

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

CURSO DE NUTRIÇÃO

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

BRUNA BELLINCANTA NICOLETTO

**NÍVEIS SÉRICOS DE LEPTINA, RESISTÊNCIA INSULÍNICA E
COMPOSIÇÃO CORPORAL CINCO ANOS PÓS-TRANSPLANTE
RENAL**

Porto Alegre

2010

BRUNA BELLINCANTA NICOLETTO

**NÍVEIS SÉRICOS DE LEPTINA, RESISTÊNCIA INSULÍNICA E
COMPOSIÇÃO CORPORAL CINCO ANOS PÓS-TRANSPLANTE
RENAL**

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Nutrição, à Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Ceratti Manfro

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Ingrid D. Schweigert Perry

Colaboradora: Ms. Nut. Gabriela Côrrea Souza

Porto Alegre

2010

BRUNA BELLINCANTA NICOLETTO

**NÍVEIS SÉRICOS DE LEPTINA, RESISTÊNCIA INSULÍNICA E COMPOSIÇÃO
CORPORAL CINCO ANOS PÓS-TRANSPLANTE RENAL**

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Nutrição, à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Curso de Graduação em Nutrição.

Porto Alegre, 15 de dezembro de 2010.

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova o Trabalho de Conclusão de Curso “Níveis séricos de leptina, resistência insulínica e composição corporal cinco anos pós-transplante renal”, elaborado por Bruna Bellincanta Nicoletto, como requisito parcial para obtenção de grau de Bacharel em Nutrição.

Comissão Examinadora:

Prof^a. Dr^a. Nut. Cileide Cunha Moulin (UFRGS)

Dr^a. Cristiane Bauermann Leitão (UFRGS)

Prof. Dr. Roberto Ceratti Manfro - Orientador

Aos meus pais

Rudimar Nicoletto e Jane Bellincanta Nicoletto
e ao meu namorado Rafael Delpino Gehrke.

AGRADECIMENTOS

Agradeço em especial aos meus pais Rudimar e Jane, pelo incentivo na busca de novas conquistas, pelo amor e compreensão de todos os momentos, e pela educação que serviu de base para que eu chegasse até aqui.

Ao meu namorado Rafael, pelo amor e cumplicidade de sempre.

A Ms. Nut. Gabriela Côrrea Souza, pela dedicação constante e imenso aprendizado pessoal e profissional.

A Prof^a. Dr^a. Nut. Ingrid D. Schweigert Perry, pelo incentivo e carinho de sempre.

Ao Prof. Dr. Roberto Ceratti Manfro, pela oportunidade e auxílio ao longo da realização desse trabalho.

Aos pacientes que participaram desse estudo, pelo entendimento e disponibilidade.

Aos colegas e amigos que acompanharam e apoiaram, de alguma forma, a realização desse trabalho, meus sinceros agradecimentos.

Ao Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelo espaço concedido.

Aos pesquisadores do Laboratório de Nefrologia, pela amizade e apoio.

Aos funcionários do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, à ajuda prestada.

Ao Fundo de Incentivo à Pesquisa (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelo suporte financeiro.

A Universidade Federal do Rio Grande do Sul e aos meus professores, pelo conhecimento proporcionado.

RESUMO

INTRODUÇÃO: O pós-transplante renal (TR) é marcado por alterações metabólicas, incluindo mudanças na composição corporal, leptinemia e resistência insulínica (RI). Estes são importantes fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV), que são as principais causas de complicações e morte após o transplante. **OBJETIVO:** Avaliar leptinemia, resistência insulínica (RI) e alterações na composição corporal e lípidos no período até cinco anos pós-transplante renal. **MÉTODOS:** 32 pacientes (18 homens, com média de idade de $41,5 \pm 11,4$ anos) e 19 indivíduos saudáveis foram incluídos no estudo. As variáveis analisadas foram: leptina sérica, RI (HOMA - *Homeostasis Model Assessment*), percentual de gordura corporal (%GC), circunferência muscular braquial (CMB), proteína C-reativa (PCR) e perfil lipídico. Os pacientes foram avaliados no momento do TR (T_1), aos três meses (T_2), um ano (T_3) e cinco anos (T_4) pós-TR. **RESULTADOS:** Os níveis séricos de leptina foram maiores nos urêmicos do que no grupo controle em T_1 [$11,9(9,2-25,2)$ e $7,7(5,2-9,9)$ ng/mL, respectivamente, $p < 0,0001$]. Nos transplantados renais, a leptinemia diminuiu em T_2 [$7,1(4,2-12,5)$, $p < 0,0001$], e aumentou numericamente em T_3 [$9,35(4,9-16,1)$], mantendo-se significativamente menor que em T_1 ($p = 0,034$). Os valores de T_4 [$9,2(5,7-21)$] e T_1 não foram estatisticamente diferentes. HOMA diminuiu em T_2 [$2,1(1,63-2,23)$ para $1,31(0,85-1,78)$; $p < 0,0001$] e aumentou numericamente em T_3 [$1,55(1,15-2,15)$] e T_4 [$2,1(1,6-2,85)$]. Não houve variação significativa nos valores de PCR e %GC durante todo o período do estudo. A CMB aumentou significativamente apenas em T_4 ($p < 0,0001$). No pós-TR imediato (T_2) observou-se um aumento de triglicerídeos (TG) ($146,3 \pm 44,9$ para $250,5 \pm 84,85$ mg/dL, $p < 0,0001$), colesterol total (CT) ($196,2 \pm 55,7$ para $232,8 \pm 61,5$ mg/dL, $p < 0,0001$) e colesterol LDL ($116,7 \pm 44,5$ para $135,5 \pm 52$ mg/dL, $p = 0,027$). Os valores de TG e LDL retornaram aos iniciais no primeiro ano pós-TR (T_3). Já os níveis de CT foram semelhantes aos do período pré-TR após o quinto ano de TR (T_4). Os valores de colesterol HDL não sofreram variação significativa ao longo do estudo. A leptina sérica correlacionou-se positivamente com o %GC durante todo o estudo [T_1 ($r = 0,56$; $p = 0,001$); T_2 ($r = 0,52$; $p = 0,002$); T_3 ($r = 0,39$; $p = 0,026$) e T_4 ($r = 0,77$; $p < 0,0001$)]. HOMA apresentou correlação positiva com leptinemia em T_3 ($r = 0,37$;

$p=0,037$) e T_4 ($r=0,42$; $p=0,035$). Na análise de regressão linear o sexo, %GC e HOMA são variáveis independentes para prever leptinemia em todos os momentos do estudo. **CONCLUSÃO:** A leptinemia e o HOMA diminuem no pós-TR imediato até pelo menos um ano pós-TR. Aos cinco anos pós-TR, níveis séricos de leptina, RI, PCR, %GC e perfil lipídico são semelhantes aos do período pré-TR. Este perfil metabólico está possivelmente associado à elevada incidência de DCV observada tardiamente nos pacientes transplantados renais.

Palavras chave: Leptina. Resistência à insulina. Composição corporal. Transplante renal.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Post-renal transplant (RT) period is characterized by metabolic changes, including changes in body composition, leptin and insulin resistance (IR). These are important risk factors for cardiovascular disease (CVD), which is the main cause of complications and death after transplantation. **OBJECTIVE:** To evaluate leptin, IR and changes in body composition and lipids in the period up to five years after renal transplantation. **METHODS:** 32 patients (18 men, mean age $41,5 \pm 11,4$ years) and 19 healthy individuals were included in the study. Variables analyzed were: serum leptin, IR (HOMA – Homeostasis Model Assessment), body fat percentage (BF%), arm muscle circumference (AMC), C-reactive protein (CRP) and lipid profile. Patients were evaluated at transplant time (T_1), at 3 months (T_2), 1 year (T_3) and 5 years (T_4) after transplantation. **RESULTS:** Serum leptin levels were higher in uremic than in control group at T_1 [$11,9(9,2-25,2)$ and $7,7(5,2-9,9)$ ng/mL, respectively, $p < 0,0001$]. In renal transplant patients, leptin decreased in T_2 [$7,1(4,2-12,5)$, $p < 0,0001$], and numerically increased in T_3 [$9,35(4,9-16,1)$], remaining significantly lower than T_1 ($p = 0,034$). T_4 [$9,2(5,7-21)$] and T_1 values were not statistically different. HOMA decreased in T_2 [$2,1(1,63-2,23)$ to $1,31(0,85-1,78)$; $p < 0,0001$] and numerically increased in T_3 [$1,55(1,15-2,15)$] and T_4 [$2,1(1,6-2,85)$]. There was no significant variation in CRP and BF% throughout the study period. AMC increased significantly only in T_4 ($p < 0,0001$). In T_2 , there was a significant increase of triglycerides (TG) ($146,3 \pm 44,9$ to $250,5 \pm 84,85$ mg/dL, $p < 0,0001$), total cholesterol (TC) ($196,2 \pm 55,7$ to $232,8 \pm 61,5$ mg/dL, $p < 0,0001$) and low-density lipoprotein-cholesterol (LDLc) ($116,7 \pm 44,5$ to $135,5 \pm 52$ mg/dL, $p = 0,027$). TG and LDLc levels returned to initial values in the first year post-RT (T_3). TC levels were similar to those of pre-RT period at fifth year of RT (T_4). The high-density lipoprotein-cholesterol (HDLc) did not vary significantly throughout the study. Serum leptin was positively correlated with BF% in the whole study [T_1 ($r = 0,56$; $p = 0,001$); T_2 ($r = 0,52$; $p = 0,002$); T_3 ($r = 0,39$; $p = 0,026$) and T_4 ($r = 0,77$; $p < 0,0001$)]. HOMA correlated positively with leptin levels at T_3 ($r = 0,37$; $p = 0,037$) and T_4 ($r = 0,42$; $p = 0,035$). In linear regression analysis, gender, BF% and HOMA are independent variables to predict

leptin levels in the whole study. **CONCLUSION:** Leptin levels and HOMA decrease in three months after RT until at least one year post-RT. At five years after RT, serum leptin, IR, CRP, BF% and lipid profile are similar to those of pre-RT period. This metabolic profile is possibly associated with high incidence of CVD observed late in renal transplant recipients.

Key words: Leptin. Insulin resistance. Body composition. Kidney transplantation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Ação da leptina no hipotálamo 19

Figura 2. Resistência à ação da leptina no hipotálamo em indivíduos obesos..... 20

Artigo original

Figura 1. Box-plot demonstrando os níveis séricos de leptina (ng/mL) até cinco anos pós-transplante renal 60

Figura 2. Box-plot demonstrando os valores de HOMA (*Homeostasis Model Assesment*) até cinco anos pós-transplante renal 61

LISTA DE TABELAS

Artigo original

Tabela 1. Composição corporal de transplantados renais até cinco anos pós-transplante renal	56
Tabela 2. Marcadores bioquímicos em transplantados renais até cinco anos pós-transplante renal	57
Tabela 3. Correlação entre leptina e parâmetros de composição corporal até cinco anos pós-transplante renal	58
Tabela 4. Correlações da leptina com HOMA, PCR e TFG até cinco anos pós-transplante renal	59

LISTA DE ABREVIATURAS

%GC – Percentual de Gordura Corporal

ABTO – Associação Brasileira de Transplante de Órgãos

ANZDATA – *Australia & New Zealand Dialysis and Transplant Registry*

cHDL – Colesterol-HDL (do inglês *High-Density Lipoprotein*)

cLDL – Colesterol-LDL (do inglês *Low-Density Lipoprotein*)

CB – Circunferência Braquial

CC – Composição Corporal

CMB – Circunferência Muscular Braquial

CT – Colesterol Total

DC – Densidade Corporal

DCV – Doenças Cardiovasculares

DM – Diabetes Mellito

DMPT – Diabetes Mellito Pós-Transplante

GC – Gordura Corporal

HLA – Antígenos Leucocitários Humanos

HOMA – *Homeostasis Model Assessment*

IMC – Índice de Massa Corporal

MMC – Massa Magra Corporal

mRNA – Ácido Ribonucléico Mensageiro

NCE – Nefropatia Crônica do Enxerto

PCR – Proteína C-Reativa

PON1 – Paraoxanase 1

RI – Resistência Insulínica

TFG – Taxa de Filtração Glomerular

TG – Triglicerídeos

SUMÁRIO

RESUMO.....	5
ABSTRACT.....	7
LISTA DE FIGURAS.....	9
LISTA DE TABELAS.....	10
LISTA DE ABREVIATURAS.....	11
1 INTRODUÇÃO.....	15
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	17
2.1 TRANSPLANTE RENAL.....	17
2.2 LEPTINA.....	18
2.2.1 Ações da leptina.....	19
2.3 OBESIDADE.....	22
2.3.1 Ganho de peso pós-transplante renal.....	22
2.3.2 Composição corporal no transplante renal.....	24
2.3.3 Resistência insulínica e inflamação no transplante renal.....	25
3 JUSTIFICATIVA.....	28
4 OBJETIVOS.....	29
4.1 OBJETIVO GERAL.....	29
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	29
REFERÊNCIAS.....	30

5 ARTIGO ORIGINAL	38
5.1 REVISTA DE ESCOLHA.....	38
Resumo.....	40
Introdução.....	41
Metodologia.....	43
Resultados.....	45
Discussão.....	49
Referências.....	52
Tabelas.....	56
Figuras.....	60
Legendas.....	62
6 CONCLUSÃO	64
APÊNDICES	65
APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	66
APÊNDICE B - Ficha para Coleta de Dados.....	68
ANEXOS	71
ANEXO A - Normas de submissão de artigo para revista: Journal of Renal Nutrition...	72
ANEXO B - Primeiro estudo publicado: SOUZA et al. Serum leptin, insulin resistance, and body fat after renal transplantation. Journal of Renal Nutrition, v. 18, n. 6, p. 479-488, 2008.....	74

1 INTRODUÇÃO

O transplante renal é a terapia de substituição renal com melhor custo-efetividade, e proporciona aos pacientes renais crônicos melhor qualidade e expectativa de vida (JOFRE et al., 2008). É o tratamento de escolha para grande parte dos pacientes com doença renal em estágio terminal. Nas últimas décadas já foi reconhecida a significativa melhora nas sobrevidas do enxerto e do paciente, entre os receptores de transplante renal. A sobrevida após o transplante varia de 82% nos casos em cinco anos para receptores de rim de doadores falecidos a 91,6% para receptores de rim de doadores vivos antígenos leucocitários humanos (HLA) idênticos (SERUR et al., 2010; NARAYANAN et al., 2010). A terapia imunossupressora, principalmente os inibidores da calcineurina-fosfatase (ciclosporina e tacrolimus), são responsáveis, em parte, pela maior sobrevida dos pacientes transplantados e pela redução na dose de glicocorticóides. Entretanto, o uso da terapia imunossupressora pode trazer efeitos colaterais importantes (YABU; VINCENTI, 2009).

Ganho de peso e alterações metabólicas são comuns no pós-transplante renal, e têm efeitos adversos como: elevação da pressão arterial sanguínea, disfunção do metabolismo da glicose e hiperlipidemia; os quais aumentam o risco de desenvolvimento de doença cardiovascular (DCV), principal causa de óbito após o transplante renal (YOUNG; NEUMAYER; GORDON, 2010; SPAGNOLETTI et al., 2009).

As alterações metabólicas no pós-transplante renal podem também ser influenciadas pelos níveis séricos de leptina. A leptina é um hormônio que está envolvido na regulação do apetite, ingestão alimentar e metabolismo energético (ZHANG et al., 1994; FRIEDMAN; HALAAS, 1998). Em pacientes renais crônicos, os níveis séricos de leptina estão elevados (HOROZ et al., 2009), devendo-se principalmente à diminuída taxa de filtração glomerular que essa população apresenta (KSHATRIYA et al., 2010). Sendo assim, após o transplante renal imediato os níveis séricos de leptina diminuem e não diferem de valores encontrados em indivíduos saudáveis (SOUZA et al., 2008a). Já está bem estabelecida na

literatura científica a associação direta da leptinemia com o Índice de Massa Corporal (IMC) (KOKOT et al., 1999; KAGAN et al., 1999), gordura corporal (GC) e dose de imunossupressores (KOKOT et al., 1999; EL HAGGAN et al., 2004; MALYSZKO et al., 2005). Além disso, altos níveis de leptina estão associados com aumento de resistência insulínica (KAYACAN et al., 2003) e marcadores inflamatórios em transplantados renais (MARTIN; QASIM; REILLY, 2008), caracterizando alterações no perfil metabólico destes pacientes.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 TRANSPLANTE RENAL

De acordo com a Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO), dos 5998 transplantes realizados em 2009 no Brasil, 71% foram de rim (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS, 2009). O transplante renal é, comprovadamente, a terapia de substituição renal com melhor custo-efetividade. Essa é uma forma de tratamento para a doença renal crônica que proporciona aos pacientes melhor qualidade e expectativa de vida (JOFRE et al., 2008).

O transplante renal pode ser entendido em três fases: pré-transplante, pós-transplante imediato e pós-transplante tardio. Na primeira fase, o paciente frequentemente está em tratamento dialítico ou conservador e apresenta problemas nutricionais e metabólicos relacionados à desnutrição, dislipidemia, hipertensão e desequilíbrio no metabolismo do cálcio, fósforo e vitamina D (BROSNAHAN; FRAER, 2010). O período pós-transplante renal imediato é caracterizado pelas quatro a seis semanas após a cirurgia. O paciente é submetido ao uso de medicação imunossupressora dois dias antes do transplante quando recebe o rim de doador vivo, e no momento do transplante, quando o doador é falecido. Após o transplante, o paciente segue em uso da medicação de forma crônica. A imunossupressão pode trazer alguns efeitos adversos, com impacto negativo na morbidade e mortalidade de transplantados renais (ROSENBERG et al., 2005).

O uso da terapia imunossupressora mais eficiente e seletiva levou a melhoras significativas nas sobrevidas de curto prazo dos pacientes e enxertos renais. No entanto, em longo prazo, os resultados são insatisfatórios e a grande maioria das perdas ocorre por doença crônica do enxerto renal (nefrotoxicidade, rejeição crônica) e óbito com enxerto funcionante (HARIHARAN et al., 2000). Entre as causas de

óbito, a doença cardiovascular é a mais comum, sendo responsável por 40 a 50% da mortalidade nesta população (FERNÁNDEZ-FRESNEDO et al., 2006).

A terapia imunossupressora, especialmente os glicocorticóides, ciclosporina e tacrolimus, estão associados a efeitos metabólicos colaterais, incluindo hipercatabolismo protéico, obesidade, hiperlipidemia, intolerância à glicose e diabetes mellito pós-transplante (DMPT), hipertensão, entre outros. (ISIKLAR et al., 1998; JEZIOR et al., 2007; PORRINI et al., 2006).

2.2 LEPTINA

Em 1953, pesquisadores propuseram que uma substância produzida no tecido adiposo com atuação no hipotálamo, seria capaz de causar uma interferência negativa na ingestão energética, controlando, dessa forma, o peso corporal. Essa substância estaria em proporção ao grau de massa gorda apresentado pelo indivíduo (KENNEDY, 1953). Somente em 1994, foi descoberto o gene *ob* e a proteína por ele codificada: a leptina. Ela foi identificada como uma proteína de 16 kDa, composta por 167 aminoácidos e produzida no tecido adiposo. Na sua descoberta, ratos mutantes com genótipo *ob/ob*, que não produziam leptina, apresentavam fome constante e incapacidade de controlar o apetite, tornando-se obesos (ZHANG et al., 1994). Dessa forma, a leptina estaria relacionada com a regulação da saciedade e do comportamento alimentar (CONSIDINE et al., 1996; FRIEDMAN; HALAAS, 1998).

2.2.1 Ações da leptina

A leptina age no sistema nervoso central, mais especificamente no hipotálamo, diminuindo as concentrações de neuropeptídeo Y. Essa molécula, por sua vez, está envolvida no estímulo à ingestão alimentar e redução do gasto energético, contribuindo para o aumento do peso corporal. Dessa forma, a leptina leva a supressão dessas atividades, favorecendo a saciedade e o controle de peso em indivíduos saudáveis (FRIEDMAN; HALAAS, 1998; CONSIDINE et al., 1996; STEPHENS, 1995) (figura 1).

