

Sarcopenia en pacientes con enfermedades autoinmunes

Cerpa-Cruz Sergio, Castañeda-Ureña María, Martínez-Bonilla Gloria, González-Díaz Verónica, Ruíz-González Francisco J., Pérez-Romero Misael A. y Gutiérrez-Ureña Sergio.

Autor para correspondencia

Sergio Cerpa Cruz. Servicio de Reumatología. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Hospital 278. Col. El Retiro, Guadalajara, Jalisco, México.
Contacto al correo: sacer04@prodigy.net.mx

Palabras clave: Sarcopenia, artritis, lupus, autoinmune, densitometría.

Keywords: sarcopenia, arthritis, lupus, autoimmune, densitometry.

REVISTA MÉDICA MD, Año 7, número 3, febrero a abril 2016, es una publicación trimestral editada por Roberto Miranda De La Torre, Sierra Grande 1562 Col. Independencia, Guadalajara, Jalisco, C.P. 44340. www.revistamedicamd.com, md.revistamedica@gmail.com. Editor responsable: Javier Soto Vargas. Reservas de Derecho al Uso Exclusivo No. 04-2013-091114361800-203. ISSN: 2007-2953. Licitud de Título y Licitud de Contenido: en Trámite. Responsable de la última actualización de este número Comité Editorial de la Revista Médica MD Sierra Grande 1562 Col. Independencia, Guadalajara, Jalisco, C.P. 44340. Fecha de última modificación 30 de abril de 2016.





Sarcopenia en pacientes con enfermedades autoinmunes

Cerpa-Cruz S^a, Castañeda-Ureña M^a, Martínez-Bonilla G^a, González-Díaz V^a, Ruíz-González FJ^b, Pérez-Romero MA^b, Gutiérrez-Ureña S^a

Resumen

Introducción

Sarcopenia se refiere a la pérdida de la masa, la fuerza y la función muscular. La sarcopenia autoinmune se refiere a la pérdida excesiva de peso asociada con desgaste muscular severo, debido al aumento de citocinas proinflamatorias.

Objetivo

Determinar la frecuencia de sarcopenia en pacientes con Artritis Reumatoide y Lupus Eritematoso Sistémico.

Material y Métodos

Se trata de un estudio transversal analítico. Participaron pacientes del servicio de Reumatología del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Se realizó muestreo aleatorio simple. Se excluyeron pacientes con trastornos crónicos renales, hepáticos, cardíacos y/o que tomaran inhibidores de HMG-CoA reductasa. Se obtuvieron historia clínica y examen físico, medidas antropométricas. La actividad de las enfermedades autoinmunes se midió con DAS-28 y MEX-SLEDAI. Se obtuvo la masa muscular utilizando DEXA. Se hizo estadística descriptiva, Chi-cuadrada y la prueba H de Kruskal Wallis, para la correlación de variables la r de Spearman, se consideraron significativos valores de p <0.05 y para la magnitud de asociación OR; se usó SPSS v 12.0.

Resultados

Se incluyeron 46 pacientes con enfermedades autoinmunes (EA), 26 pacientes con AR y 20 con LES y 25 sujetos sanos. El promedio de edad del grupo EA fue 40 ± 13.4 vs 39 ± 18 en el grupo control. El 90% de los pacientes tomaba hidroxicloroquina y 80% dosis moderadas de corticoides. El grupo EA tuvo obesidad en 28% vs 16%. La frecuencia de sarcopenia en el grupo EA fue de 26% vs 20% ($p=<0.001$) en sujetos sanos. No hubo diferencia en casos de obesidad sarcopenica. El riesgo de sarcopenia en pacientes sedentarios fue de OR 1.93. No encontramos correlación entre la actividad de las EA y la sarcopenia. El uso de hidroxicloroquina no es un factor de protección para sarcopenia. El riesgo de desarrollar sarcopenia en pacientes con EA fue de OR 1.4 (IC 95% 0.434 a 4.596).

Discusión

Nuestro trabajo demostró que los pacientes con EA tienen un discreto riesgo de sarcopenia autoinmune comparado con sujetos sanos.

Palabras clave: Sarcopenia, artritis, lupus, autoinmune, densitometría.

a. Servicio de Reumatología y Enfermedades Autoinmunes, Hospital Civil de Guadalajara, Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, MX.

b. Clínica de Osteoporosis, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, MX.

Autor para correspondencia

Sergio Cerpa Cruz. Servicio de Reumatología. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Hospital 278. Col. El Retiro, Guadalajara, Jalisco, México.

