

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**ASSOCIAÇÃO DE FGF-23 SÉRICO COM ADIPOSIDADE CORPORAL E LEPTINA
EM PACIENTES EM DIÁLISE PERITONEAL**

LORRAINE FARIA CROZARA DE SOUSA

UBERLÂNDIA - MG

2024

LORRAINE FARIA CROZARA DE SOUSA

**ASSOCIAÇÃO DE FGF-23 SÉRICO COM ADIPOSIDADE CORPORAL E LEPTINA
EM PACIENTES EM DIÁLISE PERITONEAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof^ª Dra Barabara Perez Vogt

UBERLÂNDIA - MG

2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

S725a Sousa, Lorraine Faria Crozara de, 1995-
2024 Associação de FGF-23 sérico com adiposidade corporal e leptina em
pacientes em diálise peritoneal [recurso eletrônico] / Lorraine Faria
Crozara de Sousa. - 2024.

Orientadora: Barabara Perez Vogt.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia,
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde.
Modo de acesso: Internet.
Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.di.2024.5084>
Inclui bibliografia.
Inclui ilustrações.

1. Ciências médicas. I. Vogt, Barabara Perez, 1986-, (Orient.). II.
Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-graduação em
Ciências da Saúde. III. Título.

CDU: 61

André Carlos Francisco
Bibliotecário Documentalista - CRB-6/3408



ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Ciências da Saúde				
Defesa de:	Dissertação de Mestrado Acadêmico Nº 10/PPGCSAUDE				
Data:	21.05.2024	Hora de início:	8:00h	Hora de encerramento:	10:40h
Matrícula do Discente:	12212CSD013				
Nome do Discente:	Lorraine Faria Crozara de Sousa				
Título do Trabalho:	Associação de FGF-23 sérico com adiposidade corporal e leptina em pacientes em diálise peritoneal				
Área de concentração:	Ciências da Saúde				
Linha de pesquisa:	Diagnóstico, Tratamento e Prognóstico das Doenças e Agravos à Saúde				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	Avaliação e intervenção em nutrição e capacidade funcional de pacientes com doenças renais				

Reuniu-se em web conferência pela plataforma Teams, pela Universidade Federal de Uberlândia, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, assim composta: Professoras Doutoras: Nara Aline Costa (UFG), Melani Ribeiro Custódio (USP) e Barbara Perez Vogt (UFU) orientadora da candidata.

Iniciando os trabalhos o presidente da mesa, Dr^a. Barbara Perez Vogt, apresentou a Comissão Examinadora e a candidata, agradeceu a presença do público, e concedeu a Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação da Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(às) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

Aprovada.

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Barbara Perez Vogt, Professor(a) do Magistério Superior**, em 21/05/2024, às 10:42, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Melani Ribeiro Custodio, Usuário Externo**, em 21/05/2024, às 10:55, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Nara Aline Costa, Usuário Externo**, em 21/05/2024, às 13:49, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **5420020** e o código CRC **A0F8E9AA**.

Referência: Processo nº 23117.034605/2024-78

SEI nº 5420020

FOLHA DE APROVAÇÃO

Lorraine Faria Crozara de Sousa

Associação de FGF-23 sérico com adiposidade corporal e leptina em pacientes em diálise peritoneal

Presidente da banca (orientadora): Profa. Dra. Barbara Perez Vogt

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde.

Banca Examinadora

Titular: Profa. Dra. Melani Custódio Ribeiro

Instituição: Universidade De São Paulo

Titular: Prof. Dra. Nara Aline Costa

Instituição: Universidade Federal De Goiás

DEDICATÓRIA

Dedico essa dissertação a minha amada mãe e minha irmã que sempre estiveram ao meu lado nos meus piores dias e nunca me deixaram desistir dos meus sonhos. Dedico ao meu pai que me acompanha no plano espiritual, como meu mais fiel anjo da guarda.

AGRADECIMENTOS

À minha mãe Antônia, minha irmã Lorena, minhas tias Maria Aparecida e Dorvacy. Todas essas mulheres, contribuíram ativamente na minha vida para que eu conseguisse retomar meus caminhos na vida acadêmica. Com o apoio delas, consegui finalizar a escrita desta dissertação, que tem como maior objetivo contribuir com a construção de saberes e para obtenção do título de mestre, que sempre foi um sonho de infância.

À minha orientadora e amiga Professora Doutora Barbara Perez Vogt que além do conhecimento científico compartilhado, acolheu minhas ansiedades, o que possibilitou a conclusão desta dissertação.

Ao aos meus amigos Karina Oliveira, Carine Lopes, Elias Fernandes, Vanessa Pessoa, Josefa Cavalcante e Ana Christina Inácio que em pouco tempo se tornaram um capítulo lindo da minha vida.

Às minhas amiguinhas de 4 patinhas, primeiro as velhinhas Pandora e Luna e nossas pequenas Amora e Alicia.

Aos pacientes que colaboraram e possibilitaram a realização deste trabalho.

À Dra Maryanne Zilli Canedo da Silva e Dra Jacqueline Costa Teixeira Caramori que colaboraram na idealização e dados deste trabalho.

Ao programa de pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Uberlândia e a todos os professores que o compõem.

À Deus toda honra e toda glória

RESUMO

Introdução: Concentrações séricas elevadas do fator de crescimento fibroblástico (FGF-23) são achados comuns em pacientes com doença renal crônica em estágio dialítico, e parecem ter relação com estado nutricional nessa população. Concentrações de FGF-23 já foram positivamente associadas com hipertrofia ventricular esquerda. Essa relação reforça a hipótese da ação do FGF-23 em outros tecidos, além dos rins, seu principal alvo. No entanto, não é de nosso conhecimento estudos que tenham investigado se há associação da quantidade de tecido adiposo com concentração sérica de FGF-23 e leptina em pacientes em diálise peritoneal (DP).

Objetivo: Avaliar a associação de FGF-23 com adiposidade e leptina em pacientes em DP.

Material e métodos: Este estudo transversal incluiu pacientes adultos prevalentes em DP há pelo menos 3 meses. Para avaliação da adiposidade foi utilizada a Absorciometria de Dupla e Energia de Raios-X e antropometria. Os parâmetros de adiposidade considerados foram: gordura total (kg), gordura do tronco (kg), percentual de gordura e circunferência abdominal. FGF-23 sérico e leptina foram quantificados por ELISA.

Resultados: Foram incluídos 50 pacientes, com idade média de $55,7 \pm 16,2$ anos, 52% do sexo feminino. Foi observada correlação negativa entre FGF-23 e gordura do tronco ($r=-0,293$; $p=0,043$). Não houve correlação significativa do FGF-23 com outros parâmetros de adiposidade. Nos modelos de regressão linear múltipla ajustados para sexo, FGF-23 não foi significativamente associado com parâmetros de adiposidade. FGF-23 apresentou associação inversa com gordura corporal total ($\beta=-0,341$; IC 95% $-0,439$; $-0,020$; $p=0,033$) e circunferência abdominal ($\beta=-0,355$; IC95% $-0,0242$; $-0,005$; $p=0,042$) após inclusão das concentrações de leptina como variável independente.

Conclusão: Foi encontrada associação inversa de FGF-23 com gordura corporal total e circunferência abdominal. Essa associação foi independente da concentração de leptina. Mais estudos são necessários para esclarecer os mecanismos desta associação.

Palavras-chave: diálise, doença renal crônica, gordura corporal.

ABSTRACT

Introduction: Elevated fibroblast growth factor (FGF-23) serum concentrations, which are a common finding in patients with chronic kidney disease on maintenance dialysis, appear to be related to nutritional status in this population. FGF-23 concentrations have been positively associated with left ventricular hypertrophy. This relationship reinforces the hypothesis of FGF-23 action in other tissues, beyond the kidneys, its main target. However, to the best of our knowledge, there are no studies investigating whether there is an association between the adipose tissue amount and serum FGF-23 and leptin concentration in patients on peritoneal dialysis (PD). **Objective:** To evaluate the association of FGF-23 with adiposity and leptin in PD patients. **Material and methods:** This cross-sectional study enrolled adult patients on PD for at least 3 months. To assess adiposity, dual X-ray energy absorptiometry and anthropometry were used. The adiposity parameters considered were: total body fat (kg), trunk fat (kg), fat percentage and waist circumference. Serum FGF-23 and leptin were quantified by ELISA. **Results:** 50 patients were included, with a mean age 55.7 ± 16.2 years, 52% female. A negative correlation was observed between FGF-23 and trunk fat ($r=-0.293$; $p=0.043$). There was no significant correlation between FGF-23 and the other adiposity parameters. In multiple linear regression models adjusted for sex, FGF-23 was not significantly associated with adiposity parameters. FGF-23 was inversely associated with total body fat ($\beta=-0.341$; 95% CI -0.439; -0.020; $p=0.033$) and waist circumference ($\beta=-0.355$; 95% CI -0.0242; -0.005; $p=0.042$) after including leptin concentrations as an independent variable. **Conclusion:** An inverse association was found between FGF-23 and total body fat and waist circumference. This association was independent of leptin concentration. More studies are needed to clarify the mechanisms of this association.

