

Há associação entre acyl-grelina e inflamação em pacientes em hemodiálise?

Is there association between acyl-ghrelin and inflammation in hemodialysis patients?

Autores

Amanda de Faria Barros¹

Cristiane Moraes¹

Milena Barcza Stockler Pinto²

Julie Calixto Lobo¹

Denise Mafra¹

¹ Programa de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares, Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, Brasil.

² Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Centro de Saúde e Ciência, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

Data de submissão: 05/10/2012.

Data de aprovação: 13/04/2013.

Correspondência para:

Amanda Barros.
Rua da Inspiração, n° 297/101,
Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
CEP: 21221-330.
E-mail: avariabarros@gmail.com

DOI: 10.5935/0101-2800.20130020

RESUMO

Introdução e Objetivos: Pacientes com doença renal crônica (DRC) apresentam um quadro de anorexia que pode estar relacionado com o processo inflamatório crônico, característico desta população. Assim, o presente estudo teve como objetivo avaliar se há associação entre inflamação e o hormônio orexígeno, acyl-grelina, em pacientes com DRC em hemodiálise (HD). **Métodos:** Foram estudados 36 pacientes (61,1% homens; $46,7 \pm 14,9$ anos; IMC $22,9 \pm 3,9$ kg/m²) em programa regular de HD ($65,0 \pm 46,8$ meses em HD). Os níveis plasmáticos de acyl-grelina e dos marcadores inflamatórios (TNF- α , IL-6 e PCR) foram medidos com o uso do método imunoenzimático (ELISA, *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*). Dados antropométricos foram coletados para avaliação do estado nutricional e a ingestão alimentar foi analisada por meio de recordatório alimentar de 24h de 2 dias. **Resultados:** Os pacientes apresentaram elevados níveis de IL-6 (83 ± 10 pg/mL), TNF- α (21,06 pg/mL [20,6-40,0]) e PCR (2,7 pg/mL [1,7-3,4]) quando comparados a valores normais. Os níveis plasmáticos de acyl-grelina (18,0 pg/mL [1,3-77,7 pg/mL]) foram baixos comparados com valores de indivíduos saudáveis. Porém, pacientes com elevado IMC (> 25 kg/m²) apresentaram menores concentrações plasmáticas de acyl-grelina (13,6 [1,3-30,5] pg/mL) em relação aos pacientes com IMC < 25 kg/m² (21,7 [7,4-77,7] pg/mL) ($p < 0,05$). Houve correlação negativa entre o IMC e acyl-grelina ($r = -0,38$; $p = 0,02$), porém, não houve correlação significativa entre acyl-grelina e os marcadores inflamatórios. **Conclusão:** Apesar dos pacientes em HD apresentarem baixas concentrações de acyl-grelina e uma provável resistência a este hormônio, não houve associação entre inflamação e acyl-grelina.

Palavras-chave: diálise; grelina; inflamação; insuficiência renal crônica.

ABSTRACT

Introduction and Objectives: Patients with chronic kidney disease (CKD) present anorexia, which may be related with the chronic inflammatory process. Thus the objective of this study was to evaluate if there is association between inflammation and the orexigenic hormone, acyl-ghrelin, in CKD patients undergoing hemodialysis (HD). **Methods:** Thirty-six patients were studied (61.1% men, 46.7 ± 14.9 years, BMI 22.9 ± 3.9 kg/m²) in regular HD program (65.0 ± 46.8 months). Plasma levels of acyl-ghrelin and inflammatory markers TNF- α , IL-6 and CRP were measured by enzyme immunoassay (ELISA, *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*). Anthropometric parameters were collected for assessment of nutritional status and dietary intake was assessed by food recall. **Results:** The patients presented elevated plasma levels of IL-6 (83 ± 10 pg/mL), TNF- α (21.06 pg/mL [20.6-40.0]) and CRP (2.7 pg/mL [1.7-3.4]) compared to normal values. Acyl-ghrelin plasma levels were (18.0 [1.3 to 77.7 pg/mL]) low when compared to healthy individuals. However, patients with high BMI (> 25 kg/m²) presented lower acyl-ghrelin plasma levels (13.6 [1.3 to 30.5] pg/mL) when compared to patients with BMI < 25 kg/m² (21.7 [7.4 to 77.7] pg/mL) ($p < 0.05$). Acyl-ghrelin and BMI were negatively correlated ($r = -0.38$, $p = 0.02$) and there was no significant correlation between acyl-ghrelin and inflammatory markers. **Conclusions:** Hemodialysis patients showed low acyl-ghrelin levels and seem to present an acyl-ghrelin resistance and there was no correlation between inflammation and this orexigenic hormone.

