

Tasa de catabolismo proteico normalizado (nPCR) y fragilidad en pacientes en hemodiálisis

Normalized protein catabolism rate (nPCR) and frailty in hemodialysis patients

Sebastián ARIAS MONGE, Christian BURGOS TOAZA, Cecilia ARTEAGA-PAZMIÑO

Carrera de Nutrición y Dietética, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Guayaquil, Guayaquil – Ecuador.

Recibido: 26/febrero/2024. Aceptado: 16/abril/2024.

RESUMEN

Introducción: La ingesta de proteínas insuficiente y la fragilidad son problemáticas frecuentes en pacientes en hemodiálisis (HD).

Objetivo: El objetivo de este estudio fue determinar la asociación entre la tasa de catabolismo proteico normalizado (nPCR) y la fragilidad en pacientes en HD ambulatoria.

Pacientes y Métodos: Estudio transversal, realizado en el Instituto del Riñón y Diálisis "INRIDI San Martín" de Guayaquil, Ecuador. Se utilizó el nPCR como indicador indirecto de la ingesta de proteínas y se clasificó como: <1 g/kg/día (bajo), 1-1,2 g/kg/día (medio) y >1,2 g/kg/día (alto); la fragilidad se valoró con la escala FRAIL.

Resultados: Se evaluó a 49 participantes con una edad de 58 (52,5-65,5) años, el 65,3% (n=32) eran mujeres, la media de IMC fue $27,4 \pm 4,9$ kg/m² y el nPCR de 0,80 (0,67-0,93) g/kg/día. El 85,7% (n=42) presentó un nPCR bajo y 42,9% (n=22) tuvo fragilidad. No se encontró asociación entre el nPCR y la fragilidad en los sujetos estudiados (p=0,828).

Conclusión: No existe asociación entre nPCR y fragilidad en la población estudiada.

PALABRAS CLAVE

Hemodiálisis; Tasa de catabolismo proteico normalizado; Fragilidad.

ABSTRACT

Introduction: Low protein intake and frailty are frequent issues in hemodialysis (HD) patients.

Aim: The aim of this study was to determine the association between the normalized protein catabolism rate (nPCR) and frailty in patients on outpatient HD.

Methods: Cross-sectional study, conducted at the Instituto del Riñón y Diálisis "INRIDI San Martín" in Guayaquil, Ecuador. nPCR was used as a surrogate indicator of protein intake and was classified as: <1 g/kg/day (low), 1-1.2 g/kg/day (medium), and >1.2 g/kg/day (high); frailty was assessed with the FRAIL scale.

Results: 49 participants with an age of 58 (52.5-65.5) years were evaluated, 65.3% (n=32) were women, the mean BMI was 27.4 ± 4.9 kg/m² and the nPCR was 0.80 (0.67-0.93) g/kg/day. 85.7% (n=42) had a low nPCR and 42.9% (n=22) had frailty. No association was found between nPCR and frailty in the subjects studied (p=0.828).

Conclusion: There is no association between nPCR and frailty in the population studied.

KEYWORDS

Hemodialysis; Normalized protein catabolism rate; Frailty.

Correspondencia:

Cecilia Arteaga-Pazmiño
ceciliaarteagap@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La fragilidad es una condición clínica caracterizada por una mayor vulnerabilidad a factores estresantes endógenos y exógenos¹. En sujetos con enfermedad renal crónica (ERC), la fragilidad está fuertemente asociada con la progresión de la patología². Particularmente en pacientes en hemodiálisis (HD), se ha descrito una prevalencia de fragilidad que oscila entre el 6% y el 81,5%³⁻⁵, la misma que figura como un fuerte predictor de hospitalización, derivación a cuidados en centros geriátricos y mortalidad⁶⁻⁹.

La etiología de la fragilidad en pacientes en HD es compleja, y parece ser el resultado de la interacción de múltiples factores comunes de la población con ERC, entre ellos, edad avanzada, sedentarismo⁹, proteólisis muscular asociada al desequilibrio hormonal, inmunosenescencia, desgaste proteico energético, la baja masa y función muscular¹⁰, acumulación de toxinas urémicas, estado catabólico crónico, resistencia a la insulina, acidosis metabólica, inflamación crónica de bajo grado y otras comorbilidades¹¹⁻¹³.

