

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pesquisa e Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia

**PERFIL INFLAMATÓRIO, OBESIDADE E PARÂMETROS DIETÉTICOS NO PÓS-
TRANSPLANTE RENAL**

Tese de Doutorado

Camila Corrêa

Porto Alegre, 2022

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pesquisa e Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia

**PERFIL INFLAMATÓRIO, OBESIDADE E PARÂMETROS DIETÉTICOS NO PÓS-
TRANSPLANTE RENAL**

Tese de Doutorado

Camila Corrêa

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) como requisito para a obtenção do título de Doutor em Endocrinologia.

Orientadora: Profa. Dra. Cristiane Bauermann Leitão

Co-orientadora: Profa. Dra. Gabriela Corrêa Souza

Porto Alegre, 2022

CIP - Catalogação na Publicação

Corrêa, Camila

PERFIL INFLAMATÓRIO, OBESIDADE E PARÂMETROS
DIETÉTICOS NO PÓS-TRANSPLANTE RENAL / Camila Corrêa.

-- 2022.

77 f.

Orientadora: Cristiane Bauermann Leitão.

Coorientadora: Gabriela Corrêa Souza.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia,
Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. Transplante Renal. 2. Nutrição. 3. Inflamação.
4. Obesidade. I. Leitão, Cristiane Bauermann, orient.
II. Souza, Gabriela Corrêa, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Esta tese de doutorado será apresentada no formato exigido pelo Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia. Essa contempla, portanto, uma breve introdução em português, dois subseqüentes artigos originais em inglês e considerações finais em português. O primeiro artigo apresenta delineamento de estudo transversal e o segundo consiste em um estudo prospectivo, com resultados de ensaio clínico randomizado, bem como uma subanálise tratando os dados como um estudo de coorte.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, registro meu agradecimento às Instituições que tornaram isso possível: à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, que tem sido minha casa e minha referência de ensino desde a graduação; ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre, onde esse trabalho foi desenvolvido e hoje atuo como parte da equipe do Serviço de Nutrição e Dietética; à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), e ao Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos do HCPA (FIPE/HCPA) pelo auxílio financeiro.

Entretanto, alcançar tão elevado grau de educação como um doutorado, junto a uma universidade federal, não é mérito que se conquista sozinha, e tive a sorte de ter ao meu lado pessoas que foram importantes ao longo dessa trajetória.

Agradeço a minha orientadora Prof. Dra. Cristiane Bauermann Leitão, que é para mim um exemplo de prática clínica baseada em evidências, uma entusiasta da ciência e da pesquisa, mas acima de tudo alguém que demonstra uma enorme paixão em ensinar e compartilhar conhecimento.

Agradeço a Prof. Dra. Gabriela Corrêa Souza, muito mais que minha co-orientadora nessa tese, mas quem me inspirou desde sempre na profissão, me abriu inúmeras portas e é referência para mim de excelência em tudo que faço.

Agradeço minha colega e dupla de vida acadêmica, Elis Forcellini Pedrollo, que aceitou dividir comigo os dados e o seu sonho do ensaio clínico randomizado, compartilhou experiências, além de inúmeras oportunidades profissionais, e cuja amizade e parceria extrapolaram os muros acadêmicos e hoje é uma grande amiga.

Agradeço também à equipe de coleta de dados, hoje colegas de programa de pós-graduação, Júlia de Melo Cardoso de Freitas, Beatriz Dorneles Ferreira da Costa e Nathalia Pinhatti Goulart que sempre desempenharam as suas atividades com dedicação, competência e comprometimento.

Registro também um agradecimento à estatística Aline Mancuso, por sua disponibilidade e paciência durante as tantas consultorias.

Agradeço imensamente a todos os pacientes que aceitaram participar desses estudos aqui apresentados.

Agradecimento especial aos meus pais, Virgínia e Milton, pelo suporte de sempre. Sou bastante consciente do privilégio que desfruto e desfrutei com pais que

bancaram, não sem esforço, uma educação de qualidade. Se hoje possuo pós-graduação, devo a eles.

Algumas pessoas que me acompanharam e me acolheram nesse período: minhas colegas de sala no Hospital de Clínicas, Renata, Soraia, Livia e Carla, por ouvirem meus desabafos quase diários sobre a difícil tarefa de finalizar uma tese enquanto se trabalha na assistência; minha prima Marcia, que por muitas vezes me ofereceu companhia, comida e uma palavra amiga nesses últimos meses. E sem dúvida, agradeço à minha psicóloga Marília, que me acompanha desde a decisão de retomar a vida acadêmica até o desenvolvimento e finalização da tese.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIACÕES	6
LISTA DE FIGURAS E TABELAS	8
RESUMO	9
Capítulo 1	10
Introdução	
Capítulo 2	22
Artigo: The role of adiposity and dietary parameters in the inflammatory profile of kidney transplant recipients	
Capítulo 3	48
Artigo: The interaction among dietary components, systemic inflammation, leptin, and weight gain in kidney transplant recipients: a prospective study	
Capítulo 4	75
Considerações finais e perspectivas futuras	

LISTA DE ABREVIACOES

ABTO: Associação Brasileira de Transplantes de rgos

BMI: Body Mass Index

CG: Control Group

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

CRP: C-reactive Protein

CRP-us: C-reactive Protein - ultrasensitive

CVD: Cardiovascular Disease

DASH: The Dietary Approaches to Stop Hypertension

DCV: doenças cardiovasculares

DII: ndice de Dieta Inflamatória (Diet Inflammatory Index)

