

Barbara Perez Vogt

**Associações entre síndrome metabólica, inflamação,
índices do estado nutricional e de distribuição de gordura
corporal em pacientes em hemodiálise crônica**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós
Graduação em Fisiopatologia em Clínica Médica da
Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade
Estadual Paulista – UNESP para obtenção do título de
Mestre

Orientadora: Profa. Adj. Jacqueline Teixeira Caramori

Botucatu – 2013

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: **ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE**

Vogt, Barbara Perez.

Associações entre síndrome metabólica, inflamação, índices de estado nutricional e de distribuição corporal em pacientes em hemodiálise crônica / Barbara Perez Vogt. – Botucatu : [s.n.], 2013

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Jacqueline Teixeira Caramori

Capes: 40101134

1. Síndrome metabólica. 2. Inflamação. 3. Nutrição – Avaliação.
4. Hemodiálise. 5. Resistência à insulina. 6. Obesidade.

Palavras-chave: Avaliação nutricional; Hemodiálise; Síndrome X metabólica.

Dedicatória

Ao vô Chico, que com certeza, seria o maior apoiador e incentivador das minhas conquistas.

Aos meus pais, Cristina e Heinz, e vó Miriam, por todo amor, dedicação, esforço, carinho, paciência, pelos exemplos de vida, pela criação sólida que me fizeram ser quem sou. Minha eterna gratidão.

Aos meus irmãos, Marcel e Amalie, amor incondicional e para toda a vida.

Ao meu amor Gustavo, cada dia ao seu lado me faz mais feliz e completa. Você me faz mostrar o que tenho de melhor.

À todos os pacientes. Se não fosse por eles, não haveria o porque.

Agradecimentos

*À Deus, pela bênçãos constantes em minha vida, que me colocaram e me mantiveram
no caminho que desejei.*

*À minha família: pai, mãe, avó, irmãos, primas e tia, por todo incentivo, confiança e
apoio recebidos nesses anos de estudo.*

*Ao meu namorado Gustavo por todo amor, companheirismo e apoio. Você fez cada dia
difícil se tornar mais agradável.*

*À família Spadotti Amaral Castro, em especial meus sogros, Sérgio e Luzia, obrigada por
me acolherem e serem minha família em Botucatu.*

*À minha querida amiga Carina, uma irmã que pude escolher. Obrigada pela amizade
sincera e companheirismo todos esses anos.*

*Às amigas da equipe de nutrição da Unidade de Diálise, Cassiana, Marcela, Letícia,
Patrícia, Flávia, Francieli, Lidiane, Marina e Aline, pela grande amizade e pelo esforço
na realização de um trabalho extremamente bonito e importante.*

*À Lilian Cuppari e Lilietes, por me apresentarem a nutrição em nefrologia e me
ensinarem a ser uma verdadeira nutricionista.*

Ao Prof. Dr. Luís Cuadrado Martin, pelo apoio e confiança em meu trabalho.

À Profa. Lician Vaz Arruda Silveira pelo grande auxílio com as análises estatísticas.

Aos pacientes que gentilmente aceitaram participar dessa pesquisa.

À equipe da Unidade de diálise (enfermeiros, médicos, psicólogos, assistente social, técnicos, auxiliares, secretárias), em especial à Ana Machado pela ajuda na coleta de dados.

À UNESP, pela excelência na formação de seus alunos. Em especial ao Instituto de Biociências de Botucatu e Faculdade de Medicina de Botucatu que foram responsáveis pela minha formação.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES, pela bolsa de mestrado concedida neste período.

À todos aqueles que, de alguma maneira, contribuíram para a realização deste trabalho

Agradecimento especial

À minha querida orientadora Jacqueline. Primeiramente, obrigada por me aceitar como aluna e permitir a realização desse sonho. Obrigada por depositar sua confiança em mim, não só como aluna, mas como nutricionista da unidade de diálise. Obrigada também pelo direcionamento, pelo apoio nos momentos de desânimo, pela exigência, disponibilidade, atenção, compreensão e dedicação. Te admiro muito, não só como uma grande profissional, mas como exemplo de uma grande mulher!

*“Morre lentamente,
quem não viaja, quem não lê, quem não ouve música,
quem não encontra graça em si mesmo.
Morre lentamente,
quem destrói o seu amor-próprio, quem não se deixa ajudar.*

*Morre lentamente,
quem se transforma em escravo do hábito,
repetindo todos os dias os mesmos trajetos, quem não muda de marca,
não se arrisca a vestir uma nova cor, ou não conversa com quem não conhece.
Morre lentamente,
quem faz da televisão o seu guru.
Morre lentamente,
quem evita uma paixão,
quem prefere o negro sobre o branco e
os pontos sobre os "is" em detrimento de um redemoinho de emoções, justamente as que
resgatam o brilho dos olhos, sorrisos dos bocejos,
corações aos tropeços e sentimentos.
Morre lentamente,
quem não vira a mesa quando está infeliz com o seu trabalho,
quem não arrisca o certo pelo incerto para ir atrás de um sonho,
quem não se permite pelo menos uma vez na vida fugir dos conselhos sensatos.
Morre lentamente,
quem passa os dias queixando-se da sua má sorte ou da chuva incessante.
Morre lentamente,
quem abandona um projeto antes de iniciá-lo,
não pergunta sobre um assunto que desconhece,
ou não responde quando lhe indagam sobre algo que sabe.*

*Evitemos a morte em doses suaves,
recordando sempre que estar vivo
exige um esforço muito maior que o simples facto de respirar”*

Pablo Neruda

O projeto intitulado **“Associações entre síndrome metabólica, inflamação, índices do estado nutricional e de distribuição de gordura corporal em pacientes em hemodiálise crônica”** foi um estudo transversal, em que foram avaliados todos pacientes com doença renal crônica em programa de hemodiálise no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu; incluídos pacientes maiores de 18 anos e em tratamento dialítico há pelo menos três meses e excluídos aqueles com hepatopatia, neoplasia, em uso de corticosteróide ou terapia antirretroviral. O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu (anexo 1) em 3 de maio de 2010 sob o título “Prevalência de síndrome metabólica nos pacientes em diálise crônica por diferentes definições diagnóstica”. Posteriormente, foi aprovada a alteração do título.

A pesquisa deu origem a dois manuscritos, que serão apresentados em sequencia.

Artigo 1 – **“Associações da síndrome metabólica com resistência insulínica e inflamação em pacientes em hemodiálise crônica”**. Com objetivos de detectar as diferenças na frequência e características metabólicas associadas com três diretrizes de diagnóstico de síndrome metabólica; determinar a frequência de fatores de risco cardiovascular de acordo com as três diretrizes, e, avaliar a habilidade das diretrizes em identificar a associação com inflamação e resistência à insulina em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise.

Artigo 2- **“Associação de índices antropométricos com resistência à insulina e síndrome metabólica em pacientes em hemodiálise crônica”**. Com objetivo de determinar dentre os diferentes índices antropométricos de estado nutricional e de distribuição de gordura qual deles tem melhor associação com resistência à insulina e síndrome metabólica em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise.

Sumário

Capítulo 1 - Revisão de literatura: Inter-relações da Síndrome Metabólica com a Doença Renal Crônica.....	1
Resumo.....	1
Abstract	2
Definição e Diretrizes para Diagnóstico de Síndrome Metabólica	3
Contribuição da adiposidade com resistência à insulina e inflamação	5
Avaliação da Resistência Insulínica: do padrão ouro às medidas antropométricas	7
Risco cardiovascular na Doença Renal Crônica	11
Situação paradoxal da obesidade na Doença Renal Crônica	12
Referências bibliográficas.....	16
Anexo 1: ofício de aprovação pelo comitê de ética em pesquisa	20
Anexo 2: diretrizes para diagnóstico de SM	21
Capítulo 2 – Artigo 1: Associações da síndrome metabólica com resistência insulínica e inflamação em pacientes em hemodiálise crônica	24
Resumo.....	24
Abstract	25
Introdução	25
Métodos	26
Avaliação das características demográficas e clínicas.....	27
Avaliação antropométrica	27
Avaliação laboratorial	27
Diagnóstico de síndrome metabólica.....	27
Fatores de risco cardiovascular	28
Análise estatística	28
Resultados	29
Discussão	33
Referências bibliográficas.....	35
Capítulo 3 - Artigo 2: Associação de índices antropométricos com resistência à insulina e síndrome metabólica em pacientes em hemodiálise crônica	37
Resumo.....	37

Abstract	38
Introdução	38
Métodos	39
Avaliação antropométrica	39
Avaliação laboratorial	40
Diagnóstico de síndrome metabólica.....	40
Análise estatística	41
Resultados	42
Discussão	44
Referências bibliográficas.....	47

CAPÍTULO 1 - REVISÃO DE LITERATURA: INTER-RELAÇÕES DA SÍNDROME METABÓLICA COM A DOENÇA RENAL CRÔNICA

RESUMO

Desde 1998, oito definições para o diagnóstico de síndrome metabólica (SM) foram propostas por instituições e/ou grupos de especialistas, com o objetivo de identificar corretamente os indivíduos expostos à maior risco cardiovascular. A existência de múltiplas definições para o diagnóstico da SM tem dificultado a determinação de suas taxas de prevalência. Independentemente da diretriz utilizada para seu diagnóstico, os dados de frequência mostram que a SM é um grande problema de saúde pública no mundo todo e o número de pessoas afetadas é crescente. Isso se deve ao aumento das taxas de obesidade, particularmente a obesidade visceral, que é considerada o elemento chave no desenvolvimento da SM. A produção de adipocinas pelo tecido adiposo visceral é o fator que associa a obesidade à resistência à insulina (RI). Para avaliação da RI, o *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico é a metodologia considerada padrão ouro, mas o *homeostatic model assessment* pode ser utilizado com essa finalidade por se tratar de método já validado. A gordura corporal e sua distribuição tem grande influência sobre a RI, e sua avaliação tem forte correlação com a RI. Os exames de imagem, como a tomografia computadorizada e ressonância magnética são importantes ferramentas na pesquisa de composição corporal em seres humanos, pois permitem a mensuração acurada e precisa das gorduras visceral e subcutânea localizadas na região abdominal. Medidas antropométricas também podem ser utilizadas para avaliação da obesidade, por apresentarem baixo custo, inocuidade e simplicidade em sua execução. Medidas antropométricas de obesidade parecem estar associadas com as alterações metabólicas relacionadas com a RI e destacam-se como indicadores não invasivos para a avaliação do risco de RI, tanto na pesquisa epidemiológica como na prática clínica. São eles: diâmetro abdominal sagital, circunferência abdominal, circunferência do pescoço, índice de conicidade, relação cintura-estatura, índice de massa corpórea, percentual de gordura corporal, relação cintura-quadril, relação cintura-coxa e índice sagital.

Na população geral, a SM está associada à elevada mortalidade cardiovascular, que é a principal causa de morte entre os indivíduos com doença renal crônica. Porém, nesse grupo existe a teoria da epidemiologia reversa, que afirma que a obesidade é vantajosa para a sobrevivência dos indivíduos em HD. A vantagem na sobrevivência conferida pelo índice de massa corpórea (IMC) elevado poderia ser limitada somente a aqueles indivíduos

com massa muscular normal ou aumentada. O excesso de gordura tem associação com a inflamação, que contribui para o aparecimento da desnutrição energético proteica, e consequentemente, pior prognóstico para esse grupo de indivíduos.

O estudo da SM é importante por estreitar as relações entre seus componentes, aumentando a compreensão da fisiopatologia que os une, identificar pacientes que estão em maior risco de desenvolver doença cardiovascular; e por promover ações clínicas sobre estilo de vida e abordagens terapêuticas. Ainda existem controvérsias quanto à proteção que a obesidade confere aos indivíduos com DRC. Ao se buscar pelo diagnóstico de RI, as medidas antropométricas tem aplicabilidade por correlacionarem-se com sensibilidade a insulina. Portanto acreditamos que a caracterização da adiposidade permite identificar indivíduos com RI.

Palavras chave: antropometria, diálise, inflamação, resistência à insulina, síndrome X metabólica.

ABSTRACT

Since 1998, eight definitions for the diagnosis of metabolic syndrome (MS) have been proposed by institutions and/or groups of experts, in order to correctly identify individuals exposed to increased cardiovascular risk. The existence of multiple definitions for the diagnosis of MS is difficult to determine their prevalence rates. Regardless of the guideline used for diagnosis, the frequency data show that SM is a big public health problem worldwide and the number of people affected is increasing. This is due to increased rates of obesity, particularly visceral obesity, which is considered a key element in the development of MS. The production of adipokines by visceral adipose tissue is the factor that links obesity to insulin resistance (IR). To assess IR, the euglycemic hyperinsulinemic clamp is considered the gold standard methodology, but the homeostatic model assessment can be used for this purpose, because it is already validated method. Body fat and its distribution has great influence on the IR, and its evaluation has strong correlation with IR. Imaging tests such as computed tomography and magnetic resonance imaging are important tools in research body composition in humans, because they allow the accurate and precise measurement of visceral and subcutaneous fat located in the abdominal region. Anthropometric measurements can also be used to assess obesity, by presenting low cost, safety and simplicity in implementation. Anthropometric measures of obesity seem to be associated with metabolic changes related to IR and stand out as noninvasive indicators for

the risk assessment of IR, both in epidemiological research and clinical practice. They are: sagittal abdominal diameter, abdominal circumference, neck circumference, conicity index, waist-height, body mass index, body fat percentage, waist-hip ratio, waist-hip ratio and sagittal index.

In the general population, MS is associated with high cardiovascular mortality, which is the leading cause of death among individuals with chronic kidney disease. However, this group is the theory of reverse epidemiology, which states that obesity is advantageous to the survival of individuals with HD. The survival advantage conferred by high BMI could be limited to only those individuals with normal or increased muscle mass. Excess fat is associated with inflammation, which contributes to the onset of protein energy malnutrition and consequently poorer prognosis for this group of individuals.

The study of MS is important for strengthening relations between their components, increasing the understanding of the pathophysiology that unites them, identify patients who are at increased risk of developing cardiovascular disease and to promote clinical actions on lifestyle and therapeutic approaches. There are still controversies about the protection that obesity confers on individuals with CKD. When you get the diagnosis of IR, anthropometric measures have applicability to correlate with insulin sensitivity. Therefore we believe that the characterization of adiposity identifies individuals with IR.

