

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: NEFROLOGIA

**NÍVEIS SÉRICOS DE LEPTINA E COMPOSIÇÃO CORPORAL EM
TRANSPLANTADOS RENAIIS**

GABRIELA CORRÊA SOUZA

Porto Alegre

2006

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: NEFROLOGIA

**NÍVEIS SÉRICOS DE LEPTINA E COMPOSIÇÃO CORPORAL EM
TRANSPLANTADOS RENAIIS**

Dissertação apresentada como requisito
parcial para obtenção do título de Mestre
em Ciências Médicas: Nefrologia

GABRIELA CORRÊA SOUZA

Orientador: Prof. Dr. César Amaury Ribeiro da Costa

Co-orientador: Prof. Dr. Roberto Ceratti Manfro

Porto Alegre

2006

AGRADECIMENTOS

- Ao Prof. Dr. César Amaury Ribeiro da Costa. Agradeço por ter acreditado e confiado na minha capacidade de realizar este trabalho, o incentivo ao meu crescimento, a valorização do meu trabalho, os ensinamentos e orientação durante este período.
- Ao Prof. Dr. Roberto Ceratti Manfro, co-orientador deste trabalho. Agradeço a oportunidade, os ensinamentos e o exemplo de professor e pesquisador.
- Ao Prof. Dr. Luiz Felipe Santos Gonçalves pelo apoio, pela disponibilidade constante, pelo estímulo e amizade.
- À minha família, em especial a minha mãe Sandra Cava Corrêa, pelo afeto e compreensão nos momentos de ausência.
- Às colegas e amigas Esther Cristina Dias, Virna Carpio, Nícia de Medeiros Bastos, Alessandra Vicari, Alessandra Gheller e Maria Conceição Proença pelo apoio, convívio e incentivo.
- Ao programa de Pós Graduação em Ciências Médicas: Nefrologia

- Aos funcionários do Serviço de Nefrologia do HCPA pelo convívio e apoio.
- Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo suporte financeiro.
- Ao Grupo de Pós - Graduação e Pesquisa (GPPG) e ao Fundo de Incentivo à Pesquisa (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelo suporte financeiro e editorial.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	7
LISTAS DE FIGURAS	9
LISTAS DE TABELAS	10
I. INTRODUÇÃO	12
1. Leptina	13
1.1 Descoberta da leptina	13
1.2 Receptores da leptina	14
1.3 Expressão e regulação da leptina	16
1.4 Ações da leptina no sistema nervoso central	18
1.5 Ações periféricas da leptina	20
2. Níveis séricos de leptina na insuficiência renal crônica e no transplante renal	23
3. Composição corporal	25

3.1 Métodos de avaliação da composição corporal	25
3.2 Composição corporal na insuficiência renal crônica e no transplante renal	27
4. Níveis séricos de leptina e composição corporal	29
Referências da introdução	32
II. OBJETIVOS	44
III. ARTIGO EM PORTUGUÊS: NÍVEIS SÉRICOS DE LEPTINA, ÍNDICE DE MASSA CORPORAL E PERCENTUAL DE GORDURA NO PRIMEIRO ANO PÓS-TRANSPLANTE RENAL	45
Resumo	46
Introdução	48
Pacientes e Métodos	49
Pacientes	49
Métodos	50
Resultados	53
Discussão	57
Referências	62
IV. ARTIGO EM INGLÊS: LEPTIN SERUM LEVELS, BODY MASS INDEX AND BODY FAT PERCENTAGE IN FIRST YEAR POST-RENAL TRANSPLANTATION	74
Abstract	75

Introduction	77
Patients and Methods	78
Patients	78
Methods	79
Results	81
Discussion	85
References	90

LISTA DE ABREVIATURAS

mRNA – RNA mensageiro

TFG – taxa de filtração glomerular

%GC – percentagem de gordura corporal

DCV – doença cardiovascular

Ob-R – receptor da leptina

Ob-Rb – isoforma longa do receptor da leptina

Ob-Ra, Ob-Rc, Ob-Rd e Ob-Rf – isoformas curtas do receptor da leptina

Ob-Re – receptor solúvel de leptina

SNC – sistema nervoso central

IRC – insuficiência renal crônica

IMC – índice de massa corporal

TNF- α – fator α de necrose tumoral

IL-1 – interleucina 1

IL-6 – interleucina 6

NPY – neuropeptídeo Y

NOR – norepinefrina

PKA – proteína quinase A

UCPs – proteínas desacopladoras da fosforilação oxidativa

SNA – sistema nervoso autônomo

SNS – sistema nervoso simpático

PON1 - paraoxonase 1

DP – diálise peritoneal

CAPD – diálise peritoneal ambulatorial contínua

BIA – bioimpedância elétrica

DEXA – densitometria de energia dupla

IRCT – insuficiência renal crônica terminal

CMB – circunferência muscular do braço

PAI1 – inibidor de ativação do plasminogênio tipo 1

LISTAS DE FIGURAS

Figura 1 – Ação da leptina no hipotálamo	19
Figura 2 – Relação entre leptina e insulina	21
Figura 3 – Papel da leptina na aterosclerose	22
Figura 4 – Obesidade como fator de risco para doença cardiovascular	31

Artigo em Português

Figura 1 – Níveis séricos de leptina no primeiro ano pós-transplante renal ...	70
--	----

Artigo em Inglês

Figure 1 – Serum levels of leptin in the first-year post-renal transplantation ..	98
---	----

LISTA DE TABELAS

Artigo em Português

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas no início do estudo	68
Tabela 2 – Modificações na composição corporal de transplantados renais no primeiro ano pós-transplante	71
Tabela 3 – Evolução dos parâmetros bioquímicos em transplantados renais no primeiro ano pós-transplante	72
Tabela 4 – Correlação entre Leptina, IMC, %GC e CMB durante o primeiro ano pós transplante renal	73

Artigo em Inglês

Table 1 – Demographic and clinical characteristics at the beginning of the study	96
Table 2 - Modification in body composition in renal transplant patients during the first year post-transplantation	99

Table 3 – Evolution of biochemical parameters in renal transplant patients during the first year post-transplantation 100

Table 4 – Correlation among leptin, BMI, BF% and AMC during the first year post-renal transplantation 101

I. INTRODUÇÃO

A leptina é um hormônio secretado principalmente pelo tecido adiposo, que atua na composição corporal através de seu envolvimento com o metabolismo energético, com a regulação do apetite e com a ingestão alimentar (1,2,3). Receptores de leptina têm sido identificados no hipotálamo e em muitos outros tecidos (4). O RNA mensageiro (mRNA) da leptina é altamente expresso no rim, sugerindo que ela possa exercer um papel importante neste órgão (4,5).

Vários estudos mostraram que pacientes urêmicos, em tratamento dialítico ou não, apresentam elevadas concentrações séricas de leptina sugerindo a existência de uma relação inversa entre ela e a taxa de filtração glomerular (TFG) (6 -10). Logo após o transplante renal, os níveis séricos de leptina diminuem significativamente (11-13). Em períodos posteriores hiperleptinemia pode ocorrer; ela está geralmente associada com ganho de peso e, principalmente, aumento da massa gorda corporal (14,15). Correlação

positiva entre as concentrações séricas de leptina e adiposidade pode também ser demonstrada em pacientes não-urêmicos (2,3).

O ganho ponderal e o desenvolvimento de obesidade são freqüentes após o transplante renal. No primeiro ano pós-transplante ocorre um aumento em média de 10% do peso corporal inicial (16). A obesidade, assim como, o aumento do percentual de gordura corporal (%GC) é um fator de risco importante para o desenvolvimento de hipertensão arterial, dislipidemia e aterosclerose (17).

No transplante renal, as doenças cardiovasculares (DCV) são importantes causas de morbidade e mortalidade. O aumento da leptinemia pode também estar associado com maior risco para DCV (18). Transplantados renais estão expostos a muitos fatores que afetam o peso corporal e os níveis de leptina (14,15,16).

1. LEPTINA

1.1 Descoberta da leptina

A história da leptina teve início na década de 1950 quando foi descrita uma mutação recessiva em camundongos, associada com obesidade mórbida, que foi denominada de ob/ob (19).

Em 1953, pesquisadores propuseram a hipótese de que, uma substância produzida pelo tecido adiposo, teria a propriedade de regular o peso corporal. Segundo esta suposição, quando a massa adiposa aumentasse, a concentração circulante da molécula sinalizadora poderia aumentar e atuaria no cérebro controlando, assim, o consumo e o balanço de energia (20).

Pouco depois, outro tipo de alteração genética em camundongos foi descrita; ela consistia na aparição de uma nova mutação recessiva levando à obesidade: o camundongo diabético (db/db) (21). Tal mutação recessiva, tanto no camundongo obeso (ob) quanto no diabético (db), provoca obesidade e diabetes, assemelhando-se à obesidade mórbida em humanos (22). Experimentos de parabiose sugeriram que o gene “ob” codificaria ou seria responsável pela criação de um fator circulante que regularia o balanço energético e que o gene “db” seria responsável pela codificação do receptor para esse fator circulante (22,23).

A leptina, uma proteína de 16 kDa, foi identificada e caracterizada em 1994 através da clonagem do gene “ob” de camundongo e de seu homólogo em humano; tal fato constituiu o primeiro passo para que, posteriormente, se determinasse o produto do gene (a leptina) como uma proteína de 167 aminoácidos que é expressa principalmente no tecido adiposo (1,24).

O principal sítio de ação da leptina é o hipotálamo (centro da fome). Desde sua descoberta, tem sido relacionada com numerosos sistemas neuroendócrinos como, por exemplo, regulação da saciedade, do comportamento alimentar e do gasto energético (2,3).