DM: Diabetes Melito

DM2: Diabetes Melito tipo 2 / diabetes mellitus type 2

DMPT: Diabete Melito Ps-transplante

ESKD: End Stage Kidney Disease

FA: Fat Acids

FAO: Food and Agriculture Organization

FFQ: Food Frequency Questionnaire

GEE: Generalized Estimating Equations

GFR: Glomerular Filtration Rate

HAS: Hypertension

HDL-cholesterol: High Density Lipoprotein - cholesterol

HPLC: High-performance Liquid Chromatography

IG: Intervention Group

IL-1 β : Interleucina-1beta / Interleukin-1beta

IL-18: Interleucina-18

IL-6: Interleucina - 6 / Interleukin-6

IL-8: Interleukin - 8

IMC: ndice de Massa Corporal

LDL-col: Low Density Lipoprotein - cholesterol

MDRD: Modification of Diet of Renal Disease

MUFAs: Monounsaturated Fat Acids

PCR: Proteína C- reativa

Pre -Tx: previous transplantation

PTDM: Post-Transplantation Diabetes

PUFAs: Ácidos Graxos Poli-insaturados / Polyunsaturated Fat Acids

ω 3 - PUFAS : Omega-3 polyunsaturated fat acids

ω 6 - PUFAS : Omega-6 polyunsaturated fat acids

REE: Resting Energy Expenditure

RMR: Resting Metabolic Rate

ROS: reactive oxygen species

SAF: Saturated Fat Acids

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

TNF- α: Fator de Necrose Tumoral- alfa / Tumour Necrosis Factor – alfa

Trans FA: Trans-fat Acids

USDA: United States Department of Agriculture

WC: Waist Circumference

WHO: World Health Organization

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Capítulo 2 - The role of adiposity and dietary parameters in the inflammatory profile of kidney transplant recipients

Table 1: Population Characteristics according to BMI category..... 42

Table 2: Inflammation's markers and adipokines according to BMI category... 43

Supplementary Material

S1: Population Characteristics according to Inflammation Score..... 44

S2: Correlations between Inflammation Markers and Food Intake (FFQ)..... 45

S3: Food Intake according BMI categories..... 46

S4: Food Intake according Inflammation Score..... 47

Capítulo 3 – The interaction among dietary components, systemic inflammation, leptin, and weight gain in kidney transplant recipients: a prospective study

Table 1: Baseline characteristics according to randomization groups..... 66

Table 2 : Inflammatory markers and adipokines at baseline according to randomization groups 67

Table 3: Food Intake Changes in six months of follow-up according to randomization groups..... 68

Table 4: Body composition and laboratorial changes in six months of follow-up according to randomization groups 69

Table 5: Body composition and laboratorial changes in six months of follow up according to weight gain groups 70

Figure 1: Generalized Estimated Equations - 6 months follow up - Interleukins and Leptin 71

Figure 2: Generalized Estimated Equations - 6 months follow up - Interleukins and Leptin by weight gain group..... 72

Supplementary Material

Table S1: Baseline Characteristics by Weight Gain Groups 73

Table S2: Food Intake by Weight Gain Groups for 6 months follow up 74

RESUMO

Pacientes transplantados renais comumente experimentam ganho de peso expressivo, provavelmente associado às medicações imunossupressoras que provocam aumento de apetite, mas também por melhora dos sintomas urêmicos, diminuição das restrições dietéticas e dos níveis de atividade física. O ganho de peso, bem como a obesidade, nessa população apresenta-se como fatores de risco para o desenvolvimento de resistência à ação da insulina, síndrome metabólica, diabetes melito pós-transplante (DMPT), doenças cardiovasculares e piores desfechos clínicos. A resposta inflamatória do organismo à obesidade aparece como um dos mecanismos intermediários para tais resultados desfavoráveis.

Além disso, fatores dietéticos parecem estar envolvidos no desenvolvimento de inflamação sistêmica de baixo grau. Contudo, a relação entre obesidade, dieta e resposta inflamatória em pacientes transplantados renais ainda permanece pouco explorado.

Dessa maneira, essa tese buscou um melhor entendimento da interação entre obesidade, ingestão alimentar e inflamação sistêmica de baixo grau em pacientes receptores de transplante renal, a fim de propor abordagens dietéticas capazes de colaborar para melhores desfechos nessa população. Além disso, buscou-se identificar possíveis alterações metabólicas capazes de prever o ganho de peso excessivo nos primeiros meses pós transplante.

Para tal, realizou-se primeiramente um estudo transversal que avaliou a relação entre parâmetros antropométricos, marcadores inflamatórios (Proteína C-Reativa, Interleucinas 1 β , 6, e 8, Fator de Necrose Tumoral e Leptina) e ingestão alimentar dois meses após o transplante renal. O segundo estudo, com desenho prospectivo, avaliou o efeito de uma dieta rica em proteína e com baixa carga glicêmica no perfil inflamatório de pacientes transplantados renais após seis meses de acompanhamento, por meio de um ensaio clínico randomizado. Em análise secundária, foi avaliado o papel dos marcadores inflamatórios como preditores de ganho de peso nessa população.

