

原 著

近赤外線分光装置を用いた維持血液透析患者の骨格筋酸素消費量について： 血液透析前後での比較

¹東京女子医科大学医学部内科学（第四）²東京医科大学健康増進スポーツ医学講座³東京女子医科大学リハビリテーション科⁴東京女子医科大学腎臓小児科⁵東京女子医科大学血液浄化療法科

アライ	ジュンコ	イチムラ	シロウ	オサダ	タクヤ	アダチ	タク	カツムラ	トシヒト
荒井	純子 ¹	市村	志朗 ²	長田	卓也 ²	安達	拓 ³	勝村	俊仁 ²
ミヤカワ	サンペイ	キマタ	ナオキ	アキバ	タカシ	ニツタ	コウサク		
宮川	三平 ⁴	木全	直樹 ⁵	秋葉	隆 ⁵	新田	孝作 ¹		

(受理 平成24年8月10日)

Noninvasive Measurement of Muscle Activity Using Near-infrared Spectroscopy before and after Hemodialysis in Patients Undertaking Maintenance Hemodialysis

Junko ARAI¹, Shiro ICHIMURA², Takuya OSADA²,
Taku ADACHI⁴, Toshihito KATSUMURA², Sanpei MIYAKAWA³,
Naoki KIMATA³, Takashi AKIBA³ and Kosaku NITTA¹

¹Department of Medicine IV, Tokyo Women's Medical University School of Medicine²Department of Hygiene and Public Health, Tokyo Medical University³Department of Rehabilitation, Tokyo Women's Medical University⁴Department of Pediatric Nephrology, Tokyo Women's Medical University⁵Department of Blood Purification, Tokyo Women's Medical University

Patients undergoing hemodialysis generally have reduced muscle activities. We compared the oxidative metabolism in muscles before and after hemodialysis (HD) using near-infrared spectroscopy (NIRS) to measure the oxygenated hemoglobin/myoglobin (Hb/MbO₂) kinetics in 10 stable dialysis subjects. Subjects were asked to perform a submaximal handgrip exercise using the superficial forearm muscle before and after HD. Each handgrip exercise consisted of two sessions. During the first session, the handgrip exercise was performed for 1.5 minutes and the recovery period was maintained for 4-5 minutes to evaluate the half re-oxygenation time as an index of oxygen delivery to the working muscles. During the second session, the handgrip exercise was performed for 1 minute and arterial occlusion was then induced using a tourniquet cuff for 15 seconds, followed by a 2-minute recovery for Hb/MbO₂ stabilization, to evaluate muscle O₂ consumption. Compared with the pre-HD measurement, the post-HD half re-oxygenation time prolonged significantly, especially after the handgrip exercise, but no significant change in muscle O₂ consumption was observed before and after HD. Furthermore, the extracellular volume depression, measured using the bioimpedance analysis method, was observed after HD. These results suggest that, in addition to the subnormal metabolism in skeletal muscles in subjects receiving HD, transient changes caused by extracellular volume depression arising from excessive fluid loss during HD might decrease the oxygen supply to the skeletal muscle, leading to the prolongation of the half re-oxygenation time immediately after hemodialysis.

Key Words: chronic kidney disease, maintenance hemodialysis, near-infrared spectroscopy, muscular function, resistance training

緒 言

慢性腎臓病(chronic kidney disease: CKD), 特に透析患者の運動能の低下については, 腎不全特有の骨格筋の代謝異常や K 代謝異常, 炎症性サイトカインの関与などが指摘されており骨格筋に対して異化亢進の状態にある^{1)~6)}. 一方, 透析患者に対する適度な運動は, 生存率や QOL (quality of life) の向上, 筋代謝異常や動脈硬化の改善をもたらす事や貧血の是正により運動能は一部改善する事が報告されているが健常者に比較すると運動耐容能は依然として低下している場合が多く, 除水に伴う循環血液量の低下が影響因子の一つと考えられる^{7)~10)}. 近赤外線分光装置 (near-infrared spectroscopy: NIRS) は測定される酸素化ヘモロビン・ミオグロビン (Hb/MbO₂) が, 骨格筋への酸素供給と骨格筋での酸素消費のバランスを反映する事から, 組織の相対的な酸素化状態を評価する非侵襲的な方法である¹²⁾¹³⁾. また, 骨格筋の燐酸クレアチニン含量や筋肉内 pH の変化を表す³¹P-MRS (³¹P-magnetic resonance spectroscopy) による骨格筋代謝の結果と相関するため病態下における骨格筋代謝を検討するための有用な検査法であると考えられる³⁾.