Contacto al correo electrónico:
sacer04@prodigy.net.mx

Sarcopenia in patients with autoimmune diseases

Abstract

Introduction.

Sarcopenia is the loss of muscular mass, strength and function. Autoimmune sarcopenia refers to excessive weight loss, associated with severe muscular wasting due to an increase in proinflammatory cytokines.

Material and Methods.

We designed a transversal analytic study. Patients were selected from the rheumatology unit through simple aleatory sampling. Exclusion criteria included patients with chronic kidney disease, heart and hepatic failure, and those taking HMG-CoA reductase inhibitors. We obtained medical records, physical examination, and anthropometric measures. Autoimmune disease activity was measured with DAS-28 and MEX-SLEDAI. Muscle mass was obtained through DEXA. Descriptive statistics was used with chi squared and Kruskal Wallis H test. For variable correlation we used Spearman's rho and for magnitude association OR. Analysis was done using SPSS 12.0.

Results.

Of the 46 patients with autoimmune diseases (AD), 26 of them with rheumatoid arthritis, 20 with systemic lupus erythematosus and 25 healthy persons. The average age of the AD group was 40+ 13.4 vs. 39+18 in the control group. 90% of the patients were taking hydroxychloroquine and 80% moderate steroid doses. The AD group reported obesity in 28% of cases vs 16% in control group. Sarcopenia frequency in the AD group was 26% vs 20% ($p<0.001$) in healthy subjects. No difference was found in cases with sarcopenic obesity. Risk for sarcopenia in sedentary patients was OR 1.93. We found no relation between AD activity and sarcopenia. Hydroxychloroquine use is not protective against the development of sarcopenia. The risk of developing sarcopenia in patients with AD was OR 1.4 (CI 95% 0.434 to 4.596).

Discussion.

Our study showed that patients with AD have a discrete risk of developing autoimmune sarcopenia compared to healthy controls.

Key Words: sarcopenia, arthritis, lupus, autoimmune, densitometry.

Introducción

El sistema muscular esquelético a partir de la tercera década de la vida sufre una lenta pero progresiva pérdida de la masa y fuerza muscular, circunstancia que se acentúa a partir de los 65–70 años. A partir de los 50 años la masa muscular disminuye entre un 1–2% anualmente y la fuerza muscular lo hace entre un 1.5–3 % a partir de los 60 años. En los varones el proceso es progresivo, mientras que las mujeres presentan un brusco descenso coincidiendo con la menopausia.^{1–3} En la última década se han utilizado como referencia los datos publicados por Baumgartner en 1988 que define sarcopenia si el índice masa muscular magra (IMM) < 7.26 kg/m² en varones, y 5.45 kg/m² mujeres. En un estudio realizado en España 2010,⁴ propone un punto de corte de 8.31 kg/m² para varones y 6.68 kg/m² mujeres en edad geriátrica.^{5–7}

La mayoría de los estudios de prevalencia ponen el límite de la pérdida muscular para definir sarcopenia, en 2 desviaciones estándar por debajo del valor normal de masa muscular de una población joven. Se estima que la sarcopenia es responsable del gasto anual de salud en los Estados Unidos de aproximadamente 18 billones de dólares.^{8–11} Existen muy pocos estudios al respecto en nuestra población, Baumgartner en un estudio realizado en Nuevo México reportó una incidencia de 16.9% y 24.1% en hombres y mujeres hispanas menores de 70 años respectivamente.^{5,12} Ciertas enfermedades sobre todo las autoinmunes se asocian a incremento sérico de

niveles de citocinas. Incluso en ausencia de enfermedades caquetizantes el propio proceso de envejecimiento se asocia a un incremento crónico y gradual de la producción de citocinas pro inflamatorias (IL-1, Factor de necrosis tumoral (TNF)-α, IL-6) que condicionan a un estado inflamatorio subclínico.^{7,13,14} Esta situación crea un efecto catabólico directo junto con un efecto anorexigénico y a la vez favorece la disminución de otros factores anabólicos (hormona de crecimiento y el factor de crecimiento insulínico (IGF)-1). La síntesis proteica nutricional disminuye en estados proinflamatorios por diversos factores intrínsecos o extrínsecos: disminución en la ingesta (polifarmacia, depresión); e intrínsecos. La relevancia o impacto clínico de sarcopenia en alteraciones autoinmunes están en correlación con el nivel de masa muscular inicial y la velocidad de la pérdida. La producción de interleucinas y citocinas las cuales producen anorexia (IL-6, IL 1, TNF-α).^{15–19} El propósito del presente estudio fue determinar la frecuencia de sarcopenia en pacientes con enfermedades autoinmunes.

