MARIANA PIGOZZI VELOSO

**Participação dos fatores de crescimento de
fibroblastos (FGF-21 e FGF-23) e klotho na
fragilidade e cognição do paciente idoso com
doença renal crônica**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Nefrologia

Orientador: Profa. Dra. Rosilene Motta Elias

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A
versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

**SÃO PAULO
2021**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Veloso, Mariana Pigozzi
Participação dos fatores de crescimento de
fibroblastos (FGF-21 e FGF-23) e klotho na
fragilidade e cognição do paciente idoso com doença
renal crônica / Mariana Pigozzi Veloso. -- São
Paulo, 2021.
Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Nefrologia.
Orientadora: Rosilene Motta Elias.

Descritores: 1. Fragilidade 2. Idoso 3. Cognição
4. Doença renal crônica

USP/FM/DBD-121/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

*“Se eu vi mais longe, foi por estar
sobre ombros de gigantes.”*

Isaac Newton

Aos meus pais Emílio e Valéria, que renunciaram seus sonhos para que eu pudesse realizar os meus. Esta conquista é nossa. Tudo que consegui foi graças ao amor, paciência e dedicação de vocês.

Ao meu marido Heitor, por toda a paciência, disponibilidade, amor e cuidado que teve comigo nestes mais de dez anos de jornada juntos.

A minha irmã Lívia, pela amizade, carinho e companheirismo de sempre, por estar sempre torcendo pelas minhas conquistas.

A minha avó Daysi, pela sua presença, ensinamento amor incondicional em minha vida.

Ao meu filho, que ainda está em meu ventre, mas é muito amado e esperado. Que seu pai e eu possamos sempre te guiar nos ensinamentos de Jesus, na bondade, honestidade e na valorização do estudo em sua vida.

AGRADECIMENTOS

À Deus, por todos os dias que caminhou comigo e pelos dias que me carregou. Agradeço por me guiar, iluminar e me dar tranquilidade e saúde para seguir em frente com os meus objetivos apesar das adversidades.

Agradeço muito a escolha da minha orientadora, Profa. Dra. Rosilene Motta Elias, pelos ensinamentos não apenas científicos, mas de vida, pela sua doçura, olhar maternal, sempre disponível seja com palavras de incentivo ou de consolo.

Agradeço a todos os colegas e professores, que contribuíram a minha formação como médica na Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-Goiás) assim como a minha residência em clínica médica no Hospital das Clínicas de Goiás da Universidade Federal de Goiás (HC UFG). Estes dois locais presenciaram meus primeiros passos como médica, residente e contribuíram para eu não deixar de sonhar.

Agradeço ao serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP-SP), pela minha formação como nefrologista, aos professores e colegas pelos ensinamentos da residência que confirmaram a escolha certa da minha profissão e proporcionaram um dos melhores anos da minha vida.

Às secretárias e enfermeiras do ambulatório de Nefrologia e do Hospital Dia, sempre tão disponíveis para ajudar.

Meu agradecimento a todos os funcionários do LIM-16, especialmente aos profissionais Wagner, Ivone e Cláudia, por estarem sempre tão solícitos e gentis. Agradeço também à Dra. Luciene, Prof. Dra. Rosa e Prof. Dra. Vanda por estarem sempre presentes e disponíveis para tirar dúvidas e propor melhorias na tese.

À minha mãe Valéria, minha eterna inspiração de médica Nefrologista e ser humano.

Meu pai Emílio por seu amor incondicional, sempre disponível para tornar meus sonhos realidade.

Ao meu marido Heitor que tanto me ajudou e incentivou a realização do meu sonho que era a pós-graduação.

Agradeço a Nefroclínica em Goiânia, principalmente Dra. Edna, Dra. Alessandra e minha mãe, Dra. Valéria pelos ensinamentos e exemplos desde pequena de como exercer uma nefrologia e formar uma sociedade baseada no respeito, ética e despertarem em mim o sonho da vida acadêmica.

Aos colegas da Pós-Graduação, por compartilharem as experiências, angústias e vitórias comigo.

Agradeço a oportunidade de fazer parte do ambulatório e do grupo de pesquisa Nefrogeriatria do HC-FMUSP junto com Dra. Rosilene e Dr. Venceslau. Foram dois anos inesquecíveis e enriquecedores para minha formação como nefrologista e pós-graduanda.

Por fim, agradeço a todos os pacientes que gentilmente proporcionaram por meio de suas histórias de vida, doenças e sonhos, a minha formação como médica e pesquisadora. Sem vocês nada disso seria possível.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação.
Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de quadros

Lista de figuras

Lista de tabelas

Lista de gráficos

Resumo

Abstract

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Doença Renal Crônica no Idoso.....	2
1.2	Fragilidade	5
1.3	Declínio Cognitivo	10
1.4	Doença Mineral Óssea	16
1.4.1	Klotho.....	16
1.4.2	FGF-23	19
1.5	FGF-21.....	21
2	OBJETIVOS.....	25
3	MÉTODOS	27
3.1	Desenho do Estudo	28
3.2	CrITÉRIOS de Inclusão.....	28
3.3	CrITÉRIOS de Exclusão	28
3.4	Procedimentos e Instrumentos	29
3.4.1	Avaliação do risco para depressão	29
3.4.2	Cognição.....	29
3.4.3	Fragilidade	30
3.4.4	Nível de atividade física	31
3.4.5	Índice de comorbidades de Charlson (ICC).....	31
3.4.6	Dosagens laboratoriais e complementares.....	33
3.4.7	Avaliação nutricional	34
3.5	Tamanho da Amostra	34
3.6	Ética	35
3.7	Análise Estatística	35
4	RESULTADOS	37
4.1	Fragilidade	38
4.2	Cognição.....	46
5	DISCUSSÃO.....	50
6	CONCLUSÕES.....	75
7	ANEXOS.....	77
8	REFERÊNCIAS	90

LISTA DE ABREVIATURASE SIGLAS

25-OH-Vit.D	- 25 hidroxivitamina D
AGA	- Avaliação geriátrica ampla
AIVD	- Atividades instrumentais da vida diária
AU	- Ácido úrico
BRA	- Bloqueador de receptor da angiotensina
Cai	- Cálcio iônico
CAPPesq	- Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CaT	- Cálcio total
CCL	- Comprometimento cognitivo leve
CES-D	- <i>Center of Epidemiological Study Center Scale</i>
CPK	- Creatinofosfoquinase
DA	- Doença de Alzheimer
DCV	- Doença cardiovascular
DM	- Diabetes <i>melitus</i>
DMO-DRC	- Doença mineral e óssea da doença renal crônica
DOPPS III	- <i>Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study</i>
DP	- Diálise peritoneal
DRC	- Doença renal crônica
EC	- Extracelular
ECA	- Enzima conversora da angiotensina
EFP	- Eletroforese de proteínas
FA	- Fosfatase Alcalina
FDA	- <i>Food and Drug Administration</i>
FGF	- Fator de crescimento de fibroblastos
FGF-21	- Fator de crescimento de fibroblastos 21
FGF-23	- Fator de crescimento de fibroblastos 23
FGFR	- Receptor do fator de crescimento de fibroblastos
FGFRs	- Correceptores de fatores de crescimento de fibroblastos
FOXO	- Fator de transcrição <i>forkhead</i>
GDS	- Escala de depressão geriátrica
GJ	- Glicemia de jejum

GluN2B	- Subunidades dos receptores N-methyl-d-aspartato
HA	- Hipertensão arterial
Hba1c	- Hemoglobina glicada
HCFMUSP	- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HD	- Hemodiálise
HDL	- Lipoproteína de alta densidade
HIV	- Vírus imunodeficiência humana
ICC	- Índice de comorbidade de Charlson
IGF-1	- Fator de crescimento semelhante à insulina 1
IL	- Interleucina
IMC	- Índice de massa corporal
IPAQ	- <i>International Physical Activity Questionnaire</i>
IST	- Índice de saturação de transferrina
K	- Potássio
KDIGO	- <i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
LDL	- Lipoproteína de baixa densidade
LIM-16	- Laboratório de Investigação Médica 16
MDA	- Malondialdeído
MEEM	- Mini-Exame do estado mental
METS	- Equivalentes Metabólicos das Tarefas
mkl	- klotho membranoso
MoCA	- <i>Montreal Cognitive Assessment</i>
Na	- Sódio
NF-kB	- Fator de transcrição nuclear-kappa B
NHANES	- <i>National Health and Nutrition Evaluation Survey</i>
NMDARs	- <i>Receptores N-methyl-d-aspartato</i>
OMS	- Organização Mundial da Saúde
Ontarget	- <i>Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Trial</i>
P	- Fósforo
PA	- Pressão arterial
PAD	- Pressão arterial diastólica
PAS	- Pressão arterial sistólica
PPAR	- Receptor ativador da proliferação de peroxomos
PSA	- Antígeno prostático específico

PTH	- Paratormônio
REGARDS	- <i>Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke</i>
RI	- Resistência à insulina
RVD	- Receptor da vitamina D
skl	- klotho solúvel
SOD2	- Superóxido desmutase
SPRINT	- <i>Systolic Blood Pressure Intervention Trial</i>
T4L	- Hormônio tireoidiano livre
TCLE	- Termo de consentimento livre e esclarecido
TF4	- Fator de transcrição 4
TFGe	- Taxa de filtração glomerular estimada
TGO	- Aspartato aminotransferase
TMV	- Turnover, mineralization, volume
TNF- α	- Fator de necrose tumoral
TRS	- Terapia renal substitutiva
TSH	- Hormônio estimulador da tireoide
USRDS	- <i>United States Renal Data System</i>

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Critérios diagnósticos de fragilidade	6
Quadro 2 - Estrutura do MoCA	30
Quadro 3 - Técnicas laboratoriais utilizadas para os biomarcadores	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Caracterização do perfil demográfico e clínico de acordo com a classificação de fragilidade.....	39
Tabela 2 - Caracterização do perfil clínico de acordo com a classificação de fragilidade	40
Tabela 3 - Caracterização do perfil bioquímico de acordo com a classificação de fragilidade	41
Tabela 4 - Caracterização da análise bioquímica hematológica e óssea de acordo com a classificação de fragilidade.....	43
Tabela 5 - Comparação dos domínios do MoCA entre frágeis e pré-frágeis	48

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Representação gráfica dos marcadores séricos da DMO-DRC comparando pacientes frágeis e pré-frágeis	42
Gráfico 2 -	Índice de massa corporal (IMC) por faixa normal, sobrepeso e obeso em pacientes frágeis (representados em vermelho) e pré-frágeis (representados em azul)	44
Gráfico 3 -	Escore de depressão de acordo com a escala GDS-15 comparando pacientes frágeis e pré-frágeis	45
Gráfico 4 -	Correlação entre níveis séricos de FGF-23 e Klotho e o risco de depressão de acordo com a escala GDS-15	45
Gráfico 5 -	Escore de cognição obtidos em pacientes frágeis e pré-frágeis pela escala MoCa	46
Gráfico 6 -	Comparação da idade (painel A), pressão arterial sistólica (painel B), fósforo (painel C) e TGO (painel D) entre pacientes classificados abaixo e acima da mediana da escala MoCA	47
Gráfico 7 -	Associação entre fragilidade e desempenho acima ou abaixo da mediana na escala MoCA	48
Gráfico 8 -	Comparação dos domínios do MoCA entre frágeis e pré-frágeis	49

RESUMO

Veloso MP. *Participação dos fatores de crescimento de fibroblastos (FGF-21 e FGF-23) e klotho na fragilidade e cognição do paciente idoso com doença renal crônica* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

Introdução: Há um aumento do número de idosos com doença renal crônica (DRC) em tratamento conservador e em diálise. Pacientes com DRC possuem maior prevalência de maior declínio cognitivo e de fragilidade. O fenótipo de fragilidade segundo Linda Fried é definido como a presença de pelo menos três critérios que incluem perda de peso não intencional, fraqueza, exaustão, redução da velocidade de marcha e/ou sedentarismo. Fragilidade e declínio cognitivo estão relacionadas a maior mortalidade, hospitalização e pior qualidade de vida. Especula-se o envolvimento do klotho e fatores de crescimento de fibroblastos 21 e 23 (FGF-23 e FGF-21) na fisiopatologia da fragilidade e cognição. **Objetivos:** Avaliar a associação de FGF-21, FGF-23 e klotho tanto com fragilidade quanto com cognição em pacientes idosos com DRC. **Métodos:** O estudo é do tipo corte transversal e observacional. Pacientes estáveis em acompanhamento ambulatorial, com DRC estágio 4 ou 5 em tratamento conservador, com idade ≥ 65 anos foram incluídos. Todos os pacientes foram submetidos à avaliação de cognição pela escala *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) e da fragilidade pelos critérios de Linda Fried. Adicionalmente foi avaliado o risco de depressão pela escala *Geriatric Depression Scale* GDS-15, comorbidades pelo Índice de Comorbidade de Charlson (ICC), exames laboratoriais de rotina e tomografia de crânio sem contraste. FGF-23, FGF-21 e klotho foram analisados de acordo com técnica padrão ao final do estudo. Tomografia foi realizada somente para exclusão de lesões isquêmicas ou tumorais. **Resultados:** Foram incluídos 75 pacientes (66,7% do sexo masculino, idade

80,6 ± 7,2 anos, 49,3% com diabetes *melitus*). A prevalência da fragilidade foi de 51,3% e pré-fragilidade foi de 47,3%. A população frágil quando comparada à pré-frágil era em sua maioria do sexo feminino, mais velha, com valores pressóricos mais baixos, passava tempo mais longo sentada ao longo do dia, era mais sedentária e com menor grau de escolaridade. Além disso, estes pacientes tinham maior prevalência de hipertensão e diabetes. Os escores de depressão se correlacionaram diretamente com FGF-23 e negativamente com klotho. A cognição estava alterada em todos os pacientes. Aqueles com valores piores (abaixo da mediana do MoCA) eram mais velhos, com menor pressão arterial sistólica e menor fósforo sérico. Fragilidade e declínio cognitivo se associaram, sendo a maior parte dos pacientes considerados frágeis os que pontuaram abaixo da mediana com a escala MoCA. Os domínios linguagem e nomeação foram os mais prejudicados entre pacientes frágeis. Não foi encontrada diferença na concentração de FGF-23 e klotho para diferenciar pacientes frágeis e pacientes com deficiência cognitiva. **Conclusão:** Foi identificada alta prevalência de fragilidade e declínio cognitivo entre pacientes idosos com DRC. O FGF-21 se mostrou um marcador de fragilidade nesta população. FGF-23 e klotho não tiveram relação com fragilidade ou cognição, mas foram associados com risco de depressão.

Descritores: Fragilidade; Idoso; Cognição; Doença renal crônica.

ABSTRACT

Veloso MP. *Participation of fibroblast growth factors 21 and 23 (FGF-21 and FGF-23) and klotho on the fragility and cognition of elderly patients with chronic kidney disease* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2021.

Introduction: There has been an increase in the number of elderly people with chronic kidney disease (CKD) in conservative management and on dialysis. Patients with CKD present a high prevalence of frailty and also cognitive deficit. The frailty phenotype according to Linda Fried is defined as the presence of at least three criteria that include unintentional weight loss, weakness, exhaustion, reduced walking speed and / or low physical activity level. Frailty and cognition deficit lead to higher mortality, hospitalization, and worse quality of life. It has been speculated that klotho and fibroblast growth factors 21 and 23 (FGF-21 and FGF-23) play a role in pathophysiology of frailty and cognition deficit. **Objectives:** To evaluate the association of FGF-21, FGF-23, and klotho with both frailty and cognition deficit in elderly patients with CKD. **Methods:** This is a cross-sectional and observational study. Stable patients > 65 years old, with stages 4 or 5 CKD not on dialysis were included. Cognition was assessed by the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) scale and frailty according to Linda Fried's criteria. In addition, we have evaluated the risk of depression using the Geriatric Depression Scale GDS-15, comorbidities using the Charlson Comorbidity Index (ICC), routine laboratory tests, and non-contrast skull tomography. FGF-21, FGF-23, and klotho were measured according to standard techniques at the end of the study enrolment. Tomography was performed only to exclude ischemic areas or tumors. **Results:** 75 patients were included (aged 80.6 ± 7.2 years, 66.7% male, 49.3% with diabetes mellitus). The prevalence of frailty was 51.3% and pre-frailty was 47.3%. Only one patient

was classified as robust. The fragile population, when compared to the pre-frail, was older, mostly female, with lower diastolic blood pressure, spent a long time sitting throughout the day, was more sedentary, and had less education. In addition, these patients have a higher prevalence of hypertension and diabetes. Depression scores correlated directly with FGF-23 and negatively with klotho values. Cognition was impaired in all patients. Those with worse values (below the median of MoCA) were older, with lower systolic blood pressure and lower serum phosphorus. Fragility and cognitive deficit were associated with each other, with the majority of patients considered fragile scoring below the median with a MoCA scale. Language and nomination were the most impaired element among frail patients. We found no difference between the concentration of FGF-23 and klotho when considering fragility and cognition. **Conclusion:** We have identified a high prevalence of frailty and cognitive decline among elderly patients with CKD. FGF-21 configured as a marker of frailty in this population. FGF-23 and klotho concentrations were not related to frailty or cognition but were associated with depression scores.

Descriptors: Frailty; Elderly; Cognition; Chronic kidney disease.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Doença Renal Crônica no Idoso

O crescimento e envelhecimento populacionais aliados a um melhor arsenal diagnóstico e terapêutico tornaram o diagnóstico da doença renal crônica (DRC) mais frequente. Como consequência, nas últimas décadas, houve um aumento da incidência de pacientes em terapia renal substitutiva (TRS)¹.

Entre os pacientes que iniciam a TRS, destaca-se a população idosa. A Organização Mundial da Saúde (OMS) define idoso como aquele com idade maior ou igual a 65 anos em países desenvolvidos ou idade maior ou igual a 60 anos em países em desenvolvimento². O aumento da incidência de idosos em TRS tem sido atribuído ao envelhecimento populacional, ao risco de progressão para DRC após episódio(s) de injúria renal aguda e às melhorias no tratamento ambulatorial do paciente com DRC¹.

Nos Estados Unidos da América, entre 1980 e 2009, houve um aumento em 9,3 vezes de número de pacientes com idade entre 65 e 74 anos e em 20,8 vezes naqueles com idade maior ou igual a 75 anos iniciando diálise^{3,4}.

A TRS é um tratamento que visa prolongar a sobrevida. No entanto, a mortalidade de pacientes idosos em diálise é extremamente alta⁵. Um estudo mostrou mortalidade no primeiro ano após início da diálise de 10%

em pacientes entre 20 e 44 anos e 41% para pacientes com idade acima de 75 anos³. O estudo multicêntrico *Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study* (DOPPS III), de 2011,) mostrou que a prevalência de idosos com idade ≥ 75 anos em hemodiálise (HD) era de 27,4% na Europa, 20,9% na Austrália/Nova Zelândia, 23,7% na América do Norte e 16,6% no Japão, sendo que este último obteve a maior duração de tratamento dialítico (15,1% de idosos em HD há mais de 10 anos) e maior sobrevida (5,4 anos)⁵. As variações de sobrevida entre os países são atribuídas às diferenças entre as populações analisadas como idade, comorbidades, qualidade do tratamento conservador, possibilidade de transplante renal, além de condições sociais, psicológicas e espirituais⁵.

No Canadá a expectativa média de vida após iniciar TRS é estimada em 3,2 anos em pacientes com 75 a 79 anos⁶. Alguns estudos mostraram que um terço dos idosos que iniciam diálise morrem no primeiro ano de terapia⁷⁻¹². Kurella *et al.*⁸, em 2009, evidenciaram sobrevida média de idosos americanos após início da diálise de 15,6, 11,6 e 8,4 meses considerando aqueles com idade entre 80 e 84 anos, 85 e 89 anos e ≥ 90 anos, respectivamente. Cerca de 20% dos pacientes com > 80 anos morrem nos primeiros 3 meses após o início da TRS.

Estudo americano desenvolveu um escore para avaliar a mortalidade de pacientes idosos que iniciaram diálise. Valores ≥ 3 (de um total de 0 a 9) estimaram uma mortalidade de 12% em 3 meses e 20% em 6 meses¹³. Estudo francês reportou um terço de óbito em idosos 3 meses após iniciarem diálise, uma população caracterizada por pior estado funcional

(dependência para atividades diárias), com incapacidade de deambular ou presença de amputação¹⁴.

Outros fatores de risco de mortalidade são o número de comorbidades, morar em casa de repouso, ter hipoalbuminemia, baixo índice de massa corporal (IMC) e insuficiência cardíaca sintomática, além de resposta negativa à pergunta “surpresa” feita pelo nefrologista: “Ficariamos surpresos se este paciente falecesse nos próximos doze meses?”¹⁴.

Da mesma forma que a literatura mundial, dados brasileiros denotam alta prevalência de idosos iniciando TRS. O Censo Brasileiro de Diálise Crônica de 2017 mostra um número total estimado de pacientes em TRS de 126.583 indivíduos, com taxa de mortalidade bruta de 19%. O percentual de pacientes em diálise com idade entre 65 a 74 anos ou > 75 anos foi verificado em 22,5% e 11,8% respectivamente, ambos estáveis em relação a 2016¹⁵. Se por um lado a TRS está associada à alta taxa de mortalidade de idosos, o tratamento conservador demanda uma atenção específica para esta população, principalmente pela presença de síndromes geriátricas.

O termo síndrome geriátrica é utilizado para identificar condições clínicas heterogêneas que afetam a capacidade da pessoa idosa de gerir a própria vida, interferindo na sua funcionalidade para realizar tarefas cotidianas tais como incluindo fragilidade, perda funcional e declínio cognitivo¹⁶. A manifestação clínica destas síndromes, principalmente a fragilidade, mimetiza sintomas urêmicos e precipita o início de TRS na intenção de melhorar o padrão funcional¹⁷.

Na verdade, o início de TRS pode exacerbar ou causar declínio funcional e cognitivo. Um estudo multicêntrico americano utilizando dados do *United States Renal Data System* (USRDS) avaliou 3.702 pacientes provenientes de casas de repouso com idade média de 73 anos que iniciaram diálise. Destes, 61% faleceram ou tiveram declínio funcional em três meses, uma incidência de 87% em um ano. Fatores associados ao declínio funcional foram idade, raça branca, doença cerebrovascular, demência, hipoalbuminemia e hospitalização no momento de início da TRS⁹. Resultados similares foram obtidos em um estudo canadense que avaliou 97 pacientes octogenários que iniciaram TRS entre 2000-2005. Destes pacientes, 30% tiveram perda funcional em 6 meses, definida como a necessidade de cuidadores ou transferências para casas de repouso¹⁸.

Diante do exposto, torna-se necessário um melhor entendimento das síndromes geriátricas no paciente com DRC. Desta forma, será possível planejar estratégias para suas identificações, prevenções e tratamentos, além de influenciar a tomada de decisão de início de TRS. A seguir algumas síndromes geriátricas que serão especificamente abordadas neste trabalho serão detalhadas.

