

Teria a Cistatina C um papel como substituto metabólico na diálise peritoneal além de sua associação com a função renal residual?

Does Cystatin C have a role as metabolic surrogate in peritoneal dialysis beyond its association with residual renal function?

Autores

Carla Leal Moreira¹ 
 Liliana Cunha¹ 
 Sofia Correia¹ 
 Filipa Silva¹ 
 Ana Castro¹ 
 Joana Tavares¹ 
 Maria João Carvalho¹ 
 José Carlos Oliveira² 
 Olívia Santos¹ 
 António Cabrita¹ 
 Anabela Rodrigues¹ 

¹ Centro Hospitalar do Porto, Hospital de Santo António, Departamento de Nefrologia, Porto, Portugal.

² Centro Hospitalar do Porto, Hospital de Santo António, Departamento de Patologia, Porto, Portugal.

Data de submissão: 09/01/2019.

Data de aprovação: 06/06/2019.

Correspondência para:

Carla Leal Moreira
 E-mail: moreira.l.s.carla@gmail.com

DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2019-0007

RESUMO

Introdução: Tem sido sugerido que os níveis de cistatina C são modificados pela obesidade e inflamação. Além disso, a cistatina C tem sido associada a eventos cardiovasculares e desfechos de mortalidade. **Objetivo:** Estudar a associação da cistatina C com o perfil metabólico e doença cardiovascular de pacientes em diálise peritoneal. **Métodos:** Os dados coletados incluíram avaliação clínica, laboratorial e de bioimpedância múltipla de 52 pacientes estáveis em diálise peritoneal. A função renal residual mínima foi definida como $> 2\text{mL/min/1,73m}^2$. **Resultados:** A cistatina C sérica não esteve significativamente associada à excreção peritoneal ou urinária. A correlação negativa da cistatina C com a taxa catabólica protéica normalizada ($\rho = -0,33$, $p = 0,02$) e uma tendência de correlação positiva com a gordura corporal relativa ($\rho = 0,27$, $p = 0,05$) não foram independentes da função renal residual. A cistatina C não se associou significativamente à doença cardiovascular ($p = 0,28$), nem com hemoglobina glicada ($p = 0,19$) ou proteína C reativa ($p = 0,56$). No modelo multivariado, idade e diabetes foram os mais fortes preditores de doença cardiovascular (razões de probabilidade 1,09, $p = 0,029$ e 29,95, $p = 0,016$, respectivamente) enquanto a gordura corporal relativa se associou negativamente à doença cardiovascular ($p = 0,038$). A cistatina C não se associou significativamente com doença cardiovascular ($p = 0,096$), tampouco a função residual mínima ($p = 0,756$). **Conclusão:** Neste grupo de pacientes em diálise peritoneal, a cistatina C não se correlacionou com o estado metabólico ou inflamatório, nem com doença cardiovascular, após ajuste para função renal residual.

Palavras-chave: Cistatina C; Doenças Cardiovasculares; Diálise Peritoneal.

ABSTRACT

Introduction: It has been suggested that cystatin C levels are modified by obesity and inflammation. Furthermore, cystatin C has been associated with cardiovascular events and mortality outcomes. **Aim:** To study the association of cystatin C with the metabolic profile and cardiovascular disease of peritoneal dialysis patients. **Methods:** Data collected included clinical, laboratory, and multifrequency bioimpedance assessment of 52 stable peritoneal dialysis patients. Minimal residual renal function was defined as $> 2\text{mL/min/1.73m}^2$. **Results:** Serum cystatin C was not significantly associated with peritoneal or urinary cystatin C excretion. Negative correlation of cystatin C with normalized protein catabolic rate ($\rho = -0.33$, $p = 0.02$) and a trend towards positive correlation with relative body fat ($\rho = 0.27$, $p = 0.05$) were not independent from residual renal function. Cystatin C was not significantly associated with cardiovascular disease ($p = 0.28$), nor with glycated hemoglobin ($p = 0.19$) or c-reactive protein ($p = 0.56$). In the multivariate model, both age and diabetes were the strongest predictors of cardiovascular disease (odds ratio 1.09, $p = 0.029$ and odds ratio 29.95, $p = 0.016$, respectively), while relative body fat was negatively associated with cardiovascular disease ($p = 0.038$); neither cystatin C ($p = 0.096$) nor minimal residual renal function ($p = 0.756$) reached a significant association with cardiovascular disease. **Conclusions:** In this group of peritoneal dialysis patients, cystatin C did not correlate with the metabolic or inflammatory status, nor cardiovascular disease, after adjustment for residual renal function.

