

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

**AVALIAÇÃO DA SÍNDROME METABÓLICA E SUAS ASSOCIAÇÕES COM
INFLAMAÇÃO E FUNÇÃO DO ENXERTO EM PACIENTES
TRANSPLANTADOS RENAIIS.**

Mariana Gascue de Alencastro

Orientador Prof. Dr. Roberto Ceratti Manfro

**A apresentação desta dissertação é
requisito do Programa de Pós Graduação
em Ciências Médicas, da Universidade
Federal do Rio Grande do Sul, para
obtenção do título de Mestre.**

Porto Alegre, Brasil.

2010

FICHA CATALOGRÁFICA

A368a Alencastro, Mariana Gascue de

Avaliação da síndrome metabólica e suas associações com inflamação e função do enxerto em pacientes transplantados renais / Mariana Gascue de Alencastro ; orient. Roberto Ceratti Manfro. - 2010.

111 f. : il.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas. Porto Alegre, BR-RS, 2010.

1. Transplante de rim 2. Inflamação 3. Síndrome Metabólica 4. Estudos transversais I. Manfro, Roberto Ceratti II. Título.

NLM: WJ 368

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Roberto Ceratti Manfro, agradeço especialmente pela oportunidade de trabalharmos juntos e principalmente pela dedicação e paciência nessa última etapa do trabalho.

À toda equipe da Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, principalmente a Nutricionista Nícia Maria Romano de Merdeiros Bastos e a Enfermeira Alessandra Vicari pelo apoio e auxílio na realização do trabalho.

Aos colegas de Pós-Graduação, principalmente a Joana Lemos pelo apoio e incentivo durante todo o trabalho.

Aos colegas do Laboratório de Biologia Molecular aplicada à Nefrologia, pelo auxílio no processo de coleta e armazenamento do material do estudo.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul, ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas e à CAPES pela oportunidade de realizar mais uma etapa na minha formação profissional.

Aos meus pais, Álvaro e Elena, pelo amor, carinho e incentivo durante todo o trabalho.

À todos meus amigos e familiares pelo apoio constante e compreensão durante os dois anos de estudo.

A todos, meu muito obrigado.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	05
RESUMO.....	07
Capítulo 1: INTRODUÇÃO	08
Capítulo 2: REFERENCIAL TEÓRICO	11
2.1. Doença Renal Crônica e Transplante renal	12
2.2. Complicações tardias do transplante renal	13
2.2.1. Hipertensão	14
2.2.2. Tabagismo.....	15
2.2.3. Dislipidemia.....	15
2.2.4. Disfunção do enxerto renal	16
2.2.5. Anemia.....	17
2.2.6. Hiper-homocisteinemia e Citocinas Inflamatórias	17
2.2.7. Diabetes pós-transplante (DMPT)	18
2.2.8. Proteinúria.....	19
2.2.9. Obesidade.....	20
2.3. A Síndrome Metabólica (SM)	20
2.3.1. Histórico.....	20
2.3.2. Definições e dados epidemiológicos.....	21
2.3.3. Patologias centrais	25
2.3.3.1. Resistência à insulina	25
2.3.3.2. Obesidade central.....	26
2.3.3.3. Dislipidemias	27
2.3.3.4. Hipertensão.....	27
2.3.3.5. Inflamação	28
2.3.4 Síndrome metabólica e transplante renal	29
2.4. Inflamação	31
2.4.1. Inflamação e doença renal crônica.....	32
2.4.2. Inflamação e transplante renal	32
2.5 Nutrição e Transplante renal.....	34
2.5.1. Período pós- transplante imediato.....	35
2.5.2. Período pós-transplante tardio	35
Capítulo 3: JUSTIFICATIVA.....	39
Capítulo 4: OBJETIVOS	41
4.1. Objetivo geral.....	42
4.2. Objetivos específicos	42
Capítulo 5: REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43
Capítulo 6: ARTIGOS	51
6.1. Artigo em português	52
6.2. Artigo em inglês	79
Capítulo 7: CONSIDERAÇÕES FINAIS	105
Capítulo 8: ANEXOS	108
8.1. Protocolo de coleta de dados	109
8.2. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) do projeto 08-208..	111

LISTA DE ABREVIATURAS

DCV – Doença Cardiovascular

DMPT - Diabetes pós-transplante

DRC - Doença Renal Crônica

EGIR - *European Group for the Study of Insulin Resistance* – Grupo Europeu para o estudo da Resistência à Insulina.

FAVORIT - *The Folic Acid for Vascular Outcome Reduction in Renal Transplantation Study* – Estudo do Ácido Fólico para Redução de Desfechos Vasculares em Transplante Renal.

FNT- α - Fator de Necrose Tumoral - alfa

HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica

HDL - Lipoproteína de alta densidade

IDF - *International Diabetes Federation* – Federação Internacional de Diabetes

IL-6 - Interleucina- 6

IMC - Índice de Massa Corporal

KDOQI - *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* - Iniciativa de Qualidade de Desfechos de Doenças Renais.

LDL - *Low Density Lipoprotein* - Lipoproteína de baixa densidade - *Modification of Diet in Renal Disease* - Modificação de Dieta em Doença Renal

NCEP-ATP III - Programa Nacional de Educação sobre Colesterol – III Painel de Tratamento de Adultos - *Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults*

PCR – Proteína C-reativa

SM - Síndrome Metabólica

TFG - Taxa de Filtração Glomerular

TRESAM - *The Transplant European Survey on Anemia Management* - Pesquisa Européia do Manejo da Anemia em Transplante

TRS - Tratamento Renal Substitutivo

USRDS - *United States Renal Data System* - Sistema de Dados Renais dos Estados Unidos

VLDL - *Very Low Density Lipoprotein* - Lipoproteínas de densidade muito baixa

RESUMO

Introdução: A doença cardiovascular (DCV) é responsável por elevada mortalidade em pacientes transplantados renais. Entre os fatores de risco para DCV encontram-se a síndrome metabólica (SM) e a inflamação crônica. O objetivo do estudo foi avaliar a frequência destas condições e suas possíveis associações com a função do enxerto renal em pacientes transplantados.

Material e Métodos: Foi realizado um estudo transversal observacional realizado com 200 pacientes transplantados renais com tempo de transplante entre um e dez anos. A SM foi definida pelos critérios do *National Cholesterol Education Program's Adults Treatment Panel III* (NCEP-ATP III). A inflamação foi avaliada pelo nível sanguíneo da proteína c-reativa (PCR). Foram considerados inflamados os pacientes com PCR maior que 3,4 mg/L. A função renal foi avaliada pela estimativa da taxa de filtração glomerular (TFG), conforme a equação re-expressa *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD).

Resultados: A SM ocorreu em 71 pacientes (prevalência 35,5%). Os pacientes com SM apresentaram valores significativamente aumentados de uréia e PCR e diminuídos da TFG. Inflamação esteve presente em 66 pacientes (prevalência 33%). As médias da circunferência da cintura, índice de massa corporal (IMC) e triglicerídeos (TG) foram significativamente maiores no grupo com inflamação. Foi evidenciada uma associação entre SM e inflamação, 32 (45%) pacientes com SM apresentavam-se inflamados e entre os pacientes sem SM o percentual de inflamados foi de 26,4% (34 pacientes) ($P=0,011$). Foi encontrada uma esperada associação entre a SM e obesidade ($P<0,001$) e uma associação estatisticamente significativa entre obesidade e inflamação ($P=0,003$). Foi evidenciada uma associação entre os estágios da função renal e SM, sendo o percentual de pacientes com SM significativamente maior no grupo de pacientes nos estágios III e IV da DRC.

Conclusão: Os dados do estudo permitem concluir que há uma associação significativa entre SM, inflamação e obesidade em pacientes transplantados renais. A implicação clínica dos presentes achados deve ser avaliada em estudos longitudinais correlacionando estes marcadores a desfechos duros tais como perda da função do enxerto renal, mortalidade e eventos vasculares.

Capítulo 1: INTRODUÇÃO

O transplante renal é o tratamento de escolha para uma significativa proporção de pacientes em estágio final da doença renal crônica (DRC). Os pacientes transplantados renais estão sujeitos a diversos tipos de complicações tardias, que podem acarretar em perda do enxerto por doença crônica do enxerto renal (rejeição crônica, nefrotoxicidade) e óbito com enxerto funcionante (1). Entre as causas de óbito, em países desenvolvidos, a doença cardiovascular é a mais comum sendo responsável por 40-55% da mortalidade (2).

Fatores de risco tradicionais para o desenvolvimento de DCV tais como hipertensão, diabetes pós-transplante, dislipidemias, obesidade, tabagismo e anemia estão presentes no período pós-transplante tardio (2). Além desses já descritos, outros fatores de risco considerados não tradicionais têm sido observados em pacientes receptores de transplante renal, como por exemplo, hiper-homocisteinemia, inflamação e proteinúria (3, 4). O estado micro inflamatório não foi até o presente momento adequado e suficientemente avaliado nesta população. Os poucos estudos localizados não permitem a compreensão desta condição e seu impacto em desfechos duros (5, 6).

A Síndrome Metabólica (SM), em sua definição, reúne alguns destes fatores de risco tradicionais (hipertensão, diabetes pós-transplante, dislipidemias, obesidade) (7). Esta tem sido associada à função do enxerto prejudicada a longo prazo (8), eventos cardiovasculares (9), diabetes pós transplante, perda do enxerto e óbito do paciente (10). No entanto a sua frequência tem sido muito variada em diferentes estudos com pacientes transplantados e inexistem avaliações recentes, utilizando os atuais critérios diagnósticos, em transplantados brasileiros.

A escassez de estudos brasileiros avaliando tais condições, SM e inflamação, nos levou a desenhar e executar o presente estudo com objetivo de avaliar a frequência destas condições e suas possíveis associações com a função do enxerto renal em

pacientes transplantados. Os resultados aqui obtidos podem potencialmente levar a melhores avaliações prognósticas e possibilidades terapêuticas.

Capítulo 2: REFERÊNCIAL TEÓRICO

2.1. Doença Renal Crônica e Transplante Renal

A doença renal crônica (DRC) é atualmente considerada um problema de saúde pública. Segundo o senso realizado pela Sociedade Brasileira de Nefrologia em janeiro de 2006, a prevalência de pacientes em diálise era de 383 por milhão de população (pmp), representando um aumento médio de cerca de 8,9% nos últimos dois anos. O número absoluto de pacientes em tratamento dialítico, nesta ocasião era de 70872, correspondendo a um aumento absoluto de 9,9% ao ano. A prevalência global de pacientes em tratamento renal substitutivo (TRS) era de 95872, o que resulta em taxa de prevalência global de 518 pacientes/pmp. Destaca-se ainda que 90,7% dos pacientes com DRC em estágio terminal recebiam tratamento por meio de hemodiálise e 9,3% por diálise peritoneal. A taxa de incidência foi reportada como sendo de 175 pacientes pmp, correspondendo a aproximadamente 30 mil novos pacientes por ano (11).

De acordo com inquéritos realizados pela Sociedade Brasileira de Nefrologia no ano de 1996/97, as principais causas da doença renal crônica em estágio terminal são hipertensão arterial (24%), glomerulonefrites (24%) e diabetes mellitus (17%). Porém, tais dados podem estar desatualizados, fazendo se necessário estudos mais recentes e a comprovação da validade desses diagnósticos (11).

A DRC é definida conforme os seguintes critérios: lesão presente por um período igual ou superior a 3 meses, definida por anormalidades estruturais ou funcionais do rim, com ou sem diminuição da taxa de filtração glomerular, manifestada por anormalidades patológicas ou marcadores de lesão renal, incluindo alterações sanguíneas ou urinárias, ou nos exames de imagem; e Taxa de Filtração Glomerular (TFG) $< 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ por um período maior ou igual a 3 meses, com ou sem lesão renal (12).

Com base nessa definição a DRC é classificada em 5 estágios que são definidos a partir da TFG. O estágio I é classificado como aquele em que a TFG é maior ou igual a 90 mL/min/1,73m² mas que apresentam anormalidades estruturais ou funcionais; o estágio II é marcado pela diminuição leve da TFG, estando entre 60-89 mL/min/1,73m², o estágio III caracteriza-se por uma redução moderada na TFG, apresentando valores entre 30-59 mL/min/1,73m²; o estágio IV identifica uma grave diminuição da TFG, estando entre 15-29 mL/min/1,73m²; até o estágio V (fase terminal), com a TFG menor que 15 mL/min/1,73m² (12). Devido à natureza progressiva da DRC, os pacientes possuem um risco elevado de evoluir ao estágio final da doença renal e tal condição requer tratamento dialítico e/ou transplante renal (13).

No ano de 2009, no Brasil, foram realizados 4259 transplantes renais, representando 71% do total de transplantes realizados no país. No Rio Grande do Sul foram realizados 330 transplantes, ocupando o terceiro lugar na realização de transplantes renais em números absolutos e o quarto lugar em número de transplantes pmp (14). Nos Estados Unidos existem aproximadamente 150.000 indivíduos que possuem transplante renal, e mais de 61000 aguardando por um transplante. De acordo com o *United States Renal Data System* (USRDS), 42% dos pacientes com falha no transplante receberam um transplante subsequente no período de 5 anos, enquanto que 44% dos pacientes morrem antes de serem novamente transplantados (15). Considera-se que uma estratégia provavelmente útil para aumentar a sobrevida de pacientes e enxertos é a modificação dos hábitos de vida (16).

2.2. Complicações tardias do transplante renal

Durante as últimas décadas, os avanços na cirurgia, cuidados médicos e, principalmente o uso da terapia imunossupressora mais eficiente e seletiva levou a melhoras significativas nas sobrevidas de curto prazo dos pacientes e enxertos renais.

No entanto, em longo prazo, os resultados são claramente insatisfatórios e a grande maioria das perdas ocorre por doença crônica do enxerto renal (rejeição crônica, nefrotoxicidade) e óbito com enxerto funcionante (1). Entre as causas de óbito a doença cardiovascular (DCV) é a mais comum sendo responsável por 40-55% da mortalidade (2).

Muitos fatores de risco tradicionais para DCV estão presentes em pacientes transplantados renais. Dentre estes estão a hipertensão, diabetes pós-transplante, dislipidemias, obesidade, tabagismo e anemia (2). Além desses já descritos, outros fatores de risco considerados não tradicionais têm sido implicados na patogênese da DCV em pacientes receptores de transplante renal, como por exemplo, hiperhomocisteinemia, inflamação e proteinúria (3, 4).

2.2.1. Hipertensão

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é definida através da pressão arterial (PA) >140/90 mmHg (17), sendo prevalente em 75 a 90% dos pacientes receptores de transplante renal (18). A patogênese da HAS em pacientes transplantados está associada a fatores que incluem: HAS pré-transplante, elevado índice de massa corporal (IMC), doença renal primária, qualidade do órgão doado, rejeição aguda, estenose da artéria renal do transplante, a taxa de filtração glomerular, nefropatia crônica do enxerto, uso de inibidores da calcineurina e glicocorticóides (18). Os inibidores de calcineurina causam vasoconstrição arteriolar aferente pela estimulação simpática e por regulação local do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Além disso, eles também diminuem as prostaglandinas vasodilatadoras e óxido nítrico e aumentam citocinas

vasoconstritoras(19, 20). Os glicocorticóides contribuem para a HAS, causando retenção de sódio e água (21).

A diretriz “*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*” (KDOQI) recomenda que mantenha a PA em até 125/75 mmHg para pacientes transplantados com proteinúria e até 130/85 mmHg, na ausência de proteinúria (22). O tratamento deve incluir intervenções não farmacológicas. Porém, a iniciação simultânea do tratamento farmacológico e não farmacológico deve ser considerada quando a PA é aproximadamente 15 mmHg superior à meta (23). A redução do peso corpóreo, a prática de atividade física, a cessação do tabagismo e a restrição do sódio na dieta são as principais considerações não farmacológicas a serem seguidas (17).

2.2.2. Tabagismo

O fumo aumenta o risco de morte por DCV em pacientes transplantados renais. No período imediato após o transplante do enxerto, o tabagismo aumenta em três a quatro vezes o risco de desenvolver síndrome coronariana aguda. O transplante representa uma oportunidade para que o paciente cesse o hábito de fumar (24, 25). O tratamento que envolve a combinação de componentes não farmacológicos (comportamentais) e farmacológicos podem ser mais efetivos, e não existem interações significativas entre os medicamentos imunossupressores e a medicação usada para cessar o tabagismo (26).

2.2.3. Dislipidemia

A dislipidemia está presente em 50 a 60% dos pacientes transplantados renais, e esta fortemente associada ao desenvolvimento de aterosclerose na população com e sem

DRC (27). Diversos fatores contribuem para o desenvolvimento da dislipidemia após o transplante, tais como: ganho de peso, diminuição da função renal, proteinúria, uso de corticosteróides, inibidores de calcineurina e sirolimus. Comparado com a ciclosporina, o tacrolimus tem sido associado à melhores resultados das taxas de perfis lipídicos, enquanto o uso do sirolimus leva a maior incidência e gravidade da dislipidemia (4).

As orientações do KDOQI recomendam que todos os adultos e adolescentes receptores de transplante realizem exames de perfil lipídico completo (colesterol total, LDL, HDL, e TG). O teste deve ser feito quando os pacientes estão estáveis após o transplante e, pelo menos anualmente. Além disso, os testes também são recomendados 2-3 meses após uma mudança na medicação imunossupressora ou condições que já são conhecidas como causas de dislipidemia como, por exemplo, alterações na proteinúria ou na taxa de filtração glomerular (28).

O tratamento para dislipidemia pós-transplante inclui intervenções medicamentosas conforme as recomendações do KDOQI e não medicamentosas, como alterações no estilo de vida e hábitos alimentares saudáveis (28).

2.2.4. Disfunção do enxerto renal

A diminuição da taxa de filtração glomerular é um risco independente para eventos cardiovasculares. A redução de 10 mL/min/1,73m² está associada à aumento de 6-10% no risco de um evento cardiovascular (29). Essa observação é igualmente verdadeira em pacientes transplantados renais (27, 30).

A disfunção do enxerto renal pode contribuir para o aumento do risco de DCV através de sua associação com fatores de risco, tais como inflamação, estresse oxidativo, desnutrição, disfunção endotelial e desequilíbrio do metabolismo do cálcio e do fósforo

(31). Considera-se que as estratégias destinadas à preservação da função renal podem melhorar o risco de desenvolvimento de eventos cardiovasculares.

2.2.5. Anemia

A anemia agrava a severidade de muitos transtornos relacionados à DCV tanto na população em geral como em pacientes com DRC. Atualmente evidências sugerem que tal condição ocorre também em pacientes receptores de transplante renal (32). *The Transplant European Survey on Anemia Management (TRESAM)* constatou prevalência de 38,6% de anemia em 4263 receptores de 72 centros europeus (33).

A etiologia da anemia pós-transplante é multifatorial incluindo: a perda da função do enxerto, o uso de drogas anti-proliferativas (azatioprina, micofenolato mofetil ou sódico e sirolimus ou everolimus) os episódios de rejeição aguda, deficiência de ferro, folato, vitamina B12 e infecções (33).

O tratamento é eficaz e se baseia na suplementação de ferro, folato, vitamina B12, e eritropoetina recombinante humana que podem ter impacto benéfico na DCV pós-transplante (34).

