

Variações nos níveis de adiponectina nos pacientes com doença renal crônica: um estudo prospectivo de 12 meses

Variations in adiponectin levels in patients with chronic kidney disease: a prospective study of 12 months

Autores

Maria Ayako Kamimura¹

Maria Eugênia Fernandes Canziani²

Fabiana Ribeiro Sanches³

Claudia Modesto Velludo³

Juan Jesus Carrero⁴

Ana Paula Bazanelli⁵

Sergio Antonio Draibe⁶

Lilian Cuppari⁷

¹ Pós-Doutorado (Professora do Programa de Pós-Graduação em Nutrição da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp/EPM) Professora Adjunta Visitante da Disciplina de Nefrologia da Unifesp/EPM).

² Doutorado (Professora Afilhada da Disciplina de Nefrologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp/EPM)).

³ Mestre (Pós-Graduanda da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp/EPM)).

⁴ Doutorado (Division of Renal Medicine and Baxter Novum, Centre for Molecular Medicine and Centre for Gender Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden).

⁵ Doutora (Pós-Graduando da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp/EPM)).

⁶ Pós-Doutorado (Professor Associado da Disciplina de Nefrologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp/EPM)).

⁷ Doutora (Professora Afilhada da Disciplina de Nefrologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp/EPM)).

Data de submissão: 04/11/2011.

Data de aprovação: 02/05/2012.

Correspondência para:

Maria Ayako Kamimura.
Universidade Federal de São Paulo, SP, Brasil. Karolinska Institutet, Estocolmo, Suécia.
Rua Pedro de Toledo, nº 282, São Paulo, SP, Brasil. CEP: 04039-000
E-mail: m.kamimura@uol.com.br
Tel: (11) 5904-8499. Fax: (11) 5572-1862.

RESUMO

Introdução: As complicações cardiovasculares permanecem como a principal causa de mortalidade nos pacientes portadores de doença renal crônica (DRC). A adiponectina é uma proteína produzida pelo tecido adiposo que apresenta importante propriedade cardioprotetora. O nosso objetivo foi investigar os determinantes dos níveis de adiponectina nos pacientes com DRC. **Métodos:** Este estudo prospectivo observacional incluiu 98 pacientes [taxa de filtração glomerular (TFG) 36,1±14,4 ml/min; 56,5±10,4 anos; 63% homens; 31% diabéticos e índice de massa corporal (IMC) 27,1±5,2 kg/m²]. A avaliação da adiponectina (teste imunoenzimático), dos parâmetros laboratoriais, do estado nutricional (avaliação global subjetiva), da gordura corporal total (absortometria de raios-x de dupla energia) e da gordura abdominal visceral e subcutânea (tomografia computadorizada) foi realizada no início e após 12 meses. **Resultados:** A adiponectina correlacionou-se com a TFG ($r = -0,45$; $p < 0,001$), a proteinúria ($r = 0,21$; $p = 0,04$), o IMC ($r = -0,33$; $p < 0,01$) e a gordura visceral ($r = -0,49$; $p < 0,001$). Na análise de regressão múltipla, os determinantes das concentrações de adiponectina foram o sexo (feminino $\beta = 3,8$; $p < 0,01$), a idade ($\beta = 0,14$; $p = 0,03$), a TFG ($\beta = -0,15$; $p < 0,01$) e a gordura visceral ($\beta = -0,04$; $p < 0,001$) ($R^2 = 0,41$). Após 12 meses, a progressão da DRC foi evidenciada pela diminuição da TFG (-1,6±6,3 ml/min; $p = 0,01$) e aumento da proteinúria (0,3±0,8 g/d; $p < 0,01$). Houve um aumento da gordura visceral de 97±73 cm² para 111±82 cm² ($p < 0,001$) e concomitante redução dos níveis de adiponectina, de 27,6±7,5 mg/l para 22,2±11,6 mg/l ($p < 0,001$). O peso corporal, o IMC, a gordura corporal total e a gordura abdominal subcutânea não se alteraram neste período. Ajustando pelos fatores associados à adiponectina, observamos que somente o