Keywords: Cystatin C; Cardiovascular Diseases; Peritoneal Dialysis.



INTRODUÇÃO

Tem sido proposto que a cistatina C (CysC) está fortemente associada a eventos cardiovasculares e desfechos de mortalidade. Além disso, alguns autores relatam que a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) pela CysC está associada a mortalidade por todas as causas e eventos cardiovasculares independentemente dos valores da TFG medidos ou estimados pela creatinina¹⁻³.

A Cistatina C é uma proteína de baixo peso molecular (13,3 kDa) que é filtrada livremente, quase totalmente reabsorvida e metabolizada nos túbulos proximais do nefrônio⁴. Também é conhecida por sua constante produção (pelas células nucleadas), exceto nos casos de usuários de corticosteróides, obesos, pacientes com inflamação e disfunção tiroideia. Por outro lado, verificou-se ser pouco influenciada pela composição da massa corporal, dieta, gênero e grupo étnico, corroborando o uso de equações baseadas na CysC para a estimativa da TFG em pacientes pré-diálise⁵⁻⁷.

Além disso, a acurácia da CysC sérica na estimativa da função renal residual tem sido estudada em pacientes em diálise peritoneal (DP)⁸⁻¹⁰ e seu potencial papel além da predição da TFG também foi investigado. A CysC tem sido sugerida como um preditor independente de mortalidade, eventos cardiovasculares e doença renal terminal (DRT)^{11,12}. Em receptores de transplante renal, a CysC mostrou ser um preditor independente de eventos cardiovasculares, mortalidade e insuficiência renal¹³. Além disso, em pacientes com TFG desprezível (pacientes em hemodiálise ou diálise peritoneal), a CysC manteve seu poder preditivo para desfechos adversos¹⁴.

Nós hipotetizamos que a CysC tenha um papel além da estimativa da TFG. Assim, realizamos um estudo transversal para avaliar a capacidade da CysC em prever doença cardiovascular (DCV) major e metabólica em pacientes em diálise peritoneal (DP).

MÉTODOS

Realizamos um estudo transversal envolvendo 52 pacientes acompanhados em nosso ambulatório de DP do Centro Hospitalar do Porto (CHP) de outubro de 2016 a janeiro de 2017. Os pacientes foram incluídos se clinicamente estáveis e em tratamento de DP durante pelo menos 3 meses, e excluídos nos casos de doença aguda. Os dados clínicos e laboratoriais foram coletados segundo o controle de qualidade nacional e aprovados pelo comitê nacional de proteção de dados. Uma única avaliação dos níveis séricos, urinários e peritoneais de CysC do efluente foi determinada por um imunoensaio nefelométrico automático aprimorado por partículas (Dimension Vista 500, Siemens Healthcare). Outras medições laboratoriais

foram realizadas nos laboratórios do CHP utilizando métodos padronizados e automatizados. Massa magra (MM), massa gorda, massa de células do corpo (MCC) e hiper-hidratação (HH) relativa foram avaliadas pelo método de bioimpedância multifrequencial usando o Monitor de Composição Corporal (BCM, Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Alemanha). O método de bioimpedância aplicado foi validado pelos métodos de diluição isotópica¹⁵, pelos métodos aceitos de composição corporal de referência^{16,17} e pela avaliação clínica extensa do estado de hidratação¹⁸. A avaliação da composição corporal foi obtida com o abdômen cheio. O paciente foi pesado após a drenagem do efluente peritoneal e, posteriormente, 2 litros de solução peritoneal foram instilados. Todas as medidas de MCC foram realizadas por uma enfermeira treinada com o paciente em decúbito dorsal em leito não-condutor, em condições de repouso. Duas tiras de eletrodo não recicláveis foram colocadas na superfície dorsal do punho e pé em um lado do corpo e conectadas ao dispositivo BCM.