Keywords: dialysis, chronic kidney disease, body fat.

LISTA DE TABELAS

DISSERTAÇÃO

Tabela 1. Estudos que avaliaram FGF-23 e parâmetros nutricionais de pacientes em hemodiálise crônica.....	17
---	----

ARTIGO

Tabela 1. Caracterização geral da amostra e comparação entre sexos	32
Tabela 2. Correlações de FGF-23 e leptina com parâmetros de adiposidade corporal.....	33
Tabela 3. Associação entre parâmetros de adiposidade corporal e leptina com FGF-23.....	33
Tabela 4. Associação entre parâmetros de adiposidade corporal e FGF-23 com PTH.....	33

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

25(OH)D	25-hidroxivitamina-D
CC	Circunferência da cintura
CA	Circunferência abdominal
DP	Diálise peritoneal
DRC	Doença renal crônica
FGF-19	Fator de crescimento fibroblástico 19
FGF-21	Fator de crescimento fibroblástico 21
FGF-23	Fator de crescimento fibroblástico 23
FGFRs	Receptores do fator de crescimento de fibroblastos
FGFR4	Receptor do fator de crescimento fibroblástico 4
GNRI	Índice de risco nutricional geriátrico
IMC	Índice de massa corporal
PTH	Paratormônio
TRS	Terapia renal substitutiva
TFG	Taxa de filtração glomerular

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	13
2.1. Doença renal crônica, diálise peritoneal e composição corporal	13
2.2. Fator de Crescimento Fibroblástico-23 e Doença Renal Crônica.....	14
2.3. Associação do FGF-23 com marcadores do estado nutricional	15
2.4. Leptina.....	18
3. JUSTIFICATIVA	20
4. OBJETIVOS	21
4.1. Objetivo Geral	21
5. ARTIGO ORIGINAL	22
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	35
REFERÊNCIAS.....	36
ANEXO 1 – CÓPIA DO PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA	40

1. INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é um problema grave de saúde pública, caracterizado pela diminuição crônica e progressiva das funções dos rins (KDIGO, 2024). A prevalência e incidência da DRC têm aumentado consideravelmente no Brasil e no mundo (Neves *et al.*, 2020; Webster *et al.*, 2017). Consequentemente, o número de pacientes em terapia renal substitutiva (TRS), como hemodiálise e diálise peritoneal (DP), também tem se elevado nas últimas décadas (Neves *et al.*, 2020). A DRC cursa com diversas alterações hormonais e metabólicas, que levam à diminuição da qualidade de vida, alterações no estado nutricional, desenvolvimento de comorbidades, aumento das taxas de hospitalização, infecções e mortalidade (Marinho *et al.*, 2017; Webster *et al.*, 2017). Logo, é necessário compreender os mecanismos relacionados com as alterações hormonais e metabólicas decorrentes da DRC.

Na progressão da DRC, o fator de crescimento fibroblástico 23 (FGF-23), um hormônio secretado pelas células ósseas, apresenta-se elevado com a diminuição da função renal. FGF-23 possui como principais funções regular a homeostase de fósforo e calcitriol (Diniz; Frazão, 2013). Concentrações elevadas de FGF-23 são um achado comum em pacientes com DRC em estágio dialítico, e se relacionam com risco de mortalidade neste grupo (Diniz; Frazão, 2013). Em pacientes em hemodiálise, foi encontrada associação entre concentrações de FGF-23 e marcadores do estado nutricional. Mizuiri *et al.* (2014) observaram que concentrações séricas de FGF-23 foram positivamente associadas ao melhor score do Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI), uma ferramenta utilizada para triagem de risco nutricional. Montford *et al.* (2013), encontrou associação inversa entre concentrações de FGF-23 e índice de massa corporal (IMC) em pacientes em hemodiálise. As discrepâncias entre esses estudos podem ser justificadas pelo tipo de metodologia utilizada para quantificar o FGF-23 e os diferentes indicadores nutricionais utilizados. Com relação à composição corporal, Chiang *et al.* (2018) relataram associação inversa entre FGF-23 e adiposidade corporal, provavelmente mediada pelo hormônio leptina, o que sugere uma comunicação entre os tecidos ósseo e adiposo.

Uma das hipóteses que justifica a associação de FGF-23 e tecido adiposo, é que FGF-23 tenha ação em tecidos além dos classicamente já descritos (Chiang *et al.*, 2018). Existem receptores do fator de crescimento de fibroblastos (FGFRs) expressos no tecido adiposo marrom e tecido adiposo branco (Bookout *et al.*, 2013; Fon Tacer *et al.*, 2010). Estes FGFRs são destinados originalmente ao FGF-19 e FGF-21 (Bookout *et al.*, 2013). Porém, com níveis constantemente altos de FGF-23 associados a baixa especificidade destes receptores, pode ser sugerido, que FGF-23 consiga ligar-se e ativar ações no tecido adiposo marrom e branco.

Portanto, FGF-23 parece estar associada com alterações na composição corporal em pacientes com DRC. Porém os mecanismos dessa associação permanecem desconhecidos. Ademais, pelo nosso conhecimento, há uma escassez de publicações que associam FGF-23 e adiposidade em populações diversas, e essa associação não foi verificada em pacientes que realizam DP. Diante do exposto, este estudo tem como hipótese a existência de associação inversa de FGF-23 sérico com adiposidade corporal e leptina em pacientes em DP.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. Doença renal crônica, diálise peritoneal e composição corporal

A DRC é caracterizada pela presença de anormalidades estruturais ou da função renal, persistentes por um período superior a 3 meses, com implicações diretas para saúde (KDIGO, 2024). No Brasil, assim como no mundo, a prevalência e incidência da DRC têm aumentado. Consequentemente, o número de pacientes TRS também se elevou, de acordo com os censos anuais da Sociedade Brasileira de Nefrologia (Nerbass *et al.*, 2023; Neves *et al.*, 2020).

A DP é uma das modalidades de TRS. Atualmente, corresponde a 4,7% dos pacientes em TRS no Brasil (Nerbass *et al.*, 2023). Nessa modalidade, a membrana peritoneal é utilizada como superfície dialisadora, com função de mediar a troca de solutos e fluidos entre o sangue dos capilares peritoneais e a solução de diálise. A solução de diálise, que é infundida na cavidade abdominal através de um cateter permanente, contém glicose, que funciona como agente osmótico. Desta forma, o processo de DP leva à absorção de glicose e consequentemente de energia (Riella; Martins, 2013).

A energia proveniente da solução de DP varia de acordo com a modalidade de DP, tempo de permanência da solução na cavidade peritoneal, concentração de glicose na solução de diálise, tipo de transporte e estado da membrana peritoneal. A energia adicional do procedimento pode beneficiar indivíduos que apresentam comprometimento da ingestão energética. Por outro lado, pacientes em DP estão propensos a maior acúmulo e distribuição indesejável de gordura, tanto na região visceral quanto subcutânea, quando comparados com pacientes em hemodiálise (Riella, 2013; Pellicano *et al.*, 2011).

Pacientes em DP também estão sujeitos a maior catabolismo muscular e depleção proteica, devido à perda de proteínas para o dialisato, que pode variar de 5 a 15 gramas de proteína por dia. Além disso, estilo de vida sedentário, biocompatibilidade da solução de diálise, ocorrência de peritonites e diminuição de apetite contribuem para a depleção proteica. A diminuição de apetite nestes pacientes está relacionada a distensão abdominal e absorção constante de glicose pelo peritônio (Johansson, 2015; Cuppari; Avesani; Kamimura, 2013; Riella; Martins, 2013).

Além da modalidade da TRS potencialmente influenciar na composição corporal e distribuição de gordura, outras características da DRC podem se relacionar com as alterações na composição corporal. Por exemplo, o estado de inflamação crônica de baixo grau,

hiperparatireoidismo secundário, alteração no metabolismo de carboidratos devido intolerância à glicose, hiperinsulinemia e resistência à insulina, principalmente periférica.

2.2. Fator de Crescimento Fibroblástico-23 e Doença Renal Crônica

FGF-23 é um hormônio polipeptídico, secretado pelos osteócitos. Esse hormônio possui efeito fosfatúrico, com ação direta nos túbulos renais e ação contrarreguladora do calcitriol (Shimada *et al.*, 2004; Yamashita; Yoshioka; Itoh, 2000). Nos túbulos renais proximais, FGF-23 age inibindo o canal de cotransporte de sódio-potássio tipo II, o que resulta na diminuição da reabsorção renal de fosfato (Gattineni *et al.*, 2009). Paralelamente, ocorrem mecanismos de contrarregulação do calcitriol, por meio da supressão da 1- α desidroxilase renal, responsável por converter a 25-hidroxivitamina-D [25(OH)D] em calcitriol. Além disso, ocorre aumento na expressão da 24-hidroxilase renal, enzima responsável por converter 25(OH)D e calcitriol em metabólitos inativos. Estes mecanismos levam a menor produção renal e disponibilidade de calcitriol, o que resulta em menor absorção de fosfato intestinal proveniente da alimentação (Christakos *et al.*, 2016; Lang *et al.*, 2018; Shimada *et al.*, 2004a)

FGF-23 é um marcador precocemente alterado, mesmo nos estágios iniciais da DRC (Isakova *et al.*, 2011; Portale *et al.*, 2014). A elevação do FGF-23 ocorre junto à progressão da DRC e está relacionada com a diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG), elevação do fosfato sérico e diminuição da expressão da proteína Klotho, que funciona com um correceptor de FGF-23 (Portale *et al.*, 2014).