Capítulo 1

Introdução

Transplante Renal, Risco Cardiovascular e Inflamação

Conforme registros da Associação Brasileira de Transplantes (ABTO), em 2021 foram realizados no Brasil 4750 transplantes renais, uma redução de 26% da taxa anterior à pandemia Covid-19, que impactou fortemente o sistema de transplantes no país (1). O transplante, como terapia de substituição renal, apresenta benefícios superiores aos da diálise, especialmente em relação à qualidade de vida e sobrevivência dos pacientes (2-4). Entretanto a mortalidade entre os pacientes transplantados renais é maior quando comparado à população geral, sendo as doenças cardiovasculares (DCV) as principais causas das mortes (5-7).

As complicações cardiovasculares se originam da alta prevalência e do acúmulo de fatores de risco tradicionais pré e pós transplante (8-10). Além disso, fatores de risco para DCV, como obesidade, diabetes melito (DM) e síndrome metabólica estão associados a piores desfechos entre paciente transplantados renais, incluindo a perda de enxerto e mortalidade (10-16). Nesse contexto, o processo inflamatório sistêmico de baixo grau, que acompanha tais alterações metabólicas, tem sido sugerido como um dos possíveis mecanismos responsáveis por esses efeitos deletérios (17-19).

O transplante renal parece provocar uma diminuição dos níveis de citocinas inflamatórias em comparação aos observados durante o período dialítico, decorrente da restituição da função renal, mas ainda assim permanecem superiores aos níveis de indivíduos controles saudáveis (20-23). Alguns estudos avaliaram o papel da inflamação sistêmica de baixo grau e desfechos nessa população específica. Maiores valores de proteína C-reativa (PCR) três meses após o transplante renal foram associados a maior mortalidade independente dos valores pré transplante (20), assim como maiores níveis de Fator de Necrose Tumoral – α (TNF- α) (24). Além disso, PCR e Interleucina - 6 (IL-6), elevadas mostraram-se preditoras de eventos cardiovasculares e disfunção crônica do enxerto, enquanto outros marcadores inflamatórios se associaram a rejeição aguda (20, 23-29).

Tecido adiposo, obesidade e inflamação em pacientes transplantados renais

Existe uma classe de moléculas relacionadas à inflamação que são produzidas pelo tecido adiposo e são denominadas adipocinas (30, 31). A leptina foi uma das primeiras a serem identificadas e seus níveis têm uma relação direta com a quantidade de tecido adiposo de determinado indivíduo. Além de ser uma adipocina com efeitos pró-inflamatórios, também é considerada um hormônio com diferentes funções, entre elas estimular circuitos cerebrais relacionados com a saciedade. Essa adipocina apresenta importante função na manutenção do peso, e falhas na sua sinalização foram associadas a falta de saciedade e ganho de peso, sugerindo um papel no desenvolvimento da obesidade (32, 33).

As evidências do efeito do transplante renal nos níveis de leptina são divergentes. Alguns estudos relataram um importante declínio dos valores no pós transplante (34, 35). Entretanto, Sukackiene et al

descreveram aumento de leptina sérica e associaram esse comportamento a mudanças de composição corporal experimentadas pelos pacientes após o transplante, que implicam em ganho ponderal e aumento de massa de gordura corporal (36).

A interação entre a leptina e a inflamação sistêmica foi sugerida pela sua correlação com os níveis séricos de PCR em pacientes transplantados renais (34). Nesse contexto, obesidade e inflamação em pacientes com doença renal apresentam uma relação intrínseca. Estudos prévios identificaram correlações positivas entre IL-6, TNF – α e PCR com o IMC e circunferência de cintura, resultando em piores desfechos, como perda de enxerto e morte por todas as causas (24, 37). O ganho de peso também se associou com maior inflamação. Diaz et al. encontraram valores mais altos de PCR em grupo de pacientes transplantados renais que haviam aumentado seu IMC em mais de 10% em um período médio de 5 anos após o transplante (38).

De fato, a resposta inflamatória do organismo à obesidade está associada ao risco de diversos desfechos, incluindo mortalidade (17-19). Ela parece ser intermediada pela infiltração de macrófagos M1 ativados no tecido adiposo, produzindo espécies reativas de oxigênio e liberando as citocinas pró-inflamatórias IL-6 e TNF- α (39, 40). Além disso, a inflamação do tecido adiposo parece ter um importante papel em diversas comorbidades relacionadas à obesidade, como DM tipo 2 (DM2) e DCV (39, 41, 42).

Pacientes transplantados renais comumente experimentam ganho de peso expressivo, provavelmente associado às medicações imunossupressoras que provocam aumento de apetite, mas também por melhora dos sintomas urêmicos, diminuição das restrições dietéticas e dos níveis de atividade física (14, 38, 43-47). Um estudo do nosso grupo identificou sexo feminino, menor peso pré transplante, menor número de condições que necessitassem de internações e doador vivo como fatores de risco para ganho de peso acima de 5% do peso pré transplante nos 12 primeiros meses após o transplante (48). Guida et al. identificaram aumento na prevalência de obesidade em um seguimento médio de 7,5 anos pós transplante, e maiores valores de IMC foram associados a maiores consumos energéticos (49).

Além disso, o ganho de peso nessa população apresenta-se como um fator de risco para o desenvolvimento de resistência à ação da insulina, síndrome metabólica e diabetes melito pós-transplante (DMPT) (10, 45, 50, 51). Pacientes que apresentaram ganho de peso maior em 5 anos pós transplante também apresentaram pior perfil cardiovascular, com maior necessidade de medicações para manejo de hipertensão e dislipidemia (49). Contudo, uma revisão de escopo realizada pelo do nosso grupo, identificou a falta de evidências sobre estratégias dietoterápicas para prevenção e manejo de obesidade nos pacientes transplantados renais, sendo a maioria da literatura composta de estudos observacionais e com tamanhos amostrais pequenos (52) .