Coletamos a história clínica dos pacientes, incluindo os principais eventos cardiovasculares, medicações, modalidade de DP, adequação da diálise, volume de trocas diárias e ultrafiltração. As principais doenças cardiovasculares auto-referidas iniciais incluíram infarto do miocárdio prévio, revascularização da artéria coronária, acidente vascular cerebral ou revascularização da artéria carótida. A adequação da diálise foi calculada a partir da coleta de urina e dialisato em 24 horas. Assim, o Kt/V foi determinado usando métodos padrão¹⁹. A função renal residual (FRR) foi avaliada simultaneamente com a avaliação da CysC, usando a depuração média de uréia e creatinina (CrUCL) na coleta de urina de 24 horas, conforme descrito em outro trabalho²⁰. Os pacientes foram considerados como tendo FRR mínima se CrUCL > 2mL/min/1,73m². Avaliamos biomarcadores metabólicos, incluindo HOMA-IR (índice de resistência à insulina, avaliação do modelo de homeostase), leptina, perfil lipídico e insulina no mesmo dia do teste de equilíbrio peritoneal. A ingestão de proteína dietética foi estimada a partir da taxa catabólica de proteína normalizada para o peso corporal real (nPCR) usando o software PD Adequest (Baxter Healthcare Corporation, Deerfield, IL). Todos os pacientes foram tratados com soluções de produtos de baixa degradação de glicose; 3,86% de trocas de glicose não foram rotineiramente utilizadas. A icodextrina foi utilizada em 27 (51,9%) pacientes.

O desfecho primário avaliado foi a correlação da CysC com a doença cardiovascular. Os desfechos avaliados foram a correlação de CysC com o painel metabólico e medidas de bioimpedância. Os resultados são apresentados pela média \pm desvio padrão ou mediana

e intervalo interquartil (IQR) de acordo com a distribuição de normalidade. A associação entre CysC e outras variáveis foi estimada usando a correlação de Spearman para variáveis contínuas e o teste de soma de Wilcoxon para dados categóricos. O teste do qui-quadrado foi aplicado a variáveis categóricas. Nós avaliamos a associação do nível de CysC com DCV e parâmetros metabólicos usando regressão logística e linear ajustada, respectivamente. A FRR foi a única variável de confusão incluída no modelo de regressão linear da correlação de CysC com parâmetros metabólicos. Variáveis clinicamente significativas e estatisticamente significativas foram incluídas no modelo ajustado de predição de DCV. Medidas de associação estão relatadas como odds ratio (OR) - razão de probabilidade - e intervalos de confiança de 95% (CI). Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. A análise estatística foi realizada no Stata, versão 14.0 (StataCorp LP®).

RESULTADOS

Cinquenta e dois pacientes foram elegíveis para este estudo, dos quais 52% ($n = 27$) eram do sexo masculino, com idade média de $51,5 \pm 13,8$ anos. O tempo na DP foi de 21,6 (13,1 - 50,3) meses e a maioria dos pacientes recebeu DP ambulatorial contínua ($n = 30$, 58%). A prevalência de diabetes e hipertensão foi de 11,5% ($n = 6$) e 94% ($n = 49$), respectivamente; 50% ($n = 26$) apresentavam dislipidemia e estavam medicados para tal. Quinze (19%) pacientes relataram hábitos tabágicos atuais ou passados. Doze pacientes relataram história progressiva de doença cardiovascular, 10 pacientes (19%) foram previamente diagnosticados com doença cardíaca isquêmica (DIC) e quatro pacientes (8%) com acidente vascular cerebral prévio. As características basais desta coorte estão listadas na Tabela 1.

A mediana do nível sérico de CysC foi de 5,9 (4,7 - 6,9)mg/L, com a mediana da creatinina sérica sendo 8,6 (6,8 - 12,2) mg/dL. Doze pacientes (23,1%) apresentaram diurese diária < 200 mL. A mediana da FRR foi de 4,0 (2,4 - 8,3)mL/min/1,73 m². Todos os participantes tiveram depurações de diálise adequadas de acordo com o Kt/V semanal e depuração de creatinina (CLCr). A mediana semanal de Kt/V foi de 2,0 (1,8 - 2,4). Dados laboratoriais complementares sobre doença óssea mineral e parâmetros metabólicos estão listados na Tabela 1.

A composição corporal foi analisada usando-se dados adicionais em relação à hidratação e estado nutricional (Tabela 2).