Keywords: dialysis; ghrelin; inflammation; renal insufficiency, chronic.

INTRODUÇÃO

O paciente com doença renal crônica (DRC) apresenta um quadro inflamatório persistente que causa várias complicações, dentre elas, mudanças na liberação e função de diversos neurotransmissores pela ação das citocinas como a Interleucina-6 (IL-6) e Fator de Necrose Tumoral (TNF- α), que agem diretamente no sistema nervoso central e podem levar a alterações no apetite e metabolismo energético,¹⁻⁵ contribuindo, assim, para a síndrome *wasting*, que consiste em anorexia, aumento do gasto energético, redução no estoque de proteína, perda de peso e massa muscular. Todos os componentes individuais desta síndrome representam fatores de risco para mortalidade em pacientes com DRC.⁶ Desta forma, o processo inflamatório em pacientes com DRC parece estar relacionado com anorexia, que contribui diretamente para altas taxas de hospitalização, baixa qualidade de vida e está associada com maior incidência de mortalidade em pacientes que realizam hemodiálise (HD).⁷ De fato, Zabel *et al.*⁸ constataram associação positiva entre diminuição do apetite e marcadores inflamatórios em pacientes sob HD e, atualmente, outros estudos já verificaram a relação entre níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias e de alguns hormônios do apetite.⁹⁻¹¹

Dentre os vários hormônios estudados na DRC, está a grelina, um peptídeo com 28 aminoácidos secretado pelo estômago e que, quando liberado, estimula o apetite através do sistema nervoso central (SNC), bem como ganho de peso e gordura corporal.¹² Duas formas de grelina são encontradas nos tecidos e fluidos corporais: a acyl-grelina, sendo esta a forma ativa da grelina, e a desacyl-grelina representando 80%-90% da grelina circulante, que parece ter efeito anorexígeno e encontra-se significativamente aumentada em pacientes com DRC devido à redução da depuração renal.^{13,14} Além disso, a elevação dos níveis de grelina pode representar uma tentativa de aumentar o apetite e a atividade anabólica do hormônio de crescimento. No entanto, na DRC o eixo hormonal pode ser regulado de forma negativa devido à inflamação e uremia.¹⁵

A administração de grelina em ratos com DRC melhorou a ingestão alimentar, a massa muscular, diminuiu a degradação de proteínas do músculo, bem como reduziu os níveis de citocinas inflamatórias.¹⁶ De fato, a grelina parece ter potentes efeitos anti-inflamatórios no sistema imunológico e em

células endoteliais humanas, onde provavelmente exerce efeitos inibitórios sobre a expressão das citocinas inflamatórias IL-1 β , IL-6 e TNF- α .¹⁷

Em contrapartida, recentes descobertas sugerem que os níveis de grelina total e acyl-grelina estão alterados em estados inflamatórios.⁹⁻¹¹ Os níveis de grelina total e acyl-grelina parecem estar correlacionados negativamente com citocinas inflamatórias em pacientes renais crônicos sob hemodiálise, especialmente TNF- α e IL-6.¹¹

Resultados conflitantes existem acerca desta relação. Deste modo, o presente trabalho teve como objetivo analisar a relação entre acyl-grelina e citocinas pró-inflamatórias (IL-6, TNF- α e PCR) em pacientes com DRC sob hemodiálise.

MATERIAIS E MÉTODOS

SUJEITOS

Foi realizado um estudo transversal com 36 pacientes (61,2% homens) com DRC em hemodiálise na clínica Renalvida (Rio de Janeiro, Brasil). O estudo incluiu pacientes com as seguintes características: homens e mulheres com idade entre 18-65 anos com mais de 3 meses de tratamento em HD e presença de fístula arteriovenosa como acesso vascular. Pacientes com doenças inflamatórias, doenças agudas ou doenças malignas foram excluídos. A média de duração das sessões de HD foi de aproximadamente 3 a 4,5 horas três vezes por semana, com fluxo de sangue superior a 250 mL/min, fluxo de dialisado 500 mL/min e tampão de bicarbonato. As principais causas de DRC foram nefrosclerose hipertensiva (N = 24) seguida de glomerulonefrite crônica (N = 6), nefrosclerose diabética (N = 2), doença renal policística (N = 1) e outras doenças ou causa desconhecida (N = 3). O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense (073/10) e todos os pacientes foram solicitados para assinar um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

AValiação Nutricional

Os seguintes parâmetros antropométricos foram medidos: circunferência do braço e da cintura, peso seco e estatura para obtenção do IMC. Dobra cutânea triplicital, subescapular, suprailíaca e bíceps para cálculo do percentual de gordura corporal com densidade corporal calculada pela soma das quatro dobras, de

acordo com Durnin & Womersley,¹⁸ e percentual de gordura corporal calculado a partir da equação de Siri.¹⁹ As medidas foram realizadas após sessão de HD por profissional treinado.

