

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

**GASTO ENERGÉTICO E SUA RELAÇÃO COM LEPTINA,
INSULINA E MEDIADORES INFLAMATÓRIOS EM
PACIENTES EM DIÁLISE PERITONEAL**

Porto Alegre

2004

CRISTINA MARTINS

**GASTO ENERGÉTICO E SUA RELAÇÃO COM LEPTINA,
INSULINA E MEDIADORES INFLAMATÓRIOS EM
PACIENTES EM DIÁLISE PERITONEAL**

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

Orientador: Prof. Dr. Luiz Felipe Gonçalves

Porto Alegre

2004

i

AGRADECIMENTOS

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

- ao Prof. Dr. Luiz Felipe Gonçalves, pela orientação tranqüila e competente para a realização e apresentação deste trabalho;
- ao Prof. Dr. Roberto C. Manfro e toda a equipe do Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela simpatia e acolhida calorosa;
- ao Prof. Dr. Miguel Carlos Riella, pelo seu inestimável apoio e incansável motivação;
- à enfermeira Roseana Fuerbringer e demais colegas das Clínicas de Doenças Renais de Curitiba, pelo apoio e facilitação na coleta de dados da pesquisa;
- às nutricionistas Simone Saeki Abreu e Cyntia Leinig pelo envolvimento na coleta de dados, auxílio técnico e ajuda no levantamento bibliográfico;
- ao Prof. Dr. Roberto Pecoits-Filho, pelas revisões e valiosas contribuições na análise e organização deste estudo;
- à Fundação Pró-Renal e Pontifícia Universidade Católica do Paraná, pelo apoio financeiro necessário a esse estudo.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
1.1 Obesidade em diálise peritoneal	7
<i>1.1.1 Definição de obesidade e métodos de avaliação</i>	7
<i>1.1.2 Prevalência e perfil da obesidade em diálise peritoneal</i>	9
1.2 Causas da obesidade em diálise peritoneal	12
<i>1.2.1 Gasto energético reduzido</i>	13
<i>1.2.3 Ingestão alimentar excessiva</i>	24
<i>1.2.4 Absorção elevada de glicose via peritoneal</i>	27
2 OBJETIVOS	30
2.1 Objetivo Geral	30
2.2 Objetivos Específicos	30
3 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA INTRODUÇÃO	31
4 ARTIGO: RESTING ENERGY EXPENDITURE IS NOT REDUCED IN PERITONEAL DIALYSIS PATIENTS NOR IT IS ASSOCIATED WITH SERUM LEPTIN, INSULIN OR INFLAMMATORY MARKERS	37
5 ARTIGO: GASTO ENERGÉTICO DE REPOUSO NÃO ESTÁ REDUZIDO NOS PACIENTES DE DIÁLISE PERITONEAL NEM ESTÁ ASSOCIADO COM LEPTINA SÉRICA, INSULINA OU MARCADORES INFLAMATÓRIOS	59
ANEXOS	78

LISTA DE ABREVIATURAS

BIA	- bioimpedância
GER	- gasto energético de repouso
DP	- diálise peritoneal
CAPD	- diálise peritoneal ambulatorial contínua
APD	- diálise peritoneal automatizada
HD	- hemodiálise
Lp	- leptina
DEXA	- densitometria de energia dupla
MM	- massa corporal magra
MG	- massa corporal gorda
PCR	- proteína C reativa
M	- mulheres
H	- homens
IMC	- índice de massa corporal
r	- coeficiente de correlação
mL/min	- mililitros por minuto
kcal	- quilocalorias
kcal/kg	- quilocalorias por quilograma de peso corporal
ng/mL	- nanograma por mililitro
μUI/mL	- micrograma de unidade internacional por mililitro
mg/dL	- miligrama por decilitro
mg/L	- miligrama por litro

LISTA DE TABELAS

<i>Tabela 1 – Prevalência e perfil da obesidade em diálise peritoneal</i>	<i>12</i>
<i>Tabela 2 – Estudos de gasto energético na população de pacientes em diálise peritoneal</i>	<i>18</i>
<i>Tabela 3 – Ingestão calórica alimentar em pacientes em diálise peritoneal.....</i>	<i>27</i>
<i>Tabela 4 – Absorção de glicose via peritoneal</i>	<i>29</i>

LISTA DE FIGURAS

<i>Figura 1 - Esquematização da ação dos neuropeptídeos no hipotálamo</i>	<i>19</i>
<i>Figura 2 – Ação da leptina e insulina no neuropeptídeo Y (NPY).....</i>	<i>21</i>
<i>Figura 3 – Efeito da inflamação na redução da massa corporal magra.....</i>	<i>23</i>
<i>Figura 4 – Controle de a ingestão alimentar (apetite) pelos neuropeptídeos hipotalâmicos..</i>	<i>24</i>

1 INTRODUÇÃO

Dois grandes problemas nutricionais acometem pacientes em diálise peritoneal contínua (DP), a desnutrição e a obesidade. A desnutrição leve a moderada ocorre em 30 a 35%, e a grave é vista em 8 a 10% dos pacientes em diálise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD) (Young, Kopple *et al.*, 1991; Harty, Boulton *et al.*, 1994). Como consequência da depleção nutricional, ocorre aumento das taxas de morbidade e mortalidade nessa população (Young, Kopple *et al.*, 1991; Owen, Lew *et al.*, 1993; Keshaviah, Churchill *et al.*, 1994; Harty e Gokal, 1995). Entretanto, analisando os estudos científicos, a desnutrição em DP não está geralmente relacionada ao baixo peso corporal dos indivíduos, mas às reservas reduzidas de proteínas séricas, como a albumina.

A IRC avançada *per se* promove estado catabólico, com perturbações significativas em diversos aspectos do metabolismo protéico. Isso leva ao balanço nitrogenado negativo e redução da massa protéica corporal (Guarnieri, Toigo *et al.*, 1997). Por outro lado, o peso dos pacientes em DP é mais alto, comparado à hemodiálise (HD), e parece aumentar com o tempo. A obesidade, portanto, é um grande problema na DP, e pode, também, aumentar significativamente a taxa de morbi-mortalidade dessa população. Os fatores envolvidos com a obesidade nesses pacientes ainda não estão bem esclarecidos, mas pode envolver o gasto energético reduzido e o excesso de ingestão, alimentar e/ou peritoneal.

1.1 Obesidade em diálise peritoneal

1.1.1 Definição de obesidade e métodos de avaliação

A obesidade pode ser definida como excesso de peso e/ou de gordura corporal. Na prática clínica, a obesidade é geralmente avaliada através de fórmulas numéricas, como o

índice de massa corporal (IMC). Esse índice, também conhecido como Quetelet, divide o peso corporal pela altura ao quadrado ($\text{peso}/\text{altura}^2$). O IMC é um método seguro, simples, barato, e muito utilizado em estudos epidemiológicos. A classificação da obesidade através do IMC segue, atualmente, o critério do Comitê da Organização Mundial da Saúde (Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation, 2000) (ver Anexo E, página 102, para essa classificação).

Quanto à gordura corporal, existem vários métodos para sua determinação. A hidrodensitometria é um método considerado de referência para essa finalidade. Porém, além de não ser disponível no Brasil, a necessidade do indivíduo entrar em um tanque repleto de água torna o método limitado para pacientes em DP. As pregas cutâneas, geralmente aplicadas na rotina, apresentam grandes variações inter-pessoais e inter-avaliadores, não sendo, portanto, precisas e confiáveis para a estimativa da composição corporal. A bioimpedância (BIA), cada vez mais comum em nosso meio, pode apresentar limitações para o paciente em DP em virtude, principalmente, do desequilíbrio hidroeletrólítico freqüentemente apresentado por essa população. O método da luz infravermelha é prático e de custo relativamente baixo, mas não está validado (Lo, Prowant *et al.*, 1994). A aplicação da ressonância magnética e da tomografia computadorizada, dois métodos adicionais, estão limitados devido ao alto custo e, quanto à tomografia computadorizada, à relativamente alta exposição à radiação. Outro método alternativo é a densitometria (DEXA: *dual energy x-ray absorptiometry*) de corpo inteiro ou regional.

A DEXA é uma técnica relativamente nova, e considerada atualmente como padrão-ouro na determinação da composição corporal (Bhatla, Moore *et al.*, 1995). O método é capaz de avaliar tanto a densidade mineral óssea como a massa corporal magra e gorda dos indivíduos. Suas vantagens incluem a alta precisão das medidas (Mazess, Barden *et al.*, 1990), doses mínimas de radiação e a sua alta aceitabilidade (Woodrow, Oldroyd *et al.*, 1996). Outra

vantagem é a sua capacidade de medir a composição de tecidos leves em diferentes regiões do corpo, incluindo a determinação da distribuição de gordura e a estimativa da massa muscular esquelética (Fuller, Laskey *et al.*, 1992; Heymsfield e Matthews, 1994; Takahashi, Yuasa *et al.*, 2003). Além disso, é um método de alta precisão (porcentagem de erro <0,5%) e sofre menor interferência do desequilíbrio hidroeletrólítico corporal, principalmente na determinação da gordura corporal.

Em estudo que avalia o procedimento da DEXA em DP demonstrou-se que não existe interferência da presença do dialisato na cavidade peritoneal durante a medição, comprovando a validade deste método nesta situação (Woodrow, Oldroyd *et al.*, 1996).

Enfim, embora de custo relativamente alto, a DEXA é disponível em nosso meio e, pelos motivos acima expostos, adequada para um estudo que objetive avaliar a composição corporal.

1.1.2 Prevalência e perfil da obesidade em diálise peritoneal

Um estudo realizado em nosso centro (Clínicas de Doenças Renais de Curitiba) verificou o aumento significativo do IMC dos pacientes em DP a partir de três anos de tratamento (Martins, Morosini *et al.*, 2000). Neste estudo foi observado que 41,4% das mulheres investigadas apresentaram um IMC >27 kg/m², classificado como sobrepeso e obesidade, enquanto apenas 5,6% dos homens apresentaram o mesmo valor.

Já outro estudo mostrou que, durante o primeiro ano de CAPD, os pacientes ganham peso e aumentam os parâmetros antropométricos (Pollock, Ibels *et al.*, 1989). Em estudo retrospectivo (Afthentopoulos e Oreopoulos, 1997), avaliando um período de 5 anos, mais pacientes com peso normal passaram para o grupo com excesso de peso do que vice-versa. Os pacientes em DP, além de apresentarem o peso significativamente mais elevado do que

aqueles em HD, parecem aumentar o peso com o tempo (Bergstrom e Lindholm, 1993). Além disso, parece ocorrer, ao longo do tempo, redução gradual de nitrogênio corporal total, refletindo perda de massa magra e de proteínas nesses pacientes (Brooks e Brandes, 1994). Ou seja, os pacientes em DP aumentam o peso corporal com o tempo à custa da deposição do tecido adiposo, sem ganho de massa muscular. Jolly et al (Jolly, Chatatalsingh *et al.*, 2001) realizaram um estudo retrospectivo de 114 pacientes em DP, por um período de dois anos. Foram avaliados o peso e a composição corporal através da BIA. Houve uma média de ganho de 17% do peso inicial. Porém, a gordura corporal excedeu as variações normais em todos os pacientes estudados. Outro estudo (Soreide, Dracup *et al.*, 1992), avaliando somente oito homens, utilizou o método da luz infravermelha para avaliar a composição corporal. Por um período médio de seis anos, o estudo mostrou que o peso corporal não aumentou significativamente do início ao final. A gordura corporal, entretanto, aumentou de maneira significativa (Tabela 1). O ganho de peso, aliás, pode até mesmo reduzir após algum período em DP, como mostrado por Diaz-Buxo et al (Diaz-Buxo e Burgess, 1992). Nesse estudo houve aumento do peso até 1,5 anos, mas reversão após esse período (Tabela 1). Infelizmente não foi realizada avaliação da composição corporal no período. Provavelmente, mesmo com a perda de peso, a composição corporal poderia estar alterada para o aumento da porcentagem de gordura.

Uma tendência atual é diferenciar os homens e as mulheres na resposta ao tratamento quanto à composição corporal e as conseqüências disso. Um estudo, também realizado em nosso centro, utilizou a BIA para avaliar a composição corporal de 21 pacientes em CAPD (11 homens e 10 mulheres) (Riella, Martins *et al.*, 1989). Os resultados mostraram diferenças na composição corporal entre homens e mulheres. As mulheres apresentaram, em média, 31,9% (normal = 22 a 28%), enquanto os homens apresentaram 17,4% (normal = 14 a 20%) de gordura corporal. Portanto, o aumento de peso, particularmente nas mulheres, pareceu estar

relacionado à deposição de tecido adiposo. Esse fator pode levar às diferenças na taxa de mortalidade entre homens e mulheres.

Um dado importante é sobre a localização do ganho de gordura desses pacientes. A adiposidade abdominal, particularmente a intra-visceral, tem grande potencial de agravar complicações metabólicas, como a hiperglicemia, a hiperinsulinemia e a hiperlipidemia. Esses são fatores importantes para o aumento da mortalidade cardiovascular. Um estudo prospectivo de Fernström et al (Fernstrom, Hylander *et al.*, 1998) avaliou a gordura corporal total através da DEXA e a gordura abdominal através da tomografia computadorizada em 12 pacientes em CAPD, durante 15 meses. O peso não mudou de maneira significativa durante o período, nem a gordura corporal total. Entretanto, a gordura intra-abdominal teve um aumento significativo de 22,8%. Portanto, o fato de os pacientes em DP estarem absorvendo glicose via peritoneal pode colocá-los em risco particular para o desenvolvimento de morbidade e mortalidade cardiovascular.

Tabela 1 – Prevalência e perfil da obesidade em diálise peritoneal

Estudo	Número	Método	Tempo	Resultado
(Riella, Martins <i>et al.</i> , 1989)	21	BIA	Segmentar	H: 17% de gordura M: 32% de gordura
(Soreide, Dracup <i>et al.</i> , 1992)	8	IV	6 anos	Inicial=20±3% e final=22±3% (p<0,05) de gordura corporal; não houve mudança no peso
(Diaz-Buxo e Burgess, 1992)	100	Peso	Até 3 anos	Ganho de peso até 17 meses (6,5±8,4%); redução de peso após 17 meses
(Martins, Morosini <i>et al.</i> , 2000)	123	IMC	Retrospectivo: 13 anos	IMC >27 kg/m ² em 41,4% das M e 5,6% dos H
(Jolly, Chatatalsingh <i>et al.</i> , 2001)	114	Peso + BIA	2 anos (segmentar)	15% com ganho de 5,3 a 9,3 kg; 7% com ganho >10 kg (média = 13 kg); ganho médio de 17% do peso inicial
(Fernstrom, Hylander <i>et al.</i> , 1998)	12	DEXA + TC	15 meses	Não houve ganho de peso; aumento de 22,8% da gordura intra-abdominal

H = homens; M = mulheres; IV = infravermelho; tomografia computadorizada

1.2 Causas da obesidade em diálise peritoneal

Vários fatores podem estar relacionados com o aumento de peso e massa gorda nos pacientes em DP, incluindo a resistência periférica à insulina, a hiperinsulinemia e a resistência à leptina. Todos, ao fim, podem levar à diminuição do gasto energético corporal. Por outro lado, poderia ser especulado que a inflamação, altamente prevalente nessa população, poderia elevar o gasto energético.

1.2.1 Gasto energético reduzido

Poucos são os métodos disponíveis para a medida do gasto energético dos indivíduos. A calorimetria indireta envolve tecnologia avançada, e permite a estimativa precisa do gasto energético através das trocas gasosas. Embora seja de custo elevado, sua execução é relativamente fácil. O método mede o consumo de oxigênio (O_2) e a produção de gás carbônico (CO_2), formando um quociente respiratório através da relação entre esses gases. O consumo de O_2 e a produção de CO_2 estão associados a todos os processos metabólicos e celulares, e a partir disso é estimado o gasto energético dos indivíduos (Damask, Forse *et al.*, 1983).

O método de calorimetria indireta compreende duas alternativas: carrinho (monitor) ou câmara metabólica. A câmara metabólica compreende uma sala padronizada, com controle ambiental e contendo, entre outros, cama, cadeira, mesa, televisão, vaso sanitário e pia. Possui uma porta com sistema de pressão negativa de ar, que permite a passagem de alimentos e outros itens para dentro e para fora da sala durante a medição (Ikizler, Wingard *et al.*, 1996). O consumo de oxigênio (VO_2) e a produção de dióxido de carbono (VCO_2) é calculado pela medida das mudanças do conteúdo dos gases presos no interior da câmara, e pela taxa de fluxo do ar que sai, multiplicado pela sua concentração de gases. Devido ao alto custo e necessidade de pessoal e controle especializado, essa é uma alternativa pouco utilizada. O carrinho metabólico, por outro lado, pode ser portátil e é menos oneroso. É a modalidade mais utilizada nos estudos científicos (Tabela 2). Em nossa clínica, é utilizado um carrinho metabólico de sistema aberto, do modelo Deltratrac (SensorMedics, E.U.A.). O modelo do equipamento foi previamente validado (Phang, Rich *et al.*, 1990; Weissman, Sardar *et al.*, 1990).

Um carrinho metabólico pode utilizar diferentes aparatos para a coleta de gases, como a máscara facial, o dispositivo bucal com prendedor nasal, ou a canopla. A última tem sido sugerida como a mais confortável para os indivíduos, pelo fato que a respiração é mais normal do que os outros dois aparatos (Welle, 1984). O uso da canopla também já foi validado (Weissman, Sardar *et al.*, 1990).

Os calorímetros de sistema aberto são aqueles em que o indivíduo respira o ar ambiente ou o ar fornecido por um ventilador mecânico, e expira para dentro de um tubo de amostragem. O sistema fechado é aquele em que o indivíduo respira a partir de um reservatório de 100% de oxigênio. A diminuição do volume do oxigênio durante um período é, então, usada para calcular o VO_2 . Os calorímetros de sistema fechado são mais simples e menos onerosos do que os de sistema aberto. Porém, esse sistema é afetado pelas mudanças no volume pulmonar ou vazamentos, além de o trabalho respiratório ser aumentado. Também, eles são tecnicamente mais difíceis e não podem ser executados em indivíduos com respiração espontânea (Matarese, 1997). A maioria dos sistemas desenvolvidos para a medição do gasto energético são abertos. Eles são versáteis e podem ser utilizados tanto com a respiração espontânea como em ventilação mecânica. O sistema aberto não aumenta o trabalho de respiração (Matarese, 1997).

Além da compreensão sobre os equipamentos, ao observar resultados de estudos com a calorimetria indireta, é essencial a observação de suas metodologias. Por exemplo, a medida pode ser realizada em jejum ou pós-prandial, sentado ou deitado, realizando ou não uma atividade física específica. O gasto energético de repouso (GER) é usualmente utilizado como sinônimo de gasto energético basal (GEB). Na verdade, o GEB é o mínimo de produção de energia medida após 12 a 18 horas de jejum e em repouso absoluto (Matarese, 1997). A medida verdadeira do GEB é feita durante o sono, em um ambiente termoneutro, com o indivíduo em posição supina. Essa medida é influenciada pela doença e injúria. Por definição,

o GER é mais alto do que o GEB, englobando um aumento de energia como resultado do indivíduo estar acordado e tendo algum efeito térmico dos alimentos. O GER é aproximadamente 10% maior que o GEB, e conta por 75 a 90% do gasto energético total (GET) (Matarese, 1997). O gasto remanescente conta basicamente pela termogênese induzida pelos alimentos ingeridos (5-10% do GER), dentro de um período de quatro horas (Porter e Cohen, 1996), e atividade física (10-30% do GER) (Long, Schaffel *et al.*, 1979).