1.2 Receptores da leptina

Seis formas do receptor da leptina (Ob-R) foram descritas e podem ser divididas em: isoforma longa (Ob-Rb), isoformas curtas (Ob-Ra, Ob-Rc, Ob-Rd, Ob-Rf) e o receptor solúvel de leptina (Ob-Re) (4,23,25). O receptor de leptina é semelhante aos receptores dos membros da família classe I das citocinas (4).

A isoforma Ob-Rb é encontrada predominantemente no hipotálamo embora sua expressão tenha sido demonstrada em outros tecidos fora do Sistema Nervoso Central (SNC). A forma Ob-Ra é encontrada, em altas concentrações, no plexo coróide podendo funcionar como uma proteína transportadora que permite a passagem de leptina através da barreira hematoencefálica para o fluído cefalorraquidiano (25,26). O receptor Ob-Re precisa de domínios transmembrana e intracelulares e, portanto, circula como um receptor solúvel podendo funcionar como uma proteína de transporte contribuindo para a ligação e ativação da leptina circulante (25).

O mRNA de várias isoformas dos receptores de leptina foi observado, por inúmeros investigadores, tanto no SNC, quanto em diferentes órgãos periféricos, tais como pulmão, fígado, rim, pâncreas, músculo esquelético, tecido adiposo, órgãos reprodutivos e células hematopoiéticas (5,27,28). Por outro lado, não está demonstrada a presença do receptor Ob-Rb em todos esses tecidos. A descoberta dos receptores de leptina em vários órgãos periféricos permite a suposição de que ela atue no metabolismo como um verdadeiro hormônio pleiotrópico (29).

A nefrectomia bilateral em ratos reduziu a depuração da leptina em mais ou menos 80%, sugerindo que, nesta espécie, os rins podem ter um importante papel no seu metabolismo (30). Em humanos, o mRNA do receptor de leptina é altamente expresso no rim (4,5). Em pacientes com insuficiência renal crônica (IRC), os níveis de leptina estão elevados, porém os níveis séricos de Ob-R não diferem quando comparados com os de indivíduos saudáveis, sugerindo que os níveis de leptina livre, bioativos, estão provavelmente elevados na IRC (31,32).

1.3 Expressão e regulação da leptina

Vários fatores estão relacionados com a secreção de leptina, principalmente a massa de tecido adiposo. Os níveis de leptina circulante estão diretamente relacionados com a quantidade de mRNA para leptina no tecido adiposo. A expressão do gene da leptina, no tecido subcutâneo abdominal em humanos, é muito maior em sujeitos obesos do que em magros, e há uma correlação positiva entre leptinemia e índice de massa corporal (IMC) (2). A mesma correlação foi notada com massa de tecido adiposo, porcentagem de gordura corporal (%GC) e soma das dobras cutâneas, numa larga escala para adiposidade (do magro ao muito obeso) e em homens e mulheres (2,33).

As concentrações séricas de leptina não se relacionam somente com o número de células adiposas, mas também com o tamanho do adipócito e podem ser consideradas como um marcador de reservas energéticas (2).

Em humanos, a maior parte da leptina circula no sangue ligada a proteínas transportadoras (“binding protein”). Em indivíduos magros, com 21% ou menos de gordura corporal, 60 a 98% da leptina total encontra-se sob forma ligada (34). Existem, no entanto, relatos de alta correlação entre leptina na forma livre e obesidade; sugerindo que indivíduos obesos sejam resistentes à leptina livre (35,36).

A expressão do gene da leptina demonstra variação diurna e muda com a ingestão alimentar. Assim, o excesso na ingestão de alimentos provoca aumento nos níveis de mRNA da leptina, enquanto que o jejum causa redução sem que ocorram modificações notáveis no tecido adiposo (37). Entretanto, quando ambas as situações se normalizam ocorre restauração dos níveis

basais de leptina. Outro fator que pode influenciar a expressão do gene da leptina, reduzindo seus níveis circulantes, é o exercício físico (38).

Os níveis séricos de leptina são mais elevados em mulheres do que em homens, tanto em pacientes renais como em indivíduos saudáveis, independentemente da existência ou não de obesidade (32,39). Os hormônios esteróides ovarianos, além de influenciar o comportamento alimentar e a regulação do peso corporal, podem também modificar a expressão do gene da leptina (40,41): mulheres na pré-menopausa têm níveis de leptina mais altos que mulheres na pós-menopausa (42).

O envolvimento da leptina é também observado no desenvolvimento da puberdade onde os níveis aumentam no início, em ambos os sexos, diminuindo nos homens, depois do estágio dois de Tanner. Tanto *in vivo* quanto *in vitro*, a testosterona diminui a secreção de leptina (43).

Os glucocorticóides, frequentemente usados como imunossuppressores em transplantados renais, estimulam a expressão do gene da leptina: adrenalectomia resulta em uma diminuição significativa nos níveis de mRNA da leptina (44) e a administração de corticoesteróides aumenta a expressão gênica desse hormônio em ratos e humanos (44,45,46). Outro importante regulador na expressão do gene da leptina é a insulina. Estudos indicam que ela tem um papel importante na regulação gênica da leptina e que aumenta o mRNA dessa molécula, em ratos e humanos (37,47,48,49).

As citocinas inflamatórias e a inflamação aguda também estão envolvidas na regulação da expressão gênica da leptina: fator α de necrose tumoral (TNF- α) e interleucina 1 (IL-1) parecem aumentá-la. Esta relação

aparece em pacientes com tumores sólidos e infusão de TNF- α , nos quais ocorre aumento dos níveis séricos de leptina (50). Pacientes com IRC associada a condições inflamatórias e níveis de interleucina-6 (IL-6) elevados, também apresentam níveis aumentados de mRNA da leptina (51). Resultados adicionais, em animais e humanos, sugerem que níveis elevados de leptina possam ocorrer em associação; tanto com a obesidade quanto com a caquexia (29).

1.4 Ações da leptina no Sistema Nervoso Central

Existem numerosos fatores neuroendócrinos que regulam a ingestão de alimentos e o balanço energético. A ação da leptina no hipotálamo sofre importante controle por vias paralelas de sinalização celular, sendo a insulina, o principal modulador do sinal da leptina. A ação da leptina no SNC promove a redução da ingestão alimentar e o aumento do gasto energético. A propriedade inibidora do apetite deve-se ao mecanismo de sinalização desta no hipotálamo, inibindo a produção e/ou liberação do neuropeptídeo Y (NPY). O NPY é uma substância com grande efeito estimulante sobre o apetite (52) (figura1).

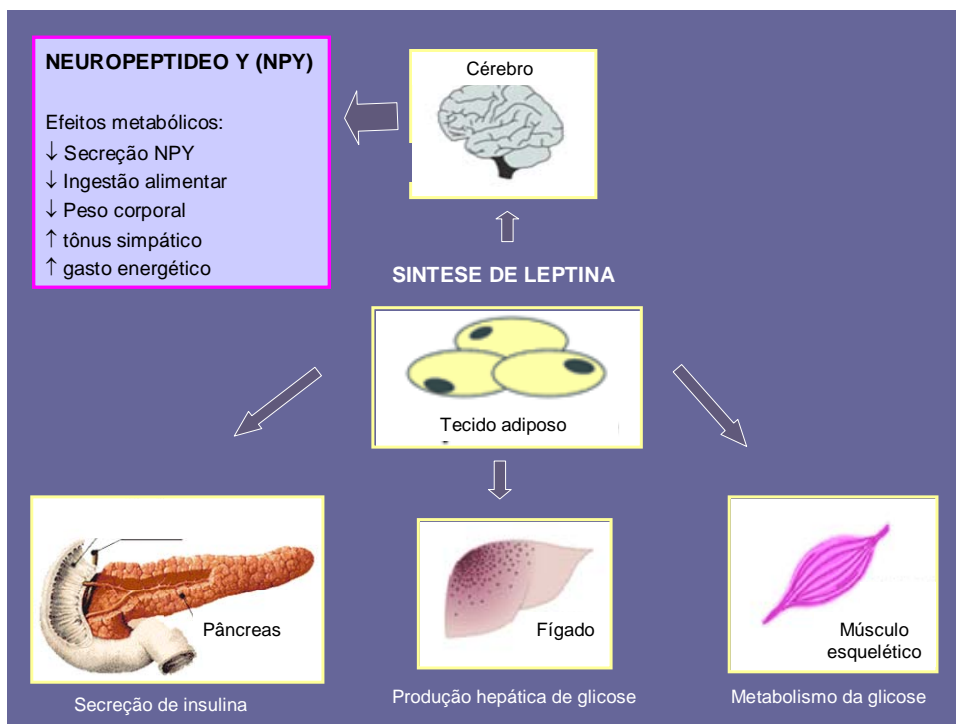


Figura 1: Ação da leptina no hipotálamo

Sendo assim, quanto mais leptina estivesse sendo produzida e atuando no hipotálamo, tanto mais equilibrados seriam a ingestão alimentar, o gasto energético e o peso dos indivíduos. No entanto, estudos verificaram que hiperleptinemia pode ser encontrada em indivíduos obesos. A resistência à leptina está associada com o desenvolvimento da obesidade, e está relacionada com o metabolismo da insulina e da glicose (26,29).

A maioria dos indivíduos obesos apresenta níveis elevados de leptina. A deficiência (mutação no gene da leptina) ou a resistência à ação da leptina (mutação no gene do receptor de leptina) resulta em aumento de NPY no hipotálamo (53). Quando a leptina é ineficaz para reduzir a produção de NPY, um círculo vicioso se estabelecerá, com deposição de gordura ou obesidade, dependendo da ingestão alimentar.

Outro fator que poderia afetar a disponibilidade da leptina no hipotálamo é a forma como ela circula no sangue. Em roedores magros e humanos, grande porcentagem de leptina circula ligada a proteínas, enquanto que em obesos a forma livre predomina (54); isto sugere uma maior resistência à leptina na obesidade. Alterações na proteína de ligação podem alterar a bioatividade, o transporte e/ou a depuração de leptina (29).

