

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA - PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM CLÍNICA MÉDICA E CIÊNCIAS DA SAÚDE
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: NEFROLOGIA**

**VELOCIDADE DE TRANSPORTE PERITONEAL
E NÍVEIS SÉRICOS DE GLICOSE E INSULINA
DE PACIENTES EM DIÁLISE PERITONEAL**

Dirceu Reis da Silva

**Porto Alegre
2006**

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA - PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM CLÍNICA MÉDICA E CIÊNCIAS DA SAÚDE
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: NEFROLOGIA**

**VELOCIDADE DE TRANSPORTE PERITONEAL
E NÍVEIS SÉRICOS DE GLICOSE E INSULINA
DE PACIENTES EM DIÁLISE PERITONEAL**

Dirceu Reis da Silva

Dissertação apresentada para apreciação e parecer da comissão examinadora, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Medicina e Ciências da Saúde – Área de Concentração em Nefrologia, da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS.

Orientador: Prof. Dr. Domingos O. d'Avila

**Porto Alegre
2006**

FICHA CATALOGRÁFICA

S586v **Silva, Dirceu Reis da**

Velocidade de transporte peritoneal e níveis séricos de glicose e insulina em diálise peritoneal / Dirceu Reis da Silva; orient. Domingos Otávio L. d'Ávila. Porto Alegre: PUCRS, 2006.

89f.: tab.

Dissertação (Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica e Ciências da Saúde. Área de concentração: Nefrologia.

1. DIÁLISE PERITONEAL. 2. PROTEÍNAS DE TRANSPORTE. 3. GLICEMIA. 4. RESISTÊNCIA À INSULINA. 5. INSUFICIÊNCIA RENAL. 6. TRANSPORTE PERITONEAL. 7. ESTUDOS TRANSVERSAIS. I. D'Ávila, Domingos Otávio L. II. Título.

C.D.D. 616.61

C.D.U. 612.38:616.38(043.3)

N.L.M. WJ 378

8

Rosária Maria Lúcia Prena Geremia/Bibliotecária
CRB10/196

AGRADECIMENTOS

Na medida em que estive percorrendo o caminho que culminou na conclusão deste trabalho, pude reunir muitas contribuições. Aqui venho destacar participações decisivas, não sem o habitual temor de incorrer em alguma omissão.

Para minha companheira de todos os dias. Se fosse fazer jus ao que te devo, escreveria aqui mais do que é oportuno. Mas sou grato por ter, a cada dia, a oportunidade para estar contigo e reconhecer o que esse relacionamento pode produzir.

À minha família, que me auxilia com seu apoio semeado ao longo dos anos, que sempre se fizeram presentes em cada olhar, em cada conversa. Aos meus sogros, a lembrança inesquecível do acolhimento carinhoso, semanal, sob seu teto.

Aos meus colegas em Caxias do Sul, minha gratidão que esgotaria as palavras. Sem vocês o desafio desta etapa de minha vida seria mais árduo e distante: André, Carlos, Isabel, Osvaldo, Raquel.

Às colegas enfermeiras que prestaram auxílio imprescindível à realização deste estudo, meu apreço pela inegável importância de tornarem o trabalho em diálise peritoneal possível, eficiente e a serviço de pacientes tão merecedores da sua competente dedicação. Nomearei em especial cinco destas colaboradoras, as mais assíduas: Adriana Conti, Caroline Ramos, Denara Maciel, Marilene da Fátima Sasso e Marivana Ferigolo. Lembro Ana Figueiredo, pelo pioneirismo, pela inteligência e pela constância com que tem enriquecido a pesquisa e a assistência em diálise peritoneal em nosso meio.

Aos serviços de Diálise Peritoneal participantes deste estudo, nas pessoas de médicos e funcionários administrativos, meu reconhecimento público pelo quanto contribuíram para a obtenção da amostra necessária ao estudo e pela facilitação

operacional. Pela contribuição em etapas práticas, fico grato a dois amigos: Dagoberto Rocha e João Luiz Hopf.

Aos laboratórios de análises clínicas envolvidos, a certeza de quem a sua retaguarda impulsiona o nosso progresso e a nossa confiança nos passos que damos. Ao Laboratório Microlab, em Caxias do Sul, nas pessoas das Dras. Maribel Calza Ferreira e Lorelay Ferreira, uma especial menção.

Aos pacientes, meu reconhecimento pela sua entrega aos nossos cuidados. Dificilmente haverá profissional mais orgulhoso do que o nefrologista, de sob condições tão adversas, vocês serem capazes do que são. Grato ainda pela confiança e pela oportunidade de estar ao seu lado em tantos desses momentos.

À Capes, pelo apoio, e à PUCRS pela excelente estrutura de pós-graduação. Com menção especial, à Sra. Rosária Maria Lúcia Prenna Geremia, por sua gentil e competente orientação sobre a documentação do estudo.

Ao Dr. Domingos Otávio Lorenzoni d'Avila, pela oportunidade da convivência, pelo contato com sua sagacidade e seu companheirismo incansável, e pelo exemplo.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas	VII
Lista de Tabelas	IX
Resumo	X
Abstract	XI
Introdução	1
Justificativa	8
Objetivos	9
Pacientes e método	10
Resultados	16
Discussão	25
Conclusões	33
Referências bibliográficas	34
Anexos	44
Anexo A: Aprovação pela Comissão Científica	
Anexo B: Aprovação pela Comissão de Ética em Pesquisa da PUCRS	
Anexo C: Protocolo de coleta de dados (ou Ficha de participante do estudo)	
Anexo D: Termo de consentimento livre e esclarecido	
Anexo E: Artigo encaminhado à Peritoneal Dialysis International	

Lista de abreviaturas

Abreviatura	Significado
ANOVA	- <i>Analysis of variance</i>
CTP	- Categorias de transporte peritoneal
D ₄ /D ₀ glicose	- Razão entre as concentrações de glicose no líquido de diálise do final e do início do PET
D ₄ /P _{cr}	- Razão entre as concentrações de creatinina no líquido de diálise no final e no soro
dp	- Desvio padrão
DP	- Diálise peritoneal
DPA	- Diálise peritoneal automatizada
DPAC	- Diálise peritoneal ambulatorial contínua
HDL	- <i>High-density lipoprotein</i>
IIQ	- Intervalo inter-quartil
IMC	- Índice de massa corporal
IR-HOMA	- <i>homeostasis model assessment of insulin resistance</i>
IRT	- Insuficiência renal terminal
LDL	- <i>Low-density lipoprotein</i>
NO	- Óxido nítrico
P	- Nível de significância estatística
PAD	- Pressão arterial diastólica
PAM	- Pressão arterial média
PAS	- Pressão arterial sistólica
PET	- Teste de equilíbrio peritoneal
<i>r</i>	- índice de correlação
SPSS	- <i>Statistical Package for Social Sciences</i>
VTP	- Velocidade de transporte peritoneal (de pequenos solutos)
χ^2	- Qui-quadrado

Lista de tabelas

Tabela	Conteúdo	Página
1	Cronograma da coleta de amostras (sangue)	13
2	Cronograma da coleta de amostras (líquido de diálise peritoneal)	14
3	Dados demográficos e clínicos	16
4	Classificação do transporte peritoneal por média e dp de D_4/P_{Cr}	17
5	Classificação do transporte peritoneal por quartís de D_4/P_{Cr}	17
6	Glicemia e insulinemia em jejum; índice IR-HOMA	18
7	Valores de glicemia durante o PET	19
8	Valores de insulinemia durante o PET	19
9	Valores máximos da glicemia por categoria de PET	20
10	Valores máximos de insulinemia por categoria de PET	20
11	Valores pontuais e máximo da glicemia e D_4/P_{Cr} : correlação de Pearson	21
12	Valores pontuais e máximo de insulinemia e D_4/P_{Cr} : correlação de Spearman	21

RESUMO

Objetivo: Observar as variações de glicemia e insulinemia induzidas pela exposição da cavidade peritoneal à solução de glicose, durante teste de equilíbrio peritoneal (PET), e buscar relação com a velocidade de transporte peritoneal de pequenos solutos.

Pacientes e Método: Estudo transversal, observacional, com 34 pacientes prevalentes em diálise peritoneal, submetidos a PET modificado (uso de glicose a 4,25%). Glicemia e insulinemia foram sequencialmente determinadas sete vezes (em zero, 15, 30, 60, 120, 180 e 240 minutos) ao longo do teste e índice de resistência a insulina (IR-HOMA) foi calculado. Categorias de transporte peritoneal foram definidas, na amostra, por quartís da razão *dialisado/soro* das concentrações de creatinina após 240 minutos de exposição do peritônio ao líquido (D_4/P_{Cr}). Variáveis demográficas e clínicas foram computadas e possíveis correlações entre variáveis e categorias de transporte peritoneal foram testadas.

Resultados: Não houve diferença para o IR-HOMA ou para medidas de glicemia e de insulinemia, entre as categorias de transporte peritoneal. Houve correlação direta entre os incrementos iniciais da glicemia, bem como a variação máxima de insulinemia e a variável D_4/P_{Cr} – uma medida de velocidade de transporte de solutos pelo peritônio. O IR-HOMA relacionou-se diretamente com o índice de massa corporal.

Conclusão: Os incrementos iniciais de glicemia e o pico máximo de insulinemia estão associados à velocidade de transporte peritoneal de pequenos solutos medida pelo PET. O significado destes achados sobre o prognóstico de pacientes com alto transporte deve ser mais bem avaliado.

Localizadores: diálise, insuficiência renal, resistência a insulina, transporte peritoneal.

ABSTRACT

Objective: To observe the variations in serum glucose and insulin levels induced by the peritoneal exposition to glucose solution during a peritoneal equilibration test (PET), and to relate the findings with the solutes peritoneal transport rate.

Patients and Method: A cross-sectional, observational, study using a modified PET procedure (4,25% glucose solution) that enrolled 34 prevalent peritoneal dialysis patients. Glucose and insulin serum levels were sequentially determined (at zero, 15, 30, 60, 120, 180, and 240 minutes) along the procedure, and an insulin resistance index (IR-HOMA) was computed. Categories of peritoneal transport were separated by quartiles of the *dialysate/serum* creatinine rate after 240 minutes of peritoneal exposition to the infused fluid (D_4/P_{Cr}). Demographic and clinical variables were examined, and possible correlations among variables and categories of peritoneal transport were tested.

Results: No difference for IR-HOMA, glucose and insulin levels was demonstrated among peritoneal transport categories. A direct correlation between the early glucose, and insulin peak increment and D_4/P_{Cr} was evidenced. IR-HOMA was associated with the body mass index.

Conclusion: Early glucose and insulin peak increment were associated with the solutes transport rate, as measured by the PET. The meaning of the findings on the outcome of patients with high peritoneal transport rate must be further evaluated.

Key words: dialysis, kidney failure, insulin resistance, peritoneal transport.

INTRODUÇÃO

Aproximadamente 10% dos pacientes renais crônicos em terapia de substituição da função renal submetem-se a diálise peritoneal, no Brasil (Sociedade Brasileira de Nefrologia, 2006). Glicose tem sido a partícula osmótica utilizada nas soluções, por sua eficácia, segurança, custo-efetividade e fácil metabolismo (Feriani et al., 1994). As soluções de diálise peritoneal são apresentadas sob três diferentes concentrações de glicose: 1,5%, 2,5% e 4,25%. Quando infundidas na cavidade peritoneal produzem um gradiente osmótico, fundamental para a ultrafiltração, que é máximo no início do período de permanência e se reduz progressivamente, pela absorção de glicose e por transferência de água livre para a cavidade.

Estima-se que 70% da glicose infundida - de 100 a 300 g por dia - seja absorvida (Grodstein et al., 1981; Shuler e Wolfson, 1999), podendo representar parcela significativa da ingestão calórica diária. A despeito do potencial benefício nutricional, este aporte extra de glicose pode ser relevante para a ocorrência de hiperglicemia, hiperinsulinemia, desenvolvimento de resistência a insulina e dislipidemia (Cheng et al., 2001), obesidade e esteatose hepática (Nevalainen et al., 2000). Obesidade é um achado freqüente nestes pacientes - 7% deles ganham mais de 10 kg (em média, 17% do peso corporal inicial) em dois anos de tratamento (Jolly et al., 2001). Diabéticos, pacientes do sexo feminino, obesos, e aqueles com alto transporte peritoneal de solutos estão em maior risco (Heimbürger, 2003). Estudo multicêntrico mostrou que 69% dos pacientes apresentavam hipertrigliceridemia (Cocchi et al., 1996), e o padrão lipídico misto que os caracteriza costuma ser de elevação de triglicerídeos e LDL-colesterol e de redução do HDL-colesterol (Liu e Rosner, 2006). Outros estudos confirmaram a relação direta entre dislipidemia e

carga de glicose peritoneal (Lameire et al., 1994; Linfholme e Norbeck, 1986). Esteatose hepática tem sido observada em pacientes submetidos a diálise peritoneal, especialmente quando em uso de insulina intraperitoneal, com alto índice de massa corporal (IMC) ou com elevado transporte peritoneal de solutos (Nevalainen et al., 2000; Torun et al., 2005).

Pacientes em diálise peritoneal têm comportamentos diversos quanto à velocidade de absorção peritoneal de glicose, e diferentes procedimentos permitem medi-la. O mais usado - o PET (*peritoneal equilibration test*) - foi apresentado por Twardowski et al. (1987). A progressiva absorção de glicose a partir da cavidade peritoneal leva à dissipação do gradiente osmótico inicial entre o líquido intraperitoneal e o plasma. O PET avalia dois parâmetros: 1) a razão entre as concentrações de creatinina no líquido peritoneal aos 240 minutos do teste e no soro (D_4/P_{Cr}), traduzindo a velocidade de equilíbrio; 2) a razão entre a concentração de glicose peritoneal aos 240 minutos e sua concentração inicial ($D_4/D_{0Glicose}$), refletindo a velocidade de absorção. O transporte peritoneal tem sido classificado pelo PET como: “baixo”, “baixo-médio”, “alto-médio” e “alto”.