Fatores dietéticos e inflamação

Assim como a obesidade e o próprio tecido adiposo, fatores dietéticos também parecem estar envolvidos no desenvolvimento de inflamação sistêmica de baixo grau. O consumo de carboidratos refinados e de alto índice glicêmico é um dos principais fatores dietéticos capazes de influenciar marcadores

inflamatórios (20). A hiperglicemia pós-prandial desencadeada por esses alimentos é capaz de, por meio de diferentes mecanismos, aumentar a produção de radicais livres e citocinas pró-inflamatórias (21, 22, 53, 54). Níveis aumentados de TNF- α foram identificados no fígado e no soro de ratos alimentados com dieta rica em carboidratos refinados (53, 55, 56). Ainda em modelos animais, carboidratos refinados em alta concentração na dieta provocaram aumento dos níveis de macrófagos e TNF- α no tecido adiposo de ratos e uma oferta aumentada de sacarose foi capaz de modificar o perfil inflamatório periférico e do sistema nervoso central, em ambos os casos, independente do desenvolvimento de obesidade (54, 56, 57).

Uma dieta rica em lipídios, por sua vez, foi identificada com poder de produzir interleucina 18 (IL-18) e TNF- α em células hepáticas de ratos geneticamente obesos (58). Uma revisão sistemática de estudos em humanos, identificou que refeições ricas em gorduras são capazes de provocar aumento pós-prandial de IL-6, com pico entre 4 e 6h após o consumo, porém outros marcadores inflamatórios parecem não sofrer tal impacto (59). Por outro lado, lipídios com ácidos graxos ômega-3 apresentam um perfil anti-inflamatório, e razões entre o consumo de ácidos graxos ômega-6 e ômega-3 igual ou menor a 5:1 apresentam impacto positivo em doenças crônicas inflamatórias, indicando assim que a natureza do lipídio pode influenciar na capacidade pro-inflamatória da dieta (60). Gramacka et al. avaliaram indivíduos idosos e um maior consumo ácidos graxos poli-insaturados (PUFAs) estava associado com melhor perfil inflamatório, entretanto aqueles indivíduos com maior consumo de ácidos graxos ômega-6 apresentaram pior escore de inflamação (61).

O consumo de proteína também foi associado com maiores graus de inflamação sistêmica (61). Mais uma vez, o tipo da fonte, animais versus vegetais, parece produzir resultados diferentes. Fontes vegetais de proteína tem se apresentado com menor potencial inflamatório, assim como proteína de origem de carnes de pescados ou de carnes magras, provavelmente associado ao tipo de gordura presente nessas fontes animais (62-64). Fibras dietéticas parecem exercer papel anti-inflamatório, e dietas ricas em vegetais e frutas se associam a menores níveis séricos de PCR, IL-6 e TNF- α (64),(65), bem como dietas vegetarianas e/ou veganas quando comparadas a dietas onívoras (66).

De fato, o padrão alimentar da chamada dieta Ocidental, rica em carne vermelha, laticínios integrais, grãos refinados e carboidratos simples associou-se à PCR e IL-6 elevados na população em geral (67), assim como uma alimentação rica em lanches e alimentos processados (68). Por outro lado, padrões alimentares que refletem o consumo de dietas ricas em frutas, vegetais, fibras, alimentos integrais e PUFAS, como a dieta Mediterrânea, dieta anti-inflamatória e a dieta de padrão saudável, têm sido associados com menores níveis de inflamação sistêmica de baixo grau (60, 68-70).

Uma ampla revisão de literatura baseada no efeito da dieta em seis principais marcadores inflamatórios (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α e PCR) gerou a construção de um Índice de Dieta Inflamatória (DII), que é obtido por um algoritmo calculado a partir do consumo de carboidratos, proteína, gorduras e suas frações, álcool, vitaminas e oligoelementos, e de alguns alimentos específicos como alho e chás (71). Contudo, um estudo transversal irlandês recente com 1862 indivíduos entre 46-72 anos, identificou que uma maior adesão ao padrão de dieta DASH (The Dietary Approaches to Stop Hypertension) ou Mediterrânea foi o que mais se associou a menores níveis inflamatórios quando comparado ao DII e suas versões (72).

Assim, não existe uma definição única de dieta anti-inflamatória (60) e o consumo de alimentos de origem vegetal e ricos em fibras, bem como de laticínios, parecem exercer papel anti-inflamatório, em contraste ao consumo de carnes vermelhas e ovos (73).

A relação entre dieta e inflamação em pacientes transplantados renais ainda é pouco explorada. Mika et al. encontraram maiores valores séricos de ácidos graxos ômega-3 em receptores de transplante renal que apresentavam melhor perfil lipídico e melhor função de enxerto (74). Resultados semelhantes foram descritos por Guida et al, que avaliou o consumo alimentar de pacientes 7 anos após o transplante renal e identificou maiores níveis inflamatórios entre os pacientes com maior consumo energético, de gordura saturada e menor ingestão de gorduras insaturadas, ácidos graxos ômega 3 e 6 e fibras (49).

