

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
NEFROLOGIA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE MARCADORES NUTRICIONAIS,
INFLAMATÓRIOS E DE ESTRESSE OXIDATIVO EM
PACIENTES EM HEMODIÁLISE CRÔNICA**

Porto Alegre

2006

MELISSA M. NIHI

**ASSOCIAÇÃO ENTRE MARCADORES NUTRICIONAIS,
INFLAMATÓRIOS E DE ESTRESSE OXIDATIVO EM
PACIENTES EM HEMODIÁLISE CRÔNICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas: Nefrologia.

Orientador: Prof. Dr. Roberto C. Manfro.

Porto Alegre

2006

AGRADECIMENTOS

Desejo expressar meus agradecimentos a todos os que contribuíram para a elaboração desta tese, em particular,

- Ao meu orientador Dr. Roberto C. Manfro, pela generosidade desde o nosso primeiro contato e pela confiança depositada no meu trabalho de dissertação;
- Ao Dr. Marcelo Mazza do Nascimento, pelas críticas e sugestões relevantes feitas durante a orientação, pela disponibilidade e amizade então demonstrada que foi essencial para o meu amadurecimento tanto pessoal como profissional;
- Ao Dr. Miguel Carlos Riella, pelo constante incentivo;
- Às enfermeiras e técnicos de enfermagem do Hospital Evangélico de Curitiba, Clínica Novo Mundo e Hospital Universitário Cajuru, pelo auxílio na coleta do material enviado a Suécia;
- À minha colega de trabalho e de mestrado Dra Maria Aparecida Pachaly, pela sua inestimável amizade em que pude compartilhar durante as viagens para Porto Alegre e dando-me incentivo nas horas em que mais precisava;
- À nutricionista Carla Corradi, pelas revisões e valiosas contribuições na organização deste estudo e por ter sido e por ser, antes de tudo, amiga;
- Ao Dr Daltro Zunino, pela sua grande paciência e contribuição com suas críticas construtivas durante o estudo;
- À Fundação Pró-Renal e Instituto de Karolinska-Suécia, pelo apoio financeiro necessário a esse estudo;
- Ao IPEM por ter aberto as portas para cursar as disciplinas obrigatórias;
- Aproveito para agradecer a todos os familiares e amigos, pelo apoio, paciência e grande amizade com que sempre me ouviram ao longo dos últimos anos.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	VII
LISTA DE FIGURAS	IX
LISTA DE TABELAS	X
1 INTRODUÇÃO	10
1.1 Causas de desnutrição na doença renal crônica	11
<i>1.1.1 Requerimento energético protéico em pacientes com doença renal crônica não dialisados</i>	11
<i>1.1.2 Requerimento energético protéico em pacientes em diálise</i>	11
<i>1.1.3 Perdas de nutrientes associados à diálise</i>	12
<i>1.1.4 Distúrbios endócrinos</i>	13
<i>1.1.5 Acidose metabólica</i>	13
<i>1.1.6 Alterações no metabolismo protéico</i>	13
<i>1.1.7 Citocinas ou Inflamação</i>	14
1.2 Inflamação	16
<i>1.2.1 Causas de inflamação na doença renal crônica</i>	18
<i>1.2.2 Diminuição da depuração de citocinas inflamatórias</i>	19
<i>1.2.3 Sobrecarga de volume</i>	19
<i>1.2.4 Decréscimo dos níveis de antioxidantes</i>	19
<i>1.2.5 Produtos finais de glicação avançada</i>	20
<i>1.2.6 Comorbidades</i>	21
<i>1.2.7 Procedimento dialítico</i>	22
1.3 Inflamação e estado nutricional	22
1.4 Estresse oxidativo	25
1.5 Estresse oxidativo e estado nutricional	28

1.6 Associação entre tecido adiposo, inflamação e estresse oxidativo.....	29
2 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA INTRODUÇÃO.....	34
3 OBJETIVOS.....	50
<i>3.1 Objetivo Geral.....</i>	<i>51</i>
<i>3.2 Objetivos Específicos.....</i>	<i>51</i>
4 ARTIGO: ASSOCIAÇÃO ENTRE MARCADORES NUTRICIONAIS, INFLAMATÓRIOS E DE ESTRESSE OXIDATIVO EM PACIENTES EM HEMODIÁLISE CRÔNICA.....	51
5 ARTIGO: ASSOCIATION BETWEEN NUTRITIONAL, INFLAMMATION AND OXIDATIVE STRESS MARKERS IN A POPULATION OF HEMODIALYSIS PATIENTS.....	71

LISTA DE ABREVIATURAS

Alb	- albumina sérica
COR	- composto carbonil reativo
CV	- cardiovascular
DCV	- doença cardiovascular
DEP	- desnutrição energético-protéica
DM	- diabetes mellitus
DP	- diálise peritoneal
DPad	- desvio padrão
DRC	- doença renal crônica
EO	- estresse oxidativo
ERO	- espécie reativa de oxigênio
GC	- gordura corporal
GSH-Px	- peroxidase glutaciona plasmática
HD	- hemodiálise
ICC	- insuficiência cardíaca congestiva
IGF-1	- fator de crescimento semelhante à insulina
IL-1	- interleucina-1
IL-6	- interleucina-6
IL-8	- interleucina-8
IMC	- índice de massa corporal
LDL	- lipoproteína de baixa densidade
MCM	- massa corporal magra
MM	- massa magra

NF- κ B	- fator nuclear kappa B
PAI-1	- inibidor da ativação do plasminogênio
PCR	- proteína C-reativa
PEA	- proteína estimulante de acilação
PFGA	- produtos finais de glicação avançada
PFLA	- produtos de lipoxidação avançada
PNAn	- aparecimento de nitrogênio total normalizado
POPA	- produto protéico de oxidação avançada
r	- coeficiente de correlação
RL	- radical livre
RNA _m	- ácido ribonucleico mensageiro
SGA	- avaliação subjetiva global
sICAM-1	- molécula-1 de adesão intracelular solúvel
SOD	- dismutase superóxido
TFG	- taxa filtração glomerular
TNF- α	- fator de necrose tumoral- α
8-epi-PGF ₂ α	- produto do ácido araquidônico
%G	- percentual de gordura

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Esquematização da liberação de citocinas a partir do tecido adiposo [30](#)

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Possíveis causas de inflamação em pacientes com doença renal crônica..... [18](#)

Tabela 2 – Possíveis causas de inflamação e estresse oxidativo na doença renal crônica..... [21](#)

1. INTRODUÇÃO

Apesar do grande desenvolvimento científico e tecnológico nas terapias de substituição da função renal, a morbi-mortalidade da população em diálise continua elevada. Entre os vários fatores que afetam esses pacientes, a desnutrição energético-protéica (DEP) é um dos mais importantes [1]. A evidência da desnutrição tem sido relatada tanto na doença renal crônica (DRC) na fase pré-dialítica, como durante a terapia dialítica [2-4]. Vários estudos [2, 5-7] demonstram uma prevalência de desnutrição de 23-76% nos pacientes em hemodiálise (HD) e de 18 a 50% nos pacientes em diálise peritoneal (DP). A desnutrição caracteriza-se por baixas concentrações de proteínas viscerais [8-12], redução do colesterol sérico e do nitrogênio corporal total [13, 14], diminuição dos escores da avaliação subjetiva global [15] [9, 11, 12], baixo índice de massa corporal (IMC) e de massa corporal magra (MCM) [9, 10, 16] em pacientes com DRC.

Várias linhas de pesquisa sugerem que uma baixa ingestão de nutrientes é uma das causas mais importantes no desenvolvimento da DEP nos pacientes com DRC e naqueles em terapia dialítica. A etiologia da desnutrição na DRC é complexa e multifatorial, incluindo distúrbios no metabolismo energético-protéico, alterações hormonais e ingestão alimentar deficiente, principalmente devido a anorexia, náuseas e vômitos, relacionados ao estado de toxicidade urêmica [17, 18]. Várias enfermidades como diabetes mellitus (DM), doença vascular difusa (caquexia vascular), pericardite, infecções e insuficiência cardíaca congestiva (ICC) também podem contribuir para a desnutrição [18].

Estudos transversais [19-21] e longitudinais [22, 23] têm demonstrado um declínio progressivo da ingestão calórico-protéico à medida que a taxa de filtração glomerular (TFG) diminui. No estudo MDRD (Modificação da Dieta na Doença Renal) [19] demonstrou-se uma associação direta entre os marcadores nutricionais e a TFG. Esta associação foi atenuada após o controle do aporte calórico-protéico.

1.1 Causas de Desnutrição na DRC

1.1.1 Requerimento Energético-Protéico em Pacientes com DRC Não Dialisados

Estudos têm demonstrado que o gasto energético nos pacientes com DRC é aproximadamente o mesmo dos adultos saudáveis sob variadas condições. Sabe-se que a maioria dos pacientes que consomem em torno de 0,6g/kg/dia de proteína e 35kcal/kg/dia, podem manter um balanço nitrogenado neutro [24]. Porém, pacientes em fase pré dialítica freqüentemente são submetidos a dietas hipoprotéicas podendo se tornar hipocalóricas [25, 26] e, conseqüentemente afetar o estado nutricional se não forem monitorados adequadamente. Evidências sugerem que a DEP geralmente se inicia quando a TFG está entre aproximadamente 28 a 35mL/min/1,73m², ou quando ocorre uma diminuição importante e contínua menor do que estes valores da TFG [22]. Portanto, é comum encontrar pacientes com DRC que iniciam terapia dialítica em condições nutricionais desfavoráveis [25, 26].

1.1.2 Requerimento Energético-Protéico em Pacientes em Diálise

O gasto energético nos pacientes em HD é similar ao de adultos saudáveis durante inúmeras atividades [27, 28]. Desta forma, as necessidades calórico-protéicas em pacientes em HD são maiores, podendo ser justificadas [25, 26] devido às perdas de aminoácidos na diálise, a acidose metabólica e a presença de comorbidades [29]. Baseado nestes estudos, o NKF-K/DOQI (*National Kidney Foundation Kidney / Dialysis Outcomes Quality Initiative*) propôs uma ingestão calórica diária de 35kcal/kg/dia para pacientes em HD com 60 anos de idade ou menos, e entre 30-35kcal/kg/dia para os pacientes com mais de 65 anos, com ingestão protéica diária de 1,2g/kg/dia para assegurar um balanço nitrogenado neutro ou positivo [29]. Entretanto, a ingestão calórico-protéico de pacientes em HD está freqüentemente abaixo da recomendada. Tem sido relatado uma ingestão calórica em torno de

24-27kcal/kg/d, considerando uma média de ingestão protéica que varia aproximadamente em torno de 0,94-1g/kg/d [30, 31].

1.1.3 Perdas de Nutrientes Associados à Diálise

A perda de nutrientes incluindo aminoácidos, peptídeos e vitaminas hidrossolúveis no procedimento dialítico pode ter um efeito importante na desnutrição [32, 33]. É estimada uma perda na HD de aproximadamente 6 a 12g de aminoácidos [34, 35], e de 2 a 3g de peptídeos por sessão [36]. A proporção da perda depende do tamanho e do fluxo do dialisador, do fluxo de sangue e do dialisato, da depuração do procedimento dialítico e do estado pós-absortivo ou pós-prandial do paciente. A maioria dos estudos analisando perdas de aminoácidos durante a HD utilizando membranas de celulose, demonstra que a quantidade de aminoácidos perdidos para dentro do dialisato durante uma sessão de diálise pode variar em torno de 4 a 13g [34, 36].

As perdas de proteínas durante o procedimento dialítico são pequenas, mas podem ser significativas com o uso de dialisadores de alto fluxo (ex: polissulfona). Também a reutilização de dialisadores pode resultar em perdas protéicas devido ao aumento da permeabilidade das membranas. Ikizler et al [34] mostraram que a média da perda de aminoácidos durante 4 horas de sessão de HD foi de 6g com polimetilmetacrilato e 8g com polissulfona. No estudo de Navarro et al, durante uma sessão de 3 horas de HD, a média de aminoácidos perdidos com membrana de poliácilonitrila foi de 12g atingindo quase duas vezes a mais a perda observada com membranas de polissulfona [37].

A diálise não é um procedimento seletivo, e muitas substâncias essenciais como vitaminas e oligoelementos, são perdidos juntamente com os metabólitos indesejáveis. A quantidade de vitaminas perdidas na HD depende do tamanho da molécula em relação ao tamanho do poro das membranas, do número de poros, da taxa de fluxo, da duração da diálise, do tempo do reuso da membrana e da composição do dialisato [38].

1.1.4 Distúrbios Endócrinos

Transtornos hormonais são observados na uremia e é provável que estas alterações possam promover a DEP. Em estudos em ratos com DRC, foi demonstrada uma resistência à ação dos hormônios anabólicos, como insulina, hormônio do crescimento e o fator de crescimento semelhante a insulina (IGF-1) [39, 40]. Além disso, o hiperparatireoidismo pode reduzir a capacidade das células β do pâncreas de secretar a insulina e aumentar ainda a gliconeogênese e a perda protéica [41]. A uremia é ainda associada com concentrações séricas elevadas de hormônios potencialmente catabólicos, como o glucagon e o paratormônio [42, 43].

1.1.5 Acidose Metabólica

A acidose metabólica é comum em pacientes em HD e tem sido relatada como uma das causas da DEP. Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que a acidose induz ao catabolismo protéico [44], diminui a síntese de albumina, reduz a expressão do IGF-1 e dos receptores, e determina anormalidades nutricionais [45, 46] em pacientes com DRC.

A acidose metabólica compromete a utilização de nitrogênio, assim como acelera a perda de MCM em pacientes com uremia crônica [47]. Em pacientes urêmicos não-dialisados, se observou que a correção da acidose metabólica melhora o balanço nitrogenado e reduz a taxa de aparecimento de uréia, da proteólise muscular e da oxidação da leucina [47, 48]. Em pacientes em DP foi demonstrada diminuição na degradação da proteína corporal total [49].

1.1.6 Alterações no Metabolismo Protéico

Na sepse ou em situações de injúria, o gasto energético está usualmente elevado, com o balanço de nitrogênio negativo e perda tecidual maciça acelerada. Pacientes com DRC freqüentemente apresentam catabolismo elevado, nitrogênio uréico sérico que aumenta de 20

a 50mg/dL ou mais a cada dia e apresentam perdas protéicas de 30 a 120g/dia, ou acima destes valores [50].

Tem sido sustentado que a exposição do sangue à membrana dialítica aumenta a degradação protéica em pacientes em HD. Membranas de celulose bioimcompatíveis ativam o complemento e monócitos [51], e membranas de alto fluxo biocompatíveis podem permitir a entrada de fragmentos de endotoxinas para o sangue [52]. Desta forma, ambos os processos podem causar a liberação de citocinas pró-inflamatórias, e é possível que estas variações possam induzir ao balanço nitrogenado negativo [50]. Lindsay e Spanner [53] demonstraram que pacientes em HD com membranas biocompatíveis apresentam aumento do anabolismo protéico.

Ikizler et al [54] estudaram os efeitos da HD no metabolismo energético-protéico em onze pacientes duas horas antes, durante e 32 horas após a sessão de HD, a partir das médias de infusão constante de L-[1-13C] leucina e L-[ring-2H5] fenilalanina. Como resultado, a sessão de HD levou ao aumento da proteólise corporal total (10%) e muscular (133%) [54]. Estudo subsequente de Veeneman et al [55] relataram achados similares.

Estudos de balanço de nitrogênio e cinética do *turnover* de aminoácidos corporais, indicam que a uremia associada ao catabolismo protéico não está bem evidenciada [50, 54-56]. Além disso, estudos que investigam o envolvimento das vias proteolíticas (protease cálcio-ativado, adenosina trifosfato dependente ubiquitina-protease) no nível muscular, claramente demonstram que estes sistemas não estão bem expressos ou hiperativados [57, 58] nos pacientes em HD, diferentemente daqueles com outras doenças associadas [59].

1.1.7 Citocinas ou Inflamação

Tem sido investigada, nos pacientes em HD, a contribuição da inflamação na DEP, através dos seus efeitos anorexígenos e catabólicos. Já está documentado que a DEP em pacientes em HD é uma consequência do processo inflamatório crônico, comum em pacientes

com DRC [17, 60]. Stenvinkel et al [17] acreditam que dois tipos de desnutrição possam ocorrer em pacientes em diálise. O primeiro (tipo 1) estaria relacionado com a síndrome urêmica *per se* ou aos fatores associados com a uremia (como inatividade física, subdiálise, restrições dietéticas e fatores psicossociais) e estaria caracterizado por redução moderada nos níveis de albumina sérica, com ausência de comorbidades significantes, níveis de citocinas pró-inflamatórias normais, e com baixa ingestão calórico-protéica, devido à anorexia urêmica. O segundo (tipo 2), definido como Síndrome do Complexo Desnutrição-Inflamação, estaria evidenciado por hipoalbuminemia importante, gasto energético elevado, presença de estresse oxidativo (EO), proteína C-reativa (PCR) e citocinas pró-inflamatórias elevadas, catabolismo protéico aumentado e a presença de comorbidades [17].