Pacientes com DCI (6,5 vs. 5,7 mg/L, $p = 0,44$) e doença cerebrovascular (6,2 vs. 5,7 mg/L, $p = 0,41$) apresentaram tendência para maiores níveis de CysC, sem atingir significância estatística, Tabela 3. Quando

TABELA 1 CARACTERÍSTICAS BASAIS DOS PACIENTES EM DIÁLISE PERITONEAL PREVALENTES

Variáveis	N
Número de pacientes	52
Idade (anos), média (DP)	51,5 ±13,8
Gênero (masculino)	27 (52%)
Hipertensão	49 (94%)
Diabetes Mellitus	6 (11,5%)
Dislipidemia	26 (50%)
Tabagismo	
Não fumante	37 (71%)
Ex-fumante	9 (17%)
Fumante atual	6 (1%)
Etiologia da doença renal crônica	
Nefropatia diabética	3 (6%)
ADPKD	3 (6%)
GN crônica	30 (58%)
Nefrosclerose	1 (2%)
Outra	15 (29%)
Doença cardíaca isquêmica (%)	10 (19%)
Doença cerebrovascular (%)	4 (8%)
Índice de comorbidades de Charlson, mediana (TIQ)	3 (2; 4)
Tempo total em Terapia de Substituição Renal (meses)	33,1 (16,0; 77,5)
Tempo da duração em DP (meses)	21,6 (13,1; 50,3)
Modalidade da DP	
DPA	22 (42%)
DPAC	30 (58%)
Kt/V Semanal	2,0 (1,8; 2,4)
CrCL (L/1.73m ²) semanal	72,5 (56,7; 95,1)
CysC (mg/L) sérico	5,9 (4,7; 6,9)
Creatinina sérica (mg/dL)	8,6 (6,8; 12,2)
CrUCL (mL/min/1.73m ²)	4,0 (2,4; 8,3)
Hemoglobina (g/dL)	10,9 (9,7; 11,6)
Estado metabólico	
HbA1C (%)	5,5 (5,3; 5,9)
Glicose (mg/dL)	90 (81; 105,5)
Insulina (UI/mL)	11,2 (7,6; 17)
HOMA-IR	2 (2; 4)
Leptina (ng/mL)	48,4 (15,4; 84,9)
Colesterol total (mg/dL)	173 (151; 196)
Colesterol LDL (mg/dL)	96,5 (73,5; 121)
Colesterol HDL (mg/dL)	41 (33,5; 56)
Triglicérides (mg/dL)	161 (98; 209)
nPCR (g/Kg)	1,0 (0,9; 1,3)
Albumina (g/dL)	3,9 (3,8; 4,2)
b2-M (mg/L)	23,5 (17,5; 33,1)
Proteína C-Reativa (mg/L)	3,2 (0,7; 9,3)
Doença mineral óssea	
Hormônio da paratireóide (pg/mL)	521,4 (303,5; 665,5)
Cálcio (mmol/L)	2,2 (2,0; 2,3)
Fosfato (mmol/L)	1,5 (1,3; 1,8)

Dados apresentados com média ± DP, mediana (intervalo interquartil), ou frequência percentual, como apropriada. ADPKD: doença renal policística autossômica dominante; GN: glomerulonefrite; DP: diálise peritoneal; DPA: diálise peritoneal automática; DPAC: diálise peritoneal ambulatorial contínua; CrCL: clearance de creatinina; CysC: cistatina C; CrUCL: clearance de uréia e creatinina na urina de 24-h; HbA1c: hemoglobina glicada; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; nPCR: taxa normalizada de catabolismo protéico; β 2-M: beta-2-microglobulina.

TABELA 2 AVALIAÇÃO POR BIOIMPEDÂNCIA

Fatores	Valor
Peso (kg)	71,8 (62,8; 82,2)
HH Relativa (%)	5,8 (0,4; 11,8)
PEC (L)	17,2 (14,2; 18,9)
PIC (L)	18,9 (15; 21,5)
IMC (kg/m ²)	25,4 (23; 29,1)
MMT (kg)	36,9 (29,6; 46,4)
MM relativa (%)	51,9 (41,7; 60)
Gordura (kg)	23,5 (17; 32,3)
Gordura relativa (%)	33,2 (28,1; 41,6)
Massa Celular Corporal (kg)	19,8 (15,6; 26,3)

Dados apresentados como mediana (intervalo interquartil). HH: hiper-hidratação. PEC: peso extracelular; PIC: Peso intracelular; IMC: índice de massa corporal. MMT: massa magra total.