A dificuldade que a maioria dos indivíduos apresenta em relaxar durante o início da coleta de dados da calorimetria indireta pode afetar a medida. O equilíbrio é essencial para a avaliação precisa do metabolismo energético. Portanto, o período de alguns minutos iniciais não é geralmente considerado na média do gasto energético mensurado. Este período é chamado *aclimação*. Esse tempo é de, usualmente, 10 minutos. Alguns estudos mostraram que três (Kobar, Francis *et al.*, 2003) e cinco minutos (Isbell, Klesges *et al.*, 1991) são suficientes para a aclimação, embora esse período possa ser individualizado, caso não haja consistência na medição (mudanças do VO_2 e VCO_2 maior que 10% durante cinco minutos consecutivos) (Wooley e Sax, 2003). Um estudo com pacientes críticos mostrou que, sob condições de equilíbrio na mensuração dos gases, o GER não teve diferença com a medida do gasto energético total de 24 horas (McClave, Spain *et al.*, 2003). Portanto, seria desnecessário adicionar fator atividade para esses pacientes. Nesse estudo, foi reafirmado que 30 minutos de medida são suficientes (Smyrnios, Curley *et al.*, 1997; White, Shepherd *et al.*, 1999) para extrapolar o gasto energético de 24 horas, quando medido dentro de condições de equilíbrio. Para indivíduos ambulatoriais, diferente de pacientes críticos, e com a medida sendo realizada em jejum, um fator atividade e um de termogênese induzida pelos alimentos deveriam ser considerados para estimar o gasto energético total. Além disso, os pacientes em DP, principalmente em CAPD, mantêm regularmente líquido na cavidade peritoneal. Parece mais preciso, portanto, que essa termogênese (5% do GER) (Delarue, Maingourd *et al.*, 1994) seja

incluída na medida do gasto energético. Ou seja, que o GER seja medido com a cavidade peritoneal cheia.

Poucos estudos têm avaliado sistematicamente o gasto energético em DP, mas principalmente em HD e pré-diálise. Alguns estudos preliminares indicaram que os pacientes em DP apresentam gasto energético mais baixo do que a HD (Krapf, Zabetakis *et al.*, 1992; Zabetakis, Park *et al.*, 1994). Esses resultados, portanto, indicariam que a obesidade poderia ser uma consequência direta desse fator. Entretanto, nem sempre o gasto energético tem se mostrado baixo em pacientes em DP (Tabela 2). Um estudo, por exemplo, não mostrou diferença significativa no GER entre CAPD e controles saudáveis (Harty, Conway *et al.*, 1995). Entretanto, quando acompanhados por um período de duas horas de jejum, os indivíduos saudáveis declinaram de maneira significativa seu gasto energético, enquanto os pacientes em CAPD não alteraram. A manutenção do gasto energético em um período de jejum pode refletir a absorção peritoneal contínua da glicose, e sua consequente oxidação como fonte de energia.

Outro estudo recente comparou o GER de pacientes em CAPD, HD e pré-diálise (Neyra, Chen *et al.*, 2003). O GER foi similar entre pacientes entre as diálises, mas ambos foram mais altos que aqueles em pré-diálise. Nesse estudo, entretanto, não existiu um grupo controle de indivíduos saudáveis. Além disso, foi permitida a atividade física leve, e 40% dos pacientes da amostra eram diabéticos. Resultados como esses acabam sendo confusos, pois dificultam conclusões e diretrizes sobre o assunto. Por exemplo, outro estudo avaliou o gasto energético somente de pacientes em pré-diálise, e os comparou com indivíduos saudáveis (O'sullivan, Lawson *et al.*, 2002). Os resultados mostraram que os pacientes em pré-diálise apresentaram um gasto energético significativamente menor do que a população saudável. Portanto, esses resultados preliminares aparentemente sugerem que a falência renal pode

diminuir o gasto energético, mas ainda existe dúvida se a diálise contrabalança esse efeito, ou ocorre uma adaptação à massa corporal magra com o tempo.

Também, considera-se que o diabetes pode alterar o gasto energético. Avesani et al (Avesani, Cuppari *et al.*, 2001) mostraram um GER mais elevado nos pacientes renais crônicos diabéticos do que naqueles não diabéticos. Mesmo na população em HD, com maior número de estudos avaliando o gasto energético, os resultados não são conclusivos. Assim, alguns estudos mostram gasto energético igual (Tabakian, Juillard *et al.*, 1998), enquanto outros relatam maior nos pacientes em HD, quando comparados com a população saudável (Ikizler, Wingard *et al.*, 1996). É importante notar que, nesses dois estudos, a metodologia para avaliação do gasto energético foi diferente (calorimetria indireta através de caixa metabólica com canopla *versus* câmara metabólica). O primeiro excluiu diabéticos, selecionou indivíduos sem evidência de desnutrição, administrou hormônio de crescimento nos pacientes, e não teve um grupo controle saudável. O segundo estudo incluiu diabéticos, mediu dias com e sem diálise, e permitiu a ingestão alimentar e a atividade física leve.

É digno de nota que todos os trabalhos, até então realizados com avaliação do gasto energético, tiveram uma população estudada pequena (Tabela 2). Portanto, não existem dúvidas de que são necessários estudos controlados, com melhor amostragem, grupo controle saudável e avaliando particularmente o gasto energético dessa população.

Tabela 2 – Estudos de gasto energético na população de pacientes em diálise peritoneal

Estudo	Número	Método	Gasto Energético
(Krapf, Zabetakis <i>et al.</i> , 1992)	9 DP 9 HD Sem controles saudáveis	CI: não especificada	GE foi menor em DP
(Zabetakis, Park <i>et al.</i> , 1994)	14 DP 13 HD Sem controles saudáveis	CI: não especificada; inicial e após 6 meses	GE foi menor em DP inicial e após 6 meses
(Harty e Gokal, 1995)	12 DP 11 saudáveis	CI: canopla por 15 minutos; jejum; repouso	Não houve diferença no GE entre os grupos
(Neyra, Chen <i>et al.</i> , 2003)	10 DP 15 pré-diálise 15 HD Sem controles saudáveis	CI: câmara por 2 horas; repouso completo requerido	GE foi similar entre DP e HD GE na pré-diálise foi mais baixo do que DP e HD

CI=calorimetria indireta; GE=gasto energético

1.2.2 Alteração no controle hipotalâmico

No metabolismo normal, há pouca variação entre a ingestão calórica e o gasto energético. Para manter esse equilíbrio, existem mecanismos compensatórios controlados pelos hormônios do hipotálamo (Figura 1). Ou seja, para manter as reservas adiposas em níveis regulados, há alterações compensatórias na ingestão e/ou no gasto energético do indivíduo. Existem dois componentes-chave desse sistema de controle metabólico: a leptina e a insulina.

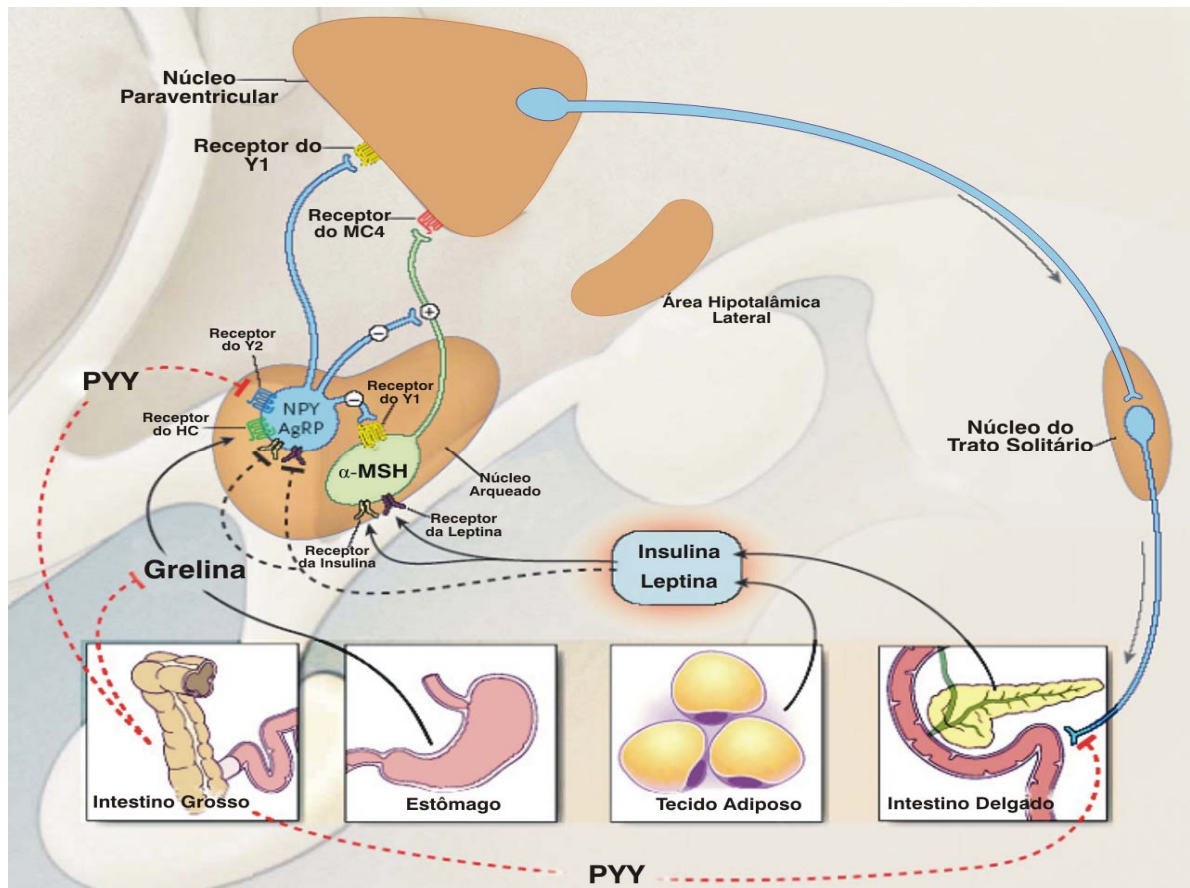


Figura 1 - Esquemática da ação dos neuropeptídeos no hipotálamo

Os pacientes em DP apresentam várias mudanças metabólicas associadas à doença renal e ao seu tratamento. Por exemplo, ocorre liberação constante de insulina endógena, que acompanha a absorção da glicose do dialisato. Esse fato pode conduzir à hiperinsulinemia. Outro quadro conhecido nos pacientes renais crônicos, e que pode exacerbar o problema, é a resistência periférica à insulina. O metabolismo alterado da insulina pode, por sua vez, levar à resistência à leptina.

A leptina é um peptídeo 16 kD produzido pelo tecido adiposo. Foi recentemente descoberta como produto do gene da obesidade. Seu principal sítio de ação é o hipotálamo, o centro do apetite, mas tem também receptores no pâncreas, fígado e rins. A leptina tem, entre suas funções, a regulação da saciedade, do comportamento alimentar e do gasto energético. Fatores como gênero, idade, massa corporal gorda e hiperalimentação podem modificar a secreção de leptina (Ostlund, Yang *et al.*, 1996; Considine, 1997). Ela age através da inibição da produção e/ou liberação do neuropeptídeo Y (NPY) no hipotálamo (Zhang, Proenca *et al.*, 1994) (Figura 2). O NPY é, principalmente, estimulante da ingestão alimentar. Portanto, quanto mais leptina sendo produzida e atuando no hipotálamo, mais equilibrados seriam a ingestão alimentar, o gasto energético e o peso dos indivíduos. No ser humano, entretanto, foi observado que os níveis séricos elevados de leptina não necessariamente significam que esta esteja atuando no hipotálamo. Ou seja, indivíduos obesos podem apresentar concentrações séricas elevadas de leptina. Porém, esta pode não estar atuando sobre o NPY. Portanto, o desenvolvimento da obesidade pode ocorrer tanto devido à produção diminuída da leptina, como também devido à resistência à sua ação.

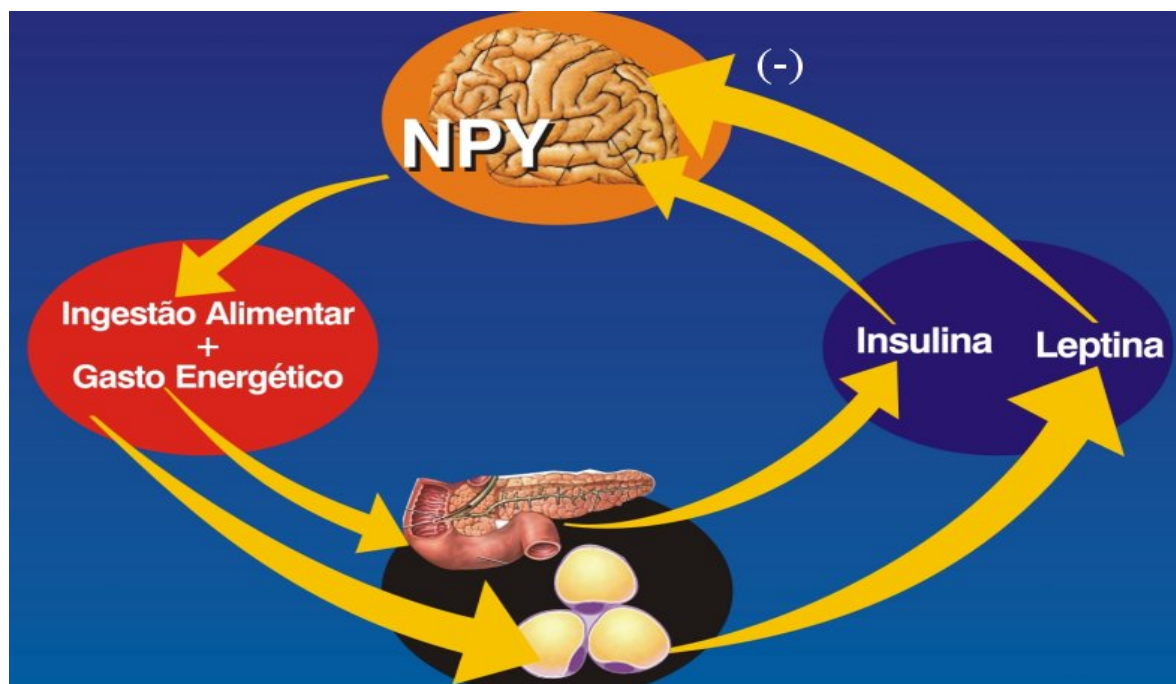


Figura 2 – Ação da leptina e insulina no neuropeptídeo Y (NPY)

Desde 1997, um grande número de publicações tem demonstrado correlação positiva entre os níveis de leptina e a massa corporal gorda de pacientes com IRC, antes e após o início do programa dialítico. Os níveis de leptina estão aumentados especialmente na DP (Young, Woodrow *et al.*, 1997; Stenvinkel, Lindholm *et al.*, 2000). Pelo fato de ser comum o aumento no peso e o desenvolvimento da obesidade nesses pacientes, é mais provável que ocorra, por alguma razão ainda não bem elucidada, resistência à ação da leptina no hipotálamo. Na verdade, nem todos os pacientes apresentam níveis de leptina aumentados. Principalmente os homens com menor massa gorda e concentrações mais baixas de insulina plasmática, apresentam níveis de leptina normais ou até diminuídos (Stenvinkel, Lonnqvist *et al.*, 1999). A hiperleptinemia parece, portanto, prevalente nas mulheres em CAPD, mas não em homens (Landt, Parvin *et al.*, 1999).

Os rins podem ter participação no aumento dos níveis de leptina. O acúmulo pode ocorrer devido, em parte, à redução da depuração renal (Fontan, Rodriguez-Carmona *et al.*, 1999). Já o tratamento com a DP pode agravar a hiperleptinemia por vários mecanismos

diferentes. O aumento da massa corporal gorda talvez seja o fator mais importante (Heimbürger, Lonnqvist *et al.*, 1997). Embora na DP ocorra perda de leptina, somente uma fração pequena da quantidade que é produzida diariamente é eliminada (Stenvinkel, Lonnqvist *et al.*, 1999). Segundo estudos de Landt *et al.* (Landt, Parvin *et al.*, 1999), a depuração da leptina na DP é maior nos homens do que nas mulheres.

Outro fator que também regula a gordura corporal é a insulina. Estudos revelam que a insulina tem papel análogo ao da leptina, inibindo a produção e/ou liberação do NPY (Segal, Landt *et al.*, 1996; Segal, Nyce *et al.*, 1996). Os pacientes em DP apresentam concentrações elevadas de insulina circulante. Essa hiperinsulinemia é provavelmente relacionada à absorção constante de glicose pelo dialisato. A leptina plasmática aumenta 40% na hiperinsulinemia crônica (Kolaczynski, Nyce *et al.*, 1996). As concentrações séricas de leptina, de insulina e o peso corporal estão inter-relacionados, e têm correlação direta com a gordura corporal (Stenvinkel, Heimbürger *et al.*, 1997; Nishizawa, Shoji *et al.*, 1998).

Um estudo estimulou o ganho de massa corporal magra em seis pacientes desnutridos em HD, através da administração do hormônio de crescimento (Garibotto, Barreca *et al.*, 2000). O GER foi avaliado através da calorimetria indireta, e os níveis sanguíneos de leptina também foram acompanhados. O gasto energético aumentou 5 a 7% nos períodos de administração do hormônio de crescimento. Os níveis basais de leptina eram baixos, e elevaram-se em um período de uso do hormônio. O GER, diferente do que se esperava, não teve associação com os níveis de leptina em nenhum momento. O estudo concluiu que o aumento do GER não é dependente das mudanças na leptina, mas pela maior síntese de massa muscular.

Outra preocupação com relação à DP é a inflamação crônica. Ela pode ser responsável pelo aumento dos níveis sanguíneos de Lp (Stenvinkel, Lindholm *et al.*, 2000; Pecoits-Filho, Nordfors *et al.*, 2002), elevação do GER e promoção da perda de massa

corporal magra (Figura 3). Um estudo recente mostrou que pacientes em CAPD com concentrações mais elevadas de proteína C reativa, um marcador de inflamação, tiveram ingestão protéica e calórica significativamente menor do que aqueles com níveis mais baixos (Wang, Sanderson *et al.*, 2003). Quanto ao gasto energético, entretanto, ainda não se tem conhecimento se existe um padrão estabelecido quanto à resposta inflamatória crônica, hiperleptinemia e alteração da composição corporal desses pacientes.