O estado nutricional foi avaliado segundo o IMC (kg/m^2), obtido pela razão entre o peso seco e o quadrado da estatura e foi classificado segundo a Organização Mundial de Saúde.²⁰ Os valores de referência para o percentual de gordura corporal foram os pontos de corte propostos por Lohman *et al.*²¹

Para melhor avaliar a reserva de tecido muscular, devido à correção da área óssea, foi calculada a área muscular do braço corrigida (AMBc). A classificação do estado nutricional por meio da AMBc foi baseada nos valores de referência estabelecidos por Frisancho.²² Para analisar o perfil de distribuição de gordura corporal, foi aferida a circunferência da cintura. Os valores obtidos foram comparados com os valores limítrofes associados ao risco de desenvolvimento de complicações relacionadas à obesidade. Para homens, este risco encontra-se aumentado quando os valores de circunferência da cintura são maiores que 102 cm e para mulheres quando maiores que 88 cm.²³

A ingestão média diária de calorias e proteínas foi estimada utilizando recordatório alimentar de 24h de dois dias (dia de diálise e dia sem diálise). A ingestão média diária de nutrientes foi calculada utilizando software NutWin (software desenvolvido pelo Departamento de Nutrição da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, São Paulo, Brasil).

VARIÁVEIS BIOQUÍMICAS

Os exames bioquímicos de rotina foram coletados dos prontuários dos pacientes e classificados de acordo com os valores de referência da *National Kidney Foundation* (NKF, 2000).²⁴ Dose de diálise (Kt/V) foi calculada a partir dos valores de ureia sanguínea pré e pós-diálise, peso, e a duração de diálise segundo Daugirdas.²⁵ O sangue foi coletado em jejum antes da sessão de hemodiálise, centrifugado (15 min, 3000 x g, 4°C) e o plasma foi armazenado a -80°C para análises posteriores. A acyl-grelina plasmática foi analisada pelo Kit comercial (*Human acylated Ghrelin EIA - SPI Bio*, Montigny, France) e os valores foram comparados com os níveis de acyl-grelina de 18 indivíduos saudáveis (51 ± 6,6 anos, sete homens, 11 mulheres). As citocinas pró-inflamatórias

foram analisadas utilizando ensaios imunoenzimáticos (proteína C-reativa humana, DY1707, R&D Systems®; TNF- α humano/TNFSF1A, DY210, R&D Systems®; IL-6 humano, DY206, R&D Systems®) e os valores foram comparados com um grupo de indivíduos saudáveis que fez parte de um estudo do nosso grupo.²⁶

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram expressos como média ± DP (desvio padrão) ou valores mínimo e máximo conforme teste de normalidade (Shapiro-Wilk). A acyl-grelina plasmática, a citocina TNF- α e PCR não apresentaram distribuição normal e o teste Mann-Whitney foi aplicado para analisar a diferença entre as médias. O teste-t para amostras independentes foi aplicado para analisar a diferença entre as médias das variáveis com distribuição normal. As variáveis foram analisadas de acordo com gênero e IMC (ponto de corte 25,0 kg/m^2). Os coeficientes de correlação entre as variáveis foram calculados utilizando a correlação de Pearson ou Spearman conforme apropriado. A significância estatística foi aceita como $p < 0,05$. As análises estatísticas foram realizadas por meio do programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) 17.0 (Chicago, EUA).

RESULTADOS

Os parâmetros antropométricos e bioquímicos estão apresentados na Tabela 1. Do total, 14% dos pacientes apresentaram valores de IMC compatíveis com desnutrição (< 18,5 kg/m^2) e 44,4% apresentaram sobrepeso/obesidade (IMC > 25 kg/m^2). Todos os pacientes apresentaram elevado percentual de gordura corporal e cerca de 20% dos homens e 43% das mulheres apresentaram circunferência da cintura acima das recomendações do NCEP (2001).²³ Em contraste, 66,7% dos pacientes apresentaram depleção nutricional segundo avaliação da área muscular do braço.

A maioria dos indivíduos (70%) apresentou ingestão energética inferior a 35 kcal/kg/dia e apenas 30% estavam com ingestão energética adequada. A média da ingestão de proteínas foi de 1,4 ± 0,9 g/kg/dia, porém, metade dos pacientes apresentou ingestão de proteínas inferior a 1,2 g/kg/dia.