TABELA 3 NÍVEIS DE CysC SEGUNDO FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR E DOENÇA CARDIOVASCULAR RELEVANTE

Fatores	CysC mediana (mg/L)	Valor de <i>p</i> ^a
Gênero (masculino/feminino)	6,1 vs. 5,6	0,77
Hipertensão (S/N)*	5,8 vs. 6,4	0,98
Diabetes Mellitus (S/N)*	5,2 vs. 5,9	0,38
Tabagismo prévio ou atual (S/N)*	6,6 vs. 5,6	0,10
Dislipidemia (S/N)*	5,7 vs. 6,2	0,22
Doença cardíaca isquêmica (S/N)*	6,5 vs. 5,7	0,44
Doença cerebrovascular (S/N)*	6,2 vs. 5,7	0,41

*S/N (Sim/Não).

^a Um valor de *p* < 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

o *endpoint* composto de DCV foi considerado, a diferença de níveis séricos de CysC permaneceu estatisticamente não significativa (6,5 vs. 5,6 mg/L, *p* = 0,28).

Os pacientes que receberam DP automática correlacionaram-se positivamente com CysC (ρ : 2,82, *p* = 0,005), duração da DP (ρ 0,36, *p* = 0,007) e CrCl semanal peritoneal (ρ : 0,43, *p* = 0,002), mas inversamente com CrCl renal semanal (ρ : -0,70, *p* < 0,0001), consistente com sua correlação com FRR. Os níveis de CysC não se correlacionaram significativamente com o perfil lipídico, escore HOMA-IR ou hemoglobina glicada, mas correlacionaram-se negativamente com nPCR (ρ : -0,33, *p* = 0,02) e hemoglobina (ρ : -0,29, *p* = 0,03), Tabela 4.

Com relação à avaliação da bioimpedância, a CysC correlacionou-se negativamente com a massa magra total relativa (ρ : - 0,29, *p* = 0,047) e positivamente com a gordura relativa (ρ : 0,27, *p* = 0,05), Tabela 5.

TABELA 4 ANÁLISE DE CORRELAÇÃO DAS VARIÁVEIS INFLAMATÓRIAS E METABÓLICAS COM OS NÍVEIS SÉRICOS DE CysC

Variáveis	Coefficiente de correlação	Valor de <i>p</i> [*]
Idade	-0,25	0,08
Índice de Comorbidades de Charlson	-0,19	0,16
Modalidade da DP	2,82	0,005
Duração da DP	0,36	0,007
Razão entre dialisato de creatinina e plasma	-0,02	0,88
CrCl renal semanal	-0,70	< 0,0001
CrCl peritoneal semanal	0,43	0,002
Perda protéica	0,11	0,42
Excreção urinária de CysC	0,08	0,62
Excreção peritoneal de CysC	-0,03	0,83
Insulina	-0,18	0,27
Leptina	0,12	0,48
Escore HOMA-IR	-0,16	0,33
Colesterol total	0,19	0,25
Colesterol HDL	-0,14	0,36
Albumina	0,14	0,34
HbA1c	-0,21	0,19
nPCR	-0,33	0,02
Proteína C-Reativa	0,08	0,56
Ferritina	0,09	0,51
Hemoglobina	-0,29	0,03

DP: diálise peritoneal; CrCl: clearance de creatinina; CysC: cistatina C; HOMA-IR: índice de resistência de insulina avaliado por modelo de homeostase; HDL: lipoproteína de alta densidade; HbA1c: hemoglobina glicada; nPCR: taxa normalizada de catabolismo protéico. *Um valor de *p* < 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

TABELA 5 ANÁLISE DE CORRELAÇÃO DAS VARIÁVEIS DE COMPOSIÇÃO CORPORAL COM NÍVEIS SÉRICOS DE CysC

Variáveis	Coefficiente de correlação	Valor de <i>p</i> [*]
Peso total (kg)	0,06	0,64
HH relativa (%)	0,07	0,63
Peso sem hidratação (kg)	0,06	0,70
PEC (L)	- 0,06	0,67
PIC (L)	- 0,20	0,16
IMC (kg/m ²)	0,21	0,14
MM (kg)	- 0,22	0,12
MM Relativa (%)	- 0,29	0,047
Gordura total (kg)	0,22	0,13
Gordura relativa (%)	0,27	0,05
Massa celular corporal (kg)	- 0,21	0,13

HH: hiper-hidratação; PEC: peso extracelular; PIC: peso intracelular; IMC: índice de massa corporal; MM: massa magra. *Um valor de *p* < 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