A taxa de mortalidade em pacientes com DRC e na presença de sinais de inflamação, desnutrição e aterosclerose é comparável á de muitos pacientes com câncer metastático [61]. Fatores que contribuem para a aterosclerose, dislipidemia, hipertrofia do ventrículo esquerdo, DM, hipertensão e tabagismo, são prevalentes nos pacientes com DRC. Entretanto, Cheung et al [62] sugerem que a influência dos fatores de risco tradicionais pode não ser suficiente para explicar a elevada taxa de morbi-mortalidade por doença cardiovascular (DCV) em pacientes com DRC. Desta forma, fatores de risco não tradicionais, como a inflamação e o EO, poderiam contribuir, também, para a mortalidade por DCV [61, 63]. Acredita-se que a inflamação desempenhe o papel-chave na aterosclerose na população geral [64] e também possa ser importante colaboradora tanto para a desnutrição como para a morbi-mortalidade cardiovascular (CV) elevada nos pacientes com DRC.

Concentrações de interleucina-6 (IL-6) predizem a morbi-mortalidade cardiovascular (CV) em pacientes renais [65, 66]. Isto vem sendo explicado pelo fato da IL-6 ser um mediador de desnutrição em pacientes em diálise [67], estimulando o catabolismo protéico [68], além do importante papel no processo de aterosclerose [69]. Desta forma, níveis

elevados de IL-6 podem contribuir para a desnutrição e DCV, ambos sendo fortes preditores de mortalidade em pacientes em diálise [70].

Distúrbios no metabolismo energético protéico, desordem hormonal e redução espontânea da ingestão calórico-protéica podem ser responsáveis pelo declínio do estado nutricional com a progressão da insuficiência renal. A IL-6 parece estar estreitamente relacionada ao controle da composição corporal, já que ela é manifestada tanto no tecido adiposo como no núcleo hipotalâmico central, que regulam a composição corporal [71]. Estudos clínicos [70] demonstram que níveis elevados de IL-6 predizem a hipoalbuminemia e estão associados com vários marcadores de desnutrição em análises transversais. Citocinas pró-inflamatórias podem predominantemente causar a desnutrição pelo estímulo do catabolismo protéico e também afetar o apetite.

1.2 INFLAMAÇÃO

Estudos americanos e europeus demonstram que aproximadamente 30 a 50% dos pacientes em HD [7, 72] apresentam níveis elevados de marcadores inflamatórios, embora aqueles de origem asiática pareçam ter menor prevalência de estado inflamatório mediado pela PCR elevada [73]. Isto pode ser justificado por fatores genéticos ou ambientais, incluindo a dieta [74].

Atenção tem sido dada ao processo inflamatório como possível causa da aceleração da aterosclerose, tanto quanto a DEP, levando a efeitos desfavoráveis nos pacientes com DRC. A doença renal *per se* é considerada um fator de risco independente para DCV [75, 76], sendo a taxa anual de mortalidade em pacientes em tratamento dialítico quatro vezes maior do que na população geral. Esta diferença é principalmente devida à progressão da aterosclerose, levando ao aumento da mortalidade por DCV [1]. O foco dos mecanismos patogênicos da inflamação no processo aterosclerótico vem crescendo [9], sendo que muitos pacientes em

HD e DP [77-80] apresentam evidências de resposta inflamatória ativada, claramente indicada pelo aumento de níveis circulantes de marcadores não específicos de inflamação e citocinas pró-inflamatórias. Marcadores de inflamação, como a PCR [81], IL-6 [82, 83] e hialuronano [84], tem sido descritos como preditores independentes do aumento da mortalidade nestes pacientes. Não há grandes diferenças nos níveis de citocinas entre pacientes dialisados a longo prazo e aqueles ainda não dialisados, sugerindo que a DRC *per se* possa ser a causa mais importante da elevação dos níveis de citocinas do que o procedimento dialítico [85, 86]. Um estudo recente, demonstrou que variações nos níveis de PCR durante a HD são independentes tanto do grau da contaminação de dialisato como das características do material e fluxo das membranas utilizadas [87], sugerindo que outros fatores, como comorbidades, função renal residual e eventos clínicos freqüentes, possam ser as maiores causas de inflamação em pacientes com DRC.

Níveis de PCR parecem refletir a geração de citocinas pró-inflamatórias [interleucina-1 (IL-1), IL-6 e fator de necrose tumoral- α (TNF- α)], que tem sido observadas em pacientes com DRC [85, 88]. A PCR pode promover diretamente o desenvolvimento da aterosclerose através da ativação do complemento, dano tecidual e ativação de células endoteliais [89], e pode causar a perda muscular pelo estímulo do catabolismo protéico, reduzindo a síntese de albumina e inibindo o apetite [90].

A IL-6 é um polipeptídeo ativado na resposta a vários estímulos e possui importante papel na inflamação. Estudos sugerem que esta citocina, e seu receptor solúvel (sIL-6R), são reguladores centrais do processo inflamatório [91]. O sistema da IL-6 promove processos inflamatórios através da ativação e proliferação de linfócitos, diferenciação de células B, recrutamento de leucócitos e indução de proteínas de fase aguda no fígado [92]. Níveis elevados de IL-6, encontrados em pacientes com DRC [85, 88], estariam relacionados à perda inicial da função renal, uremia *per se* (e seus efeitos como sobrecarga de volume, EO e susceptibilidade à infecções) e fatores associados à diálise [71].

Diversos estudos sugerem que a IL-6 é uma citocina pró-aterogênica importante. Primeiramente, níveis elevados de IL-6 seriam o estímulo primário de moléculas-1 de adesão intracelular solúvel (sICAM-1), que mediarão a fixação e migração de leucócitos através da superfície endotelial [93]. Em segundo, a IL-6 poderia contribuir para o desenvolvimento da aterosclerose, através de vários mecanismos metabólicos, endoteliais e coagulantes [94]. Níveis elevados de IL-6 são independentemente associados à progressão da aterosclerose [95].

1.2.1 Causas de Inflamação na DRC

Na Tabela 1, estão apresentadas as possíveis causas de inflamação em pacientes com DRC.

Tabela 1 - Possíveis Causas de Inflamação em Pacientes com DRC

Causas de inflamação originárias da DRC ou diminuição da TFG

- Diminuição da depuração de citocinas pró-inflamatórias
- Sobrecarga de volume*
- Estresse oxidativo (ex. radicais de oxigênio)*
- Estresse carbonil (ex. pentosidina e produtos finais de glicação avançada)
- Decréscimo dos níveis de antioxidantes (ex. vitamina E, vitamina C, carotenóides, selênio, glutathiona)*
- Deterioração do estado nutricional e da ingestão calórico-protéica*

Condições relacionadas a comorbidades

- Doenças inflamatórias com envolvimento renal (ex. lupus eritematoso, AIDS)
- Aumento da prevalência de comorbidades (ex. DCV, DM, idade avançada)*

Fatores inflamatórios adicionais relacionados ao tratamento com HD

- Exposição ao sistema de diálise
 - Membranas de diálise com decréscimo da biocompatibilidade (ex. cuprofano)
 - Impurezas na água e/ou dialisato
 - Ultrafiltração de contaminantes
 - Anticorpos (ex. enxertos para acesso a diálise)
 - Cateter intravenoso
-

Dados de Kaysen; Kalantar-Zadeh et al.; Pecoits-Filho et al [96-99].

** Fatores que podem ser associados com DEP.*

1.2.2 Diminuição da Depuração de Citocinas Inflamatórias

A deterioração da função renal pode aumentar a resposta inflamatória devido à diminuição de fatores da depuração renal tanto direta como indiretamente.

Em humanos, a diminuição da função renal pode também afetar os níveis de moléculas inflamatórias, como a PCR, a IL-6 e níveis de hialuronano, os quais estão inversamente correlacionados com o clearance de creatinina [84, 100]. Pacientes com função renal residual relativamente menor, apresentam concentrações de PCR sérica elevadas [99, 101]. Desta forma, a função renal diminuída pode afetar tanto a depuração de TNF- α [102] como a de IL-1 em ratos nefrectomizados [103], sugerindo que as citocinas pró-inflamatórias realmente podem ser consideradas como toxinas urêmicas.

1.2.3 Sobrecarga de Volume

A congestão vascular, devido à sobrecarga hídrica em pacientes com doença renal, pode resultar na permeabilidade alterada no trato gastrintestinal e, assim, levar ao acúmulo de endotoxinas (lipopolissacarídes e bactérias). Estes processos podem tornar a estimular monócitos e aumentar a liberação de citocinas pró-inflamatórias [104-106] em pacientes com DRC.

1.2.4 Decréscimo dos Níveis de Antioxidantes

Deficiências das vitaminas hidrossolúveis podem ocorrer em pacientes com DRC devido à ingestão alimentar deficiente, metabolismo alterado, perdas através do dialisato e uso de alguns medicamentos que interferem com a sua absorção, metabolismo ou ação. Um estudo em crianças [107] demonstrou ingestão insuficiente de quase todas as vitaminas hidrossolúveis. Já outro estudo utilizando registros alimentares mostrou ingestão abaixo da recomendação normal principalmente para a vitamina B6 e a riboflavina [108].

A perda de antioxidantes, como a vitamina C, a vitamina E e a albumina, e a atividade diminuída de enzimas redutoras que acompanham os pacientes com DRC, seja pela doença renal, ou como consequência da diálise, provavelmente contribuem para o EO. Pacientes desnutridos em diálise apresentam EO aumentado, o que pode contribuir para a prevalência aumentada da DCV observada na DRC que estão ao mesmo tempo desnutridos e inflamados.

1.2.5 Produtos Finais de Glicação Avançada (PFGA)

Outra causa indireta da inflamação associada com função renal residual diminuída inclui o acúmulo de compostos que podem causar a resposta inflamatória. Por exemplo, PFGA acumulam-se com a deterioração da função renal [109] e uma ligação entre PFGA e a inflamação tem sido sugerida [110]. Isto poderia, também, ser observado no aumento do EO em consequência do decréscimo da função renal, contribuindo na ativação da resposta inflamatória [111].

Estudos *in vitro* demonstraram que os PFGA induzem à produção de citocinas e estimulam a resposta inflamatória [112, 113]. Deste modo, pode-se dizer que, com a depuração renal diminuída, ocorre acúmulo de PFGA, podendo promover o estado inflamatório. Segundo Schwedler et al [114], a estimulação de monócitos pelos PFGA pode ser indício de uma importante cascata inflamatória que induz à produção da PCR.

As possíveis causas de inflamação e de EO em indivíduos com DRC estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2 - Possíveis Causas de Inflamação e EO na DRC

-
- * Metabolismo e fisiologia renal alterados
 - Degradação ou excreção de citocinas e outros compostos reativos reduzidos [ex. PFGA e produtos da lipoxidação avançada (PFLA)].
 - * Doenças inflamatórias ou catabólicas sobrepostas
 - Doenças não infecciosas coexistentes não causadas pela falência renal ou tratamento dialítico (ex. DM, ICC)
 - Doenças infecciosas
 - Clinicamente aparente: ex. enxertos arteriovenosos infectados, fistulas ou cateteres utilizados para acesso vascular e cateter de diálise peritoneal infectados, pneumonia e septicemia
 - Foco oculto persistente: ex. tuberculose, infecções dentárias ou de gengivas, *chlamydia*
 - * Predisposição genética
 - * Reações não infecciosas no processo dialítico
 - Imunologia, hipersensibilidade ou reações bioquímicas (ex. enxerto arteriovenoso, cateter de acesso vascular, cateter de DP, tubulações, membrana do hemodialisador)
 - Impurezas no hemodialisato (ex. endotoxinas)
 - Impurezas no dialisato peritoneal (ex. endotoxinas)
 - * Remoção de antioxidantes hidrossolúveis e possíveis compostos antiinflamatórios pelo tratamento hemodialítico (ex. ascorbato)
 - * Toxinas urêmicas (ex. PFGA, PFLA e homocisteína)
 - * Deficiências de antiinflamatórios ou compostos antioxidantes (ex. eritrócito e glutathione plasmática, eritrócito e glutathione plasmática redutase, eritrócito superóxido dismutase cobre zinco-dependente, selênio, vitamina E, ubiquinol, ascorbato, eritropoietina e 1,25 dihidroxicolecalciferol)
 - * Conjunto de fatores
 - Sobrecarga de ferro
 - Fumo
 - Idade
-

Dados de Kalantar-Zadeh, Stenvinkel e Yeun, Pereira et al, Kimmel et al, Witko-Sarsato et al [60, 85, 88, 97, 115, 116]

1.2.6 Comorbidades

A ICC com edema [117] e o processo aterosclerótico estão associados com níveis elevados de PCR, assim como a freqüente ocorrência de comorbidades na DRC aumenta o estado hipercatabólico e o desenvolvimento da inflamação [118]. Mesmo na ausência de doença clínica evidente, o processo inflamatório pode ser contínuo e associado com a resposta da fase aguda [119]. O aumento da susceptibilidade às infecções tem sido descrito em pacientes em diálise, podendo ser parcialmente devido à uremia, idade avançada e outras

condições de comorbidades [120]. Processos específicos dos pacientes em tratamento dialítico, tais como enxertos vasculares com coágulo [121], infecções dentárias [122], infecções de cateteres e *Chlamydia pneumoniae* persistente [123, 124], também podem ser importantes na etiologia da inflamação em pacientes com DRC.

1.2.7 Procedimento Dialítico

O procedimento dialítico com a circulação extracorpórea do sangue pode contribuir para a inflamação. Vários fatores relacionados à terapia dialítica podem contribuir na resposta inflamatória: as membranas bioimcompatíveis [125] induzem a ativação de complemento e monócitos, ocorrendo liberação de citocinas pró-inflamatórias [51], com elevação de IL-1, TNF- α , IL-6 e interleucina-8 (IL-8) em pacientes com DRC [52, 85]. O uso de dialisatos não estéreis [126] e o retorno do dialisato [127] através da membrana de diálise também contribuem para o estado inflamatório.

Haubitz et al [128] relataram que 24 horas após uma sessão de HD, os níveis de PCR estavam mais elevados do que na pré diálise. Concentrações de proteínas da fase aguda, PCR e amilóide- α estão elevadas em alguns pacientes com DRC terminal, e foram inversamente correlacionadas com marcadores do estado nutricional, particularmente com a albumina [129, 130].

1.3 INFLAMAÇÃO E ESTADO NUTRICIONAL

A DEP e o catabolismo são comuns entre os pacientes com DRC. Embora vários fatores associados ao procedimento de diálise possam contribuir para a desnutrição, estudos demonstram que ela é comum mesmo antes do início da diálise [9]. Pouco se sabe sobre os mecanismos específicos responsáveis pela alteração do apetite e do seu metabolismo com a doença renal, embora tenha sido proposto um papel para as citocinas [131]. Os efeitos das

citocinas podem resultar da ação direta sobre o sistema gastrointestinal ou de efeitos indiretos sobre o sistema nervoso central. A inflamação estaria associada ao aumento dos níveis plasmáticos de citocinas catabólicas, as quais podem promover a DEP. O TNF- α , por exemplo, induz a processos catabólicos, gerando a degradação protéica com supressão de sua síntese [132]. Isto pode levar, também, à anorexia [133].

As citocinas pró-inflamatórias podem causar desnutrição pelos mecanismos [131] citados abaixo:

a) Afetam a diferenciação muscular esquelética e o tecido muscular

- Ativação do fator nuclear kappa B (NF- κ B) pela supressão da MyoD
- Estimulação da via da ubiquitina-protease

b) Inibem a fome

- Supressão do apetite
- Inibição do esvaziamento gástrico e da motilidade intestinal

No estudo de Guttridge et al, demonstrou-se que o TNF- α ativa a transcrição do NF- κ B para suprimir o ácido ribonucléico mensageiro (RNAm) e o MyoD ao nível pós-transcricional, interrompendo a diferenciação do músculo esquelético e o reparo do tecido muscular lesado. A partir da ativação do sistema proteolítico ubiquitina-protease, ocorre a estimulação da degradação muscular [131].

Ainda dentro das causas de desnutrição a partir das citocinas, níveis elevados de leptina podem ser responsáveis pela anorexia na DRC. Níveis aumentados deste polipeptídeo parecem desempenhar um papel na determinação do estado nutricional nos pacientes em diálise. A etiologia da hiperleptinemia na DRC é multifatorial: a leptina é metabolizada em parte nos rins, podendo acumular-se na doença renal [134]; a insulina estimula a síntese de leptina [135]; os hormônios do crescimento e o IGF-I [136] podem alterar os níveis séricos de leptina e, a partir da ativação da resposta da fase aguda, podem resultar na hiperleptinemia

[137]. Por último, as citocinas também podem contribuir para a desnutrição, diminuindo a motilidade e modificando a secreção ácida gástrica [138].

A relação paradoxal entre desnutrição e DCV, nos pacientes em HD, que parece estar casualmente relacionada com a inflamação, tem sido chamada de Síndrome MIA (*Malnutrition Inflammation and Atherosclerosis*) [17]. A possibilidade de que a DEP e a inflamação possam ser uma a causa da outra, e até que ponto elas podem independentemente causar desfechos adversos em pacientes em HD, ainda não foi bem elucidada [139].