ABSTRACT

Background: Cardiovascular complications remain the main cause of mortality in patients with chronic kidney disease (CKD). Adiponectin is an adipose tissue-derived protein that carries important cardioprotective properties. We aimed at investigating the determinants of adiponectin levels in CKD patients. **Methods:** This prospective observational study included 98 CKD patients [glomerular filtration rate (GFR) 36.1±14.4 ml/min, 56.5±10.4 y, 63% male, 31% diabetics, and body mass index (BMI) 27.1±5.2 kg/m²]. Evaluation of adiponectin (immunoenzymatic assay), laboratory parameters, nutritional status (subjective global assessment), total body fat (dual x-ray energy absorptiometry), and visceral and subcutaneous abdominal fat (computed tomography) was performed at baseline and after 12 months. **Results:** Adiponectin correlated with GFR ($r = -0.45$; $p < 0.001$), proteinuria ($r = 0.21$; $p = 0.04$), BMI ($r = -0.33$; $p < 0.01$), and visceral fat ($r = -0.49$; $p < 0.001$). In the linear regression analysis, the determinants of adiponectin levels were sex (female $\beta = 3.8$; $p < 0.01$), age ($\beta = 0.14$; $p = 0.03$), GFR ($\beta = -0.15$; $p < 0.01$) and visceral fat ($\beta = -0.04$; $p < 0.001$) ($R^2 = 0.41$). After 12 months, a progression of the disease was evidenced by the reduction of GFR (-1.6±6.3 ml/min; $p = 0.01$) and increase of proteinuria (0.3±0.8 g/d; $p < 0.01$). An accumulation of visceral fat was observed, from 97±73 cm² to 111±82 cm² ($p < 0.001$), with a concomitant reduction of adiponectin concentration, from 27.6±7.5 mg/l to 22.2±11.6 mg/l ($p < 0.001$). Body weight, BMI, total body fat, and subcutaneous abdominal fat remained unchanged. After adjustments for the baseline determinants of adiponectin, the

acúmulo de gordura visceral ao longo do tempo determinou a redução nos níveis de adiponectina ($\beta = -0,04$; $p = 0,025$; $R^2 = 0,21$). **Conclusão:** A idade, o sexo, a função renal e a gordura visceral estiveram independentemente associados com os níveis de adiponectina nos pacientes com DRC na fase não dialítica. No entanto, a mudança da gordura visceral foi o único preditor das variações nos níveis de adiponectina ao longo de 12 meses.

Palavras-chave: adipocinas, adiponectina, insuficiência renal crônica, obesidade, obesidade abdominal.

increase in visceral fat was independently associated with overtime decrease in adiponectin levels ($\beta = -0.04$; $p = 0.025$; $R^2 = 0.21$). **Conclusion:** Age, sex, renal function and visceral fat were independently associated with adiponectin levels in nondialyzed CKD patients. However, variation in visceral fat was the only predictor of variation in adiponectin levels over 12 months.

Keywords: adipokines, adiponectin, obesity, obesity, abdominal, renal insufficiency, chronic.

INTRODUÇÃO

A adiponectina é o mais abundante peptídeo produzido pelo tecido adiposo. Esta adipocina tem papel regulador da sensibilidade à ação da insulina, além de sua importante propriedade antiaterogênica e anti-inflamatória.¹ Em contraste com as demais adipocinas, a expressão e a secreção da adiponectina no tecido adiposo é inversamente proporcional à quantidade de gordura corporal.²

Nos pacientes com doença renal crônica (DRC), sabe-se que a perda da função renal resulta em aumento das concentrações de adiponectina. Yilmaz *et al.*³ demonstraram que os níveis de adiponectina acumulam gradativamente conforme ocorre a redução da taxa de filtração glomerular. Vários estudos, de fato, mostram consistentemente que a concentração sérica de adiponectina encontra-se significativamente elevada nos pacientes portadores de DRC.^{4,5} No entanto, apesar da propriedade cardioprotetora atribuída à adiponectina, as complicações cardiovasculares permanecem como a principal causa de mortalidade nesta população, sendo responsáveis por mais de 50% dos óbitos.⁶ Desta forma, investigar os determinantes dos níveis de adiponectina nos pacientes com DRC é importante para compreender a relação controversa existente entre esta adipocina e a mortalidade, que é extremamente elevada desde os estágios mais precoces da DRC.

O presente estudo teve como objetivo avaliar os determinantes dos níveis de adiponectina e de suas mudanças ao longo de 12 meses em pacientes na fase não dialítica da DRC.