A velocidade de transporte peritoneal de solutos de baixo peso molecular (VTP) parece ser um aspecto importante na definição clínica e terapêutica, bem como na avaliação prognóstica de pacientes em diálise peritoneal (Davies et al., 1993). O PET é o procedimento mais empregado para avaliar o transporte peritoneal, realizado em todos os participantes deste estudo. Pacientes com alto transporte costumam ter dialisância adequada de solutos, mas dificuldade para remover líquido (por perda rápida do gradiente osmótico transperitoneal). Do ponto de vista terapêutico, exposição mais rápida do peritônio ao líquido ou incremento do gradiente transmembrana, por uso de soluções mais concentradas, são as formas de melhorar a ultrafiltração. De outra parte, pacientes que são baixos transportadores têm boa capacidade para remover líquido, mas limitação do transporte de

solutos e dificuldade para manter dialisância adequada de catabólitos da uremia. Logo, pode ser importante individualizar, precocemente, a capacidade de transporte peritoneal de pequenos solutos, para individualizar o programa de diálise.

O metabolismo da glicose e seus distúrbios têm sido avaliados pela medida da glicemia em jejum, e após sobrecarga oral de glicose, bem como pela avaliação da sensibilidade a insulina. Glicemias de jejum entre 70 e 110 mg/dL são normais; valores acima de 125 mg/dL são anormais, característicos de indivíduos com diabetes mellitus (e risco aumentado para complicações como retinopatia e nefropatia, conforme Baron, 2001); glicemias entre 111 e 125 mg/dL podem se associar a maior probabilidade de doença macrovascular (Haffner, 1998; Haffner et al., 2000; Meigs et al., 2002b). O teste de sobrecarga com glicose (75 g, administrados por via oral) permite separar duas categorias de resposta anormal: a primeira – tolerância alterada - quando após 120 minutos da ingestão a glicemia alcança entre 140-199 mg/dL, e a segunda – diabetes mellitus – quando a glicemia supera o valor de 200 mg/dL. Portadores de tolerância alterada a glicose também apresentam risco aumentado de eventos macrovasculares, sem desenvolver alterações microvasculares típicas do diabetes mellitus (Haffner, 1998; Haffner et al., 2000; Meigs et al., 2002b).

A insulina é o principal hormônio regulador do metabolismo da glicose. Em condições normais há uma relação entre os níveis circulantes de glicose e de insulina. Esta relação pode estar modificada em presença de várias situações como obesidade, hipertensão arterial e diabetes tipo 2, com níveis desproporcionalmente elevados de insulina – resistência a insulina. Sua presença é fator de risco cardiovascular definido, com implicações epidemiológicas e fisiopatológicas (Ruige et al., 1998; Wiernsperger e Bouskela, 2003; Meigs et al., 2002a). O padrão-ouro para definir a presença e o grau de

resistência a insulina é o “*clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico” (DeFronzo, 1979), que consiste na medida da quantidade de glicose consumida para manter a euglicemia durante a infusão endovenosa contínua de insulina, mensurando diretamente a sensibilidade a insulina. É, porém, um procedimento invasivo, relativamente laborioso e de alto custo, de difícil aplicação na prática clínica e em estudos epidemiológicos. Outros procedimentos e índices de resistência a insulina de realização mais simples, como o índice *homeostasis model assessment of insulin resistance* (IR-HOMA), foram propostos (Matthews et al., 1985; Wallace e Matthews, 2002). Shoji et al. (2001) demonstrou a validade do emprego do IR-HOMA na população renal crônica.

A insuficiência renal terminal (IRT) está associada a resistência a insulina, de intensidade variável, dependendo da modalidade de tratamento (DeFronzo et al., 1978). Há relação entre resistência a insulina e prognóstico, em pacientes com diabetes tipo 2 (Bonora et al., 2002), e em indivíduos sem diabetes submetidos a hemodiálise (Shinohara et al., 2002).

A glicose absorvida do peritônio pode induzir hiperglicemia e hiperinsulinemia, e ser responsável pelas modificações metabólicas que acompanham a resistência a insulina. Estudo prévio (Widerøe et al., 1984) comparou curvas séricas de glicose e de insulina, após infusão peritoneal ou ingestão oral de glicose (77 g em solução a 4,25% e 50 g, respectivamente). Embora os picos máximos de glicose e de insulina tenham sido semelhantes, a área sob a curva de insulina foi 50% maior após infusão - o tempo para retornar ao nível inicial foi mais longo. A manutenção de solução de glicose a 2,5% por 240 minutos na cavidade peritoneal aumentou mais de duas vezes o nível sérico de insulina (de 9 ± 2 para 24 ± 3 $\mu\text{U/mL}$) (Garibotto et al., 2001). Estas avaliações do aporte de glicose por via peritoneal não buscaram comparar parâmetros do transporte peritoneal de pequenos

solutos. Pacientes com transporte “alto” têm sobrevida menor do que aqueles com velocidades de transporte menores (Correa-Rotter e Cueto-Manzano, 2001). Tal fato pode depender de perda protéica aumentada (com hipoalbuminemia e desnutrição), de sobrecarga hídrica, ou de absorção maior, ou mais rápida, de glicose do peritônio. E por utilizar concentrações mais altas de glicose na diálise, o risco metabólico destes pacientes pode ser maior.

A contribuição do aporte de glicose por via peritoneal na indução de resistência a insulina foi examinada usando soluções de glicose ou icodextrina a 7,5% na bolsa noturna - icodextrina melhorou o perfil lipídico mas não modificou a insulinemia (Bredie et al., 2001). Entretanto, o tempo decorrido entre a infusão da solução e a coleta da amostra não foi determinado. Sabe-se que a secreção de insulina muda rapidamente, dependendo do aporte de glicose (Bergman, 1989).

De 40% a 75% dos pacientes que iniciam tratamento de substituição da função renal apresentam manifestações de doença cardiovascular – causa de morte em 40% dos casos (Sarnak e Levey, 2000). Entre os fatores estudados, resistência a insulina avaliada pelo índice IR-HOMA foi preditor independente de mortalidade cardiovascular em coorte de pacientes não-diabéticos em hemodiálise (Shinohara et al., 2002). No *Framingham Offspring Study*, calcificações em coronárias ocorreram com mais frequência em indivíduos resistentes a insulina do que em controles normais (Meigs et al., 2002a).

A insulina tem efeitos vasculares (Mather et al., 2001) - as alterações de perfusão por ela induzidas resultam do balanço entre fatores vasodilatadores (menor produção e liberação de óxido nítrico) e vasoconstritores (aumento de endotelina-1, em especial). Experimentalmente, insulina induz aumento de produção de endotelina-1 por células endoteliais humanas em cultura (Anfossi et al., 1993). Existe associação entre

hiperinsulinemia e aumento dos níveis de endotelina-1 (Ferri et al., 1996; Piatti et al., 2000) assim como redução quando se induz perda de peso por dieta (Ferri et al., 1995). Há evidências de modificações na via do óxido nítrico (NO) na uremia (Prichard, 2003) e em estados de resistência a insulina, com redução da vasodilatação dependente do endotélio (Dell’Omo et al., 2004). É possível que em indivíduos urêmicos, com sensibilidade diminuída a insulina, os efeitos vasoconstritores, pró-trombóticos e proliferativos da endotelina-1 sejam predominantes (Larivière e Lebel, 2003). Em pacientes tratados com DP, cuja vasodilatação dependente do endotélio é atenuada (Guldener et al., 1998), os níveis séricos de endotelina e a expressão do seu RNA mensageiro em monócitos periféricos estão aumentados (Ebihara et al., 1997). Artérias do tecido celular subcutâneo de pacientes com IRT, isoladas, mostraram vasoconstrição mais prolongada, após exposição a noradrenalina e a endotelina-1, comparativamente às de indivíduos normais, sugerindo disfunção endotelial (Morris et al., 2001).

Modificações do tratamento, como emprego de maior volume ou maior quantidade de glicose, podem aumentar a produção de endotelina-1 (Morgera et al., 1999), com potenciais conseqüências sobre a doença cardiovascular e a fibrose submesotelial. A exposição peritoneal a glicose está relacionada com esclerose da membrana (Mateijssen et al., 1999), com potencial prejuízo à velocidade de transporte peritoneal. A obesidade, comum em pacientes em DP, associa-se também a aumento da expressão gênica e protéica da endotelina-1 no sistema cardiovascular (Barton et al., 2003). Desconhece-se porém o impacto da glicemia *per se* e da insulinemia nestas ocorrências.

O uso de glicose no líquido de DP tem várias implicações e pode contribuir para desfechos relevantes, associados a diferenças na VTP. Se hiperglicemia e hiperinsulinemia

forem fenômenos com maior prevalência entre pacientes alto-transportadores, este pode ser fator associado a maior risco do grupo (Correa-Rotter e Cueto-Manzano, 2001).

A hipótese do presente estudo é de que pacientes em DP crônica apresentam alterações do metabolismo da glicose (valores mais altos de glicose e de insulina; menor sensibilidade a insulina), dependentes da velocidade de transporte peritoneal, durante o período de permanência intraperitoneal da solução de diálise. Examinou-se a presença de resistência a insulina, as relações entre glicemia e insulinemia e a velocidade de transporte peritoneal de pequenos solutos durante um PET, de pacientes estáveis em diálise peritoneal.

JUSTIFICATIVA

As conseqüências metabólicas da absorção contínua de quantidades consideráveis de glicose a partir da cavidade peritoneal para a circulação sistêmica podem ser importantes fatores na produção de hiperinsulinemia e de resistência a insulina. É possível que este efeito se relacione com a velocidade de transporte peritoneal de pequenos solutos. De outra parte, como indivíduos com transporte peritoneal “alto” têm maior morbidade e mortalidade cardiovascular, as alterações metabólicas induzidas pelo transporte rápido de glicose podem estar associadas àqueles desfechos negativos. Estabelecer relações entre estes fatos pode ter importantes implicações terapêuticas e prognósticas.

Artigo I. OBJETIVOS

Objetivo Geral

Determinar a relação entre marcador de resistência a insulina, níveis de glicemia e de insulinemia e a velocidade de transporte peritoneal de solutos de baixo peso molecular, em pacientes submetidos a diálise peritoneal.

Objetivos específicos

1. Avaliar a glicemia e a insulinemia em jejum, e um índice de resistência a insulina derivado destes valores.
2. Medir valores de glicemia e de insulinemia durante um PET.
3. Comparar a resistência a insulina e os valores de glicemia e de insulinemia entre diferentes categorias de transporte peritoneal de pequenos solutos.
4. Verificar associações entre variáveis.

Artigo II. PACIENTES E MÉTODO

O protocolo foi aprovado pela Comissão Científica (anexo A) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (Anexo B) do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Os participantes tiveram seus dados registrados em ficha individual (Anexo C) e foram previamente esclarecidos sobre objetivos, relevância, riscos e benefícios da pesquisa. Seu entendimento e sua aceitação foram documentados pela assinatura de um Termo de Consentimento Pós-Informado (Anexo D).

1. Delineamento:

Estudo observacional, transversal e contemporâneo.

2. Definições:

Insuficiência renal terminal (IRT): perda suficientemente severa e irreversível da função renal para necessitar terapia renal substitutiva.

Diálise peritoneal (DP): terapia renal substitutiva que usa o peritônio como área de troca de água e solutos entre o plasma e o meio exterior.

Diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC): modalidade de diálise peritoneal em que há, permanentemente, líquido disponível para troca na cavidade abdominal. O procedimento de troca da solução de diálise, acondicionada em bolsas com volume de 2,0 a 2,5 litros, é realizado pelo paciente ou por terceiros, quatro a cinco vezes ao dia.

Diálise peritoneal automatizada (DPA): modalidade de diálise peritoneal que utiliza uma máquina cicladora para realizar as trocas da solução de diálise. Pode, ou não, manter líquido de diálise intraperitoneal entre as sessões de tratamento automatizado.

D_4/P_{Cr} : razão entre as concentrações de creatinina no líquido de diálise após 240 minutos de permanência e no soro.

Teste de equilíbrio peritoneal (PET): procedimento que estima a velocidade de transporte de solutos pela D_4/P_{Cr} . Classifica os pacientes por diferentes velocidades de transporte de solutos e de água. Twardowski et al. (1987) utilizou a média e o desvio padrão de D_4/P_{Cr} de uma amostra, em sua classificação original. Por sua natureza metodológica o cálculo aloca a maioria dos pacientes às categorias intermediárias. Para uniformizar a distribuição entre grupos, optou-se por classificar os pacientes da presente amostra por quartis de transporte peritoneal.

Curva sérica de glicose: seqüência de concentrações séricas de glicose, obtidas durante o PET, com coletas em zero, 15, 30, 60, 120, 180, e 240 minutos.

Curva sérica de insulina: seqüência de concentrações séricas de insulina, obtidas durante o PET, com coletas em zero, 15, 30, 60, 120, 180, e 240 minutos.

Valor máximo da glicose: maior valor atingido da glicemia, durante o PET.

Valor máximo da insulina: maior valor atingido da insulina, durante o PET.

Índice de resistência a insulina (IR-HOMA): fórmula matemática relacionando as concentrações de glicose e de insulina em jejum. Substituto prático do “*clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico” em estudos populacionais de resistência a insulina (Matthews et al., 1985) que foi validado para uma população de pacientes com IRT (Shoji et al., 2001):

$IR-HOMA = [glicemia \text{ (mg/dL) em jejum}] \times [insulinemia \text{ (}\mu\text{UI/mL) em jejum}] / 405.$

Peritonite: inflamação da membrana peritoneal manifesta por sintomas e sinais clínicos, por contagem de leucócitos $\geq 100/\text{ml}$, e predomínio de polimorfonucleares, em amostra de líquido drenado.