Keywords: anthropometry, dialysis, inflammation, insulin resistance, metabolic syndrome X.

DEFINIÇÃO E DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME METABÓLICA

O termo síndrome metabólica (SM) foi criado para descrever aqueles indivíduos com o risco aumentado para o desenvolvimento de diabetes (1), doença cardiovascular e mortalidade (2) por apresentarem um conjunto de fatores de risco que inclui resistência à insulina (RI), obesidade abdominal, pressão arterial (PA) elevada e dislipidemia. Sua frequência tanto na população brasileira quanto mundial é crescente, e deve-se, principalmente, ao aumento das taxas de obesidade (3).

A primeira descrição da SM foi feita em 1988 por Reaven (4), que a denominou “síndrome X” e considerou como seus componentes a RI, hiperglicemia, hipertensão, baixo nível de HDL-colesterol e alto nível de triglicerídeos, omitindo a obesidade abdominal.

Várias denominações foram propostas subsequentemente, sendo que a mais comumente utilizada foi síndrome metabólica (5).

Desde 1998, oito definições para o diagnóstico de SM foram propostas por instituições e/ou grupos de especialistas, com o objetivo de identificar corretamente os indivíduos expostos à maior risco cardiovascular (anexo 2). O primeiro deles foi a diretriz da Organização Mundial da Saúde (6) (OMS), que preconizava o uso da relação cintura quadril ou índice de massa corporal (IMC) para detecção da obesidade, pontos de corte para PA relativamente altos e para HDL-c baixo. Posteriormente, em 1999, o *European Group for the Study of Insulin Resistance* (7) (EGIR) propôs uma nova diretriz que considerava a medida da insulina plasmática elevada como componente obrigatório da SM, passou a utilizar a circunferência abdominal (CA) como medida antropométrica de obesidade abdominal, reduziu os pontos de corte de PA e aumentou de HDL-c e triglicerídeos. Em 2001, *National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III* (NCEP - ATP III) (8) propôs uma diretriz que preconizava a glicemia de jejum >110 mg/dl como preenchimento do componente, que três anos mais tarde passou a ser de >100 mg/dl (9). Os demais componentes (PA, HDL-c, triglicerídeos e CA) mantiveram-se os mesmos. Nesse meio tempo, em 2003, a *American Association of Clinical Endocrinologists* (10) (AAACE) também criou sua diretriz, que utiliza o IMC em substituição à CA. Em 2005 foram publicados duas diretrizes, da *International Diabetes Federation* (11) (IDF) e *American Heart Association/ National Heart, Lung and Blood Institute* (AHA/NHLBI) (12). Ambos passaram a considerar não só os pontos de corte, mas também o uso de medicação específica para as anormalidades metabólicas (anti-hipertensiva, hipoglicemiante e hipolipemiante) como preenchimento do critério. A diretriz de IDF passou a considerar a elevação da CA como componente obrigatório da SM e pontos de corte da circunferência abdominal, que antes eram diferenciados somente pelo sexo, e passaram a ser também diferenciados de acordo com o grupo étnico. Por último, na tentativa de unificar as diretrizes existentes e padronizar o diagnóstico da SM, em 2009, seis sociedades e organizações publicaram uma nova diretriz para SM na população geral: *Harmonizing Metabolic Syndrome* (3). Essa proposta recente não utiliza mais a circunferência abdominal elevada como componente obrigatório da SM, como preconizava a diretriz da IDF, mas utiliza os mesmos pontos de corte de acordo com sexo e grupo étnico.

A existência de múltiplas definições para o diagnóstico da SM tem dificultado a determinação de suas taxas de frequência, bem como a comparação desses valores entre os estudos existentes (5). Por isso, alguns trabalhos tiveram como objetivo a comparação da frequência de SM por diferentes diretrizes.

Churilla et al. (13) avaliaram cinco diferentes diretrizes em uma amostra de 5620 adultos da população geral analisando dados do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES 1999–2004). Foram utilizados as diretrizes da OMS (1998), EGIR (1999), AACE (2003), IDF (2005) e AHA/NHLBI (2005) e a mais alta frequência (38,9%) foi detectada pela diretriz da AACE, enquanto a mais baixa (21,2%), pela definição do EGIR. Strazullo et al. (14) compararam a frequência de SM, diagnosticada por sete diferentes diretrizes (OMS, 1998; EGIR, 1999; NCEP - ATP III, 2001; AACE, 2003; NCEP - ATP III, 2004; IDF, 2005 e AHA/NHLBI, 2005), em uma população de 933 homens da população geral italiana e encontraram variação da frequência de 8,6 a 44,5%. A frequência de SM em pacientes com doença renal crônica (DRC) em hemodiálise (HD) foi avaliada por Ucar et al (15), que encontraram taxas de 51,8% pela diretriz NCEP - ATP III e 36% por IDF, e também por Jalalzadeh et al (16) que encontraram a frequência de 28, 7% segundo NCEP - ATP III.

Independentemente da diretriz utilizada para seu diagnóstico, os dados de frequência mostram que a SM é um grande problema de saúde pública no mundo todo e o número de pessoas afetadas é crescente (3). Isso se deve ao aumento das taxas de obesidade, particularmente a obesidade visceral e esse tipo de obesidade é considerado o elemento chave no desenvolvimento da SM (17).

CONTRIBUIÇÃO DA ADIPOSIDADE COM RESISTÊNCIA À INSULINA E INFLAMAÇÃO

Antes dos anos 90, o tecido adiposo era considerado órgão inerte com função de estoque de energia, isolamento térmico e protetor de danos mecânicos (18). Com a descoberta da leptina e subsequente identificação de outros mediadores derivados do tecido adiposo sugeriu-se que esse seja órgão endócrino ativo que controla a homeostase energética (17).

A produção de adipocinas é o fator que associa a obesidade à RI. O acúmulo de tecido adiposo durante o desenvolvimento da obesidade é caracterizado pela hiperplasia e hipertrofia dos adipócitos e é associado com aumento da angiogênese, infiltração de macrófagos, produção de componentes da matriz extracelular, ativação de células endoteliais e produção e liberação de diversos mediadores inflamatórios conhecidos como adipocinas. As adipocinas são representadas pela leptina, TNF- α , e pelo PAI-1 (*plasminogens activator inhibitor type 1*), além também das interleucinas 1 α e 6, da resistina e do fator inibidor da migração de macrófagos, todos carreadores de ações inflamatórias,

pró-trombóticas e de RI. A maioria das moléculas pró-inflamatórias é secretada pelos adipócitos, enquanto outras são derivadas dos macrófagos infiltrados no tecido adiposo. A desregulação na função de produção de citocinas pró e anti-inflamatórias em indivíduos obesos leva ao estado de inflamação crônica de baixo grau e pode promover desordens metabólicas e em última instância a aterosclerose (18,19).

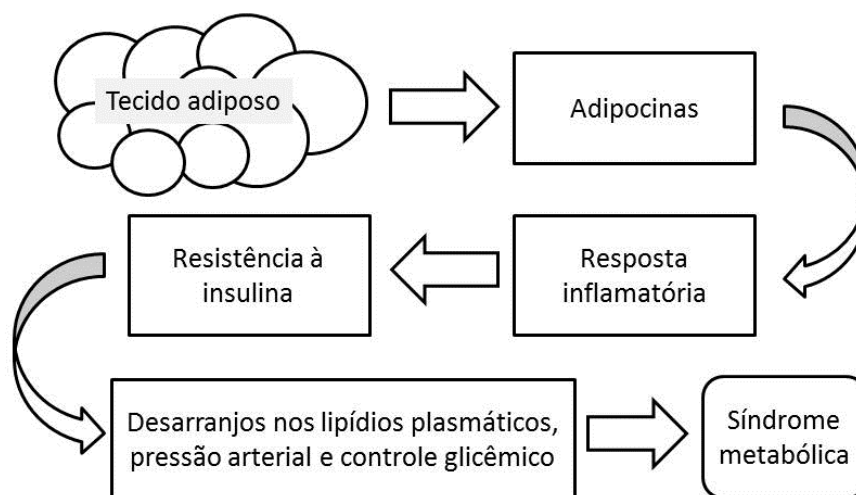


Figura 1. Expressões de adipocinas são alteradas pela obesidade promovendo inflamação, resistência à insulina e por fim, síndrome metabólica.

O estado inflamatório pode ser a causa do desenvolvimento da RI e de outras desordens associadas com obesidade, hiperlipidemia e SM. É difícil entender qual dessas condições vem primeiro, mas é importante salientar o conceito de que obesidade é sempre associada com estado de inflamação crônica de baixo grau que contribui para essas complicações (20).

O aumento da secreção de mediadores inflamatórios vistos na gordura visceral também causa a inflamação crônica do próprio tecido adiposo. A ativação das vias inflamatórias nos adipócitos diminui os estoques de triglicerídeos e aumenta a utilização de ácidos graxos livres, que em excesso, induzem a resistência à insulina no fígado e no tecido muscular (17).

O tecido adiposo é importante fonte de IL-6. Porém, essa adipocina não promove inflamação somente no tecido adiposo, mas também nas células epiteliais e hepáticas. IL-6 promove RI por interferir na sinalização da insulina no tecido adiposo e medeia o estado hiperinsulinêmico relacionado ao excesso de gordura visceral enquanto o TNF- α parece contribuir com a RI da obesidade geral (21). Elevadas concentrações de IL-6 predizem desenvolvimento de DM e infarto do miocárdio (20). Na DRC, níveis de IL-6 estão

associados a maior mortalidade por todas as causas em diferentes estágios da doença (22,23).

O TNF- α derivado do tecido adiposo age localmente, mas também parece aumentar a RI sistêmica, por promover a liberação de ácidos graxos do tecido adiposo para a corrente sanguínea para agirem em outros tecidos, como músculos e fígado, o que promove a RI em tecidos periféricos (20).

A leptina é produzida quase que exclusivamente pelo tecido adiposo e tem ação na regulação do balanço energético no hipotálamo, ativa o sistema nervoso simpático, e modula a inflamação e o sistema imune nos tecidos periféricos. Em pacientes urêmicos, a leptina plasmática encontra-se elevada, devido à diminuição da depuração renal e é associada à diminuição da ingestão energética e desnutrição energético proteica, além de causar dano vascular através de efeitos pro aterogênicos e pro inflamatórios (24).

A adiponectina tem efeito oposto. Seus níveis são negativamente correlacionados com gordura visceral e tem efeitos em diferentes tecidos. Nos músculos, por exemplo, diminui a RI, nas artérias, reduz a aterosclerose e espessura da camada íntima média, os níveis de moléculas de adesão e inflamação, previne o recrutamento de macrófagos e formação de células espumosas (21). Com o declínio da função renal na doença renal crônica (DRC), as concentrações de adiponectina encontram-se elevadas, provavelmente devido à diminuição da sua excreção (25). Estudos observacionais conduzidos em pacientes com DRC têm resultados contraditórios em relação às concentrações de adiponectina na predição de mortalidade (26,27).

AValiação DA RESISTENCIA INSULÍNICA: DO PADRÃO OURO ÀS MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS

Para avaliação da RI, o *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico é a metodologia considerada padrão ouro. Nessa técnica é realizada infusão intravenosa de glicose e insulina, e ela permite a mensuração da captação de glicose em resposta a uma hiperinsulinemia fixa. O *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico permite examinar as contribuições individuais do fígado e tecidos periféricos na metabolização da glicose induzida pela insulina. Por outro lado, tem grandes desvantagens, como o alto custo para sua realização, a necessidade de equipamentos como bombas de infusão e aparelho de análise instantânea de glicose, requer pessoal altamente especializado e treinado para sua realização e muito tempo tanto do paciente quanto do médico (28).

O *homeostatic model assessment* (HOMA) é método validado para medir RI a partir da glicose e insulina de jejum. Originalmente, foi publicado por Matthews et al, em 1985 e vem sendo amplamente usado, especialmente em estudos epidemiológicos e clínicos. Uma das desvantagens apontadas é que o HOMA propõe-se a estimar a sensibilidade à insulina para o corpo-total, assumindo que a RI seria a mesma no fígado e nos tecidos periféricos, porém, o HOMA é valiosa alternativa às técnicas mais sofisticadas e trabalhosas na avaliação da RI em humanos (28).

A gordura corporal e sua distribuição tem grande influência sobre a RI, e sua avaliação tem forte correlação com a RI. Os exames de imagem, como a tomografia computadorizada e ressonância magnética são importantes ferramentas na pesquisa de composição corporal em seres humanos, pois permitem a mensuração acurada e precisa das gorduras visceral e subcutânea localizadas na região abdominal. A ultra-sonografia e a DEXA (*dual energy x-ray absorptiometry*) também podem ser utilizadas na avaliação da gordura abdominal, embora essa última não faça a distinção entre gordura subcutânea e visceral. Todavia, essas técnicas são dispendiosas e muitas vezes indisponíveis, dificultando sua utilização na prática clínica.

Por outro lado, as medidas antropométricas são indicadores do estado nutricional, que apresentam baixo custo, inocuidade, simplicidade em sua execução e são bons instrumentos para avaliação da obesidade. As correlações entre indicadores antropométricos e RI têm sido vastamente estudadas, destacando-os como indicadores não invasivos para a avaliação do risco de RI, tanto na pesquisa epidemiológica como na prática clínica. Além disso, diversos índices antropométricos têm sido propostos para determinar a associação entre excesso de adiposidade e distribuição de gordura corporal e fatores de risco cardiovascular.

Os indicadores antropométricos e de composição corporal são instrumentos alternativos para a avaliação da RI de maneira acessível, rápida e não invasiva. Tais indicadores podem ser analisados segundo o tipo de obesidade que eles avaliam: obesidade central, que representa o acúmulo de gordura na região abdominal; obesidade generalizada, que inclui o acúmulo de gordura na periferia e na região central do corpo; e distribuição de gordura corporal. Os indicadores de obesidade central que vêm sendo associados à RI são o diâmetro abdominal sagital (DAS) (29), a circunferência abdominal (30), a circunferência do pescoço (CP) (31), o índice de conicidade (ICo) (32) e a relação cintura-estatura (RCE) (33). Para a obesidade generalizada, frequentemente são utilizados o IMC(34) (9) e o percentual de gordura corporal (%GC)(35,36); enquanto para a avaliação

da distribuição de gordura corporal tem sido utilizados a relação cintura-quadril (RCQuadril)(30), a relação cintura-coxa (RCCoxa) (37) e o índice sagital (IS)(38).

