

Associação entre gordura corporal, inflamação e estresse oxidativo na hemodiálise

Association between body fat, inflammation and oxidative stress in hemodialysis

Autores

Melissa Massaki Nihl¹
Roberto Ceratti Manfro²
Cristina Martins³
Mohamed Suliman³
Yukio Murayama³
Miguel Carlos Riella¹
Bengt Lindholm³
Marcelo Mazza do Nascimento^{1,3}

¹Hospital Universitário Evangélico De Curitiba

²Faculdade de Medicina, Departamento de Medicina Interna – Universidade Federal Do Rio Grande Do Sul

³Divisões de Medicina Renal e Baxter Novum, Departamento de Ciências Clínicas, Karolinska Institutet, Hospital Universitário de Huddinge, Estocolmo, Suécia

Este artigo foi modificado em 02/07/2010 em função de correções na filiação dos autores, na origem do estudo, na estética visual das tabelas e na padronização das referências.

Data de submissão: 05/07/2009

Data de aprovação: 28/10/2009

Correspondência para:

Marcelo Mazza do Nascimento
Hospital Universitário Evangélico de Curitiba – Setor de Nefrologia
Rua Augusto Stelfeld, 1908 – 4o andar
Bigorriho – Curitiba PR
CEP: 80730-150
Tel: (41) 3335-7907
E-mail: mazza@bsi.com.br

O referido estudo foi realizado na Clínica de Doenças Renais de Curitiba, Paraná, e no Karolinska Institutet – Estocolmo, Suécia.

Os autores declaram ter recebido suporte financeiro da Fundação Pró-Renal e da Baxter Healthcare Corporation, Deerfield, IL, USA.

RESUMO

Introdução: A presença de desnutrição tem sido associada a inflamação e estresse oxidativo (EO) em pacientes em hemodiálise (HD) crônica. **Objetivo:** Verificar a associação entre marcadores do estado nutricional, incluindo a gordura corporal (GC), marcadores inflamatórios e de EO em pacientes em HD. **Métodos:** Estudo transversal, realizado em 40 pacientes em HD. O estado nutricional foi avaliado por avaliação subjetiva global modificada (SGAm), equivalente protéico do aparecimento de nitrogênio total normalizado (PNAn), albumina sérica (Alb-s), índice de massa corporal (IMC), GC e massa corporal magra (MCM). Inflamação e EO foram avaliadas através da proteína C-reativa de alta sensibilidade (PCRas), interleucina-6 (IL-6), produtos protéicos de oxidação avançada (PPOA), 8-hidroxi-deoxiguanosina (8OHdG) e pentosidina, respectivamente. **Resultados:** Trinta e sete por cento dos pacientes apresentavam algum grau de desnutrição avaliada pela SGAm. A mediana e variação da GC (kg) foram de 16,2 (5,3 – 36,7). Com relação aos marcadores inflamatórios e de EO, houve uma correlação positiva e significativa entre IMC e PCRas ($R = 0,37$; $p = 0,02$), GC e PCRas ($R = 0,32$; $p = 0,04$) e entre PCRas e IL-6 ($R = 0,51$; $p = 0,0007$). Correlação negativa foi encontrada entre Alb-s e PCRas ($R = -0,31$; $p = 0,05$). Apenas no sexo masculino, a PCRas apresentou relação com IMC ($R = 0,54$; $p = 0,01$) e com a GC ($R = 0,52$; $p = 0,01$). Nenhuma associação foi encontrada entre marcadores inflamatórios e de EO. **Conclusão:** Marcadores de desnutrição e de excesso de peso não foram correlacionados com EO. A associação da PCRas com IMC e GC somente no sexo masculino pode sugerir diferenças na resposta inflamatória entre os sexos.

Palavras-chaves: inflamação, estresse oxidativo, estado nutricional, hemodiálise.

[J Bras Nefrol 2010;32(1):11-17]©Elsevier Editora Ltda.