3. Pacientes:

Critérios de inclusão e exclusão: foram incluídos pacientes adultos com IRT sem intercorrências agudas ou antecedentes de diabetes, em DP há pelo menos um mês, sem peritonite nos últimos três meses. Condições associadas com resistência a insulina foram consideradas critérios de exclusão: 1) uso de drogas anti-retrovirais; 2) uso de doses farmacológicas de corticosteróides (≥ 10 mg/dia). Pacientes com infecção do acesso peritoneal, mas sem infecção sistêmica ou peritonite, foram incluídos.

4. Variáveis:

As seguintes variáveis foram examinadas: 1) *demográficas* [idade, sexo, cor (branco/não-branco)]; 2) *clínicas e terapêuticas* [peso, estatura, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, causa da IRT, tempo em diálise, tempo em DP, número de peritonites, diurese residual, sistema de diálise peritoneal (DPAC, DPA com dia úmido ou DPA com dia seco)]; 3) D_4/P_{Cr} ; 4) *valor da glicemia* (15, 30, 60, 120, 180 e 240) e *valor máximo*; 5) *valor da insulinemia* (15, 30, 60, 120, 180 e 240) e *valor máximo*; 6) *índice IR-HOMA*.

5. Dosagens laboratoriais:

Creatinina (mg/dL): reação de Jaffé automatizada, sem desproteinização (Advia 1650, Bayer Healthcare, Tarrytown, NY, EUA);

Glicose (mg/dL): glicose-oxidase, reação cinética automatizada (Advia 1650, Bayer Healthcare, Tarrytown, NY, EUA);

Insulina (μ U/mL): quimioluminescência (Immulate 2000, Diagnostic Products, Los Angeles, CA, EUA).

6. Procedimentos:

Todos os pacientes foram orientados a realizar trocas manuais de bolsas de 2L com glicose a 1,5% no dia anterior ao teste (última troca às 23h), independentemente de realizarem DPAC ou DPA.

Na manhã do exame, todos compareceram à unidade de diálise em jejum, para realizar o PET.

PET: foi usada a rotina proposta por Twardowski et al. (1987), modificada (bolsa de 2L, glicose a 4,25%) (Cara et al., 2005; La Millia et al., 2006). Esta opção foi adotada para aumentar o aporte de glicose e permitir melhor caracterização das curvas de glicose e de insulina.

Coletas de sangue venoso: todos os pacientes foram puncionados no membro superior e mantidos com o acesso heparinizado, ao longo do teste. A primeira coleta (tempo zero) foi realizada imediatamente antes de iniciar o PET, e as coletas seguintes conforme a Tabela 1.

Tabela 1: Cronograma da coleta de amostras de sangue.

Amostra	Tempo para coleta	Parâmetro
Tempo 0 (zero)	Antes da infusão	Glicose e Insulina
Tempo 15	15 min de permanência	Glicose e Insulina
Tempo 30	30 min de permanência	Glicose e Insulina

Tempo 60	60 min de permanência	Glicose e Insulina
Tempo 120	120 min de permanência	Glicose, Insulina e Creatinina
Tempo 180	180 min de permanência	Glicose e Insulina
Tempo 240	240 min de permanência	Glicose e Insulina

Coletas de líquido peritoneal foram realizadas como preconizado por Twardowski et al. (1987): a cavidade peritoneal foi drenada; bolsa com 2 litros (glicose a 4,25%) foi infundida; imediatamente após, amostra de 200 ml foi drenada e 10 ml coletados para a análise laboratorial; os 190 ml restantes foram reinfundidos. Coletas com a mesma técnica foram realizadas aos 120 e 240 minutos, conforme mostra a Tabela 2.

Tabela 2: Cronograma da coleta de amostras do líquido de diálise peritoneal.

Amostra	Tempo para coleta	Parâmetro
Tempo 0 (zero)	Ao final da infusão	Glicose e Creatinina
Tempo 120	120 min de permanência	Glicose e Creatinina
Tempo 240	240 min de permanência	Glicose e Creatinina

Para as dosagens de creatinina no líquido peritoneal, usou-se correção local para a interferência gerada pela presença de concentrações elevadas de glicose.

7. Análise estatística

Dados categóricos foram descritos como frequência ou porcentagem. Para variáveis contínuas utilizou-se média e desvio padrão (dp), ou mediana e intervalo interquartil (IIQ), na presença de assimetria.

Os grupos foram comparados pelo teste do qui-quadrado (χ^2) ou exato de Fisher, para variáveis categóricas. Para comparação de variáveis contínuas usou-se análise de variância, com um critério de classificação (one way ANOVA) e teste post-hoc de Tukey

ou Kluskal-Wallis para localizar diferenças. Coeficientes de correlação de Pearson ou Spearman foram aplicados para avaliar associações e tendências. Para todas as comparações, um valor de $P < 0.05$ foi considerado significativo.

Empregou-se o pacote Statistical Package for Social Sciences (SPSS, versão 11.5 para Windows, SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) em todas as análises estatísticas.

RESULTADOS

Foram estudados 34 pacientes portadores de IRT em DP, dos quais 20 nunca tiveram peritonite. Os dados demográficos e clínicos de interesse estão descritos na Tabela 3.

A idade média dos pacientes foi cerca de 50 anos, sem predomínio de sexo. As doenças de maior prevalência foram hipertensão arterial sistêmica e doença renal policística. O tempo em diálise e a diurese residual mostraram grande variabilidade na amostra. Mais pacientes realizavam DPAC do que outras modalidades de DP. Os pacientes, como grupo, mantinham adequado controle da pressão arterial. A média do índice de massa corporal estava na faixa de “sobrepeso”.

A distribuição de pacientes por categoria de transporte peritoneal – usando o critério de Twardowski et al. (1987) que aloca um maior número de pacientes às categorias centrais - é mostrada na Tabela 4.

A Tabela 5 mostra a distribuição de pacientes entre as categoria de transporte peritoneal usando quartís de D_4/P_{Cr} . Esta forma de classificação permite distribuição uniforme, com alocação de número semelhante de indivíduos a cada categoria, tornando a análise estatística menos complexa. A comparação entre as Tabelas 4 e 5 mostra que a nova classificação removeu nove indivíduos da categoria “médio-baixo” e acrescentou dois indivíduos à categoria “alto”, um à “alto-médio” e (mais importante) seis à “baixo”.

Tabela 3: Dados demográficos e clínicos.

Parâmetro	Valor
Idade (anos): média ± dp	52,6 ± 13,6
Sexo (feminino): n° (%)	19 (56)
Raça (branca): n° (%)	32 (94)
Doença de base: n° (%)	
Nefrosclerose hipertensiva	14 (41)
Doença renal policística	12 (35)
Glomerulopatia primária	3 (9)
Lúpus eritematoso sistêmico	1 (3)
Outras	4 (12)
Tempo de IRT (meses): mediana (IIQ)	26,5 (8,0-60,0)
Tempo em DP (meses): mediana (IIQ)	19,5 (5,0-30,3)
Diurese residual (ml): mediana (IIQ)	500 (160-1000)
Modalidade de diálise peritoneal: n° (%)	
DPAC	25 (73)
DPA com dia seco	6 (18)
DPA com dia úmido	3 (9)
PAS (mm Hg): média ± dp	128 ± 21
PAD (mm Hg): média ± dp	80 ± 13
PAM (mm Hg): média ± dp	112 ± 17
Peso (kg): média ± dp	69,6 ± 15,8
Estatura (metros): média ± dp	1,65 ± 0,09
IMC: média ± dp	25,5 ± 5,1

dp: desvio padrão; IIQ: intervalo interquartil; IRT: Insuficiência renal terminal;

DP: diálise peritoneal; DPAC: diálise peritoneal ambulatorial contínua; DPA:

diálise peritoneal automática; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial

diastólica; PAM: pressão arterial média; IMC: índice de massa corporal.

Tabela 4: Classificação do transporte peritoneal por média e dp* de D_4/P_{Cr} (N=34).

Classificação	Critério	Limites	N
Alto	Média + 2 dp	0,8437-0,9789	6
Médio-alto	Média + 1 dp	0,7172-0,8436	8
Médio-baixo	Média – 1 dp	0,5907-0,7170	17
Baixo	Média – 2 dp	0,3915-0,5906	3

*: Classificação usada por Twardowski; dp = desvio padrão. D_4/P_{Cr} = razão das concentrações de creatinina no dialisado aos 240 minutos de permanência e no soro após 2h. Média da amostra 0,7171 com $dp \pm 0,1265$.

Tabela 5: Classificação do transporte peritoneal por quartís de D_4/P_{Cr} (N=34).

Classificação	Quartís	Limites	N
Alto	1°	0,8190-0,9789	8
Médio-alto	2°	0,7000-0,7692	9
Médio-baixo	3°	0,6354-0,6977	8
Baixo	4°	0,3915-0,6250	9

D_4/P_{Cr} = razão das concentrações de creatinina no dialisato após 4 horas, e no soro após 2 horas.

Os valores de glicemia e insulinemia anteriores à infusão da solução de diálise peritoneal a 4,25%, bem como do índice IR-HOMA, não foram significativamente diferentes nas diversas categorias de transporte peritoneal. A Tabela 6 mostra os dados obtidos.

Tabela 6: Glicemia e insulinemia em jejum; índice IR-HOMA (N=34)*.

Artigo III. Grupo	Glicemia (mg/dL)	Insulinemia (μ IU/mL)	IR-HOMA**
Amostra total	92,1 \pm 16,9	11,0 (7,6-19,6)	2,60 (1,40-4,20)
Categorias de transporte peritoneal	Alto	94,9 \pm 14,9	2,24 (1,31-5,50)
	Alto-médio	89,0 \pm 23,1	2,34 (1,06-2,94)
	Baixo-médio	96,9 \pm 14,9	3,41 (2,10-5,61)
	<small>Seção 3.01</small> Baixo	87,0 \pm 12,1	3,01 (1,33-6,31)
P [†]	0,550	0,828	0,397

*: Glicemia expressa como média \pm dp; insulinemia e IR-HOMA (índice de resistência a insulina) como mediana e intervalo interquartil;. **: N=33; †: ANOVA *one way* para glicemia, teste de Kluskal-Wallis para insulinemia, e correlação de *Pearson* para IR-HOMA.

O IR-HOMA mostrou forte correlação com o IMC ($r=0,517$; $P=0,002$) e com todas as medidas de insulina (tempo zero: r 0.973, tempo 15: r 0.834, tempo 30: r 0.766, tempo 60: r 0.728, tempo 120: r 0.843, tempo 180: r 0.857, tempo 240: r 0.882, com $P<0,001$), ao longo do PET. Também houve correlação moderada com a variação máxima de glicose (r 0,431; $P=0,012$), e com os valores de glicose ($r=0,375$; $P=0,031$) aos 30 minutos.

O IMC também se correlacionou fortemente com os níveis de insulina (tempo zero: r 0.562, $P=0,001$; tempo 15: r 0.459, $P=0,007$; tempo 30: r 0.417, $P<0,016$; tempo 60: r 0.370, $P=0,034$; tempo 120: r 0.508, $P=0,002$; tempo 180: r 0.514, $P=0,002$; tempo 240: r 0.483, $P=0,004$).

Tabela 7: Valores de glicemia (em mg/dL) durante o PET (N=34).

Tempo (minutos)	15	30	60	120	180	240*	
Amostra total	125±30	138±34	139±36	117±30,1	98,9±26	96±21,1	
CTP	Alto	145,9±39 ^a	165±49 ^b	161±52 ^c	119±43	100±39	98±33
	Alto-médio	125,9±25	138±21,1	134±22	112±27	101±22	93±17
	Baixo-médio	120±18	134±20	144±21,1	127±28	104±26	95±15
	Baixo	104±16 ^a	114±16,9 ^b	113±21,1 ^c	108±16	91±5,9	98±17
P**	0,023	0,016	0,035	0,595	0,801	0,950	

PET: *peritoneal equilibration test*; *: N=32 (perda de duas amostras de glicemia); resultados expressos como média ± dp; CTP = categorias de transporte peritoneal; **: ANOVA *one-way* (post-hoc Tukey – a: P=0.014; b: P=0.009; c: P=0.022).

Não houve diferença significativa entre os valores de insulinemia durante o PET, tanto para a amostra, quanto para cada categoria de transporte peritoneal. Os dados são mostrados na Tabela 8.

Tabela 8: Valores de insulinemia (em $\mu\text{IU/mL}$) durante o PET (N=34).

Tempo (minutos)	15*	30*	60*	120	180	240*	
Amostra total	17.0 10.7-26.7	18.6 13.9-30.5	24.3 14.6-35,9	20.9 14.2-37.2	17.4 10.9-30.2	13.6 9.2-21.7	
CTP	Alto	13.0 9.4-38.8	23.4 12.3-39.7	31.0 12.9-45.7	21.0 14.2-50.2	12.2 10.2-40.6	14.4 8.3-32.1
	Alto-médio	12.6 9.8-16.9	16.9 11.3-18.8	17.9 13.0-29.3	15.2 13.4-28.5	14.3 9.4-19.9	11.3 8.7-14.6
	Baixo-médio	18.6 16.1-26.4	20.3 16.5-25.0	26.5 19.0-38.9	29.5 19.2-35.0	24.3 16.2-28.7	17.4 11.9-21.9
	Baixo	20.2 10.3-26.3	21.2 10.1-38.3	25.2 10.3-32.3	19.4 12.2-43.6	13.5 9.4-34.3	11.3 7.5-27.8
P**	0.100	0.747	0.539	0.566	0.300	0.182	

PET: *peritoneal equilibration test*; *: N=33; resultados expressos como mediana e intervalo interquartil; CTP: categorias de transporte peritoneal; **: teste de Kluskal-Wallis.

A Tabela 9 mostra os valores máximos da glicemia durante o PET, por categoria de transporte peritoneal. Não houve diferença entre grupos.

Tabela 9: Valores máximos da glicemia por categoria de PET*.