En pacientes en HD, la ingesta de proteínas debe cubrir las demandas metabólicas así como suplir las pérdidas de aminoácidos asociadas a tratamiento dialítico¹⁴. Varios estudios han reportado que la ingesta dietética de proteínas a menudo es inferior a las recomendaciones para pacientes en HD, especialmente en los días de tratamiento de diálisis en comparación con los días sin tratamiento¹⁵. Una inadecuada ingesta de proteínas (<1,2 g/kg/día)¹⁶ puede llevar a una reducción de la masa magra¹⁷, así como a una disminución del estímulo de la síntesis proteica, exacerbando la atrofia muscular, difusión neuromuscular^{18,19}, y pérdida de la movilidad²⁰, los cuales, están involucrados en el deterioro del estado nutricional⁷ y el desarrollo de la fragilidad en estos pacientes.

La tasa de catabolismo proteico normalizado (nPCR) es un indicador de evaluación y monitoreo de la ingesta de proteínas y ha sido recomendado como una medida de utilidad para la valoración del estado nutricional con posible importancia pronóstica en pacientes en diálisis²¹. En este sentido, se ha reportado que los pacientes con valor de nPCR bajo tienen una mayor incidencia de mortalidad que aquellos con una nPCR media²².

El objetivo de este estudio fue determinar la asociación entre nPCR, un indicador indirecto de la ingesta proteica, y la fragilidad en pacientes en HD ambulatoria.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente estudio es observacional de corte transversal. El estudio se realizó en el Instituto del Riñón y Diálisis "INRIDI San Martín" de la ciudad de Guayaquil, Ecuador. El período de estudio fue del 1 de febrero al 28 de febrero de 2023.

La población estuvo conformada por pacientes entre 18 a 65 años con ERC estadio 5 en programa de 4 horas de he-

modiálisis trisemanal en forma ambulatoria. Se excluyeron sujetos con deterioro cognitivo, neoplasias activas, enfermedades infecciosas agudas, amputaciones de miembros inferiores y discapacidad física.

La muestra se seleccionó a partir de un muestreo no probabilístico a partir de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión descritos en el estudio.

Las variables estudiadas fueron: socio-demográficas: edad, sexo, estado civil. Variables clínicas: Fragilidad, antecedentes patológicos personales y Kt/V. Variables antropométricas: peso seco en kilogramos, talla en centímetros, índice de masa corporal (kg/m²), y ganancia de peso interdialítica en kilogramos. Variables bioquímicas: glucosa plasmática (mg/dL), albúmina (g/dL), nitrógeno ureico pre-diálisis (BUN pre) (mg/dL) y nitrógeno ureico postdiálisis (BUN post) (mg/dL). Variables de ingesta de proteínas: nPCR.

La información fue recolectada en una base de datos electrónica creada por los autores a partir de entrevistas. Las mediciones bioquímicas fueron parte de la actividad normal de la institución en la que se realizan mensualmente en los estudios de control y fueron recolectados del sistema de laboratorio de la institución.

La fragilidad se valoró a través de la escala FRAIL. Esta escala considera 5 componentes: fatiga, resistencia, deambulación, enfermedad y pérdida de peso. Los puntajes de la escala frágil varían de 0 a 5 (0 = mejor a 5 = peor) y representan el estado de salud: frágil (3-5), pre-frágil (1-2) y no frágil (0 puntos)²³. La fatiga se valoró preguntando a los participantes cuánto tiempo durante las últimas 2 semanas se sintieron cansados, con respuestas de "todo el tiempo" o "la mayor parte del tiempo" que obtuvieron 1 punto. La resistencia se evaluó preguntando a los participantes si tenían alguna dificultad para subir las escaleras de un piso solos sin descanso y sin ayudas, y la deambulación preguntando si tenían alguna dificultad para caminar varios cientos de metros solos y sin ayudas. Las respuestas "sí" se calificaron cada una con 1 punto. La enfermedad se calificó con 1 para los encuestados que reportaron 5 o más enfermedades. La pérdida de peso se calificó con 1 para los encuestados con una disminución de peso del 5% o más en los últimos 12 meses según el autoinforme.