FGF-23 e Klotho possuem um mecanismo de retroalimentação negativa. Com a progressão da DRC e concentrações séricas de fosfato aumentadas, FGF-23 é mantido constantemente elevado, e exacerba a deficiência de Klotho via supressão de calcitriol. Por conseguinte, a deficiência e resistência de Klotho aumentam as concentrações de FGF-23 (Lunyera; Scialla, 2018).

FGF-23 tem chamado atenção devido a sua ação em outros órgãos e tecidos (Karava *et al.*, 2021). Já é relatada a associação entre aumento do FGF-23 com hipertrofia ventricular esquerda em pacientes com DRC (El Baz *et al.*, 2017). Em modelo animal, o mecanismo do FGF-23 para ocorrência da hipertrofia ventricular esquerda ocorre por meio de estímulo nos miócitos cardíacos através do receptor do fator de crescimento fibroblástico 4 (FGFR4), que induz o crescimento hipertrófico dos miócitos (Grabner *et al.*, 2017). A partir dessa relação do FGF-23 com tecido muscular cardíaco, pode ser hipotetizado que haja associação do aumento de FGF-

23 com alterações em outros tecidos, afetando a composição corporal em pacientes com DRC (Karava *et al.*, 2021).

2.3. Associação do FGF-23 com marcadores do estado nutricional

O FGF-23 faz parte de uma família de 18 hormônios identificados em mamíferos. Dentre esses, fator de crescimento fibroblástico 21 (FGF-21) e fator de crescimento fibroblástico (FGF-19) são hormônios da família FGF, com similaridade de aproximadamente 24% e 22% de aminoácidos com FGF-23, respectivamente (Yamashita; Yoshioka; Itoh, 2000). FGF-21 e FGF-19 possuem importante papel no metabolismo energético, com ações no metabolismo glicídico, lipídico e na adaptação metabólica (Lan *et al.*, 2017). Ainda, estes hormônios foram associados com a ocorrência de sarcopenia em pacientes idosos sem diagnóstico de DRC (Bag Soytaş *et al.*, 2021).

Hormônios da família FGF-23 ligam-se aos seus FGFRs com baixa afinidade. Com a presença do correceptor Klotho, a ligação ao receptor é mais estável, e ocorre ativação dos canais de recepção FGFRs (Beenken; Mohammadi, 2009; Mace; Olgaard; Lewin, 2020). É especulado que FGF-23 ative FGFRs independente da presença de Klotho (Quarles, 2019). FGF-19 e FGF-21, que são hormônios da família FGF, estimulam perda de peso através de suas ações no fígado e tecido adiposo, independente da presença de Klotho, em modelos animais (Lan *et al.*, 2017).

Considerando a baixa especificidade FGFRs, as ações de FGF-19 FGF-21 no metabolismo energético e a presença de FGFRs no tecido adiposo (Bookout *et al.*, 2013), Chiang *et al.* (2018) hipotetizaram que, com as altas concentrações de FGF-23 na DRC, esse hormônio se ligue aos receptores da família FGF, como FGF-21 e FGF-19, e resulte em ações no tecido adiposo.

O metabolismo do tecido adiposo e ósseo parecem estar relacionados, tanto na população geral, quanto em pacientes com DRC (Karava *et al.*, 2021). São necessárias mais investigações para compreender o papel de hormônios como FGF-23 e leptina nesta rede de comunicação intertecidual.

Em uma coorte com indivíduos da população geral com TFG ≥ 60 mL/min/1.73m², Zaheer *et al.* (2017) observaram que concentrações elevadas de FGF-23 foram independentemente associadas ao maior IMC, circunferência da cintura (CC), relação cintura-quadril e área de tecido adiposo abdominal estimada por tomografia computadorizada. Tal achado está de acordo

com os resultados de Hu *et al.*, (2018), que observaram uma associação positiva entre as concentrações de FGF-23 e área de gordura visceral avaliada por ressonância magnética.

Há controvérsias a respeito da associação entre marcadores de estado nutricional e concentrações de FGF-23 em pacientes com DRC em hemodiálise. Os estudos que avaliaram a associação de FGF-23 com parâmetros nutricionais em pacientes em hemodiálise crônica estão sintetizados na Tabela 1.

Tabela 1 – Estudos que avaliaram FGF-23 e parâmetros nutricionais de pacientes em hemodiálise crônica

Autores	População	Parâmetro avaliado	Resultados
Ashikaga et al (2010)	n=190 60% sexo masculino	GNRI e IMC	• FGF-23 foi positivamente correlacionado em análise univariada com o GNRI. • Pacientes no tercil FGF-23 mais elevado apresentaram maior IMC e melhor score no GNRI
Montford et al (2013)	n=654 98% sexo masculino Idade: 60 ± 11 anos	IMC	• FGF-23 foi associado positivamente de forma independente ao menor IMC.
Chiang et al (2018)	n=611 60,5% sexo masculino Idade: 57±14 anos	Percentual de gordura estimado por bioimpedância, IMC e CC	• FGF-23 foi inversamente associado a leptina sérica na análise univariada. • FGF-23 foi associado de forma independente e inversa ao IMC, CC, percentual de gordura corporal. • FGF-23 permaneceu significativamente associado ao percentual de gordura corporal após ajuste para concentrações séricas de leptina.
Mizui et al (2014)	n=332 61,7% sexo masculino Idade: 69 (60 – 77) anos	GNRI e IMC	• FGF-23 foi positivamente associado ao IMC e GNRI na análise univariada. • FGF-23 foi positivamente associado ao GNRI na análise multivariada.

Abreviações: GNRI: Índice de risco nutricional geriátrico; IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência da cintura; FGF-23:

Ashikaga *et al.* (2010) encontraram associação positiva de FGF-23 com IMC. Entretanto, Montford *et al.* (2013) mostraram que concentrações mais elevadas de FGF-23 foram inversamente associadas ao IMC. Esses resultados contraditórios podem ser explicados pelas limitações do IMC, que não avalia composição corporal. Mizuiri *et al.* (2014) encontraram associação positiva entre FGF-23 e GNRI. O GNRI é uma ferramenta de triagem simples para prever o risco de morbidade e mortalidade relacionadas à nutrição em pacientes idosos. Portanto, maior concentração de FGF-23 se associou com menor risco de desnutrição. Nenhum desses métodos diferencia tecido adiposo de tecido muscular, que seriam as principais variáveis a serem testadas como preditores das concentrações de FGF-23.

Pelo nosso conhecimento, a relação entre composição corporal e FGF-23 de pacientes em hemodiálise foi explorada somente por um estudo. Chiang *et al.* (2018) observaram uma associação negativa entre FGF-23 e a adiposidade corporal, que parece ser mediada em parte pela leptina.

2.4. Leptina

Leptina é um hormônio produzido pelo tecido adiposo de forma proporcional à quantidade deste tecido (Frühbeck *et al.*, 2018). Este hormônio tem a capacidade de ligar-se a receptores no hipotálamo, o que resulta em inibição do apetite e controle da homeostase energética. (Dalamatia *et al.*, 2013). Leptina também possui ação em outros sistemas, como na reprodução humana, hematopoiese, angiogênese, pressão arterial e massa óssea (Zhang, 2015).

Leptina possui ação direta e indireta no tecido ósseo, por meio de estimulação dos osteoblastos e ações no hipotálamo (Reid; Baldock; Cornish, 2018). Além disso, leptina regula positivamente a expressão óssea de FGF-23, levando à redução de calcitriol e subsequente aumento da excreção de paratormônio (PTH) (Grethen *et al.*, 2012; Reid; Baldock; Cornish, 2018; Tsuji *et al.*, 2010). Portanto, leptina parece contribuir na associação positiva observada entre adiposidade e densidade óssea (Reid; Baldock; Cornish, 2018).

Há um aumento das concentrações séricas de leptina com a progressão da DRC, devido à diminuição da sua degradação nos túbulos renais e estado de inflamação crônica (Stenvinkel *et al.*, 2000; Cumin; Baum; Levens, 1997). Os resultados de associações da elevação de leptina com marcadores do estado nutricional em pacientes com DRC são contraditórios. Foi observada associação positiva de concentrações de leptina e proteína C-reativa com diminuição de massa magra em DP (Stenvinkel *et al.*, 2000). Em contraste, leptina se associou positivamente com melhores ângulo de fase e GNRI em pacientes não dialíticos estágio 5 (Lee *et al.*, 2018). Ainda,

o aumento da leptina sérica e a diminuição da expressão de seus receptores foram associados ao aumento do IMC em pacientes em hemodiálise (Beberashvili *et al.*, 2009). Desta forma, é hipotetizado que ocorra uma resistência dos receptores de leptina no curso da DRC (Beberashvili *et al.*, 2009).