Categorias	N	Média ± dp
Alto	8	162,4 ± 52,8
Alto-médio	8	143,5 ± 21,9
Baixo-médio	9	147,0 ± 23,3
Baixo	8	120,9 ± 15,2

PET: *peritoneal equilibration test*. dp: desvio padrão; *: ANOVA *one-way* (P=0,057).

A Tabela 10 apresenta os valores máximos de insulinemia durante o PET para cada categoria de transporte peritoneal. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Tabela 10: Valores máximos de insulinemia por categoria de PET*.

Categorias	N	Mediana (IIQ)
Alto	9	31,0 (16,6-59,2)
Alto-médio	8	20,0 (15;5-31,7)
Baixo-médio	9	30,2 (21,2-40,9)
Baixo	8	21,9 (13,2-43,8)

PET: *peritoneal equilibration test*; resultados expressos como mediana e intervalo interquartil. *: teste de Kluskal-Wallis (P = 0,177).

Houve forte correlação do D_4/P_{Cr} com os valores iniciais de glicose (tempos 15, 30 e 60 minutos, respectivamente com r 0.558, P=0.001; r 0.539, P=0.001; r 0.447, P=0.008) e o valor máximo da glicose (r 0,381, P=0,029) observado durante o PET.

A correlação entre glicose e D_4/P_{Cr} é mostrada na Tabela 11.

Tabela 11: Valores pontuais e máximo da glicose e D_4/P_{Cr} : correlação de Pearson (n=33).

Tempo (em minutos)	15	30	60	120	180	240*	Valor máximo
<i>r</i>	0,558	0,539	0,447	0,107	0,087	-0,074	0,381
P	0,001	0,001	0,008	0,540	0,620	0,678	0,029

D_4/P_{Cr} = razão das concentrações de creatinina no dialisado aos 240 minutos e no soro aos 120 minutos; *: n=32; *r*: índice de correlação; P: nível de significância estatística.

A análise da correlação entre o transporte peritoneal de solutos (D_4/P_{Cr}) e os valores de insulina em cada tempo da curva pode ser vista na Tabela 12, não havendo correlações significativas.

Tabela 12: Valores pontuais e máximo de insulina e D_4/P_{Cr} : correlação de Spearman (N=34).

Tempo (em minutos)	15*	30*	60*	120	180	240*	Valor máximo
<i>R</i>	0,254	0,241	0,244	0,171	0,109	0,181	0,267
P	0,146	0,169	0,165	0,327	0,532	0,305	0,127

D_4/P_{Cr} = razão das concentrações de creatinina no dialisado aos 240 minutos e no soro aos 120 minutos; *: N=33; *r*: índice de correlação; P: nível de significância estatística.

DISCUSSÃO

Neste estudo ocorreram elevações importantes e precoces da glicemia, após infusão intraperitoneal de solução concentrada de glicose; houve, também, aumento importante da insulinemia. Observaram-se diferenças significativas entre os valores médios de glicemia e os valores máximos obtidos de insulinemia para diferentes categorias de transporte peritoneal, o que também ficou demonstrado na correlação direta dos valores iniciais de glicemia e do valor máximo da insulinemia com a velocidade de transporte peritoneal de pequenos solutos.

Os valores de D_4/P_{Cr} foram semelhantes aos observados por Cueto-Manzano et al. (1999), que descreve 86 testes de equilíbrio peritoneal numa população mexicana de pacientes em DP (média de $0,68 \pm 0,12$), por Twardowski et al. (1987), com 86 pacientes americanos (média $0,64 \pm 0,15$), por Cara et al. (2005) com 23 pacientes italianos (média $0,67 \pm 0,09$), por Chung et al. (2003), com 117 pacientes suecos (média $0,70 \pm 0,16$) e por Pecoits-Filho et al. (2002), com 40 pacientes brasileiros (média $0,64 \pm 0,15$). A classificação por quartis da velocidade de transporte peritoneal de pequenos solutos, adotada no presente estudo, já havia sido empregada em outra oportunidade (Figueiredo A, 2004, 2005), para distribuir mais equitativamente os sujeitos nos grupos.

Os níveis médios de glicemia e de insulinemia iniciais foram muito semelhantes aos níveis observados em estudos prévios. O uso exclusivo de glicose a 1,5% nas trocas do dia anterior foi adotado para não espoliar as reservas pancreáticas de insulina imediatamente antes do PET, pelo emprego habitualmente noturno de bolsas de maior concentração. O emprego do esquema de DPAC para todos os indivíduos buscou padronizar a dialisância pré-teste, para se evitar um eventual impacto de períodos sem diálise (nos indivíduos em

DPA com dia seco) nos resultados da avaliação, posto que a diálise tem impacto na resistência a insulina (Kobayashi et al., 2000). A insulinemia em jejum, em amostra com seis pacientes em DPAC, foi $10,5 \pm 1,5$ $\mu\text{IU/mL}$ (Delarue et al., 1998). Estudo com 35 pacientes em DPAC mostrou níveis de insulina em jejum aumentados em relação aos valores de referência, tanto em indivíduos diabéticos ($47,9 \pm 3,4$ $\mu\text{IU/mL}$), quanto em não diabéticos ($60,2 \pm 2,2$ $\mu\text{IU/mL}$) (Iglesias et al., 1996), o que ocorre também com pacientes em tratamento com DPA (Tjiong et al., 2005). Huang et al. (2004) mostraram que seus 28 pacientes em DP apresentam insulinemia e IR-HOMA maiores ($31,7 \pm 19,9$ $\mu\text{U/mL}$ e $10,3 \pm 8,9$ respectivamente) do que aqueles usados como controles hígidos ($6,4 \pm 3,6$ $\mu\text{U/mL}$ e $1,7 \pm 1,2$), e a insulinemia dos pacientes submetidos a hemodiálise foi menor ($19,2 \pm 18,7$ $\mu\text{U/mL}$). Em outro estudo recente (Lin et al., 2003), com 15 pacientes, a glicemia média em jejum foi $92,6 \pm 2,3$ e a insulinemia média em jejum $13,5 \pm 2,2$ $\mu\text{IU/mL}$, resultando em IR-HOMA de $3,2 \pm 0,6$, e pacientes em diálise peritoneal demonstraram resistência a insulina maior que controles normais. No presente estudo, o IR-HOMA sugere a existência de resistência a insulina. No trabalho original de Matthews et al. (1985), assume-se como normal um valor em torno de 1,0 para o índice, mas estudos posteriores indicam que indivíduos hígidos apresentam IR-HOMA entre $2,06 \pm 0,14$ (Bonora et al., 2000), $1,96 \pm 0,57$ (Acosta et al., 2002) e $2,7 \pm 0,1$ (Yeni-Komshian et al., 2000). Numa população coreana sem diabetes ou hipertensão, IR-HOMA de 2,43 aproxima-se da sensibilidade e especificidade de 100% para detectar a presença de síndrome metabólica (Ryu et al., 2005). Pacientes em DP, por sua vez, apresentam maiores valores de insulinemia e de IR-HOMA do que aqueles em hemodiálise, e estes os têm maiores do que os controles normais (Iglesias et al., 2004). Com relação ao objetivo de se reconhecer diferenças entre categorias

diferentes de transporte peritoneal, no presente estudo o IR-HOMA não foi significativamente diferente entre elas.

O IR-HOMA mostra correlação adequada com o clamp euglicêmico-hiperinsulinêmico (Rabasa-Lhoret e Laville, 2001). A reprodutibilidade de seus resultados entre centros fica prejudicada pela diversidade de métodos usados para a dosagem da insulina sérica. Além disso, se por um lado o procedimento do *clamp* reflete a resistência periférica – predominantemente muscular (Friedman et al., 1991) – à ação da insulina, uma vez que determina a supressão da glicogenólise hepática, por outro o IR-HOMA é derivado das condições de jejum, e seu resultado avalia a ação da insulina em todos os tecidos responsivos à insulina, incluindo o fígado (Rabasa-Lhoret e Laville, 2001). Em indivíduos urêmicos, a produção hepática de glicose e a sua supressão em resposta à insulina ocorrem normalmente (Mak R, 2000). A captação periférica de glicose em resposta à insulina está diminuída, na proporção direta em que existe metabolismo muscular do carboidrato (DeFronzo et al., 1981), o que reforça a idéia de que o tecido muscular deve constituir o território predominante da resistência a insulina nesta população. Assim, a população urêmica pode provavelmente ser avaliada, sob o ponto de vista da resistência a insulina, pelo IR-HOMA (Shen et al., 2005), índice utilizado no presente estudo.

Existiu, no presente estudo, marcada correlação entre o IMC e o IR-HOMA, já demonstrada anteriormente (Lee et al., 1997; Díez et al., 2005). A obesidade pode agravar-se com o emprego de diálise peritoneal (Jolly et al., 2001), e esta anormalidade está associada ao desenvolvimento de resistência a insulina. A resistência a insulina tem sido muito investigada no contexto da síndrome plurimetabólica, onde parece relacionar-se à obesidade, especialmente quando esta tem uma distribuição central ou abdominal. Isto pode dever-se a vários aspectos do metabolismo da glicose, como o perfil metabólico mais ativo

da adiposidade visceral com relação àquela depositada no tecido celular subcutâneo. Pela redução do papel anti-lipolítico da insulina no tecido adiposo, observa-se maior liberação de ácidos graxos livres, que determinam a seguir redução da sensibilidade hepática à insulina e produção e liberação de glicose pelo órgão. Além disso, existe maior atividade da enzima 11 β -hidroxiesteróide desidrogenase tipo 1, expressa em maior quantidade na adiposidade omental e que atua induzindo um relativo hipercortisolismo pela maior conversão da inativa cortisona a cortisol (Sivitz WI, 2004). Descreve-se ainda a papel metabólico da gordura visceral, pela secreção de adipocitocinas como adiponectina, leptina e resistina (Zoccali et al., 2003). Existe predomínio (95%) do uso muscular da glicose que é captada periféricamente na dependência de insulina, e nos músculos de indivíduos urêmicos não parece existir modificações a nível do receptor da insulina ou do transportador da glicose, mas sim em etapas seguintes de sinalização intracelular (Friedman et al., 1991). O presente trabalho não reconheceu diferença no IR-HOMA entre os grupos de transporte peritoneal, mas os valores médios foram superiores aos descritos para a população hígida, traduzindo maior resistência a insulina em indivíduos urêmicos. A associação do IR-HOMA com obesidade pode apontar para mecanismos comuns de doença, observados na síndrome metabólica. Inferências causais não são possíveis pela característica transversal do presente trabalho.

Os valores de glicemia ao longo do PET foram significativamente diferentes entre as categorias alto e baixo de VTP, nos primeiros 60 minutos, demonstrando maiores elevações de glicemia na categoria de transporte alto. Tais achados estão de acordo com as evidências de que a glicose e demais moléculas de pequeno peso molecular utilizam poros de permeabilidade semelhantes na membrana peritoneal (Rippe e Krediet, 1994; Flessner, 2005).

Aumento dos níveis de hemoglobina glicosilada em pacientes sem diabetes mellitus, mas com nefropatia crônica, esteve relacionada a maior mortalidade (Menon et al., 2005). O achado pode sugerir uma conexão entre tolerância alterada à glicose e aumento de risco, o que já é descrito (Eastman et al., 1997). O estudo atual demonstra que pacientes em DP apresentam períodos de hiperglicemia comparáveis aos de indivíduos com tolerância alterada a glicose, o que poderia se associar a maior risco cardiovascular (Coutinho et al., 1999). Além disso, houve correlação positiva entre a VTP e os valores de glicemia nas coletas iniciais da curva (quando a absorção da glicose infundida é maior), sugerindo que a permeabilidade global do peritônio possa desempenhar um papel no metabolismo alterado da glicose, nestes pacientes.

Pacientes com IRT em DP têm alta prevalência de dislipidemia (Little et al., 1998; Liu e Rosner, 2006) - resistência a insulina pode ser um determinante. Estudo que seguiu 457 pacientes em diálise peritoneal por mais de um ano mostrou que 70% apresentava hipertrigliceridemia (Cocchi et al., 1996). Pacientes sem diabetes ou obesidade, mas com hipertrigliceridemia, tiveram maior área sob a curva de glicose e de insulina do que aqueles sem esta anormalidade lipídica, indicando associação entre o aumento dos triglicerídeos e resistência a insulina (Cheng et al., 2001).

A resistência a insulina é associada ainda ao controle da vasomotilidade e da permeabilidade da microcirculação (Wiernsperger e Bouskela, 2003), que é uma função fundamental para a perfusão tecidual. Se o uso de glicose nas soluções de diálise desencadeia picos glicêmicos e de insulina, que depois irão modificar a permeabilidade capilar – traduzindo-se eventualmente na modificação do transporte de membrana -, ou se seria a permeabilidade capilar mesotelial a responsável pelos incrementos observados nas curvas – sem sofrer influência destes – são hipóteses justificáveis. Pacientes diabéticos tipo

2 não diferem, entretanto, dos diabéticos do tipo 1 no que diz respeito à velocidade de transporte peritoneal de pequenos solutos (Lin JJ et al., 1995), o mesmo ocorrendo entre diabéticos e não-diabéticos (Chou et al., 2006). Por outro lado, as alterações vasculares decorrentes da ação da insulina podem ser demonstradas em concentrações fisiológicas do hormônio (Mather et al., 2001), o que permite inferir um papel regulador sobre o transporte peritoneal, altamente dependente da perfusão capilar.

No presente estudo, a variação máxima da glicemia não ultrapassou 50% do nível de base e a da insulinemia foi de cerca de 100%, ainda que glicose a 4,25% tenha sido empregada no PET. Widerøe et al. (1984), avaliando pacientes após infusão peritoneal ou ingestão oral de glicose, obteve picos máximos semelhantes de glicose e de insulina nos dois grupos, mas a área sob a curva de insulina foi 50% maior após infusão. Garibotto et al. (2001) evidenciou que a manutenção de uma solução de glicose a 2,5% por 240 minutos na cavidade peritoneal aumentou mais de duas vezes o nível sérico de insulina (de 9 ± 2 para 24 ± 3 $\mu\text{U/mL}$).