ABSTRACT

Introduction: The presence of malnutrition has been associated with inflammation and oxidative stress (OS) in patients on chronic hemodialysis (HD). **Objective:** To assess the association between nutritional status markers, such as body fat (BF), markers of inflammation and of OS in patients on HD. **Methods:** Cross-sectional study performed with 40 patients on HD. The nutritional status was evaluated by use of the modified subjective global assessment (SGAm), normalized total protein equivalent of nitrogen appearance (PNAn), serum albumin (Alb-s), body mass index (BMI), BF, and lean body mass (LBM). Inflammation and OS were assessed by use of high-sensitivity protein C-reactive (HS-PCR), interleukin-6 (IL-6), advanced oxidation protein products (AOPP), 8-hydroxydeoxyguanosine (8OHdG), and pentosidine. **Results:** Some degree of malnutrition was observed in 37% of the patients assessed through SGAm. Median and variation of BF (kg) were 16.2 and 5.3-36.7, respectively. Regarding the markers of inflammation and of OS, a positive and significant correlation was observed between BMI and HS-PCR ($R = 0.37$; $p = 0.02$), BF and HS-PCR ($R = 0.32$; $p = 0.04$), and between HS-PCR and IL-6 ($R = 0.51$; $p = 0.0007$). A negative correlation was found between Alb-s and HS-PCR ($R = -0.31$; $p = 0.05$). Only in males HS-PCR related to BMI ($R = 0.54$; $p = 0.01$) and to BF ($R = 0.52$; $p = 0.01$). No association was found between markers of inflammation and of OS. **Conclusion:** Markers of malnutrition and of overweight did not correlate with OS. The association of HS-PCR with BMI and BF only in the male sex may suggest differences in the inflammatory response between the sexes.

Keywords: inflammation, oxidative stress, nutritional status, hemodialysis.

INTRODUÇÃO

A desnutrição energético-proteica (DEP) é um achado consistente em grande número de pacientes com doença renal crônica (DRC) e sugere-se que ela seja consequência do processo inflamatório crônico.^{1,2} A combinação de fatores, incluindo a síndrome urêmica *per se*, a insuficiência cardíaca, infecções persistentes, biocompatibilidade da membrana do dialisador e o acúmulo de produtos de glicação avançada, pode contribuir para o desenvolvimento da inflamação nesta condição clínica.^{3,4}

Associações entre desnutrição, níveis elevados de proteína C-reativa (PCR) e a presença de aterosclerose em pacientes com DRC têm sido relatadas.^{5,6} Nestes pacientes, níveis elevados de PCR parecem refletir na geração de citocinas pró-inflamatórias [interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral- α (TNF- α)].^{7,8} De fato, níveis elevados destas citocinas podem induzir a perda de massa muscular, diminuindo a síntese de albumina, inibindo o apetite e contribuindo para o desenvolvimento da desnutrição.⁹ Além disso, tem-se observado a associação entre inflamação e estresse oxidativo (EO) em pacientes com DRC. EO ocorre nos locais de inflamação, em resposta a injúrias teciduais tais como ocorrem nas reações a micro-organismos invasores.¹⁰ Essa reação provoca a produção de várias espécies reativas de oxigênio (ERO) que geram macromoléculas modificadas que poderiam estar envolvidas no processo aterogênico.⁵

Além disso, a associação entre gordura corporal (GC), marcadores inflamatórios e de EO tem sido investigada.^{3,11} O tecido adiposo é um órgão complexo, com outras funções além do estoque de energia, secretando várias adipocinas, entre elas o TNF- α , a IL-6, o inibidor de plasminogênio ativado-1 (IPA-1), a PCR, a resistina e a proteína estimulante de acilação.¹²⁻¹⁵ Sabe-se que na população geral a taxa de mortalidade diminui quando o índice de massa corporal (IMC) é baixo.¹⁶ Por outro lado, em pacientes em hemodiálise (HD), uma relação direta entre obesidade e sobrevida persiste com ampla variação do peso corporal.¹³ Baseado nisso, o presente estudo investigou associações entre marcadores do estado nutricional, incluindo a GC, marcadores inflamatórios e de EO em pacientes estáveis em HD crônica.

PACIENTES E MÉTODOS

Cento e cinquenta pacientes de três centros de diálise da cidade de Curitiba (Paraná-Brasil) foram inicialmente avaliados. Os critérios de inclusão foram idade

superior a 18 anos e participação em programa dialítico há pelo menos três meses. Pacientes com doença inflamatória aguda (lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide), infecções, neoplasia, abuso de álcool e presença de hepatopatias foram excluídos do estudo. Observados os critérios, quarenta pacientes estáveis em HD foram qualificados para compor a amostra. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba e obteve-se um Consentimento Informado de todos os pacientes.