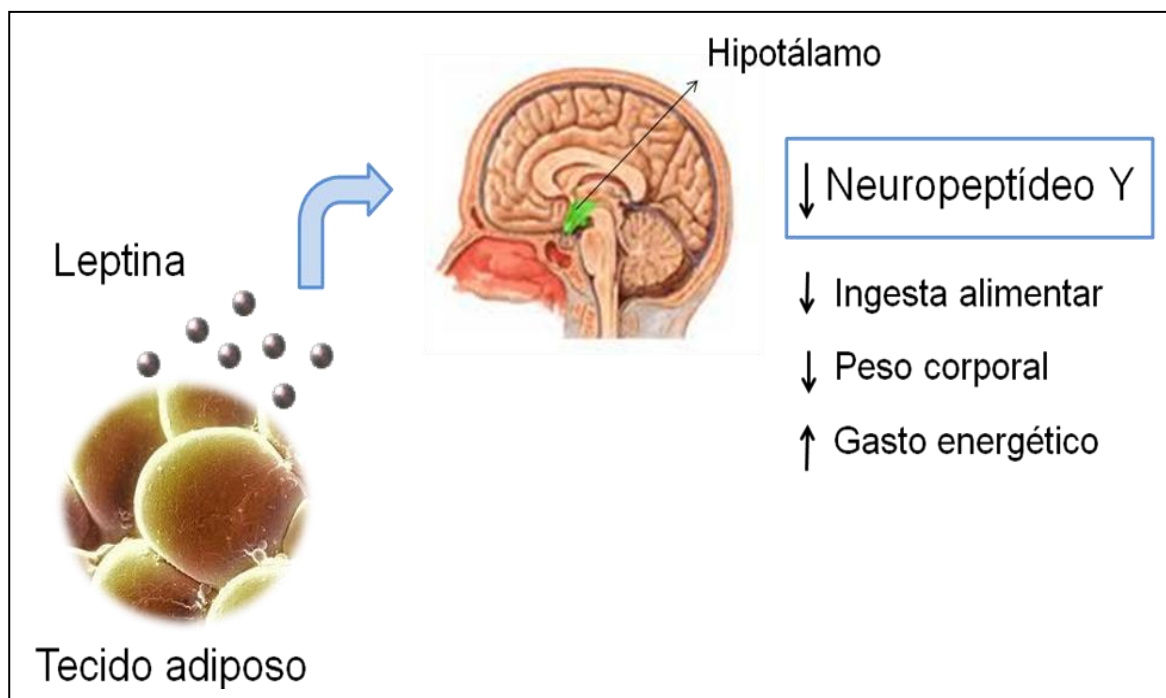


Figura 1. Ação da leptina no hipotálamo (*Fonte:* Ilustração do autor)

A partir da ação da leptina no hipotálamo, poderia se deduzir que quanto maiores os níveis de leptina, melhor seria o controle do peso corporal. No entanto, observou-se que a maioria dos indivíduos obesos apresenta níveis séricos de leptina aumentados (CONSIDINE et al., 1996). Acredita-se que este fato se deva a uma resistência à ação da leptina nessa população (LANDT et al., 2003; MAGNI et al.,

2005). Sendo assim, os níveis de neuropeptídeo Y estão aumentados no hipotálamo, contribuindo para o aumento do peso corporal. Em obesos, supõe-se um ciclo vicioso, onde há maior concentração de leptina, maior resistência à sua ação e consecutivo ganho de peso (CARO et al., 1996) (figura 2).

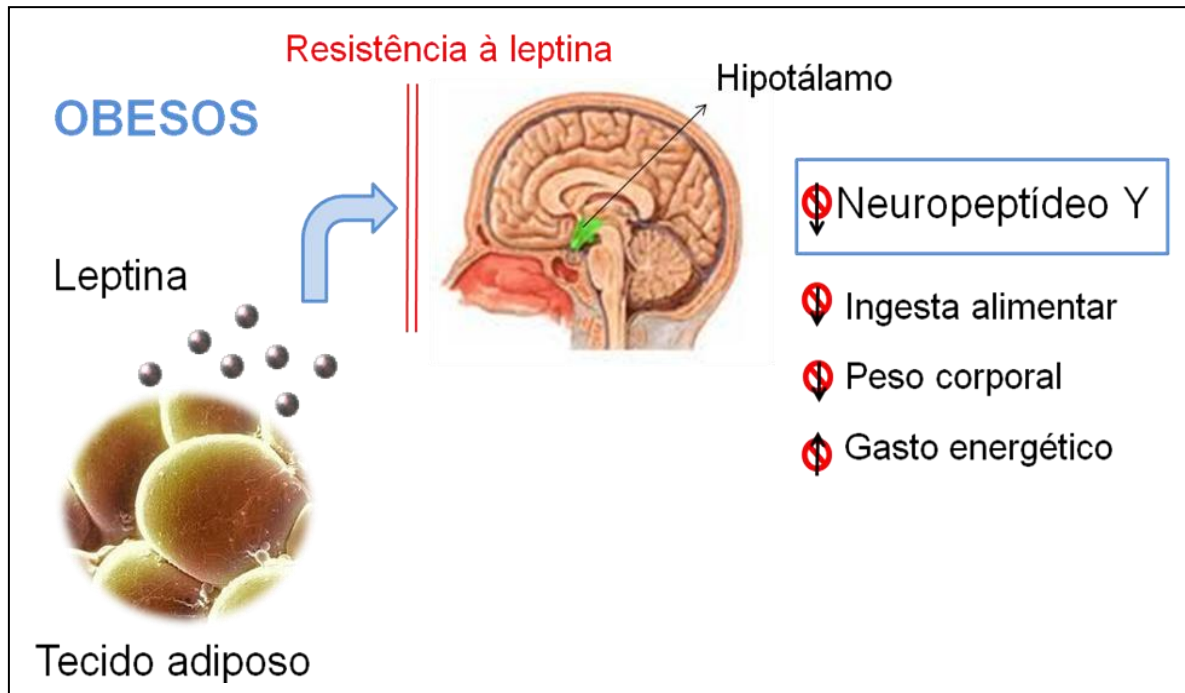


Figura 2. Resistência à ação da leptina no hipotálamo em indivíduos obesos.
(Fonte: Ilustração do autor)

A resistência à leptina pode envolver diversos mecanismos, como mutações genéticas, dificuldades de acesso ao tecido alvo pela barreira hemato-encefálica ou ação de outras moléculas, como a proteína C-reativa (PCR). A PCR é uma proteína de fase aguda e um marcador inflamatório. Estudos sugerem que ela possa estar envolvida na resistência à leptina, no entanto não está estabelecido na literatura o mecanismo pelo qual essa relação acontece (MARTIN; QASIM; REILLY, 2008). Além disso, há evidências de que a leptina induz a expressão de PCR nas células endoteliais das artérias coronarianas (SINGH et al., 2007); e a PCR expressa nessas células teria um papel importante no processo de aterosclerose e no

desenvolvimento de doenças cardiovasculares (CALABRÓ; WILLERSON; YEH, 2003).

Além de atuar no sistema nervoso central, a leptina também desempenha funções em tecidos periféricos, como pâncreas, fígado, tecido muscular e adiposo (BJORBAEK; KAHN, 2004), órgãos onde são expressos os receptores de leptina (HOUSEKNECHT; PORTOCARRERO, 1998). Uma das funções periféricas mais importantes da leptina diz respeito à redução da síntese e secreção de insulina (SEUFERT, 2004). A ação da leptina sobre a célula beta-pancreática acontece da seguinte forma: a leptina causa uma hiperpolarização pela ativação de canais de potássio dependentes de ATP, levando a uma diminuição na frequência dos potenciais de ação. Essa diminuição da frequência vem acompanhada por uma diminuição na concentração de cálcio, o que leva a menor secreção de insulina pela célula (KIEFFER et al., 1997). Em pacientes renais crônicos terminais, há evidências de que a hiperleptinemia acentuada prejudica a secreção de insulina e pode contribuir para a intolerância à glicose nessa população (STENVINKEL; LÖNNQVIST; SCHALLING, 1999).

Além disso, a leptina tem efeitos aterogênicos potenciais como a indução da disfunção endotelial, estimulação de reação inflamatória, estresse oxidativo, diminuição da atividade da paraoxonase 1 (PON1) – enzima responsável pelo papel antioxidante e anti-inflamatório do colesterol-HDL (do inglês *high-density lipoprotein*) (cHDL) (KLEEMOLA et al., 2002) – e agregação plaquetária (REN, 2004; KNUDSON et al., 2005). Estudos sugerem que a hiperleptinemia pode ter um papel importante na obesidade associada com doenças cardiovasculares e aterosclerose (REN, 2004; SINGHAL et al., 2002).

Em pacientes renais crônicos, os níveis séricos de leptina estão elevados (HOROZ et al., 2009), principalmente por causa da diminuída taxa de filtração glomerular que essa população apresenta (KSHATRIYA et al., 2010). Dessa forma, a leptina, que é depurada em grande parte pelo rim, será menos excretada, tendo seus níveis sanguíneos aumentados (MITCH, 2005). Acredita-se que outros fatores podem estar envolvidos na hiperleptinemia encontrada em pacientes urêmicos, como a inflamação crônica (HEIMBURGER et al., 1997) e a hiperinsulinemia (STENVINKEL; HEIMBURGER; LÖNNQVIST, 1997). Após o transplante renal, os

níveis de leptina diminuem de maneira significativa no período imediato (SOUZA et al., 2008a). Entretanto, a hiperleptinemia, no pós-transplante renal tardio, tem sido relatada em diversos estudos, frequentemente associada ao ganho de peso (KAYACAN et al., 2003; EL HAGGAN et al., 2004). Já está bem estabelecida na literatura a associação direta da leptinemia com IMC (KOKOT et al., 1999; KAGAN et al., 1999) e GC em transplantados renais (KOKOT et al., 1999; EL HAGGAN et al., 2004; MALYSZKO et al., 2005).

Estudos sugerem que níveis elevados de leptina podem ser considerados fator de risco para o desenvolvimento de doença cardíaca, em indivíduos com sobrepeso e obesidade. A manutenção de um estado de hiperleptinemia pós-transplante pode estar associado a fatores de risco para doença cardiovascular (REN, 2004).

2.3 OBESIDADE

2.3.1 Ganho de peso pós-transplante renal

O ganho de peso é um problema freqüente em transplantados renais. O aumento ponderal foi evidenciado em diversos estudos, sendo maior no primeiro ano pós-transplante (CHANG; MCDONALD, 2008; MARCÉN et al., 2007; THOMA; GROVER; SHOKER, 2006). Um estudo demonstrou um aumento do IMC de $7,7 \pm 10,8\%$ no primeiro ano e $10,9 \pm 12,6\%$ no quinto ano pós-transplante renal, onde a prevalência de obesidade no período pré-transplante era de 18% e, ao final de cinco anos, aumentou para 29% (THOMA; GROVER; SHOKER, 2006). Em uma coorte acompanhada por vinte anos no Brasil, o ganho de peso pós-transplante observado foi progressivo e significativo. No período pré-transplante, 22% dos pacientes eram

classificados pelo seu IMC como sobrepeso ou obesidade, no sexto mês pós-transplante estas taxas já representavam 44% dos pacientes, em cinco anos 54% e aos dez anos 60%. O mesmo estudo concluiu que pacientes com melhor taxa de filtração glomerular apresentam maior ganho de peso (TORRES et al., 2007).

As possíveis causas para o aumento de peso pós-transplante se devem à liberação de restrições alimentares seguidas durante o período de diálise (TORRES et al., 2007), à melhora da função renal (PIRSCH, 2008) e do apetite (KOKOT et al., 1999; VAN DEN HAM et al., 2002) e à administração de corticoesteróides (RIKE et al., 2008; EL HAGGAN et al., 2002). Há evidências de que sexo feminino, etnia negra e jovens ganham mais peso no período pós-transplante renal (POTLURI; HOU, 2010).

O tipo de imunossupressão pode afetar o ganho de peso pós-transplante renal, sendo este maior nos pacientes em uso de ciclosporina A do que naqueles em uso de tacrolimus. Os autores sugerem que o tacrolimus não tenha maior impacto no ganho de peso devido a seus efeitos adversos, como anorexia (ERSOY et al., 2008). Quanto à influência do uso de esteróides no ganho de peso, a literatura é controversa. Um aumento do IMC foi observado entre transplantados renais mesmo na ausência de esteróides (ELSTER et al., 2008). No entanto, um estudo mostra que pacientes em uso contínuo de prednisona apresentam ganho de peso e este é maior do que em pacientes que deixaram a corticoterapia aos seis meses pós-transplante (EL HAGGAN et al., 2006).

Peso e IMC elevados estão associados com pior sobrevida do enxerto e do paciente (HAMIDIAN JAHROMI; JALALI; ROOZBEH, 2009; GHAHRAMANI; REEVES; HOLLENBEAK, 2008). Um estudo retrospectivo que analisou a base de dados *Australia & New Zealand Dialysis and Transplant Registry* (ANZDATA), na Oceania, mostrou que um aumento de peso maior ou igual a 20% no primeiro ano e maior ou igual a 10% no segundo ano pós-transplante está relacionado com maiores taxas de mortalidade nessa população (CHANG; MCDONALD, 2008). Estudos mostram que, no transplante renal, o ganho de peso apresenta correlação positiva com a leptinemia (KOKOT et al., 1999; KAGAN et al., 1999).

2.3.2 Composição corporal no transplante renal

As alterações de peso podem levar a mudanças na composição corporal (CC). A CC é considerada um importante marcador e indicador da saúde e do estado nutricional do paciente. Sua determinação pode servir para o monitoramento de mudanças nas reservas de tecido adiposo e massa magra, sendo assim um parâmetro para medir a eficácia de intervenções terapêuticas (KYLE; PICCOLI; PICHARD; 2003).

Não há um consenso na literatura quanto às alterações de massa magra corporal (MMC) no pós-transplante renal imediato. Alguns pesquisadores sugerem uma diminuição da massa magra em dez semanas pós-transplante (DOLGOS et al., 2009), enquanto outros apontam um aumento da MMC em três meses (EL HAGGAN et al., 2002). Já no período tardio pós-transplante, há evidências de um aumento da MMC em um e dois anos pós-transplante renal (EL HAGGAN et al., 2002; EL HAGGAN et al., 2006). A medida da circunferência muscular braquial (CMB) pode ser utilizada a fim de estimar MMC. Estudo que avaliou massa magra em transplantados renais através dessa medida observou que há um aumento significativo da MMC em um ano pós-transplante. Os autores atribuem esse aumento de massa magra a baixas doses de esteróides nesse período e ausência de episódios de rejeição aguda (EL HAGGAN et al., 2002).

A massa gorda corporal também sofre variações no pós-transplante renal. O aumento da gordura corporal (GC) parece ser maior nas mulheres, sendo atribuído à maior ingestão de calorias, menor atividade física e ação hormonal (MOREAU et al., 2006). Alguns estudos sugerem que o aumento do percentual de gordura corporal (%GC) pode ser observado tanto no período imediato pós-transplante quanto no pós-transplante tardio. Uma pesquisa, que avaliou pacientes após 10 semanas do transplante, mostrou um aumento de 2,2% da massa gorda nessa população, e idade, PCR, tempo de diálise e dose cumulativa de prednisona foram considerados fatores determinantes para esta elevação da gordura corporal (DOLGOS et al., 2009).

No período tardio pós-transplante, as alterações na massa gorda corporal também são observadas e parecem estar associadas, principalmente, às terapias imunossupressoras. Um estudo que avaliou dois grupos de pacientes, grupo A – uso de prednisona até os 6 meses pós-transplante – e B – uso de corticóides ao longo do estudo (2 anos), mostrou que em 2 anos pós-transplante o grupo que seguiu com corticoterapia aumentou em 10% a massa gorda corporal, enquanto que no outro grupo não houve mudanças significativas (EL HAGGAN et al., 2006). Estudos mostram que o %GC apresenta correlação positiva com a leptinemia em transplantados renais (EL HAGGAN et al., 2004).

O tecido adiposo é visto como um órgão endócrino, responsável pela secreção de diversas adipocinas, que estão envolvidas em funções biológicas, como homeostase energética, sensibilidade à insulina, inflamação e metabolismo dos lípidos. Uma desregulação na secreção de adipocinas, freqüentemente observada quando há um excesso de tecido adiposo, tem sido relacionada com resistência insulínica, inflamação e dislipidemias (WAKI; TONTONOZ, 2007).

Após o transplante renal, as dislipidemias também são encontradas, relacionando-se, principalmente, à medicação imunossupressora. Transplantados renais em uso de inibidores da calcineurina apresentam níveis de triglicerídeos (TG), colesterol total (CT) e colesterol-LDL (cLDL) (do inglês *low-density lipoprotein*) elevados a partir do primeiro mês pós-transplante (ERSOY et al., 2008). Alguns estudos sugerem que ao final do primeiro ano pós-transplante, esses valores permanecem maiores do que os do período pré-transplante renal (ERSOY et al., 2008; SOUZA et al., 2008b).

2.3.3 Resistência insulínica e inflamação no transplante renal

A obesidade está fortemente associada com um quadro de inflamação crônica, devendo-se principalmente à produção alterada de adipocinas e depósito de

gordura central (MESHKANI; ADELI, 2009). A inflamação associada à obesidade desempenha um papel importante no metabolismo da insulina, diminuindo a sua sinalização e ocasionando a resistência insulínica. No entanto, o mecanismo específico pelo qual a inflamação e a resistência insulínica estão relacionadas ainda não está completamente elucidado (FUENTES; RÓSZER; RICOTE, 2010).

A leptina exerce influência sobre a redução da síntese e secreção de insulina. Um estudo experimental utilizou ratos sem sinalização de leptina nas células beta-pancreáticas, dividindo-os em dois grupos: grupo A – tratado com metformina para aumentar a sensibilidade à insulina, e grupo B – tratado com diazóxido para diminuir a produção de insulina. Ambos os grupos foram expostos aos tratamentos com o propósito de tentar corrigir a resistência. O grupo A não normalizou a hiperinsulinemia, e o grupo B melhorou a sensibilidade à insulina, sugerindo que a hiperinsulinemia precede a resistência à insulina em ratos sem sinalização da leptina nas células beta-pancreáticas (GRAY et al., 2010). Também há evidências da relação entre leptina e insulina em humanos. Em estudo que avaliou as mudanças na sensibilidade à insulina durante terapia de reposição de leptina em pacientes com deficiência de leptina, observou-se que a hiperleptinemia pode contribuir para o aumento de resistência insulínica na obesidade (PAZ-FILHO et al., 2008).

O método mais amplamente utilizado para avaliação da resistência à insulina é o índice *Homeostasis Model Assessment* (HOMA), que utiliza valores de glicose e insulina plasmáticos. Em transplantados renais, o índice HOMA é considerado um bom marcador para resistência insulínica (PÉREZ-FLORES et al., 2010).

No período pós-transplante renal, a resistência insulínica está associada à leptinemia (KAYACAN et al., 2003), e ambas apresentam comportamento semelhante. A resistência insulínica diminui no pós-transplante renal imediato, com valores retornando aos iniciais em seis meses pós-transplante (SOUZA et al., 2008a). Entre os fatores de risco associados à resistência insulínica em transplantados renais, são citados a medicação imunossupressora, a obesidade e o depósito central de gordura corporal (SUI et al., 2008; OTERDOOM et al., 2007). A resistência insulínica tem sérias conseqüências, estando associada à disfunção do enxerto (DE VRIES et al., 2003) e ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares (MEIGS et al., 2007).

Além disso, a resistência insulínica pode contribuir para o desenvolvimento de diabetes mellito pós-transplante (DMPT). Dados na literatura mostram que a incidência de DMPT pode variar entre 15 e 20% (VALDERHAUG et al., 2007). O DMPT está associado à disfunção e perda precoce do enxerto renal, desenvolvimento de doença cardiovascular e até mesmo redução da sobrevida dos pacientes acometidos (VINCENTI et al., 2007).

A inflamação crônica observada na obesidade tem sido estudada como um importante fator associado ao desenvolvimento de diabetes mellito (DM) (WAKI; TONTONNOZ, 2007). Acredita-se que, no tecido adiposo de indivíduos obesos, ocorra um acúmulo de macrófagos, que seriam responsáveis pela secreção de marcadores inflamatórios associados à resistência insulínica e ao desenvolvimento de DM (WAKI; TONTONNOZ, 2007; FUENTES; RÓSZER; RICOTE, 2010). Há evidências de que os produtos secretados pelos macrófagos, principalmente a interleucina-6, estimulam a produção de PCR pelo fígado (GANter et al., 1989; GANAPATHI et al., 1990). A PCR, um importante marcador inflamatório, apresenta correlação positiva com a resistência insulínica (DEVARAJ et al., 2010) e está associada a uma diminuição da sinalização da insulina (XU et al., 2007; D'ALESSANDRIS et al., 2007).

A literatura mostra uma associação entre PCR e doença arterial coronariana em pacientes candidatos a transplante renal, apontando a inflamação como um fator de risco para doença cardiovascular (DCV) nessa população (BARRIONUEVO et al., 2010). No pós-transplante renal, há evidências de que a PCR dosada em três meses pós-transplante é um marcador independente para nefropatia crônica do enxerto (NCE) (SANCHO et al., 2010).

As doenças cardiovasculares são as principais causas de óbito após o transplante renal (YOUNG; NEUMAYER; GORDON, 2010). Os fatores de risco para DCV compreendem alterações comuns após o transplante renal, como mudanças na leptinemia, composição corporal, resistência insulínica e dislipidemias (SOUZA et al., 2008a). Esse fato torna importante o acompanhamento de transplantados renais, a fim de caracterizar o perfil metabólico desses pacientes no período tardio pós-transplante.

3 JUSTIFICATIVA

O pós-transplante renal é marcado por alterações metabólicas, incluindo mudanças na composição corporal, alterações na leptinemia, resistência insulínica e dislipidemias. Estes são importantes fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, que são as principais causas de complicações e morte após o transplante. Dessa forma, aprimorar o conhecimento sobre o perfil metabólico pós-transplante renal se faz importante, a fim de guiar a terapêutica clínica e nutricional para o transplante renal bem sucedido.

Estudo prévio realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre avaliou os níveis séricos de leptina, resistência à insulina, mudanças na composição e no peso corporal no primeiro ano pós-transplante renal. Os níveis séricos de leptina diminuíram significativamente durante o primeiro ano pós-transplante, enquanto o IMC e o %GC aumentaram significativamente nesse período, e os valores de HOMA permaneceram estáveis. Houve correlação positiva entre IMC e %GC durante o estudo e entre leptina e insulina apenas no período de um ano pós-transplante (SOUZA et al., 2008a). Sendo assim, sugere-se que as alterações nutricionais e metabólicas observadas após o transplante renal podem contribuir para um maior risco cardiovascular.