Em consonância com as evidências que refletem consumo de nutrientes, dietas baseadas em vegetais (*Plant Based Diet*) e a dieta mediterrânea foram associadas a melhor perfil inflamatório também em pacientes submetidos a transplantes (69). E além dos efeitos anti-inflamatórios, a dieta mediterrânea foi associada a menor riscos de desenvolvimento DMPT e perda de função de enxerto (75, 76), e uma maior adesão a esse padrão dietético foi um preditor de melhores níveis séricos de albumina e massa muscular em pacientes transplantados (77).

Dessa maneira, a presente tese buscou um melhor entendimento da interação entre obesidade, ingestão alimentar e inflamação sistêmica de baixo grau em pacientes receptores de transplante renal, a fim de propor abordagens dietéticas que se associem com um perfil antropométrico e inflamatório mais favorável. Os objetivos da tese são:

1. Avaliar a associação entre parâmetros antropométricos, de composição corporal e componentes da dieta com marcadores inflamatórios em pacientes submetidos ao transplante renal, por meio de um estudo transversal
2. Avaliar se uma intervenção dietética intensiva que inclui aumento da quantidade de proteínas e redução da carga glicêmica dos alimentos tem efeito sobre os marcadores inflamatórios séricos 6 meses após o transplante renal, por meio de um ensaio clínico randomizado.
3. Avaliar se marcadores inflamatórios séricos são preditores de ganho de peso 6 meses após o transplante renal, por meio de um estudo de coorte.

Referências

1. (ABTO) Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Registro Brasileiro de Transplante - Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado (2014-2021) Ano XXVIII No 4. 2022.
2. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999;341(23):1725-30.
3. Jensen CE, Sørensen P, Petersen KD. In Denmark kidney transplantation is more cost-effective than dialysis. *Dan Med J.* 2014;61(3):A4796.
4. Haller M, Gutjahr G, Kramar R, Harmoncourt F, Oberbauer R. Cost-effectiveness analysis of renal replacement therapy in Austria. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(9):2988-95.
5. van Walraven C, Manuel DG, Knoll G. Survival trends in ESRD patients compared with the general population in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(3):491-9.
6. Ojo AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation.* 2006;82(5):603-11.
7. Courivaud C, Kazory A, Simula-Faivre D, Chalopin JM, Ducloux D. Metabolic syndrome and atherosclerotic events in renal transplant recipients. *Transplantation.* 2007;83(12):1577-81.
8. Aker S, Ivens K, Grabensee B, Heering P. Cardiovascular risk factors and diseases after renal transplantation. *Int Urol Nephrol.* 1998;30(6):777-88.
9. Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA, Peng Y, Maclean JR, Weinhandl ED, et al. Predicting coronary heart disease after kidney transplantation: Patient Outcomes in Renal Transplantation (PORT) Study. *Am J Transplant.* 2010;10(2):338-53.
10. Baum CL. Weight gain and cardiovascular risk after organ transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2001;25(3):114-9.
11. Armstrong KA, Campbell SB, Hawley CM, Johnson DW, Isbel NM. Impact of obesity on renal transplant outcomes. *Nephrology (Carlton).* 2005;10(4):405-13.
12. Gore JL, Pham PT, Danovitch GM, Wilkinson AH, Rosenthal JT, Lipshutz GS, et al. Obesity and outcome following renal transplantation. *Am J Transplant.* 2006;6(2):357-63.
13. Cosio FG, Pesavento TE, Kim S, Osei K, Henry M, Ferguson RM. Patient survival after renal transplantation: IV. Impact of post-transplant diabetes. *Kidney Int.* 2002;62(4):1440-6.
14. Johnson CP, Gallagher-Lepak S, Zhu YR, Porth C, Kelber S, Roza AM, et al. Factors influencing weight gain after renal transplantation. *Transplantation.* 1993;56(4):822-7.
15. Nicoletto BB, Fonseca NK, Manfro RC, Gonçalves LF, Leitão CB, Souza GC. Effects of obesity on kidney transplantation outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation.* 2014;98(2):167-76.
16. Pedrollo EF, Corrêa C, Nicoletto BB, Manfro RC, Leitão CB, Souza GC, et al. Effects of metabolic syndrome on kidney transplantation outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Transpl Int.* 2016;29(10):1059-66.