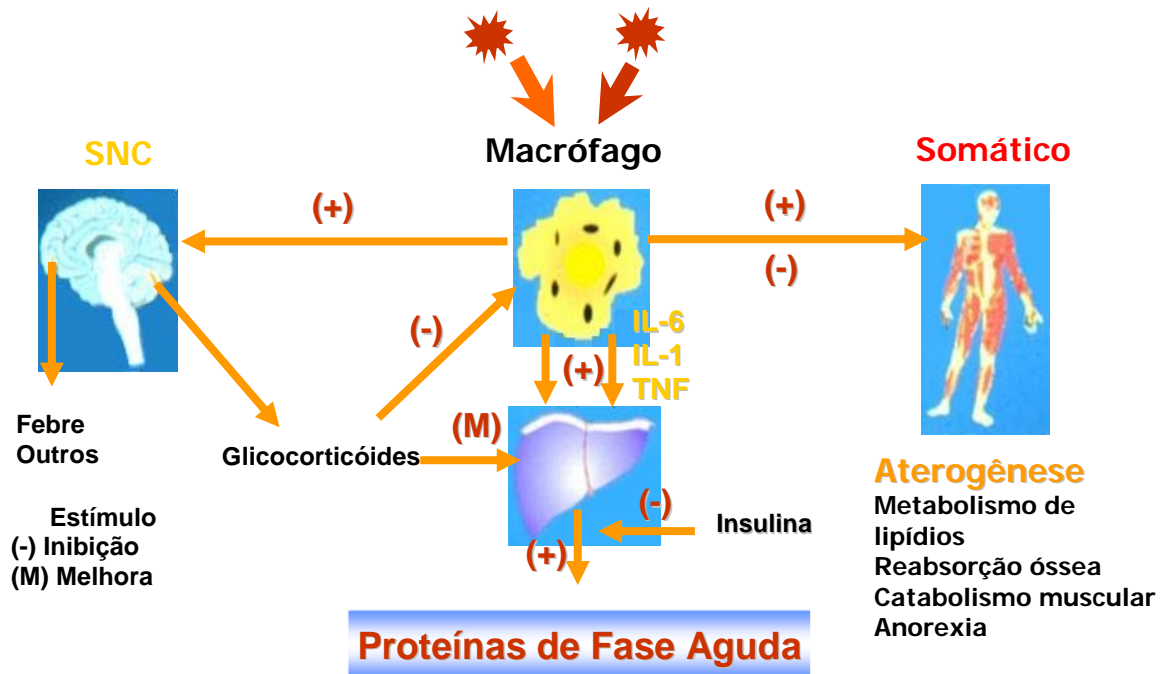


Figura 3 – Efeito da inflamação na redução da massa corporal magra

1.2.3 Ingestão alimentar excessiva

. Em condições fisiológicas, existe pouca variação entre a ingestão calórica e o gasto energético, os quais são regulados por hormônios hipotalâmicos periféricos e centrais, e mantêm reservas adiposas estáveis (Figura 4). O NPY, que tem sido considerado o mais potente dos neuropeptídeos hipotalâmicos, é o controlador do apetite. Teoricamente, sua secreção eleva a ingestão alimentar, através do aumento do apetite (Figura 4). A leptina e a insulina, portanto, possuem efeito oposto, pelo fato de inibirem a produção do NPY.

Como já apresentado anteriormente, os pacientes em DP possuem níveis sanguíneos elevados de insulina e leptina, mas essas provavelmente não conseguem atuar no NPY. Ou seja, aparentemente existe resistência à ação da insulina e leptina a nível hipotalâmico. Portanto, seria esperado que os pacientes em DP apresentassem apetite e ingestão alimentar elevada. Esse fator poderia, conseqüentemente, ser a principal razão do desenvolvimento da obesidade. Entretanto, essa visão teórica não está ainda bem elucidada na literatura.



Figura 4 – Controle de a ingestão alimentar (apetite) pelos neuropeptídeos hipotalâmicos

Tanto o apetite quanto a ingestão alimentar dos pacientes em DP tem sido pouco estudada. Ao invés de aumentado, a falta de apetite é queixa comum de parte dos pacientes em DP. Um estudo recente comparou o resultado de um questionário de fome e saciedade realizado de hora em hora entre indivíduos saudáveis e em DP (Wright, Woodrow *et al.*, 2003). Os pacientes em DP apresentaram os escores de fome significativamente mais baixos, e a sensação de plenitude após uma refeição mais elevada, do que os indivíduos saudáveis. Esses resultados apóiam um estudo anterior (Hylander, Barkeling *et al.*, 1997), que mostrou sensação de saciedade maior em pacientes em CAPD do que naqueles em pré-diálise ou transplantados.

Quanto à ingestão alimentar, a maioria dos estudos apresenta preocupação maior em relação à proteínas (Nakao, Matsumoto *et al.*, 2003), mas não calorias. A grande problemática na avaliação da ingestão está nas metodologias da coleta. Estas estão embasadas em registros alimentares retrospectivos ou prospectivos, com duração mínima de um dia, a geralmente um máximo de sete dias (Tabela 3). Grandes limitações podem ser enumeradas desses registros, pois decorrem praticamente de informações subjetivas dos indivíduos. Ou seja, os pacientes podem sub ou superestimarem as suas ingestões, ou mesmo esquecerem de anotar dados. Também, se não são bem treinados, podem ter dificuldades em relatar o tamanho das porções, ou tipo de preparação. Poucos estudos utilizam metodologias mais precisas, como a pesagem prévia dos alimentos oferecidos e, posteriormente, dos não ingeridos. De nosso conhecimento, um único estudo com pacientes em DP utilizou o método da pesagem de alimentos (Soreide, Dracup *et al.*, 1992). Entretanto, o número de indivíduos estudados foi muito pequeno (n=4). Nesse estudo, foi mostrada ingestão alimentar média de calorias de aproximadamente 1.700 kcal por dia. Outro estudo (Davies, Russell *et al.*, 1996) mostrou ingestão alimentar média de 24 kcal por quilograma por dia. Esses resultados não parecem elevados, mas também não estão muito baixos, principalmente quando somando o aporte calórico recebido pela absorção

da glicose via peritoneal. Associado a esse fator, provavelmente o aporte calórico total seja excessivo para alguns pacientes sedentários. Fernström et al (Fernstrom, Hylander *et al.*, 1996) compararam a ingestão de pacientes em DP e em HD. O resultado foi significativamente maior em HD, mas quando somadas as calorias provenientes do dialisato à ingestão dos pacientes em DP, não houve diferença entre os grupos. Outro estudo mostrou que a ingestão inicial, aos seis meses do início da terapia, comparada com após nove meses, reduziu significativamente nos pacientes em DP (Caravaca, Arrobas *et al.*, 1999). Por outro lado, a absorção de glicose via peritoneal aumentou significativamente nesse período. Um estudo recente (Wright, Woodrow *et al.*, 2003) comparou indivíduos em DP e controles, e observou ingestão mais baixa de calorias via oral naqueles em diálise. (Tabela 3). Separando indivíduos em CAPD e em diálise peritoneal automatizada (APD), esta última apresentou ingestão oral significativamente mais elevada que a primeira. Quando incluindo calorias absorvidas pelo dialisato, não houve diferença na ingestão total entre DP e controles. Porém, os pacientes em CAPD ainda apresentaram ingestão menor do que os em APD. Analisando a maioria dos estudos nesse assunto, poderíamos pensar que existe um equilíbrio natural entre a ingestão alimentar via oral e via peritoneal. Portanto, poderia existir também um equilíbrio entre o gasto energético e a ingestão, e finalmente, um equilíbrio no peso corporal desses indivíduos. Mas, porque então quase metade da população em DP, diferente da HD, apresenta ganho de peso?

Tabela 3 – Ingestão calórica alimentar em pacientes em diálise peritoneal

Estudo	Número	Método	Ingestão Calórica Oral
(Soreide, Dracup <i>et al.</i> , 1992)	4 homens CAPD	Registro de 7 dias com pesagem domiciliar	1731±292 kcal/dia
(Davies, Russell <i>et al.</i> , 1996)	97 CAPD	Registro de 1 dia	24 kcal/kg/dia
(Fernstrom, Hylander <i>et al.</i> , 1996)	15 CAPD vs 15 HD	Registro de 5 dias	25 kJ/kg/dia em CAPD vs 40 kJ/kg/dia em HD (p=0,001) Incluindo calorias do dialisato, não houve diferença na ingestão calórica total entre CAPD e HD
(Caravaca, Arrobas <i>et al.</i> , 1999)	9 CAPD	Registro de 3 dias; coleta (inicial) e (final) meses após início da DP	Ingestão: 1867±346 (inicial) vs 1665±337 (final) kcal/dia (p=NS); peso: 59,6±13 (inicial) vs 64±14 kg (final) (p=0,01) Glicose peritoneal: 274±101 (inicial) vs 344±81 (final) kcal/dia (p=0,04)
(Wright, Woodrow <i>et al.</i> , 2003)	39 DP (18 CAPD e 21 APD) vs 42 saudáveis	Registro de 3 dias	Ingestão: 21,8±9,0 em DP vs 30,4±9,9 em saudáveis (p<0,001). 18,5,9±6,3 em CAPD vs 24,6,1±10,0 em APD (p<0,05)

Kcal=quilocalorias, KJ=quilojoules; APD=diálise peritoneal automatizada

1.2.4 Absorção elevada de glicose via peritoneal

A energia absorvida da glicose do líquido de diálise, somada à ingestão alimentar, pode ser excessiva para os pacientes em DP.

A quantidade de glicose absorvida através da cavidade peritoneal varia consideravelmente entre os pacientes, devido às diferenças na permeabilidade da membrana. Os pacientes que são alto transportadores de solutos de baixo peso molecular absorvem glicose mais rapidamente que os baixo transportadores (Lindholm e Bergstrom, 1992). Em torno de 60% a 80% da glicose do dialisato é absorvida via peritoneal (Gahl e Hain, 1990). Desta maneira, são absorvidas aproximadamente 100 a 150 gramas por dia de glicose em um programa padrão de CAPD (Heimbürger, Waniewski *et al.*, 1992). Em geral, a quantidade de glicose absorvida é estimada ser de 20% a 30% da ingestão energética usual do paciente, 400 a 600 kcal/dia, ou de 6 kcal/kg/dia (Davies, Russell *et al.*, 1996) a 8 kcal/kg/dia (variação de 5 a 20 kcal/kg/dia) (Heimbürger, Waniewski *et al.*, 1992). Em um programa intermitente noturno, contendo 15 litros de solução de diálise, a absorção calórica é de 390 a 860 kcal/dia. A absorção de glicose aumenta significativamente durante episódios de peritonite, devido ao aumento da permeabilidade da membrana peritoneal (Lindholm e Bergstrom, 1992). A absorção de glicose pode ser medida diretamente através da análise da concentração de glicose do líquido peritoneal drenado durante 24 horas, ou pode ser estimada através de métodos indiretos. Na prática clínica, uma maneira grosseira é utilizar, para o paciente em CAPD e com características normais de transporte da membrana peritoneal, a quantidade de glicose infundida em 24 horas e multiplicar por 0,6 (Gokal e Harty, 1998).

O efeito do uso de agentes osmóticos alternativos para a diálise, como os aminoácidos e a icodextrina, no peso e composição corporal ainda não estão bem documentados. Um estudo recente não observou ganho de peso durante um ano com o uso de solução contendo icodextrina, ao passo que foi observado ganho de peso significativo no grupo com glicose (Wolfson, Piraino *et al.*, 2002).

Tabela 4 – Absorção de glicose via peritoneal

Estudo	Número	Glicose Absorvida Via Peritoneal
(Gahl, Baeyer <i>et al.</i> , 1981)	5 CAPD	~75% do infundido 20-25% da ingestão calórica total
(Delarue, Maingourd <i>et al.</i> , 1994)	9 CAPD	73±10% (diferença NS da VO) do infundido
(Davies, Russell <i>et al.</i> , 1996)	97 CAPD (12 meses)	5,89 kcal/kg/dia (variável), 19% da ingestão calórica total L.A = 15,4% e H.A.= 26% da ingestão calórica total; *Não houve supressão do apetite

NS= não significativa, VO=via oral, L.A.= (*low average*: membrana peritoneal de transporte lento), H.A.= (*high average*: membrana peritoneal de transporte rápido)

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar o gasto energético de pacientes em diálise peritoneal (DP) crônica e a sua associação com a concentração sérica de leptina, insulina, glicose e marcadores inflamatórios, comparando-os a um grupo controle de indivíduos saudáveis.

2.2 Objetivos Específicos

- 1) Comparar o gasto energético de repouso entre os pacientes em DP e o grupo controle;
- 2) Correlacionar o gasto energético de repouso dos pacientes em DP e do grupo controle com os níveis séricos de leptina, insulina, glicose, proteína C reativa e fibrinogênio;
- 3) Correlacionar o gasto energético e os níveis séricos de leptina, insulina e mediadores inflamatórios com a função renal residual dos pacientes em DP;
- 4) Correlacionar o gasto energético de repouso com a característica da membrana peritoneal dos pacientes em DP.

3 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA INTRODUÇÃO

Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser, v.894, p.i-xii, 1-253. 2000.

Afthentopoulos, I. E. e D. G. Oreopoulos. Is CAPD an effective treatment for ESRD patients with a weight over 80 kg? Clin Nephrol, v.47, n.6, Jun, p.389-93. 1997.

Avesani, C. M., L. Cuppari, *et al.* Resting energy expenditure in pre-dialysis diabetic patients. Nephrol Dial Transplant, v.16, n.3, Mar, p.556-65. 2001.

Bergstrom, J. e B. Lindholm. Nutrition and adequacy of dialysis. How do hemodialysis and CAPD compare? Kidney Int Suppl, v.40, Feb, p.S39-50. 1993.

Bhatla, B., H. Moore, *et al.* Lean body mass estimation by creatinine kinetics, bioimpedance, and dual energy x-ray absorptiometry in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. Asaio J, v.41, n.3, Jul-Sep, p.M442-6. 1995.

Brooks, M. e J. Brandes. Changes in lean body mass in chronic peritoneal dialysis patients. J Am Soc Nephrol, v.5, p.488 (abstract). 1994.

Caravaca, F., M. Arrobas, *et al.* Influence of residual renal function on dietary protein and caloric intake in patients on incremental peritoneal dialysis. Perit Dial Int, v.19, n.4, Jul-Aug, p.350-6. 1999.

Considine, R. V. Weight regulation, leptin and growth hormone. Horm Res, v.48 Suppl 5, p.116-21. 1997.

Damask, M. C., R. A. Forse, *et al.* Clinical applications of gas exchange measurements. Anesthesiology, v.1, p.3. 1983.

Davies, S. J., L. Russell, *et al.* Impact of peritoneal absorption of glucose on appetite, protein catabolism and survival in CAPD patients. Clin Nephrol, v.45, n.3, Mar, p.194-8. 1996.

Delarue, J., C. Maingourd, *et al.* Glucose oxidation after a peritoneal and an oral glucose load in dialyzed patients. Kidney Int, v.45, n.4, Apr, p.1147-52. 1994.

Diaz-Buxo, J. A. e W. P. Burgess. Is weight gain inevitable in most chronic peritoneal dialysis patients? Adv Perit Dial, v.8, p.334-9. 1992.

Fernstrom, A., B. Hylander, *et al.* Increase of intra-abdominal fat in patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. Perit Dial Int, v.18, n.2, Mar-Apr, p.166-71. 1998.

_____. Energy intake in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis and haemodialysis. J Intern Med, v.240, n.4, Oct, p.211-8. 1996.

- Fontan, M. P., A. Rodriguez-Carmona, *et al.* Hyperleptinemia in uremic patients undergoing conservative management, peritoneal dialysis, and hemodialysis: A comparative analysis. Am J Kidney Dis, v.34, n.5, Nov, p.824-31. 1999.
- Fuller, N. J., M. A. Laskey, *et al.* Assessment of the composition of major body regions by dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA), with special reference to limb muscle mass. Clin Physiol, v.12, n.3, May, p.253-66. 1992.
- Gahl, G. M., H. V. Baeyer, *et al.* Outpatient evaluation of dietary intake and nitrogen removal in continuous ambulatory peritoneal dialysis. Ann Intern Med, v.94, n.5, May, p.643-6. 1981.
- Gahl, G. M. e H. Hain. Nutrition and metabolism in continuous ambulatory peritoneal dialysis. Contrib Nephrol, v.84, p.36-44. 1990.
- Garibotto, G., A. Barreca, *et al.* Effects of growth hormone on leptin metabolism and energy expenditure in hemodialysis patients with protein-calorie malnutrition. J Am Soc Nephrol, v.11, n.11, Nov, p.2106-13. 2000.
- Gokal, R. e J. Harty. Nutrition and peritoneal dialysis. In: W. E. Mitch e S. Klahr (Ed.). Handbook of Nutrition and the Kidney. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998. Nutrition and peritoneal dialysis, p.269-293
- Guarnieri, G., G. Toigo, *et al.* Mechanisms of malnutrition in uremia. Kidney Int Suppl, v.62, Nov, p.S41-4. 1997.
- Harty, J., L. Conway, *et al.* Energy metabolism during CAPD: a controlled study. Adv Perit Dial, v.11, p.229-33. 1995.
- Harty, J. C., H. Boulton, *et al.* The normalized protein catabolic rate is a flawed marker of nutrition in CAPD patients. Kidney Int, v.45, n.1, Jan, p.103-9. 1994.
- Harty, J. C. e R. Gokal. Nutritional status in peritoneal dialysis. J Renal Nutr, v.5, p.2-10. 1995.
- Heimbürger, O., F. Lonnqvist, *et al.* Serum immunoreactive leptin concentration and its relation to the body fat content in chronic renal failure. J Am Soc Nephrol, v.8, n.9, Sep, p.1423-30. 1997.
- Heimbürger, O., J. Waniewski, *et al.* A quantitative description of solute and fluid transport during peritoneal dialysis. Kidney Int, v.41, n.5, May, p.1320-32. 1992.
- Heymsfield, S. B. e D. Matthews. Body composition: research and clinical advances--1993 A.S.P.E.N. research workshop. JPEN J Parenter Enteral Nutr, v.18, n.2, Mar-Apr, p.91-103. 1994.
- Hylander, B., B. Barkeling, *et al.* Changes in patients' eating behavior: in the uremic state, on continuous ambulatory peritoneal dialysis treatment, and after transplantation. Am J Kidney Dis, v.29, n.5, May, p.691-8. 1997.