Material y métodos

Se realizó un estudio transversal analítico, para la selección de pacientes se llevó a cabo muestreo aleatorio simple del servicio de Reumatología, de Enero a Diciembre de 2011. Se seleccionaron pacientes mayores de 18 años que cumplieran criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR)

Tabla 1. Características generales de los grupos

Características	Enf autoinmune n= 46 (%)	Controles n=25(%)	P
Edad promedio grupo SD	40± 13.42	39 ± 18.079	0.663
Mujeres	43 (93.4%)	22 (88%)	0.435
Hombres	3 (6.5)	3 (12%)	NA
Actividad física actual	8 (17.4%)	13 (52%)	----
Sedentarismo	82.6%	12 (48%)	<0.001
Comorbilidades			
Diabetes mellitus	1 (2.17%)	1 (4%)	
Hipertensión	6 (13.04%)	2 (8%)	
Osteoporosis	1 (2.17%)	2 (8%)	
Otras	7 (15.2%)	2 (8%)	
Características de la enfermedad			
Duración de enfermedad (meses)	67.9	NA	
< 60 meses	4 (8.68%)	NA	
> 60 meses	42 (91.3%)	NA	
DAS 28 SD	3.3 1.2	NA	
Resmisión	10 (38.5%)		
Leve	2 (7.7%)		
Moderado	6 (23.7%)		
Severo	8 (30.8%)		
MEX-SLEDAI	3.7 3.5	NA	
Inactivo	6 (30%)		
Leve	6 (30%)		
Moderado	6 (30%)		
Severo	2 (10%)		

para clasificación de artritis reumatoide (AR) y lupus eritematoso sistémico (LES). El grupo de referencia fueron pacientes de la base de datos de la clínica de osteoporosis, pareados en edad y género, en donde se llevó a cabo la densitometría, para dicho estudio se utilizó densímetro G. Electric Prodigy Lunar 99, software Encore 2002. Se excluyeron pacientes con enfermedad renal crónica (definida como tasa de filtración glomerular < 60 ml/min/1.73m²),

insuficiencia cardiaca, insuficiencia hepática, diagnóstico de neoplasia e infección activa. Se definió sarcopenia como IMM por debajo de 2 desviaciones estándar de la media de un grupo de referencia del mismo sexo. Determinada con IMM < 7.26 kg/m² en varones, y 5.45 kg/m² mujeres. La actividad de la enfermedad autoinmune se hizo con DAS-28 para AR y MEX-SLEDAI para LES. Definiendo remisión para AR DAS-28 < 2.6 y MEX-SLEDAI < de 3 puntos. Se realizaron

mediciones antropométricas por nutriólogo y se tomaron muestras de laboratorio.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se hizo con estadística descriptiva, promedios y desviación estándar, se compararon las variables categóricas con Chi², las numéricas con la prueba T de Student, la correlación se analizó con la r de Spearman, el análisis de más de dos grupos se realizó con la H de Kruskal-Wallis, se consideró significancia estadística a una p<0.05. El paquete estadístico utilizado fue IBM SPSS v.15.

Resultados

Se incluyeron en el estudio 46 pacientes en el grupo con enfermedades autoinmunes 26 con AR, 20 con LES. De los cuales 43 fueron mujeres y 3 hombres, con promedio de edad de 40 ± 13.42 años. Como grupo control se captaron a 25 sujetos y se parearon según edad, sexo e ICM, con una media de edad 39 ± 18 años. La frecuencia de sedentarismo fue 82.6% vs 48% en grupo EA comparado con los controles respectivamente. Respecto a comorbilidades en grupo de alteraciones autoinmunes y grupo control se reportó hipertensión arterial como la de mayor frecuencia 13% vs 8%. Antecedente de consumo de estatinas fue de 6.5% vs 4% (Tabla 1). La duración de la enfermedad no difirió significativamente entre los grupos con alteraciones autoinmunes AR vs LES (69.5 meses y 66.3 meses respectivamente). La frecuencia de uso de esteroides durante la historia de la enfermedad en los grupos con alteraciones autoinmunes fue de AR 73% vs LES 90%. Con respecto al resto de terapia la de mayor frecuencia fueron: antimialáricos 80.8% vs 100%, MTX 76.9% vs 15% grupo AR/LES (Tabla 2). En cuanto actividad de la enfermedad se observó que la mayoría de los pacientes en el grupo con AR se encontraban en remisión 38.5% al momento de la valoración. El grupo LES se reportó actividad leve en el 30%, moderada en 30% y severo en el 10%. Siendo la actividad articular y mucocutánea las de mayor frecuencia 25% y 50% respectivamente. La menor frecuencia encontrada fue actividad renal con 15%, y actividad en sistema nervioso central en el 5%.