1.2 Fragilidade

A fragilidade refere-se a declínios cumulativos em vários sistemas que ocorrem ao longo do envelhecimento, levando o paciente a um estado de diminuição de reserva fisiológica e aumento da vulnerabilidade a quedas, institucionalização, hospitalização, incapacidade e morte prematura¹⁸.

Fragilidade foi definida de por Fried *et al.*¹⁹, em 2001, como a presença de três ou mais dos seguintes critérios: perda de peso não intencional, exaustão, fraqueza, diminuição da velocidade de marcha e nível de atividade física medida. O Quadro 1 resume os critérios definidos pela *Fried Frailty Screening Tool*.

Quadro 1 - Critérios diagnósticos de fragilidade

Critérios diagnósticos de fragilidade (Criterios de Fragilidade Linda Fried, *Fried Frailty Screening Tool*¹⁸:

1) **Perda de peso não intencional:** Referida como $\geq 4,5\text{kg}$ ou 5% do peso em 1 ano

2) **Fraqueza:** Medida direta com o dinamômetro Jamar.
Média de 3 medidas com o mesmo membro superior, ajustado para gênero e IMC. Pontua quando atingido os seguintes valores de corte:

IMC Homem	Ponto de corte	IMC mulher	Ponto de corte
≤ 24	≤ 29	≤ 23	≤ 17
24–26	≤ 30	23–26	$\leq 17,3$
26–28	≤ 30	26–29	≤ 18
> 28	≤ 32	> 29	≤ 21

3) **Exaustão:** Duas perguntas do questionário de depressão CES-D (Centro de estudos epidemiológicos de depressão).

a) Na última semana tudo que eu fiz exigiu um grande esforço.

b) Na última semana não consegui levar adianta as minhas atividades.

Pontuação quando tempo maior ou igual a 03 dias da semana.

4) **Redução da Velocidade de Marcha:**

Avaliação do Tempo necessário para caminhar 4,5m ajustado pelo gênero e altura.

Altura Homem	Ponto de corte	Altura mulher	Ponto de corte
$\leq 173\text{ cm}$	≥ 7 segundos	$\leq 159\text{ cm}$	≥ 7 segundos
$> 173\text{ cm}$	≥ 6 segundos	$> 159\text{ cm}$	≥ 6 segundos

5) **Sedentarismo:** Utilizado o IPAQ para avaliação da atividade física.

Considerado baixa atividade física em homens gasto calórico $< 383\text{ kcal/semana}$ e Mulheres $< 270\text{ kcal/semana}$.

Robusto: Nenhum ponto; Pré-Frágil: 01 - 02 pontos; Frágil: 3 pontos.

Idosos frágeis em geral iniciam diálise com maior taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) e apresentam maior taxa de hospitalização e mortalidade, sugerindo que iniciar diálise mais precocemente em pacientes frágeis parece ter poucos benefícios²⁰.

A prevalência de fragilidade e incapacidade é duas vezes maior em pacientes com DRC (15%) com mais de 65 anos em comparação com pacientes da mesma idade com função renal normal (6%)²¹.

No estudo *Dialysis Morbidity and Mortality Wave*, uma coorte de 2.275 pacientes adultos em diálise, a prevalência de fragilidade foi de 67,7% e aumentou com a idade, sendo presente em 44% dos pacientes < 40 anos, 61,1% entre 40 e 50 anos, 66,4% entre 50 e 60 anos, 74,2% com 60 a 70 anos e 78% daqueles com mais de 70 anos. A mortalidade nos pacientes frágeis foi 2,2 vezes maior²².

A DRC mostrou ser um fator de risco para o desenvolvimento de fragilidade em uma análise prospectiva. Fried *et al.*²³ encontraram uma associação entre DRC e maior incidência de declínio funcional independente de comorbidade, composição corporal, teste de força e desempenho físico em idosos previamente funcionais.

A fisiopatologia da fragilidade na DRC é multifatorial conforme mostrado abaixo na Figura 1²⁴. O envelhecimento e a senescência celular, a perda de estruturas teloméricas, a disfunção mitocondrial, o aumento da produção de radicais livres e a fraca capacidade de reparo do DNA desempenham papel importante no processo de envelhecimento e ocorrem prematuramente na DRC estando associados à sarcopenia e fragilidade^{25,26}.

Pacientes com DRC possuem ingestão energética reduzida, anorexia e ingestão reduzida de alimentos, o que contribui para a sarcopenia e fragilidade. A perda de apetite que ocorre na DRC é relacionada ao meio urêmico, inflamação, doenças superpostas, medicamentos e transtorno do humor^{27,28}. Além disso, o comprometimento cognitivo é mais comum na população com DRC e também pode levar à redução da ingestão de alimentos²⁹.

Estudos têm demonstrado uma correlação entre citocinas pró-inflamatórias e fragilidade em idosos, principalmente IL-6 e TNF-alfa, provavelmente secundário a uma depuração prejudicada de citocinas de acordo com a progressão da doença renal e o ambiente pró-inflamatório urêmico^{27,30-32}. A sinalização dos hormônios anabólicos como insulina e IGF-1 é prejudicada devido a presença de citocinas inflamatórias, aumentando a atividade glicocorticoide e contribuindo para resistência a insulina e IGF-1 no músculo esquelético. A inflamação contribui também para a ativação das vias caspase-3 e ubiquitina proteassoma, que promovem catabolismo proteico, com aumento no gasto energético de repouso, contribuindo para o desequilíbrio da homeostase muscular e consequentemente maior fragilidade^{27,28,31,33}. A acidose metabólica é uma complicação frequente da DRC, promovendo ativação da via caspase-3 e do sistema ubiquitina proteassoma, inibindo a sinalização intracelular de insulina e IGF-1 e aumentando a produção de glicocorticoide, levando a um intenso catabolismo proteico e consequente sarcopenia^{27,28,33}.

Figura 1 - Fisiopatologia da Fragilidade e DRC

Fonte: Adaptado de Nixon *et al.*²⁴

Na avaliação de síndromes geriátricas, o geriatra utiliza na prática clínica uma ferramenta de avaliação sistemática denominada avaliação geriátrica ampla (AGA). O uso da AGA no paciente com DRC em estádios avançados melhora a tomada de decisão para iniciar TRS³⁴. Estudo feito por van Loon *et al.*³⁵ em 2017, avaliou 123 pacientes idosos com DRC estágio 5 e início de TRS há menos de duas semanas com o objetivo de identificar a prevalência de fragilidade através de diversos métodos, incluindo a AGA, que mostrou ter uma sensibilidade de 75%³⁶.

Existem várias formas de avaliações sistemáticas que permitem a identificação de idosos frágeis e, especificamente no paciente com DRC em estádios avançados, podem ajudar na tomada de decisão para início de TRS³⁶.

1.3 Declínio Cognitivo

Comprometimento cognitivo leve (CCL) foi inicialmente definido por Petersen *et al.*³⁷ em 1997. Refere-se a queixa do paciente ou informante de comprometimento em pelo menos um ou mais domínios cognitivos (aprendizado, memória, função social, linguagem, função viso-espacial, atenção complexa ou funcionamento executivo), mas não grave o suficiente para causar prejuízos significativos em suas atividades de vida diárias. Estima-se que um em cada seis adultos com idade > 65 anos possuem declínio cognitivo sem uma desordem neurocognitiva maior como os variados tipos de demências, por exemplo^{29,38,39}.

O declínio cognitivo pode ser classificado como amnésico e não amnésico. O primeiro refere-se a um comprometimento em recuperar informações armazenadas, enquanto o não amnésico refere-se a um ou mais comprometimento nos outros domínios cognitivos, enquanto a memória continua intacta⁴⁰.

O CCL evoluiu com melhora em 30% a 50% daqueles originalmente diagnosticados, voltando à cognição "normal" nos acompanhamentos subsequentes. Apesar da alta taxa de reversão existe 5% a 10% de taxa anual de progressão para demência naqueles com declínio cognitivo moderado, o que é muito maior que os valores de 1% a 2% de incidência por ano na população geral. A dicotomia entre a taxa de reversão anual para cognição normal e a conversão da taxa de demência indica que existem fatores modificáveis que podem estar contribuindo para o declínio cognitivo e indica a necessidade de triagem e diagnóstico precoces³⁹.

Indivíduos com DRC estão em maior risco de comprometimento cognitivo quando comparados à população em geral, com prevalência que varia entre 10% e 40%, dependendo do método utilizado e do estágio da doença^{41,42}.

Função cognitiva é relacionada com má aderência, acesso precário à saúde e múltiplas morbidades. Discute-se o papel da DRC como fator de risco independente para deficiência cognitiva²⁹. O Estudo *Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke* (REGARDS) reportou uma prevalência de 11% de acometimento cognitivo para cada 10 mL de redução da TFG_e < 60 mL/min/1,73m². Na população com idade ≥ a 65 anos a prevalência foi de 17% para os que possuem TFG_e < 60 mL/min/1,73m²⁴³.

Baixa TFG_e e albuminúria são fatores de risco independentes para o declínio cognitivo, sendo a albuminúria mais importante em valores mais elevados de TFG_e, enquanto o declínio da TFG_e é o maior fator risco em pacientes com DRC avançada⁴³⁻⁴⁶.

A patogênese do declínio cognitivo no contexto da DRC não está clara, pois muitos pacientes possuem outras doenças neurodegenerativas como acidente vascular encefálico, demência vascular, Alzheimer, entre outras, levando a uma etiologia multifatorial²⁹.

Dentre os fatores de risco tradicionais para a deficiência cognitiva estão a idade, hipertensão arterial (HA), diabetes, dislipidemia e história familiar de doença coronariana precoce. Os fatores de risco não tradicionais são os relacionados à DRC como uremia, anemia, redução progressiva da TFG_e e albuminúria. Em relação à terapia dialítica, destaca-se a presença

de hipotensão, redução do fluxo sanguíneo cerebral e fenômenos hemorrágicos. Fatores adicionais são depressão, polifarmácia e distúrbios do sono. A incidência de doença de Alzheimer (DA) em pacientes com DRC é similar à encontrada em indivíduos com idade e número de comorbidades semelhantes^{47,48}.

Declínio cognitivo associado à doença cerebrovascular e albuminúria afeta predominantemente o processamento e a função executiva, que são domínios relacionados ao planejamento e a execução de tarefas. Pacientes com DRC possuem acometimento principalmente nestes domínios⁴⁸⁻⁵⁰.

Em 2016, Berger *et al.*²⁹ analisaram 44 estudos com 51.590 participantes com TFG_e < 60 mL/min/1,73m² e sugeriram que o declínio cognitivo aumenta com a queda da TFG_e. Os pacientes com DRC apresentaram desempenho pior nos grupos de atenção e orientação, linguagem, formação de conceitos e raciocínio, função executiva, memória e cognição global²⁹. A prevalência de declínio cognitivo é relatada em 65% entre pacientes com DRC em hemodiálise e diálise peritoneal⁵¹.

A avaliação cognitiva pode ser feita de diversas formas. A Associação Internacional de Gerontologia e Geriatria divulgou um documento de consenso em 2015, recomendando que pessoas com 70 anos ou mais tivessem teste cognitivo objetivo com seu médico⁵². Há os métodos neurofisiológicos tais como o eletroencefalograma, potencial evocado cognitivo e potencial evocado sensorial. Há ainda os métodos neuropsicológicos que consistem em diversos testes que abordam domínios de função cognitiva geral ou testes de compreensão de um domínio particular⁵³. Entre os testes neuropsicológicos há

o mini-exame do estado mental (MEEM), constituído de duas partes com tempo médio de aplicação entre 6 a 8 minutos. A primeira parte abrange orientação, memória e atenção (máximo 21 pontos) e a segunda aborda habilidades específicas como nomear e compreender (máximo 9 pontos). Maiores escores indicam melhor desempenho cognitivo. O ponto de corte é ajustado de acordo com o nível de escolaridade⁵⁴. Em uma metanálise, o MEEM apresentou sensibilidade de 81% e especificidade de 89% para demência com pontos de corte entre 23 e 24⁵⁵.

Outro instrumento utilizado é o *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA), que acessa função cognitiva em sete domínios com escores variando de 0 a 30. É um questionário que leva aproximadamente 10 minutos para ser aplicado e está disponível em vários idiomas. Escore < 26 é sugestivo de declínio cognitivo. Foi originalmente validado com o objetivo de detectar CCL e demência. Comparando MoCA e MEEM, o MEEM apresenta sensibilidade de 18% e 78% para CCL e demência, respectivamente e especificidade de 100%. O MoCA apresenta sensibilidade de 90% e 100%, para CCL e demência, respectivamente e especificidade de 87%⁵⁶. Sua vantagem em relação ao MEEM é a melhor avaliação da função executiva, domínio comumente afetado em pacientes com DRC⁵¹. O MoCA é um instrumento eficaz para a avaliação cognitiva em diversos estádios da doença renal e modalidades de tratamento, com maior sensibilidade quando comparado ao MEEM, abrangendo as principais funções cognitivas, dentre elas as funções executivas, que exercem um papel importante no desempenho cognitivo de pacientes DRC⁵⁷⁻⁵⁹.

Em relação a prevenção e tratamento do declínio cognitivo, o controle dos fatores de risco tradicionais incluindo dislipidemia, hipertensão e hiperglicemia, leva a melhora aparente da cognição na população geral mas tem dados limitados na população com DRC⁴⁸. Destaca-se que atualmente não há tratamentos farmacológicos aprovados pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para uso em caso de CCL, portanto, o foco para o tratamento é voltado para fatores como dieta, exercício, estimulação cognitiva e correção de causas reversíveis.

A redução de albuminúria com enzima conversora de angiotensina (ECA) ou bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) é capaz de reduzir o risco de comprometimento cognitivo ou sua taxa de progressão. Uma análise *post hoc* do estudo *Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Trial* (Ontarget), no qual 25% dos participantes tinham DRC, mostrou que os participantes que eram capazes de reduzir ou eliminar completamente a albuminúria tiveram 20% a 40% menor probabilidade de redução dos escores do MEEM. Estes resultados sugerem que a terapia com inibidores da ECA/BRA pode desempenhar um papel importante limitando o declínio cognitivo por meio do controle de pressão arterial, redução da albuminúria ou outros benefícios para a saúde vascular⁶⁰.

O controle intensivo da pressão arterial recentemente avaliado no estudo *Systolic Blood Pressure Intervention Trial* (SPRINT), que avaliou quase 3.000 indivíduos com TFGe < 60 mL/min/1,73m², incluiu um conjunto detalhado de testes neurocognitivos para avaliação do declínio cognitivo

(SPRINT MIND). Os autores mostraram que um controle intensivo da pressão arterial foi associado a uma menor incidência CCL, independente do estágio da DRC⁶¹.

O exercício físico é altamente protetor contra o declínio cognitivo, tendo uma metanálise de 15 estudos revelado redução de 38% no risco de declínio cognitivo nos participantes que eram fisicamente ativos em comparação com sedentários⁶². Acredita-se que o exercício estimula o fluxo sanguíneo rico em nutrientes e oxigênio para o cérebro, protege contra doença cardiovascular/cerebrovascular e reduz os níveis de estresse e cortisol⁶³. A atividade física não é apenas neuroprotetora, mas está envolvida em atividades mentais significativas, em estímulo e atividade intelectual, que protegem contra o desenvolvimento de disfunção cognitiva e até a melhoram⁶⁴.

Existem ainda as atividades cognitivas, que incluem palavras cruzadas, quebra-cabeças de procurar palavras, jogos de cartas, tocar um instrumento ou socializar com os outros. A terapia de estimulação cognitiva é uma intervenção em grupo para estimular e envolver as pessoas com demência, proporcionando socialização, melhorando a cognição e a qualidade de vida dos participantes, com resultados comprovados⁶⁵.

1.4 Doença Mineral Óssea

A doença mineral e óssea da doença renal crônica (DMO-DRC) é definida segundo o *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO)⁶⁶, de 2009 como uma desordem sistêmica do metabolismo ósseo e mineral secundário à DRC. Manifesta-se com pelo menos uma das seguintes alterações:

- a. Anormalidades do cálcio, fósforo, PTH ou vitamina D.
- b. Anormalidades do remodelamento ósseo (do inglês *turnover*), mineralização e volume (TMV), crescimento e força.
- c. Presença de calcificações vasculares ou de partes moles.

O termo osteodistrofia renal é reservado atualmente para os achados histomorfométricos obtidos através de biopsia óssea. O fragmento ósseo é avaliado de acordo com o *turnover*, *mineralization*, *volume* (TMV) e classificado em diferentes tipos histológicos (doença óssea mista, doença óssea adinâmica e osteomalácia)⁶⁶.

1.4.1 Klotho

Klotho é uma proteína transmembrana codificada pelo gene que leva o mesmo nome. Até o momento, existem três membros conhecidos da família klotho (α , β , γ). As proteínas β -klotho e γ -klotho foram descobertos com base em sua homologia com α -klotho. O γ -klotho possui funções biológicas ainda pouco conhecidas, enquanto β -klotho é essencial como correceptor para FGF15,19 e 21 e assume papéis no metabolismo do ácido biliar e da energia⁶⁷.

O primeiro membro da família descoberto foi o α -klotho. Recebe este nome devido a estudos experimentais em roedores que não expressavam klotho apresentaram mortalidade mais precoce com importantes fenótipos de envelhecimento como perda de massa muscular e massa óssea, cognição prejudicada, aterosclerose e disfunção endotelial⁶⁸⁻⁷⁰. Esta proteína transmembrana contém um domínio intracelular curto composto por 10 aminoácidos e um domínio extracelular (EC) contendo duas sequências homólogas chamadas KL1 e KL2 compostas por 450 aminoácidos. Três isoformas primárias da proteína α -klotho foram identificadas da seguinte forma⁷¹:

- a. A forma transmembrana (mkl) atua como correceptores de fatores de crescimento de fibroblastos⁷¹.
- b. A forma solúvel (skl) é produzida quando o domínio extracelular do mkl sofre clivagem proteolítica pelas metaloproteinases ADAM10 e ADAM17 sendo liberado para a corrente sanguínea, urina e líquido cefalorraquidiano exercendo seus efeitos biológicos em órgãos distantes ou tecidos como por exemplo o controle do stress oxidativo^{71,72}.
- c. A forma secretada é produzida por um splicing alternativo do mRNA do klotho e consiste apenas de KL1. Estudos experimentais sugerem sua ação no controle do stress oxidativo e cognição^{71,72}.

A proteína α -klotho é expressa predominantemente por células no túbulo distal renal, glândula paratireoide e plexo coroide no cérebro⁶⁸⁻⁷⁰. No rim, a forma transmembrana de α -klotho forma um complexo específico

com o receptor do fator de crescimento de fibroblasto 1 (FGFR1) através do qual medeia a função biológica do FGF-23. No rim, a sinalização de FGF-23-klotho inibe a reabsorção renal de fosfato internalizando os cotransportadores Napi2a e Napi2c, suprime a síntese de 1,25-di-hidroxitamina D alterando as enzimas metabolizadoras da vitamina D CYP27b1 e CYP24a1.4–6^{69,73}.

Estudo transversal de Crasto *et al.*⁷³, em 2012 avaliou 802 pacientes com mais de 65 anos e correlacionou desabilidade, definida como a necessidade de ajuda em pelo menos uma atividade de vida diária (levantar da cama ou cadeira, tomar banho, se vestir) com o klotho sérico. Concentração sérica acima de um desvio padrão da média foi protetora enquanto baixa concentração foi associada à deficiência de atividades diárias. Estudos experimentais evidenciaram que klotho confere resistência ao estresse oxidativo através da inibição da sinalização de insulina/fator de crescimento insulina-1. A ligação da proteína klotho aos receptores da superfície celular sinaliza a inibição da fosforilação do fator de transcrição forkhead (FOXO). Este fator liga-se ao promotor de superóxido dismutase (SOD2) facilitando a remoção de espécies reativas de oxigênio. Os níveis de proteína SOD2 no músculo correlacionam-se diretamente com maior expressão de klotho sérico⁷⁴. Em roedores com deficiência de klotho houve ativação da via autofágica e lisossômica levando a degradação proteica e perda muscular^{73,75}.

Concentrações séricas elevadas de klotho se associam com melhor cognição em pacientes com média de idade de 70 anos submetidos a testes

cognitivos⁷⁶. Estudo chinês que avaliou 88 pacientes em hemodiálise, 52,3% com mais de 60 anos, mostrou que o nível sérico mais baixo de klotho foi significativamente associado à doença cerebrovascular com especificidade de 96,4% e sensibilidade de 46,7%. No entanto, não demonstrou ser fator de risco independente para comprometimento cognitivo em tais pacientes⁷⁷.

Klotho é altamente expresso no plexo coroide e nos neurônios, especialmente no hipocampo, sendo detectável no líquido⁷⁸. No sistema nervoso central, é sintetizado por células ependimárias apicais adjacentes a zona subventricular, uma região produtora de células-tronco⁷⁹.

Roedores com superexpressão endógena de klotho apresentaram melhor cognição. Klotho promove maior estímulo dos receptores N-methyl-d-aspartato (NMDARs) nas subunidades GluN2B, associados a melhores funções cognitivas. Estes, por sua vez, atuam na plasticidade sináptica, aprendizagem e memória e estão relacionados ao envelhecimento e doenças neurodegenerativas⁸⁰.

1.4.2 FGF-23

Fatores de crescimento de fibroblastos são uma família de polipeptídeos que atuam na morfogênese, organogênese, desenvolvimento e reparo através de funções, endócrinas, parácrinas e intracelulares através de suas ligações aos receptores de fatores de crescimento de fibroblastos (FGFR). Tais receptores consistem em quatro genes (FGFR1-4) e são essenciais para desenvolvimento e organogênese. Após o completo desenvolvimento dos órgãos, atuam no reparo tecidual, cicatrização de

feridas e angiogênese⁶⁷. O FGFR1 está associado às funções biológicas do FGF-21 e FGF-23^{67,81}.

Os FGFs com funções parácrinas necessitam de heparan sulfato como cofator, enquanto os que possuem funções endócrinas possuem baixa afinidade ao heparan sulfato, requerendo um cofator proteico específico, o klotho. Os membros deste último grupo são o FGF-19, 21 e 23⁶⁷.

O FGF-23 é um hormônio produzido por osteócitos e osteoblastos⁶⁷. Em humanos, o aumento do FGF-23 foi associado a maior prevalência de fragilidade e mortalidade e de idosos. Mecanismos desta associação ainda são pouco descritos, acreditando envolver regulação da vitamina D, klotho e inflamação. A deficiência de klotho em roedores foi associado a aumento do FGF-23 e um perfil de envelhecimento precoce. FGF-23 também foi associado de forma independente a marcadores inflamatórios, incluindo IL- 6 e PCR, em idosos e em pacientes com DRC⁸².

Além de amplamente expresso no osso, FGF-23 e seu cofator proteico klotho são encontrados também em tecido cerebral. Os estímulos para a produção de FGF-23 ou seus efeitos no sistema nervoso central são pobremente definidos⁸³.

Estudo em pacientes em HD com média de idade de 63 anos, mostrou que pacientes com maiores valores de FGF-23 apresentaram maior fósforo e cálcio sérico, estavam há mais tempo em terapia dialítica, eram mais jovens e sem diabetes. FGF-23 foi associado a problemas de memória, sugerindo pior cognição, por mecanismo ainda não elucidado⁸³.