Os dados bioquímicos representados na Tabela 2 indicam que os pacientes apresentaram elevados níveis plasmáticos de IL-6 (83,0 ± 10,2 pg/mL), TNF- α

TABELA 1 MÉDIAS E DESVIOS-PADRÃO DOS PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS E BIOQUÍMICOS

Parâmetros	Total (n = 36)	Homens (n = 22)	Mulheres (n = 14)
Idade (anos)	46,0 ± 15,2	44,0 ± 12,6	49,4 ± 18,8
Tempo em HD (meses)	65,0 ± 46,8	60,0 ± 49,2	72,8 ± 42,5
Kt/V	1,5 ± 0,4	1,4 ± 0,3	1,7 ± 0,3
IMC (kg/m ²)	22,9 ± 3,9	23,2 ± 4,1	22,3 ± 3,7
AMBc (cm ²)	29,5 ± 12,9	30,2 ± 14,3	25,9 ± 13,3
Massa gorda (%)	30,4 ± 6,8	27,4 ± 5,9*	35,2 ± 5,1
MLG (kg)	43,1 ± 9,6	48,1 ± 8,6*	35,2 ± 4,7
CC (cm)	81,5 ± 12,1	83,3 ± 11,2	78,6 ± 13,4
Albumina (g/dL)	3,6 ± 0,2	3,6 ± 0,3	3,6 ± 0,2
Hematócrito (%)	32,7 ± 4,8	32,7 ± 4,8	32,8 ± 4,9
Hemoglobina (g/dL)	10,8 ± 1,6	10,8 ± 1,7	10,9 ± 1,7

* $p < 0,001$; IMC: Índice de massa corporal, AMBc: Área muscular do braço corrigida; MLG: Massa livre de gordura; CC: Circunferência da cintura.

(21,06 [20,6-40,0] pg/mL) e PCR (2,7 [1,7-3,4] pg/mL), quando comparados aos níveis plasmáticos de indivíduos saudáveis: IL-6 (2,7 ± 0,3 pg/mL), TNF- α (2,3 ± 1,2 pg/mL), PCR (0,59 ± 0,07 pg/mL).²⁶ Os pacientes apresentaram reduzidos valores de acyl-grelina (18,0 [1,3-77,7] pg/mL) quando comparados aos valores dos indivíduos saudáveis (24,2 [16,3-41,7] pg/mL) ($p < 0,001$).

Os níveis plasmáticos de acyl-grelina se correlacionaram negativamente com o IMC ($r = -0,38$; $p = 0,02$) conforme ilustrado na Figura 1. Os pacientes com sobrepeso/obesidade apresentaram níveis plasmáticos de acyl-grelina significativamente menores (13,6 [1,3-30,5] pg/mL) quando comparados àqueles com IMC < 25 kg/m² (21,7 [7,4-77,7] pg/mL), conforme indicado na Figura 2.

Entre as mulheres, a gordura corporal se correlacionou negativamente com a acyl-grelina ($r = -0,53$; $p = 0,03$) (Figura 3). Não houve correlação significativa entre idade, estado nutricional e citocinas pró-inflamatórias, nem entre os níveis de acyl-grelina com as citocinas (TNF- α , IL-6 e PCR).

TABELA 2 NÍVEIS PLASMÁTICOS DE ACYL-GRELINA E CITOCINAS NOS PACIENTES EM HEMODIÁLISE

Parâmetros bioquímicos	Total (n = 36)	Homens (n = 22)	Mulheres (n = 14)
Acyl-grelina (pg/mL)	18,0 (1,3-77,7)	16,6 (3,83-30,54)	20,1 (1,35-77,7)
IL-6 (pg/mL)	83,0 ± 10,2	82,6 ± 9,7	83,7 ± 11,3
TNF- α (pg/mL)	21,1 (20,6-40,0)	21,1 (20,7-40,0)	21,0 (21,7-40,0)
PCR (pg/mL)	2,7 (1,7-3,4)	2,7 (2,4-3,3)	2,7 (1,7-3,3)

IL-6: Interleucina 6; TNF: Fator de necrose tumoral; PCR: Proteína C reativa.

Figura 1. Correlação entre os níveis plasmáticos de acyl-grelina e IMC.

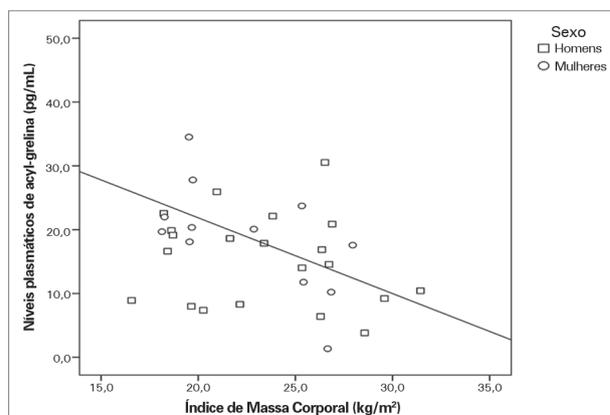


Figura 2. Box-plot dos níveis plasmáticos de acyl-grelina de acordo com o IMC.