MÉTODOS

PACIENTES

Este estudo prospectivo observacional de 12 meses incluiu 98 pacientes com DRC na fase não dialítica acompanhados no ambulatório de tratamento

conservador. Os critérios de exclusão para o estudo foram: idade < 18 anos, amputação de membros, ascite, hepatite, presença de doenças malignas, uso de imunossupressores e/ou glicocorticoides. Todos os pacientes eram instruídos a consumirem rotineiramente uma dieta contendo 0,6 a 0,8 g/kg/dia de proteínas e 30 a 35 kcal/kg/dia conforme recomendações do guia de condutas K-DOQ.⁷

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade e o termo de consentimento foi obtido por todos os participantes do estudo.

EXAMES LABORATORIAIS

Os seguintes parâmetros laboratoriais foram analisados no soro após jejum de 12 horas: creatinina, ureia, glicose, albumina (verde de bromocresol) e proteína C-reativa de alta sensibilidade (imunoquimioluminescência). A adiponectina foi determinada pelo método ELISA (Linco® Research, USA) em soro estocado a -70°C. A proteinúria foi medida em urina de 24 horas e a taxa de filtração glomerular foi estimada pela equação simplificada do MDRD.⁸

ESTADO NUTRICIONAL E COMPOSIÇÃO CORPORAL

Os pacientes foram pesados com roupas leves e sem sapatos em uma balança eletrônica (Filizola®, SP, Brasil). O índice de massa corporal (IMC) foi calculado como peso dividido pela estatura ao quadrado (kg/m^2). A avaliação global subjetiva (AGS) de 7 escalas foi utilizada para a avaliação do estado nutricional.⁹ A gordura corporal total foi avaliada pela absorptometria de raios-x de dupla energia (Lunar® Radiation Corporation Madison, WI, USA) e a gordura abdominal (visceral e subcutânea) foi medida pela tomografia computadorizada na altura das vértebras L4-L5 (Helical Picker® PQ 5000 Cleveland, Ohio, USA).

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados estão expressos em média e desvio-padrão, mediana e interquartil ou proporções. Para as análises comparativas, foram empregados o teste *t* de Student pareado ou independente para as variáveis com distribuição normal e os testes de Mann-Whitney ou Wilcoxon para as variáveis sem distribuição normal. O teste de Qui-quadrado foi utilizado para a comparação das variáveis categóricas. O coeficiente de correlação de Pearson foi utilizado para avaliar a associação entre as variáveis, sendo que as variáveis sem distribuição normal foram transformadas em logaritmo. Análises de regressão linear múltipla foram conduzidas com o intuito de verificar os determinantes das concentrações de adiponectina e os fatores independentemente associados com as variações dos seus níveis ao longo de 12 meses.

As variáveis com resultados significantes no teste de correlação simples ou que poderiam influenciar os níveis de adiponectina foram incluídas nos modelos de regressão. Valores de *p* < 0,05 foram considerados como estatisticamente significantes. As análises foram conduzidas com o uso do programa SPSS para Windows versão 16 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

RESULTADOS

ANÁLISE TRANSVERSAL

A idade dos pacientes variou de 28 a 79 anos (56,5 ± 10,4 anos), houve predominância de homens (63%) e 31% dos pacientes apresentavam diabetes. As causas da DRC foram nefrosclerose hipertensiva (27%), nefropatia diabética (23%), nefropatia túbulo-intersticial (12%), glomerulonefrite (8%), indeterminada (7%) e outras (22%). Níveis de proteína C-reativa indicativos de estado inflamatório (> 0,50 mg/dl) estavam presentes em 35% dos pacientes e níveis indicativos de risco cardiovascular (> 0,11 mg/dl) em 78% dos pacientes. A maioria dos pacientes (79%) era eutrófico, de acordo com a avaliação global subjetiva. Valores de IMC ≥ 25 kg/m² foram observados em 60% dos pacientes, dos quais 46% apresentavam valores ≥ 30 kg/m². Apenas três pacientes apresentaram IMC inferior a 18,5 kg/m². As principais características nutricionais e laboratoriais encontram-se na Tabela 1.