1.5 Ações periféricas da leptina

A propriedade de modificar o gasto de energia deve-se ao fato da leptina estimular as ações da norepinefrina (NOR) e a lipólise, aumentando a termogênese. Por estimulação do sistema nervoso simpático, a leptina aumenta a liberação de NOR que age em adipócitos, via AMPcíclico e proteína quinase A (PKA), estimulando a transcrição do gene para proteínas desacopladoras da fosforilação oxidativa (UCPs) (55). Isto leva a um aumento no gasto de energia no tecido adiposo, com estímulo à lipólise.

Desde os estudos iniciais, a relação entre insulina e o gene ob/ob foi muito clara: ratos obesos com este gene eram também diabéticos (21,22). Adicionalmente, foi constatado que existem receptores de leptina no pâncreas e que ela reduz a secreção de insulina e a hiperinsulinemia dos ratos ob/ob (56). Alguns achados sugerem que a leptina tem um poder inibidor agudo e efetivo na secreção pancreática da insulina (figura 2). Essas evidências sugerem que hiperleptinemia acentuada prejudica a secreção pancreática de insulina e pode ser um fator que contribui para a intolerância à glicose encontrada em pacientes renais crônicos terminais (29). Em transplantados

renais, os níveis de insulina e a resistência insulínica podem ser correlacionados diretamente à leptinemia (14).

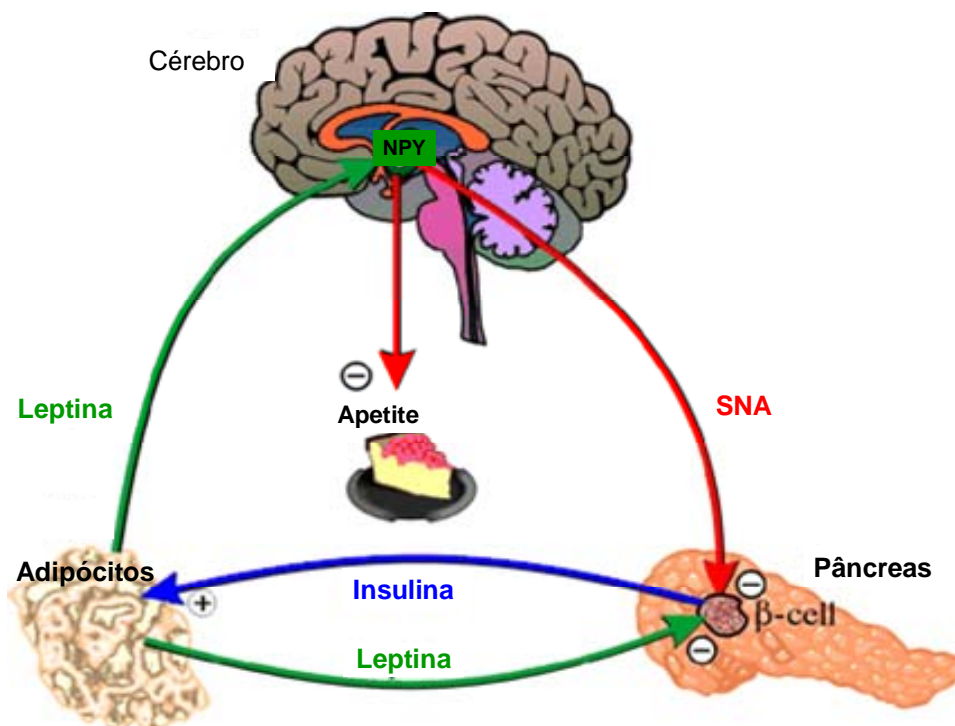


Figura 2: Relação entre leptina e insulina. SNA: sistema nervoso autônomo. Adaptado da referência 57.

Em roedores, a leptina aumenta a atividade do sistema nervoso simpático (SNS). Injeções de leptina no ventrículo cerebral aumentam a atividade do SNS e reduzem o fluxo de sangue arterial para o músculo esquelético (58). Elevação crônica de leptina no SNC induz taquicardia e hipertensão em ratos (59). Estudos recentes, em animais e humanos, indicam que a leptina pode ter um papel importante nas doenças cardiovasculares relacionadas com a obesidade. O estímulo à geração de radicais livres, o aumento da produção de endotelinas e a agregação plaquetária podem

contribuir para a hipertensão, a disfunção endotelial e a aterosclerose, em indivíduos obesos (18,60) (figura 3).

Infusões agudas de leptina aumentam a diurese e a natriurese sem afetar significativamente o fluxo sanguíneo renal e a TFG, o que poderia ser um mecanismo compensatório para o efeito da massa gorda aumentada. Os receptores de leptina, encontrados nas células tubulares renais, modulam funções como o aumento da diurese e da natriurese, na ausência de mudanças na pressão sanguínea ou na excreção de potássio; estes efeitos são vistos somente quando são infundidas altas doses de leptina (61). Em pacientes obesos com IRC, a estimulação simpática juntamente com uma diminuição da resposta renal compensatória pode agravar a hipertensão.

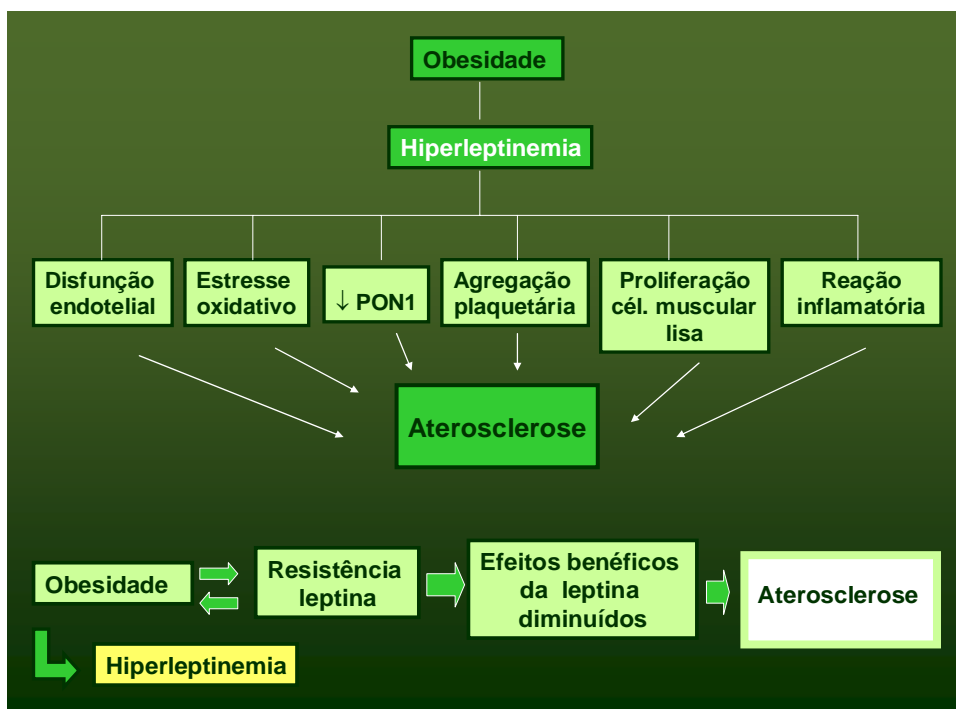


Figura 3: Papel da leptina na aterosclerose. PON1: paraoxonase 1

Experimentos, *in vitro* e *in vivo*, demonstram que a leptina pode induzir angiogênese (62). Além disso, estudos sugerem seu possível envolvimento na regulação de alguns aspectos da hematopoiese (10,29). Estudos *in vitro* propõem que a leptina induz proliferação e diferenciação de células hematopoiéticas e que existe uma correlação direta entre ela e a eritropoietina (63).

2. NÍVEIS SÉRICOS DE LEPTINA NA IRC E NO TRANSPLANTE RENAL

O rim é a principal via de eliminação da leptina. A leptinemia em pacientes urêmicos é marcadamente elevada quando comparada com sujeitos saudáveis. Existe uma correlação linear inversa entre a creatinina sérica e a excreção urinária de leptina (29,35,64).

Além disso, como citado anteriormente, existe uma interrelação entre leptina, insulina e peso corporal e uma correlação direta entre insulina e concentrações séricas de leptina, em pacientes não-urêmicos e urêmicos (16,65). A leptina e a insulina parecem ser as grandes responsáveis pelo controle metabólico de energia. Outra possível razão da hiperleptinemia na IRC seria a inflamação crônica, pois uma significativa percentagem de pacientes em hemodiálise e diálise peritoneal (DP) apresenta níveis elevados de mediadores inflamatórios (65). Estudos demonstraram que a administração de TNF- α ou IL-1, em modelo animal experimental, produz um rápido aumento na leptinemia e na expressão do mRNA da leptina no tecido adiposo (50,66). Tais achados sugerem que a anorexia observada em doenças inflamatórias (agudas ou crônicas) possa estar relacionada com o aumento na síntese e secreção de leptina (29,67).

Elevados níveis de leptina sérica, observados na IRC, persistem quando a TFG declina a um ponto em que a terapia de diálise é necessária para sobrevivência (67,68). Quando pacientes em pré-diálise são comparados com pacientes em hemodiálise ou DP, os níveis séricos de leptina encontram-se mais elevados nos pacientes em tratamento dialítico (68).

Em um estudo sobre leptina e composição corporal, pacientes em hemodiálise apresentaram menos tecido magro que seus correspondentes, por sexo e idade no grupo controle. Os níveis séricos de leptina eram mais altos nas mulheres do que nos homens. Quando pacientes e controles foram classificados de acordo com o %GC, os níveis de leptina eram significativamente mais altos em pacientes em hemodiálise do que em indivíduos saudáveis apenas quando o %GC era ≥ 30 . A leptinemia nessa população é afetada, independentemente, pelo %GC, concentração de insulina, sexo e depuração renal (69).