El nPCR se estimó a partir de un modelo de dos puntos de la cinética de la urea en hemodiálisis sugerido por Depner y Daugirdas²⁴ en donde el nPCR= nitrógeno ureico/(25,8 + 1,15 + 56,4 [Kt/V])+0,168. Los valores de nPCR se categorizaron como bajos (nPCR < 1,0), medio (nPCR 1,0 – 1,2) y alto (nPCR ≥ 1,2).

Análisis estadístico

Los datos fueron analizados en el programa estadístico SPSS versión 25.0.

Las variables categóricas se expresan como frecuencias absolutas (n) y frecuencias relativas (%); por otro lado, las va-

riables numéricas se expresan como medias y desviaciones estándar (DE) o como mediana y rangos intercuartílicos (RI), según su distribución. La distribución de las variables se probó a través de la prueba Shapiro-Wilk. Se utilizó la prueba estadística Chi-cuadrado para comparar las categorías de nPCR "bajo", "medio" o "alto" con las categorías de la escala FRAIL "no frágil", "pre-frágil" y "frágil". Un valor $p < 0,05$ se consideró como estadísticamente significativo.

Aspectos éticos

La investigación se realizó según los principios éticos de la Declaración de Helsinki²⁵. Para la obtención de datos se solicitó un permiso de investigación a la Dirección del Instituto del Riñón y Diálisis "INRIDI San Martín". La información obtenida en este estudio guardó absoluta confidencialidad, por lo que aseguró que todos los pacientes recibieran un código numérico como identificación. Adicionalmente, los pacientes que aceptaron formar parte del estudio, firmaron un consentimiento informado de participación.

RESULTADOS

Se evaluó a un total de 49 pacientes con una mediana de edad de 58 (52,5 – 65,5) años, de los cuales, el 65,31% (n=32) fueron mujeres. El 51,02% (n=25) eran casados y

53,1% (n=26) presentaba diabetes mellitus tipo 2. La mediana de peso seco de los participantes fue 67 (60 – 83,5) kg, con una ganancia de peso interdialítica de 2 (1,5 – 2,5) kg. El 38,78% (n=19) presentó normopeso, el 34,7% (n=17) sobrepeso y el 26,5% (n=13) obesidad en alguna de sus categorías. En la tabla 1 se resumen las características sociodemográficas, antropométricas y bioquímicas de la población según género.

La mediana de nPCR fue 0,80 (0,67 – 0,93) g/kg de peso/día. El 85,7% (n=42) de los participantes presentó un nPCR bajo, como se ilustra en la figura 1.

Respecto a la valoración de fragilidad, el 44,9% (n=22) de los pacientes fue identificado como pre-frágil, seguido del 42,9% (n=21) que presentaba fragilidad.

De acuerdo a las categorías de fragilidad, se encontró que los participantes frágiles presentaban niveles de albúmina significativamente más bajos ($p = 0,039$) que aquellos no frágiles o pre-frágiles.

No se encontró relación estadísticamente significativa las categorías de nPCR y la fragilidad (valor $p = 0,828$) en los sujetos estudiados, no obstante, la distribución más amplia del puntaje de fragilidad se encontró en el grupo de nPCR bajo, como se ilustra en el Figura 2.