17. Wiebe N, Stenvinkel P, Tonelli M. Associations of Chronic Inflammation, Insulin Resistance, and Severe Obesity With Mortality, Myocardial Infarction, Cancer, and Chronic Pulmonary Disease. *JAMA Netw Open*. 2019;2(8):e1910456.
18. Carrero JJ, Andersson Franko M, Oberfell A, Gabrielsen A, Jernberg T. hsCRP Level and the Risk of Death or Recurrent Cardiovascular Events in Patients With Myocardial Infarction: a Healthcare-Based Study. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(11):e012638.
19. Sharif S, Van der Graaf Y, Cramer MJ, Kapelle LJ, de Borst GJ, Visseren FLJ, et al. Low-grade inflammation as a risk factor for cardiovascular events and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):220.
20. Cañas L, Iglesias E, Pastor MC, Barallat J, Juega J, Bancu I, et al. Inflammation and oxidation: do they improve after kidney transplantation? Relationship with mortality after transplantation. *Int Urol Nephrol*. 2017;49(3):533-40.
21. Lauzurica R, Pastor MC, Bayés B, Hernández JM, Bonet J, Llopis MA, et al. F2-isoprostanes in kidney transplant patients: relationship with inflammatory markers. *Transplant Proc*. 2005;37(9):3842-3.
22. Simmons EM, Langone A, Sezer MT, Vella JP, Recupero P, Morrow JD, et al. Effect of renal transplantation on biomarkers of inflammation and oxidative stress in end-stage renal disease patients. *Transplantation*. 2005;79(8):914-9.
23. Cueto-Manzano AM, Morales-Buenrostro LE, González-Espinoza L, González-Tableros N, Martín-del-Campo F, Correa-Rotter R, et al. Markers of inflammation before and after renal transplantation. *Transplantation*. 2005;80(1):47-51.
24. Molnar MZ, Nagy K, Rempert A, Tapolyai MB, Fülöp T, Kamal F, et al. Inflammatory Markers and Outcomes in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*. 2017;101(9):2152-64.
25. Abedini S, Holme I, März W, Weihrauch G, Fellström B, Jardine A, et al. Inflammation in renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(7):1246-54.
26. van Ree RM, Oterdoom LH, de Vries AP, Gansevoort RT, van der Heide JJ, van Son WJ, et al. Elevated levels of C-reactive protein independently predict accelerated deterioration of graft function in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(1):246-53.
27. Dahle DO, Mjøen G, Oqvist B, Scharnagl H, Weihrauch G, Grammer T, et al. Inflammation-associated graft loss in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(11):3756-61.
28. Haugen CE, Gross A, Chu NM, Norman SP, Brennan DC, Xue QL, et al. Development and Validation of an Inflammatory-Frailty Index for Kidney Transplantation. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2021;76(3):470-7.
29. Chandran S, Leung J, Hu C, Laszik ZG, Tang Q, Vincenti FG. Interleukin-6 blockade with tocilizumab increases Tregs and reduces T effector cytokines in renal graft inflammation: A randomized controlled trial. *Am J Transplant*. 2021;21(7):2543-54.
30. Khanna D, Khanna S, Khanna P, Kahar P, Patel BM. Obesity: A Chronic Low-Grade Inflammation and Its Markers. *Cureus*. 2022;14(2):e22711.
31. Scherer PE. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes*. 2006;55(6):1537-45.

32. Stern JH, Rutkowski JM, Scherer PE. Adiponectin, Leptin, and Fatty Acids in the Maintenance of Metabolic Homeostasis through Adipose Tissue Crosstalk. *Cell Metab.* 2016;23(5):770-84.
33. Lustig RH, Collier D, Kassotis C, Roepke TA, Kim MJ, Blanc E, et al. Obesity I: Overview and molecular and biochemical mechanisms. *Biochem Pharmacol.* 2022;199:115012.
34. El Haggan W, Chauveau P, Barthe N, Merville P, Potaux L, Aparicio M. Serum leptin, body fat, and nutritional markers during the six months post-kidney transplantation. *Metabolism.* 2004;53(5):614-9.
35. Souza GC, Costa C, Scalco R, Gonçalves LF, Manfro RC. Serum leptin, insulin resistance, and body fat after renal transplantation. *J Ren Nutr.* 2008;18(6):479-88.
36. Sukackiene D, Laucyte-Cibulskiene A, Badaras I, Rimsevicius L, Banys V, Vitkus D, et al. Early Post-Transplant Leptin Concentration Changes in Kidney Transplant Recipients. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(8).
37. Nagy K, Ujszaszi A, Rempert A, Kovcsdy CP, Mucsi I, Molnar MZ, et al. Association of Abdominal Circumference, Body Mass Index, and Inflammation in Kidney Transplant Recipients. *J Ren Nutr.* 2016;26(5):325-33.
38. Díaz JM, Sainz Z, Oliver A, Guirado LI, Facundo C, García-Maset R, et al. Post-renal transplantation weight gain: its causes and its consequences. *Transplant Proc.* 2005;37(9):3839-41.
39. Kunz HE, Hart CR, Gries KJ, Parvizi M, Laurenti M, Dalla Man C, et al. Adipose tissue macrophage populations and inflammation are associated with systemic inflammation and insulin resistance in obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2021;321(1):E105-E21.
40. Vella CA, Allison MA. Associations of abdominal intermuscular adipose tissue and inflammation: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Obes Res Clin Pract.* 2018;12(6):534-40.
41. Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2021;320(3):C375-C91.
42. Khafagy R, Dash S. Obesity and Cardiovascular Disease: The Emerging Role of Inflammation. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:768119.
43. Klaassen G, Zelle DM, Navis GJ, Dijkema D, Bemelman FJ, Bakker SJL, et al. Lifestyle intervention to improve quality of life and prevent weight gain after renal transplantation: Design of the Active Care after Transplantation (ACT) randomized controlled trial. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):296.
44. Zelle DM, Kok T, Dontje ML, Danchell EI, Navis G, van Son WJ, et al. The role of diet and physical activity in post-transplant weight gain after renal transplantation. *Clin Transplant.* 2013;27(4):E484-90.
45. Workeneh B, Moore LW, Nolte Fong JV, Shypailo R, Gaber AO, Mitch WE. Successful Kidney Transplantation Is Associated With Weight Gain From Truncal Obesity and Insulin Resistance. *J Ren Nutr.* 2019;29(6):548-55.
46. Wołoszyk P, Małgorzewicz S, Chamienia A, Dębska-Ślizień A. Obesity After Successful Kidney Transplantation. *Transplant Proc.* 2020;52(8):2352-6.
47. Bloodworth RF, Ward KD, Relyea GE, Cashion AK. Food availability as a determinant of weight gain among renal transplant recipients. *Res Nurs Health.* 2014;37(3):253-9.
48. Forte CC, Pedrollo EF, Nicoletto BB, Lopes JB, Manfro RC, Souza GC, et al. Risk factors associated with weight gain after kidney transplantation: A cohort study. *PLoS One.* 2020;15(12):e0243394.