Tabla 2. Tratamiento en pacientes con EA

Fármaco	AR n=26	LES n=20
Esteroides		
Nunca	7 (27)	2 (10)
< 1 año	13 (50)	8 (40)
> 1 año	6 (23)	10 (50)
FARMES	25 (96.2)	20 (100)
CLQ/HCL	21 (80)	20 (100)

EA, enfermedades autoinmunes; AR, artritis reumatoide; LES, lupus eritematoso sistémico; FARMES, fármacos modificadores de la enfermedad; CLQ/HCL, cloroquina o hidroxicloroquina.

Tabla 3. Composición corporal por grupos

Variables	AR n=26	LES n=20	Control n=25
Peso (kg)	65 ± 13.68	68.5 ± 15.7	67.32 ± 14.9
IMC (kg/m^2)	26.57 ± 5.1	27.45 ± 6.7	25.52 ± 4.5
Bajo peso	2 (7.7%)	0	0
Normal	9 (34.6%)	11 (55%)	12 (48%)
Sobrepeso	7 (26.9%)	4 (20%)	9 (36%)
Obesidad 1°	6 (23.1%)	0	3 (12%)
Obesidad 2°	2 (7.7%)	5 (25%)	0
Obesidad 3°	0	0	1 (4%)
Total masa grasa (g)	27.0 ± 9.91	27.4 ± 12.29	25.8 ± 10.6
Total magro (g)	33.923 ± 5.3	$36.75 (\pm 9.4)$	$37.2 (\pm 7.8)$
Total CMO (g)	$1.846 \pm .46$	$3.6 (\pm 7.86)$	$2.04 (\pm 351)$
Total Masa	63.80	$63.5 (\pm 21.1)$	$64.2 (\pm 19.3)$
IMM (kg/m^2)	5.307 ± 1.08	$6.10 (\pm 1.11)$	$5.88 (\pm 1.05)$
Normal	16 (61.5%)	18 (90%)	20 (80%)
Sarcopenia	10 (38.5%)	2 (10%)	5 (20%)

AR, artritis reumatoide; LES, lupus eritematoso sistémico; IMC, índice de masa corporal; IMM, índice de masa muscular.

La composición corporal por medio de antropometría no reportó diferencia entre el peso de los grupos. Reportando algún tipo de alteración nutricional (ya sea desde bajo peso hasta obesidad) en el 76% vs 52% grupo con alteraciones autoinmunes vs control. La frecuencia de obesidad fue 28.3% vs 16%.

Densitometría

La medición de densitometría por DEXA arrojó que el total de tejido magro fue menor en el grupo con AR 33.923 ± 5.3 vs grupo control. El IMM reportó índices discretamente mayores en el grupo con LES $6.10 \pm 1.11 \text{ kg}/\text{m}^2$ que en el resto de los grupos (Tabla 3).

La frecuencia de sarcopenia en el grupo EA fue de 26% vs 20% en el grupo control. Y ambas variables obesidad sarcopénica en 4.3% vs 5% respectivamente (Tabla 4).

No existió asociación entre el grado de actividad con la presencia de sarcopenia en los pacientes con trastorno autoinmune. El riesgo de tener algún grado de alteración nutricional y tener sarcopenia fue de OR 0.56 (IC 95% 0.102-3.037). Así mismo se observó que el riesgo de sedentarismo y tener sarcopenia fue OR 1.93 (IC 95% 0.385-9.7). La actividad física y el riesgo de presentar sarcopenia en los pacientes LES fue de OR 5 (IC 95% 0.24-104.15).

Tabla 4. Composición corporal por grupos

Composición corporal	EA	Control	p
Alguna alteración	35 (76%)	13 (52%)	
Obesidad	13 (28.2%)	4 (16%)	
Sarcopenia	12 (26%)	5 (20%)	<0.001
Desnutrición	2 (4.3%)	0	
Obesidad sarcopenica	2 (4.3%)	1 (5%)	

EA, enfermedad autoinmune, incluye al grupo de artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico.