Os níveis de adiponectina foram mais elevados nas mulheres em relação aos homens (31 ± 6,6 mg/l *vs.* 25,6 ± 7,2 mg/l; *p* < 0,001). As mulheres apresentaram

TABELA 1 CARACTERÍSTICA DOS PACIENTES NO INÍCIO E APÓS 12 MESES (N = 98)

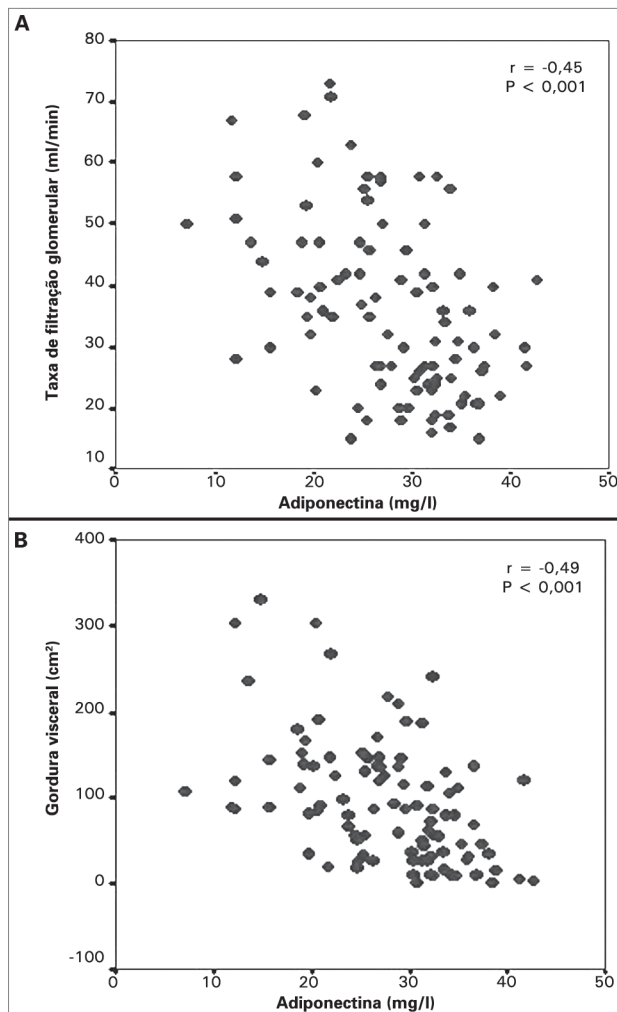
	Início	12 meses	<i>p</i>
Taxa de filtração glomerular (ml/min)	36,1 ± 14,4	34,5 ± 16,6	0,01
Creatinina sérica (mg/dl)	2,1 ± 0,7	2,3 ± 1,0	< 0,001
Proteinúria (g/dia)	1,1 ± 0,1	1,5 ± 0,2	0,002
Proteína C-reativa (mg/dl)	0,28 (0,12-0,70)	0,25 (0,08-0,74)	0,02
Adiponectina (mg/l)	276 ± 75	22,2 ± 11,6	< 0,001
Índice de massa corporal (kg/m ²)	27,3 ± 5,1	27,2 ± 5,1	0,55
Gordura corporal total (kg)	20,8 ± 9,2	21,2 ± 9,6	0,20
Gordura abdominal total (cm ²)	281 ± 147	288 ± 149	0,20
Gordura abdominal visceral (cm ²)	97 ± 73	111 ± 82	< 0,001
Gordura abdominal subcutânea (cm ²)	184 ± 103	178 ± 98	0,15

Média ± desvio padrão ou mediana e interquartil; Teste *t* de student pareado.

maior quantidade de gordura corporal total (38,4 ± 9,3% *vs.* 25 ± 6,8%; *p* < 0,001) e gordura abdominal subcutânea (234 ± 133 cm² *vs.* 155 ± 66 cm²; *p* = 0,002), porém, menor quantidade de gordura visceral (69 ± 61 cm² *vs.* 113 ± 75 cm²; *p* = 0,002) quando comparadas aos homens. A adiponectina correlacionou-se inversamente com o IMC (*r* = -0,33; *p* < 0,01), com a gordura visceral (*r* = -0,49; *p* < 0,001) e com a taxa de filtração glomerular (*r* = -0,45; *p* < 0,001) e positivamente com a creatinina sérica (*r* = 0,31; *p* = 0,002) e a proteinúria (*r* = 0,21; *p* = 0,04). As correlações da adiponectina com a taxa de filtração glomerular e a gordura visceral estão ilustradas na Figura 1A-B, respectivamente. O modelo de regressão linear que melhor descreveu os determinantes das concentrações de adiponectina no início do estudo encontra-se na Tabela 2. A inflamação, o estado nutricional e a presença de diabetes não estiveram associados com os níveis de adiponectina nestes pacientes.

