocorrem já com os danos iniciais aos rins, resultando em aumento do FGF-23 e consequentemente do PTH (38–40). Além disso, com a produção insuficiente de Klotho, aconteceria

resistência ao FGF-23, que precisa de seu cofator para exercer suas funções, como a supressão do PTH (41). Sendo assim, é difícil determinar qual dos dois marcadores é o primeiro a ser alterado pela DRC.

A diminuição da concentração sérica de 1,25(OH)₂D também é responsável pelo aumento do PTH devido à diminuição da absorção intestinal de cálcio. PTH mantém a calcemia à custa de estimulação da remodelação óssea, redução da excreção renal de cálcio e aumento da atividade de 1 α -hidroxilase. 1,25(OH)₂D também age como regulador do Klotho, e com sua diminuição, expressão de Klotho também é reduzida (21,22).

Em resumo, na DRC todos esses mecanismos resultam em alto PTH, baixo calcitriol e baixo Klotho que, por sua vez, promovem aumento do fosfato sérico, e consequentemente, mais estímulo ao aumento do FGF-23. Apesar de já ocorrerem alterações nos marcadores nos estágios iniciais da DRC, ainda não há déficit significativo na eliminação renal de fosfato. Porém, nos estágios mais avançados da doença, fosfato sérico permanece cronicamente elevado, mantendo esse ciclo (21,22).

Além dos efeitos deletérios já conhecidos causados pelo aumento da concentração sérica de fosfato, a elevação do FGF-23 e diminuição de Klotho também têm sido associadas com desfechos adversos (42). O aumento do FGF-23 na DRC não dialítica está associado positivamente com hipertrofia ventricular esquerda (43), progressão da DRC (44) e maiores risco de atingir o estágio final da DRC e de mortalidade (45). Enquanto menores concentrações séricas de Klotho foram associadas com progressão mais rápida da DRC e maior risco de mortalidade em DRC não dialítica (46), doença arterial coronariana e hipertrofia ventricular esquerda em pacientes em diálise (47), e maior risco de mortalidade por todas as causas e cardiovascular em pacientes em hemodiálise (48).

A partir dos resultados obtidos em estudos observacionais, é necessário investigar a real implicação de FGF-23 e Klotho na saúde dos indivíduos com DRC, bem como os mecanismos que promovem complicações, para assim, propor novas

intervenções com objetivo de atenuá-las. Além disso, a suplementação de vitamina D tem se mostrado uma intervenção em potencial na regulação do metabolismo mineral ósseo da população com DRC.

Reconhecimento das funções extra ósseas da vitamina D

Recentemente, o interesse da comunidade científica voltou-se para a possível associação da vitamina D com manifestações clínicas não ósseas, cujas consequências para a saúde pública podem ser significativas (28), já que se estima que um bilhão de pessoas sejam deficientes em vitamina D no mundo (15). Baixa concentração sérica de 25(OH)D já foi associada com aumento do risco de patologias não ósseas como alguns tipos de câncer, doenças cardiovasculares, quedas, desordens do metabolismo de glicose e diabetes, doenças autoimunes, alergias, fragilidade, depressão, doenças neurodegenerativas, complicações na gravidez e mortalidade (13,15,27,49).

Doenças crônicas podem levar à reclusão dos pacientes, baixa exposição solar, sedentarismo, anorexia, piora da alimentação e do estado nutricional, que os predis põem à queda dos níveis circulantes de 25(OH)D (28,50). Também existem algumas evidências de que condições inflamatórias reduzem a concentração da proteína ligante de vitamina D, e isso pode contribuir para algumas associações com essas doenças (50).

Apesar da associação de baixa concentração sérica de vitamina D com diversas doenças não ósseas, a relação de causa-efeito entre elas precisa ser mais explorada com estudos epidemiológicos de grande porte e ensaios clínicos randomizados e controlados (28).

Prevenção de quedas

Estudos relacionaram a suplementação de vitamina D com diminuição de fraturas, não somente pelos efeitos na saúde óssea que essa vitamina exerce, mas

possivelmente pela diminuição no risco de quedas. Bischoff-Ferrari *et al.* (51) mostraram em metanálise com oito ensaios randomizados controlados (2426 indivíduos) que a suplementação de vitamina D (colecalfiferol ou ergocalciferol) em idosos diminuiu o risco de quedas em 13%. Ao analisar somente os estudos em que foi administrada suplementação com doses de vitamina D entre 700-1000 IU, o risco de quedas foi reduzido em 19%. Atingir a concentração sérica de pelo menos 60 nmol/l (24 ng/ml) resulta em 23% de redução do risco de queda.