1.5 FGF-21

O FGF-21 foi recentemente descoberto como um fator endócrino relacionado à regulação de glicose e metabolismo lipídico. É sintetizado principalmente no fígado, sendo também expresso no pâncreas, tecido adiposo branco e marrom, músculo esquelético, coração e rim, podendo ainda atravessar a barreira hematoencefálica por difusão⁸⁴. Além disso, estudos experimentais evidenciaram síntese de FGF-21 por células da glia no sistema nervoso central⁸⁵.

A síntese hepática do FGF-21 é induzida por jejum prolongado através da ativação de α receptor ativador da proliferação de peroxomos (PPAR α) e seus genes estão envolvidos na gliconeogênese, lipogênese, lipólise e oxidação de ácidos graxos. Quando administrado em roedores e macacos com obesidade e diabetes, o FGF-21 causou perda de peso, redução das concentrações de glicose, triglicérides, resistência insulínica e esteatose hepática⁶⁸. No fígado, estudos experimentais evidenciaram que o FGF-21 atuou na oxidação de ácidos graxos, gliconeogênese e cetogênese⁸⁶ enquanto no tecido adiposo branco estimulou a captação de glicose, lipólise, termogênese, além da conversão em tecido adiposo marrom^{87,88}.

Em roedores submetidos à atividade física ou em condições patológicas como sepse e miopatia mitocondrial, o músculo esquelético expressa FGF-21. A liberação de FGF-21 pelas células musculares em resposta à disfunção mitocondrial pode representar um mecanismo pelo qual o músculo percebe uma demanda energética e libera o FGF-21 para

favorecer adaptações metabólicas sistêmicas⁸⁴. Além disso, o FGF-21 desempenha um papel de inibição da ativação do fator de transcrição nuclear-kappa B (NF-κB), regulador mestre da inflamação. Sua ativação pode afetar a taxa de degradação proteica no músculo esquelético^{68,89}. Curiosamente, klotho mostrou ser uma proteína citoprotetora atuando contra o estresse oxidativo e por sua vez, contribuindo para reduzir a degradação proteica e perda muscular⁶⁸. As funções do FGF-21 em humanos são pouco conhecidas.

No rim, estudos experimentais sugerem a expressão do FGF-21 em células tubulares e mesangiais renais. Pode ser considerado um marcador de função renal, pois é filtrado e excretado na urina. Pacientes com diabetes tipo 2 apresentam correlação positiva entre FGF-21 sérico e excreção urinária de albumina⁸⁴.

A concentração de FGF-21 aumenta progressivamente mais de 20 vezes do estágio 1 ao estágio 5 de DRC. Em nefrectomia unilateral (parcial ou total), ocorre aumento significativo do FGF-21⁹⁰.

Altas concentrações de FGF-21 estão presentes em adultos obesos, em pacientes com síndrome metabólica, diabetes *mellitus* (DM) e doença arterial coronariana. Concentração de FGF-21 em adultos foi independentemente associada à DRC⁹¹.

Há, no entanto, carência de estudos em humanos relacionando, FGF-21, FGF-23, klotho e massa muscular em pacientes com DRC.

O interesse no estudo do FGF-21 em pacientes idosos com DRC tem base em estudos experimentais que destacam o papel do FGF-21 em efeitos

neuroprotetores e melhora da cognição. O FGF-21 é expresso em diversas áreas do cérebro tais como substância nigra, estriada, hipocampo e córtex. Além disso, demonstrou-se que a administração do mesmo em camundongos envelhecidos melhorou a função cognitiva devido à capacidade de redução de dano neuronal no hipocampo, suprimindo o estresse oxidativo do cérebro através da redução da produção de malondialdeído (MDA) e produtos de glicação avançados, aumentando a atividade antioxidante cerebral, reduzindo as concentrações fator de necrose tumoral (TNF- α), interleucina-6 e aumentando a interleucina-10. Essas descobertas sugerem que o FGF-21 melhorou a cognição devido à diminuição do estresse oxidativo e inflamação. Apesar disso, devido a informações limitadas sobre o FGF-21, seu papel no cérebro ainda não é bem compreendido^{92,93}.

Em resumo, na interação entre fragilidade e cognição com os marcadores FGF-21, FGF-23 e klotho, a literatura ainda é escassa e principalmente na população com DRC. As informações na literatura sobre as interações entre estes marcadores e a presença de cognição e fragilidade estão resumidas na Figura 2.

FGF-21: Fator crescimento de fibroblasto 21; MDA: Malondialdeído; TNF- α : Fator de necrose tumoral alfa; IL-6: Interleucina 6; IL-10: Interleucina 10; FGF-23: Fator de crescimento de fibroblasto 23; PTH: Paratormônio; IGF-1: Fator de crescimento semelhante à insulina 1; GluN2B: Subunidades dos receptores N-methyl-d-aspartato.

Figura 2 - Interação entre fragilidade e cognição com FGF-21, FGF-23 e klotho

2 OBJETIVOS

Avaliar em pacientes idosos com DRC estágio 4 ou 5 em tratamento conservador:

- a. A prevalência de fragilidade
- b. A prevalência de declínio cognitivo.
- c. Perfil clínico, demográfico e bioquímico de idosos frágeis e de idosos com declínio cognitivo.
- d. Associação de FGF-21, FGF-23 e klotho com as síndromes geriátricas estudadas.

3 MÉTODOS

3.1 Desenho do Estudo

O estudo é do tipo corte transversal e observacional. Os pacientes foram avaliados pelo mesmo pesquisador (M.P.V) em uma única ocasião. Dados clínicos, demográficos e síndromes geriátricas foram avaliados no momento da inclusão. Na mesma consulta foi solicitado exame complementar (tomografia de crânio sem contraste) e feita coleta de sangue para análise posterior de FGF-21, FGF-23 e klotho. Dados bioquímicos foram obtidos do prontuário dos pacientes.

3.2 Critérios de Inclusão

Pacientes com DRC estágio 4 ou 5 de acordo com TFG_e pela equação CKD-EPI, não dialíticos, com idade ≥ 65 anos atendidos no ambulatório de nefrogeriatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

Aqueles que compreenderam e aceitaram participar do estudo, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foram incluídos (Anexo A).

3.3 Critérios de Exclusão

Pacientes que não conseguiram compreender ou que se recusaram a assinar o TCLE; pacientes em tratamento de neoplasia e pacientes com hospitalização nos últimos 3 meses.

3.4 Procedimentos e Instrumentos

3.4.1 Avaliação do risco para depressão

Pacientes foram avaliados quanto ao risco de depressão através da escala *Geriatric Depression Scale* GDS-15 (Anexo B). Tal escala possui 15 perguntas que quando pontuados 0 a 5 pontos sugere quadro psicológico normal, 6 a 10 pontos quadro de depressão leve e 11 a 15 pontos sugere quadro de depressão severa. A sensibilidade para o ponto de corte acima de 5 pontos é de 81% e especificidade de 71% validada em um estudo brasileiro realizado em idosos em atendimento ambulatorial da rede pública⁹⁴.

3.4.2 Cognição

A *Montreal Cognitive Assessment* foi desenvolvida para rastreio de CCL e doença de Alzheimer (Anexos C e D). Este instrumento avalia diferentes domínios cognitivos: atenção e concentração, funções executivas, memória, linguagem, habilidades viso-construtivas, conceituação, cálculo e orientação. O tempo de aplicação do MoCA é de aproximadamente 10 minutos. O escore total é de 30 pontos, sendo o escore de 26 ou maior considerado normal⁵⁶.

Os domínios cognitivos do MoCA são avaliados da seguinte forma conforme o Quadro 2⁹⁵.

Quadro 2 - Estrutura do MoCA

Domínio Cognitivo	Tarefas	Pontuação
Função executiva	<i>Trail Making Test B</i> (adaptado)	1
	Fluência verbal	1
	Abstração verbal (semelhanças)	2
Habilidade Víscuo-Espacial	Desenho do relógio	3
	Desenho do cubo	1
Memória	Evocação das cinco palavras	5
Atenção, concentração e memória de trabalho	Sequência de números ordem direta	1
	Sequência de números ordem indireta	1
	Tarefa de atenção sustentada (letra repetida)	1
	Subtração em séries de 7	3
Linguagem	Nomeação de 3 animais	3
	Repetição de 2 frases complexas	2
	Fluência verbal (supracitado)	-
Orientação	Temporal	4
	Espacial	2

3.4.3 Fragilidade

Foi definida de acordo com critérios de Fried *et al.*¹⁹. A presença de três critérios classifica um idoso como frágil, um ou dois critérios como pré-frágil e a ausência de critérios como robusto ou *fit*¹⁹ (Anexo E).

- Redução da força de preensão palmar - medida com dinamômetro (E-clear®, modelo EH 101, *Cei Technology Inc.*, Cidade Taoyuan, país Taiwan) e ajustada para gênero e IMC.
- Redução da velocidade de marcha em segundos – avaliado o tempo para caminhar um percurso de 4,6 m em linha reta com ajuste para altura e sexo.

- c. Perda de peso não intencional (mais que 5% do peso corporal ou $\geq 4,5$ kg em 1 ano no último ano).
- d. Sensação de exaustão (utilizando duas perguntas do *Center of Epidemiological Study Center Scale* [CES-D] “eu sinto que faço todas as minhas atividades com muito esforço” e/ou “eu não consigo continuar minhas atividades”).
- e. Atividade física baixa medida pelo gasto semanal de energia em kcal (com base no autorrelato das atividades e exercícios físicos específicos realizados conforme questionários validados como o *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ)).

3.4.4 Nível de atividade física

O (IPAQ) versão curta foi utilizado para calcular as estimativas de atividade física dos participantes nos 7 dias anteriores, sendo utilizado no lugar do questionário de Minnesota para avaliação da atividade física^{96, 97}.

O paciente é questionado sobre a atividade física nos últimos sete dias classificadas como leve, moderadas e/ou vigorosas, a quantidade de dias na semana e duração maior ou igual a 10 minutos. Para atividade física leve foi considerado o valor de 3 equivalentes metabólicos das tarefas (METs), moderada 4 METs e vigorosas 5 METs. Multiplicando-se o valor do MET da atividade realizada pela frequência semanal e duração, foi encontrado o gasto calórico em MET minuto/semana. Para transformar em quilocalorias (kcal) multiplicou-se o valor obtido pelo peso e dividiu-se por 60 minutos. Assim, encontramos o valor do gasto calórico na atividade em

METs também em kcal durante a semana. Desta forma o paciente é classificado em muito ativo, ativo, irregularmente ativo e sedentário (Anexo F). Além disso, o IPAQ realizadas as seguintes perguntas:^{96,97}

- a) Horas por dia sentado em um dia da semana.
- b) Horas por dia sentado no final de semana.

O presente estudo realizou ainda as perguntas abaixo:

- c) Horas em pé de segunda a sexta-feira.
- d) Horas em pé no final de semana.

3.4.5 Índice de comorbidades de Charlson (ICC)

As comorbidades estão diretamente relacionadas à sobrevida do paciente com DRC após início de TRS. O ICC é um escore que atribui pontos conforme as comorbidades e à idade. Seu uso foi validado inicialmente em pacientes em HD e diálise peritoneal (DP) para prever taxas de internação, duração da internação e mortalidade⁹⁸ (Anexo G). O ICC é composto por 20 condições clínicas selecionadas empiricamente com base no efeito sobre o prognóstico de pacientes internados num serviço de medicina geral dos Estados Unidos da América.

O ICC é dividido em quatro grupos de acordo com a pontuação: risco baixo (<3 pontos), risco moderado (4-5 pontos), risco alto (6-7 pontos) e risco muito alto (≥ 8 pontos). Escores de ICC ≥ 8 em pacientes em diálise se associam a maior mortalidade em 12 e 24 meses⁹⁹.

Charlson *et al.*⁸⁹ também apresentou a possibilidade de se utilizar esse índice de comorbidade em combinação com a idade. Dessa forma, é

atribuído um ponto para cada período de 10 anos, começando a partir da idade de 50 anos.

3.4.6 Dosagens laboratoriais e complementares

Foram avaliadas variáveis bioquímicas solicitadas em exames ambulatoriais de rotina que incluíram ureia, creatinina, TFG_e por CKD-EPI, fosfatase alcalina (FA), PTH, cálcio total (CaT), sódio (Na), potássio (K), cálcio iônico (Cai), fósforo (P), ácido úrico (AU), gasometria venosa, 25-OH-vitamina D, glicemia de jejum (GJ), hemoglobina glicada (Hba1c), perfil lipídico, hemograma completo, ferritina, índice de saturação de transferrina (IST), vitamina B12, ácido fólico, hormônio estimulador da tireoide (TSH), hormônio tireoidiano livre (T4L), aspartato aminotransferase (TGO); antígeno prostático específico (PSA) total e livre para o sexo masculino, albumina sérica, eletroforese de proteínas séricas (EFP), sorologias para hepatite B, C, HIV (vírus da imunodeficiência humana) e sífilis, urina tipo I, relação albumina/creatinina, relação proteína/creatinina e proteinúria de 24 horas.

No presente trabalho foi avaliado o fator de crescimento derivado de fibroblasto 23 (FGF-23) e o klotho, tentando identificar uma possível associação destes marcadores com fragilidade e deficiência cognitiva no paciente idoso com DRC.

Será abordado também o fator de crescimento derivado de fibroblasto 21 (FGF-21) que, apesar de não fazer parte da fisiopatologia da DMO-DRC, pode estar implicado na gênese da fragilidade, como será demonstrado mais adiante.

A mensuração de FGF-21, FGF-23 e klotho sérico foi realizada no Laboratório de Investigação Médica 16 (LIM-16) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, por meio de técnicas apropriadas, sumarizadas no Quadro 3.

Quadro 3 - Técnicas laboratoriais utilizadas para os biomarcadores

Proteína	Fabricante	Sensibilidade
FGF-21	BioVendor, República Tcheca	30 pg/mL
FGF-23	Diasorin, Itália	5,0 pg/mL
Klotho	IBL, Japão	6,15 pg/mL

Foi solicitado tomografia de crânio sem contraste para avaliação de causas secundárias de declínio cognitivo.

3.4.7 Avaliação nutricional

Pacientes foram submetidos a avaliação de peso e altura para cálculo IMC e classificados em eutróficos com IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m², sobrepeso aqueles com IMC entre 25 kg/m² e 29 kg/m² e obesos com IMC ≥ 30 kg/m² ¹⁰⁰.

3.5 Tamanho da Amostra

Inicialmente o cálculo da amostra foi baseado em um estudo realizado em população geral que relacionou o klotho com atividades do dia a dia. Para se obter $p < 0,05$, com desenho tipo transversal, erro beta de 80%,

baseado em alteração encontrada no klotho (mediana 574 e 676 pg/mL com e sem desabilidade, respectivamente), a amostra calculada foi de 35 indivíduos com e 35 indivíduos sem fragilidade. Entretanto, não foram encontrados indivíduos sem fragilidade, de tal forma que este cálculo de amostra não foi aplicado. O mesmo ocorreu para o cálculo da amostra baseado na comparação de frágeis e não frágeis quanto à concentração de FGF-21 e FGF-23. Em relação à cognição, não há dados na literatura da associação com FGF-21. Desta forma, incluímos uma amostra de conveniência de 70 indivíduos.

3.6 Ética

Os pacientes que concordaram em participar do estudo foram incluídos após assinarem o TCLE. O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HCFMUSP, sob o número 80761617.9.0000.0068 (Anexo G).

3.7 Análise Estatística

Os dados foram analisados com o auxílio do pacote estatístico SPSS (26,0). As estatísticas descritivas utilizadas na caracterização do perfil dos pacientes foram frequência absoluta (n), frequência relativa (%) para as variáveis categóricas; média e desvio padrão para as variáveis contínuas paramétricas e mediana e percentis (25-75) para as não paramétricas. Normalidade dos dados e homogeneidade foram testadas por meio do teste

de Shapiro-Wilk e teste de Levene, respectivamente. A associação entre a fragilidade e as variáveis exploratórias categóricas foi realizada aplicando-se os testes do Qui-quadrado de *Pearson* e Qui-quadrado *post hoc* com correção de Bonferroni quando verificado diferenças significativas em contingências superiores a 2x2 conforme sugerido por MacDonald e Gardner¹⁰¹.

A comparação da fragilidade com as variáveis exploratórias contínuas foi realizada aplicando-se os testes *t* de Student e Mann-Whitney. Em todas as análises o nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$). Regressão logística multivariada foi realizada com perfil frágil como variável dependente, ajustado para eGFR (também testado ureia como medida de função renal), sexo, 25(OH)vitamina, idade, fósforo, nível de atividade física (medida como MET) e FGF-21. As variáveis foram escolhidas por apresentarem $p < 0,05$ em análise univariada.

4 RESULTADOS

Características clínicas e demográficas dos pacientes incluídos no estudo estão descritas nas Tabelas 1 e 2.

Foram incluídos 76 pacientes, sendo 50 (66,7%) do sexo masculino e com diagnóstico de hipertensão arterial. Trinta e sete (49,3%) deles portadores diabetes *melitus* tipo II.

4.1 Fragilidade

A prevalência da fragilidade foi de 51,3% e pré-fragilidade foi de 47,3%. Somente um paciente foi classificado como robusto sendo excluído da análise.

A população frágil quando comparada à pré-frágil apresentou maior prevalência do sexo feminino, maior idade, valores pressóricos mais baixos, maior tempo sentada ao longo do dia, era mais sedentária e com menor grau de escolaridade (Tabelas 1 e 2).

Tabela 1 - Caracterização do perfil demográfico e clínico de acordo com a classificação de fragilidade

	Total (n=75)	Pré frágil (n=36)	Frágil (n=39)	P
Idade, anos	80,6 ± 7,2	78,9 ± 6,7	82,1 ± 7,4	0,05^a
Peso, kg	69,1 ± 12,1	70,2 ± 9,8	68,1 ± 14,1	0,48 ^a
Altura, cm	161,8 ± 8,7	163,4 ± 9,3	160,2 ± 7,9	0,14 ^a
IMC, kg/m²	26,3 ± 3,8	26,3 ± 3,1	26,2 ± 4,4	0,92 ^a
PA Diastólica, mmHg	66,5 (57,6-75,1)	70,0 (61,3-79,3)	64,5 (57,5-73,0)	0,01^b
PA Sistólica, mmHg	137,3± 24,5	142,1 ± 23,1	132,9 ± 25,2	0,09 ^a
Frequência cardíaca, bpm	72,3± 14,8	74,3 ± 16,6	70,4 ± 12,9	0,30 ^a
Sentado em dia da semana, h	12,0 (8,0-14,0)	10,0 (5,5-11,5)	14,0 (11,0-15,0)	<0,001^b
Sentado no final de semana, h	12,0 (8,0-14,0)	9,5 (6,0-12,5)	14,0 (11,0-15,0)	<0,001^b
Em pé de segunda-sexta, h	20,0 (6,3-40,0)	32,5 (17,5-50,0)	10,0 (5,0-25,0)	<0,001^b
Em pé no final de semana, h	8,0 (2,5-13,5)	12,0 (5,0-20,0)	5,0 (2,0-10,0)	<0,001^b
Escores de Charlson	7,5 ± 2,2	7,1 ± 2,3	7,9 ± 2,1	0,11 ^a
Escolaridade				
Analfabeto	10 (13,3)	2 (5,6)	8 (20,5)	0,005^c
1 a 11 anos	51 (68,0)	31 (86,1) [†]	20 (51,3)	
≥ 12 anos	14 (18,7)	3 (8,3)	11 (28,2) [†]	
Sexo				
Feminino	25 (33,3)	7 (19,4)	18 (46,2)	0,01^c
Masculino	50 (66,7)	29 (80,6)	21 (53,8)	
Comorbidades				
HA, n (%)	70 (93,3)	33 (91,7)	37 (94,9)	0,58 ^c
Diabetes <i>melitus</i> , n (%)	37 (49,3)	14 (38,9)	23 (59,0)	0,08 ^c

^aTeste t de Student (Média ± Desvio padrão); ^b Mann-Whitney (Mediana Interquartil); ^c Qui-quadrado; [†] *Post hoc* (frequência absoluta e frequência relativa).

IMC: índice de massa corpórea; PA: pressão arterial; HA: hipertensão arterial.

Tabela 2 - Caracterização do perfil clínico de acordo com a classificação de fragilidade

	Total (n=75)	Pré frágil (n=36)	Frágil (n=39)	P
GDS15	4 (3-8)	3 (2-4)	5 (4-9)	0,005^b
MoCA	18 (11-21)	20,0 (13-22)	16(11,0-18,0)	0,02^b
Colecalciferol/sem, n (%)				
Não usa	31 (41,3)	19 (52,8)	12 (30,8)	0,12
Até 5 mil	9 (12,0)	3 (8,3)	6 (15,4)	
6 a 10 mil	13 (17,3)	4 (11,1)	9 (23,1)	
12 a 15 mil	16 (21,3)	9 (25,0)	7 (17,9)	
> 15 mil	6 (8,0)	1 (2,8)	5 (12,8)	
Calcitriol/sem, n (%)				
Não	56 (74,7)	30 (83,3)	26 (66,7)	0,08
Até 1	14 (18,7)	3 (8,3)	11 (28,2)	
> 1	5 (6,7)	3 (8,3)	2 (5,1)	
Eritropoetina, n (%)	8 (10,7)	3 (8,3)	5 (12,8)	0,52 ^c
Levotiroxina, n (%)	15 (20,8)	8 (22,9)	7 (18,9)	0,68 ^c
Antidepressivo, n (%)	22 (29,3)	9 (25,0)	13 (33,3)	0,42 ^c
IPAQ n (%)				
Sedentário	32 (42,7)	7 (19,4)	25 (64,1) [†]	0,001^c
Irregularmente ativo	11 (14,7)	7 (19,4)	4 (10,3)	
Ativo	3 (4,0)	3 (8,3)	0 (0,0)	
Muito Ativo	29 (38,7)	19 (52,8) [†]	10 (25,6)	

^aTeste *t* de Student (Média ± Desvio padrão); ^bMann-Whitney (Mediana Interquartil); ^cQui-quadrado; [†]*Post hoc* (frequência absoluta e frequência relativa).

GDS 15: escala de depressão geriátrica; MEEM: mini-exame do estado mental; MoCA: avaliação cognitiva de Montreal; IPAQ: questionário internacional de atividade física.

Caracterização do perfil bioquímico, hematológico, renal e ósseo na comparação entre pacientes frágeis com os demais está demonstrado nas Tabelas 3 e 4. Pacientes frágeis apresentaram maior concentração de ureia, fósforo e ácido úrico e menor concentração de Ca total e 25(OH) vitamina D (Tabela 3). O Gráfico 1 mostra as diferenças nos biomarcadores ósseos, comparando frágeis e pré-frágeis.