Outros estudos demonstraram níveis elevados de leptina em alguns pacientes em diálise peritoneal (7,8). Uma das hipóteses para tal fato é a redução da depuração renal. Em um estudo com pacientes em diálise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD), hiperleptinemia estava presente em mulheres, mas não em homens, sugerindo que a depuração de leptina na DP seja maior no sexo masculino do que no sexo feminino (7). Os homens com menor massa gorda e concentrações mais baixas de insulina plasmática, apresentaram níveis de leptina normais ou diminuídos.

Após transplante renal bem sucedido a leptinemia diminuiu expressivamente, atingindo no período imediato, valores que não diferem dos encontrados em indivíduos saudáveis (11-15). Tal fato decorre, obviamente, da

melhora da função renal após o transplante. Estudos adicionais, que avaliaram transplantados renais nos meses subseqüentes, demonstraram que os níveis séricos de leptina tornam a elevar-se a partir do sexto mês pós-transplante (14,15). Essa elevação pode resultar em níveis superiores ou não aos de indivíduos saudáveis (14,15). Mulheres transplantadas demonstram um aumento maior nos níveis de leptina do que os homens (11-15).

Um estudo que avaliou pacientes transplantados renais com leptinemia elevada, a despeito de um índice de massa corporal normal, sugere que o aumento da leptina não parece ser dependente apenas da massa gorda e do tipo e dose da terapia imunossupressora (13). A etiologia das elevadas concentrações de leptina no transplante renal parece ser diferente da que ocorre em pacientes em diálise.

3. COMPOSIÇÃO CORPORAL

3.1 Métodos de avaliação da composição corporal

O índice de massa corporal (IMC), também conhecido como Índice de Quetelet, é um dos marcadores mais utilizados para a avaliação do estado nutricional em estudos epidemiológicos; é um método seguro, simples e barato. O IMC, valor obtido através da divisão do peso corporal em quilogramas pela altura ao quadrado em metros ($\text{peso}/\text{altura}^2$), é reconhecido como critério para a classificação do estado nutricional de populações pela Organização Mundial da Saúde (70). É também um indicador reconhecido e clinicamente útil, para a avaliação de pacientes renais crônicos (71). Contudo, a diferenciação dos compartimentos corporais e a análise da composição corporal não são possíveis através do IMC.

Muitas técnicas foram desenvolvidas para determinar a composição corporal: elas variam desde simples medidas de peso e altura até modelos complexos que utilizam equipamentos específicos (72). Entre as técnicas, pode-se citar: a antropometria (com uso de pregas cutâneas e circunferências) e a bioimpedância elétrica (BIA), como métodos indiretos de avaliação da composição corporal; as técnicas radiográficas (DEXA – densitometria de energia dupla, ressonância magnética e tomografia computadorizada), pletismografia, diluição de radioisótopos e pesagem hidrostática, como métodos diretos ou de referência. Cada método apresenta limitações e vantagens; a hidrodensitometria é considerado o “padrão ouro” para avaliação da composição corporal (73).

A utilização das técnicas radiográficas, pletismografia, diluição de radioisótopos e pesagem hidrostática são de uso limitado porque possuem custos elevados, dependem de equipamentos sofisticados e de avaliadores experientes. Por tais motivos, os métodos indiretos são mais utilizados na rotina clínica e em protocolos de pesquisas.

As pregas cutâneas, muito utilizadas na rotina clínica, são uma boa medida do tecido adiposo subcutâneo e úteis para estimar a gordura corporal. A composição corporal é estimada usando a técnica da somatória das pregas cutâneas. Podem apresentar variações inter e intra-avaliador. Para minimizar essa fonte de erro, recomenda-se padronização dos procedimentos e técnicas (71).

A BIA é um método portátil, barato, rápido e fácil de usar. Serve para estimar a composição corporal, inclusive a distribuição dos fluídos corporais; no entanto vários fatores interferem no seu resultado: alimentação, exercício

físico, desequilíbrios hidroeletrólíticos, utilização de diuréticos, ciclo menstrual (71).

É importante destacar que as técnicas de avaliação nutricional foram desenvolvidas e validadas para populações saudáveis; sendo assim, a sua aplicabilidade pode ser limitada em estados patológicos, como no caso de pacientes renais (72). A quantidade de técnicas validadas para a determinação do estado nutricional e da composição corporal deste tipo de população é limitada (73).

3.2 Composição corporal na IRC e no transplante renal

Uma desnutrição energético-protéica é freqüentemente encontrada em pacientes adultos com insuficiência renal crônica terminal (IRCT), com uma prevalência que varia entre 18% a 70% (71). Constitui-se em um importante fator de comorbidade nesta população (68), podendo piorar a sua evolução clínica. É importante ressaltar, no entanto, que a prevalência de sobrepeso e obesidade vem aumentando em pacientes com função renal esgotada, em diálise. Alguns estudos sugerem que o excesso de peso, considerado um fator de risco para morbi-mortalidade na população geral, possa representar uma influência positiva na sobrevida dos pacientes em diálise (74,75). Existem evidências, no entanto, que em pacientes em diálise peritoneal e transplantados, a taxa de mortalidade e de complicações cardiovasculares relaciona-se positivamente com obesidade (75). Alguns estudos mostram que receptores obesos têm um risco maior para complicações pós-operatórias, como atraso no início da função do enxerto, doenças cardiovasculares e menor sobrevida do enxerto e do paciente (76).

A composição corporal é considerada um importante marcador e indicador da saúde e do estado nutricional do paciente, sua determinação pode servir para a monitorização de mudanças nas reservas de tecido adiposo e massa magra, sendo assim um parâmetro de eficácia de intervenções terapêuticas (73).

Alterações na composição corporal de pacientes submetidos à hemodiálise acontecem principalmente nos três primeiros anos, durante os quais ocorre um aumento gradual da gordura corporal e diminuição ou manutenção da massa magra. Supõe-se que estas modificações, em parte, ocorram pela melhora do bem estar e do apetite decorrentes do próprio tratamento dialítico (77).

Quando comparados com indivíduos saudáveis, pacientes do sexo masculino, em hemodiálise, apresentam massa muscular reduzida enquanto que nas mulheres verifica-se uma redução nos seus estoques de gordura corporal (77). Isto se deve provavelmente a hipercatabolismo, perda de nutrientes e alterações metabólicas. Estudos recentes mostram uma diminuição na massa corporal magra e um aumento na massa gorda, principalmente em pacientes desnutridos no primeiro ano de tratamento hemodialítico (77,78).

Pacientes em DP podem apresentar um aumento da massa gorda, devido à contínua absorção de glicose a partir do dialisato, e desnutrição protéica, devido à perda de proteínas para o líquido de diálise (8).

A obesidade e o ganho ponderal são comuns em pacientes transplantados, ocorrendo com maior intensidade no primeiro ano pós-transplante, independente do método de avaliação da composição corporal

utilizado (16,79,80). Os fatores que explicam esta situação são muitos: uso de corticosteróides, menores restrições dietéticas, aumento da ingestão alimentar e estilo de vida sedentário. Outras importantes mudanças na composição corporal, como aumento da gordura, atrofia muscular e/ou diminuição da massa magra, além de alteração na distribuição da gordura, com aumento de depósito central, podem ser observados (79,81,82).

4. NÍVEIS SÉRICOS DE LEPTINA E COMPOSIÇÃO CORPORAL

Os níveis séricos de leptina estão altamente relacionados com a massa de tecido adiposo: eles são mais elevados em indivíduos com sobrepeso e declinam com o emagrecimento (2). Estudos adicionais demonstraram que a massa gorda corporal é uma variável independente associada à leptinemia (9,83).

Resultados obtidos pelas medidas da gordura periférica e subcutânea são mais fortes determinantes das concentrações de leptina que uma medida global, como o IMC, pois este não discrimina massa magra de massa gorda e não especifica a localização dos depósitos de gordura. Vários autores verificaram a associação de concentrações de leptina com valores da circunferência da cintura, independente do IMC e do %GC, e concluíram que a distribuição da gordura corporal pode ser um importante determinante da leptinemia.

Muitos estudos têm demonstrado correlação entre os níveis séricos de leptina e a composição corporal, em pacientes com IRC (8,9,10,84). Existe uma correlação positiva entre os níveis de leptina e a massa corporal gorda ou %GC. Pacientes com IRC, que não estão em tratamento dialítico, apresentam

níveis de leptina menores e massa corporal magra significativamente maior que aqueles que estão em diálise (67,68). Nos pacientes em diálise peritoneal, a leptinemia também se encontra aumentada; neles o aumento de peso e o desenvolvimento da obesidade são comuns.

A hiperleptinemia, após transplante renal, tem sido relatada em diversos estudos (11-15); freqüentemente está associada a ganho de peso. Sobrepeso e obesidade são freqüentes após o transplante renal (16,79,81,82,85). A obesidade e, principalmente, o aumento da massa gorda corporal são fatores de risco para doença cardiovascular (figura 4). Tem sido reportado que níveis elevados de leptina podem ser considerados fator de risco para desenvolvimento de doença cardíaca, em indivíduos com sobrepeso ou obesos (36). A manutenção de um estado de hiperleptinemia pós-transplante pode estar associada a estes fatores de risco.