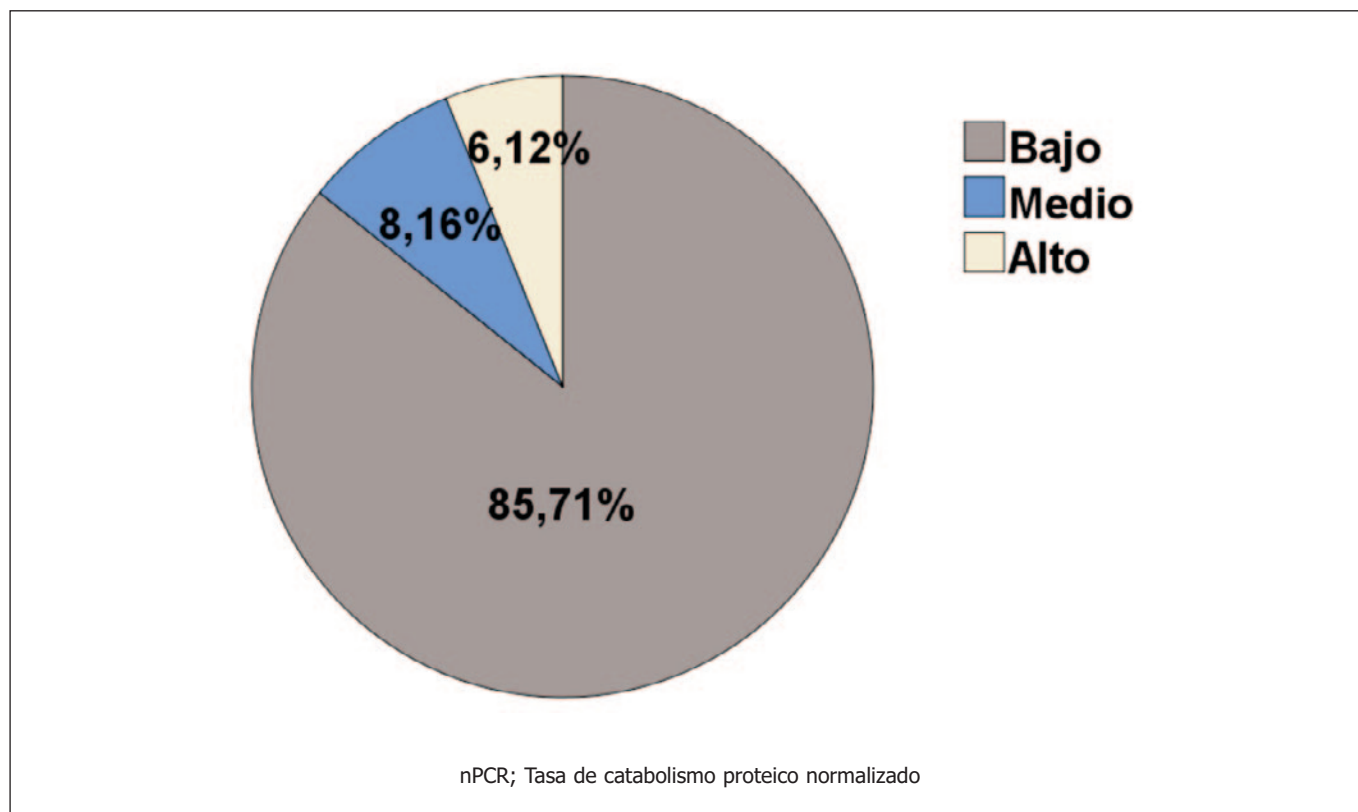


Figura 1. Categorías de nPCR de los sujetos de estudio

Tabla 1. Características sociodemográficas, antropométricas y bioquímicas de los sujetos de estudio según género

Características	Todos (n=49)	Femenino (n=32)	Masculino (n=17)	p valor
Edad, años Mediana (RI)	58 (52,5 – 65,5)	58 (53 – 65,7)	57 (43 – 65,5)	0,308
Estado civil, n (%)				
Soltero	9 (18,4)	5 (15,6)	4 (23,5)	0,666
Casado	25 (51)	18 (56,3)	7 (41,2)	
Unión libre	6 (12,2)	3 (9,4)	3 (17,6)	
Divorciado	5 (10,2)	4 (12,5)	1 (5,9)	
Viudo	4 (8,2)	2 (6,3)	2 (11,8)	
Comorbilidades, n (%)				
DM2	26 (53,1)	20 (62,5)	6 (35,3)	0,108
HTA	18 (36,7)	8 (25)	10 (58,8)	
Litiasis renal	3 (6,1)	2 (6,3)	1 (5,9)	
Otras	2 (4,1)	2 (6,3)	0 (0)	
Peso seco (kg) Mediana (RI)	67 (60 – 83,5)	71,75 (60,6-84,37)	66,50 (57,75-74,50)	0,294
Talla (cm) Media ± DE	160,9 ± 27,44	164 ± 8,82	154 ± 7,05	0,000*
IMC (kg/m ²) Media ± DE	27,44 ± 4,94	26,81 ± 4,69	28,63 ± 5,35	0,225
GPID (kg) Mediana (RI)	2 (1,5 – 2,5)	2,25 (1,50-2,50)	1,5 (1,5-2,5)	0,508
Hemoglobina (g/dL) Media ± DE	11,38 ± 1,44	11,32 ± 9,85	11,50 ± 1,22	0,785
Glucosa (g/dL) Mediana (RI)	147 (95,9-159,1)	120 (98 – 219)	125,5 (94,3-156,35)	0,737
BUN pre (mg/dL) Mediana (RI)	41 (35,5 – 50)	41 (36-51,10)	43 (33,5 – 49,5)	0,644
BUN post (mg/dL) Media ± DE	11,8 ± 3,81	12 ± 3,84	10,94 ± 3,73	0,214
Albúmina (g/dL) Media ± DE	4,44 ± 0,30	4,41 ± 0,30	4,50 ± 0,29	0,318
nPCR (g/kg/día) Mediana (RI)	0,80 (0,67 – 0,93)	0,77 (0,68-0,95)	0,64 (0,81-0,90)	0,777
Kt/V	1,42 ± 0,18	1,41 ± 0,17	1,44 ± 0,20	0,643