本研究では, 維持血液透析 (maintenance hemodialysis: HD) 患者 (CKD stage 5d) を対象として, 透析前後でグリッパ運動負荷を行い NIRS を用いて腕橈骨筋酸素消費量を測定することにより透析前後の骨格筋への酸素供給状態の違いについて検討した¹²⁾¹³⁾.

対象および方法

1. 対象

18~68 歳 (平均 56.5±8.3 歳) の安定した外来の HD 患者 10 例 (男性 9 例, 女性 1 例) を対象とした (Table). 透析歴は 2~20 年 (平均 67.8±67.3 ヶ月), HD 前の体重は 44.0~66.7kg (平均 58.5±7.8kg), 血清クレアチニン濃度は 6.5~17.2ml/min (平均 2.3±3.3mg/dl), 血清尿素窒素濃度は 58.5~93.3mg/dl (平均 76.7±11.9mg/dl) であった. 血液透析は 1 回 4 時間で週 3 回施行し, 1 回の除水量は 1.5~3.9kg (平均 2.37±0.8kg) であった. 研究内容は東京女子医科大学病院の倫理委員会の承認を得ており, 検査に際してはあらかじめ患者に十分に説明した上, 同意を得てから施行した. なお, 収縮期血圧が 160mmHg 以上の高血圧, 糖尿病を原疾患とする患者, 心疾患などで循環動態が不安定, あるいはペースメーカーを装着している患者, 腎性骨症のため十分な運動負

荷が困難な患者は対象より除外した.

2. 運動負荷試験の方法

10 例の HD 患者に対して Fig. 1 に示した方法によるグリッパ運動負荷試験を HD 前後で施行した. 対象者の非動静脈シャント側の腕橈骨筋に NIRS (HEO-100 オムロン社製) のプローベを当てた後, 上腕にマンシエトを巻き最高血圧を超えるよう 200 mmHg の圧で 30 秒間の動脈血流遮断 (arterioocclusion) (S1), を行い, 加圧を開放した 2 分後にグリッパエルゴメーターを用いて 1 分間に 30 回の頻度で最大握力の 30% 強度のグリッパ運動を 1.5 分間行った. 続いて, Hb/MbO₂ 動態が安定するまで安静を維持し, 再度同様のグリッパ運動負荷を 1 分間行い, 運動終了直後に 15 秒間の動脈遮断を行った. 運動負荷試験はすべて座位で行い, 同様の負荷試験を HD 開始前と HD 終了後 30~60 分後の 2 回施行して HD 前後の酸素消費量と安静時およびグリッパ運動後の T_{1/2} 回復時間を比較した.

3. 近赤外線分光装置による酸素消費量と T_{1/2} 回復時間の算出法

骨格筋酸素消費量は NIRS を用いた動脈血流遮断法により算出した (Fig. 2)¹²⁾. すなわち, Fig. 2 にある S1 は安静時の酸素消費量を示し, S2 は運動時の酸素消費量を示しており, S1 と S2 との比を求めることからグリッパ運動による酸素消費の変化率が算出される. また, 骨格筋への酸素供給状態の指標として, グリッパ運動後の Hb/MbO₂ が peak に至る時間の 1/2 を T_{1/2} 回復時間として算定した.

統計学的検討は平均値±標準誤差 (Mean±SE) で示し 2 群間の差に関しては t 検定を用い, 2 群間の相関の有無に関しては Pearson の相関係数を用いて検定した. 結果は Mean±SE で示し, p<0.05 を有意差ありと判断した.

4. 生体電気インピーダンス法による体組成の測定

生体電気インピーダンス法 (bioelectrical impedance analysis: BIA) は生体に微量な多周波の電極を流して体内抵抗値を求め, 非侵襲的に身体の細胞内外液量, 筋肉量, 脂肪量などを推測する簡便な方法である. 今回は HD 開始前と HD 終了後 30~60 分間に BIA による体組成を測定し細胞内・外液量の変化を推定した.