Todos os pacientes eram submetidos à HD de 3-4 horas/dia, três vezes por semana, utilizando fístula arteriovenosa com membranas de celulose modificada (acetato de celulose ou derivados de celulose). Entre os medicamentos utilizados, estavam incluídos: eritropoietina recombinante humana, sacarato de ferro, quelantes de fósforo à base de cálcio, vitamina D ativa oral, anti-hipertensivos (beta-bloqueadores, bloqueadores canais de cálcio, furosemida e inibidores de enzima conversora da angiotensina).

AValiação Nutricional

Os pacientes foram submetidos a uma avaliação nutricional 15 a 30 minutos após a sessão de HD. A avaliação foi efetuada por uma nutricionista treinada e incluiu: peso seco (kg) (balança Filizola S/A, São Paulo, Brasil), estatura (cm), IMC (kg/m²), circunferência do braço (CB) (cm), pregas cutâneas (mm), avaliação subjetiva global modificada (SGAm) e equivalente protéico do aparecimento de nitrogênio (PNA).

A SGAm teve o objetivo de avaliar a presença de desnutrição. O método consistiu em coletar dados da história do paciente, tais como: perda de peso, ingestão alimentar, sintomas gastrintestinais, estado funcional, comorbidades e tempo de diálise. A seguir, foi realizado um exame físico nutricional para avaliar as reservas de massa muscular e de gordura corporal, assim como edema e ascite. De acordo com o resultado final, os pacientes foram classificados em nutridos ou desnutridos.¹⁷ A ingestão protéica atual foi estimada pelo cálculo do equivalente protéico do aparecimento de nitrogênio (PNA), conforme previamente descrito.¹⁸ O resultado em gramas foi normalizado para o peso corporal (PNAn).

O IMC foi calculado pela razão entre o peso seco e o quadrado da estatura. De acordo com as diretrizes da OMS,¹⁹ o ponto de corte $\geq 25,0$ kg/m² foi utilizado para classificar excesso de peso. Quatro pregas cutâneas (tríceps, bíceps, subescapular e suprailíaca) foram coletadas no lado sem fístula arteriovenosa. Para esta finalidade, foi utilizado um mesmo plicômetro calibrado (Sanny American Medical, São Bernardo

do Campo, Brasil). Cada prega cutânea foi repetida três vezes e o resultado final para cada uma delas foi obtido a partir de média aritmética. O percentual de gordura (%G) foi estimado por meio do somatório das quatro pregas e aplicação na tabela de Durnin & Womersley.²⁰ A GC em quilogramas (kg) foi calculada considerando o resultado do %G e o peso corporal total. A reserva da massa corporal magra (MCM) foi calculada a partir da subtração da GC em quilogramas pelo peso corporal. O estado nutricional foi correlacionado com os marcadores inflamatórios e de EO.

ANÁLISE LABORATORIAL

Amostras de sangue venoso foram colhidas pela manhã, em um dia no meio da semana antes da sessão de diálise. O sangue foi centrifugado a 3000 G durante 10 minutos. O sobrenadante foi transferido para um novo tubo e estocado a -80° C, até a análise. A albumina sérica (Alb-s) foi determinada pelo método púrpura bromocresol. A PCR de alta sensibilidade (PCRas) foi feita pelo imunoenensaio nefelométrico. A IL-6 plasmática foi analisada pelo método *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA, Ortho, Raritan, USA).

Para avaliar o EO, análises dos produtos protéicos de oxidação avançada (PPOA) e da pentosidina foram realizadas conforme previamente descrito.^{21,22} Pelo fato da pentosidina plasmática ser altamente ligada à albumina,²³ suas concentrações (pmol/L) foram corrigidas pela Alb-s. Esse marcador foi expresso como conteúdo de pentosidina plasmática (pmol) por mg de albumina.²⁴ O 8-hidroxideoxiguanosina (8-OHdG) sérico foi medido pelo método ELISA competitivo (Japão Institute for the Control of Aging, Fukuroi, Shizuoka, Japan). O teste utiliza anticorpo monoclonal e o nível normal é de 0,12 a 10,0 ng/mL.²⁵

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados estão apresentados como média \pm desvio padrão (DP) ou mediana. Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística. Foi realizada toda análise estatística utilizando NCSS 2001 e PASS 2002 (Hintze J. NCSS & PASS Statistical System Kaysville, Utah, USA). Na comparação entre dois grupos, foi realizado o teste *t* de Student para variáveis distribuídas normalmente, enquanto que os testes U de Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis foram utilizados para valores não distribuídos normalmente. O estudo de variáveis categóricas foi realizado a partir de análises de tabelas de contingência. Para variáveis não distribuídas normalmente, correlações foram realizadas

com teste de Spearman, e para a influência de variáveis explicativas nos marcadores adotou-se o teste exato de Fisher.