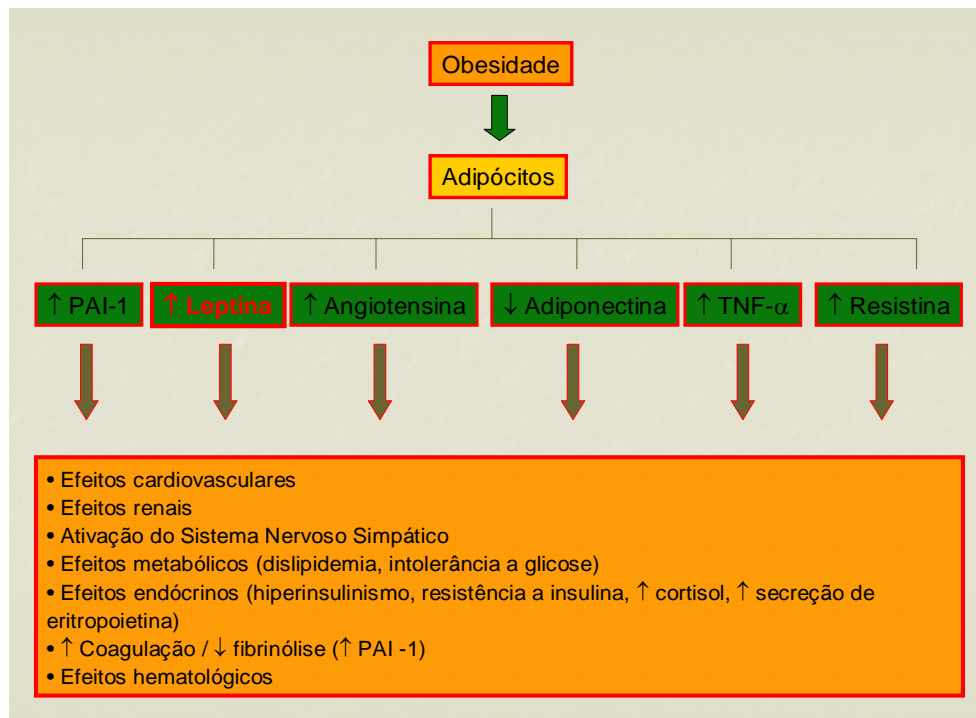


Figura 4: Obesidade como fator de risco para doença cardiovascular.

PAI1: inibidor de ativação do plasminogênio tipo 1

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zhang Y, Proença R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372:425–432.
2. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334:292–295.
3. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395:763-770.
4. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1995; 83: 1263–1271.
5. Serradeil-Le Gal C, Raufaste D, Brossard G, Pouzet B, Marty E, Maffrand JP. Characterization and localization of leptin receptors in the rat kidney. *FEBS Lett* 1997; 404: 185–191.
6. Merabet E, Dagogo-Jack S, Coyne DW, Klein S, Santiago JV, Hmiel SP et al. Increased plasma leptin concentration in end-stage renal disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:847–850.
7. Landt M, Parvin CA, Dagogo-Jack S, Bryant B, Coyne DW. Leptin elimination in hyperleptinaemic peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:732-737.
8. Stenvinkel P, Lindholm B, Lönnqvist F, Katzarski K, Heimbürger O. Increases in serum leptin levels during peritoneal dialysis are associated with

inflammation and a decrease in lean body mass. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:1303-1309.

9. Menon V, Wang X, Greene T, Beck GJ, Kusek JW, Marcovina SM et al. Factors associated with serum leptin in patients with chronic kidney disease. *Clin Nephrol* 2004; 61:163-169.

10. Stamatiadis DN, Chan JL, Cogswell R, Stefanopoulou HC, Bullen J, Katsilambros N et al. Elevated leptin fragments in renal failure correlate with BMI and haematopoiesis and are normalized by haemodialysis. *Clin Endocrinol* 2004; 60:434-441.

11. Kokot F, Adamczak M, Wiecek A. Plasma leptin concentration in kidney transplant patients during the early post-transplant period. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:2276-2280.

12. Landt M, Brennam DC, Parvin CA, Flavin KS, Dagogo-Jack S, Coyne DW. Hyperleptinaemia of end-stage renal disease is corrected by renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:2271-2275.

13. Kokot F, Adamczak M, Wiecek A, Spiechowicz U, Mesjasz J. Plasma immunoreactive leptin and neuropeptide Y levels in kidney transplant patients. *Am J Nephrol* 1999; 19:28-33.

14. Kaycan SM, Yildiz A, Kazancioglu R, Sahin S, Sever MS, ArK E. The changes in serum leptin, body fat mass and insulin resistance after renal transplantation. *Clin Transplant* 2003; 17:63-68.

15. El Haggan W, Chauveau P, Barthe N, Merville P, Potaux L, Aparicio M. Serum leptin, body fat, and nutritional markers during the six months post-Kidney transplantation. *Metabolism* 2004; 53:614-619.
16. El Haggan W, Vendrely B, Chauveau P, Barthe N, Castaing F et al. Early evolution of nutritional status and body composition after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2002; 40:629-637.
17. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature* 2000; 404:635-643.
18. Ren J. Leptin and hyperleptinemia – from friend to foe for cardiovascular function. *J Endocrinol* 2004; 181:1-10.
19. Ingalls AM, Dickie MD, Snell GD. Obese, new mutation in the mouse. *J Hered* 1950; 41: 317-318.
20. Kennedy GC. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc Roy Soc* 1953; 140: 578-592.
21. Coleman DL, Hummel KP. The influence of genetic background on the expression of the obese (ob) gene in the mouse. *Diabetologia* 1973; 9: 287–293.
22. Coleman DL. Obese and diabetes: two mutant genes causing diabetes-obesity syndromes in mice. *Diabetologia* 1978; 14: 141–148.
23. Chen H, Charlat O, Tartaglia LA, Woolf EA, Weng X, Ellis SJ et al. Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. *Cell* 1996; 84: 491– 495.

24. Ogawa Y, Masuzaki H, Isse N, Okazaki T, Mori K, Shigemoto M et al. Molecular cloning of rat obese cDNA and augmented gene expression in genetically obese Zucker fatty (fa/fa) rats. *J Clin Invest* 1995; 96: 1647–1652.
25. Lee GH, Proença R, Montez JM, Carrol KM, Darvishzadeh JG, Lee JI et al. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature* 1996; 379: 632-635.
26. Banks WA, Kastin AJ, Huang W, Jaspan JB, Maness LM. Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin. *Peptides* 1996; 17: 305-311.
27. Cioffi JA, Shafer AW, Zupancic TJ, Smith-Gbur J, Mikhail A, Platika D et al. Novel B219/OB receptor isoforms: possible role of leptin in haemopoiesis and reproduction. *Nat Med* 1996; 2: 585–589.
28. Fei H, Okano HJ, Li C, Lee GH, Zhao C, Darnell R et al. Anatomic localization of alternatively spliced leptin receptors (Ob-R) in mouse and other tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 7001-7005.
29. Stenvinkel P, Lönnqvist F, Schalling M. Molecular studies of leptin: implications for renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1103-1112.
30. Cumin F, Baum HP, Levens N. Leptin is cleared from the circulation primarily by the kidney. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; 20: 1120–1126.
31. Widjaja A, Kielstein JT, Horn R, von zur Muhlen A, Kliem V, Brabant G. Free serum leptin but not bound leptin concentrations are elevated in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 846-850.
32. Briley LP, Szczech LA. Leptin and renal disease. *Semin in Dial* 2006; 19: 54-59.

33. McConway MG, Johnson D, Kelly A, Griffin D, Smith J, Wallace AM. Differences in circulating concentrations of total, free and bound leptin relate to gender and body composition in adult humans. *Ann Clin Biochem* 2000; 37:717-723.
34. Sinha MK, Opentanova I, Ohannesian JP, Kolaczynski JW, Heiman ML, Hale J et al. Evidence of free and bound leptin in human circulation: studies in lean and obese subjects and during short-term fasting. *J Clin Invest* 1996; 98: 1277-1282.
35. Landt M, Ludbrook PA, Billadello JJ. Role of protein binding in renal elimination of leptin. *Clin Endocrinol* 2003; 59:44-48.
36. Magni P, Liuzzi A, Ruscica M, Dozio E, Ferrario S, Bussi I 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* 2005; 62:189-196.
37. Saladin R, De Vos P, Guerre-Millo M, Leturque A, Girard J, Staels B et al. Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration. *Nature* 1995; 377: 527-529.
38. Essig DA, Alderson NL, Ferguson MA, Bartoli WP, Durstine JL. Delayed effects of exercise on the plasma leptin concentration. *Metabolism* 2000; 49: 395-399.
39. Hellström L, Wahrenberg H, Hruska K, Reynisdottir S, Arner P. Mechanisms behind gender differences in circulating leptin levels. *J Intern Med* 2000; 247: 457-462.

40. Casabiell X, Piniero V, Peino R, Lage M, Camina J, Gallego R et al. Gender differences in both spontaneous and stimulated leptin secretion by human omental adipose tissue in vitro: dexamethasone and estradiol stimulate leptin release in women, but not in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2149-2155.
41. Pineiro V, Casabiell X, Peino R, Lage M, Camina J, Menendez C et al. Dihydrotestosterone, stanozolol, androstenedione and dehydroepiandrosterone sulphate inhibit leptin secretion in female but not in male samples of omental adipose tissue in vitro: lack of effect of testosterone. *J Endocrinol* 1999; 160: 425-432.
42. Rosenbaum M, Leibel RL. Role of gonadal steroids in the sexual dimorphisms in body composition and circulating concentrations of leptin. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1784-1789.
43. Blum WF, Englaro P, Hanitsch S, Juul A, Hertel NT, Muller J et al. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2904-2910.
44. Tan JT, Patel BK, Kaplan LM, Koenig JI, Hooi SC. Regulation of leptin expression and secretion by corticosteroids and insulin. Implications for body weight. *Endocrine* 1998; 8: 85-92.
45. De Vos P, Saladin R, Auwerx J, Staels B. Induction of ob gene expression by corticosteroids is accompanied by body weight loss and reduced food intake. *J Biol Chem* 1995; 270: 15958-15961.