As contribuições da DEP e da inflamação para a morbi-mortalidade de pacientes com DRC é controversa, já que a DEP tem em comum muitas manifestações clínicas com a inflamação [140]. Vários investigadores sugerem que a DEP é uma consequência do processo inflamatório crônico em pacientes com DRC [81, 141, 142]. Fatores adicionais, como EO, estresse carbonil, toxinas urêmicas e outros, podem ter, também, um papel importante [143, 144]. Desta forma, à medida que há uma ligação entre DEP e inflamação, o efeito de cada um na DRC é incerto.

Por outro lado, há evidências que sugerem que a DEP não é causada exclusivamente pelos processos inflamatórios na DRC, já que:

a) A albumina e outros marcadores do estado nutricional energético-protéico correlacionam-se com indicadores de ingestão protéica, independentemente do estado inflamatório [145, 146].

b) A correlação entre albumina e PCR em pacientes em diálise não é precisa, com coeficientes de correlação geralmente inferiores a 0,50 [145, 146].

c) A albumina e a PCR são fatores preditivos independentes de morbi-mortalidade, mesmo após o ajuste de cada um deles [147].

d) As concentrações de albumina geralmente não apresentam flutuações mensais, contrariamente ao que ocorre com a PCR [148].

e) Em algumas doenças agudas e crônicas, o fornecimento de suporte nutricional sem manejo da inflamação melhora a hipoalbuminemia e seus efeitos clínicos [149, 150].

Estas considerações levaram alguns investigadores a questionar se a DEP *per se* seria nociva ou somente um importante fator de risco para morbi-mortalidade, quando associada com a inflamação [17]. Segundo Kopple [151], a DEP através de outras conseqüências adversas, pode predispor indivíduos para a inflamação e a DCV, possivelmente pelo aumento do risco de infecção ou aumento da resposta inflamatória a outros estímulos. Pacientes em HD com diminuição do apetite, redução da ingestão calórico protéica, IMC baixo, diminuição da albumina, pré-albumina, homocisteína e do colesterol, PCR sérica elevada, ou outras manifestações de DEP ou de inflamação, apresentam índices de mortalidade aumentados [151].

1.4 ESTRESSE OXIDATIVO

O EO é mantido em pacientes com DRC por processos imunológicos e bioquímicos, acidose metabólica e a terapia de HD [152]. A geração de espécies reativas de oxigênio (ERO) a cada sessão de diálise relacionam-se à uma deficiência crônica nos principais sistemas antioxidantes [153, 154]. Os fatores que desencadeiam o EO incluem: o envelhecimento [155], a inflamação [72], o DM [156] e a sobrecarga de ferro [157]. Marcadores da PFLA e de oxidação das proteínas (produtos de oxidação protéica avançada - POPA), e carbonil protéicos, estão significativamente elevados em pacientes submetidos à HD [158].

Outra causa associada com o aumento do EO em pacientes com DRC é o procedimento dialítico. Vanholder et al [159] demonstraram que a produção de ERO foi menor em pacientes hemodialisando com membranas de cuprofano, quando comparado àqueles que dialisavam com membranas de polissulfona. No estudo de Weiss et al [160],

observou-se correlação positiva entre pacientes com próteses de acesso vascular e EO aumentado.

O EO pode ser considerado como um distúrbio no balanço entre a produção oxidante e a defesa antioxidante. O desequilíbrio a favor de pró-oxidantes pode levar à oxidação de macromoléculas, resultando no dano tecidual [161] e atuando como um importante cofator para o desenvolvimento da disfunção endotelial e aterogênese [162]. Os radicais livres (RL) aceleram o desenvolvimento da aterosclerose pela geração de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) oxidada, que por vários mecanismos causam danos na parede vascular e lesões ateroscleróticas [163].

Dados recentes têm sugerido [161] que ERO podem contribuir para o risco da aterosclerose, pela subregulação da produção de citocinas pró-inflamatórias, através da ativação da transcrição do NF- κ B. Níveis elevados de IL-6 e PCR têm sido sugeridos como fortes preditores, independentes da mortalidade e de eventos CV, sendo superiores no prognóstico em relação aos níveis de LDL. Estas observações em conjunto demonstram uma importante ligação do EO, liberação de citocinas, disfunção endotelial e inflamação na patogênese da aterosclerose [161].

Tanto os PFGA como os PFLA são formados por química carbonila amina entre resíduos protéicos e compostos carbonil reativos (COR). Esses COR são produzidos constantemente durante o metabolismo de carboidratos, aminoácidos e lipídios [164, 165] e a produção na uremia ocorre principalmente pela depuração renal diminuída e pelo EO [166]. A glicação avançada (Reação de Maillard) e a peroxidação lipídica são alterações irreversíveis das proteínas. A reação de Maillard, processo não enzimático, se inicia quando as proteínas são expostas à glicose ou a outros carboidratos, e a partir deste processo, PFGA irreversíveis são gerados [167]. Na uremia, PFGA tendem a acumular-se, sendo mais elevados em pacientes diabéticos. Os PFLA são derivados da modificação de proteínas não apenas por carboidratos, mas por lipídios. Na uremia, o EO é caracterizado por modificações não

enzimáticas irreversíveis por PFGA/PFLA [168]. Os POPA, derivados da oxidação protéica mediados por COR, encontram-se em concentrações elevadas em pacientes em diálise e dados sugerem associação entre níveis elevados de POPA e a progressão da aterosclerose [116, 169].

A perda de antioxidantes como a vitamina C e a vitamina E durante o procedimento dialítico e a atividade reduzida de enzimas redutoras na DRC contribuem para o EO [170]. Diversos mecanismos de defesa antioxidante parecem estar alterados em pacientes em HD: redução da atividade em eritrócito da dismutase superóxido Cu/Zn (SOD) [171] e diminuição da atividade da peroxidase glutathiona plasmática (GSH-Px) [172-174]. Além disso, vitaminas antioxidantes hidrossolúveis e lipossolúveis estão alteradas na uremia. Os níveis de vitamina E nos eritrócitos e células mononucleares estão diminuídos, apesar dos níveis plasmáticos normais [175-177]; é também observada depleção de vitamina C [178-180]. A vitamina E é considerada um depurador “*scavenger*” para prevenir a peroxidação lipídica, mas suas funções antioxidantes parecem ser dependentes da presença da vitamina C. Este antioxidante hidrossolúvel regenera o tocoferol-alfa originário de radicais tocoferoxil, o que permite manter a vitamina E na sua forma de radical não reduzido [181].

Os marcadores de EO identificados em pacientes com DRC [161] estão assinalados a seguir:

- Lipídios: malondialdeído e outros aldeídos, peroxidação lipídica, LDL oxidado, etanol exalado, PFLA;
- Derivados do ácido araquidônico: F₂-isoprostano e isolevuglandinas;
- Carboidratos: aldeídos reativos e PFGA;
- Aminoácidos: cisteína/cistina, homocisteína/homocistina e isoaspartato;
- Proteínas: oxidação tiol, formação carbonil e POPA;
- DNA: 8-hidroxi 2' deoxiguanina (8OHdG)

A importância do EO urêmico é enfatizado pelo papel dos produtos de peroxidação lipídica, aldeídos reativos e tióis oxidados no processo aterosclerótico. Os aldeídos reativos podem ser formados como produtos finais de várias reações oxidativas, incluindo a oxidação de grupos de álcool, amino, e via a adição de oxigênio na ligação dupla insaturada. Aldeídos α,β -insaturados são capazes de reagir com proteínas nucleófilas para formar PFGA [164]. Diversos estudos demonstraram que muitos compostos aldeídos reativos, incluindo glioxal, metilglioxal, malondialdeído, acroleína e hidroxinonenal, são detectáveis em concentrações 10 vezes superiores em urêmicos, em relação a indivíduos saudáveis [164, 182]. Na uremia, aldeídos reativos acumulam-se como resultado da diminuição do catabolismo renal e através da produção aumentada, basicamente via ativação da célula fagocítica mieloperoxidase-catalizada. A importância dos produtos aldeídos reativos elevados é evidenciada pelo seu papel proeminente na patogênese da aterosclerose, via modificação da LDL oxidada [161]. Grupos tióis possuem importante papel na função antioxidante como tampão redox [183]. Isto porque os tióis reduzidos estão depletados na uremia e os oxidados, que incluem a homocisteína e a cisteína, estão acumulados na uremia. Estes podem ter efeitos pró-aterogênicos [184].

Os PFGA podem induzir à inflamação *in vitro* [116, 185], mas de fato não se sabe qual dos PFGA identificados na uremia possui ações tóxicas [186]. Schwedler et al [187] demonstraram correlação inversa entre a concentração de PFGA e o desenvolvimento de DCV em pacientes em HD. Concentrações plasmáticas de POPA tem sido associada com a espessura da carótida arterial íntima e média em pacientes urêmicos [188].

1.5 ESTRESSE OXIDATIVO E ESTADO NUTRICIONAL

As causas do EO aumentado na desnutrição ainda não estão bem compreendidas. Devido à forte correlação encontrada entre inflamação e desnutrição, é possível que o estado

inflamatório seja a causa primária do aumento do EO nos pacientes desnutridos com DRC [131]. A defesa antioxidante é continuamente restabelecida a partir da ingestão de nutrientes [161]. Uma das características do EO é a oxidação dos grupos tióis na molécula de albumina, que possui um importante efeito na defesa antioxidante plasmática. Desta forma, a desnutrição pode diretamente contribuir para o aumento do dano oxidativo em pacientes urêmicos [182].

Um possível mecanismo proposto por Bergström e Lindholm [189] sobre a relação entre a desnutrição e a DCV, seria a depleção da carnosina, precursora da histidina, documentada em pacientes com DRC desnutridos [7]. Poder-se-ia especular que a depleção da carnosina, considerado o maior depurador “*scavenger*” de ERO [190, 191], reduziria a capacidade intracelular para depurar “*scavenging*” RL, levando ao aumento do risco de DCV.

A desnutrição é associada com aumento do EO e poderia, no final, justificar parcialmente a razão de a DCV ser mais prevalente entre pacientes com DRC desnutridos [192]. O EO aumentado pode ser considerado como um efeito primário, contribuindo para a morbidade CV, resultando no agravamento do estado nutricional (caquexia cardíaca).

1.6 ASSOCIAÇÃO ENTRE TECIDO ADIPOSEO, INFLAMAÇÃO E ESTRESSE OXIDATIVO

A obesidade é um fator de risco independente para a DCV na população geral e tem atingido proporções epidêmicas nos EUA. A obesidade induz à anormalidades endócrinas, metabólicas, homeostáticas e hematológicas citadas a seguir [193]:

- a) Endócrinas: aumento da atividade do sistema renina-angiotensina, hiperinsulinemia com resistência à insulina, DM tipo 2, hipercortisolemia e resistência a hormônios natriuréticos.
- b) Metabólicos: intolerância aos carboidratos, aumento da síntese de PFGA, aumento dos níveis plasmáticos de ácidos graxos livres, LDL, diminuição de HDL e hiperuricemia.

c) Homeostático: tempo de coagulação aumentada, aumento da concentração plasmática de fibrinogênio, inibidor da ativação do plasminogênio (PAI-1) com redução da atividade fibrinolítica.

d) Hematológica: policitemia permanente devido a apnéia do sono, hipóxia e aumento secundário da concentração de eritropoietina.

O tecido adiposo é considerado um órgão endócrino ativo e está relacionado à liberação de citocinas inflamatórias, como IL-6 e TNF- α [194] (Figura 1). Entretanto, estudos têm demonstrado uma importante relação entre o tecido adiposo visceral com a resistência à insulina, a aterosclerose [195] e o estado inflamatório [196]. A gordura corporal visceral e a subcutânea são biologicamente distintas [197], fato demonstrado por Fried et al [196], já que o tecido adiposo visceral libera de 2 a 3 vezes mais IL-6 do que o subcutâneo.

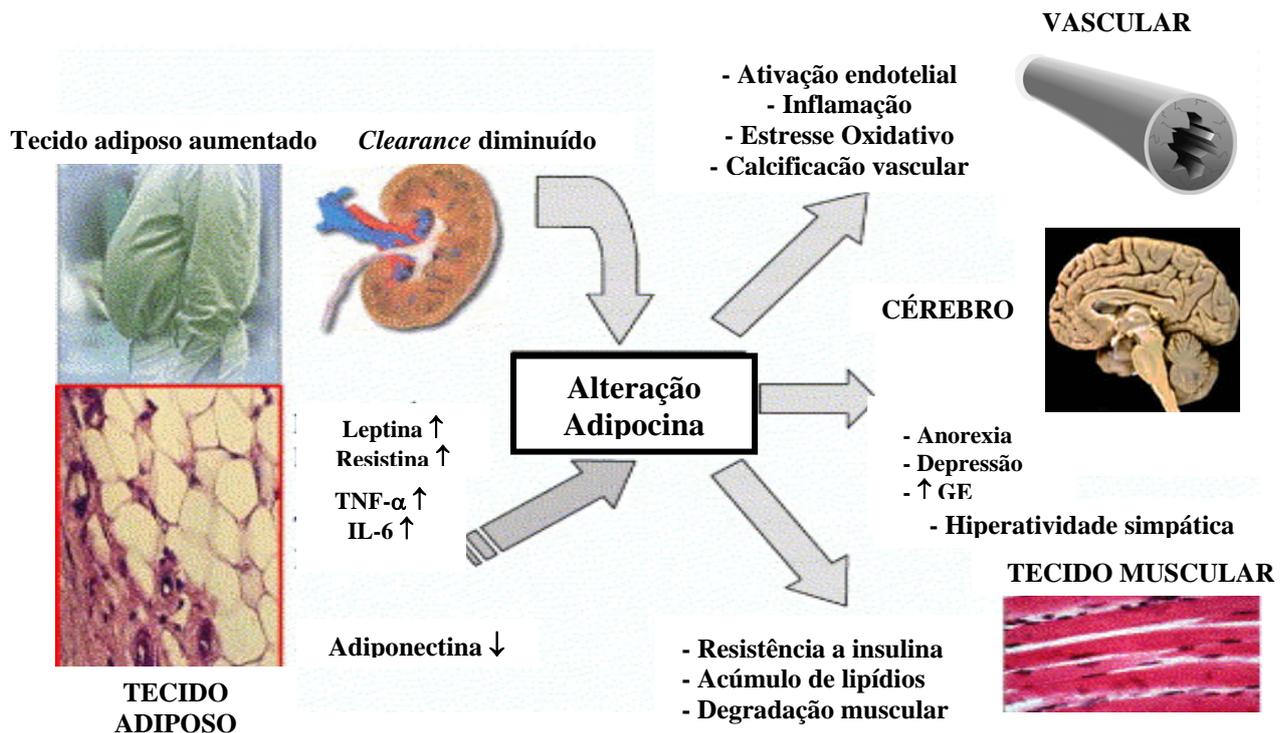


Figura 1 – Esquematização da liberação de citocinas a partir do tecido adiposo.

Adaptado de Bastard, J.P., et al. *Circulation*, 99 (16): p. 2221-2, 1999.

Estudos têm demonstrado que o IMC elevado em pacientes com DRC está associado com a melhor sobrevida. Em situações catabólicas, um estoque energético (tecido adiposo) poderia ser benéfico [198]. Beddhu et al [199], em estudo realizado com 70.028 pacientes que iniciavam HD, demonstraram que os indivíduos com o IMC elevado, considerando a massa muscular dentro dos valores normais ou acima, apresentavam melhor sobrevida quando comparados ao grupo com IMC elevado devido ao tecido adiposo. Entretanto, estes resultados sugerem que o aumento da gordura corporal (GC) em pacientes com DRC pode, de fato, ter conseqüências metabólicas adversas, incluindo aumento no estado inflamatório [200].

Correlações positivas entre o peso corporal, o IMC, a circunferência cintura-quadril e os níveis de PCR, IL-6 e IL-8 na população geral sugerem que estas citocinas poderiam refletir a produção pelo tecido adiposo [201, 202]. A IL-6 é considerada forte preditor de mortalidade em pacientes em diálise, estimando-se que aproximadamente 20% da concentração total circulante da IL-6 é originada do tecido adiposo [202], o que tem sido associado com a progressão da aterosclerose em pacientes em HD [82, 203]. No estudo de Pecoits-Filho et al [204], níveis elevados de IL-6 e leptina foram correlacionados com GC em pacientes em diálise. Desta forma, poderíamos pressupor que o aumento do tecido adiposo na DRC estaria relacionado ao estado inflamatório (níveis elevados de IL-6).

Análises do MDRD [205] demonstraram que níveis elevados de PCR também foram associados com IMC alto e aumento na prevalência para DCV. Ramkumar et al [206] observaram que pacientes obesos ($IMC \geq 30 \text{kg/m}^2$) apresentavam 2,5 vezes níveis mais elevados de PCR do que o grupo com IMC normal.

Tem-se especulado que a geração aumentada de citocinas pró-inflamatórias devida ao aumento do tecido adiposo no tronco poderia ser um fator importante que contribuiria para a sarcopenia, freqüentemente encontrada em desordens crônicas e no envelhecimento [207]. Isto poderia ser justificado de acordo com estudo (H Honda, AR Qureshi, O Heimbürger et al. dados não publicados) [208] que encontraram níveis elevados de IL-6 tanto no grupo com

IMC>25kg/m² quanto no grupo com IMC<20kg/m² com DRC, porém eram considerados desnutridos pela SGA.

