

QUANTIFICAÇÃO DA MIOSTATINA E DO FATOR DE CRESCIMENTO SEMELHANTE À INSULINA TIPO 1 (IGF-1) EM PACIENTES RENAIIS CRÔNICOS EM HEMODIÁLISE PRATICANTES DE EXERCÍCIO FÍSICO RESISTIDO

BETINA DREHMER DA ROSA^{1,2*}, JOSIANO GUILHERME PUHLE³, HELAMÃ MORAES DOS SANTOS⁴, KEYLLOR NUNES DOMANN⁴, VINICIUS ANSOLIN⁵, MATHEUS RIBEIRO BIZUTI⁶, FABIANA BRUM HAAG⁷, FRANCINI FRANSCESCON⁸, VANESSA DA SILVA CORRALO⁸, DÉBORA TAVARES DE REZENDE E SILVA^{2,9}

1 Introdução

A doença renal crônica (DRC) representa o conjunto de alterações estruturais e funcionais de diferentes etiologias, que afetam o parênquima renal por um período maior que 3 meses (Kellum, 2012). Há uma forte relação dessa doença em estágio avançado com outras disfunções sistêmicas, tal como a sarcopenia (Giglio et al., 2018).

Neste contexto, a sarcopenia é uma doença muscular esquelética incapacitante caracterizada pela perda progressiva de massa, força e função muscular. Além disso, essa doença muscular é comumente associada à senescência e doenças crônicas (Gulcicek; Seyahi, 2023; Sayer; Cruz-Jentoft, 2022). Já foi relatado que 40% dos pacientes com DRC desenvolvem a sarcopenia (Nunes et al., 2021). Esta perda de massa e função muscular tem importância clínica, já que a atrofia muscular em pacientes com DRC está associada a uma maior taxa de mortalidade (Jenkin; Perry, 2022).

Além disso, é visto que há um aumento das concentrações séricas da miostatina, uma proteína também conhecida como Fator de Diferenciação do Crescimento-8 (GDF-8), quando

1 Acadêmica de Medicina, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Chapecó, contato: betina.rosa@estudante.uffs.edu.br

2 Grupo de Pesquisa: Grupo de Estudo e Pesquisa Interdisciplinar Saúde e Cuidado (GEPISC-UFFS/SC)

3 Mestre em Ciências Biomédicas, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Chapecó

4 Acadêmico de Medicina, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Chapecó

5 Acadêmico de Enfermagem, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Chapecó

6 Graduado em Medicina, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Chapecó

7 Doutora em Ciências da Saúde e docente do curso de Enfermagem, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Chapecó,

8 Doutora em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de Santa Maria

9 Doutora em Ciências e docente dos cursos de Medicina e Enfermagem, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Chapecó, **Orientadora**

o indivíduo possui uma disfunção renal, mesmo em lesões iniciais (Baczek; Silkiewicz; Wojszel, 2020; Lee et al., 2022). Essa proteína está relacionada com a supressão do crescimento muscular esquelético (Bataille et al., 2022, Lee, 2023).

Em contrapartida, o Fator de Crescimento Semelhante à Insulina 1 (IGF-1) é um hormônio anabólico chave para crescimento e diferenciação muscular (Ascenzi et al., 2019; Barclay et al., 2019). Nesse viés, foram encontrados baixos níveis de IGF-1 em pacientes com sarcopenia por senescência e também em indivíduos com sarcopenia por DRC, com diversos fatores associados, tal como a redução da massa muscular (Barclay et al., 2019; Bian et al., 2020; Chen et al., 2020; Widajanti et al., 2022).

Dessa forma, os protocolos de exercício físico resistido (EFR) têm demonstrado benefícios na preservação e aumento da massa muscular em diversas populações, incluindo indivíduos com DRC em hemodiálise, afetando positivamente a força muscular, função física e qualidade de vida (Kwon; Moon; Min, 2020).

2 Objetivos

Investigar os efeitos do exercício físico resistido nos níveis de miostatina e IGF-1 na progressão da sarcopenia em pacientes com doença renal crônica submetidos à hemodiálise.

3 Metodologia

A população do estudo foi composta por 36 indivíduos com DRC que realizavam hemodiálise em uma clínica de referência no Brasil. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal da Fronteira Sul (CAAE: 42603621.20000.5564). O protocolo de EFR aplicado por um profissional de educação física, foi realizado 3x na semana, por 12 semanas. Além disso, foi realizado o teste de Força de Preensão Manual, utilizando um dinamômetro, para medir os níveis sarcopênicos dos pacientes. Também, utilizou-se a coleta de material biológico (sangue) dos pacientes, através da punção venosa, e logo após o sangue coletado foi separado para futuramente realizar os testes ELISA (Ensaio de Imunoabsorção Enzimática), para medir os níveis de IGF-1 e de Miostatina dos pacientes com DRC. Dados, expressos como médias \pm erros padrão dos diferentes experimentos, foram analisados por análise de variância unidirecional ou bidirecional ($p < 0,05$), seguido pelo teste post hoc de Tukey. Diferenças estatísticas entre conjuntos de valores para diferentes os tratamentos foram determinados utilizando o teste de Wilcoxon e o teste de Dixon para outliers. O software utilizado para a análise foi o GraphPad Prism Software 9.0. As diferenças eram consideradas

estatisticamente significativas com $p \leq 0,05$.