46. Larsson H, Ahren B. Short-term dexamethasone treatment increases plasma leptin independently of changes in insulin sensitivity in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4428-4432.
47. Wabistsch M, Jensen PB, Blum WF, Christoffersen CT, Englaro P, Heinze E et al. Insulin and cortisol promote leptin production in cultured human fat cells. *Diabetes* 1996; 45:1435-1438.
48. Cusin I, Sainsbury A, Doyle P, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. The ob gene and insulin: a relationship leading to clues to the understanding of obesity. *Diabetes* 1995; 44: 1467-1470.
49. Lewandowski K, Randeve HS, O'callaghant CJ, Horn R, Medley GF, Hillhouse EW et al. Effects of insulin and glucocorticoids on the leptin system are mediated through free leptin. *Clin Endocrinol* 2001; 54: 533-539.
50. Zumbach MS, Boehme MW, Wahl P, Stremmel W, Ziegler R, Nawroth PP. Tumor necrosis factor increases serum leptin levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4080-4082.
51. Pecoits-Filho R, Nordfors L, Heimbürger O, Lindholm B, Anderstam B, Marchlewska A et al. Soluble leptin receptors and serum leptin in end-stage renal disease: relationship with inflammation and body composition. *Eur J Clin Invest* 2002; 32: 811-817.
52. Stephens TWM, Basinski PK, Bristow JM, Bue-valleskey SG, Burgett L, Craft J et al. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature* 1995; 377: 530–532.

53. Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, Ohannesian JP, Opentanova I, Goldman WH et al. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet* 1996; 348:159-161.
54. Houseknecht KL, Mantzoros CS, Kuliwat R, Hadro E, Flier JS, Kahn BB. Evidence for leptin binding to proteins in serum of rodents and humans: modulation with obesity. *Diabetes* 1996; 45: 1638-1643.
55. Boss O, Muzzin P, Giacobino JP. The uncoupling proteins, a review. *Eur J Endocrinol* 1998; 139: 1-9.
56. Emilsson V, Liu Y-L, Cawthorne MA, Morton NM, Davenport M. Expression of the functional leptin receptor mRNA in pancreatic islets and direct inhibitory action of leptin on insulin secretion. *Diabetes* 1997; 46: 313-316.
57. Kieffer TJ, Habener JF. The adipoinsular axis: effects of leptin on pancreatic beta-cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000, 278:E1-E14.
58. Dunbar JC, Hu Y, Lu H. Intracerebroventricular leptin increases lumbar and renal sympathetic nerve activity and blood pressure in normal rats. *Diabetes* 1997; 46: 2040-2043.
59. Shek E, Brands MW, Hall JE. Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension* 1998; 31 (1 Pt 2): 409-414.
60. Singhal A, Farooqi IS, Cole TJ, O'Rahilly S, Fewtrell M, Kattenhorn M et al. Influence of leptin on arterial distensibility: a novel link between obesity and cardiovascular disease? *Circulation* 2002; 106:1919-1924.

61. Jackson EK, Li P. Human leptin has natriuretic activity in the rat. *Am J Physiol* 1997; 272 (3 Pt 2): F333–F338.
62. Sierra-Honigmann MR, Nath AK, Murakami C, Garcia-Cardena G, Papapetropoulos A, Sessa WC et al. Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Science* 1998; 281: 1683–1686.
63. Gainsford T, Willson TA, Metcalf D, Handman E, McFarlane C, Ng A et al. Leptin can induce proliferation, differentiation and functional activation of hemopoietic cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 14564-14568.
64. Meyer C, Robson D, Rackovsky N, Nadkarni V, Gerich J. Role of the kidney in human leptin metabolism. *Am J Physiol* 1997; 273: E903–907.
65. Don BR, Rosales LM, Levine NW, Mitch W, Kaysen GA. Leptin is a negative acute phase protein in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001; 59: 1114-1120.
66. Wiecek A, Kokot F, Chudek J, Adamczak M. The adipose tissue – a novel endocrine organ of interest to the nephrologist. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 191-195.
67. Sharma K, Considine RV. The Ob protein (leptin) and the kidney. *Kidney Int* 1998; 53: 1483-1487.
68. Norton PA. Affect of serum leptin on nutritional status in renal disease. *J Am Diet Assoc* 2002; 102: 1119-1125.

69. Nishizawa Y, Shoji T, Tanaka S, Yamashita M, Morita A, Emoto M et al. Plasma leptin level and its relationship with body composition in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 655-661.
70. WHO, World Health Organization. Physical status: The use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO expert committee. Geneva, 1995.
71. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. Clinical Practice Guidelines for Nutrition in Chronic Renal Failure. *Am J Kidney Dis*. V.35 N.6 Sup.2, 2000.
72. Foster JB, Leonard MB. Measuring nutritional status in children with chronic kidney disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 801-814.
73. Flakoll PJ, Kent P, Neyra R, Levenhagen D, Chen KY, Ikizler TA. Bioelectrical impedance vs air displacement and dual-energy x-ray absorptiometry to determine body composition in patients with end-stage renal disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2004; 28: 13-21.
74. Fleischmann E, Teal N, Dudley J, May W, Bower JD, Salahudeen AK. Influence of excess weight on mortality and hospital stay in 1346 hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55: 1560-1567.
75. Guida B, Trio R, Nastasi A, Lacetti R, Pesola D, Torraca S et al. Body composition and cardiovascular risk factors in pretransplant hemodialysis patients. *Clin Nutr* 2004; 23: 363-372.
76. Gore JL, Pham PT, Danovitch GM, Wilkinson AH, Rosenthal JT, Lipshutz GS et al. Obesity and outcome following renal transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6:357-363.

77. Ishimura E, Okuno S, Marukawa T, Katoh Y, Hiranaka T, Yamakawa T et al. Body fat mass in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(3 Suppl 1): S137-141.
78. Pupim LB, Kent P, Caglar K, Shyr Y, Hakim RM, Ikizler TA. Improvement in nutritional parameters after initiation of chronic hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 205-207.
79. Isiklar I, Akin O, Demirag A, Niron EA. Effects of renal transplantation on body composition. *Transplant Proc* 1998; 30:831-832.
80. Ducloux D, Karory A, Simula-Faivre D, Chapolin JM. One-year post-transplant weight gain is a risk factor for graft loss. *Am J Transplant* 2005; 5:2922-2928
81. Jindal RM, Zawada ET Jr. Obesity and kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:943-952.
82. Coroas A, Oliveira JG, Sampaio S, Borges C, Tavares I, Pestana M et al. Nutritional status and body composition evolution in early post-renal transplantation: is there a female advantage? *Transplant Proc* 2005; 37:2765-2770.
83. 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* 2005; 18:464-468.
84. Diez JJ, Iglesias P, Fernandez-Reyes MJ, Aguilera A, Bajo MA, Alvarez-Fidalgo P et al. Serum concentrations of leptin, adiponectin and resistin, and

their relationship with cardiovascular disease in patients with end-stage renal disease. *Clin Endocrinol* 2005; 62:242-249.

85. Clunk JM, Lin CY, Curtis JJ. Variables affecting weight gain in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38:349-353.

II. OBJETIVOS

Objetivo geral

Avaliar os níveis séricos de leptina, as mudanças no IMC e %GC e as associações desses parâmetros no primeiro ano após o transplante renal.

Objetivos específicos

1. Avaliar, sequencialmente, as modificações dos níveis séricos da leptina no primeiro ano pós-transplante renal.
2. Avaliar as modificações na composição corporal através do %GC e da circunferência muscular do braço (CMB) após o transplante renal.
3. Verificar a prevalência de sobrepeso e obesidade através do IMC e o ganho de peso (kg) no primeiro ano pós-transplante.

Níveis Séricos de Leptina, Índice de Massa Corporal e Percentual de Gordura Corporal no Primeiro Ano Pós-Transplante Renal.

Gabriela Correa Souza¹

César Amaury Ribeiro da Costa^{1,2}

Roberto Ceratti Manfro^{1,2}

¹ Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas: Nefrologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

² Serviço de Nefrologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

Fontes financiadoras: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ), Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE – HCPA) e verbas da Pró-reitoria de Pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Autor para correspondência

Dr. Roberto Ceratti Manfro

Serviço de Nefrologia

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Ramiro Barcelos, 2350, sala 2030.

90035-003 - Porto Alegre, RS, Brasil.

Telefone: (51) 2101-8295 Fax: (51) 2101-8001

E-mail: rmanfro@hcpa.ufrgs.br

Titulo Resumido: **Leptina e Composição Corporal em Transplante Renal**

RESUMO

O objetivo deste estudo foi avaliar os níveis séricos de leptina, as mudanças no índice de massa corporal (IMC) e no percentual de gordura corporal (%GC) e a associação desses parâmetros no primeiro ano pós-transplante renal. Foram incluídos no estudo trinta e dois pacientes. As variáveis analisadas foram: leptina sérica, função renal, IMC e %GC. Medidas antropométricas e marcadores bioquímicos foram avaliados prospectivamente no momento do transplante (T_0) e aos três (T_3), seis (T_6), nove (T_9) e doze (T_{12}) meses pós-transplante. Foram detectados níveis séricos de leptina mais elevados na coleta pré-transplante (T_0) do que no grupo controle de indivíduos saudáveis ($n = 19$) [11,9 (9,2 - 25,2) e 7,7 (5,2 - 9,9) ng/mL, respectivamente, $p < 0,0001$]. A leptinemia diminuiu significativamente nos primeiros três meses após o transplante renal (T_3) [11,9 (9,2 - 25,2) para 7,1 (4,14 - 12,5) ng/mL, $p < 0,0001$], aumentou em T_6 para 10,6 (5,6 - 14,6) ng/mL e manteve-se estável em T_9 [9,0 (5,2 - 18,3) ng/mL] e T_{12} [9,3 (4,9 - 16,4) ng/mL]. O IMC e o %GC aumentaram significativamente no primeiro ano pós-transplante ($23,3 \pm 2,7$ vs. $24,4 \pm 2,7$ Kg/m², $p = 0,001$ e $23,71 \pm 7,79$ vs. $25,63 \pm 7,68$ %, $p = 0,002$). Os níveis séricos de leptina correlacionaram-se positivamente com o IMC a partir do terceiro mês pós-transplante [T_3 ($r = 0,46$; $p = 0,007$); T_6 ($r = 0,42$; $p = 0,016$); T_9 ($r = 0,50$; $p = 0,003$) e T_{12} ($r = 0,49$; $p = 0,005$)] e com o %GC durante todo o período do estudo [T_0 ($r = 0,56$; $p = 0,001$); T_3 ($r = 0,68$; $p < 0,0001$); T_6 ($r = 0,57$; $p = 0,001$); T_9 ($r = 0,60$; $p < 0,0001$) e T_{12} ($r = 0,67$; $p < 0,0001$)]. Não foi encontrada correlação entre leptina e função renal em nenhum momento da pesquisa. Em conclusão, durante o primeiro ano pós-transplante renal houve uma redução significativa nos níveis séricos de leptina

em relação ao período pré-transplante. Apesar de haver um aumento no IMC e o %GC, a leptina aumentou de forma não significativa quando comparada ao grupo de indivíduos saudáveis.