A experiência com testes de tolerância oral a glicose, em indivíduos normais e naqueles com diferentes graus de intolerância a glicose, mostra que o efeito da insulina sobre a redução dos valores da glicemia é proporcional à quantidade de insulina em compartimento extraplasmático, e não a valores encontrados no soro (Bergmann et al., 1989), o que pode explicar a melhor correlação do transporte peritoneal com os incrementos de glicemia, do que com os de insulinemia.

O presente estudo mostrou que velocidade aumentada de transporte peritoneal associou-se com elevações precoces e maiores da glicemia e do pico de insulinemia, durante o PET modificado. Pacientes com transporte “alto” têm sobrevida menor do que os com velocidades de transporte menores (Correa-Rotter e Cueto-Manzano, 2001). Tal

achado pode depender da absorção maior ou mais rápida de glicose, demonstrada no presente estudo.

Segundo uma das teorias para o transporte peritoneal de solutos - a teoria dos três poros - a membrana peritoneal permite a passagem de solutos por poros pequenos - com raio de 4,0 a 6,0 nm (Rippe e Krediet, 1994; Flessner, 2005). Estes são os canais que permitem a passagem de creatinina e glicose. A correlação direta entre os valores de glicemia e transporte peritoneal de pequenos solutos ratifica a hipótese. É possível que variações importantes e intermitentes de glicemia e de insulinemia tenham impacto sobre os níveis de lipídios e sobre a evolução de placas de ateroma na parede vascular. O incremento precoce de glicemia e o máximo valor obtido de insulinemia, observados no presente estudo, e sua associação com a velocidade de transporte peritoneal, pode acrescentar importante informação ao entendimento das causas para maior mortalidade de pacientes com transporte peritoneal “alto” (Correa-Rotter e Cueto-Manzano, 2001).

A hiperinsulinemia e a resistência a insulina apresentam conseqüências vasculares, especialmente a nível da microcirculação, mediadas pela via do óxido nítrico e pela produção e secreção de endotelina-1, que em conjunto associam-se à modulação das propriedades vasomotoras, antitrombóticas e proliferativas da musculatura lisa vascular (Mather et al., 2001). A insulina poderia prejudicar o balanço destas substâncias vasoativas, particularmente na condição urêmica em que a enzima óxido nítrico sintetase, promotora de vasodilatação, é inibida pelo acúmulo de *asymmetrical dimethylarginine*, característico da uremia (Prichard, 2003; Kielstein e Zoccali, 2005), e em que a produção de endotelina 1 é estimulada pela hiperinsulinemia (Mather et al., 2001). No presente estudo, a correlação direta entre o máximo valor obtido de insulinemia e a velocidade de transporte peritoneal

pode relacionar-se ao papel da insulina na determinação do maior risco dos indivíduos com alto transporte peritoneal.

O presente estudo buscou reconhecer as modificações dos valores de glicose e de insulina em pacientes não-diabéticos submetidos ao teste de transporte peritoneal, relacionando-lhes a VTP com estas variáveis. Outras substâncias de interesse, de natureza mais fisiopatológica e de alcance prognóstico, não foram pesquisadas, como a hemoglobina glicosilada, a endotelina-1 ou metabólitos do óxido nítrico. Outra limitação foi o número de sujeitos avaliados, que causou a não obtenção de significância estatística na avaliação entre grupos pelo ANOVA.

O presente estudo relacionou a hiperglicemia e a hiperinsulinemia observadas durante o tempo de permanência de solução baseada em glicose, com a velocidade de transporte peritoneal. A proteção cardiovascular do grupo transportador “alto” poderá incluir o controle da resistência a insulina.

CONCLUSÕES

O presente estudo examinou a presença de resistência a insulina, os valores de glicemia e de insulinemia induzidos pela permanência peritoneal de líquido contendo glicose, durante um PET - em pacientes sem diabetes mellitus, estáveis em programa de diálise peritoneal, categorizados segundo as velocidades de transporte peritoneal de pequenos solutos – para determinar associações e correlações entre variáveis relevantes.

As seguintes conclusões podem ser alcançadas:

1. A amostra apresentou em jejum valores normais de glicemia mas aumentados de insulinemia, traduzindo-se em evidência de resistência a insulina, sendo esta diretamente relacionada com o IMC.

2. A introdução e a permanência de solução concentrada de glicose em contato com o peritônio produziu incrementos importantes de glicemia e de insulinemia nos primeiros 120 minutos do PET.

3. Houve diferença significativa entre o grupo alto e baixo transportador para dosagens de glicose iniciais do PET, bem como correlação direta entre VTP (medida por D_4/P_{Cr}) e os valores de glicose nos primeiros 120 minutos do PET e o valor máximo de glicose.

4. Não houve relação demonstrável entre os valores de insulinemia e a velocidade de transporte peritoneal de pequenos solutos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Acosta AM, Escalona M, Maiz A, Pollak F, Leighton F. Determinación del índice de resistência insulínica mediante HOMA em uma población de la Región Metropolitana de Chile. *Rev Méd Chile*. 2002;130:1227-31.
2. Anfossi G, Cavalot F, Massucco P, Mattiello L, Mularoni E, Hahn A, et al. Insulin influences immunoreactive endothelin release by human vascular smooth muscle cells. *Metabolism*. 1993;42:1081-3.
3. Baron, AD. Impaired glucose tolerance as a disease. *Am J Cardiol*. 2001;88:16H-19H.
4. Barton M, Carmona R, Ortmann J, Krieger JE, Traupe T. Obesity-associated activation of angiotensin and endothelin in the cardiovascular system. *Int J Biochem Cell Biol*. 2003;35:826-37.
5. Bergman RN, Hope ID, Yang YJ, Watanabe RM, Meador MA, Youn JH, et al. Assessment of insulin sensitivity in vivo: a critical review. *Diabetes Metab Rev*. 1989;5:411-29.
6. Bonora E, Formentini G, Calcaterra F, Marini F, Zenari L, Saggiani F, et al. HOMA-estimated insulin resistance is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects: prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2002;25:1135-41.
7. Bredie SJH, Bosch F, Demacker PNM, Stalenhoef AFH, Leusen RV. Effects of peritoneal dialysis with an overnight icodextrin dwell on parameters of glucose and lipid metabolism. *Perit Dial Int*. 2001;21:275-2.

8. Cara M, Virga G, Mastrosimone S, Girotto A, Rossi V, D'Angelo A, et al. Comparison of peritoneal equilibration test with 2.27% and 3.86% glucose dialysis solution. *J Nephrol.* 2005;18:67-71.
9. Cheng SC, Chu TS, Huang KY, Chen YM, Chang WK, Tsai TJ, et al. Association of hypertriglyceridemia and insulin resistance in uremic patients undergoing CAPD. *Perit Dial Int.* 2001;21:282-9.
10. Chou MY, Kao MT, Lai MN, Chung SY. Comparisons of the peritoneal equilibration test and ultrafiltration in patients with and without diabetes mellitus on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Nephrol.* 2006;26:87-90.
11. Chung SH, Heimbürger O, Stenvinkel P, Qureshi AR, Lindholm B. Association between residual renal function, inflammation and patient survival in new peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:590-7.
12. Cocchi R, Viglino G, Cancarini G, Catizone L, Favazza A, Tommasi A, et al. Prevalence of hyperlipemia in a cohort of CAPD patients. *Miner Electrolyte Metab.* 1996;22:22-5.
13. Correa-Rotter R., Cueto-Manzano A. The problem of the high transporter: is survival decreased? *Perit Dial Int.* 2001;21:S75-9.
14. Cueto-Manzano AM, Ofaz-Alvarenga A, Correa-Rotter R. Analysis of the peritoneal equilibration test in México and factors influencing the peritoneal transport rate. *Perit Dial Int.* 1999;19:45-50.
15. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a metaregression analysis of published data from 20 studies of 95783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999;22:223-40.

16. Davies SJ, Brown B, Bryan J, Russel GI. Clinical evaluation of the peritoneal equilibration test: a population-based study. *Nephrol Dial Transplant*. 1993;8:64-70.
17. Davies SJ, Bryan J, Philips L, Russel GI. Longitudinal changes in peritoneal kinetics: the effects of peritoneal dialysis and peritonitis. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11:498-506.
18. DeFronzo RA, Tobin JD, Rowe JW, Andres R. Glucose intolerance in uremia: Quantification of pancreatic beta cell sensitivity to glucose and tissue sensitivity to insulin. *J Clin Invest*. 1978;62:425-35.
19. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*. 1979;237:E214-33.
20. DeFronzo RA, Alvestrand A, Smith D, Hendler R, Hendler E, Wahren J. Insulin resistance in uremia. *J Clin Invest*. 1981;67:563-72.
21. Delarue J, Maingourd C, Couet C, Vidal S, Bagros P, Lamisse F. Effects of oral glucose on intermediary metabolism in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients versus healthy subjects. *Perit Dial Int*. 1998;18:505-11.
22. Dell'Omo G, Penno G, Pucci L, Mariani M, Del Prato S, Pedrinelli R. Abnormal capillary permeability and endothelial dysfunction in hypertension with comorbid metabolic syndrome. *Atherosclerosis*. 2004;172:383-9.
23. De Vriese AS, Tilton RG, Stephan CC, Lameire NH. Vascular endothelial growth factor is essential for hyperglycemia-induced structural and functional alterations of the peritoneal membrane. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12:1734-41.
24. Díez JJ, Iglesias P, Fernández-Reyes MJ, Aguilera A, Bajo MA, Alvarez-Fidalgo P, et al. Serum concentrations of leptin, adiponectin and resistin, and their relationship with

- cardiovascular disease in patients with end-stage renal disease. *Clin Endocrinol. (Oxf)* 2005;62:242-9.
25. Eastman RC, Cowie CC, Harris MI. Undiagnosed diabetes or impaired glucose tolerance and cardiovascular risk. *Diabetes Care* 1997;20:127-8.
26. Ebihara I, Nakamura T, Takahashi T, Tomino Y, Shimada N, Koide H. Increased endothelin-1 mRNA expression in peripheral blood monocytes of dialysis patients. *Perit Dial Int.* 1997;17:595-601.
27. Feriani M, La Greca G, Kriger FL, Winchester JF. CAPD systems and solutions. In: Gokal R, Nolph KD, editors. *The textbook of peritoneal dialysis*. Netherlands: Kluwer;1994. p.233-70.
28. Ferri C, Pittoni V, Piccoli A, Laurenti O, Cassone MR, Bellini C, et al. Insulin stimulates endothelin-1 secretion from human endothelial cells and modulates its circulating levels in vivo. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:829-35.
29. Ferri C, Bellini C, Desideri G, De Mattia G, Santucci A. Endogenous insulin modulates circulating endothelin-1 concentrations in humans. *Diabetes Care* 1996;19:504-6.
30. Figueiredo, Ana Elizabeth Prado Lima. Óxido nítrico e função peritoneal de pacientes em diálise peritoneal [Tese]. Porto Alegre: PUCRS; 2004.
31. Figueiredo AE, Almeida PB, Pinheiro da Costa BE, D'Avila DO, Poli de Figueiredo CE. Erythrocyte L-arginine uptake in peritoneal dialysis patients: systems y and y+ L. *Adv Perit Dial.* 2005;21:2-4.
32. Flessner MF. The transport barrier in intraperitoneal therapy. *Am J Physiol. (Renal Physiol)* 2005;288:F433-42.

33. Friedman JE, Dohm GL, Elton CW, Rovira A, Chen JJ, Leggett-Frazier N, et al. Muscle insulin resistance in uremic humans: glucose transport, glucose transporters, and insulin receptors. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 1991;261:E87-94.
34. Garibotto G, Sofia A, Canepa A, Saffoti S, Sacco P, Sala MR, et al. Acute effects of peritoneal dialysis with dialysates containing dextrose or dextrose and amino acids on muscle protein turnover in patients with chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:557-67.
35. Grodstein GP, Blumenkrantz MJ, Kopple JD, Moran JK, Coburn JW. Glucose absorption during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 1981;19:564-7.
36. Guldener Cv, Janssen MJFM, Lambert J, Steyn M, Donker AJM, Stehouwer CDA. Endothelium-dependent vasodilatation is impaired in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13:1782-6.
37. Haffner SM. The importance of hyperglycemia in the nonfasting state to the development of cardiovascular disease. *Endocr Rev.* 1998;19:583-92.
38. Haffner SM, Mykkänen L, Festa A, Burke JP, Stern MP. Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects: implications for preventing coronary disease during the prediabetic state. *Circulation.* 2000;101:975-80.
39. Heimbürger O. Obesity on PD Patients: causes and management. *Peritoneal Dialysis Today. Contrib Nephrol.* 2003;140:91-7.
40. Huang JW, Yen CJ, Chiang HW, Hung KY, Tsai TJ, Wu KD. Adiponectin in peritoneal dialysis patients: a comparison with hemodialysis patients and subjects with normal renal function. *Am J Kidney Dis.* 2004;43:1047-55.