4 Resultados e Discussão

Trinta pacientes realizaram o protocolo de EFR, dos quais 56,66% (n=17) eram homens e 43,33% (n=13) eram mulheres. Os marcadores associados à sarcopenia antes e depois do protocolo de exercícios são mostrados na Figura 1, evidenciando que após o protocolo EFR, houve um aumento na força de preensão manual (23,41 para 24,93 kg, $p < 0,001$), que foi associado a um aumento na massa muscular. Em relação aos marcadores sanguíneos, os níveis de miostatina plasmática foram significativamente reduzidos após o exercício (5,61 para 4,03 ng/mL, $p = 0,040$), concomitantemente com um aumento nos níveis de IGF-1 (0,16 para 0,37 ng/mL, $p < 0,001$).

Figura 1 - Marcadores associados à sarcopenia



Fonte: Elaborada pelos autores (2024)

Na sarcopenia relacionada à DRC, além da diminuição significativa da síntese proteica muscular, mostra-se também uma degradação acentuada de proteínas musculares (Sabatino et al., 2021). Nestes processos, a Miostatina exerce uma atividade endócrina, sendo secretada pelos músculos na corrente sanguínea e, novamente, retorna ao tecido, levando a supressão do crescimento da massa muscular, como um ciclo de feedback negativo (Bataille et al., 2022, Lee, 2023). Ademais, a disfunção renal, mesmo em lesões iniciais, aumenta concentrações séricas desta proteína, principalmente devido ao cenário inflamatório permanente e ao estado de estresse oxidativo (Baczek; Silkiewicz; Wojszel, 2020; Lee et al., 2022).

Em relação ao Fator de Crescimento Semelhante à Insulina 1, hormônio anabólico chave para crescimento e diferenciação muscular, é através das vias PI3K/Akt que IGF-1 aumenta a síntese de proteína do músculo esquelético, além disso, essas vias também podem inibir a FoxOs e, com isso, suprimir a transcrição de ligases de ubiquitina E3. Essa ubiquitina regula a degradação de proteína mediada pelo sistema de proteassoma de ubiquitina (UPS), impactando o tamanho e a função das fibras musculares (Ascenzi et al., 2019; Barclay et al.,

2019; Yoshida; Delafontaine, 2020).

Nesse sentido, níveis diminuídos de IGF-1 foram encontrados em grupos de pacientes com sarcopenia associada à idade, bem como em indivíduos com DRC, com baixos índices de massa muscular nos membros superiores e inferiores (Barclay et al., 2019; Bian et al., 2020; Widajanti et al., 2022). Por conta disso, os protocolos de exercício físico resistido (EFR) têm sido uma alternativa benéfica na preservação e aumento da massa muscular em diversas populações, incluindo indivíduos com DRC em hemodiálise, afetando positivamente a força muscular, função física e qualidade de vida (Kwon; Moon; Min, 2020).

Além disso, durante a prática do exercício resistido, a contração muscular contribui substancialmente para a secreção de miocinas e compostos antioxidantes que desempenham papel importante no metabolismo energético e regulação inflamatória local (Díaz et al., 2018). Ademais, a ação do exercício está relacionada ao aumento da produção de testosterona, hormônios de crescimento (GH) e IGF-1 e redução do soro níveis de Miostatina, exercendo efeitos benéficos na saúde muscular e na prevenção de sarcopenia (Khalafi et al., 2023; Noor; Reid; Slee, 2021; Park; Bae; Lee, 2021).

Portanto, a DRC e suas respectivas propriedades inflamatórias têm um impacto importante na composição e atividade musculoesquelética, representando uma condição clínica complexa que influencia a qualidade de vida desta população. Por outro lado, o EFR surge como uma alternativa para o controle da sarcopenia e a manutenção da homeostase muscular, e a regulação de seus mediadores bioquímicos.

5 Conclusão

Os resultados dessa pesquisa sugerem que a miostatina e o IGF-1 são marcadores que participam ativamente na progressão da sarcopenia, em que a inibição da miostatina e ativação do IGF-1, através do exercício, protege os pacientes da progressão desta condição associada à doença renal. Ademais, é possível observar que quando há um aumento na força de prensão manual dos pacientes, é sugestivo também o aumento na massa muscular e, conseqüentemente, uma redução na sarcopenia. Embora seja necessário uma busca mais precisa das relações e dos papéis da miostatina e do IGF-1, acredita-se que esses marcadores, junto com o exercício físico, apresentam um alvo terapêutico de grande potencial no tratamento da sarcopenia.