Palavras chave: leptina, índice de massa corporal, percentual de gordura corporal, transplante renal.

Introdução

A leptina é uma proteína com 167 aminoácidos, codificada pelo gene *ob*, e expressa principalmente pelo tecido adiposo (1). Atua nos mecanismos lipostáticos, provavelmente contribuindo no gasto energético e nas mudanças da composição corporal (2,3).

As concentrações de leptina no soro estão altamente correlacionadas com a adiposidade, massa de tecido adiposo, porcentagem de gordura corporal (%GC), e soma das dobras cutâneas, sendo isto aparente em uma larga escala de adiposidade (do magro ao muito obeso) e em homens e mulheres (2,4).

Diversos estudos demonstram a correlação entre níveis séricos de leptina e composição corporal em pacientes com insuficiência renal crônica (IRC) (5-7); existindo uma correlação positiva entre níveis plasmáticos de leptina e massa corporal gorda ou porcentagem de gordura corporal (7,9). A leptinemia em pacientes urêmicos está marcadamente elevada quando comparada com indivíduos não-urêmicos (5,8,10,11). Supõe-se que o principal motivo da hiperleptinemia na IRC e na insuficiência renal crônica terminal (IRCT) seja à redução da filtração glomerular, sendo também influenciados pelo método dialítico, tipo de membrana para diálise, baixos níveis de eritropoetina e presença de inflamação crônica e hiperinsulinemia (12,13).

Os níveis de leptina caem drasticamente no pós-transplante renal imediato (14 -16). No entanto, hiperleptinemia tem sido encontrada tardiamente após o transplante, e está freqüentemente associada a ganho ponderal e obesidade que são comuns em pacientes transplantados, ocorrendo com maior intensidade nos doze primeiros meses após o transplante (17-20). Da mesma forma são comuns importantes mudanças na composição corporal, como

aumento da gordura, atrofia muscular e/ou diminuição da massa magra, além de alteração na distribuição da gordura corporal, com aumento de depósito central (21-23).

Tais observações são importantes na medida em que estão correlacionadas com a alta incidência de eventos cardiovasculares nessa população (22,24). Estudos mostram que o aumento da leptinemia pode estar associado com maior risco para doenças cardiovasculares (DCV) (25). Em pacientes em diálise com sobrepeso e obesidade a hiperleptinemia parece ser preditor de eventos cardiovasculares (9).

O peso corporal de transplantados renais pode ser afetado por muitos fatores. Obesidade e alterações nos níveis plasmáticos de leptina são comuns no período após o transplante. O objetivo principal deste estudo foi avaliar a leptinemia, as mudanças no IMC e %GC e as associações desses parâmetros no primeiro ano após o transplante renal.

Pacientes e métodos

Pacientes

Trinta e dois pacientes transplantados renais do Hospital de Clínicas de Porto Alegre entre abril de 2003 e abril de 2004 foram acompanhados prospectivamente até um ano pós-transplante. Um grupo controle com 19 indivíduos saudáveis, pareado por sexo, idade e IMC, no momento basal foi incluído no estudo.

Os critérios de exclusão do estudo foram: idade menor de 18 anos; Diabetes Mellitus pré ou pós-transplante; re-transplantes; corticoterapia prévia ao transplante e uso de drogas antilipidêmicas.

Todos os pacientes receberam terapia imunossupressora tríplice que constou de corticosteróides, inibidores da calcineurina (ciclosporina ou tacrolimus) e um antiproliferativo (azatioprina, micofenolato ou sirolimus).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, acreditado pelo Conselho Nacional de Pesquisa de Ministério da Saúde do Brasil e registrado no Escritório para Proteção de Humanos em Pesquisa (Office for Human Research Protections - OHRP-USDHHS) (Institutional Review Board - IRB 00000921).

Métodos

Foram coletados dados antes do transplante e a cada três meses, até um ano pós-transplante (T_0 , T_3 , T_6 , T_9 e T_{12}). Na coleta inicial, os dados foram obtidos dois dias antes da cirurgia, no caso de doador vivo, e imediatamente antes da cirurgia, no caso de doador falecido.

Avaliação antropométrica

As medidas antropométricas foram realizadas pelo mesmo avaliador em todos os momentos do estudo. O peso foi obtido em balança eletrônica digital (Personal line – Filizola, Caxias do Sul, RS, Brasil). A altura foi medida com antropômetro vertical milimetrado (2,0m) acoplado a balança. O IMC (kg/m^2) foi calculado a partir das medidas de peso (kg) e altura (m), usando a fórmula: $\text{peso}/\text{altura}^2$.

As medidas das pregas cutâneas foram feitas no lado oposto ao do acesso vascular ou no lado não dominante do corpo, em quatro locais: bíceps, tríceps, subescapular e supra-íliaca; foi usado um adipômetro Lange (Cambridge Instrument, Cambridge, MA, USA). As medidas das pregas foram

feitas três vezes consecutivamente, pelo mesmo avaliador, sendo utilizada a média das três avaliações. A densidade corporal foi calculada através da equação de Durnin e Womersley (26): Densidade Corporal (DC) = $(A - B) \times \log \Sigma 4$ pregas, onde A e B são constantes dependentes de idade e sexo. A partir da DC foi determinado o % de gordura corporal (%GC) usando a fórmula de Siri (27): $GC (\%) = (4,95 \div DC) - 4,5 \times 100$.

A circunferência do braço (CB) foi medida com uma fita métrica inextensível, com precisão de 1 mm, no lado oposto ao acesso vascular ou no lado não dominante do corpo. Com os valores das medidas da circunferência do braço (CB) e da prega cutânea tricipital (PCT), foi calculada a circunferência muscular do braço (CMB) utilizando a fórmula (28): $CMB (cm) = CB (cm) - \pi \times [PCT (mm) \times 10]$. A CMB é um parâmetro que avalia as reservas de massa muscular.

Marcadores bioquímicos

As amostras de sangue foram coletadas após 12 horas de jejum. As alíquotas de soro foram obtidas por centrifugação e prontamente armazenadas, em duplicata, a -80°C . As dosagens das concentrações de leptina foram realizadas por método de radioimunoensaio (RIA), utilizando-se o Human Leptin RIA Kit (Linco Research, St Louis, MO, USA). A sensibilidade do método é de 0,5 ng/mL e os coeficientes médios de variação inter e intra-ensaio de 10,75% e 6,03%, respectivamente. De acordo com o fabricante (Linco Research, St Louis, MO, USA) a média dos valores de referência de leptina para pessoas com o IMC 18 – 25 Kg/m^2 são de $3,8 \pm 1,8\mu\text{g/L}$ para os homens e de $7,4 \pm 3,7\mu\text{g/L}$ para as mulheres.

Os níveis séricos de creatinina, glicose e perfil lipídico [(colesterol total (CT), fração de colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (LDLc), fração de colesterol das lipoproteínas de alta densidade (HDLc) e triglicerídeos (TG)] foram determinados utilizando técnicas padronizadas. A depuração de creatinina endógena foi calculada pela fórmula de Cockcroft-Gault (29).

Análises estatísticas

Os dados foram processados e analisados utilizando-se o Programa Statistical Package for Social Sciences, versão 14.0 (SPSS Inc, Chicago, IL). Resultados são expressos como média \pm desvio-padrão, mediana (amplitude interquartil: P25 a P75) e frequência absoluta (f) e relativa (%), conforme distribuição dos dados e tipo de variável. Teste t Student e Mann-Whitney foram utilizados para comparações. A variação dos parâmetros ao longo do tempo foi avaliada através de análise de variâncias para medidas repetidas (ANOVA), seguida de teste para comparação múltipla das diferenças mínimas significativas e para valores com distribuição não-normal análise de variância com transformação logarítmica. Os coeficientes de correlação de Pearson ou Spearman, conforme apropriado, foram utilizados para avaliar as correlações entre os diferentes parâmetros. O nível de significância utilizado foi $p < 0,05$.

Resultados

Quarenta e dois pacientes foram inicialmente arrolados no estudo. Três (7,1%) foram excluídos por terem desenvolvido diabetes mellitus pós-transplante e outros sete pacientes (16,7%) foram excluídos por perda do enxerto, óbito ou recusa de seguir o protocolo do estudo, restando assim para análise um grupo de 32 pacientes.