結 果

1. HD 前後の体重, 生化学, 血液検査所見

Table に HD 前後の体重, 生化学, 血算, 血清尿素窒素濃度 (blood urea nitrogen: BUN), 血清クレア

Table Patient profiles. Ten patients undertaking maintenance hemodialysis were enrolled. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ HD: hemodialysis, BW: body weight, BUN: blood urea nitrogen, HCO_3 : bicarbonate, MBP: mean blood pressure

Gender (male/female)	10 (9/1)	
Age, years	56.5 \pm 8.3	
Months on HD	67.8 \pm 67.3	
Δ BW (kg)/4hours	2.37 \pm 0.8	
	before HD	after HD
BW (kg)	58.5 \pm 7.8	56.2 \pm 8.3*
BUN (mg/dl)	76.7 \pm 11.9	28.4 \pm 3.9**
Creatinine (mg/dl)	12.3 \pm 3.3	5.3 \pm 1.3**
Hematocrit (%)	32.4 \pm 4	35.3 \pm 7.0*
Hemoglobin (g/dl)	10.5 \pm 1.4	11.8 \pm 2.6*
HCO_3 (mEq/l)	22.6 \pm 0.8	25.8 \pm 0.9
MBP (mmHg)	98.2 \pm 5.3	79.1 \pm 5.3

チニン濃度(Cr)の変化を示した。Fig. 3a, bは個々の症例のHD前後の体重とその平均値を示したものである。HD前の体重は51.6~70.0kgで平均58.5 \pm 7.8kg, HD後は50.2~68.5kgで平均56.2 \pm 8.3kg, 1回の除水量は-1.4~-3.9kg(平均2.37 \pm 1.8kg), 体重の変化率は2.1%~8.8%で有意に低下した。また, 血液検査ではHD後でBUN, Cr値の有意な低下, ヘマトクリット, ヘモグロビン値の有意な上昇を認めた。

2. HD前後の酸素消費量

Fig. 4aは個々の症例におけるグリッパ運動時の酸素消費量をHD前後で比較したものである。運動後の酸素消費量は各症例による差が著しく, HD前後で一定の傾向は認めず, また, 10症例の平均値(Fig. 4b)もHD前後で有意差を認めなかった。

3. HD前後における安静時および運動負荷後の $T_{1/2}$ 回復時間の変化

Fig. 5aは個々の症例における安静時動脈血流遮断法後の $T_{1/2}$ 回復時間をHD前後で比較したものである。運動負荷前の安静時の $T_{1/2}$ 回復時間の平均値(Fig. 5b)は, HD前で5.9 \pm 1.8秒, HD後で7.8 \pm 1.6秒であり10症例全ての患者において透析後では $T_{1/2}$ 回復時間が有意に延長した。また, Fig. 6aは個々の症例におけるグリッパ運動負荷後の $T_{1/2}$ 回復時間をHD前後で比較したものである。グリッパ運動負荷後の $T_{1/2}$ 回復時間の平均値(Fig. 6b)はHD前では4.9 \pm 1.0秒, HD後では8.5 \pm 2.2秒で, HD後の $T_{1/2}$ 回復時間はHD前と比べて有意な延長を認め, 安静時のHD前後に比較して運動後のHD前後でより

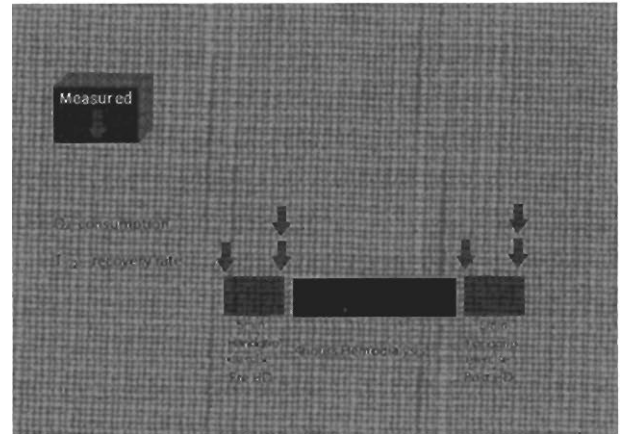


Fig. 1 Experimental protocol. Oxygenated hemoglobin/myoglobin (Hb/MbO₂) kinetics was measured by NIRS and patients performed submaximal handgrip exercise using superficial forearm muscle before and after hemodialysis. Min: minute, HD: hemodialysis.

顕著であった。

4. Bioimpedance法による細胞内液量と細胞外液量の推移

Fig. 7a, 7bは体組成成分の測定計として, Bioimpedance法(In Body3.2)を用い, 今回対象とした10症例におけるHD前後の体組成の変化とその平均値を示したものである。細胞内液量はHD前21.9 \pm 3.0L, HD後21.3 \pm 3.0L, 細胞外液量はHD前12.0 \pm 2.0L, HD後10.8 \pm 2.1Lであり細胞外液量はHD後で有意な低下($p < 0.05$)を示した。