Os indicadores mais utilizados e difundidos atualmente são IMC e CA. O IMC é um índice relativamente simples, calculado dividindo-se o peso corporal pelo quadrado da altura. A CA é a medida do perímetro abdominal, e segundo a OMS (30) deve ser mensurada na altura do ponto médio entre o topo da crista ilíaca e a margem inferior da última costela palpável. Porém existem outros pontos anatômicos para a mensuração desse índice, como por exemplo, o nível umbilical, o menor perímetro da cintura e o topo da crista ilíaca (30).

O IMC e %GC são índices que determinam somente a obesidade generalizada, sem diferenciar a distribuição da gordura e composição corporal. A %GC é calculada a partir de uma fórmula complexa, estratificada para sexo e faixa etária, que inclui a densidade corpórea (36), que por sua vez é obtida pela soma de quatro dobras cutâneas tricipital, bicipital, supra ilíaca e subescapular (35).

A RCQuadril compreende a razão entre a CA e a circunferência do quadril. A CA e a circunferência do quadril refletem diferentes aspectos da composição corporal e possuem efeitos independentes e opostos na determinação do risco de doenças cardiovasculares e seus fatores de risco. Cinturas estreitas e quadris largos estão associados à proteção contra doenças cardiovasculares. Essa relação tem sido explicada pela seguinte teoria: quadris estreitos refletem quantidade reduzida de massa muscular, em contrapartida, quadris largos apresentam maior quantidade de tecido muscular (39). Contudo, a utilização da RCQuadril como preditor de gordura visceral vem sendo reduzida, devido a interpretação dos efeitos independentes de cada um dos perímetros, e a influência da estrutura pélvica que podem ser confundidos na RCQuadril e por não avaliar apropriadamente mudanças da gordura visceral em casos de variações ponderais (40).

As medidas da CA e RCQuadril são recomendadas pela OMS, contudo, as diferenças na composição corporal dos diversos grupos etários e étnicos dificultam a adoção de pontos de corte universais (30). Um indicador alternativo que tem o mesmo ponto de corte definido para todas as populações é a RCE. Esse indicador compreende a razão entre a CA e a estatura do indivíduo e baseia-se no pressuposto de que, para determinada estatura, há um grau aceitável de gordura armazenada na porção superior do corpo. Recente metanálise que incluiu dados de mais de 300 mil indivíduos de diversas etnias mostrou que a RCE foi o melhor índice preditor de risco cardiometabólico comparado ao IMC e CA (41). O uso da RCE é defendido porque se trata de um índice mais simples de

ser medido e calculado do que o IMC, e permite o uso do mesmo valor de referência para homens e mulheres e diferentes grupos étnicos. A manutenção do valor do CA abaixo do valor correspondente à metade da estatura representaria uma mensagem simples e efetiva para toda a população, de modo a auxiliar na prevenção da SM (42).

O ICo é determinado a partir das medidas de peso, estatura e CA. Ele parte do conceito de que indivíduos com menor acúmulo de gordura na região central teriam a forma corporal semelhante à de um cilindro, enquanto aqueles com maior acúmulo se assemelhariam ao formato de dois cones unidos pelas suas bases no nível da cintura (32). O estudo de Pitanga & Lessa (43) identificaram o ICo como discriminador de glicemia e de risco cardiovascular. Para facilitar seu uso, esses autores desenvolveram uma tabela com valores do denominador da equação do ICo. Dessa forma, a conicidade de qualquer valor de cintura, para dado peso e dada estatura, pode ser prontamente analisada, possibilitando prognosticar os riscos de doenças associadas à adiposidade abdominal, como a RI.

O DAS é a medida da altura abdominal, que pode ser aferida na posição supina ou em pé. Quando medido na posição supina, a gordura subcutânea tende a se deslocar para os lados devido à força da gravidade, e assim a altura abdominal corresponderia somente à medida de gordura visceral. Recentemente, Pajunen et al (44) mostraram que o DAS e IMC são fortes preditores de incidência de diabetes, enquanto Pimentel et al (45) encontraram associação positiva entre DAS, e não CA, com triglicerídeos e glicemia e negativa com HDL-c.

O IS e a RCCoxa são índices menos conhecidos e utilizados na prática clínica. O IS foi proposto como alternativa à RCQuadril para a estimativa da distribuição de gordura corporal e para a predição de morbidades. É representado pela razão entre o DAS e o perímetro médio da coxa. Para usá-lo, partiu-se do princípio de que o DAS e o perímetro médio da coxa seriam medidas com melhor representatividade dos tecidos de interesse, comparadas ao CA e a circunferência do quadril, respectivamente (38). A RCCoxa apresenta fundamentação semelhante à aplicada ao IS no que diz respeito às vantagens da utilização do perímetro da coxa em detrimento da circunferência do quadril, sendo calculada a partir da razão entre os valores de CA e o perímetro da coxa medido no ponto médio entre a dobra inguinal e a borda proximal da patela (46).

A CP é medida com o auxílio de fita métrica ao redor do pescoço, na altura da cartilagem cricotireóidea. Laakso et al (31) testaram a associação da CP com obesidade abdominal e geral e desarranjos metabólicos relacionados com RI. Concluíram que a CP se relaciona a todos esses fatores e que essa medida pode ser útil para rastrear indivíduos

com risco aumentado para RI (31). É uma medida barata e mais fácil de reproduzir do que CA, que pode variar durante o dia (46).

Portanto, medidas antropométricas de obesidade central, generalizada e distribuição de gordura corporal parecem estar associadas com as alterações metabólicas relacionadas com a RI. As diversas medições precisam ser interpretadas para serem úteis no rastreio clínico das pessoas que apresentam risco aumentado de RI e alterações metabólicas associadas.

RISCO CARDIOVASCULAR NA DOENÇA RENAL CRÔNICA

A SM está associada à elevada mortalidade cardiovascular, como visto no estudo de Lakka et al (2) que, acompanhou uma coorte de 1209 homens da população geral, sem doença cardiovascular, câncer ou diabetes inicialmente e com idade entre 42 e 60 anos. Esses autores observaram risco 2,9 a 4,2 vezes maior de morte por doença coronariana e 2,6 a 3 vezes maior de morte por doença cardiovascular naqueles indivíduos que desenvolveram SM.

Pacientes com DRC tem risco de morte maior do que a população geral e a principal causa é a doença cardiovascular. Os pacientes em diálise mais jovens têm taxa de mortalidade por causa cardiovascular 500 vezes maior do que da população geral da mesma idade e sexo e os idosos tem taxa de mortalidade 5 vezes maior do que indivíduos da mesma idade e sexo (Figura 2). Isso acontece devido à presença de inúmeros fatores de risco tradicionais e não tradicionais. Dentre os tradicionais podemos citar a idade avançada, hipertensão arterial, dislipidemia e diabetes mellitus. E dentre os não tradicionais, a inflamação crônica, aumento do estresse oxidativo, aceleração do processo aterogênico, hipertrofia ventricular esquerda, sobrecarga de volume, anemia, calcificação vascular e a presença de desnutrição energético proteica (DEP) (47).

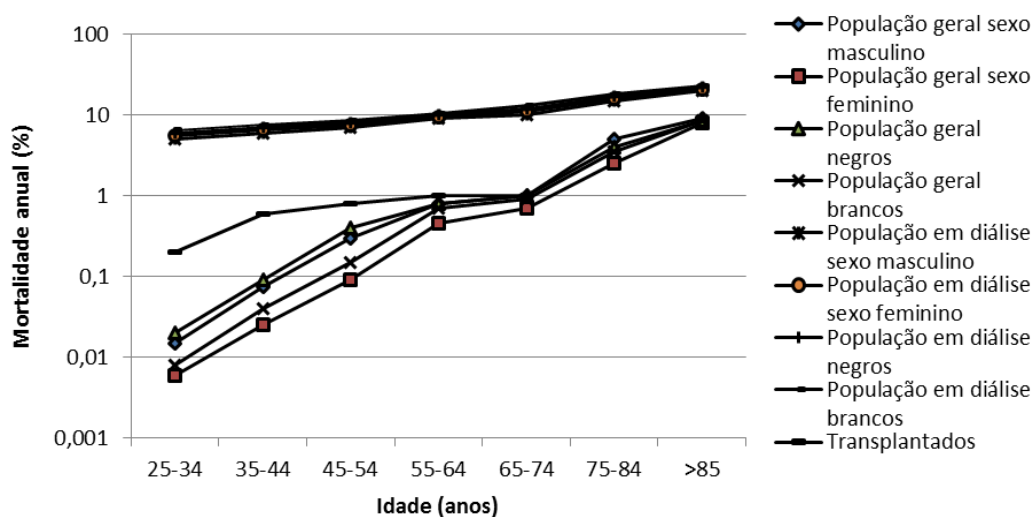


Figura 2: Mortalidade cardiovascular na população geral e na doença renal crônica tratada por diálise ou transplante, estratificada por sexo, idade e etnia (Adaptado de Foley et al. (48))

SITUAÇÃO PARADOXAL DA OBESIDADE NA DOENÇA RENAL CRÔNICA

A teoria da “epidemiologia reversa” em HD, publicada por Kalantar-Zadeh et al. (49) em 2003, mostrou que a obesidade é vantajosa para os indivíduos em HD ao comparar o risco de mortalidade de indivíduos da população geral e pacientes em HD em função do IMC. Em relação à população geral, o maior risco de morte ocorre nos extremos de IMC, enquanto em pacientes em HD, quanto maior o IMC, maior a sua sobrevivência, mesmo para aqueles considerados obesos ou com obesidade grau III (Figura 3).

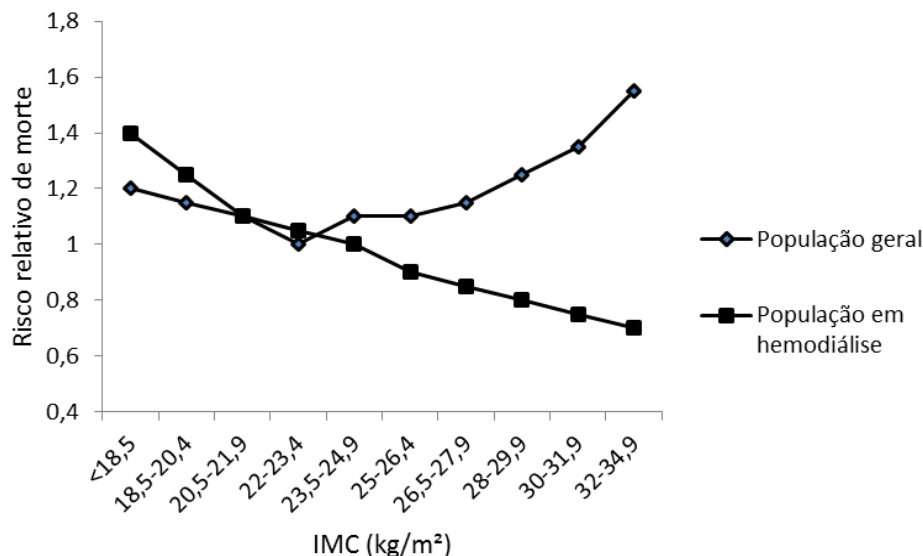


Figura 3: Epidemiologia reversa do risco de mortalidade em indivíduos em HD. Comparação entre o impacto do IMC na mortalidade por todas as causas na população geral e na população em HD (49)

Indivíduos com IMC elevado tem aumento significativo não só da massa de gordura corporal, bem como de massa muscular. Iniciou-se então debate sobre qual componente da composição corporal (gordura ou músculo) seria realmente protetor para esses indivíduos. Atualmente, já se sabe que o tecido adiposo é preditor de risco cardiovascular nessa população (50). Além disso, na DRC, o uso do IMC é limitado pelas variações no balanço hídrico.

Beddhu et al (51) analisaram dados de IMC e creatinina urinária de 24 horas de 70 mil pacientes em HD nos Estados Unidos. Verificaram que a vantagem na sobrevivência conferida pelo IMC elevado é limitada a aqueles indivíduos com massa muscular normal ou aumentada, enquanto aqueles com IMC elevado e menor massa muscular tiveram aumento do risco de mortalidade cardiovascular e por todas as causas. Axelsson et al (52) verificaram relação positiva entre gordura do tronco, medida por DEXA, e inflamação sistêmica, medida pela IL-6, enquanto Ishimura et al (53) a associaram aos níveis de PCR em pacientes em HD.

Diversos fatores relacionados com a uremia também contribuem com o estado inflamatório crônico dos pacientes com DRC: diminuição da depuração de citocinas, aumento do estresse oxidativo, complicações infecciosas, e fatores relacionados com a diálise, como bioincompatibilidade de membranas, infecção do acesso vascular e exposição às endotoxinas (54).

A inflamação contribui para o aparecimento da DEP. Com a progressão da DRC e declínio da função renal, há uma piora do quadro de inflamação e aumento da resistência à insulina, o que pode desempenhar um importante papel no desenvolvimento da DEP associada à DRC, principalmente devido à perda de massa muscular pela diminuição da ação anabólica da insulina no músculo esquelético.

A DEP é importante preditor de morbidade e mortalidade nos pacientes em hemodiálise, e a prevalência varia de 13 a 51% (55). Geralmente, a deterioração do estado nutricional é caracterizada pela perda progressiva de peso, depleção do tecido adiposo e muscular, e redução das proteínas séricas, como albumina, pré-albumina e transferrina. Dessas, a depleção muscular é a mais forte e mais consistentemente associada com pior desfecho. Apesar dos mecanismos que levam a depleção de massa muscular não serem completamente esclarecidos, o aumento da quebra muscular e diminuição da síntese proteica contribuem para essa condição. A perda de massa muscular em pacientes em diálise está presente em uma variedade de condições associadas à diminuição de síntese muscular, incluindo idade, sedentarismo e baixa ingestão energética e proteica, bem como condições conhecidas por promover aumento da quebra muscular, como desarranjos hormonais, acidose metabólica, diabetes mellitus, perda de nutrientes e aminoácidos para o dialisato, aumento do gasto energético durante a HD, inflamação, resistência à insulina e a hormônios anabólicos, como o hormônio do crescimento, e deficiência de vitamina D (54).