Além das correlações encontradas entre a GC e a inflamação, a obesidade vem sendo considerada como um fator independente do aumento do EO [209]. Keaney et al [209] encontraram associação positiva entre os marcadores de obesidade, o IMC e a relação cintura-quadril, com níveis urinários de 8-epi-PGF2 α (produto do ácido araquidônico formado na oxidação não enzimática). Isto vem sendo justificado pelo fato da obesidade estar associada com resistência à insulina [210], e esta favoreceria a geração de peróxido de hidrogênio nas células adiposas. Desta forma, poderia-se sugerir que o EO seria o principal mecanismo de resistência a insulina, na hiperinsulinemia crônica [211].

A produção aumentada de ERO, característica do EO, poderia aumentar a resposta inflamatória pela ativação de fatores de transcrição nuclear “*redox-sensitive*”, como o AP-1 e o NF- κ B na população geral. Estes fatores de transcrição são necessários para indução na expressão de genes associados na reação imune e inflamatória [212]. Sendo assim, poderíamos considerar que, na DRC o EO e a inflamação podem estar associados. Estudos prospectivos são necessários para avaliar a evolução dos marcadores inflamatórios e do EO e suas relações nas alterações da composição corporal de pacientes com DRC.

Inúmeros estudos têm demonstrado que os fatores de risco ditos como tradicionais apresentam impacto desfavorável na sobrevida de pacientes não portadores de DRC. Contudo, nos doentes renais crônicos, a presença destes fatores (hipercolesterolemia e obesidade), parece estar associada a um impacto menos desfavorável, em termos de sobrevida. Este fato é conhecido como “epidemiologia reversa”. O que se infere destes estudos epidemiológicos é que a presença de outros fatores de risco, em especial a desnutrição, a inflamação persistente e a presença de EO, estariam envolvidos (fatores não tradicionais), contribuindo de maneira decisiva para a explicação deste aparente paradoxo.

Em resumo, a desnutrição e a inflamação, apesar de muitas vezes estarem presentes concomitantemente, podem co-existir de maneira independente. Muitos pacientes que não apresentam sinais de desnutrição, podem apresentar-se inflamados, refletido na elevação de marcadores inflamatórios. Baseado nisto, levantamos a hipótese que os fenômenos de inflamação e de desnutrição não estão necessariamente relacionados, em especial naqueles pacientes com sobrepeso e obesos. Tem-se realçado que o tecido gorduroso é inflamatório e produtor de citocinas, e está relacionado com aumento do EO. Porém, o impacto nutricional nestes pacientes, em termos do desenvolvimento de desnutrição protéico-calórica, é ainda motivo de debate. Ou seja, muitos pacientes podem apresentar-se inflamados, independente de seu estado nutricional.

2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ: Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 32:S112-119, 1998
2. Cianciaruso B, Brunori G, Kopple JD, *et al.*: Cross-sectional comparison of malnutrition in continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 26:475-486, 1995
3. Young GA, Kopple JD, Lindholm B, *et al.*: Nutritional assessment of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: an international study. *Am J Kidney Dis* 17:462-471, 1991
4. Laidlaw SA, Berg RL, Kopple JD, *et al.*: Patterns of fasting plasma amino acid levels in chronic renal insufficiency: results from the feasibility phase of the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Am J Kidney Dis* 23:504-513, 1994
5. Marckmann P: Nutritional status of patients on hemodialysis and peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 29:75-78, 1988
6. Bergstrom J, Lindholm B: Nutrition and adequacy of dialysis. How do hemodialysis and CAPD compare? *Kidney Int Suppl* 40:S39-50, 1993
7. Qureshi AR, Alvestrand A, Danielsson A, *et al.*: Factors predicting malnutrition in hemodialysis patients: a cross-sectional study. *Kidney Int* 53:773-782, 1998
8. Group C-UPDS: Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: Association with clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol* 7:198-207, 1996
9. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paulter F, *et al.*: Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 55:1899-1911, 1999
10. Tan SH, Lee EJ, Tay ME, *et al.*: Protein nutrition status of adult patients starting chronic ambulatory peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial* 16:291-293, 2000
11. Heimbürger O, Qureshi AR, Blarer WS, *et al.*: Hand-grip muscle strength, lean body mass, and plasma proteins as markers of nutritional status in patients with chronic renal failure close to start of dialysis therapy. *Am J Kidney Dis* 36:1213-1225, 2000
12. Chung SH, Lindholm B, Lee HB: Influence of initial nutritional status on continuous ambulatory peritoneal dialysis patient survival. *Perit Dial Int* 20:19-26, 2000
13. Rayner HC, Stroud DB, Salamon KM, *et al.*: Anthropometry underestimates body protein depletion in haemodialysis patients. *Nephron* 59:33-40, 1991
14. Pollock CA, Allen BJ, Warden RA, *et al.*: Total-body nitrogen by neutron activation in maintenance dialysis. *Am J Kidney Dis* 16:38-45, 1990

15. Boaz M, Smetana S, Weinstein T, *et al.*: Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 356:1213-1218, 2000
16. Aparicio M, Cano N, Chauveau P, *et al.*: Nutritional status of haemodialysis patients: a French national cooperative study. French Study Group for Nutrition in Dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 14:1679-1686, 1999
17. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, *et al.*: Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant* 15:953-960, 2000
18. Riella M: Causas de Desnutrição na Insuficiência Renal Crônica, in *Nutrição e o Rim* (vol 8), edited by Riella M, Guanabara Koogan ed, Rio de Janeiro, 2001, pp 74
19. Kopple JD, Greene T, Chumlea WC, *et al.*: Relationship between nutritional status and the glomerular filtration rate: results from the MDRD study. *Kidney Int* 57:1688-1703, 2000
20. Kopple JD, Berg R, Houser H, *et al.*: Nutritional status of patients with different levels of chronic renal insufficiency. Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Group. *Kidney Int Suppl* 27:S184-194, 1989
21. Coggins CH, Dwyer JT, Greene T, *et al.*: Serum lipid changes associated with modified protein diets: results from the feasibility phase of the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Am J Kidney Dis* 23:514-523, 1994
22. Ikizler TA, Greene JH, Wingard RL, *et al.*: Spontaneous dietary protein intake during progression of chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 6:1386-1391, 1995
23. Saran R, Moore H, Mehrotra R, *et al.*: Longitudinal evaluation of a renal Kt/V(urea) of 2.0 as a threshold for initiation of dialysis. *Asaio J* 44:M677-681, 1998
24. Kopple JD, Monteon FJ, Shaib JK: Effect of energy intake on nitrogen metabolism in nondialyzed patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 29:734-742, 1986
25. Pupim LB, Ikizler TA: Uremic malnutrition: new insights into an old problem. *Semin Dial* 16:224-232, 2003
26. Locatelli F, Fouque D, Heimbürger O, *et al.*: Nutritional status in dialysis patients: a European consensus. *Nephrol Dial Transplant* 17:563-572, 2002
27. Schneeweiss B, Graninger W, Stockenhuber F, *et al.*: Energy metabolism in acute and chronic renal failure. *Am J Clin Nutr* 52:596-601, 1990

28. Tabakian A, Juillard L, Laville M, *et al.*: Effects of recombinant growth factors on energy expenditure in maintenance hemodialysis patients. *Miner Electrolyte Metab* 24:273-278, 1998
29. Kopple JD: National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 37:S66-70, 2001
30. Bossola M, Muscaritoli M, Tazza L, *et al.*: Variables associated with reduced dietary intake in hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 15:244-252, 2005
31. Riella MC: Malnutrition in dialysis: malnourishment or uremic inflammatory response? *Kidney Int* 57:1211-1232, 2000
32. Lim VS, Bier DM, Flanigan MJ, *et al.*: The effect of hemodialysis on protein metabolism. A leucine kinetic study. *J Clin Invest* 91:2429-2436, 1993
33. Lazarus JM: Nutrition in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 21:99-105, 1993
34. Ikizler TA, Flakoll PJ, Parker RA, *et al.*: Amino acid and albumin losses during hemodialysis. *Kidney Int* 46:830-837, 1994
35. Gutierrez A, Bergstrom J, Alvestrand A: Hemodialysis-associated protein catabolism with and without glucose in the dialysis fluid. *Kidney Int* 46:814-822, 1994
36. Kopple JD, Swendseid ME, Shinaberger JH, *et al.*: The free and bound amino acids removed by hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 19:309-313, 1973
37. Navarro JF, Marcen R, Teruel JL, *et al.*: Effect of different membranes on amino-acid losses during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 13:113-117, 1998
38. Riella MC, Martins C: *Nutrição e o Rim*, first ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2001
39. Krieg RJ, Jr., Santos F, Chan JC: Growth hormone, insulin-like growth factor and the kidney. *Kidney Int* 48:321-336, 1995
40. Ding H, Gao XL, Hirschberg R, *et al.*: Impaired actions of insulin-like growth factor 1 on protein synthesis and degradation in skeletal muscle of rats with chronic renal failure. Evidence for a postreceptor defect. *J Clin Invest* 97:1064-1075, 1996
41. Mak RH, Bettinelli A, Turner C, *et al.*: The influence of hyperparathyroidism on glucose metabolism in uremia. *J Clin Endocrinol Metab* 60:229-233, 1985
42. Sherwin RS, Bastl C, Finkelstein FO, *et al.*: Influence of uremia and hemodialysis on the turnover and metabolic effects of glucagon. *J Clin Invest* 57:722-731, 1976
43. Moxley MA, Bell NH, Wagle SR, *et al.*: Parathyroid hormone stimulation of glucose and urea production in isolated liver cells. *Am J Physiol* 227:1058-1061, 1974
44. Bergstrom J: Why are dialysis patients malnourished? *Am J Kidney Dis* 26:229-241, 1995

45. Mehrotra R, Kopple JD, Wolfson M: Metabolic acidosis in maintenance dialysis patients: clinical considerations. *Kidney Int Suppl*:S13-25, 2003
46. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 35:S1-140, 2000
47. Williams B, Hattersley J, Layward E, *et al.*: Metabolic acidosis and skeletal muscle adaptation to low protein diets in chronic uremia. *Kidney Int* 40:779-786, 1991
48. Reaich D, Channon SM, Scrimgeour CM, *et al.*: Correction of acidosis in humans with CRF decreases protein degradation and amino acid oxidation. *Am J Physiol* 265:E230-235, 1993
49. Graham KA, Reaich D, Channon SM, *et al.*: Correction of acidosis in CAPD decreases whole body protein degradation. *Kidney Int* 49:1396-1400, 1996
50. Lim VS, Kopple JD: Protein metabolism in patients with chronic renal failure: role of uremia and dialysis. *Kidney Int* 58:1-10, 2000
51. Shaldon S, Elie M, Koch KM, *et al.*: Interleukin-1 stimulation in the ESRD patient: potential long-term consequences. *Transplant Proc* 19:4353-4357, 1987
52. Laude-Sharp M, Caroff M, Simard L, *et al.*: Induction of IL-1 during hemodialysis: transmembrane passage of intact endotoxins (LPS). *Kidney Int* 38:1089-1094, 1990
53. Lindsay RM, Spanner E: A hypothesis: the protein catabolic rate is dependent upon the type and amount of treatment in dialyzed uremic patients. *Am J Kidney Dis* 13:382-389, 1989
54. Ikizler TA, Pupim LB, Brouillette JR, *et al.*: Hemodialysis stimulates muscle and whole body protein loss and alters substrate oxidation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 282:E107-116, 2002
55. Veeneman JM, Kingma HA, Boer TS, *et al.*: Protein intake during hemodialysis maintains a positive whole body protein balance in chronic hemodialysis patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 284:E954-965, 2003
56. Lim VS, Yarasheski KE, Flanigan MJ: The effect of uraemia, acidosis, and dialysis treatment on protein metabolism: a longitudinal leucine kinetic study. *Nephrol Dial Transplant* 13:1723-1730, 1998
57. Bossola M, Muscaritoli M, Costelli P, *et al.*: Muscle ubiquitin m-rNA levels in patients with end-stage renal disease on maintenance hemodialysis. *J Nephrol* 15:552-557, 2002
58. Raj DS, Shah H, Shah VO, *et al.*: Markers of inflammation, proteolysis, and apoptosis in ESRD. *Am J Kidney Dis* 42:1212-1220, 2003

59. Mitch WE, Goldberg AL: Mechanisms of muscle wasting. The role of the ubiquitin-proteasome pathway. *N Engl J Med* 335:1897-1905, 1996
60. Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G, *et al.*: Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis* 42:864-881, 2003
61. Stenvinkel P: Inflammatory and atherosclerotic interactions in the depleted uremic patient. *Blood Purif* 19:53-61, 2001
62. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, *et al.*: Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 58:353-362, 2000
63. Sarnak MJ, Levey AS: Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *Am J Kidney Dis* 35:S117-131, 2000
64. Ross R: Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 340:115-126, 1999
65. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, *et al.*: Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 101:1767-1772, 2000
66. Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, *et al.*: Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med* 106:506-512, 1999
67. Kaizu Y, Kimura M, Yoneyama T, *et al.*: Interleukin-6 may mediate malnutrition in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 31:93-100, 1998
68. Goodman MN: Interleukin-6 induces skeletal muscle protein breakdown in rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 205:182-185, 1994
69. Huber SA, Sakkinen P, Conze D, *et al.*: Interleukin-6 exacerbates early atherosclerosis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19:2364-2367, 1999
70. Stenvinkel P, Barany P, Heimbürger O, *et al.*: Mortality, malnutrition, and atherosclerosis in ESRD: what is the role of interleukin-6? *Kidney Int Suppl*:103-108, 2002
71. Pecoits-Filho R, Lindholm B, Axelsson J, *et al.*: Update on interleukin-6 and its role in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 18:1042-1045, 2003
72. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, *et al.*: Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 55:648-658, 1999
73. Iseki K, Tozawa M, Yoshi S, *et al.*: Serum C-reactive protein (CRP) and risk of death in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 14:1956-1960, 1999
74. Fanti P, Sawaya BP, Custer LJ, *et al.*: Serum levels and metabolic clearance of the isoflavones genistein and daidzein in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 10:864-871, 1999

75. Shlipak MG, Chertow GC, Massie BM: Beware the rising creatinine level. *J Card Fail* 9:26-28, 2003
76. Shlipak MG, Heidenreich PA, Noguchi H, *et al.*: Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients. *Ann Intern Med* 137:555-562, 2002
77. Noh H, Lee SW, Kang SW, *et al.*: Serum C-reactive protein: a predictor of mortality in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 18:387-394, 1998
78. Haubitz M, Brunkhorst R, Wrenger E, *et al.*: Chronic induction of C-reactive protein by hemodialysis, but not by peritoneal dialysis therapy. *Perit Dial Int* 16:158-162, 1996
79. Yeun JY, Kaysen GA: Acute phase proteins and peritoneal dialysate albumin loss are the main determinants of serum albumin in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 30:923-927, 1997
80. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, *et al.*: C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19:972-978, 1999
81. 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* 13 Suppl 1:S28-36, 2002
82. Pecoits-Filho R, Barany P, Lindholm B, *et al.*: Interleukin-6 is an independent predictor of mortality in patients starting dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* 17:1684-1688, 2002
83. Bologa RM, Levine DM, Parker TS, *et al.*: Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 32:107-114, 1998
84. Stenvinkel P, Heimbürger O, Wang T, *et al.*: High serum hyaluronan indicates poor survival in renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis* 34:1083-1088, 1999
85. Pereira BJ, Shapiro L, King AJ, *et al.*: Plasma levels of IL-1 beta, TNF alpha and their specific inhibitors in undialyzed chronic renal failure, CAPD and hemodialysis patients. *Kidney Int* 45:890-896, 1994
86. van Riemdijk-van Overbeeke IC, Baan CC, Hesse CJ, *et al.*: TNF-alpha: mRNA, plasma protein levels and soluble receptors in patients on chronic hemodialysis, on CAPD and with end-stage renal failure. *Clin Nephrol* 53:115-123, 2000