- Ikizler, T. A., R. L. Wingard, *et al.* Increased energy expenditure in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol, v.7, n.12, Dec, p.2646-53. 1996.
- Isbell, T. R., R. C. Klesges, *et al.* Measurement reliability and reactivity using repeated measurements of resting energy expenditure with a face mask, mouthpiece, and ventilated canopy. JPEN J Parenter Enteral Nutr, v.15, n.2, Mar-Apr, p.165-8. 1991.
- Jolly, S., C. Chatatalsingh, *et al.* Excessive weight gain during peritoneal dialysis. Int J Artif Organs, v.24, n.4, Apr, p.197-202. 2001.
- Keshaviah, P., D. Churchill, *et al.* Impact of nutrition on CAPD mortality. J Am Soc Nephrol, v.5, p.494 (abstract). 1994.
- Kobar, S., C. C. Francis, *et al.* Effect of acclimation on resting energy expenditure measurements. Nutr Clin Pract., v.18, p.417-421. 2003.
- Kolaczynski, J. W., M. R. Nyce, *et al.* Acute and chronic effects of insulin on leptin production in humans: Studies in vivo and in vitro. Diabetes, v.45, n.5, May, p.699-701. 1996.
- Krapt, R., P. Zabetakis, *et al.* Reduced resting metabolic rate (RMR) is a risk factor for obesity in peritoneal dialysis (PD) patients. Perit Dial Int, v.12, p.573 (abstract). 1992.
- Landt, M., C. A. Parvin, *et al.* Leptin elimination in hyperleptinaemic peritoneal dialysis patients. Nephrol Dial Transplant, v.14, n.3, Mar, p.732-7. 1999.
- Lindholm, B. e J. Bergstrom. Nutritional aspects on peritoneal dialysis. Kidney Int Suppl, v.38, Oct, p.S165-71. 1992.
- Lo, W. K., B. F. Prowant, *et al.* Comparison of different measurements of lean body mass in normal individuals and in chronic peritoneal dialysis patients. Am J Kidney Dis, v.23, n.1, Jan, p.74-85. 1994.
- Long, C. L., N. Schaffel, *et al.* Metabolic response to injury and illness: estimation of energy and protein needs from indirect calorimetry and nitrogen balance. JPEN J Parenter Enteral Nutr, v.3, n.6, Nov-Dec, p.452-6. 1979.
- Martins, C., C. C. Morosini, *et al.* Obesidade, dislipidemia e a relação com mortalidade na diálise peritoneal crônica (DPC). J Bras Nefrologia, v.22, n.3, p.(abstract). 2000.
- Matarese, L. E. Indirect calorimetry: technical aspects. J Am Diet Assoc, v.97, n.10 Suppl 2, Oct, p.S154-60. 1997.
- Mazess, R. B., H. S. Barden, *et al.* Dual-energy x-ray absorptiometry for total-body and regional bone-mineral and soft-tissue composition. Am J Clin Nutr, v.51, n.6, Jun, p.1106-12. 1990.
- Mcclave, S. A., D. A. Spain, *et al.* Achievement of steady state optimizes results when performing indirect calorimetry. JPEN J Parenter Enteral Nutr, v.27, n.1, Jan-Feb, p.16-20. 2003.

Nakao, T., H. Matsumoto, *et al.* Nutritional management of dialysis patients: balancing among nutrient intake, dialysis dose, and nutritional status. Am J Kidney Dis, v.41, n.3 Suppl 1, Mar, p.S133-6. 2003.

Neyra, R., K. Y. Chen, *et al.* Increased resting energy expenditure in patients with end-stage renal disease. JPEN J Parenter Enteral Nutr, v.27, n.1, Jan-Feb, p.36-42. 2003.

Nishizawa, Y., T. Shoji, *et al.* Plasma leptin level and its relationship with body composition in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis, v.31, n.4, Apr, p.655-61. 1998.

O'sullivan, A. J., J. A. Lawson, *et al.* Body composition and energy metabolism in chronic renal insufficiency. Am J Kidney Dis, v.39, n.2, Feb, p.369-75. 2002.

Ostlund, R. E., Jr., J. W. Yang, *et al.* Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates. J Clin Endocrinol Metab, v.81, n.11, Nov, p.3909-13. 1996.

Owen, W. F., Jr., N. L. Lew, *et al.* The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. N Engl J Med, v.329, n.14, Sep 30, p.1001-6. 1993.

Pecoits-Filho, R., L. Nordfors, *et al.* Soluble leptin receptors and serum leptin in end-stage renal disease: relationship with inflammation and body composition. Eur J Clin Invest, v.32, n.11, Nov, p.811-7. 2002.

Phang, P. T., T. Rich, *et al.* A validation and comparison study of two metabolic monitors. JPEN J Parenter Enteral Nutr, v.14, n.3, May-Jun, p.259-61. 1990.

Pollock, C. A., L. S. Ibels, *et al.* Continuous ambulatory peritoneal dialysis. Eight years of experience at a single center. Medicine (Baltimore), v.68, n.5, Sep, p.293-308. 1989.

Porter, C. e N. H. Cohen. Indirect calorimetry in critically ill patients: role of the clinical dietitian in interpreting results. J Am Diet Assoc, v.96, n.1, Jan, p.49-57. 1996.

Riella, M. C., C. Martins, *et al.* Body composition analysis (BCA) of CAPD patients through bioimpedance (BI). Kidney Int, v.36, p.S 306 (abstract). 1989.

Segal, K. R., M. Landt, *et al.* Relationship between insulin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obese men. Diabetes, v.45, n.7, Jul, p.988-91. 1996.

Segal, K. R., M. R. Nyce, *et al.* Acute and chronic effects of insulin on leptin production in humans. Diabetes, v.45, p.699-701. 1996.

Smyrnios, N. A., F. J. Curley, *et al.* Accuracy of 30-minute indirect calorimetry studies in predicting 24-hour energy expenditure in mechanically ventilated, critically ill patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr, v.21, n.3, May-Jun, p.168-74. 1997.

Soreide, R., B. Dracup, *et al.* Increased total body fat during PD treatment. Adv Perit Dial, v.8, p.173-6. 1992.

- Stenvinkel, P., O. Heimbürger, *et al.* Serum leptin concentrations correlate to plasma insulin concentrations independent of body fat content in chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant, v.12, n.7, Jul, p.1321-5. 1997.
- Stenvinkel, P., B. Lindholm, *et al.* Increases in serum leptin levels during peritoneal dialysis are associated with inflammation and a decrease in lean body mass. J Am Soc Nephrol, v.11, n.7, Jul, p.1303-9. 2000.
- Stenvinkel, P., F. Lonnqvist, *et al.* Molecular studies of leptin: implications for renal disease. Nephrol Dial Transplant, v.14, n.5, May, p.1103-12. 1999.
- Tabakian, A., L. Juillard, *et al.* Effects of recombinant growth factors on energy expenditure in maintenance hemodialysis patients. Miner Electrolyte Metab, v.24, n.4, p.273-8. 1998.
- Takahashi, N., S. Yuasa, *et al.* Long-term evaluation of nutritional status using dual-energy X-ray absorptiometry in chronic hemodialysis patients. Clin Nephrol, v.59, n.5, May, p.373-8. 2003.
- Wang, A. Y., J. Sanderson, *et al.* Important factors other than dialysis adequacy associated with inadequate dietary protein and energy intakes in patients receiving maintenance peritoneal dialysis. Am J Clin Nutr, v.77, n.4, Apr, p.834-41. 2003.
- Weissman, C., A. Sardar, *et al.* In vitro evaluation of a compact metabolic measurement instrument. JPEN J Parenter Enteral Nutr, v.14, n.2, Mar-Apr, p.216-21. 1990.
- Welle, S. Metabolic responses to a meal during rest and low-intensity exercise. Am J Clin Nutr, v.40, n.5, Nov, p.990-4. 1984.
- White, M. S., R. W. Shepherd, *et al.* Energy expenditure measurements in ventilated critically ill children: within- and between-day variability. JPEN J Parenter Enteral Nutr, v.23, n.5, Sep-Oct, p.300-4. 1999.
- Wolfson, M., B. Piraino, *et al.* A randomized controlled trial to evaluate the efficacy and safety of icodextrin in peritoneal dialysis. Am J Kidney Dis, v.40, n.5, Nov, p.1055-65. 2002.
- Woodrow, G., B. Oldroyd, *et al.* Influence of changes in peritoneal fluid on body-composition measurements by dual-energy X-ray absorptiometry in patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. Am J Clin Nutr, v.64, n.2, Aug, p.237-41. 1996.
- Wooley, J. A. e H. C. Sax. Indirect calorimetry: application to practice. Nutr Clin Pract., v.18, p.434-439. 2003.
- Wright, M., G. Woodrow, *et al.* Disturbed appetite patterns and nutrient intake in peritoneal dialysis patients. Perit Dial Int, v.23, n.6, Nov-Dec, p.550-6. 2003.
- Young, G. A., J. D. Kopple, *et al.* Nutritional assessment of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: an international study. Am J Kidney Dis, v.17, n.4, Apr, p.462-71. 1991.

Young, G. A., G. Woodrow, *et al.* Increased plasma leptin/fat ratio in patients with chronic renal failure: a cause of malnutrition? Nephrol Dial Transplant, v.12, n.11, Nov, p.2318-23. 1997.

Zabetakis, P., W. Park, *et al.* Resting energy expenditure is reduced in patients on peritoneal dialysis and does not change with time on dialysis. J Am Soc Nephrol, v.5, p.506 (abstract). 1994.

Zhang, Y., R. Proenca, *et al.* Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature, v.372, n.6505, Dec 1, p.425-32. 1994.

4 ARTIGO

**RESTING ENERGY EXPENDITURE IS NOT REDUCED IN
PERITONEAL DIALYSIS PATIENTS NOR IS IT ASSOCIATED WITH
SERUM LEPTIN, INSULIN OR INFLAMMATORY MARKERS**

**Resting Energy Expenditure is not Reduced in Peritoneal
Dialysis Patients nor is Associated with Serum Leptin, Insulin
or Inflammatory Markers**

^{1,2,3}Cristina Martins - R.D., PhD, ^{1,3}Cyntia Leinig - R.D.,
^{1,3}Roberto Pecoits-Filho - M.D., PhD, ²Luiz Felipe Gonçalves -
M.D., PhD, ¹Roseana Fuerbringer, RN, ^{1,3}Miguel Carlos Riella -
M.D., PhD.

¹Renal, Diabetes and Hypertension (RDH) Research Center - Pró-
Renal Foundation of Curitiba, ²Nephrology PostGraduate Program,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) and ³Center
for Health and Biological Sciences, Pontifícia Universidade
Católica do Paraná (PUCPR) - Brazil.

Acknowledgments:

The authors would like to thank the patients of the Clínica de
Doenças Renais, and physicians Roberto Ramires Marmolejo and
Luciana Percegon for their participation and assistance. This
study was supported by a grant from Pró-Renal Foundation,
Curitiba, Brazil.

Corresponding author:

Cristina Martins, R.D., PhD

Rua Desembargador Otávio do Amaral, 457

CEP: 80730-400 - Curitiba - Paraná - Brasil

Phone: 55 - 41 3013-5322 / FAX: 55 - 41 3568-1098

e-mail: crismar@onda.com.br

ABSTRACT

Artigo I. Background: Earlier studies have shown that the resting energy expenditure (REE) in peritoneal dialysis (PD) is similar to hemodialysis (HD) patients. However, in PD patients, weight and fat mass gain are common findings. Leptin and insulin are hormones related to body fat mass (FM) and may decrease REE. Also, chronic inflammation may increase FM and consequently decrease REE. Objective: To evaluate the associations between REE and serum leptin, insulin, and inflammatory mediators in PD patients. Patients and Methods: The study included 25 CAPD patients and 25 healthy individuals matched for gender, age, body mass index and free-fat mass (FFM). REE was measured through indirect calorimetry and body composition through *dual energy x-ray absorptiometry*. Serum leptin, insulin, C reactive protein (CRP) and fibrinogen were determined. Results: REE and FM were similar between PD (REE=28±5 kcal/kg FFM/day; FM=28.2±8.8%) and controls (30±5, p=0.121; 28.2±6.8%, p=0.978). When compared to controls, PD patients showed significantly higher leptin (74.8±67.9 vs 17.2±13.9 ng/mL; p<0.0001), insulin (26.5±7.5 vs 6.3±3.4 μIU/mL; p<0.0001), CRP (12.3±14.8 vs 2.7±1.8 mg/L; p=0.001), and fibrinogen (379±101 vs 268±66 mg/dL; p<0.0001). No significant correlations between REE and leptin, CRP or fibrinogen were observed. In a stepwise backward multiple regression model,

age, FFM in kg and insulin levels were independent predictors of REE. Conclusion: Although elevated circulating levels of leptin, insulin, and inflammatory markers, there were no links between them and REE in our group of patients.

Key words: peritoneal dialysis, CAPD, energy expenditure, indirect calorimetry, leptin, CRP, inflammation.

INTRODUCTION

Resting energy expenditure (REE) in peritoneal dialysis (PD) has been shown similar to hemodialysis (HD), although higher than in pre-dialysis renal failure patients (Neyra, Chen *et al.*, 2003). However, the lack of control groups of healthy individuals leads to a doubt whether the REE in PD is higher, similar or lower than normal.

The calorie absorption from dialysate usually leads to the assumption that it is the cause of excessive weight gain in PD patients. However, studies also show that appetite and food intake is lower in PD than it is in HD patients (Fernström, 1996) and in healthy controls (Wright, Woodrow *et al.*, 2003). Therefore, for the energy intake, one assumption is that the body decreases food caloric intake according to the amount of calories absorbed from the dialysate. However, if this condition was always true, no excessive weight gain would happen. Therefore, we hypothesized that REE is lower than normal in PD patients, and it is directly related to leptin, insulin and chronic inflammation. Serum leptin levels can be found elevated in PD patients (Heimbürger, Lonnqvist *et al.*, 1997; Stenvinkel, Lindholm *et al.*, 2000). Leptin is a peptide produced by adipose tissue, and acts in the appetite center of the hypothalamus through inhibition of the neuropeptide Y (NPY) (Zhang, Proenca *et al.*, 1994). This is related to food intake stimulation and decrease in energy expenditure. In humans, however, serum leptin may not reflect its action in

the hypothalamus. One study in hemodialysis (HD) showed no significant association between REE and serum leptin (Garibotto, Barreca *et al.*, 2000), but to the best of our knowledge, no studies have analyzed these associations in PD patients.

Contrary to HD, PD treatment leads to constant increased levels of insulin due to the glucose absorption through dialysate. Blood insulin seems to play a lipostatic role, and could potentially have an impact on REE, although this association has not been previously studied.

Elevated plasma levels of inflammatory markers are also present in PD patients (Stenvinkel, Lindholm *et al.*, 2000). High leptin levels are positively associated with the chronic inflammatory response (Pecoits-Filho, Nordfors *et al.*, 2002), although this correlation was not consistently observed (Parry, Johnson *et al.*, 1998). Inflammation may lead to increased body fat mass (FM), and consequently increase plasma levels of leptin and insulin. Its impact on the REE of PD patients, however, has not been well analyzed. Therefore, the aim of this study was to evaluate the REE and its association with serum leptin, insulin, and inflammatory markers in PD patients, in an attempt to partially explain the risk factors of weight and fat gain in this population.

PATIENTS AND METHODS

This was a cross-sectional study approved by the Ethics Committee of the Evangelic Hospital of Curitiba, Brazil. All participants signed an informed consent. All prevalent CAPD outpatients were recruited ($n = 104$) from the *Clínica de Doenças Renais*, Curitiba. Twenty-five patients (11 M, 14 F; mean age 47.2 ± 13.6 years, range 19-65) fulfilled the inclusion criteria, which included: absence of peritonitis during the previous three months, infection in the catheter site, systemic infection, AIDS/HIV, active auto-immune, hepatic or neoplastic diseases, and hypo or hyperthyroidism. Diabetic individuals were also excluded from the sample. Additionally, no patient receiving corticosteroids or any other known medication affecting energy expenditure was included, such as beta blockers, alpha blockers, or aspirin in doses used for rheumatoid arthritis. All patients were clinically stable and clinically free of notable edema. The etiology of their chronic renal disease was chronic glomerulonephritis in 14 cases, polycystic kidney disease in 4 cases, hypertensive nephrosclerosis in 3 cases, chronic interstitial nephritis in 3 cases, and athero-embolic disease in 1 case.

Twenty-five healthy volunteers (control group) were recruited from hospital/clinic staff and relatives of the patients and staff (10 M, 15 F; mean age 45.2 ± 11.6 years,

range 24-62). A creatinine clearance was measured in order to confirm the normal renal function of the control group (102 ± 20 mL/min/1.73 m²).

Patients and controls were weighed on the same scale, on the same morning of the REE measurement. The dry body weight of the patients was obtained by subtracting the dialysate volume present in the peritoneal cavity from the actual measured weight. BMI was calculated by dividing the dry body weight by height squared (W/H^2). The classification followed the WHO Expert Committee criteria previously published (Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation, 2000).

Body free-fat mass (FFM) and FM was evaluated by *dual energy x-ray absorptiometry* (DEXA) (DELPHI QDR, serie 7004, version 11.1, U.S.A.). All CAPD patients had a full abdomen during the test. For the body composition evaluation, fasting was not required for patients or controls. Adapted from Lohman (Lohman, 1992), the normal percentage of body FM was 14.1-16% in males and 22.1-24% in females. Values below or above were considered low or high, respectively.

REE was assessed through gas exchange measurement in an open system indirect calorimeter (DELTRATAC Metabolic Monitor, Sensor Medics, U.S.A.). Prior to the procedure, individuals (patients and controls) fasted for at least eight hours. Subjects reached resting condition in 30 minutes under environment-controlled conditions. The REE was calculated

through the gas exchange measurement every minute, during 30 minutes with their cavities full of dialysate. REE was normalized for FFM.

Before the calorimetry measurement, blood samples for leptin, insulin, glucose, C reactive protein (CRP) and fibrinogen were drawn. Leptin was obtained through the immunoradiometric assay kit (DSL-23100 Active Human Leptin Irma, Diagnostic Systems, U.S.A.), and values lower than 17.0 ng/mL were considered normal. Insulin was measured by chemiluminescence (Immulite, DPC, U.S.A), blood glucose by the enzymatic method (Labtest Diagnostica, Brazil), CRP by Turbidimetry (Ebram, Brazil; sensibility of 0.15 mg/L), and fibrinogen by automated chrometric test (Human GmbH, Germany). CRP and fibrinogen normal cutoff levels were below 6.0 mg/L and 400 mg/dL, respectively (according to manufacturer). Patients still presenting renal residual function were instructed to undergo urine collection the day before blood drawing in order to perform urea and creatinine clearances. Adequacy of dialysis was estimated by a routine Kt/V (peritoneal + renal), calculated according to Vonesh et al (Vonesh, Lysaght *et al.*, 1991).

Statistical Analysis

Results are presented as mean \pm standard deviation (SD), or median and range for values with a non-parametric distribution. Spearman correlation coefficient was applied in the non-parametric data. To compare control subjects and

patients, Student's t test or Mann-Whitney were applied accordingly using the program Primer of Biostatistics (McGraw Hill, U.S.A.). Chi-Squared and Fisher Exact were performed using Epi-Info (CDC, U.S.A.). A multiple stepwise regression analysis was used to assess the independent predictors of changes in GER normalized for FFM. Significance was set at 5% ($p \leq 0.05$).

RESULTS

BMI, gender, age and FFM were matched between groups (Table 1). From the 25 patients on CAPD, all but three had the night exchange with a 4.25% glucose bag. For the blood tests and REE measurement, all patients had already performed their morning dialysis exchange, and had a 1.5% glucose solution in their peritoneal cavity. With regard to peritoneal transport characteristics, as determined in a standard PET test, fifteen (65%) patients had a high average, seven (30%) had a low average and one (4%) had a low transport membrane. The time on dialysis of the study group was from 1 to 75 months. Results for Kt/V_{urea} and renal residual function (evaluated through creatinine and urea clearances divided by 2) are presented in Table 1.

BMI was not significantly different between patients and controls (Table 2).

There was no significant difference in REE between control and study groups (Table 1), and also there were no differences

in REE corrected for FFM between controls and CAPD patients. Also, there was no difference in REE normalized for body weight among the study group with normal BMI. Overweight PD patients tended to have a lower REE, although this difference was not statistically significant ($p = 0.08$).