A partir dessas evidências da vitamina D na prevenção de quedas, não somente de fraturas ósseas, estudos começaram a verificar o efeito da vitamina D sobre o músculo.

Força e função muscular

Apesar da existência de VDR em células musculares ter sido questionada (52), estudos mais recentes mostram dados convincentes confirmando a presença desses receptores no músculo (53,54).

Para exercer seus efeitos biológicos, o calcitriol age por meio da ligação com o VDR e induzindo efeitos genômicos, levando à síntese de novas proteínas que afetam a contratilidade da célula muscular, sua proliferação e diferenciação. O calcitriol também está ligado à regulação do transporte de cálcio no retículo sarcoplasmático (55).

Manifestações musculares como fraqueza muscular proximal, dor muscular difusa e prejuízo de marcha são sintomas clínicos bem conhecidos da deficiência de vitamina D (56). De fato, análises transversais mostraram resultados que associam positivamente concentração sérica de vitamina D com maior massa muscular (57–61), força muscular (58,61–64) e capacidade física (58,59,65).

Ensaios clínicos controlados, duplo-cegos, em diversas populações mostram o efeito benéfico da suplementação de vitamina D sobre a função e força muscular (66,67) e conservação da massa muscular (66). Porém outros ensaios mostraram

resultados contrários, sem efeitos sobre a força e função (68,69). Estudos avaliaram com biópsia muscular os efeitos da vitamina D nas células musculares, e mostraram que a suplementação com vitamina D promoveu aumento da área das fibras musculares (53,70), principalmente do tipo II (67,70). As fibras musculares do tipo II são as fibras de contração rápida e forte, recrutadas em prevenção de quedas. Isso explica o efeito da vitamina D nesta situação, já mostrado por metanálises (51,71,72).

Sabe-se que a concentração de 25(OH)D depende de uma série de fatores ambientais e comportamentais. Porém, mais recentemente, constituição genética tem sido associada com status de vitamina D (73), bem como polimorfismos de genótipos com fenótipos musculoesqueléticos. Polimorfismos do VDR foram associados com quedas (74), força muscular (75,76) e massa muscular (77). Portanto, padrões genéticos individuais podem explicar inconsistências nos resultados de alguns estudos que relacionam status de vitamina D com função, força e massa muscular.

Terapias em potencial para perda de massa e função muscular – foco nos efeitos da vitamina D sobre o músculo

Ensaio clínico com suplementação de vitamina D mostram resultados positivos no músculo: em mulheres na menopausa, houve aumento significativo na quantidade de VDR intramionucleares no grupo suplementado com colecalciferol por quatro meses (53). A suplementação com colecalciferol em homens jovens e deficientes em vitamina D após um dano muscular promoveu aumento significativo na recuperação de torque (78). Agergaard et al (70) verificaram diminuição na expressão de mRNA de miostatina em adultos jovens, ensaio cuja intervenção contou com treinamento de resistência além da suplementação de vitamina D. Sinha *et al* (79) mostraram que a terapia com colecalciferol em indivíduos com deficiência severa de vitamina D e sintomáticos resultou em aumento da função mitocondrial, além da melhora dos sintomas de miopatia e fadiga em todos os pacientes.

No ensaio clínico que avaliou o efeito da suplementação com colecalciferol sobre a força muscular e capacidade física de pacientes em hemodiálise, não houve resultados favoráveis para a suplementação (33). Enquanto, em pacientes com diabetes e DRC, Mager et al (80) verificaram aumento da função física avaliada pelo questionário SF-36 em pacientes suplementados diariamente com colecalciferol durante seis meses.

Em estudo transversal, Gordon et al (61) verificaram que pacientes com DRC em hemodiálise que recebiam calcitriol ou paracalcitol apresentaram melhores resultados em testes de desempenho físico, maior força e massa muscular do que aqueles que não recebiam.

Ensaio clínico em pacientes em hemodiálise mostram que a suplementação com vitamina D apresentou efeitos positivos sobre o perfil inflamatório (36,37,81), o que poderia indiretamente influenciar o estado nutricional, já que a desnutrição na DRC está intimamente relacionada com inflamação.