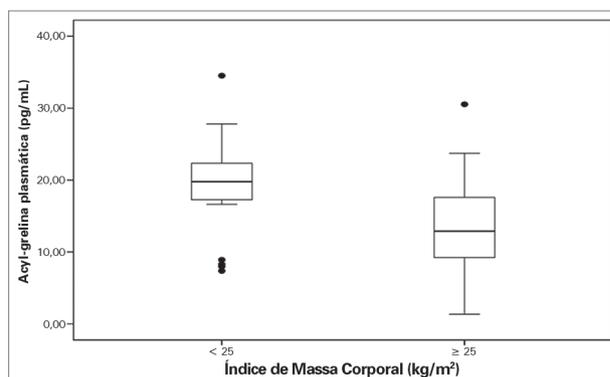
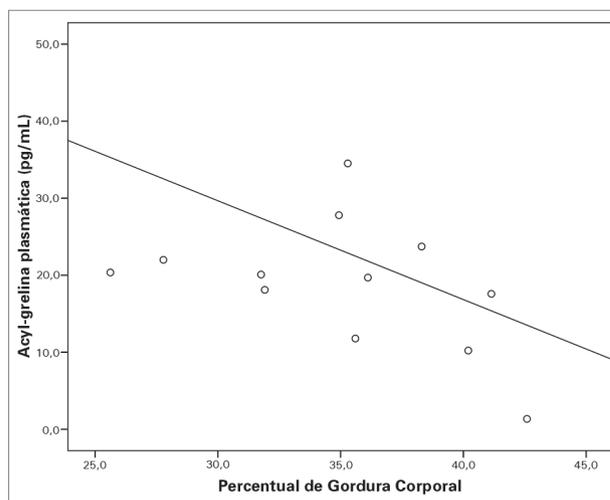


Figura 3. Correlação entre níveis plasmáticos de acyl-grelina e percentual de gordura corporal de pacientes do sexo feminino.



DISCUSSÃO

Dentre os peptídeos atuantes no apetite e estado nutricional está a grelina, que na DRC parece estar com seus níveis alterados.^{27,28} No presente estudo, observamos que os pacientes em HD apresentaram baixos níveis de acyl-grelina em comparação a indivíduos saudáveis e, além disso, pacientes com IMC > 25 kg/m² apresentaram concentrações plasmáticas de acyl-grelina significativamente menores em relação aos pacientes com IMC < 25 kg/m². Em adição, não foi observada nenhuma associação entre os marcadores inflamatórios e os níveis de acyl-grelina.

Estudos têm observado elevados níveis de grelina total em pacientes com DRC.^{13,27,29,30} No entanto, é importante ressaltar que grande parte desses estudos relata as concentrações plasmáticas de grelina total e, no presente, analisamos apenas a fração acyl-grelina, que é orexígena, ao contrário da desacyl-grelina, que tem ação anorexígena e que compõe 90% da grelina total circulante.

Com relação à acyl-grelina, pesquisadores também observaram baixos níveis desse hormônio em pacientes com DRC. Oner-Iyidogan *et al.*¹¹ avaliaram 36 pacientes em HD e encontraram baixos níveis plasmáticos de acyl-grelina. Mafra *et al.*¹² também constataram baixos níveis plasmáticos da fração acilada da grelina em 125 pacientes em HD. De acordo com esses autores, pacientes com DRC exibem um perfil de reduzidos níveis plasmáticos de acyl-grelina e de altas concentrações da fração desacyl-grelina e, desta forma, os elevados valores de grelina total se devem à fração desacyl. De fato, Muscaritoli *et al.*⁹ encontraram valores significativamente mais altos de desacyl-grelina em pacientes em HD quando comparados a indivíduos saudáveis.