Resume-se que o estudo da condição que reúne hiperglicemia, RI, obesidade e dislipidemia, é importante por várias razões: por estreitar as relações entre esses componentes, aumentando a compreensão da fisiopatologia que os une; ao identificar pacientes que estão em maior risco de desenvolver doença cardiovascular; e por promover ações clínicas sobre estilo de vida e abordagens terapêuticas. Existem controvérsias quanto à proteção que a obesidade confere aos indivíduos com DRC, pesquisas atuais não foram capazes de concluir se a adiposidade é benéfica ou indesejável por envolver mecanismos potenciais como inflamação, lipotoxicidade e efeitos hemodinâmicos em diálise crônica. Assim, até que compreendamos mais sobre a fisiologia do tecido adiposo e, especialmente, as causas de mortalidade acelerada, é difícil concordar que o tecido adiposo que exerça efeitos benéficos na sobrevivência dos pacientes com DRC.

É impraticável medir rotineiramente a RI. Assim, ao se buscar por esse diagnóstico, as medidas antropométricas tem tido aplicabilidade por correlacionarem-se com sensibilidade a insulina. Portanto acreditamos que a caracterização da adiposidade permite identificar indivíduos com RI, sendo importante considerar que, ao incluir essas ferramentas

na prática clínica, potencializa-se a avaliação das condições metabólicas e do risco que elas exercem.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Laaksonen DE, Lakka H-M, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol*. 2002;156(11):1070–7.
2. Lakka H-M, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002;288(21):2709–16.
3. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640–5.
4. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595–607.
5. Alberti G. Introduction to the metabolic syndrome. *Eur Heart J Suppl*. 2005;7(Suppl D):D3–D5.
6. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998;15(7):539–53.
7. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet. Med*. 1999;16(5):442–3.
8. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143–421.
9. Grundy SM, Hansen B, Smith SC Jr, Cleeman JI, Kahn RA. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation*. 2004;109(4):551–6.
10. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract*. 2003;9(3):237–52.
11. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366(9491):1059–62.
12. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735–52.

13. Churilla JR, Fitzhugh EC, Thompson DL. The Metabolic Syndrome: How Definition Impacts the Prevalence and Risk in U.S. Adults: 1999-2004 NHANES. *Metab Syndr Relat Disord*. 2007;5(4):331–42.
14. Strazzullo P, Barbato A, Siani A, Cappuccio FP, Versiero M, Schiattarella P, et al. Diagnostic criteria for metabolic syndrome: a comparative analysis in an unselected sample of adult male population. *Metab Clin Exp*. 2008;57(3):355–61.
15. Ucar E, Huzmeli C, Guven O, Savas N, Gullu M, Asilyoruk S, et al. Frequency of metabolic syndrome among hemodialysis patients according to NCEP-ATP III and IDF definitions. *Ren Fail*. 2009;31(3):221–8.
16. Jalalzadeh M, Mohammadi R, Mirzamohammadi F, Ghadiani MH. Prevalence of metabolic syndrome in a hemodialysis population. *Iran J Kidney Dis*. 2011;5(4):248–54.
17. Nishimura S, Manabe I, Nagai R. Adipose tissue inflammation in obesity and metabolic syndrome. *Discov Med*. 2009;8(41):55–60.
18. Torres-Leal FL, Fonseca-Alaniz MH, Rogero MM, Tirapegui J. The role of inflamed adipose tissue in the insulin resistance. *Cell Biochem Funct*. 2010;28(8):623–31.
19. Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology*. 2003;144(6):2195–200.
20. Calabrò P, Golia E, Maddaloni V, Malvezzi M, Casillo B, Marotta C, et al. Adipose tissue-mediated inflammation: the missing link between obesity and cardiovascular disease? *Intern Emerg Med*. 2009;4(1):25–34.
21. Gustafson B. Adipose tissue, inflammation and atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 2010;17(4):332–41.
22. Barreto DV, Barreto FC, Liabeuf S, Temmar M, Lemke H-D, Tribouilloy C, et al. Plasma interleukin-6 is independently associated with mortality in both hemodialysis and pre-dialysis patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2010;77(6):550–6.
23. Beberashvili I, Sinuani I, Azar A, Yasur H, Shapiro G, Feldman L, et al. IL-6 levels, nutritional status, and mortality in prevalent hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(9):2253–63.
24. Teta D. Adipokines as uremic toxins. *J Ren Nutr*. 2012;22(1):81–5.
25. Stenvinkel P. Adiponectin in chronic kidney disease: a complex and context sensitive clinical situation. *J Ren Nutr*. 2011;21(1):82–6.
26. Park S-H, Carrero JJ, Lindholm B, Stenvinkel P. Adiponectin in chronic kidney disease has an opposite impact on protein-energy wasting and cardiovascular risk: two sides of the same coin. *Clin. Nephrol*. 2009;72(2):87–96.
27. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Benedetto FA, Cutrupi S, Parlongo S, et al. Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(1):134–41.
28. Geloneze B, Tambascia MA. [Laboratorial evaluation and diagnosis of insulin resistance]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006;50(2):208–15.

29. Kahn HS, Williamson DF. Sagittal abdominal diameter. *Int. J. Obes Relat Metab Disord.* 1993;17(11):669.
30. WHO. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO consultation. 2008.
31. Laakso M, Matilainen V, Keinänen-Kiukaanniemi S. Association of neck circumference with insulin resistance-related factors. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26(6):873–5.
32. Valdez R, Seidell JC, Ahn YI, Weiss KM. A new index of abdominal adiposity as an indicator of risk for cardiovascular disease. A cross-population study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1993;17(2):77–82.
33. Ho S-Y, Lam T-H, Janus ED. Waist to stature ratio is more strongly associated with cardiovascular risk factors than other simple anthropometric indices. *Ann Epidemiol.* 2003;13(10):683–91.
34. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. 1999.
35. Durnin JV, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr* 1974;32(1):77–97.
36. Siri WE. Body composition from fluid spaces and density: analysis of methods. 1961. *Nutrition.* 1993;9(5):480–491; discussion 480, 492.
37. Chuang Y-C, Hsu K-H, Hwang C-J, Hu P-M, Lin T-M, Chiou W-K. Waist-to-thigh ratio can also be a better indicator associated with type 2 diabetes than traditional anthropometrical measurements in Taiwan population. *Ann Epidemiol.* 2006;16(5):321–31.
38. Kahn HS. Choosing an index for abdominal obesity: an opportunity for epidemiologic clarification. *J Clin Epidemiol.* 1993;46(5):491–4.
39. Van der Kooy K, Leenen R, Seidell JC, Deurenberg P, Droop A, Bakker CJ. Waist-hip ratio is a poor predictor of changes in visceral fat. *Am J Clin Nutr.* 1993;57(3):327–33.
40. Maria Ayako Kamimura, Lilian Ramos Sampaio, Lilian Cuppari. Avaliação nutricional na prática clínica. In: *Nutrição nas doenças crônicas não transmissíveis.* São Paulo: Manole; 2009. p. 27–70.
41. Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2012;13(3):275–86.
42. Ashwell M, Hsieh SD. Six reasons why the waist-to-height ratio is a rapid and effective global indicator for health risks of obesity and how its use could simplify the international public health message on obesity. *Int J Food Sci Nutr.* 2005;56(5):303–7.
43. Pitanga FJG, Lessa I. [Anthropometric indexes of obesity as an instrument of screening for high coronary risk in adults in the city of Salvador--Bahia]. *Arq Bras Cardiol.* 2005;85(1):26–31.
44. Pajunen P, Rissanen H, Laaksonen MA, Heliövaara M, Reunanen A, Knekt P. Sagittal Abdominal Diameter as a New Predictor for Incident Diabetes. *Diabetes Care.* 2012;

45. Pimentel GD, Moreto F, Takahashi MM, Portero-McLellan KC, Burini RC. Sagittal abdominal diameter, but not waist circumference is strongly associated with glycemia, triacylglycerols and HDL-C levels in overweight adults. *Nutr Hosp*. 2011;26(5):1125–9.
46. Vasques AC, Rosado L, Rosado G, Ribeiro R de C, Franceschini S, Geloneze B. Anthropometric indicators of insulin resistance. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(1):e14–23.
47. Sarnak MJ. Cardiovascular complications in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(5 Suppl):11–7.
48. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*. 1998;32(5 Suppl 3):S112–119.
49. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int*. 2003;63(3):793–808.
50. Kaysen GA, Kotanko P, Zhu F, Sarkar SR, Heymsfield SB, Kuhlmann MK, et al. Relationship between adiposity and cardiovascular risk factors in prevalent hemodialysis patients. *J Ren Nutr*. 2009;19(5):357–64.
51. Beddhu S, Pappas LM, Ramkumar N, Samore M. Effects of body size and body composition on survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(9):2366–72.
52. Axelsson J, Rashid Qureshi A, Suliman ME, Honda H, Pecoits-Filho R, Heimbürger O, et al. Truncal fat mass as a contributor to inflammation in end-stage renal disease. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(5):1222–9.
53. Ishimura E, Okuno S, Tsuboniwa N, Shoji S, Yamakawa T, Nishizawa Y, et al. Relationship between fat mass and serum high-sensitivity C-reactive protein levels in prevalent hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract*. 2011;119(4):c283–288.
54. Avesani CM, Carrero JJ, Axelsson J, Qureshi AR, Lindholm B, Stenvinkel P. Inflammation and wasting in chronic kidney disease: Partners in crime. *Kidney Int*. 2006;70:S8–S13.
55. Vegine PM, Fernandes ACP, Torres MRSG, Silva MIB, Avesani CM. Assessment of methods to identify protein-energy wasting in patients on hemodialysis. *J Bras Nefrol*. 2011;33(1):55–61.

ANEXO 1: OFÍCIO DE APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

ANEXO 2: DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO DE SM

- *World Health Organization (1998)*

Resistência à insulina definida como diabetes mellitus tipo 2 ou teste de tolerância a glicose diminuída ou glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl, mais 2 dos seguintes componentes:

- Obesidade abdominal (relação cintura-quadril $> 0,9$ para homens ou $> 0,85$ para mulheres ou IMC > 30 kg/m²).
- Triglicerídeos ≥ 150 mg/dl e/ou HDL-colesterol < 40 mg/dl para homens e < 50 mg/dl para mulheres
- Pressão arterial $\geq 140/90$ mmHg
- Microalbuminúria (taxa de excreção de albumina urinária ≥ 20 µg/min, ou razão albumina creatinina ≥ 30 mg/g).

- *European Group for the Study of Insulin Resistance (1999)*

Resistência à insulina definida como nível de insulina $>$ percentil 75 de pacientes não diabéticos, mais 2 dos seguintes componentes:

- Circunferência abdominal ≥ 94 cm para homens e ≥ 80 cm para mulheres
- Triglicerídeos ≥ 150 mg/dl e/ou HDL-colesterol < 39 mg/dl para homens ou mulheres
- Pressão arterial $\geq 140/90$ mmHg ou utilizando medicação anti-hipertensiva
- Glicemia de jejum > 110 mg/dl

- *National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III (NCEP - ATP III) (2001)*

Três ou mais dos componentes a seguir:

- Circunferência abdominal ≥ 102 cm para homens e ≥ 88 cm para mulheres
- Triglicerídeos ≥ 150 mg/dl
- HDL-colesterol < 40 mg/dl para homens e < 50 mg/dl para mulheres

- Pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg
- Glicemia de jejum* ≥ 110 mg/dl

* Em 2003, a *American Diabetes Association* (ADA) alterou o diretriz de tolerância de glicemia de jejum de 110 mg/dl para 100 mg/dl.

- *American Association of Clinical Endocrinology* (2003)

Glicemia de jejum ≥ 100 mg/dl mais dois dos seguintes componentes:

- IMC ≥ 25 kg/m²
- Triglicerídeos ≥ 150 mg/dl e/ou HDL-colesterol < 40 mg/dl para homens e < 50 mg/dl para mulheres
- Pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg

- *International Diabetes Federation* (IDF) (2005)

Obesidade central (definida como circunferência abdominal, mas pode ser assumida se IMC > 30 kg/m²) com valores específicos para etnia*, mais dois dos seguintes componentes:

- Triglicerídeos ≥ 150 mg/dl
- HDL-colesterol < 40 mg/dl para homens e < 50 mg/dl para mulheres
- Pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg
- Glicemia de jejum > 100 mg/dl.

*Para preencher a diretriz, circunferência abdominal deve ser: para europeus, africanos sub saarianos, leste mediterrâneo e árabes > 94 cm para homens e > 80 cm para mulheres; para sul-asiáticos, chineses, japoneses, etnias sul americanas e central americanas > 90 cm para homens e > 80 cm para mulheres;

- *American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute* (AHA/NHLBI) (2004)

Três dos componentes seguintes:

- Circunferência abdominal ≥ 102 cm para homens e ≥ 88 cm para mulheres
- Triglicerídeos ≥ 150 mg/dl
- HDL-colesterol < 40 mg/dl para homens e < 50 mg/dl para mulheres
- Pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg
- Glicemia de jejum ≥ 100 mg/dl.

- *Harmonizing metabolic syndrome*

Três dos componentes seguintes:

• Circunferência abdominal elevada, de acordo com definições específicas para populações e países

- Triglicerídeos ≥ 150 mg/dl
- HDL-colesterol < 40 mg/dl para homens e < 50 mg/dl para mulheres
- Pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg
- Glicemia de jejum ≥ 100 mg/dl.