There was no significant difference in FFM and FM between control and study groups (Table 1). One hundred percent of men from both groups were above normal in percentage of FM. However, there was a significant difference in women between groups. One hundred percent ($n = 14$) of the women from the study, as opposed to 60% ($n = 9$) from the control group, were above normal in FM ($p = 0.01$).

REE was not significantly associated with FM in patients and controls, nor genders. In addition, REE was not different when FM was above normal, neither for men nor women.

The results of the biochemical analysis are presented in Table 1. Leptin levels were significantly higher in the study than in the control group. When BMI was normal in the overall study group, leptin levels were not higher. However, when separating by gender, women had significantly higher leptin levels with normal BMI ($p = 0.006$), as well as when BMI was ≥ 25.0 kg/m² ($p = 0.002$). Likewise, leptin levels were higher in women with above normal percentage of FM ($p < 0.0001$), which for men was not significant. Leptin levels were not significantly associated with age in either group. In PD

patients as well, leptin was not associated with residual renal function.

No significant correlation was observed between REE and leptin, and between REE and insulin levels in PD patients. However, there was a significant correlation between leptin and %FM in both groups (control: $Rho = 0.869$; $p < 0.0001$ and study group: $Rho = 0.935$; $p < 0.0001$). This association was observed only when FM was above normal. Men presented a significant correlation between leptin and above normal FM in both groups (control: $Rho = 0.894$; $p < 0.001$ and study: $Rho = 0.855$; $p < 0.0001$). For women, however, only the study group presented this significant association ($Rho = 0.767$; $p < 0.0001$). A trend was seen for women in the control group ($Rho = 0.633$; $p = 0.078$).

There was no significant difference in blood glucose between PD patients and controls. The blood insulin levels, as expected, were significantly higher in PD patients than in controls. There was a significant difference between groups for blood insulin when the subjects' weight was normal ($p < 0.0001$), for men ($p = 0.002$) as well as for women ($p = 0.004$). When overweight, insulin was higher in general ($p < 0.0001$), but only women presented a significant difference ($p = 0.002$) between groups. Interestingly, there was no significant correlation between leptin and insulin levels in either group. There was a correlation between blood insulin and glucose levels only in the control ($Rho = 0.729$; p

<0.0001), however not in the study group. In addition, REE was not significantly different among patients in different peritoneal transport categories ($p = 0.37$).

Levels of CRP were significantly higher in PD, compared to controls. All subjects in the control group had a CRP in the normal range. In contrast, 52% ($n = 13$) of patients in the study group were inflamed. Fibrinogen levels were also significantly higher in the PD patients. Eleven patients (44%) presented normal plasma fibrinogen levels, while there were none in the control group. REE showed a non-significant correlation with above normal CRP levels in the study group, as well as with elevated fibrinogen. Body FM also had a non-significant correlation with CRP and fibrinogen levels. A significant correlation between leptin and CRP ($Rho = 0.454$; $p = 0.0239$) was seen only for the PD group. Also, a significant correlation between leptin and fibrinogen levels ($Rho = 0.475$; $p = 0.0129$) was observed. A stepwise backward multivariate regression analysis in the study group including age, gender, BMI, FFM in kg, leptin, CRP and insulin as independent and REE normalized for FFM as a dependent variable showed that only age, FFM and insulin were independent predictors of REE ($p < 0.05$; $r^2 = 0.29$).

DISCUSSION

There are few available reports on energy measurement of PD patients. Similarly to a previous study (Harty, Conway *et al.*, 1995), our data show no significant difference in REE between CAPD and healthy controls. One study showed that REE was similar in PD and HD, but in both groups it was higher than in pre-dialysis patients (Neyra, Chen *et al.*, 2003). In that study, however, healthy controls were not included, light physical activity was permitted, and 40% of the subjects were diabetics. Compared to healthy control, another study showed lower energy expenditure in pre-dialysis patients (O'sullivan, Lawson *et al.*, 2002). Also, the inclusion of diabetic patients may alter the results on energy expenditure. Avesani *et al.* (Avesani, Cuppari *et al.*, 2001) showed higher REE in diabetic than in non-diabetic chronic renal failure patients. In summary, reports without a healthy control group, comparing REE of PD only with HD patients, or including diabetics, are difficult to interpret. In our study, diabetic patients were excluded. Therefore, this confounding factor was not present.

The kidney dysfunction and the high FM of PD patients might lead to a decrease in REE (O'sullivan, Lawson *et al.*, 2002). On the other hand, the constant glucose infusion might increase the REE. In a study, Harty *et al.* showed that REE in CAPD patients was not significantly altered during a 2-hour prolonged fasting (Harty, Conway *et al.*, 1995), while healthy subjects had a significant decline during the same period of

time and condition. That study concluded that the glucose oxidation as an energy source influences the REE of PD patients. However, with time, it may be possible an adaptation of the REE to these factors.

Acute events may increase REE of PD patients and is related to mortality (Wang, Sea et al., 2004). However, as well as for healthy individuals, the chronic effect, instead of the acute, may lead to an adaptation in the REE. In physiological conditions, there is little variation between energy intake and expenditure, leading to stable body weight and adipocyte reserves. This regulation is performed by central and peripheral hypothalamic hormones. However, this equilibrated environment may be altered due to several factors. Obesity, for example, is a complex condition that may be caused or lead to imbalances in food intake. Also, in disease conditions, particularly renal failure and renal replacement therapy, imbalances may occur.

REE normalized to FFM presents less individual differences, since it is related to body composition. In our study, the controls were matched for parameters that affect FFM, such as age, gender, weight and height. Also, although the state of hydration does not influence body FM, it affects FFM. However, patients in our study did not present clinical signs of fluid overload.

The fact that our population was not obese (only 12% with higher than normal BMI) is also noteworthy. However, despite

the small sample of overweight, our results showed that patients with BMI over 30 kg/m² tended to have lower REE. Therefore, the question of whether obese and/or diabetic PD patients have a lower than normal REE requires further research. Our findings suggest that the lower REE is not a factor leading to weight gain. In other words, the PD treatment does not seem to lead to a chronic lower REE. Therefore, other factors such as genetics and associated diseases (i.e. diabetes) might result in weight gain.

To the best of our knowledge, this study was the first attempt to measure REE and correlate it with serum leptin, insulin, and inflammatory markers in PD patients. Contrary to our initial hypothesis, there was no significant relationship between REE and blood leptin, as equally showed in HD (Garibotto, Barreca *et al.*, 2000). Similarly to our study, several others have shown high leptin levels in PD patients (Heimbürger, Lonnqvist *et al.*, 1997; Stenvinkel, Lindholm *et al.*, 2000). This accumulation may occur due to the low renal and dialysate clearances (Fontán, Rodríguez-Carmona *et al.*, 1999), to the increased production induced by the higher FM (Heimbürger, Lonnqvist *et al.*, 1997; Parry, Johnson *et al.*, 1998) and by the presence of inflammation (Pecoits-Filho, Nordfors *et al.*, 2002). In our present investigation, women demonstrated higher leptin levels than men, even when both had normal BMI. Higher BMI (>25 kg/m²) as well as above normal FM presented increased leptin levels only for women in PD. In

addition to the higher male leptin clearance (Landt, Parvin *et al.*, 1999), a positive correlation between blood leptin and FM is not a consistent finding, particularly in men with lower body FM and lower blood insulin (Landt, Parvin *et al.*, 1999; Stenvinkel, Lonnqvist *et al.*, 1999). In fact, one leading factor for the increased leptin levels in our study was the hyperinsulinemia. Another study showed that blood leptin increases 40% with chronic hyperinsulinemia (Kolaczynski, Nyce *et al.*, 1996). Leptin levels were not correlated with dialysis time in our study, therefore, our results do not support the concept that hyperleptinemia is less prevalent in long-term PD patients. REE, as well, was not correlated with dialysis time.

No significant correlation was seen between REE and insulin levels. However, a multivariate analysis showed that along with age and FFM, insulin levels were the only independent predictors of REE in our study group. The peritoneal membrane characteristic was not correlated to REE. Hyperinsulinemia, indeed, was shown to increase REE by inducing glucose storage in healthy individuals (Thiebaud, Schutz *et al.*, 1983). However, variations in REE were also not related to insulin levels in HD patients (Garibotto, Barreca *et al.*, 2000). As has been previously proven, blood insulin has the similar role of the leptin, inhibiting the production and/or liberation of the NPY (Kolaczynski, Nyce *et al.*, 1996).

Chronic inflammation is another point of concern in the nutritional management of PD patients, since it may be

responsible for inducing FFM wasting. Similarly to other studies (Heimbürger, Lonnqvist *et al.*, 1997; Stenvinkel, Lindholm *et al.*, 2000), we found that PD patients present a clear inflammatory state, and leptin and CRP levels were correlated, suggesting that inflammation may be a stimuli to leptin production. However, against our hypothesis, inflammation markers did not correlate to REE. Perhaps the counterbalancing factors involved in the metabolism of PD patients make it difficult to observe the relationship between REE and inflammatory process. However, our explanation of preference would be the adaptation of the REE to the body composition and chronic caloric intake.

Our study also permitted us to estimate the total energy expenditure of PD patients, and to speculate about the ideal energy requirements in those patients. Since we found a mean REE of 20 kcal/kg BW/day, and adding 30% for regular physical activity (Long, Schaffel *et al.*, 1979), 8-10% of food-induced thermogenesis, approximately 5% for the peritoneal glucose-induced thermogenesis (Delarue, Maingourd *et al.*, 1994), which was already considered in the study, PD patients spend a total of about 29 kcal/kg BW/day.

In summary, our study demonstrates that normal weight PD patients have REE comparable to healthy controls, and that the state of hyperleptinemia, hyperinsulinemia and chronic inflammation do not influence the individual's capacity to balance their food intake and dialysate absorption. Therefore,

other factors may lead to weight gain. Among these, we could elect genetics being the most probable, apart of the renal disease or PD treatment.

Table 1. Demographics, Body Composition, Resting Energy Expenditure and Biochemical Data of the Groups

Data	CONTROL Mean \pm SD	PD PATIENTS Mean \pm SD	p values
Age (years)	45.2 \pm 11.6	47.2 \pm 13.6	0.578
Male/Female	10/15 (n = 25)	11/14 (n = 25)	1.000
Time on dialysis (months)	-	16* (range = 1 to 75)	-
Residual renal function (mL/min/1.73 m ²)	-	2.2* (range = 0.0 to 10.9)	-
Kt/V _{urea}	-	2.2 \pm 0.6	-
Weight (kg)	64.9 \pm 10.5	66.4 \pm 12.5	0.648
Height (meters)	1.64 \pm 0.1	1.62 \pm 0.1	0.436
Body mass index (kg/m ²)	24.0 \pm 2.8	25.5 \pm 4.7	0.189
Free-Fat Mass (kg)	44.3 \pm 8.4	46.3 \pm 6.8	0.348
(%)	68.5 \pm 6.6	68.8 \pm 8.4	0.878
Body Fat Mass (kg)	18.2 \pm 5.2	19.5* (range = 6.5 to 41.5)	0.488
(%)	28.2 \pm 6.8	29.3* (range = 10.3 to 42.9)	0.978
REE (kcal/day)	1342 \pm 284	1299 \pm 261	0.582
(kcal/kg BW/day)	21 \pm 3	20 \pm 4	0.426
(kcal/kg FFM/day)	30 \pm 5	28 \pm 5	0.121
Leptin (ng/mL)	11.1* (range = 2.5 to 57.6)	38.7* (range = 1.4 to 211.4)	<0.0001
Insulin (μ IU/mL)	5.6* (range = 2.0 to 14.6)	26.5 \pm 7.5	<0.0001
Glucose (mg/dL)	83.4 \pm 14.1	79.4 \pm 8.1	0.225
CRP (mg/L)	2.4* (range = 0.6 to 5.9)	6.3* (range = 0.3 to 61.1)	0.001
Fibrinogen (mg/dL)	268 \pm 66	379 \pm 101	<0.0001

SD = standard deviation; *median used due to high SD

Table 2. Distribution of Body Mass Index Between Groups

Data	CONTROL	PD PATIENTS	p values
	n (%)	n (%)	between groups
Normal BMI ($<24.9 \text{ kg/m}^2$)	15 (60%)	13 (52%)	1.000
Overweight ($25\text{--}30 \text{ kg/m}^2$)	10 (40%)	9 (36%)	1.000
Obese ($>30 \text{ kg/m}^2$)	0 (0%)	3 (12%)	1.000

REFERENCES

Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser, v.894, p.i-xii, 1-253. 2000.

Afthentopoulos, I. E. e D. G. Oreopoulos. Is CAPD an effective treatment for ESRD patients with a weight over 80 kg? Clin Nephrol, v.47, n.6, Jun, p.389-93. 1997.

Avesani, C. M., L. Cuppari, *et al.* Resting energy expenditure in pre-dialysis diabetic patients. Nephrol Dial Transplant, v.16, n.3, Mar, p.556-65. 2001.

Bergstrom, J. e B. Lindholm. Nutrition and adequacy of dialysis. How do hemodialysis and CAPD compare? Kidney Int Suppl, v.40, Feb, p.S39-50. 1993.

Bhatla, B., H. Moore, *et al.* Lean body mass estimation by creatinine kinetics, bioimpedance, and dual energy x-ray absorptiometry in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. Asaio J, v.41, n.3, Jul-Sep, p.M442-6. 1995.

Brooks, M. e J. Brandes. Changes in lean body mass in chronic peritoneal dialysis patients. J Am Soc Nephrol, v.5, p.488 (abstract). 1994.

Caravaca, F., M. Arrobas, *et al.* Influence of residual renal function on dietary protein and caloric intake in patients on incremental peritoneal dialysis. Perit Dial Int, v.19, n.4, Jul-Aug, p.350-6. 1999.

Considine, R. V. Weight regulation, leptin and growth hormone. Horm Res, v.48 Suppl 5, p.116-21. 1997.

Damask, M. C., R. A. Forse, *et al.* Clinical applications of gas exchange measurements. Anesthesiology, v.1, p.3. 1983.

Davies, S. J., L. Russell, *et al.* Impact of peritoneal absorption of glucose on appetite, protein catabolism and survival in CAPD patients. Clin Nephrol, v.45, n.3, Mar, p.194-8. 1996.

Delarue, J., C. Maingourd, *et al.* Glucose oxidation after a peritoneal and an oral glucose load in dialyzed patients. Kidney Int, v.45, n.4, Apr, p.1147-52. 1994.

Diaz-Buxo, J. A. e W. P. Burgess. Is weight gain inevitable in most chronic peritoneal dialysis patients? Adv Perit Dial, v.8, p.334-9. 1992.

Fernström, A. Energy intake in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis and haemodialysis. Journal of Internal Medicine, n.240, p.211-218. 1996.

Fernstrom, A., B. Hylander, *et al.* Increase of intra-abdominal fat in patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. Perit Dial Int, v.18, n.2, Mar-Apr, p.166-71. 1998.

_____. Energy intake in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis and haemodialysis. J Intern Med, v.240, n.4, Oct, p.211-8. 1996.

Fontan, M. P., A. Rodriguez-Carmona, *et al.* Hyperleptinemia in uremic patients undergoing conservative management, peritoneal dialysis, and hemodialysis: A comparative analysis. Am J Kidney Dis, v.34, n.5, Nov, p.824-31. 1999.

Fontán, P., A. Rodriguez-Carmona, *et al.* Hyperleptinemia in uremic patients undergoing conservative management, peritoneal dialysis and hemodialysis: a comparative study. Am J Kidney Dis, v.34, p.824-31. 1999.

Fuller, N. J., M. A. Laskey, *et al.* Assessment of the composition of major body regions by dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA), with special reference to limb muscle mass. Clin Physiol, v.12, n.3, May, p.253-66. 1992.

Gahl, G. M., H. V. Baeyer, *et al.* Outpatient evaluation of dietary intake and nitrogen removal in continuous ambulatory peritoneal dialysis. Ann Intern Med, v.94, n.5, May, p.643-6. 1981.

Gahl, G. M. e H. Hain. Nutrition and metabolism in continuous ambulatory peritoneal dialysis. Contrib Nephrol, v.84, p.36-44. 1990.

Garibotto, G., A. Barreca, *et al.* Effects of growth hormone on leptin metabolism and energy expenditure in hemodialysis patients with protein-calorie malnutrition. J Am Soc Nephrol, v.11, n.11, Nov, p.2106-13. 2000.

Gokal, R. e J. Harty. Nutrition and peritoneal dialysis. In: W. E. Mitch e S. Klahr (Ed.). Handbook of Nutrition and the Kidney. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998. Nutrition and peritoneal dialysis, p.269-293

Guarnieri, G., G. Toigo, *et al.* Mechanisms of malnutrition in uremia. Kidney Int Suppl, v.62, Nov, p.S41-4. 1997.

Harty, J., L. Conway, *et al.* Energy metabolism during CAPD: a controlled study. Adv Perit Dial, v.11, p.229-33. 1995.

Harty, J. C., H. Boulton, *et al.* The normalized protein catabolic rate is a flawed marker of nutrition in CAPD patients. Kidney Int, v.45, n.1, Jan, p.103-9. 1994.

Harty, J. C. e R. Gokal. Nutritional status in peritoneal dialysis. J Renal Nutr, v.5, p.2-10. 1995.

Heimbürger, O., F. Lonnqvist, *et al.* Serum immunoreactive leptin concentration and its relation to the body fat content in chronic renal failure. J Am Soc Nephrol, v.8, n.9, Sep, p.1423-30. 1997.

Heimbürger, O., J. Waniewski, *et al.* A quantitative description of solute and fluid transport during peritoneal dialysis. Kidney Int, v.41, n.5, May, p.1320-32. 1992.

Heymsfield, S. B. e D. Matthews. Body composition: research and clinical advances--1993 A.S.P.E.N. research workshop. JPEN J Parenter Enteral Nutr, v.18, n.2, Mar-Apr, p.91-103. 1994.

Hylander, B., B. Barkeling, *et al.* Changes in patients' eating behavior: in the uremic state, on continuous ambulatory peritoneal dialysis treatment, and after transplantation. Am J Kidney Dis, v.29, n.5, May, p.691-8. 1997.

Ikizler, T. A., R. L. Wingard, *et al.* Increased energy expenditure in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol, v.7, n.12, Dec, p.2646-53. 1996.

Isbell, T. R., R. C. Klesges, *et al.* Measurement reliability and reactivity using repeated measurements of resting energy expenditure with a face mask, mouthpiece, and ventilated canopy. JPEN J Parenter Enteral Nutr, v.15, n.2, Mar-Apr, p.165-8. 1991.

Jolly, S., C. Chatatalsingh, *et al.* Excessive weight gain during peritoneal dialysis. Int J Artif Organs, v.24, n.4, Apr, p.197-202. 2001.

Keshaviah, P., D. Churchill, *et al.* Impact of nutrition on CAPD mortality. J Am Soc Nephrol, v.5, p.494 (abstract). 1994.

Kobar, S., C. C. Francis, *et al.* Effect of acclimation on resting energy expenditure measurements. Nutr Clin Pract, v.18, p.417-421. 2003.

Kolaczynski, J. W., M. R. Nyce, *et al.* Acute and chronic effects of insulin on leptin production in humans: Studies in vivo and in vitro. Diabetes, v.45, n.5, May, p.699-701. 1996.