Os mecanismos que relacionam a leptina, FGF-23 e parâmetros de adiposidade não estão totalmente esclarecidos. Em pessoas sem diagnóstico de DRC, leptina e adiposidade se associam positivamente com as concentrações de FGF-23 (Grethen *et al.*, 2012). Porém, em indivíduos com diagnóstico de DRC em hemodiálise foi observada a relação inversa do FGF-23 com leptina e adiposidade (Chiang *et al.*, 2018).

3. JUSTIFICATIVA

Visto a interação entre tecido ósseo e tecido adiposo, através da secreção de hormônios como FGF-23 e leptina, a associação do FGF-23 com marcadores do estado nutricional na DRC, as alterações na composição corporal características de pacientes em DP, e a escassez de estudos que relacionam FGF-23 com parâmetros de adiposidade nessa população, confirma-se a importância de avaliar se existe associação da concentração de FGF-23 com adiposidade corporal e leptina em pacientes em DP.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo Geral

Avaliar a associação das concentrações séricas de FGF-23 com adiposidade corporal e leptina em pacientes em diálise peritoneal.

5. ARTIGO ORIGINAL

Título: “Associação entre FGF-23 sérico, adiposidade corporal e leptina em pacientes em diálise peritoneal”

Artigo escrito de acordo com as normas da revista Scientific Reports (fator de impacto JCR 2023 4,6, Qualis A1), disponíveis em: <https://www.nature.com/srep/>

Associação de FGF-23 sérico com adiposidade corporal e leptina em pacientes em diálise peritoneal

Lorraine Faria Crozara de Sousa¹, Maryanne Zilli Canedo da Silva, Jacqueline Costa Teixeira Caramori, Barbara Perez Vogt¹

¹ Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia, ²Universidade Estadual Paulista, UNESP, Faculdade de Medicina de Botucatu.

Resumo

Concentrações séricas elevadas do fator de crescimento fibroblástico (FGF-23) são um achado comum em pacientes com doença renal crônica em estágio dialítico e parecem ter associação com concentrações de leptina e tecido adiposo nesta população. Logo, o objetivo foi avaliar a associação de FGF-23 com adiposidade e leptina em pacientes em diálise peritoneal. Este estudo transversal avaliou 50 pacientes adultos em diálise peritoneal há pelo menos 3 meses. Para avaliação da adiposidade foi utilizada circunferência abdominal e absorciometria de dupla energia de raios-X. Os parâmetros de adiposidade considerados foram: gordura total, gordura do tronco, porcentagem de gordura e circunferência abdominal. Foi observada correlação do FGF-23 com gordura do tronco ($r=-0,293$; $p=0,043$). Não houve correlação significativa do FGF-23 com outros parâmetros de adiposidade. Nos modelos de regressão linear múltipla ajustados para sexo, FGF-23 não foi significativamente associado com parâmetros de adiposidade. FGF-23 apresentou associação inversa com gordura corporal total ($\beta=-0,341$; $p=0,033$) e circunferência abdominal ($\beta=-0,355$; $p=0,042$) após inclusão de leptina como variável independente. Em conclusão, foi encontrada associação inversa de FGF-23 com parâmetros de adiposidade corporal em pacientes em diálise peritoneal. Essa associação é independente das concentrações de leptina. Mais estudos são necessários para esclarecer os mecanismos desta associação.

Palavras-chave: diálise, doença renal crônica, gordura corporal.

Introdução

O fator de crescimento fibroblástico 23 (FGF- 23) é um hormônio polipeptídico secretado pelos osteócitos e osteoblastos, com função fosfatúrica¹. A elevação do FGF-23 na doença renal crônica (DRC) está relacionada com diminuição da taxa de filtração glomerular

(TFG) e aumento das concentrações séricas de fosfato, e se inicia logo nos primeiros estágios da DRC. Com a progressão da DRC ocorre o aumento das concentrações do FGF-23, que pode alcançar concentrações séricas 1000 vezes mais altas do que a dosagem da população geral ^{2,3}.

Existem evidências de associações entre concentrações de FGF-23 e marcadores do estado nutricional em pacientes em hemodiálise, porém os resultados foram contraditórios. Mizuiri *et al.* observaram que concentrações séricas de FGF-23 foram positivamente associadas ao melhor score do índice de risco nutricional geriátrico (GNRI) nas análises multivariadas e maior IMC na análise univariada⁴. Contudo, no estudo de Montford *et al.*, as concentrações de FGF-23 foram inversamente associadas ao índice de massa corporal (IMC) de pacientes em hemodiálise⁵. As discrepâncias nesses estudos podem ser justificadas pelo tipo de metodologia utilizada para quantificar o FGF-23 e os diferentes indicadores de estado nutricional utilizados. Além disso, nestes estudos não foram utilizados métodos que diferenciam adiposidade e massa magra, que são as principais variáveis com potencial associação com FGF-23. Somente Chiang *et al.* avaliaram a composição corporal por meio de bioimpedância, e observaram uma associação negativa entre FGF-23 e percentual de gordura em pacientes em hemodiálise⁶. Essa associação parece ser mediada em parte pela leptina, um hormônio produzido pelo tecido adiposo e proporcional à quantidade deste tecido⁷.

Os mecanismos que relacionam a leptina, FGF-23 e adiposidade não estão totalmente esclarecidos. Em pessoas sem diagnóstico de DRC, leptina e adiposidade se associam positivamente com as concentrações de FGF-23 ⁸⁻¹⁰. Essa associação pode ser explicada pela ação direta da leptina no tecido ósseo, que estimula a transcrição de FGF-23 e aumenta sua expressão ^{11,12}. Porém, em indivíduos com diagnóstico de DRC em hemodiálise, relação inversa do FGF-23 com leptina e adiposidade foi observada⁶.

As características de distribuição de adiposidade corporal de pacientes em diálise peritoneal (DP) são diferentes de pacientes em hemodiálise, pois tem maior propensão ao acúmulo de gordura, na região visceral e subcutânea^{13,14}. Não é de nosso conhecimento estudos que relacionam FGF-23 e adiposidade em indivíduos em DP. Portanto, este estudo avaliou a associação de FGF-23 com adiposidade corporal e leptina em pacientes em DP.

Resultados

Foram avaliados 50 indivíduos em diferentes modalidades de DP, 4% (n=2) em DP contínua ambulatorial, 60% (n=30) em DP contínua cíclica e 36% (n=18) em DP intermitente

noturna. Idade média foi de $55,7 \pm 16,2$ anos, 52% do sexo feminino, tempo de tratamento 10 (5 – 18) meses, Kt/V total de $2,24 \pm 0,48$. As comorbidades com maior prevalência foram hipertensão arterial sistêmica (80%) e diabetes (28%). Caracterização geral da amostra está mostrada na tabela 1, bem como comparações entre sexo feminino e masculino.

As seguintes variáveis foram significativamente diferentes entre os sexos: IMC, circunferência abdominal (CA), percentual de gordura corporal, leptina e albumina. Não houve diferença significativa de FGF-23, gordura corporal total e gordura de tronco na comparação entre sexos (Tabela 1).

Na análise de correlações (Tabela 2), FGF-23 foi negativamente correlacionado com gordura de tronco. Não houve correlação significativa de FGF-23 com gordura corporal total, CA e percentual de gordura. Também não houve correlação significativa entre FGF-23 e leptina ($r=0,059$; $p=0,684$). Todos os parâmetros de adiposidade foram positivamente correlacionados com leptina.

Considerando apenas sexo feminino, não foram encontradas correlações significativas de FGF-23 com os parâmetros de adiposidade. Considerando apenas o sexo masculino, foi encontrada correlação negativa de FGF-23 com percentual de gordura corporal ($r= -0,441$; $p=0,031$). Não foram encontradas outras correlações significativas entre FGF-23 e parâmetros de adiposidade no sexo masculino.

Nos modelos de regressão linear múltiplos, não foi encontrada associação de FGF-23 com os parâmetros de adiposidades avaliados. Devido ao potencial efeito mediador da leptina sobre FGF-23 e adiposidade, leptina foi acrescentada como variável independente aos modelos. Desta forma, FGF-23 apresentou associação inversa com gordura corporal total e CA. Não houve associação de gordura de tronco e percentual de gordura corporal com FGF-23 após a inclusão da leptina no modelo (Tabela 3).

Ainda, foi testada a associação dos parâmetros de adiposidade e FGF-23 com paratormônio (PTH) (Tabela 4). Não foram encontradas associações significantes.

Discussão

No nosso estudo, os parâmetros de adiposidade avaliados (gordura corporal total, percentual de gordura, gordura de tronco e CA) não foram associados com concentração sérica de FGF-23 em paciente em DP. Ao incluir a leptina aos modelos de regressão linear múltipla, foi observada associação inversa de FGF-23 com gordura corporal total e CA. Importante

destacar que a relação encontrada foi completamente dependente da adição de leptina aos modelos, o que reforça a hipótese de ação deste hormônio no tecido ósseo.