RESULTADOS

Quarenta pacientes foram incluídos (média de idade 52 ± 11 anos, 21 masculinos) no estudo. As causas de DRC foram: glomerulonefrite crônica ($n = 18$; 45%), nefrosclerose hipertensiva ($n = 13$; 32,5%), nefropatia diabética ($n = 7$; 17,5%) e outras ($n = 2$; 5%). As características clínicas e bioquímicas dos pacientes em HD estão resumidas na Tabela 1. Cerca de 63% dos pacientes foram considerados nutridos pela SGAm e 50% apresentaram $IMC \geq 25,0$ kg/m², indicando excesso de peso. Os pacientes classificados como desnutridos pela SGAm apresentavam média de IMC e mediana de GC significativamente menor do que o grupo nutrido (Tabela 2). O grupo de pacientes com $IMC \geq 25,0$ kg/m² apresentava mediana de GC significativamente mais elevada do que aquele com $IMC < 25,0$ kg/m² (Tabela 3).

Nenhuma correlação foi encontrada entre os marcadores nutricionais de desnutrição. Porém, uma correlação positiva e significativa foi encontrada entre IMC e GC ($R = 0,78$; $p = 0,001$), IMC e PCRas ($R = 0,37$; $p = 0,02$) e entre a GC e PCRas ($R = 0,32$; $p = 0,04$). Pacientes do sexo masculino apresentaram correlação positiva e significativa entre IMC e PCRas ($R = 0,54$; $p = 0,01$) e entre GC e PCRas ($R = 0,52$; $p = 0,01$). Estas associações não foram encontradas no grupo das mulheres.

Houve correlação negativa e significativa entre a Alb-s e a PCRas ($R = -0,31$; $p = 0,05$) e positiva entre a PCRas e a IL-6 ($R = 0,51$; $p = 0,0007$). Não foi observada correlação entre os marcadores nutricionais (SGAm, PNAn e MCM) com os marcadores inflamatórios (PCRas e IL-6). Finalmente, nenhuma correlação significativa foi encontrada entre os parâmetros nutricionais com os marcadores de EO (Tabelas 2 e 3).

DISCUSSÃO

No presente estudo, o achado mais significativo foi a correlação encontrada do IMC e da GC com a PCRas, em especial nos pacientes do sexo masculino em HD. Ou seja, a inflamação parece estar mais envolvida com os excessos de gordura e peso corporais do que a deficiência, e diferenças na resposta inflamatória entre os sexos parecem coexistir. O EO, por sua vez, aparentemente não possui ligação estreita com marcadores rotineiros

Tabela 1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E BIOQUÍMICAS DOS PACIENTES EM HEMODIÁLISE CRÔNICA

Parâmetros	Total (n = 40)	Masculino (n = 21)	Feminino (n = 19)
Idade (anos)†	52 ± 11	50 ± 10	54 ± 12
Tempo diálise (meses)‡	17,95 (3,20 - 73,70)	16,70 (3,50 - 73,70)	19,50 (3,20 - 52,10)
Kt/V†	1,31 ± 0,15	1,26 ± 0,13	1,35 ± 0,16
SGAm (bem nutrido %)	63%	62%	63%
PNA _n (g/kg/d)†	1,00 ± 0,24	0,91 ± 0,24	0,88 ± 0,18
Albumina (mg/dL)†	3,65 ± 0,35	3,70 ± 0,39	3,60 ± 0,31
IMC (kg/m ²)†	25,24 ± 4,67	24,37 ± 3,01	26,20 ± 5,94
MCM (kg)†	48,67 ± 9,50	54,69 ± 7,58	42,01 ± 6,53*
GC (kg)‡	16,20 (5,30 - 36,70)	13,10 (5,30 - 23,20)	20,80 (6,40 - 36,70)*
PCRas (mg/L)‡	3,40 (0,10 - 97,80)	2,80 (0,10 - 31,60)	3,70 (0,10 - 97,80)
IL-6 (pmol/L)‡	2,65 (0,40 - 10,80)	2,50 (0,40 - 6,30)	3,20 (1,50 - 10,80)
PPOA (µmol/L)‡	145,26 (87,01 - 368,38)	144,47 (87,01 - 368,38)	151,18 (100,91 - 256,09)
8OHdG (pmol/L)‡	0,44 (0,13 - 0,75)	0,45 (0,22 - 0,75)	0,43 (0,13 - 0,65)
Pentosidina/Albumina (pmol/mg)†	541,16 ± 248,18	561,82 ± 246,59	518,33 ± 254,64