49. Guida B, Cataldi M, Maresca ID, Germanò R, Trio R, Nastasi AM, et al. Dietary intake as a link between obesity, systemic inflammation, and the assumption of multiple cardiovascular and antidiabetic drugs in renal transplant recipients. *Biomed Res Int*. 2013;2013:363728.
50. Baum CL, Thielke K, Westin E, Kogan E, Cicalese L, Benedetti E. Predictors of weight gain and cardiovascular risk in a cohort of racially diverse kidney transplant recipients. *Nutrition*. 2002;18(2):139-46.
51. Vincenti F, Schena FP, Paraskevas S, Hauser IA, Walker RG, Grinyo J, et al. A randomized, multicenter study of steroid avoidance, early steroid withdrawal or standard steroid therapy in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2008;8(2):307-16.
52. Pedrollo EF, Corrêa C, Nicoletto BB, Corrêa Souza G, Leitão CB. What is Known About Dietary Interventions and Body Weight Management After Kidney Transplantation? A Scoping Review. *J Ren Nutr*. 2022.
53. Ferreira AV, Mario EG, Porto LC, Andrade SP, Botion LM. High-carbohydrate diet selectively induces tumor necrosis factor- α production in mice liver. *Inflammation*. 2011;34(2):139-45.
54. de Oliveira MC, Menezes-Garcia Z, Arifa RD, de Paula TP, Andrade JM, Santos SH, et al. Platelet-activating factor modulates fat storage in the liver induced by a high-refined carbohydrate-containing diet. *J Nutr Biochem*. 2015;26(9):978-85.
55. Oliveira MC, Menezes-Garcia Z, Henriques MC, Soriani FM, Pinho V, Faria AM, et al. Acute and sustained inflammation and metabolic dysfunction induced by high refined carbohydrate-containing diet in mice. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(9):E396-406.
56. Garcia JL, Francisqueti FV, Ferraz APdCR, Ferron AJT, Costa MR, Gregolin CS, et al. High Sugar-Fat Diet Induces Metabolic-Inflammatory Disorders Independent of Obesity Development. *Food and Nutrition Sciences*. 2019;10(6):664-77.
57. Patkar OL, Mohamed AZ, Narayanan A, Mardon K, Cowin G, Bhalla R, et al. A binge high sucrose diet provokes systemic and cerebral inflammation in rats without inducing obesity. *Sci Rep*. 2021;11(1):11252.
58. Lana JP, Martins LB, Oliveira MC, Menezes-Garcia Z, Yamada LT, Vieira LQ, et al. TNF and IL-18 cytokines may regulate liver fat storage under homeostasis conditions. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2016;41(12):1295-302.
59. Emerson SR, Kurti SP, Harms CA, Haub MD, Melgarejo T, Logan C, et al. Magnitude and Timing of the Postprandial Inflammatory Response to a High-Fat Meal in Healthy Adults: A Systematic Review. *Adv Nutr*. 2017;8(2):213-25.
60. Ricker MA, Haas WC. Anti-Inflammatory Diet in Clinical Practice: A Review. *Nutr Clin Pract*. 2017;32(3):318-25.
61. Wawrzyniak-Gramacka E, Hertmanowska N, Tylutka A, Morawin B, Wacka E, Gutowicz M, et al. The Association of Anti-Inflammatory Diet Ingredients and Lifestyle Exercise with Inflammaging. *Nutrients*. 2021;13(11).
62. Hu FB. Plant-based foods and prevention of cardiovascular disease: an overview. *Am J Clin Nutr*. 2003;78(3 Suppl):544S-51S.