Similarmente aos nossos resultados, Chiang *et al.* encontraram associação inversa entre as concentrações séricas de FGF-23 e percentual de gordura avaliado por meio de bioimpedância, circunferência da cintura e IMC em pacientes em hemodiálise⁶. Porém, diferente do nosso estudo, a associação foi atenuada pela inclusão de leptina aos modelos, propondo-se uma mediação parcial por este hormônio. Essa divergência de resultados pode estar relacionada ao método de avaliação da composição corporal, pelo menor número de pacientes da nossa amostra, técnica de terapia renal substitutiva avaliada, tempo em tratamento dialítico, menores concentrações séricas de FGF-23 e leptina. Além disso, a composição corporal de pacientes em DP e hemodiálise podem ser diferentes. Pacientes em DP estão propensos a maior acúmulo e distribuição indesejável de gordura na região visceral e subcutânea, quando comparados com pacientes em hemodiálise¹⁴. Logo, podem possuir particularidades nas associações entre tecido adiposo e FGF-23. Além disso, o método utilizado em nosso estudo é considerado padrão ouro para avaliação de adiposidade¹⁵.

De forma geral, FGF-23 parece se associar com a adiposidade e leptina. Em estudo experimental, a leptina aumentou a transcrição de FGF-23 em camundongos ob/ob, sem DRC, por meio de ativação dos osteoblastos. Ainda, concentrações séricas elevadas de FGF-23 levaram à redução significativa das concentrações de cálcio sérico, fosfato e calcitriol^{11,12}. Em consonância, em estudo clínico com pacientes que passaram por cirurgia bariátrica sem diagnóstico de DRC, FGF-23 também foi associado positivamente com leptina e IMC⁸. Neste sentido, leptina parece possuir papéis endócrinos ou parácrinos de regulação de hormônios que possuem ação direta no tecido ósseo, como PTH, FGF-23 e calcitriol⁸. Em pacientes sem DRC, outros estudos associaram positivamente adiposidade ao FGF-23. Porém, nenhum desses incluiu leptina em suas análises^{16,17}. Portanto, o metabolismo do tecido adiposo e ósseo parecem estar relacionados, tanto na população geral, quanto em pacientes com DRC¹⁸.

Não é de nosso conhecimento outros estudos, além do nosso e de Chiang *et al.*, que avaliaram a associação de parâmetros de adiposidade corporal com FGF-23 e leptina em pacientes com DRC em alguma modalidade de diálise. Em ambos os estudos, foi observada associação inversa do FGF-23 com os parâmetros de adiposidade. Em estudo experimental, camundongos db/db com nefropatia induzida tiveram FGF-23 sérico mais alto e adipócitos

viscerais menores¹⁹. Neste sentido, os mecanismos que justificam a associação inversa entre FGF-23 e parâmetros de adiposidade em DRC parecem ser diferentes da população geral.

No curso da DRC, a leptina pode estimular a transcrição do FGF-23, o que consequentemente diminui a produção do calcitriol e eleva indiretamente o PTH. O PTH tem efeito sobre o tecido adiposo branco que funciona como um órgão de armazenamento de energia transformando-o em tecido adiposo marrom, que é responsável por utilizar a energia armazenada para a produção de calor durante a termogênese²⁰. Este processo resulta em aumento do gasto energético, e catabolismo, incluindo a lipólise. Como consequência, a longo prazo, tem-se a redução da leptina^{18,21,22} pois ela é associada com a quantidade de tecido adiposo corporal. Porém essa hipótese não pode ser reforçada pelo nosso trabalho, pois não foi observada associação de PTH com FGF-23 e com os parâmetros de adiposidade que foram significativamente associados com FGF-23 em nosso estudo (gordura corporal total e CA).

Outra possibilidade é que ocorra sinalização fora alvo na presença de concentrações séricas elevadas de FGF-23. Fator de crescimento fibroblástico 21 (FGF-21) e Fator de crescimento fibroblástico 19 (FGF-19) são hormônios da família FGF, com similaridade de aproximadamente 24% e 22% de aminoácidos do FGF-23, respectivamente^{23,24}. Esses hormônios são envolvidos em vias metabólicas relacionadas ao aumento do gasto energético e perda de peso, incluindo lipólise do tecido adiposo branco²⁴. Altas concentrações circulantes de FGF-23, como ocorre na DRC, podem levar a ligação do FGF-23 com outros receptores que seriam originalmente destinados aos FGF-21 e FGF-19, por conta da similaridade dos domínios e da baixa especificidade desses hormônios com seus receptores^{1,23,25}.

Todas essas evidências reforçam a potencial comunicação entre diferentes sistemas endócrinos e tecidos, incluindo tecido adiposo e ósseos^{12,26}. Podemos sugerir que existem ações sobrepostas de FGF-23 e contra regulatórias entre tecido adiposo e FGF-23 mediadas pela leptina, que podem potencialmente ativar vias catabólicas, resultando na diminuição de tecido adiposo. Porém, uma das limitações do nosso estudo é o seu desenho transversal, a partir do qual não é possível estabelecer relação de causa e efeito.

Outra limitação é que esse estudo não foi desenhado com o objetivo inicial de avaliar a associação entre FGF-23 e adiposidade corporal, por isso, o tamanho amostral pode ter sido pequeno para um resultado mais representativo. Além disso, o tamanho amostral não possibilitou a inclusão de mais ajustes nas análises múltiplas³.

Em conclusão, foi encontrada uma associação negativa de gordura corporal total e CA com FGF-23 em pacientes em DP. Essa associação foi independente das concentrações de leptina sérica. Neste sentido, as altas concentrações circulantes de FGF-23 parecem participar da comunicação entre os tecidos ósseo e adiposo. Mais estudos são necessários para elucidar a relação de FGF-23 com tecido adiposo em população saudável e com DRC, utilizando métodos de avaliação de composição corporal adequados.

Metodologia

Trata-se de uma análise transversal secundária de dados já coletados e publicados²⁷.

O protocolo de pesquisa foi devidamente aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CAAE 61634816.4.0000.5411) (ANEXO 1) e todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Foram incluídos pacientes com DRC em DP há pelo menos 3 meses e com idade superior ou igual a 18 anos, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (Botucatu, Brasil) no período de janeiro de 2017 a maio de 2018. Não foram incluídos pacientes acamados, aqueles com sequelas nos membros superiores e inferiores, amputados e pacientes com doenças catabólicas. Todos os pacientes prevalentes em DP que se enquadravam nos critérios de inclusão foram convidados para participar do estudo.

Os seguintes dados clínicos e laboratoriais foram coletados de prontuário: idade, sexo, tempo de diálise (meses), presença de diabetes e hipertensão arterial sistêmica, modalidade da DP, dose de diálise (Kt/V) e exames laboratoriais de rotina (ureia, creatinina, PCR, albumina, cálcio, fósforo, PTH, 25-hidroxivitamina D).

Avaliação antropométrica

A avaliação antropométrica consistiu na mensuração do peso corporal, altura, cálculo do IMC e CA^{28,29,30}. Todas medidas antropométricas foram aferidas com a cavidade peritoneal vazia.

Avaliação da adiposidade corporal

Para a avaliação da adiposidade corporal, foi utilizada a Absorciometria de Dupla e Energia de Raios-X (DEXA) (Hologic® Discovery A, Waltham, EUA). O DEXA fornece a quantidade de tecido adiposo total e por segmentos corporais.

A CA foi mensurada com fita métrica na altura da cicatriz umbilical.

Os parâmetros de adiposidade corporal considerados foram: CA, gordura corporal (kg), percentual de gordura corporal, gordura do tronco (%).

Dosagem do FGF-23 e leptina

A coleta de sangue foi realizada no mesmo dia das demais avaliações. Alíquotas de sangue foram centrifugadas, o soro foi separado e armazenado em freezer com temperatura de -80°C para posterior dosagem de FGF-23 e leptina. As dosagens foram realizadas no final do período de coleta. FGF-23 sérico (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, R&D Systems Inc., Minneapolis USA) e leptina sérica (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, Elabscience, Inc., USA) foram quantificados de acordo com as instruções dos fabricantes.

Análise estatística

Os dados foram expressos em média e desvio padrão ou mediana e primeiro e terceiro quartis, de acordo com a distribuição das variáveis. Frequências foram expressas em porcentagens.

Comparações entre sexos foram realizadas por teste t de Student, Mann Whitney e qui quadrado. Coeficiente de Pearson ou de Spearman foram utilizados para verificar correlação entre parâmetros de adiposidade com FGF-23 e leptina.

Modelos de regressão linear múltipla foram construídos, considerando FGF-23 como variável dependente e incluindo parâmetros de adiposidade corporal e leptina como variáveis independentes. Sexo foi incluído como ajuste nos modelos. Modelos de regressão linear múltipla também foram utilizados para avaliar a associação de gordura corporal e FGF-23 com PTH.