Estudos experimentais mostram uma série de efeitos moleculares e celulares da vitamina D sobre o músculo. Girgis et al (54) verificaram que ratos com ausência de VDR apresentaram menor força e tamanho muscular e maior expressão de miostatina, independente da concentração sérica de cálcio e fósforo. Também foi verificado que tanto os animais sem VDR quanto os animais com VDR e deficientes em vitamina D apresentaram regulação negativa dos genes responsáveis pelo fluxo de cálcio, confirmando o papel da vitamina D no fluxo de cálcio para o meio intramuscular também via mecanismos genômicos.

Domingues-Faria et al (82) mostraram que ratos idosos deficientes em vitamina D apresentaram diminuição da expressão de VDR muscular, além da diminuição de expressão de mRNA de genes que regulam apoptose, metabolismo, anabolismo, miogênese, proliferação celular e estrutura da célula muscular. Em relação à composição corporal, houve aumento da gordura corporal e diminuição da massa magra, particularmente nas fibras musculares do tipo II.

Owens et al (78) verificaram experimentalmente que a vitamina D teve efeito melhorando a velocidade e distância de migração de células derivadas do músculo de tecido humano de biópsias, submetido à injúria mecânica; a migração de células musculares progenitoras para o sítio onde ocorreu o dano é o evento inicial para a reparação e remodelação muscular.

Em estudo in vitro, Garcia et al (83) mostraram que calcitriol aumentou a expressão de VDR, diminuiu a proliferação e promoveu diferenciação miogênica em células musculares de ratos, incluindo inibição da miostatina e estimulação da folistatina. A miostatina é a principal miocina que inibe o crescimento da massa muscular esquelética. Sua expressão pode induzir um balanço negativo entre síntese e quebra proteica do músculo esquelético. A folistatina, por sua vez, é uma miocina inibidora da atividade da miostatina e promove crescimento muscular.

Nível sérico de miostatina foi associado negativamente com força de preensão manual em pacientes em hemodiálise, e não foi associado com massa muscular (84). Em pacientes em diálise peritoneal, miostatina foi associada negativamente com uso de calcitriol e alfacalcidol, bem como com sua dose (85).

Uma das características do fenótipo de envelhecimento expresso pela redução da concentração circulante de Klotho em modelos animais é a sarcopenia. De fato, concentração plasmática de Klotho foi associada positivamente com força muscular em idosos (86,87) e o declínio da força muscular foi menor em indivíduos idosos com nível plasmático de Klotho mais alto (87). O papel de Klotho na força muscular ainda não é bem compreendido. A avaliação de Klotho em ensaios que suplementem vitamina D pode colaborar na explicação dos mecanismos de influência de ambos sobre o músculo e em novas estratégias terapêuticas para prevenção da perda de massa e força muscular.

Portanto, efeitos morfológicos, moleculares e fisiológicos da vitamina D sobre o músculo, tanto em estudos em animais quanto em humanos, já foram descritos. Os resultados indicam que a vitamina D pode ser um terapêutico em potencial para

aumentar massa e função muscular. Já é bem estabelecida a presença de VDR em células musculares e o efeito da vitamina D sobre o músculo é importante, embora ainda haja a necessidade de evidências mais consistentes sobre o tema.

Perda de massa e função muscular na doença renal crônica – desnutrição e sobrevida

Além dos distúrbios no metabolismo mineral ósseo, pacientes com DRC estão em risco aumentado de *protein energy wasting* (PEW), caracterizado principalmente pela perda de estoques corporais de proteína e de energia, frequentemente induzida pela inflamação (88).

Vários fatores estão relacionados com o desenvolvimento do PEW: diminuição da ingestão alimentar, processo inflamatório, perda de nutrientes para o dialisato, acidose metabólica, e desordens endócrinas, dentre elas o hiperparatireoidismo (88). A DRC parece afetar mecanismos moleculares e celulares que regulam o crescimento e degradação muscular, como diminuir a função das células satélites do músculo, diminuição dos marcadores de síntese muscular (*mammalian target of rapamycin* - mTor e quinase s6), aumento da atividade do sistema de degradação muscular ubiquitina proteosoma e estimulação da quebra muscular pela acidose metabólica (89).

Marcadores de massa e força muscular são importantes preditores de piores desfechos em população em hemodiálise (90–95), bem como métodos compostos para avaliação do estado nutricional (96,97). Portanto, PEW é um importante fator na predição de morbidade e mortalidade nessa população (88).