† Valores expressos em média ± DP; teste *t* Student's paramétrico

‡ Valores expressos em mediana e variação; teste Mann-Whitney não paramétrico

* *p* < 0,05; Kt/V: cálculo da cinética da ureia; SGAm: avaliação subjetiva global modificada; PNA_n: aparecimento de nitrogênio proteico normalizado; IMC: índice de massa corporal; MCM: massa corporal magra; GC: gordura corporal; PCRas: proteína C-reativa de alta sensibilidade; IL-6: interleucina-6; PPOA produtos proteicos de oxidação avançada; 8OHdG: 8-hidroxi-2-deoxiguanosina.**Tabela 2** CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E BIOQUÍMICAS DE ACORDO COM A AVALIAÇÃO SUBJETIVA GLOBAL

	Nutridos (n = 25)	Desnutridos (n = 15)	<i>p</i>
Sexo feminino (%)	30,00	17,50	NS
Sexo masculino (%)	32,50	20,00	NS
Idade (anos)†	51 ± 12	53 ± 10	NS
Tempo diálise (meses)‡	19,50 (3,20 - 71,90)	16,30 (3,80 - 73,70)	NS
Kt/V†	1,30 ± 0,14	1,31 ± 0,19	NS
PNA _n (g/kg/d)†	1,07 ± 0,22	0,93 ± 0,14	<0,05
Albumina (mg/dL)†	3,60 ± 0,32	3,73 ± 0,40	NS
IMC (kg/m ²)†	26,62 ± 4,18	22,96 ± 4,66	<0,05
MCM (kg)†	50,30 ± 9,70	45,96 ± 8,82	NS
GC (kg)‡	18,40 (8,70 - 36,70)	13,30 (5,30 - 31,00)	<0,05
PCRas (mg/L)‡	3,40 (0,10 - 97,80)	2,80 (0,10 - 33,20)	NS
IL-6 (pmol/L)‡	2,50 (0,40 - 8,90)	3,20 (1,10 - 10,80)	NS
PPOA (µmol/L)‡	148,87 (105,76 - 281,69)	143,75 (87,01 - 368,38)	NS
8OHdG (pmol/L)‡	0,44 (0,22 - 0,65)	0,40 (0,13 - 0,75)	NS
Pentosidina/Albumina (pmol/mg)†	521,20 ± 250,44	574,43 ± 249,33	NS

† Valores expressos em média ± DP; teste *t* Student's paramétrico

‡ Valores expressos em mediana e variação; teste Mann-Whitney não paramétrico

Kt/V: cálculo da cinética da ureia; PNA_n: aparecimento de nitrogênio proteico normalizado; IMC: índice de massa corporal; MCM: massa corporal magra; GC: gordura corporal; PCRas: proteína C-reativa de alta sensibilidade; IL-6: interleucina-6; PPOA: produtos proteicos de oxidação avançada; 8OHdG: 8-hidroxi-2-deoxiguanosina.

Tabela 3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E BIOQUÍMICAS DE ACORDO COM O ÍNDICE DE MASSA CORPORAL