Foi considerada significância estatística quando $p < 0,05$. As análises foram realizadas com auxílio do software IBM SPSS 20 (Armonk, NY: IBM Corp.).

Referências Bibliográficas

1. Beenken, A. & Mohammadi, M. The FGF family: biology, pathophysiology and therapy. *Nat Rev Drug Discov* 8, 235–253 (2009). <https://doi.org/10.1038/nrd2792>.
2. Diniz, H. & Frazão, J. M. The role of Fibroblast Growth Factor 23 in chronic kidney disease-mineral and bone disorder. *Nefrología (English Edition)* 33, 835–844 (2013). <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2013.Jul.12091>
3. Elsurer Afsar, R., Afsar, B. & Ikizler, T. A. Fibroblast Growth Factor 23 and Muscle Wasting: A Metabolic Point of View. *Kidney Int Rep* 8, 1301–1314 (2023). <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2023.04.027>.
4. Mizuiri, S. et al. Lower serum fibroblast growth factor-23 levels may suggest malnutrition in maintenance haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 19, 568–573 (2014). <https://doi.org/10.1111/nep.12290>.
5. Montford, J. R. et al. Low body mass index and dyslipidemia in dialysis patients linked to elevated plasma fibroblast growth factor 23. *Am J Nephrol* 37, 183–190 (2013). <https://doi.org/10.1159/000346941>.
6. Chiang, J. M., Kaysen, G. A., Schafer, A. L., Delgado, C. & Johansen, K. L. Fibroblast Growth Factor 23 is Associated With Adiposity in Patients Receiving Hemodialysis: Possible Cross Talk Between Bone and Adipose Tissue. *J Ren Nutr* 28, 278–282 (2018). <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2017.12.010>.
7. Cumin, F., Baum, H. P. & Levens, N. Mechanism of leptin removal from the circulation by the kidney. *J Endocrinol* 155, 577–585 (1997). <https://doi.org/10.1677/joe.0.1550577>.
8. Grethen, E. et al. Serum leptin, parathyroid hormone, 1,25-dihydroxyvitamin D, fibroblast growth factor 23, bone alkaline phosphatase, and sclerostin relationships in obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 97, 1655–1662 (2012). <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2280>.
9. Mirza, M. A. I. et al. Circulating fibroblast growth factor-23 is associated with fat mass and dyslipidemia in two independent cohorts of elderly individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 31, 219–227 (2011). <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.214619>.
10. Ali, F. N. et al. Fibroblast growth factor-23 in obese, normotensive adolescents is associated with adverse cardiac structure. *J Pediatr* 165, 738–743.e1 (2014). <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.06.027>.
11. Tsuji, K., Maeda, T., Kawane, T., Matsunuma, A. & Horiuchi, N. Leptin stimulates fibroblast growth factor 23 expression in bone and suppresses renal 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ synthesis in leptin-deficient mice. *J Bone Miner Res* 25, 1711–1723 (2010). <https://doi.org/10.1002/jbmr.65>.

12. Lang, F. et al. Phosphate Homeostasis, Inflammation and the Regulation of FGF-23. *Kidney and Blood Pressure Research* 43, 1742–1748 (2018). <https://doi.org/10.1159/000495393>.
13. Johansson, L. Nutrition in Older Adults on Peritoneal Dialysis. *Perit Dial Int* 35, 655–658 (2015). <https://doi.org/10.3747/pdi.2014.00343>.
14. Ng, J. K.-C., Than, W. H. & Szeto, C. C. Obesity, Weight Gain, and Fluid Overload in Peritoneal Dialysis. *Front Nephrol* 2, 880097 (2022). <https://doi.org/10.3389/fneph.2022.880097>.
15. Ikizler, T. A. et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. *Am J Kidney Dis* 76, S1–S107 (2020). <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.05.006>.
16. Hu, X. et al. Associations of serum fibroblast growth factor 23 levels with obesity and visceral fat accumulation. *Clin Nutr* 37, 223–228 (2018). <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.12.010>.
17. Zaheer, S. et al. Fibroblast Growth Factor 23, Mineral Metabolism, and Adiposity in Normal Kidney Function. *J Clin Endocrinol Metab* 102, 1387–1395 (2017). <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3563>.
18. Karava, V., Christoforidis, A., Kondou, A., Dotis, J. & Printza, N. Update on the Crosstalk Between Adipose Tissue and Mineral Balance in General Population and Chronic Kidney Disease. *Front. Pediatr.* 9, (2021). <https://doi.org/10.3389/fped.2021.696942>.
19. Eller, P. et al. A murine model of phosphate nephropathy. *Am J Pathol* 178, 1999–2006 (2011). <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.01.024>.
20. Fenzl A, Kiefer FW. Brown adipose tissue and thermogenesis. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. 1o de julho de 2014;19(1):25–37. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2014-0022>.
21. Kir S, Komaba H, Garcia AP, Economopoulos KP, Liu W, Lanske B, et al. PTH/PTHrP Receptor Mediates Cachexia in Models of Kidney Failure and Cancer. *Cell Metab.* 9 de fevereiro de 2016;23(2):315–23. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.11.003>.
22. Komaba H. Roles of PTH and FGF23 in kidney failure: a focus on nonclassical effects. *Clin Exp Nephrol.* maio de 2023;27(5):395–401. <https://doi.org/10.1007/s10157-023-02336-y>.
23. Yamashita T, Yoshioka M, Itoh N. Identification of a novel fibroblast growth factor, FGF-23, preferentially expressed in the ventrolateral thalamic nucleus of the brain. *Biochem Biophys Res Commun.* 22 de outubro de 2000;277(2):494–8. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2000.3696>.
24. Lan T, Morgan DA, Rahmouni K, Sonoda J, Fu X, Burgess SC, et al. FGF19, FGF21, and an FGFR1/β-Klotho-Activating Antibody Act on the Nervous System to Regulate Body Weight and Glycemia. *Cell Metab.* 7 de novembro de 2017;26(5):709–718.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.09.005>.

25. Mace ML, Olgaard K, Lewin E. New Aspects of the Kidney in the Regulation of Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) and Mineral Homeostasis. *International Journal of Molecular Sciences*. janeiro de 2020;21(22):8810. <https://doi.org/10.3390/ijms21228810>.
26. Pi M, Quarles LD. Novel bone endocrine networks integrating mineral and energy metabolism. *Curr Osteoporos Rep*. dezembro de 2013;11(4):391–9. <https://doi.org/10.1007/s11914-013-0178-8>.
27. da Silva MZC, Vogt BP, Reis NS do C, Caramori JCT. Update of the European consensus on sarcopenia: what has changed in diagnosis and prevalence in peritoneal dialysis? *Eur J Clin Nutr*. agosto de 2019;73(8):1209–11. <https://doi.org/10.1038/s41430-019-0468-z>.
28. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign: Human Kinetics Books, 1990.
29. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of WHO consultation on obesity, 1997.
30. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign: Human Kinetics Books, 1988.

Tabela 1 – Caracterização geral da amostra e comparação entre sexo feminino e masculino

Variável	Amostra total (n=50)	Sexo Masculino (n=24)	Sexo Feminino (n=26)	P
Idade (anos)	55,74 ± 16,22	55,17 ± 15,20	56,27 ± 17,39	0,813
Índice de massa corporal (kg/m ²)	25,99 ± 4,52	27,36 ± 4,47	24,71 ± 4,27	0,037
Circunferência abdominal (cm)	96,15 ± 12,55	101,81 ± 12,65	90,92 ± 10,10	0,001
Gordura corporal total (kg)	20,76 ± 6,52	21,48 ± 6,78	20,10 ± 6,32	0,458
Percentual de gordura corporal (%)	30,11 ± 6,07	27,29 ± 5,86	32,71 ± 5,11	0,001
Gordura de tronco (kg)	9,38 (6,57 – 13,43)	11,33 (6,55 – 15,87)	7,74 (6,57 – 11,50)	0,084
Ureia (mg/dL)	99,54 ± 24,70	102,04 ± 20,60	97,23 ± 28,18	0,497
Creatinina (mg/dL)	9,04 ± 2,79	9,66 ± 2,86	8,46 ± 2,64	0,129
Albumina (g/dL)	3,61 ± 0,42	3,74 ± 0,44	3,49 ± 0,36	0,035
Proteína C-reativa (mg/dL)	0,50 (0,50 – 0,95)	0,50 (0,50 – 0,77)	0,55 (0,50 – 1,42)	0,315
Calcio (mg/dL)	9,30 ± 0,72	9,21 ± 0,76	9,38 ± 0,69	0,416
Fósforo (mg/dL)	5,27 ± 0,94	5,29 ± 0,94	5,25 ± 0,95	0,901
Hormônio da paratireoide (pg/ml)	270,50 (192,00 – 579,50)	303,00 (223,25 – 582,50)	222,50 (170,75 – 550,75)	0,336
Fosfatase alcalina (mg/dL)	87,50 (64,25 – 105,25)	86,50 (67,75 – 107,75)	89,50 (60,75 – 105,25)	0,816
25-hidroxivitamina D (ng/mL)	26,53 ± 7,27	28,63 ± 7,68	24,69 ± 6,51	0,070
FGF-23 (ng/mL)	3,63 (1,53 – 10,06)	2,62 (1,17 – 6,46)	4,76 (1,66 – 11,02)	0,123
Leptina (ng/mL)	3,93 (1,49 – 10,87)	2,08 (0,58 – 5,21)	7,11 (3,42 – 17,59)	0,002

Abreviações: FGF-23: fator de crescimento fibroblástico 23. Os dados estão expressos em média desvio padrão, número (%) ou mediana (intervalo interquartil). Os testes t de Student, u Mann Whitney ou qui-quadrado foram utilizados para comparações entre os sexos. Valores significativos estão em negrito.