CAPÍTULO 2 – ARTIGO 1: ASSOCIAÇÕES DA SÍNDROME METABÓLICA COM RESISTÊNCIA INSULÍNICA E INFLAMAÇÃO EM PACIENTES EM HEMODIÁLISE CRÔNICA

RESUMO

A doença renal crônica (DRC) e a síndrome metabólica (SM) possuem muitas similaridades e interações, incluindo intolerância à glicose, hipertensão, dislipidemia, estado pró-inflamatório e pró-trombótico e, em alguns indivíduos, a obesidade. Porém não existe diretriz para diagnóstico de SM específica para DRC. Os objetivos deste trabalho foram detectar as diferenças na frequência e características metabólicas associadas com três diretrizes de diagnóstico de SM; determinar a frequência de fatores de risco cardiovascular de acordo com essas três diretrizes, e avaliar a habilidade delas em identificar a associação com inflamação e resistência à insulina (RI) em pacientes com DRC em hemodiálise (HD). Foi realizado estudo transversal em que foram aplicadas as diretrizes para diagnóstico de SM propostos por *National Cholesterol Education Program's Adult Panel III* (NCEP - ATP III), *International Diabetes Federation* (IDF) e *Harmonizing Metabolic Syndrome* (HMS) a 98 pacientes com DRC em HD. As prevalências encontradas foram de 51%, 66,3% e 75,3% pelas diretrizes de NCEP - ATP III, IDF e HMS, respectivamente. A obesidade abdominal, avaliada pela circunferência abdominal foi o fator de risco cardiovascular mais frequente em todas as diretrizes, enquanto baixo HDL foi o segundo fator para as diretrizes NCEP - ATP III e IDF, enquanto para HMS o segundo mais prevalente foi diabetes. A diretriz que teve associação com RI e inflamação foi HMS, enquanto NCEP - ATP III e IDF se associaram somente com RI. Concluímos que a frequência de SM entre indivíduos em HD varia de acordo com a diretriz utilizada para seu diagnóstico. As frequências encontradas variaram de 51% a 75.3%. A obesidade abdominal foi o fator de risco cardiovascular mais frequente em todas as diretrizes. A única diretriz que teve associação tanto com RI quanto com inflamação foi HMS, sugerindo que esse é o melhor método para avaliação da SM em pacientes em HD.

Palavras chave: diálise, inflamação, resistência à insulina, síndrome X metabólica.

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) and metabolic syndrome (MS) have similarity and interactions, like glucose intolerance, hypertension, dyslipidemia, pro inflammatory and pro thrombotic state, and, in some subjects, obesity. However, there isn't a specific diagnostic criteria for CKD. Our aim were to detect the differences between the prevalence and metabolic characteristics associated with three diagnostic criteria for MS; to determine the frequency of cardiovascular risk factors according to these diagnostic criteria and to evaluate the association of the diagnostic criteria with inflammation and insulin resistance (IR) in CKD subjects in hemodialysis (HD). It was a cross sectional study which were applied to 98 HD patients the MS diagnostic criteria proposed by National Cholesterol Education Program's Adult Panel III (NCEP - ATP III), International Diabetes Federation (IDF) e Harmonizing Metabolic Syndrome (HMS). The prevalence were 51%, 66.3% e 75.3% by NCEP - ATP III, IDF e HMS, respectively. Abdominal obesity, assessed by abdominal circumference, was the most frequently cardiovascular risk factor among all diagnostic criteria, and low HDL-cholesterol was the second risk factor more prevalent for NCEP - ATP III and IDF, while for HMS, diabetes was the second risk factor more prevalent. The diagnostic criteria that was associated with inflammation and IR simultaneously was HMS. NCEP - ATP III and IDF were associated only with IR. We concluded that the prevalence of MS in HD subjects varies according to the diagnostic criteria used. We found prevalence between 51 and 75.3%. Abdominal obesity was the cardiovascular risk factor most frequently in all diagnostic criteria. Only HMS was associated with inflammation and IR, suggesting that this is the best method to evaluate MS in HD patients.

Keywords: dialysis, inflammation, insulin resistance, metabolic syndrome X.

INTRODUÇÃO

A síndrome metabólica (SM) é transtorno complexo, representado por um conjunto de fatores de risco inter-relacionados, provavelmente causados pela deposição central de gordura, inflamação sistêmica e resistência à insulina (RI) (1,2). De fato, os indivíduos com SM tem risco aumentado para o desenvolvimento de diabetes mellitus (DM) (3), doença cardiovascular e mortalidade (4).

Portadores de doença renal crônica (DRC) em hemodiálise (HD) apresentam maior risco de morbidade e mortalidade cardiovascular quando comparados a indivíduos não

renais crônicos. Eles possuem múltiplas anormalidades metabólicas que podem acelerar a aterosclerose, como hipertensão arterial (HA), dislipidemia e RI, além de outros fatores não tradicionais que são associados à uremia e à terapia dialítica (5). Portanto, DRC avançada e SM possuem similaridades e múltiplas interações, incluindo intolerância à glicose ou RI, hipertensão, dislipidemia, estado pró-inflamatório e pró-trombótico e, em alguns indivíduos, a obesidade (6).

Diversas definições clínicas de SM foram propostas por instituições e/ou grupos de especialistas nas últimas duas décadas, dificultando a determinação de suas taxas de prevalência, bem como a comparação desses valores entre os estudos existentes. Na tentativa de unificar as diretrizes existentes e padronizar o diagnóstico da SM, recentemente, seis sociedades e organizações se uniram e publicaram uma nova definição para SM para população geral (7). Mas em que pese tantas padronizações não existe nenhuma abordagem específica para o diagnóstico de SM na população com DRC.

A estreita associação entre obesidade e RI é particularmente forte quando há acúmulo de gordura abdominal. Citocinas derivadas dos adipócitos podem modular diretamente a ação da insulina em tecidos, incluindo o músculo esquelético e fígado. Proporção significativa de indivíduos com DRC dialítica não são obesos e apresentam RI, indicando que a RI não é dependente unicamente da obesidade na DRC. Várias outras causas podem ser citadas, como a acidose metabólica, alterações endócrinas, como o hiperparatireoidismo, aumento da produção de citocinas pró inflamatórias e espécies reativas de oxigênio (8). Portanto, os pacientes com DRC podem desenvolver RI mesmo que não apresentem acúmulo de gordura abdominal.

Portanto, nossos objetivos foram 1) detectar as diferenças na frequência e características metabólicas associadas com três diretrizes de diagnóstico de SM; 2) determinar a frequência de fatores de risco cardiovascular de acordo com as três diretrizes, e, 3) avaliar a habilidade das diretrizes em identificar a associação com inflamação e resistência à insulina em pacientes com DRC em HD.

MÉTODOS

Estudo transversal, em que foram avaliados todos pacientes com DRC em programa de HD no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu. O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu. Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos e em tratamento dialítico há pelo

menos três meses e excluídos aqueles com hepatopatia, neoplasia, em uso de corticosteróide ou terapia antirretroviral e que não assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

AVALIAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS

Foram coletados do prontuário dos pacientes os seguintes dados demográficos e clínicos: sexo, idade, tempo em HD, pressão arterial sistólica e diastólica na entrada e saída de cinco sessões consecutivas de HD precedentes à avaliação do paciente, exames de ureia, creatinina e albumina e Kt/V dos exames de rotina no mesmo mês em que foi realizada avaliação antropométrica e diagnóstico de SM.

AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

A avaliação antropométrica foi realizada por um único avaliador treinado e após a sessão de HD. Foram aferidos peso, estatura, e circunferência abdominal, sendo essa medida aferida com fita métrica no ponto médio entre a crista ilíaca e a última costela.

AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Foi realizada coleta de sangue em jejum de 12 horas. Para o diagnóstico de SM, foram dosados: glicose, HDL-colesterol e triglicerídeos séricos (Calorimétrico enzimático, química seca Vitros 950). Para avaliação da RI pelo *Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance* (HOMA) (9), foi dosada insulina plasmática de jejum (Quimioluminescência, Architect i2000, Abbott). Para avaliação da inflamação foi dosada proteína C-reativa (PCR) (Imunoquímico de ponto fixo, Vitros 950, Johnson & Johnson) e interleucina 6 (IL-6) (Elisa, R&D systems). Para cálculo do Kt/V foi utilizada a fórmula de Daugirdas (10).

DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME METABÓLICA

Foram aplicadas aos pacientes as diretrizes para diagnóstico de síndrome metabólica propostas por *National Cholesterol Education Program's Adult Panel III* (NCEP - ATP III) (11), *International Diabetes Federation* (IDF) (12) e *Harmonizing Metabolic Syndrome* (HMS) (7). Todas as diretrizes têm como componentes valores de glicose, HDL-colesterol e triglicerídeos séricos, pressão arterial sistólica e diastólica e circunferência abdominal. A diretriz NCEP - ATP III considera como portador de SM aqueles indivíduos que preenchem três dos cinco componentes da síndrome (CA ≥ 102 cm para homens ou ≥ 88 cm para mulheres, triglicerídeos ≥ 150 mg/dL, HDL-colesterol ≤ 40 mg/dL para homens e ≤ 50 mg/dL para mulheres, PAS ≥ 130 mmHg ou PAD ≥ 85 mmHg, glicemia de jejum ≥ 100

mg/dL). A diretriz IDF (12) considera os mesmos pontos de corte para seus componentes, porém o componente CA ou IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ tem de ser obrigatoriamente preenchido, além de mais dois componentes, para assumir o diagnóstico de SM. Outra diferença em relação à diretriz de NCEP - ATP III é que o uso de medicação para tratamento das anormalidades metabólicas consideradas na diretriz equivale a preenchimento daquele componente. A diretriz HMS (7) foi o último a ser publicado e trata-se de um consenso das sociedades *International Diabetes Federation, National Heart, Lung, and Blood Institute, American Heart Association, World Health Federation, International Atherosclerosis Society e International Association for the Study of Obesity*. A diferença em relação às duas primeiras diretrizes são os pontos de corte para CA, que são classificados por etnias. Os demais componentes têm o mesmo ponto de corte e o uso de medicação é considerado preenchimento da diretriz.

FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR

Foram considerados fatores de risco cardiovascular: sobrepeso ou obesidade, quando IMC $\geq 25 \text{ kg/m}^2$; obesidade abdominal, quando circunferência abdominal $\geq 102 \text{ cm}$ para indivíduos do sexo masculino e $\geq 88 \text{ cm}$ para indivíduos do sexo feminino; baixo HDL-c quando $\leq 40 \text{ mg/dl}$ para indivíduos do sexo masculino e 50 mg/dl para indivíduos do sexo feminino; triglicerídeos elevado quando triglicerídeos $\geq 150 \text{ mg/dl}$; hiperglicemia quando glicemia de jejum $\geq 100 \text{ mg/dl}$; diagnóstico de diabetes segundo informação do prontuário médico e pressão arterial elevada quando PAS $\geq 130 \text{ mmHg}$ e PAD $\geq 85 \text{ mmHg}$.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram expressos em média $\pm$ desvio padrão ou mediana e primeiro e terceiro quartis. As frequências foram expressas em porcentagem.

Para comparação dos grupos com e sem diagnóstico de SM foi realizado teste qui Quadrado, t de Student ou Wilcoxon de acordo com as características de distribuição dos dados.

Foi realizada análise de especificidade e sensibilidade e a partir disso foram construídas curvas ROC e calculadas as áreas abaixo das curvas a fim de avaliar a habilidade das diretrizes para diagnóstico de SM em hemodiálise, considerando RI e inflamação como fatores associados. Para determinação do melhor ponto de corte de HOMA, PCR e IL-6 foi escolhido o valor que possuía maior soma de especificidade e sensibilidade.

O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$. A análise estatística foi realizada no software SAS 9.2 e SPSS 17.0.

RESULTADOS

A idade média do grupo estudado foi de $57,8 \pm 12,9$ anos. A frequência de sobrepeso e obesidade de acordo com IMC foi de 23,5% e 26,5%, respectivamente. Somente 2 indivíduos apresentaram IMC que caracteriza desnutrição ($< 18,5 \text{ kg/m}^2$). As demais características dos 98 incluídos no estudo estão na tabela 1.

A prevalência de SM encontrada foi de 51% pela diretriz NCEP - ATP III, 66,3% por IDF e 75,3% por HMS. Dezesesseis indivíduos (16,3%) tiveram diagnóstico positivo de SM por somente uma das diretrizes, enquanto 14 (14,3%) tiveram diagnóstico por duas das diretrizes. A maioria dos indivíduos que tiveram diagnóstico positivo de SM foi diagnosticada pelas três diretrizes ($n=47$, 48%).

Tabela 1: Características demográficas, clínicas e nutricionais de 98 indivíduos

<i>Variáveis</i>	
Sexo [Masculino (%)]	53 (54,1)
Idade (anos)	$57,8 \pm 12,9$
Tempo em hemodiálise (meses)	20,6 (9-64)
PAS (mm Hg)	$136,6 \pm 15,3$
PAD (mm Hg)	$82 \pm 6,7$
Glicose (mg/dl)	92,5 (78-142)
Insulina (mmol/ml)	8,7 (5,8-14,4)
HOMA	2,0 (1,2-4,4)
Colesterol total (mg/dl)	$149,2 \pm 39,2$
HDL-c (mg/dl)	42 (31-48)
Triglicerídeos (mg/dl)	127,5 (94-171)
Albumina (g/dl)	$3,8 \pm 0,4$
PCR (mg/dl)	0,7 (0,5-1,6)
IL-6 (pg/ml)	5,1 (3,7-8,4)
Uréia (mg/dl)	$119,7 \pm 35,3$
Creatinina (mg/dl)	$8,9 \pm 2,8$
Kt/V	$1,35 \pm 0,25$
IMC (kg/m^2)	
Masculino	24,3 (21,9-29,5)
Feminino	27,4 (22,7-31,9)
Circunferência abdominal (cm)	
Masculino	96,5 (85-107)
Feminino	100 (86-111)

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; HOMA: homeostasis model assessment; HDL-c: high density lipoprotein cholesterol; PCR: proteína C reativa; IL-6: interleucina 6; IMC: índice de massa corporal.

A tabela 2 mostra a frequência de fatores de risco cardiovascular entre os indivíduos diagnosticados com SM. A obesidade abdominal, avaliada pela circunferência abdominal foi o fator de risco cardiovascular mais frequente em todas as diretrizes. Baixo HDL foi o segundo fator para as diretrizes NCEP - ATP III e IDF, enquanto para HMS o segundo mais frequente foi DM.