2.2.6. Hiper-homocisteinemia e Citocinas Inflamatórias

A homocisteína é um aminoácido cujo acúmulo está associado com maior risco de isquemia na doença cardíaca e a hiper-homocisteína está presente também em pacientes transplantados renais (35). Nesta situação a sua etiologia não é bem compreendida, mas há uma relação inversa entre a função do enxerto renal e níveis de homocisteína sérica (36). Doses suprafisiológicas de vitaminas B podem reduzir a hiperhomocisteinemia em receptores de rim, porém ainda não é claro como a redução na

homocisteína sérica é acompanhada por uma redução nas taxas de DCV(37). *The Folic Acid for Vascular Outcome Reduction in Renal Transplantation Study* (FAVORIT) é um estudo que está sendo realizado com 3000 transplantados renais com hiperhomocisteinemia moderada, e que investiga potenciais benefícios na redução de DCV com doses suprafisiológicas de vitamina B6 e ácido fólico.

Assim como ocorre na população geral e em pacientes urêmicos a inflamação também tem sido associada a eventos cardiovasculares na população transplantada renal. Elevadas concentrações sérica de proteína C-reativa (PCR) estão independentemente associadas a risco aumentado de eventos cardiovasculares em receptores de transplante (38). Estudos têm identificado uma redução nos níveis de PCR com o uso de estatinas, e esta redução na PCR foi associada com um risco reduzido para doenças cardiovasculares independente do efeito hipolipemiante (39). Esse achado é consistente em estudos realizados com a população em geral, que demonstram uma associação entre PCR e doença isquêmica do coração. Porém, mais estudos são necessários para determinar o papel das terapias direcionadas a reduzir os níveis de marcadores inflamatórios, reduzindo o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

2.2.7. Diabetes pós-transplante (DMPT)

O Diabetes mellitus é uma das principais causas de aterosclerose precoce e aumento da morbidade e mortalidade. Tanto a resistência à insulina, como a hiperglicemia crônica, que exige tratamento com insulina e/ou hipoglicemiantes orais são complicações comum que afetam cerca de 20 a 30% dos pacientes transplantados renais. Diversos estudos têm demonstrado que receptores de transplante de rim que

desenvolveram DMPT possuem risco duas a três vezes maior de desenvolver eventos cardiovasculares (40).

Os fatores de risco descritos para o desenvolvimento de DMPT incluem, raça, ganho de peso pós-transplante, hepatite C, uso de inibidores da calcineurina, corticoterapia e hipertensão (40, 41). O tacrolimus é significativamente mais diabetogênico comparado com a ciclosporina, em um estudo o DMPT se desenvolveu em 20% dos pacientes tratados com tacrolimus contra 4% tratados com ciclosporina (42).

Devido a muitos dos fatores de risco para DMPT serem modificáveis, o excesso de DCV pode possivelmente ser reduzido pelas seguintes precauções: (a) diagnóstico e tratamento precoces pela glicemia de jejum; (b) manejo comportamental para minimizar ganho de peso pós-transplante; (c) uso de regime imunossupressor sem corticosteróides em pacientes que estão com risco aumentado de DMPT; (d) minimização cautelosa dos inibidores de calcineurina e utilização de regimes imunossupressores sem inibidores de calcineurina; (e) controle glicêmico, incluindo um regime de múltiplas drogas hipoglicemiantes; (f) vigilância periódica para DCV em pacientes com DMPT (3).

2.2.8. Proteinúria

A proteinúria ocorre pós-transplante renal em 20 a 40% dos receptores. Ela parece ser um marcador de disfunção endotelial havendo dados que demonstram uma clara associação entre a proteinúria e o risco aumentado para desenvolvimento de DVC em pacientes transplantados e não transplantados (43). No entanto, os dados são limitados em mostrar que o controle da proteinúria diminui o risco do desenvolvimento de DCV. Inibidores da enzima conversora da angiotensina e os bloqueadores dos

receptores da angiotensina produzem redução significativa da proteinúria em pacientes transplantados renais (44) e a inclusão desses agentes nos esquemas antihipertensivos dos receptores de transplante podem ser benéfica como estratégia de nefroproteção além do efeito produzidos pela redução da pressão arterial (44).

2.2.9. Obesidade

A obesidade é uma complicação freqüente pós-transplante renal. Uma análise dos dados USRDS demonstrou que 60% dos receptores de transplante entre 1987 e 2001 apresentavam sobrepeso ou obesidade no momento do transplante. A obesidade é um fator de risco estabelecido para a doença aterosclerótica. Além disso, ela sabidamente aumenta o risco de diabetes, dislipidemia e hipertensão (45). O risco da obesidade é maior em pacientes tratados com esteróides. Além disso, a remoção das restrições alimentares após o transplante e a inatividade física são outros fatores contribuintes para a obesidade pós-transplante (46).

O manejo da obesidade pós-transplante inclui modificações no estilo de vida e na dieta. Existem poucos estudos que tenham relatado o uso de agentes farmacológicos para promover perda de peso em pacientes transplantados (47).

2.3. A Síndrome Metabólica (SM)

2.3.1. Histórico

O conceito de síndrome metabólica existe há pelo menos 80 anos. Em 1920, Kylin descreveu esta constelação de distúrbios metabólicos, como o agrupamento de hipertensão, hiperglicemia e gota (48). Na França em 1947, Jean Vague documentou a associação entre adiposidade central, diabetes, aterosclerose e gota (49). Mais tarde, no

ano de 1988, Gerald Reaven propôs a existência de uma “síndrome X”, caracterizada pelo agrupamento de fatores de risco como dislipidemia, resistência à insulina, hiperinsulinemia, hiperglicemia, e hipertensão arterial (50). Anos depois, o mesmo autor incluiu a adiposidade central como componente na síndrome X, notando também a importância dos ácidos graxos livres (51). A descrição de Reaven era baseada na fisiopatologia da resistência a insulina. A combinação dos demais componentes e os limites dos mesmos não haviam sido determinados, impossibilitando assim identificar com precisão os indivíduos que acometidos pela síndrome. Após sua descrição a síndrome X tornou-se um tema importante de investigação e de interesse da saúde pública.

2.3.2. Definições e dados epidemiológicos

Atualmente, muitas denominações são conferidas a síndrome X, como por exemplo, síndrome plurimetabólica, síndrome da resistência à insulina, síndrome dismetabólica e síndrome metabólica (52). Na ausência de um teste diagnóstico, um número variado de definições foram propostas por diversos grupos. Tais definições incluem diferentes componentes e pontos de corte para os componentes, conforme descrito na Tabela 1 a seguir.

A definição da Organização Mundial da Saúde (OMS) foi a primeira a reunir os componentes principais da síndrome (resistência a insulina, obesidade, dislipidemia e hipertensão). A resistência a insulina é um componente necessário para o diagnóstico, sem isso o paciente não possui a SM, mesmo se os demais critérios sejam cumpridos. Essa definição também permite que os pacientes com diabetes mellitus tipo 2 sejam diagnosticados com SM, se os demais critérios forem encontrados. Devido a algumas medidas sugeridas para identificação de resistência a insulina não serem realizadas rotineiramente, a definição da OMS não é de fácil aplicação na prática clínica bem

como em estudos epidemiológicos, onde a avaliação rápida e simples são importantes (53).

Em 1999, o *European Group for the Study of Insulin Resistance* (EGIR) propôs uma modificação na definição da OMS. Como na definição da OMS, o EGIR preconizou que a resistência a insulina é central na fisiopatologia da SM, por isso também é requerida a sua presença. Nesse caso, a resistência a insulina é definida através mensuração da insulina plasmática de jejum. O uso desta dosagem para a avaliação de resistência a insulina simplificou a definição, mas fez com que pacientes com DM2 não possam ser diagnosticados como tendo SM, uma vez que a insulina de jejum pode não ser um instrumento útil na medida da resistência à insulina nesses pacientes. Igualmente a definição da OMS, o EGIR requer dois critérios adicionais, que podem ser selecionados entre obesidade, hipertensão e dislipidemia. O critério para obesidade foi simplificado para a medida da circunferência da cintura, enquanto que a OMS utilizava a relação cintura/quadril e o IMC para tal critério. A microalbuminúria foi eliminada como critério diagnóstico (54).

No ano de 2001, o *Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults* – (NCEP-ATP III), definiu a SM como sendo a combinação de pelo menos três dos componentes listados. Em 2005, foi atualizada pela *American Heart Association and the National Heart Lung and Blood Institute* (55, 56). Atualmente tal definição é uma das mais utilizadas, pois incorpora as principais características da SM tais como, resistência a insulina/hiperglicemia, obesidade visceral, dislipidemia e hipertensão. Devido à facilidade das mensurações solicitadas, ela é de fácil aplicabilidade clínica e epidemiológica (7).

A Sociedade Brasileira de Hipertensão, no ano de 2005, juntamente com quatro outras grandes sociedades médicas de abrangência nacional (Sociedade Brasileira de Cardiologia, a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, Sociedade Brasileira de Diabetes e Associação Brasileira para Estudos da Obesidade) estruturaram a I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (57). Nesta, a definição recomendada coincide com os critérios do NCEP-ATP III.

Em 2005, foi divulgada uma nova proposta de definição para a SM, obtida em um consenso da *International Diabetes Federation* (IDF). Nesta nova proposta a SM é identificada pela combinação do parâmetro de circunferência abdominal e mais dois componentes. Embora inclua os mesmos critérios gerais que as demais definições, nesta é necessário que a obesidade esteja presente, e não necessariamente a resistência a insulina. A exigência do fator obesidade é cumprida por pontos de corte específicos para cada população. Isso explica o fato de que diferentes etnias e nacionalidades apresentarem diferentes distribuições de normas para o peso corporal e circunferência da cintura. Embora a obesidade visceral, atualmente, tenha sido reconhecida como um fator importante, a definição da IDF tem sido criticada por sua ênfase sobre a obesidade como fisiopatologia da síndrome, ao invés da resistência à insulina (58).

Diversos estudos realizados na população geral comparam prevalências utilizando diferentes critérios de definição, já que não há uma padronização internacional de um conceito para a SM. Apesar das diferenças metodológicas desses estudos, algumas inferências podem ser feitas. Por exemplo, uma ampla variação na prevalência pode ser observada em ambos os gêneros, mesmo para estudos envolvendo participantes de mesma faixa etária. Os valores variam entre 8% (Índia) a 24% (EUA) em homens e 7% (França) a 43% (Iran) em mulheres, ambos com faixa etária entre 20-25 anos de idade. O aumento da prevalência da SM está associado com a idade. No Iran

a prevalência de pacientes com SM é de 38% em homens e 67% em mulheres, com faixa etária de 60-69 anos de idade. Nos Estados Unidos a prevalência em um grupo de pacientes de 60-69 anos é de 44% e 42% em pacientes com pelo menos 70 anos (59, 60). O aumento na prevalência da SM está associado com a epidemia global de obesidade e diabetes (61).

Tabela 1- Definições da Síndrome Metabólica (SM)

	OMS (1998)	EGIR (1999)	NCEP-ATP III (2005)	IDF (2005)
Componentes necessários	Resistência à insulina (Quarto quartil, DM2 ou intolerância à glicose ou intolerância à glicose de jejum)	Hiperinsulinemia	Não possui	Obesidade central: circunferência da cintura (cm) Europeus: ≥ 94 (H); ≥ 80 (M) Sul-siáticos/chineses: ≥ 90 (H); ≥ 80 (M) Sul-americanos/africanos: ≥ 90 (H); ≥ 80 (M) Japoneses: ≥ 85 (H); ≥ 80 (M)
Crítérios	Resistência à insulina + 2 critérios abaixo.	Hiperinsulinemia + 2 dos critérios abaixo.	3 ou mais dos critérios abaixo.	Obesidade + 2 dos critérios abaixo.
Obesidade	IMC >30 kg/m ² ou Relação Cintura-Quadril $>0,90$ (H) $> 0,85$ (M)	Circunferência da cintura: ≥ 94 cm (H) ≥ 80 cm (M)	Circunferência da cintura: ≥ 102 cm (H) ≥ 88 cm (M)	Obesidade central já exigida.
Hiperglicemia	Resistência à insulina já exigida	Resistência à insulina já exigida	Glicose em jejum: ≥ 100 mg/dL	Glicose em jejum: ≥ 100 mg/dL
Dislipidemia	Triglicerídeos: ≥ 150 mg/dL e/ou HDL - colesterol: < 35 mg/dL (H) < 39 mg/dL (M)	Triglicerídeos: ≥ 177 mg/dL e/ou HDL – colesterol: < 39 mg/dL .	Triglicerídeos: ≥ 150 mg/dL e/ou HDL – colesterol: < 40 mg/dL (H) < 50 mg/dL (M)	Triglicerídeos: ≥ 150 mg/dL e/ou HDL – colesterol: < 40 mg/dL (H) < 50 mg/dL (M)
Pressão arterial	$>140/90$ mmHg	$> 140/90$ mmHg	$\geq 130/85$ mmHg	$\geq 130/85$ mmHg
Outros critérios	Microalbuminúria: EUA: ≥ 20 mg/min ou IAC: ≥ 30 mg/g.			

Obs: H = homens; M = mulheres; DM2 = diabetes mellitus tipo 2.; IMC = índice de massa corporal;

EUA = taxa de excreção de albumina; IAC = índice urinário albumina/creatinina.

2.3.3. Patologias centrais

A partir das definições propostas internacionalmente é possível observar que a SM possui quatro origens etiológicas propostas: resistência à insulina, obesidade central, dislipidemia e hipertensão. Outros fatores como o envelhecimento, estado pró-inflamatório e alterações hormonais podem contribuir também para o seu desenvolvimento (52, 62, 63).

2.3.3.1. Resistência à insulina

Fisiologicamente a insulina é produzida pelo pâncreas em resposta à hiperglicemia a seguir ela estimula a utilização da glicose de diferentes formas em vários tecidos. Os tecidos responsáveis por remover a glicose da circulação e possuem maior impacto na utilização da glicose são o músculo esquelético, fígado e tecido adiposo. No músculo esquelético e no tecido adiposo, a insulina estimula a captação de glicose através da translocação do transportador de glicose (GLUT4) para a superfície celular. No músculo esquelético e no fígado, a insulina estimula a síntese de glicogênio a partir da glicose e inibe a glicogenólise. Além disso, no fígado a insulina diminui a gliconeogênese hepática, impedindo o fluxo de mais glicose na corrente sanguínea. No tecido adiposo, a insulina inibe a degradação de gordura ou lipólise e estimula a captação de glicose. O objetivo de todas essas alterações é aumentar a captação de glicose, reduzir seus níveis circulantes e aumentar a conversão de glicose em moléculas de armazenamento, glicogênio ou gordura (64). Na resistência a insulina o tecido adiposo, o músculo e as células hepáticas não respondem adequadamente à insulina e os níveis circulantes de glicose permanecem elevados, o que desencadeia mecanismos patológicos. Esta situação é agravada pela desregulamento dos mecanismos de *feedback* (64).

A resistência a insulina ocorre quando há uma diminuição na capacidade de resposta dos tecidos periféricos (músculo esquelético, tecido adiposo e fígado) aos efeitos da insulina. A resistência a insulina é um poderoso preditor de DM tipo 2, e a hiperinsulinemia é um marcador de resistência a insulina (64).

A sinalização da insulina coordenadamente afeta a utilização da glicose periférica, o tônus vascular e o fluxo sanguíneo. Os mecanismos que comumente contribuem à resistência à insulina podem, portanto, afetar também a função vascular, incluindo hiperglicemia, produtos avançados da glicação, toxicidade dos ácidos graxos livres (AGL), obesidade, dislipidemia e outras condições pró-inflamatórias.

2.3.3.2. Obesidade central

Embora a primeira descrição da SM tenha sido feita no início do século XX (48), a mais recente epidemia mundial de obesidade é considerada um componente fundamental para o reconhecimento da síndrome. Apesar da importância da obesidade no modelo, é importante ressaltar que os pacientes com peso considerado normal também podem apresentar resistência à insulina.

A circunferência da cintura, representando a adiposidade visceral, é um componente requerido em várias definições (7, 53, 54, 58). A obesidade visceral causa diminuição da absorção de glicose mediada pela insulina, e está associada à resistência insulínica. Os mecanismos desta resistência envolvem adipocinas, que são moléculas produzidas pelo tecido adiposo que modulam a relação entre o metabolismo e a função vascular. Estas incluem Fator de Necrose Tumoral alfa (FNT- α) e interleucina-6 (IL-6) que são citocinas pró-inflamatórias e contribuem para a resistência à insulina e disfunção vascular (65).

2.3.3.3. *Dislipidemias*

A resistência à insulina leva ao desenvolvimento de dislipidemias por diferentes mecanismos. Primeiramente, a insulina normalmente suprime a lipólise nos adipócitos. Assim, quando a sinalização da insulina está prejudicada ocorre aumento da lipólise, resultando no aumento dos níveis de ácidos graxos livres (AGL). No fígado, os AGL são utilizados como substrato para a síntese de triglicerídeos (TGs). Elas também estabilizam a produção de apolipoproteína B (apo B), lipoproteína esta que está presente nas lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL), resultando na maior produção de VLDL. Em segundo lugar, a insulina em condições normais degrada apo B através de vias de fosfoinositol – 3 quinase (PI3K) dependentes, assim a resistência a insulina aumenta diretamente a produção de VLDL. Por fim, a insulina regula a atividade da lipase protéica, importante mediador de clearance de VLDL (62, 63).

Dessa forma, a hipertrigliceridemia na resistência à insulina é o resultado do aumento na produção de VLDL e da diminuição do clearance de VLDL. A VLDL é metabolizada em lipoproteínas remanescentes e lipoproteínas de baixa densidade (LDL), sendo que ambas estão envolvidas na gênese das placas de ateroma. Os TG ricos em VLDL são transferidos para HDL através da proteína de transferência do éster de colesterol (CETP) em troca de ésteres de colesterol. A HDL enriquecida por TG é um ótimo substrato para lipase hepática, por isso é rapidamente eliminada da circulação, deixando menos partículas de HDL para participar no transporte reverso do colesterol (62, 63).

2.3.3.4. *Hipertensão*

A relação entre resistência à insulina e hipertensão arterial é bem estabelecida. Primeiramente, é importante observar-se que a insulina é um vasodilatador quando

administrada por via intravenosa para pessoas de peso normal, com efeitos secundários sobre a reabsorção de sódio no rim. Na resistência a insulina, o efeito vasodilatador da insulina pode ser perdido, mas o efeito renal de reabsorção de sódio é preservado. A insulina também aumenta a atividade do sistema nervoso simpático, um efeito que pode ser preservado no ajuste da resistência a insulina (62).

2.3.3.5. *Inflamação*

A inflamação crônica sub-clínica é atualmente considerada parte da SM. Enquanto os marcadores inflamatórios não estão incluídos como critério diagnóstico para a SM, diversos estudos sustentam o conceito de que o estado pró-inflamatório é um componente dessa síndrome. Os marcadores de inflamação que têm sido associados com a SM incluem PCR, fator de necrose tumoral, fibrinogênio, interleucina 6, entre outros (66).

A ligação entre a inflamação e a SM não é totalmente compreendida. Uma possível explicação seria que a liberação de citocinas na circulação pelo tecido adiposo estimula produção de PCR pelo fígado. A obesidade está associada a um estado de inflamação crônica, e a perda de peso conduz à diminuição dos níveis circulantes de PCR. Os adipócitos secretam outras moléculas de sinalização, muitas vezes referidas como adipocitocinas ou adipocinas, que podem afetar a ação da insulina, incluindo a leptina, adiponectina, FNT- α , IL-6, PCR, e resistina. Postula-se que essas adipocinas são parcialmente responsáveis pelos distúrbios metabólicos, hemodinâmicos e hemostáticos que se agrupam a resistência à insulina (66).

Uma segunda explicação possível é que a resistência à insulina é causal e responsável pela maior produção de citocinas. Foi demonstrado, por exemplo, que as

concentrações de PCR estão elevadas, predominantemente em indivíduos obesos, que são também resistentes à insulina e caem em paralelo à perda de peso associada a melhoria da ação da insulina (66).