A perda de massa muscular está associada com diminuição da qualidade de vida (95) e da capacidade funcional (88) em pacientes em hemodiálise, que por sua vez, leva a perpetuação do estilo de vida sedentário, favorecendo um círculo vicioso de perda de massa muscular. Já foi verificado que o ganho de peso em pacientes em hemodiálise à custa de ganho de massa muscular diminui o risco de mortalidade, esse

risco não aumenta quando ocorre perda de peso corporal acompanhado de ganho de massa muscular, mas aumenta quando ocorre ganho de peso corporal acompanhado de diminuição de massa muscular (98). Esses resultados mostram a importância do aumento da massa magra em pacientes em hemodiálise.

Por isso, ensaios clínicos com intervenções que tenham como objetivo promover o ganho de massa muscular, bem como o aumento da capacidade física e função muscular precisam ser investigadas, para assim, verificar se também promovem maior qualidade de vida e menor risco de mortalidade em pacientes com DRC e em terapia dialítica.

Considerações finais

Desde o reconhecimento da vitamina D, há cerca de um século, até os estudos mais atuais, novos mecanismos de ação e funções foram identificados e atribuídos à vitamina D. Porém, devido às diversas associações encontradas em condições clínicas diversas, é necessário maior nível de evidências, e acurada interpretação fisiopatológica partindo de delineamentos que verifiquem o real efeito da vitamina D. Muito tem se falado sobre seus efeitos no músculo, mas parece haver grande importância da vitamina D no sistema cardiovascular, imunidade, prevenção de câncer e diversas outras condições clínicas. Para pacientes com doença renal crônica, cujo metabolismo da vitamina D é reconhecidamente prejudicado, e que apresentam altas taxas de doença cardiovascular, envelhecimento precoce e risco de mortalidade aumentado, essa importância é ainda maior. Por isso, estudos longitudinais são necessários para verificar o efeito do status de vitamina D em desfechos, bem como ensaios randomizados e controlados a fim de verificar os efeitos da suplementação de vitamina D.

Referências

1. Chick DH. Study of rickets in Vienna 1919-1922. *Med Hist.* 1976 ;20(1):41–51.
2. Rajakumar K, Greenspan SL, Thomas SB, Holick MF. SOLAR ultraviolet radiation and vitamin D: a historical perspective. *Am J Public Health.* 2007;97(10):1746–54.
3. Martins e Silva J. [Brief history of rickets and of the discovery of vitamin D]. *Acta Reumatol Port.* 2007;32(3):205–29.
4. Rajakumar K. Vitamin D, cod-liver oil, sunlight, and rickets: a historical perspective. *Pediatrics.* 2003 ;112(2):e132-135.
5. Deluca HF. History of the discovery of vitamin D and its active metabolites. *Bone Key Rep.* 2014;3:479.
6. McCollum EV. The paths to the discovery of vitamins A and D. *J Nutr.* 1967; 91(2):Suppl 1:11-16.
7. Hess AF, Unger LJ, Pappenheimer AM. Experimental rickets in rats : VII. The prevention of rickets by sunlight, by the rays of the mercury vapor lamp, and by the carbon arc lamp. *J Exp Med.* 1922 30;36(4):427–46.
8. Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermatoendocrinol.* 2013 ;5(1):51–108.
9. Borel P, Caillaud D, Cano NJ. Vitamin D bioavailability: state of the art. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2015;55(9):1193–205.
10. Cuppari L, Garcia-Lopes MG. Hypovitaminosis D in chronic kidney disease patients: prevalence and treatment. *J Ren Nutr.* 2009;19(1):38–43.
11. Cuppari L, Garcia Lopes MG, Kamimura MA. Vitamin D biology: from the discovery to its significance in chronic kidney disease. *J Ren Nutr.* 2011; 21(1):113–6.
12. Alves M, Bastos M, Leitão F, Marques G, Ribeiro G, Carrilho F. Vitamina D—importância da avaliação laboratorial. *Rev Port Endocrinol Diabetes E Metab.* 2013;8(1):32–9.
13. Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(7):720–55.
14. Nair R, Maseeh A. Vitamin D: The “sunshine” vitamin. *J Pharmacol Pharmacother.* 2012;3(2):118–26.
15. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007 ;357(3):266–81.
16. Girgis CM, Clifton-Bligh RJ, Hamrick MW, Holick MF, Gunton JE. The roles of vitamin D in skeletal muscle: form, function, and metabolism. *Endocr Rev.* 2013; 34(1):33–83.
17. Constanzo, Linda. Fisiologia endócrina. In: *Fisiologia.* 4th ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011. p. 379–442.