41. Iglesias P, Diez J, Fernandez-Reyes MJ, Méndez J, Bajo MA, Aguilera A, et al. Growth hormone, IGF-I and its binding proteins (IGFBP-1 and -3) in adult uraemic patients undergoing peritoneal dialysis and haemodialysis. *Clin Endocrinol*. 2004;60:741-9.
42. Iglesias P, Grande C, Mendez J, Fernández-Reyes MJ, Bajo MA, Selgas R, et al. Serum insulin and insulin-like growth factor binding protein-1 levels in adult patients undergoing peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial*. 1996;12:71-6.
43. Jolly S, Chatatalsingh C, Bargman J, Vas S, Chu M, Oreopoulos DG..et al. Excessive weight gain during peritoneal dialysis. *Int J Artif Organs*. 2001;24:197-202.
44. Kielstein JT, Zoccali C. Asymmetric dimethylarginine: a cardiovascular risk factor and a uremic toxin coming of age? *Am J Kidney Dis*. 2005;46:186-202.
45. Kobayashi S, Maejima S, Ikeda T, Nagase M. Impact of dialysis therapy on insulin resistance in end-stage renal disease: comparison of haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15:65-70.
46. La Milia V, Pozzoni P, Virga G, Crepaldi M, Del Vecchio L, Andrulli S, et al. Peritoneal transport assessment by peritoneal equilibration test with 3.86% glucose: a long-term prospective evaluation. *Kidney Int*. 2006;69:927-33.
47. Lameire N, Bernaert P, Lambert M-C, Vijt D. Cardiovascular risk factors and their management in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int*. 1994;46[Suppl 48]:S31-48.
48. Larivière R, Lebel M. Endothelin-1 in chronic renal failure and hypertension. *Can J Physiol Pharmacol*. 2003;81:607-21.
49. Lee P, O'Neal D, Murphy B, Best J. The role of abdominal adiposity and insulin resistance in dyslipidemia of chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*. 1997;29:54-65.

50. Lin JJ, Wadhwa NK, Suh H, Cabralda T. Peritoneal transport in type I (insulin-dependent) and type II (noninsulin-dependent) diabetic peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial.* 1995;11:60-2.
51. Lin S-H, Lin Y-F, Kuo S-W, Hsu Y-J, Hung Y-J. Rosiglitazone improves glucose metabolism in nondiabetic uremic patients on CAPD. *Am J Kidney Dis.* 2003;42:774-80.
52. Linfholme S, Norbeck H-E. Serum lipids and lipoproteins during CAPD. *Acta Med Scand.* 1986;220:143-51.
53. Little J, Phillips L, Russell L, Griffiths A, Russell GI, Davies S. Longitudinal lipid profiles on CAPD: their relationship to weight gain, comorbidity, and dialysis factors. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9:1931-9.
54. Liu J, Rosner M. Lipid abnormalities associated with end-stage renal disease. *Semin Dialysis.* 2006;19:32-40.
55. Mak RH. Insulin, branched-chain amino acids, and growth failure in uremia. *Pediatr Nephrol.* 1998;12:637-42.
56. Mateijssen M, Wal Ad, Hendriks P, Zweers M, Mulder J, Struijk DG, et al. Vascular and interstitial changes in the peritoneum of CAPD patients with peritoneal sclerosis. *Perit Dial Int.* 1999;19:517-25.
57. Mather K, Anderson TJ, Verma S. Insulin action in the vasculature: physiology and pathophysiology. *J Vasc Res.* 2001;38:415-22.
58. Matthews D, Hosker J, Rudenski A, Naylor B, Treacher D, Turner R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28:412-9.

59. Meigs JB, Larson MG, D'Agostino RB, Levy D, Clouse ME, Nathan DM, et al. Coronary artery calcification in type 2 diabetes and insulin resistance: the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care* 2002;25:1313-8.
60. Meigs JB, Nathan DM, D'Agostino RB Sr, Wilson PW. Fasting and postchallenge glycemia and cardiovascular disease risk: the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care* 2002;25:1845-50.
61. Menon V, Greene T, Pereira AA, Wang X, Beck GJ, Kusek JW, et al. Glycosylated hemoglobin and mortality in patients with nondiabetic chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:3411-7.
62. Morgera S, Kuchinke S, Budde K, Lun A, Hocher B, Neumayer H-H. Volume stress-induced peritoneal endothelin-1 release in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:2585-90.
63. Morris ST, McMurray JJ, Spiers A, Jardine AG. Impaired endothelial function in isolated human uremic resistance arteries. *Kidney Int.* 2001;60:1077-82.
64. Nevalainen PI, Kallio T, Lahtela JT, Mustonen J, Pasternack AI. High peritoneal permeability predisposes to hepatic steatosis in diabetic continuous ambulatory peritoneal dialysis patients receiving intraperitoneal insulin. *Perit Dial Int.* 2000;20:637-42.
65. Pecoits-Filho R, Araújo MRT, Linholm B, Stenvinkel P, Abensur H, Romão Jr JE, et al. Plasma and dialysate IL-6 and VEGF concentrations are associated with high peritoneal solute transport rate. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17:1480-6.
66. Piatti PM, Monti LD, Galli L, Fragasso G, Valsecchi G, Conti M, et al. Relationship between endothelin-1 concentration and metabolic alterations typical of the insulin resistance syndrome. *Metabolism.* 2000;49:748-52.

67. Prichard S. Cardiovascular risk in peritoneal dialysis. *Contrib Nephrol.* 2003;140:82-90.
68. Rabasa-Lhoret R, Laville M. Mesurer l'insulinosensibilité em pratique clinique. *Diabetes Metab. (Paris)* 2001;27:201-8.
69. Rippe B, Krediet RT. Peritoneal physiology: transport of solute. In: Gokal R and Nolph KD, editors. *The textbook of peritoneal dialysis.* Netherlands: Kluwer; 1994. p. 69-113.
70. Ruige JB, Assendelft WJJ, Dekker JM, Kostense PJ, Heine RJ, Bouter LM. Insulin and risk of cardiovascular disease – a meta-analysis. *Circulation* 1998;97:996-1001.
71. Ryu S, Sung KC, Chang Y, Lee WY, Rhee E-J. Spectrum of insulin sensitivity in the Korean population. *Metabolism.* 2005;54:1644-51.
72. Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular Disease and Chronic Renal Disease: a new paradigm. *Am J Kidney Dis.* 2000;35:S117-31.
73. Shen Y, Peake PW, Kelly JJ. Should we quantify insulin resistance in patients with renal disease? *Nephrology (Carlton).* 2005;10:599-605.
74. Shinohara K, Shoji T, Emoto M, Tahara H, Koyama H, Ishimura E, et al. Insulin resistance as an independent predictor of cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:1894-900.
75. Shoji T, Emoto M, Nishizawa Y. HOMA index to assess insulin resistance in renal failure patients. *Nephron.* 2001;89:348-9.
76. Shuler CL, Wolfson M. Malnutrition and intradialytic parenteral nutrition in end-stage renal disease patients. In: Henrich WL, editor. *Principles and practice of dialysis.* 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins. 1999.
77. Sivitz WI. Understanding insulin resistance. *Postgraduate Medicine* 2004; 116:41-8.
78. Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN). Censo SBN 2006. Disponível em: <<http://www.sbn.org.br>>. Acesso em: 19 de Setembro de 2006.

79. Tjiong HL, van den Berg J, Wattimena JL, Rietveld T, van Dijk LJ, van der Wiel A, et al. Dialysate as food: combined amino acid and glucose dialysate improves protein anabolism in renal failure patients on automated peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:1486-93.
80. Torun D, Oguzkurt L, Sezer S, Zumrutdal A, Singan M, Adam FU, et al. Hepatic subcapsular steatosis as a complication associated with intraperitoneal insulin treatment in diabetic peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2005;25:596-600.
81. Twardowski ZJ, Norph KD, Khanna R, Prowant BF, Ryan LP, Moore HL, et al. Peritoneal equilibration test. *Perit Dial Bull.* 1987;7:138-47.
82. Yeni-Komshian H, Carantoni M, Abbasi F, Reaven GM. Relationship between several surrogate estimates of insulin resistance and quantification of insulin-mediated glucose disposal in 490 healthy nondiabetic volunteers. *Diabetes Care.* 2000;23:171-5.
83. Wallace TM, Matthews DR. The assessment of insulin resistance in man. *Diabet Med.* 2002;19:527-34.
84. Wideröe TE, Smedy LC, Myking OL. Plasma concentrations and transperitoneal transport of native insulin and C-peptide in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 1984;25:82-7.
85. Wiernsperger NF, Bouskela E. Microcirculation in insulin resistance and diabetes: more than just a complication. *Diabetes Metab.* 2003;29:6S77-87.
86. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Adipose tissue as a source of inflammatory cytokines in health and disease: focus on end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2003;63:S65-8.

ANEXOS

ANEXO A

APROVAÇÃO PELA COMISSÃO CIENTÍFICA



173/05-PG

Porto Alegre, 21 de junho de 2005.

Ao Pós-Graduando
Dirceu Reis da Silva
N/Faculdade

Prezado Pós-Graduando:

Comunicamos que a proposta de dissertação intitulada "Curvas séricas de glicose e insulina durante o ciclo de diálise peritoneal" foi **aprovada** pela Comissão Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde.

Informamos que a mesma deve ser encaminhada ao comitê de Ética em Pesquisa, através do CINAPE, 2º andar do HSL, ramal 2687. Em anexo, cópia da avaliação.

Atenciosamente,

Profa. Dra. Magda Lahorgue Nunes
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação
em Medicina e Ciências da Saúde

C/c: Prof. Dr. Domingos Otávio Lorenzoni d'Ávila

ANEXO B

APROVAÇÃO PELA COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA DA PUCRS



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP - PUCRS



Ofício nº 991/05-CEP

Porto Alegre, 20 de outubro de 2005.

23

Senhor(a) Pesquisador(a):

O Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS, apreciou e aprovou seu protocolo de pesquisa intitulado: "Curvas séricas de glicose e insulina durante o ciclo de diálise peritoneal".

Sua investigação está autorizada a partir da presente data.

Atenciosamente,


Prof. Dr. Caio Coelho Marques

COORDENADOR EM EXERCÍCIO

Ilmo(a) Sr(a)
Mest Dirceu Reis da Silva
N/Universidade

(54) 93345935-2393467

Roque 2311/05

ANEXO C

PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS

(ou Ficha de participante do estudo)

Curvas séricas de Glicose e Insulina em diálise peritoneal
Ficha de participante no estudo

Paciente _____

Nome: _____

Centro de Diálise:

- PUCRS
 Nefroclínica
 Hospital Pompéia
 Hospital de Gravataí.

Critérios de inclusão:

Diálise peritoneal iniciada há pelo menos um mês → Início:
 Idade > 18anos

Critérios de exclusão:

Peritonite há menos de 3 meses.
 Diabético → Glicemia:
 HIV (+) em uso de anti-retrovirais
 Uso de corticóide em dose farmacológica (>10mg/dia)

Dados clínicos:

Idade _____
 Sexo _____
 Raça/cor (branco/não-branco) _____
 Causa da insuficiência renal:
 glomerulopatia primária,
 doença renal policística,
 nefrosclerose hipertensiva,
 lúpus eritematoso sistêmico,
 outras.
 Tempo em diálise: _____ meses.
 Tempo em diálise peritoneal: _____ meses.
 Número de peritonites: _____.
 Diurese residual: _____ ml.
 Sistema de diálise peritoneal
 DPAC,
 DPA com dia úmido
 DPA com dia seco.
 Pressão arterial sistólica: _____ mmHg.
 Pressão arterial diastólica: _____ mmHg.
 Peso: _____ kg.
 Estatura: _____ cm.
 Circunferência abdominal: _____ cm.
 Circunferência ao nível do quadril: _____ cm.

Termo de consentimento informado:

Data do PET: _____

Enfermeira responsável pelo PET: _____

Médico-assistente do paciente: _____

ANEXO D

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

ANEXO
CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

CURVAS SÉRICAS DE GLICOSE E INSULINA
DURANTE O CICLO DE DIÁLISE PERITONEAL

INVESTIGADOR: Nome do Médico: Dirceu Reis da Silva
Instituição: Hospital São Lucas da PUCRS
Endereço: Av. Ipiranga, 6690.
Telefone: 33203000

INTRODUÇÃO:

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa médica. Antes de concordar em participar desta pesquisa, é importante que você leia e entenda as seguintes explicações sobre os procedimentos envolvidos, sabendo ainda que novas explicações para as palavras ou informações que não tenham sido entendidas claramente podem ser solicitadas ao médico responsável pelo estudo quando necessário. Não assine este consentimento até que tenha tido a oportunidade de fazer as perguntas que quiser e receber respostas satisfatórias a todas elas.

A diálise peritoneal é um dos tratamentos para a insuficiência renal crônica. Existem dúvidas sobre a forma com que o organismo recebe a glicose utilizada neste tratamento; e o objetivo deste estudo é avaliar um pouco melhor isso, em especial durante o período de permanência do líquido de diálise.

A proposta do estudo é que se realize o mesmo teste de avaliação da membrana peritoneal realizado em qualquer paciente, com a diferença que se coletará amostras extras de sangue e de líquido de diálise peritoneal durante o teste, que costuma durar 4 horas e que no estudo durará também 4 horas.

PROCEDIMENTOS:

Se você concordar em participar desta pesquisa médica, a duração de sua participação será de uma manhã. Durante as 4 horas da avaliação, faremos em seu sangue medidas repetidas de glicose e insulina. Para facilitar as coletas, será instalado numa veia de seu braço um dispositivo para poupá-lo de punções repetidas.

Durante a avaliação, você será acompanhado pela enfermeira responsável pela sua diálise, e pelo médico nefrologista responsável pelo estudo (**Dr. Dirceu Reis da Silva**), ao qual você poderá dirigir quaisquer perguntas, pelos telefones abaixo:

Telefone	Localização	Horários
054-2193467	Nefroclínica/consultório	Comercial
054-2208063	Diálise do Hosp. Pompéia	Comercial e à noite
054-2281726	Residencial	Noite
054-91145915	Celular	Todo o tempo
051-33345708	Residência em Porto Alegre	4ª feira (noite) e 5ª feira
051-33367700	Diálise do Hosp. São Lucas (PUCRS)	Comercial e à noite

RISCOS POSSÍVEIS:

O teste empregado neste estudo é o mesmo que se aplica a qualquer paciente para saber como planejar seu tratamento e melhorá-lo. Você deverá fazê-lo em algum momento, normalmente após 2-3 meses de iniciar em diálise peritoneal ou após um episódio de peritonite. A diferença é que agendaremos um novo teste para as semanas seguintes à sua adesão ao estudo, que depende de sua aceitação das regras que estamos apresentando. Como não se fará nenhuma alteração no seu tratamento, este teste é isento de riscos para o participante. Ainda assim, é dado ao paciente o direito pleno de eventualmente retirar-se do estudo, se esta for sua vontade. Assegura-se de qualquer maneira que os médicos e enfermeiras que respondem pelos pacientes envolvidos no estudo receberão cópia dos resultados dos exames realizados por conta do estudo, para utilizá-los nas adaptações julgadas necessárias no tratamento de seus pacientes.