2.3.4. Síndrome metabólica e transplante renal

A SM em sua definição reúne componentes que são considerados fatores de risco tradicionais para o desenvolvimento de DCV. O uso de terapia imunossupressora, o ganho de peso pós-transplante, e a realização de diálise pré-transplante são fatores associados ao desenvolvimento da SM (8). A obesidade ocorre comumente após o transplante. Esta também contribui para o desenvolvimento da SM, pois à medida que o IMC se eleva após o transplante, a prevalência da SM aumenta proporcionalmente (67). A SM é um conceito em evolução, porém sua importância pós-transplante já é aparente.

Uma grande parte dos estudos realizados com pacientes transplantados renais utiliza o critério do NCEP-ATPIII para definir a SM, porém há uma variação quanto à prevalência da síndrome nessa população. de Vries e colaboradores investigaram 606 pacientes transplantados renais, e 63% destes apresentaram a SM em um tempo médio de 6 anos pós-transplante (8). Já, Porrini et al avaliaram 230 pacientes transplantados, com função renal estável, em 1 ano e pelo menos 18 meses de acompanhamento, e a prevalência encontrada foi de 26,6% após 1 ano de transplante e aumentou para 37,7% na momento da avaliação (10).

No entanto outros estudos demonstram prevalências mais baixas como, por exemplo, o estudo de Faenza et al que identificou a SM em 16,7% de 298 pacientes transplantados renais (68) e Naganuma, et al que avaliaram 101 pacientes transplantados

renais, e a prevalência de SM encontrada foi de 14,9% pelo critério do NCEP-ATP III e 15,8% pela IDF (69).

de Vries et al reportaram que a presença de SM foi associada à disfunção do enxerto renal após um ano de transplante, porém nem todos os componentes da síndrome contribuíram igualmente, apenas a hipertensão arterial e a hipertrigliceridemia estavam independentemente associados com alteração da função do enxerto renal (8). Em pacientes transplantados renais, Porrini et al identificaram que os pacientes com SM são considerados como apresentando fator de risco para o desenvolvimento de diabetes mellitus pós transplante, disfunção crônica do enxerto, perda do enxerto e mortalidade (10).

Courivand et al, concluíram que a idade avançada, IMC elevado pré-transplante e aumento do IMC maior que 5% no primeiro ano de transplante foram fatores preditivos para o desenvolvimento da SM no primeiro ano de transplante. Além disso, níveis elevados de creatinina, de PCR e história de DCV foram outros fatores para eventos ateroscleróticos (9). No estudo de Faenza et al. a falência do enxerto foi observada em 23% dos pacientes com SM contra 9,7% dos pacientes sem a síndrome. O valor de creatinina e a incidência de doenças cardiovasculares foram significativamente maiores em pacientes com a síndrome (68).

Sharif et al analisaram 58 pacientes transplantados renais. Entre estes, 59% apresentaram SM pelos critérios do NCEP ATP III e 43% usando o IDF. Pacientes com SM pelo critério da IDF apresentaram maior resistência à insulina, relação cintura quadril e elevados níveis de proteína C reativa (PCR) e menores níveis de TFG dos pacientes que não apresentavam a síndrome (70).

2.4. Inflamação

A inflamação é a resposta local do organismo à invasão de determinado agente infeccioso, antígeno ou por dano físico, químico ou traumático. A inflamação crônica é uma resposta de duração prolongada provocada pela persistência do agente agressor no tecido (infecções, corpos estranhos, moléculas modificadas ou deposição de cristais). As proteínas de fase aguda têm sido estudadas como potenciais marcadores de alterações sistêmicas persistentes ou de inflamação crônica. Essa última está associada com desenvolvimento de determinadas patologias, especialmente aterosclerose, doenças cardiovasculares, obesidade, diabetes mellitus, envelhecimento e DRC (71).

A Proteína C-reativa (PCR), nome dado pela capacidade de precipitar-se frente ao polissacarídeo C somático de *Streptococcus pneumoniae*, foi a primeira proteína de fase aguda a ser descrita. Esta representa um marcador sensível de inflamação e dano tecidual. Em particular, a síntese de uma série de proteínas é rapidamente regulada principalmente nos hepatócitos, sob o controle de citocinas originárias do sítio da patologia. Outras proteínas de fase aguda como inibidores de protease e de coagulação, complemento e proteínas transportadoras são descritas. Porém, a única molécula que apresenta sensibilidade, velocidade de resposta, e faixa dinâmica comparáveis às da PCR é a proteína amilóide sérica (SAA) (72).

A PCR plasmática é produzida pelos hepatócitos, predominantemente sob o controle transcricional da interleucina-6 (IL-6), embora outros sítios de controle de síntese local de PCR e possível secreção tenham sido sugeridos. A síntese hepática começa muito rapidamente após um único estímulo, a concentração sérica se eleva a 5 mg/l cerca de 6 horas. A meia vida plasmática da PCR é em torno de 19 horas e é constante em todas as condições de saúde e doença, de modo que o único determinante da concentração circulante de PCR é a taxa de síntese, que reflete diretamente a

intensidade dos processos patológicos. Quando o estímulo para a produção de PCR cessa completamente, a concentração circulante de PCR cai rapidamente (72).

2.4.1. Inflamação e doença renal crônica

A frequência de inflamação em pacientes com DRC é elevada e tem sido identificada por alterações nos níveis de proteínas de fase aguda, como a PCR e níveis de outras citocinas pró-inflamatórias (interleucina-1, interleucina-6 e fator de necrose tumoral). Estudos apontam que cerca de 30-50% dos pacientes em fase pré-dialítica, hemodiálise e diálise peritoneal apresentam evidências sorológicas da ativação da resposta inflamatória, com aumento dos níveis séricos de PCR (73). Esta tem sido apontada como um preditor de eventos cardiovasculares futuros tanto na população em geral (74) como em pacientes em tratamento dialítico (75).

Níveis elevados de PCR são encontrados em diferentes fases da progressão da DRC. Em um estudo realizado com 663 pacientes em estágio cinco da DRC, a PCR apresentou valores maiores que 3,4 mg/L em aproximadamente 2/3 da população investigada (76). A inflamação é comum também em pacientes com estágios 2-4 da DRC (77). E estes níveis elevados da PCR têm sido associados a um aumento da mortalidade em pacientes com doença renal. Um estudo realizado com uma população urêmica em hemodiálise, no sul do Brasil demonstrou que o aumento da PCR acima de 5,1 mg/L, mesmo que transitório, esteve associado à maior mortalidade de origem cardiovascular (78).

2.4.2. Inflamação e transplante renal

A inflamação também é considerada um fator de risco não tradicional para doença cardiovascular em pacientes transplantados renais. Nesta população, níveis

elevados da PCR têm sido associados à mortalidade (79) e a eventos cardiovasculares (80).

No estudo de Malyszko et al (2006) com 96 pacientes transplantados e 33 indivíduos saudáveis (grupo controle) demonstrou-se que os níveis de PCR e interleucina-6 estão mais elevados em pacientes com transplante (81). Winkelmayr et al (2004) demonstraram que a elevação dos níveis de PCR (≥ 5 mg/L) está associada ao aumento de mais de 50% no risco de mortalidade em pacientes renais transplantados (79).

Ozdemir et al estudaram 141 pacientes transplantados renais durante 5 anos após o transplante e dividiram a população em estudo em 3 grupos formados a partir das concentrações de PCR. Grupo N (concentrações normais de PCR 0-10mg/L; n=70), grupo IH (PCR intermitentemente elevada ≥ 10 mg/L, n=62), e grupo CH (PCR consistentemente elevada ≥ 10 mg/L, n=9). A taxa de sobrevida do enxerto renal foi de 90% entre os pacientes do grupo N, 11,1% em pacientes do grupo IH e 11,1% no grupo CH(82). Utilizando-se análises de regressão foi demonstrado que a rejeição aguda, a idade avançada do receptor e níveis séricos de PCR elevados consistentemente estão associados com risco aumentado para perda do enxerto renal. Outro estudo identificou que a proteinúria, a PCR, foram independentemente associadas com alterações na creatinina sérica durante o acompanhamento em uma análise multivariada (83).

Com relação ao tempo pós-transplante e os níveis de PCR, Moreau et al (2006) observaram que os pacientes que apresentaram estado inflamatório com um nível elevado de PCR durante o primeiro ano que depois regridem aos níveis de normalidade. Nesse estudo somente 2 pacientes tiveram valores PCR acima do normal em 5 anos (84). El Haggan et al (2002) demonstraram que após o primeiro mês de transplante, os níveis de PCR estabilizaram-se atingindo valores próximos do normal (85).

Simmons et al avaliaram os efeitos do transplante renal nos biomarcadores de transplante renal. Após 2 meses de transplante os níveis de PCR decresceram significativamente, sendo o valor médio pré-transplante de 10,12mg/L e o valor médio após 2 meses de 1,10mg/L ($p < 0,001$) (6). No estudo de Cueto-Manzano et al (2005) onde a PCR foi mensurada no momento do transplante, 6, 12 e 18 meses após o transplante, observou-se que a PCR diminuiu significativamente, sendo o valor no momento do transplante: $5,0 \pm 3,5$ mg/L; 6 meses: $3,0 \pm 0$ mg/L; 12 meses: $3,2 \pm 0,7$ mg/L; 18 meses: $3,2 \pm 0,6$ mg/L ($p < 0,005$) (5).

Os níveis de PCR também têm apresentado relações positivas com os dados antropométricos de pacientes transplantados. Porrini et al (2007) em um estudo com 134 pacientes transplantados estáveis demonstrou que os níveis de PCR estão diretamente relacionados com o IMC e níveis de TGs inversamente relacionados com níveis de HDL e parâmetros de ação da insulina. O grupo de pacientes com valor de PCR $> 3,25$ mg/L apresentaram valores de IMC maiores do que o grupo com valor de PCR entre 0,2-1,21 mg/L (26 ± 4 kg/m² versus 29 ± 5 kg/m²; $p = 0,009$). A prevalência de SM também foi maior no grupo de PCR $> 3,25$ (11% versus 22%; $p = 0,01$) (86). Van Ree et al (2005) avaliaram 606 pacientes transplantados renais com uma mediana de tempo igual a 6 anos pós transplante. Foi observado que o IMC e a relação cintura quadril foram associados com elevados níveis de PCR. Os pacientes renais transplantados com elevada concentração de PCR apresentaram maior frequência de uso de medicações anti-hipertensivas e de tabagismo (87).

2.5. Nutrição e Transplante Renal

No transplante renal a realização de uma adequada intervenção nutricional tanto no período pré-transplante, quanto no período pós-transplante imediato e no período pós-transplante tardio, é um componente importante na obtenção de bons resultados

com relação à morbidade e a mortalidade. A restauração das funções do rim após o transplante renal tem como objetivo melhorar as anormalidades metabólicas e nutricionais causadas pela insuficiência renal crônica. Porém, a terapia imunossupressora confere ao paciente a possibilidade de desenvolver desordens metabólicas como: ganho de peso, obesidade, desgaste muscular por hipercatabolismo, hipertensão arterial, dislipidemia, intolerância a glicose, hiperuricemia e hipercalemia. Alguns desses fatores apresentados podem predispor ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares e nefropatia crônica do enxerto, mortalidade e perda do enxerto no período pós-transplante tardio. Dessa forma, os pacientes devem ser estimulados a mudanças no estilo de vida e uma intervenção nutricional adequada que considere as distintas etapas do transplante (88).

2.5.1. Período pós- transplante imediato

O período do transplante imediato corresponde as primeiras 4 a 6 semanas pós transplante. Devido ao stress pós-operatório e ao uso de doses elevadas de corticosteróides, nessa etapa os pacientes podem apresentar um estado de hipercatabolismo protéico que quando adicionado a má nutrição prévia, podem causar problemas de cicatrização e maior suscetibilidade a infecções. O plano nutricional nesse período envolve: prevenção e tratamento da desnutrição e seus eventos negativos associados; acompanhamento da função renal do enxerto; e prevenção e tratamento das desordens metabólicas (88).

2.5.2. Período pós-transplante tardio

No período pós-transplante tardio a intervenção nutricional tem como objetivos: (a) alcançar e manter o estado nutricional adequado; (b) prevenir, minimizar e tratar os efeitos colaterais da medicação imunossupressora e/ou os fatores de risco da DCV; (c) colaborar com a prevenção da nefropatia crônica do enxerto minimizando a agressão metabólica (88).

O fim das restrições alimentares impostas por outras etapas da DRC e os efeitos secundários da medicação imunossupressora fazem com que o ganho de peso seja um problema primordial do período pós-transplante tardio. Os pacientes que no momento do transplante não apresentam excesso de peso devem ser alertados com respeito ao risco de desenvolvê-lo no futuro. Os programas para diminuição de peso, baseados na modificação dos hábitos alimentares, restrição calórica, e realização de atividade física regular são fundamentais para que os pacientes transplantados renais reduzam o peso corporal. Estas modificações da composição corporal melhoraram a resistência periférica a insulina e otimizam o metabolismo das HDL-2 o qual diminui o risco de desenvolver doenças cardiovasculares (89).

A obesidade, definida através do IMC maior que 30 kg/m² (89), é uma das principais complicações do transplante renal, ocorrendo em até 50% dos pacientes transplantados renais, com um ganho de peso médio de 10 kg durante o primeiro ano pós-transplante (90). Ela pode ser monitorada através do IMC (91) (tabela 2) e da medida da circunferência da cintura. Essa última ferramenta é muito utilizada para avaliar a gordura abdominal e identificar pacientes que apresentem risco aumentado para desenvolver diabetes tipo 2, hipertensão arterial, dislipidemia, e DCV, mesmo quando o IMC se encontre dentro de parâmetros considerados normais.

Tabela 2 – Classificação do Índice de Massa Corporal (IMC).

IMC (Kg/m²)	Classificação
< 16	Magreza grau III
16,0 – 16,9	Magreza grau II
17,0 – 18,4	Magreza grau I
18,5 – 24,9	Adequado
25,0 – 29,9	Pré-obeso
30,0 – 34,9	Obesidade grau I
35 – 39,9	Obesidade grau II
≥ 40	Obesidade grau III

Fonte: Organização Mundial da Saúde,1995.(91)

Alguns estudos clínicos identificaram que a obesidade pode estar associada com aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular, e redução da sobrevida dos pacientes e do enxerto (92). O impacto do IMC na sobrevida do paciente é provável que seja devido, em parte, a associação da obesidade com outros fatores de risco para DCV, tais como hipertensão, dislipidemia, resistência a insulina e diabetes mellitus. A elevada prevalência desses fatores contribuem para a alta incidência de doenças cardiovasculares em receptores de transplante renal (93).

Heaf et al (2004) avaliaram 140 pacientes transplantados renais com tempo médio de aproximadamente 6 anos. De acordo com a avaliação nutricional feita através do IMC, observou-se que 39% apresentavam sobrepeso e 14% eram obesos (94). Dados semelhantes foram encontrados em outro estudo que avaliou 438 pacientes transplantados renais com tempo médio de transplante de 5 anos, em que 37,4% foram classificados como sobrepeso e 14,6% obesos (79).

Moreau et al (2006) avaliaram 44 pacientes transplantados com função renal estável e observou que os pacientes ganharam 1,2kg no primeiro ano de transplante, 3,8kg no segundo e 2,2 kg no quinto ano de transplante. O IMC aumentou

significativamente no quinto ano em relação ao momento do transplante ($23,8 \pm \text{kg/m}^2$ versus $22,9 \pm 3,7 \text{ kg/m}^2$, respectivamente; $p < 0,05$) (84). Mantoo et al (2007) encontraram que 13,9% dos pacientes apresentaram IMC maior ou igual a 30 e possuíam risco aumentado para desenvolver diabetes mellitus, hipertensão e dislipidemia o que requer monitoramento constante (95).

Torres et al observaram em um estudo retrospectivo com 152 adultos renais transplantados que o ganho de peso pós-transplante versus pré-transplante foi progressivo e significativo ($p < 0,001$) (96). Díaz et al identificaram uma média no aumento no IMC de 6,2%. Um aumento progressivo no colesterol total e LDL colesterol foram observados em paralelo ao aumento do IMC (97). Ducloux et al identificaram que a proporção de pacientes com sobrepeso e obesidade aumentou significativamente durante o primeiro ano de transplante, no momento do transplante 16,4% apresentaram sobrepeso e 6,1% eram obesos e após um ano 19,9% estavam com sobrepeso e 9,9% obesos ($p = 0,04$). Os pacientes que apresentaram um aumento do IMC maior que 5% no primeiro ano após o transplante obtiveram um risco aumentado para perda do enxerto (98).

Capítulo 3: JUSTIFICATIVA

Em função do exposto, levando em consideração a escassez de estudos nessa área, na população de transplantados brasileiros assim como a ausência de avaliação das variáveis (inflamação, síndrome metabólica e função renal) em um mesmo estudo consideramos relevante avaliar a possível associação existente em função de sua potencial importância prognóstica e possibilidade de intervenção em pacientes transplantados renais.

Capítulo 4: Objetivos

4.1. Objetivo Geral

- Avaliar as associações entre síndrome metabólica, inflamação e função do enxerto em pacientes transplantados renais.

4.2. Objetivos Específicos

- Determinar a prevalência de pacientes com Síndrome Metabólica;
- Determinar a prevalência de pacientes com inflamação.

Capítulo 5: REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med*. 2000 Mar 2;342(9):605-12.
2. Fernández-Fresnedo G, Rodrigo E, Valero R, Arias M. Traditional cardiovascular risk factors as clinical markers after kidney transplantation. *Transplant Rev*. 2006;20:88-94.
3. Ojo AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation*. 2006;82(5):603-11.
4. Gill JS. Cardiovascular disease in transplant recipients: current and future treatment strategies. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; Suppl 2:S29-37.
5. Cueto-Manzano AM, Morales-Buenrostro LE, Gonzalez-Espinoza L, Gonzalez-Tableros N, Martin-del-Campo F, Correa-Rotter R, et al. Markers of inflammation before and after renal transplantation. *Transplantation*. 2005;80(1):47-51.
6. Simmons EM, Langone A, Sezer MT, Vella JP, Recupero P, Morrow JD, et al. Effect of renal transplantation on biomarkers of inflammation and oxidative stress in end-stage renal disease patients. *Transplantation*. 2005;79(8):914-9.
7. Executive Summary of The 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). *JAMA*. 2001;285(19):2486-97.
8. de Vries AP, Bakker SJ, van Son WJ, van der Heide JJ, Ploeg RJ, The HT, et al. Metabolic syndrome is associated with impaired long-term renal allograft function; not all component criteria contribute equally. *Am J Transplant*. 2004;4(10):1675-83.
9. Courivaud C, Kazory A, Simula-Faivre D, Chalopin JM, Ducloux D. Metabolic syndrome and atherosclerotic events in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2007;83(12):1577-81.
10. Porrini E, Delgado P, Bigo C, Alvarez A, Cobo M, Checa MD, et al. Impact of metabolic syndrome on graft function and survival after cadaveric renal transplantation. *Am J Kidney Dis*. 2006;48(1):134-42.
11. Sesso R, Gordan P. Dados disponíveis sobre doença renal crônica no Brasil. *J Bras Nefrol*. 2007;24(1):10-2.
12. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
13. Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC Public Health*. 2008;8:117.
14. Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos. Registro Brasileiro de Transplantes: estatística 2009. Disponível em < www.abto.org.br; 2009 > Acesso em 10 de março de 2010.
15. UNITED STATES RENAL DATA SYSTEM: USRDS 2004 Annual Data Report: Atlas of End Stage Renal Diseases in the United States. Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2004; Available from: URL: <http://www.usrds.org/adr.htm>.
16. Cohen D, Galbraith C. General health management and long-term care of the renal transplant recipient. *Am J Kidney Dis*. 2001;38(6 Suppl 6):S10-24.

17. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42(6):1206-52.
18. Kasiske BL, Anjum S, Shah R, Skogen J, Kandaswamy C, Danielson B, et al. Hypertension after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(6):1071-81.
19. Bantle JP, Nath KA, Sutherland DE, Najarian JS, Ferris TF. Effects of cyclosporine on the renin-angiotensin-aldosterone system and potassium excretion in renal transplant recipients. *Arch Intern Med*. 1985;145(3):505-8.
20. Bennett WM. Insights into chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1996;34(11):515-9.
21. Veenstra DL, Best JH, Hornberger J, Sullivan SD, Hricik DE. Incidence and long-term cost of steroid-related side effects after renal transplantation. *Am J Kidney Dis*. 1999;33(5):829-39.
22. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis*. 2000;36(3):646-61.
23. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17 Suppl 4:1-67.
24. Kasiske BL, Klinger D. Cigarette smoking in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(4):753-9.
25. Banas MC, Banas B, Wolf J, Hoffmann U, Kruger B, Boger CA, et al. Smoking behaviour of patients before and after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(4):1442-6.
26. Strecher VJ, Shiffman S, West R. Randomized controlled trial of a web-based computer-tailored smoking cessation program as a supplement to nicotine patch therapy. *Addiction*. 2005;100(5):682-8.
27. Fellstrom B. Risk factors for and management of post-transplantation cardiovascular disease. *BioDrugs*. 2001;15(4):261-78.
28. Kasiske BL. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients. *Am J Transplant*. 2005;5(6):1576.
29. Manjunath G, Tighiouart H, Coresh J, Macleod B, Salem DN, Griffith JL, et al. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. *Kidney Int*. 2003;63(3):1121-9.
30. Fellstrom B, Jardine AG, Soveri I, Cole E, Neumayer HH, Maes B, et al. Renal dysfunction is a strong and independent risk factor for mortality and cardiovascular complications in renal transplantation. *Am J Transplant*. 2005;5(8):1986-91.
31. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004 Sep 23;351(13):1296-305.
32. Kadambi PV, Javaid B. Cardiovascular diseases in kidney transplant recipients: the role of anemia. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2004;11(3):328-33.

33. Vanrenterghem Y. Anaemia after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19 Suppl 5:V54-8.
34. Karakus S, Kanbay M, Koseoglu HK, Colak T, Haberal M. Causes of anemia in renal transplant recipients. *Transplant Proc*. 2004;36(1):164-5.
35. Massy ZA, Chadeaux-Vekemans B, Chevalier A, Bader CA, Druke TB, Legendre C, et al. Hyperhomocysteinaemia: a significant risk factor for cardiovascular disease in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 1994;9(8):1103-8.
36. Bostom AG, Gohh RY, Beaulieu AJ, Han H, Jacques PF, Selhub J, et al. Determinants of fasting plasma total homocysteine levels among chronic stable renal transplant recipients. *Transplantation*. 1999;68(2):257-61.
37. Bostom AG, Gohh RY, Beaulieu AJ, Nadeau MR, Hume AL, Jacques PF, et al. Treatment of hyperhomocysteinemia in renal transplant recipients. A randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1997;127(12):1089-92.
38. Varagunam M, Finney H, Trevitt R, Sharples E, McCloskey DJ, Sinnott PJ, et al. Pretransplantation levels of C-reactive protein predict all-cause and cardiovascular mortality, but not graft outcome, in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(3):502-7.
39. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med*. 2005;352(1):20-8.
40. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant*. 2003;3(2):178-85.
41. Copstein L, Garcia JP, Zelmanovitz T, Gonçalves LF, Manfro RC. Diabete Melito Pós-Transplante em Pacientes Transplantados Renais Tratados com Ciclosporina. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. 2008;30(1):59-65.
42. Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation*. 1997 15;63(7):977-83.
43. Fernandez-Fresnedo G, Plaza JJ, Sanchez-Plumed J, Sanz-Guajardo A, Palomar-Fontanet R, Arias M. Proteinuria: a new marker of long-term graft and patient survival in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19 Suppl 3:47-51.
44. Esmatjes E, Flores L, Inigo P, Lario S, Ruilope LM, Campistol JM. Effect of losartan on TGF-beta1 and urinary albumin excretion in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16 Suppl 1:90-3.
45. Friedman AN, Miskulin DC, Rosenberg IH, Levey AS. Demographics and trends in overweight and obesity in patients at time of kidney transplantation. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(2):480-7.
46. Hricik DE. Weight gain after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis*. 2001;38(2):409-10.
47. Ward HJ. Nutritional and metabolic issues in solid organ transplantation: targets for future research. *J Ren Nutr*. 2009;19(1):111-22.
48. Kylin E. Studien über das Hypertonie-Hyperglykämie-Hyperurikämie-syndrom. *Zentralblatt für Innere Medizin*. 1923;44:105-27.

49. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr.* 1956;4(1):20-34.
50. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;37(12):1595-607.
51. Reaven GM. The fourth musketeer--from Alexandre Dumas to Claude Bernard. *Diabetologia.* 1995;38(1):3-13.
52. Balkau B, Valensi P, Eschwege E, Slama G. A review of the metabolic syndrome. *Diabetes Metab.* 2007;33(6):405-13.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (I-DBSM). *Arq Bras Cardiol.* 2005;84(1):1-28.
58. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet.* 2005;366(9491):1059-62.
59. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA.* 2002;287(3):356-9.
60. Azizi F, Salehi P, Etemadi A, Zahedi-Asl S. Prevalence of metabolic syndrome in an urban population: Tehran Lipid and Glucose Study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2003;61(1):29-37.
61. Behn A, Ur E. The obesity epidemic and its cardiovascular consequences. *Curr Opin Cardiol.* 2006;21(4):353-60.
62. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet.* 2005 Apr 16-22;365(9468):1415-28.
63. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech.* 2009;2(5-6):231-7.
64. Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation.* 2006;113(15):1888-904.

65. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):2548-56.
66. Sutherland JP, McKinley B, Eckel RH. The metabolic syndrome and inflammation. *Metab Syndr Relat Disord.* 2004 Jun;2(2):82-104.
67. Sharif A. Metabolic syndrome and solid-organ transplantation. *Am J Transplant.* 2010;10(1):12-7.
68. Faenza A, Fuga G, Nardo B, Donati G, Cianciolo G, Scolari MP, et al. Metabolic syndrome after kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2007;39(6):1843-6.
69. Naganuma T, Uchida J, Kinoshita Y, Kuroki Y, Takemoto Y, Yoshimura R, et al. The prevalence of metabolic syndrome in Japanese renal transplant recipients. *Nephrology (Carlton).* 2007 Aug;12(4):413-7.
70. Sharif A, Ravindran V, Dunseath G, Luzio S, Owens DR, Baboolal K. Comparison of rival metabolic syndrome classifications against pathophysiological markers in renal transplant recipients. *Transplantation.* 2010;89(3):347-52.
71. Suliman ME, Stenvinkel P. Contribution of inflammation to vascular disease in chronic kidney disease patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2008;19(3):329-45.
72. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* 2003;111(12):1805-12.
73. Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal failure: could it be treated? *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17 Suppl 8:33S-8S.
74. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2002;347(20):1557-65.
75. Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA. C-Reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2000;35(3):469-76.
76. Stenvinkel P, Wanner C, Metzger T, Heimbürger O, Mallamaci F, Tripepi G, et al. Inflammation and outcome in end-stage renal failure: does female gender constitute a survival advantage? *Kidney Int.* 2002;62(5):1791-8.
77. Oberg BP, McMenamin E, Lucas FL, McMonagle E, Morrow J, Ikizler TA, et al. Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2004;65(3):1009-16.
78. Nascimento MM, Pecoits-Filho R, Qureshi AR, Hayashi SY, Manfro RC, Pachaly MA, et al. The prognostic impact of fluctuating levels of C-reactive protein in Brazilian haemodialysis patients: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(11):2803-9.
79. Winkelmayr WC, Lorenz M, Kramar R, Fodinger M, Horl WH, Sunder-Plassmann G. C-reactive protein and body mass index independently predict mortality in kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2004;4(7):1148-54.
80. Ducloux D, Kazory A, Chalopin JM. Predicting coronary heart disease in renal transplant recipients: a prospective study. *Kidney Int.* 2004;66(1):441-7.

81. Malyszko J, Malyszko JS, Pawlak K, Mysliwiec M. Resistin, a new adipokine, is related to inflammation and renal function in kidney allograft recipients. *Transplant Proc.* 2006;38(10):3434-6.
82. Ozdemir NF, Elsurer R, Ibis A, Arat Z, Haberal M. Serum C-reactive protein surge in renal transplant recipients: link with allograft survival. *Transplant Proc.* 2007 May;39(4):934-7.
83. van Ree RM, Oterdoom LH, de Vries AP, Gansevoort RT, van der Heide JJ, van Son WJ, et al. Elevated levels of C-reactive protein independently predict accelerated deterioration of graft function in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(1):246-53.
84. Moreau K, Chauveau P, Martin S, El-Haggan W, Barthe N, Merville P, et al. Long-term evolution of body composition after renal transplantation: 5-year survey. *J Ren Nutr.* 2006;16(4):291-9.
85. El Haggan W, Vendrely B, Chauveau P, Barthe N, Castaing F, Berger F, et al. Early evolution of nutritional status and body composition after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis.* 2002;40(3):629-37.
86. Porrini E, Gomez MD, Alvarez A, Cobo M, Gonzalez-Posada JM, Perez L, et al. Glycated haemoglobin levels are related to chronic subclinical inflammation in renal transplant recipients without pre-existing or new onset diabetes. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(7):1994-9.
87. van Ree RM, de Vries AP, Oterdoom LH, The TH, Gansevoort RT, Homan van der Heide JJ, et al. Abdominal obesity and smoking are important determinants of C-reactive protein in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(11):2524-31.
88. Teplan V, Valkovsky I, Teplan V, Jr., Stollova M, Vyhnanek F, Andel M. Nutritional consequences of renal transplantation. *J Ren Nutr.* 2009;19(1):95-100.
89. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res.* 1998 ;6 Suppl 2:51-20.
90. Baum CL. Weight gain and cardiovascular risk after organ transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2001;25(3):114-9.
91. World Health Organization: Physical Status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Commite WHO Technical Report Series 854 Geneva. 1995.
92. el-Agroudy AE, Wafa EW, Gheith OE, Shehab el-Dein AB, Ghoneim MA. Weight gain after renal transplantation is a risk factor for patient and graft outcome. *Transplantation.* 2004;77(9):1381-5.
93. Rigatto C. Clinical epidemiology of cardiac disease in renal transplant recipients. *Semin Dial.* 2003 (2):106-10.
94. Heaf J, Jakobsen U, Tvedegaard E, Kanstrup IL, Fogh-Andersen N. Dietary habits and nutritional status of renal transplant patients. *J Ren Nutr.* 2004 Jan;14(1):20-5.
95. Mantoo S, Abraham G, Pratap GB, Jayanthi V, Obulakshmi S, Bhaskar SS, et al. Nutritional status in renal transplant recipients. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2007;18(3):382-6.

96. Torres MR, Motta EM, Souza FC, Guimaraes SS, Souza E, Silva MI. Weight gain post-renal transplantation and its association with glomerular filtration rate. *Transplant Proc.* 2007;39(2):443-5.
97. Diaz JM, Sainz Z, Oliver A, Guirado LI, Facundo C, Garcia-Maset R, et al. Post-renal transplantation weight gain: its causes and its consequences. *Transplant Proc.* 2005;37(9):3839-41.
98. Ducloux D, Kazory A, Simula-Faivre D, Chalopin JM. One-year post-transplant weight gain is a risk factor for graft loss. *Am J Transplant.* 2005;5(12):2922-8.

**Capítulo 6: ARTIGO “Avaliação da síndrome metabólica e suas associações com
inflamação e função do enxerto em pacientes transplantados renais”**

Formatado para submissão à revista TRANSPLANTATION

6.1. Artigo em português

Avaliação da síndrome metabólica e suas associações com inflamação e função do enxerto em pacientes transplantados renais.¹

Mariana G. de Alencastro ¹

Joana R. N. Lemos ¹

Nícia M. R. M. Bastos ²

Alessandra R. Vicari ²

Roberto C. Manfro ^{1,2,3}

¹ Programa de Pós Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

² Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS.

³ Departamento Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS. Brasil

Palavras chaves: Síndrome Metabólica, Inflamação, Obesidade, Transplante de rim.

Contagem de palavras resumo: 321

Contagem de palavras texto: 3276

Número de tabelas: 2

Número de figuras: 2

Correspondência: Dr. Roberto Ceratti Manfro

Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos 2350, sala 2030

Porto Alegre, RS, 90035-003

Fax 51 3359-8121, e-mail: rmanfro@hcpa.ufrgs.br

¹ MGA participou no delineamento e realização do estudo, na redação do artigo e na análise dos dados. JRNL participou na realização do estudo e na redação do artigo. NMRMB participou no delineamento e realização do estudo. ARV participou no delineamento e realização do estudo. RCM participou no delineamento e realização do estudo, na redação do artigo e na análise dos dados.

Não há conflitos de interesse.

LISTA DE ABREVIATURAS

DCV – Doença cardiovascular

DRC – Doença Renal Crônica

IMC – Índice de Massa Corporal

MDRD - Modification of Diet in Renal Disease

NCEP-ATP III – Programa Nacional de Educação sobre Colesterol – III Painel de

Tratamento de Adultos (*National Cholesterol Education Program's*

Adults Treatment Panel III)

PCR – Proteína C-reativa

SM – Síndrome Metabólica

TFG - Taxa de Filtração Glomerular

RESUMO

Introdução: A doença cardiovascular (DCV) é responsável por elevada mortalidade em pacientes transplantados renais. Entre os fatores de risco para DCV encontram-se a síndrome metabólica (SM) e a inflamação crônica. O objetivo do estudo foi avaliar a frequência destas condições e suas possíveis associações com a função do enxerto renal em pacientes transplantados.

Materiais e Métodos: Estudo transversal observacional realizado com 200 pacientes transplantados renais com tempo de transplante entre um e dez anos. A SM foi definida pelos critérios do *National Cholesterol Education Program's Adults Treatment Panel III* (NCEP-ATP III). A inflamação foi avaliada pelo nível sanguíneo da proteína c-reativa (PCR). Foram considerados inflamados os pacientes com PCR maior que 3,4 mg/L. A função renal foi avaliada pela estimativa da taxa de filtração glomerular (TFG), conforme a equação re-expressa *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD).

Resultados: A SM ocorreu em 71 pacientes (prevalência 35,5%). Os pacientes com SM apresentaram valores significativamente aumentados de uréia e PCR e diminuídos da TFG. Inflamação esteve presente em 66 pacientes (prevalência 33%). As médias da circunferência da cintura, índice de massa corporal (IMC) e triglicerídeos (TG) foram significativamente maiores no grupo com inflamação. Foi evidenciada uma associação entre SM e inflamação, 32 (45%) pacientes com SM apresentavam-se inflamados e entre os pacientes sem SM o percentual de inflamados foi de 26,4% (34 pacientes) ($P=0,011$). Foi encontrada uma esperada associação entre a SM e obesidade ($P<0,001$) e uma associação estatisticamente significativa entre obesidade e inflamação ($P=0,003$). Foi evidenciada uma associação entre os estágios da função renal e SM sendo o percentual de pacientes com SM significativamente maior no grupo de pacientes nos estágios III e IV da DRC.

Conclusão: Os dados do estudo permitem concluir que há uma associação significativa entre SM, inflamação e obesidade em pacientes transplantados renais. A implicação clínica dos presentes achados deve ser avaliada em estudos longitudinais correlacionando estes marcadores a desfechos duros tais como perda da função do enxerto renal, mortalidade e eventos vasculares.

INTRODUÇÃO

O transplante renal é o tratamento de escolha para uma significativa proporção de pacientes em estágio final da doença renal crônica (DRC). Durante as últimas décadas, os avanços nas técnicas cirúrgicas e imunológicas, cuidados médicos e, principalmente a disponibilidade de terapia imunossupressora mais eficiente e seletiva levou a melhora significativa na sobrevida em curto prazo dos pacientes e enxertos renais. No entanto, em médio e longo prazo, os resultados são claramente insatisfatórios e a grande maioria das perdas ocorre por doença crônica do enxerto renal, principalmente rejeição crônica, nefrotoxicidade e óbito com enxerto funcional (1). Entre as causas de óbito a doença cardiovascular (DCV) é a mais comum sendo responsável por 40-55% da mortalidade observada nesta população (2).

Muitos fatores de risco tradicionais para DCV estão presentes em pacientes transplantados renais. Dentre estes estão a hipertensão, diabetes pós-transplante, dislipidemia, obesidade, tabagismo e anemia (2). Além desses já descritos, outros fatores de risco considerados não tradicionais têm sido implicados na patogênese da DCV em pacientes receptores de transplante renal, entre estes fatores incluem-se hiperhomocisteinemia, proteinúria e a inflamação (3, 4).

A síndrome metabólica (SM) reúne em sua definição alguns dos fatores de risco tradicionais (hipertensão, diabetes, dislipidemia, obesidade) para a DCV. Essa síndrome é um conceito em evolução, porém sua importância após o transplante renal já é aparente (5). A prevalência tem sido relatada em até 63% entre os pacientes transplantados renais (6). Estudos recentes reportam que a SM pode estar associada com a função do enxerto prejudicada a longo prazo (6), eventos cardiovasculares (7), diabetes pós transplante, perda do enxerto e óbito do paciente (8).

Assim como ocorre na população em geral e em pacientes urêmicos a inflamação também tem sido associada a eventos cardiovasculares em pacientes transplantados renais. Ela é evidenciada pelo aumento do número de proteínas de fase aguda, sendo a proteína C-reativa (PCR) o parâmetro de mensuração da microinflamação mais utilizado na prática clínica (9, 10). Tal proteína é produzida por hepatócitos em resposta a infecções, inflamação, injúria e outros estímulos. Isso reflete e amplia a ativação de citocinas demonstrando ser muito bem correlacionado com outros marcadores de inflamação, como a interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (FNT- α) (10, 11). A PCR tem sido identificada como um preditor de eventos cardiovasculares futuros na população em geral (12), como também em pacientes em tratamento dialítico (13), e em pacientes receptores de transplante renal (14, 15). Além disso, há evidências que níveis elevados de PCR após o transplante estão associados com um risco aumentado para nefropatia crônica do enxerto (16).

A recuperação do apetite, o fim das restrições alimentares impostas em outras etapas DRC e os efeitos secundários da medicação imunossupressora fazem com que o ganho de peso seja também um problema relevante do período pós-transplante tardio (17). A obesidade, definida através do índice de massa corporal (IMC) maior que 30 kg/m², é uma das principais complicações do transplante renal, ocorrendo em até 50% dos pacientes, com um ganho de peso médio de 10 kg durante o primeiro ano pós-transplante (18). Estudos clínicos identificaram que a obesidade pode estar associada com aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular, e redução da sobrevida de pacientes e enxertos renais (19).

Em função da importância prognóstica tanto da SM, inflamação e do aumento do IMC após o transplante renal, consideramos relevante avaliar a frequência destas

condições e suas possíveis associações com a função do enxerto renal em pacientes transplantados.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal com pacientes transplantados renais em acompanhamento no ambulatório do Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (HCPA/ UFRGS). Foram incluídos 200 pacientes transplantados renais que preencheram os seguintes critérios de inclusão: tempo mínimo de um ano e máximo de 10 anos pós-transplante; função renal estável nos últimos três meses definida pela variação de creatinina sérica menor ou igual a 0,3mg/dL e aceitação em participar do estudo consentindo ao assinar o termo de consentimento livre e esclarecido. Foram excluídos os pacientes com evidência clínica ou laboratorial de infecção ou inflamação ativa, portadores de doenças auto-imunes e pacientes com TFG estimada menor do que 15mL/minuto.