18. Kuro-o M. Klotho and aging. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1790(10):1049–58.
19. John GB, Cheng C-Y, Kuro-o M. Role of Klotho in aging, phosphate metabolism, and CKD. *Am J Kidney Dis*. 2011;58(1):127–34.
20. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, Kawaguchi H, Suga T, Utsugi T, et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature*. 1997;390(6655):45–51.
21. Kuro-o M. Klotho and the aging process. *Korean J Intern Med*. 2011; 26(2):113–22.
22. Diniz H, Frazão JM. The role of fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease-mineral and bone disorder. *Nefrol*. 2013;33(6):835–44.
23. Kuro-o M. Klotho as a regulator of fibroblast growth factor signaling and phosphate/calcium metabolism. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2006;15(4):437–41.
24. Bouillon R, Van Schoor NM, Gielen E, Boonen S, Mathieu C, Vanderschueren D, et al. Optimal vitamin D status: a critical analysis on the basis of evidence-based medicine. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(8):E1283-1304.
25. Goldsmith DJA. Pro: Should we correct vitamin D deficiency/insufficiency in chronic kidney disease patients with inactive forms of vitamin D or just treat them with active vitamin D forms? *Nephrol Dial Transplant*. 2016 ;31(5):698–705.
26. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911–30.
27. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med*. 2008;168(15):1629–37.
28. Lichtenstein A, Ferreira-Júnior M, Sales MM, Aguiar FB de, Fonseca LAM, Sumita NM, et al. Vitamin D: non-skeletal actions and rational use. *Rev Assoc Médica Bras*. 2013;59(5):495–506.
29. Isakova T, Wahl P, Vargas G, Gutierrez OM, Sciala J, Xie H, et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2011 ;79:1370–78.
30. Ravani P, Malberti F, Tripepi G, Pecchini P, Cutrupi S, Pizzini P, et al. Vitamin D levels and patient outcome in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2009;75(1):88–95.
31. Wolf M, Shah A, Gutierrez O, Ankers E, Monroy M, Tamez H, et al. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2007; 72(8):1004–13.
32. Bhan I, Dobens D, Tamez H, Deferio JJ, Li YC, Warren HS, et al. Nutritional vitamin D supplementation in dialysis: a randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(4):611–9.

33. Hewitt NA, O'Connor AA, O'Shaughnessy DV, Elder GJ. Effects of cholecalciferol on functional, biochemical, vascular, and quality of life outcomes in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(7):1143–9.
34. Massart A, Debelles FD, Racapé J, Gervy C, Husson C, Dhaene M, et al. Biochemical parameters after cholecalciferol repletion in hemodialysis: results From the VitaDial randomized trial. *Am J Kidney Dis*. 2014;64(5):696–705.
35. Garcia-Lopes MG, Pillar R, Kamimura MA, Rocha LA, Canziani MEF, Carvalho AB, et al. Cholecalciferol supplementation in chronic kidney disease: restoration of vitamin D status and impact on parathyroid hormone. *Ann Nutr Metab*. 2012;61(1):74–82.
36. Buchares S, Barberato SH, Stinghen AEM, Gruber B, Piekala L, Dambiski AC, et al. Impact of cholecalciferol treatment on biomarkers of inflammation and myocardial structure in hemodialysis patients without hyperparathyroidism. *J Ren Nutr*. 2012;22(2):284–91.
37. Matias PJ, Jorge C, Ferreira C, Borges M, Aires I, Amaral T, et al. Cholecalciferol supplementation in hemodialysis patients: effects on mineral metabolism, inflammation, and cardiac dimension parameters. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(5):905–11.
38. Pavik I, Jaeger P, Ebner L, Wagner CA, Petzold K, Spichtig D, et al. Secreted Klotho and FGF23 in chronic kidney disease Stage 1 to 5: a sequence suggested from a cross-sectional study. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(2):352–9.
39. Shimamura Y, Hamada K, Inoue K, Ogata K, Ishihara M, Kagawa T, et al. Serum levels of soluble secreted α -Klotho are decreased in the early stages of chronic kidney disease, making it a probable novel biomarker for early diagnosis. *Clin Exp Nephrol*. 2012;16(5):722–9.
40. Rotondi S, Pasquali M, Tartaglione L, Muci ML, Mandanici G, Leonangeli C, et al. Soluble α -Klotho Serum Levels in Chronic Kidney Disease. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:872193.
41. Kuro-O M. Phosphate and Klotho. *Kidney Int*. 2011;79(121):S20–23.
42. Salanova Villanueva L, Sánchez González C, Sánchez Tomero JA, Aguilera A, Ortega Junco E. Bone mineral disorder in chronic kidney disease: Klotho and FGF23; cardiovascular implications. *Nefrol*. 2016;36(4):368–75.
43. Faul C, Amaral AP, Oskoue B, Hu M-C, Sloan A, Isakova T, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest*. 2011;121(11):4393–408.
44. Fliser D, Kollerits B, Neyer U, Ankerst DP, Lhotta K, Lingenhel A, et al. Fibroblast growth factor 23 (FGF23) predicts progression of chronic kidney disease: the Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(9):2600–8.
45. Isakova T, Xie H, Yang W, Xie D, Anderson AH, Scialla J, et al. Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA*. 2011;305(23):2432–9.