* p < 0,05. DM2, Diabetes mellitus tipo 2; HTA, Hipertensión arterial; IMC, Índice de masa corporal; GPID, Ganancia de peso interdialítica; BUN, nitrógeno ureico; nPCR, tasa de catabolismo proteico normalizado; RI, Rango intercuartílico; DE, Desviación estándar.

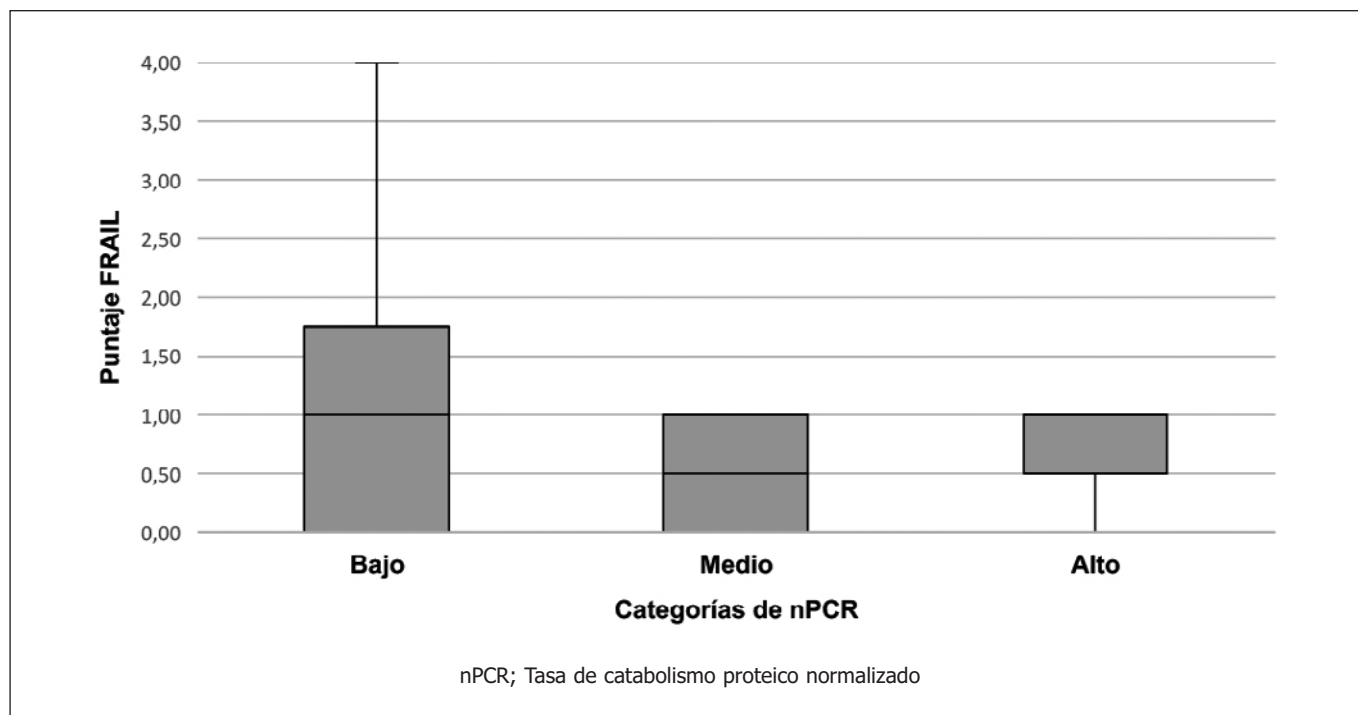


Figura 2. Puntaje de escala FRAIL según categorías de nPCR

DISCUSIÓN

El objetivo del presente estudio fue valorar la asociación entre el nPCR y fragilidad en pacientes en HD. El nPCR fue bajo en la mayoría de los pacientes, y la prevalencia de fragilidad se identificó en casi la mitad de la población. No se encontró relación entre el nPCR y fragilidad en los sujetos estudiados.