ANÁLISE PROSPECTIVA

As características dos pacientes no início e após 12 meses estão demonstradas na Tabela 1. Durante o período de acompanhamento, uma progressão da DRC foi evidenciada pela diminuição da taxa de filtração glomerular e

Figura 1. Correlação da adiponectina com a taxa de filtração glomerular (A) e a gordura visceral (B).**TABELA 2** DETERMINANTES DOS NÍVEIS DE ADIPONECTINA NO INÍCIO DO ESTUDO (N = 98; R² = 0,41)

	Coefficiente	p	95% intervalo de confiança
Sexo (feminino)	3,8	0,007	1,1 a 6,6
Idade (anos)	0,14	0,032	0,01 a 0,27
Taxa de filtração glomerular (ml/min/1,73 m ²)	-0,15	0,001	-0,24 a -0,06
Gordura visceral (cm ²)	-0,04	< 0,001	-0,06 a -0,02
Constante	23,6	< 0,001	13,0 a 34,2

Análise de regressão linear múltipla.

aumento da creatinina sérica e da proteinúria. Foi observado acúmulo da gordura visceral e concomitante redução dos níveis de adiponectina tanto nos homens como nas mulheres. O peso, o IMC, a gordura corporal total e a gordura abdominal subcutânea não se alteraram neste período. O coeficiente de correlação (r) entre

as variações de adiponectina e de gordura visceral foi -0,20 ($p = 0,05$). As mudanças nos níveis de adiponectina não se correlacionaram com os parâmetros de função renal. Ajustando pelos determinantes da adiponectina, apenas as mudanças na gordura visceral estiveram independentemente associadas com as mudanças nos níveis de adiponectina (Tabela 3).

TABELA 3 DETERMINANTES DA VARIAÇÃO NOS NÍVEIS DE ADIPONECTINA EM 12 MESES (N = 98; R² = 0,21)

	Coefficiente	p	95% intervalo de confiança
Sexo (feminino)	2,2	0,14	-0,7 a 5,2
Idade (anos)	0,01	0,92	-0,13 a 0,15
Taxa de filtração glomerular (ml/min/1,73 m ²)	-0,10	0,046	-0,19 a -0,002
Gordura visceral (cm ²)	-0,02	0,039	-0,04 a -0,001
Δ Taxa de filtração glomerular (ml/min/1,73 m ²)	-0,01	0,89	-0,22 a 0,19
Δ Gordura visceral (cm ²)	-0,04	0,025	-0,07 a -0,01
Constante	-2,91	0,61	-14,2 a 8,4

Análise de regressão linear múltipla.

DISCUSSÃO

O presente estudo mostrou que o sexo, a idade, a função renal e a gordura visceral foram os determinantes dos níveis de adiponectina nos pacientes com DRC na fase não dialítica e a variação na gordura visceral foi um preditor da variação nos níveis de adiponectina ao longo de 12 meses.

Durante muitos anos, acreditou-se que o tecido adiposo exercia um papel passivo na homeostase energética corpórea, sendo responsável pelo armazenamento do excesso de energia na forma de triglicérides e liberação, na forma de ácidos graxos, para utilização conforme a necessidade. A identificação do tecido adiposo como fonte do hormônio leptina, em 1994, deu início a uma nova era de pesquisa, enfocando o papel endócrino das células adiposas.¹⁰ Atualmente, sabe-se que o tecido adiposo se comunica com os demais tecidos, órgãos e sistemas, via síntese e secreção de uma coletividade de moléculas denominadas adipocinas, que apresentam importantes atividades biológicas.¹¹ Dentre as adipocinas, a adiponectina particularmente tem despertado crescente interesse nos estudos em pacientes

portadores de DRC, já que esta proteína exerce um papel protetor nos processos ateroscleróticos, inibindo a adesão de monócitos ao endotélio vascular.¹²