O acompanhamento desta coorte de pacientes se faz importante para o conhecimento do perfil metabólico desses pacientes em um período mais tardio ao transplante renal. Dessa forma, buscou-se avaliar a coorte cinco anos pós-transplante, e comparou-se com valores obtidos no primeiro estudo (SOUZA et al., 2008a).

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar leptinemia, resistência insulínica e alterações na composição corporal e lípidos no período até cinco anos pós-transplante renal.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar os níveis séricos de leptina em cinco após o transplante;
- Avaliar a resistência insulínica no pós-transplante renal tardio;
- Avaliar as modificações na composição corporal através do percentual de gordura e circunferência muscular do braço (CMB);
- Avaliar alterações de peso (kg) e a prevalência de sobrepeso e obesidade por meio do IMC em cinco anos pós-transplante;
- Verificar as correlações e associações entre parâmetros antropométricos e bioquímicos;
- Comparar as variáveis do período de cinco anos pós-transplante com os resultados observados em estudo prévio (SOUZA et al., 2008a) nos períodos pré-transplante, pós-transplante imediato (três meses) e um ano após o transplante.

REFERÊNCIAS

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS (ABTO). **Registro Brasileiro de Transplantes**. Ano XV, n. 4, Jan/Dez, 2009.

BARRIONUEVO, J. D. et al. Prevalence of cardiovascular disease in kidney transplant candidates: Outpatient cardiac evaluation. **Transplantation Proceedings**, v. 42, n. 8, p. 3126-3127, 2010.

BJORBAEK, C.; KAHN, B. B. Leptin signaling in the central nervous system and the periphery. **Recent Progress in Hormone Research**, v. 59, p. 305-331, 2004.

BROSNAHAN, G.; FRAER, M. Management of chronic kidney disease: What is the evidence? **Southern Medical Journal**, v. 103, n. 3, p. 222-230, 2010.

CALABRÓ, P.; WILLERSON, J. T.; YEH, E. T. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. **Circulation**, v. 108, n. 16, p. 1930-1932, 2003.

CARO, J. F. et al. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: A possible mechanism for leptin resistance. **Lancet**, v. 348, n. 9021, p. 159-161, 1996.

CHANG, S. H.; MCDONALD, S. P. Post-kidney transplant weight change as marker of poor survival outcomes. **Transplantation**, v. 85, n. 10, p. 1443-1448, 2008.

CONSIDINE, R. V. et al. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans. **New England Journal of Medicine**, v. 334, n. 5, p. 292-295, 1996.

D'ALESSANDRIS, C. et al. C-reactive protein induces phosphorylation of insulin receptor substrate-1 on Ser307 and Ser 612 in L6 myocytes, thereby impairing the insulin signaling pathway that promotes glucose transport. **Diabetologia**, v. 50, n. 4, p. 840-849, 2007.

DEVARAJ, S. et al. Role of C-reactive protein in contributing to increased cardiovascular risk in metabolic syndrome. **Current Atherosclerosis Report**, v. 12, n. 2, p. 110-118, 2010.

DE VRIES, A. P. J. et al. Insulin resistance as putative cause of chronic renal transplant dysfunction. **American Journal of Kidney Disease**, v. 41, n. 4, p. 859-867, 2003.

DOLGOS, S. et al. Determinants of short-term changes in body composition following renal transplantation. **Scandinavian Journal of Urology and Nephrology**, v. 43, n. 1, p. 76-83, 2009.

EL HAGGAN, W. et al. Early evolution of nutritional status and body composition after kidney transplantation. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 40, n. 3, p. 629-637, 2002.

EL HAGGAN, W. et al. Serum leptin, body fat, and nutritional markers during the six months post-kidney transplantation. **Metabolism-Clinical and Experimental**, v. 53, n. 5, p. 614-619, 2004.

EL HAGGAN, W. et al. The evolution of weight and body composition in renal transplant recipients: Two-year longitudinal study. **Transplantation Proceedings**, v. 38, n. 10, p. 3517-3519, 2006.

ELSTER, E. A. et al. Obesity following kidney transplantation and steroid avoidance immunosuppression. **Clinical Transplantation**, v. 22, n. 3, p. 354-359, 2008.

ERSOY, A. et al. Calcineurin inhibitors and post-transplant weight gain. **Nephrology**, v. 13, n. 5, p. 433-439, 2008.

FERNÁNDEZ-FRESNEDO, G. et al. Traditional cardiovascular risk factors as clinical markers after kidney transplantation. **Transplantation Reviews**, v. 20, p. 88-94, 2006.

FRIEDMAN, J. M.; HALAAS, J. L. Leptin and the regulation of body weight in mammals. **Nature**, v. 395, n. 6704, p. 763-770, 1998.

FUENTES, L.; RÓSZER, T.; RICOTE, A. Inflammatory mediators and insulin resistance in obesity: Role of nuclear receptor signaling in macrophages. **Mediators of Inflammation**, doi:10.1155/2010/219583, 2010.

GANAPATHI, M. K. et al. Induction of C-reactive protein by cytokines in human hepatoma cell lines is potentiated by caffeine. **The Biochemical Journal**, v. 269, n. 1, p. 41-46, 1990.

GANTER, U. et al. Dual control of C-reactive protein gene expression by interleukin-1 and interleukin-6. **The EMBO Journal**, v. 8, n. 12, p. 3773-3779, 1989.

GHAHRAMANI, N.; REEVES, W. B.; HOLLENBEAK, C. Association between increased body mass index, calcineurin inhibitor use, and renal graft survival. **Experimental and Clinical Transplantation**, v. 6, n. 3, p. 199-202, 2008.

GRAY, S. L. et al. Hyperinsulinemia precedes insulin resistance in mice lacking pancreatic beta-cell leptin signaling. **Endocrinology**, v. 151, n. 9, p. 4178-4186, 2010.

HAMIDIAN JAHROMI, A.; JALALI, G. A.; ROOZBEH, J. Impact of obesity on development of chronic renal allograft dysfunction. **Saudi Journal of Kidney Disease and Transplantation**, v. 20, n. 3, p. 375-377, 2009.

HARIHARAN, S. et al. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. **New England Journal of Medicine**, v. 342, n. 9, p. 605-612, 2000.

HEIMBURGER, O. et al. Serum immunoreactive leptin concentration and its relation to the body fat content in chronic renal failure. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 8, n. 9, p. 1423-1430, 1997.

HOROZ, M. et al. The relationship between leptin level and oxidative status parameters in hemodialysis patients. **Artificial Organs**, v. 33, n. 1, p. 81-85, 2009.

HOUSEKNECHT, K. L.; PORTOCARRERO, C. P. Leptin and its receptors: Regulators of whole-body energy homeostasis. **Domestic Animal Endocrinology**, v. 15, n. 6, p. 457-475, 1998.

ISIKLAR, I. et al. Effects of renal transplantation on body composition. **Transplantation Proceedings**, v. 30, n. 3, p. 831-832, 1998.

JEZIOR, D. et al. Posttransplant overweight and obesity: Myth or reality? **Transplantation Proceedings**, v. 39, n. 9, p. 2772-2775, 2007.

JOFRE, R. et al. Changes in quality of life after renal transplantation. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 32, n. 1, p. 93-100, 1998.

KAGAN, A. et al. Leptin in CAPD patients: serum concentrations and peritoneal loss. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 14, n. 2, p. 400-405, 1999.

KAYACAN, S. M. et al. The changes in serum leptin, body fat mass and insulin resistance after renal transplantation. **Clinical Transplantation**, v. 17, n. 1, p. 63-68, 2003.

KENNEDY, G. C. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. **Proceedings of the Royal Society of London Series B-Biological Sciences**, v. 140, n. 901, p. 578-592, 1953.

KIEFFER, T. J. et al. Leptin suppression of insulin secretion by the activation of ATP-sensitive K⁺ channels in pancreatic beta-cells. **Diabetes**, v. 46, n. 6, p. 1087-1093, 1997.

KLEEMOLA, P. et al. Dietary determinants of serum paraoxonase activity in healthy humans. **Atherosclerosis**, v. 160, n. 2, p. 425-432, 2002.

KNUDSON, J. D. et al. Leptin receptors are expressed in coronary arteries, and hyperleptinemia causes significant coronary endothelial dysfunction. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 289, n. 1, p. H48-H56, 2005.

KOKOT, F. et al. Plasma immunoreactive leptin and neuropeptide Y levels in kidney transplant patients. **American Journal of Nephrology**, v. 19, n. 1, p. 28-33, 1999.

KSHATRIYA, S. et al. Obesity hypertension: The emerging role of leptin in renal and cardiovascular dyshomeostasis. **Current Opinion in Nephrology and Hypertension**, v. 19, n. 1, p. 72-78, 2010.

KYLE, U. G.; PICCOLI, A.; PICHARD, C. Body composition measurements: Interpretation finally made easy for clinical use. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 6, n. 4, p. 387-393, 2003.

LANDT, M. et al. Role of protein binding in renal elimination of leptin. **Clinical Endocrinology**, v. 59, n. 1, p. 44-48, 2003.

MAGNI, P. et al. Free and bound plasma leptin in normal weight and obese men and women: Relationship with body composition, resting energy expenditure, insulin-

sensitivity, lipid profile and macronutrient preference. **Clinical Endocrinology**, v. 62, n. 2, p. 189-196, 2005.

MALYSZKO, J. et al. Correlations between leptin, body composition, bone mineral density, and bone metabolism in kidney transplant recipients. **Transplantation Proceedings**, v. 37, n. 5, p. 2151-2153, 2005.

MARCÉN, R. et al. High body mass index and posttransplant weight gain are not risk factors for kidney graft and patient outcome. **Transplantation Proceedings**, v. 39, n. 7, p. 2205-2207, 2007.

MARTIN, S. S.; QASIM, A.; REILLY, M. P. Leptin resistance: A possible interface of inflammation and metabolism in obesity-related cardiovascular disease. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 52, n. 15, p. 1201-1210, 2010.

MEIGS, J. B. et al. Impact of insulin resistance on risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in people with metabolic syndrome. **Diabetes Care**, v. 30, n. 5, p. 1219-1225, 2007.

MESHKANI, R.; ADELI, K. Hepatic insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular disease. **Clinical Biochemistry**, v. 42, n. 13-14, p. 1331-1346, 2009.

MITCH, W. E. Cachexia in chronic kidney disease: A link to defective central nervous system control of appetite. **Journal of Clinical Investigation**, v. 115, n. 6, p. 1476-1478, 2005.

MOREAU, K. et al. Long-term evolution of body composition after renal transplantation: 5-year survey. **Journal of Renal Nutrition**, v. 16, n. 4, p. 291-299, 2006.

NARAYANAN, R. et al. Delayed graft function and the risk of death with graft function in living donor kidney transplant recipients. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 56, n. 5, p. 961-970, 2010.

OTERDOOM, L. H. et al. Determinants of insulin resistance in renal transplant recipients. **Transplantation**, v. 83, n. 1, p. 29-35, 2007.

PAZ-FILHO, G. et al. Changes in insulin sensitivity during leptin replacement therapy in leptin deficient patients. **American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism**, v. 295, p. E1401-E1408, 2008.

PIRSCH, J. D. Weight gain after kidney transplantation: Weigh too much! **Transplantation**, v. 85, n. 10, p. 1387-1388, 2008.

PÉREZ-FLORES, I. et al. Incidence and risk factors for the metabolic syndrome and posttransplant diabetes in renal transplant recipients taking tacrolimus. **Transplantation Proceedings**, v. 42, n. 8, p. 2902-2904, 2010.

PORRINI, E. et al. Impact of metabolic syndrome on graft function and survival after cadaveric renal transplantation. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 48, n. 1, p. 134-142, 2006.

POTLURI, K.; HOU, S. Obesity in kidney transplant recipients and candidates. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 56, n. 1, p. 143-156, 2010.

REN, J. Leptin and hyperleptinemia - From friend to foe for cardiovascular function. **Journal of Endocrinology**, v. 181, n. 1, p. 1-10, 2004.

RIKE, A. H. et al. Cardiovascular risk, cardiovascular events, and metabolic syndrome in renal transplantation: Comparison of early steroid withdrawal and chronic steroids. **Clinical Transplantation**, v. 22, n. 2, p. 229-235, 2008.

ROSENBERGER, J. et al. Factors modifying stress from adverse effects of immunosuppressive medication in kidney transplant recipients. **Clinical Transplantation**, v. 19, n. 1, p. 70-76, 2005.

SANCHO, A. et al. Posttransplant inflammation associated with onset of chronic kidney disease. **Transplantation Proceedings**, v. 42, n. 8, p. 2896-2898, 2010.

SERUR, D. et al. Deceased-donor kidney transplantation: improvement in long-term survival. **Nephrology Dialysis Transplantation**, doi: 10.1093/ndt/gfq415, 2010.

SEUFERT, J. Leptin effects on pancreatic beta-cell gene expression and function. **Diabetes**, v. 53, p. S152-S158, 2004.

SINGH, P. et al. Leptin induces C-reactive protein expression in vascular endothelial cells. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 27, n. 9, p. 302-307, 2007.

SINGHAL, A. et al. Influence of leptin on arterial distensibility - A novel link between obesity and cardiovascular disease? **Circulation**, v. 106, n. 15, p. 1919-1924, 2002.

SOUZA, G. C. et al. Serum leptin, insulin resistance, and body fat after renal transplantation. **Journal of Renal Nutrition**, v. 18, n. 6, p. 479-488, 2008a.

SOUZA, G. C. et al. Insulin resistance, body fat percentage, and lipid abnormalities as risk factors for cardiovascular diseases in renal transplant recipients: A 1-year analysis. **Transplantation Proceedings**, v. 40, n. 3, p. 761-763, 2008b.

SPAGNOLETTI, G. et al. Cardiovascular risk profile in kidney transplant recipients treated with two immunosuppressive regimens: Tacrolimus and mycophenolate mofetil versus everolimus and low-dose cyclosporine. **Transplantation Proceedings**, v. 41, n. 4, p. 1175-1177, 2009.

STENVINKEL, P.; HEIMBURGER, O.; LONNQVIST, F. Serum leptin concentrations correlate to plasma insulin concentrations independent of body fat content in chronic renal failure. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 12, n. 7, p. 1321-1325, 1997.

STENVINKEL, P.; LÖNNQVIST, F.; SCHALLING, M. Molecular studies of leptin: Implications for renal disease. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 14, n. 5, p. 1103-1112, 1999.

STEPHENS, T. W. et al. The role of neuropeptide-Y in the antiobesity action of the obese gene-product. **Nature**, v. 377, n. 6549, p. 530-532, 1995.

SUI, W. G. et al. Clinical study of the risk factors of insulin resistance and metabolic syndrome after kidney transplantation. **Transplant Immunology**, v. 20, n. 1-2, p. 95-98, 2008.

THOMA, B.; GROVER, V. K.; SHOKER, A. Prevalence of weight gain in patients with better renal transplant function. **Clinical Nephrology**, v. 65, n. 6, p. 408-414, 2006.

TORRES, M. et al. Weight gain post-renal transplantation and its association with glomerular filtration rate. **Transplantation Proceedings**, v. 39, n. 2, p. 443-445, 2007.

VALDERHAUG, T. G. et al. Reduced incidence of new-onset posttransplantation diabetes mellitus during the last decade. **Transplantation**, v. 84, p. 1125-1130, 2007.

VAN DEN HAM, E. C. H. et al. Nutritional considerations in renal transplant patients. **Blood Purification**, v. 20, n. 2, p. 139-144, 2002.

VINCENTI, F. et al. Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. **American Journal of Transplantation**, v. 7, n. 6, p. 1506-1514, 2007.

XU, J. W. et al. C-reactive protein suppresses insulin signaling in endothelial cells: role of spleen tyrosine kinase. **Molecular Endocrinology (Baltimore, Md.)**, v. 21, n. 2, p. 564-573, 2007.

WAKI, H.; TONTONOZ, P. Endocrine functions of adipose tissue. **Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease**, v. 2, p. 31-56, 2007.

YABU, J. M.; VINCENTI, F. Kidney transplantation: the ideal immunosuppression regimen. **Advances in Chronic Kidney Disease**, v. 16, n. 4, p. 226-233, 2009.

YOUNG, J. B.; NEUMAYER, H. H.; GORDON, R. D. Pretransplant cardiovascular evaluation and posttransplant cardiovascular risk. **Kidney International**, v. 78, p. S1-S7, 2010.

ZHANG, Y. Y. et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homolog. **Nature**, v. 372, n. 6505, p. 425-432, 1994.

5 ARTIGO ORIGINAL

5.1 REVISTA DE ESCOLHA

Journal of Renal Nutrition

Fator de impacto: 1,204 (JCR – 2008)

Número de citações: 471

ISSN: 1051-2276

Leptinemia, resistência insulínica e alterações metabólicas após cinco anos de transplante renal revelam perfil associado a doenças cardiovasculares.

Bruna Bellincanta Nicoletto¹, Gabriela Corrêa Souza², Luiz Felipe Gonçalves^{2,3}, César Costa^{2,3}, Ingrid Dalira Schweigert Perry^{1,3}, Roberto Ceratti Manfro^{2,3}

¹ Curso de Nutrição, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil; Centro de Estudos em Alimentação e Nutrição, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil.

² Serviço de Nefrologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

³ Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

Projeto realizado em: Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Rio Grande do Sul – Brasil.

Financiamento: Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Endereço para correspondência da instituição:

Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA
Rua Ramiro Barcelos, 2350; sala 2030
90035-0003 – Porto Alegre, RS – Brasil

Endereço para correspondência do autor:

Roberto Ceratti Manfro M.D.

Serviço de Nefrologia. Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA

Rua Ramiro Barcelos, 2350; sala 2030

90035-003 – Porto Alegre, RS – Brasil

Telefone: (51) 3359-8295 – Fax: (51) 3359-8001

E-mail: rmanfro@hcpa.ufrgs.br

E-mail: gabriela.souza@ufrgs.br

Título reduzido: Leptina, resistência insulínica e alterações metabólicas no transplante renal

Leptinemia, resistência insulínica e alterações metabólicas após cinco anos de transplante renal revelam perfil associado a doenças cardiovasculares.

Objetivo: Avaliar leptinemia, resistência insulínica (RI) e alterações na composição corporal e lípidos no período até cinco anos pós-transplante renal.

Delineamento: Estudo longitudinal.

Cenário: Hospital de Clínicas de Porto Alegre/RS, Brasil.

Pacientes: 32 transplantados renais foram acompanhados até cinco anos pós-transplante. Incluiu-se um grupo controle com 19 indivíduos saudáveis, pareados por sexo, idade e Índice de Massa Corporal.

Métodos: Dados foram coletados no momento do transplante (T₁), três meses (T₂), um ano (T₃) e cinco anos (T₄) pós-transplante. Analisou-se leptina, RI pelo índice *Homeostasis Model Assessment* (HOMA), perfil lipídico e composição corporal através do percentual de gordura corporal (%GC) e circunferência muscular braquial (CMB).

Resultados: Em T₁, urêmicos apresentaram maior leptinemia que o grupo controle. Nos transplantados renais, a leptina diminuiu em T₂; e em T₄ não foi diferente de T₁ [T₁:11,9(9,2-25,2); T₄:9,2(5,7-21); p=1]. HOMA também diminuiu em T₂; e em T₄ foi semelhante ao período pré-transplante [T₁:2,1(1,63-2,23); T₄:2,1(1,6-2,85); p=1]. Não houve variação significativa no %GC durante o estudo, entretanto a CMB aumentou significativamente em T₄ (p<0,0001). Em T₂, colesterol total, triglicerídeos e cLDL aumentaram; e em T₄ o perfil lipídico foi semelhante a T₁. Pela análise de regressão linear, sexo, %GC e HOMA foram fatores preditores independentes da leptinemia em todos os momentos.

Conclusão: Leptina e HOMA diminuem no pós-transplante imediato até pelo menos um ano pós-transplante. Aos cinco anos, leptina, RI, %GC e perfil lipídico são semelhantes aos do período pré-transplante. Este perfil metabólico está possivelmente associado à elevada incidência de doença cardiovascular observada tardiamente nos transplantados renais.

Palavras-chave: Leptina. Resistência à insulina. Composição corporal. Transplante renal.

INTRODUÇÃO

A leptina é um hormônio secretado principalmente pelo tecido adiposo, com efeitos na composição corporal através de seu envolvimento com o metabolismo energético, com a regulação do apetite e com a ingestão alimentar^{1,2}. Em pacientes renais crônicos, os níveis séricos de leptina estão elevados³, devendo-se principalmente à diminuída taxa de filtração glomerular que essa população apresenta⁴. Acredita-se que outros fatores podem estar envolvidos na hiperleptinemia em pacientes urêmicos, como a inflamação crônica⁵ e a hiperinsulinemia⁶. Após o transplante renal imediato, os níveis séricos de leptina diminuem de maneira significativa⁷. Entretanto, estudos sugerem que seis meses após o transplante as concentrações de leptina aumentam significativamente^{8,9}. Vários fatores estão relacionados com a expressão gênica da leptina. O nível de ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) da leptina no tecido adiposo e suas concentrações circulantes estão diretamente relacionados com o Índice de Massa Corporal (IMC), gordura corporal (GC) e dose de imunossuppressores⁹⁻¹¹.