No modelo de regressão linear ajustado para FRR, a CysC não mais se correlacionou com massa magra, composição corporal de gordura ou nPCR. No modelo multivariado ajustado para a FRR mínima, CysC, idade e diabetes, tanto a idade quanto a diabetes foram os mais fortes preditores de DCV (OR: 1,09; IC 95%: 1,01-1,17; $p = 0,029$; OR: 29,95; IC95% : 1,87 - 479,98, $p = 0,016$, respectivamente), com percentual de gordura relativa a associar-se negativamente o com DCV (OR: 0,91, IC 95%: 1,01-1,17, $p = 0,038$); A CysC não alcançou uma associação positiva estatisticamente significativa com DCV (OR: 2,65, IC95%: 0,84-8,38, $p = 0,096$), tampouco a FRR mínima ($p = 0,756$), Tabela 6.

DISCUSSÃO

Até onde sabemos, este é o primeiro estudo a abordar a correlação de CysC com um extenso painel de biomarcadores metabólicos, métricas de bioimpedância e doenças cardiovasculares em pacientes em DP.

A doença cardiovascular é a principal causa de morte em pacientes com doença renal crônica, tanto em pacientes pré-diálise quanto em doença renal terminal. Além disso, pacientes incidentes em DP demonstraram ter um risco aumentado de mortalidade cardiovascular após o primeiro ano²¹. Os autores pesquisaram biomarcadores séricos capazes de prever DCV e mortalidade por DCV.

Tem sido sugerida uma correlação da CysC com DCV em pacientes com função renal normal⁵. A correlação independente de CysC com DCV foi hipotetizada em um estudo onde a TFG baseada em creatinina ou CysC foi influenciada pelos fatores de risco cardiovasculares tradicionais, mesmo após o ajuste para a TFG medida¹. Tangri et al. sugeriram que a CysC estava associada à insuficiência renal, morte por DCV e mortalidade por todas as causas. De fato, o ajuste da TFG fortaleceu a

associação da CysC com os desfechos de mortalidade em pacientes pré-diálise¹¹.

Se a CysC é apenas um marcador ou tem um papel ativo no processo da aterosclerose e suas vias ainda precisa ser esclarecido. A atividade inibidora da CysC é vital para a regulação de processos fisiológicos normais, limitando a atividade potencial e altamente destrutiva de suas proteases-alvo, incluindo catepsinas da cisteína. Naour et al. encontraram um aumento significativo na expressão de mRNA CysC em tecido adiposo omental e subcutâneo, e três vezes maior em pacientes obesos²². Além disso, o tecido adiposo epicárdico também se correlacionou positivamente com CysC e leptina séricas, índice de massa corpórea e idade. Por outro lado, quando a CysC foi substituída por TFGe, a TFGe não mostrou correlação significativa com tecido adiposo epicárdico²³. Outros descobriram que a CysC circulante está consistentemente elevada em indivíduos obesos, independentemente da reduzida TFGe. Esse achado pode ser apoiado pelo papel da CysC em mecanismos regulatórios envolvidos no controle da atividade pró-aterogênica de catepsinas específicas²⁴. Em conjunto, esses relatos corroboram o papel patogênico da CysC na aterogênese.

Em nosso estudo, os níveis de CysC estiveram elevados em pacientes mais velhos, pacientes com histórico de tabagismo passado ou presente, doença cardíaca isquêmica e doença cerebrovascular, embora sem significância estatística. Também documentamos que os níveis de CysC correlacionam-se com a composição da gordura corporal, com níveis mais elevados de CysC identificados em indivíduos com maior percentual de gordura relativa e inversamente correlacionados com o percentual de massa magra. Por outro lado, a correlação negativa de CysC com nPCR corrobora que níveis mais elevados de CysC estão correlacionados com pior estado nutricional, porém a significância estatística foi perdida, quando se ajustou para a FRR. Como outros sugeriram, menor nPCR foi associada com pior estado nutricional e aumento do risco de mortalidade por todas as causas em pacientes com DP²⁵.