No entanto, na vigência de falência renal, que resulta em acúmulo de adiponectina, a compreensão do seu papel torna-se ainda mais complexa, o que reflete em achados controversos na literatura sobre os reais efeitos da adiponectina nos pacientes com DRC.¹³⁻¹⁵ Enquanto alguns pesquisadores defendem o papel protetor da adiponectina,^{16,17} outros não corroboram com tal conceito.^{18,19} Ainda, a literatura sugere que, dentre as adiponectinas de baixo, médio e alto peso molecular, o efeito protetor desta adipocina parece estar associado a sua fração de maior peso molecular,^{20,21} o que indica a necessidade de investigações futuras sobre a adiponectina em seus diferentes pesos moleculares na população com DRC.

Embora a síntese de adiponectina ocorra exclusivamente no tecido adiposo, a sua relação com a gordura corporal total é inversa.² No presente estudo, uma correlação inversa foi observada com o IMC e com a gordura visceral. Acredita-se que a citocina TNF- α , que tem a sua síntese aumentada em condições de excesso de gordura, inibe a produção da adiponectina pelo tecido adiposo.¹ No entanto, apesar da recente compreensão de alguns aspectos fisiológicos das adipocinas, até o momento, os mecanismos exatos envolvidos na produção da adiponectina pelos adipócitos permanecem sob investigação.

O tecido adiposo, enquanto órgão secretor, apresenta distintas peculiaridades, a começar pela sua constituição estrutural. O tecido adiposo é composto por diferentes células, como adipócitos maduros, pré-adipócitos, fibroblastos e macrófagos, que podem apresentar diferentes participações na função secretora. Além disso, o tecido adiposo confere ampla e variada distribuição orgânica e que nem sempre apresenta ligação entre si.²²

E, finalmente, a capacidade metabólica do tecido adiposo pode variar em função da sua localização, visceral ou subcutânea, podendo contribuir de forma mais ou menos intensa para a secreção das adipocinas.²³ Postula-se que a gordura visceral apresenta duas a três vezes maior secreção de citocinas pró-inflamatórias em relação à gordura subcutânea.²⁴ Estudos recentes demonstraram que a expressão de citocinas pró-inflamatórias^{25,26} e a infiltração de células imunocompetentes²⁶ encontram-se mais acentuadas no tecido adiposo subcutâneo e visceral de pacientes com DRC em relação ao de indivíduos saudáveis. Teplan *et al.*²⁷

demonstraram que a expressão de RNAm do TNF- α , o antígeno CD68, a proteína quimiotática de monócitos-1 e o receptor-1 da adiponectina encontravam-se em maior quantidade na gordura visceral de pacientes portadores de DRC, particularmente naqueles com obesidade. Além disso, os autores demonstram que a expressão de citocinas era significativamente maior na gordura visceral em relação ao subcutâneo.

Assim, embora a contribuição do tecido adiposo no universo da inflamação sistêmica ainda não esteja totalmente elucidada,²⁸ é possível supor que o mecanismo envolvendo a inflamação seja o mais plausível para explicar o aumento da gordura visceral como o principal determinante dos níveis circulantes de adiponectina observada no presente estudo.

Os achados sobre a gordura visceral na população com DRC, utilizando métodos padrão-ouro, como a tomografia computadorizada ou ressonância magnética, têm sido baseados em estudos de associação.²⁹⁻³⁴ Odamaki *et al.*³¹ mostraram que pacientes em hemodiálise apresentavam maior área de gordura visceral medida pela tomografia computadorizada quando comparados a indivíduos saudáveis. Ademais, os pesquisadores encontraram que o excesso de gordura visceral estava associado a alterações no perfil lipídico. Estas associações foram confirmadas por outros investigadores que, além disso, demonstraram uma associação direta entre gordura visceral e prevalência de aterosclerose da carótida, nos pacientes em hemodiálise.^{32,33} Gohda *et al.*³⁴ mostraram que, além de estar diretamente associada à resistência insulínica, a gordura visceral esteve intimamente relacionada à presença de inflamação nos pacientes em hemodiálise, uma vez que a gordura visceral foi um determinante independente dos níveis de proteína C-reativa nesses pacientes. Um recente estudo com pacientes em hemodiálise mostrou que a gordura visceral foi o mais importante determinante das concentrações de adiponectina de alto peso molecular.³⁵