Referências Bibliográficas

- ASCENZI, F. et al. Effects of IGF-1 isoforms on muscle growth and sarcopenia. **Aging Cell**, v. 18, n. 3, p. e12954, jun. 2019.
- BACZEK, J.; SILKIEWICZ, M.; WOJSZEL, Z. B. Myostatin as a Biomarker of Muscle Wasting and other Pathologies-State of the Art and Knowledge Gaps. **Nutrients**, v. 12, n. 8, p. 2401, 11 ago. 2020.
- BARCLAY, R. D. et al. The Role of the IGF-1 Signaling Cascade in Muscle Protein Synthesis and Anabolic Resistance in Aging Skeletal Muscle. **Frontiers in Nutrition**, v. 6, p. 146, 10 set. 2019.
- BATAILLE, S. et al. Mechanisms of myostatin and activin A accumulation in chronic kidney disease. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 37, n. 7, p. 1249–1260, 23 jun. 2022.
- BIAN, A. et al. Association between sarcopenia and levels of growth hormone and insulin-like growth factor-1 in the elderly. **BMC Musculoskeletal Disorders**, v. 21, n. 1, p. 214, dez. 2020.
- CHEN, I. et al. Pre- and postsurgical medical therapy for endometriosis surgery. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2020, n. 12, 18 nov. 2020.
- DÍAZ, B. B. et al. Myokines, physical activity, insulin resistance and autoimmune diseases. **Immunology Letters**, v. 203, p. 1–5, nov. 2018.
- GIGLIO, J. et al. Association of Sarcopenia With Nutritional Parameters, Quality of Life, Hospitalization, and Mortality Rates of Elderly Patients on Hemodialysis. **Journal of Renal Nutrition**, v. 28, n. 3, p. 197–207, maio 2018.
- GULCICEK, S.; SEYAH, N. Factors Associated with Sarcopenia in Patients with Chronic Kidney Disease: A Cross-Sectional Single-Center Study. **Medical Science Monitor**, v. 29, 9 mar. 2023.
- JENKIN K.A.; PERRY B.D. Skeletal Muscle and Kidney Crosstalk in Chronic Kidney Disease. **Cellular Physiology and Biochemistry**, v. 56, n. 5, p. 587–601, 26 out. 2022.
- KHALAFI, M. et al. The effects of resistance training on myostatin and follistatin in adults: A systematic review and meta-analysis. **Physiology & Behavior**, v. 269, p. 114272, out. 2023.
- KELLUM, J. A. et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. **Kidney International Supplements**, [S.L.], v. 2, n. 1, p. 1-10, mar. 2012. Elsevier BV.
- KWON, J. H.; MOON, K. M.; MIN, K.-W. Exercise-Induced Myokines can Explain the Importance of Physical Activity in the Elderly: An Overview. **Healthcare**, v. 8, n. 4, p. 378, 1 out. 2020.
- LEE, S.-J. Myostatin: A Skeletal Muscle Chalone. **Annual Review of Physiology**, v. 85, n. 1, p. 269–291, 10 fev. 2023.
- LEE, S. M. et al. Indoxyl Sulfate Might Play a Role in Sarcopenia, While Myostatin Is an Indicator of Muscle Mass in Patients with Chronic Kidney Disease: Analysis from the RECOVERY Study. **Toxins**, v. 14, n. 10, p. 660, 23 set. 2022.
- NOOR, H.; REID, J.; SLEE, A. Resistance exercise and nutritional interventions for augmenting sarcopenia outcomes in chronic kidney disease: a narrative review. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 12, n. 6, p. 1621–1640, dez. 2021.
- NUNES, C. F. et al. Prevalence of sarcopenia and associated factors in patients in hemodialysis. **REVISTA CIÊNCIAS EM SAÚDE**, v. 11, n. 4, p. 61–69, 23 dez. 2021.
- PARK, J.; BAE, J.; LEE, J. Complex Exercise Improves Anti-Inflammatory and Anabolic Effects in Osteoarthritis-Induced Sarcopenia in Elderly Women. **Healthcare**, v. 9, n. 6, p. 711, 10 jun. 2021.
- SABATINO, A. et al. Sarcopenia in chronic kidney disease: what have we learned so far? **Journal of Nephrology**, v. 34, n. 4, p. 1347–1372, ago. 2021.
- SAYER, A. A.; CRUZ-JENTOFT, A. Sarcopenia definition, diagnosis and treatment: consensus is growing. **Age and Ageing**, v. 51, n. 10, p. afac220, 6 out. 2022.
- WIDAJANTI, N. et al. Association between Sarcopenia and Insulin-Like Growth Factor-1, Myostatin, and Insulin Resistance in Elderly Patients Undergoing Hemodialysis. **Journal of Aging Research**, v. 2022, p. 1–7, 23 mar. 2022.
- YOSHIDA, T.; DELAFONTAINE, P. Mechanisms of IGF-1-Mediated Regulation of Skeletal Muscle Hypertrophy and Atrophy. **Cells**, v. 9, n. 9, p. 1970, 26 ago. 2020.

Palavras-chave: Miostatina; Sarcopenia; IGF-1; DRC

Nº de Registro no sistema Prisma: PES 2023 - 0433

Financiamento: UFFS