Estudos prévios sugerem que a leptina possa estar envolvida em algumas alterações metabólicas que ocorrem no pós-transplante renal, incluindo ganho de peso, aumento da GC, dislipidemias e diabetes mellito pós-transplante¹². O ganho de peso é maior no primeiro ano pós-transplante¹³⁻¹⁵, e está associado com pior sobrevida do enxerto e do paciente^{16,17}.

As alterações de peso podem levar as mudanças na composição corporal, como aumento do percentual de gordura corporal (%GC)^{18,19}, variável também associada à leptinemia^{9,11}. Alguns estudos sugerem que o aumento do %GC pode ser observado tanto no período imediato pós-transplante, quanto no tardio e parece estar relacionado às terapias imunossupressoras¹⁸. Quanto às alterações na massa magra corporal (MMC) no pós-transplante renal imediato, não há um consenso na literatura.

A leptinemia também pode influenciar o metabolismo dos lipídeos. Após o transplante renal, as dislipidemias também são encontradas, relacionando-se, principalmente, à medicação imunossupressora. Alguns estudos sugerem que ao final do primeiro ano pós-transplante, esses valores permanecem maiores do que os do período pré-transplante^{7,20}.

A leptina desempenha funções na célula beta-pancreática, reduzindo a secreção de insulina²¹. No período pós-transplante renal, a resistência insulínica (RI) está associada à leptinemia⁸, e ambas apresentam comportamento semelhante. Entre os fatores de risco associados à RI em transplantados renais, são citados a medicação imunossupressora, a obesidade e o depósito central de gordura corporal^{22,23}. A RI tem sérias conseqüências, estando associada à disfunção do enxerto²⁴ e ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV)²⁵. Além disso, tanto leptina como RI tem uma relação com marcadores inflamatórios²⁶, como a proteína C-reativa (PCR), a qual é descrita como sendo um marcador independente para nefropatia crônica do enxerto²⁷.

As alterações metabólicas no pós-transplante renal, como mudanças na composição corporal, leptinemia, resistência insulínica, desenvolvimento de diabetes e dislipidemias são importantes fatores de risco para o desenvolvimento de DCV, que são as principais causas de complicações e morte após o transplante renal^{28,29}. O presente estudo é uma continuidade, até o quinto ano pós-transplante renal de estudo prévio do nosso grupo⁷, no qual avaliou-se a concentração sérica de leptina, a RI e as alterações na composição corporal e lípidos no período até cinco anos pós-transplante renal.

METODOLOGIA

Delineamento e população em estudo

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, acreditado pelo Conselho Nacional de Pesquisa do Ministério da Saúde do Brasil. Trata-se de um estudo longitudinal, onde em um período de doze meses, trinta e dois pacientes urêmicos candidatos a transplante renal de um hospital universitário foram selecionados para participarem do estudo. Um grupo controle com 19 indivíduos saudáveis, pareados por sexo, idade e IMC foi incluído no momento basal. Dados e amostras de soro foram coletados em quatro momentos: antes do transplante (T₁), três meses (T₂), um ano (T₃) e cinco anos (T₄) pós-transplante. Na coleta inicial do receptor de doador

vivo, os dados foram obtidos até dois dias antes da cirurgia, e no caso de receptor de doador falecido, imediatamente antes da cirurgia. Os critérios de exclusão adotados foram idade menor de 18 anos, diabetes mellito (DM) pré-transplante, re-transplantes, corticoterapia prévia ao transplante e uso de drogas antilipidêmicas. Todos pacientes receberam terapia imunossupressora tríplice, que constou de corticóides, inibidores da calcineurina (ciclosporina ou tacrolimus) e um antiproliferativo (azatioprina, micofenolato ou sirolimus).

Antropometria

A avaliação antropométrica constou de peso, estatura, %GC e circunferência muscular braquial (CMB). As medidas foram realizadas com o paciente em jejum, sem sapatos e vestindo roupas leves. Aferiu-se peso (kg) e estatura (m) para cálculo do IMC (kg/m^2), que foi classificado a partir dos pontos de corte propostos pela Organização Mundial de Saúde (OMS)³⁰. Para mensuração do %GC, foi utilizado o protocolo proposto por Durnin e Womersley³¹. Medidas de quatro dobras cutâneas (bíceps, tríceps, subescapular e supra-ilíaca) foram aferidas no lado oposto ao do acesso vascular ou no lado não dominante do corpo, com um adipômetro Lange (Cambridge Instrument, Cambridge, MA, USA). As medidas foram repetidas três vezes pelo mesmo aferidor e utilizou-se a média dos valores encontrados para aplicação na fórmula: densidade corporal (DC) = $(A - B) \times \log \sum 4 \text{ dobras}$, sendo A e B constantes dependentes de idade e sexo. A partir da DC, estimou-se o %GC pela fórmula de Siri³²: $\%GC = (4,95 / DC) - 4,5 \times 100$. A medida da circunferência braquial (CB) foi realizada no lado oposto ao acesso vascular ou no lado não dominante do corpo, no ponto médio do braço, entre o acrômio e o olecrânio, com o auxílio de uma fita métrica inextensível, com precisão de 1mm. Para cálculo da CMB, utilizou-se a fórmula³³: $\text{CMB (cm)} = \text{CB (cm)} - \pi \times [\text{dobra cutânea tricripital (mm)} \times 10]$.

Bioquímica

Foram coletadas amostras de sangue após 12 horas de jejum. O sangue foi centrifugado para obtenção das alíquotas de soro, que foram então armazenadas, em duplicata, a temperatura de -80°C

para realização de exames laboratoriais. Os níveis de creatinina, PCR ultra-sensível, glicemia em jejum, insulina e perfil lipídico [colesterol total (CT), colesterol-*high density lipoprotein* (cHDL) e triglicérides (TG)] foram determinados com técnicas padronizadas. O colesterol-*low density lipoprotein* (cLDL) foi calculado pela fórmula de Friedewald: $cLDL = CT - (cHDL + TG/5)$, quando o nível de TG foi menor que 400 mg/dL. A concentração de leptina foi dosada pelo método de radioimunoensaio (RIA), utilizando-se o Human Leptin RIA Kit (Millipore Corporation, Billerica, MA, USA). A sensibilidade do método é de 0,5 ng/mL, e os coeficientes interensaio e intraensaio são 6,2% e 8,3%, respectivamente. Para avaliar resistência insulínica, utilizou-se o *Homeostasis Model Assessment* (HOMA): $HOMA = \text{insulina plasmática } (\mu\text{UI/mL}) \times \text{glicose em jejum (mmol/L)} / 22,5$. A taxa de filtração glomerular (TFG) foi calculada pela fórmula MDRD³⁴: $TFG = 186,3 \times (\text{creatinina sérica})^{-1,154} \times (\text{idade})^{-0,023} \times K$, sendo K uma constante dependente de sexo e etnia.

Análises estatísticas

Os dados foram processados e analisados com uso do Programa Statistical Package for Social Sciences, versão 18 (SPSS Inc, Chicago, IL). Teste t Student e Mann-Whitney foram utilizados para comparações. Equações de estimativa generalizada com ajuste de Bonferroni foram utilizadas para avaliar variações ao longo do tempo. O coeficiente de correlação de Spearman foi utilizado para avaliar as correlações entre diferentes parâmetros. O nível de significância utilizado foi de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Trinta e dois pacientes foram inicialmente incluídos no estudo, e acompanhados pelo período de cinco anos após o transplante. Entre o primeiro e o quinto ano pós-transplante, dos trinta e dois pacientes, dois (6,25%) faleceram, quatro (12,5%) perderam o enxerto e um (3,1%) desenvolveu DM pós-transplante, restando vinte e cinco pacientes (78,1%) elegíveis na última análise (T₄).

No início do estudo, 56% dos pacientes eram do sexo masculino, 72% receptores de rins de doadores falecidos, com a média de idade de $41,5 \pm 11,4$ anos e tempo de diálise pré-transplante de $41,7 \pm 32,1$ meses. Características demográficas e clínicas dos pacientes já foram publicadas anteriormente em estudo de Souza et al. (2008)⁷.

Composição corporal

A Tabela 1 apresenta a evolução dos parâmetros antropométricos, nos quatro momentos do estudo. O IMC apresentou aumento gradual durante o período do estudo, com significância estatística a partir do primeiro ano após o transplante ($p=0,006$ vs. T_1). Aos cinco anos, o IMC foi significativamente maior do que nos outros períodos ($p<0,0001$ vs. T_1 e T_2 ; $p=0,002$ vs. T_3). Em homens, o IMC aumentou significativamente em T_3 ($p=0,017$ vs. T_2) e manteve-se em T_4 , sendo significativamente maior que os valores em T_1 ($p=0,004$) e T_2 ($p=0,002$). Em mulheres, o aumento foi significativo em T_4 , quando comparado aos períodos pré-transplante ($p=0,002$) e um ano pós-transplante ($p=0,011$).

A média de ganho de peso em cinco anos pós-transplante foi de $6,5 \pm 6,9$ kg, equivalente a um aumento $10,6 \pm 11,6\%$ do peso inicial. Houve uma tendência ($p=0,051$) a um maior aumento de IMC entre as mulheres.

A prevalência de sobrepeso e obesidade aumentou ao longo do estudo. No período pré-transplante, 6% dos pacientes apresentavam IMC igual ou maior que 25 kg/m^2 . Aos três meses, esse valor era de 25% e em um ano aumentou para 43,75%. Ao final de cinco anos pós-transplante, 64% dos pacientes apresentavam sobrepeso ou obesidade.

No grupo total de pacientes, não houve variação significativa no %GC durante todo o período do estudo. No entanto, no sexo masculino, um aumento do %GC foi observado em um ano pós-transplante em relação ao período de três meses ($p=0,038$), e em cinco anos o %GC foi igual ao momento inicial. Nas mulheres, o %GC diminuiu numericamente no terceiro mês e aumentou

significativamente no quinto ano pós-transplante ($p=0,005$ vs. T_2). Como já era esperado, o %GC foi maior nas mulheres do que nos homens ($p<0,0001$).

Os valores de CMB, utilizados para estimar MMC, aumentaram significativamente em cinco anos pós-transplante, quando comparados aos outros períodos do estudo ($p<0,0001$ vs. T_1 , T_2 e T_3). Nos homens e nas mulheres, a CMB apresentou o mesmo comportamento que na amostra total de pacientes. Como já era esperado, a CMB foi maior no sexo masculino do que no feminino ($p<0,0001$).

Marcadores bioquímicos

A Figura 1 apresenta a variação dos níveis séricos de leptina nos pacientes transplantados renais, bem como a leptinemia no grupo de indivíduos saudáveis. No momento pré-transplante, os pacientes urêmicos apresentaram níveis séricos de leptina mais elevados que o grupo de indivíduos saudáveis [11,9 (9,2 – 25,2) e 7,7 (5,2 – 9,9) ng/mL, respectivamente, $p<0,0001$]. Observando apenas o grupo do pacientes renais, no pós-transplante imediato, a concentração de leptina diminuiu de maneira significativa [de 11,9 (9,2 – 25,2) para 7,1 (4,2 – 12,5) ng/mL em T_2 , $p<0,0001$] assemelhando-se aos valores encontrados no grupo controle [7,1 (4,2 – 12,5) vs. 7,7 (5,2 – 9,9) ng/mL, $p=0,907$]. Em um ano de transplante, a leptinemia aumentou numericamente para 9,35 (4,9 – 16,1) ng/mL, mantendo-se significativamente menor que em T_1 ($p=0,034$). Os valores de T_4 e T_1 não foram estatisticamente diferentes [9,2 (5,7 – 21) vs. 11,9 (9,2 – 25,2) ng/mL, respectivamente, $p=1$]. O comportamento da leptinemia nas mulheres foi semelhante ao da amostra total, com uma diminuição dos níveis séricos da leptina em T_2 [de 26,2 (12,4-35) para 10,5 (6,95-17,2) ng/mL, $p<0,0001$] e um aumento numérico em T_3 [11 (8,9-17,2) ng/mL], mantendo-se significativamente menor que em T_1 ($p=0,001$). Em T_4 [21 (8,6-51) ng/mL], os valores retornam aos iniciais ($p=1$ vs. T_1). Entre os homens, houve uma diminuição dos níveis séricos de leptina no pós-transplante imediato [de 10,1 (8,1-12,8) para 5,1 (2,8-8,2) ng/mL, $p=0,008$], no entanto, esses valores voltaram aos iniciais em um ano pós-transplante [6,7 (3,8-12,7) ng/mL, $p=1$ vs. T_1], e mantiveram-se em cinco anos [6,8 (3,3-12,5) ng/mL,

$p=1$ vs. T_1]. Como já era esperado, os níveis séricos de leptina foram maiores nas mulheres do que nos homens ($p<0,0001$).

A Figura 2 apresenta os valores de HOMA até cinco anos pós-transplante renal. A resistência insulínica no pós-transplante apresentou comportamento semelhante à leptinemia. Os valores de HOMA diminuíram significativamente no pós-transplante renal imediato [de 2,1 (1,63 – 2,23) para 1,31 (0,85 – 1,78); $p<0,0001$] e aumentaram numericamente no período tardio, atingindo o valor de 1,55 (1,15 – 2,15) em um ano e 2,1 (1,6 – 2,85) aos cinco anos de transplante. Estratificando por sexos, tanto os homens quanto as mulheres apresentaram o mesmo comportamento da amostra total para resistência insulínica. No entanto, os homens apresentaram valores de HOMA maiores do que as mulheres ($p=0,039$).

Parâmetros bioquímicos de PCR, perfil lipídico, glicemia e TFG são apresentados na Tabela 2. A PCR variou ao longo do estudo ($p=0,023$), porém apenas uma diminuição numérica foi observada em T_2 e T_3 . Em T_4 os valores de PCR aumentaram, entretanto sem significância estatística. Estratificando por sexos, não houve variação da PCR entre os homens, nem entre as mulheres. No pós-transplante imediato, observou-se um aumento de TG, CT e cLDL em relação ao período inicial do estudo ($p<0,0001$; $p<0,0001$ e $p<0,05$, respectivamente). Os valores de TG e cLDL retornaram aos iniciais em T_3 . Já os níveis de CT foram semelhantes aos do período pré-transplante em T_4 . Os valores de cHDL e glicemia não sofreram variação significativa ao longo do estudo. A TFG, como esperado, apresentou aumento significativo em três meses pós-transplante, mantendo-se estável em T_3 e T_4 , quando comparada a T_1 ($p<0,0001$).

Correlações

As correlações entre leptina e parâmetros antropométricos são apresentadas na Tabela 3. A leptina sérica correlacionou-se com o IMC nos momentos pós-transplante, quando um aumento do IMC também foi observado. Nos homens, a correlação entre leptinemia e IMC apresentou comportamento semelhante ao da amostra total de pacientes. Em mulheres, leptina e IMC se

correlacionaram em T₁, T₃ e T₄. Leptina e %GC se correlacionaram positivamente durante todo o estudo. Em homens, houve correlação positiva entre leptina e %GC apenas em T₂ e T₄; e nas mulheres em T₁. Na amostra total de transplantados renais, não houve correlação entre leptinemia e CMB.

Estratificando por sexos, a leptina correlacionou-se positivamente com CMB em T₂ nos homens e T₁ nas mulheres.

As correlações entre leptina e marcadores bioquímicos são apresentadas na Tabela 4. A leptinemia apresentou correlação positiva com HOMA em T₃ e T₄. Nos homens, leptina e HOMA se correlacionaram em todos os momentos do estudo, e nas mulheres, apenas em T₁ e T₄. Níveis séricos de leptina e PCR não se correlacionaram em nenhum momento tanto para a amostra total, como para homens e mulheres. Leptina e TFG também não se correlacionaram em nenhum momento.

Uma correlação positiva foi encontrada entre IMC e %GC durante todos os períodos do estudo: T₁ (r=0,370; p=0,037), T₂ (r=0,406; p=0,021), T₃ (r=0,434; p=0,013) e T₄ (r=0,581; p=0,013). HOMA se correlacionou positivamente com TFG em apenas em T₂ (r=0,435, p=0,013). HOMA e PCR não se correlacionaram em nenhum momento do estudo.

Na análise de regressão linear sexo, %GC e HOMA são variáveis independentes para prever leptinemia em todos os momentos do estudo.

DISCUSSÃO

Os nossos resultados sugerem que, em cinco anos pós-transplante renal, leptinemia e resistência insulínica são semelhantes ao período pré-transplante. Em relação à composição corporal, não houve variação no %GC, entretanto observou-se um aumento da CMB ao final do estudo. O ganho de peso apresentou aumento gradual em cinco anos pós-transplante. Outros estudos têm associado esse aumento à liberação das restrições alimentares seguidas durante o período de diálise³⁵, à melhora da função renal³⁶ e do apetite¹⁰ e ao uso de corticoesteróides³⁷. O aumento do IMC em transplantados

renais também foi observado em estudos prévios, sendo maior no primeiro ano pós-transplante^{13,14}. Entretanto, um estudo francês mostrou um aumento significativo do IMC cinco anos pós-transplante, e que este aumento de peso é maior no sexo feminino³⁸, resultado que se assemelha aos nossos achados. Em nossa população, as mulheres transplantadas renais apresentaram uma tendência a um maior aumento do IMC.

Apesar do ganho de peso observado em nosso estudo, o %GC não variou em nossa população. Esse resultado difere de estudos publicados na literatura, que relataram um aumento do %GC pós-transplante renal imediato e tardio³⁹. Há evidências de um aumento de massa gorda no primeiro mês¹⁹ e no quinto ano pós-transplante renal³⁸, devendo-se principalmente ao uso da medicação imunossupressora¹⁸. Entretanto, corroborando com nossos resultados, El Haggan e colaboradores (2002) não encontraram variação no %GC da amostra total de transplantados renais em um ano de acompanhamento. No entanto, observaram um aumento do %GC em mulheres no primeiro ano pós-transplante³⁷. Em nosso estudo, as mulheres apresentaram um aumento da massa gorda em cinco anos pós-transplante, em comparação ao período de três meses pós-transplante. Foi sugerido que as mulheres apresentam consumo calórico elevado, atividade física reduzida e ação hormonal, o que contribui para o ganho de peso e aumento do %GC³⁸.

A composição corporal no pós-transplante renal apresentou variação em se tratando da MMC, que aumentou em cinco anos pós-transplante. Nossos resultados diferem dos achados de Habedank et al. (2009), que encontraram uma diminuição da massa magra em um ano pós-transplante renal³⁹. No entanto, outros estudos apontaram um aumento da MMC no pós-transplante tardio, referindo-se ao período de um e dois anos pós-transplante renal^{18,37}. Foi sugerido que este aumento esteja relacionado com baixas doses de esteróides no período tardio pós-transplante e ausência de rejeição aguda³⁷.

As alterações de peso e composição corporal estão relacionadas com a leptinemia. Pela análise de regressão linear, sexo, %GC e HOMA foram fatores preditores independentes da leptinemia. Além disso, os níveis séricos de leptina se correlacionaram positivamente com IMC no período pós-transplante renal e com %GC em todos os momentos do nosso estudo. No período pré-transplante

renal, os pacientes urêmicos apresentaram maiores níveis de leptina que os indivíduos saudáveis, resultado já observado em estudos prévios^{3,10}. Há relatos de que essa diferença se deva a melhora da função renal⁴ e a um quadro de inflamação crônica⁵ e hiperinsulinemia⁶. Após o transplante renal, no período imediato, houve uma diminuição da leptinemia, também já evidenciada na literatura⁸⁻¹⁰. Em cinco anos pós-transplante, os níveis séricos de leptina foram iguais ao do período pré-transplante. Outros estudos, com menor tempo de acompanhamento, observaram um aumento da leptinemia em seis meses pós-transplante, no entanto, os valores permaneceram menores do que no momento pré-transplante renal^{8,9}.

A leptina se correlacionou com a resistência insulínica no pós-transplante renal tardio. Outros estudos associam níveis séricos de leptina e resistência insulínica, na população geral²⁶, assim como em transplantados renais⁸. A resistência insulínica diminuiu no pós-transplante imediato e, aos cinco anos, não diferiu do momento pré-transplante renal. A diminuição da RI no período pós-transplante renal imediato já havia sido observada por outros pesquisadores⁸ e, embora no sexto mês pós-transplante a RI ainda permanecesse menor do que antes do transplante, houve um aumento numérico em relação ao primeiro mês de acompanhamento⁸. A resistência insulínica no pós-transplante renal está associada com a medicação imunossupressora, obesidade e depósito central de gordura corporal^{22,23}, e pode levar à disfunção do enxerto²⁴, desenvolvimento de DM pós-transplante⁴⁰ e doenças cardiovasculares²⁵.

O estado inflamatório também está associado com a obesidade⁴¹, leptinemia e resistência insulínica²⁶. Apesar de a literatura indicar que os valores de PCR diminuem após o transplante renal^{9,38}, nosso estudo não encontrou resultados significativos em relação a este marcador inflamatório. Entretanto, observamos uma diminuição numérica em três meses e um ano pós-transplante, seguido de um aumento, também numérico, em cinco anos, comportamento que se assemelha ao da leptinemia e resistência insulínica, porém sem significância estatística.