El nPCR es un indicador frecuentemente utilizado para estimar la ingesta de proteínas en pacientes en HD²⁶⁻²⁸. Mediante el análisis de las categorías de nPCR, el 85% de los participantes presentaron niveles por debajo de lo recomendado. Estos resultados son superiores a los reportados por Hasegawa et al., quienes encontraron un nPCR bajo en el 50,6% de su población²². Por otro lado, Zheng et al. identificaron una prevalencia de nPCR por debajo del promedio en el 65,8% de una cohorte de pacientes en HD. Las diferencias entre los resultados del presente estudio y del estudio de Zheng et al. pueden estar determinados por los puntos de corte utilizado por los citados autores, quienes consideraron el valor de nPCR <1,2 kg/día como indicador de ingesta por debajo del promedio²⁶.

Respecto a la prevalencia de fragilidad, los resultados de esta investigación son consistentes con los reportados por Ju Lee et al.²⁹ quienes identificaron fragilidad en el 46% de su población. Estas similitudes pueden estar dadas por los factores sociodemográficos como la edad, puesto que los pacientes con fragilidad se encontraban principalmente en el rango de edad de 44 a 78 años, mientras que los resul-

tados de este estudio referente a la edad reflejan rangos entre 55 y 70 años. Otra similitud es la prevalencia de fragilidad según género, puesto que en el género femenino se encontró una mayor prevalencia de fragilidad al igual que los resultados del presente estudio. Adicionalmente, un estudio realizado en un hospital de segundo nivel de atención en salud del país, reportó una proporción entre 35-56,2% de pacientes en HD con esta condición, según las herramientas utilizadas para identificarla³⁰.

Similar a la reportado por Johansen et al.³¹, en el presente estudio no se encontró relación entre las categorías de nPCR y la fragilidad en pacientes en hemodiálisis. No obstante, los resultados de Hasegawa et al.²² demostraron una relación entre ingesta de proteínas, valorada a través del nPCR, y la fragilidad (valor $p = <0,01$). Las herramientas utilizadas para valorar la fragilidad, así como los tamaños muestrales, podrían explicar las discrepancias en los resultados.

Finalmente, se encontró que los pacientes frágiles presentaron niveles más bajos de albúmina que aquellos sin fragilidad o pre-frágiles, lo cual resalta la relación entre marcadores de inflamación y la fragilidad³², y refuerza los resultados de otros investigadores³³.

Dentro de las principales limitaciones de este estudio se encuentran el tamaño muestral reducido, el corto periodo de evaluación de los pacientes, así como la ausencia de valoración de ingesta proteica a través de herramientas como el recordatorio de 48 horas. Además, el presente estudio es de

carácter transversal, lo cual limitó la toma de datos en una única ocasión.

El presente estudio es uno de los pioneros a nivel local que valora los niveles de nPCR y la fragilidad en pacientes en hemodiálisis, y sienta las bases para profundizar en los factores asociados y de riesgo de fragilidad en pacientes en hemodiálisis.

CONCLUSIONES

No se encontró asociación entre la ingesta de proteínas, valorada a través del nPCR, y la fragilidad en pacientes en HD ambulatoria. Sin embargo, se encontró una relación significativa entre los niveles de albúmina y las categorías de fragilidad, lo cual resalta la importancia de incluir diferentes indicadores en la valoración nutricional que permitan desarrollar estrategias de intervención integrales para pacientes en HD. Se sugiere el desarrollo de más estudios en esta área para reforzar los resultados obtenidos.