87. van Tellingen A, Grooteman MP, Schoorl M, *et al.*: Intercurrent clinical events are predictive of plasma C-reactive protein levels in hemodialysis patients. *Kidney Int* 62:632-638, 2002
88. Kimmel PL, Phillips TM, Simmens SJ, *et al.*: Immunologic function and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 54:236-244, 1998
89. Bhatt DL, Topol EJ: Need to test the arterial inflammation hypothesis. *Circulation* 106:136-140, 2002
90. Plata-Salaman CR: Cytokines and anorexia: a brief overview. *Semin Oncol* 25:64-72, 1998
91. Jones SA, Horiuchi S, Topley N, *et al.*: The soluble interleukin 6 receptor: mechanisms of production and implications in disease. *Faseb J* 15:43-58, 2001
92. Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, *et al.*: The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med* 128:127-137, 1998
93. Pigott R, Dillon LP, Hemingway IH, *et al.*: Soluble forms of E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1 are present in the supernatants of cytokine activated cultured endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 187:584-589, 1992
94. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, *et al.*: Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 148:209-214, 2000
95. Stenvinkel P, Heimbürger O, Jogestrand T: Elevated interleukin-6 predicts progressive carotid artery atherosclerosis in dialysis patients: association with Chlamydia pneumoniae seropositivity. *Am J Kidney Dis* 39:274-282, 2002
96. Kaysen GA: The microinflammatory state in uremia: causes and potential consequences. *J Am Soc Nephrol* 12:1549-1557, 2001
97. Kalantar-Zadeh K, Stenvinkel P, Pillon L, *et al.*: Inflammation and nutrition in renal insufficiency. *Adv Ren Replace Ther* 10:155-169, 2003
98. Kalantar-Zadeh K, Rodriguez RA, Humphreys MH: Association between serum ferritin and measures of inflammation, nutrition and iron in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 19:141-149, 2004
99. Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Barany P, *et al.*: Associations between circulating inflammatory markers and residual renal function in CRF patients. *Am J Kidney Dis* 41:1212-1218, 2003
100. Panichi V, Migliori M, De Pietro S, *et al.*: C reactive protein in patients with chronic renal diseases. *Ren Fail* 23:551-562, 2001

101. Chung SH, Heimbürger O, Stenvinkel P, *et al.*: Association between inflammation and changes in residual renal function and peritoneal transport rate during the first year of dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 16:2240-2245, 2001
102. Bemelmans MH, Gouma DJ, Buurman WA: Influence of nephrectomy on tumor necrosis factor clearance in a murine model. *J Immunol* 150:2007-2017, 1993
103. Poole S, Bird TA, Selkirk S, *et al.*: Fate of injected interleukin 1 in rats: sequestration and degradation in the kidney. *Cytokine* 2:416-422, 1990
104. Hasper D, Hummel M, Kleber FX, *et al.*: Systemic inflammation in patients with heart failure. *Eur Heart J* 19:761-765, 1998
105. Sato Y, Takatsu Y, Kataoka K, *et al.*: Serial circulating concentrations of C-reactive protein, interleukin (IL)-4, and IL-6 in patients with acute left heart decompensation. *Clin Cardiol* 22:811-813, 1999
106. Sharma R, Bolger AP, Li W, *et al.*: Elevated circulating levels of inflammatory cytokines and bacterial endotoxin in adults with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 92:188-193, 2003
107. Pereira AM, Hamani N, Nogueira PC, *et al.*: Oral vitamin intake in children receiving long-term dialysis. *J Ren Nutr* 10:24-29, 2000
108. Rocco MV: Intake of vitamins and minerals in stable hemodialysis patients as determined by 9-day food records. *J Ren Nutr* 7:17-24, 1997
109. 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* 7:1198-1206, 1996
110. 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* 244:45-49, 1998
111. Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, *et al.*: The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int* 62:1524-1538, 2002
112. Morohoshi M, Fujisawa K, Uchimura I, *et al.*: Glucose-dependent interleukin 6 and tumor necrosis factor production by human peripheral blood monocytes in vitro. *Diabetes* 45:954-959, 1996
113. Li JJ, Dickson D, Hof PR, *et al.*: Receptors for advanced glycosylation endproducts in human brain: role in brain homeostasis. *Mol Med* 4:46-60, 1998

114. Schwedler S, Schinzel R, Vaith P, *et al.*: Inflammation and advanced glycation end products in uremia: simple coexistence, potentiation or causal relationship? *Kidney Int Suppl* 78:S32-36, 2001
115. Stenvinkel P, Yeun JY: *Nutritional management of renal disease*, 2nd ed. Philadelphia, 2004
116. Witko-Sarsat V, Friedlander M, Nguyen Khoa T, *et al.*: Advanced oxidation protein products as novel mediators of inflammation and monocyte activation in chronic renal failure. *J Immunol* 161:2524-2532, 1998
117. Niebauer J, Volk HD, Kemp M, *et al.*: Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. *Lancet* 353:1838-1842, 1999
118. Keane WF, Collins AJ: Influence of co-morbidity on mortality and morbidity in patients treated with hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 24:1010-1018, 1994
119. Kaysen GA: C-reactive protein: a story half told. *Semin Dial* 13:143-146, 2000
120. Sarnak MJ, Jaber BL: Mortality caused by sepsis in patients with end-stage renal disease compared with the general population. *Kidney Int* 58:1758-1764, 2000
121. Ayus JC, Sheikh-Hamad D: Silent infection in clotted hemodialysis access grafts. *J Am Soc Nephrol* 9:1314-1317, 1998
122. Spittle MC, R; Adhikarla, R: Relationship between antibodies to periodontal pathogens and C-reactive protein (CRP) levels in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 11:299A, 2000
123. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, *et al.*: Inflammation is associated with carotid atherosclerosis in dialysis patients. Creed Investigators. Cardiovascular Risk Extended Evaluation in Dialysis Patients. *J Hypertens* 18:1207-1213, 2000
124. Stenvinkel P, Heimbürger O, Jogestrand T, *et al.*: Does persistent infection with *Chlamydia pneumoniae* increase the risk of atherosclerosis in chronic renal failure? *Kidney Int* 55:2531-2532, 1999
125. Memoli B, Postiglione L, Cianciaruso B, *et al.*: Role of different dialysis membranes in the release of interleukin-6-soluble receptor in uremic patients. *Kidney Int* 58:417-424, 2000
126. Tielemans C, Husson C, Schurmans T, *et al.*: Effects of ultrapure and non-sterile dialysate on the inflammatory response during in vitro hemodialysis. *Kidney Int* 49:236-243, 1996
127. Panichi V, Migliori M, De Pietro S, *et al.*: Plasma C-reactive protein in hemodialysis patients: a cross-sectional, longitudinal clinical survey. *Blood Purif* 18:30-36, 2000

128. Haubitz M, Schulze M, Koch KM: Increase of C-reactive protein serum values following haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 5:500-503, 1990
129. Owen WF, Lowrie EG: C-reactive protein as an outcome predictor for maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 54:627-636, 1998
130. Kaysen GA: Biological basis of hypoalbuminemia in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 9:2368-2376, 1998
131. Kopple JD, S.G. M: *Cuidados Nutricionais das Doenças Renais: O papel da inflamação na desnutrição e da aterosclerose na insuficiência renal crônica*, 2a ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2006
132. Flores EA, Bistran BR, Pomposelli JJ, *et al.*: Infusion of tumor necrosis factor/cachectin promotes muscle catabolism in the rat. A synergistic effect with interleukin 1. *J Clin Invest* 83:1614-1622, 1989
133. McCarthy DO: Tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 have differential effects on food intake and gastric emptying in fasted rats. *Res Nurs Health* 23:222-228, 2000
134. Sharma K, Considine RV, Michael B, *et al.*: Plasma leptin is partly cleared by the kidney and is elevated in hemodialysis patients. *Kidney Int* 51:1980-1985, 1997
135. Kolaczynski JW, Nyce MR, Considine RV, *et al.*: Acute and chronic effects of insulin on leptin production in humans: Studies in vivo and in vitro. *Diabetes* 45:699-701, 1996
136. Fouque D, Juillard L, Lasne Y, *et al.*: Acute leptin regulation in end-stage renal failure: the role of growth hormone and IGF-1. *Kidney Int* 54:932-937, 1998
137. Stenvinkel P, Lindholm B, Lonnqvist F, *et al.*: Increases in serum leptin levels during peritoneal dialysis are associated with inflammation and a decrease in lean body mass. *J Am Soc Nephrol* 11:1303-1309, 2000
138. Yeh SS, Schuster MW: Geriatric cachexia: the role of cytokines. *Am J Clin Nutr* 70:183-197, 1999
139. Kopple JD, Massry S: *Cuidados Nutricionais das Doenças Renais: A desnutrição como fator de risco de morbidade e mortalidade nos pacientes em diálise de manutenção*, 2a ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2006
140. Kopple JD: The phenomenon of altered risk factor patterns or reverse epidemiology in persons with advanced chronic kidney failure. *Am J Clin Nutr* 81:1257-1266, 2005
141. Kaysen GA, Dubin JA, Muller HG, *et al.*: Relationships among inflammation nutrition and physiologic mechanisms establishing albumin levels in hemodialysis patients. *Kidney Int* 61:2240-2249, 2002

142. Kaysen GA, Dubin JA, Muller HG, *et al.*: The acute-phase response varies with time and predicts serum albumin levels in hemodialysis patients. The HEMO Study Group. *Kidney Int* 58:346-352, 2000
143. Spittle MA, Hoenich NA, Handelman GJ, *et al.*: Oxidative stress and inflammation in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 38:1408-1413, 2001
144. Mezzano D, Pais EO, Aranda E, *et al.*: Inflammation, not hyperhomocysteinemia, is related to oxidative stress and hemostatic and endothelial dysfunction in uremia. *Kidney Int* 60:1844-1850, 2001
145. Kaysen GA, Chertow GM, Adhikarla R, *et al.*: Inflammation and dietary protein intake exert competing effects on serum albumin and creatinine in hemodialysis patients. *Kidney Int* 60:333-340, 2001
146. Kaysen GA, Stevenson FT, Depner TA: Determinants of albumin concentration in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 29:658-668, 1997
147. Ikizler TA, Wingard RL, Harvell J, *et al.*: Association of morbidity with markers of nutrition and inflammation in chronic hemodialysis patients: a prospective study. *Kidney Int* 55:1945-1951, 1999
148. Kaysen GA: Malnutrition and the acute-phase reaction in dialysis patients-how to measure and how to distinguish. *Nephrol Dial Transplant* 15:1521-1524, 2000
149. Caglar K, Fedje L, Dimmitt R, *et al.*: Therapeutic effects of oral nutritional supplementation during hemodialysis. *Kidney Int* 62:1054-1059, 2002
150. Pupim LB, Flakoll PJ, Brouillette JR, *et al.*: Intradialytic parenteral nutrition improves protein and energy homeostasis in chronic hemodialysis patients. *J Clin Invest* 110:483-492, 2002
151. Kopple JD: The phenomenon of altered risk factor patterns or reverse epidemiology in persons with advanced chronic kidney failure. *Am J Clin Nutr* 81:1257-1266, 2005
152. Westhuyzen J, Adams CE, Fleming SJ: Evidence for oxidative stress during in vitro dialysis. *Nephron* 70:49-54, 1995
153. Nguyen AT, Lethias C, Zingraff J, *et al.*: Hemodialysis membrane-induced activation of phagocyte oxidative metabolism detected in vivo and in vitro within microamounts of whole blood. *Kidney Int* 28:158-167, 1985
154. Ceballos-Picot I, Witko-Sarsat V, Merad-Boudia M, *et al.*: Glutathione antioxidant system as a marker of oxidative stress in chronic renal failure. *Free Radic Biol Med* 21:845-853, 1996
155. Olivieri O, Stanzial AM, Girelli D, *et al.*: Selenium status, fatty acids, vitamins A and E, and aging: the Nove Study. *Am J Clin Nutr* 60:510-517, 1994

156. Miyata T, Maeda K, Kurokawa K, *et al.*: Oxidation conspires with glycation to generate noxious advanced glycation end products in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 12:255-258, 1997
157. Delmas-Beauvieux MC, Combe C, Peuchant E, *et al.*: Evaluation of red blood cell lipoperoxidation in hemodialysed patients during erythropoietin therapy supplemented or not with iron. *Nephron* 69:404-410, 1995
158. Kopple JD, S.G. M: *Cuidados Nutricionais das Doenças Renais: Estresse Oxidante*, 2a ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2006
159. Vanholder R, Ringoir S, Dhondt A, *et al.*: Phagocytosis in uremic and hemodialysis patients: a prospective and cross sectional study. *Kidney Int* 39:320-327, 1991
160. Weiss MF, Scivittaro V, Anderson JM: Oxidative stress and increased expression of growth factors in lesions of failed hemodialysis access. *Am J Kidney Dis* 37:970-980, 2001
161. Himmelfarb J, Hakim RM: Oxidative stress in uremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 12:593-598, 2003
162. Halliwell B: The role of oxygen radicals in human disease, with particular reference to the vascular system. *Haemostasis* 23 Suppl 1:118-126, 1993
163. Steinberg D: Role of oxidized LDL and antioxidants in atherosclerosis. *Adv Exp Med Biol* 369:39-48, 1995
164. Miyata T, van Ypersele de Strihou C, Kurokawa K, *et al.*: Alterations in nonenzymatic biochemistry in uremia: origin and significance of "carbonyl stress" in long-term uremic complications. *Kidney Int* 55:389-399, 1999
165. Anderson MM, Hazen SL, Hsu FF, *et al.*: Human neutrophils employ the myeloperoxidase-hydrogen peroxide-chloride system to convert hydroxy-amino acids into glycolaldehyde, 2-hydroxypropanal, and acrolein. A mechanism for the generation of highly reactive alpha-hydroxy and alpha,beta-unsaturated aldehydes by phagocytes at sites of inflammation. *J Clin Invest* 99:424-432, 1997
166. Miyata T, Sugiyama S, Saito A, *et al.*: Reactive carbonyl compounds related uremic toxicity ("carbonyl stress"). *Kidney Int Suppl* 78:S25-31, 2001
167. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H: Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med* 318:1315-1321, 1988
168. Miyata T, Fu MX, Kurokawa K, *et al.*: Autoxidation products of both carbohydrates and lipids are increased in uremic plasma: is there oxidative stress in uremia? *Kidney Int* 54:1290-1295, 1998

169. Witko-Sarsat V, Nguyen-Khoa T, Jungers P, *et al.*: Advanced oxidation protein products as a novel molecular basis of oxidative stress in uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 14 Suppl 1:76-78, 1999
170. Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, *et al.*: C-Reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 35:469-476, 2000
171. Paul JL, Sall ND, Soni T, *et al.*: Lipid peroxidation abnormalities in hemodialyzed patients. *Nephron* 64:106-109, 1993
172. Saint-Georges MD, Bonnefont DJ, Bourely BA, *et al.*: Correction of selenium deficiency in hemodialyzed patients. *Kidney Int Suppl* 27:S274-277, 1989
173. Takahashi K, Newburger PE, Cohen HJ: Glutathione peroxidase protein. Absence in selenium deficiency states and correlation with enzymatic activity. *J Clin Invest* 77:1402-1404, 1986
174. Richard MJ, Arnaud J, Jurkovitz C, *et al.*: Trace elements and lipid peroxidation abnormalities in patients with chronic renal failure. *Nephron* 57:10-15, 1991
175. Giardini O, Taccone-Gallucci M, Lubrano R, *et al.*: Effects of alpha-tocopherol administration on red blood cell membrane lipid peroxidation in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 21:174-177, 1984
176. Cristol JP, Bosc JY, Badiou S, *et al.*: Erythropoietin and oxidative stress in haemodialysis: beneficial effects of vitamin E supplementation. *Nephrol Dial Transplant* 12:2312-2317, 1997
177. Pastor MC, Sierra C, Bonal J, *et al.*: Serum and erythrocyte tocopherol in uremic patients: effect of hemodialysis versus peritoneal dialysis. *Am J Nephrol* 13:238-243, 1993
178. Taccone-Gallucci M, Giardini O, Ausiello C, *et al.*: Vitamin E supplementation in hemodialysis patients: effects on peripheral blood mononuclear cells lipid peroxidation and immune response. *Clin Nephrol* 25:81-86, 1986
179. Sullivan JF, Eisenstein AB: Ascorbic acid depletion in patients undergoing chronic hemodialysis. *Am J Clin Nutr* 23:1339-1346, 1970
180. Descombes E, Hanck AB, Fellay G: Water soluble vitamins in chronic hemodialysis patients and need for supplementation. *Kidney Int* 43:1319-1328, 1993
181. Galli F, Canestrari F, Buoncristiani U: Biological effects of oxidant stress in haemodialysis: the possible roles of vitamin E. *Blood Purif* 17:79-94, 1999
182. Himmelfarb J, McMonagle E, McMennamin E: Plasma protein thiol oxidation and carbonyl formation in chronic renal failure. *Kidney Int* 58:2571-2578, 2000
183. Deneke SM: Thiol-based antioxidants. *Curr Top Cell Regul* 36:151-180, 2000

184. Bostom AG, Lathrop L: Hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease: prevalence, etiology, and potential relationship to arteriosclerotic outcomes. *Kidney Int* 52:10-20, 1997
185. Bernheim J, Rashid G, Gavrieli R, *et al.*: In vitro effect of advanced glycation end-products on human polymorphonuclear superoxide production. *Eur J Clin Invest* 31:1064-1069, 2001
186. Vanholder R, Argiles A, Baurmeister U, *et al.*: Uremic toxicity: present state of the art. *Int J Artif Organs* 24:695-725, 2001
187. Schwedler SB, Metzger T, Schinzel R, *et al.*: Advanced glycation end products and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 62:301-310, 2002
188. Drueke T, Witko-Sarsat V, Massy Z, *et al.*: Iron therapy, advanced oxidation protein products, and carotid artery intima-media thickness in end-stage renal disease. *Circulation* 106:2212-2217, 2002
189. Bergstrom J, Lindholm B: Malnutrition, cardiac disease, and mortality: an integrated point of view. *Am J Kidney Dis* 32:834-841, 1998
190. Boldyrev AA, Dupin AM, Bunin A, *et al.*: The antioxidative properties of carnosine, a natural histidine containing dipeptide. *Biochem Int* 15:1105-1113, 1987
191. Decker EA: The role of phenolics, conjugated linoleic acid, carnosine, and pyrroloquinoline quinone as nonessential dietary antioxidants. *Nutr Rev* 53:49-58, 1995
192. Stenvinkel P, Holmberg I, Heimbürger O, *et al.*: 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* 13:2594-2600, 1998
193. Wiecek A, Kokot F, Chudek J, *et al.*: The adipose tissue--a novel endocrine organ of interest to the nephrologist. *Nephrol Dial Transplant* 17:191-195, 2002
194. Bastard JP, Jardel C, Delattre J, *et al.*: Evidence for a link between adipose tissue interleukin-6 content and serum C-reactive protein concentrations in obese subjects. *Circulation* 99:2221-2222, 1999
195. Arner P: The adipocyte in insulin resistance: key molecules and the impact of the thiazolidinediones. *Trends Endocrinol Metab* 14:137-145, 2003
196. 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* 83:847-850, 1998