Um acúmulo espontâneo de gordura visceral tem sido evidenciado nos poucos estudos prospectivos envolvendo pacientes na fase não dialítica³⁶ e pacientes em diálise peritoneal.^{37,38} No entanto, a associação das mudanças na gordura visceral com alterações de marcadores cardiometabólicos não foi investigada em tais estudos. No nosso conhecimento, este é o primeiro estudo que mostra a associação entre as alterações na gordura visceral e as variações nos níveis de adiponectina na população com DRC. Os resultados deste trabalho podem contribuir para a melhor compreensão

do *missing-link* entre a obesidade abdominal e as complicações cardiovasculares nos pacientes portadores de DRC.

Este estudo apresenta limitação em relação ao tamanho da amostra, relativamente pequena. No entanto, trata-se de uma amostra representativa da população com DRC na fase não dialítica em termos de idade, distribuição do sexo, proporção de pacientes diabéticos e estado nutricional. A vantagem conferida ao estudo é o desenho prospectivo e o uso de metodologias adequadas consideradas padrões de referência.

No presente estudo, concluímos que a idade, o sexo, a função renal e a gordura visceral são importantes determinantes dos níveis de adiponectina nos pacientes com DRC na fase não dialítica. No entanto, o acúmulo de gordura visceral ao longo do tempo é o preditor de redução nos níveis de adiponectina nestes pacientes. As implicações deste achado em desfechos clínicos, incluindo eventos cardiovasculares e mortalidade, necessitam ser investigadas. De qualquer forma, o resultado deste estudo chama a atenção para a necessidade de ações preventivas e terapêuticas da obesidade visceral já nos estágios iniciais da DRC.

REFERÊNCIAS

- Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem* 2004;50:1511-25.
- Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;257:79-83.
- Yilmaz MI, Saglam M, Qureshi AR, Carrero JJ, Caglar K, Eyileten T, et al. Endothelial dysfunction in type-2 diabetics with early diabetic nephropathy is associated with low circulating adiponectin. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1621-7.
- Ramos LF, Shintani A, Himmelfarb J, Ikizler TA. Determinants of plasma adiponectin levels in nondiabetic subjects with moderate to severe chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2009;19:197-203.
- Shen YY, Charlesworth JA, Kelly JJ, Loi KW, Peake PW. Up-regulation of adiponectin, its isoforms and receptors in end-stage kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:171-8.
- Collins AJ, Kasiske B, Herzog C, Chavers B, Foley R, Gilbertson D, et al.; United States Renal Data Group. Excerpts from the United States Renal Data System 2004 annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2005;45:A5-7,S1-280.
- Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 2000;35:S1-140.
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:61-70.
- Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcomes. Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:198-207.
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-32.
- Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2548-56.
- Zoccali C, Tripepi G, Cambareri F, Catalano F, Finocchiaro P, Cutrupi S, et al. Adipose tissue cytokines, insulin sensitivity, inflammation, and cardiovascular outcomes in end-stage renal disease patients. *J Ren Nutr* 2005;15:125-30.
- Guebre-Egziabher F, Drai J, Fouque D. Adiponectin and chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2007;17:9-12.
- Park SH, Carrero JJ, Lindholm B, Stenvinkel P. Adiponectin in chronic kidney disease has an opposite impact on protein-energy wasting and cardiovascular risk: two sides of the same coin. *Clin Nephrol* 2009;72:87-96.
- Carrero JJ, Cordeiro AC, Lindholm B, Stenvinkel P. The emerging pleiotrophic role of adipokines in the uremic phenotype. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010;19:37-42.
- Zoccali C, Malamaci F, Tripepi G, Benedetto FA, Cutrupi S, Parlongo S, et al. Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:134-41.
- Rao M, Li L, Tighiouart H, Jaber BL, Pereira BJ, Balakrishnan VS; HEMO Study Group. Plasma adiponectin levels and clinical outcomes among haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:2619-28.
- Menon V, Li L, Wang X, Greene T, Balakrishnan V, Madero M, et al. Adiponectin and mortality in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2599-606.
- Ohashi N, Kato A, Misaki T, Sakakima M, Fujigaki Y, Yamamoto T, et al. Association of serum adiponectin levels with all-cause mortality in hemodialysis patients. *Intern Med* 2008;47:485-91.
- Iwasa Y, Otsubo S, Ishizuka T, Uchida K, Nitta K. Influence of serum high-molecular-weight and total adiponectin on arteriosclerosis in IgA nephropathy patients. *Nephron Clin Pract* 2008;108:c226-32.
- Tomizawa A, Hattori Y, Kasai K, Nakano Y. Adiponectin induces NF-kappaB activation that leads to suppression of cytokine-induced NF-kappaB activation in vascular endothelial cells: globular adiponectin vs. high molecular weight adiponectin. *Diab Vasc Dis Res* 2008;5:123-7.
- Guimarães DED, Sardinha FLC, Mizurini DM, Carmo MGT. Adipokines: a new view of adipose tissue. *Rev Nutr* 2007;20:549-59.
- Dusserre E, Moulin P, Vidal H. Differences in mRNA expression of the proteins secreted by the adipocytes in human subcutaneous and visceral adipose tissue. *Biochim Biophys Acta* 2000;1500:88-96.
- Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:847-50.
- Witasp A, Carrero JJ, Heimbürger O, Lindholm B, Hammarqvist F, Stenvinkel P, et al. Increased expression of pro-inflammatory genes in abdominal subcutaneous fat in advanced chronic kidney disease patients. *J Intern Med* 2011;269:410-9.
- Roubicek T, Bartlova M, Krajickova J, Haluzikova D, Mraz M, Lacinova Z, et al. Increased production of proinflammatory cytokines in adipose tissue of patients with end-stage renal disease. *Nutrition* 2009;25:762-8.
- Teplan V Jr, Vyhnanek F, Gürlich R, Haluzik M, Racek J, Vyhnanekova I, et al. Increased proinflammatory cytokine production in adipose tissue of obese patients with chronic kidney disease. *Wien Klin Wochenschr* 2010;122:466-73.