Tabela 3 - Caracterização do perfil bioquímico de acordo com a classificação de fragilidade

	Total (n=75)	Pré frágil (n=36)	Frágil (n=39)	P
TFGe, mL/min/1,73 m ²	22 (22-30)	23 (24-28)	20 (19-31)	0,44 ^b
Estádio DRC				
3	8 (10,7)	4 (11,1)	4 (10,3)	
4	48 (64,0)	24 (66,7)	24 (61,5)	0,84 ^c
5	19 (25,3)	8 (22,2)	11 (28,2)	
Ureia, mg/dL	90 (64-120)	79 (58-95)	106 (67-127)	0,002^b
Creatinina, mg/dL	2,5 (2,1-2,5)	2,5 (2,1-2,4)	2,5 (2,0-2,8)	0,97 ^b
Sódio, mmol/L	141 ± 3	142 ± 2	141 ± 3	0,07 ^a
Potássio, mmol/L	4,8 ± 0,5	4,8 ± 0,4	4,9 ± 0,5	0,50 ^a
Magnésio, md/dL	2,1 ± 0,3	2,0 ± 0,2	2,2 ± 0,3	0,07 ^a
Gasometria (pH)	7,3 ± 0,07	7,3 ± 0,0	7,3 ± 0,08	0,49 ^a
Bicarbonato, mEq/L	23,2 ± 3,6	23,5 ± 3,2	23,0 ± 4,0	0,58 ^a
Albumina, g/dL	4,0 ± 0,5	4,1 ± 0,4	3,9 ± 0,6	0,28 ^a
Glicemia jejum, mg/dL	107(95-131)	114(106-167)	106(88-126)	0,53 ^b
Hba1c, (%)	6,1(5,4-8,0)	6,2(5,2-59,5)	6,1(5,6-7,4)	0,67 ^b
PSA livre, ng/mL	0,4 (0,2-1,4)	0,4(0,3-1,5)	0,4(0-1,5)	0,75 ^b
CPK, U/L	100,3 ± 63,5	111,3 ± 73,6	85,1 ± 44,6	0,26 ^a
TSH, mU/L	4,5 ± 6,8	4,6 ± 9,3	4,3 ± 3,3	0,82 ^a
Tiroxina livre, ng/dL	1,3 ± 0,3	1,3 ± 0,4	1,3 ± 0,2	0,96 ^a
TSH alterado, n(%)	14 (18,9)	7 (19,4)	7 (18,4)	0,91 ^c
T4 livre alterado, n(%)	6 (8,3)	5 (14,7)	1 (2,6)	0,06 ^c
Vitamina B12, pg/mL	416(290-441)	370(311-457)	434(286-433)	0,17 ^b
Ácido fólico, ng/mL	10,7 ± 4,2	11,4 ± 4,2	10,1 ± 4,1	0,23 ^a
Pico monoclonal, n(%)	5 (8,1)	4 (13,8)	1 (3,0)	0,12 ^c
Sífilis no passado n(%)	8 (10,7)	2 (5,6)	6 (15,4)	0,16 ^c
HIV, n(%)	1 (1,6)	0 (0,0)	1 (3,2)	0,32 ^c
Hepatite C, n(%)	5 (8,2)	3 (10,3)	2 (6,3)	0,56 ^c

^aTeste t de Student (Média ± Desvio padrão); ^bMann-Whitney (Mediana Interquartil); ^c Qui-quadrado.

n(%); TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; DRC: doença renal crônica; Hba1c: hemoglobina glicada; PSA: antígeno prostático específico; CPK: creatinofosfoquinase; TSH: hormônio estimulador da tireoide; T4L: hormônio tireoidiano livre; EFP: eletroforese de proteínas; HIV: vírus imunodeficiência humana.

Gráfico 1 - Representação gráfica dos marcadores séricos da DMO-DRC comparando pacientes frágeis e pré-frágeis

FGF-23: fator de crescimento de fibroblasto 23; PTH: paratormônio; FA: fosfatase alcalina.

Considerando alvo de hemoglobina valores entre 10 g/dL e 12 g/dL, 38,5% da população frágil encontrava-se nesta faixa e 7,7%, tinha hemoglobina menor que 10 g/dL. Dos pacientes pré-frágeis, 38,9% estavam no alvo terapêutico e 5,6% apresentavam hemoglobina < 10 g/dL.

Pacientes frágeis e pré-frágeis apresentaram concentração semelhante de FGF-23 e klotho. O FGF-21 foi maior nos pacientes frágeis (Tabela 4).

Tabela 4 - Caracterização da análise bioquímica hematológica e óssea de acordo com a classificação de fragilidade

	Total (n=75)	Pré frágil (n=36)	Frágil (n=39)	P
Colesterol total, m/dL	169,9 ± 46,2	175,6 ± 44,1	164,4 ± 48,1	0,31 ^a
HDL, mg/dL	48,4 ± 16,8	45,7 ± 13,8	51,1 ± 19,2	0,18 ^a
LDL, mg/dL	94,2 ± 38,7	98,9 ± 39,6	89,7 ± 37,8	0,32 ^a
Triglicerídeos, mg/dL	156,2 ± 89,5	173,2 ± 108,1	139,7 ± 64,1	0,12 ^a
Hemoglobina, g/dL	12,2 ± 1,7	12,5 ± 1,9	11,9 ± 1,5	0,13 ^a
Transferrina, mg/dL	221,6 ± 59,4	204,2 ± 49,5	234,3 ± 63,6	0,09 ^a
IST, (%)	23,5 ± 9,7	27,1 ± 11,7	21,2 ± 7,7	0,14 ^a
Ferritina, ng/mL	176,3 ± 183,4	169,3 ± 117,2	182,5 ± 228,9	0,80 ^a
Cálcio total, mg/dL	9,5 (9,0-9,9)	9,5 (9,2-10,1)	9,3 (9,0-9,8)	0,01^b
Cálcio iônico, mg/dL	5,1 ± 0,3	5,2 ± 0,4	5,0 ± 0,3	0,07 ^a
Fósforo, mg/dL	3,7 (3,0-4,0)	3,5 (2,7-3,7)	3,8 (3,5-4,1)	0,004^a
Ácido úrico, mg/dL	7,2 (6,2-9,1)	6,8 (6,3-8,4)	7,7 (5,9-10,0)	0,007^a
FA, U/L	98,8 ± 60,4	84,0 ± 25,7	111,6 ± 77,1	0,06 ^a
PTH, pg/mL	153,7 ± 115,3	127,5 ± 67,7	177,8 ± 142,8	0,06 ^a
25-OH-Vit.D, ng/mL	27,8 ± 11,8	30,3 ± 13,6	25,4 ± 9,3	0,05^a
Klotho, pg/mL	813,8 ± 126,2	830,6 ± 243,3	798,2 ± 305,8	0,61 ^a
FGF-23, pg/mL	45,6 (27,3-45,8)	43,1 (23,2-75,4)	53,9 (28,9-101,0)	0,19 ^b
FGF-21, pg/mL	699 (394-986)	587 (338-912)	827 (445-1154)	0,019^b

aTeste t de Student (Média ± Desvio padrão); ^bMann-Whitney (Mediana Interquartil).

HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; IST: índice de saturação de transferrina; FA: fosfatase alcalina; PTH: paratormônio; 25-OH-Vit.D: 25 hidroxivitamina D; FGF-23: fator de crescimento de fibroblasto 23; FGF-21: fator de crescimento de fibroblasto 21.

Em 44 pacientes (58,6%) foram obtidos dados de proteinúria por meio de relação proteína/creatinina ou proteinúria na urina de 24 horas. Os pacientes frágeis apresentaram proteinúria ≤ 0,3 g, 0,31 g a 1 g, entre 1 g e 3 g e > 3 g em 17,4%, 47,8%, 17,4% e 17,4%, respectivamente, enquanto os pré-frágeis tiveram respectivamente valores de 28,6%, 42,9%, 19% e 9,5% nestas mesmas faixas de proteinúria (p= 0,74).

Em relação à avaliação nutricional, ambos os grupos apresentaram valores semelhantes de IMC. No entanto o grupo pré-frágil teve 36,1% de pacientes com IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m², 50% com IMC entre 25 kg/m² e

29 kg/m² e 13,9% com IMC $\geq$ 30 kg/m², enquanto o grupo frágil apresentou respectivamente valores de 51,3%, 33,3% e 15,4% para estas mesmas faixas de IMC (Gráfico 2) e $p = 0,004$.

Gráfico 2 - Índice de massa corporal (IMC) por faixa normal, sobrepeso e obeso em pacientes frágeis (representados em vermelho) e pré-frágeis (representados em azul)

Análise multivariada foi feita para identificar os fatores associados de forma independente com o perfil frágil. Idade (*odds ratio* 1,16, $p=0,017$), sexo feminino (*odds ratio* 8,7, $p=0,010$), FGF-21 (*odds ratio* 1,01, $p=0,019$) e eGFR (*odds ratio* 1,21, $p=0,025$) permaneceram associados de forma independente ao perfil frágil.

O risco de depressão, avaliado pela Escala de Depressão Geriátrica GDS 15 foi obtido em 50% dos pacientes. Destes, 54% eram frágeis e 86% apresentava sintomas depressivos (Gráfico 3). Escores da escala GDS se correlacionaram com o FGF-23 ($r=0,365$, $p=0,026$) e com o klotho ($r= -0,427$, $p=0,008$) (Gráfico 4).

Gráfico 3 - Escores de depressão de acordo com a escala GDS-15 comparando pacientes frágeis e pré-frágeis

Gráfico 4 - Correlação entre níveis séricos de FGF-23 e Klotho e o risco de depressão de acordo com a escala GDS-15

Klotho: pontos e linha vermelha e FGF-23: pontos e linha azuis

4.2 Cognição

Quando foi avaliada a cognição comparando frágeis e pré-frágeis, ambos os grupos apresentaram valores de MoCA alterados, sendo ainda mais baixos nos frágeis (Gráfico 5).

Gráfico 5 - Escores de cognição obtidos em pacientes frágeis e pré-frágeis pela escala MoCa

Os escores obtidos na escala MoCA se correlacionaram negativamente com a idade ($r = -0,371$, $p = 0,001$). Como nenhum paciente foi considerado com cognição normal de acordo com o MoCA, foi realizada uma análise comparando os grupos de acordo com valores acima ou abaixo da mediana obtida com esta escala, valor 18. Pode-se observar que o grupo de pacientes mais comprometidos apresentou maior idade (83 ± 7 vs. 79 ± 7 anos, $p = 0,02$), menor pressão arterial sistólica (130 ± 23 vs. 144 ± 25 mmHg, $p = 0,01$), maior TGO (20 ± 5 vs. 17 ± 4 UI/L, $p = 0,01$) e menor P sérico [$3,5$ ($3-3,8$) vs. $3,8$ ($3-4$) mg/dL, $p = 0,02$] (Gráfico 6). Não foi observada nenhuma diferença nas concentrações de klotho, FGF-21 e FGF-23 entre pacientes acima e abaixo da mediana do MoCA.

Gráfico 6 - Comparação da idade (painel A), pressão arterial sistólica (painel B), fósforo (painel C) e TGO (painel D) entre pacientes classificados abaixo e acima da mediana da escala MoCA

PAS: Pressão Arterial Sistólica; TGO: Aspartato aminotransferase

Os diagnósticos de fragilidade e deficiência cognitiva estão relacionados, de tal forma que a maior parte dos pacientes considerados frágeis são os que pontuaram abaixo da mediana com a escala MoCA (Gráfico 7).

Gráfico 7 - Associação entre fragilidade e desempenho acima ou abaixo da mediana na escala MoCA

Analizando especificamente os domínios do MoCA comparando os pacientes frágeis e pré-frágeis, foi encontrada uma diferença significativa em relação a linguagem e nomeação, mais prejudicados entre pacientes frágeis, conforme visto na Tabela 5 e Gráfico 8.

Tabela 5 - Comparação dos domínios do MoCA entre frágeis e pré-frágeis

	Pontuação máxima	Total	Pré frágil	Frágil	p*
Espacial/executiva	5	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)	0,87
Nomeação	3	3 (2-3)	3 (2-3)	2 (2-3)	0,05
Atenção	6	4 (2-5)	4 (3-6)	4 (2-5)	0,08
Linguagem	3	1 (0-2)	1 (1-2)	1 (0-1)	0,007
Abstração	2	1 (0-2)	1 (1-2)	1 (0-2)	0,23
Evocação Tardia	5	0 (0-1)	1 (0-1)	0 (0-1)	0,17
Orientação	6	6 (5-6)	6 (6-6)	6 (5-6)	0,06
MoCA Total	30	18 (11-21)	20 (14-23)	16 (11-18)	0,002

*Teste de Mann-Whitney, Mediana (25p - 75p)

5 DISCUSSÃO

No presente estudo foram avaliados idosos com DRC estágio 4 ou 5 em tratamento conservador. Os pacientes eram, em sua maior parte, octogenários, do sexo masculino (66%), praticamente metade (49,3%) diabéticos e com frequente presença de comorbidades (ICC médio de 7,5). O perfil de pacientes incluídos no presente estudo se assemelha ao da literatura, onde as principais etiologias da DRC desde 1990, relatadas pelo estudo *Global Burden Disease*, são diabetes *mellitus*, hipertensão e glomerulopatias. Em 2017 este mesmo grupo de estudo revelou uma prevalência de DRC na população mundial de 9%. Em países em desenvolvimento, diabetes e hipertensão parecem ser as principais causas de DRC estágio 5, com prevalência de 30% e 21%, respectivamente, mas glomerulopatias e DRC de origem desconhecida respondem por uma fração maior do total, especialmente em pacientes mais jovens¹⁰². A prevalência DRC é 1,29 vezes maior no sexo feminino (9,5%) do que no sexo masculino (7,3%)^{103,104}.

Há que se comentar da etiologia da DRC especificamente na população idosa. O estudo *National Health and Nutrition Evaluation Survey* (NHANES) 1994-2004 evidenciou uma prevalência de DRC de 48,8% em pacientes acima de 70 anos configurando a idade como fator de risco. A etiologia da DRC não é facilmente identificada em muitos idosos. Evidências

epidemiológicas sugerem que a doença vascular pode ser a etiologia predominante de DRC nessa população¹⁰³. Inúmeros fatores de risco para DCV, incluindo diabetes, HA e obesidade são prevalentes em pacientes com DRC e estão associados à albuminúria e diminuição da TFG¹⁰⁵.

No presente estudo foi incluída a maioria dos pacientes que era do sexo masculino, o que não reflete a prevalência de DRC, que costuma ser maior entre mulheres. Uma metanálise realizada em 2016 avaliou 51 estudos, dos quais 31 observaram que a DRC era mais prevalente em mulheres. A prevalência em homens com DRC estágio 1-5 foi de 12,8% e para os que incluíram somente estágios 3-5, a prevalência foi de 8,1%. Em mulheres a prevalência de DRC foi de 14,6% e 12,1%, respectivamente, para os estágios 1-5 e 3-5. Uma possível explicação para este achado é a menor quantidade de massa muscular em mulheres. No entanto, as equações de estimativa da TFG se ajustam às diferenças de sexo, usando um fator de correção para mulheres¹⁰⁶. No presente estudo o convite para participação era feito indiscriminadamente para homens e mulheres, porém a maioria dos pacientes atendidos no ambulatório é do sexo masculino, o que determinou a casuística.

O primeiro achado foi a alta prevalência de pacientes considerados frágeis e pré-frágeis e um único paciente robusto. Diante deste resultado para o presente estudo foi adequada a análise para comparar pacientes pré-frágeis àqueles frágeis. Estudo de Fried *et al.*¹⁹, em 2001, propôs o fenótipo de fragilidade e detectou que os pacientes frágeis e pré-frágeis evoluíam com piores desfechos (quedas, óbito, desabilidade, hospitalização) ao longo

de 3 a 7 anos de acompanhamento. No estudo citado foram avaliados 5.317 pacientes (58% mulheres) com idade entre 65 e 101 anos e a prevalência de pré-frágeis e frágeis foi de 46% e 7%, respectivamente. Indivíduos frágeis eram mais velhos, em sua maior parte mulheres, com menor escolaridade e maior número de comorbidades quando comparados ao grupo pré-frágil e robusto. Além disso, o grupo frágil apresentou mortalidade seis vezes maior (18%) quando comparado ao grupo robusto (3%) e duas vezes maior quando comparado ao grupo pré-frágil (7%). Após ajuste para covariáveis, o fenótipo de fragilidade permaneceu um preditor independente de eventos adversos. Os pacientes que eram pré-frágeis no início do estudo tiveram mais do que o dobro do risco de se tornarem frágeis em 3 anos em relação aos classificados como robustos. Este resultado fundamenta análise de comparação entre frágeis e pré-frágeis para o presente estudo.

A coexistência de DRC e fragilidade aumenta os riscos de quedas, fraturas, hospitalização e mortalidade¹⁰⁷⁻¹⁰⁹. A prevalência da fragilidade no presente estudo foi de 51,3% e pré-fragilidade foi de 47,3%, bem maior que a observada por Shlipak *et al.*²¹ (15%). Estudo brasileiro de Mansur *et al.*¹¹⁰, em 2012, avaliou 146 pacientes com idade média de 59 anos, a maioria com DRC em tratamento conservador. A fragilidade e a pré-fragilidade foram identificadas em 36% e 39% dos pacientes, respectivamente. Esses dados são corroborados em uma revisão sistemática que identificou uma prevalência de fragilidade entre 7% e 42%, aumentando à medida da redução da TFG¹⁰⁹. Possivelmente, a maior prevalência de fragilidade neste estudo se deve à inclusão de pacientes em estádios avançados de DRC.

Evidências recentes sugerem uma ligação entre o estresse oxidativo e a fragilidade. Barlizay *et al.*¹¹⁰ encontraram uma associação entre os níveis de elevados HOMA-IR e proteína C reativa e fragilidade¹¹¹. Outros estudos também encontraram relação entre fragilidade e níveis elevados de marcadores de estresse oxidativo^{112,113}. A carbonilação de proteínas, uma medida indireta de dano muscular por espécies reativas de oxigênio foi associada à baixa força de preensão palmar¹¹⁴.

Na DRC, outros fatores podem contribuir para a fragilidade como a hiperprolactinemia, que ocorre em 30% a 65% dos pacientes. A hiperprolactinemia prejudica a produção de hormônio gonadotrópicos como a testosterona, um hormônio anabolizante que promove a síntese de proteína muscular e cuja deficiência é frequente em homens com DRC em estágio avançado, sendo um preditor independente de massa e força muscular^{115,116}.

A idade é um importante fator de risco para fragilidade^{19,117}, o que foi evidenciado no presente estudo, sendo a população frágil mais velha. A DRC é uma condição associada a desnutrição, inflamação crônica, acidose metabólica, alterações hormonais e sedentarismo, podendo contribuir direta e indiretamente ao processo de envelhecimento acelerado e, possivelmente, ao desenvolvimento de fragilidade^{24,108}.

Foi encontrado no presente estudo aumento significativo da prevalência do sexo feminino no grupo frágil, achado compatível com a literatura e independente da presença de DRC¹⁹. Mulheres possuem maior prevalência de fragilidade, no entanto, possuem taxa de mortalidade menor.

Este quadro é conhecido como “paradoxo da fragilidade sexual”. As possíveis explicações incluem fatores genéticos, como a presença de dois cromossomos X; telômeros mais longos e processos de encurtamento de telômeros mais lentos podem conferir uma vantagem de sobrevivência em mulheres. Além disso, a presença de doenças crônicas em homens são mais letais (doença cerebrovascular e doença cardiovascular), enquanto mulheres possuem proporcionalmente mais doenças incapacitantes como obesidade, artrite e depressão, aumentando a morbidade e até mesmo a percepção da gravidade da doença. Mulheres podem ser mais sensíveis a mudanças físicas do que os homens, o que pode levar a mais interações com profissionais de saúde e possivelmente mais diagnósticos. O sexo feminino pode ainda conferir risco intrínseco de fragilidade devido a menor massa magra, além da perda da mesma no processo do envelhecimento. As mulheres podem ter maior vulnerabilidade a fragilidade via efeitos extrínsecos na sarcopenia. Mulheres idosas, por exemplo, têm maior probabilidade de nutrição inadequada em comparação a homens devido ao fato de morarem sozinhas com maior frequência. Em termos biopsicossociais, muito ainda precisa ser feito para entender melhor por que e como homens e mulheres envelhecem de maneiras diferentes^{19,118,119}. A presença do “paradoxo da fragilidade sexual” também explica maior fragilidade entre as mulheres com DRC, seja em tratamento conservador ou em diálise^{22,120-122}. Mansur *et al.* avaliaram indivíduos em estágio 3-5 de DRC e idade média de 60 anos, tendo observado maior prevalência de fragilidade em mulheres¹²¹.

Neste estudo pode-se observar o aumento da prevalência de idosos analfabetos e com escolaridade ≥ 12 anos no grupo frágil e redução da prevalência de idosos frágeis com escolaridade entre 1 e 11 anos. O estudo de Fried *et al.*¹⁸ reportou o aumento da incidência da fragilidade em pacientes com tempo de estudo igual ou inferior a 9 anos, revelando o baixo nível educacional como fator de risco para a fragilidade¹⁹. Outros estudos também apresentaram associação significativa entre fragilidade e baixa escolaridade¹²³⁻¹²⁵. Estudo brasileiro reportou idosos com nível educacional baixo como portador de maior incapacidade funcional/desabilidades¹²⁶. A explicação para incapacidade funcional/desabilidade e baixo nível educacional não está totalmente clara, mas possui a participação da cognição. Atividades instrumentais de vida diária (AIVD) complexas requerem altas habilidades cognitivas e podem ser influenciadas negativamente se houver alguma limitação cognitiva¹²⁷. A baixa escolaridade reflete a desigualdade na condição de saúde de idosos, está associada a situações vulneráveis como baixa renda, acesso limitado a informações de saúde, más condições de habitação, higiene, nutrição e consequentemente comorbidades e fragilidade¹²⁸. O envolvimento em trabalho remunerado pode ser um fator de proteção para o declínio de AIVDs, destacando que a conquista de um trabalho remunerado depende também do nível educacional¹²⁹. Estudo brasileiro avaliou 540 idosos apontou que a baixa escolaridade foi associada com pior desempenho cognitivo, limitações funcionais e fragilidade¹²⁸.

O desempenho em testes neuropsicológicos pode ser influenciado por fatores intelectuais e habilidades de comunicação desenvolvidas no período escolar. Idosos com níveis de escolaridade diferentes possuem pontos de corte diferentes em testes cognitivos como o MoCA e MEEM^{128,130}. Alguns pesquisadores argumentam que as melhorias do funcionamento cognitivo relacionadas a educação são o principal caminho através do qual a educação retarda o início de doenças, uma vez que a mesma molda um melhor comportamento em saúde, melhor utilização de recursos psicossociais assim como melhores condutas tanto preventivas quanto terapêuticas, permitindo a escolha de ambientes mais saudáveis para trabalhar e viver^{131,132}.