Foram coletados dados demográficos incluindo idade, sexo, raça, tempo de transplante, tipo de doador, doença de base, terapia imunossupressora e outras medicações em uso. As comorbidades avaliadas foram: hipertensão arterial (HAS), diabetes *mellitus* pré ou pós-transplante, dislipidemia, obesidade, tabagismo. Além disso, foram coletados os resultados de exames laboratoriais realizados no dia anterior a consulta.

Em consulta médica rotineira de acompanhamento pós-transplante foi feita a aferição da pressão arterial, peso corpóreo, estatura e da circunferência da cintura. O

peso corporal foi aferido em balança com precisão de 0,1 kg e a estatura foi mensurada através de estadiômetro com precisão de 0,5 cm. O IMC foi calculado a partir da equação: peso corporal, em quilos, dividido pela estatura, em metros, elevada ao quadrado. Os pacientes foram classificados, conforme o IMC, da seguinte maneira: desnutrido (IMC < 18,5 kg/m²), eutrófico (IMC 18,5-24,9 kg/m²), sobrepeso (25-29 kg/m²), obeso grau I (30-34,9 kg/m²), obeso grau II (35-39,9 kg/m²) e obeso grau III (\geq 40) (20). A circunferência da cintura foi medida com fita métrica inelástica, posicionando-a no ponto médio entre a última costela e a parte superior da crista ilíaca. Além disso, os pacientes realizaram coleta de sangue para posterior análise bioquímica da PCR.

Síndrome Metabólica

A SM foi definida pelos critérios do *National Cholesterol Education Program's Adults Treatment Panel III* (NCEP-ATP III), sendo estes: obesidade abdominal, medida pela circunferência da cintura (CC), (> 102 cm em homens e > 88 cm em mulheres); triglicerídeos (TG) \geq 150mg/dL; HDL colesterol (HDL-c), (< 40 mg/dL em homens e < 50 mg/dL em mulheres); pressão arterial sistólica (PAS) \geq 130 mmHg ou diastólica (PAD) \geq 85 mmHg e glicemia de jejum \geq 100mg/dL. Os pacientes foram diagnosticados com SM quando apresentavam a concomitância de pelo menos três dos componentes listados acima (21).

Inflamação

O estado inflamatório foi estimado pela medida da PCR que foi analisada por nefelometria, utilizando o reagente CardioPhase* hsCRP (Dade Behring, Alemanha). Na ausência de valores validados, relacionados a desfechos, em pacientes transplantados

renais, utilizamos como ponte de corte para inflamação o valor médio observado na população deste estudo.

Função Renal

A função renal foi estimada através da taxa de filtração glomerular (TFG), conforme a equação re-expressa do “Modification of diet in Renal Disease” (MDRD) study: $TFG = 175 \times (\text{creatinina})^{-1,154} \times (\text{idade})^{-0,023} \times (0,742 \text{ mulher}) \times (1,210 \text{ raça negra})$ (22). Depois de realizado o cálculo da TFG, os pacientes foram classificados conforme os estágios da DRC: estágio I: ≥ 90 mL/min/1,73m²; estágio II: 60-89 mL/min/1,73m², estágio III: 30-59 mL/min/1,73m²; estágio IV: 15-29 mL/min/1,73m²; e estágio V: <15 mL/min/1,73m² (23).

Análises estatísticas

As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) para Windows versão 16. As variáveis foram testadas quanto à sua normalidade pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Os resultados foram apresentados como média \pm desvio padrão para as variáveis com distribuição normal e como mediana e intervalo interquartil para as variáveis sem distribuição normal. As variáveis simétricas foram comparadas através do teste t de Student e as variáveis assimétricas através do teste U de Mann-Whitney. As variáveis categóricas foram associadas conforme o teste Qui-quadrado com correção de Yates. Para estimar as razões de prevalência foi utilizada a regressão de Poisson a variância robusta. As variáveis contínuas foram correlacionadas através do teste de Spearman, quando as mesmas apresentavam distribuição assimétrica. As variáveis quantitativas com distribuição assimétrica foram comparadas entre três ou mais categorias de

variáveis categóricas pelo teste de Kruskal-Wallis. Foi realizada a transformação por postos da variável com distribuição assimétrica e posteriormente comparada essa transformação entre os grupos pelo teste de Tukey para localizar as diferenças. O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Foram avaliados 200 pacientes transplantados renais, 56,5% do gênero masculino, com média de idade de $45,67 \pm 11,51$ anos 46 ± 12 anos. A mediana do tempo de transplante foi de 44 (19-71) meses, e 67,5% ($n=135$) receberam o órgão de doador falecido. As doenças renais de base foram hipertensão arterial em 49 pacientes (24,5%), glomerulopatias primárias em 36 pacientes (18%), doença renal policística em 27 pacientes (13,5%) nefropatia diabética em 15 (7,5%) pielonefrite crônica em 14 (7%), causas diversas em 14 (7%) e em 52 pacientes (26%) a etiologia da doença renal não foi estabelecida. As co-morbidades que ocorreram com maior frequência foram: HAS em 79,5% ($n=159$), dislipidemia em 28% ($n=56$), obesidade em 17,5% ($n=35$) e infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) em 16,5% ($n=33$). Diabetes *mellitus* pré-transplante ocorreu em 16 pacientes (8%), diabetes *mellitus* pós-transplante em 18 pacientes (9%) e 11 pacientes (5,5%) eram tabagistas.

Todos os pacientes usavam prednisona em doses baixas de manutenção. Inibidores de calcineurina foram utilizados por 179 pacientes (89,5%). Micofenolato sódico ou mofetil em 168 (84%), azatioprina em 15 (7,5%) e rapamicina em sete (6,0%). As principais medicações não imunossupressoras utilizadas foram: anti-hipertensivos em 158 pacientes (79%), inibidores da bomba de prótons em 123 (61,5%), diurético em 73 (36,5%), estatinas em 56 (28%), insulina em 25 (12,5%), aspirina em 26 (13%) e hipoglicemiantes orais em 6 (3%),

Na avaliação nutricional, de acordo com as categorias do IMC, 82 pacientes (41%) foram considerados eutróficos, 83 (41,5%) com sobrepeso e 35 (17,5 %) obesos, sendo 24 (12%) classificados como obesos grau I, nove (4,5%) grau II e dois (1%) grau III. Na amostra em estudo nenhum paciente foi classificado como desnutrido.

A TFG estimada média foi de $52,04 \pm 19,86$ mL/min/1,73m². Dez pacientes (5%) foram classificados no estágio I, 49 (24,5%) no estágio II, 116 (58%) foram classificados no estágio III e no estágio IV houve 25 pacientes (12,5%).

A análise das variáveis relacionadas à SM e a inflamação estão descritas na tabela 1. A SM ocorreu em 71 pacientes, resultando em prevalência de 35,5%. Conforme esperado os pacientes com SM apresentaram valores significativamente aumentados nos seus diferentes componentes. Adicionalmente, pacientes com SM apresentaram valores significativamente aumentados de uréia e PCR e valores diminuídos da TFG (tabela 1).

Inflamação esteve presente em 66 pacientes, com prevalência de 33%. Entre as variáveis analisadas observou-se que as médias da circunferência da cintura, IMC e TG foram significativamente maiores no grupo de pacientes com inflamação (tabela 1).

Foi evidenciada uma associação entre SM e inflamação. Trinta e dois (45%) pacientes com SM apresentavam-se inflamados e entre os pacientes sem SM o percentual de inflamados foi de 26,4% (34 pacientes) (P = 0,011) Da mesma forma, conforme ilustrado na figura 1, encontrou-se que os valores medianos e os intervalos interquartis da PCR foram significativamente maiores no grupo de pacientes com SM [3,2 (1,2-5,4)] comparados aos sem SM [1,2 (0,6-3,8)] (p < 0,001).

Na avaliação da associação entre as categorias da classificação do IMC e a prevalência de inflamação encontramos associações estatisticamente significativas entre obesidade e inflamação. Conforme demonstrado na tabela 2, no grupo geral de pacientes a razão de prevalências aumentou significativamente no subgrupo dos obesos, já no grupo de pacientes com DRC III+IV a razão de prevalências aumentou significativamente nos sub-grupos de pacientes com sobrepeso e obesos evidenciando uma possível associação entre a perda de função do enxerto e a frequência de inflamação (tabela 2).

Foram encontradas correlações positivas da PCR com a circunferência da cintura ($r_s = 0,270$; $p < 0,001$), com a glicemia ($r_s = 0,174$; $p = 0,014$) e com os TG séricos ($r_s = 0,229$; $p = 0,001$) não havendo correlações significativas com os outros componentes da SM. Ao correlacionar a PCR a outras variáveis foram encontradas correlações positivas com IMC ($r_s = 0,315$; $p < 0,001$) e com o colesterol total ($r_s = 0,173$; $p = 0,015$).

Na figura 2 estão demonstradas as comparações dos valores medianos e os intervalos interquartis da PCR nos grupos de pacientes eutróficos, sobrepesos e obesos. Foi encontrada uma diferença significativa entre os grupos ($p < 0,001$), e usando-se o teste de Tukey, evidenciou-se uma diferença entre o grupo de eutróficos e sobrepesos ($p = 0,042$) e eutróficos e obesos ($p < 0,001$).

Para avaliação da associação da função do enxerto renal com SM e da função renal com inflamação os pacientes transplantados que se encontravam no estágio I e II da DRC foram agrupados (59 pacientes), assim como os que se encontravam nos estágios III e IV (141 pacientes). No primeiro grupo 14 pacientes apresentaram SM resultando em uma prevalência de 23,7%, enquanto que 57 pacientes do segundo grupo a apresentaram com prevalência de 40,4%. A diferença de prevalências de SM entre os

dois grupos foi estatisticamente significativa ($p = 0,037$). No entanto, a prevalência de inflamação foi de 30,5% (18 pacientes) e 34% (48 pacientes) nos respectivos grupos, diferença que não alcançou significância estatística ($p = 0,749$).

DISCUSSÃO

Diversos fatores contribuem para a elevada prevalência da SM em pacientes transplantados renais. Entre eles possuem papel relevante a terapia imunossupressora, o ganho de peso pós-transplante, o tempo de diálise pré-transplante e possivelmente a função do enxerto renal (6). A terapia imunossupressora com corticosteróides, inibidores de calcineurina e rapamicina está associada ao desenvolvimento de importantes alterações no metabolismo dos lipídeos (24, 25), assim como a correção da uremia com melhora do apetite e o uso de corticosteróides levam freqüentemente ao desenvolvimento de sobrepeso e obesidade após o transplante (26, 27). Além disso, na população geral o desenvolvimento de estados pró-trombóticos e pró-inflamatórios estão associados a SM (28-30).

Elevada prevalência de SM após o transplante renal foi previamente reportada em outros estudos (6, 8, 31). de Vries et al., utilizando os critérios diagnósticos da NCEP-ATP III, reportaram que 63% dos pacientes transplantados apresentam SM em sua casuística (6). Já Porrini et al, utilizando os mesmos critérios, porém substituindo a circunferência da cintura pelo IMC, reportaram prevalência de 22,6% de SM um ano após o transplante (8). No presente estudo, em que utilizamos os critérios diagnósticos da NCEP-ATP III, a prevalência encontrada foi de 35,5%. Essa variação de prevalências é possivelmente explicada pela utilização de diferentes componentes da SM em cada estudo, que podem apresentar diferentes freqüências em pacientes transplantados renais, sendo o tempo decorrido desde o transplante outra variável de

importante consideração em cada casuística (6, 8, 31). Adicionalmente, variáveis na composição da amostra estudada incluindo o tempo prévio de terapia dialítica, porcentagem de transplantes pré-emptivos, distribuição de tipo de doador (vivo ou falecido) e as doses de manutenção das drogas imunossupressoras podem potencialmente influenciar na prevalência da SM (6, 8).

A obesidade é uma complicação freqüente pós-transplante renal sendo um fator de risco bem estabelecido para a doença aterosclerótica. Além disso, ela está associada ao aumento do risco de diabetes mellitus, dislipidemia e hipertensão arterial (32). Neste estudo encontrou-se que 41,5% dos pacientes apresentaram sobrepeso e 17,5% foram avaliados como sendo obesos. Estas freqüências são muito semelhantes as descritas em estudos com números de pacientes e tempos de seguimento equiparáveis aos da presente amostra (15, 33).

A inflamação também é considerada um fator de risco não tradicional para DCV em pacientes transplantados renais. Na prática clínica ela é detectada pelo aumento nos níveis da PCR. No entanto, os valores correlacionados aos desfechos cardiovasculares são diferentes na população normal e em pacientes urêmicos não havendo pontos de corte validados para pacientes transplantados renais. Cueto-Manzano et al mediram a PCR previamente e em diferentes momentos após o transplante renal encontrando uma significativa diminuição até um ano após o transplante momento a partir do qual o seu valor estabilizou-se em torno de 3,2 mg/L (34). Outro estudo encontrou resultados semelhantes, tanto os biomarcadores de inflamação (interleucina-6, TNF α e PCR) como os de estresse oxidativo apresentaram um rápido declínio após o transplante renal (35). No presente estudo utilizou-se como ponto de corte para as análises o valor da média da PCR encontrada na nossa amostra que coincide com os valores médios

encontrados em pacientes transplantados renais por outros pesquisadores (34, 35). Utilizando-se este ponto de corte para a categorização de inflamação isto resultou em que um terço dos pacientes fossem considerados inflamados e interessante encontrou-se que os níveis mais elevados da PCR estiveram associados ao aumento de peso, circunferência abdominal e nível dos TG.

O estado pró-inflamatório tem sido considerado um componente da SM (36). Marcadores de inflamação, tais como a PCR, fator de necrose tumoral, fibrinogênio, interleucina-6, entre outros, estão associados à SM (37). No presente estudo encontraram-se níveis significativamente aumentados de PCR nos pacientes com SM e uma proporção significativamente maior de pacientes com PRC maior do que o ponto de corte para inflamação utilizado. Estes achados dão suporte à possível relevância clínica da associação entre SM e inflamação.

Uma correlação positiva estatisticamente significativa foi encontrada entre a PCR e o IMC. Ao avaliar-se as distribuições dos valores da PCR, categorizados de acordo com o IMC (figura 1) observam-se diferenças significativas entre o grupo de eutróficos e sobrepesos e entre eutróficos e obesos. Tais dados demonstram que a PCR aumenta conforme o aumento do IMC. A partir deste achado pode-se sugerir que o componente da SM associado a inflamação seja o da obesidade sendo as implicações desta conclusões importantes na prevenção e no manejo desta condição.

Da mesma forma quando avaliamos as categorias de IMC com a presença de SM e inflamação encontramos associações significativas (Tabela 2). O grupo de pacientes com sobrepeso apresentou prevalência de SM 2,7 vezes maior que o grupo de pacientes eutróficos. Já no grupo de pacientes obesos este aumento de prevalência foi 4,1 vezes maior. Tais resultados são esperados já que a obesidade é um dos componentes que

constituem a definição da SM, no entanto, devido a sua relevância é possível que devam ser estabelecidos diferentes pesos para os componentes da SM, em especial para a obesidade (38). Quanto à inflamação, os pacientes com sobrepeso apresentaram 1,4 vezes a prevalência de inflamação quando comparados ao grupo de eutróficos, já o grupo de obesos este aumento de prevalência foi de 2,1 vezes. Esses dados suportam adicionalmente a noção de que a inflamação está significativamente associada à obesidade (37).

A diminuição da taxa de filtração glomerular é um risco independente para eventos cardiovasculares (39). Oliveira e colaboradores reportaram que 52,9% dos pacientes transplantados encontravam-se em estágio III da DRC (40). Igualmente, no estudo de Fernandez-Fresnedo et al 50,2% foram classificados no estágio III. (41). No presente estudo 58% (116) dos pacientes foram classificados no estágio III da DRC No presente estudo, a TFG apresentou valores significativamente diminuídos em pacientes com SM, possivelmente devido ao impacto das condições presentes na SM que podem contribuir para a perda de função renal. Interessantemente, em suporte ao acima discutido, a prevalência de pacientes com SM foi significativamente maior no grupo de pacientes em estágio III e IV da DRC dando suporte à hipótese de que a SM e a inflamação possam estar envolvidas na deterioração da função renal em pacientes transplantados renais.

Os dados do estudo permitem concluir que há uma associação entre a SM a, inflamação e obesidade em pacientes transplantados renais. No período pós-transplante tardio, complicações como perda de função do enxerto, hipertensão arterial, dislipidemias, diabetes méllitus e obesidade são freqüentes devido ao uso da terapia imunossupressora e hábitos de vida inadequados, como sedentarismo e não adequação

da dieta (17). Dessa forma, a SM que representa a união desses fatores tende a assumir prevalências elevadas aumentando assim o risco de mortalidade por DCV.

O presente estudo demonstrou uma associação entre síndrome metabólica e inflamação após o transplante renal. A função renal foi menor nos pacientes com síndrome metabólica e houve uma correlação positiva entre IMC e os níveis de PCR. No entanto, devido ao desenho transversal do presente estudo um efeito causal não pode ser estabelecido.

RECONHECIMENTOS

Esse trabalho obteve suporte financeiro do Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA).

MGA recebeu bolsa de estudo da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e RCM é pesquisador do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

REFERÊNCIAS

1. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med* 2000; 342 (9): 605.
2. Fernández-Fresnedo G, Rodrigo E, Valero R, Arias M. Traditional cardiovascular risk factors as clinical markers after kidney transplantation. *Transplant Rev* 2006; 20: 88.
3. Ojo AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation* 2006; 82 (5): 603.
4. Gill JS. Cardiovascular disease in transplant recipients: current and future treatment strategies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3 Suppl 2: S29.
5. Sharif A. Metabolic syndrome and solid-organ transplantation. *Am J Transplant* 2010; 10 (1): 12.
6. de Vries AP, Bakker SJ, van Son WJ, et al. Metabolic syndrome is associated with impaired long-term renal allograft function; not all component criteria contribute equally. *Am J Transplant* 2004; 4 (10): 1675.
7. Courivaud C, Kazory A, Simula-Faivre D, Chalopin JM, Ducloux D. Metabolic syndrome and atherosclerotic events in renal transplant recipients. *Transplantation* 2007; 83 (12): 1577.
8. Porrini E, Delgado P, Bigo C, et al. Impact of metabolic syndrome on graft function and survival after cadaveric renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2006; 48 (1): 134.
9. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340 (6): 448.
10. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111 (12): 1805.
11. Suliman ME, Stenvinkel P. Contribution of inflammation to vascular disease in chronic kidney disease patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2008; 19 (3): 329.
12. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347 (20): 1557.

13. Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA. C-Reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35 (3): 469.
14. Ducloux D, Kazory A, Chalopin JM. Predicting coronary heart disease in renal transplant recipients: a prospective study. *Kidney Int* 2004; 66 (1): 441.
15. Winkelmayr WC, Lorenz M, Kramar R, Fodinger M, Horl WH, Sunder-Plassmann G. C-reactive protein and body mass index independently predict mortality in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2004; 4 (7): 1148.
16. Teppo AM, Tornroth T, Honkanen E, Gronhagen-Riska C. Elevated serum C-reactive protein associates with deterioration of renal function in transplant recipients. *Clin Nephrol* 2003; 60 (4): 248.
17. Teplan V, Valkovsky I, Teplan V, Jr., Stollova M, Vyhnaneck F, Andel M. Nutritional consequences of renal transplantation. *J Ren Nutr* 2009; 19 (1): 95.
18. Baum CL. Weight gain and cardiovascular risk after organ transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2001; 25 (3): 114.
19. el-Agroudy AE, Wafa EW, Gheith OE, Shehab el-Dein AB, Ghoneim MA. Weight gain after renal transplantation is a risk factor for patient and graft outcome. *Transplantation* 2004; 77 (9): 1381.
20. World Health Organization: Physical Status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 854. Geneva 1995.
21. 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.
22. Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem* 2007; 53 (4): 766.
23. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (2 Suppl 1): S1.
24. Mathis AS, Dave N, Knipp GT, Friedman GS. Drug-related dyslipidemia after renal transplantation. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61 (6): 565.

25. Legendre C, Campistol JM, Squifflet JP, Burke JT. Cardiovascular risk factors of sirolimus compared with cyclosporine: early experience from two randomized trials in renal transplantation. *Transplant Proc* 2003; 35 (3 Suppl): 151S.
26. van den Ham EC, Kooman JP, Christiaans MH, Nieman FH, van Hooff JP. Weight changes after renal transplantation: a comparison between patients on 5-mg maintenance steroid therapy and those on steroid-free immunosuppressive therapy. *Transpl Int* 2003; 16 (5): 300.
27. Ward HJ. Nutritional and metabolic issues in solid organ transplantation: targets for future research. *J Ren Nutr* 2009; 19 (1): 111.
28. Balkau B, Valensi P, Eschwege E, Slama G. A review of the metabolic syndrome. *Diabetes Metab* 2007; 33 (6): 405.
29. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365 (9468): 1415.
30. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech* 2009; 2 (5-6): 231.
31. Faenza A, Fuga G, Nardo B, et al. Metabolic syndrome after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2007; 39 (6): 1843.
32. Friedman AN, Miskulin DC, Rosenberg IH, Levey AS. Demographics and trends in overweight and obesity in patients at time of kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2003; 41 (2): 480.
33. Heaf J, Jakobsen U, Tvedegaard E, Kanstrup IL, Fogh-Andersen N. Dietary habits and nutritional status of renal transplant patients. *J Ren Nutr* 2004; 14 (1): 20.
34. Cueto-Manzano AM, Morales-Buenrostro LE, Gonzalez-Espinoza L, et al. Markers of inflammation before and after renal transplantation. *Transplantation* 2005; 80 (1): 47.
35. Simmons EM, Langone A, Sezer MT, et al. Effect of renal transplantation on biomarkers of inflammation and oxidative stress in end-stage renal disease patients. *Transplantation* 2005; 79 (8): 914.
36. Festa A, D'Agostino R, Jr., Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102 (1): 42.

37. Sutherland JP, McKinley B, Eckel RH. The metabolic syndrome and inflammation. *Metab Syndr Relat Disord* 2004; 2 (2): 82.
38. Executive Summary of The 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). *JAMA* 2001; 285 (19): 2486.
39. Manjunath G, Tighiouart H, Coresh J, et al. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. *Kidney Int* 2003; 63 (3): 1121.
40. Costa de Oliveira CM, Mota MU, Mota RS, et al. Prevalence and staging of chronic kidney disease in renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2009; 23 (5): 628.
41. Fernandez-Fresnedo G, de Francisco A, Ruiz JC, et al. Relevance of chronic kidney disease classification (K/DOQI) in renal transplant patients. *Transplant Proc* 2006; 38 (8): 2402.

Tabela 1: Comparação dos grupos com e sem SM e dos grupos com e sem inflamação.

	SM (sim) (n=71)	SM (não) (n= 129)	p	Inflamação (sim) (n=66)	Inflamação (não) (n=134)	p
Idade (anos)	48,45 ± 10,08 ^a	44,13 ± 11,98 ^a	0,007	47,05 ± 11,25 ^a	44,99 ± 11,61 ^a	0,230
Raça (caucasóides/não caucasóides)	57/14	107/22	0,702	58/8	106/28	0,171
Tempo pós-TR (meses)	37 (16-75) ^b	45 (19-71) ^b	0,486	43,5 (19-79,5) ^b	44 (17,75-68,25) ^b	0,733
Doador (vivo/falecido)	20/51	45/84	0,349	24/42	41/93	0,426
CC (cm)	99,87 ± 13,21 ^a	87,16 ± 11,43 ^a	< 0,001	94,69 ± 12,25 ^a	90,18 ± 13,89 ^a	0,026
TG (mg/dL)	236,01 ± 72,85 ^a	145,52 ± 61,33 ^a	< 0,001	193,58 ± 79,61 ^a	169,80 ± 77,12 ^a	0,044
HDL-c (mg/dL)	41 (35-49) ^b	53 (42-65) ^b	< 0,001	46 (38,5-60,5) ^b	47,5 (38,75-59,25) ^b	0,704
PAD (mmHg)	85,65 ± 11,78 ^a	82,07 ± 10,57 ^a	0,026	83,67 ± 11,47 ^a	83,57 ± 11,16 ^a	0,541
PAS (mmHg)	140,32 ± 16,07 ^a	131,41 ± 19,11 ^a	0,001	133,83 ± 18,47 ^a	134,59 ± 19,20 ^a	0,419
Glicemia (mg/dL)	109 (92-128) ^b	91 (86-99,5) ^b	< 0,001	95,5 (88-112,25) ^b	93 (87-103,25) ^b	0,148
Hb (mg/dL)	13,29 ± 1,98 ^a	12,91 ± 1,64 ^a	0,147	13,17 ± 1,74 ^a	12,98 ± 1,79 ^a	0,492
Ht (mg/dL)	40,72 ± 5,86 ^a	40,07 ± 4,85 ^a	0,403	40,71 ± 5,45 ^a	40,10 ± 5,12 ^a	0,442
CT (mg/dL)	207,31 ± 43,50 ^a	193,73 ± 48,62 ^a	0,051	194,68 ± 47,47 ^a	197,59 ± 47,81 ^a	0,099
Creatinina (mg/dL)	1,52 (1,19-2,06) ^b	1,48 (1,16-1,76) ^b	0,189	1,43 (1,14-1,74) ^b	1,51 (1,18-1,95) ^b	0,220
Uréia (mg/dL)	63 (46-90) ^b	56 (43-69) ^b	0,031	58 (45,75-78,25) ^b	59 (44-74,25) ^b	0,706
TFGe (mL/min/1,73m ²)	48,17 ± 18,88 ^a	54,17 ± 20,14 ^a	0,041	51,83 ± 19,22 ^a	52,23 ± 20,74 ^a	0,833
IMC (mg/dL)	28,93 ± 4,23 ^a	25,14 ± 3,99 ^a	< 0,001	27,91 ± 4,48 ^a	25,79 ± 4,28 ^a	< 0,001
PCR (mg/dL)	3,2 (1,2-5,4) ^b	1,2 (0,6-3,8) ^b	< 0,001	5,45 (4,2-8,8) ^b	1 (0,58-1,62) ^b	< 0,001

^a Valores expressos em média ± DP. ^b Valores expressos em mediana e intervalo interquartil (p25-75).

SM (síndrome metabólica); CC (circunferência da cintura); TG (triglicerídeos); HDL-c (HDL colesterol); PAD (pressão arterial diastólica), PAS (pressão arterial sistólica); Hb (hemoglobina); Ht (hematócrito); CT (colesterol total); TFGe (taxa de filtração glomerular estimada); IMC (índice de massa corporal); PCR (proteína c-reativa); TR (transplante renal).

Tabela 2: Associação entre as classificações do IMC e a razão das prevalências de inflamação no grupo em geral de pacientes e no grupo de pacientes em estágios III e IV da DRC agrupados.

	Amostra Geral (N = 200)			Pacientes com DRC III+IV (N = 141)		
	Inflamação N (%)	RP - IC 95%	p*	Inflamação N (%)	RP - IC 95%	p*
Eutróficos (N=82/57)	20 (24,4)	1	-	12 (21,1)	1	-
Sobrepesos (N=83/57)	28 (37,7)	1,4 (0,9 – 2,5)	0,191	23 (40,4)	1,9 (1,1 – 3,5)	0,032
Obesos (N=35/27)	18 (51,4)	2,1 (1,3 – 3,5)	0,003	13 (48,1)	2,3 (1,2 – 4,3)	0,011

*Razão de prevalências (regressão de Poisson). SM (síndrome metabólica); RP (razões de prevalência); IC (intervalo de confiança). O primeiro número em cada categoria corresponde a amostra geral e o segundo corresponde a amostra de pacientes com DRC III+IV. A comparação estatística foi realizada com o grupo de pacientes eutróficos.

FIGURA 1.

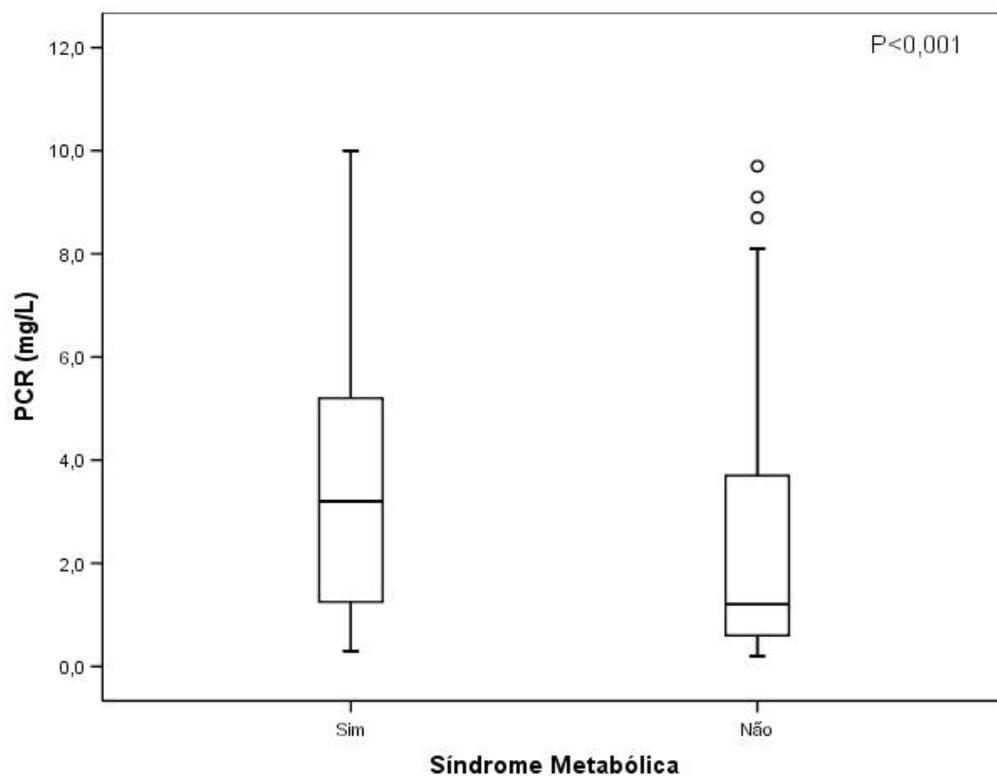
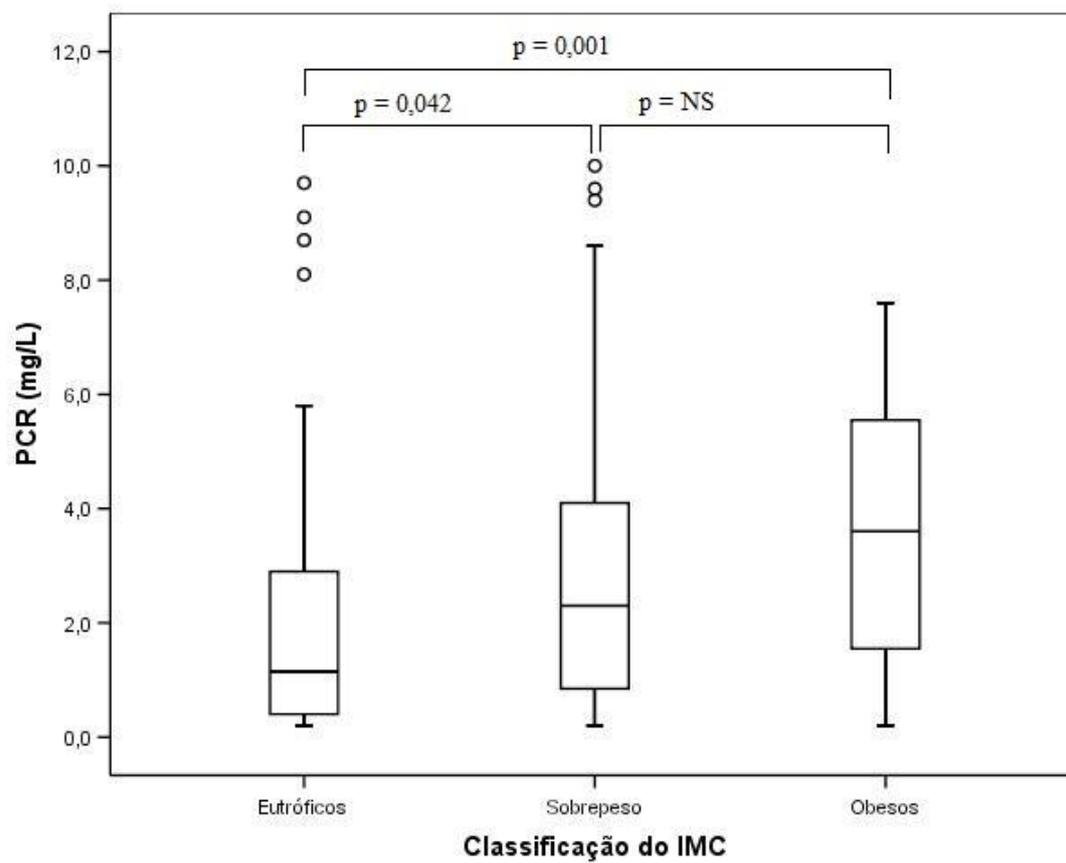


FIGURA 2.



Legendas das figuras.

Figura 1. Distribuição dos valores da PCR (mg/L) entre os grupos de pacientes com e sem síndrome metabólica. Gráficos do tipo box-plot apresentando os valores medianos, percentis 25-75, percentis 10-90 e *outliers*.

Figura 2. Distribuição dos valores da PCR (mg/L) entre as categorias de classificação do IMC. Gráficos do tipo box-plot apresentando os valores medianos, percentis 25-75, percentis 10-90 e *outliers*. Eutrófico: IMC (18,5-24,9kg/m²); Sobrepeso: IMC (25-29,9 kg/m²), Obeso: IMC (≥ 30 kg/m²).

6.2. Artigo em inglês

Evaluation of metabolic syndrome and its associations with inflammation and graft function in renal transplant recipients.²

Mariana G. de Alencastro ¹

Joana R. N. Lemos ¹

Nícia M. R. M. Bastos ²

Alessandra R. Vicari ²

Roberto C. Manfro ^{1,2,3}

¹ Post Graduation Medicine: Medical Science Program, Federal University of Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS. Brazil

² Division of Nephrology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, RS. Brazil

³ Department Internal Medicine, School of Medicine, Federal University of Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS. Brazil

Keywords: Metabolic Syndrome, Inflammation, Obesity, Kidney Transplant,

Word count of abstract: 315

Word count of text: 3.051

Number of tables: 2

Number of figures: 2

Address correspondence to: Roberto C. Manfro, M.D., Ph.D.
Division of Nephrology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre,
2350 Ramiro Barcelos Street, Room 2030, Porto Alegre, RS, 90035-003, Brazil.
Fax number 55 51 3359-8121, e-mail: rmanfro@hcpa.ufrgs.br

² MGA participated in the design and conduction of the study, in the writing of the article and data analysis. JRNL participated in the conduction of the study and in writing the article. NMRMB participated in the design and conduction of the study. ARV participated in the study design and conduction. RCM participated in the design and conduction of the study, in writing the article and data analysis. The authors disclose no conflict of interest.

ABBREVIATIONS

CVD – Cardiovascular disease

CRD – Chronic Renal Disease

BMI – Body Mass Index

MDRD - Modification of Diet in Renal Disease

NCEP-ATP III – National Cholesterol Education Program's Adults Treatment Panel III

PCR – C-reactive Protein

MS – Metabolic Syndrome

GFR – Glomerular Filtration Rate

ABSTRACT

Background: Cardiovascular disease (CVD) accounts for increased mortality in renal transplant recipients. Among the risk factors for CVD are the metabolic syndrome (MS) and chronic inflammation. The aim of the study was to evaluate the frequency of these conditions and its possible associations with graft function in renal transplant recipients.

Methods: A cross-sectional study was carried out with 200 renal transplant patients with time of transplant between one and ten years. MS was defined by the National Cholesterol Education Program's Adults Treatment Panel III (NCEP-ATP III) criteria. Inflammation was assessed by CRP serum levels. Patients with CRP > 3.4 mg/L were considered as inflamed. Renal function was assessed by the glomerular filtration rate (GFR), accordingly to the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) equation.

Results: MS occurred in 71 patients (35.5% prevalence). Patients with MS had significantly increased levels of urea and CRP and decreased GFR levels. Inflammation was present in 66 patients (33% prevalence). The waist perimeter means, BMI and TG were significantly higher in the group of inflamed patients. An association between MS and inflammation was demonstrated, 32 (45%) patients with MS were inflamed and among the patients without MS the rate of inflamed patients was 26.4% (34 patients) (P=0.011). An expected association between MS and obesity was found (P<0.001) and also an statistically significant association between obesity and inflammation (P=0.003). An association between renal function and MS was observed. A significantly higher the percentage of patients with MS in the group of patients in stages III and IV of CRD was shown.

Conclusion: By the study data it is possible to conclude that there is a significant association among MS, inflammation, and obesity in renal transplant recipients. The clinical implications of these findings must be evaluated in longitudinal studies correlating these markers to outcomes such as kidney graft failure, cardiovascular events and mortality.

INTRODUCTION

Kidney transplantation is the treatment choice for a significant proportion of patients with end-stage renal disease (ESRD). During the last decades, the advances in surgery and immunological techniques, medical care and, mainly efficient and selective immunosuppressive therapy availability have led to significant improvement in short term patients and graft survival. However, in medium and long term, the results are clearly unsatisfactory and most of losses occur due to chronic renal allograft failure, mainly chronic rejection and death with functioning graft (1). Among the causes of death cardiovascular disease (CVD) is the most common accounting for approximately 50% of the observed mortality in this population (2).

Many traditional risk factors for cardiovascular disease are present in renal transplant patients. The most prevalent are hypertension, diabetes, dyslipidemia, obesity, smoking and anemia (2). In addition to these, other risk factors considered as non-traditional have been entailed in the pathogenesis of CVD in renal transplant recipients, among these factors are hyperhomocysteinemia, proteinuria and inflammation (3, 4).

Metabolic syndrome (MS) meets in its definition some of the traditional risk factors (hypertension, diabetes, dyslipidemia, obesity) for cardiovascular disease. This syndrome is a developing concept, but its importance post renal transplant is already evident (5). Its prevalence has been referred up to 63% among renal transplant recipients (6). Recent studies report that MS may be associated with impaired graft function in the long-term (6), cardiovascular events (7), posttransplant diabetes, graft loss and patient's death (8).