Um estudo recente em pacientes com DP relatou que em pacientes obesos, o índice de tecido adiposo e a relação leptina/adiponectina estavam correlacionados com o HOMA-IR, independentemente da absorção de glicose, transporte de pequenos solutos e duração da DP²⁶. O nosso estudo não mostrou qualquer associação estatisticamente significativa de CysC com leptina,

TABELA 6 ANÁLISE MULTIVARIADA: MODELO AJUSTADO DE PREDITORES PARA DOENÇA CARDIOVASCULAR

	OR	95% IC	Valor de p^*
CysC sérica	2,65	0,84-8,37	0,096
FRR	0,65	0,04-9,93	0,756
Gordura relativa	0,91	0,83-0,99	0,038
Diabetes	29,95	1,87-479,98	0,016
Idade	1,09	1,01-1,17	0,029

CysC: cistatina C; OR: coeficiente de probabilidade (odds ratio); IC: intervalos de confiança; FRR: função renal residual. *Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

escore de resistência à insulina e hemoglobina glicada. Além disso, não encontramos CysC com parâmetros inflamatórios, como ferritina ou proteína c-reativa.

No modelo multivariado, a composição corporal relativa de gordura foi associada a um efeito protetor das DCV. De fato, um percentual geral mais alto de gordura relativa poderia refletir uma doença sistêmica menos grave e um melhor estado nutricional. No entanto, não avaliamos a distribuição de gordura corporal; portanto, se esse percentual de gordura relativo se referia à gordura visceral ou subcutânea não poderia ser determinado.

Um estudo anterior em pacientes com DP e hemodiálise com FRR documentou associação da CysC com eventos cardiovasculares e infecciosos adversos, independentemente da TFG¹⁴. No entanto, nossos resultados não corroboraram uma associação estatisticamente significativa de CysC com doença cardiovascular, independentemente da FRR.

Reconhecemos as limitações do nosso estudo, nomeadamente o seu desenho observacional e transversal, pelo que a causalidade não pode ser estabelecida. Além disso, registramos uma coorte relativamente pequena de pacientes em DP, limitando a generalização de nossos resultados.

No entanto, deve ser enfatizado que nosso estudo documentou que a CysC está aumentada em pacientes com depuração renal mais baixa de creatinina semanal, apoiando sua conhecida associação com a TFG.

Para resumir, a CysC é candidata a biomarcador de FRR em pacientes em diálise, mas os potenciais fatores de confusão devem ser excluídos para corroborar sua precisão. Nosso estudo não encontrou uma associação significativa dos níveis de CysC com o perfil metabólico e eventos de DCV, mas sugeriu uma correlação estreita com a FRR.

CONTRIBUIÇÕES AUTORAIS

Carla Leal Moreira, Liliana Cunha, Sofia Correia, Filipa Silva, Ana Castro, Joana Tavares, Maria João Carvalho, José Carlos Oliveira, Olívia Santos, António Cabrita e Anabela Rodrigues contribuíram substancialmente para a concepção ou elaboração do estudo; coleta, análise ou interpretação de dados; redação ou revisão crítica do manuscrito; e aprovação final da versão a ser publicada.

CONFLITO DE INTERESSES

Nós lemos e entendemos a política da Nefrologia na divulgação de conflitos de interesse e declaramos que não temos nenhum.