	IMC < 25,00 kg/m ² (n = 20)	IMC ≥ 25,00 kg/m ² (n = 20)	p
Idade (anos)†	51 ± 12	52 ± 10	NS
Tempo diálise (meses)‡	14,15 (3,20 - 73,70)	19,50 (3,20 - 71,90)	NS
Kt/V†	1,35 ± 0,17	1,26 ± 0,12	NS
PNAn (g/kg/d)†	1,04 ± 0,22	0,99 ± 0,19	NS
Albumina (mg/dL)†	3,65 ± 0,39	3,64 ± 0,31	NS
MCM (kg)†	45,74 ± 9,66	51,60 ± 8,61	NS
GC (kg)‡	12,85 (5,30 - 20,80)	25,55 (9,80 - 36,7)	<0,05
PCRas (mg/L)‡	2,25 (0,10 - 33,20)	4,80 (0,20 - 97,80)	NS
IL-6 (pmol/L)‡	2,50 (0,40 - 10,80)	2,80 (1,10 - 8,90)	NS
PPOA (µmol/L)‡	150,03 (87,01 - 368,38)	142,46 (100,91 - 281,69)	NS
8OHdG (pmol/L)‡	0,48 (0,28 - 0,75)	0,42 (0,13 - 0,62)	NS
Pentosidina/Albumina (pmol/mg)†	604,30 ± 268,02	478,03 ± 214,95	NS

† Valores expressos em média ± DP; teste *t* Student's paramétrico

‡ Valores expressos em mediana e variação; teste Mann-Whitney não paramétrico

Kt/V: cálculo da cinética da ureia; PNAn: aparecimento de nitrogênio proteico normalizado; MCM: massa corporal magra; GC: gordura corporal; PCRas: proteína C-reativa de alta sensibilidade; IL-6: interleucina-6; PPOA: produtos proteicos de oxidação avançada; 8OHdG: 8-hidroxideoxiguanosina.

de desnutrição ou excesso de peso. Estudos recentes têm demonstrado associação entre o IMC e a GC com marcadores inflamatórios.^{26,27} Aparentemente, a GC elevada ativa a cascata inflamatória. O tecido adiposo é de fato complexo, com funções que vão além do simples estoque de energia. É um sistema ativo que secreta várias adipocinas (TNF- α , IL-6, IPA-1, PCR, resistina e PEA) que contribuem para a inflamação sistêmica.^{14,15,28} Em uma análise transversal do estudo MDRD (Modification Diet of Renal Disease), foi encontrada correlação positiva entre a PCR e o IMC²⁸ em pacientes em fase pré-diálise. Neste estudo, pacientes com IMC e PCR elevados apresentavam maior prevalência de doença cardiovascular (DCV). Adicionalmente, Beddhu *et al.*, em uma análise de 70.028 pacientes em diálise,²⁹ demonstraram que o IMC elevado às custas do aumento da GC foi correlacionado ao aumento da prevalência de aterosclerose e, subsequentemente, ao aumento da mortalidade, demonstrando que fatores de risco tradicionais para DCV, como o excesso de peso, são relevantes na população com DRC.²⁹

Mais recentemente, foi sugerido que outro aspecto importante é a distribuição da GC. No presente estudo, a correlação positiva entre a GC e o IMC com a PCRas foi encontrada somente nos homens. As razões para este achado não são claras, mas uma possível

explicação é que distinções nas funções endócrinas e metabólicas são encontradas dependendo da localização do tecido adiposo. Já se sabe que a gordura visceral é mais comum em pacientes do sexo masculino.³⁰ Desordens metabólicas e DCV estão associadas com gordura visceral, mas não com depósitos subcutâneos.³⁰ Em pacientes com DRC, Axelsson *et al.* demonstraram que a gordura visceral na região do tronco é um depósito metabolicamente ativo e pode ser o fator-chave no desenvolvimento de resistência à insulina e à aterosclerose prematura.¹⁴ De acordo com Fried *et al.*, o tecido adiposo omental produz três vezes mais IL-6 do que o subcutâneo.³¹ Tem sido proposto que células adiposas em várias regiões têm diferenças na origem, e por esse motivo expressam genes diferentes como a leptina, o TNF- α , o angiotensinogênio e a IPA-1.³² Os mecanismos responsáveis pelas diferenças do armazenamento na função do tecido adiposo ainda são desconhecidos e estudos futuros são necessários para investigar os achados.

A SGAm é uma ferramenta confiável de avaliação da desnutrição precoce.³³ No presente estudo, pacientes classificados como desnutridos de acordo com a SGAm apresentavam níveis significativamente mais baixos de IMC e de GC, o que seria esperado. Porém, analisando os resultados que refletem a PNAn dos pacientes, não foi possível encontrar

associações entre este marcador de desnutrição com os marcadores inflamatórios e de EO. Previamente demonstrado em pacientes brasileiros em HD,³⁴ associações entre marcadores de desnutrição e de inflamação coexistem, mas não obrigatoriamente estariam inter-relacionados em pacientes com DRC. Pupim *et al.* relataram que os marcadores nutricionais foram independentemente associados à mortalidade, apesar da presença da inflamação.³⁵ Portanto, sugere-se que a desnutrição, a inflamação e o EO podem ser fatores de risco independentes para a mortalidade, mas que frequentemente coincidem.