As it occurs in the general population and in uremic patients, inflammation has been associated to cardiovascular events in renal transplant patients. Inflammation is diagnosed by the increment of acute phase proteins, and the C-reactive protein (CRP) is the most used parameter in the clinical practice (9, 10). This protein is produced by hepatocytes in response to infections, inflammation, injury and other stimulus. It reflects and enhances the activation of cytokines and is well correlated to other inflammation markers, such as interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor (TNF)- α (10, 11). CRP has been identified as a predictor of future cardiovascular events in general population (12), patients undergoing dialysis (13), and in renal transplant recipients (14, 15). Moreover, there is evidence showing that increased CRP levels posttransplantations are associated with a higher risk for chronic graft disease (16).

The restoration of the appetite, the end of alimentary restrictions imposed in other stages of CRD and the secondary effects of the immunosuppressive agents make weight gain a relevant problem in the late posttransplant period. (17). Obesity, defined through body mass index (BMI) higher than 30 kg/m², is one of the main complications of renal transplantation, occurring in up to 50% of patients. The average weight gain is reported to be of 10 kg during the first year posttransplantation (18). Previous studies identified that obesity is associated with an increased cardiovascular morbidity and mortality, and reduced patient and renal graft survival (19).

Due to the prognostic importance of MS, inflammation and the increased BMI after renal transplantation, we believe that it is relevant to evaluate the frequency of these conditions and its possible associations with renal graft function in kidney transplant recipients.

MATERIALS AND METHODS

A cross-sectional study was conducted including renal transplant recipients follow up at the Nephrology Division at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). The study was approved by the Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Federal University Universidade Federal of Rio Grande do Sul Ethics Committee. Two hundred renal transplant recipients that met the following criteria – minimum time posttransplant of 1 year and maximum time of 10 years, stable kidney function in the last three months defined by the variation of serum creatinine $< 0.3\text{mg/dL}$ and accepting to participate in the study by signing the written informed consent - were included in the study. Patients with clinical or laboratorial evidence of infection or active inflammation, auto immune diseases and patients with estimated GFR $< 15\text{mL/minute}$ were excluded.

Demographic data such as age, gender, ethnicity, posttransplant time, organ source (living/deceased), primary renal disease, immunosuppressive treatment and use of other medication were collected. The comorbidities evaluated and record were hypertension, dyslipidemia, obesity, pretransplant and posttransplant diabetes and smoking. Additionally, results from laboratorial examinations performed in the previous day of the appointment were collected.

In a routine posttransplant appointment blood pressure, body weight, height, and waist perimeter data were measured. Body weight was measured in a 0.1 kg precision scale and the height was measured by using a 0.5 cm precise stadiometer. Body mass index was calculated as body weight in kilograms divided by the squared height in meters. Patients were classified, according to BMI: undernourished (BMI $< 18.5\text{ kg/m}^2$), eutrophic (BMI 18.5 to 24.9 kg/m^2), overweight (25 to 29 kg/m^2), obesity class I (30 to 34.9 kg/m^2), obesity class II (35 to 39.9 kg/m^2) and obesity class III ($\geq 40\text{ kg/m}^2$) (20).

The waist perimeter was measured by using an inelastic metric tape, positioning it in the half way between the last rib and the upper part of the iliac crest. Blood samples were drawn for later biochemical analysis and CRP measurements.

Metabolic Syndrome

We used the definition proposed by the National Cholesterol Education Program's Adults Treatment Panel III (NCEP-ATP III) criteria: central obesity, measured by waist circumference (WC), (> 102 cm for men and > 88 cm for women); triglycerides (TG) \geq 150mg/dL; HDL cholesterol (HDL-c), (< 40 mg/dL for men and < 50 mg/dL for women); systolic pressure (SP) \geq 130 mmHg or diastolic pressure (DP) \geq 85 mmHg and fasting glucose \geq 100mg/dL. Patients were diagnosed with MS when presenting at least three of the components listed above (21).

Inflammation

The inflammatory state was estimated by the measurement of CRP that was analyzed by nephelometry, using the reagent CardioPhase* hsCRP (Dade Behring, Germany). In the absence of validated values in the renal transplant recipients population, the mean value observed in the sample of this study was used as a cutoff points for defining inflammation.

Renal Function

Renal function was estimated through creatinine based glomerular filtration rate (GFR), according to MDRD (Modification of diet in Renal Disease) equation: $GFR = 175 \times (\text{creatinine})^{-1.154} \times (\text{age})^{-0.023} \times (0.742 \text{ woman}) \times (1.210 \text{ black race})$ (22). After calculating the GFR, patients were classified according to CRD stages: stage I: > 90

mL/min/1.73m²; stage II: 60-89 mL/min/1.73m², stage III: 30-59 mL/min/1.73m²; stage IV: 15-29 mL/min/1.73m²; and stage V: <15 mL/min/1.73m² (23).

Statistical analysis

Statistical analyses were performed by using the SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) software, for Windows 16 version. Normality of variables was tested using Kolmogorov-Smirnov test. Normality distributed data were expressed as mean \pm standard deviation of the mean. Median and interquartile interval were used for variables without normal distribution. Paired data were compared by using Student's t test and unpaired variables through by Mann-Whitney U test. The categorical variables were associated according to chi square test with Yates' correction. Poisson regression with robust variance was used for the estimation of the prevalence ratios. The continuous variables were correlated by the Spearman's test. Quantitative variables with asymmetric distribution were compared to three or more categorical variables using the Kruskal-Wallis test. A rank transformation of the variables with asymmetric distribution was performed and used for comparison between groups through Tukey's test. A p value lower than 0.05 was accepted as significant.

RESULTS

Two hundred renal transplant recipients were evaluated, 56.5% were men, with mean age 45.67 \pm 11,51 years. The median of transplant time was 44 (19-71) months, and 67.5% (n=135) received the organ from deceased donors. Primary renal diseases were hypertension in 49 patients (24.5%), primary glomerulopathy in 36 patients (18%), adult polycystic kidney disease in 27 patients (13.5%) diabetic nephropathy in 15 (7.5%) chronic pyelonephritis in 14 (7%), other causes in 14 (7%) and in 52 patients

(26%) the etiology of the renal disease was not established. The comorbidities that occurred more frequently were: hypertension in 79.5% (n=159), dyslipidemia in 28% (n=56), obesity in 17.5% (n=35) and hepatitis C virus (HCV) infection in 16.5% (n=33). Pretransplant diabetes occurred in 16 patients (8%), posttransplant diabetes in patients (9%) (18 patients) and 11 patients (5.5%) were smokers.

All patients used maintenance low dose of prednisone. Calcineurin inhibitors were used by 179 patients (89.5%). Micophenolate sodium or mofetil in 168 (84%), azathioprine in 15 (7.5%) and rapamycin in 7 (6.0%). The main non- immunosuppressive medications used were: antihypertensive drugs in 158 patients (79%), proton pump inhibitors in 123 (61.5%), diuretics in 73 (36.5%), statins in 56 (28%), insulin in 25 (12.5%), low dose aspirin in 26 (13%) e hypoglycaemic drugs in 6 (3%),

The nutritional assessment, according to BMI cathegories revealed that 82 patients (41%) were eutrophic, 83 (41.5%) were overweighted and 35 (17.5 %) obese, being 24 (12%) classified as class I obesity, 9 (4.5%) class II obesity and 2 (1%) class III obesity. In this sample no patients were classified as undernourished.

The mean estimated GFR was 52.04 ± 19.86 mL/min/1.73m². Ten patients (5%) were classified as CRD stage I, 49 (24.5%) stage II, 116 (58%) stage III and 25 (12.5%) stage IV.

The analysis of variables related to MS and inflammation are described in table 1. MS occurred in 71 patients, with 35.5% prevalence. As expected patients with MS presented higher values in its different components. Also, patients with MS presented higher values of urea and CRP and decreased of GFR values (table 1).

Inflammation was present in 66 patients, with a 33% prevalence. Among the variables analyzed, it was observed that the mean of the waist circumference, BMI, and TG were significantly higher in the group of patients considered as inflamed (table 1).

An association between MS and inflammation was observed. Thirty-two (45%) patients with MS were inflamed and among patients without MS the percentage of inflamed patients was 26.4% (34 patients) ($P = 0,011$). Shown in figure 1 we found that the mean values and interquartil intervals of CRP were significantly higher in the group of patients with MS [3.2 (1.2-5.4)] compared to the group of patients without MS [1.2 (0.6-3.8)] ($p < 0.001$).

In the assessment of association among BMI classifying categories and the prevalence of inflammation, a statistically significant association was found between obesity and inflammation. As shown in table 2, in the general group of patients the rate of prevalence increased significantly in the obese subgroup, whereas in the CRD III+IV group the prevalence rate increased significantly in the overweight and obese subgroups showing a possible association between the loss of graft function and the frequency of inflammation (table 2).

Positive correlations between CRP with waist circumference ($r_s = 0.270$; $p < 0.001$), with glucose ($r_s = 0.174$; $p = 0.014$) and with serum triglyceride ($r_s = 0.229$; $p = 0.001$) were found, and there were not significant correlations with other components of MS. Also, CRP positively correlated with BMI ($r_s = 0.315$; $p < 0.001$) and with total cholesterol ($r_s = 0.173$; $p = 0.015$).

On figure 2, the comparisons of median and interquartil intervals of CRP in the eutrophic, overweight and obese groups are demonstrated. A significant difference

among the groups ($p < 0.001$) was found, and by Tukey's test, a difference between the eutrophic and overweight groups ($p=0,042$) and between eutrophic and obese groups ($p < 0.001$) was evidenced.

For the evaluation of association of renal function with MS and renal function with inflammation the transplant patients at CRD stages I and II were grouped (59 patients), as well as patients who had CRD stages III and IV (141 patients). In the first group 14 patients presented MS with a 23.7% prevalence, while 57 patients in the second group presented a prevalence of 40.4% ($p = 0,037$). However, the inflammation prevalence was 30.5% (18 patients) and 34% (48 patients) in the respective groups, difference that did not reach statistical significance ($p = 0.749$).

DISCUSSION

Several factors contribute for the high prevalence of MS in renal transplant recipients. Some of them may have relevant role as immunosuppressive therapy, posttransplant weight gain, pretransplant Length of dialysis treatment and renal graft function (6). Immunosuppressive therapy with corticosteroids, calcineurin inhibitors and rapamycin is associated with important modifications in lipid metabolism (24, 25). The correction of uremia leading to increased appetite and the use of corticosteroids frequently lead to the development of posttransplant overweight and obesity (26, 27). Moreover, in general population, the development of prothrombotic and proinflammatory states are associated to the MS. (28-30).

High prevalence of MS was previously reported in other studies (6, 8, 31). De Vries et al., using the diagnostic criteria from NCEP-ATP III, reported that 63% of transplanted patients present MS (6). Porrini et al, using the same criteria, but

substituting the waist circumference for BMI, reported a 22.6% prevalence of MS one year after transplantation (8). In the present study, using the NCEP-ATP III diagnostic criteria, the prevalence was found to be 35.5%. These variations of prevalences are possibly explained by the use of different components of MS in each study, that may present different frequencies in renal transplant recipients. The time of transplant is another important variable to be taken into consideration in each study (6, 8, 31). In addition variables in the composition of study samples including previous time of dialytic therapy, rate of preemptive transplantation, type of donor (deceased or living) and the immunosuppressive drug regimen can potentially influence the MS prevalence (6, 8).

Obesity is a frequent posttransplant complication being a well established risk factor to atherosclerotic disease. Besides, it is associated to the increased risk for diabetes, dyslipidemia and hypertension (32). In this study, 41.5% of patients were overweight and 17.5% were obese. These frequencies are very similar to frequencies found in other studies (15, 33).

Inflammation is also considered a nontraditional risk factor for cardiovascular disease in renal transplant recipients. In the clinical practice it is detected by the increased CRP levels. However, the values correlated to cardiovascular outcomes are different in general population and in uremic patients, and there are no validated cutoffs for renal transplant recipients. Cueto-Manzano et al measured CRP previously and in different moments after renal transplantation, and found a significant decrease until one year after the transplant, leveling off around 3.2 mg/L afterwards (34). Another study found similar results and not only the biomarkers of inflammation (interleukin-6, TNF – α and CRP) but also the markers of oxidative stress presented a fast decrease after

transplantation (35). In the present study, the cutoff point used in the analyzes was the mean value of CRP found in our sample. Interestingly we reached the same mean value found in other by other researchers (34, 35). Using this cutoff point to categorize inflammation the result was that one third of the patients were considered inflamed and interestingly the highest levels of CRP were associated to an increased weight, abdominal circumference and triglycerides.

The proinflammatory state has been considered one component of MS (36). Inflammation markers, such as CRP, tumor necrosis factor, fibrinogen, interleukin-6, among others, are associated to MS (37). In the present study, significantly increased levels of CRP were found in patients with MS and a higher proportion of patients with CRP levels higher above the inflammation cutoff were observed. These findings support the association, to be considered clinically relevant, between MS and inflammation in the kidney transplant population.

An statistically significant positive correlation between CRP and BMI was also found. At evaluating the distributions of CRP values, categorized according to the BMI (figure 1) significant differences were observed between the eutrophic and overweight groups and between the eutrophic and obese groups of patients. These data strongly suggest that as BMI increases after transplantation the CRP levels will also increase. From this finding, it is suggested that the MS component associated to inflammation is obesity. The implications of this conclusion are important for the prevention and management of this condition.

Similarly in evaluating BMI categories and the presence of MS and inflammation are evaluated significant associations were found (table 2). The overweight group of patients presented a MS prevalence 2.7 times higher than the

eutrophic group, and the obese group showed a prevalence increment of 4.1 times. Somehow these results are expected since obesity is one of the components of the MS. However, due to its relevance, different weights for the MS components should be established, specially obesity should probably have a higher value in the definition (21). As for inflammation, overweight patients presented 1,4 times the prevalence of inflammation when compared to the eutrophic group, in the obese group the increase in the prevalence was of 2.1 times. Again, these data support the notion that inflammation is significantly associated with obesity (37).

The decrease in the glomerular filtration rate is an independent risk for cardiovascular events (38). In their study Oliveira and colleagues reported that 52.9% of the transplanted patients were in stage III of CRD (39). Similarly Fernandez-Fresnedo et al reported that 50.2% of their patients were at stage III (40). In the present study 58% of the patients were classified in stage III of CRD, we also found that the GFR was significantly decreased in patients with MS, possibly due to the impact of conditions present in the syndrome that may contribute to the loss of renal function. Interestingly, in support to this, the prevalence of patients with MS was significantly higher in the group of patients at stage III and IV of CRD, supporting the hypothesis that MS and inflammation may be involved in the deterioration of renal function in renal transplant recipients.

The study data allows the conclusion that there is an association among MS, inflammation and obesity in renal transplant recipients. In the late posttransplant period, complications such as hypertension, dyslipidemia, diabetes and obesity and decreased graft function, toxicities of the immunosuppressive therapy and inadequate life style, such as sedentarism and inadequate diet may contribute to these outcomes (17). This

way, the MS that represents the sum of these factors, tends to assume highest prevalences increasing the risk of mortality secondary to cardiovascular diseases. .

The present study showed an association between metabolic syndrome and inflammation after renal transplantation. Renal function was lower in patients with metabolic syndrome and there was a positive correlation between BMI and CRP levels. However due to the cross-sectional desing of the present study a causal effect cannot be established.

ACKNOWLEDGMENTS

The present study obtained financial support from the Research Incentive Fund from Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

MGA received na scholarship from Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) and RCM is a scholar from Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

REFERENCES

1. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med* 2000; 342 (9): 605.
2. Fernández-Fresnedo G, Rodrigo E, Valero R, Arias M. Traditional cardiovascular risk factors as clinical markers after kidney transplantation. *Transplant Rev* 2006; 20: 88.
3. Ojo AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation* 2006; 82 (5): 603.
4. Gill JS. Cardiovascular disease in transplant recipients: current and future treatment strategies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3 Suppl 2: S29.
5. Sharif A. Metabolic syndrome and solid-organ transplantation. *Am J Transplant* 2010; 10 (1): 12.
6. de Vries AP, Bakker SJ, van Son WJ, et al. Metabolic syndrome is associated with impaired long-term renal allograft function; not all component criteria contribute equally. *Am J Transplant* 2004; 4 (10): 1675.
7. Courivaud C, Kazory A, Simula-Faivre D, Chalopin JM, Ducloux D. Metabolic syndrome and atherosclerotic events in renal transplant recipients. *Transplantation* 2007; 83 (12): 1577.
8. Porrini E, Delgado P, Bigo C, et al. Impact of metabolic syndrome on graft function and survival after cadaveric renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2006; 48 (1): 134.
9. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340 (6): 448.
10. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111 (12): 1805.
11. Suliman ME, Stenvinkel P. Contribution of inflammation to vascular disease in chronic kidney disease patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2008; 19 (3): 329.
12. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347 (20): 1557.

13. Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA. C-Reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35 (3): 469.
14. Ducloux D, Kazory A, Chalopin JM. Predicting coronary heart disease in renal transplant recipients: a prospective study. *Kidney Int* 2004; 66 (1): 441.
15. Winkelmayr WC, Lorenz M, Kramar R, Fodinger M, Horl WH, Sunder-Plassmann G. C-reactive protein and body mass index independently predict mortality in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2004; 4 (7): 1148.
16. Teppo AM, Tornroth T, Honkanen E, Gronhagen-Riska C. Elevated serum C-reactive protein associates with deterioration of renal function in transplant recipients. *Clin Nephrol* 2003; 60 (4): 248.
17. Teplan V, Valkovsky I, Teplan V, Jr., Stollova M, Vyhnaneck F, Andel M. Nutritional consequences of renal transplantation. *J Ren Nutr* 2009; 19 (1): 95.
18. Baum CL. Weight gain and cardiovascular risk after organ transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2001; 25 (3): 114.
19. el-Agroudy AE, Wafa EW, Gheith OE, Shehab el-Dein AB, Ghoneim MA. Weight gain after renal transplantation is a risk factor for patient and graft outcome. *Transplantation* 2004; 77 (9): 1381.
20. World Health Organization: Physical Status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 854. Geneva 1995.
21. 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 .
22. Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem* 2007; 53 (4): 766.
23. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (2 Suppl 1): S1.
24. Mathis AS, Dave N, Knipp GT, Friedman GS. Drug-related dyslipidemia after renal transplantation. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61 (6): 565.

25. Legendre C, Campistol JM, Squifflet JP, Burke JT. Cardiovascular risk factors of sirolimus compared with cyclosporine: early experience from two randomized trials in renal transplantation. *Transplant Proc* 2003; 35 (3 Suppl): 151S.
26. van den Ham EC, Kooman JP, Christiaans MH, Nieman FH, van Hooff JP. Weight changes after renal transplantation: a comparison between patients on 5-mg maintenance steroid therapy and those on steroid-free immunosuppressive therapy. *Transpl Int* 2003; 16 (5): 300.
27. Ward HJ. Nutritional and metabolic issues in solid organ transplantation: targets for future research. *J Ren Nutr* 2009; 19 (1): 111.
28. Balkau B, Valensi P, Eschwege E, Slama G. A review of the metabolic syndrome. *Diabetes Metab* 2007; 33 (6): 405.
29. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365 (9468): 1415.
30. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech* 2009; 2 (5-6): 231.
31. Faenza A, Fuga G, Nardo B, et al. Metabolic syndrome after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2007; 39 (6): 1843.
32. Friedman AN, Miskulin DC, Rosenberg IH, Levey AS. Demographics and trends in overweight and obesity in patients at time of kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2003; 41 (2): 480.
33. Heaf J, Jakobsen U, Tvedegaard E, Kanstrup IL, Fogh-Andersen N. Dietary habits and nutritional status of renal transplant patients. *J Ren Nutr* 2004; 14 (1): 20.
34. Cueto-Manzano AM, Morales-Buenrostro LE, Gonzalez-Espinoza L, et al. Markers of inflammation before and after renal transplantation. *Transplantation* 2005; 80 (1): 47.
35. Simmons EM, Langone A, Sezer MT, et al. Effect of renal transplantation on biomarkers of inflammation and oxidative stress in end-stage renal disease patients. *Transplantation* 2005; 79 (8): 914.
36. Festa A, D'Agostino R, Jr., Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102 (1): 42.