PARTICIPACÃO VOLUNTÁRIA/ABANDONO:

Sua participação nesta pesquisa médica é inteiramente voluntária. Você pode recusar-se a participar ou poderá desistir de sua participação em qualquer momento. Sua decisão não resultará na perda dos benefícios ou tratamento médico para o qual estava designado.

Os cuidados atuais e futuros que a equipe que o(a) atende seguirão sendo os mesmos, quer você participe do estudo ou negue-se a fazê-lo, agora ou mesmo durante a execução desta pesquisa médica.

PERGUNTAS /INFORMAÇÃO ADICIONAL SOBRE ESTA PESQUISA MÉDICA:

Se você tiver alguma pergunta ou desejar informações adicionais relativas a este estudo e/ou à disponibilidade de cuidado médico ou se apresentar alguma lesão que você considere que possa estar relacionada com o estudo, você pode entrar em contato pelos mesmos telefones acima, procurando pelo Dr. Dirceu Reis da Silva.

CONFIDENCIALIDADE:

A informação desta pesquisa médica será utilizada apenas pela equipe de pesquisa e pela sua equipe assistencial. Os registros que identifiquem você e o formulário assinado serão guardados em segurança pelo pesquisador e serão inspecionados pelo Conselho Institucional de Ética em Pesquisa das instituições envolvidas no projeto.

Os resultados desta pesquisa médica podem ser apresentados em encontros profissionais ou em publicações; entretanto, a sua identidade não será revelada nessas apresentações.

CONFIRMAÇÃO E CONSENTIMENTO DO PACIENTE:

Confirmo ter revisado o conteúdo da informação precedente, relativa aos riscos e benefícios de minha participação neste estudo. A pesquisa médica proposta foi suficientemente explicada e tive a oportunidade de receber respostas a todas as perguntas que fiz sobre esta pesquisa médica.

A minha assinatura abaixo indica que eu concordo voluntariamente em participar desta pesquisa médica, e por isso, dou meu consentimento.

Entendo que vou receber uma cópia assinada deste formulário de consentimento.

Eu consinto com a liberação de meus registros médicos às equipes de pesquisa e assistencial e ao Conselho de Revisão Institucional/Comitê de Ética.

Assinando este formulário de consentimento, não renunciei a nenhum direito legal que me caiba, pelo fato de ser participante de uma pesquisa médica.

Nome do paciente:

Data:

Assinatura do paciente:

DECLARAÇÃO DO INVESTIGADOR/REPRESENTANTE:

Discuti este estudo com o paciente usando uma linguagem compreensível e apropriada. Informei exhaustivamente ao paciente os objetivos deste estudo, os procedimentos a serem realizados e seus riscos e benefícios potenciais. Respondi a todas as perguntas e testemunhei a assinatura deste paciente.

Investigador/Representante:

Data:

Assinatura Investigador/Representante:

ANEXO E

**ARTIGO ENCAMINHADO
À PERITONEAL DIALYSIS INTERNATIONAL**

**GLUCOSE AND INSULIN SERUM LEVELS IN PATIENTS WITH
DIFFERENT PERITONEAL TRANSPORT CHARACTERISTICS.**

Dirceu R. da Silva, M.D.; Ana E. Figueiredo, RN, Ph.D.; Ivan C. Antonello, M.D., Ph.D.;

Carlos E. Poli de Figueiredo, M.D., Ph.D.; Domingos O. d'Avila, M.D., Ph.D.

Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde (Nefrologia). Faculdade de Medicina/IPB/HSL. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Acknowledgments: Dirceu R. Silva was the recipient of a research grant from CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior). The authors are deeply indebted to all the staff nurses involved in the study, for their effort and dedication in data collection.

Running title: serum glucose and insulin by peritoneal transport categories.

Correspondence:

Domingos O. d'Avila

Av. Ipiranga, 6690

Porto Alegre – RS

90016-000 Brazil

Phone: [55] (51) 3336-7700

E-mail: dominavila@pucrs.br

ABSTRACT

Background: Peritoneal dialysis (PD) may induce weight gain that depends on glucose absorption from the peritoneal cavity. Small solutes transport rate (SSTR) markedly diverges among patients on PD, affecting water and solutes removal. Patients with high SSTR rely on higher dialysate glucose concentrations to keep water and salt balance, thus affecting glucose and insulin serum concentrations. The current study aimed at evaluating serum glucose and insulin changes in stable PD patients with diverse SSTR.

Patients and Methods: A cross-sectional study using a modified peritoneal equilibration test (PET) that enrolled 34 prevalent PD patients. Glucose and insulin serum levels were sequentially measured at zero, 15, 30, 60, 120, 180, and 240 minutes (4-hour) along the procedure; an insulin resistance (IR) index (HOMA-IR) was calculated. Categories of SSTR were graded by quartiles of the 4-hour *dialysate/serum* creatinine ratio (D_4/P_{Cr}). Demographic and clinical variables were evaluated and the body mass index (BMI) was determined. Correlations between variables of interest and categories of SSTR were explored.

Results: Increased BMI (25.5 ± 5.1) and IR ($HOMA-IR = 3.16 \pm 2.06$) were evidenced overall. Serum glucose levels at 15, 30 and 60 minutes were significantly different between *high* and *low* SSTR categories ($P=0.014$; $P=0.009$; $P=0.022$). BMI (r : 0.620; 0.521; 0.581; 0.489; 0.504; 0.553; 0.429) and HOMA-IR (r : 0.718; 0.773; 0.783; 0.777; 0.838; 0.806) had moderate to strong correlations with insulin levels along the PET.

Conclusion: Overweight and obesity were frequent, as overall occurrence of IR. Early glucose serum levels seemed to depend on peritoneal SSTR. Insulin levels were positively associated with body mass.

Key words: end-stage renal disease, insulin resistance, obesity, renal dialysis, solutes transport.

INTRODUCTION

Mostly glucose has been the osmotic agent used to induce ultrafiltration in peritoneal dialysis (PD). A substantial percentage of the peritoneal glucose load is absorbed, adding to the calories ingested as food (1, 2). Patients undergoing PD may gain weight, not infrequently becoming obese (3). At particularly higher risk are female patients, and those with type-2 diabetes mellitus or prior obesity. Jointly with end-stage renal disease (ESRD) patients, those groups often demonstrate insulin resistance (IR) (4). It has also been known that a majority (almost 70%) of patients undergoing PD present some degree of dyslipidemia, mostly hypertriglyceridemia (5). Independently of cause, individuals depicting IR are more prone to develop lipid abnormalities (6). Furthermore, there is evidence for an association between triglycerides serum levels and peritoneal glucose loads in patients undergoing PD (7).

Patients on PD depict different small solutes transport rates (SSTR) that may undergo changes along the process (8, 9). In order to adequately promote fluid and solutes clearance, individual SSTR should be known, and several clinical tests have been devised to evaluate it. The most frequently used – the *peritoneal equilibration test* (PET) - computes the peritoneal to serum creatinine ratio after a 4-hour dwell time, to classify the solutes transport as *high*, *high-average*, *low-average* and *low* (10).

In order to achieve adequate drainage of fluid, and keep water and salt balance, individuals classified as *high* transporters, besides shorter dwell times, may need PD solutions with higher glucose concentrations, thus increasing the absorbed glucose load. Previous data suggest that the level of serum insulin is dependent on the glucose load,

although glucose absorbed from the peritoneal cavity induced a protracted insulin response, compared with similar amounts of ingested glucose (1).

Recent evidence suggests that patients with *high* solutes transport sustain a higher mortality risk (11). The relationship between peritoneal SSTR and glucose and insulin serum levels may add information to allow reduction of treatment morbidity and mortality risks. This study aimed at evaluating serum glucose and insulin levels, as well as correlating variables of interest with categories of SSTR in stable patients undergoing chronic PD.

PATIENTS AND METHODS

The study enrolled 34 stable non-diabetic patients undergoing PD longer than one month, and free of peritonitis for at least three months prior to recruitment, with no conditions or use of drugs associated with IR. The research protocol was approved by the hospital Ethics Committee, and all patients read and signed a *letter of informed consent* before inclusion.

Fasting individuals were tested in early morning, following a day of 1.5% glucose exchanges (the last one ending at 11 PM). All underwent a modified (2-liter, 4.25% glucose solution infusion) PET procedure (12), in accordance with the original technique (10), to enhance glucose and insulin serum levels during the test period. Peritoneal transport category was defined by the 4-hour *dialysate/serum* creatinine ratio (D_4/P_{Cr}) as *high*, *high-average*, *low-average* and *low*, either following the original approach that used the sample mean \pm one standard deviation (SD) above and below and beyond (10), or using *quartiles* of the observed ratios (13). Categories demarcation by *quartiles* produces a more uniform distribution, contrary to the original procedure that necessarily allocates fewer individuals to the external transport categories (*high* and *low*).

A *homeostatic model assessment for insulin resistance* index (HOMA-IR) was estimated as recommended, to evaluate the occurrence of IR (14, 15).

The following variable groups were examined: 1) *demographic* (age; gender; race; weight; height); 2) *clinical and therapeutic* (blood pressure; cause of ESRD; time on dialysis and on PD; number of episodes of peritonitis; urine residual volume; modality of PD [continuous, or automated]); 3) *laboratory* (serum glucose: zero, 15, 30, 60, 120, 180,

and 240-minute; serum insulin: zero, 15, 30, 60, 120, 180, and 240-minute; serum creatinine: 120-minute [P_{Cr}]; dialysate creatinine: 120 and 240-minute [D_4]).

Non-deproteinized automated Jaffé reaction, and a kinetic glucose-oxidase automated method were used in creatinine and glucose determinations, respectively (Advia 1650, Bayer Healthcare, Tarrytown, NY); a chemiluminescence procedure (Immulite 2000, Diagnostic Products, Los Angeles, CA) was used in insulin determinations.

Categorical variables are presented as frequency and percentage; continuous variables are presented as mean \pm standard deviation, or median and inter-quartile range. Chi-square (χ^2) - or Fisher's exact - test was employed to compare categorical variables, and one-way ANOVA, with *post-hoc* Tukey test was used to compare continuous variables. Pearson's correlation coefficient was applied to evaluate associations and tendencies. For all comparisons, a value of $P \leq 0.05$ was considered significant. A *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS, version 11.5 for Windows, SPSS Inc, Chicago, IL) was used in all statistical analyses.

RESULTS

Twenty of the 34 enrolled patients had never undergone peritonitis. Mean age and gender distribution was similar to previous series, yet a great majority of patients was Caucasian. The most frequent causes associated with ESRD were hypertension and hereditary polycystic kidney disease. In regards to modality of PD, a majority of patients performed continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD), and were stable for a considerable median time. Blood pressure was kept under adequate control, and the mean BMI was above normal – 32% of participants were overweight, and 18% obese. Relevant demographic and clinical data are shown in Table 1.

Table 2 depicts SSTR class limits, either stratified by using the calculated study population mean value \pm one standard deviation - and beyond - of D_4/P_{Cr} , or quartiles of the D_4/P_{Cr} distribution. Necessarily, the original classification allocated a majority of cases (74%) to the central categories, thus producing a quite uneven case allotment. Classifying by quartiles of D_4/P_{Cr} obviated that problem.

Overall fasting glucose and insulin levels were 5.11 ± 0.94 mmol/L and 96 ± 56 pmol/L, respectively. No significant differences among *high*, *high-average*, *low-average* or *low* transport categories appeared for fasting glucose (5.27 ± 0.83 ; 4.94 ± 1.28 ; 5.38 ± 0.83 ; 4.83 ± 0.67 mmol/L [P=0.550]) or insulin (107 ± 76 ; 64 ± 23 ; 105 ± 47 ; 106 ± 60 pmol/L [P=0.328]) serum levels. IR was evidenced - by HOMA-IR, overall (3.16 ± 2.06) as well as for each (3.19 ± 2.49 ; 2.11 ± 1.05 ; 3.73 ± 1.90 ; 3.55 ± 2.45 [from *high* to *low*]) category of peritoneal SSTR, with no significant differences among categories (P=0.396).

Glucose serum levels along the PET for all categories are shown in Table 3. Early increments (15, 30 and 60 minutes), following the peritoneal glucose infusion, significantly

diverged between categories *high* and *low* ($P=0.014$; $P=0.009$; $P=0.022$, respectively).

Interestingly, no significant differences in the concurrent insulin serum determinations were apparent (Table 4).

Serum glucose levels at 15, 30 and 60 minutes strongly correlated with D_4/P_{Cr} (r 0.558, $P=0.001$; r 0.539, $P=0.001$; r 0.447, $P=0.008$). No significant correlation was found for insulin serum levels and D_4/P_{Cr} . HOMA-IR strongly correlated with BMI (r 0.532; $P=0.001$), and with serum insulin levels (r 0.968, r 0.718, r 0.773, r 0.783, r 0.777, r 0.838, r 0.806 [$P<0.001$] – at zero, 15, 30, 60, 120, 180 and 240 minutes, respectively). BMI also moderately to strongly correlated with insulin levels (r 0.620, $P<0.001$; r 0.521, $P=0.002$; r 0.581, $P<0.001$; r 0.489, $P=0.004$; r 0.504, $P=0.002$; r 0.553, $P=0.001$; r 0.429, $P=0.013$ – at zero, 15, 30, 60, 120, 180 and 240 minutes, respectively). A moderate correlation was unexpectedly found for age and residual diuresis (r 0.455, $P=0.007$).