No presente estudo, observamos associação negativa entre IMC e os níveis plasmáticos de acyl-grelina, ademais, entre as mulheres houve forte correlação negativa entre acyl-grelina e o percentual de gordura corporal. Tais achados vão de encontro com estudo de Mafra *et al.*,¹² no qual níveis de acyl-grelina foram maiores em pacientes com IMC < 23 kg/m². Do mesmo modo, ao avaliar grelina total, alguns estudos encontraram relação inversa entre a grelina total e o IMC em que pacientes com DRC que apresentam caquexia têm altos níveis de grelina total. Diante disto, esse perfil tem sido sugerido como um mecanismo para manter o balanço energético, evitando a

perda de peso destes pacientes^{31,32} nos quais a fração de acyl-grelina é responsável pelos efeitos orexígenos da grelina total.³³⁻³⁵ Além disso, estudo recente realizado em humanos constatou que a enzima ativadora da grelina, grelina-O-acyltransferase (GOAT), possui sua expressão alterada por diferentes condições de peso corporal, neutralizando as alterações adaptativas de grelina observadas sob estas condições e contribuindo para o desenvolvimento ou a manutenção de anorexia e obesidade.³⁶

De fato, alguns estudos têm mostrado relação inversa entre IMC, gordura corporal e níveis de acyl-grelina.³⁴ Segundo Chen *et al.*,³⁵ a diminuição de peso corporal aumenta as concentrações de grelina e o aumento de peso diminui essas concentrações. Entre os pacientes magros, parece haver resistência à ação da grelina, motivo pelo qual tais pacientes apresentam tendência à anorexia. Tal fato é compatível aos nossos achados, pois embora 70% dos indivíduos apresentassem ingestão de energia menor que o recomendado, os indivíduos com IMC menor que 25 kg/m² tinham níveis plasmáticos de acyl-grelina maiores que pacientes obesos.

A redução dos níveis de acyl-grelina pode ter relação com a presença de inflamação nesses pacientes, que apresentaram elevados níveis de citocinas. No entanto, no presente estudo não observamos correlação significativa entre a inflamação, ingestão energética-proteica e níveis de acyl-grelina.

As citocinas pró-inflamatórias provocam catabolismo proteico e redução na massa muscular.⁶ No presente estudo, houve grande proporção de pacientes com depleção muscular apesar de as correlações entre as citocinas pró-inflamatórias e a massa muscular não terem sido significativas. Segundo Carrero & Stenvinkel,³⁷ as citocinas pró-inflamatórias, em especial a IL-6, desempenham um importante papel do catabolismo muscular, contribuindo para o *wasting*, caracterizado por depleção energético-proteica e que acomete entre 23% a 76% de pacientes sob hemodiálise. Esta deterioração do estado nutricional tem como características a anorexia, elevado gasto energético, diminuição de proteínas séricas, perda de massa muscular e peso corporal.^{6,38,39}

Atualmente, sabe-se que o tecido adiposo é um órgão endócrino que produz e secreta várias citocinas pró-inflamatórias; dentre estas, a IL-6 é fundamental nos processos inflamatórios e, ao que parece, altas

concentrações plasmáticas de IL-6 estão fortemente correlacionadas com IMC em pacientes obesos.⁴⁰ Além disso, segundo Mafra *et al.*⁴¹ a obesidade pode ser um fator que leva a um estado de inflamação subclínica, onde o aumento do tecido adiposo pode levar a aumento de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6. Embora os pacientes do presente estudo apresentassem elevado percentual de gordura corporal, não foi vista correlação com citocinas inflamatórias.

Atualmente, há informações conflitantes sobre a associação entre grelina total, acyl-grelina e marcadores inflamatórios. Estudos fornecem evidências de que a grelina total pode exercer efeitos anti-inflamatórios, ao passo que reduzem a expressão de citocinas pró-inflamatórias.^{17,28} E, segundo estudo de Yada *et al.*,⁴² a acyl-grelina parece regular a proliferação de células imunes, a ativação e secreção de citocinas pró-inflamatórias sendo, desta forma, capaz de inibir a expressão de citocinas pró-inflamatórias, tais como TNF- α e IL-6.⁴³

Em suma, constatou-se que os níveis plasmáticos de acyl-grelina nos pacientes em hemodiálise apresentaram-se baixos em relação aos valores em indivíduos saudáveis e se correlacionaram negativamente com o IMC e a gordura corporal, ficando clara a influência do estado nutricional nos níveis deste hormônio. Além disto, o quadro de inflamação ficou evidente diante dos valores supracitados das citocinas pró-inflamatórias, porém, não houve associação com os níveis de acyl-grelina.

Tendo em vista as importantes propriedades da grelina e seus derivados na DRC e os diversos resultados contraditórios na literatura, são necessários novos estudos com o objetivo de melhor esclarecer a relação entre a acyl-grelina e inflamação na DRC.

AGRADECIMENTOS

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes), ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ).