Tabela 2: Frequência de SM de acordo com diferentes diretrizes e dos fatores de risco cardiovascular entre indivíduos com diagnóstico positivo

Fatores de risco cardiovascular	NCEP - ATP III (n=49)	IDF (n=63)	HMS (n=73)
Sobrepeso ou obesidade	37 (75,5)	46 (69,9)	45 (61,6)
Obesidade abdominal	45 (91,8)	48 (77,4)	49 (70)
Baixo HDL	41 (83,7)	45 (71,4)	47 (64,4)
Triglicerídeos ≥ 150 mg/dl	28 (57,1)	28 (44,4)	29 (39,7)
Glicemia de jejum ≥ 100 mg/dl	32 (65,3)	36 (57,1)	40 (54,8)
DM	38 (77,6)	44 (69,8)	49 (67,1)
PA $\geq 130 \times 85$ mmHg	25 (51)	31 (49,2)	33 (45,2)

n (%). NCEP – ATP III: National Cholesterol Education Program's Adult Panel III; IDF: International Diabetes Federation; HMS: Harmonizing Metabolic Syndrome; Sobrepeso ou obesidade: IMC ≥ 25 kg/m²; Obesidade abdominal: circunferência abdominal ≥ 102 cm (sexo masculino) e ≥ 88 cm (sexo feminino); baixo HDL: HDL-colesterol ≤ 40 mg/dl (sexo masculino) e ≤ 50 mg/dl (sexo feminino); DM: diagnóstico de diabetes; PA: pressão arterial.

A diretriz IDF(12) foi o que melhor se associou à resistência à insulina, medida pelo índice HOMA, enquanto a diretriz HMS (7) foi o que melhor se associou à inflamação, avaliada pela IL-6 (Tabela 3 e Figuras 1, 2 e 3). Não foi encontrada associação significativa entre inflamação avaliada pelo PCR e as diretrizes para diagnóstico de SM.

Tabela 3: Habilidade da resistência à insulina (HOMA) e inflamação (PCR e IL-6) em identificar indivíduos com SM segundo as diferentes diretrizes.

		NCEP - ATP III	IDF	HMS
HOMA	Frequência [n(%)]	39 (79,6)	42 (66,7)	48 (65,8)
	Ponto de corte	1,86	1,61	1,6
	Sensibilidade	0,82	0,84	0,78
	Especificidade	0,81	0,84	0,88
	Área sob a curva (IC 95%)	0,87 (0,8-0,94)	0,89 (0,82-0,96)	0,86 (0,79-0,94)
	P	<0,01	<0,01	<0,01
PCR	Frequência [n(%)]	31 (63,3)	39 (61,9)	42 (57,5)
	Ponto de corte	0,75	0,75	0,75
	Sensibilidade	0,57	0,57	0,53
	Especificidade	0,60	0,66	0,62
	Área sob a curva (IC 95%)	0,61 (0,5-0,73)	0,61 (0,49-0,73)	0,56 (0,43-0,69)
	P	0,06	0,08	0,36
IL-6	Frequência [n(%)]	22 (55)	26 (51)	32 (58,2)
	Ponto de corte	5,17	4,78	4,7
	Sensibilidade	0,52	0,55	0,64
	Especificidade	0,62	0,55	0,72
	Área sob a curva (IC 95%)	0,56 (0,43-0,7)	0,58 (0,41-0,74)	0,70 (0,56-0,84)
	P	0,36	0,33	0,01

HOMA: homeostasis model assessment; NCEP - ATP III: National Cholesterol Education Program's Adult Panel III; IDF: International Diabetes Federation; HMS: Harmonizing Metabolic Syndrome

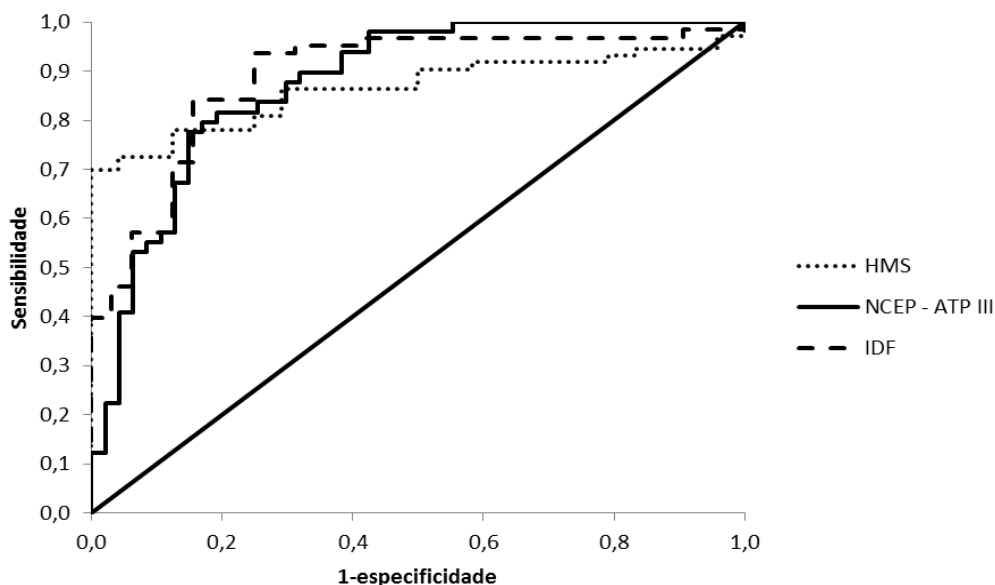


Figura 1: Associação entre SM e RI, avaliada por HOMA

NCEP – ATP III: National Cholesterol Education Program's Adult Panel III; IDF: International Diabetes Federation; HMS: Harmonizing Metabolic Syndrome

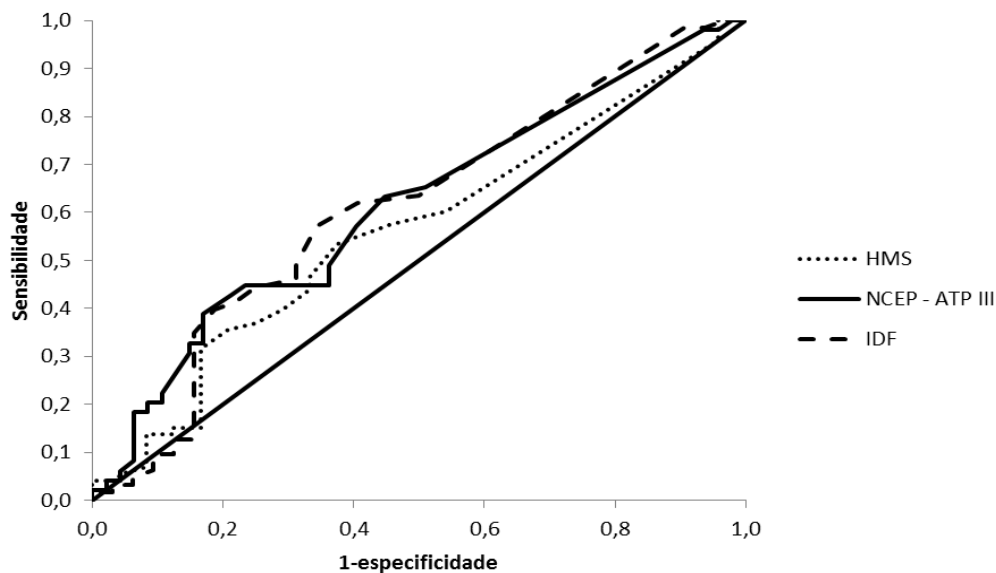


Figura 2: Associação entre SM e inflamação, avaliada por PCR

NCEP – ATP III: National Cholesterol Education Program's Adult Panel III; IDF: International Diabetes Federation; HMS: Harmonizing Metabolic Syndrome

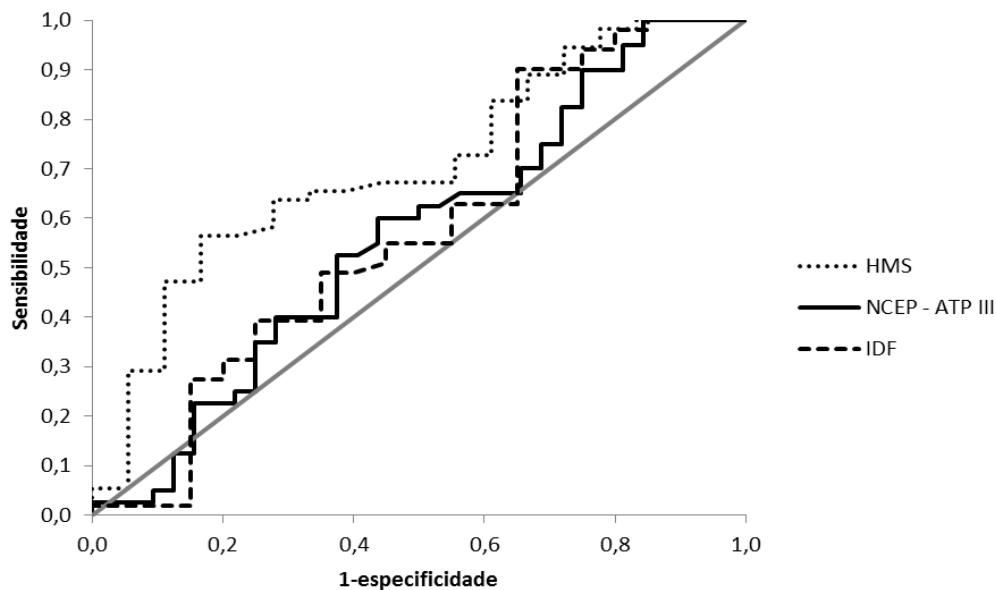


Figura 3: Associação entre SM e inflamação, avaliada por IL-6

NCEP – ATP III: National Cholesterol Education Program's Adult Panel III; IDF: International Diabetes Federation; HMS: Harmonizing Metabolic Syndrome

DISCUSSÃO

No presente estudo encontramos alta prevalência de SM entre os pacientes em HD, por três diferentes diretrizes aplicadas para esse diagnóstico, variando de 51 a 75,3%. O grupo de indivíduos diagnosticado com SM também possui alta frequência de fatores de risco cardiovascular, sendo a obesidade abdominal o mais importante deles.

Apesar de terem semelhanças, as diretrizes empregadas apresentaram diferenças relevantes entre as prevalências de SM. Provavelmente devido aos diferentes pontos de corte para CA, que nas diretrizes IDF e HMS são consideradas de acordo com o grupo étnico além do sexo e porque a diretriz IDF (12) considera CA ou IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ como componente obrigatório. Outra causa é a diferença em relação à diretriz de NCEP - ATP III em que o uso de medicação para tratamento das anormalidades metabólicas não equivale a preenchimento daquele componente.

A frequência de SM em pacientes em HD também foi avaliada por Ucar et al (13), que encontraram taxas de 51,8% pela diretriz NCEP - ATP III e 36% por IDF. Ao contrário do nosso estudo, em que a frequência de SM por IDF foi maior do que por NCEP - ATP III. Entretanto, nossa maior frequência foi pela diretriz HMS, que não foi utilizado por Ucar et al (13). Provavelmente IDF e HMS diagnosticam mais indivíduos porque consideram o uso de medicação específica como preenchimento do componente da diretriz, além de utilizarem pontos de corte para CA específicos para etnia, que em alguns casos são mais baixos do que das outras diretrizes.

As principais causas de DRC em todo o mundo são a DM e HAS. Por isso essa população utiliza medicamentos específicos para essas anormalidades metabólicas, e isso é considerado no preenchimento para os componentes da SM. Outras características comuns aos indivíduos com DRC são os baixos níveis de HDL-colesterol e altos níveis de triglicerídeos (14), que também constituem componentes das diretrizes.

No presente estudo, todas as diretrizes de SM se associaram com RI medida pelo HOMA, porém a única diretriz que se associou com a inflamação foi o HMS. Sabe-se que os pacientes em HD são cronicamente inflamados, por diversas causas relacionadas à diminuição da função renal, como a retenção de citocinas, produtos finais da glicação avançada e prooxidantes, e ao próprio tratamento dialítico, como o uso de membranas bioincompatíveis, contato do sangue com solução de dialisato não estéril, extensão do transporte convectivo e frequência e duração da diálise (15). Portanto, essa não é uma condição associada exclusivamente com a SM.

Utilizou-se a inflamação e RI na análise de sensibilidade e especificidade, porque são condições associadas à gênese da SM na população em geral (1). Porém, essas condições são comuns em indivíduos em HD, não necessariamente obesos (16). A DRC pode ser proposta como uma condição única de presença de SM sem obrigatoriamente apresentar obesidade por se tratar de indivíduos com múltiplas anormalidades como hipertensão, RI e dislipidemia, mas ao mesmo tempo, pode-se encontrar uma proporção considerável de desnutridos (17). No nosso estudo somente 2% dos indivíduos apresentaram algum grau de desnutrição diagnosticada pelo IMC. Porém, esse ponto de corte é recomendado para indivíduos da população geral. Não existe um consenso sobre o ponto de corte de IMC para indivíduos com DRC em HD. Diretrizes do *Kidney Disease Outcome Quality Initiative* (DOQI) recomendam que o ponto de corte para esses indivíduos deve ser maior do que para a população geral: 23,6 kg/m² para o sexo masculino e 24 kg/m² para o sexo feminino (18). Se esse valor for adotado, 31,6% dos indivíduos desse estudo poderiam ser considerados desnutridos. Porém, segundo as mesmas recomendações, há a ressalva que nenhum parâmetro isolado deve ser utilizado para classificação do estado nutricional (18).

Alguns trabalhos avaliaram a prevalência de SM em pacientes em HD, porém não temos conhecimento de estudos que tenham analisado sua associação com RI ou inflamação em indivíduos em HD. Além disso, futuramente esta amostra será observada longitudinalmente para avaliar desfechos fatais e não fatais.

Apesar de não encontrarmos nenhuma associação entre a SM e o tempo em terapia dialítica, uma limitação desse estudo foi que os indivíduos participantes eram prevalentes em HD. Outra limitação foi a falta de um grupo controle de indivíduos saudáveis ou indivíduos com DRC em estágios mais precoces da doença, e por último, trata-se de uma amostra pequena de pacientes em HD de um único centro.