5. 透析前後における体重変化率と運動負荷後の酸素消費量および $T_{1/2}$ 回復時間の変化率

Fig. 8は透析前後の体重変化量, 即ち除水量と安静時および運動後の $T_{1/2}$ 回復時間の変化率の関係を示したものである。透析前後における体重変化量とHD前後での安静時 $T_{1/2}$ 回復時間の変化率には相関関係を認めたが, 体重変化量と運動後の $T_{1/2}$ 回復時間の変化率との間に明らかな相関は認められなかった。尚, BIA法により測定した細胞外液量の変化率と安静時, 運動時共に $T_{1/2}$ 回復時間の変化率との間には明らかな相関は認められなかった。

考 察

慢性腎不全患者とくに透析患者(CKD stage5b)では腎不全に伴う骨格筋代謝異常に加え, 保存期からの運動制限や食事制限により運動耐容能は低下している症例が多い¹⁾²⁾。HD患者に対する至適運動量についての標準化された基準はないが適度の運動や筋力トレーニングによって日常活動度の改善や筋肉量

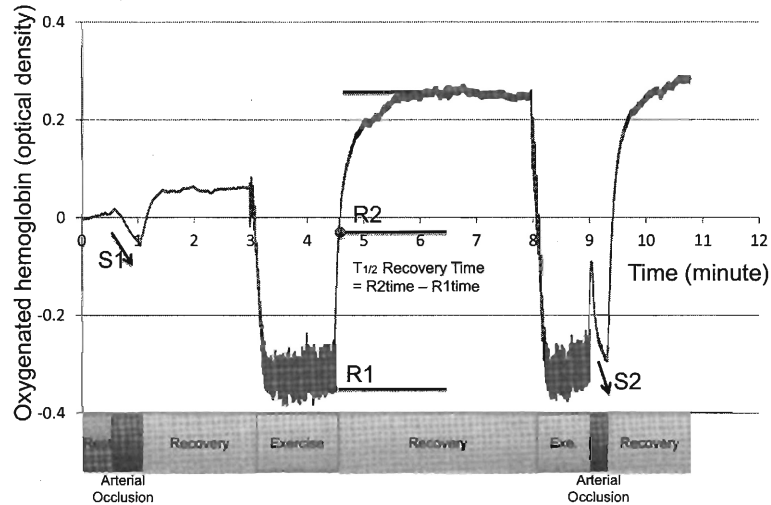


Fig. 2 Measurement method of muscle oxygen consumption during exercise and half re-oxygenation time at rest and after exercise using near-infrared spectroscopy.

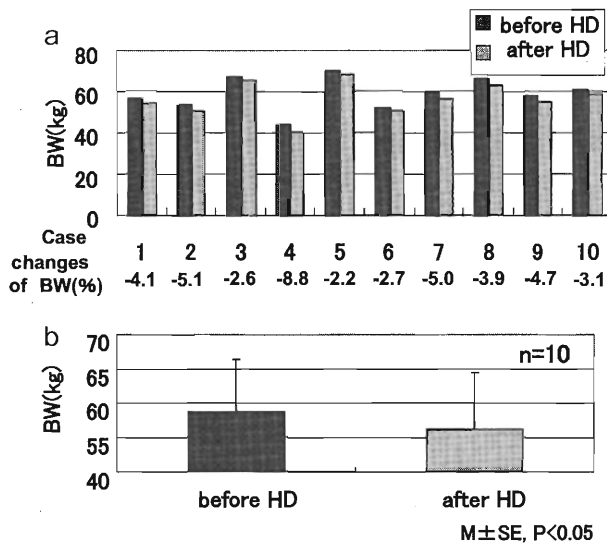


Fig. 3 a. Changes in body weight before and after hemodialysis in 10 individual patients. b. Mean changes in body weight before and after hemodialysis in 10 patients. Significant changes in body weight were observed before and after hemodialysis. HD: hemodialysis, BW: body weight

の維持, さらに長期透析患者の動脈硬化疾患の予防などからHD患者のQOLの改善が期待されている⁸⁾¹⁴⁾. 著者らはNIRSを用いた動脈血流遮断法²⁾¹³⁾により腕橈骨筋の酸素消費量を測定し, 慢性腎不全患者の骨格筋代謝, 特にHD前後の運動負荷に対する定量的な評価を試みた. 健常者では通常, 同様な運動量に対しては同様な酸素消費量を示すものであるが, 今回対象としたHD患者10症例では同程度の運動量のグリッパ運動を行ったにもかかわらずHD前