No presente estudo observou-se que o grupo frágil apresentou menor pressão arterial diastólica (PAD), o que pode conferir maior risco cardiovascular. Nesse sentido, McEvoy *et al.*¹³³ relataram no estudo ARIC que pacientes com uma PAD < 60 mmHg e pressão de pulso maior que 60 mmHg apresentavam maior risco de isquemia miocárdica subclínica. Park *et al.*¹³⁴ reportaram maior risco de acidente vascular encefálico em pacientes com pressão de pulso ≥70 e PAD média de 62 mmHg. As possíveis razões para menor PAD e maior ocorrência de evento cardiovascular e cerebrovascular incluem o fato de a perfusão cerebral e coronariana ocorrerem durante a diástole. Um estudo recente avaliou a pressão arterial de idosos frágeis e observou que a mediana de valores de PAS e PAD foi menor com o aumento da fragilidade e houve aumento de mortalidade cardiovascular em pacientes com idade ≥ 75 anos, PAS < 130 e PAD < 80

mmHg em todas as categorias de fragilidade (leve a grave)¹³⁵. Estudo com grande casuística (N=3,157, idade média de 73 anos, 43% hipertensos, 34,1% pré-frágeis, e 3,3% frágeis) demonstrou que a PAS em pré frágeis e frágeis era 2,7 e 6,7 mmHg menor, respectivamente, enquanto a PAD foi 1,9 mmHg e 4,9 mmHg menor nestes mesmos grupos. No presente estudo a prevalência de HA foi > 90% e PAD em média 5,5 mmHg menor na população frágil¹³⁶. Muller *et al.*¹³⁷ especularam que a baixa pressão arterial causa fragilidade em indivíduos porque:

- a. Em um estado fisiologicamente vulnerável, a redução da PA reduz a perfusão sanguínea e a oxigenação de órgãos vitais e, portanto, leva a perda de funcionalidade e um estado de fragilidade.
- b. A fragilidade pode baixar a PA. Um estado de fragilidade está associado ao enfraquecimento de várias funções fisiológicas, incluindo a capacidade do coração de sustentar um determinado nível de PA.
- c. A fragilidade pode causar pressão baixa, o que por sua vez pode exacerbar a fragilidade.
- d. A relação pode ser devido a um fator confusão. Por exemplo, má nutrição ou algumas doenças debilitadoras podem causar fragilidade e baixa PA^{136,138}.

Em relação à avaliação nutricional, ambos os grupos apresentaram valores semelhantes de IMC. No entanto, destaca-se a maior prevalência de idosos frágeis com IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m² (51,3%) quando comparados a idosos pré-frágeis (36,1%), assim como maior prevalência

com IMC ≥ 30 kg/m² em frágeis (15,4%) comparados aos pré-frágeis (13,9%). Estudos recentes encontraram uma associação entre obesidade e fragilidade, indicando que existe uma associação em forma U entre IMC e a fragilidade¹³⁹. Pacientes em diálise com baixo IMC têm maior risco de mortalidade do que aqueles com IMC na faixa normal, mas alto IMC não está associado a maior mortalidade nestes pacientes, como ocorre na população em geral¹⁴⁰⁻¹⁴². Sobrecarga de volume e catabolismo proteico elevado limitam o valor do IMC como uma medida de adiposidade¹⁴³. Para pacientes com DRC em tratamento conservador há uma curva em forma de U, com maior mortalidade tanto no IMC baixo (< 25 kg/m²) quanto no grupo com IMC > 30 kg/m². Um IMC > 35 kg/m² está associado a piores desfechos em pacientes com estádios iniciais de DRC, mas não naqueles com TFG < 30 mL/min/1,73 m². Esta situação é chamada de paradoxo da obesidade. Possíveis explicações incluem que uma DRC mais avançada e múltiplas comorbidades reduzem a expectativa de vida e podem não permitir que o paciente chegue a usufruir as consequências da obesidade, tendo uma proteção de curto prazo em virtude de melhores reservas nutricionais¹⁴⁴.

Outra característica que chamou atenção no presente estudo foi o maior comportamento sedentário e maior imobilidade visto na população frágil. Este grupo permaneceu significativamente mais horas sentado e menos horas de pé comparado com a população pré-frágil e eram mais sedentários na classificação do IPAQ. A OMS recomenda um mínimo 150 min/semana de atividade física moderada ou pelo menos 75 min/semana de atividade física vigorosa¹⁴⁵. Estima-se que apenas 2-5% dos norte-

americanos com mais de 60 anos realizam estas recomendações¹⁴⁶. A análise dos estudos NHANES de 2003-2006¹⁴⁷ demonstrou uma prevalência de sedentarismo de 57%, 61%, 64%, 68% e 70% em pacientes não frágeis, vulneráveis, ligeiramente frágeis, moderadamente frágeis e gravemente frágeis, respectivamente. O comportamento sedentário de idosos é associado ao maior número de doenças cardiovasculares (DCV), obesidade, câncer, transtornos mentais e mortalidade geral¹⁴⁸.

Baixa atividade física e maior tempo gasto em atividades sedentárias está entre os fatores de risco para fragilidade, além de idade, sexo, comorbidades, condição socioeconômica e desnutrição. Em um estudo brasileiro que avaliou 457 adultos idosos com idade média de 70 anos, a prevalência de fragilidade foi de 8,8%¹⁴⁹ e baixo nível de atividade física (<150 min/sem) combinado com tempo excessivo gasto em comportamento sedentário (≥ 540 min/dia) foram associados à fragilidade. No presente estudo os pacientes pré-frágeis passavam uma média de 10 horas por dia sentados, enquanto os frágeis passavam uma média de 14 horas. Estes dados são semelhantes a um estudo que envolveu idosos da comunidade e observou que os frágeis passavam 9,5 h/dia sentados em comparação com 8,2 h/dia entre os não frágeis¹⁴⁶.

Há uma compreensão limitada dos mecanismos biológicos associados ao exercício, comportamentos sedentários e fragilidade. Fragilidade é associada à ativação de vias inflamatórias e inflamação pode desregular quase todos os sistemas orgânicos^{150,151}. Em contraste, o treinamento físico, tanto aeróbio quanto exercício de resistência, pode

reduzir os níveis de inflamação sistêmica^{146,152}. O sedentarismo, por sua vez, leva a um declínio de gasto energético, redução do consumo máximo de oxigênio e taxa metabólica de repouso. Além disso, promove sobrecarga calórica, acúmulo de gordura em adipócitos centrais, que, por sua vez, tornam-se metabolicamente ativos quando preenchidos com moléculas inflamatórias geradoras de gordura, reduzindo a produção de adipocinas anti-inflamatórias. Este processo pode contribuir para o desenvolvimento de doenças crônicas e consequentemente, fragilidade em idosos^{149,153}. A atividade física tende a diminuir com o envelhecimento e este declínio é mais acentuado para indivíduos com DRC. A inatividade física está associada com aumento da mortalidade tanto na DRC como na população em geral e pode ser parcialmente responsável pela redução da massa corporal magra e, por sua vez, pelo desenvolvimento de sarcopenia e fragilidade em pacientes com DRC. Além disso, a presença do ambiente urêmico, pró-inflamatório, redução do apetite e perda de massa muscular contribuem para acelerar e desenvolver o fenótipo de fragilidade nesta população²⁴.

No presente estudo foi encontrada menor concentração de 25 hidroxivitamina-D em pacientes frágeis. Evidências sugerem que a vitamina D pode atuar diretamente no músculo esquelético através de vias genômicas e não genômicas, afetando a função muscular contrátil e o metabolismo muscular¹⁵⁴⁻¹⁵⁶. Os efeitos genômicos incluem a expressão de genes de proteínas contráteis e fatores de transcrição miogênicos após interação da vitamina D com o receptor da vitamina D (RVD) nas células do músculo esquelético que regulam o desenvolvimento e o metabolismo muscular. Os

efeitos não genômicos incluem a ativação da 1,25 (OH) vitamina D em cascatas de sinalização com aumento da sensibilização à transcrição e síntese de proteínas, ocorrendo a regulação dos canais de cálcio da membrana, sugerindo um papel para vitamina D nas funções musculares mediadas por cálcio, como contração muscular e função mitocondrial¹⁵⁶⁻¹⁵⁸. É descrito ainda que a vitamina D está presente na ativação do sistema imunológico e combate a inflamação crônica existente na fragilidade, regulando negativamente os marcadores inflamatórios, como a interleucina-2 e a interleucina-12¹⁵⁵.

A associação da vitamina D na fragilidade também pode ocorrer via hiperparatireoidismo secundário. Maior concentração de PTH têm sido associadas à baixa atividade física e fragilidade¹⁵⁹. Estudo evidenciou que níveis elevados de PTH ($>$ ou igual a 4,0 pmol/L ou $>$ 37,72 pg/mL) foram associados a um risco aumentado de sarcopenia, em comparação com PTH $<$ 3,0 pmol/L. O PTH é conhecido por induzir a produção de IL-6 no fígado e valores elevados desta interleucina em pessoas idosas foram associados a menor massa muscular e menor força muscular e acredita-se que influenciem a sarcopenia¹⁶⁰.

A suplementação de vitamina D pode aliviar o desenvolvimento ou progressão da sarcopenia¹⁶¹. Estudo prospectivo avaliou 4203 homens australianos com idade entre 70 e 88 anos ao longo de 5,3 anos, destes 16,1% frágeis. Valores baixos de vitamina D ($<$ 52 nmol/L) foram associados a aumento da prevalência da fragilidade em comparação ao grupo com valores de vitamina D $>$ 81,6 nmol/L¹⁶². A força desta associação precisa ainda ser melhor estudada, uma vez que a vitamina D baixa pode ser um

indicador de risco para a saúde, mas, por outro lado, a fragilidade pode contribuir para o desenvolvimento de baixos níveis de vitamina D devido a uma redução na atividade ao ar livre, estilo de vida sedentário e, portanto, redução de exposição ao sol¹⁶³.

Poucos estudos, porém, foram realizados em pacientes com DRC. Gordon *et al.*¹⁶⁴ observaram uma relação positiva entre 1,25 hidroxivitamina D, desempenho físico e tamanho de fibras musculares nesta população. A suplementação de vitamina D em pacientes com DRC estádios 3-4 e pacientes em diálise peritoneal com deficiência de vitamina D (< 7 ng/mL) melhorou significativamente o desempenho físico, avaliado pelo teste *time to up and go*, teste de velocidade de marcha e teste de subida de escada¹⁶⁵. Embora a extensa literatura tenha mostrado que suplementação com vitamina D na população em geral tem um efeito positivo na disfunção do músculo esquelético, não há conclusão definitiva na população com DRC.

No presente estudo os pacientes frágeis apresentaram níveis significativamente mais elevados de FGF-21. O FGF-21 promove maior captação de glicose em adipócitos¹⁶⁶, reduz níveis séricos de glicose, aumentando a sensibilidade à insulina e promovendo gliconeogênese, regula o metabolismo lipídico reduzindo os níveis de triglicerídeos séricos e promove cetogênese e oxidação de ácidos graxos em resposta ao jejum⁸⁴. A excreção do FGF-21 é principalmente renal e seus níveis são 10 a 23 vezes maiores na DRC avançada, se associando com mortalidade¹⁶⁷. No presente estudo pode-se observar que os pacientes frágeis possuíam menor TFG_e, embora não estatística, e maiores valores de FGF-21 quando comparados a população pré-frágil.

O FGF-21 pode desempenhar um papel na massa muscular e no metabolismo energético. Existe uma plasticidade considerável nas fontes de FGF-21, por exemplo o músculo esquelético expressa FGF-21 após exercício ou em condições patológicas como sepse. A liberação de FGF-21 pelas células musculares em resposta à disfunção mitocondrial pode representar um mecanismo pelo qual o músculo percebe o estado de energia e libera FGF-21 para favorecer adaptações metabólicas sistêmicas^{168,169}. O fator miogênico MyoD, juntamente com a ativação fator de transcrição 4 (TF4) são os principais controladores na transcrição genética do FGF-21 no músculo em resposta às vias mitocondriais relacionadas a produção de espécies reativas de oxigênio¹⁷⁰. Durante a fome e a atividade física intensa, os níveis de FGF-21 aumentam através da via do PPAR- α , a fim de aumentar a produção de energia (cetogênese) e a utilização de ácidos graxos livres⁶⁸. Outras vias também participam da ativação do FGF-21 no músculo como a sinalização de fosfoinosítideo 3-quinase e proteína quinase B (PI3K/Akt1), a via proteína quinase ativada por AMP (AMPK/Akt1) e a via rapamicina (mTOR)¹⁷¹.

Estudos experimentais sugeriram que roedores com deficiência de FGF-21 foram protegidos da perda muscular e fraqueza induzida pelo jejum. Além disso, a superexpressão de FGF-21 no músculo esquelético por meio de injeções diretas induziu mitofagia elevada e resultou em perda muscular¹⁷². É plausível que o FGF-21 desempenhe um papel permissivo ou faça mediação na perda muscular em condições patológicas específicas que podem causar atrofia muscular. No entanto, se o aumento da expressão de

FGF-21 é um fator causador da atrofia muscular ou um mecanismo adaptativo ainda não está claro. Além disso, se os efeitos do FGF-21 na atrofia muscular são via ligação de FGFRs e β -klotho, os mecanismos de sinalização ainda são desconhecidos¹⁷¹.

Outras funções do FGF-21 incluem as demonstradas por Lee *et al.*⁸⁹ que identificaram o papel do FGF-21 na inibição da ativação do fator de transcrição fator nuclear kappa B (NF-kB). A ativação do NF-kB está intimamente ligada ao aumento do estresse oxidativo, que altera o equilíbrio entre a síntese e degradação de proteínas e, conseqüentemente, pode afetar a taxa de degradação de proteínas no músculo esquelético. A exposição a fatores intrínsecos como a hipóxia, estresse oxidativo e privação de energia (glicose) podem levar a uma expressão de FGF-21 em vários tecidos. Uma vez secretado, o FGF21 participa de vias de proteção celular autócrinas/parácrinas que aumentam a resistência celular ao estresse oxidativo através de mecanismos como a autofagia, intensificação da capacidade respiratória mitocondrial, ativação de anti-oxidação e redução da inflamação¹⁷³.

Fatores como a resistência à insulina, síndrome metabólica, inflamação crônica e aumento do estresse oxidativo podem contribuir para a elevação dos níveis séricos de FGF-21 na DRC⁸⁴, além de toxinas urêmicas, acidose metabólica, anemia e hiperfosfatemia^{167,174}. O maior estresse oxidativo e inflamação podem causar a elevação do FGF-21 por resistência a suas ações em órgão-alvo⁸⁴.

Em pacientes com DRC é comum a ocorrência de dislipidemia, resistência à insulina (RI) e síndrome metabólica. O músculo pode ser o principal local de RI em pacientes com DRC avançada. Na RI, os níveis circulantes de insulina e glucagon aumentam junto com a liberação de ácidos graxos livres lipolíticos de tecido adiposo, o que aumenta a expressão de FGF-21 e propicia maior captação de glicose^{84,175}. Em miopatias mitocondriais congênitas, os níveis circulantes de FGF-21 são extremamente altos¹⁷¹. Se considerarmos a miopatia relacionada à DRC como uma doença mitocondrial adquirida, altos níveis circulantes de FGF-21 são também esperados^{84,171}.

Ainda não se sabe se níveis elevados de FGF-21 representam uma adaptação ou má adaptação, ou seja, se é protetor ou deletério. Altos valores de FGF-21 podem ser uma resposta adaptativa aos estímulos de múltiplas doenças nocivas, mas talvez inadequados ou não suficientes para amenizar as complicações urêmicas. Uma analogia seria a ativação do sistema renina angiotensina no remodelamento cardíaco, que é adaptativa, mas inadequada. Nesse caso, o bloqueio ou redução do FGF-21 pode ter um mínimo efeito terapêutico. Em segundo lugar, o FGF-21 alto é de fato adaptativo, mas a necessidade implacável de mais FGF-21 leva-o a níveis tão altos e prejudiciais. A analogia seria hiperparatireoidismo secundário. Neste cenário, reduzir ou bloquear o FGF-21 também poderia conferir benefícios. Atualmente os valores elevados de FGF-21 não podem ser apenas explicados por sua depuração renal diminuída. O ambiente urêmico e pró-inflamatório da DRC, de múltiplas comorbidades como a resistência

insulínica e obesidade podem contribuir para uma síntese aumentada de FGF-21 por maior resistência de suas ações aos órgãos-alvo, maior desarranjo metabólico sistêmico, inflamação e estresse oxidativo além de provável contribuição em síntese no músculo esquelético e adiposo⁷³.

Pacientes frágeis apresentaram maior risco de depressão, uma condição clínica frequente no idoso. Deve-se interpretar este resultado com ressalvas, uma vez que foi obtido somente em metade da amostra. A escala GDS utilizada neste estudo tem sensibilidade e especificidade para o ponto de corte acima de 5 pontos de 81% e 71%, respectivamente, tendo sido validada em um estudo brasileiro⁹⁴. No Brasil, entre idosos comunitários, estima-se que cerca de 26% apresentem sintomas depressivos¹⁷⁶. Nascimento *et al.* identificaram uma prevalência de depressão de 45,5% em frágeis, 23,7% em pré-frágeis e 12,1% em robustos¹⁷⁷. Ribeiro *et al.* encontraram depressão em 51,1% dos idosos frágeis e 21,1% dos pré-frágeis¹⁷⁸. Pessoas idosas frágeis são quatro vezes mais propensas a terem depressão do que as não frágeis ou robustas¹⁷⁹. Na população com DRC, um estudo que avaliou idosos em tratamento conservador observou uma prevalência de 45% de fragilidade e 50% de depressão nos pacientes frágeis¹⁸⁰. Depressão e fragilidade apresentam-se na literatura como entidades bidirecionais, mas não estão claras as relações de causalidade, em que medida são fenômenos sobrepostos ou, ainda, síndromes distintas^{177,179}. Fragilidade é uma síndrome geriátrica multifatorial que compartilha sintomas como fraqueza, exaustão, fadiga, redução da mobilidade e perda de peso. Tais fatores levam a desabilidade, maior

dependência e depressão. Por outro lado, a depressão também pode ser um indicador de fragilidade devido à diminuição da interação social, velocidade da marcha e menor atividade física, maior risco de queda, perda de peso e desnutrição, que podem perpetuar sintomas típicos de depressão, incluindo tristeza, anedonia e desamparo. A depressão pode ainda não estar apenas associada com fragilidade física, mas também com prejuízo cognitivo, que pode contribuir para o surgimento da fragilidade¹⁷⁹.

No presente estudo o escore GDS-15 utilizando ponto de corte acima de 5 como rastreamento positivo para sintomas depressivos em pacientes pré-frágeis e frágeis se correlacionou positivamente com o FGF-23 e negativamente com o klotho, apesar de apenas trinta e cinco pacientes (46%) terem sido submetidos a este teste. Baixo nível sérico de klotho está associado a transtornos do humor e quadros demenciais, destacando que ambos compartilham sintomas comuns e que a depressão pode ser um estágio pré-clínico de demência¹⁸¹. A depressão é considerada um fator de risco independente para o início da DA^{182,183}.

FGF-23 apresentou no presente estudo uma correlação positiva com valores do GDS-15. FGFs são reguladores do crescimento, diferenciação e morfogênese celular nos estádios iniciais do desenvolvimento neural. O sistema FGF está envolvido na neurogênese hipocampal, onde ajuda a mediar o efeito dos antidepressivos¹⁸⁴. O fator de crescimento se correlaciona positivamente com o volume do hipocampo e este, por sua vez, se correlaciona negativamente com a doenças induzidas por estresse¹⁸⁵. As concentrações de FGF-23 no líquido se correlacionam negativamente com

um comportamento impulsivo¹⁸⁴. O tratamento com lítio resulta em um aumento significativo da concentração sérica de FGF-23 em pacientes depressivos¹⁸⁶. Apesar do papel descrito da família FGF em transtornos de humor e o presente estudo mostrar associação positiva entre FGF-23, mais estudos são necessários para entender a fisiopatologia desta associação.

É descrito um declínio cognitivo relacionado ao envelhecimento uma vez que domínios cognitivos específicos ficam prejudicados ao longo dos anos tais como raciocínio, memória e velocidade de processamento. A taxa e o grau de declínio cognitivo variam amplamente entre os indivíduos. Existe uma heterogeneidade no início e progressão da doença que podem influenciar o grau e a suscetibilidade ao desenvolvimento do declínio cognitivo relacionado ao envelhecimento¹⁸⁷. De acordo com influências epigenéticas ao longo da vida, certos indivíduos são mais suscetíveis ao declínio cognitivo. Por exemplo, indivíduos com alto nível de educação são menos suscetíveis a deficiências cognitivas, como perda de memória e habilidade de linguagem¹⁸⁷. Ainda dentro da epigenética, o processo de envelhecimento promove a desregulação das sinapses neuronais. Indivíduos idosos sofrem alterações na metilação, acetilação e desmetilação do DNA das histonas que modulam as mudanças relacionadas à idade¹⁸⁸.

A liberação sináptica de neurotransmissores modula a memória, função executiva, liberação de hormônios e função motora e, portanto, é essencial para o funcionamento normal do sistema nervoso central. Possíveis explicações fisiopatológicas do declínio cognitivo e envelhecimento incluem a redução do número de neurotransmissores, a redução da mielinização de

axônio, a perda neuronal, a desregulação de sinapses do hipocampo, o desequilíbrio entre neurotransmissores excitatório e inibitório e as mudanças na atividade das sinapses glutamatérgicas excitatórias^{187,189}. Estudos em camundongos idosos evidenciaram redução de receptores de glutamato AMPA e NDMA, proteína pré-sináptica SNAP25 e proteína pós sináptica PSD95¹⁹⁰. O glutamato participa do desenvolvimento neural, na plasticidade sináptica, no aprendizado, na memória, depressão e doenças neurodegenerativas. Vários marcadores de plasticidade sináptica, como a CaMKII (quinase II dependente de calmodulina) e a sinaptofisina também diminuem em camundongos idosos¹⁹¹. Em roedores idosos há uma redução da liberação de GABA no córtex entorrinal, local onde há a consolidação do processo de memória. A interrupção, portanto, da integridade sináptica e de neurotransmissores contribuem para o declínio cognitivo relacionado ao envelhecimento¹⁹².

No presente estudo, ambos os grupos apresentaram valores de MoCA alterados, no entanto com valores mais baixos no grupo frágil. Quando foram divididos em grupos de acordo os valores de mediana do MoCA mais baixos (< 18) e mais altos (> 18), pode-se observar maior quantidade de pacientes frágeis no grupo de mediana mais baixa, sugerindo uma associação entre fragilidade e declínio cognitivo. Esta associação também foi demonstrada por Boyle *et al.*¹⁹², que avaliaram 769 idosos ao longo de doze anos e mostraram que 40% desenvolveram comprometimento cognitivo leve e a presença de fragilidade foi associada a 63% maior risco. Uma revisão sistemática em 2019 associou fragilidade a um maior risco de desordens cognitivas, principalmente demência vascular¹⁹³. Este achado é

concordante com outro estudo que observou que o indivíduo frágil apresentou 1,24 vezes maior chance de comprometimento cognitivo¹⁹⁴. A mediana de escores obtidos no presente estudo (20 no grupo pré-frágil e 16 no grupo frágil) são comparáveis à literatura⁵⁹. Os domínios linguagem e nomeação foram o que diferenciou pacientes com pior cognição. Estudos anteriores observaram associações significativas de múltiplos domínios cognitivos com fragilidade, como orientação, memória e função executiva. Esta discrepância de acometimento em diferentes domínios pode ser explicada pela heterogeneidade dos perfis de participantes nos estudos em relação ao nível de cognição e diagnóstico prévio de demência¹⁹⁵. Foster *et al.*¹⁹⁶ avaliaram 385 pacientes idosos com estádios de DRC em tratamento conservador, tendo observado que 237 participantes (61%) tinham comprometimento cognitivo. A população com DRC teve maior prejuízo em memória, atenção, linguagem e função visuoespacial/executiva.