A falta de correlação entre os marcadores nutricionais, inflamatórios e de EO poderia, parcialmente, ser explicada pela susceptibilidade dos marcadores de EO a outras variáveis, como a ingestão alimentar de antioxidantes.³⁶ A redução nos níveis de vitaminas, principalmente hidrossolúveis, pode ocorrer em razão de dietas restritivas em tentativa de evitar a hipercalemia. Outra explicação é que a maioria dos pacientes apresentava níveis normais de albumina e não era desnutrida. Danielski *et al.*³⁷ demonstraram que níveis de marcadores inflamatórios e de EO estavam aumentados em pacientes com hipoalbuminemia, ao compará-los a pacientes normoalbuminêmicos. Similarmente, Stenvinkel *et al.*,³⁸ utilizando plasmalogeno como marcador de EO, demonstraram que pacientes desnutridos em HD tinham um aumento do EO, se comparados ao grupo bem nutrido. Dessa forma, a falta de associação entre inflamação e EO pode ser influenciada pela baixa prevalência de desnutrição, ou pelo efeito antioxidante da albumina.

Apesar de diversos outros estudos terem demonstrado associação entre os marcadores inflamatórios e o EO em pacientes com DRC,^{10,39,40} o presente estudo não encontrou as mesmas correlações. No entanto, algumas limitações devem ser salientadas. Primeiramente, a falta de associação entre os marcadores nutricionais, inflamatórios e de EO pode ter sido causada pelo pequeno tamanho da amostra. Em segundo lugar, a avaliação da distribuição da GC poderia ter sido relevante para explicar o fato de a PCRas ter sido correlacionada com a GC apenas no grupo masculino. Por fim, avaliar os níveis séricos de antioxidantes da população estudada poderia ajudar a determinar o verdadeiro estado de EO nessa população.

CONCLUSÃO

Em resumo, o presente estudo sugere que a desnutrição não está associada necessariamente à inflamação e ao EO nos pacientes em HD, contudo, a

associação entre GC e inflamação, na população masculina, pode indicar uma diferença na resposta inflamatória entre os sexos, o que deve ser confirmado em estudos controlados com um maior número de pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Qureshi AR, Alvestrand A, Divino-Filho JC *et al.* Inflammation, malnutrition, and cardiac disease as predictors of mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(Suppl1):28-36.
2. Kaysen GA, Dubin JA, Muller HG, Mitch WE, Rosales LM, Levin NW. Relationships among inflammation nutrition and physiologic mechanisms establishing albumin levels in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 61:2240-9.
3. Axelsson J, Heimbürger O, Lindholm B, Stenvinkel P. Adipose tissue and its relation to inflammation: the role of adipokines. *J Ren Nutr* 2005; 15:131-6.
4. Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome – the heart of the matter. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl11):28-31.
5. Locatelli F, Canaud B, Eckardt KU, Stenvinkel P, Wanner C, Zoccali C. Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:1272-80.
6. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F *et al.* Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 55:1899-911.
7. Pereira BJ, Shapiro L, King AJ, Falagas ME, Strom JA, Dinarello CA. Plasma levels of IL-1 beta, TNF alpha and their specific inhibitors in undialyzed chronic renal failure, CAPD and hemodialysis patients. *Kidney Int* 1994; 45:890-6.
8. Kimmel PL, Phillips TM, Simmens SJ *et al.* Immunologic function and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54:236-44.
9. Plata-Salaman CR. Cytokines and anorexia: a brief overview. *Semin Oncol* 1998; 25(Suppl1):64-72.
10. Handelman GJ, Walter MF, Adhikarla R *et al.* Elevated plasma F2-isoprostanes in patients on long-term hemodialysis. *Kidney Int* 2001; 59:1960-6.
11. Beddhu S. The body mass index paradox and an obesity, inflammation, and atherosclerosis syndrome in chronic kidney disease. *Semin Dial* 2004; 17:229-32.
12. Folsom AR, Pankow JS, Tracy RP *et al.* Association of C-reactive protein with markers of prevalent atherosclerotic disease. *Am J Cardiol* 2001; 88:112-7.
13. Hakim RM, Lowrie E. Obesity and mortality in ESRD: is it good to be fat? *Kidney Int* 1999; 55:1580-1.
14. Axelsson J, Rashid Qureshi A, Suliman ME *et al.* Truncal fat mass as a contributor to inflammation in end-stage renal disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:1222-9.
15. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A *et al.* Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:4196-200.
16. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 1999; 341:1097-105.