63. Simopoulos AP. Essential fatty acids in health and chronic disease. *Am J Clin Nutr.* 1999;70(3 Suppl):560S-9S.
64. Hermsdorff HH, Zulet MA, Puchau B, Martínez JA. Fruit and vegetable consumption and proinflammatory gene expression from peripheral blood mononuclear cells in young adults: a translational study. *Nutr Metab (Lond).* 2010;7:42.
65. Hosseini B, Berthon BS, Saedisomeolia A, Starkey MR, Collison A, Wark PAB, et al. Effects of fruit and vegetable consumption on inflammatory biomarkers and immune cell populations: a systematic literature review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2018;108(1):136-55.
66. Menzel J, Jabakhanji A, Biemann R, Mai K, Abraham K, Weikert C. Systematic review and meta-analysis of the associations of vegan and vegetarian diets with inflammatory biomarkers. *Sci Rep.* 2020;10(1):21736.
67. Esmailzadeh A, Kimiagar M, Mehrabi Y, Azadbakht L, Hu FB, Willett WC. Dietary patterns and markers of systemic inflammation among Iranian women. *J Nutr.* 2007;137(4):992-8.
68. Longo GZ, Ordaz KD, da Silva DCG, Hinnig PF, Roberto DMT, Reinert C, et al. Dietary patterns and cardiovascular risk factors among Brazilians: A population-based study in Viçosa, Minas Gerais. *Nutrition.* 2022;98:111626.
69. Hart MJ, Torres SJ, McNaughton SA, Milte CM. Dietary patterns and associations with biomarkers of inflammation in adults: a systematic review of observational studies. *Nutr J.* 2021;20(1):24.
70. Aleksandrova K, Koelman L, Rodrigues CE. Dietary patterns and biomarkers of oxidative stress and inflammation: A systematic review of observational and intervention studies. *Redox Biol.* 2021;42:101869.
71. Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Hébert JR. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutr.* 2014;17(8):1689-96.
72. Millar SR, Navarro P, Harrington JM, Shivappa N, Hébert JR, Perry IJ, et al. Dietary score associations with markers of chronic low-grade inflammation: a cross-sectional comparative analysis of a middle- to older-aged population. *Eur J Nutr.* 2022.
73. Grosso G, Laudisio D, Frias-Toral E, Barrea L, Muscogiuri G, Savastano S, et al. Anti-Inflammatory Nutrients and Obesity-Associated Metabolic-Inflammation: State of the Art and Future Direction. *Nutrients.* 2022;14(6).
74. Mika A, Halinski LP, Sledzinski T, Malgorzewicz S, Woloszyk P, Dardzinska J, et al. Analysis of Serum Fatty Acids Profile in Kidney Transplant Recipients. *Nutrients.* 2021;13(3).
75. Li J, Chong A, Carey S. Dietary interventions on the prevention and management of diabetes in post-kidney transplantation - A systematic review. *Nephrology (Carlton).* 2022;27(3):269-80.
76. Gomes-Neto AW, Osté MCJ, Sotomayor CG, van den Berg E, Geleijnse JM, Berger SP, et al. Mediterranean Style Diet and Kidney Function Loss in Kidney Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(2):238-46.
77. Vučković M, Radić J, Gelemanović A, Raos H, Bučan Nenadić D, Kolak E, et al. Mediterranean Diet Adherence and Nutritional Status in Dalmatian Kidney Transplant Recipients-Are They Related? *Nutrients.* 2021;13(9).

Capítulo 4

Considerações Finais e Perspectivas Futuras

Os principais achados desse trabalho reafirmam a associação entre inflamação sistêmica de baixo grau, adiposidade e obesidade em pacientes transplantados renais, especialmente quando a resposta inflamatória foi avaliada por escore de inflamação, refletindo a sua complexidade. Além disso, identificamos a leptina como um possível preditor de ganho de peso no pós transplante renal.

Apesar de parâmetros dietéticos também já terem sido amplamente associados a marcadores inflamatórios (1), inclusive em pacientes com doença renal crônica pré e pós transplante (2,3), os estudos descritos nessa tese não encontraram associação entre macro e micronutrientes provenientes da dieta e marcadores inflamatórios. Sendo assim, sugere-se que a avaliação de padrões alimentares possa refletir melhor a capacidade de parâmetros dietéticos modularem a resposta inflamatória sistêmica de baixo grau.

Os mecanismos de interação entre obesidade, inflamação e dieta em pacientes transplantados renais ainda permanece um cenário a ser melhor entendido. Um dos aspectos que poderia auxiliar no entendimento dessas interações é a microbiota intestinal. A interação entre dieta e microbiota é capaz de modular respostas inflamatórias, que já foram associadas a diversas doenças crônicas, incluindo a distúrbios cardiovasculares, doença renal crônica e inclusive a obesidade (3). Poucos estudos avaliaram a microbiota após transplantes de órgãos sólidos (4) e nenhum estudou a sua relação com a dieta e composição corporal até o momento.

Outro aspecto a ser considerado é relacionado aos métodos de avaliação de ingestão alimentar mais comumente utilizados na prática clínica e em ambiente de pesquisa. Devido a limitações inerentes a maneira que os dados são coletados podem se apresentar como um obstáculo para uma compreensão plena de tais processos. Dessa forma, a identificação de metabólitos associados com uma dieta específica pode auxiliar no entendimento do papel de nutrientes e de padrões dietéticos no desenvolvimento de condições patológicas, como a obesidade (5). Nesse cenário, a técnica da metabolômica tem se revelado uma potencial ferramenta de uso para epidemiologia nutricional, identificando possíveis biomarcadores dietéticos (6).

Referências

1. Ricker MA, Haas WC. Anti-Inflammatory Diet in Clinical Practice: A Review. *Nutr Clin Pract*. 2017;32(3):318-25.
2. Guida B, Cataldi M, Maresca ID, Germanò R, Trio R, Nastasi AM, et al. Dietary intake as a link between obesity, systemic inflammation, and the assumption of multiple cardiovascular and antidiabetic drugs in renal transplant recipients. *Biomed Res Int*. 2013;2013:363728.
3. Mafra, D., Borges, N.A., Lindholm, B. *et al.* Food as medicine: targeting the uraemic phenotype in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* **17**, 153–171 (2021).
4. Carra Forte C, Forcellini Pedrollo E, Corrêa Souza G, Bauermann Leitão C. Intestinal microbiota changes after solid organ transplantation: a systematic review. *Clin Biomed Res*.
5. Liu W et al. An integrating strategy for serum metabolomics and microarray analysis to expand the understanding of diet-induced obesity *Anal. Methods*, 2021, 13, 3127–3135.
6. Brennan L and Hu FB, Perspective: Dietary Biomarkers of Intake and Exposure—Exploration with Omics Approaches *Mol. Nutr. Food Res*. 2019, 63, 1701064 .