Concluimos que a frequência de SM entre indivíduos em HD varia de acordo com a diretriz utilizada para seu diagnóstico. As prevalências encontradas foram de 51%, 66,3% e 75,3% pelas diretrizes de NCEP - ATP III, IDF e HMS, respectivamente. A obesidade abdominal, avaliada pela circunferência abdominal foi o fator de risco cardiovascular mais frequente em todas as diretrizes. A única diretriz que teve associação com RI e inflamação simultaneamente foi HMS, o que valoriza o esforço das entidades em unificar as diretrizes para diagnóstico de SM. Sugerimos ainda, que esse pode ser a diretriz adotada para diagnóstico de SM nessa população.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Calabrò P, Golia E, Maddaloni V, Malvezzi M, Casillo B, Marotta C, et al. Adipose tissue-mediated inflammation: the missing link between obesity and cardiovascular disease? *Intern Emerg Med*. 2009;4(1):25–34.
2. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Executive summary. *Cardiol Rev*. 2005;13(6):322–7.
3. Laaksonen DE, Lakka H-M, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol*. 2002;156(11):1070–7.
4. Lakka H-M, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002;288(21):2709–16.
5. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JFE. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation*. 2007;116(1):85–97.
6. Park S-H, Lindholm B. Definition of metabolic syndrome in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*. 2009;29 Suppl 2:S137–144.
7. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640–5.
8. Guarnieri G, Zanetti M, Vinci P, Cattin MR, Barazzoni R. Insulin resistance in chronic uremia. *J Ren Nutr*. 2009;19(1):20–4.
9. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412–9.
10. Daugirdas JT. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: an analysis of error. *J Am Soc Nephrol*. 1993;4(5):1205–13.
11. Grundy SM, Hansen B, Smith SC Jr, Cleeman JI, Kahn RA. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *ArteriosclerThromb Vasc Biol*. 2004;24(2):e19–24.
12. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366(9491):1059–62.

13. Ucar E, Huzmeli C, Guven O, Savas N, Gullu M, Asilyoruk S, et al. Frequency of metabolic syndrome among hemodialysis patients according to NCEP-ATP III and IDF definitions. *Ren Fail.* 2009;31(3):221–8.
14. Maheshwari N, Ansari MR, Darshana MSL, Lal K, Ahmed K. Pattern of lipid profile in patients on maintenance hemodialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2010;21(3):565–70.
15. Carrero JJ, Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal disease--what have we learned in 10 years? *Semin Dial.* 2010;23(5):498–509.
16. Siew ED, Ikizler TA. Insulin resistance and protein energy metabolism in patients with advanced chronic kidney disease. *Semin Dial.* 2010;23(4):378–82.
17. Shoji T, Nishizawa Y. Chronic kidney disease as a metabolic syndrome with malnutrition--need for strict control of risk factors. *Intern Med.* 2005;44(3):179–87.
18. National Kidney Foundation/DOQI: Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000;35 (suppl 2):S1-103.

CAPÍTULO 3 - ARTIGO 2: ASSOCIAÇÃO DE ÍNDICES ANTROPOMÉTRICOS COM RESISTÊNCIA À INSULINA E SÍNDROME METABÓLICA EM PACIENTES EM HEMODIÁLISE CRÔNICA

RESUMO

Medidas antropométricas e indicadores de composição corporal e de distribuição de gordura são ferramentas simples e de fácil obtenção, e fortemente associadas com fatores de risco metabólicos. Por isso podem ser ferramentas úteis na detecção da resistência à insulina (RI) e síndrome metabólica (SM). Nosso objetivo foi determinar dentre os diferentes índices antropométricos de estado nutricional e de distribuição de gordura qual tem melhor associação com SM e RI em pacientes com doença renal crônica (DRC) em hemodiálise (HD). Estudo transversal em que foram incluídos 98 pacientes com DRC em HD. As medidas antropométricas consideradas foram: índice de massa corpórea, adequação da circunferência muscular do braço e da dobra cutânea tricipital, circunferência abdominal, relações cintura-estatura, cintura-quadril, cintura-coxa, diâmetro abdominal sagital, índices de conicidade, sagital e porcentagem de gordura corporal. Para diagnóstico de SM, foram utilizadas as diretrizes *National Cholesterol Education Program's - Adult Panel III* (NCEP - ATP III); *International Diabetes Federation* (IDF) e *Harmonizing Metabolic Syndrome* (HMS). As prevalências encontradas foram 51%, 66,3% e 75,3% para NCEP – ATP III, IDF e HMS, respectivamente. A relação cintura-estatura foi a variável independentemente associada com diagnóstico de SM por todas as diretrizes. Somente a diretriz de IDF teve mais uma variável independentemente associada, que foi adequação da dobra cutânea tricipital. Circunferência abdominal e adequação da circunferência muscular do braço foram as variáveis melhor associadas com RI. Os índices antropométricos relação cintura estatura, circunferência abdominal e circunferência muscular do braço se associaram com SM e RI e podem ser incorporados na rotina de avaliação nutricional dos pacientes com DRC em HD.

Palavras chave: antropometria, circunferência abdominal, diálise, resistência à insulina, síndrome X metabólica

ABSTRACT

Anthropometric measures and body composition and fat distribution indexes are simple tools, easy to obtain, and strongly associated with metabolic risk factors. Hence, they could be useful to detect insulin resistance (IR) and metabolic syndrome (MS). Our aim was to determine which anthropometric index of nutritional status and fat distribution was better associated with IR and MS among subjects with chronic kidney disease (CKD) in hemodialysis (HD). It was a cross sectional study which included 98 CKD patients on HD. The anthropometric measures considered were body mass index, percentage of mid arm muscle circumference standard and of tricipital skinfold thickness, abdominal circumference, waist-to-stature ratio, waist-to-hip ratio, waist-to-thigh ratio, sagittal abdominal diameter, conicity index, sagittal index and percentage of body fat. The MS diagnostic criteria used were those proposed by National Cholesterol Education Program's Adult Panel III (NCEP - ATP III), International Diabetes Federation (IDF) e Harmonizing Metabolic Syndrome (HMS). The frequencies were 51%, 66.3% e 75.3% by NCEP - ATP III, IDF e HMS, respectively. Waist-to-stature ratio was the independent variable associated with MS diagnosis by all the diagnostic criteria. Only the criteria proposed by IDF had another independent variable associated, that was percentage of tricipital skinfold thickness standard. Abdominal circumference and percentage of mid arm muscle circumference standard were the independent variables associated with IR. The anthropometric indexes waist-to-stature, abdominal circumference and mid arm muscle circumference were associated with IR and MS and can be used in the nutritional evaluation of patients with CKD in HD.

Keywords: abdominal circumference, anthropometry, dialysis, insulin resistance, metabolic syndrome X.

INTRODUÇÃO

O termo síndrome metabólica (SM) foi criado para descrever aqueles indivíduos com risco aumentado para o desenvolvimento de diabetes (1), doença cardiovascular e mortalidade (2) por apresentarem um conjunto de fatores de risco que inclui resistência à insulina (RI), obesidade abdominal, pressão arterial elevada e dislipidemia. Sua frequência tanto na população geral quanto na doença renal crônica (DRC) é crescente, e deve-se principalmente, ao aumento das taxas de obesidade.

A existência de múltiplas definições para o diagnóstico da SM tem dificultado a determinação de suas taxas de frequência, bem como a comparação desses valores entre os estudos existentes (3). Acredita-se que a RI seja a causa central da SM. Porém, existe um consenso de que a medição da RI por métodos padrão ouro é impraticável no dia a dia (4). Uma alternativa é o uso de medidas antropométricas, como circunferência abdominal e IMC, que são altamente associados com a sensibilidade à insulina (5).

Medidas antropométricas e indicadores de composição corporal e de distribuição de gordura são ferramentas simples e de fácil obtenção, e fortemente associadas com fatores de risco metabólicos (5). Todavia, essas medidas tem aplicabilidade condicionada a diferentes grupos étnicos, especialmente ao se relacionar com pontos de corte para obesidade (6). Diversas dessas medidas e indicadores de composição corporal estão disponíveis justificando seu uso na avaliação de indivíduos e populações, diagnóstico e seguimento das condições metabólicas.

Nosso objetivo foi determinar dentre os diferentes índices antropométricos de estado nutricional e de distribuição de gordura qual deles tem melhor associação com RI e SM em pacientes com DRC em hemodiálise (HD).

MÉTODOS

Trata-se de estudo transversal, em que foram avaliados todos pacientes com DRC em programa de HD no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu. O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu. Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos e em tratamento dialítico há pelo menos três meses e excluídos aqueles com hepatopatia, neoplasia, em uso de corticosteroides ou terapia antirretroviral e que não assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

AValiação ANTROPOMÉTRICA

A avaliação antropométrica foi realizada por um único avaliador treinado e após a sessão de HD. Foram aferidos peso, estatura, circunferência do braço e as dobras cutâneas tricipital, bicipital, supra ilíaca e subescapular, segundo metodologia descrita por Heyward & Stolarczyk (7,8). A circunferência abdominal (CA) foi aferida com fita métrica no ponto médio entre a crista ilíaca e a última costela (6), a circunferência do quadril foi medida no maior perímetro dos glúteos e a circunferência da cintura foi medida no nível

mais estreito do tronco, entre as costelas e a crista ilíaca (8). O diâmetro abdominal sagital (DAS) foi aferido no ponto médio entre as cristas ilíacas, com o paciente na posição supina com os joelhos flexionados (9). A circunferência da coxa foi medida no ponto médio entre a dobra inguinal e a borda proximal da patela (10) e por último a circunferência do pescoço foi medida logo acima da proeminência laringeal (11). Os índices estudados encontram-se na tabela 1.

Tabela 1: Índices antropométricos e respectivas equações

<i>Indicadores</i>	<i>Fórmulas</i>	<i>Referência</i>
Índice de massa corporal (IMC)	Peso(kg)/Estatura ² (m)	(12)
Adequação DCT	DCT obtida(mm)/ PCT percentil 50 X 100	(13)
Adequação CMB	CMB obtida(cm)/ CMB percentil 50 X 100	(14)
CA	-	(6)
DAS	-	(9)
Circunferência do pescoço	-	(11)
Relação cintura-quadril	CC(cm)/CQ(cm)	(6)
Relação cintura-coxa	CA(cm)/CCoxa(cm)	(15)
Relação cintura-estatura	CA(cm)/estatura(cm)	(16)
Índice sagital	DAS(cm)/CCoxa(cm)	(17)
ICo	CA(cm)/0,109 x $\sqrt{\text{peso(kg)/estatura(cm)}}$	(18)
% Gordura corporal	%G = (4,95/DC) - 4,50 X 100	(19,20)

DCT: dobra cutânea tricipital; CMB: circunferência muscular do braço; DAS: diâmetro abdominal sagital; CC: circunferência da cintura; CQ: circunferência do quadril; CA: circunferência abdominal; CCoxa: circunferência da coxa; ICo: índice de conicidade; %G: porcentagem de gordura corporal.

AValiação LABORATORIAL

Foi realizada coleta de sangue em jejum de 12 horas. Para o diagnóstico de SM, foram dosados: glicose, HDL-colesterol e triglicerídeos séricos (Calorimétrico enzimático, química seca Vitros 950). Para avaliação da RI pelo *Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance* (HOMA) (21), foi dosada insulina plasmática de jejum (Quimioluminescência, Architect i2000, Abbott). Para avaliação da inflamação foi dosada proteína C-reativa (PCR) (Imunoquímico de ponto fixo, Vitros 950, Johnson & Johnson) e interleucina 6 (IL-6) (Elisa, R&D systems). Para cálculo do Kt/V foi utilizada a fórmula de Daugirdas (22).

DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME METABÓLICA

Foram aplicadas aos pacientes as diretrizes para diagnóstico de síndrome metabólica propostas por *National Cholesterol Education Program's Adult Panel III* (NCEP - ATP III) (11), *International Diabetes Federation* (IDF) (12) e *Harmonizing Metabolic*

Syndrome (HMS) (7). Todas as diretrizes têm como componentes valores de glicose, HDL-colesterol e triglicerídeos séricos, pressão arterial sistólica e diastólica e circunferência abdominal. A diretriz NCEP - ATP III considera como portador de SM aqueles indivíduos que preenchem três dos cinco componentes da síndrome (CA ≥ 102 cm para homens ou ≥ 88 cm para mulheres, triglicerídeos ≥ 150 mg/dl, HDL-colesterol ≤ 40 mg/dl para homens e ≤ 50 mg/dl para mulheres, PAS ≥ 130 mmHg ou PAD ≥ 85 mmHg, glicemia de jejum ≥ 100 mg/dl). A diretriz IDF (12) considera os mesmos pontos de corte para seus componentes, porém o componente CA ou IMC ≥ 30 kg/m² tem de ser obrigatoriamente preenchido, além de mais dois componentes, para assumir o diagnóstico de SM. Outra diferença em relação à diretriz de NCEP - ATP III é que o uso de medicação para tratamento das anormalidades metabólicas consideradas na diretriz equivale a preenchimento daquele componente. A diretriz HMS (7) foi o último a ser publicado e trata-se de um consenso das sociedades *International Diabetes Federation, National Heart, Lung, and Blood Institute, American Heart Association, World Health Federation, International Atherosclerosis Society e International Association for the Study of Obesity*. A diferença em relação às duas primeiras diretrizes são os pontos de corte para CA, que são classificados por etnias. Os demais componentes têm o mesmo ponto de corte e o uso de medicação é considerado preenchimento da diretriz.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram expressos em porcentagem, média $\pm$ desvio padrão ou mediana, primeiro e terceiro quartis. Os dados de frequência foram expressos em porcentagem.

Para comparação dos grupos com e sem diagnóstico de SM foi realizado teste qui Quadrado, t de Student ou Wilcoxon de acordo com as características dos dados.

Para avaliação da associação dos parâmetros antropométricos com o diagnóstico de SM foram empregadas regressão logística univariada e múltipla. Para avaliar a associação dos parâmetros antropométricos com RI, foi empregado modelo linear generalizado com distribuição gama e função de ligação logarítmica. As variáveis com significância <0.2 na regressão logística univariada foram incluídas no modelo de regressão logística múltipla. Devido à existência de associação entre as variáveis a serem incluídas no modelo, optou-se por usar o processo de seleção de variáveis pelo método *stepwise*, obtendo assim o modelo final. A variável CA foi excluída da análise múltipla com

desfecho SM, pois é um dos componentes das diretrizes, e IMC foi excluído somente para o modelo de IDF pelo mesmo motivo.

O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$. A análise estatística foi realizada no software SAS 9.2.

RESULTADOS

Foram estudados 98 pacientes com DRC em HD e a frequência de SM encontrada foi de 51%, 66,3% e 75,3% por NCEP - ATP III, IDF e HMS respectivamente. A tabela 2 mostra as características demográficas e clínicas da população estudada.