AGRADECIMIENTO

A las autoridades del Instituto del Riñón y Diálisis "INRIDI San Martín por la apertura para realizar este estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Proietti M, Cesari M. Frailty: What Is It? *Adv Exp Med Biol.* 2020;1216:1-7. Doi: 10.1007/978-3-030-33330-0_1
- Daya N, Voskertchian A, Schneider ALC, Ballew S, McAdams DeMarco M, Coresh J, et al. Kidney Function and Fracture Risk: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(2):218-26. Doi: 10.1053/j.ajkd.2015.06.020
- Lee HJ, Son YJ. Prevalence and Associated Factors of Frailty and Mortality in Patients with End-Stage Renal Disease Undergoing Hemodialysis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(7):3471. Doi: 10.3390/ijerph18073471
- Wadhwa A, Balbale SN, Palleti SK, Samra M, Lopez-Soler RI, Stroupe KT, et al. Prevalence and feasibility of assessing the frailty phenotype among hemodialysis patients in a dialysis unit. *BMC Nephrol.* 2023;24(1):371. Doi: 10.1186/s12882-023-03413-w
- Zhao Y, Liu Q, Ji J. The prevalence of frailty in patients on hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* 2020;52(1):115-20. Doi: 10.1007/s11255-019-02310-2
- García-Canton C, Rodenas A, Lopez-Aperador C, Rivero Y, Anton G, Monzon T, et al. Frailty in hemodialysis and prediction of poor short-term outcome: mortality, hospitalization and visits to hospital emergency services. *Ren Fail.* 2019;41(1):567-75. Doi: 10.1080/0886022X.2019.1628061
- 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. Doi: 10.1177/2040622319880382
- Hendra H, Sridharan S, Farrington K, Davenport A. Characteristics of Frailty in Haemodialysis Patients. *Gerontol Geriatr Med.* 2022;8:23337214221098889. Doi: 10.1177/23337214221098889
- Wong L, Duque G, McMahon LP. Sarcopenia and Frailty: Challenges in Mainstream Nephrology Practice. *Kidney Int Rep.* 2021;6(10):2554-64. Doi: 10.1016/j.ekir.2021.05.039
- Santos MVR dos, Figueiredo RRB, Alcântara RVP de, Almeida SS de, Morais CN de, Melo MCAL de. Estado Nutricional e Qualidade de Vida de Pacientes com Doença Renal Crônica Submetidos à Hemodiálise : Estado Nutricional e Qualidade de Vida. *Nutrición Clínica y Dietética Hospitalaria.* 2021;41(4). Doi: 10.12873/414virginia
- Otobe Y, Rhee CM, Nguyen M, Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Current Status of the Assessment of Sarcopenia, Frailty, Physical Performance and Functional Status in Chronic Kidney Disease Patients. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2022;31(1):109-28. Doi: 10.1097/MNH.0000000000000763
- Chao CT, Lin SH. Uremic Toxins and Frailty in Patients with Chronic Kidney Disease: A Molecular Insight. *Int J Mol Sci.* 2021;22(12):6270. Doi: 10.3390/ijms22126270
- Song YH, Cai GY, Xiao YF, Chen XM. Risk factors for mortality in elderly haemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrology.* 2020;21(1):377. Doi: 10.1186/s12882-020-02026-x
- Saglimbene VM, Su G, Wong G, Natale P, Ruospo M, Palmer SC, et al. Dietary intake in adults on hemodialysis compared with guideline recommendations. *J Nephrol.* 2021;34(6):1999-2007. Doi: 10.1007/s40620-020-00962-3
- Liu PJ, Ma F, Wang QY, He SL. The effects of oral nutritional supplements in patients with maintenance dialysis therapy: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One.* 2018;13(9):e0203706. Doi: 10.1371/journal.pone.0203706
- Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, Campbell KL, Carrero JJ, Chan W, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. *American Journal of Kidney Diseases.* 2020;76(3):S1-107. Doi: 10.1053/j.ajkd.2020.05.006
- Hendriks FK, Smeets JSJ, van der Sande FM, Kooman JP, van Loon LJC. Dietary Protein and Physical Activity Interventions to Support Muscle Maintenance in End-Stage Renal Disease Patients on Hemodialysis. *Nutrients.* 2019;11(12):2972. Doi: 10.1053/j.ajkd.2020.05.006
- Sahathevan S, Karupaiah T, Khor BH, Sadu Singh BK, Mat Daud ZA, Fiaccadori E, et al. Muscle Status Response to Oral Nutritional Supplementation in Hemodialysis Patients With Protein Energy Wasting: A Multi-Center Randomized, Open Label-Controlled Trial. *Front Nutr.* 2021;8:743324. Doi: 10.3389/fnut.2021.743324
- Hara H, Nakamura Y, Hatano M, Iwashita T, Shimizu T, Ogawa T, et al. Protein Energy Wasting and Sarcopenia in Dialysis Patients. *Recent Advances in Dialysis Therapy in Japan.* 2018;196:243-9. Doi: 10.1159/000485729
- Coelho-Junior HJ, Calvani R, Picca A, Tosato M, Landi F, Marzetti E. Protein Intake and Frailty in Older Adults: A Systematic Review