Alguns estudos longitudinais associam a fragilidade com demências, principalmente vascular¹⁹⁶⁻¹⁹⁸. Fragilidade e declínio cognitivo compartilham vários fatores de risco cardiovasculares tais como HA, diabetes *mellitus*, fibrilação atrial, obesidade e síndrome metabólica, que também são fatores de risco principalmente para as demências vasculares¹⁹⁹⁻²⁰². Fragilidade está associada a maior risco de demência²⁰³ e está associada a depósito de proteína amiloide visto em DA. No entanto, não está claro se a associação é devida a uma causa direta (depósitos de amiloide são causa de fragilidade), ou indireta, sendo o acúmulo de proteína amiloide relacionado à fragilidade porque ambos estão relacionados ao mecanismo de envelhecimento²⁰⁴.

São necessários mais estudos para compreender a associação entre fragilidade e demência, cuja fisiopatologia é complexa, multifatorial e pouco conhecida. Inflamação e estresse oxidativo são dois fatores que também desempenham um papel importante no desenvolvimento de fragilidade e comprometimento cognitivo. Durante o envelhecimento, ocorre redução nos esteroides sexuais, hormônio do crescimento e vitamina D, que estão associados a aumento de proteínas inflamatórias. Esta condição pró-inflamatória inerente ao envelhecimento é chamada de “*inflammaging*” e está implicada em doenças crônicas como demências, doenças ateroscleróticas, diabetes e fragilidade^{205,206}.

O estresse oxidativo é considerado um fator contribuinte também para o declínio cognitivo. O sistema nervoso central é particularmente vulnerável aos efeitos deletérios do estresse oxidativo pela sua natureza não regenerativa e porque é relativamente deficiente em compostos antioxidantes protetores de radicais livres, por utilizar grandes quantidades de oxigênio e conter altas concentrações de ferro e ácidos graxos facilmente peroxidáveis. O aumento do estresse oxidativo cursa com disfunção mitocondrial, dano em DNA e inflamação, levando a morte neuronal²⁰⁷.

DRC está associada a maior prevalência de fragilidade e declínio cognitivo^{20,21,23,43,208}. A associação entre declínio cognitivo e fragilidade com hospitalização, mortalidade e redução da qualidade de vida foi demonstrada em pacientes com DRC com TFGe < 20 mL/min/1,73m² ²⁰⁹, população com declínio cognitivo mais rápido²¹⁰ e mais frequente do que em indivíduos sem DRC²¹¹.

Ressalta-se a semelhança entre rim e o SNC, uma vez que possuem vascularização constituída por finos capilares, tornando-os órgãos vulneráveis a danos microvasculares causados pela HA e DM. Há uma conexão rim-cérebro demonstrando que doenças de pequenos vasos não causam apenas lesões cerebrais e levam ao declínio cognitivo, mas também levam a disfunção endotelial glomerular, resultando em DRC²¹². A presença de DRC foi considerada como um fator de risco independente para AVC, bem como para doenças vasculares subclínicas^{213,214}.

Não foram encontradas no presente estudo relação entre klotho e cognição. Além de sua associação com o envelhecimento, o polimorfismo do gene α -klotho também está associado a mudanças na estrutura do cérebro, diminuição da função cognitiva e incidência de demência. A presença da variante KL-VS heterozigose foi associada a uma redução de APOE4, sugerindo um papel protetor da variante KL-VS contra vias ligadas a APOE4 para o início da doença em DA²¹⁵. Há uma associação entre baixos níveis plasmáticos de α -klotho e demência vascular, especialmente nos indivíduos com concentração < 680 pg/mL. Portanto, o nível de α -klotho solúvel tem potencial para ser usado como um biomarcador de função cognitiva^{181,216}. A superexpressão de α -klotho em camundongos hAPP mostrou uma redução de comportamentos explorativos e ansiolíticos, sugerindo um papel potencial de α -klotho na regulação do humor²¹⁷.

O estresse oxidativo induz doenças mentais graves, é relacionado com sua progressão, interagindo com múltiplas vias celulares, sendo um fator de risco para depressão e demências¹⁸¹. O klotho desempenha papel

nas respostas induzidas pelo estresse oxidativo^{218,219}. Roedores com defeito em gene α -klotho desenvolveram níveis mais baixos de glicose no sangue e sensibilidade aumentada à insulina em comparação com animais controle. Em contraste, camundongos transgênicos α -klotho mostraram mudanças opostas, como níveis mais elevados de insulina no sangue e menor necessidade de taxas de infusão de glicose para manter níveis normais de glicose no sangue, sugerindo que α -klotho regula a resistência à insulina e IGF-1^{218,220}. É descrito um aumento significativo de estresse oxidativo no sistema nervoso central de camundongos deficientes em α -klotho, acompanhado por comprometimento cognitivo e diminuição da capacidade sináptica no hipocampo^{218,219}. Em um modelo de roedor com envelhecimento acelerado (camundongo SAMP8), superexpressão de α -klotho reduziu deficiência de memória, perda neuronal e dano sináptico, indicando que o papel do klotho na melhora da memória relacionada ao envelhecimento e na função cognitiva e no estresse oxidativo²²¹.

6 CONCLUSÕES

Foi identificada uma alta prevalência de fragilidade, pré-fragilidade e declínio cognitivo na população idosa com idade ≥ 65 anos e DRC estágio 4 ou 5 não dialíticos.

O FGF-21 foi associado de forma independente ao perfil frágil. Idosos frágeis não tiveram valores diferentes quanto ao klotho e ao FGF-23.

FGF-21, FGF-23 e Klotho não se relacionaram a pior cognição nesta população.

7 ANEXOS

Anexo A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - HCFMUSP
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DA PESQUISA

TÍTULO DO PROTOCOLO DE ESTUDO DE PESQUISA:

Participação dos fatores de crescimento de fibroblastos (FGF-21 e FGF-23) e klotho na fragilidade e cognição do paciente e idoso com doença renal crônica.

PESQUISADOR: Mariana Pigozzi Veloso

CARGO/FUNÇÃO: Médica Nefrologista.

NÚMERO INSCRIÇÃO NO CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA: nº 171.362

Convite à participação:

Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que tem como objetivo avaliar a participação de uma proteína chamada klotho e de dois hormônios chamados FGF 21 e FGF23 nos pacientes idosos com insuficiência renal ("problema nos rins") que tenham alteração de memória e/ou fragilidade (que confirmem a presença de sinais ou sintomas como perda de peso, fraqueza, exaustão, dificuldade para realizar atividade física).

Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros.

Caso você aceite participar de tal estudo, o senhor (a) será submetido a três questionários assim como coleta de exames laboratoriais. Para os exames de sangue será coletado 1 tubo de sangue que corresponde a 1 colher de sopa.

Os questionários e coleta serão realizados no ambulatório de nefrogeriatria e no Hospital Dia, localizados no prédio dos ambulatórios (PAMB) do Hospital das Clínicas.

Explicitação de possíveis desconfortos e riscos decorrentes da participação na pesquisa:

Poderá ter desconforto na punção da veia no seu braço, o que é semelhante ao que o senhor (a) sente quando colhe exames de sangue para as consultas médicas.

Benefícios para o participante:

Ao participar deste estudo você permitirá que utilizemos os dados da sua saúde e descobrir as diferenças na secreção dos hormônios e proteínas em pacientes idosos com insuficiência renal que tenham alteração da memória ou sinais/sintomas de fragilidade (que confirmem a presença de sinais ou sintomas como perda de peso, fraqueza, exaustão, dificuldade para realizar atividade física).

Esclarecimentos sobre a forma de acompanhamento e assistência a que terão direito os participantes da pesquisa:

Ao participar desta pesquisa não temos certeza se o senhor (a) terá algum benefício direto. Após análises do estudo, poderemos sugerir algumas mudanças das suas medicações e de seu estilo de vida.

Garantia de liberdade: Em qualquer etapa do estudo, você terá liberdade de recusar-se a participar ou retirar o seu consentimento em qualquer fase da pesquisa sem penalização alguma, além de liberdade de sigilo e privacidade.

Explicação das garantias de ressarcimento por despesas decorrentes da pesquisa e explicação da garantia de indenização por eventuais danos decorrentes da pesquisa: Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir, qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de dúvidas. Os principais investigadores são Dra. Mariana Pigozzi Veloso e Dra. Rosilene Motta, que podem ser encontradas no endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 255, quinto andar, setor de diálise, telefones: 2661-7167, entre 7 - 18 horas. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo: comitê de Ética em Pesquisa (CEP), rua Ovídeo Pires de Campos 225, 5º andar, tel. 2661-1548 ou 2661-1549. E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br.

Anexo B - Escala de Depressão Geriátrica

ESCALA DE DEPRESSÃO GERIÁTRICA - GDS

1. Está satisfeito (a) com sua vida? (não =1) (sim = 0)
2. Diminuiu a maior parte de suas atividades e interesses? (sim = 1) (não = 0)
3. Sente que a vida está vazia? (sim=1) (não = 0)
4. Aborrece-se com freqüência? (sim=1) (não = 0)
5. Sente-se de bem com a vida na maior parte do tempo? (não=1) (sim = 0)
6. Teme que algo ruim possa lhe acontecer? (sim=1) (não = 0)
7. Sente-se feliz a maior parte do tempo? (não=1) (sim = 0)
8. Sente-se freqüentemente desamparado (a)? (sim=1) (não = 0)
9. Prefere ficar em casa a sair e fazer coisas novas? (sim=1) (não = 0)
10. Acha que tem mais problemas de memória que a maioria? (sim=1) (não = 0)
11. Acha que é maravilhoso estar vivo agora? (não=1) (sim = 0)
12. Vale a pena viver como vive agora? (não=1) (sim = 0)
13. Sente-se cheio(a) de energia? (não=1) (sim = 0)
14. Acha que sua situação tem solução? (não=1) (sim = 0)
15. Acha que tem muita gente em situação melhor? (sim=1) (não = 0)

Avaliação:

0 = Quando a resposta for diferente do exemplo entre parênteses.
1= Quando a resposta for igual ao exemplo entre parênteses.
Total > 5 = suspeita de depressão

Yesavage JA, Brink TL, Rose TL et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. J Psychiat Res 1983;17:37-49.

Almeida OP, Almeida SA. Confiabilidade da versão brasileira da Escala de Depressão Geriátrica (GDS) versão reduzida. Arquivos de Neuro-Psiquiatria, 1999, 57(2)-B:421-426.

Paradela EMP, Lourenço RA, Veras RP. Validação da escala de depressão geriátria em um ambulatório geral. Revista de Saúde Pública, 2005, 39(6):918-923.

Anexo D - Autorização para utilizar o MoCA

MoCA© Permission Request

Study Title*	Participation of fibroblast growth factors (FGF-21 and FGF-23) and klotho in the fragility and cognition of the elderly patient with chronic kidney disease
Study Objectives*	To evaluate the serum levels of FGF-23, FGF21 and klotho, correlating these findings with fragility, cognition, and mortality in patients with stage 4 or 5 CKD not on dialysis, and age greater than or equal to 70 years.
Source of Funding*	no funding
Name of Principal Investigator*	Rosilene M Elias
Institution*	HCFMUSP Universidade de São Paulo
Country*	Brazil
Email*	rosilenemotta@hotmail.com

From: MoCa <info@mocatest.org>

Subject: RE: MoCA© Permission Request

Date: March 20, 2018 at 1:46:38 PM GMT-3

To: <rosilenemotta@hotmail.com>

Cc: Ziad Nasreddine <ziad.nasreddine@mocaclinic.ca>

Hello,

Thank you for your interest in the MoCA©.

You are welcome to use the MoCA© Test as you described below with no further permission requirements.

No changes or adaptations to the MoCA© Test and instructions are permitted.

All the best,

Kathleen Gallant, MSOT

Occupational Therapist/ Psychometrician

On behalf of Dr Ziad Nasreddine, Neurologist, MoCA© Copyright Owner

MoCA Clinic & Institute

4896 Taschereau Blvd, suite 230

Greenfield Park, Quebec, Canada, J4V 2J2

Tel. : (450) 672-7766 #222 Fax : (450) 672-3899

kathleen.gallant@mocaclinic.ca

www.mocatest.org / www.alzheimer.TV

Anexo E - Fragilidade Segundo Fried Frailty Screening Tool

Critérios diagnósticos de fragilidade (Criterios de Fragilidade Linda Fried, *Fried Frailty Screening Tool*¹⁹:

Critérios diagnósticos de fragilidade (Criterios de Fragilidade Linda Fried, *Fried Frailty Screening Tool*¹⁸:

1) **Perda de peso não intencional:** Referida como $\geq 4,5\text{kg}$ ou 5% do peso em 1 ano

2) **Fraqueza:** Medida direta com o dinamômetro Jamar.
Média de 3 medidas com o mesmo membro superior, ajustado para gênero e IMC. Pontua quando atingido os seguintes valores de corte:

IMC Homem	Ponto de corte	IMC mulher	Ponto de corte
≤ 24	≤ 29	≤ 23	≤ 17
24–26	≤ 30	23–26	$\leq 17,3$
26–28	≤ 30	26–29	≤ 18
> 28	≤ 32	> 29	≤ 21

3) **Exaustão:** Duas perguntas do questionário de depressão CES-D (Centro de estudos epidemiológicos de depressão).
a) Na última semana tudo que eu fiz exigiu um grande esforço.
b) Na última semana não consegui levar adianta as minhas atividades.

Pontuação quando tempo maior ou igual a 03 dias da semana.

4) **Redução da Velocidade de Marcha:**
Avaliação do Tempo necessário para caminhar 4,5m ajustado pelo gênero e altura.

Altura Homem	Ponto de corte	Altura mulher	Ponto de corte
$\leq 173\text{ cm}$	≥ 7 segundos	$\leq 159\text{ cm}$	≥ 7 segundos
$> 173\text{ cm}$	≥ 6 segundos	$> 159\text{ cm}$	≥ 6 segundos

5) **Sedentarismo:** Utilizado o IPAQ para avaliação da atividade física.
Considerado baixa atividade física em homens gasto calórico $< 383\text{ kcal/semana}$ e Mulheres $< 270\text{ kcal/semana}$.

Robusto: Nenhum ponto; Pré-Frágil: 01 - 02 pontos; Frágil: 3 pontos.

Anexo F - Questionário *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ)

QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA – VERSÃO CURTA -

Nome: _____
Data: ____/____/____ Idade : ____ Sexo: F () M ()

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia. Este projeto faz parte de um grande estudo que está sendo feito em diferentes países ao redor do mundo. Suas respostas nos ajudarão a entender que tão ativos nós somos em relação à pessoas de outros países. As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física na **ÚLTIMA** semana. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são **MUITO** importantes. Por favor responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo. Obrigado pela sua participação !

Para responder as questões lembre que:

- atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar **MUITO** mais forte que o normal
- atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar **UM POUCO** mais forte que o normal

Para responder as perguntas pense somente nas atividades que você realiza por pelo menos 10 minutos contínuos de cada vez.

1a Em quantos dias da última semana você **CAMINHOU** por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

dias ____ por **SEMANA** () Nenhum

1b Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou caminhando por dia?

horas: ____ Minutos: ____

2a. Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **MODERADAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar

moderadamente sua respiração ou batimentos do coração (**POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA**)

dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

2b. Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?

horas: _____ Minutos: _____

3a Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **VIGOROSAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar **MUITO** sua respiração ou batimentos do coração.

dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

3b Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?

horas: _____ Minutos: _____

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentando durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

4a. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um **dia de semana**?
_____ horas _____ minutos

4b. Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um **dia de final de semana**?
_____ horas _____ minutos

CLASSIFICAÇÃO DO NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA IPAQ

1. MUITO ATIVO: aquele que cumpriu as recomendações de:

- a) VIGOROSA: ≥ 5 dias/sem e ≥ 30 minutos por sessão
- b) VIGOROSA: ≥ 3 dias/sem e ≥ 20 minutos por sessão + MODERADA e/ou CAMINHADA: ≥ 5 dias/sem e ≥ 30 minutos por sessão.

2. ATIVO: aquele que cumpriu as recomendações de:

- a) VIGOROSA: ≥ 3 dias/sem e ≥ 20 minutos por sessão; **ou**
- b) MODERADA ou CAMINHADA: ≥ 5 dias/sem e ≥ 30 minutos por sessão; ou
- c) Qualquer atividade somada: ≥ 5 dias/sem e ≥ 150 minutos/sem (caminhada + moderada + vigorosa).

3. IRREGULARMENTE ATIVO: aquele que realiza atividade física porém insuficiente para ser classificado como ativo pois não cumpre as recomendações quanto à frequência ou duração. Para realizar essa classificação soma-se a frequência e a duração dos diferentes tipos de atividades (caminhada + moderada + vigorosa). Este grupo foi dividido em dois sub-grupos de acordo com o cumprimento ou não de alguns dos critérios de recomendação:

IRREGULARMENTE ATIVO A: aquele que atinge pelo menos um dos critérios da recomendação quanto à frequência ou quanto à duração da atividade:

- a) Frequência: 5 dias / semana **ou**
- b) Duração: 150 min / semana

IRREGULARMENTE ATIVO B: aquele que não atingiu nenhum dos critérios da recomendação quanto à frequência nem quanto à duração.

4. SEDENTÁRIO: aquele que não realizou nenhuma atividade física por pelo menos 10 minutos contínuos durante a semana.

Exemplos:

Indivíduos	Caminhada		Moderada		Vigorosa		Classificação
	F	D	F	D	F	D	
1	-	-	-	-	-	-	Sedentário
2	4	20	1	30	-	-	Irregularmente Ativo A
3	3	30	-	-	-	-	Irregularmente Ativo B
4	3	20	3	20	1	30	Ativo
5	5	45	-	-	-	-	Ativo
6	3	30	3	30	3	20	Muito Ativo
7	-	-	-	-	5	30	Muito Ativo

F = Frequência – D = Duração

Anexo G - Índice de Comorbidade de Charlson

Condição Clínica	Pontos
Infarto do Miocárdio Insuficiência cardíaca congestiva Doença Vascular Periférica Demência Doença cerebrovascular Doença Pulmonar crônica Doença tecido conjuntivo Diabetes leve, sem complicações Doença ulcerosa péptica	01
Hemiplegia Doença renal moderada ou avançada Diabetes com complicações Presença de tumor sólido localizado Leucemia Linfoma	02
Doença hepática moderada ou severa	03
Tumor sólido metastático SIDA - Síndrome Imunodeficiência adquirida	06
Idade (anos)	Pontos
0-49	0
50-59	1
60-69	2
70-79	3
>=80	4

Fonte: Adaptado de Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.

Anexo H - Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa HCFMUSP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Participação dos fatores de crescimento de fibroblastos (FGF-21 e FGF-23) e Klotho na fragilidade e cognição do paciente idoso com doença renal crônica

Pesquisador: Rosilene Motta Elias

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 80761617.9.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.453.395

Apresentação do Projeto:

Adequada, com informações completas e justificadas.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar em pacientes com DRC estágio 4 e 5 não dialíticos e idade maior ou igual a 70 anos os níveis séricos de FGF-23, FGF21 e Klotho, correlacionando estes achados com fragilidade, cognição e mortalidade.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos são mínimos de uma coleta de sangue para exames bioquímicos e uma tomografia sem contraste, não existem benefícios diretos para os pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é relevante e envolve um estudo transversal, prospectivo e observacional.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
 Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
 UF: SP Município: SÃO PAULO
 Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Continuação do Parecer: 2.453.395

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_999980.pdf	05/12/2017 14:02:29		Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	BIORREPOSITORIO.doc	05/12/2017 14:00:55	Mariana Pigozzi Veloso	Aceito
Cronograma	cronograma.docx	05/12/2017 13:59:55	Mariana Pigozzi Veloso	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	05/12/2017 13:58:18	Mariana Pigozzi Veloso	Aceito
Folha de Rosto	folharosto.pdf	05/12/2017 11:31:37	Mariana Pigozzi Veloso	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.pdf	17/10/2017 16:41:40	Rosilene Motta Elias	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

8 REFERÊNCIAS

1. Malavade T, Sokwala A, Jassal SV. Dialysis therapies in older patients with end-stage renal disease. *Clin Geriatr Med*. 2013;29(3):625-39.
2. World Health Organization. *Active ageing. A policy framework. A contribution of the World Health Organization to the Second United Nations World Assembly on Ageing*. Madri, Espanha, April 2002.
3. Vandecasteele SJ, Kurella Tamura M. A patient-centered vision of care for ESRD: dialysis as a bridging treatment or as a final destination? *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(8):1647-51.
4. Berger JR, Hedayati SS. Renal replacement therapy in the elderly population. *Clin J Am Soc Nephro*. 2012;7(6):1039-46.
5. Canaud B, Tong L, Tentori F, Akiba T, Karaboyas A, Gillespie B, et al. Clinical practices and outcomes in elderly hemodialysis patients: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Clin J Am Soc Nephro*. 2011;6(7):1651-62.
6. Jassal SV, Trpeski L, Zhu N, Fenton S, Hemmelgarn B. Changes in survival among elderly patients initiating dialysis from 1990 to 1999. *CMAJ*. 2007;177(9):1033-8.

7. Kurella M, Covinsky KE, Collins AJ, Chertow GM. Octogenarians and nonagenarians starting dialysis in the United States. *Ann Intern Med*. 2007;146(3):177-83.
8. Kurella Tamura M. Incidence, management, and outcomes of end-stage renal disease in the elderly. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2009;18(3):252-7.
9. Kurella Tamura M, Covinsky KE, Chertow GM, Yaffe K, Landefeld CS, McCulloch CE. Functional status of elderly adults before and after initiation of dialysis. *N Engl J Med*. 2009;361(16):1539-47.
10. McQuillan R, Trpeski L, Fenton S, Lok CE. Modifiable risk factors for early mortality on hemodialysis. *Int J Nephrol*. 2012;2012:435736.
11. Soucie JM, McClellan WM. Early death in dialysis patients: risk factors and impact on incidence and mortality rates. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7(10):2169-75.
12. Bradbury BD, Fissell RB, Albert JM, Anthony MS, Critchlow CW, Pisoni RL, et al. Predictors of early mortality among incident US hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Clin J Am Soc Nephro*. 2007;2(1):89-99.
13. Thamer M, Kaufman JS, Zhang Y, Zhang Q, Cotter DJ, Bang H. Predicting Early Death Among Elderly Dialysis Patients: Development and Validation of a Risk Score to Assist Shared Decision Making for Dialysis Initiation. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(6):1024-32.