17. Kalantar-Zadeh K, Kleiner M, Dunne E, Lee GH, Luft FC. A modified quantitative subjective global assessment of nutrition for dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:1732-8.
18. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(6Suppl2):1-140.
19. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1995; 854:1-452.
20. Durnin JV, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr* 1974; 32:77-97.
21. Witko-Sarsat V, Friedlander M, Capeillere-Blandin C *et al.* Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int* 1996; 49:1304-13.
22. Suliman ME, Heimbürger O, Barany P *et al.* Plasma pentosidine is associated with inflammation and malnutrition in end-stage renal disease patients starting on dialysis therapy. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:1614-22.
23. Miyata T, Ueda Y, Shinzato T *et al.* Accumulation of albumin-linked and free-form pentosidine in the circulation of uremic patients with end-stage renal failure: renal implications in the pathophysiology of pentosidine. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7:1198-206.
24. Miyata T, Ishiguro N, Yasuda Y *et al.* Increased pentosidine, an advanced glycation end product, in plasma and synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis and its relation with inflammatory markers. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 244:45-9.
25. Toyokuni S, Tanaka T, Hattori Y *et al.* Quantitative immunohistochemical determination of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine by a monoclonal antibody N45.1: its application to ferric nitrilotriacetate-induced renal carcinogenesis model. *Lab Invest* 1997; 76:365-74.
26. Forouhi NG, Sattar N, McKeigue PM. Relation of C-reactive protein to body fat distribution and features of the metabolic syndrome in Europeans and South Asians. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25:1327-31.
27. Pannacciulli N, Cantatore FP, Minenna A, Bellacicco M, Giorgino R, De Pergola G. C-reactive protein is independently associated with total body fat, central fat, and insulin resistance in adult women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25:1416-20.
28. Menon V, Wang X, Greene T *et al.* Relationship between C-reactive protein, albumin, and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:44-52.
29. Beddhu S, Pappas LM, Ramkumar N, Samore M. Effects of body size and body composition on survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:2366-72.
30. Kissebah AH, Krakower GR. Regional adiposity and morbidity. *Physiol Rev* 1994; 74:761-811.
31. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:847-50.
32. Arner P. Not all fat is alike. *Lancet* 1998; 351:1301-2.
33. Jones CH, Newstead CG, Will EJ, Smye SW, Davison AM. Assessment of nutritional status in CAPD patients: serum albumin is not a useful measure. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:1406-13.
34. Nascimento MM, Pecoits-Filho R, Qureshi AR *et al.* The prognostic impact of fluctuating levels of C-reactive protein in Brazilian haemodialysis patients: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:2803-9.
35. Pupim LB, Caglar K, Hakim RM, Shyr Y, Ikizler TA. Uremic malnutrition is a predictor of death independent of inflammatory status. *Kidney Int* 2004; 66:2054-60.
36. Descamps-Latscha B, Druke T, Witko-Sarsat V. Dialysis-induced oxidative stress: biological aspects, clinical consequences, and therapy. *Semin Dial* 2001; 14:193-9.
37. Danielski M, Ikizler TA, McMonagle E *et al.* Linkage of hypoalbuminemia, inflammation, and oxidative stress in patients receiving maintenance hemodialysis therapy. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:286-94.
38. Stenvinkel P, Holmberg I, Heimbürger O, Diczfalusy U. A study of plasmalogen as an index of oxidative stress in patients with chronic renal failure. Evidence of increased oxidative stress in malnourished patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:2594-600.
39. Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, Hakim RM. The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int* 2002; 62:1524-38.
40. Nguyen-Khoa T, Massy ZA, De Bandt JP *et al.* Oxidative stress and haemodialysis: role of inflammation and duration of dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:335-40.