Krapt, R., P. Zabetakis, *et al.* Reduced resting metabolic rate (RMR) is a risk factor for obesity in peritoneal dialysis (PD) patients. Perit Dial Int, v.12, p.573 (abstract). 1992.

Landt, M., C. A. Parvin, *et al.* Leptin elimination in hyperleptinaemic peritoneal dialysis patients. Nephrol Dial Transplant, v.14, n.3, Mar, p.732-7. 1999.

Lindholm, B. e J. Bergstrom. Nutritional aspects on peritoneal dialysis. Kidney Int Suppl, v.38, Oct, p.S165-71. 1992.

Lo, W. K., B. F. Prowant, *et al.* Comparison of different measurements of lean body mass in normal individuals and in chronic peritoneal dialysis patients. Am J Kidney Dis, v.23, n.1, Jan, p.74-85. 1994.

Lohman, T. G. Advances in body composition assessment. Champaign: Human Kinetics Publishers, v.Monograph Number 3. 1992. 160 p. p. (Current issues in exercise science series.)

_____. Advances in body composition assessment. Current issues in exercise science series. Monograph no. 3. Human KineticsChampaign, 1992.

Long, C. L., N. Schaffel, *et al.* Metabolic response to injury and illness: estimation of energy and protein needs from indirect calorimetry and nitrogen balance. JPEN J Parenter Enteral Nutr, v.3, n.6, Nov-Dec, p.452-6. 1979.

Martins, C., C. C. Morosini, *et al.* Obesidade, dislipidemia e a relação com mortalidade na diálise peritoneal crônica (DPC). J Bras Nefrologia, v.22, n.3, p.(abstract). 2000.

Matarese, L. E. Indirect calorimetry: technical aspects. J Am Diet Assoc, v.97, n.10 Suppl 2, Oct, p.S154-60. 1997.

Mazess, R. B., H. S. Barden, *et al.* Dual-energy x-ray absorptiometry for total-body and regional bone-mineral and soft-tissue composition. Am J Clin Nutr, v.51, n.6, Jun, p.1106-12. 1990.

Mcclave, S. A., D. A. Spain, *et al.* Achievement of steady state optimizes results when performing indirect calorimetry. JPEN J Parenter Enteral Nutr, v.27, n.1, Jan-Feb, p.16-20. 2003.

Nakao, T., H. Matsumoto, *et al.* Nutritional management of dialysis patients: balancing among nutrient intake, dialysis dose, and nutritional status. Am J Kidney Dis, v.41, n.3 Suppl 1, Mar, p.S133-6. 2003.

Neyra, R., K. Y. Chen, *et al.* Increased resting energy expenditure in patients with end-stage renal disease. JPEN J Parenter Enteral Nutr, v.27, n.1, Jan-Feb, p.36-42. 2003.

Nishizawa, Y., T. Shoji, *et al.* Plasma leptin level and its relationship with body composition in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis, v.31, n.4, Apr, p.655-61. 1998.

O'sullivan, A. J., J. A. Lawson, *et al.* Body composition and energy metabolism in chronic renal insufficiency. Am J Kidney Dis, v.39, n.2, Feb, p.369-75. 2002.

Ostlund, R. E., Jr., J. W. Yang, *et al.* Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates. J Clin Endocrinol Metab, v.81, n.11, Nov, p.3909-13. 1996.

Owen, W. F., Jr., N. L. Lew, *et al.* The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. N Engl J Med, v.329, n.14, Sep 30, p.1001-6. 1993.

Parry, R. G., D. W. Johnson, *et al.* Serum leptin correlates with fat mass but not dietary energy intake in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. Perit Dial Int, v.18, n.6, Nov-Dec, p.569-75. 1998.

Pecoits-Filho, R., L. Nordfors, *et al.* Soluble leptin receptors and serum leptin in end-stage renal disease: relationship with inflammation and body composition. Eur J Clin Invest, v.32, n.11, Nov, p.811-7. 2002.

Phang, P. T., T. Rich, *et al.* A validation and comparison study of two metabolic monitors. JPEN J Parenter Enteral Nutr, v.14, n.3, May-Jun, p.259-61. 1990.

Pollock, C. A., L. S. Ibels, *et al.* Continuous ambulatory peritoneal dialysis. Eight years of experience at a single center. Medicine (Baltimore), v.68, n.5, Sep, p.293-308. 1989.

Porter, C. e N. H. Cohen. Indirect calorimetry in critically ill patients: role of the clinical dietitian in interpreting results. J Am Diet Assoc, v.96, n.1, Jan, p.49-57. 1996.

Riella, M. C., C. Martins, *et al.* Body composition analysis (BCA) of CAPD patients through bioimpedance (BI). Kidney Int, v.36, p.S 306 (abstract). 1989.

Segal, K. R., M. Landt, *et al.* Relationship between insulin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obese men. Diabetes, v.45, n.7, Jul, p.988-91. 1996.

Segal, K. R., M. R. Nyce, *et al.* Acute and chronic effects of insulin on leptin production in humans. Diabetes, v.45, p.699-701. 1996.

Smyrnios, N. A., F. J. Curley, *et al.* Accuracy of 30-minute indirect calorimetry studies in predicting 24-hour energy expenditure in mechanically ventilated, critically ill patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr, v.21, n.3, May-Jun, p.168-74. 1997.

Soreide, R., B. Dracup, *et al.* Increased total body fat during PD treatment. Adv Perit Dial, v.8, p.173-6. 1992.

Stenvinkel, P., O. Heimbürger, *et al.* Serum leptin concentrations correlate to plasma insulin concentrations independent of body fat content in chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant, v.12, n.7, Jul, p.1321-5. 1997.

Stenvinkel, P., B. Lindholm, *et al.* Increases in serum leptin levels during peritoneal dialysis are associated with inflammation and a decrease in lean body mass. J Am Soc Nephrol, v.11, n.7, Jul, p.1303-9. 2000.

Stenvinkel, P., F. Lonnqvist, *et al.* Molecular studies of leptin: implications for renal disease. Nephrol Dial Transplant, v.14, n.5, May, p.1103-12. 1999.

Tabakian, A., L. Juillard, *et al.* Effects of recombinant growth factors on energy expenditure in maintenance hemodialysis patients. Miner Electrolyte Metab, v.24, n.4, p.273-8. 1998.

Takahashi, N., S. Yuasa, *et al.* Long-term evaluation of nutritional status using dual-energy X-ray absorptiometry in chronic hemodialysis patients. Clin Nephrol, v.59, n.5, May, p.373-8. 2003.

Thiebaud, D., Y. Schutz, *et al.* Energy cost of glucose storage in human subjects during glucose-insulin infusions. Am J Physiol, v.244, n.3, Mar, p.E216-21. 1983.

Vonesh, E. F., M. J. Lysaght, *et al.* Kinetic modeling as a prescription aid in peritoneal dialysis. Blood Purif, v.9, n.5-6, p.246-70. 1991.

Wang, A., M. Sea, *et al.* Resting energy expenditure and subsequent mortality risk in peritoneal dialysis patients. J Am Soc Nephrol, v.15, p.3134-3143. 2004.

Wang, A. Y., J. Sanderson, *et al.* Important factors other than dialysis adequacy associated with inadequate dietary protein and energy intakes in patients receiving maintenance peritoneal dialysis. Am J Clin Nutr, v.77, n.4, Apr, p.834-41. 2003.

Weissman, C., A. Sardar, *et al.* In vitro evaluation of a compact metabolic measurement instrument. JPEN J Parenter Enteral Nutr, v.14, n.2, Mar-Apr, p.216-21. 1990.

Welle, S. Metabolic responses to a meal during rest and low-intensity exercise. Am J Clin Nutr, v.40, n.5, Nov, p.990-4. 1984.

White, M. S., R. W. Shepherd, *et al.* Energy expenditure measurements in ventilated critically ill children: within- and between-day variability. JPEN J Parenter Enteral Nutr, v.23, n.5, Sep-Oct, p.300-4. 1999.

Wolfson, M., B. Piraino, *et al.* A randomized controlled trial to evaluate the efficacy and safety of icodextrin in peritoneal dialysis. Am J Kidney Dis, v.40, n.5, Nov, p.1055-65. 2002.

Woodrow, G., B. Oldroyd, *et al.* Influence of changes in peritoneal fluid on body-composition measurements by dual-energy X-ray absorptiometry in patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. Am J Clin Nutr, v.64, n.2, Aug, p.237-41. 1996.

Wooley, J. A. e H. C. Sax. Indirect calorimetry: application to practice. Nutr Clin Pract., v.18, p.434-439. 2003.

Wright, M., G. Woodrow, *et al.* Disturbed appetite patterns and nutrient intake in peritoneal dialysis patients. Peritoneal Dialysis International, v.23, p.550-556. 2003.

_____. Disturbed appetite patterns and nutrient intake in peritoneal dialysis patients. Perit Dial Int, v.23, n.6, Nov-Dec, p.550-6. 2003.

Young, G. A., J. D. Kopple, *et al.* Nutritional assessment of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: an international study. Am J Kidney Dis, v.17, n.4, Apr, p.462-71. 1991.

Young, G. A., G. Woodrow, *et al.* Increased plasma leptin/fat ratio in patients with chronic renal failure: a cause of malnutrition? Nephrol Dial Transplant, v.12, n.11, Nov, p.2318-23. 1997.

Zabetakis, P., W. Park, *et al.* Resting energy expenditure is reduced in patients on peritoneal dialysis and does not change with time on dialysis. J Am Soc Nephrol, v.5, p.506 (abstract). 1994.

Zhang, Y., R. Proenca, *et al.* Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature, v.372, n.6505, Dec 1, p.425-32. 1994.

5 ARTIGO

**GASTO ENERGÉTICO DE REPOUSO NÃO ESTÁ REDUZIDO NOS
PACIENTES DE DIÁLISE PERITONEAL NEM ESTÁ ASSOCIADO
COM LEPTINA SÉRICA, INSULINA OU MARCADORES
INFLAMATÓRIOS**

Gasto Energético de Repouso não está Reduzido nos Pacientes de Diálise Peritoneal nem está Associado com Leptina Sérica, Insulina ou Marcadores Inflamatórios

^{1,2,3}Cristina Martins – M.S., R.D., ^{1,3}Cyntia Leinig – R.D., ^{1,3}Roberto Pecoits-Filho - M.D., PhD, ²Luiz Felipe Gonçalves - M.D., PhD, ¹Roseana Fuerbringer, RN, ^{1,3}Miguel Carlos Riella - M.D., PhD.

¹Centro de Pesquisas Renais, Diabetes e Hipertensão – Fundação Pró-Renal de Curitiba, ²Programa de Pós-Graduação em Nefrologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e ³Centro de Ciências Biológicas e para Saúde, Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR) - Brasil.

Agradecimentos:

Os autores agradecem aos pacientes da Clínica de Doenças Renais, e aos médicos Roberto Ramires Marmolejo e Luciana Percegoni por suas participações e assistência. Este estudo foi financiado pela Fundação Pró-Renal, Curitiba, Brasil.

Autor Correspondente:

Cristina Martins, M.S., R.D.

Rua Desembargador Otávio do Amaral, 457

CEP: 80730-400

Curitiba – Paraná – Brasil

Fone: 41- 3013-5322

FAX: 41 - 3224 8460

e-mail: crismar@onda.com.br

RESUMO

Introdução: Estudos preliminares mostraram que o gasto energético de repouso (GER) de pacientes em diálise peritoneal (DP) é similar aos em hemodiálise (HD). Entretanto, nos pacientes em DP, o ganho de peso e de massa gorda é um achado comum. A leptina e a insulina são hormônios relacionados à massa corporal gorda (MG) e podem reduzir o GER. Também, a inflamação crônica pode aumentar a MG e, conseqüentemente, diminuir o GER.

Objetivo: Avaliar as associações entre GER e leptina, insulina e mediadores inflamatórios séricos nos pacientes em DP. **Pacientes e Métodos:** O estudo incluiu 25 pacientes de CAPD e 25 indivíduos saudáveis, agrupados por sexo, idade, índice de massa corporal e massa corporal magra (MM). O GER foi medido através da calorimetria indireta, e a composição corporal através da densitometria de energia dupla (DEXA). Foram determinados os níveis séricos de leptina, insulina, proteína C reativa (PCR) e fibrinogênio. **Resultados:** O GER e a MG foram similares entre DP (GER=28±5 kcal/kg de MM; MG=28,2±8,8%) e controles (30±5, p=0,121; 28,2±6,8%, p=0,978). Comparados aos controles, os pacientes em DP demonstraram valores significativamente mais elevados de leptina (74,8±67,9 vs 17,2±13,9 ng/mL; p<0,0001), insulina (26,5±7,5 vs 6,3±3,4 µUI/mL; p<0,0001), PCR (12,3±14,8 vs 2,7±1,8 mg/L; p=0,001) e fibrinogênio (379±101 vs 268±66 mg/dL; p<0,0001). Não foram observadas correlações significativas entre GER e leptina, PCR ou fibrinogênio. Em uma análise de regressão múltipla, a idade, a MM em kg, e os níveis de insulina foram preditores independentes do GER. **Conclusão:** Embora apresentando níveis circulantes elevados de leptina, insulina e marcadores inflamatórios, não houve correlação entre eles e o GER em nosso grupo de pacientes.

Palavras-chaves: diálise peritoneal, CAPD, gasto energético, calorimetria indireta, leptina, PCR, inflamação.

INTRODUÇÃO

O gasto energético de repouso (GER) nos pacientes em diálise peritoneal (DP) tem sido demonstrado ser similar ao dos pacientes em hemodiálise (HD), embora maior do que nos pacientes com insuficiência renal pré-diálise (Neyra, Chen *et al.*, 2003). Entretanto, a falta de grupos controle de indivíduos saudáveis leva a uma dúvida se o GER na DP é maior, similar ou menor do que o normal.

A absorção calórica do dialisato usualmente conduz à hipótese de que esta é a causa do ganho de peso excessivo nestes pacientes. Entretanto, estudos também mostram que o apetite e a ingestão alimentar são menores nos pacientes em DP do que nos em HD (Fernström, 1996) e do que em controles saudáveis (Wright, Woodrow *et al.*, 2003). Portanto, para a ingestão energética, um pressuposto é que o corpo diminui a ingestão calórica alimentar de acordo com a quantidade de calorias absorvidas do dialisato. Entretanto, se esta condição fosse verdadeira, nenhum ganho de peso excessivo poderia ocorrer. Logo, nós hipotetizamos que o GER é mais baixo do que o normal nos pacientes em DP, e que está diretamente relacionado à leptina, insulina e inflamação crônica.

Os níveis séricos de leptina podem ser maiores nos pacientes em DP (Heimbürger, Lonnqvist *et al.*, 1997; Stenvinkel, Lindholm *et al.*, 2000). A leptina é um peptídeo produzido pelo tecido adiposo, e atua no centro do apetite, no hipotálamo, através da inibição do neuropeptídeo Y (NPY) (Zhang, Proenca *et al.*, 1994). Este está relacionado ao estímulo à ingestão alimentar e à diminuição do gasto energético. Em humanos, entretanto, a leptina sérica pode não refletir sua ação no hipotálamo. Um estudo em HD não mostrou associação significativa entre o GER e a leptina (Garibotto, Barreca *et al.*, 2000) mas, pelo nosso conhecimento, nenhum estudo analisou estas associações em pacientes de DP.

Contrário à HD, o tratamento de DP leva a aumentos constantes nos níveis de insulina, devido à absorção de glicose através do dialisato. A insulina sanguínea parece ter um papel

lipostático, e poderia potencialmente ter impacto sobre o GER, embora esta associação não tenha sido previamente estudada.

Níveis plasmáticos elevados de marcadores inflamatórios também estão presentes nos pacientes em DP (Stenvinkel, Lindholm *et al.*, 2000). Níveis elevados de leptina estão positivamente associados com a resposta inflamatória crônica (Pecoits-Filho, Nordfors *et al.*, 2002), embora esta correlação nem sempre tenha sido observada (Parry, Johnson *et al.*, 1998). A inflamação pode levar ao aumento da massa corporal gorda (MG) e, conseqüentemente, ao aumento dos níveis plasmáticos de leptina e insulina. Este impacto sobre o GER dos pacientes em DP, entretanto, não tem sido claramente analisado. Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar o GER e sua associação com os níveis séricos de leptina, insulina e marcadores inflamatórios nos pacientes em DP, numa tentativa de, parcialmente, explicar os fatores de risco para o ganho de peso e gordura nesta população.

PACIENTES E MÉTODOS

Este foi um estudo transversal, aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Evangélico de Curitiba, Brasil. Todos os participantes assinaram um termo de consentimento informado. Todos os pacientes ambulatoriais em CAPD foram recrutados ($n = 104$) da Clínica de Doenças Renais, Curitiba. Vinte e cinco pacientes (11 H e 14 M; idade média = $47,2 \pm 13,6$ anos, variação de 19-65) preencheram os critérios de inclusão do estudo, que incluíram: ausência de peritonite durante os três meses anteriores, infecção no local de saída do cateter, infecção sistêmica, AIDS/HIV, doenças autoimunes ativas, hepáticas ou neoplásicas, e hiper ou hipotireoidismo. Indivíduos diabéticos foram, também, excluídos da amostra. Adicionalmente, nenhum paciente foi incluído com uso de corticosteróides ou qualquer outra medicação conhecida em afetar o gasto energético, como: beta-bloqueadores, alfa-bloqueadores, ou aspirina nas doses usadas para artrite reumatóide. Todos os pacientes estavam clinicamente estáveis e com ausência clínica de edema significativo. A etiologia de suas doenças crônicas era glomerulonefrite crônica em 14 casos, doença policística renal em 4 casos, nefrosclerose hipertensiva em 3 casos, nefrite intersticial crônica em 3 casos e doença atero-embólica em 1 caso.

Vinte e cinco voluntários saudáveis (grupo controle) foram recrutados a partir da equipe clínica/hospitalar e parentes dos pacientes e da equipe (10 H, 15 M; idade média = $45,2 \pm 11,6$ anos, variação de 24-62). O clearance de creatinina foi medido para confirmar a função renal normal do grupo controle (102 ± 20 mL/min/1,73 m²).

Os pacientes e os controles foram pesados em balança de escala simples, na mesma manhã em que foi medido o GER. O peso corporal seco dos pacientes foi obtido através da subtração do volume do dialisato presente na cavidade peritoneal do peso atual medido. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado pela divisão do peso corporal seco pela altura ao quadrado (P/A^2). A classificação seguiu o critério do Comitê da OMS, previamente publicado

(Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation, 2000).

A tecido mineral ósseo e tecido magro (MM) e a massa de gordura (MG) foram avaliadas pela densitometria de dupla energia (*dual energy x-ray absorptiometry* - DEXA) (DELPHI QDR, serie 7004, versão 11.1, E.U.A.). Todos os pacientes de CAPD tinham líquido em sua cavidade peritoneal durante o teste. Para a avaliação da composição corporal, o jejum não foi requerido para nenhum dos pacientes ou controles. De acordo com Lohman (Lohman, 1992), a porcentagem normal de MG foi classificada em 14,1-16% em homens e 22,1-24% em mulheres. Valores abaixo ou acima foram considerados baixos ou elevados, respectivamente.