Em relação ao perfil lipídico, nosso estudo encontrou um aumento dos níveis de TG, CT e cLDL no pós-transplante renal imediato, resultados que corroboram com a literatura²⁰. No período

tardio, os valores de perfil lipídico retornaram aos iniciais. A literatura é controversa sobre o comportamento do perfil lipídico no pós-transplante renal tardio. Há estudos que não observaram alteração nos valores de CT em até cinco anos pós-transplante^{37,38}. Quanto aos valores de TG, estudos demonstram que não há alteração em um ano³⁷, e em dois e cinco anos pós-transplante, os níveis de TG diminuem³⁸. No entanto, outros achados sugerem que ao final do primeiro ano pós-transplante, os valores de perfil lipídico permanecem maiores do que no período pré-transplante²⁰.

A pequena amostra de pacientes pode ser interpretada como uma limitação do presente trabalho, no entanto, o seguimento até cinco anos, assim como o sentido biológico dos achados, reforçam as nossas conclusões.

A partir dos resultados observados no presente estudo, sugerimos que o perfil metabólico dos pacientes é caracterizado por diminuição na leptinemia e resistência insulínica até pelo menos um ano pós-transplante. Aos cinco anos pós-transplante, os níveis séricos de leptina, resistência insulínica, %GC e perfil lipídico são semelhantes aos do período pré-transplante renal. Este perfil metabólico está possivelmente associado à elevada incidência de DCV observada tardiamente nos pacientes transplantados renais. Entretanto, estudos mais robustos são necessários para comprovar as alterações no metabolismo de transplantados renais e o seu impacto no desenvolvimento de DCV.

REFERÊNCIAS

1. Zhang YY, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homolog. *Nature* 372(6505):425-32, 1994
2. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 395(6704):763-70, 1998
3. Horoz M, Aslan M, Koylu AO, et al. The relationship between leptin level and oxidative status parameters in hemodialysis patients. *Artif Organs* 33(1):81-5, 2009
4. Kshatriya S, Reams GP, Spear RM, et al. Obesity hypertension: The emerging role of leptin in renal and cardiovascular dyshomeostasis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 19(1):72-8, 2010
5. Heimbürger O, Lonnqvist F, Danielsson A, et al. Serum immunoreactive leptin concentration and its relation to the body fat content in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 8(9):1423-30, 1997
6. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lonnqvist F. Serum leptin concentrations correlate to plasma insulin concentrations independent of body fat content in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 12(7):1321-5, 1997
7. Souza GC, Costa C, Scalco R, et al. Serum leptin, insulin resistance, and body fat after renal transplantation. *J Ren Nutr* 18(6):479-88, 2008
8. Kayacan SM, Yildiz A, Kazancioglu R, et al. The changes in serum leptin, body fat mass and insulin resistance after renal transplantation. *Clin Transplant* 17(1):63-8, 2003
9. El Haggan W, Chauveau P, Barthe N, et al. Serum leptin, body fat, and nutritional markers during the six months post-kidney transplantation. *Metabolism* 53(5):614-9, 2004
10. Kokot F, Adamczak M, Wiecek A, et al. Plasma immunoreactive leptin and neuropeptide Y levels in kidney transplant patients. *Am J Nephrol* 19(1):28-33, 1999
11. Malyszko J, Malyszko JS, Pawlak K, et al. Correlations between leptin, body composition, bone mineral density, and bone metabolism in kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 37(5):2151-3, 2005

12. Bellinghieri G, Bernardi A, Piva M, et al. Metabolic syndrome after kidney transplantation. *J Ren Nutr* 19(1):105-10, 2009
13. Chang SH, McDonald SP. Post-kidney transplant weight change as marker of poor survival outcomes. *Transplantation* 85(10):1443-8, 2008
14. Marcén R, Fernandez A, Pascual J, et al. High body mass index and posttransplant weight gain are not risk factors for kidney graft and patient outcome. *Transplant Proc* 39(7):2205-7, 2007
15. Thoma B, Grover VK, Shoker A. Prevalence of weight gain in patients with better renal transplant function. *Clin Nephrol* 65(6):408-14, 2006
16. Hamidian Jahromi A, Jalali GA, Roozbeh J. Impact of obesity on development of chronic renal allograft dysfunction. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 20(3):375-377, 2009
17. Ghahramani N, Reeves WB, Hollenbeak C. Association between increased body mass index, calcineurin inhibitor use, and renal graft survival. *Exp Clin Transplant* 6(3):199-202, 2008
18. El Haggan W, de Ligny BH, Partiu A, et al. The evolution of weight and body composition in renal transplant recipients: Two-year longitudinal study. *Transplant Proc* 38(10):3517-9, 2006
19. Dolgos S, Hartmann A, Jenssen T, et al. Determinants of short-term changes in body composition following renal transplantation. *Scand J Urol Nephrol* 43(1):76-83, 2009
20. Ersoy A, Baran B, Ersoy C, et al. Calcineurin inhibitors and post-transplant weight gain. *Nephrology (Carlton)* 13(5):433-9, 2008
21. Kieffer TJ, Keller RS, Leech CA, et al. Leptin suppression of insulin secretion by the activation of ATP-sensitive K⁺ channels in pancreatic beta-cells. *Diabetes* 46(6):1087-93, 1997
22. Sui WG, Zou HQ, Zou GM, et al. Clinical study of the risk factors of insulin resistance and metabolic syndrome after kidney transplantation. *Transpl Immunol* 20(1-2):95-8, 2008
23. Oterdoom LH, de Vries APJ, Gansevoort RT, et al. Determinants of insulin resistance in renal transplant recipients. *Transplantation* 83(1):29-35, 2007
24. de Vries APJ, Bakker SJL, van Son WJ, et al. Insulin resistance as putative cause of chronic renal transplant dysfunction. *Am J Kidney Dis* 41(4):859-67, 2003

25. Meigs JB, Rutter MK, Sullivan LM, et al. Impact of insulin resistance on risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 30(5):1219-25, 2007
26. Martin SS, Qasim A, Reilly MP. Leptin resistance: A possible interface of inflammation and metabolism in obesity-related cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 52(15):1201-10, 2008
27. Sancho A, Pastor MC, Bayés B, et al. Posttransplant inflammation associated with onset of chronic kidney disease. *Transplant Proc* 42(8):2896-8, 2010
28. Young JB, Neumayer HH, Gordon RD. Pretransplant cardiovascular evaluation and posttransplant cardiovascular risk. *Kidney Int* 78:S1-S7, 2010
29. Spagnoletti G, Citterio F, Favi E, et al. Cardiovascular risk profile in kidney transplant recipients treated with two immunosuppressive regimens: Tacrolimus and mycophenolate mofetil versus everolimus and low-dose cyclosporine. *Transplant Proc* 41(4):1175-7, 2009
30. World Health Organization. Body Mass Index Classification. 2004 [acesso em 2010 Oct. 26]. Disponível em apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html.
31. Durnin J, Womersley J. Body fat assessed from total-body density and its estimation from skinfold thickness - Measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr* 32(1):77-97, 1974
32. Siri WE. Body composition from fluid spaces and density: Analysis of methods. In: Brozek J, Henschel A, eds. *Techniques for measuring body composition*. Washington, DC: National Academy of Sciences / National Research Council 223-44, 1961
33. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional-status. *Am J Clin Nutr* 34(11):2540-5, 1981
34. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. *Ann Intern Med* 130(6):461-70, 1999
35. Torres M, Motta EM, Souza FCM, et al. Weight gain post-renal transplantation and its association with glomerular filtration rate. *Transplant Proc* 39(2):443-5, 2007

36. Pirsch JD. Weight gain after kidney transplantation: Weigh too much! *Transplantation* 85(10):1387-8, 2008
37. El Haggan W, Venrely B, Chauveau P, et al. Early evolution of nutritional status and body composition after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 40(3):629-37, 2002
38. Moreau K, Chauveau P, Martin S, et al. Long-term evolution of body composition after renal transplantation: 5-year survey. *J Ren Nutr* 16(4):291-299, 2006
39. Habedank D, Kung T, Karhausen T, et al. Exercise capacity and body composition in living-donor renal transplant recipients over time. *Nephrol Dial Transplant* 24(12):3854-3860, 2009
40. Shehab-Eldin W, Shoker A. Predictors of new onset diabetes after transplantation in stable renal recipients. *Nephron Clin Pract* 110(1):C1-C9, 2008
41. Meshkani R, Adeli K. Insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Clin Biochem* 42(13-14):1331-1346, 2009.

TABELAS

Tabela 1. Composição corporal de transplantados renais até cinco anos pós-transplante renal.

	T ₁ (n=32)	T ₂ (n=32)	T ₃ (n=32)	T ₄ (n=25)	p tempo
Todos pacientes					
IMC (kg/m ²)	23,26 ± 2,68 ^{*†}	23,69 ± 2,45 [†]	24,44 ± 2,69 [‡]	26,06 ± 3,05	<0,0001
%GC	23,66 ± 7,74	23,37 ± 7,46	24,71 ± 6,98	24,22 ± 8,09	0,163
CMB (cm)	24,34 ± 2,88 [†]	24,41 ± 2,29 [†]	24,77 ± 2,23 [†]	26,91 ± 2,55	<0,0001
Homens (n = 18/15)					
IMC (kg/m ²)	23,86 ± 2,13 [‡]	23,94 ± 2,48 ^{*‡}	25,27 ± 2,4	26,04 ± 2,61	0,001
%GC	19,99 ± 7,86	20,32 ± 8,57 [*]	22,39 ± 8,09	19,37 ± 6,18	0,160
CMB (cm)	25,75 ± 2,18 [†]	25,71 ± 1,62 [†]	26,04 ± 1,54 [†]	27,75 ± 1,86	<0,0001
Mulheres (n = 14/10)					
IMC (kg/m ²)	22,5 ± 3,18 [‡]	23,36 ± 2,45	23,37 ± 2,76 [‡]	26,09 ± 3,76	0,001
%GC	28,39 ± 4,41	27,29 ± 2,69 [‡]	27,7 ± 3,68	31,5 ± 4,13	0,005
CMB (cm)	22,52 ± 2,7 [‡]	22,74 ± 1,93 [‡]	23,14 ± 1,92 [‡]	25,64 ± 3	0,005

Abreviações: T₁: momento pré-transplante; T₂: três meses pós-transplante; T₃: um ano pós-transplante; T₄: cinco anos pós-transplante; IMC: índice de massa corporal; %GC: percentual de gordura corporal; CMB: circunferência muscular braquial.

*P<0,05 vs. T₃;

†P<0,0001 vs. T₄;

‡P<0,05 vs. T₄.

Tabela 2. Marcadores bioquímicos em transplantados renais até cinco anos pós-transplante renal.

	T₁ (n=32)	T₂ (n=32)	T₃ (n=32)	T₄ (n=25)	P tempo
CT (mg/dL)	196,2 ± 55,7 ^{§*}	232,8 ± 61,5 [‡]	222 ± 67,7	212,6 ± 44,1	<0,0001
LDLc (mg/dL)	116,7 ± 44,5 [~]	135,5 ± 52	129,7 ± 53,1	131,8 ± 37,4	0,005
HDLc (mg/dL)	49,9 ± 13,3	48,3 ± 16,7	53,1 ± 12,4	50,5 ± 11,6	0,178
TG (mg/dL)	146,3 ± 44,9 [§]	250,5 ± 84,8 ^{#‡}	179,1 ± 76	169,4 ± 95,5	<0,0001
Glicose (mg/dL)	92,5 (88-97,5)	93,5 (89-102,8)	94,5 (91-101,5)	92 (85-102,5)	0,840
PCR (mg/dL)	2,29 (1,25-4,8)	1,2 (0,7-2)	1,3 (1-2,83)	2,2 (0,45-4,14)	0,023
TFG (mL/min)	6,78 ± 3,09 ^{§#†}	51,81 ± 20	47,66 ± 15,42	53,72 ± 17,93	<0,0001

Abreviações: T₁: momento pré-transplante; T₂: três meses pós-transplante; T₃: um ano pós-transplante; T₄: cinco anos pós-transplante; CT: colesterol total; LDLc: lipoproteína de baixa densidade; HDLc: lipoproteína de alta densidade; TG: triglicerídeos; TFG: taxa de filtração glomerular; PCR: proteína C reativa. Dados com distribuição normal estão apresentados em média ± DP e dados com distribuição assimétrica em mediana (amplitude interquartil: P25 a P75).

§P<0,0001 vs. T₂.

~P<0,05 vs. T₂

#P<0,0001 vs. T₃

*P<0,05 vs. T₃

†P<0,0001 vs. T₄

‡P<0,05 vs. T₄

Tabela 3. Correlação entre leptina e parâmetros de composição corporal até cinco anos pós-transplante renal.

	Todos (n = 32 / 25) r, (P)	Homens (n = 18 / 15) r, (P)	Mulheres (n = 14 / 10) r, (P)
IMC			
T ₁	0,060 (0,743)	0,220 (0,930)	0,815 (<0,0001)
T ₂	0,471 (0,006)	0,731 (0,001)	0,420 (0,135)
T ₃	0,480 (0,005)	0,804 (<0,0001)	0,612 (0,020)
T ₄	0,709 (<0,0001)	0,816 (<0,0001)	0,891 (0,001)
%GC			
T ₁	0,555 (0,001)	0,031 (0,903)	0,790 (0,001)
T ₂	0,521 (0,002)	0,485 (0,041)	0,136 (0,642)
T ₃	0,394 (0,026)	0,408 (0,093)	0,299 (0,299)
T ₄	0,770 (<0,0001)	0,679 (0,005)	0,600 (0,067)
CMB			
T ₁	- 0,323 (0,072)	- 0,750 (0,766)	0,538 (0,047)
T ₂	- 0,133 (0,467)	0,476 (0,046)	0,037 (0,899)
T ₃	0,006 (0,976)	0,241 (0,336)	0,392 (0,166)
T ₄	0,074 (0,725)	0,348 (0,204)	0,503 (0,138)

Abreviações: T₁: momento pré-transplante; T₂: três meses pós-transplante; T₃: um ano pós-transplante; T₄: cinco anos pós-transplante; IMC: índice de massa corporal; %GC: percentagem de gordura corporal; CMB: circunferência muscular do braço.

Tabela 4. Correlações da leptina com HOMA, PCR e TFG até cinco anos pós-transplante renal.

	Todos (n = 32 / 25) r, (P)	Homens (n = 18 / 15) r, (P)	Mulheres (n = 14 / 10) r, (P)
HOMA			
T ₁	0,268 (0,139)	0,609 (0,007)	0,624 (0,017)
T ₂	0,305 (0,089)	0,733 (0,001)	0,185 (0,526)
T ₃	0,370 (0,037)	0,711 (0,001)	0,257 (0,375)
T ₄	0,424 (0,035)	0,660 (0,007)	0,693 (0,026)
PCR			
T ₁	- 0,007 (0,969)	- 0,220 (0,380)	0,240 (0,409)
T ₂	0,064 (0,728)	0,065 (0,797)	- 0,420 (0,135)
T ₃	- 0,148 (0,419)	- 0,310 (0,211)	- 0,037 (0,899)
T ₄	0,012 (0,956)	- 0,168 (0,549)	0,438 (0,206)
TFG			
T ₁	- 0,025 (0,890)	0,351 (0,153)	- 0,392 (0,166)
T ₂	0,033 (0,857)	0,239 (0,339)	- 0,015 (0,958)
T ₃	- 0,177 (0,334)	- 0,093 (0,714)	- 0,218 (0,454)
T ₄	- 0,086 (0,682)	0,025 (0,929)	- 0,042 (0,907)

Abreviações: T₁: momento pré-transplante; T₂: três meses pós-transplante; T₃: um ano pós-transplante; T₄: cinco anos pós-transplante; HOMA: *Homeostasis Model Assessment*; PCR: proteína C reativa; TFG: taxa de filtração glomerular.

FIGURAS

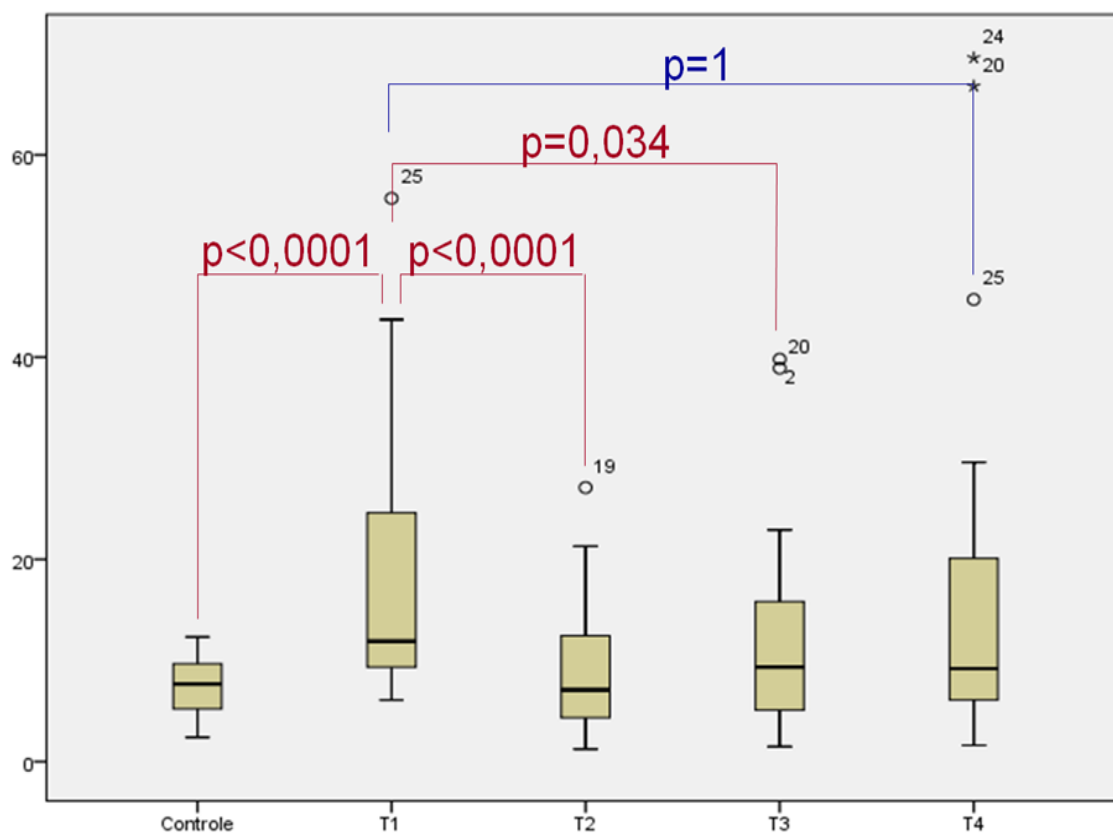


Figura 1. Box-plot demonstrando os níveis séricos de leptina (ng/mL) até cinco anos pós-transplante renal. T₁: momento pré-transplante; T₂: três meses pós-transplante; T₃: um ano pós-transplante; T₄: cinco anos pós-transplante. ^{o*} Valores extremos.

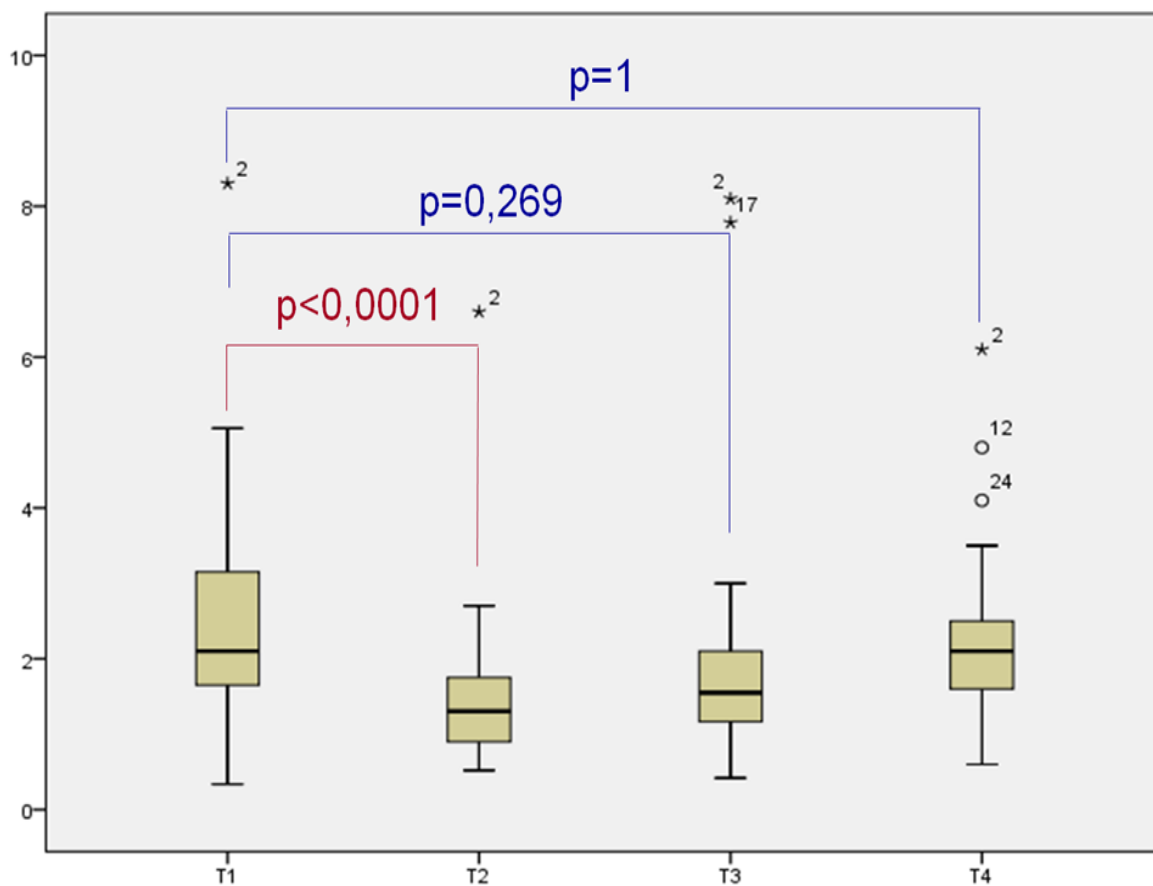


Figura 2. Box-plot demonstrando os valores de HOMA (*Homeostasis Model Assesment*) até cinco anos pós-transplante renal. Abreviações: T₁: momento pré-transplante; T₂: três meses pós-transplante; T₃: um ano pós-transplante; T₄: cinco anos pós-transplante. ^{o*} Valores extremos.