Tabela 2 – Correlações de FGF-23 e leptina com parâmetros de adiposidade corporal (n=50)

Variável	FGF-23		Leptina	
	R	p	R	p
Índice de massa corporal (kg/m ²)	-0,211	0,142	0,442	0,001
Circunferência abdominal (cm)	-0,226	0,115	0,329	0,020
Gordura corporal total (kg)	-0,270	0,058	0,543	0,000
Gordura de tronco (kg)	-0,293	0,043	0,389	0,005
Percentual de gordura corporal (%)	-0,178	0,217	0,701	0,000

Coeficiente de correlação de spearman. Valores significativos estão em negrito

Tabela 3 – Associação entre parâmetros de adiposidade corporal e leptina com FGF-23 (n=50)

Modelo	R ²	Variável independente	Beta	Intervalo de confiança 95%	P
Modelo 1	0,123	Gordura corporal total	-0,115	-0,309; 0,080	0,241
Modelo 2	0,226	Gordura corporal total	-0,229	-0,439; -0,020	0,033
		Leptina	0,185	0,026; 0,343	0,023
Modelo 3	0,123	Circunferência Abdominal	-0,065	-0,177; 0,046	0,245
Modelo 4	0,218	Circunferência Abdominal	-0,123	-0,242; -0,005	0,042
		Leptina	0,175	0,018; 0,331	0,029
Modelo 5	0,106	Porcentual de gordura	-0,087	-0,320; 0,147	0,459
Modelo 6	0,183	Porcentual de gordura	-0,192	-,443; ,058	0,129
		Leptina	0,156	-,003; ,315	0,054
Modelo 7	0,123	Gordura de tronco	-0,169	-0,456; 0,118	0,242
Modelo 8	0,212	Gordura de tronco	-0,299	-0,601; 0,002	0,051
		Leptina	0,166	0,011; 0,320	0,036

Análise de regressão linear múltipla. Todos os modelos foram ajustados para sexo. Valores significativos estão em negrito.;

Tabela 4 – Associação entre parâmetros de adiposidade corporal e FGF-23 com PTH (n=50)

Modelo	R ²	Variável independente	Beta	Intervalo de confiança 95%	P
Modelo 1	0,034	Gordura corporal total	-4,140	-15,175; 6,894	0,453
		FGF-23	-7,932	-25,093; 9,220	0,356
Modelo 2	0,040	Circunferência Abdominal	-2,880	-9,186; 3,426	0,362
		FGF-23	-8,170	-25,266; 8,927	0,340

Análise de regressão linear múltipla. Todos os modelos foram ajustados para sexo;

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi encontrada uma associação negativa dos parâmetros de adiposidade gordura corporal total e CA com FGF-23 em pacientes em DP. Essa associação foi independente das concentrações de leptina sérica. Neste sentido, parece existir uma interação entre tecido ósseo e tecido adiposo, através da secreção de hormônios, como FGF-23 e leptina, e quantidade de gordura corporal.

Enquanto na hemodiálise a leptina pode atenuar a associação entre adiposidade e FGF-23, na DP essa associação é independente de leptina. Pode ser hipotetizado que esse resultado se justifique devido às diferenças na composição corporal entre pacientes em DP e hemodiálise.

Mais estudos são necessários para elucidar a relação de FGF-23 com tecido adiposo em população saudável e com DRC, utilizando métodos de avaliação de composição corporal adequados.

REFERÊNCIAS

- ASHIKAGA, Eijin *et al.* Impact of Fibroblast Growth Factor 23 on Lipids and Atherosclerosis in Hemodialysis Patients. **Therapeutic Apheresis and Dialysis**, [s. l.], v. 14, n. 3, p. 315–322, 2010. <https://doi.org/10.1111/j.1744-9987.2009.00796.x>
- BAG SOYTAS, Rabia *et al.* Association of FGF-19 and FGF-21 levels with primary sarcopenia. **Geriatrics & Gerontology International**, [s. l.], v. 21, n. 10, p. 959–962, 2021. <https://doi.org/10.1111/j.1744-9987.2009.00796.x>
- BEBERASHVILI, Ilia *et al.* Nutritional and inflammatory status of hemodialysis patients in relation to their body mass index. **Journal of Renal Nutrition: The Official Journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation**, [s. l.], v. 19, n. 3, p. 238–247, 2009. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2008.11.007>
- BEENKEN, Andrew; MOHAMMADI, Moosa. The FGF family: biology, pathophysiology and therapy. **Nature Reviews Drug Discovery**, [s. l.], v. 8, n. 3, p. 235–253, 2009. <https://doi.org/10.1038/nrd2792>
- BOOKOUT, Angie L. *et al.* FGF21 regulates circadian behavior and metabolism by acting on the nervous system. **Nature medicine**, [s. l.], v. 19, n. 9, p. 1147–1152, 2013. <https://doi.org/10.1038/nm.3249>
- CHIANG, Janet M. *et al.* Fibroblast Growth Factor 23 is Associated With Adiposity in Patients Receiving Hemodialysis: Possible Cross Talk Between Bone and Adipose Tissue. **Journal of Renal Nutrition: The Official Journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation**, [s. l.], v. 28, n. 4, p. 278–282, 2018. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2017.12.010>
- CUPPARI, L.; AVESANI, C. M.; KAMIMURA, M. A. **Nutrição na Doença Renal Crônica**. Barueri: Editora Manole, 2013.
- CHRISTAKOS, Sylvia *et al.* Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. **Physiological Reviews**, [s. l.], v. 96, n. 1, p. 365–408, 2016. <https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2015>
- CUMIN, F.; BAUM, H. P.; LEVENS, N. Mechanism of leptin removal from the circulation by the kidney. **The Journal of Endocrinology**, [s. l.], v. 155, n. 3, p. 577–585, 1997. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1550577>
- DALAMAGA, Maria *et al.* Leptin at the intersection of neuroendocrinology and metabolism: current evidence and therapeutic perspectives. **Cell Metabolism**, [s. l.], v. 18, n. 1, p. 29–42, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.05.010>
- DINIZ, Hugo; FRAZÃO, João M. The role of Fibroblast Growth Factor 23 in chronic kidney disease-mineral and bone disorder. **Nefrología (English Edition)**, [s. l.], v. 33, n. 6, p. 835–844, 2013. <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2013.Jul.12091>
- EL BAZ, Tarek Zakaria *et al.* Relation of fibroblast growth factor-23 and cardiovascular calcification in end-stage kidney disease patients on regular hemodialysis. **Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation: An Official Publication of the Saudi Center for**

Organ Transplantation, Saudi Arabia, [s. l.], v. 28, n. 1, p. 51–60, 2017. doi: <https://doi.org/10.4103/1319-2442.198127>

FON TACER, Klementina *et al.* Research Resource: Comprehensive Expression Atlas of the Fibroblast Growth Factor System in Adult Mouse. **Molecular Endocrinology**, [s. l.], v. 24, n. 10, p. 2050–2064, 2010. <https://doi.org/10.4103/1319-2442.198127>

FRÜHBECK, Gema *et al.* Adiponectin-leptin ratio: A promising index to estimate adipose tissue dysfunction. Relation with obesity-associated cardiometabolic risk. **Adipocyte**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 57–62, 2018. <https://doi.org/10.1080/21623945.2017.1402151>

GATTINENI, Jyothsna *et al.* FGF23 decreases renal NaPi-2a and NaPi-2c expression and induces hypophosphatemia in vivo predominantly via FGF receptor 1. **American Journal of Physiology. Renal Physiology**, [s. l.], v. 297, n. 2, p. F282–291, 2009. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.90742.2008>

GRABNER, Alexander *et al.* FGF23/FGFR4-mediated left ventricular hypertrophy is reversible. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 1993, 2017. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-02068-6>

GRETHEN, Elizabeth *et al.* Serum leptin, parathyroid hormone, 1,25-dihydroxyvitamin D, fibroblast growth factor 23, bone alkaline phosphatase, and sclerostin relationships in obesity. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, [s. l.], v. 97, n. 5, p. 1655–1662, 2012. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2280>

HU, Xiang *et al.* Associations of serum fibroblast growth factor 23 levels with obesity and visceral fat accumulation. **Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)**, [s. l.], v. 37, n. 1, p. 223–228, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.12.010>

ISAKOVA, Tamara *et al.* Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. **JAMA**, [s. l.], v. 305, n. 23, p. 2432–2439, 2011. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.826>

JOHANSSON, Lina. Nutrition in Older Adults on Peritoneal Dialysis. **Peritoneal Dialysis International: Journal of the International Society for Peritoneal Dialysis**, [s. l.], v. 35, n. 6, p. 655–658, 2015. <https://doi.org/10.3747/pdi.2014.00343>

KARAVA, Vasiliki *et al.* Update on the Crosstalk Between Adipose Tissue and Mineral Balance in General Population and Chronic Kidney Disease. **Frontiers in Pediatrics**, [s. l.], v. 9, 2021. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2021.696942>. Acesso em: 29 abr. 2024. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.696942>

KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) CKD WORK GROUP. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. **Kidney International**, [s. l.], v. 105, n. 4S, p. S117–S314, 2024.