197. Atzmon G, Yang XM, Muzumdar R, *et al.*: Differential gene expression between visceral and subcutaneous fat depots. *Horm Metab Res* 34:622-628, 2002
198. Axelsson J, Heimbürger O, Lindholm B, *et al.*: Adipose tissue and its relation to inflammation: the role of adipokines. *J Ren Nutr* 15:131-136, 2005
199. Beddhu S, Pappas LM, Ramkumar N, *et al.*: Effects of body size and body composition on survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 14:2366-2372, 2003
200. Kershaw EE, Flier JS: Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 89:2548-2556, 2004
201. Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, *et al.*: Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation* 105:804-809, 2002
202. 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* 82:4196-4200, 1997
203. Kato A, Odamaki M, Takita T, *et al.*: Association between interleukin-6 and carotid atherosclerosis in hemodialysis patients. *Kidney Int* 61:1143-1152, 2002
204. Pecoits-Filho R, Nordfors L, Heimbürger O, *et al.*: Soluble leptin receptors and serum leptin in end-stage renal disease: relationship with inflammation and body composition. *Eur J Clin Invest* 32:811-817, 2002
205. 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* 42:44-52, 2003
206. Ramkumar N, Cheung AK, Pappas LM, *et al.*: Association of obesity with inflammation in chronic kidney disease: a cross-sectional study. *J Ren Nutr* 14:201-207, 2004
207. Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ, *et al.*: Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. *Biochem Biophys Res Commun* 300:472-476, 2003
208. 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* 80:1222-1229, 2004
209. Keaney JF, Jr., Larson MG, Vasan RS, *et al.*: Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23:434-439, 2003

210. Facchini FS, Hua NW, Reaven GM, *et al.*: Hyperinsulinemia: the missing link among oxidative stress and age-related diseases? *Free Radic Biol Med* 29:1302-1306, 2000
211. Krieger-Brauer HI, Kather H: Human fat cells possess a plasma membrane-bound H₂O₂-generating system that is activated by insulin via a mechanism bypassing the receptor kinase. *J Clin Invest* 89:1006-1013, 1992
212. Lavrovsky Y, Chatterjee B, Clark RA, *et al.*: Role of redox-regulated transcription factors in inflammation, aging and age-related diseases. *Exp Gerontol* 35:521-532, 2000

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar as associações entre marcadores nutricionais, inflamatórios e de estresse oxidativo em pacientes em hemodiálise crônica.

3.2 Objetivos Específicos

- 1) Avaliar a prevalência de desnutrição, obesidade, inflamação e de estresse oxidativo, em uma população de pacientes em hemodiálise crônica, pela análise de seus marcadores.
- 2) Verificar as relações entre marcadores nutricionais, inflamatórios e de estresse oxidativo, em especial no estado nutricional da população.

4. ARTIGO

**ASSOCIAÇÃO ENTRE MARCADORES NUTRICIONAIS, INFLAMATÓRIOS E DE
ESTRESSE OXIDATIVO EM PACIENTES EM HEMODIÁLISE CRÔNICA**

Associação entre Marcadores Nutricionais, Inflamatórios e de Estresse Oxidativo em Pacientes em Hemodiálise Crônica

Melissa M. Nihi, RD,*‡ Marcelo Mazza do Nascimento, MD, PhD,*†‡ Mohamed Suliman, MD, PhD,† Roberto C. Manfro, MD, PhD‡, Yukio Murayama, MD,† Miguel C. Riella, MD, PhD,* e Bengt Lindholm, MD, PhD†

* Hospital Universitário Evangélico de Curitiba – Brasil; † Divisões de Medicina Renal e Baxter Novum, Departamento de Ciências Clínicas, Instituto Karolinska, Hospital Universitário de Huddinge, Estocolmo, Suécia; ‡ Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Nefrologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Endereço para correspondência:

Bengt Lindholm, MD, PhD

Divisions of Renal Medicine and Baxter Novum,

Department of Clinical Science of Karolinska Institutet

Huddinge University Hospital

Stockholm, Sweden

Tel: +46(8) 5858-3981

Fax: +46(8) 5858-3925

E-mail: bengt.lindholm@klinvet.ki.se

RESUMO

Introdução: A gordura corporal (GC) tem sido associada com inflamação e estresse oxidativo (EO) em pacientes em hemodiálise (HD) crônica. De fato, tem sido relatado que o tecido adiposo é um importante desencadeador de inflamação e EO.

Objetivo: Verificar a associação entre marcadores nutricionais de desnutrição e de obesidade, inflamação e EO em pacientes em HD.

Pacientes e Métodos: Estudo transversal, realizado em 40 pacientes em HD (idade média de 52 ± 11 anos, 53% masculino, 22 ± 18 meses em HD). Os marcadores nutricionais avaliados foram a avaliação subjetiva global modificada (SGAm), equivalente protéico do aparecimento de nitrogênio total normalizado (PNAn), albumina sérica (Alb-s), índice de massa corporal (IMC) e massa corporal magra (MCM). A GC (kg) foi calculada considerando o percentual de gordura e o peso corporal total em quilogramas. Inflamação e EO foram avaliadas através da PCRas (proteína C-reativa de alta sensibilidade), IL-6 (interleucina-6), POPA (produtos protéicos de oxidação avançada), 8OHdG (8-hidroxideoxiguanosina) e pentosidina respectivamente.

Resultados: 37% dos pacientes apresentavam algum grau de desnutrição avaliada pela SGAm, enquanto que a média \pm DPad do PNAn (g/kg/dia) foi $1,00\pm 0,24$, da Alb-s (mg/dL) $3,65\pm 0,35$, do IMC (kg/m^2) $25,24\pm 4,67$ e da MCM (kg) $48,67\pm 9,50$ respectivamente. A mediana e a variação da GC (kg) foram de 16,20 (5,30 – 36,70). Com relação aos marcadores inflamatórios e de EO, a mediana e variação da PCRas (mg/dL) foram de 3,40 (0,10-97,80), da IL-6 (pmol/L) 2,65 (0,40-10,80), do POPA ($\mu\text{mol}/\text{L}$) 145,26 (87,01-368,38) e do 8OHdG (nmol/L) 0,44 (0,13-0,75) respectivamente. A média \pm DPad da pentosidina/albumina (pmol/L) foi $541,16\pm 248,18$. Além disso, houve uma correlação positiva e significativa entre IMC e PCRas (Rho=0,37; p=0,02), GC e PCRas (Rho=0,32; p=0,04) e entre PCRas e IL-6 (Rho=0,51; p=0,0007). Correlação negativa foi encontrada entre Alb-s e PCRas (Rho=-0,31; p=0,05). Apenas no sexo masculino, a PCRas apresentou relação com IMC (Rho=0,54;

p=0,01) e com a GC (Rho=0,52; p=0,01). Finalmente, nenhuma associação foi encontrada entre marcadores inflamatórios e de EO.

Conclusão: Marcadores de desnutrição e de excesso de peso não foram correlacionados com EO. Contudo, a GC teve associação positiva com a PCR. A associação positiva entre o IMC e a PCRas somente no sexo masculino pode sugerir diferenças na resposta inflamatória entre os sexos.

Palavras-chaves: inflamação, estresse oxidativo, marcadores nutricionais, hemodiálise.

INTRODUÇÃO

A desnutrição energético protéica (DEP) é um achado consistente em uma grande proporção de pacientes com doença renal crônica (DRC). Tem sido sugerido que, a DEP é consequência do processo inflamatório crônico [1, 2]. A combinação de fatores, incluindo a síndrome urêmica *per se*, a insuficiência cardíaca, infecções persistentes, bioincompatibilidade da membrana do dializador e o acúmulo de produtos de glicação avançada, podem contribuir para o desenvolvimento da inflamação nesta condição clínica [3, 4].

Tem sido relatado associações entre desnutrição, níveis elevados de proteína C-reativa (PCR) e a presença de aterosclerose em pacientes com DRC [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 perda de massa muscular, diminuindo a síntese de albumina, inibindo o apetite e contribuindo para o desenvolvimento da desnutrição [9]. Além disso, tem sido descrita a associação entre inflamação e estresse oxidativo (EO) em pacientes com DRC. O EO ocorre em locais de inflamação, durante pequenas lesões e como parte da reação de microorganismos invasores [10], induzindo a produção de várias espécies reativas de oxigênio (ERO), em que geram macromoléculas modificadas, e que em seguida poderiam estar envolvidas no processo aterogênico [5].

Ainda, tem sido investigada a associação entre o excesso de gordura corporal (GC), marcadores inflamatórios e de EO [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 HD, uma

relação direta entre obesidade e sobrevida persiste com ampla variação do peso corporal [13]. Baseado nisto, o presente estudo investigou associações entre os marcadores nutricionais de desnutrição e de obesidade, inflamação e EO em pacientes estáveis em HD crônica.

PACIENTES E MÉTODOS

Um total de 150 pacientes de três centros de diálise da cidade de Curitiba (Paraná-Brasil) foram inicialmente avaliados. Os critérios de inclusão foram: idade maior que 18 anos e participação em programa dialítico há pelo menos seis meses. Pacientes com doença inflamatória aguda (lupus eritematoso sistêmico e artrite reumatóide), 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 um Consentimento Informado foi obtido de todos os pacientes.

Todos os pacientes eram hemodialisados por 3-4 horas/dia, três vezes por semana, utilizando fístula artériovenosa 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

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/m^2), 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 [17]. O método consiste em coletar dados da história do paciente, como: perda de peso, ingestão alimentar, sintomas gastrintestinais, estado funcional, co-morbidades e tempo de diálise. A seguir, é 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 são classificados em nutridos ou desnutridos. A ingestão protéica atual foi estimada através do cálculo do equivalente protéico do aparecimento de nitrogênio (PNA), conforme previamente descrito [18]. O resultado em gramas foi normalizado para o peso corporal (PNA_n).

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 $\geq 25,0 \text{ kg/m}^2$ foi utilizado para classificar excesso de peso. Quatro pregas cutâneas (tríceps, bíceps, subescapular e suprailíaca) foram coletadas no lado sem fístula artério-venosa. 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 obtida a partir do cálculo da média aritmética. O percentual de gordura (%G) foi estimado através 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 em quilogramas. A reserva da massa corporal magra (MCM) foi calculada a partir da subtração da GC em quilogramas, do peso corporal. Os marcadores nutricionais foram correlacionados 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 imunoensaio 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 (POPA) e da pentosidina foram realizadas conforme previamente descrito [21, 22]. Pelo fato da pentosidina plasmática ser altamente ligada à albumina [23], as suas concentrações (pmol/L) foram corrigidas pela Alb-s. Este 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 (Japan Institute for the Control of Aging, Fukuroi, Shizuoka, Japan). O teste utiliza anticorpo monoclonal, e o nível normal é de 0,12 a 10,0ng/mL [25].

Análise Estatística

Os dados estão apresentados como média \pm desvio padrão (DPad) 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). 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 Spearman e Pearson, e a influência de variáveis explicativas nos marcadores, adotou-se o teste exato de Fisher.

RESULTADOS

Quarenta pacientes (média de idade 52 ± 11 anos, 21 masculinos) foram incluídos. As causas de DRC foram: glomerulonefrite crônica ($n=18$; 45%), nefrosclerose hipertensiva ($n=13$; 33%), nefropatia diabética ($n=7$; 17%) 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/m^2 , 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/m^2 apresentava mediana de GC significativamente mais elevada do que aquele com $IMC< 25,0$ kg/m^2 (Tabela 3).

Nenhuma correlação foi encontrada entre os marcadores nutricionais de desnutrição. Porém, uma correlação positiva e significativa foi encontrada entre IMC e GC ($Rho = 0,78$, $p=0,001$), IMC e PCRas ($Rho = 0,37$; $p = 0,02$) e entre a GC e PCRas ($Rho = 0,32$; $p = 0,04$) (Figura 1). Pacientes do sexo masculino apresentaram correlação positiva e significativa entre IMC e PCRas ($Rho = 0,54$; $p = 0,01$), e entre GC e PCRas ($Rho = 0,52$; $p = 0,01$) (Figura 1). Estas associações não foram encontradas no grupo das mulheres.

Como esperado, houve correlação negativa e significativa entre a Alb-s e a PCRas ($Rho = -0,31$; $p = 0,05$) e positiva entre a PCRas e a IL-6 ($Rho = 0,51$; $p = 0,0007$). Não foi observada correlação entre os marcadores nutricionais (SGAm, PNAn e MCM) com mediadores inflamatórios (PCRas e IL-6). Finalmente, nenhuma correlação significativa foi encontrada entre os parâmetros nutricionais com os marcadores de EO (Tabelas 1, 2 e 3).

DISCUSSÃO

No presente estudo, o achado mais significativo foi à 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 o excesso de gordura e de peso corporal do que com a deficiência, e parece existir diferenças na resposta inflamatória entre os sexos. O EO, por sua vez, aparentemente não possui ligação estreita com marcadores rotineiros de desnutrição ou excesso de peso.

Estudos recentes têm demonstrado associação entre o IMC e a GC com os 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 IMC [28] 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 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 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 tenham diferenças na origem, e por este motivo expressem 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 estes achados.

A SGAm é uma ferramenta confiável de avaliação da desnutrição precoce [33]. Em nosso estudo, os pacientes desnutridos, de acordo com a SGAm, apresentaram níveis significativamente mais baixos de IMC e de GC. Este é um dado que seria esperado. Porém, analisando os resultados que refletem a PNAn dos pacientes, não foi possível encontrar associações entre este marcador nutricional com aqueles inflamatórios e de EO. Uma possível explicação é que a PNAn reflète a ingestão protéica de um único dia (ingestão atual). Ou seja, ela não considera a ingestão protéica de longo-prazo. Portanto, a PNAn pode ser considerada um marcador limitado para avaliar o estado nutricional dos pacientes.

Previamente demonstrado em pacientes brasileiros em HD [34], associações entre desnutrição e a 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 freqüentemente coincidem.

A falta de correlação entre os marcadores nutricionais, inflamatórios e de EO poderia, parcialmente, ser explicada pela susceptibilidade dos marcadores de EO à outras variáveis, como a ingestão alimentar de antioxidantes [36]. A redução nos níveis de vitaminas,

principalmente hidrossolúveis, podem ser causadas em razão de dietas restritivas em tentativa de evitar a hipercalemia. Outra explicação é que a maioria dos nossos pacientes apresentava níveis normais de albumina e não eram desnutridos. Danielski et al [37] demonstraram que níveis de marcadores inflamatórios e de EO estavam aumentados em pacientes com hipoalbuminemia, comparados aos normoalbuminêmicos. Similarmente, Stenvinkel et al [38], utilizando *plasmalogen* como marcador de EO, demonstraram que pacientes desnutridos em HD tinham um aumento do EO, comparado ao grupo nutrido. Desta forma, a falta de associação entre inflamação e EO pode ter sido influenciada pela baixa prevalência de desnutrição, tão bem como pelo efeito antioxidante da albumina.

Apesar de diversas outras investigações terem demonstrado associação entre os marcadores inflamatórios e o EO em pacientes com DRC [10, 39, 40], o presente estudo não encontrou os mesmos resultados. Uma possível razão, pode ter sido o tamanho pequeno da amostra. Também, a avaliação da distribuição da GC poderia ter sido relevante para explicar o fato da 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 impacto nos marcadores nutricionais e inflamatórios.

Em resumo, a desnutrição foi um achado independente em nosso estudo, não necessariamente associada com níveis aumentados dos marcadores inflamatórios e de EO. Entretanto, nossos dados sugerem que a GC em pacientes do sexo masculino em HD pode estar associada com a inflamação. Estudos controlados e de longo-prazo são necessários para avaliar o impacto da desnutrição e da obesidade nos processos inflamatórios e de EO em pacientes com DRC.