DISCUSSION

The survey demonstrated that IR was prevalent among patients undergoing PD who, in significant percentages, were overweight or obese. Early (15, 30 and 60 minutes) glucose serum levels were found significantly at variance in the external (*high* and *low*) categories of SSTR, and moderately correlated with D_4/P_{Cr} . Additionally, positive correlations between BMI, glucose and insulin serum levels along the PET were found.

Predominantly Caucasian individuals undergoing PD – mostly CAPD – for a considerably long time, and with mean age comparable to previous series constituted the study population (16). All retained some residual kidney function, as estimated by daily urine volume and, overall, maintained adequate blood pressure control.

D_4/P_{Cr} mean value was comparable to that found in several previous series (10, 16, 17). Using, during a PET, the mean $D_4/P_{Cr} \pm 1$ standard deviation or beyond to categorize SSTR produced an uneven distribution of cases: 50% of the participant individuals were allocated to category *low-average*, and only 18% and 9% to the external categories - *high* and *low-transporter*, respectively. To obviate that, a partition by quartiles of D_4/P_{Cr} was adopted to classify SSTR [13]. As a result, the boundaries of SSTR categories were somehow changed with regard to those produced by the original method - though, within a $\pm 10\%$ variation -, removing nine patients from category *low-average* (three to *high-average*, and six to *low*), and displacing two additional individuals from category *high-average* to *high*.

Mean fasting glucose and insulin serum levels were comparable to those found in previous studies (18, 19, 20). Additionally, the study confirms previous remarks on the occurrence of varying degrees of IR in stable non-diabetic PD patients (19, 21). It has been

previously established that normal individual maintain HOMA-IR index below 3.0 (22). Consequently, the study population presented some degree of IR. Analyzed by SSTR categories, HOMA-IR was - not-significantly and by no way explained - increased in *low-average* and *low* transporters. Liver glucose synthesis and suppression in response to insulin, in ESRD patients, seem to progress undisturbed (23). However, glucose peripheral disposal in response to insulin is impaired (24), supporting the idea that muscle tissue is the predominant IR expression site, thus endorsing the use of HOMA-IR index to detect IR.

Early glucose serum level differences between external categories - *high* and *low* -, as well as a strong positive correlation between early glucose levels and D_4/P_{Cr} , associated with no differences in simultaneous insulin determinations suggest that peritoneal membrane permeability characteristics account for the exposed differences.

BMI and HOMA-IR moderate to strong correlations with insulin levels at all selected intervals of PET suggests increased insulin secretion, in response to the absorbed glucose load. Furthermore, a strong correlation between BMI and HOMA-IR, also found in previous series (25, 26), suggests that weight gain and IR have developed along treatment. However, correlation between BMI, or HOMA-IR, and time on PD was not evidenced. Obesity and IR have been associated with cardiovascular risk factors - hypertension and dyslipidemia (6, 27). Dyslipidemia – especially hypertriglyceridemia - is a common event in patients on PD (5). Additionally, patients with *high* peritoneal SSTR appear to be at higher cardiovascular risk (11). One could speculate that PD patients with *high* SSTR gain more weight, develop higher degrees of IR and dyslipidemia. However, such a link could not be demonstrated in the current study. If dependent on peritoneal SSTR, early serum glucose and insulin levels should have reached progressively higher values, following from *low* to *high* category. Yet, partition was only evidenced for the external categories. It is

possible that with an expanded study population, separation would more clearly show. Alternatively, classifying SSTR – either by mean \pm standard deviation, or quartiles of D_4/P_{Cr} – in four categories may be artificial, or unnecessary – only extreme variations may be functionally meaningful. Furthermore, the concept of peritoneal SSTR involves more than simply membrane channel permeability characteristics, to include differences in microcirculation and surface area as well (28, 29), turning data interpretation considerably more complex.

The study had some caveats, though. Firstly, the number of patients enrolled was not large enough to allocate suitable numbers to categories *high* and *low*, by the classification of Twardowski et al. (10). However, following the actual distribution by categories, enrollment in the study would have been much more difficult. Secondly, classifying by quartiles of D_4/P_{Cr} mostly transferred individuals from category *low-average* to *low*, and added two participants to category *high* (from *high-average*). However, category limits for both classifications were rather similar. If any, the effect would be to reduce mean glucose and insulin levels in the external categories. In fact, significant differences were only demonstrated between those categories.

In summary, a significant percentage of stable PD patients were overweight or obese, and displayed IR irrespectively of peritoneal membrane permeability characteristics. Early serum glucose levels during a PET were significantly higher for stable PD patients displaying *high* SSTR, compared to those with *low* transport. Positive correlations for glucose levels and peritoneal SSTR reflect peritoneal membrane permeability. The possible relationship of peritoneal SSTR, glucose and insulin metabolism, increased cardiovascular morbidity and mortality must be further addressed.

REFERENCES

1. Grodstein GP, Blumenkrantz MJ, Kopple JD, Moran JK, Coburn JW. Glucose absorption during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1981; 19:564-7.
2. Wolfson M, Jones MR. Nutrition impact of peritoneal dialysis solutions. *Miner Electrolyte Metab* 1999; 25:333-6.
3. Jolly S, Chatatalsingh C, Bargman J, et al. Excessive weight gain during peritoneal dialysis. *Int J Artif Organs* 2001; 24:197-202.
4. Heimbürger O. Obesity on PD patients: causes and management. *Contrib Nephrol* 2003; 140:91-7.
5. Liu J, Rosner M. Lipid abnormalities associated with end-stage renal disease. *Semin Dial* 2006; 19:32-40.
6. Ruige JB, Assendelft WJJ, Dekker JM, Kostense PJ, Heine RJ, Bouter LM. Insulin and risk of cardiovascular disease – a meta-analysis. *Circulation* 1998; 97:996-1001.
7. Cheng SC, Chu TS, Huang KY, et al. Association of hypertriglyceridemia and insulin resistance in uremic patients undergoing CAPD. *Perit Dial Int* 2001; 21:282-9.
8. Davies SJ, Brown B, Bryan J, Russel GI. Clinical evaluation of the peritoneal equilibration test: a population-based study. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8:64-70.
9. Davies SJ, Bryan J, Philips L, Russel GI. Longitudinal changes in peritoneal kinetics: the effects of peritoneal dialysis and peritonitis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:498-506.
10. Twardowsky ZJ, Norph KD, Khanna R, et al. Peritoneal equilibration test. *Perit Dial Bull* 1987; 7:138.
11. Correa-Rotter R., Cueto-Manzano A. The problem of the high transporter: is survival decreased? *Perit Dial Int* 2001; 21 (Suppl.3):75-9.

12. Mujais S, Nolph K, Gokal R, et al. Evaluation and management of ultrafiltration problems in peritoneal dialysis. International Society for Peritoneal Dialysis ad hoc Committee on Ultrafiltration Management in Peritoneal Dialysis. *Perit Dial Int* 2000; 20 (Suppl. 4):5-21.
13. Figueiredo AE, Almeida PB, Pinheiro da Costa BE, d'Avila DO, Poli de Figueiredo CE. Erythrocyte L-arginine uptake in peritoneal dialysis patients: systems γ and $\gamma+$ L. *Adv Perit Dial* 2005; 21:2-4.
14. Matthews D, Hosker J, Rudenski A, Naylor B, Treacher D, Turner R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28:412-9.
15. Shoji T, Emoto M, Nishizawa Y. HOMA index to assess insulin resistance in renal failure patients. *Nephron* 2001; 89:348-9.
16. Cueto-Manzano AM, Ofaz-Alvarenga A, Correa-Rotter R. Analysis of the peritoneal equilibration test in México and factors influencing the peritoneal transport rate. *Perit Dial Int* 1999; 19:45-50.
17. Pecoits-Filho R, Araújo MRT, Linholm B, et al. Plasma and dialysate IL-6 and VEGF concentrations are associated with high peritoneal solute transport rate. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:1480-6.
18. Delarue J, Maingourd C, Couet C, Vidal S, Bagros P, Lamisse F. Effects of oral glucose on intermediary metabolism in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients versus healthy subjects. *Perit Dial Int* 1998; 18:505-11.
19. Lin S-H, Lin Y-F, Kuo S-W, Hsu Y-J, Hung Y-J. Rosiglitazone improves glucose metabolism in nondiabetic uremic patients on CAPD. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:774-80.

20. Tjiong HL, van den Berg J, Wattimena JL, et al. Dialysate as food: combined amino acid and glucose dialysate improves protein anabolism in renal failure patients on automated peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:1486-93.
21. Huang JW, Yen CJ, Chiang HW, Hung KY, Tsai TJ, Wu KD. Adiponectin in peritoneal dialysis patients: a comparison with hemodialysis patients and subjects with normal renal function. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:1047-55.
22. Acosta AM, Escalona M, Maiz A, Pollak F, Leighton F. Determination of the insulin resistance index by the Homeostasis Model Assessment in a population of Metropolitan Region in Chile. *Rev Med Chil* 2002; 130:1227-31.
23. Friedman JE, Dohm GL, Elton CW, et al. Muscle insulin resistance in uremic humans: glucose transport, glucose transporters, and insulin receptors. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1991; 261:87-94.
24. De Fronzo RA, Alvestrand A, Smith D, Hendler R, Hendler E, Wahren J. Insulin resistance in uremia. *J Clin Invest* 1981; 67:563-72.
25. Lee P, O'Neal D, Murphy B, Best J. The role of abdominal adiposity and insulin resistance in dyslipidemia of chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1997; 29:54-65.
26. Becker B, Kronenberg F, Kielstein JT, et al. Renal insulin resistance syndrome, adiponectine and cardiovascular events in patients with kidney disease: the mild and moderate kidney disease study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:1091-8.
27. Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, D'Agostino RB Sr, Wilson PW. Insulin resistance, metabolic syndrome and incident cardiovascular events in the Framingham offspring study. *Diabetes* 2005; 54:3252-7.
28. Mateijsen MA, van der Wal AC, Hendiks PM, et al. Vascular and interstitial changes in the peritoneum of CAPD patients with peritoneal sclerosis. *Perit Dial Int* 1999; 19:517-25.

29. Combet S, Miyata T, Moulin P, et al. Vascular proliferation and enhanced expression of endothelial nitric oxide synthase in human peritoneum exposed to long-term peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:717-28.

TABLES

Table 1: Demographic and clinical characteristics (n=34).

Variable	Value
Age (in years): mean \pm SD	52.6 \pm 13.6
Caucasian: n ^o (%)	32 (94)
Female: n ^o (%)	19 (56)
Height (m): mean \pm SD	1.65 \pm 0.09
Weigh (kg): mean \pm SD	69.6 \pm 15.8
BMI: mean \pm SD	25.5 \pm 5.1
SBP (mm Hg): mean \pm SD	128 \pm 21
DBP (mm Hg): mean \pm SD	80 \pm 13
Cause for ESRD: n ^o (%)	
Hypertension	14 (41)
Polycystic kidney disease	12 (35)
Other	4 (12)
Glomerulopathy	3 (9)
Systemic lupus erythematosus	1 (3)
Time on PD (months): median (IQR)	19.5 (5.0-30.3)
Residual diuresis (ml): median (IQR)	500 (160-1000)
Modality of PD: n ^o (%)	
CAPD	25 (73)
APD	9 (27)

SD: standard deviation; ESRD: end-stage renal disease; IQR: P₂₅-P₇₅ interquartile range; BMI: body mass index; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; PD: peritoneal dialysis; CAPD: continuous ambulatory peritoneal dialysis; APD: automated peritoneal dialysis.

Table 2: SSTR categories using mean and SD or quartiles of D_4/P_{Cr} (n=34).

Category	Mean and SD*	n	Quartile	n
High	0.8437-0.9789	6	0.8190-0.9789	8
High-average	0.7171-0.8436	8	0.7000-0.7692	9
Low-average	0.5907-0.7170	17	0.6354-0.6977	8
Low	0.3915-0.5906	3	0.3915-0.6250	9

SSTR: small solutes transport rate; SD: standard deviation; D_4/P_{Cr} : 4-hour peritoneal/2-hour plasma creatinine ratio; *: according to Twardowski S, et al. [10]

Table 3: Glucose levels (in mmol/L) during a PET (n=34).

Categories	Time (in minutes)						
	Zero	15	30	60	120	180	240
Overall	5.11±0.94	6.94±1.67	7.66±1.89	7.71±2.00	6.49±1.67	5.49±1.44	5.33±1.17
High	5.27±0.83	8.10±2.16 ^a	9.16±2.72 ^b	8.94±2.89 ^c	6.60±2.39	5.55±2.16	5.44±1.83
High-average	4.94±1.28	6.99±1.39	7.66±1.17	7.44±1.22	6.22±1.50	5.61±1.22	5.16±0.94
Low-average	5.38±0.83	6.66±1.00	7.44±1.11	7.99±1.17	7.05±1.55	5.77±1.44	5.27±0.83
Low	4.83±0.67	5.77±0.89 ^a	6.33±0.94 ^b	6.27±1.17 ^c	5.99±0.89	5.05±0.33	5.44±0.94
P*	0.550	0.023	0.016	0.035	0.595	0.801	0.951

PET: peritoneal equilibration test; results are expressed as mean ± SD; *: ANOVA (*post-hoc* Tukey –

^a: P=0.014; ^b: P=0.009; ^c: P=0.022).

Table 4: Insulin levels (in pmol/L) during a PET (n=34).

Categories	Time (in minutes)						
	Zero	15	30	60	120	180	240
Overall	96±56	142±92	161±99	183±106	187±113	142±82	117±77
High	107±76	178±151	203±150	230±151	219±158	158±118	147±124
High-average	64±23	103±57	120±51	138±68	140±64	110±51	146±31
Low-average	105±47	144±50	144±35	191±71	203±88	160±58	124±50
Low	106±60	133±67	167±104	164±102	178±120	135±85	112±74
P*	0.328	0.467	0.380	0.330	0.513	0.573	0.422

PET: peritoneal equilibration test; results are expressed as mean ± SD; *: ANOVA (*post-hoc* Tukey).