Comparado con el grupo de AR el cual tuvo una OR 1.75 (IC 95% 0.205-14.93 p <0.001). No existió correlación entre la actividad de la enfermedad y sarcopenia en el grupo de LES ni AR ($r=0.121$, $p=0.669$; $r=0.277$, $p=0.170$ respectivamente).

El riesgo de padecer sarcopenia en pacientes con uso de antimalaricos fue de OR1.46 (IC 95% 0.147-14.59). Finalmente el riesgo estimado de tener sarcopenia en pacientes con alteraciones autoinmunes fue OR 1.4 (0.434-4.596)

Discusión

El músculo esquelético es un sistema que representa el mayor órgano del cuerpo en el ser humano. Está formado por 600 músculos separados, es el mayor reservorio de proteínas y constituye hasta el 50% del peso corporal total, sus principales funciones son la locomoción, fuerza y la respiración, pero también regulan la temperatura y el balance postural. Además de las distintas miopatías existen dos patologías de desgaste (pérdida) muscular de interés clínico: la sarcopenia y la caquexia.^{20,21} Desde el reporte seminal de los niveles elevados de TNF-α en pacientes con caquexia cardiaca ha quedado claro que las citocinas proinflamatorias tienen un papel importante en el desarrollo de la caquexia y otros trastornos de desgaste muscular.^{22,23} El TNF-α solo o en combinación con otras citocinas puede inducir la ruptura de miotubos maduros.²³ Basados en estudios animales, se sugiere que el MuRF1 es esencial para pérdida de la función muscular inducida por TNF.²⁴ La exposición de los miocitos al TNF-α activa rápidamente el factor de transcripción NF-κB, el cual inhibe la diferenciación muscular mediante la supresión de MyoD. El desgaste muscular inducido por citocinas pro-

inflamatorias es probablemente un proceso multifactorial que involucra un aumento en la degradación de proteínas y una reducción en la reparación y regeneración de miocitos.²⁵

En nuestro estudio se demostró que los pacientes con enfermedades autoinmunes prototipo presentan más pérdida de la masa magra muscular comparado con sujetos sanos; siendo este el primer estudio de nuestro país que utiliza la absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) en pacientes con EA, el cual es un método particularmente útil por su habilidad para estimar la masa muscular esquelética apendicular. Es de destacar que los pacientes con AR tuvieron más desgaste muscular, lo que concuerda con la teoría del TNF-α como citocina responsable de destrucción proteica.

La composición corporal fue anormal mayormente en el grupo de AR y LES, muy similar a estudios previos. Santos *et al*, informan en 2011 en un estudio que los pacientes con LES tienen más sarcopenia a diferencia de nuestro estudio en donde los más afectados fueron los pacientes con AR. Una explicación probable es que ellos utilizaron método de bioimpedancia eléctrica para determinar la masa muscular.²⁶ La obesidad sarcopenica es un problema de salud emergente, el cual se caracteriza por exceso de grasa corporal y disminución de masa muscular y la fuerza.²⁷ Se desconoce la prevalencia actual, nosotros encontramos una frecuencia de 4.3% en los pacientes y 5% en los controles.

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio tenemos una muestra pequeña, también la no valoración de la fuerza y la función; además la definición de masa muscular magra en jóvenes no está estandarizada. Podemos tener un sesgo al utilizar medidas de referencia de otros grupos poblacionales, el impacto de uso actual de esteroides a nivel muscular no se pudo realizar debido a que solo se tomó el tiempo acumulado de los mismos. El elevado porcentaje de obesidad en nuestros pacientes sugiere la necesidad de realizar más investigaciones para esclarecer si es debido a proceso autoinmune o a factores no relacionados al mismo. Por lo que estudios subsecuentes requieren de una valoración integral nutricional.

Conclusión

Los pacientes que padecen enfermedades en donde predomina el TNF-α son más susceptibles de pérdida muscular, y en menor grado las relacionadas a otras citocinas. Surge una entidad clínica de interés denominada obesidad sarcopenica en pacientes con enfermedades autoinmunes. Es necesario de estudios con cohortes más grandes para verificar dichos resultados.