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* 13 Suppl 1:S28-36, 2002
2. Kaysen GA, Dubin JA, Muller HG, *et al.*: Relationships among inflammation nutrition and physiologic mechanisms establishing albumin levels in hemodialysis patients. *Kidney Int* 61:2240-2249, 2002
3. Axelsson J, Heimbürger O, Lindholm B, *et al.*: Adipose tissue and its relation to inflammation: the role of adipokines. *J Ren Nutr* 15:131-136, 2005
4. Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P: The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome -- the heart of the matter. *Nephrol Dial Transplant* 17 Suppl 11:28-31, 2002
5. Locatelli F, Canaud B, Eckardt KU, *et al.*: Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome. *Nephrol Dial Transplant* 18:1272-1280, 2003
6. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, *et al.*: Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 55:1899-1911, 1999
7. Pereira BJ, Shapiro L, King AJ, *et al.*: Plasma levels of IL-1 beta, TNF alpha and their specific inhibitors in undialyzed chronic renal failure, CAPD and hemodialysis patients. *Kidney Int* 45:890-896, 1994
8. Kimmel PL, Phillips TM, Simmens SJ, *et al.*: Immunologic function and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 54:236-244, 1998
9. Plata-Salaman CR: Cytokines and anorexia: a brief overview. *Semin Oncol* 25:64-72, 1998
10. Handelman GJ, Walter MF, Adhikarla R, *et al.*: Elevated plasma F2-isoprostanes in patients on long-term hemodialysis. *Kidney Int* 59:1960-1966, 2001
11. Beddhu S: The body mass index paradox and an obesity, inflammation, and atherosclerosis syndrome in chronic kidney disease. *Semin Dial* 17:229-232, 2004
12. Folsom AR, Pankow JS, Tracy RP, *et al.*: Association of C-reactive protein with markers of prevalent atherosclerotic disease. *Am J Cardiol* 88:112-117, 2001
13. Hakim RM, Lowrie E: Obesity and mortality in ESRD: is it good to be fat? *Kidney Int* 55:1580-1581, 1999
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* 80:1222-1229, 2004

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* 82:4196-4200, 1997
16. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, *et al.*: Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 341:1097-1105, 1999
17. Kalantar-Zadeh K, Kleiner M, Dunne E, *et al.*: A modified quantitative subjective global assessment of nutrition for dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 14:1732-1738, 1999
18. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 35:S1-140, 2000
19. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser* 854:1-452, 1995
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* 32:77-97, 1974
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* 49:1304-1313, 1996
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* 14:1614-1622, 2003
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* 7:1198-1206, 1996
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* 244:45-49, 1998
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* 76:365-374, 1997

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* 25:1327-1331, 2001
27. Pannacciulli N, Cantatore FP, Minenna A, *et al.*: C-reactive protein is independently associated with total body fat, central fat, and insulin resistance in adult women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 25:1416-1420, 2001
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* 42:44-52, 2003
29. Beddhu S, Pappas LM, Ramkumar N, *et al.*: Effects of body size and body composition on survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 14:2366-2372, 2003
30. Kissebah AH, Krakower GR: Regional adiposity and morbidity. *Physiol Rev* 74:761-811, 1994
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* 83:847-850, 1998
32. Arner P: Not all fat is alike. *Lancet* 351:1301-1302, 1998
33. Jones CH, Newstead CG, Will EJ, *et al.*: Assessment of nutritional status in CAPD patients: serum albumin is not a useful measure. *Nephrol Dial Transplant* 12:1406-1413, 1997
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* 19:2803-2809, 2004
35. Pupim LB, Caglar K, Hakim RM, *et al.*: Uremic malnutrition is a predictor of death independent of inflammatory status. *Kidney Int* 66:2054-2060, 2004
36. Descamps-Latscha B, Drueke T, Witko-Sarsat V: Dialysis-induced oxidative stress: biological aspects, clinical consequences, and therapy. *Semin Dial* 14:193-199, 2001
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* 42:286-294, 2003
38. Stenvinkel P, Holmberg I, Heimbürger O, *et al.*: A study of plasminogen as an index of oxidative stress in patients with chronic renal failure. Evidence of increased oxidative stress in malnourished patients. *Nephrol Dial Transplant* 13:2594-2600, 1998

39. Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, *et al.*: The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int* 62:1524-1538, 2002
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* 16:335-340, 2001

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 (nutrido %)	63%	62%	63%
PNAn (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)
POPA (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/Alb (pmol/mg) [†]	541,16±248,18	561,82±246,59	518,33±254,64

[†] Valores expressos em média ± DPad; teste-t Student`s paramétrico

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

* p<0,05

Abreviações: SGAm: avaliação subjetiva global modificada; PNAn: aparecimento de nitrogênio protéico normalizado; IMC: índice de massa corporal; MCM: massa corporal magra; GC: gordura corporal; POPA produtos protéicos de oxidação avançada.

Tabela 2 – Características clínicas e bioquímicas de acordo com a avaliação subjetiva global.

	Nutridos (n=25)	Desnutridos (n=15)	p
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
PCR _{as} (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
POPA (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/Alb [†]	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

Abreviações: PNA_n: aparecimento de nitrogênio protéico normalizado; IMC: índice de massa corporal; MCM: massa corporal magra; GC: gordura corporal; POPA: produtos protéicos de oxidação avançada.

Tabela 3 – Características clínicas e bioquímicas de acordo com o índice de massa corporal.

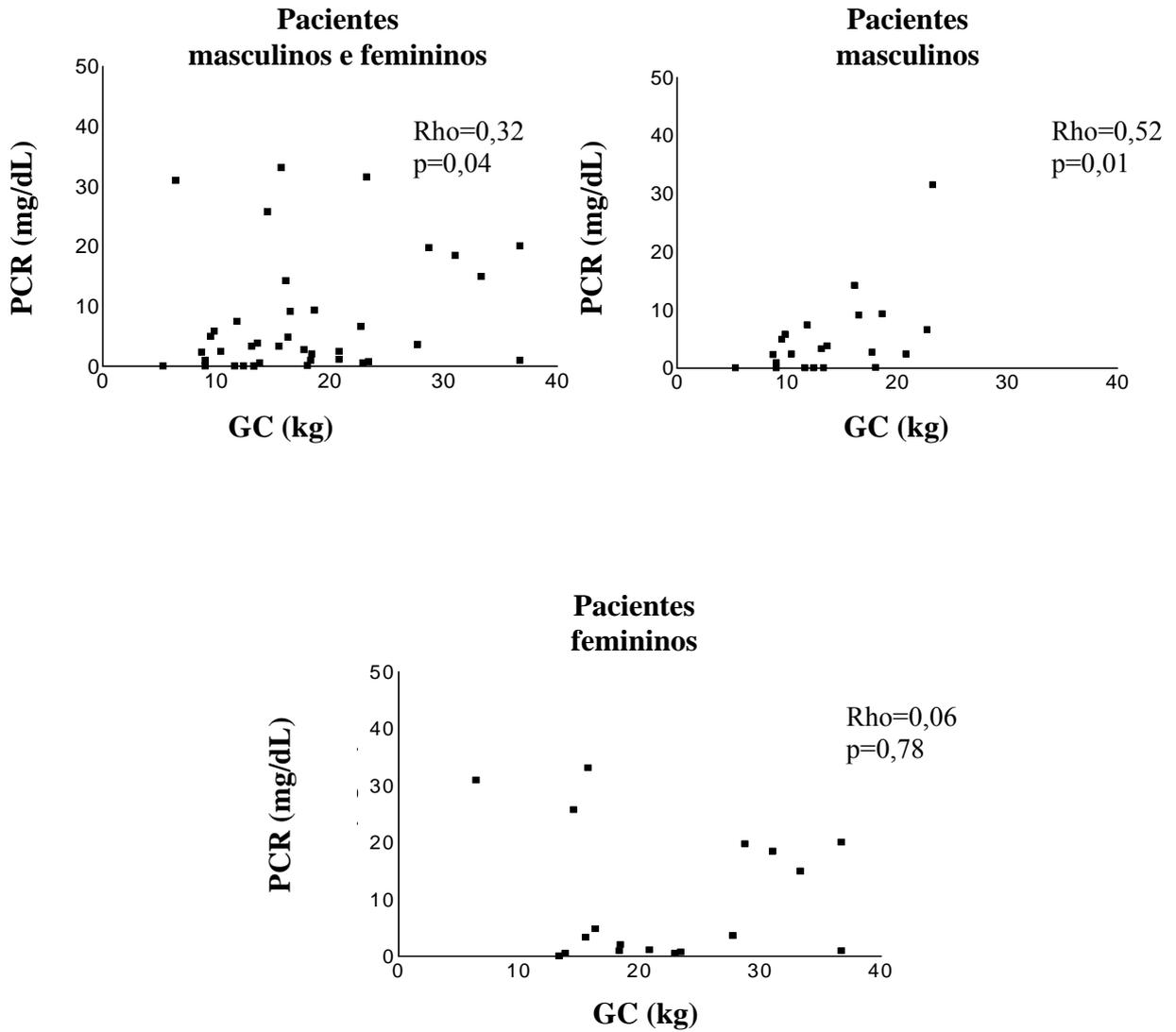
	IMC<25,00kg/m ² (n=20)	IMC≥25,00kg/m ² (n=20)	p
Idade (anos) [†]	51±12	52±10	NS
Tempo diálise (meses) [‡]	14,15 (3,20-73,70)	19,50 (3,20-71,90)	NS
Kt/V [†]	1,35±0,17	1,26±0,12	NS
PNAn (g/kg/d) [†]	1,04±0,22	0,99±0,19	NS
Albumina (mg/dL) [†]	3,65±0,39	3,64±0,31	NS
MCM (kg) [†]	45,74±9,66	51,60±8,61	NS
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
POPA (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 [†]	604,30±268,02	478,03±214,95	NS

[†] Valores expressos em média ± DPad; teste-t Student`s paramétrico

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

Abreviações: PNAn: aparecimento de nitrogênio protéico normalizado; MCM: massa corporal magra; GC: gordura corporal; POPA: produtos protéicos de oxidação avançada.

Figura 1 – Correlações entre gordura corporal com proteína C-reativa em pacientes em hemodiálise crônica.



5. ARTICLE

**ASSOCIATION BETWEEN NUTRITIONAL, INFLAMMATION AND OXIDATIVE
STRESS MARKERS IN A POPULATION OF HEMODIALYSIS PATIENTS**

Association Between Nutritional, Inflammation and Oxidative Stress Markers in a Population of Hemodialysis Patients

Melissa M. Nihi, RD,*‡ Marcelo Mazza do Nascimento, MD, PhD,*†‡ Mohamed Suliman, MD, PhD,† Roberto C. Manfro, MD, PhD,‡ Yukio Murayama, MD,† Miguel C. Riella, MD, PhD,* and Bengt Lindholm, MD, PhD,†

* Hospital Universitário Evangélico de Curitiba – Brazil; † Divisions of Renal Medicine and Baxter Novum, Department of Clinical Science, Karolinska Institutet, Huddinge University Hospital, Stockholm, Sweden; ‡ Post-Graduation Nephrology Program in Medical Sciences: Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Address for correspondence:

Bengt Lindholm, MD, PhD

Divisions of Renal Medicine and Baxter Novum,

Department of Clinical Science of Karolinska Institutet

Huddinge University Hospital

Stockholm, Sweden

Tel: +46(8) 5858-3981

Fax: +46(8) 5858-3925

E-mail: bengt.lindholm@klinvet.ki.se

ABSTRACT

Background: Body fat mass (BFM) has been associated with inflammation and oxidative stress (OS) in hemodialysis (HD) patients. In fact, it has been reported that fat tissue is a potential source of inflammation and OS.

Objective: To investigate the associations between the malnutrition and obesity markers, inflammation and OS in a population of HD patients.

Patients and Methods: A cross-sectional study, with forty HD patients (mean of age of 52 ± 11 years, 53% male, 22 ± 18 months on HD). Nutritional markers was evaluated through the modified subjective global assessment (mSGA), calculation of normalized protein nitrogen appearance rate (nPNA), serum albumin (S-Alb), body mass index (BMI) and lean body mass (LBM). BFM (kg) was calculated by taking into account the fat percentage and the total body weight in kilograms. Inflammation and OS were assessed through measurement of hsCRP (high sensitivity C reactive protein), IL-6, AOPP (advanced oxidative protein products), 8OHdG (8-hydroxydeoxiguanosine) and pentosidine respectively.

Results: 37 % of the patients showed some degree of malnutrition detected by mSGA whereas, the mean \pm SD of nPNA (g/kg/day) was 1.00 ± 0.24 , S-Alb (mg/dL) 3.65 ± 0.35 , BMI (kg/m^2) 25.24 ± 4.67 and LBM (kg) 48.67 ± 9.50 , respectively. The median and range of BFM was 16.20kg (5.30-36.70). With regard to the inflammation and OS markers, the median and range of hsCRP (mg/L) were 3.40 (0.10-97.80), IL-6 (pmol/L) 2.65 (0.40-10.80), AOPP ($\mu\text{mol}/\text{L}$) 145.26 (87.01-368.38) and 8OHdG (nmol/L) 0.44 (0.13 – 0.75) respectively. The mean \pm SD of pentosidine/albumin (pmol/L) was 541.16 ± 248.18 . Moreover, there was a positive and significant correlation between BMI and hsCRP (Rho=0.37, p=0.02), BFM and hsCRP (Rho=0.32, p=0.04), and between hsCRP and IL-6 (Rho=0.51, p=0.0007), and a negative correlation between hsCRP and S-Alb (Rho=-0.31, p=0.05). Only in male patients, hsCRP correlated with BMI (Rho=0.54; p=0.01) and with BFM (Rho=0.52; p=0.01). Finally, no significant association was found between inflammatory and OS markers. **Conclusions:**

Markers of malnutrition or overweight were not correlated with OS. However, BFM had a positive correlation with hsCRP levels. The positive association between BMI and hsCPR found only in males may suggest differences in the inflammatory response between genders.

Key words: inflammation, oxidative stress, nutritional markers, hemodialysis.

INTRODUCTION

Protein-energy malnutrition (PEM) is a common feature in a large proportion of patients with chronic kidney disease (CKD) and it has been suggested that PEM is a consequence of the chronic inflammatory process [1, 2]. A combination of factors, including uremic syndrome *per se*, heart failure, persistent infections, bioincompatible dialyzer membrane and the accumulation of advanced glycation end products may contribute to the development of inflammation in this clinical condition [3, 4].

It has been reported that there is an association between malnutrition, high levels of C-reactive protein (CRP) and the presence of atherosclerosis in CKD patients [5, 6]. In these patients, high levels of CRP seem to reflect the generation of pro-inflammatory cytokines [interleukin 1 (IL-1), interleukin 6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α)] [7, 8]. In fact, increased levels of these cytokines could induce loss of muscle mass, lowering albumin synthesis, inhibition of the appetite, contributing to the development of malnutrition [9]. Furthermore, it has been described that there is an association between inflammation and oxidative stress (OS) in CKD patients. OS occurs at sites of inflammation, during minor injuries and as part of the reactions to invading microorganisms [10], inducing to the production of various reactive oxygen species (ROS) which generates modified macromolecules which in turn could be involved in the atherogenic process [5].

In addition, the association between the excess of body fat mass (BFM), inflammation and OS markers has been investigated [3, 11]. The adipose tissue is a complex organ, with other functions besides of energy storing, for example it is secreting several adipokines, such as TNF- α , IL-6, plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), CRP, resistin and the acylation-stimulating protein [12-15]. It is well known that, whereas in the general population, the mortality rate decreases as the body mass index (BMI) is reduced [16]. On the other hand, in dialysis patients a direct relation between obesity and survival persists over such a large range

of body weight [13]. Based on that, in the present study associations between malnutrition and obesity markers, inflammation, and OS were investigated in stable HD patients.

PATIENTS AND METHODS

A total of 150 HD patients in three dialysis centres in the city of Curitiba (Paraná-Brazil) were initially enrolled in the study. The main inclusion criterion was patients older than 18 years old and in dialytic program for at least 6 months. Patients with acute and chronic inflammatory disease (disseminated lupus erithematosus and other vasculitis), infections, cancer, alcohol abuse intake and the presence of hepatopathy were excluded from the study. Following these criteria, 40 chronic stable HD patients remained eligible to participate. The study was approved by the Ethics Committee of Hospital Evangélico de Curitiba and an informed consent was obtained from all patients.

All patients were hemodialysed for 3-4 hours/day, three times a week, using arteriovenous fistula with modified cellulose membranes (cellulose acetate or cellulose derived). The following medications were being used: human recombinant erythropoietin, ferrous saccarate, calcium-based phosphorus binders, oral active vitamin D, antihypertensive drugs (beta-blockers, calcium channel blockers, furosemide and angiotensin converting enzyme inhibitors).

Nutritional Assessment

Patients were submitted to a nutritional assessment between 15 and 30 minutes following the HD session. The evaluation was performed by a trained dietitian and included: dry weight (kg) (Filizola S/A scales, São Paulo, Brazil), height (cm), BMI (kg/m^2), arm circumference (cm), skinfolds (mm), modified subjective global assessment (mSGA) and equivalent of protein nitrogen appearance (PNA).

The mSGA, is a tool used to evaluate the presence of malnutrition [17]. The method consists in collecting data regarding patient's history, such as weight loss, dietary intake, gastrointestinal symptoms, functional capacity, co-morbidities and dialysis duration. Simultaneously, a nutritional physical examination was performed in order to assess muscle mass and body fat, as well as edema and ascites. After the evaluation patients were classified as well-nourished or malnourished. Current protein intake was estimated by calculating the equivalent of protein nitrogen appearance (PNA), as previously described [18]. The results, in grams, were normalized by the body weight (nPNA).