REFERÊNCIAS

- Kalantar-Zadeh K, Mehrotra R, Fouque D, Kopple JD. Metabolic acidosis and malnutrition-inflammation complex syndrome in chronic renal failure. *Semin Dial* 2004;17:455-65. <http://dx.doi.org/10.1111/j.0894-0959.2004.17606.x> PMID:15660576
- Kaysen GA. Inflammation: cause of vascular disease and malnutrition in dialysis patients. *Semin Nephrol* 2004;24:431-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semnephrol.2004.06.009> PMID:15490405
- Kalantar-Zadeh K. Causes and consequences of the reverse epidemiology of body mass index in dialysis patients. *J Ren Nutr* 2005;15:142-7. <http://dx.doi.org/10.1053/j.jrn.2004.09.020> PMID:15648024
- Mak RH, Cheung W, Cone RD, Marks DL. Orexigenic and anorexigenic mechanisms in the control of nutrition in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2005;20:427-31. <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-004-1789-1> PMID:15662537
- Dummer CD, Thomé FS, Veronese FV. Doença renal crônica, inflamação e aterosclerose: novos conceitos de um velho problema. *Rev Assoc Bras* 2007;53:446-50. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302007000500022>
- Mak RH, Ikizler AT, Kovesdy CP, Raj DS, Stenvinkel P, Kalantar-Zadeh K. Wasting in chronic kidney disease. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2011;2:9-25. <http://dx.doi.org/10.1007/s13539-011-0026-6> PMID:3063874
- Carrero JJ. Mechanisms of altered regulation of food intake in chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2011;21:7-11. <http://dx.doi.org/10.1053/j.jrn.2010.10.004> PMID:21195909
- Zabel R, Ash S, King N, Bauer J. The relationship between subjective appetite sensations, markers of inflammation and appetite in dialysis patients. *J Hum Nutr Diet* 2009;22:343-50. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-277X.2009.00968.x> PMID:19624402
- Muscaritoli M, Molino A, Chiappini MG, Laviano A, Ammann T, Spisanti P, et al. Anorexia in hemodialysis patients: the possible role of des-acyl ghrelin. *Am J Nephrol* 2007;27:360-5. <http://dx.doi.org/10.1159/000103798> PMID:17556836
- Mafra D, Guebre-Egziabher F, Fouque D. Endocrine role of stomach in appetite regulation in chronic kidney disease: about ghrelin and obestatin. *J Ren Nutr* 2010;20:68-73. <http://dx.doi.org/10.1053/j.jrn.2009.08.002> PMID:19913441
- Oner-Iyidogan Y, Gurdol F, Kocak H, Oner P, Cetinalp-Demircan P, Caliskan Y, et al. Appetite-regulating hormones in chronic kidney disease patients. *J Ren Nutr* 2011;21:316-21. <http://dx.doi.org/10.1053/j.jrn.2010.07.005> PMID:21193324
- Mafra D, Guebre-Egziabher F, Cleaud C, Arkouche W, Mialon A, Drai J, et al. Obestatin and ghrelin interplay in hemodialysis patients. *Nutrition* 2010;26:1100-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2009.09.003> PMID:20018486
- Yoshimoto A, Mori K, Sugawara A, Mukoyama M, Yahata K, Suganami T, et al. Plasma ghrelin and desacyl ghrelin concentrations in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2748-52. <http://dx.doi.org/10.1097/01.ASN.0000032420.12455.74> PMID:12397045
- Aygen B, Dogukan A, Dursun FE, Aydin S, Kilic N, Sahpaz F, et al. Ghrelin and obestatin levels in end-stage renal disease. *J Int Med Res* 2009;37:757-65. <http://dx.doi.org/10.1177/147323000903700319> PMID:19589259
- Slee AD. Exploring metabolic dysfunction in chronic kidney disease. *Nutr Metab (Lond)* 2012;9:36. <http://dx.doi.org/10.1186/1743-7075-9-36> PMID:22537670 PMID:3407016
- Deboer MD, Zhu X, Levasseur PR, Inui A, Hu Z, Han G, et al. Ghrelin treatment of chronic kidney disease: improvements in lean body mass and cytokine profile. *Endocrinology* 2008;149:827-35. <http://dx.doi.org/10.1210/en.2007-1046> PMID:18039782 PMID:2219314
- Tesauro M, Schinzari F, Caramanti M, Lauro R, Cardillo C. Metabolic and cardiovascular effects of ghrelin. *Int J Pept* 2010;2010 pii:864342.
- Durnin JV, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr* 1974;32:77-7. <http://dx.doi.org/10.1079/BJN19740060> PMID:4843734