LEGENDAS

Tabela 1. Composição corporal de transplantados renais até cinco anos pós-transplante renal.

Abreviações: T₁: momento pré-transplante; T₂: três meses pós-transplante; T₃: um ano pós-transplante; T₄: cinco anos pós-transplante; IMC: índice de massa corporal; %GC: percentual de gordura corporal; CMB: circunferência muscular braquial. *P<0,05 vs. T₃; †P<0,0001 vs. T₄; ‡P<0,05 vs. T₄.

Tabela 2. Marcadores bioquímicos em transplantados renais até cinco anos pós-transplante renal.

Abreviações: T₁: momento pré-transplante; T₂: três meses pós-transplante; T₃: um ano pós-transplante; T₄: cinco anos pós-transplante; CT: colesterol total; LDLc: lipoproteína de baixa densidade; HDLc: lipoproteína de alta densidade; TG: triglicerídeos; TFG: taxa de filtração glomerular; PCR: proteína C reativa. Dados com distribuição normal estão apresentados em média ± DP e dados com distribuição assimétrica em mediana (amplitude interquartil: P25 a P75). §P<0,0001 vs. T₂; ¶P<0,05 vs. T₂; #P<0,0001 vs. T₃; *P<0,05 vs. T₃; †P<0,0001 vs. T₄; ‡P<0,05 vs. T₄.

Tabela 3. Correlação entre leptina e parâmetros de composição corporal até cinco anos pós-transplante renal. Abreviações: T₁: momento pré-transplante; T₂: três meses pós-transplante; T₃: um ano pós-transplante; T₄: cinco anos pós-transplante; IMC: índice de massa corporal; %GC: percentagem de gordura corporal; CMB: circunferência muscular do braço.

Tabela 4. Correlações da leptina com HOMA, PCR e TFG até cinco anos pós-transplante renal.

Abreviações: T₁: momento pré-transplante; T₂: três meses pós-transplante; T₃: um ano pós-transplante; T₄: cinco anos pós-transplante; HOMA: Homeostasis Model Assessment; PCR: proteína C reativa; TFG: taxa de filtração glomerular.

Figura 1. Box-plot demonstrando os níveis séricos de leptina (ng/mL) até cinco anos pós-transplante renal. T₁: momento pré-transplante; T₂: três meses pós-transplante; T₃: um ano pós-transplante; T₄: cinco anos pós-transplante. ^{o*} Valores extremos.

Figura 2. Box-plot demonstrando os valores de HOMA (*Homeostasis Model Assesment*) até cinco anos pós-transplante renal. Abreviações: T₁: momento pré-transplante; T₂: três meses pós-transplante; T₃: um ano pós-transplante; T₄: cinco anos pós-transplante. ^{o*} Valores extremos.

6 CONCLUSÃO

A partir dos resultados observados no presente estudo, é possível concluir que no pós-transplante renal imediato, quando há uma melhora da função renal, ocorre uma diminuição dos níveis séricos de leptina e resistência insulínica. Nesse contexto, também se observa uma diminuição numérica da PCR. Em três meses pós-transplante, há uma alteração no perfil lipídico, caracterizada por um aumento nos níveis de TG, CT e LDL, sob influência da medicação imunossupressora. Aos cinco anos pós-transplante renal, houve um aumento do peso corporal e da massa magra, enquanto o %GC não variou. Em cinco anos de acompanhamento, os níveis séricos de leptina, resistência insulínica, PCR e perfil lipídico são semelhantes aos do período pré-transplante renal.

A pequena amostra de pacientes pode ser interpretada como uma limitação do presente trabalho, no entanto, o seguimento até cinco anos, assim como o sentido biológico dos achados, reforçam as nossas conclusões.

Apêndices

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O (a) Sr (a) está sendo convidado a participar de uma pesquisa científica que irá avaliar transplantados renais no período de 5 anos pós-transplante.

Para participar da pesquisa, o seu sangue será coletado a partir de exame de rotina, para posteriores avaliações. A partir da coleta, serão analisados marcadores bioquímicos como glicose, colesterol, triglicérides, creatinina sérica. Durante a coleta de sangue serão coletados mais 5ml de sangue para as dosagens de leptina. A leptina é uma substância presente no seu sangue que participa da regulação da ingestão de alimentos, do gasto de energia e do seu peso. Os exames laboratoriais serão solicitados pela equipe médica conforme rotina do ambulatório de transplante renal. O (a) Sr (a) poderá sentir o desconforto relacionado às coletas, e, além disso, hematomas (manchas roxas) poderão ocorrer nesses locais.

A pesquisa consiste ainda em avaliar a composição corporal dos pacientes. A composição corporal se refere à proporção de músculo e gordura que compõem o seu corpo. Para essa avaliação, será medida a circunferência do seu braço e da sua cintura. Também serão aferidas dobras cutâneas, ou seja, a medida de gordura na parte anterior e posterior do seu braço, acima do osso da bacia e abaixo do osso omoplata das suas costas. As dobras cutâneas nos locais anteriormente citados poderão eventualmente ocasionar um pequeno desconforto nessas regiões. A composição corporal será avaliada ainda através de bioimpedância, método que consiste em uma inofensiva corrente elétrica que percorre o corpo, sem provocar qualquer sensação de desconforto. Dados de peso e altura também serão coletados para a pesquisa. Os dados antropométricos (composição corporal) serão coletados na mesma data da consulta no serviço de nefrologia.

Você também responderá a um questionário, sobre dados sócio demográficos (idade, sexo, etnia, estado civil e renda), comportamentais (tabagismo e atividade física) e clínicos (medicamentos, tipo de diálise pré-transplante).

O(a) Sr(a). poderá desistir da pesquisa a qualquer momento, mesmo após ter começado, e isso não vai lhe trazer nenhum prejuízo à continuidade do tratamento prestado pela equipe de saúde desse hospital. Para participar dessa pesquisa, não será necessário receber nenhum tipo de medicação e não haverá despesas pessoais, incluindo exames e consultas.

Os pesquisadores irão utilizar os dados obtidos nessa pesquisa para fazer uma comparação com os dados do período pré-transplante e pós-transplante imediato, já coletados pela pesquisadora Gabriela Corrêa Souza em 2004. Os resultados obtidos com este estudo serão usados para publicações, e lhe garantimos que estes dados serão utilizados sem a identificação preservando e mantendo o seu anonimato.

Os pesquisadores responsáveis por este projeto de pesquisa são: a acadêmica de nutrição Bruna Bellincanta Nicoletto, a nutricionista Gabriela Souza, a professora de nutrição Ingrid Dalira Schweigert e o professor de medicina Roberto Ceratti Manfro, tendo este documento sido revisado e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa desta instituição.

Contatos dos pesquisadores: 3359.8843 ou 9646.3207

Se o (a) Sr (a) concordar em participar deste estudo assine abaixo:

A minha assinatura, neste termo de consentimento informado, dará autorização ao pesquisador envolvido para utilizar os dados obtidos quando se fizer necessário, incluindo a divulgação dos mesmos, sempre preservando a minha identificação.

Porto Alegre, _____ de _____ de 2009.

APÊNDICE B

FICHA DE DADOS DO PACIENTE

Data: ____/____/____

Nome: _____ Prontuário: _____

Data de nascimento: ____/____/____ Idade: _____ Sexo: () M () F

Endereço: _____

Cidade: _____ UF: _____

Telefone(s): _____

Estado civil: () casado () solteiro () separado/divorciado () viúvo

Etnia: () branco () negro () mulato () oriental () índio () outros

Profissão: _____

Atividade: _____

Fumante: () sim () não Atividade Física: _____

Doença básica: _____

Tipo de diálise: () CAPD () Hemodiálise Início: _____

Meses de diálise: () 0-12 () 12-24 () 24-36 () >36

Data da última diálise antes do transplante: _____

Centro de origem: _____

Data do transplante: ____/____/____ Doador: () vivo () cadáver

Medicamentos	Dose	x / dia	Horário dos imunossupressores

Início do jejum: _____

Horário da coleta de sangue: _____

IMUNOSSUPRESSÃO

Imunossupressão	Pré-transplante			3 meses			1 ano			5 anos		
	Sim	Não	Dose	Sim	Não	Dose	Sim	Não	Dose	Sim	Não	Dose
Prednisona												
Ciclosporina												
Tacrolimus												
Azatioprina												
Micofenolato												
OKT3												
FK												

ANTROPOMETRIA

Medidas	Pré-transplante	3 meses	12 meses	5 anos			
Data							
Peso seco (kg)							
Peso atual (kg)							
Altura (m)							
IMC (kg/m ²)							
Classificação IMC							
CC (cm)							
CB (cm)							
CMB (cm)							
DC Tricipital (mm)							
DC Bicipital (mm)							
DC Subescapular (mm)							
DC Suprailíaca (mm)							
Densidade Corporal (g/cm ³)							
Gordura Corporal (%)							

EXAMES LABORATORIAIS

Medidas	Pré-transplante	3 meses	12 meses	5 anos
Data				
Leptina (ng/mL)				
Glicose (mg/dL)				
Insulina (μ U/L)				
HOMA				
PCR (mg/dL)				
Colesterol total (mg/dL)				
Triglicéridos (mg/dL)				
Colesterol-HDL (mg/dL)				
Colesterol-LDL (mg/dL)				
Creatinina sérica (mg/dL)				
DCE / 05.TFG (mL/min)				

Anexos



Guidelines for Contributing Authors

The **Journal of Renal Nutrition** is the official publication of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation, Inc. and the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. Its purpose is to stimulate interest and research in nutrition pertaining to kidney and urologic diseases, hypertension, and transplantation, as well as to publish information concerning renal nutrition practices and policies. The goal of **JREN** is to publish original communications and research that maintain high standards for the profession and that contribute significantly to the overall advancement of the field.

The **JREN** is a refereed publication. Manuscripts are accepted for review with the understanding that the material has not been previously published, except in abstract form, and is not concurrently under review for publication elsewhere.

Authors submitting a manuscript do so on the understanding that if it is accepted for publication, copyright in the article, including the right to reproduce the article in all forms and media, shall be assigned exclusively to the National Kidney Foundation. The Publisher will not refuse any reasonable request by the author for permission to reproduce any of his or her contributions to the journal.

Research and Review: The **JREN** welcomes reports of original research on any topic related to renal nutrition science and dietetics. The Editor will also consider articles that document the development of new concepts or that review and update topics in the biologic or social sciences that are relevant to professionals working in the field of renal nutrition.

Reports and Commentary: The **JREN** welcomes articles that describe innovative and evaluated renal nutrition education programs, that report on viewpoints on current issues and controversies in the field, or that provide historical perspectives on renal nutrition.

Manuscript Categories

Reviews: Review articles, traditional or meta-analysis style, are usually invited contributions; however, letters of interest are welcomed.

Original Research: Full manuscript format should include introduction, methods, results, and discussion of original research. Length usually should not exceed fifteen double-spaced pages including references.

Clinical/Research Briefs: Abbreviated manuscript format presents clinical practice experience, preliminary research findings (basic or clinical), or professional observations in a shortened report form. Length usually should not exceed six double-spaced pages.

Practical Aspects: Contributions to this section are detailed protocols, forms, or other such materials that are successfully utilized for delivery of nutrition care or medical, nursing or psychological care when it has a nutrition component.

Case Studies: This detailed scenario should illustrate a patient care situation that benefited from nutrition intervention. Typically, it should consist of a brief clinical and nutrition history, and a detailed nutrition intervention plan with discussion of recommendations focused toward practical

replication. Appropriate laboratory values, anthropometric measurements, and clinical parameters should be provided.

Patient Education: This section provides renal dietitians with a convenient, easy-to-read, educational handout for patient distribution.

Letters to the Editor: Letters should be restricted to scientific commentary about materials published in the **JREN** or to topics of general interest to professionals working in the field of renal nutrition science and dietetics.

Manuscript Submission

The **Journal of Renal Nutrition** utilizes a web-based manuscript submission and peer-review system. Authors should submit their manuscripts, with figures and tables, electronically at the **JREN** website, www.jrnjournal.org. Authors can also visit <http://ees.elsevier.com/yjren>. Complete instructions are available at the website. If authors experience any difficulty during the submission process or require any assistance, please contact authorsupport@elsevier.com. If authors do not receive an email confirmation of submission within 24 hours, it may be an indication that the manuscript has not been received by the editorial office. In this instance, authors should contact the editorial office (djordijm@earthlink.net).

Manuscript Format

Manuscripts must be double-spaced using 12 pt. Type (preferably Times New Roman) and unjustified margins. Pages must be numbered starting with the title page.

Include a cover letter to the Editor with your submission stating the main aspects of your research findings or of your article. Identify the name of the corresponding author. Include the name, address, telephone and facsimile numbers, and email addresses of two or three individuals who may serve as reviewers, at the discretion of the editor.

Manuscripts submitted as **Original Research** and **Clinical/Research Briefs** should be organized as follows: title page, abstract, introduction, methods, results, discussion, acknowledgments, references, tables, and legends and figures. All pages should be numbered consecutively, starting with the title page as page one.

The title page should include the title of the manuscript; the name and degree(s) of each author; the complete address of the institution at which the work was conducted; the current title(s) and affiliation(s) of the author(s); any appropriate acknowledgment statements; and the name, address, telephone and fax numbers, and email address of the corresponding author.

The abstract page should include the title of the manuscript, but no other identification information. Structured abstract format should be used for original research using the following headings: (1) **Objective:** clear statement of purpose of study; (2) **Design:** research design; (3) **Setting:** context in which the study was conducted; (4) **Patients or other participants:** demographics, selection criteria, control group used; (5) **Intervention:** methodology, description of treatment used; (6) **Main outcome measure:** variable used to assess intervention effect; (7) **Results:** primary findings of study; and (8) **Conclusion:** brief summary of effect

directly supported by evidence. Traditional narrative abstract format for all other manuscript categories should be clearly written to state the purpose of the work, the methodology employed, brief findings, and a conclusion. The abstract limit is 250 words. A list of approximately five key words (to be used for indexing) should appear at the end of the abstract.

Authors of review manuscripts should consult with the editor for format. Material submitted to the Practical Aspects section should include a title page, abstract, introduction, references, and, when appropriate, tables and illustrations. The remaining pages should be numbered consecutively and should not contain author identification. Appropriate headings and subheadings should be provided as necessary to distinguish sections; these should be typed flush left on separate lines. Submissions for Patient Education should be accompanied by an introduction explaining the rationale for the development of the material and, when appropriate, how it should be used. Text should be clear and concise, and figures should be contained on two pages with expanded type.

Use of the present tense is preferable. Refer to patients by number. Actual names or initials should not be used in the text, table, or illustrations. *All clinical laboratory values must be expressed in Systeme International (SI) units followed by traditional units in parentheses.* For conversion information, please refer to Huth EJ: *Medical Style and Format: An International Manual for Authors, Editors, and Publishers.* Philadelphia, PA, ISI Press, 1986.

Tables and Illustrations

Tables: Type each table on a separate sheet of paper. Do not insert vertical rules in tables. Include a title for each table. Number tables consecutively within the manuscript. Use standard citation superscript symbols (*, †, ‡, § . . .). Authors should place footnotes in order, reading from left to right and top to bottom, and should begin a new series of footnotes for each table. Footnotes should not appear in table titles.

Illustrations: Illustrations include charts, drawings, graphs, and photographs. Charts, drawings, and graphs must be computer-generated. Number illustrations consecutively in the order that they are to appear in the text. Figures should be attached as separate files, not embedded in the manuscript file. On a separate sheet of paper list the legend for each illustration, double-spaced, with abbreviations and symbols identified as applicable.

If any table or illustration has been published previously, a copy of the *letter of permission* from the copyright holder must accompany the manuscript. The original source of the table or illustration should be acknowledged in full reference form in the *reference* section of the manuscript. The figure legend (or table notes) should conclude with: "Reprinted with permission" followed by the appropriate reference number.

Authors are responsible for applying for permission for both print and electronic rights for all borrowed materials and are responsible for paying any fees related to the applications of these permissions.

References

References should be typed, double-spaced on separate pages at the end of the manuscript, and should be listed in the order in which they are cited in the text. Use abbreviations for journal titles as they appear in the latest edition of the *List of Journals Indexed in Index Medicus*. Accuracy of reference information is the author's responsibility. Please indicate if the source is a complete article, abstract, or editorial; give inclusive page numbers for complete articles. Cite three complete names before using "et al." All reference information must be complete when the manuscript is submitted.

Examples of References

Journal Article: One to Three Authors

1. Wassner SJ, Holliday MA: Protein metabolism in chronic renal failure. *Semin Nephrol* 9:19-23, 1989

Journal Article: More Than Three Authors

2. Filler RM, Eraklis AJ, Das JB, et al: Total intravenous nutrition. *Am J Surg* 121:454-458, 1971

Journal Article in Press

3. Odaka M: Mortality in chronic dialysis patients in Japan. *Am J Kidney Dis* (in press)

Complete Book

4. Levine DZ (ed): *Care of the Renal Patient.* Philadelphia, PA, Saunders, 1983

Chapter of Book

5. Nixon HH: Intestinal obstruction in the newborn, in Rob C, Smith R (eds): *Clinical Surgery.* London, England, Butterworth, 1966, pp 168-172

Journal Article in Journal That is a Supplement

6. Paganini EP, Latham D, Abdullhadi M: Practical considerations of recombinant human erythropoietin therapy. *Am J Kidney Dis* 14:19-25, 1989 (suppl 1)

Abstract

7. Bello VAO, Gitelman HJ: High fluoride exposure in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 15:320, 1990 (abstr)

Editorial

8. Piantadosi S: Hazards of small clinical trials. *J Clin Oncol* 8:1-3, 1990 (editorial)

Review Process

Manuscripts submitted to the **Journal of Renal Nutrition** are reviewed in a blind fashion by at least two experts in the field of renal nutrition. The review process generally takes two months. Minor changes in style and clarity are made at the discretion of the reviewers. All substantial changes will require the approval of the author before typesetting.

After Acceptance

If a manuscript is accepted for publication, the author will be required to send the following to the editorial office:

1. A disk containing the final version of the manuscript (without any highlights or track changes). All components of the manuscript must appear within a single electronic file: references, figure legends, and tables must appear at the end of the manuscript. Please refrain from using end notes as references or automatic list numbering because these features are lost in conversion: simply type the reference number in parentheses in the text and type the reference list. Formatting, such as Greek letters, italics, super and subscripts, may be used: the coding scheme for such elements must be consistent throughout. All image files must be separate files. The following image file formats are not acceptable because they are low resolution: PowerPoint, JPG, GIF, ONG, PCX, PNG, XBM, and Excel.
2. Two copies of the final version of the manuscript.
3. For most types of figures, TIFF or EPS files are the preferred format. The resolution for line art must be at least 100 dpi; photographs and shaded drawings must have a finished resolution of 300 dpi. A hard copy of the figure must accompany all files.
4. Copyright form signed by at least one of the authors.

Serum Leptin, Insulin Resistance, and Body Fat After Renal Transplantation

Gabriela Corrêa Souza, MS,^{*} César Costa, MD,[†] Rosana Scalco, MS,[‡]
Luiz Felipe Gonçalves, MD,[†] and Roberto Ceratti Manfro, MD[†]

Objective: Our objective was to evaluate serum levels of leptin, body mass index (BMI), body-fat percentage (BF%), and insulin resistance in the first year after renal transplantation.

Design: This study involved a prospective, observational cohort.

Setting: The setting was a transplant unit of a university teaching hospital in Porto Alegre, Brazil.

Patients: Thirty-two patients who underwent renal transplantation were prospectively followed for 1 year. A control group of 19 healthy individuals, matched by sex, age, and BMI, was included in the study.

Methods: Body mass index and BF% were measured according to anthropometric measures, serum leptin was measured by radioimmunoassay, and the homeostasis model assessment (HOMA) was used as an index of insulin resistance. Anthropometric measures and biochemical markers were evaluated prospectively, starting at transplant time and then every 3 months for up to 1 year.

Results: Leptin levels were increased before transplantation, and decreased significantly in the first year (median, 11.9 [interquartile range, 9.2 to 25.2] to 9.3 [4.9 to 16.4] ng/mL; $P < .001$). The HOMA values presented a similar pattern, decreasing from 2.4 ± 1.5 (mean \pm SD) before transplantation, to 1.5 ± 1.1 ($P = .001$) at 3 months after transplantation, but increasing to 2.0 ± 1.7 at month 12 after transplantation ($P =$ not significant). The BMI and BF% increased significantly in the first year after transplantation (23.3 ± 2.7 kg/m² vs. 24.4 ± 2.7 kg/m², $P = .001$, and $23.71\% \pm 7.79\%$ vs. $25.63\% \pm 7.68\%$, $P = .002$, respectively). According to multivariate regression analysis, HOMA levels and BF% independently predicted leptin levels after transplantation.