46. Kim HR, Nam BY, Kim DW, Kang MW, Han J-H, Lee MJ, et al. Circulating α -klotho levels in CKD and relationship to progression. *Am J Kidney Dis.* 2013; 61(6):899–909.
47. Buiten MS, de Bie MK, Bouma-de Krijger A, van Dam B, Dekker FW, Jukema JW, et al. Soluble Klotho is not independently associated with cardiovascular disease in a population of dialysis patients. *BMC Nephrol.* 2014 11;15:197.
48. Otani-Takei N, Masuda T, Akimoto T, Honma S, Watanabe Y, Shiizaki K, et al. Association between Serum Soluble Klotho Levels and Mortality in Chronic Hemodialysis Patients. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:406269.
49. Caprio M, Infante M, Calanchini M, Mammi C, Fabbri A. Vitamin D: not just the bone. Evidence for beneficial pleiotropic extraskelatal effects. *Eat Weight Disord.* 2016.
50. Scott MG, Gronowski AM, Reid IR, Holick MF, Thadhani R, Phinney K. Vitamin D: the more we know, the less we know. *Clin Chem.* 2015;61(3):462–5.
51. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2009;339:b3692.
52. Wang Y, DeLuca HF. Is the vitamin d receptor found in muscle? *Endocrinology.* 2011;152(2):354–63.
53. Ceglia L, Niramitmahapanya S, da Silva Morais M, Rivas DA, Harris SS, Bischoff-Ferrari H, et al. A randomized study on the effect of vitamin D₃ supplementation on skeletal muscle morphology and vitamin D receptor concentration in older women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(12):E1927-1935.
54. Girgis CM, Cha KM, Houweling PJ, Rao R, Mokbel N, Lin M, et al. Vitamin D Receptor Ablation and Vitamin D Deficiency Result in Reduced Grip Strength, Altered Muscle Fibers, and Increased Myostatin in Mice. *Calcif Tissue Int.* 2015; 97(6):602–10.
55. Cipriani C, Pepe J, Piemonte S, Colangelo L, Cilli M, Minisola S. Vitamin d and its relationship with obesity and muscle. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:841248.
56. Beaudart C, Buckinx F, Rabenda V, Gillain S, Cavalier E, Slomian J, et al. The effects of vitamin D on skeletal muscle strength, muscle mass, and muscle power: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(11):4336–45.
57. Shantavasinkul PC, Phanachet P, Puchaiwattananon O, Chailurkit L, Lapananon T, Chanprasertyotin S, et al. Vitamin D status is a determinant of skeletal muscle mass in obesity according to body fat percentage. *Nutr.* 2015;31(6):801–6.
58. Janssen HCJP, Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJJ, van der Schouw YT. Vitamin D and muscle function: is there a threshold in the relation? *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14(8):627.e13-18.
59. Tieland M, Brouwer-Brolsma EM, Nienaber-Rousseau C, van Loon LJC, De Groot LCPGM. Low vitamin D status is associated with reduced muscle mass and impaired physical performance in frail elderly people. *Eur J Clin Nutr.* 2013; 67(10):1050–5.