LAN, Tian *et al.* FGF19, FGF21, and an FGFR1/β-Klotho-Activating Antibody Act on the Nervous System to Regulate Body Weight and Glycemia. **Cell Metabolism**, [s. l.], v. 26, n. 5, p. 709–718.e3, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.09.005>

LANG, Florian *et al.* Phosphate Homeostasis, Inflammation and the Regulation of FGF-23. **Kidney and Blood Pressure Research**, [s. l.], v. 43, n. 6, p. 1742–1748, 2018. <https://doi.org/10.1159/000495393>

LEE, Jun Young *et al.* Serum leptin level is associated with phase angle in CKD5 patients not undergoing dialysis. **PLOS ONE**, [s. l.], v. 13, n. 8, p. e0202055, 2018. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202055>

LUNYERA, Joseph; SCIALLA, Julia J. Update on Chronic Kidney Disease Mineral and Bone Disorder in Cardiovascular Disease. **Seminars in Nephrology**, [s. l.], v. 38, n. 6, p. 542–558, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2018.08.001>

MACE, Maria L.; OLGAARD, Klaus; LEWIN, Ewa. New Aspects of the Kidney in the Regulation of Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) and Mineral Homeostasis. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 21, n. 22, p. 8810, 2020. <https://doi.org/10.3390/ijms21228810>

MARINHO, Ana Wanda Guerra Barreto *et al.* Prevalência de doença renal crônica em adultos no Brasil: revisão sistemática da literatura. **Cadernos Saúde Coletiva**, [s. l.], v. 25, n. 3, p. 379–388, 2017. <https://doi.org/10.1590/1414-462x201700030134>

MIZUIRI, Sonoo *et al.* Lower serum fibroblast growth factor-23 levels may suggest malnutrition in maintenance haemodialysis patients. **Nephrology (Carlton, Vic.)**, [s. l.], v. 19, n. 9, p. 568–573, 2014. <https://doi.org/10.1111/nep.12290>

MONTFORD, John R. *et al.* Low body mass index and dyslipidemia in dialysis patients linked to elevated plasma fibroblast growth factor 23. **American Journal of Nephrology**, [s. l.], v. 37, n. 3, p. 183–190, 2013. <https://doi.org/10.1159/000346941>

NERBASS, Fabiana Baggio *et al.* Censo Brasileiro de Diálise 2022. **Brazilian Journal of Nephrology**, [s. l.], v. 46, p. e20230062, 2023. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2023-0062en>

NEVES, Precil Diego Miranda de Menezes *et al.* Brazilian Dialysis Census: analysis of data from the 2009-2018 decade. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, [s. l.], v. 42, n. 2, p. 191–200, 2020. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2019-0234>

PELLICANO, Rebecca *et al.* Longitudinal body composition changes due to dialysis. **Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN**, [s. l.], v. 6, n. 7, p. 1668–1675, 2011. <https://doi.org/10.2215/CJN.06790810>

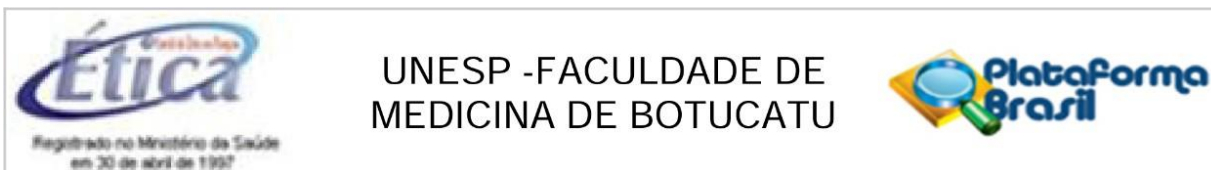
PORTALE, Anthony A. *et al.* Disordered FGF23 and mineral metabolism in children with CKD. **Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN**, [s. l.], v. 9, n. 2, p. 344–353, 2014. <https://doi.org/10.2215/CJN.05840513>

QUARLES, L. Darryl. Fibroblast growth factor 23 and α -Klotho co-dependent and independent functions. **Current Opinion in Nephrology and Hypertension**, [s. l.], v. 28, n. 1, p. 16–25, 2019. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000467>

REID, Ian R; BALDOCK, Paul A; CORNISH, Jillian. Effects of Leptin on the Skeleton. **Endocrine Reviews**, [s. l.], v. 39, n. 6, p. 938–959, 2018. <https://doi.org/10.1210/er.2017-00226>

- RIELLA, Miguel Carlos.; MARTINS, Cristina. **Nutrição e o Rim**, 2ª edição. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2013.
- SHIMADA, Takashi *et al.* FGF-23 Is a Potent Regulator of Vitamin D Metabolism and Phosphate Homeostasis*. **Journal of Bone and Mineral Research**, [s. l.], v. 19, n. 3, p. 429–435, 2004a. <https://doi.org/10.1359/JBMR.0301264>
- SHIMADA, Takashi *et al.* Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. **The Journal of Clinical Investigation**, [s. l.], v. 113, n. 4, p. 561–568, 2004b. <https://doi.org/10.1172/JCI19081>
- STENVINKEL, Peter *et al.* Increases in serum leptin levels during peritoneal dialysis are associated with inflammation and a decrease in lean body mass. **Journal of the American Society of Nephrology: JASN**, [s. l.], v. 11, n. 7, p. 1303–1309, 2000. <https://doi.org/10.1681/ASN.V1171303>
- TSUJI, Kiyomi *et al.* Leptin stimulates fibroblast growth factor 23 expression in bone and suppresses renal 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 synthesis in leptin-deficient mice. **Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research**, [s. l.], v. 25, n. 8, p. 1711–1723, 2010. <https://doi.org/10.1002/jbmr.65>
- WEBSTER, Angela C. *et al.* Chronic Kidney Disease. **Lancet (London, England)**, [s. l.], v. 389, n. 10075, p. 1238–1252, 2017. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32064-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32064-5)
- YAMASHITA, T.; YOSHIOKA, M.; ITOH, N. Identification of a novel fibroblast growth factor, FGF-23, preferentially expressed in the ventrolateral thalamic nucleus of the brain. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, [s. l.], v. 277, n. 2, p. 494–498, 2000. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2000.3696>
- ZAHEER, Sarah *et al.* Fibroblast Growth Factor 23, Mineral Metabolism, and Adiposity in Normal Kidney Function. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, [s. l.], v. 102, n. 4, p. 1387–1395, 2017. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3563>

ANEXO 1 – CÓPIA DO PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: SARCOPENIA EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA EM DIÁLISE PERITONEAL: PREVALÊNCIA, ASSOCIAÇÕES CLÍNICAS, DEMOGRÁFICAS, NUTRICIONAIS E CAPACIDADE FUNCIONAL

Pesquisador: MARYANNE ZILLI CANEDO DA SILVA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 61634816.4.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Clínica Médica

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.874.422

Apresentação do Projeto:

O rastreio de sarcopenia em populações vulneráveis, como a doença renal crônica (DRC), é justificado. Porém, os estudos normalmente são limitados a pacientes em hemodiálise e em idosos, sendo escassos na população em diálise peritoneal. Além disso, pouco se sabe sobre os fatores que poderiam influenciar ou serem influenciados pela sarcopenia. Desta forma, o objetivo do projeto de pesquisa é avaliar a prevalência de sarcopenia em pacientes com DRC em diálise peritoneal e a sua associação com características clínicas, demográficas, nutricionais e de capacidade funcional. Para isto, planeja-se abordar 50 pacientes em diálise peritoneal, em tratamento por período igual ou superior a sessenta dias, com idade maior ou igual a 18 anos. Serão coletados dados clínicos e demográficos dos prontuários médicos e realizadas avaliações antropométricas (peso, estatura, circunferência da cintura, de massa muscular (através do exame de Absorciometria de raios-X de dupla energia (DEXA)), função muscular (através da avaliação da força de preensão manual usando dinamômetro hidráulico Jamar[®]), da capacidade funcional (através do Short Physical Performance Battery (SPPB) que é um conjunto de testes que avalia equilíbrio, marcha, força e resistência), dos níveis de atividade física (através da aplicação do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) em sua versão curta) e da análise da Ingestão alimentar (através de registro alimentar por três dias não consecutivos).

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1608

CEP: 18.618-970

E-mail: capellup@fmb.unesp.br