14. Couchoud CG, Beuscart JB, Aldigier JC, Brunet PJ, Moranne OP, registry R. Development of a risk stratification algorithm to improve patient-centered care and decision making for incident elderly patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2015;88(5):1178-86.
15. Thome FS, Sesso RC, Lopes AA, Lugon JR, Martins CT. Brazilian chronic dialysis survey 2017. *J Bras Nefrol.* 2019;41(2):208-14.
16. Inouye SK, Studenski S, Tinetti ME, Kuchel GA. Geriatric syndromes: clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55(5):780-91.
17. Koncicki HM, Swidler MA. Decision making in elderly patients with advanced kidney disease. *Clin Geriatr Med.* 2013;29(3):641-55.
18. Jassal SV, Chiu E, Hladunewich M. Loss of independence in patients starting dialysis at 80 years of age or older. *N Engl J Med.* 2009;361(16):1612-3.
19. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56(3):M146-56.
20. Bao Y, Dalrymple L, Chertow GM, Kaysen GA, Johansen KL. Frailty, dialysis initiation, and mortality in end-stage renal disease. *Arch Intern Med.* 2012;172(14):1071-7.

21. Shlipak MG, Stehman-Breen C, Fried LF, Song X, Siscovick D, Fried LP, Psaty BM, Newman AB. The presence of frailty in elderly persons with chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(5):861-7.
22. Johansen KL, Chertow GM, Jin C, Kutner NG. Significance of frailty among dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(11):2960-7.
23. Fried LF, Lee JS, Shlipak M, Chertow GM, Green C, Ding J, Harris T, Newman AB. Chronic kidney disease and functional limitation in older people: health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54(5):750-6.
24. Nixon AC, Bampouras TM, Pendleton N, Woywodt A, Mitra S, Dhaygude A. Frailty and chronic kidney disease: current evidence and continuing uncertainties. *Clin Kidney J*. 2018 Apr;11(2):236-45.
25. Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, Guralnik JM, Newman AB, Studenski SA, Ershler WB, Harris T, Fried LP. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54(6):991-1001.
26. Kooman JP, Kotanko P, Schols AM, Shiels PG, Stenvinkel P. Chronic kidney disease and premature ageing. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10(12):732-42.

27. Carrero JJ, Stenvinkel P, Cuppari L, Ikizler TA, Kalantar-Zadeh K, Kaysen G, Mitch WE, Price SR, Wanner C, Wang AY, ter Wee P, Franch HA. 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(2):77-90.
28. Kim JC, Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Frailty and protein-energy wasting in elderly patients with end stage kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(3):337-51.
29. Berger I, Wu S, Masson P, Kelly PJ, Duthie FA, Whiteley W, Parker D, Gillespie D, Webster AC. Cognition in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2016;14(1):206.
30. Ershler WB, Keller ET. Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty. *Annu Rev Med*. 2000;51:245-70.
31. Carrero JJ, Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal disease--what have we learned in 10 years? *Semin Dial*. 2010;23(5):498-509.
32. Domanski M, Ciechanowski K. Sarcopenia: a major challenge in elderly patients with end-stage renal disease. *J Aging Res*. 2012;2012:754739.
33. Wang XH, Mitch WE. Mechanisms of muscle wasting in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10(9):504-16.

34. Rodriguez Villarreal I, Ortega O, Hinostroza J, Cobo G, Gallar P, Mon C, Herrero JC, Ortiz M, Di Giogia C, Olier A, Vigil A. Geriatric assessment for therapeutic decision-making regarding renal replacement in elderly patients with advanced chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract.* 2014;128(1-2):73-8.
35. van Loon IN, Goto NA, Boereboom FTJ, Bots ML, Verhaar MC, Hamaker ME. Frailty Screening Tools for Elderly Patients Incident to Dialysis. *Clin J Am Soc Nephro.* 2017;12(9):1480-8.
36. van Loon IN, Goto NA, Boereboom FTJ, Bots ML, Verhaar MC, Hamaker ME. Frailty Screening Tools for Elderly Patients Incident to Dialysis. *Clin J Am Soc Nephro.* 2017;12(9):1480-8.
37. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Kokmen E, Tangalos EG. Aging, memory, and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr.* 1997;9 Suppl 1:65-9.
38. Palmer SC, Ruospo M, Barulli MR, Iurillo A, Saglimbene V, Natale P, Gargano L, Murgu AM, Loy C, van Zwieten A, Wong G, Tortelli R, Craig JC, Johnson DW, Tonelli M, Hegbrant J, Wollheim C, Logroscino G, Strippoli GF; COGNITIVE-HD Study Investigators. COGNITIVE-HD study: protocol of an observational study of neurocognitive functioning and association with clinical outcomes in adults with end-stage kidney disease treated with haemodialysis. *BMJ Open.* 2015;5(12):e009328.

39. Sanford AM. Mild Cognitive Impairment. *Clin Geriatr Med*. 2017;33(3):325-37.
40. Petersen RC, Morris JC. Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Arch Neurol*. 2005;62(7):1160-3.
41. Yaffe K, Ackerson L, Kurella Tamura M, Le Blanc P, Kusek JW, Sehgal AR, Cohen D, Anderson C, Appel L, Desalvo K, Ojo A, Seliger S, Robinson N, Makos G, Go AS; Chronic Renal Insufficiency Cohort Investigators. Chronic kidney disease and cognitive function in older adults: findings from the chronic renal insufficiency cohort cognitive study. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(2):338-45.
42. Sarnak MJ, Tighiouart H, Scott TM, Lou KV, Sorensen EP, Giang LM, Drew DA, Shaffi K, Strom JA, Singh AK, Weiner DE. Frequency of and risk factors for poor cognitive performance in hemodialysis patients. *Neurology*. 2013;80(5):471-80.
43. Kurella Tamura M, Wadley V, Yaffe K, McClure LA, Howard G, Go R, Allman RM, Warnock DG, McClellan W. Kidney function and cognitive impairment in US adults: the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(2):227-34.

44. Kurella M, Chertow GM, Fried LF, Cummings SR, Harris T, Simonsick E, Satterfield S, Ayonayon H, Yaffe K. Chronic kidney disease and cognitive impairment in the elderly: the health, aging, and body composition study. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(7):2127-33.
45. Kurella M, Chertow GM, Luan J, Yaffe K. Cognitive impairment in chronic kidney disease. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52(11):1863-9.
46. Kurella Tamura M, Muntner P, Wadley V, Cushman M, Zakai NA, Bradbury BD, Kissela B, Unverzagt F, Howard G, Warnock D, McClellan W. Albuminuria, kidney function, and the incidence of cognitive impairment among adults in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2011;58(5):756-63.
47. Seliger SL, Siscovick DS, Stehman-Breen CO, Gillen DL, Fitzpatrick A, Bleyer A, Kuller LH. Moderate renal impairment and risk of dementia among older adults: the Cardiovascular Health Cognition Study. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(7):1904-11.
48. Drew DA, Weiner DE, Sarnak MJ. Cognitive Impairment in CKD: Pathophysiology, Management, and Prevention. *Am J Kidney Dis*. 2019;74(6):782-90.
49. Weiner DE, Scott TM, Giang LM, Agganis BT, Sorensen EP, Tighiouart H, Sarnak MJ. Cardiovascular disease and cognitive function in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2011;58(5):773-81.

50. Weiner DE, Bartolomei K, Scott T, Price LL, Griffith JL, Rosenberg I, Levey AS, Folstein MF, Sarnak MJ. Albuminuria, cognitive functioning, and white matter hyperintensities in homebound elders. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(3):438-47.
51. Iyasere O, Okai D, Brown E. Cognitive function and advanced kidney disease: longitudinal trends and impact on decision-making. *Clin Kidney J.* 2017;10(1):89-94.
52. Morley JE, Morris JC, Berg-Weger M, Borson S, Carpenter BD, Del Campo N, Dubois B, Fargo K, Fitten LJ, Flaherty JH, Ganguli M, Grossberg GT, Malmstrom TK, Petersen RD, Rodriguez C, Saykin AJ, Scheltens P, Tangalos EG, Verghese J, Wilcock G, Winblad B, Woo J, Vellas B. Brain health: the importance of recognizing cognitive impairment: an IAGG consensus conference. *J Am Med Dir Assoc.* 2015;16(9):731-9.
53. Degaspari S. *Alteração na sinalização inflamatória e na proteína Klotho em pacientes com doença renal crônica (DRC), em hemodiálise, na presença e ausência de déficit cognitivo e em modelo animal de DRC* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.
54. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189-98.

55. Tsoi KK, Chan JY, Hirai HW, Wong SY, Kwok TC. Cognitive Tests to Detect Dementia: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2015;175(9):1450-8.
56. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(4):695-9.
57. Paraizo MA, Almeida AL, Pires LA, Abrita RS, Crivellari MH, Pereira BS, Fernandes NMS, Bastos MG. Montreal Cognitive Assessment (MoCA) screening mild cognitive impairment in patients with chronic kidney disease (CKD) pre-dialysis. *J Bras Nefrol.* 2016;38(1):31-41.
58. Tiffin-Richards FE, Costa AS, Holschbach B, Frank RD, Vassiliadou A, Krüger T, Kuckuck K, Gross T, Eitner F, Floege J, Schulz JB, Reetz K. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) - a sensitive screening instrument for detecting cognitive impairment in chronic hemodialysis patients. *PLoS One.* 2014;9(10):e106700.
59. Amatneeks TM, Hamdan AC. Montreal Cognitive Assessment for cognitive assessment in chronic kidney disease: a systematic review. *J Bras Nefrol.* 2019;41(1):112-23.

60. Barzilay JI, Gao P, O'Donnell M, Mann JF, Anderson C, Fagard R, Probstfield J, Dagenais GR, Teo K, Yusuf S; ONTARGET and TRANSCEND Investigators. Albuminuria and decline in cognitive function: The ONTARGET/TRANSCEND studies. *Arch Intern Med*. 2011;171(2):142-50.
61. Group SMIftSR, Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, Bryan RN, Chelune G, Cheung AK, Cleveland ML, Coker LH, Crowe MG, Cushman WC, Cutler JA, Davatzikos C, Desiderio L, Erus G, Fine LJ, Gaussoin SA, Harris D, Hsieh MK, Johnson KC, Kimmel PL, Tamura MK, Launer LJ, Lerner AJ, Lewis CE, Martindale-Adams J, Moy CS, Nasrallah IM, Nichols LO, Oparil S, Ogrocki PK, Rahman M, Rapp SR, Reboussin DM, Rocco MV, Sachs BC, Sink KM, Still CH, Supiano MA, Snyder JK, Wadley VG, Walker J, Weiner DE, Whelton PK, Wilson VM, Woolard N, Wright JT Jr, Wright CB. Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(6):553-61.
62. Sofi F, Valecchi D, Bacci D, Abbate R, Gensini GF, Casini A, Macchi C. Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med*. 2011;269(1):107-17.
63. Gomez-Pinilla F, So V, Kesslak JP. Spatial learning and physical activity contribute to the induction of fibroblast growth factor: neural substrates for increased cognition associated with exercise. *Neuroscience*. 1998;85(1):53-61.

64. Hall CB, Lipton RB, Sliwinski M, Katz MJ, Derby CA, Verghese J. Cognitive activities delay onset of memory decline in persons who develop dementia. *Neurology*. 2009;73(5):356-61.
65. Aguirre E, Woods RT, Spector A, Orrell M. Cognitive stimulation for dementia: a systematic review of the evidence of effectiveness from randomised controlled trials. *Ageing Res Rev*. 2013;12(1):253-62.
66. Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD-MBDWG. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*. 2009(113):S1-130.
67. Kuro OM, Moe OW. FGF23-alphaKlotho as a paradigm for a kidney-bone network. *Bone*. 2017;100:4-18.
68. Bartali B, Semba RD, Araujo AB. Klotho, FGF21 and FGF23: novel pathways to musculoskeletal health? *J Frailty Aging*. 2013;2(4):179-83.
69. Komaba H, Kaludjerovic J, Hu DZ, Nagano K, Amano K, Ide N, Ide N, Sato T, Densmore MJ, Hanai JI, Olauson H, Bellido T, Larsson TE, Baron R, Lanske B. Klotho expression in osteocytes regulates bone metabolism and controls bone formation. *Kidney Int*. 2017;92(3):599-611.
70. Vo HT, Laszczyk AM, King GD. Klotho, the Key to healthy brain aging? *Brain Plast*. 2018;3(2):183-94.

71. Dalton GD, Xie J, An SW, Huang CL. New Insights into the Mechanism of Action of Soluble Klotho. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:323.
72. Li D, Jing D, Liu Z, Chen Y, Huang F, Behnisch T. Enhanced Expression of Secreted alpha-Klotho in the Hippocampus Alters Nesting Behavior and Memory Formation in Mice. *Front Cell Neurosci*. 2019;13:133.
73. Crasto CL, Semba RD, Sun K, Cappola AR, Bandinelli S, Ferrucci L. Relationship of low-circulating "anti-aging" klotho hormone with disability in activities of daily living among older community-dwelling adults. *Rejuvenation Res*. 2012;15(3):295-301.
74. Yamamoto M, Clark JD, Pastor JV, Gurnani P, Nandi A, Kurosu H, Miyoshi M, Ogawa Y, Castrillon DH, Rosenblatt KP, Kuro-o M. Regulation of oxidative stress by the anti-aging hormone klotho. *J Biol Chem*. 2005;280(45):38029-34.
75. Iida RH, Kanko S, Suga T, Morito M, Yamane A. Autophagic-lysosomal pathway functions in the masseter and tongue muscles in the klotho mouse, a mouse model for aging. *Mol Cell Biochem*. 2011;348(1-2):89-98.

76. Shardell M, Semba RD, Rosano C, Kalyani RR, Bandinelli S, Chia CW, Ferrucci L. Plasma Klotho and Cognitive Decline in Older Adults: Findings From the InCHIANTI Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016;71(5):677-82.
77. Wei H, Li H, Song X, Du X, Cai Y, Li C, Dong L, Dong J. Serum klotho: a potential predictor of cerebrovascular disease in hemodialysis patients. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):63.
78. Paroni G, Panza F, De Cosmo S, Greco A, Seripa D, Mazzocchi G. Klotho at the Edge of Alzheimer's Disease and Senile Depression. *Mol Neurobiol*. 2019;56(3):1908-20.
79. Li SA, Watanabe M, Yamada H, Nagai A, Kinuta M, Takei K. Immunohistochemical localization of Klotho protein in brain, kidney, and reproductive organs of mice. *Cell Struct Funct*. 2004;29(4):91-9.
80. Dubal DB, Yokoyama JS, Zhu L, Broestl L, Worden K, Wang D, Sturm VE, Kim D, Klein E, Yu GQ, Ho K, Eilertson KE, Yu L, Kuro-o M, De Jager PL, Coppola G, Small GW, Bennett DA, Kramer JH, Abraham CR, Miller BL, Mucke L. Life extension factor klotho enhances cognition. *Cell Rep*. 2014;7(4):1065-76.
81. Richter B, Faul C. FGF23 Actions on Target Tissues-With and Without Klotho. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:189.

82. Beben T, Ix JH, Shlipak MG, Sarnak MJ, Fried LF, Hoofnagle AN, Chonchol M, Kestenbaum BR, de Boer IH, Rifkin DE. Fibroblast Growth Factor-23 and Frailty in Elderly Community-Dwelling Individuals: The Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64(2):270-6.
83. Drew DA, Tighiouart H, Scott TM, Lou KV, Fan L, Shaffi K, Weiner DE, Sarnak M. FGF-23 and cognitive performance in hemodialysis patients. *Hemodial Int*. 2014;18(1):78-86.
84. Suassuna PGA, de Paula RB, Sanders-Pinheiro H, Moe OW, Hu MC. Fibroblast growth factor 21 in chronic kidney disease. *J Nephrol*. 2019;32(3):365-77.
85. Makela J, Tselykh TV, Maiorana F, Eriksson O, Do HT, Mudo G, Korhonen LT, Belluardo N, Lindholm D. Fibroblast growth factor-21 enhances mitochondrial functions and increases the activity of PGC-1alpha in human dopaminergic neurons via Sirtuin-1. *Springerplus*. 2014;3:2.
86. Potthoff MJ, Inagaki T, Satapati S, Ding X, He T, Goetz R, Mohammadi M, Finck BN, Mangelsdorf DJ, Kliewer SA, Burgess SC. FGF21 induces PGC-1alpha and regulates carbohydrate and fatty acid metabolism during the adaptive starvation response. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(26):10853-8.

87. Emanuelli B, Vienberg SG, Smyth G, Cheng C, Stanford KI, Arumugam M, Michael MD, Adams AC, Kharitonov A, Kahn CR. Interplay between FGF21 and insulin action in the liver regulates metabolism. *J Clin Invest*. 2014;124(2):515-27.
88. Anuwatmatee S, Tang S, Wu BJ, Rye KA, Ong KL. Fibroblast growth factor 21 in chronic kidney disease. *Clin Chim Acta*. 2019;489:196-202.
89. Lee MS, Choi SE, Ha ES, An SY, Kim TH, Han SJ, Kim HJ, Kim DJ, Kang Y, Lee KW. Fibroblast growth factor-21 protects human skeletal muscle myotubes from palmitate-induced insulin resistance by inhibiting stress kinase and NF-kappaB. *Metabolism*. 2012;61(8):1142-51.
90. Hindricks J, Ebert T, Bachmann A, Kralisch S, Lossner U, Kratzsch J, Stolzenburg JU, Dietel A, Beige J, Anders M, Bast I, Blüher M, Stumvoll M, Fasshauer M. Serum levels of fibroblast growth factor-21 are increased in chronic and acute renal dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;80(6):918-24.
91. Crasto C, Semba RD, Sun K, Ferrucci L. Serum fibroblast growth factor 21 is associated with renal function and chronic kidney disease in community-dwelling adults. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(4):792-3.

92. Sa-Nguanmoo P, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. Potential roles of fibroblast growth factor 21 in the brain. *Metab Brain Dis.* 2016;31(2):239-48.
93. Yu Y, Bai F, Wang W, Liu Y, Yuan Q, Qu S, Zhang T, Tian G, Li S, Li D, Ren G. Fibroblast growth factor 21 protects mouse brain against D-galactose induced aging via suppression of oxidative stress response and advanced glycation end products formation. *Pharmacol Biochem Behav.* 2015;133:122-31.
94. Paradela EM, Lourenco RA, Veras RP. Validation of geriatric depression scale in a general outpatient clinic. *Rev Saude Publica.* 2005;39(6):918-23.
95. Freitas S, Simões MR, Martins C, Vilar M, Santana I. Estudos de adaptação do Montreal Cognitive Assessment (MoCA) para a população portuguesa. *Aval Psicol.* 2010;9(3):345-57.
96. Lewis EG, Coles S, Howorth K, Kissima J, Gray W, Urasa S, Walker R, Dotchin. The prevalence and characteristics of frailty by frailty phenotype in rural Tanzania. *BMC Geriatr.* 2018;18(1):283.
97. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, Pratt M, Ekelund U, Yngve A, Sallis JF, Oja P. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35(8):1381-95.

98. Beddhu S, Bruns FJ, Saul M, Seddon P, Zeidel ML. A simple comorbidity scale predicts clinical outcomes and costs in dialysis patients. *Am J Med.* 2000;108(8):609-13.
99. BENTO Cea. Very elderly patients on haemodialysis: Evolution and its relation with comorbidities. *Port J Nephrol Hypert.* 2014;28(4):325-9.
100. Anjos LA. Body mass index (body mass/body height-2) as indicator of nutritional status in adults: review of the literature. *Rev Saude Publica.* 1992;26(6):431-6.
101. MacDonald PL, Gardner RC. Type I error rate comparisons of post hoc procedures for I j chi-square tables. *Educ Psychol Measur.* 2000;60(5):735-54.
102. Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int.* 2011;80(12):1258-70.
103. Glassock RJ, Warnock DG, Delanaye P. The global burden of chronic kidney disease: estimates, variability and pitfalls. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(2):104-14.
104. Collaboration GBDCKD. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2020;395(10225):709-33.

105. Stevens LA, Viswanathan G, Weiner DE. Chronic kidney disease and end-stage renal disease in the elderly population: current prevalence, future projections, and clinical significance. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2010;17(4):293-301.
106. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, Hobbs FD. Global prevalence of chronic kidney disease - A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158765.
107. McAdams-DeMarco MA, Law A, Salter ML, Boyarsky B, Gimenez L, Jaar BG, Walston JD, Segev DL. Frailty as a novel predictor of mortality and hospitalization in individuals of all ages undergoing hemodialysis. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61(6):896-901.
108. Kojima G. Prevalence of frailty in end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2017;49(11):1989-97.
109. Chowdhury R, Peel NM, Krosch M, Hubbard RE. Frailty and chronic kidney disease: A systematic review. *Arch Gerontol Geriatr*. 2017;68:135-42.
110. Mansur HN, Damasceno Vde O, Bastos MG. Prevalence of frailty in patients in chronic kidney disease on conservative treatment and on dialysis. *J Bras Nefrol*. 2012;34(2):153-60.

111. Barzilay JI, Blaum C, Moore T, Xue QL, Hirsch CH, Walston JD, Fried LP. Insulin resistance and inflammation as precursors of frailty: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med*. 2007;167(7):635-41.
112. Serviddio G, Romano AD, Greco A, Rollo T, Bellanti F, Altomare E, Vendemiale G. Frailty syndrome is associated with altered circulating redox balance and increased markers of oxidative stress. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2009;22(3):819-27.
113. Wu IC, Shiesh SC, Kuo PH, Lin XZ. High oxidative stress is correlated with frailty in elderly chinese. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(9):1666-71.
114. Howard C, Ferrucci L, Sun K, Fried LP, Walston J, Varadhan R, Guralnik JM, Semba RD. Oxidative protein damage is associated with poor grip strength among older women living in the community. *J Appl Physiol (1985)*. 2007;103(1):17-20.
115. Carrero JJ, Kyriazis J, Sonmez A, Tzanakis I, Qureshi AR, Stenvinkel P, Saglam M, Stylianou K, Yaman H, Taslipinar A, Vural A, Gok M, Yenicesu M, Daphnis E, Yilmaz M. Prolactin levels, endothelial dysfunction, and the risk of cardiovascular events and mortality in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephro*. 2012;7(2):207-15.
116. Cigarran S, Pousa M, Castro MJ, Gonzalez B, Martinez A, Barril G, Aguilera A, Coronel F, Stenvinkel P, Carrero JJ. Endogenous testosterone, muscle strength, and fat-free mass in men with chronic kidney disease. *J Ren Nutr*. 2013;23(5):e89-95.