BMI was calculated dividing the patient dry weight by the square of height. In accordance with the WHO guidelines [19] the cut point $\geq 25.0 \text{ kg/m}^2$ was used to classify overweight. Four skinfolds (triceps, biceps, subscapular and iliac crest) were measured on the body side without the arteriovenous fistula. For this purpose, the same calibrated skinfold caliper (Sanny American Medical, São Bernardo do Campo, Brazil) was used. The value for each skinfold was obtained by calculating the mean of three measurements. Fat percentage was obtained by the sum of the four skinfolds and its application in the Durnin and Womersley table [20]. BFM (kg) was calculated by taking in to account the fat percentage and the total body weight in kilograms. The lean body mass (LBM) was obtained by subtracting the body fat from the total body weight. The nutritional markers were correlated to the inflammatory and OS markers.

Laboratory Analysis

Venous blood samples were collected from the HD patients in the morning after an overnight fast on a mid-week day before the dialysis session. After sampling, whole blood was centrifuged at 3000 G during 10 minutes. The supernatant was transferred to a new tube and stored at -80°C until analysis. Serum albumin (S-Alb) was determined by the bromocresol purple method. High-sensitivity CRP (hsCRP) was done using nephelometric immunoassay.

Plasma IL-6 was analyzed by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA, Ortho, Raritan, NJ, USA).

To evaluate the OS, advanced oxidative protein products (AOPP) and pentosidine analyses were done as previously described [21, 22]. As pentosidine in plasma is highly bound to albumin [23], its concentration (pmol/L) was expressed as the amount of plasma pentosidine (pmol) per mg of albumin [24]. Serum 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) was measured by an ELISA competitive method (Japan Institute for the Control of Aging, Fukuroi, Shizuoka, Japan). The test employs a monoclonal antibody and the normal range is from 0.12 to 10.0 ng/mL [25].

Statistical Analysis

Data were expressed as mean \pm standard deviation (SD) or median (range) as appropriate. *p* values <0.05 indicated statistical significance. We performed all statistical analyses by using NCSS 2001 and PASS 2002 (Hintze J. NCSS & PASS statistical system Kaysville, Utah). Comparisons between two groups were made by using Student's *t*-test for normally distributed variables while the Mann-Whitney's *U*-test or Kruskal-Wallis were used for not normally distributed values. The analysis of categorical variables was made by the analysis of contingency tables. For not normally distributed variables, correlations were performed with the Spearman and Pearson, and the influence of explicative variables in the markers was assessed using Fisher's exact test.

RESULTS

Forty patients (mean age of 52 ± 11 years, 21 male) were included. The causes of CKD were: chronic glomerulonephritis ($n=18$; 45%), hypertensive nephrosclerosis ($n=13$; 33%), diabetic nephropathy ($n=7$; 17%) and others ($n=2$; 5%). The clinical and biochemical

characteristics of HD patients are summarized in Table 1. Sixty-three percent of the patients were considered to be nourished according to mSGA and 50% had a BMI ≥ 25.0 kg/m², indicating overweight. Patients classified as malnourished by mSGA, had significantly lower mean of BMI and lower median of BFM, compared to the nourished group (Table 2). The group of patients with BMI ≥ 25.0 kg/m² had significantly higher median of BFM than the group with BMI < 25.0 kg/m² (Table 3).

No correlation was found among the nutritional markers, S-Alb and nPNA, whereas a significant and positive correlation was found between BMI and BFM (Rho=0.78, p=0.02), BMI and hsCRP (Rho = 0.37; p = 0.02) and between BFM and hsCRP (Rho = 0.32; p = 0.04) (Figure 1). Male patients had a positive and significant correlation between BMI and hsCRP (Rho = 0.54; p = 0.01), and between BFM and hsCRP (Rho = 0.52; p = 0.01) (Figure 1). Whereas these associations were not found among female patients.

As expected, there was a negative and significant correlation between S-Alb and hsCRP (Rho = -0.32; p< 0.05) and a positive correlation between hsCRP and IL-6 (Rho = 0.51; p = 0.0007). No correlation was found between the investigated nutritional parameters (mSGA, nPNA and LBM) and inflammatory markers (hsCRP and IL-6). Finally, no significant association was found between nutritional parameters and OS markers (Tables 1, 2 and 3).

DISCUSSION

In the present study, the most important finding was the correlation between both BMI and BFM with hsCPR, particularly in the male HD patients. Thus, inflammation seemed to be more involved with the excess of BFM and body weight than with low values, and differences in the inflammatory response between genders seem to coexist. Apparently, OS does not present a strong correlation with routine markers of malnutrition or excess of weight.

Recent studies have shown an association between BMI and body fat with inflammatory markers [26, 27]. Apparently, increased BFM activates the inflammatory cascade. In fact, adipose tissue is a complex organ, with other functions than energy storage. This active system secretes several adipokines (such as TNF- α , IL-6, PAI-1, CRP, resistin and ASP), which contribute to a systemic inflammatory state [14, 15, 28]. In a cross-sectional analysis of the MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) study, a positive correlation between CRP and BMI was found [28] in pre-dialysis patients. In this study, patients with increased BMI and hsCRP presented a higher prevalence of cardiovascular disease. Additionally, Beddhu et al, analyzing 70.028 dialysis patients [29], demonstrated that a higher BMI due to high BFM was related to an increment in the atherosclerosis prevalence and to increased mortality, showing that traditional risk factors for cardiovascular disease, like overweight, are relevant in the CKD population [29].

More recently, another important aspect was suggested regarding to the body fat distribution. In this study, a positive correlation between BFM and BMI with hsCPR was found only in males. The reasons for this finding are not clear, but a possible explanation is that distinctions in the endocrine and metabolic functions may be found depending on the localization of the body deposits of adipose tissue. It is known that visceral fat is a more common finding in male population [30]. Metabolic disorders and cardiovascular disease are associated with visceral fat, but not with the subcutaneous deposits [30]. In patients with CKD, Axelsson et al demonstrated that visceral fat in the truncal region may be a key factor in the development of insulin resistance and premature atherosclerosis [14]. In addition, Fried et al, reported that omental adipose tissue produces three times the amount of IL-6 than subcutaneous fat tissue [31]. It has been proposed that the adipose cells in several regions have different origins, and for this reason, express different genes, such as leptin, TNF- α , angiotensinogen and PAI-1 [32]. The mechanisms responsible for the differences in the

function of adipose tissue according to its location are still largely unknown, and future research is necessary to explain these findings.

The mSGA is a reliable tool for the assessment of early malnutrition [33]. In this study, malnourished patients, according to mSGA, presented significantly lower BMI and BFM, as expected. However, analyzing the results reflecting the PNA results of the patients, it was not possible to find associations between this nutritional marker with the inflammatory and OS markers. A reasonable explanation would be that PNA reflects the protein intake of a single day (present intake); it does not consider the long-term protein intake. Therefore, the PNA, in this case, may be considered a limited marker to evaluate the nutritional state of the patients.

We have previously demonstrated, in Brazilian HD patients [34], associations between malnutrition and inflammatory markers, but this association is not necessarily interrelated in CKD patients. Pupim et al reported that the nutritional markers were independently associated to mortality despite the presence of inflammation [35]. Therefore, it has been suggested that malnutrition, inflammation and OS might be independent risk factors for mortality, which are often simultaneously present.

The lack of correlation between the nutritional and inflammatory markers with OS markers may at least partially be explained by the susceptibility of OS markers to other variables such as intake of antioxidants [36]. A reduction in vitamins levels, mainly the water soluble, may be caused by too strict diets, especially in patients in whom a main purpose of the diet is to avoid hyperkalemia. Another explanation is that the most of our patients had normal levels of albumin and were not malnourished. Danielski et al [37] have demonstrated that the levels of inflammatory and OS markers are increased in hypoalbuminemic compared to normoalbuminemic patients. Similarly, Stenvinkel et al [38], using plasminogen as a biomarker of OS, showed that malnourished HD patients had an increase in OS compared with well-nourished patients. Thus, the lack of association between inflammation and OS

might be influenced by the low prevalence of malnutrition as well as by the antioxidant effect of the well maintained pool of albumin in this HD population.

Although previous studies have demonstrated an association between inflammation and OS biomarkers in CKD patients [10, 39, 40] no correlation was found in the present study. One possible reason for the lack of association between inflammatory, nutritional and OS biomarkers may be the small sample size. Secondly, a better evaluation of fat distribution could be relevant in explaining the fact that only in male HD patients hsCRP was correlated with BFM. Third, did not assess the antioxidant status in the studied population could be helpful to determine the impact on nutritional and inflammatory markers.

In summary, malnutrition was an independent finding in the present study, not necessarily associated with the increased levels of the inflammatory and oxidative stress markers. However, our data suggest that, in male HD patients, the body fat mass might be associated with inflammation. Long-term controlled studies are needed to evaluate the impact of the malnutrition and obesity on the inflammation and oxidative stress processes in CKD patients.

REFERENCES

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* 13 Suppl 1:S28-36, 2002
2. Kaysen GA, Dubin JA, Muller HG, *et al.*: Relationships among inflammation nutrition and physiologic mechanisms establishing albumin levels in hemodialysis patients. *Kidney Int* 61:2240-2249, 2002
3. Axelsson J, Heimbürger O, Lindholm B, *et al.*: Adipose tissue and its relation to inflammation: the role of adipokines. *J Ren Nutr* 15:131-136, 2005
4. Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P: The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome -- the heart of the matter. *Nephrol Dial Transplant* 17 Suppl 11:28-31, 2002
5. Locatelli F, Canaud B, Eckardt KU, *et al.*: Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome. *Nephrol Dial Transplant* 18:1272-1280, 2003
6. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paulter F, *et al.*: Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 55:1899-1911, 1999
7. Pereira BJ, Shapiro L, King AJ, *et al.*: Plasma levels of IL-1 beta, TNF alpha and their specific inhibitors in undialyzed chronic renal failure, CAPD and hemodialysis patients. *Kidney Int* 45:890-896, 1994
8. Kimmel PL, Phillips TM, Simmens SJ, *et al.*: Immunologic function and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 54:236-244, 1998
9. Plata-Salaman CR: Cytokines and anorexia: a brief overview. *Semin Oncol* 25:64-72, 1998
10. Handelman GJ, Walter MF, Adhikarla R, *et al.*: Elevated plasma F2-isoprostanes in patients on long-term hemodialysis. *Kidney Int* 59:1960-1966, 2001
11. Beddhu S: The body mass index paradox and an obesity, inflammation, and atherosclerosis syndrome in chronic kidney disease. *Semin Dial* 17:229-232, 2004
12. Hasper D, Hummel M, Kleber FX, *et al.*: Systemic inflammation in patients with heart failure. *Eur Heart J* 19:761-765, 1998
13. Hakim RM, Lowrie E: Obesity and mortality in ESRD: is it good to be fat? *Kidney Int* 55:1580-1581, 1999
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* 80:1222-1229, 2004

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* 82:4196-4200, 1997
16. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, *et al.*: Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 341:1097-1105, 1999
17. Kalantar-Zadeh K, Kleiner M, Dunne E, *et al.*: A modified quantitative subjective global assessment of nutrition for dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 14:1732-1738, 1999
18. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 35:S1-140, 2000
19. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser* 854:1-452, 1995
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* 32:77-97, 1974
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* 49:1304-1313, 1996
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* 14:1614-1622, 2003
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* 7:1198-1206, 1996
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* 244:45-49, 1998
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* 76:365-374, 1997

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* 25:1327-1331, 2001
27. Pannacciulli N, Cantatore FP, Minenna A, *et al.*: C-reactive protein is independently associated with total body fat, central fat, and insulin resistance in adult women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 25:1416-1420, 2001
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* 42:44-52, 2003
29. Beddhu S, Pappas LM, Ramkumar N, *et al.*: Effects of body size and body composition on survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 14:2366-2372, 2003
30. Kissebah AH, Krakower GR: Regional adiposity and morbidity. *Physiol Rev* 74:761-811, 1994
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* 83:847-850, 1998
32. Arner P: Not all fat is alike. *Lancet* 351:1301-1302, 1998
33. Jones CH, Newstead CG, Will EJ, *et al.*: Assessment of nutritional status in CAPD patients: serum albumin is not a useful measure. *Nephrol Dial Transplant* 12:1406-1413, 1997
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* 19:2803-2809, 2004
35. Pupim LB, Caglar K, Hakim RM, *et al.*: Uremic malnutrition is a predictor of death independent of inflammatory status. *Kidney Int* 66:2054-2060, 2004
36. Descamps-Latscha B, Drueke T, Witko-Sarsat V: Dialysis-induced oxidative stress: biological aspects, clinical consequences, and therapy. *Semin Dial* 14:193-199, 2001
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* 42:286-294, 2003
38. Stenvinkel P, Holmberg I, Heimbürger O, *et al.*: A study of plasminogen as an index of oxidative stress in patients with chronic renal failure. Evidence of increased oxidative stress in malnourished patients. *Nephrol Dial Transplant* 13:2594-2600, 1998

39. Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, *et al.*: The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int* 62:1524-1538, 2002
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* 16:335-340, 2001

Table 1 – Clinical and biochemical characteristics of patients in chronic hemodialysis.

Parameters	Total (n=40)	Male (n=21)	Women (n= 19)
Age (years) [†]	52±11	50±10	54±12
Time on HD (months) [‡]	19.95 (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
mSGA (% nourished)	63%	62%	63%
nPNA (g/kg/d) [†]	1.00±0.24	0.91±0.24	0.88±0.18
Serum albumin (mg/dL) [†]	3.65±0.35	3.70±0.39	3.60±0.31
BMI (kg/m ²) [†]	25.24±4.67	24.37±3.01	26.20±5.94
LBM (kg) [†]	48.67±9.50	54.69±7.58	42.01±6.53*
BFM (kg) [‡]	16.20 (5.30–36.70)	13.10 (5.30–23.20)	20.80 (6.40–36.70)*
hsPCR (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)
AOPP (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)
Pentosidine (pmol/mg) [‡]	541.16±248.18	561.82±246.59	518.33±254.64

[†] Values are expressed as means ± SD; unpaired Student's t test

[‡] Values are expressed as median and range; nonparametric Mann-Whitney test

* p<0,05

Abbreviations - mSGA: modified subjective global assessment; nPNA: normalized of protein nitrogen appearance; BMI: body mass index; LBM: lean body mass; BFM: body fat mass; AOPP: advanced oxidative protein products.

Table 2 – Clinical and biochemical characteristics according to modified Subjective Global Assessment.

	Well nourished (n=25)	Malnourished (n=15)	p Value
Female Gender (%)	30.00	17.50	NS
Male Gender (%)	32.50	20.00	NS
Age (years) [†]	51±12	53±10	NS
Time on HD (months) [‡]	19.50 (3.20–71.90)	16.30 (3.80–73.70)	NS
Kt/V [†]	1.30±0.14	1.31±0.19	NS
nPNA (g/kg/d) [†]	1.07±0.22	0.93±0.14	<0.05
Serum albumin (mg/dL) [†]	3.60±0.32	3.73±0.40	NS
BMI (kg/m ²) [†]	26.62±4.18	22.96±4.66	<0.05
LBM (kg) [†]	50.30±9.70	45.96±8.82	NS
BFM (kg) [‡]	18.40 (8.70–36.70)	13.30 (5.30–31.00)	<0.05
hsPCR (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
AOPP (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
Pentosidine (pmol/mg) [†]	521.20±250.44	574.43±249.33	NS

[†] Values are expressed as means ± SD; unpaired Student's t test

[‡] Values are expressed as median and range; nonparametric Mann-Whitney test

Abbreviations: nPNA normalized of protein nitrogen appearance; BMI body mass index; LBM lean body mass; BFM body fat mass; AOPP advanced oxidative protein products.

Table 3 – Clinical and biochemical characteristics according to body mass index.

	BMI<25.00kg/m ² (n=20)	BMI≥25.00kg/m ² (n=20)	Value p
Age (years) [†]	51±12	52±10	NS
Time on HD (months) [‡]	14.15 (3.20-73.70)	19.50 (3.20-71.90)	NS
Kt/V [†]	1.35±0.17	1.26±0.12	NS
nPNA (g/kg/d) [†]	1.04±0.22	0.99±0.19	NS
Serum albumin (mg/dL) [†]	3.65±0.39	3.64±0.31	NS
LBM (kg) [†]	45.74±9.66	51.60±8.61	NS
BFM (kg) [‡]	12.85 (5.30–20.80)	25.55 (9.80–36.7)	< 0.05
hsPCR (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
AOPP (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
Pentosidine (pmol/mg) [†]	604.30±268.02	478.03±214.95	NS

[†] Values are expressed as means ± SD; unpaired Student's t test

[‡] Values are expressed as median and range; nonparametric Mann-Whitney test

Abbreviations: nPNA normalized of protein nitrogen appearance; LBM lean body mass; BFM body fat mass; AOPP advanced oxidative protein products.

Figure 1 - Correlations between body fat mass with CRP in chronic hemodialysis patients.