Na comparação entre os grupos com e sem SM, em relação aos seus componentes, não foram encontradas diferenças significativas no HDL-colesterol e PAD para as diretrizes IDF e HMS. Os demais componentes das diretrizes para diagnóstico de SM (glicose sérica, PAS, triglicerídeos e circunferência abdominal) foram diferentes entre os grupos com e sem SM.

O Kt/V foi satisfatório e não diferiu entre os grupos com e sem SM. A creatinina sérica diferiu apenas entre os indivíduos do sexo masculino com e sem SM pela diretriz HMS ($p < 0,05$). Em relação aos marcadores inflamatórios, os indivíduos diagnosticados com SM por NCEP - ATP III tiveram um PCR maior do que aqueles não diagnosticados ($p < 0,05$) e aqueles diagnosticados por HMS tiveram IL-6 maior do que aqueles não diagnosticados. Ao comparar os índices antropométricos entre os grupos com e sem SM, apenas o índice sagital e relação cintura/quadril não foram significativamente diferente entre os grupos pelas diretrizes NCEP - ATP III e HMS. Os outros índices antropométricos foram significativamente maiores naqueles grupos com SM pelos três critérios utilizados, mostrando que os indivíduos com SM tem maior acúmulo de gordura corporal.

Tabela 2: Características demográficas e clínicas dos 98 indivíduos incluídos

<i>Variáveis</i>	<i>N=98</i>
Sexo (M%)	53(54,1)
Idade (anos)	57,8 ± 12,9
Tempo em hemodiálise (meses)	20,6 (9-64)
PAS (mm Hg)	136,6 ± 15,3
PAD (mm Hg)	82 ± 6,8
Glicose (mg/dl)	92,5 (78-142)
HOMA	2 (1,2-4,4)
HDL (mg/dl)	42 (31-48)
Triglicerídeos (mg/dl)	127,5 (94-171)
Albumina (g/dl)	3,8± 0,4
PCR (mg/dl)	0,7 (0,5-1,6)
IL-6 (pg/ml)	5,12 (3,7-8,4)
Uréia (mg/dl)	119,7± 35,3
Creatinina (mg/dl)	
Homens	9,7±2,9
Mulheres	7,9±2,3
Kt/V	1,35±0,2

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; HOMA: homeostasis model assessment; HDL-c: high density cholesterol; PCR: proteína C reativa; IL-6: interleucina 6;

Na regressão logística univariada, RI medida pelo HOMA apresentou associação com todas as diretrizes ($p < 0.01$) e inflamação medida por IL-6 apresentou associação somente com a diretriz HMS ($p = 0.02$). Na regressão logística múltipla, foram incluídas todas as variáveis que tiveram associação com o desfecho diagnóstico de SM na regressão logística univariada ($p < 0.2$), exceto circunferência abdominal, que é um dos componentes das diretrizes e IMC somente na diretriz IDF, que também é um de seus componentes. No processo de seleção por *stepwise* de variáveis para o modelo de regressão logística múltipla com variável desfecho SM, as variáveis incluídas nos modelos para as três diretrizes foram: sexo, idade, IMC (exceto no modelo com desfecho SM pela diretriz IDF), adequação PCT, adequação CMB, diâmetro abdominal sagital, relação cintura/coxa, RCE e %gordura corporal. No modelo com desfecho SM por IDF, também foi incluída a variável circunferência do pescoço. Para o modelo com desfecho RI avaliada por HOMA, as variáveis incluídas foram sexo, idade, IMC, adequação PCT, adequação CMB, diâmetro abdominal sagital, relação cintura/coxa, RCE, %gordura corporal, CA, relação cintura/quadril, índice de conicidade e índice sagital. A tabela 4 mostra que a RCE foi a variável independentemente associada com diagnóstico de SM por todas as diretrizes. Somente a diretriz de IDF teve mais uma variável independentemente associada, que foi DCT. A CA e adequação da CMB foram as variáveis independentemente associadas à RI, mostrando que não só o acúmulo de gordura abdominal, mas também a massa muscular tem associação com RI.

Tabela 4: Regressão logística múltipla com variáveis desfecho diagnóstico de SM pelos diferentes critérios e resistência à insulina

Variável desfecho	Variável	OR	IC 95%	P
SM por NCEP - ATP III	RCE	1,34	1,18-1,52	<0,01
SM por IDF	RCE	1,9	1,33-2,72	<0,01
	DCT	0,97	0,94-1,0	0,03
SM por HMS	RCE	1,21	1,09-1,34	<0,01
HOMA	CA		0,05-0,07	<0,01
	CMB		-0,02- -0,01	<0,01

SM: síndrome metabólica; NCEP – ATP III: National Cholesterol Education Program's Adult Panel III; IDF: International Diabetes Federation; HMS: Harmonizing Metabolic Syndrome; HOMA: homeostasis model assessment; RCE: relação cintura estatura; DCT: adequação dobra cutânea tricipital; CA: circunferência abdominal; CMB: adequação circunferência muscular do braço.

DISCUSSÃO

Os resultados mostraram que dentre os indicadores antropométricos para avaliação do estado nutricional e de distribuição de gordura corporal, a RCE é o indicador melhor associado com SM em indivíduos em HD, independente de sexo, idade, inflamação e RI e da diretriz para diagnóstico de SM empregada.

Não temos conhecimento até o presente momento de algum trabalho que tenha verificado a associação entre indicadores antropométricos e SM em pacientes com DRC em HD. Esse tipo de associação foi feita em indivíduos saudáveis. Vasques et al. (10) avaliaram a associação entre diversos índices antropométricos e de composição corporal em detectar resistência à insulina em homens brasileiros. As variáveis com melhor associação com RI foram CA e DAS. Nesta pesquisa, a CA não foi incluída na análise múltipla, por fazer parte da diretriz, e consequentemente seria a variável melhor associada. Liu et al. (25) encontraram associação de fatores de risco metabólicos não só com a RCE, mas também IMC e CA em indivíduos chineses.

A relação cintura/estatura compreende a razão entre a CA e a estatura do indivíduo, baseia-se no pressuposto de que, para determinada estatura, há um grau aceitável de gordura armazenada na porção superior do corpo. Embora o efeito preciso da estatura sobre a medida da CA seja quantitativamente desconhecido, alguns autores afirmam que a

estatura exerce influência na magnitude da CA ao longo do crescimento e também na vida adulta (5).

Recente metanálise que incluiu dados de mais de 300 mil indivíduos de diversas etnias mostrou que a RCE foi o melhor índice preditor de risco cardiometabólico comparado ao IMC e CA (26). O uso da RCE é defendido, pois se trata de um índice mais simples do que o IMC de ser medido e calculado e permite o uso do mesmo valor de referência para homens e mulheres e entre grupos étnicos diferentes. A manutenção do valor do CA abaixo do valor correspondente à metade da estatura representaria uma mensagem simples e efetiva para toda a população, de modo a auxiliar na prevenção da SM (27).

Apesar de o cálculo da RCE utilizar a estatura e permitir sua aplicação em diversas etnias, pode-se questionar se o distinto padrão de distribuição de gordura corporal entre homens e mulheres dificultaria a utilização de um único ponto de corte para ambos os sexos. Porém, os homens são mais altos e apresentam maiores medidas de CA em relação às mulheres. Dessa forma, as médias de RCE são semelhantes para ambos os sexos devido ao ajuste para a estatura (5).

Já é bem estabelecido que na população geral a obesidade é um fator de risco para doença cardiovascular e associada com aumento da mortalidade, enquanto na população com DRC existe o paradoxo da “epidemiologia reversa”, ou seja, a obesidade seria vantajosa para os indivíduos em HD. Enquanto na população geral o maior risco de mortalidade ocorre nos extremos de IMC, em pacientes em HD, quanto maior o IMC, maior a sua sobrevivência (28). Porém, em ambas as populações, a distribuição de gordura corporal, principalmente a concentração de gordura abdominal, tem implicações metabólicas que a associam com mortalidade cardiovascular (29,30), justificando a importância da sua mensuração e acompanhamento. Nosso trabalho mostrou que não só o acúmulo de gordura visceral tem associação com a RI, mas também a depleção de massa muscular. A adequação da CMB apresentou associação negativa com RI. Portanto, composição corporal pode ter mais influência sobre as complicações metabólicas dos indivíduos em HD do que o IMC, que não leva em consideração a quantidade e distribuição de tecido adiposo e massa muscular.

Uma das limitações do nosso estudo é que não utilizamos um método padrão ouro para avaliação da gordura abdominal, como por exemplo, a tomografia computadorizada. Porém, diversos estudos mostram fortes correlações entre as medidas antropométricas utilizadas nesse estudo e gordura abdominal medida por métodos mais acurados (31-35). Outra limitação é que esses pacientes não foram acompanhados para observar desfechos

clínicos, mas temos a intenção de fazê-lo. Não temos um grupo controle de indivíduos saudáveis ou indivíduos com DRC em estágios mais precoces da doença, e por último, trata-se de uma amostra pequena de pacientes em HD em um único centro.

Concluimos que a RCE foi o índice antropométrico que melhor se associou com SM, e a CA e CMB foram os índices que melhor se associaram com RI nessa amostra de pacientes em HD. O uso da RCE, CA e CMB pode ser facilmente incorporado na rotina da avaliação nutricional desses pacientes. Estudos longitudinais são necessários para verificar a associação desses índices antropométricos com morbidade e mortalidade nessa população.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Laaksonen DE, Lakka H-M, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol*. 2002;156(11):1070–7.
2. Lakka H-M, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002;288(21):2709–16.
3. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366(9491):1059–62.
4. Geloneze B, Tambascia MA. [Laboratorial evaluation and diagnosis of insulin resistance]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006;50(2):208–15.
5. Vasques AC, Rosado L, Rosado G, Ribeiro R de C, Franceschini S, Geloneze B. Anthropometric indicators of insulin resistance. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(1):e14–23.
6. WHO. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO consultation. 2008.
7. Vivian H Heyward, Lisa M Stolarczyk. Dobras cutâneas. In: *Avaliação da composição corporal aplicada*. São Paulo: Manole; 2000. página 23–46.
8. Vivian H Heyward, Lisa M Stolarczyk. Método antropométrico. In: *Avaliação da composição corporal aplicada*. São Paulo: Manole; 2000. página 73–95.
9. Kahn HS, Williamson DF. Sagittal abdominal diameter. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1993;17(11):669.
10. Vasques ACJ, Rosado LEFP de L, Rosado GP, Ribeiro R de CL, Franceschini S do CC, Geloneze B, et al. [Predictive ability of anthropometric and body composition indicators in the identification of insulin resistance]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009;53(1):72–9.
11. Laakso M, Matilainen V, Keinänen-Kiukaanniemi S. Association of neck circumference with insulin resistance-related factors. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26(6):873–5.
12. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. 1999.
13. Frisancho A. R. Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status. 1990.
14. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr*. 1981;34(11):2540–5.
15. Chuang Y-C, Hsu K-H, Hwang C-J, Hu P-M, Lin T-M, Chiou W-K. Waist-to-thigh ratio can also be a better indicator associated with type 2 diabetes than traditional anthropometrical measurements in Taiwan population. *Ann Epidemiol*. 2006;16(5):321–31.

16. Ho S-Y, Lam T-H, Janus ED. Waist to stature ratio is more strongly associated with cardiovascular risk factors than other simple anthropometric indices. *Ann Epidemiol.* 2003;13(10):683–91.
17. Kahn HS, Austin H, Williamson DF, Arensberg D. Simple anthropometric indices associated with ischemic heart disease. *J Clin Epidemiol.* 1996;49(9):1017–24.
18. Valdez R, Seidell JC, Ahn YI, Weiss KM. A new index of abdominal adiposity as an indicator of risk for cardiovascular disease. A cross-population study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1993;17(2):77–82.
19. Siri WE. Body composition from fluid spaces and density: analysis of methods. 1961. *Nutrition.* 1993;9(5):480–491.
20. Durnin JV, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr.* 1974;32(1):77–97.
21. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412–9.
22. Daugirdas JT. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume K_t/V : an analysis of error. *J Am Soc Nephrol.* 1993;4(5):1205–13.
23. Grundy SM, Hansen B, Smith SC Jr, Cleeman JI, Kahn RA. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(2):e19–24.
24. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120(16):1640–5.
25. Liu Y, Tong G, Tong W, Lu L, Qin X. Can body mass index, waist circumference, waist-hip ratio and waist-height ratio predict the presence of multiple metabolic risk factors in Chinese subjects? *BMC Public Health.* 2011;11:35.
26. Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2012;13(3):275–86.
27. Ashwell M, Hsieh SD. Six reasons why the waist-to-height ratio is a rapid and effective global indicator for health risks of obesity and how its use could simplify the international public health message on obesity. *Int J Food Sci Nutr.* 2005;56(5):303–7.
28. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int.* 2003;63(3):793–808.
29. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart

- Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004;109(3):433–8.
30. Kaysen GA, Kotanko P, Zhu F, Sarkar SR, Heymsfield SB, Kuhlmann MK, et al. Relationship between adiposity and cardiovascular risk factors in prevalent hemodialysis patients. *J Ren Nutr*. 2009;19(5):357–64.
 31. Bazanelli AP, Kamimura MA, Manfredi SR, Draibe SA, Cuppari L. Usefulness of waist circumference as a marker of abdominal adiposity in peritoneal dialysis: a cross-sectional and prospective analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(2):790–5.
 32. Poll L, Wittsack H-J, Willers R, Mödder U, Heinemann L, Kapitza C, et al. Correlation between anthropometric parameters and abdominal fat volumes assessed by a magnetic resonance imaging method in patients with diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2004;6(6):844–9.
 33. Roriz AKC, De Oliveira CC, Moreira PA, Eickemberg M, Medeiros JMB, Sampaio LR. Methods of predicting visceral fat in Brazilian adults and older adults: a comparison between anthropometry and computerized tomography. *Arch Latinoam Nutr*. 2011;61(1):5–12.
 34. Sampaio LR, Simões EJ, Assis AMO, Ramos LR. Validity and reliability of the sagittal abdominal diameter as a predictor of visceral abdominal fat. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51(6):980–6.
 35. Sanches FMR, Avesani CM, Kamimura MA, Lemos MM, Axelsson J, Vasselai P, et al. Waist circumference and visceral fat in CKD: a cross-sectional study. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(1):66–73.