60. Gordon PL, Doyle JW, Johansen KL. Association of 1,25-dihydroxyvitamin D levels with physical performance and thigh muscle cross-sectional area in chronic kidney disease stage 3 and 4. *J Ren Nutr.* 2012;22(4):423–33.
61. Gordon PL, Sakkas GK, Doyle JW, Shubert T, Johansen KL. Relationship between vitamin D and muscle size and strength in patients on hemodialysis. *J Ren Nutr.* 2007;17(6):397–407.
62. Dhanwal DK, Dharmshaktu P, Gautam VK, Gupta N, Saxena A. Hand grip strength and its correlation with vitamin D in Indian patients with hip fracture. *Arch Osteoporos.* 2013;8:158.
63. von Hurst PR, Conlon C, Foskett A. Vitamin D status predicts hand-grip strength in young adult women living in Auckland, New Zealand. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013;136:330–2.
64. Grimaldi AS, Parker BA, Capizzi JA, Clarkson PM, Pescatello LS, White MC, et al. 25(OH) vitamin D is associated with greater muscle strength in healthy men and women. *Med Sci Sports Exerc.* 2013;45(1):157–62.
65. Houston DK, Tooze JA, Davis CC, Chaves PHM, Hirsch CH, Robbins JA, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and physical function in older adults: the Cardiovascular Health Study All Stars. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59(10):1793–801.
66. Cangussu LM, Nahas-Neto J, Orsatti CL, Bueloni-Dias FN, Nahas E a. P. Effect of vitamin D supplementation alone on muscle function in postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Osteoporos Int J.* 2015;26(10):2413–21.
67. 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(3):187–92.
68. Knutsen KV, Madar AA, Lagerl v P, Brekke M, Raastad T, Stene LC, et al. Does vitamin D improve muscle strength in adults? A randomized, double-blind, placebo-controlled trial among ethnic minorities in Norway. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(1):194–202.
69. Goswami R, Vatsa M, Sreenivas V, Singh U, Gupta N, Lakshmy R, et al. Skeletal muscle strength in young Asian Indian females after vitamin D and calcium supplementation: a double-blind randomized controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(12):4709–16.
70. Agergaard J, Tr strup J, Uth J, Iversen JV, Boesen A, Andersen JL, et al. Does vitamin-D intake during resistance training improve the skeletal muscle hypertrophic and strength response in young and elderly men? - a randomized controlled trial. *Nutr Metab.* 2015;12:32.
71. Murad MH, Elamin KB, Abu Elnour NO, Elamin MB, Alkatib AA, Fatourehchi MM, et al. Clinical review: The effect of vitamin D on falls: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(10):2997–3006.
72. O'Donnell S, Moher D, Thomas K, Hanley DA, Cranney A. Systematic review of the benefits and harms of calcitriol and alfacalcidol for fractures and falls. *J Bone Miner Metab.* 2008;26(6):531–42.

73. Brouwer-Brolsma EM, Vaes AMM, van der Zwaluw NL, van Wijngaarden JP, Swart KMA, Ham AC, et al. Relative importance of summer sun exposure, vitamin D intake, and genes to vitamin D status in Dutch older adults: The B-PROOF study. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016;164:168–76.
74. Onder G, Capoluongo E, Danese P, Settanni S, Russo A, Concolino P, et al. Vitamin D receptor polymorphisms and falls among older adults living in the community: results from the iSIRENTE study. *J Bone Miner Res.* 2008; 23(7):1031–6.
75. Geusens P, Vandevyver C, Vanhoof J, Cassiman JJ, Boonen S, Raus J. Quadriceps and grip strength are related to vitamin D receptor genotype in elderly nonobese women. *J Bone Miner Res.* 1997;12(12):2082–8.
76. Wang P, Ma LH, Wang HY, Zhang W, Tian Q, Cao DN, et al. Association between polymorphisms of vitamin D receptor gene Apal, BsmI and TaqI and muscular strength in young Chinese women. *Int J Sports Med.* 2006;27(3):182–6.
77. Roth SM, Zmuda JM, Cauley JA, Shea PR, Ferrell RE. Vitamin D receptor genotype is associated with fat-free mass and sarcopenia in elderly men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2004;59(1):10–5.
78. Owens DJ, Sharples AP, Polydorou I, Alwan N, Donovan T, Tang J, et al. A systems-based investigation into vitamin D and skeletal muscle repair, regeneration, and hypertrophy. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2015; 309(12):E1019-1031.
79. Sinha A, Hollingsworth KG, Ball S, Cheetham T. Improving the vitamin D status of vitamin D deficient adults is associated with improved mitochondrial oxidative function in skeletal muscle. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):E509-513.
80. Mager DR, Jackson ST, Hoffmann MR, Jindal K, Senior PA. Vitamin D3 supplementation, bone health and quality of life in adults with diabetes and chronic kidney disease: Results of an open label randomized clinical trial. *Clin Nutr.* 2016.
81. Meireles MS, Kamimura MA, Dalboni MA, Giffoni de Carvalho JT, Aoike DT, Cuppari L. Effect of cholecalciferol on vitamin D-regulatory proteins in monocytes and on inflammatory markers in dialysis patients: A randomized controlled trial. *Clin Nutr.* 2016; 35(6):1251-8.
82. Domingues-Faria C, Chanet A, Salles J, Berry A, Giraudet C, Patrac V, et al. Vitamin D deficiency down-regulates Notch pathway contributing to skeletal muscle atrophy in old wistar rats. *Nutr Metab.* 2014;11(1):47.
83. Garcia LA, King KK, Ferrini MG, Norris KC, Artaza JN. 1,25(OH)₂vitamin D₃ stimulates myogenic differentiation by inhibiting cell proliferation and modulating the expression of promyogenic growth factors and myostatin in C2C12 skeletal muscle cells. *Endocrinology.* 2011;152(8):2976–86.
84. Han D-S, Chen Y-M, Lin S-Y, Chang H-H, Huang T-M, Chi Y-C, et al. Serum myostatin levels and grip strength in normal subjects and patients on maintenance haemodialysis. *Clin Endocrinol.* 2011;75(6):857–63.