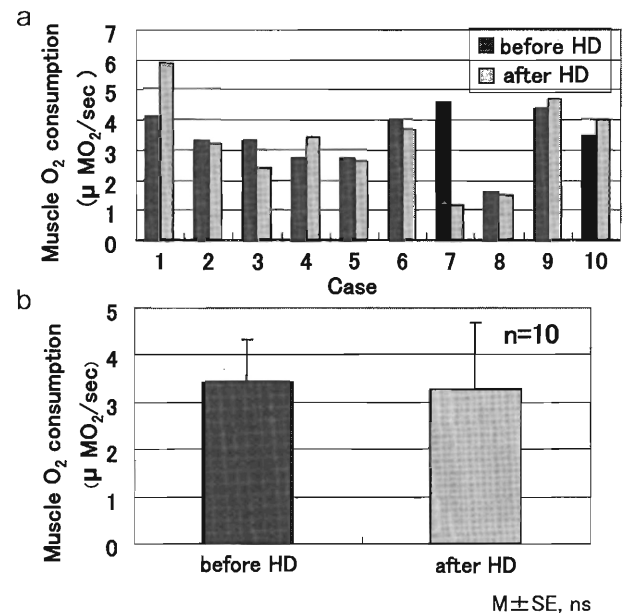


Fig. 4 a. Changes in muscle oxygen consumption during handgrip exercise before and after hemodialysis in 10 patients. No significant changes in muscle O₂ consumption were observed before and after hemodialysis. b. Mean changes in muscle O₂ consumption during exercise before and after hemodialysis in 10 patients. No significant changes in muscle O₂ consumption before and after hemodialysis. HD: hemodialysis, Mus: muscle, sec: second

後の酸素消費量は症例による差が著しく, 平均値にも有意差はなく, またHD前後の体重変化率との相関も認められなかった. これらの原因としては個々の患者のグリッパ負荷試験に対する運動方法や持続時間, 運動に際して使用する筋肉の配分の違い,

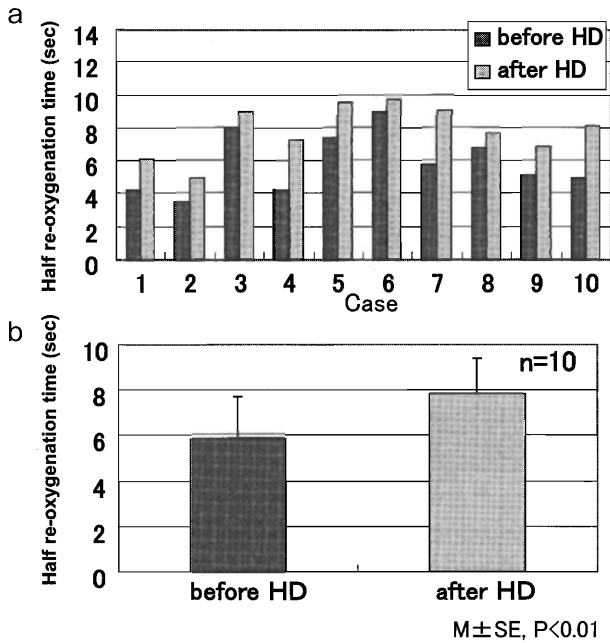


Fig. 5 a. Changes in half re-oxygenation time ($T_{1/2}$) in 10 individual patients while resting. Half re-oxygenation time prolonged significantly right after hemodialysis. b. Mean changes in half re-oxygenation time ($T_{1/2}$) in 10 patients while resting. Half re-oxygenation time prolonged significantly right after hemodialysis. * $P < 0.01$

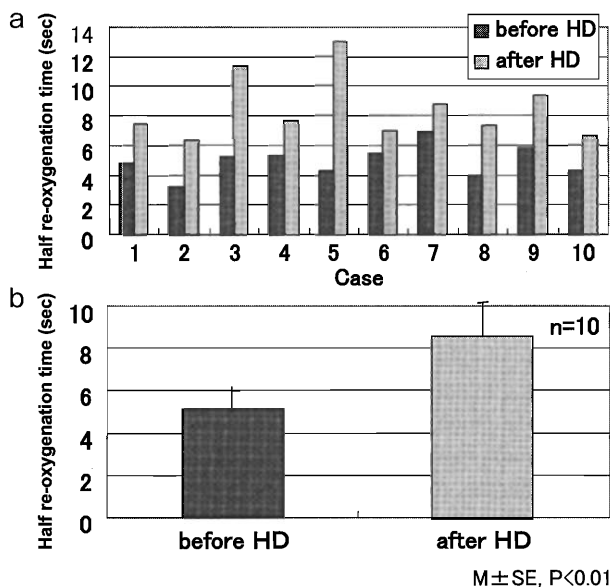


Fig. 6 a. Changes in half re-oxygenation time ($T_{1/2}$) in 10 individual patients before and after exercise. Half re-oxygenation time prolonged significantly right after hemodialysis. b. Mean changes in half re-oxygenation time ($T_{1/2}$) in 10 patients before and after exercise. Half re-oxygenation time prolonged significantly right after hemodialysis. * $P < 0.01$