19. Siri WE. Body composition from fluid spaces and density analysis of methods. In: Brozek J, Henschel A (eds.): *Techniques for measuring body composition*. Washington: National Research Council; 1961. p.223-44.
20. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000;894: 1-253.
21. Lohman TG, Roche AF, Martorell R, editors. *Anthropometric standardization reference manual: Abridged edition*. Champaign: Human Kinetics Books; 1991.
22. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr* 1981;34:2540-5. PMID:6975564
23. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-7. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.285.19.2486> PMID:11368702
24. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-266. [http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386\(02\)70054-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386(02)70054-1)
25. Daugirdas JT. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: an analysis of error. *J Am Soc Nephrol* 1993;4:1205-13. PMID:8305648
26. Saldanha JF, Carrero JJ, Mafrá D. The possible role of nesfatin-1 on appetite regulation in hemodialysis patients. *Med Hypotheses* 2011;77:654-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2011.07.006> PMID:21840647
27. Rodriguez Ayala E, Pecoito-Filho R, Heimbürger O, Lindholm B, Nordfors L, Stenvinkel P. Associations between plasma ghrelin levels and body composition in end-stage renal disease: a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:421-6. <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfg559> PMID:14736968
28. Mafrá D, Farage NE, Lobo JC, Stockler-Pinto MB, Leal VO, Carvalho DP, et al. Relationship between total ghrelin and inflammation in hemodialysis patients. *Peptides* 2011;32:358-61. <http://dx.doi.org/10.1016/j.peptides.2010.11.023> PMID:21129426
29. Caliskan Y, Yelken B, Gorgulu N, Ozkok A, Yazici H, Telci A, et al. Comparison of markers of appetite and inflammation between hemodialysis patients with and without failed renal transplants. *J Ren Nutr* 2012;22:258-67. <http://dx.doi.org/10.1053/j.jrn.2011.07.005> PMID:22056149
30. Tentolouris N, Makrilakis K, Doulgerakis D, Moysakis I, Kokkinos A, Kyriaki D, et al. Increased plasma ghrelin levels in chronic renal failure are not associated with hemodynamic parameters. *Horm Metab Res* 2005;37:646-52. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2005-870530> PMID:16278789
31. Itoh T, Nagaya N, Yoshikawa M, Fukuoka A, Takenaka H, Shimizu Y, et al. Elevated plasma ghrelin level in underweight patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:879-82. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200310-1404OC> PMID:15271696
32. Shiya T, Nakazato M, Mizuta M, Date Y, Mondal MS, Tanaka M, et al. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:240-4. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.87.1.240> PMID:11788653
33. Asakawa A, Inui A, Kaga T, Katsuura G, Fujimiya M, Fujino MA, et al. Antagonism of ghrelin receptor reduces food intake and body weight gain in mice. *Gut* 2003;52:947-52. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.52.7.947> PMID:12801949 PMID:1773718
34. Naufel MF, Bordon M, de Aquino TM, Ribeiro EB, de Abreu Carvalhaes JT. Plasma levels of acylated and total ghrelin in pediatric patients with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2010;25:2477-82. <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-010-1628-5> PMID:20734087
35. Chen CY, Asakawa A, Fujimiya M, Lee SD, Inui A. Ghrelin gene products and the regulation of food intake and gut motility. *Pharmacol Rev* 2009;61:430-81. <http://dx.doi.org/10.1124/pr.109.001958> PMID:20038570
36. Goebel-Stengel M, Hofmann T, Elbelt U, Teuffel P, Ahnis A, Kobelt P, et al. The ghrelin activating enzyme ghrelin-O-acyltransferase (GOAT) is present in human plasma and expressed dependent on body mass index. *Peptides* 2013;43C:13-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.peptides.2013.02.011> PMID:23454172
37. Carrero JJ, Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal disease--what have we learned in 10 years? *Semin Dial* 2010;23:498-509. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-139X.2010.00784.x> PMID:21039875
38. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Cano N, Chauveau P, Cuppari L. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;73:391-8. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5002585> PMID:18094682
39. Cuppari L, Kamimura MA. Avaliação nutricional na doença renal crônica: desafios na prática clínica. *J Bras Nefrol* 2009;31:28-35.
40. Weiss TW, Seljeflot I, Hjerkin EM, Arnesen H. Adipose tissue pro-inflammatory gene expression is associated with cardiovascular disease. *Int J Clin Pract* 2011;65:939-44. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-1241.2011.02717.x> PMID:21849008
41. Mafrá D, Farage N. O papel do tecido adiposo na doença renal crônica. *J Bras Nefrol* 2006;28:108-13.
42. Yada T, Kaiya H, Mutoh K, Azuma T, Hyodo S, Kangawa K. Ghrelin stimulates phagocytosis and superoxide production in fish leukocytes. *J Endocrinol* 2006;189:57-65. <http://dx.doi.org/10.1677/joe.1.06187> PMID:16614381
43. Dixit VD, Schaffer EM, Pyle RS, Collins GD, Sakthivel SK, Palaniappan R, et al. Ghrelin inhibits leptin- and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells. *J Clin Invest* 2004;114:57-66. PMID:15232612 PMID:437970