37. Sutherland JP, McKinley B, Eckel RH. The metabolic syndrome and inflammation. *Metab Syndr Relat Disord* 2004; 2 (2): 82.
38. Manjunath G, Tighiouart H, Coresh J, et al. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. *Kidney Int* 2003; 63 (3): 1121.
39. Costa de Oliveira CM, Mota MU, Mota RS, et al. Prevalence and staging of chronic kidney disease in renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2009; 23 (5): 628.
40. Fernandez-Fresnedo G, de Francisco A, Ruiz JC, et al. Relevance of chronic kidney disease classification (K/DOQI) in renal transplant patients. *Transplant Proc* 2006; 38 (8): 2402.

Table 1: Comparison of the groups with and without MS and the groups with and without inflammation

	MS present (n=71)	MS absent (n= 129)	p	Inflamed (n=66)	Not Inflamed (n=134)	p
Age (years)	48.45 ± 10.08 ^a	44.13 ± 11.98 ^a	0.007	47.05 ± 11.25 ^a	44.99 ± 11.61 ^a	0.230
Ethnicity (caucasian/non-caucasian)	57/14	107/22	0.702	58/8	106/28	0.171
Time post-RT (months)	37 (16-75) ^b	45 (19-71) ^b	0,486	43.5 (19-79.5) ^b	44 (17.75-68.25) ^b	0.733
Donor (living/deceased)	20/51	45/84	0,349	24/42	41/93	0.426
WC (cm)	99.87 ± 13.21 ^a	87.16 ± 11.43 ^a	< 0,001	94.69 ± 12,25 ^a	90.18 ± 13.89 ^a	0.026
TG (mg/dL)	236.01 ± 72.85 ^a	145.52 ± 61.33 ^a	< 0.001	193.58 ± 79.61 ^a	169.80 ± 77.12 ^a	0.044
HDL-c (mg/dL)	41 (35-49) ^b	53 (42-65) ^b	< 0.001	46 (38.5-60.5) ^b	47.5 (38.75-59.25) ^b	0.704
DP (mmHg)	85.65 ± 11.78 ^a	82.07 ± 10.57 ^a	0.026	83.67 ± 11.47 ^a	83.57 ± 11.16 ^a	0.541
SP (mmHg)	140.32 ± 16.07 ^a	131.41 ± 19.11 ^a	0.001	133.83 ± 18.47 ^a	134.59 ± 19.20 ^a	0.419
Glucose (mg/dL)	109 (92-128) ^b	91 (86-99.5) ^b	< 0.001	95.5 (88-112.25) ^b	93 (87-103.25) ^b	0.148
Hb (mg/dL)	13.29 ± 1.98 ^a	12.91 ± 1.64 ^a	0.147	13.17 ± 1.74 ^a	12.98 ± 1.79 ^a	0.492
Ht (mg/dL)	40.72 ± 5.86 ^a	40.07 ± 4.85 ^a	0.403	40.71 ± 5.45 ^a	40.10 ± 5.12 ^a	0.442
TC (mg/dL)	207.31 ± 43.50 ^a	193.73 ± 48.62 ^a	0.051	194.68 ± 47.47 ^a	197.59 ± 47.81 ^a	0.099
Creatinine (mg/dL)	1.52 (1.19-2.06) ^b	1.48 (1.16-1.76) ^b	0.189	1.43 (1.14-1.74) ^b	1.51 (1.18-1.95) ^b	0.220
Urea (mg/dL)	63 (46-90) ^b	56 (43-69) ^b	0.031	58 (45.75-78.25) ^b	59 (44-74.25) ^b	0.706
eGFR (mL/min/1.73m ²)	48.17 ± 18.88 ^a	54.17 ± 20.14 ^a	0.041	51.83 ± 19.22 ^a	52.23 ± 20.74 ^a	0.833
BMI (Kg/m ²)	28.93 ± 4.23 ^a	25.14 ± 3.99 ^a	< 0.001	27.91 ± 4.48 ^a	25.79 ± 4.28 ^a	< 0.001
CRP (mg/L)	3.2 (1.2-5.4) ^b	1.2 (0.6-3.8) ^b	< 0.001	5.45 (4.2-8.8) ^b	1 (0.58-1.62) ^b	< 0.001

^a Values expressed as mean ± SD. ^b Values expressed as median and interquartile interval (p25-75).

MS (metabolic syndrome); WC (waist circumference); TG (triglyceride); HDL-c (HDL cholesterol); DP (diastolic pressure). SP (systolic pressure); Hb (hemoglobin); Ht (hematocrit); TC (total cholesterol); eGFR (estimated glomerular filtration rate); BMI (body mass index); CRP (c-reactive protein); RT (renal transplant).

Table 2: Association between the BMI classifications and the inflammation prevalence ratio in all patients and CRD stage III + IV group.

	All patients			Patients with CRD III+IV		
	(N = 200)			(N = 141)		
	Inflammation N (%)	PR - CI 95%	p*	Inflammation N (%)	PR - CI 95%	p*
Eutrophic (N=82/57)	20 (24.4)	1	-	12 (21.1)	1	-
Overweight (N=83/57)	28 (37.7)	1.4 (0.9 – 2.5)	0.191	23 (40.4)	1.9 (1.1 – 3.5)	0.032
Obese (N=35/27)	18 (51.4)	2.1 (1.3 – 3.5)	0.003	13 (48.1)	2.3 (1.2 – 4.3)	0.011

*Prevalence ratio (Poisson regression). MS (metabolic syndrome); PR (prevalence ratio); CI (confidence interval). The first number in each category corresponds to the general sample and the second corresponds to the sample of patients with III + IV CRD. The statistical comparisons were made against the group of eutrophic patients.

FIGURE 1.

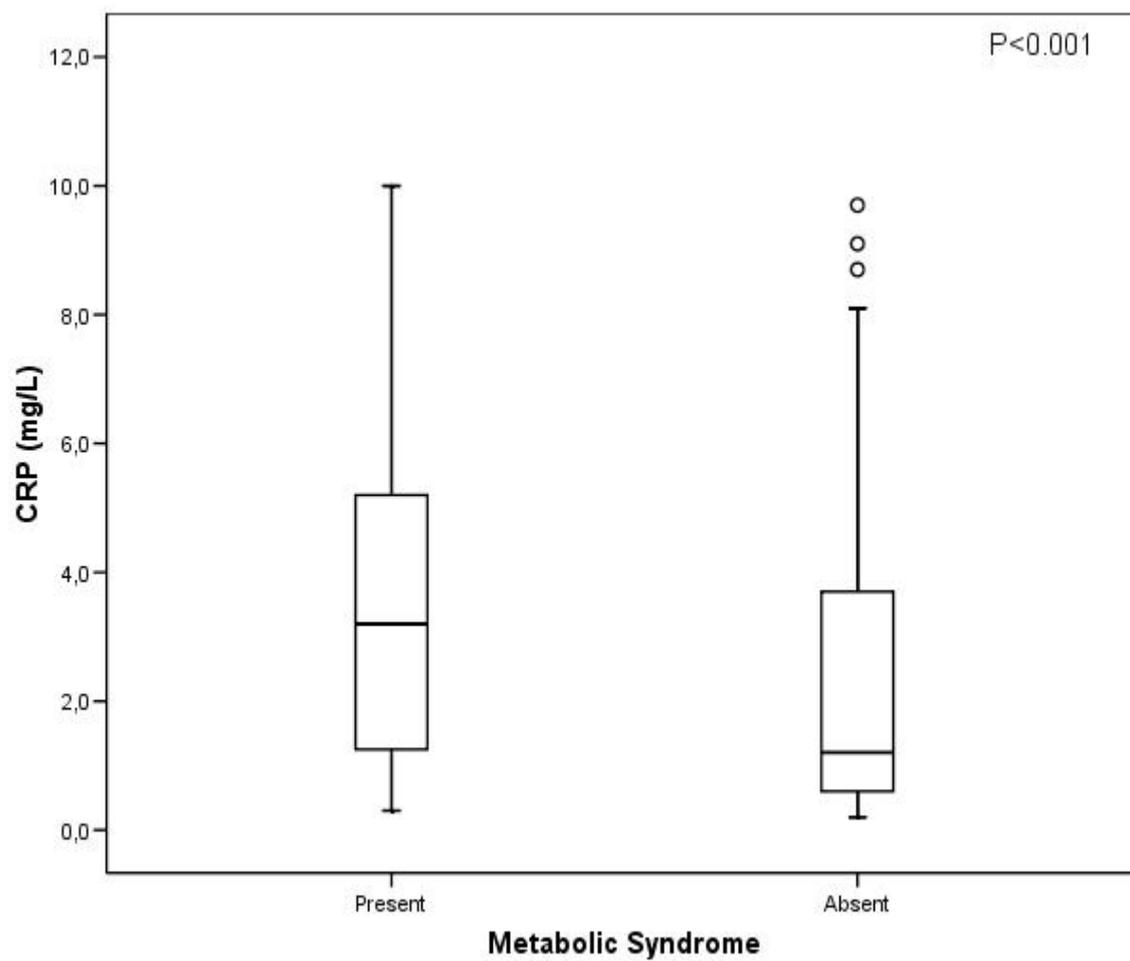


FIGURE 2.

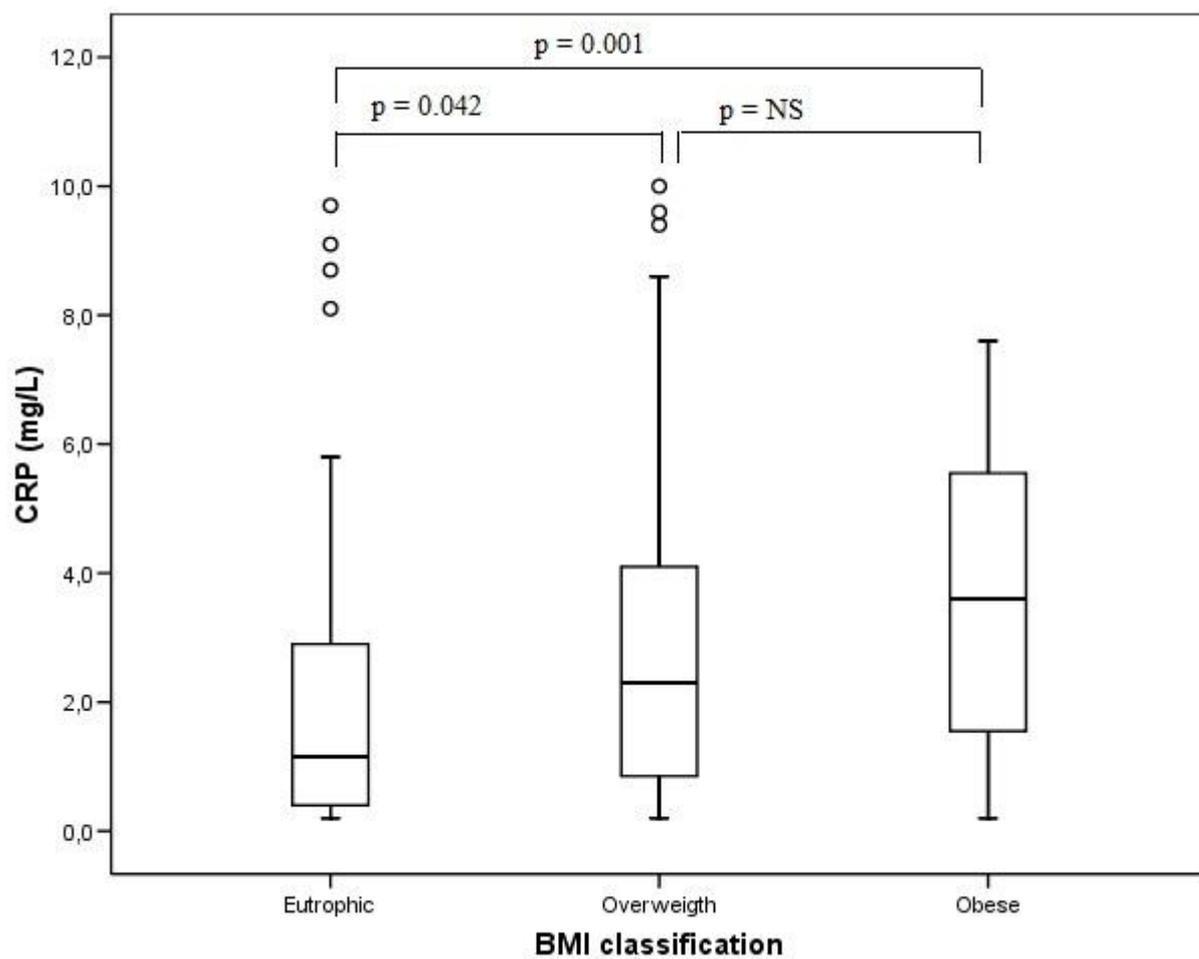


Figure subtitles.

Figure 1. CRP (mg/L) values distribution among the group of patients with and without metabolic syndrome. Box-plot graphs presenting the median values 25-75. percentiles 10-90 and outliers.

Figure 2. CRP (mg/L) values distribution among the BMI classification categories. Box-plot graphs presenting median values, percentiles 25-75, percentiles 10-90 and outliers. Eutrophic: BMI (18.5-24.9kg/m²); Overweight: BMI (25-29.9 kg/m²). Obese: BMI (≥ 30 kg/m²).

Capítulo 7: CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com os objetivos inicialmente propostos encontrou-se uma associação entre a SM, inflamação e função do enxerto em pacientes transplantados renais. No período pós-transplante tardio, complicações como perda de função do enxerto, hipertensão arterial, dislipidemias, diabetes méllitus e obesidade são freqüentes devido ao uso da terapia imunossupressora e hábitos de vida inadequados, como sedentarismo e não adequação da dieta. Dessa forma, a SM que representa a união desses fatores tende a assumir prevalências elevadas aumentando assim o risco de mortalidade por DCV. Além disso, encontrou-se que a TFG apresentou valores significativamente diminuídos em pacientes com SM, possivelmente devido ao impacto das condições presentes na SM que podem contribuir para a perda de função renal do enxerto. Interessantemente, em suporte ao acima discutido, a prevalência de pacientes com SM foi significativamente maior no grupo de pacientes em estágio III e IV da DRC dando suporte à hipótese de que a SM e a inflamação possam estar envolvidas na deterioração da função renal em pacientes transplantados renais.

Com o critério utilizado para a definição do estado micro inflamatório encontrou-se uma elevada prevalência desta condição que esteve associada à SM. Da mesma forma, encontrou-se que os pacientes com SM apresentaram valores medianos e os intervalos interquartis da PCR significativamente maiores comparados aos pacientes sem SM. Adicionalmente, encontramos associações estatisticamente significativas entre obesidade e inflamação.

Fica, no entanto, clara a necessidade de uma definição mais precisa do estado inflamatório em pacientes transplantados renais. Estudos longitudinais que correlacionem níveis de PCR e de outros marcadores inflamatórios, a desfechos duros

tais como mortalidade e doenças vasculares são necessários para o estabelecimento de índices prognósticos adequados nesta população.

Capítulo 8: ANEXOS

8.1. Protocolo de coleta de dados

PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS

Dados de Identificação

Data de obtenção dos dados: / /

Nome:	Prontuário:
Data de Nascimento: ___/___/___	Idade: _____
Data do TR:	
Grau de instrução:	
<input type="checkbox"/> Ensino fundamental incompleto <input type="checkbox"/> Ensino médio incompleto <input type="checkbox"/> Ensino superior incompleto <input type="checkbox"/> Ensino fundamental completo <input type="checkbox"/> Ensino médio completo <input type="checkbox"/> Ensino superior completo	
Sexo: <input type="checkbox"/> masculino <input type="checkbox"/> feminino	
Raça: <input type="checkbox"/> branco <input type="checkbox"/> afro-descendente <input type="checkbox"/> mestiço <input type="checkbox"/> outro: _____	
Comorbidades:	
<input type="checkbox"/> HAS <input type="checkbox"/> Tabagismo <input type="checkbox"/> Sedentarismo <input type="checkbox"/> DM <input type="checkbox"/> Obesidade <input type="checkbox"/> Outra 1: <input type="checkbox"/> Dislipidemia <input type="checkbox"/> Etilismo <input type="checkbox"/> Outra 2: _____	
Medicamentos em uso/dose:	
<input type="checkbox"/> Ciclosporina _____	<input type="checkbox"/> Anti-hipertensivo _____
<input type="checkbox"/> Tacrolimus _____	<input type="checkbox"/> Diurético _____
<input type="checkbox"/> Micofenolato _____	<input type="checkbox"/> Hipoglicemiante Oral _____
<input type="checkbox"/> Rapamicina _____	<input type="checkbox"/> Estatina _____
<input type="checkbox"/> Prednisona _____	<input type="checkbox"/> Outro 1: _____
<input type="checkbox"/> Insulina _____	<input type="checkbox"/> Outro 2: _____
<input type="checkbox"/> Sulfa - Trimetoprim _____	<input type="checkbox"/> Outro 3: _____

Avaliação Antropométrica e Pressão Arterial (PA)

Peso Atual:	(kg)	Altura:	(cm)
IMC:	(kg/m ²)	Classificação:	
Circunferência da Cintura:	(cm)		

PA 1:	mmHg	PA 2:	mmHg	PA 3:	mmHg
-------	------	-------	------	-------	------

Dados Bioquímicos:

PCR:	mg/L
Creatinina:	mg/dL
Glicemia:	mg/dL
Triglicédeos:	mg/dL
HDL colesterol:	mg/dL
TFG estimada (MDRD):	mL/min/1,73m ²

OBSERVAÇÕES:

8.2. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) do projeto 08-208

8.4 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Termo de Consentimento pós-informado

Eu _____ pelo presente consentimento pós-informação, declaro que fui informado, de forma clara e detalhada, dos objetivos, da justificativa do procedimento a que serei submetido, que consiste de uma única coleta de sangue em veia periférica juntamente com a coleta de rotina, assim como do risco e desconforto que possa decorrer desta coleta (dor de pequena intensidade na punção, hematoma leve) e benefícios potenciais da presente pesquisa. O objetivo final deste projeto é avaliar o estado de nutrição de pacientes renais transplantados, associando a presença de inflamação com pressão alta, aumento das gorduras no sangue, diabetes e função do rim transplantado. Os pacientes envolvidos neste estudo não obterão nenhum benefício por dele participarem, mas estarão contribuindo para o melhor tratamento de futuros pacientes. Para meu esclarecimento a qualquer momento ou em caso de necessidade poderei entrar em contato com Mariana Gascue de Alencastro telefone: 8129 9933 ou Roberto Ceratti Manfro telefone: 2101-8295.

Fui igualmente informado:

- Da garantia de receber resposta a qualquer pergunta em relação a presente pesquisa;
- Da liberdade de retirar meu consentimento, a qualquer momento, sem que isto traga prejuízo à continuação de meu cuidado e tratamento;
- Do caráter confidencial das informações relacionadas com minha privacidade;
- Da disponibilidade de tratamento médico caso existam complicações causadas por esta pesquisa;
- De que não terei despesas por participar do estudo e que se existirem gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

Assinatura do paciente

Assinatura do pesquisador

Porto Alegre, de 2008

HCPA / GPPG
VERSÃO APROVADA
30/10/08
ML 08208

G P P G - Recebido

20 JUN. 2008

Por



ML 08208