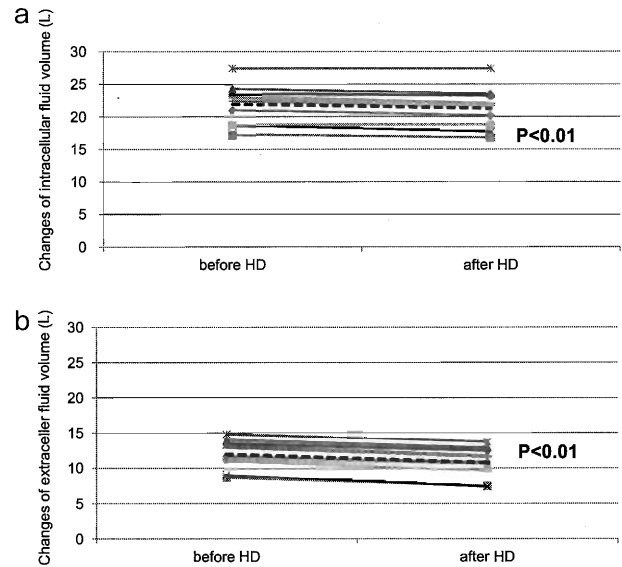


Fig. 7 Changes in intracellular and extracellular fluid volume in 10 patients before and after hemodialysis measured by multi-frequency bioelectrical impedance.

個々の患者の筋肉量などが影響しているものと思われるが詳細については明らかでない。

一方、酸素供給の指標である $T_{1/2}$ 回復時間は安静時、グリップ運動後共に HD 後で有意に延長し、特にグリップ運動後においてその差は顕著であった。 $T_{1/2}$ 回復時間は筋内毛細血管密度、ミオグロビン濃度、ミトコンドリアの大きさ、酸素の酵素活性や酸素運搬能などを総合的に反映し、筋の有酸素能の指標になると考えられている。健常成人の $T_{1/2}$ 回復時間の正常値に関しては 2 分間の強度のグリップ運動後平均値は 13.0 ± 2 秒 (7.8~18.2 秒) や小児での報告がある¹⁵⁾¹⁶⁾。今回対象とした HD 患者とは運動強度や時間が若干異なる事から十分な比較は出来ないが今回の検討は予測に反して $T_{1/2}$ 回復時間は短い結果であった。その解釈についてはさらに定常状態での検討が必要であり今後の課題と考える。今回、外来透析患者を対象とした HD 前後の比較で HD 後、特にグリップ運動後において $T_{1/2}$ 回復時間が有意に延長した理由としては HD 終了後 30~60 分後の短時間後に負荷試験を施行した為、HD 終了後末梢への refilling、少なくとも Fig.7 からは細胞外液量が十分に回復していなかった事による筋への酸素血流の低下が示唆される¹⁷⁾¹⁸⁾。Bioimpedance 法を用いた HD 患者の体組成の経時的な検討の報告によると細胞内、細胞外液量が定常状態に達するには HD 終了後ほぼ 1~3 時間を必要とする為、筋代謝自体を

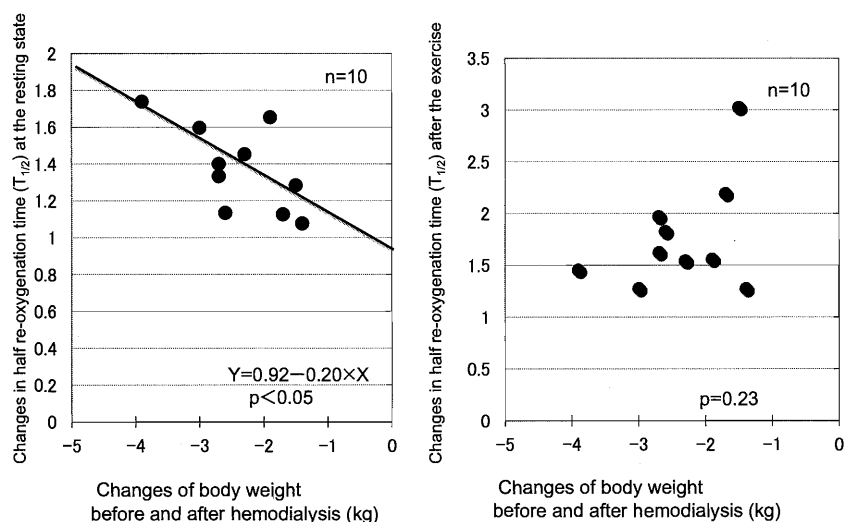


Fig. 8 Correlation between changes in body weight and changes in half re-oxygenation time (T_{1/2}) before and after hemodialysis.