Referencias bibliográficas

- Baumgartner RN, Waters DL, Gallagher D, *et al*. Predictors of skeletal muscle mass in elderly men and women. *Mech Ageing Dev* 1999;107:123-36.
- Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr* 1997;127(Suppl 5):990S-1S.
- Gale CR, Martyn CN, Cooper C, *et al*. Grip strength, body composition and mortality. *Int J Epidemiol* 2007;36:228-35.
- Ferran Masanes Toran; ¿Qué es la sarcopenia?; *Semin Fund Es Reumatol*.2010;11(1):14-23.
- Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, *et al*. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 1998;147:755-63.
- Rasmussen BB, Phillips SM. Contractile and nutritional regulation of human muscle growth. *Exerc Sport Sci Rev* 2003;31(3):127-31.
- Cesari M, Kritchevsky SB. Sarcopenia, obesity, and inflammation—results from the Trial of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Novel Cardiovascular Risk Factors study. *Am J Clin Nutr* 2005;82:428-34
- Thomas DR. Sarcopenia Review. *Clin Geriatr Med* 2010) 331-346
- Doherty TJ. Aging and sarcopenia. *J Appl Physiol*. 2003;95: 1717-27.
- Lang T, Streep T, Cawthon P, Baldwin *et al*. Sarcopenia: etiology, clinical consequences, intervention, and assessment; *Osteoporos Int* (2010) 21:543-559
- Janssen I, Shepard DS, Katzmarzyk PT, Roubenoff R. The healthcare costs of sarcopenia in the United States. *J Am Geriatr Soc*. 2004; 52, 80-85.
- Avan Aihie Sayer, Holly Syddall, Helen Martin, Harnish Patel, *et al*, The developmental origins of sarcopenia, *J Nutr Health Aging*. 2008 ; 12(7): 427-432
- Roubenoff R, Parise H, Payette HA, *et al*. Cytokines, insulin-like growth factor 1, sarcopenia, and mortality in very old community-dwelling men and women: the Framingham Heart Study. *Am J Med* 2003;115:429-35.

- 14.G. D. Summers , C. M. Deighton, M. J. Rennie and A. H. Booth; Rheumatoid cachexia: a clinical perspective; *Rheumatology* 2008;47:1124–1131
- 15.Irwin H. Rosenberg Jean Mayer Human Nutrition Research Center on Aging at Tufts University Symposium: Sarcopenia: Diagnosis and Mechanisms. *J Nutr.* 127: 990S–991S, 1997.
- 16.J. A. Serra Rexach; Consecuencias clínicas de la sarcopenia; *Nutr. Hosp.* (2006) 21 (Supl. 3)46-50
- 17.E. Evans, MM Misic and DM Mallard; A technique to assess body composition and sarcopenia using DXA: application for an obese population; *European Journal of Clinical Nutrition*(2010)64, 218–220
- 18.A. Sayer , C. Stewart, H. Patel and C. Cooper; The developmental origins of sarcopenia: from epidemiological evidence to underlying mechanisms; *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*(2010), 1(3), 150–157.
- 19.Ronenn Roubenoff, MD, MHS; Physical Activity, Inflammation, and Muscle Loss; *Nutrition Reviews*, Vol. 65, No. 12 December 2007(II): S208–S212
- 20.Stephan von Haehling & John E. Morley & Stefan D. Anker; An overview of sarcopenia: facts and numbers on prevalence and clinical impact; *J Cachexia Sarcopenia Muscle* (2010) 1:129–133
- 21.Stephan von Haehling & Stefan D. Anker; Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers; *J Cachexia Sarcopenia Muscle* (2010) 1:1–5
- 22.Ronenn Roubenoff, Rebecca A. Roubenoff, Rheumatoid Cachexia: Cytokine-driven Hypermetabolism Accompanying Reduced Body Cell Mass in Chronic Inflammation; *J Clin Invest*, Volume 93, June 1994, 2379-2386.
- 23.Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer MP. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 1990;323:236–41.
- 24.Adamo V, Mangner N, Gasch A, Krohne C, Gielen S, Hirner S, et al. Induction of MuRF1 Is essential for TNF- α -induced loss of muscle function in mice. *J Mol Biol.* 2008;384:48–59
- 25.Guttridge DC, Mayo MW, Madrid LV, Wang CY, Baldwin Jr AS. NF-kappa B-induced loss of MyoD messenger RNA: possible role in muscle decay and cachexia. *Science.* 2000;289:2363–6.
- 26.M. J. Santos, F. Vinagre, J. Canas da Silva, V. Gil., J.E Fonseca. Body composition phenotypes in systemic erythematosus and rheumatoid arthritis: a comparative study of caucasian female patientss. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2011; 29: 470-476.
- 27.Alfonso J. Cruz-Jentoft, Jean Pierre Baeyens, Jürgen M. Bauer, Yves Boirie Tommy Cederholm, Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age and Ageing* 2010; 39: 412–423