28. Matsuzawa Y. Establishment of a concept of visceral fat syndrome and discovery of adiponectin. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2010;86:131-41.
29. Kaysen GA, Kotanko P, Zhu F, Sarkar SR, Heymsfield SB, Kuhlmann MK, et al. Relationship between adiposity and cardiovascular risk factors in prevalent hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2009;19:357-64.
30. Sanches FM, Avesani CM, Kamimura MA, Lemos MM, Axelsson J, Vasselai P, et al. Waist circumference and visceral fat in CKD: a cross-sectional study. *Am J Kidney Dis* 2008;52:66-73.
31. Odamaki M, Furuya R, Ohkawa S, Yoneyama T, Nishikino M, Hishida A, et al. Altered abdominal fat distribution and its association with the serum lipid profile in non-diabetic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2427-32.
32. Yamauchi T, Kuno T, Takada H, Nagura Y, Kanmatsuse K, Takahashi S. The impact of visceral fat on multiple risk factors and carotid atherosclerosis in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1842-47.
33. Kato A, Ishida J, Endo Y, Takita T, Furuhashi M, Maruyama Y, et al. Association of abdominal visceral adiposity and thigh sarcopenia with changes of arteriosclerosis in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1967-76.
34. Gohda T, Gotoh H, Tanimoto M, Sato M, Io H, Kaneko K, et al. Relationship between abdominal fat accumulation and insulin resistance in hemodialysis patients. *Hypertens Res* 2008;31:83-8.
35. Tamei N, Ogawa T, Ishida H, Ando Y, Nitta K. Relationship of high-molecular-weight adiponectin levels to visceral fat accumulation in hemodialysis patients. *Intern Med* 2010;49:299-305.
36. Velludo CM, Kamimura MA, Sanches FM, Lemos MM, Canziani ME, Pupim LB, et al. Prospective evaluation of waist circumference and visceral adipose tissue in patients with chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2010;31:104-9.
37. Fernström A, Hylander B, Moritz A, Jacobsson H, Rössner S. Increase of intra-abdominal fat in patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1998;18:166-171.
38. Choi SJ, Kim NR, Hong SA, Lee WB, Park MY, Kim JK, et al. Changes in body fat mass in patients after starting peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2011;31:67-73.