より正確に評価するためには透析後の refilling defect が定常状態となり末梢筋組織への酸素血流が回復する3時間以上を経過してから運動負荷を行い評価する事が望ましい¹⁹⁾.

現在、臨床分類として用いられているCKD stage 3以上の運動能の低下の原因については以前からの心機能や貧血との関連に加え^{20)~22)}、緒言で述べた他にも蛋白分解の指標であるUbiquitinの亢進、IL-6などの炎症性サイトカインの増加やcarnitineの低下、筋肉内のミトコンドリアの異常などにより筋蛋白はさらに異化亢進の方向に傾くことが主に動物実験により報告されている^{23)~27)}。また、HD患者の栄養状態と筋代謝に関しては、近年body mass index (BMI)の高いHD患者の方が導入後の長期予後が良好であるという報告^{7)28)~30)}もありHD導入後の栄養状態の維持や適度な運動が長期透析患者の予後因子として重要である。HD患者の筋代謝に関与する因子は代謝面のみならず、循環血液量の低下に伴う酸素血流の低下など多彩であるが今回用いたNIRによる骨格筋酸素消費量やT_{1/2}回復時間の測定は比較的非侵襲的であり、HD患者など病態下における運動能を把握する上で有用な測定法の一つと考える。

結 論

HD患者10例に近赤外線分光装置を用いて動脈血流遮断法による酸素消費量と酸素供給の指標であるT_{1/2}回復時間をHD前後で測定した結果、酸素消費量にはHD前後で一定の傾向が認められなかったがT_{1/2}回復時間は安静時、及びグリッパ運動後ともにHD後において有意に延長した。また、HD前後の

体重の変化量と、安静時のT_{1/2}回復時間の変化率には相関関係がみられたが、運動後のT_{1/2}回復時間の変化率との間に相関は認められなかった。今回の検討はHD終了後30分~1時間後の早期に運動負荷を施行している為、徐水に伴う細胞外液量、恐らく循環血漿量の低下による筋組織に対する酸素血流の回復が不十分な事がT_{1/2}回復時間の延長に関与していることが示唆された。

謝 辞

本研究の一部はThe Asian federation of Sports Medicine Congress; 2005, Tokyo (Arai J et al. Noninvasive measures of muscle metabolism in patients undertaking maintenance hemodialysis by near-infrared spectroscopy.)で発表した。尚、本研究は2004年5月25日東京女子医科大学倫理委員会承認(受付番号「519」)されている。本研究にあたりご協力頂きましたリハビリテーション科の皆様およびAsian Nephrology Research Group (アジア腎行調査班)、Bioimpedance (In Body 3.2)をご提供いただきました故竹内 正先生(元日本大学名誉教授)に深謝いたします。

開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) Johansen KL, Shubert T, Doyle J et al: Muscle atrophy in patients receiving hemodialysis: effects on muscle strength, muscle quality, and physical function. *Kidney Int* **63**: 291-297, 2003
- 2) Laville M, Fouque D: Muscular function in chronic renal failure. *Adv Nephrol Necker Hosp* **24**: 245-269, 1995