REFERÊNCIAS

- Mathisen UD, Melsom T, Ingebretsen OC, Jenssen T, Njoldstad I, Solbu MD, et al. Estimated GFR associates with cardiovascular risk factors independently of measured GFR. *J Am Soc Nephrol*. 2011 May;22(5):927-937.
- Wu CK, Lin JW, Caffrey JL, Chang MH, Hwang JJ, Lin YS. Cystatin C and long-term mortality among subjects with normal creatinine-based estimated glomerular filtration rates: NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey). *J Am Coll Cardiol*. 2010 Nov;56(23):1930-6.
- Schöttker B, Herder C, Müller H, Brenner H, Rothenbacher D. Clinical utility of creatinine-and cystatin C-based definition of renal function for risk prediction of primary cardiovascular events in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2012 Apr;35(4):879-86.
- Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem*. 2002 May;48(5):699-707.
- Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Li L, Beck GJ, Joffe MM, et al. Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels. *Kidney Int*. 2009 Mar;75(6):652-60.
- Grubb AO. Cystatin C - properties and use as diagnostic marker. *Adv Clin Chem*. 2000;35:63-99.
- Kottgen A, Selvin E, Stevens LA, Levey AS, Van Lente F, Coresh J. Serum cystatin C in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Kidney Dis*. 2008 Mar;51(3):385-394.
- Hoek FJ, Korevaar JC, Dekker FW, Boeschoten EW, Krediet RT. Estimation of residual glomerular filtration rate in dialysis patients from the plasma cystatin C level. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Jun;22(6):1633-8.
- Yang Q, Li R, Zhong Z, Mao H, Fan J, Yang X, et al. Is cystatin C a better marker than creatinine for evaluating residual renal function in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis? *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Oct;26(10):3358-65.
- Shafi T, Michels WM, Levey AS, Inker LA, Dekker FW, Krediet RT, et al. Estimating residual kidney function in dialysis patients without urine collection. *Kidney Int*. 2016 May;89(5):1099-110.
- Tangri N, Inker LA, Tighiouart H, Sorensen E, Menon V, Beck G, et al. Filtration markers may have prognostic value independent of glomerular filtration rate. *J Am Soc Nephrol*. 2012 Feb;23(2):351-9.
- Foster MC, Inker LA, Levey AS, Selvin E, Eckfeldt J, Juraschek SP, et al. Novel filtration markers as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in US adults. *Am J Kidney Dis*. 2013 Jul;62(1):42-51.
- Foster MC, Weiner DE, Bostom AG, Carpenter MA, Inker LA, Jarolim P, et al. Filtration markers, cardiovascular disease, mortality, and kidney outcomes in stable kidney transplant recipients: the FAVORIT trial. *Am J Transplant*. 2017 Sep;17(9):2390-9.
- Ho LC, Sung JM, Tsai YS, Wang HH, Li YC, Chen YT, et al. Cystatin C as a predictor for outcomes in patients with negligible renal function. *Blood Purif*. 2014;38(2):81-8.
- Moissl UM, Wabel P, Chamney PW, Bosaeus I, Levin NW, Bony-Westphal A, et al. Body fluid volume determination via body composition spectroscopy in health and disease. *Physiol Meas*. 2006 Sep;27(9):921-33.
- Wabel P, Chamney P, Moissl U, Jirka T. Reproducibility of bioimpedance spectroscopy (BIS) in health and disease. *Nephrol Dial Transpl*. 2007;22(Suppl 6):137.
- Moissl U, Wabel P, Chamney PW. Validation of a bioimpedance spectroscopy method for the assessment of fat free mass. *NDT Plus*. 2008 Jan;1(Suppl 2):215.
- Chamney PW, Krämer M, Rode C, Kleinekofort W, Wizemann V. A new technique for establishing dry weight in hemodialysis patients via whole body bioimpedance. *Kidney Int*. 2002 Jun;61(6):2250-8.

19. Nolph KD, Moore HL, Twardowski ZJ, Khanna R, Prowant B, Meyer M, et al. Cross-sectional assessment of weekly urea and creatinine clearances in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *ASAIO J.* 1992 Jul/Sep;38(3):M139-42.
20. van Olden RW, Krediet RT, Struijk DG, Arisz L. Measurement of residual renal function in patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 1996 May;7(5):745-50.
21. Johnson DW, Dent H, Hawley CM, McDonald SP, Rosman JB, Brown FG, et al. Association of dialysis modality and cardiovascular mortality in incident dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009 Oct;4(10):1620-8.
22. Naour N, Fellahi S, Renucci JF, Poitou C, Rouault C, Basdevant A, et al. Potential contribution of adipose tissue to elevated serum cystatin C in human obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2009 Dec;17(12):2121-6.
23. Murai T, Takebe N, Nagasawa K, Todate Y, Nakagawa R, Nakano R, et al. Association of epicardial adipose tissue with serum level of cystatin C in type 2 diabetes. *PLoS One.* 2017 Sep;12(9):e0184723.
24. Lafarge JC, Naour N, Clément K, Guerre-Millo M. Cathepsins and cystatin C in atherosclerosis and obesity. *Biochimie.* 2010 Nov;92(11):1580-6.
25. Fein PA, Weiss S, Avram MM, Ramos F, Singh P, See SY, et al. Relationship of normalized protein catabolic rate with nutrition status and long-term survival in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial.* 2015;31:45-8.
26. Bernardo AP, Oliveira JC, Santos O, Carvalho MJ, Cabrita A, Rodrigues A. Insulin resistance in nondiabetic peritoneal dialysis patients: associations with body composition, peritoneal transport, and peritoneal glucose absorption. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015 Dec 7;10(12):2205-12.