Conclusions: We found that leptin serum levels decreased significantly over the first posttransplant year. However, the effect of transplantation on insulin resistance appears to be transitory, and BF% also increases steadily in this period. The beneficial profile of leptin levels is counterbalanced by the detrimental effects of insulin resistance and BF% that may be related to the elevated cardiovascular risk observed after transplantation.

© 2008 by the National Kidney Foundation, Inc. All rights reserved.

LEPTIN IS A PROTEIN WITH 167 amino acids, encoded by the *ob* gene, and produced mainly by fat tissue.¹ It affects the lipostatic

mechanisms, and plays a role in energy consumption and changes in body composition.^{2,3} The serum concentrations of leptin are highly correlated with body adiposity, including body fat percentage (BF%) and skinfold thickness.^{2,4}

Previous studies showed a correlation between serum levels of leptin and body composition in patients with chronic renal disease (CRD),⁵⁻⁷ presenting a positive correlation between serum leptin levels and BF% or body-fat mass.^{7,8} Compared with normal subjects, leptinemia in uremic patients is markedly high in those with high BF% (≥ 30). Consequently, a beneficial effect of transplantation on leptin levels was observed, particularly in patients with high BF%.⁹

Serum levels of leptin are higher in uremic patients than in nonuremic individuals.^{5,10-12} The main reason for hyperleptinemia in endstage renal disease patients is thought to involve the reduction of glomerular filtration rate. However, these levels

^{*}Division of Nephrology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

[†]Department of Internal Medicine, School of Medicine, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS) Medical School, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

[‡]Division of Pharmacy, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

This project was accomplished at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

Financial sponsorship was provided by the Brazilian Council for Scientific and Technological Development, and by the Research Incentive Fund of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Address reprint requests to Roberto Ceratti Manfro, MD, Division of Nephrology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos 2350, Room 2030, 90035-003 Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil. E-mail: rmanfro@hcpa.ufrgs.br

© 2008 by the National Kidney Foundation, Inc. All rights reserved.

1051-2276/08/1806-0002\$34.00/0

doi:10.1053/j.jrn.2008.05.008

may also be influenced by dialysis procedures, dialysis membrane, erythropoietin levels, and the presence of chronic inflammation and hyperinsulinemia.^{13,14} In previous studies, levels of leptin fell immediately and drastically in the posttransplant period.¹⁵⁻¹⁷ However, hyperleptinemia was also observed after transplantation, and is frequently associated with the weight gain and obesity which occur with greater intensity in the first year after transplantation.¹⁸⁻²⁰ Other important changes in body composition such as fat increase, muscular atrophy, or decreased lean mass also occur, in addition to alterations in body-fat distribution with central body-fat deposition.^{21,22}

High insulin levels and insulin resistance occur frequently in individuals with endstage renal disease, and serum leptin levels are correlated with insulin concentration in these patients.^{23,24} It was also demonstrated that renal-transplant recipients with normal glucose tolerance test results are insulin-resistant, compared with controls.²⁵

These metabolic disturbances are related to a high incidence of cardiovascular events.^{22,26} It was also proposed that increased leptin levels may be related to a higher incidence of cardiovascular disease, and that in overweight and obese dialysis patients, high leptin levels precede cardiovascular events.^{8,27}

In renal-transplant recipients, body weight and composition may be affected by multiple factors, and obesity, insulin resistance, and alterations of serum leptin levels are common conditions. Considering the elevated incidence of cardiovascular events in the renal-transplant population, for the sake of a better understanding of the dynamics of these risk factors, we undertook the present study to evaluate leptinemia, insulin resistance, body composition, and their correlations in the first year after renal transplantation.

Patients and Methods

Patients

Thirty-two patients who underwent renal transplantation at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre between April 2003 and April 2004 were prospectively followed for 1 year. A control group of 19 healthy individuals, matched by sex, age, and body mass index (BMI), was included in the study.

Exclusion criteria for the study comprised: age below 18 years, diabetes mellitus before or after transplantation, re-transplants, steroid use prior

to transplantation, and the use of antilipemic drugs.

Triple immunosuppressive therapy with corticosteroids, calcineurin inhibitors (cyclosporine or tacrolimus), and an antiproliferative drug (azathioprine or mycophenolate or sirolimus) was used. All patients received methylprednisolone 500 mg at time of transplant surgery and 20 mg of oral prednisone in the first month, tapered to 5 mg as of month 6. Acute rejection episodes were treated with steroid pulses (methylprednisolone 500 mg for 3 days), and oral prednisone was restarted with a higher dose and tapered thereafter. No patients presented steroid-resistant acute rejection. All patients received dietary guidance during hospitalization and every 3 months up to the end of the study.

This study was approved by the Research Ethics Committee of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, which is accredited by the National Commission of Research of the Department of Health of Brazil, and registered by the Office for Human Research Protections/United States Department of Health and Human Services (Institutional Review Board 0000921).

Methods

Data and sera were collected before transplantation and at 3-month intervals up to 1 year after transplantation (T_0 , T_3 , T_6 , T_9 , and T_{12}). The initial samples were drawn 2 days before surgery for living donor recipients, and immediately before surgery for deceased donor recipients.

Anthropometric Assessment

All anthropometric measures were performed by a nutritionist. Weight was ascertained using an electronic digital scale (Personal Line-Filizola, Caxias do Sul, Rio Grande do Sul, Brazil). Height was measured with an anthropometer graduated in millimeters, and fixed to the scales in a vertical position. Body mass index (kg/m^2) was calculated according to measurements of weight (kg) and height (m), using the formula $\text{weight}/\text{height}^2$.

Skinfold measurements were performed on the side opposite to the vascular access or on the non-dominant side of the body in 4 locations: biceps, triceps, subscapular, and suprailiac, using a Lange (Cambridge Instruments, Cambridge, MA) adipometer. The mean of 3 consecutive measurements of skinfolds was used to estimate fat reserves. Body

density was calculated as proposed by Durnin and Womersley:²⁸ Body density (BD) = (A - B) × log Σ 4 skinfolds, where A and B are constants depending on age and sex. Based on BD, the BF% was determined, using the formula of Siri:²⁹ BF% = (4.95 ÷ BD) - 4.5 × 100.

The arm's circumference (AC) was measured with a nonextensible metric tape with 1-mm precision, on the side opposite to the vascular access or on the nondominant side of the body. With the results from the measurements of arm circumference (AC) and tricipital skin folds (TSF), the arm muscle circumference (AMC), ie, the muscle mass, was calculated by the formula:³⁰ AMC (cm) = AC (cm) - π × [TSF (mm) × 10].

Biochemical Markers

Blood samples were taken after patients had fasted for 12 hours. Sera were obtained by centrifugation and immediately stored, in duplicate, at -80°C. Leptin was measured by the radioimmunoassay method, using the Human Leptin RIA Kit (Linco Research, St. Louis, MO). The sensitivity of the method is of 0.5 ng/mL, and the average interassay and intra-assay coefficients are 10.75% and 6.03%, respectively. In accordance with the manufacturer, the normal range for individuals with a BMI from 18 to 25 kg/m² is 3.8 ± 1.8 μg/L for men, and 7.4 ± 3.7 μg/L for women.

Serum levels of creatinine, glucose, and lipid profile (total cholesterol, TC; fraction of low-density lipoprotein cholesterol, LDLc; fraction of high-density lipoprotein cholesterol, HDLc; and triglycerides, TG) were determined using standardized techniques. Serum C-reactive protein (CRP) was measured by nephelometry. Insulin serum levels were determined by an electrochemiluminescence immunoassay. Homeostasis model assessment (HOMA) values were used as an index of insulin resistance (IR), and were calculated by the formula:³¹

$$\text{HOMA IR} = \text{plasma insulin level (mU/mL)} \\ \times \text{plasma glucose level (mmol/L)} / 22.5.$$

Creatinine clearance was estimated by using the formula of Cockcroft and Gault.³²

Statistical Analyses

The data was processed and analyzed using the program Statistical Package for Social Sciences,

version 14.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL). Results are expressed as average ± standard deviation, median (interquartile range [IQR], 25% to 75%), and absolute (f) and relative (%) frequencies, as appropriate. Student's *t* and Mann-Whitney tests were used for comparisons. Overtime comparisons were evaluated by analysis of variance for repeated measurements, followed by tests for multiple comparisons of minimum significant differences and for amounts with an abnormal analysis of variance distribution with logarithmic transformation. Pearson's or Spearman's coefficients of correlation were used to evaluate correlations between parameters, as appropriate. In the multivariate regression analysis model, log-transformed leptin was the dependent variable, and the independent variables included sex, HOMA levels, and BF%, tested as independent predictors of serum leptin before and after transplantation. The level of statistical significance was established at *P* < .05.

Results

Forty-two patients were initially enrolled. Three (7.1%) were excluded because they developed diabetes mellitus within the first year after transplantation, and another 7 patients (16.7%) were excluded because of graft loss, death, or refusal to follow the research protocol; 32 patients remained for analysis.

Demographic and clinical characteristics of both the study and control groups are presented in Table 1. Serum leptin levels were shown to be higher in uremic pretransplant patients than in healthy individuals (median, 11.9 [IQR, 9.2 to 25.2] vs. 7.7 9 [IQR, 5.2 to 9.9] ng/mL, respectively, *P* < .0001).

Figure 1 shows the baseline and variations of serum leptin levels of renal-transplant patients, and the baseline evaluation of the control group. Leptinemia dropped drastically after renal transplantation (from a median of 11.9 9 [IQR, 9.2 to 25.2] to 7.1 9 [IQR, 4.14 to 12.5] ng/mL at T₃, *P* < .0001), comparable to the control group (median, 7.1 9 [IQR, 4.14 to 12.5] vs. 7.7 9 [IQR, 5.2 to 9.9] ng/mL, *P* = .907). At T₆, T₉, and T₁₂, the median leptin values were 10.6 (IQR, 5.6 to 14.6), 9.0 (IQR, 5.2 to 18.3) and 9.3 (IQR, 4.9 to 16.4) ng/mL, respectively, remaining below baseline levels (*P* < .0001 vs. T₀ for all comparisons). Even though leptin levels increased in

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics at Beginning of Study

	Patients (n = 32)	Controls (n = 19)	P
Age (y)	41.5 ± 11.4	43.9 ± 8.2	NS
Sex (men/women)	18/14	13/6	NS
Ethnic group (Caucasian/non-Caucasian)	27/5	16/3	NS
Creatinine (mg/dL)	10.14 ± 3.11	0.97 ± 0.12	<.0001
eCrCl (mL/min)	8.7 ± 3.76	90.5 ± 17.4	<.0001
BMI (kg/m ²)	23.3 ± 2.7	24.4 ± 2.8	NS
Leptin (ng/mL)	11.9 (9.2–25.2)*	7.7 (5.2–9.9)	<.0001
Primary renal disease			
Hypertensive nephrosclerosis	10 (31.3%)		
Glomerulonephritis	8 (25%)		
Obstructive uropathy	3 (9.4%)		
Systemic lupus erythematosus	2 (6.3%)		
Unknown	9 (28.1%)		
Donor type			
Living	9 (28.1%)		
Deceased	23 (71.9%)		
Immunosuppression			
Pred + MF + CyA	28 (87.5%)		
Pred + MF + Tac	2 (6.3%)		
Pred + Sirolimus + CyA	1 (3.1%)		
Pred + AZA + CyA	1 (3.1%)		
Dialysis time before RT (months)	41.7 ± 32.1		

BMI, body mass index; eCrCl, estimated creatinine clearance; BMI, body mass index; RT, renal transplantation; Pred, prednisone; MF, mycophenolate; CyA, cyclosporine; Tac, tacrolimus; AZA, azathioprine; NS, not significant.

Data with normal distribution are presented as mean ± SD, and data with asymmetric distribution are presented as median (interquartile range, P25-P75).

*Before renal transplantation.

the sixth posttransplant month, the values observed throughout the entire observation period were no different from those in the control group, demonstrating that in the first year after transplantation, leptin levels decreased significantly (Fig. 1A). In male patients, leptinemia dropped from a median of 10.1 (IQR, 8.14 to 12.3) to 5.1 (IQR, 2.8 to 8.24) at T₃ ($P < .0001$) and at month 12, the median reached 6.7 (range, 3.8 to 12.7) ng/mL ($P < .05$ vs. T₀) (Fig. 1B). In female patients, serum leptin dropped from a median of 26.2 (IQR, 12.4 to 34.9) to 10.5 (6.9 to 17.2) at T₃ ($P < .0001$), reaching 12.5 (8.9 to 18) ng/mL at month 12 ($P < .01$ vs. T₀) (Fig. 1C).

After transplantation, insulin resistance presented a profile similar to that shown by leptin. The HOMA values decreased significantly in the first 3 months after renal transplantation ($P < .0001$). However, increments were detected at T₆ and T₉ that remained stable at T₁₂ (Fig. 2). Unlike the case with leptin, after T₆, the observed differences, compared with baseline, were no longer statistically significant. The same profile was observed for the entire group and for males and

females separately (Fig. 2A–C). The HOMA levels were different in men and women at T₀ ($P = .048$). During follow-up, the same pattern was found up to the end of the study ($P = .002$).

Results concerning anthropometric parameters at different times during the study are shown in Table 2. Body mass indices presented a gradual increase over time, reaching statistical significance at T₉ ($P = .001$ and $P = .003$ vs. T₀ and T₃, respectively) and at T₁₂ ($P = .003$ vs. T₀). The average weight gain at the end of the first posttransplant year was 2.9 ± 5.6 kg, equivalent to an increase of $5.06\% \pm 8.66\%$ of the initial weight (T₀) for either sex. Men presented a greater increase in BMI and a greater weight gain than the women (3.7 ± 7 kg [$6\% \pm 10.4\%$] vs. 1.8 ± 3 kg [$3.9\% \pm 5.9\%$], with a significant difference between men and women, $P < .0001$). The frequency of patients with a BMI >25 kg/m² at the end of the first posttransplant year was 43.8%, compared with 18.8% in the pretransplant period.

All patients considered, BF% also increased over time, reaching statistical significance at T₆ ($P = .012$), and remaining stable thereafter ($P = .04$ vs. T₀). Among women, the increment was

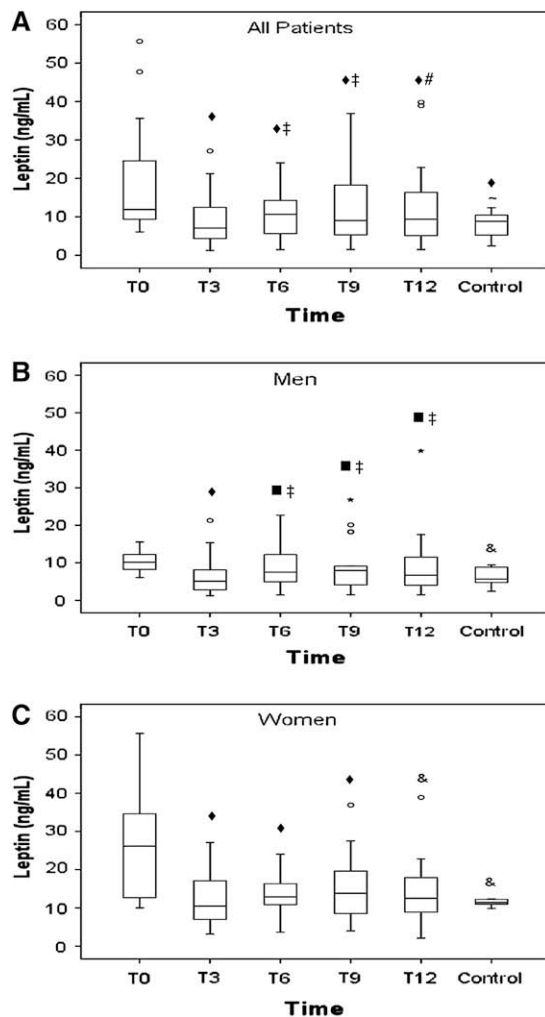


Figure 1. Box-plot demonstration of leptin serum levels in the first year after renal transplantation. (A) All patients ($n = 32$). (B) Men ($n = 18$). (C) Women ($n = 14$). $\blacklozenge P < .0001$ versus T_0 . $\ddagger P < .01$ versus T_3 . $\& P < .01$ versus T_0 . $\blacksquare P < .05$ versus T_0 . $\# P < .05$ versus T_3 . *Outliers, extreme values.

statistically significant at T_6 and T_9 ($P = .047$ and $P = .013$, respectively) compared with T_0 , dropping to a nonsignificant level at T_{12} ($P = .136$). On the other hand, among males, the increase in BF% was gradual and steady, and became statistically significant at T_9 ($P = .02$) and T_{12} ($P = .015$) (Table 2). Lean body mass, estimated from the AMC, did not present significant variations over time (Table 2).

The biochemical parameters are shown in Table 3. Total cholesterol and LDL cholesterol levels presented a significant increase beginning in the third posttransplant month, and they remained elevated up to the end of follow-up ($P < .0001$). At

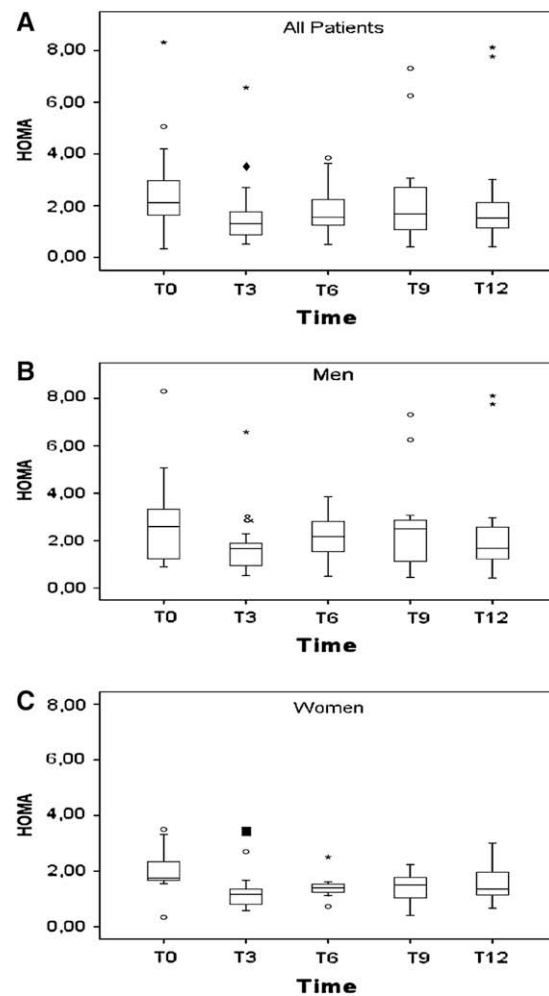


Figure 2. Box-plot demonstration of the Homeostasis Model Assessment in first year after renal transplantation. (A) All patients ($n = 32$). (B) Men ($n = 18$). (C) Women ($n = 14$). $\blacklozenge P < .0001$ versus T_0 . $\& P < .01$ versus T_0 . $\blacksquare P < .05$ versus T_0 . *Outliers, extreme values.

T_{12} , LDL cholesterol levels lowered, and reached levels without significant difference when compared with levels at T_0 . The HDL cholesterol increased during the study period ($P = .039$). Triglyceride levels also began to increase at T_3 ($P < .0001$). A reduction in serum triglyceride levels was observed from T_6 up to the end of the study, but the levels remained significantly high compared with those found at the beginning of the study ($P = .013$). Serum levels of glucose did not present statistically significant differences during the period of study (Table 3).

The CRP levels decreased significantly in the first 3 months after renal transplantation ($P < .0001$), and

Table 2. Modification in Body Composition of Renal Transplant Patients During First Year After Transplantation

	T ₀	T ₃	T ₆	T ₉	T ₁₂	P _{time}
All patients (n = 32)						
BMI (kg/m ²)	23.3 ± 2.7*§#	23.6 ± 2.4*§¶	24.2 ± 2.5	24.4 ± 2.6	24.4 ± 2.7	.001
BF%	23.7 ± 7.8*§#	24.4 ± 7.8‡¶	25.0 ± 7.5	25.6 ± 7.7*	25.6 ± 7.7	.002
AMC (cm)	24.3 ± 2.8	24.3 ± 2.3	24.5 ± 2.2	24.5 ± 2.2	24.5 ± 2.1	.523
Men (n = 18)						
BMI (kg/m ²)	23.9 ± 2.1‡¶	23.9 ± 2.4‡#	24.7 ± 2.3	25.1 ± 2.2	25.3 ± 2.4	.007
BF%	20.0 ± 7.9‡¶	20.3 ± 7.6*§#	21.5 ± 7.4	22.2 ± 7.8	22.6 ± 8.0*	.008
AMC (cm)	25.8 ± 2.2	25.5 ± 1.9	25.8 ± 1.4	25.7 ± 1.7	25.7 ± 1.5	.714
Women (n = 14)						
BMI (kg/m ²)	22.5 ± 3.2‡¶	23.2 ± 2.3	23.4 ± 2.7	23.5 ± 2.8	23.4 ± 2.8	.046
BF%	28.5 ± 4.5‡¶	29.7 ± 3.8	29.6 ± 4.7	30.0 ± 4.7	29.6 ± 5.3	.140
AMC (cm)	22.5 ± 2.2	22.6 ± 1.8	22.8 ± 1.8	22.8 ± 1.8	22.8 ± 1.6	.293

BMI, body mass index; BF%, body fat percentage; AMC, arm muscle circumference.