85. Yamada S, Tsuruya K, Yoshida H, Tokumoto M, Ueki K, Ooboshi H, et al. Factors Associated with the Serum Myostatin Level in Patients Undergoing Peritoneal Dialysis: Potential Effects of Skeletal Muscle Mass and Vitamin D Receptor Activator Use. *Calcif Tissue Int.* 2016;99(1):13–22.
86. Semba RD, Cappola AR, Sun K, Bandinelli S, Dalal M, Crasto C, et al. Relationship of low plasma klotho with poor grip strength in older community-dwelling adults: the InCHIANTI study. *Eur J Appl Physiol.* 2012;112(4):1215–20.
87. Semba RD, Ferrucci L, Sun K, Simonsick E, Turner R, Miljkovic I, et al. Low Plasma Klotho Concentrations and Decline of Knee Strength in Older Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2016;71(1):103–8.
88. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Cano N, Chauveau P, Cuppari L, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008;73(4):391–8.
89. Wang XH, Mitch WE. Mechanisms of muscle wasting in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10(9):504–16.
90. Isoyama N, Qureshi AR, Avesani CM, Lindholm B, Bàràny P, Heimbürger O, et al. Comparative associations of muscle mass and muscle strength with mortality in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2014;9(10):1720–8.
91. Vogt BP, Borges MCC, Goés CR de, Caramori JCT. Handgrip strength is an independent predictor of all-cause mortality in maintenance dialysis patients. *Clin Nutr.* 2016;35(6):1429–33.
92. Matos CM, Silva LF, Santana LD, Santos LS, Protásio BM, Rocha MT, et al. Handgrip strength at baseline and mortality risk in a cohort of women and men on hemodialysis: a 4-year study. *J Ren Nutr.* 2014;24(3):157–62.
93. Araújo IC de, Kamimura MA, Draibe SA, Canziani MEF, Manfredi SR, Avesani CM, et al. Nutritional parameters and mortality in incident hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2006;16(1):27–35.
94. Beddhu S, Pappas LM, Ramkumar N, Samore M. Effects of body size and body composition on survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(9):2366–72.
95. 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(12):2258–68.
96. Vogt BP, Caramori JCT. Are Nutritional Composed Scoring Systems and Protein-Energy Wasting Score Associated With Mortality in Maintenance Hemodialysis Patients? *J Ren Nutr.* 2016;26(3):183–9.
97. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, Humphreys MH. A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(6):1251–63.
98. Kalantar-Zadeh K, Streja E, Molnar MZ, Lukowsky LR, Krishnan M, Kovesdy CP, et al. Mortality prediction by surrogates of body composition: an examination of the obesity paradox in hemodialysis patients using composite ranking score analysis. *Am J Epidemiol.* 2012;175(8):793–803.