- 3) **Raj DS, Dominic EA, Pai A et al:** Skeletal muscle, cytokine, and oxidative stress in end-stage renal disease. *Kidney Int* **68**: 2338-2344, 2005
- 4) **Fleet M, Osman F, Komaragiri R et al:** Protein catabolism in advanced renal disease: role of cytokines. *Clin nephrol* **70**: 91-100, 2008
- 5) **Moore GF, Bertocci LA, Painter PL:** ³¹P-magnetic resonance spectroscopy assessment of subnormal oxidative metabolism in skeletal muscle of renal failure patients. *J Clin Invest* **91**: 420-424, 1993
- 6) **Sangkabutra T, Crankshaw DP, Schneider C et al:** Impaired K⁺ regulation contributes to exercise limitation in end-stage renal failure. *Kidney Int* **63**: 283-290, 2003
- 7) **Noori N, Kopple JD, Kovesdy CP et al:** Mid-arm muscle circumference and quality of life and survival in maintenance hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* **5**: 2258-2268, 2010
- 8) **Castaneda C, Gordon PL, Parker RC et al:** Resistance training to reduce the malnutrition-inflammation complex syndrome of chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* **43**: 607-616, 2004
- 9) **筒井牧子, 鈴木正司, 高橋幸雄ほか:** エリスロポエチン投与による腎性貧血の改善とそれに伴う運動能力および心機能の評価. *臨透析* **5**: 1945-1953, 1989
- 10) **DePaul V, Moreland J, Eager T et al:** The effectiveness of aerobic and muscle strength training in patients receiving hemodialysis and EPO: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* **40**: 1219-1229, 2002
- 11) **Park JS, Kim SB, Park SK et al:** Effect of recombinant human erythropoietin on muscle energy metabolism in patients with end-stage renal disease: a ³¹P-nuclear magnetic resonance spectroscopic study. *Am J Kidney Dis* **21**: 612-618, 1993
- 12) **Hamaoka T, Iwane H, Simomitsu T et al:** Noninvasive measurements of oxidative metabolism on working human muscles by near-infrared spectroscopy. *J Appl Physiol* **81**: 1410-1417, 1996
- 13) **Sako T, Hamaoka T, Higuchi H et al:** Validity of NIR spectroscopy for quantitatively measuring muscle oxidative metabolic rate in exercise. *J Appl Physiol* **90**: 338-344, 2001
- 14) **Sietsema KE, Amato A, Adler SG et al:** Exercise capacity as a predictor of survival among ambulatory patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* **65**: 719-724, 2004
- 15) **西尾進也:** 近赤外分光法を用いた筋有酸素能力の評価指標の正常域の設定およびその臨床応用. *東医大誌* **55**: 168-177, 1997
- 16) **Matsumoto N, Ichimura S, Hamaoka Y et al:** Impaired muscle oxygen metabolism in uremic children: improved after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* **48**: 473-480, 2006
- 17) **仲里 聡, 久保和雄, 杉野信博:** 重水による全体水分量の測定 (第1報) 健常者, ネフローゼ患者, 血液透析患者についての比較検討. *日透析療会誌* **21**: 837-842, 1988
- 18) **Iimura O, Tabei K, Nagashima H et al:** A study on regulating factors of plasma refilling during hemodialysis. *Nephron* **74**: 19-25, 1996
- 19) **Basile C, Vernaglione L, Di Iorio B et al:** Development and validation of bioimpedance analysis prediction equations for dry weight in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* **2**: 675-680, 2007
- 20) **勝村俊仁:** 長時間持久運動後の心機能ならびに血清酵素活性の変化. *東医大誌* **51**: 56-64, 1993
- 21) **Deligiannis A:** Cardiac adaptations following exercise training in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* **61**: S46-S50, 2004
- 22) **Moore GE, Brinker KR, Stray-Gundersen J et al:** Determinants of VO₂ peak in patients with end-stage renal disease: on and off dialysis. *Med Sci Sports Exerc* **25**: 18-23, 1993
- 23) **Lecker SH, Goldberg AL, Mitch WE:** Protein degradation by the ubiquitin-proteasome pathway in normal and disease states. *J Am Soc Nephrol* **17**: 1807-1819, 2006
- 24) **Zhang L, Rajan V, Lin E et al:** Pharmacological inhibition of myostatin suppresses systemic inflammation and muscle atrophy in mice with chronic kidney disease. *FASEB J* **25**: 1653-1663, 2011
- 25) **Raj DS, Moseley P, Dominic EA et al:** Interleukin-6 modulates hepatic and muscle protein synthesis during hemodialysis. *Kidney Int* **73**: 1054-1061, 2008
- 26) **Evans AM, Faulk RJ, Nation RL et al:** Impact of hemodialysis on endogenous plasma and muscle carnitine levels in patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* **66**: 1527-1534, 2004
- 27) **Miró O, Marrades RM, Roca J et al:** Skeletal muscle mitochondrial function is preserved in young patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* **39**: 1025-1031, 2002
- 28) **Mutsert R, Snijder MB, Sman-de Beer F et al:** Association between body mass index and mortality is similar in the hemodialysis population and the general population at high age and equal duration of follow-up. *J Am Soc Nephrol* **18**: 967-974, 2007
- 29) **Noori N, Kovesdy CP, Bross R et al:** Novel equations to estimate lean body mass in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* **57**: 130-139, 2011
- 30) **Johansen KL:** Association of body composition with survival among patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* **5**: 2144-2145, 2010