O GER foi avaliado através da medição de trocas gasosas em um calorímetro indireto de sistema aberto (Monitor Metabólico DELTATRAC, Sensor Medics, E.U.A.). Antes do procedimento, os indivíduos (pacientes e controles) estavam em jejum por pelo menos oito horas. Os indivíduos alcançaram a condição de repouso em 30 minutos, sob condições ambientais controladas. O GER foi calculado através da medição das trocas gasosas a cada minuto, durante 30 minutos com suas cavidades peritoneais contendo dialisato. O GER foi normalizado para a MM.

Antes da medida da calorimetria indireta, foram coletadas amostras de sangue para leptina, insulina, glicose, proteína C reativa (PCR) e fibrinogênio. A leptina foi obtida através do kit de teste imunoradiométrico (DSL-23100 ACTIVE HUMAN LEPTIN IRMA - Diagnostic Systems, Texas, E.U.A.), e os valores menores que 17,0 ng/mL foram considerados normais. A insulina foi medida através de quimiluminescência (Immulite, DPC, E.U.A), a glicose sanguínea foi medida pelo método enzimático (Labtest Diagnostica, Brasil), a turbidimetria (sensibilidade de 0,15 mg/L – Ebram, Brasil) foi utilizada na análise da PCR, e o teste cronométrico automatizado (Human GmbH, Alemanha) foi aplicado para análise do

fibrinogênio. Os valores considerados normais para PCR e fibrinogênio foram aqueles inferiores a 6,0 mg/dL e 400 mg/dL (de acordo com o fabricante), respectivamente. Os pacientes que ainda apresentavam função renal residual foram instruídos a realizar coleta de urina de 24 horas no dia anterior à coleta de sangue, para realização dos clearances de uréia e creatinina. A adequacidade da diálise foi estimada pelo Kt/V (peritoneal + renal) de rotina, calculado de acordo com Vonesh et al (Vonesh, Lysaght *et al.*, 1991).

Análise Estatística

Os resultados foram dados como média \pm desvio-padrão, ou a mediana e faixa de valores com uma distribuição não-paramétrica. O coeficiente de correlação de Spearman foi aplicado nos dados não-paramétricos. Para comparar os indivíduos controles e os pacientes, o teste t de Student ou Mann-Whitney foram aplicados de acordo com o *software* “Primer of Biostatistics” (McGraw Hill, E.U.A). Qui-Quadrado e Fisher Exact foram aplicados usando o *software* Epi-Info (CDC, E.U.A). A análise de regressão múltipla foi usada para avaliar os preditores independentes das mudanças no GER normalizado para MM. O nível de significância foi de 5% ($p \leq 0,05$).

RESULTADOS

O IMC, o sexo, a idade e a MM foram comparados entre os grupos (Tabela 1). Dos 25 pacientes em CAPD, todos, exceto três pacientes, tiveram a última troca (noturna) com bolsa de glicose a 4,25%. Para os testes sanguíneos e medição do GER, todos os pacientes haviam realizado sua troca de diálise matutina, e recebido uma bolsa de 1,5% de solução de glicose na cavidade peritoneal. Com relação às características de transporte peritoneal, como determinado pelo teste PET padrão, quinze pacientes (65%) eram médio-alto, sete pacientes (30%) eram médio-baixo, e um paciente (4%) foi baixo transportador. O tempo de diálise do grupo de estudo foi de 1 a 75 meses. Os resultados do $Kt/V_{uréia}$ e da função renal residual (avaliada através dos clearances de creatinina e uréia divididos por 2) estão apresentados na Tabela 1.

O IMC não foi significativamente diferente entre os pacientes e controles (Tabela 2).

Não houve diferença significativa no GER entre o controle e o grupo de estudo (Tabela 1), e também não houve diferenças no GER corrigido para MM entre os controles e pacientes em CAPD. Também, não houve diferença no GER, normalizado para o peso corporal, entre o grupo de estudo com IMC normal. Os pacientes em DP com sobrepeso tenderam a ter um GER mais baixo, embora esta diferença não tenha sido estatisticamente significativa ($p = 0,08$).

Não houve diferença significativa na MM e MG entre os grupos controle e estudo (Tabela 1). Cem por cento dos homens de ambos os grupos apresentaram %MG acima do normal. Entretanto, houve diferença significativa nas mulheres entre os grupos. Cem por cento ($n = 14$) das mulheres do grupo de estudo, ao contrário de 60% ($n = 9$) do controle, apresentavam MG acima do normal ($p = 0,01$).

O GER não foi significativamente associado com a MG em nenhum dos dois grupos ou sexos. Também, o GER não foi diferente quando a MG apresentava-se acima do normal, nem para os homens, nem para as mulheres.

Os resultados da análise bioquímica estão apresentados na Tabela 1. Os níveis de leptina foram significativamente mais altos no grupo de estudo do que no controle. Quando o IMC estava normal no grupo de estudo como um todo, os níveis de leptina não estavam elevados. Entretanto, quando separados por sexo, as mulheres apresentaram níveis de leptina significativamente mais altos com o IMC normal ($p = 0,006$), bem como quando o IMC estava $\geq 25,0 \text{ kg/m}^2$ ($p = 0,002$). Da mesma forma, os níveis de leptina estavam mais altos em mulheres com porcentagem de MG acima do normal ($p < 0,0001$). Isso não foi significativo nos homens. Os níveis de leptina não foram significativamente associados com a idade em nenhum dos grupos. Nos pacientes em DP, a leptina também não foi associada com a função renal residual.

Nenhuma correlação significativa foi observada entre o GER e os níveis de leptina, e entre GER e níveis de insulina nos pacientes em DP. Entretanto, houve correlação significativa entre a leptina e a %MG em ambos os grupos (controle: $Rho = 0,869$; $p < 0,0001$ e estudo: $Rho = 0,935$; $p < 0,0001$). Esta associação foi observada somente quando a MG apresentava-se acima do normal. Os homens apresentaram correlação significativa entre a leptina e a MG acima do normal em ambos os grupos (controle: $Rho = 0,894$; $p < 0,001$ e estudo: $Rho = 0,855$; $p < 0,0001$). Para as mulheres, entretanto, somente o grupo de estudo apresentou esta associação significativa ($Rho = 0,767$; $p < 0,0001$). Foi observada tendência estatística para mulheres no grupo controle ($Rho = 0,633$; $p = 0,078$).

Não houve diferença significativa na glicose sanguínea entre pacientes em DP e controles. Os níveis de insulina sanguínea, como esperado, foram significativamente mais altos nos pacientes em DP do que nos controles. Houve diferença significativa entre os grupos para a

insulina sangüínea quando o peso dos indivíduos estava dentro do normal ($p < 0,0001$), tanto para homens ($p = 0,002$) como para mulheres ($p = 0,004$). Quando em sobrepeso, a insulina estava mais elevada no geral ($p < 0,0001$), mas somente as mulheres apresentaram diferença significativa ($p = 0,002$) entre os grupos. De maneira interessante, não houve correlação significativa entre os níveis de leptina e os de insulina em ambos os grupos. Houve correlação entre os níveis sangüíneos de insulina e glicose somente no grupo controle ($Rho = 0,729$; $p < 0,0001$), mas não no grupo de estudo. Em adição, o GER não foi significativamente diferente entre os pacientes nas diferentes categorias de transporte peritoneal ($p = 0,37$).

Os níveis de PCR foram significativamente mais altos nos pacientes em DP, comparados ao grupo controle. Todos os indivíduos do grupo controle tiveram PCR na faixa normal. Por outro lado, 52% ($n = 13$) dos pacientes do grupo de estudo estavam inflamados. Os níveis de fibrinogênio também estavam significativamente mais altos nos pacientes em DP. Onze pacientes (44%) apresentaram níveis acima do normal para fibrinogênio, enquanto que não houve nenhum no grupo controle. O GER também não apresentou correlação significativa com os níveis de PCR acima do normal no grupo de estudo, bem como com o fibrinogênio elevado. A MG também não teve correlação significativa com PCR ou fibrinogênio. Uma correlação significativa foi observada somente para o grupo em DP entre a leptina e a PCR ($Rho = 0,454$; $p = 0,0239$). Também, foi observada correlação significativa entre os níveis de leptina e de fibrinogênio ($Rho = 0,475$; $p = 0,0129$). A análise de regressão multivariada no grupo de estudo, incluindo idade, sexo IMC, MM em kg, leptina, PCR e insulina como variáveis independentes, e o GER normalizado para MM como variável dependente, mostrou que somente a idade, a MM e os níveis de insulina foram preditores independentes do GER ($p < 0,05$; $r^2 = 0,29$).

DISCUSSÃO

Existem poucos estudos disponíveis para a medição do gasto energético de pacientes em DP. Semelhante a um estudo prévio (Harty, Conway *et al.*, 1995), nossos dados não mostraram diferença significativa no GER entre CAPD e controles saudáveis. Um estudo mostrou que o GER de pacientes em CAPD e HD foi similar, mas em ambos os grupos foi mais alto do que em pacientes em pré-diálise (Neyra, Chen *et al.*, 2003). Naquele estudo, entretanto, controles saudáveis não foram incluídos, foi permitida a atividade física leve, e 40% dos indivíduos eram diabéticos. Comparados com saudáveis, outro estudo mostrou que os pacientes em pré-diálise gastavam menos energia que o normal (O'sullivan, Lawson *et al.*, 2002). Também, a inclusão de pacientes diabéticos pode alterar os resultados de gasto energético. Avesani et al (Avesani, Cuppari *et al.*, 2001) mostrou GER mais alto nos pacientes renais crônicos diabéticos do que naqueles não diabéticos. Em suma, estudos sem a inclusão de um grupo controle saudável, comparando GER de pacientes em DP somente com aqueles em HD, ou incluindo diabéticos, são difíceis de serem interpretados. Em nosso estudo, pacientes diabéticos foram excluídos. Portanto, este fator de confusão não estava presente.

A disfunção renal e alta MG dos pacientes em DP poderiam levar à diminuição do GER (O'sullivan, Lawson *et al.*, 2002). Por outro lado, a infusão constante de glicose poderia aumentar o GER. Em um estudo, Harty et al mostraram que o GER de pacientes em CAPD não foi significativamente alterado durante um jejum prolongado de 2 horas (Harty, Conway *et al.*, 1995), enquanto indivíduos saudáveis apresentaram um declínio significativo durante o mesmo período de tempo e a mesma condição. Aquele estudo concluiu que a oxidação da glicose como fonte energética influencia o GER de pacientes em DP. Entretanto, com o tempo, pode ser possível que ocorra uma adaptação do GER a esses fatores.

Eventos agudos podem aumentar o GER dos pacientes em DP e estar relacionados à mortalidade (Wang, Sea *et al.*, 2004). Entretanto, assim como para indivíduos saudáveis, o

efeito crônico, ao invés do agudo, pode levar a uma adaptação do GER. Em condições fisiológicas, existe pouca variação entre a ingestão e o gasto energético, levando a um peso corporal e reservas adiposas estáveis. Esta regulação é realizada pelos hormônios hipotalâmicos periféricos e centrais. Entretanto, este ambiente equilibrado pode ser alterado devido a vários fatores. A obesidade, por exemplo, é uma condição complexa que pode ser causada ou levar ao desequilíbrio da ingestão alimentar. Também, em condições de doenças, particularmente insuficiência renal e terapia de reposição renal, os desequilíbrios podem ocorrer.

O GER normalizado para MM apresenta menos diferenças individuais, uma vez que está relacionado à composição corporal. Em nosso estudo, os controles foram combinados com parâmetros que afetam a MM, tais como idade, sexo, peso e altura. Também, embora o estado de hidratação não influencie a MG corporal, pode afetar a MM. Entretanto, os pacientes em nosso estudo não apresentaram sinais clínicos de sobrecarga hídrica.

Notável foi o fato de que nossa população não ter sido obesa (somente 12% dos pacientes com IMC acima do normal). Entretanto, apesar da pequena amostra de pacientes com sobrepeso, nossos resultados mostraram aqueles com IMC acima de 30 kg/m² tenderam para um menor GER. Portanto, a pergunta quanto aos pacientes obesos e/ou diabéticos em DP terem um GER significativamente menor do que o normal necessita de mais pesquisas. Nossos achados sugerem que o mais baixo GER não é um fator que conduza ao ganho de peso. Em outras palavras, o tratamento da DP não parece levar a um menor GER. Entretanto, outros fatores como a genética, e doenças associadas (i.e. diabetes) poderiam resultar em ganho de peso.

Pelo que conhecemos, este estudo foi a primeira tentativa de medir o GER e correlacioná-lo com os níveis séricos de leptina, insulina e marcadores inflamatórios nos pacientes em DP. Contrário à nossa hipótese inicial, não houve correlação significativa entre o

GER e os níveis sanguíneos de leptina, como visto na HD (Garibotto, Barreca *et al.*, 2000). Similar ao nosso estudo, vários outros mostraram níveis elevados de leptina nos pacientes em DP (Heimbürger, Lonnqvist *et al.*, 1997; Stenvinkel, Lindholm *et al.*, 2000). Este acúmulo pode ocorrer devido à redução do clearance renal (Fontán, Rodríguez-Carmona *et al.*, 1999), à produção aumentada induzida pela MG mais alta (Heimbürger, Lonnqvist *et al.*, 1997; Parry, Johnson *et al.*, 1998) e pela presença de inflamação (Pecoits-Filho, Nordfors *et al.*, 2002). Em nossa atual investigação, as mulheres apresentaram níveis mais elevados de leptina do que os homens, mesmo quando ambos tinham IMC normal. O IMC mais alto ($>25 \text{ kg/m}^2$), assim como a MG acima do normal tiveram níveis aumentados de leptina somente nas mulheres em DP. Em adição ao clearance de leptina mais alto nos homens (Landt, Parvin *et al.*, 1999), uma correlação positiva entre a leptina sanguínea e a MG não é um achado consistente, especialmente em homens com menor MG e menor nível de insulina sanguínea (Landt, Parvin *et al.*, 1999; Stenvinkel, Lonnqvist *et al.*, 1999). De fato, um fator dominante para os níveis aumentados de leptina em nosso estudo foi a hiperinsulinemia. Outras referências mostram que a leptina sanguínea aumenta 40% com a hiperinsulinemia crônica (Kolaczynski, Nyce *et al.*, 1996). Os níveis de leptina não foram correlacionados com o tempo de diálise em nosso estudo. Entretanto, nossos resultados não apoiam o conceito de que a hiperleptinemia é menos prevalente nos pacientes em DP de longo prazo. O GER, da mesma forma, não foi correlacionado com o tempo de diálise.

Nenhuma correlação significativa foi vista entre o GER e os níveis de insulina. Entretanto, uma análise multivariada mostrou que, juntamente com a idade e MM, os níveis de insulina foram os únicos preditores independentes do GER em nosso grupo de estudo. As características da membrana peritoneal não foram correlacionadas ao GER. A hiperinsulinemia, de fato, mostrou aumentar o GER pela indução do armazenamento de glicose em indivíduos saudáveis (Thiebaud, Schutz *et al.*, 1983). Entretanto, as variações no

GER não foram relacionadas com os níveis de insulina nos pacientes de HD (Garibotto, Barreca *et al.*, 2000). Como foi previamente provado, a insulina sanguínea tem um papel similar ao da leptina, inibindo a produção e/ou a liberação do NPY (Kolaczynski, Nyce *et al.*, 1996).

A inflamação crônica é outro ponto de preocupação no cuidado nutricional dos pacientes em DP, uma vez que pode ser responsável pela indução da perda de MM. Semelhante a outros estudos (Heimbürger, Lonnqvist *et al.*, 1997; Stenvinkel, Lindholm *et al.*, 2000), nosso estudo mostrou que os pacientes em DP apresentam uma clara resposta inflamatória, e os níveis de leptina e de PCR estavam diretamente correlacionados, sugerindo que a inflamação pode ser um estímulo à produção de leptina. Entretanto, contrário à nossa hipótese, marcadores inflamatórios não tiveram correlação com o GER. Talvez os fatores contrabalanceadores envolvidos no metabolismo dos pacientes em DP tenham tornado difícil a observação de relação clara entre o GER e o processo inflamatório. Entretanto, nossa explicação de preferência seria a adaptação do GER a composição corporal e à ingestão calórica crônica.

Nosso estudo também nos permitiu estimar o gasto energético total dos pacientes em DP, e especular sobre os requerimentos energéticos ideais para esses pacientes. Uma vez que encontramos um GER médio de 20 kcal/kg/dia, adicionando 30% para atividade física regular (Long, Schaffel *et al.*, 1979), 8-10% para o efeito térmico dos alimentos, e aproximadamente 5% para a termogênese induzida pela glicose peritoneal (Delarue, Maingourd *et al.*, 1994), que foi considerada no estudo, os pacientes em DP gastam um total de aproximadamente 29 kcal/kg/dia.

Em resumo, nosso estudo demonstra que pacientes em DP com peso normal possuem GER comparável aos controles saudáveis, e que o estado de hiperleptinemia, hiperinsulinemia e inflamação crônica não influenciam a capacidade do indivíduo em equilibrar sua ingestão de

alimentos e a absorção do dialisato. Portanto, outros fatores podem levar ao ganho de peso. Entre eles, poderíamos eleger a genética como sendo o mais provável, à parte da doença renal ou do tratamento de DP.

Tabela 1. Características Demográficas, de Composição Corporal, de Gasto Energético de Repouso e Dados Bioquímicos dos Grupos

Dados	Controle Média ± DP	Pacientes em DP Média ± DP	Significância (valores de p)
Idade (anos)	45,2 ± 11,6	47,2 ± 13,6	0,578
Masculino/Feminino	10/15 (<i>n</i> = 25)	11/14 (<i>n</i> = 25)	1,000
Tempo de diálise (meses)	-	16* (variação = 1 a - 75)	-
Função renal residual (mL/min/1,73 m ²)	-	2,2* (variação = 0,0 a - 10,9)	-
Kt/V _{urea}	-	2,2 ± 0,6	-
Peso (kg)	64,9 ± 10,5	66,4 ± 12,5	0,648
Altura (metros)	1,64 ± 0,1	1,62 ± 0,1	0,436
Índice de Massa Corporal (kg/m ²)	24,0 ± 2,8	25,5 ± 4,7	0,189
Massa Corporal Magra (kg)	44,3 ± 8,4	46,3 ± 6,8	0,348
(%)	68,5 ± 6,6	68,8 ± 8,4	0,878
Massa Corporal Gorda (kg)	18,2 ± 5,2	19,5* (variação = 6,5 a 41,5)	0,488
(%)	28,2 ± 6,8	29,3* (variação = 10,3 a 42,9)	0,978
GER (kcal/dia)	1342 ± 284	1299 ± 261	0,582
(kcal/kg/dia)	21 ± 3	20 ± 4	0,426
(kcal/kg)	30 ± 5	28 ± 5	0,121
MM/dia			
leptina (ng/mL)	11,1* (variação = 2,5 a 57,6)	38,7* (variação = 1,4 a 211,4)	<0,0001
Insulina (μUI/mL)	5,6* (variação = 2,0 a 14,6)	26,5 ± 7,5	<0,0001
Glicose (mg/dL)	83,4 ± 14,1	79,4 ± 8,1	0,225
PCR (mg/L)	2,4* (variação = 0,6 a 5,9)	6,3* (variação = 0,3 a 61,1)	0,001
Fibrinogênio (mg/dL)	268 ± 66	379 ± 101	<0,0001

DP = desvio-padrão; * média usada devido ao elevado DP.