- and Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients*. enero de 2022;14(13):2767.
21. Qin A, Liu X, Yin X, Zhou H, Tang Y, Qin W. Normalized Protein Catabolic Rate Is a Superior Nutritional Marker Associated With Dialysis Adequacy in Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis Patients. *Front Med (Lausanne)*. 2021;7:603725. Doi: 10.3389/fmed.2020.603725
 22. Hasegawa J, Kimachi M, Kurita N, Kanda E, Wakai S, Nitta K. The Normalized Protein Catabolic Rate and Mortality Risk of Patients on Hemodialysis by Frailty Status: The Japanese Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study. *J Ren Nutr*. 2020;30(6):535-9. Doi: 10.1053/j.jrn.2019.12.005
 23. Morley JE, Vellas B, van Kan GA, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, et al. Frailty Consensus: A Call to Action. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(6):392-7. Doi: 10.1016/j.jamda.2013.03.022
 24. Depner TA, Daugirdas JT. Equations for normalized protein catabolic rate based on two-point modeling of hemodialysis urea kinetics. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7(5):780-5. Doi: 10.1681/ASN.V75780
 25. Shrestha B, Dunn L. The Declaration of Helsinki on Medical Research involving Human Subjects: A Review of Seventh Revision. *J Nepal Health Res Counc*. 2020;17(4):548-52. Doi: 10.33314/jnhrc.v17i4.1042
 26. Zheng CM, Hsu YH, Lu CL, Chen HH, Lu KC, Chen JS, et al. The modulating effect of dietary protein intake on mortality in long-term hemodialysis patients: A nationwide population-based study. *International Journal of Clinical Practice*. 2021;75(3):e13747. Doi: 10.1111/ijcp.13747
 27. Caldiroli L, Molinari P, Dozio E, Rigolini R, Giubbilini P, Romanelli MMC, et al. In Patients with Chronic Kidney Disease Advanced Glycation End-Products Receptors Isoforms (sRAGE and esRAGE) Are Associated with Malnutrition. *Antioxidants (Basel)*. 2022; 11(7):1253. Doi: 10.3390/antiox11071253
 28. Ohnaka S, Yamada S, Tsujikawa H, Arase H, Taniguchi M, Tokumoto M, et al. Association of normalized protein catabolic rate (nPCR) with the risk of bone fracture in patients undergoing maintenance hemodialysis: The Q-Cohort Study. *Clin Nutr*. 2021;40(3):997-1004. Doi: 10.1016/j.clnu.2020.07.003
 29. Lee HJ, Son YJ. Prevalence and Associated Factors of Frailty and Mortality in Patients with End-Stage Renal Disease Undergoing Hemodialysis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(7):3471. Doi: 10.3390/ijerph18073471
 30. Chediak C, Coloma N, Cabay K, González P, Bonilla M, Mendieta L, et al. MO854: Implementation of a Geriatric Assessment in Elderly Hemodialysis Patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2022; 37(Supplement_3):gfac083.036. Doi: 10.1093/ndt/gfac083.036
 31. Johansen KL, Dalrymple LS, Delgado C, Chertow GM, Segal MR, Chiang J, et al. Factors Associated with Frailty and Its Trajectory among Patients on Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(7):1100-8. Doi: 10.2215/CJN.12131116
 32. Yamamoto M, Adachi H, Enomoto M, Fukami A, Nakamura S, Nohara Y, et al. Lower albumin levels are associated with frailty measures, trace elements, and an inflammation marker in a cross-sectional study in Tanushimaru. *Environ Health Prev Med*. 2021;26(1):25. Doi: 10.1186/s12199-021-00946-0
 33. Takeuchi H, Uchida HA, Kakio Y, Okuyama Y, Okuyama M, Umebayashi R, et al. The Prevalence of Frailty and its Associated Factors in Japanese Hemodialysis Patients. *Aging Dis*. 2018; 9(2):192-207. Doi: 10.14336/AD.2017.0429