117. Silva SL, Neri AL, Ferrioli E, Lourenco RA, Dias RC. Phenotype of frailty: the influence of each item in determining frailty in community-dwelling elderly - The Fibra Study. *Cien Saude Colet*. 2016;21(11):3483-92.
118. Gordon EH, Hubbard RE. Differences in frailty in older men and women. *Med J Aust*. 2020;212(4):183-8.
119. Gordon EH, Peel NM, Samanta M, Theou O, Howlett SE, Hubbard RE. Sex differences in frailty: A systematic review and meta-analysis. *Exp Gerontol*. 2017;89:30-40.
120. Lee SW, Lee A, Yu MY, Kim SW, Kim KI, Na KY, Chae DW, Kim CH, Chin HJ. Is Frailty a Modifiable Risk Factor of Future Adverse Outcomes in Elderly Patients with Incident End-Stage Renal Disease? *J Korean Med Sci*. 2017;32(11):1800-6.
121. Mansur HN, Colugnati FA, Grincenkov FR, Bastos MG. Frailty and quality of life: a cross-sectional study of Brazilian patients with pre-dialysis chronic kidney disease. *Health Qual Life Outcomes*. 2014;12:27.
122. Wu PY, Chao CT, Chan DC, Huang JW, Hung KY. Contributors, risk associates, and complications of frailty in patients with chronic kidney disease: a scoping review. *Ther Adv Chronic Dis*. 2019;10:2040622319880382.

123. Chen CY, Wu SC, Chen LJ, Lue BH. The prevalence of subjective frailty and factors associated with frailty in Taiwan. *Arch Gerontol Geriatr.* 2010;50 Suppl 1:S43-7.
124. Castell MV, Sanchez M, Julian R, Queipo R, Martin S, Otero A. Frailty prevalence and slow walking speed in persons age 65 and older: implications for primary care. *BMC Fam Pract.* 2013;14:86.
125. Lenardt MH, Carneiro NHK, Binotto MA, Setoguchi LS, Cechinel C. Relação entre fragilidade física e características sociodemográficas e clínicas de idosos. *Esc Anna Nery.* 2015;19(4):585-92.
126. Ferreira PCS, Tavares DMS, Rodrigues RAP. Características sociodemográficas, capacidade funcional e morbidades entre idosos com e sem declínio cognitivo. *Acta Paul Enferm.* 2011;24(1):29-35.
127. Pereira FS, Yassuda MS, Oliveira AM, Forlenza OV. Executive dysfunction correlates with impaired functional status in older adults with varying degrees of cognitive impairment. *Int Psychogeriatr.* 2008;20(6):1104-15.
128. Brigola AG, Alexandre TDS, Inouye K, Yassuda MS, Pavarini SCI, Mioshi E. Limited formal education is strongly associated with lower cognitive status, functional disability and frailty status in older adults. *Dement Neuropsychol.* 2019;13(2):216-24.

129. Fujiwara Y, Shinkai S, Kobayashi E, Minami U, Suzuki H, Yoshida H, Ishizaki T, Kumagai S, Watanabe S, Furuna T, Suzuki T. Engagement in paid work as a protective predictor of basic activities of daily living disability in Japanese urban and rural community-dwelling elderly residents: an 8-year prospective study. *Geriatr Gerontol Int*. 2016;16(1):126-34.
130. Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia*. 2009;47(10):2015-28.
131. Herd P, Goesling B, House JS. Socioeconomic position and health: the differential effects of education versus income on the onset versus progression of health problems. *J Health Soc Behav*. 2007;48(3):223-38.
132. Mirowsky JR, Catherine E. *Education, social status and health*. New York: Aldine de Gruyter; 2003.
133. McEvoy JW, Chen Y, Rawlings A, Hoogeveen RC, Ballantyne CM, Blumenthal RS, Coresh J, Selvin E. Diastolic blood pressure, subclinical myocardial damage, and cardiac events: implications for blood pressure control. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(16):1713-22.
134. Park JH, Ovbiagele B. Post-stroke diastolic blood pressure and risk of recurrent vascular events. *Eur J Neurol*. 2017;24(11):1416-23.
135. Masoli JAH, Delgado J, Pilling L, Strain D, Melzer D. Blood pressure in frail older adults: associations with cardiovascular outcomes and all-cause mortality. *Age Ageing*. 2020;49(5):807-13.

136. Anker D, Santos-Eggimann B, Zwahlen M, Santschi V, Rodondi N, Wolfson C, Chiolerio A. Blood pressure in relation to frailty in older adults: A population-based study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019;21(12):1895-904.
137. Muller M, Smulders YM, de Leeuw PW, Stehouwer CD. Treatment of hypertension in the oldest old: a critical role for frailty? *Hypertension*. 2014;63(3):433-41.
138. Ravindrarajah R, Hazra NC, Hamada S, Charlton J, Jackson SHD, Dregan A, Gulliford MC. Systolic blood pressure trajectory, frailty, and all-cause mortality >80 years of age: Cohort Study Using Electronic Health Records. *Circulation*. 2017;135(24):2357-68.
139. Rietman ML, van der AD, van Oostrom SH, Picavet HSJ, Dolle MET, van Steeg H, et al. The Association between BMI and Different Frailty Domains: A U-Shaped Curve? *J Nutr Health Aging*. 2018;22(1):8-15.
140. Johansen KL, Young B, Kaysen GA, Chertow GM. Association of body size with outcomes among patients beginning dialysis. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(2):324-32.
141. Leavey SF, Strawderman RL, Jones CA, Port FK, Held PJ. Simple nutritional indicators as independent predictors of mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1998;31(6):997-1006.

142. Port FK, Ashby VB, Dhingra RK, Roys EC, Wolfe RA. Dialysis dose and body mass index are strongly associated with survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(4):1061-6.
143. Gracia-Iguacel C, Qureshi AR, Avesani CM, Heimbürger O, Huang X, Lindholm B, Bárány P, Ortiz A, Stenvinkel P, Carrero JJ. Subclinical versus overt obesity in dialysis patients: more than meets the eye. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28 Suppl 4:iv175-81.
144. Lu JL, Kalantar-Zadeh K, Ma JZ, Quarles LD, Kovesdy CP. Association of body mass index with outcomes in patients with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(9):2088-96.
145. Global Recommendations on Physical Activity for Health. *WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee*. Geneva 2010.
146. Kehler DS, Theou O. The impact of physical activity and sedentary behaviors on frailty levels. *Mech Ageing Dev*. 2019;180:29-41.
147. Blodgett J, Theou O, Kirkland S, Andreou P, Rockwood K. The association between sedentary behaviour, moderate-vigorous physical activity and frailty in NHANES cohorts. *Maturitas*. 2015;80(2):187-91.

148. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT; Lancet Physical Activity Series Working Group. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet*. 2012;380(9838):219-29.
149. da Silva VD, Tribess S, Meneguci J, Sasaki JE, Garcia-Meneguci CA, Carneiro JAO, Virtuoso JS Jr. Association between frailty and the combination of physical activity level and sedentary behavior in older adults. *BMC Public Health*. 2019;19(1):709.
150. Ferrucci L, Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(9):505-22.
151. Walston J, McBurnie MA, Newman A, Tracy RP, Kop WJ, Hirsch CH, Gottdiener J, Fried LP; Cardiovascular Health Study. Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med*. 2002;162(20):2333-41.
152. Monteiro-Junior RS, de Tarso Maciel-Pinheiro P, da Matta Mello Portugal E, da Silva Figueiredo LF, Terra R, Carneiro LSF, Rodrigues VD, Nascimento OJM, Deslandes AC, Laks J. Effect of Exercise on Inflammatory Profile of Older Persons: Systematic Review and Meta-Analyses. *J Phys Act Health*. 2018;15(1):64-71.

153. Charansonney OL. Physical activity and aging: a life-long story. *Discov Med*. 2011;12(64):177-85.
154. Puts MT, Visser M, Twisk JW, Deeg DJ, Lips P. Endocrine and inflammatory markers as predictors of frailty. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(4):403-11.
155. Bruyere O, Cavalier E, Buckinx F, Reginster JY. Relevance of vitamin D in the pathogenesis and therapy of frailty. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2017;20(1):26-9.
156. Molina P, Carrero JJ, Bover J, Chauveau P, Mazzaferro S, Torres PU; European Renal Nutrition (ERN) and Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Working Groups of the European Renal Association-European Dialysis Transplant Association (ERA-EDTA). Vitamin D, a modulator of musculoskeletal health in chronic kidney disease. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8(5):686-701.
157. Wong YY, Flicker L. Hypovitaminosis D and frailty: Epiphenomenon or causal? *Maturitas*. 2015;82(4):328-35.
158. 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.

159. Tajar A, Lee DM, Pye SR, O'Connell MD, Ravindrarajah R, Gielen E, Boonen S, Vanderschueren D, Pendleton N, Finn JD, Bartfai G, Casanueva FF, Forti G, Giwercman A, Han TS, Huhtaniemi IT, Kula K, Lean ME, Punab M, Wu FC, O'Neill TW. The association of frailty with serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels in older European men. *Age Ageing*. 2013;42(3):352-9.
160. Visser M, Deeg DJ, Lips P, Longitudinal Aging Study A. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): The Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(12):5766-72.
161. Stratos I, Li Z, Herlyn P, Rotter R, Behrendt AK, Mittlmeier T, Vollmar B. Vitamin D increases cellular turnover and functionally restores the skeletal muscle after crush injury in rats. *Am J Pathol*. 2013;182(3):895-904.
162. Wong YY, McCaul KA, Yeap BB, Hankey GJ, Flicker L. Low vitamin D status is an independent predictor of increased frailty and all-cause mortality in older men: the Health in Men Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(9):3821-8.
163. Artaza-Artabe I, Saez-Lopez P, Sanchez-Hernandez N, Fernandez-Gutierrez N, Malafarina V. The relationship between nutrition and frailty: Effects of protein intake, nutritional supplementation, vitamin D and exercise on muscle metabolism in the elderly. A systematic review. *Maturitas*. 2016;93:89-99.

164. 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.
165. Taskapan H, Baysal O, Karahan D, Durmus B, Altay Z, Ulutas O. Vitamin D and muscle strength, functional ability and balance in peritoneal dialysis patients with vitamin D deficiency. *Clin Nephrol.* 2011;76(2):110-6.
166. Kharitonov A, Shiyanova TL, Koester A, Ford AM, Micanovic R, Galbreath EJ, Sandusky GE, Hammond LJ, Moyers JS, Owens RA, Gromada J, Brozinick JT, Hawkins ED, Wroblewski VJ, Li DS, Mehrbod F, Jaskunas SR, Shanafelt AB. FGF-21 as a novel metabolic regulator. *J Clin Invest.* 2005;115(6):1627-35.
167. Kohara M MT, Shiizaki K, Akimoto T, Watanabe Y, Honma S, ekiguchi C, Miyazawa Y, Kusano E, Kanda Y, Asano Y, Kuro-O M, Nagata D. Association between circulating fibroblast growth factor 21 and mortality in end-stage renal disease. *PLoS One.* 2017;12(6):e0178971.
168. Tanimura Y, Aoi W, Takanami Y, Kawai Y, Mizushima K, Naito Y, Yoshikawa T. Acute exercise increases fibroblast growth factor 21 in metabolic organs and circulation. *Physiol Rep.* 2016;4(12) :e12828.

169. Suomalainen A. Fibroblast growth factor 21: a novel biomarker for human muscle-manifesting mitochondrial disorders. *Expert Opin Med Diagn.* 2013;7(4):313-7.
170. Ribas F, Villarroya J, Hondares E, Giralt M, Villarroya F. FGF21 expression and release in muscle cells: involvement of MyoD and regulation by mitochondria-driven signalling. *Biochem J.* 2014;463(2):191-9.
171. Sun H, Sherrier M, Li H. Skeletal muscle and bone -Emerging targets of fibroblast growth factor-21. *Front Physiol.* 2021Mar 8;12:625287.
172. Oost LJ, Kustermann M, Armani A, Blaauw B, Romanello V. Fibroblast growth factor 21 controls mitophagy and muscle mass. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2019;10(3):630-42.
173. Salminen A, Kaarniranta K, Kauppinen A. Integrated stress response stimulates FGF21 expression: Systemic enhancer of longevity. *Cell Signal.* 2017;40:10-21.
174. Chun S BT, Suyama T, Ishijima T, Fukusaki E, Abe K, Nakai Y A high phosphorus diet affects lipid metabolism in rat liver: a DNA microarray analysis. *PLoS One* 2.016;11(5) :e0155386.
175. Liao MT, Sung CC, Hung KC, Wu CC, Lo L, Lu KC. Insulin resistance in patients with chronic kidney disease. *J Biomed Biotechnol.* 2012;2012:691369.

176. Barcelos-Ferreira R, Izbicki R, Steffens DC, Bottino CM. Depressive morbidity and gender in community-dwelling Brazilian elderly: systematic review and meta-analysis. *Int Psychogeriatr*. 2010;22(5):712-26.
177. Nascimento PPP, Batistoni SST, Neri AL. Frailty and depressive symptoms in older adults: data from the FIBRA study - UNICAMP. *Psicol Reflex Crit*. 2016;29(16):1-11.
178. Ribeiro O, Duarte N, Teixeira L, Paul C. Frailty and depression in centenarians. *Int Psychogeriatr*. 2018;30(1):115-24.
179. Soysal P, Veronese N, Thompson T, Kahl KG, Fernandes BS, Prina AM, Solmi M, Schofield P, Koyanagi A, Tseng PT, Lin PY, Chu CS, Cosco TD, Cesari M, Carvalho AF, Stubbs B. Relationship between depression and frailty in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2017;36:78-87.
180. Vettoretti S, Caldiroli L, Porata G, Vezza C, Cesari M, Messa P. Frailty phenotype and multi-domain impairments in older patients with chronic kidney disease. *BMC Geriatr*. 2020;20(1):371.
181. Gao X, Li Y, Sun Z, Xu H, Ma G, Deng Q, Zhang CX, Li R. Could alpha-klotho unlock the key between depression and dementia in the elderly: from Animal to Human Studies. *Mol Neurobiol*. 2021 Feb 1. doi: 10.1007/s12035-021-02313-0.

182. Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol.* 2014;13(8):788-94.
183. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(5):530-8.
184. Li H, Cao Z, Xu J, Wang F, Xiong R, Xu Z, Luo X, Li G, Tan X, Liu Z, Gao Z, Kang Y, Xiao J, Liu Y, Li X. Cerebrospinal fluid FGF23 levels correlate with a measure of impulsivity. *Psychiatry Res.* 2018;264:394-7.
185. Evans SJ, Choudary PV, Neal CR, Li JZ, Vawter MP, Tomita H, Lopez JF, Thompson RC, Meng F, Stead JD, Walsh DM, Myers RM, Bunney WE, Watson SJ, Jones EG, Akil H. Dysregulation of the fibroblast growth factor system in major depression. *Proc Natl Acad Sci U. S. A.* 2004;101(43):15506-11.
186. Fakhri H, Ricken R, Adli M, Fajol A, Walter M, Föller M; Berlin Research Network of Depression, Lang F, Lang UE, Lange C. Impact of lithium treatment on FGF-23 serum concentrations in depressive patients. *J Clin Psychopharmacol.* 2014;34(6):745-7.
187. Juan SMA, Adlard PA. Ageing and Cognition. *Subcell Biochem.* 2019;91:107-22.
188. Azpurua J, Eaton BA. Neuronal epigenetics and the aging synapse. *Front Cell Neurosci.* 2015;9:208.

189. Fulop T, McElhaney J, Pawelec G, Cohen AA, Morais JA, Dupuis G, Baehl S, Camous X, Witkowski JM, Larbi A. Frailty, inflammation and immunosenescence. *Interdiscip Top Gerontol Geriatr*. 2015;41:26-40.
190. Canas PM, Duarte JM, Rodrigues RJ, Kofalvi A, Cunha RA. Modification upon aging of the density of presynaptic modulation systems in the hippocampus. *Neurobiol Aging*. 2009;30(11):1877-84.
191. Adlard PA, Sedjahtera A, Gunawan L, Bray L, Hare D, Lear J, Doble P, Bush AI, Finkelstein DI, Cherny RA. A novel approach to rapidly prevent age-related cognitive decline. *Aging Cell*. 2014;13(2):351-9.
192. Stanley EM, Fadel JR, Mott DD. Interneuron loss reduces dendritic inhibition and GABA release in hippocampus of aged rats. *Neurobiol Aging*. 2012;33(2):431 e1-13.
193. Borges MK, Canevelli M, Cesari M, Aprahamian I. Frailty as a Predictor of Cognitive Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:26.
194. Miyamura K, Fhon JRS, Bueno AA, Fuentes-Neira WL, Silveira R, Rodrigues RAP. Frailty syndrome and cognitive impairment in older adults: systematic review of the literature. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2019;27:e3202.
195. Robertson DA, Savva GM, Coen RF, Kenny RA. Cognitive function in the prefrailty and frailty syndrome. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(11):2118-24.

196. Avila-Funes JA, Carcaillon L, Helmer C, Carriere I, Ritchie K, Rouaud O, Tzourio C, Dartigues JF, Amieva H. Is frailty a prodromal stage of vascular dementia? Results from the Three-City Study. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(9):1708-12.
197. Gray SL, Anderson ML, Hubbard RA, LaCroix A, Crane PK, McCormick W, Bowen JD, McCurry SM, Larson EB. Frailty and incident dementia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013;68(9):1083-90.
198. Solfrizzi V, Scafato E, Frisardi V, Seripa D, Logroscino G, Maggi S, Imbimbo BP, Galluzzo L, Baldereschi M, Gandin C, Di Carlo A, Inzitari D, Crepaldi G, Pilotto A, Panza F; Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. Frailty syndrome and the risk of vascular dementia: the Italian Longitudinal Study on Aging. *Alzheimers Dement*. 2013;9(2):113-22.
199. Leritz EC, McGlinchey RE, Kellison I, Rudolph JL, Milberg WP. Cardiovascular Disease Risk Factors and Cognition in the Elderly. *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 2011;5(5):407-12.
200. Vetrano DL, Palmer KM, Galluzzo L, Giampaoli S, Marengoni A, Bernabei R, Onder G; Joint Action ADVANTAGE WP4 group. Hypertension and frailty: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2018;8(12):e024406.
201. Assar ME, Laosa O, Rodriguez Manas L. Diabetes and frailty. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2019;22(1):52-7.

202. Villani ER, Tummo AM, Palmer K, Gravina EM, Vetrano DL, Bernabei R, Onder G, Acampora N. Frailty and atrial fibrillation: a systematic review. *Eur J Intern Med*. 2018;56:33-8.
203. Kojima G, Taniguchi Y, Iliffe S, Walters K. Frailty as a Predictor of Alzheimer Disease, Vascular Dementia, and All Dementia Among Community-Dwelling Older People: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17(10):881-8.
204. Yoon DH, Lee JY, Shin SA, Kim YK, Song W. Physical frailty and amyloid-beta deposits in the brains of older adults with cognitive frailty. *J Clin Med*. 2018;7(7):169.
205. Franceschi C, Capri M, Monti D, Giunta S, Olivieri F, Sevini F, Panourgia MP, Invidia L, Celani L, Scurti M, Cevenini E, Castellani GC, Salvioli S. Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech Ageing Dev*. 2007;128(1):92-105.
206. Mulero J, Zafrilla P, Martinez-Cacha A. Oxidative stress, frailty and cognitive decline. *J Nutr Health Aging*. 2011;15(9):756-60.
207. Schütt a Bt, Başar E. *Brain function and oscillations*. Heidelberg: Springer-Verlag; 1999.
208. Shen Z, Ruan Q, Yu Z, Sun Z. Chronic kidney disease-related physical frailty and cognitive impairment: a systemic review. *Geriatr Gerontol Int*. 2017;17(4):529-44.

209. Kallenberg MH, Kleinveld HA, Dekker FW, van Munster BC, Rabelink TJ, van Buren M, Mooijaart SP. Functional and Cognitive Impairment, Frailty, and Adverse Health Outcomes in Older Patients Reaching ESRD-A Systematic Review. *Clin J Am Soc Nephro*. 2016;11(9):1624-39.
210. Buchman AS, Tanne D, Boyle PA, Shah RC, Leurgans SE, Bennett DA. Kidney function is associated with the rate of cognitive decline in the elderly. *Neurology*. 2009;73(12):920-7.
211. Etgen T, Chonchol M, Forstl H, Sander D. Chronic kidney disease and cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol*. 2012;35(5):474-82.
212. Toyoda K, Ninomiya T. Stroke and cerebrovascular diseases in patients with chronic kidney disease. *Lancet Neurol*. 2014;13(8):823-33.
213. Mogi M, Horiuchi M. Clinical Interaction between Brain and Kidney in Small Vessel Disease. *Cardiol Res Pract*. 2011;2011:306189.
214. Drew DA, Bhadelia R, Tighiouart H, Novak V, Scott TM, Lou KV, Shaffi K, Weiner DE, Sarnak MJ. Anatomic brain disease in hemodialysis patients: a cross-sectional study. *Am J Kidney Dis*. 2013;61(2):271-8.
215. Erickson CM, Schultz SA, Oh JM, Darst BF, Ma Y, Norton D, Betthausen T, Gallagher CL, Carlsson CM, Bendlin BB, Asthana S, Hermann BP, Sager MA, Blennow K, Zetterberg H, Engelman CD, Christian BT, Johnson SC, Dubal DB, Okonkwo OC. KLOTHO heterozygosity attenuates APOE4-related amyloid burden in preclinical AD. *Neurology*. 2019;92(16):e1878-e89.

216. Brombo G, Bonetti F, Ortolani B, Morieri ML, Bosi C, Passaro A, Vigna GB, Borgna C, Arcidicono MV, Tisato V, Zuliani G. Lower plasma klotho concentrations are associated with vascular dementia but not late-onset Alzheimer's disease. *Gerontology*. 2018;64(5):414-21.
217. Dubal DB, Zhu L, Sanchez PE, Worden K, Broestl L, Johnson E, Ho K, Yu GQ, Kim D, Betourne A, Kuro-O M, Masliah E, Abraham CR, Mucke L. Life extension factor klotho prevents mortality and enhances cognition in hAPP transgenic mice. *J Neurosci*. 2015;35(6):2358-71.
218. Kurosu H, Yamamoto M, Clark JD, Pastor JV, Nandi A, Gurnani P, McGuinness OP, Chikuda H, Yamaguchi M, Kawaguchi H, Shimomura I, Takayama Y, Herz J, Kahn CR, Rosenblatt KP, Kuro-o M. Suppression of aging in mice by the hormone Klotho. *Science*. 2005;309(5742):1829-33..
219. Kuro-o M. Klotho as a regulator of oxidative stress and senescence. *Biol Chem*. 2008;389(3):233-41.
220. Utsugi T, Ohno T, Ohyama Y, Uchiyama T, Saito Y, Matsumura Y, Aizawa H, Itoh H, Kurabayashi M, Kawazu S, Tomono S, Oka Y, Suga T, Kuro-o M, Nabeshima Y, Nagai R. Decreased insulin production and increased insulin sensitivity in the klotho mutant mouse, a novel animal model for human aging. *Metabolism*. 2000;49(9):1118-23.

221. Zhou HJ, Zeng CY, Yang TT, Long FY, Kuang X, Du JR. Lentivirus-mediated klotho up-regulation improves aging-related memory deficits and oxidative stress in senescence-accelerated mouse prone-8 mice. *Life Sci.* 2018;200:56-62.