Tabela 2. Distribuição do Índice de Massa Corporal Entre os Grupos

Dados	Controle	Pacientes em DP	Valores de p
	n (%)	n (%)	entre os grupos
IMC Normal (< 24,9 kg/m ²)	15 (60%)	13 (52%)	1,000
Sobrepeso (25 – 30 kg/m ²)	10 (40%)	9 (36%)	1,000
Obeso (> 30 kg/m ²)	0 (0%)	3 (12%)	1,000

REFERÊNCIAS

1. Neyra R, Chen KY, Sun M, *et al.*: Increased resting energy expenditure in patients with end-stage renal disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 27:36-42, 2003
2. Fernström A: Energy intake in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis and haemodialysis. *Journal of Internal Medicine*:211-218, 1996
3. Wright M, Woodrow G, O'Brien S, *et al.*: Disturbed appetite patterns and nutrient intake in peritoneal dialysis patients. *Peritoneal Dialysis International* 23:550-556, 2003
4. Heimbürger O, Lonnqvist F, Danielsson A, *et al.*: Serum immunoreactive leptin concentration and its relation to the body fat content in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 8:1423-1430, 1997
5. Stenvinkel P, Lindholm B, Lonnqvist F, *et al.*: Increases in serum leptin levels during peritoneal dialysis are associated with inflammation and a decrease in lean body mass. *J Am Soc Nephrol* 11:1303-1309, 2000
6. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, *et al.*: Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372:425-432, 1994
7. Garibotto G, Barreca A, Sofia A, *et al.*: Effects of growth hormone on leptin metabolism and energy expenditure in hemodialysis patients with protein-calorie malnutrition. *J Am Soc Nephrol* 11:2106-2113, 2000
8. Pecoits-Filho R, Nordfors L, Heimbürger O, *et al.*: Soluble leptin receptors and serum leptin in end-stage renal disease: relationship with inflammation and body composition. *Eur J Clin Invest* 32:811-817, 2002
9. Parry RG, Johnson DW, Carey DG, *et al.*: Serum leptin correlates with fat mass but not dietary energy intake in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 18:569-575, 1998
10. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 894:i-xii, 1-253, 2000
11. Lohman TG: *Advances in body composition assessment*. Champaign, Human Kinetics Publishers, 1992
12. Vonesh EF, Lysaght MJ, Moran J, *et al.*: Kinetic modeling as a prescription aid in peritoneal dialysis. *Blood Purif* 9:246-270, 1991
13. Harty J, Conway L, Keegan M, *et al.*: Energy metabolism during CAPD: a controlled study. *Adv Perit Dial* 11:229-233, 1995

14. O'Sullivan AJ, Lawson JA, Chan M, *et al.*: Body composition and energy metabolism in chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 39:369-375, 2002
15. Avesani CM, Cuppari L, Silva AC, *et al.*: Resting energy expenditure in pre-dialysis diabetic patients. *Nephrol Dial Transplant* 16:556-565, 2001
16. Wang A, Sea M, Tang N, *et al.*: Resting energy expenditure and subsequent mortality risk in peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 15:3134-3143, 2004
17. Fontán P, Rodriguez-Carmona A, Garcia-Suela J, *et al.*: Hyperleptinemia in uremic patients undergoing conservative management, peritoneal dialysis and hemodialysis: a comparative study. *Am J Kidney Dis* 34:824-831, 1999
18. Landt M, Parvin CA, Dagogo-Jack S, *et al.*: Leptin elimination in hyperleptinaemic peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 14:732-737, 1999
19. Stenvinkel P, Lonnqvist F, Schalling M: Molecular studies of leptin: implications for renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 14:1103-1112, 1999
20. Kolaczynski JW, Nyce MR, Considine RV, *et al.*: Acute and chronic effects of insulin on leptin production in humans: Studies in vivo and in vitro. *Diabetes* 45:699-701, 1996
21. Thiebaud D, Schutz Y, Acheson K, *et al.*: Energy cost of glucose storage in human subjects during glucose-insulin infusions. *Am J Physiol* 244:E216-221, 1983
22. Long CL, Schaffel N, Geiger JW, *et al.*: Metabolic response to injury and illness: estimation of energy and protein needs from indirect calorimetry and nitrogen balance. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 3:452-456, 1979
23. Delarue J, Maingourd C, Lamisse F, *et al.*: Glucose oxidation after a peritoneal and an oral glucose load in dialyzed patients. *Kidney Int* 45:1147-1152, 1994

ANEXOS

Anexo A - Termo de Consentimento

Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

Serviço de Nefrologia

Declaração e Consentimento do Voluntário

Estudo: "LEPTINA, GASTO ENERGÉTICO E COMPOSIÇÃO CORPORAL DE PACIENTES EM DIÁLISE PERITONEAL - RELAÇÃO COM A OBESIDADE?".

Cristina Martins - Coordenadora do Grupo de Pesquisa - Fone: 225-5322

O objetivo deste estudo é investigar se existe relação entre os níveis sanguíneos de leptina, uma substância normalmente encontrada no sangue, a composição corporal, com o gasto energético de repouso e a obesidade observada frequentemente nos pacientes em diálise peritoneal crônica. Também serão relacionados os níveis de insulina e glicose do sangue. No estudo serão selecionados 30 indivíduos em diálise peritoneal crônica e 30 indivíduos sem doença renal, para comparação.

O estudo envolve coleta de uma amostra de sangue, em condições de jejum, que será realizada no laboratório Hormocentro. Endereço: Brigadeiro Franco, 2825, fone: 322-7980. No dia anterior a essa coleta de sangue, os voluntários do estudo deverão colher urina de 24 horas e levar ao laboratório ou ao centro de estudo, conforme combinado.

Para avaliação da composição corporal, cada voluntário deve dirigir-se ao laboratório de imagem Alphasonic, em trajés leves e sem presença de metais (exemplo: zíper, botões e outros). Nesse procedimento, o indivíduo é colocado deitado em uma câmara aberta, recebendo uma dose muito baixa de radiação, sem risco potencial à saúde. O procedimento tem duração de aproximadamente 10 minutos. Endereço: Vicente Machado, 1932, fone: 342-7181.

Para avaliação do gasto energético, os indivíduos devem dirigir-se, na data combinada, à Nutroclínica pela manhã e em jejum de pelo menos 8 horas. Neste procedimento, o indivíduo deverá manter-se deitado e em ambiente tranquilo durante em torno de 1 (uma) hora, sendo que durante ½ (meia) hora estará respirando com a cabeça coberta por um dispositivo. Não existe, no procedimento, alterações na respiração espontânea ou risco para o indivíduo. Endereço: Rua Desembargador Otávio do Amaral, 457, fone: 225-5322.

Todos os exames serão agendados pelo grupo da pesquisa, que fornecerá as requisições. O grupo de pesquisa estará sediado na Clínica de Doenças Renais, Rua Augusto Stelfeld, 2034, fone: 322-0509. Exames não cobertos pelos planos de saúde serão financiados pela Fundação Pró-Renal de Curitiba.

Os resultados dessa pesquisa irão ajudar muitos profissionais a entender melhor o organismo dos indivíduos com doença renal crônica, e com isso poderão ajudá-los em seus tratamentos. Sua participação nesse estudo, portanto, será muito importante para ajudar os indivíduos nessas condições.

A sua participação é voluntária, portanto, recusa em participar ou descontinuação da participação uma vez que o estudo tenha iniciado, não envolverá nenhuma penalidade a você. Você tem o direito de sair a qualquer momento se, por qualquer motivo, não puder ou quiser continuar. Você também poderá receber informações adicionais sobre a sua participação no estudo a qualquer momento.

Nome, assinatura do voluntário e data de recebimento

Anexo B – Carta à comissão de ética

Curitiba, 05 de setembro de 2001.

À: Comissão de Ética Médica - Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

Do: Serviço de Nefrologia

Ref: Submissão de Projeto de Pesquisa para Revisão

Prezados Senhores:

Com o objetivo de assegurar que os direitos e bem-estar dos voluntários humanos estejam protegidos, solicitamos a revisão do projeto de pesquisa "LEPTINA, GASTO ENERGÉTICO E COMPOSIÇÃO CORPORAL DE PACIENTES EM DIÁLISE PERITONEAL - RELAÇÃO COM A OBESIDADE?".

Acreditamos que o estudo em anexo não produza risco potencial aos indivíduos. Certificamos que estamos comprometidos em proteger os direitos dos voluntários envolvidos.

Estamos a vossa disposição para quaisquer dúvidas ou esclarecimentos que se façam necessários.

Atenciosamente,

A Equipe de Estudos

Cristina Martins

Coordenadora do Projeto

Assinatura da Coordenadora do Projeto

Em anexo:

Projeto de Pesquisa

Declaração e Consentimento do Voluntário

Anexo C - Protocolos de pesquisa

Artigo II. Ficha para Coleta de Dados

Nome: _____ Protocolo nº: _____

Idade: _____ Sexo: M F () Paciente em DP: CAPD () CCPD () Tempo em DP: _____

Programa de diálise: número e volume de bolsas por dia: _____

Concentração de glicose nas bolsas: _____

() Grupo controle

Seção 2.01 Dados antropométricos - Data: ___/___/___

Peso atual: _____ kg

Altura: _____ cm

IMC: _____ kg/m²

Composição corporal - Data: ___/___/___

MM: _____ kg

MG: _____ kg

% MM: _____ %

% MG: _____ %

Seção 2.02 Gasto energético - Data: ___/___/___

GER: _____ kcal/dia

GER: _____ kcal/kg/dia

Dados bioquímicos - Data: ___/___/___

Glicemia: _____ mg/dL

Insulina sérica: _____ µUI/mL

Leptina sérica: _____ ng/mL

Proteína C-reativa: _____ mg/L

Fibrinogênio: _____ mg/dL

Clearance de creatinina urinária: _____ mL/min

Clearance de uréia urinária: _____ %

Artigo III. Anexo D - Instruções os procedimentos

Artigo IV.

Artigo V. Anexo D.1 - Instruções para peso e estatura

1. A coleta de dados será anotada em ficha padronizada.
2. Os indivíduos serão pesados em balança única e padronizada, com roupa leve e sem sapatos.
3. Para os pacientes em diálise peritoneal, o peso real (seco) será obtido subtraindo-se o volume de dialisato presente na cavidade peritoneal do peso medido.
4. Para medir a estatura, colocar o indivíduo com os pés descalços, em pé, costas retas, pernas e calcanhares juntos, e braços soltos ao lado do corpo.

Anexo D.2 – Instruções para coleta da composição corporal

1. A composição corporal dos indivíduos será obtida através do método *dual energy x-ray absorptiometry* (DEXA), a qual fornece a porcentagem da gordura e da massa corporal magra.
2. O equipamento a ser utilizado é o DELPHI QDR, série 7004, versão 11.1, E.U.A.
3. Os voluntários serão encaminhados ao laboratório Alphasonic, à Rua Vicente Machado, 1923, Curitiba, fone: 342-7181.
4. Para o procedimento, os voluntários serão orientados a comparecerem, na data e horário agendados, em trajes leves. Será solicitada a retirada de metais, como zíper, botões, relógios, adornos, etc).
5. Os indivíduos serão colocados deitados em uma câmara aberta, recebendo uma dose muito baixa de radiação, sem risco potencial à saúde.
6. O procedimento tem duração de aproximadamente 10 minutos.

Anexo D.3 – Instruções para coleta do gasto energético

1. O gasto energético de repouso (GER) será medido através da calorimetria indireta.
2. O equipamento utilizado será o DELTRATAC Metabolic Monitor, SensorMedics, E.U.A., em sistema aberto de medida das trocas gasosas e utilizando uma canopla como dispositivo para coleta de gases dos indivíduos.
3. Solicitar jejum do indivíduo por, no mínimo, oito horas.
4. No início do teste, manter o indivíduo em repouso por pelo menos 30 minutos, em posição supina.
5. Manter o ambiente em silêncio e em temperatura neutra.
6. Não interromper o teste.
7. Orientar o paciente para não realizar atividade muscular esquelética voluntária (movimento das extremidades) durante a medição.
8. Aquecer a máquina previamente ao teste, durante pelo menos 30 minutos.
9. Preparar a máquina (calibrar gases) e inserir os dados solicitados do indivíduo (peso, estatura e idade) para os cálculos de comparação com a fórmula de Harris-Benedict.
10. Colocar a canopla na cabeça do indivíduo e iniciar a medição.
11. Retirar a canopla após 30 minutos de medida, desconectando os adaptadores e a mangueira expiratória.
12. Os valores de quociente respiratório (QR), volume de oxigênio inspirado (VO_2) e volume de gás carbônico expirado (VCO_2) devem estar dentro das variações fisiológicas aceitáveis para a oxidação normal de substratos.

Anexo D.4 – Instruções para coleta de sangue e urina

1. Leptina

O teste utilizado para a análise quantitativa da leptina é o DSL-23100 ACTIVE HUMAN LEPTIN IRMA (leptin Coated-tube Immunoradiometric Assay Kit), dos laboratórios Diagnostic Systems, Webster, Texas, E.U.A., com sensibilidade de 0,1 ng/mL.

Condições para o teste: o indivíduo deverá estar em jejum de pelo menos oito horas.

2. Insulina

A dosagem quantitativa da insulina será obtida através de análise laboratorial (método quimiluminescente) de uma amostra sangüínea (soro ou plasma heparinizado). Será utilizado o Analisador IMMULITE 2000 Insulin para a análise.

Condição para o teste: jejum de pelo menos oito horas.

3. Glicemia

Para avaliação da glicemia será obtida uma amostra sangüínea. A determinação será realizada através do sistema enzimático por fotometria ultravioleta (GLICOSE HK Liquiform do laboratório LABTEST DIAGNOSTICA).

Condição para o teste: o indivíduo deverá estar em jejum de pelo menos oito horas.

4. Proteína C reativa

A proteína C reativa será obtida através de análise laboratorial de uma amostra sangüínea. A dosagem será realizada através do teste turbidimétrico (TURB – PCR), do laboratório Ebram.

Condição para o teste: o indivíduo deverá estar em jejum de pelo menos oito horas.

5. Fibrinogênio

O fibrinogênio será obtido através de análise laboratorial de uma amostra sangüínea. O método utilizado para dosagem será pela formação de coágulos (HemoStat Fibrinogen, do laboratório IN VITRO DIAGNOSTICA).

Condição para o teste: o indivíduo deverá estar em jejum de pelo menos oito horas.

6. Clearance de creatinina

O *clearance* renal de creatinina será obtido através de análise laboratorial de uma amostra sangüínea e do total de volume de urina de 24 horas, peso e estatura do indivíduo. O teste CREATININA K, do laboratório LABTEST DIAGNÓSTICA, será o sistema utilizado para determinação da creatinina no sangue e na urina, em cinética de dois pontos.

Condição para teste: jejum de pelo menos quatro horas e trazer a urina de 24 horas.

7. Clearance de uréia

O *clearance* renal de uréia será obtido através da análise laboratorial de uma amostra sangüínea e do total de volume de urina de 24 horas. A quantificação da uréia será realizada através do sistema enzimático por fotometria em ultravioleta usando cinética de dois pontos, do laboratório LABTEST DIAGNOSTICA.

Condição para o teste: o indivíduo deverá estar em jejum de pelo menos quatro horas e trazer a urina de 24 horas.

Anexo E – Fórmulas e padrões de referência adotados***Anexo E1 – Índice de massa corporal***

$$\text{IMC} = \text{peso atual (kg)} / \text{altura}^2 \text{ (cm)} \text{ (Quetelet)}$$

O paciente será classificado de acordo com os seguintes resultados da tabela F1.

Tabela E1 – Classificação do índice de massa corporal

IMC (kg/m ²)	CLASSIFICAÇÃO
< 18,5	Abaixo do peso
18,5 – 24,9	Peso normal (ideal)
25 – 29,9	Obesidade leve
30 – 39,9	Obesidade moderada
> 40	Obesidade severa

Fonte: WHO Expert Committee, 1995.

Anexo E2 - Composição Corporal.

As porcentagens de referência para a gordura corporal são as publicadas por Lohman (Lohman, 1992), colocadas na tabela F2.

Tabela E2 - Porcentagem de gordura corporal para homens e mulheres

	Homens	Mulheres
Abaixo da média	<14%	<22%
Média	14,1-16%	22,1-24%
Acima da média	>16%	>24%

Anexo E3 - Gasto energético – calorimetria indireta

Os valores de quociente respiratório (QR), volume de oxigênio inspirado (VO_2) e volume de gás carbônico expirado (VCO_2) devem estar dentro das variações fisiológicas aceitáveis para a oxidação normal de substratos (Tabela F3).

Tabela E3 – Variações aceitáveis de oxidação dos substratos através do quociente respiratório

Principal Substrato Oxidado	Quociente respiratório (QR)
Carboidratos	1,0
Gordura	0,7
Proteína	0,8 a 0,82
Substrato misto	0,85
Etanol	0,67
Lipogênese	$\geq 1,0$
Hiperventilação estável	$\geq 1,0$

Anexo E4 – Testes laboratoriais

1. Leptina

Valores de referência:

- ✓ < 11 ng/mL para homens
- ✓ < 59 ng/mL para homens obesos
- ✓ < 17 ng/mL para mulheres
- ✓ < 59 ng/mL para mulheres obesas

2. Insulina

Valores de referência:

- ✓ 3 – 35 μ UI/mL
- ✓ até 70 μ UI/mL

3. Glicemia

Valor de referência:

- ✓ 70 – 110 mg/dL

4. Proteína C reativa

Valor de referência:

- ✓ <6 mg/L não reagente

5. Fibrinogênio

Valor de referência:

- ✓ 150-400 mg/dL

6. Clearance de creatinina

Valores de referência:

- ✓ 85 – 125 mL/minuto para homens
- ✓ 75 – 115 mL/minuto para mulheres

7. Clearance de uréia

Valor de referência:

- >70 %

Anexo F – Orçamento do projeto

Dados	Local	Preço Individual	Preço Total (N=60)
Calorimetria	Nutroclínica	R\$ 60,00	R\$ 3.600,00
DEXA	Alphasonic	R\$ 175,00	R\$ 10.500,00
Leptina sérica	Hormocentro	R\$ 61,00	R\$ 3.660,00
Insulina sérica	Hormocentro	R\$ 32,00	R\$ 1.920,00
Glicose sérica	Hormocentro	R\$ 14,00	R\$ 840,00
Artigo VI. Proteína C-reativa	Hormocentro	R\$ 25,00	R\$ 1.500,00
Artigo VII. Fibrinogênio	Hormocentro	R\$ 22,00	R\$ 1.320,00
Clearance de creatinina	Hormocentro	R\$ 17,00	R\$ 1.020,00
Clearance de uréia	Hormocentro	R\$ 17,00	R\$ 1.020,00
Total			R\$ 25.380,00

Contatos:

Nutroclínica: Simone

Fone: 225-5322

Alphasonic: Dr. Sérgio ou Mônica

Fone: 342-7181

Hormocentro: Dr. Beno

Fone: 322-7980