*P < .05 versus T₆.

‡P < .01 versus T₆.

‡P < .05 versus T₉.

§P < .01 versus T₉.

¶P < .05 versus T₁₂.

#P < .01 versus T₁₂.

remained stable up to T₁₂ (Table 3). As expected, serum creatinine levels presented a statistically significant reduction up to the third posttransplant month, which was maintained throughout the follow-up. The majority of patients had good allograft function during the study period. The protein/creatinine ratio was used to evaluate proteinuria at 12 months after transplantation, and was found to be 0.38 ± 0.48.

Five patients (15.6%) presented acute rejection episodes in the first posttransplant year. They were all treated with methylprednisolone (500 mg × 3 days), and their leptin serum levels did not differ from those of patients without rejection at 3 months (2.8 [IQR, 2.8 to 8.8] in patients with rejections, vs. 7.2 [IQR, 4.8 to 14.7] ng/mL in patients without rejections, P = .126) and 12 months (5.9 [IQR, 3.6 to 10.4] in patients with rejections,

Table 3. Evolution of Biochemical Parameters in Renal Transplant Patients During First Year After Transplantation (n = 32)

	T ₀	T ₃	T ₆	T ₉	T ₁₂	P _{time}
TC (mg/dL)	196.2 ± 55.7#	232.8 ± 61.5	232.4 ± 59.6	232.6 ± 62.8	218.6 ± 66.8	<.0001
LDLc (mg/dL)	114 ± 46.4‡	137.4 ± 52	142.2 ± 52.7~	144.5 ± 53	127.1 ± 55.2	<.0001
HDLc (mg/dL)	49.9 ± 13.3§	48.3 ± 16.7¶	51.8 ± 12.8	53.8 ± 11	53.1 ± 12.4	.039
TG (mg/dL)	143.1 ± 51#	258.2 ± 97	202.6 ± 74.4*	185 ± 77.5*	178 ± 77.5*	<.0001
Glucose (mg/dL)	94.9 ± 14.2	98.2 ± 16.7	94.8 ± 12.9	96.75 ± 22.5	96.8 ± 15.4	NS
CRP (mg/dL)	2.3 (1.2–4.8)‡‡#	1.1 (0.7–1.9)	1.1 (0.4–2)	0.8 (0.6–2.1)	1.3 (1–2.8)	<.0001
Creatinine (mg/dL)	10.14 ± 3.11	1.7 ± .71	1.8 ± .58	1.8 ± .55	1.8 ± .54	<.0001
eCrCl (mL/min)	8.7 ± 3.76	51 ± 18.5	50.7 ± 18.6	50.5 ± 17.6	49.6 ± 16.6	<.0001

TC, total cholesterol; LDLc, low-density lipoprotein cholesterol; HDLc, high-density lipoprotein cholesterol; TG, triglycerides; CRP, C-reactive protein; eCrCl, estimated creatinine clearance; NS, not significant.

Data with normal distribution is presented as mean ± SD, and data with asymmetric distribution as median (interquartile range, P25–P75).

*P < .0001 versus T₃.

‡P < .001 versus T₃.

‡P < .05 versus T₆.

§P < .05 versus T₉.

¶P < .01 versus T₉.

#P < .05 versus T₁₂.

~P < .01 versus T₁₂.

|P < .0001 versus T₀.

vs. 9.4 [IQR, 5.6 to 16.9] ng/mL in patients without rejections, $P = .204$).

Correlations

Correlation Between BMI and BF%

As expected, a positive correlation was found between BF% and BMI throughout the study, at T_0 ($r = 0.426$, $P = .015$), T_3 ($r = 0.482$, $P = .005$), T_6 ($r = 0.428$, $P = .015$), T_9 ($r = 0.463$, $P = .008$), and T_{12} ($r = 0.527$, $P = .002$).

Correlations Between Leptin and Anthropometric Parameters

The correlations of leptin with BMI, BF%, and AMC are shown in Table 4. A correlation between leptin and BMI was evident after transplantation, mainly because of the findings in males in whom the correlation was present throughout the post-transplant course, from T_3 to T_{12} . In women, the correlation was strong before transplantation, disappeared during the initial 9 months after transplantation, and was again strong and significant at T_{12} . As expected, a pattern similar to the above was observable for BF% (Table 4).

A significant inverse correlation between leptin and AMC was present before transplantation, but not in the posttransplant period. In female patients, a positive correlation was observed before transplantation and at T_{12} (Table 4).

Leptin and Insulin Resistance

A positive correlation between leptin and HOMA was observed only at month 12 after transplantation ($r = 0.37$, $P = .038$). The logistic regression analysis model included sex, BF%, and HOMA. Previous to the transplant, sex was found to be an independent predictor of serum leptin. At 3 months after transplantation, both HOMA and BF% were independent predictors; BF% remained predictive up to the end of follow-up, and HOMA levels were predictive only up to T_6 (Table 5).

Other Correlations

A negative correlation between leptin and estimated creatinine clearance was found only in the pretransplantation period ($r = -0.402$, $P = .003$). No statistically significant correlation was found between leptin and CRP throughout the study ($r = -0.019$, $P = .918$). Similarly, a nonsignificant correlation was observed between HOMA and renal function ($r = 0.311$, $P = .163$), and between HOMA and CRP ($r = 0.243$, $P = .181$).

Discussion

After a renal transplant, leptinemia and insulin resistance are derived from several factors: the beneficial effect of immediate improvement of renal function and the opposite effect of treatment with steroids, and the secondary increase in BMI and BF%, may explain the biphasic evolution of

Table 4. Correlations Between Leptin, BMI, BF%, and AMC During First Year After Renal Transplantation

	All (n = 32), r (P)	Men (n = 18), r (P)	Women (n = 14), r (P)
BMI			
T_0	0.063 (.731)	0.034 (.893)	0.815 (<.0001)
T_3	0.464 (.007)	0.736 (.001)	0.411 (.144)
T_6	0.424 (.016)	0.730 (.001)	0.253 (.383)
T_9	0.502 (.003)	0.746 (<.0001)	0.512 (.061)
T_{12}	0.488 (.005)	0.804 (<.0001)	0.679 (.008)
BF%			
T_0	0.563 (.001)	0.031 (.903)	0.802 (.001)
T_3	0.675 (<.0001)	0.553 (.017)	0.380 (.180)
T_6	0.574 (.001)	0.546 (.019)	0.266 (.358)
T_9	0.601 (<.0001)	0.602 (.008)	0.499 (.069)
T_{12}	0.672 (<.0001)	0.626 (.005)	0.631 (.016)
AMC			
T_0	-0.382 (.031)	-0.067 (.791)	0.640 (.014)
T_3	-0.088 (.631)	0.449 (.062)	0.257 (.375)
T_6	-0.219 (.228)	-0.001 (.997)	0.336 (.240)
T_9	-0.055 (.767)	0.117 (.645)	0.512 (.061)
T_{12}	-0.027 (.883)	0.154 (.542)	0.560 (.037)

BMI, body mass index; BF%, body fat percentage; AMC, arm muscle circumference.

Table 5. Multivariate Regression Analysis Model, Using Leptin as Dependent Variable

Variable	β (95% Confidence Interval)	P
Sex		
T ₀	-0.83 (-1.21, -0.44)	<.0001
T ₃	-0.489 (-0.993, 0.15)	.057
T ₆	-0.369 (-0.902, 0.165)	.168
T ₉	-0.154 (-0.776, 0.468)	.616
T ₁₂	-0.143 (-0.726, 0.441)	.621
BF%		
T ₀	0.012 (-0.012, 0.36)	.327
T ₃	0.038 (0.006, 0.7)	.02
T ₆	0.047 (0.014, 0.79)	.006
T ₉	0.06 (0.02, 0.1)	.004
T ₁₂	0.065 (0.025, 0.105)	.003
HOMA		
T ₀	0.097 (-0.014, 0.208)	.085
T ₃	0.28 (0.09, 0.469)	.005
T ₆	0.291 (0.021, 0.560)	.035
T ₉	0.058 (-0.127, 0.243)	.525
T ₁₂	0.055 (-0.114, 0.225)	.510

BF%, body fat percentage; HOMA, Homeostasis Model Assessment.

these parameters. Here, as in previous studies,^{9,15,17,18} we observed a significant drop in serum levels of leptin after renal transplantation. Despite the elevated initial steroid dosage, this reduction was attributed to an improvement in renal function that occurs after transplantation. However, most previous studies were either short-term or cross-sectional. Two prospective studies analyzed leptinemia up to posttransplant month 6, and reported that after a significant drop in the immediate posttransplant period, serum levels of leptin increased.^{9,18} Kaycan et al. demonstrated that at the sixth posttransplant month, leptinemia was significantly higher in transplant patients than in normal individuals.¹⁸ However, El Haggan et al. did not find a statistically significant difference in serum leptin levels of either their patients or their control group.⁹ Cross-sectional studies found that later in the posttransplant course (average time, 2.5 years), serum levels of leptin are higher in renal-transplant patients than in healthy individuals.^{16,33}

In our study, a significant decline in serum levels of leptin was found at 3 months after a transplant. Even though leptinemia gradually increased after posttransplant month 6, there was no statistically significant difference compared with the control group at the end of the first year after transplantation. During the entire study, a positive correlation

between leptinemia and BF% was observed. The inverse correlation between leptin and AMC can be at least partly explained by the negative effect of leptin on appetite, and its positive effect on energy expenditure.^{3,14} Logistic regression analysis showed that BF% and HOMA are independent predictors of leptin at 3 and 6 months after transplantation, suggesting that the increment of leptin levels is a consequence of increased BF% and insulin resistance.

Insulin resistance is a common finding in obesity and weight gain. Moreover, insulin resistance and hyperinsulinemia are involved in the pathogenesis of type II diabetes mellitus which, in the presence of hypertension, lipid disorders, and obesity (common findings in renal-transplant recipients), is currently termed "metabolic syndrome," a known risk factor for cardiovascular disease, with a significant impact on patient and graft survival in renal transplantation.³⁴⁻³⁶

Increases in fat mass, insulin resistance, and steroid use are frequently posited as causes of post-transplant hyperleptinemia.^{9,18,33} In vitro studies showed that both cortisol and insulin are physiologic regulators of the leptin gene in the human adipose tissue, and that cortisol potentiates the effects of insulin on leptin secretion.^{33,36}

Changes in the body composition of renal-transplant patients are frequent. A significant increase in BMI and BF% was seen in the present study. Previous studies attributed the changes in weight and body composition in renal-transplant patients to the use of immunosuppressive therapies resulting in metabolic changes, and to increased appetite because of the abolition of uremic status.^{19,35,37} Weight gain is frequently associated with renal posttransplant complications,³⁸⁻⁴⁰ including a negative impact on graft and patient survival.^{20,41} In the present study, we observed an increase in overweight and obesity frequency 1 year after transplantation. Weight gain and the increase in BF% were greater in men. This result differs from the results of other studies, in which women presented a greater weight gain because of fat accumulation.³⁸ The reasons for this difference are not clear. One could suppose that women are currently more adherent to diet restrictions and to the practice of physical exercise.

In accordance with Isiklar et al., we found no significant changes in lean body mass.²¹ However, others observed an initial muscle loss that recovered after month 3 after transplantation.¹⁹ El

Haggan et al.¹⁹ found a significant decline in lean body mass in posttransplant month 3, followed by a gradual increase up to the end of the first year. These authors suggested that the loss of lean body mass is related to initial graft dysfunction, and recovery is facilitated by the use of low steroid dosage and an absence of acute rejection episodes.¹⁹

Dyslipidemias are also common in transplant recipients. The levels of serum lipids underwent significant variations in our study, and at the end of 12 months reached levels higher than those found at the beginning. However, only TC and TG remained significantly elevated. Cholesterol fractions showed a significant increase in the initial evaluations, and then returned to levels that did not differ significantly from baseline. In the literature, levels of lipids were reported to undergo quick changes in the first year after transplantation. These are mostly attributable to the use of certain immunosuppressant drugs, and are associated with a higher risk of cardiovascular disease.^{26,35}

Several factors contributing to the chronic microinflammatory state observed in uremic patients were described. The kidney transplant partially improves this condition.⁴² In accordance with other reports, we found that the serum CRP decreased significantly after renal transplantation.⁴³

Transplant patients are faced with factors that affect their body weight and levels of leptin. Leptin has potential atherogenic effects, such as an induction of endothelial dysfunction, stimulation of an inflammatory reaction, oxidative stress, lowering of paraoxonase activity 1, and platelet aggregation.^{27,44} Recent studies suggest that hyperleptinemia may have an important role in the obesity associated with cardiovascular diseases and in atherosclerosis.^{27,45} An increase in body fat of renal-transplant patients is consistently observed, and is probably important in the genesis of hyperleptinemia and its relationship with atherosclerosis in these patients, because the weight gain after renal transplantation is a risk factor for cardiovascular disease.²⁶

Furthermore, hyperinsulinemia and insulin resistance, as well as hyperleptinemia and resistance to leptin, are present in obese patients.^{26,46} Obesity and mainly an increase in body fat mass are risk factors for cardiovascular disease. It was reported that a high level of leptin is considered a risk factor for heart disease in overweight or obese individuals.⁴⁶ Beyond obesity, other tradi-

tional risk factors for cardiovascular events in renal-transplant patients include hypertension, diabetes mellitus, and preexisting vascular disease.²⁶ Nontraditional risk factors were suggested to include hyperhomocysteinemia, inflammation, and oxidative stress; the last two are directly related to leptin.²⁷

It is possible that the factors discussed above contributed to the changes in body composition and levels of leptin detected. In conclusion, a successful kidney transplant corrects or lowers the nutritional and metabolic alterations resulting from uremia, including the high levels of serum leptin, at least initially. However, new conditions such as obesity, dyslipidemia, and insulin resistance arise or persist, resulting in a metabolic profile of high cardiovascular risk. The maintenance of a state of posttransplant insulin resistance was demonstrated to be associated with these risk factors. Long-term studies may uncover a possible etiopathogenic role in posttransplant cardiovascular disease.

References

1. Zhang Y, Proença R, Maffei M, et al: Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372: 425-432, 1994
2. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al: Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 334:292-295, 1996
3. Friedman JM, Halaas JL: Leptin and regulation of body weight in mammals. *Nature* 395:763-770, 1998
4. McConway MG, Johnson D, Kelly A, et al: Differences in circulating concentrations of total, free and bound leptin relate to gender and body composition in adult humans. *Ann Clin Biochem* 37:717-723, 2000
5. Stamatiadis DN, Chan JL, Cogswell R, et al: Elevated leptin fragments in renal failure correlate with BMI and haematopoiesis and are normalized by haemodialysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 60: 434-441, 2004
6. Stenvinkel P, Lindholm B, Lönnqvist F, et al: Increases in serum leptin levels during peritoneal dialysis are associated with inflammation and a decrease in lean body mass. *J Am Soc Nephrol* 11:1303-1309, 2000
7. Menon V, Wang X, Greene T, et al: Factors associated with serum leptin in patients with chronic kidney disease. *Clin Nephrol* 61:163-169, 2004
8. Mallamaci F, Tripepi G, Zoccali C: Leptin in end stage renal disease (ESRD): a link between fat mass, bone and the cardiovascular system. *J Nephrol* 18:464-468, 2005
9. El Haggan W, Chauveau P, Barthe N, et al: Serum leptin, body fat, and nutritional markers during the six months post-kidney transplantation. *Metabolism* 53:614-619, 2004
10. Diez JJ, Iglesias P, Fernandez-Reyes MJ, 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)* 62:242-249, 2005

11. Merabet E, Dagogo-Jack S, Coyne DW, et al: Increased plasma leptin concentration in end-stage renal disease. *J Clin Endocrinol Metab* 82:847-850, 1997
12. Landt M, Parvin CA, Dagogo-Jack S, et al: Leptin elimination in hyperleptinaemic peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 14:732-737, 1999
13. Landt M, Ludbrook PA, Billadello JJ: Role of protein binding in renal elimination of leptin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 59:44-48, 2003
14. Briley LP, Szczech LA: Leptin and renal disease. *Semin Dial* 19:54-59, 2006
15. Kokot F, Adamczak M, Wiecek A: Plasma leptin concentration in kidney transplant patients during the early post-transplant period. *Nephrol Dial Transplant* 13:2276-2280, 1998
16. Kokot F, Adamczak M, Wiecek A, et al: Plasma immunoreactive leptin and neuropeptide Y levels in kidney transplant patients. *Am J Nephrol* 19:28-33, 1999
17. Landt M, Brennam DC, Parvin CA, et al: Hyperleptinaemia of end-stage renal disease is corrected by renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 13:2271-2275, 1998
18. Kaycan SM, Yildiz A, Kazancioglu R, et al: The changes in serum leptin, body fat mass and insulin resistance after renal transplantation. *Clin Transplant* 17:63-68, 2003
19. El Haggan W, Vendrely B, Chauveau P, et al: Early evolution of nutritional status and body composition after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 40:629-637, 2002
20. Ducloux D, Karory A, Simula-Faivre D, et al: One-year post-transplant weight gain is a risk factor for graft loss. *Am J Transplant* 5:2922-2928, 2005
21. Isiklar I, Akin O, Demirag A, et al: Effects of renal transplantation on body composition. *Transplant Proc* 30:831-832, 1998
22. Jindal RM, Zawada ET Jr: Obesity and kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 43:943-952, 2004
23. Shen Y, Peake PW, Kelly JJ: Should we quantify insulin resistance in patients with renal disease? *Nephrology* 10:599-605, 2005
24. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lonnqvist F: Serum leptin concentrations correlate to plasma insulin concentrations independent of body fat content in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 12:1321-1325, 1997
25. Midtvedt K, Hjelmseth J, Hartmann A, et al: Insulin resistance after renal transplantation: the effect of steroid dose reduction and withdrawal. *J Am Soc Nephrol* 15:3233-3239, 2004
26. Armstrong KA, Campbell SB, Hawley CM, et al: Obesity is associated with worsening cardiovascular risk factor and proteinuria progression in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 5:2710-2718, 2005
27. Ren J: Leptin and hyperleptinemia—from friend to foe for cardiovascular function. *J Endocrinol* 181:1-10, 2004
28. Durnin JV, Womersley J: Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr* 32:77-97, 1974
29. Siri WE: Body composition from fluid spaces and density: analysis of methods. In: Brozek J, Henschel A (eds.): *Techniques for measuring body composition*. Washington, DC: National Academy of Sciences/National Research Council, 1961, pp 223-244
30. Frisancho AR: New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr* 34:2540-2545, 1981
31. Oterdoom LH, de Vries AP, van Son WJ, et al: Validation of insulin resistance indexes in a stable renal transplant population. *Diabetes Care* 28:2424-2429, 2005
32. Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16:31-41, 1976
33. Agradis PI, Saatci U, Baskin E, et al: Hyperleptinemia and its relation with peripheral C34+ CD7+ stem cells in renal transplant recipients. *Transplant Immunol* 15:241-245, 2006
34. Porrini E, Delgado P, Bigo C, et al: Impact of metabolic syndrome on graft function and survival after cadaveric renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 48:134-142, 2006
35. Dumler F, Kilates C: Metabolic and nutritional complications of renal transplantation. *J Ren Nutr* 17:97-102, 2007
36. Wabitsch M, Jensen PB, Blum WF, et al: Insulin and cortisol promote leptin production in cultured human fat cells. *Diabetes* 45:1435-1438, 1996
37. van den Ham EC, Kooman JP, Christiaans ML, et al: The influence of early steroid withdrawal on body composition and bone mineral density in renal transplantation patients. *Transplant Int* 16:82-87, 2003
38. Clunk JM, Lin CY, Curtis JJ: Variables affecting weight gain in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 38:349-353, 2001
39. Kent PS: Issues of obesity in kidney transplantation. *J Ren Nutr* 17:107-113, 2007
40. Baum CL, Thielke K, Kogan E, et al: Predictors of weight gain and cardiovascular risk in a cohort of racially diverse kidney transplant recipients. *Nutrition* 18:139-146, 2002
41. Gore JL, Pham PT, Danovitch GM, et al: Obesity and outcome following renal transplantation. *Am J Transplant* 6:357-363, 2006
42. Ozdemir NF, Elsurur R, Ibis A, Arat Z, Haberal M: Serum C-reactive protein surge in renal transplant recipients: link with allograft survival. *Transplant Proc* 39:934-937, 2007
43. Cueto-Manzano AM, Morales-Buenrostro LE: Markers of inflammation before and after renal transplantation. *Transplantation* 80:47-51, 2005
44. Knudson JD, Dincer UD, Zhang C, et al: Leptin receptors are expressed in coronary arteries, and hyperleptinemia causes significant coronary endothelial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 289:H48-H56, 2005
45. Singhal A, Farooqi IS, Cole TJ, et al: Influence of leptin on arterial distensibility: a novel link between obesity and cardiovascular disease? *Circulation* 106:1919-1924, 2002
46. Magni P, Liuzzi A, Ruscica M, et al: Free and bound plasma leptin in normal weight and obese men and women: relationship with body composition, resting energy expenditure, insulin-sensitivity, lipid profile and macronutrient preference. *Clin Endocrinol (Oxf)* 62:189-196, 2005