O grupo em estudo foi constituído de 18 homens, e 14 mulheres com média de idade $41,5 \pm 11,4$ anos; 23 pacientes receberam rins de doadores falecidos e 9 de doadores vivos relacionados. A média do tempo em diálise pré-transplante foi de $41,7 \pm 32,1$ meses. Características demográficas e clínicas dos pacientes e do grupo controle estão apresentadas na Tabela 1. Os níveis de leptina sérica são mais elevados nos urêmicos pré-transplante do que nos indivíduos saudáveis [$11,9$ ($9,2 - 25,2$) vs. $7,7$ ($5,2 - 9,9$) ng/mL, $p < 0,0001$].

A Figura 1 mostra os valores iniciais e as variações dos níveis séricos de leptina em transplantados renais e avaliação basal do grupo controle. A leptinemia diminuiu drasticamente após o transplante renal [de $11,9$ ($9,2 - 25,2$) para $7,1$ ($4,14 - 12,5$) ng/mL em T_3 , $p < 0,0001$] tornando-se comparável com o grupo controle [$7,1$ ($4,14 - 12,5$) vs. $7,7$ ($5,2 - 9,9$) ng/mL, $p = 0,907$] e, embora mantendo-se inferior aos níveis iniciais, aumentou em T_6 , T_9 e T_{12} [$10,6$ ($5,6 - 14,6$), $9,0$ ($5,2 - 18,3$) e $9,3$ ($4,9 - 16,4$) ng/mL, $p < 0,0001$ vs. T_0]. Ainda que os níveis de leptina tenham aumentado a partir do sexto mês pós-transplante não houve diferença estatisticamente significativa entre a leptinemia de transplantados e do grupo controle até o final do estudo, demonstrando que no primeiro ano pós-transplante os níveis séricos de leptina diminuíram significativamente (Figura 1, painel A). Nos pacientes do sexo masculino, a leptinemia diminuiu de $10,1$ ($8,14 - 12,3$) no pré-transplante para $5,1$ ($2,8 - 8,24$) em T_3 ($p < 0,0001$) e aos 12 meses pós-transplante seu valor foi de $6,7$ ($3,8 - 12,7$) ng/mL, ($p < 0,05$ vs. T_0) (Figura 1, painel B). Nas pacientes do sexo feminino, a leptina sérica diminuiu de forma significativa de $26,2$ ($12,4 - 34,9$) para $10,5$ ($6,9 - 17,2$) em T_3 ($p < 0,0001$) chegando ao final do estudo em $12,5$ ($8,9 - 18$) ng/mL, ($p < 0,01$ vs. T_0) (Figura 1, painel C).

A evolução dos parâmetros antropométricos, nos diferentes momentos do estudo, pode ser observada na Tabela 2. O IMC apresentou aumento gradual durante o período do estudo, porém este aumento só foi significativo a partir de T₉ ($p = 0,001$ e $p = 0,003$; vs. T₀ e T₃, respectivamente) e em T₁₂ ($p = 0,003$ vs. T₀). A média de ganho de peso no final do primeiro ano pós-transplante foi $2,9 \pm 5,6$ kg, equivalente a um aumento de $5,06 \pm 8,66\%$ do peso inicial (T₀) para ambos os sexos. Os homens apresentaram maior aumento do IMC, assim como maior ganho de peso que as mulheres [$3,73 \pm 7$ kg ($5,99 \pm 10,38\%$) vs. $1,84 \pm 3,05$ kg ($3,86 \pm 5,92\%$)], com diferença significativa entre homens e mulheres ($p < 0,0001$).

A frequência de sobrepeso e obesidade (IMC > 25 kg/m²) ao final do primeiro ano pós-transplante foi de 47,3% contra 18,8% no pré-transplante. Após o primeiro ano pós-transplante, homens e mulheres apresentaram risco relativo de 2 e 1.3, respectivamente, para sobrepeso e obesidade.

No grupo total de pacientes o percentual de gordura corporal também aumentou durante o período do estudo, alcançando diferença estatisticamente significativa em T₆ ($p = 0,012$) e mantendo-se estável até T₁₂ ($p = 0,04$). Entre as mulheres, esse aumento foi estatisticamente significativo em relação a T₀ em T₆ e T₉ ($p = 0,047$ e $p = 0,013$, respectivamente), retornando a valores que não diferem dos iniciais em T₁₂ ($p = 0,136$). Contrariamente, entre os homens, o aumento do %GC foi gradual durante todo o acompanhamento e mostrou-se estatisticamente significativo em T₉ ($p = 0,02$) e T₁₂ ($p = 0,015$) (Tabela 2).

A massa corporal magra, estimada a partir da circunferência muscular do braço (CMB), não apresentou variações significativas em nenhum dos momentos avaliados (Tabela 2).

Os parâmetros bioquímicos estão apresentados na Tabela 3. Os níveis de colesterol total e de LDLc apresentaram aumento significativo a partir do terceiro mês pós-transplante, que se manteve até o final do acompanhamento ($p < 0,0001$). Em T_{12} os níveis de LDLc diminuíram, atingindo então valores sem diferenças significativas quando comparados a valores em T_0 . O HDLc aumentou durante o período do estudo ($p = 0,039$). Os níveis séricos de triglicerídeos também aumentaram em T_3 ($p < 0,0001$). Uma redução nos níveis de triglicerídeos foi observada a partir de T_6 até o final do estudo, porém os níveis permaneceram significativamente elevados em relação aos encontrados no início do estudo ($p = 0,013$).

Como era esperado, os níveis séricos de creatinina apresentaram uma redução estatisticamente significativa até o terceiro mês pós-transplante, que se manteve nos demais momentos, quando comparados com T_0 ($p < 0,0001$). Os níveis séricos de glicose não apresentaram diferenças estatisticamente significativa durante o período do estudo (Tabela 3).

Correlações

Correlação entre IMC e %GC

Foi encontrada uma correlação positiva entre %GC e IMC durante todo estudo: T_0 , ($r = 0,426$; $p = 0,015$); T_3 , ($r = 0,482$; $p = 0,005$); T_6 , ($r = 0,428$; $p = 0,015$); T_9 , ($r = 0,463$; $p = 0,008$); e T_{12} , ($r = 0,527$; $p = 0,002$).

Correlações entre leptina e parâmetros antropométricos

As correlações da leptina com IMC, %GC e CMB estão apresentadas na Tabela 4. Uma correlação positiva entre leptina e %GC foi observada em todos

os momentos avaliados: T₀ (r = 0,563; p = 0,001); T₃ (r = 0,675; p < 0,0001); T₆ (r = 0,574; p = 0,001); T₉ (r = 0,601; p < 0,0001) e T₁₂ (r = 0,672; p < 0,0001). A CMB apresentou uma correlação inversa com a leptina no pré-transplante (r = -0,382; p = 0,031), porém nos demais momentos do estudo não foram encontrados correlações significativas entre os níveis séricos de leptina e a massa corporal magra (Tabela 4).

Nos homens os níveis de leptina correlacionam-se positivamente com a %GC: T₃ (r = 0,553; p = 0,017); T₆ (r = 0,546; p = 0,019); T₉ (r = 0,602; p = 0,008) e T₁₂ (r = 0,626; p = 0,005). Devido a correlação positiva entre IMC e %GC, uma correlação entre leptina e IMC também foi encontrada (Tabela 4).

Uma correlação positiva entre %GC e leptina foi observada no sexo feminino no pré-transplante (r = 0,802; p = 0,001). Em T₃, T₆ e T₉ a correlação desaparece, voltando a ser observada em T₁₂ (r = 0,631; p = 0,016). Comportamento semelhante foi verificado entre os níveis de leptina e IMC, ou seja, a correlação positiva entre essas duas variáveis é observada em T₀ (r = 0,815; p < 0,0001) e T₁₂ (r = 0,679; p = 0,008) (Tabela 4).

Leptina e marcadores bioquímicos

Uma correlação positiva foi encontrada entre leptina sérica e colesterol sérico total antes (T₀) e depois do transplante, aos três (T₃) e doze (T₁₂) meses (r = 0,415, p = 0,018; r = 0,451, p = 0,010 e r = 0,353, p = 0,047, respectivamente). Adicionalmente, uma correlação positiva entre leptina e LDLc foi observada em T₀ (r = 0,417, p = 0,018) e T₁₂ (r = 0,361, p = 0,042).

Uma correlação positiva entre HDLc e leptina foi encontrada no pré-transplante ($r = 0,473$, $p = 0,006$), em T_3 ($r = 0,418$, $p = 0,017$) e em T_6 ($r = 0,552$, $p = 0,001$). Nenhuma correlação foi observada entre níveis de leptina e triglicerídeos e leptina e níveis de glicose. Da mesma forma, os níveis de leptina não apresentaram correlação significativa com a creatinina sérica e a DCEe em nenhum momento do estudo.

Discussão

No presente estudo foi observado uma diminuição significativa dos níveis séricos de leptina após o transplante renal. Estudos prévios relatam que no período pós-transplante imediato ocorre um declínio expressivo da leptinemia (14,16-18). Essa redução tem sido atribuída a melhora da função renal. Entretanto, poucos estudos avaliaram os níveis de leptina por um período maior após o transplante renal. Dois estudos prospectivos analisaram a leptinemia do pré-transplante até o sexto mês pós-transplante e verificaram que após diminuição significativa no pós-transplante imediato os níveis séricos de leptina tornam a subir (17,18). Kayacan et al (17) demonstraram que no sexto mês pós-transplante a leptinemia está significativamente mais elevada em transplantados do que em indivíduos normais. Ao contrário, El Haggan et al (18) não encontraram uma diferença estatisticamente significativa entre os níveis séricos de leptina dos pacientes e do grupo controle. Estudos transversais realizados em períodos tardios pós-transplante (tempo médio de 2,5 anos) demonstraram que os níveis de leptina estão mais elevados em transplantados renais do que em indivíduos saudáveis (15,30).

Em nosso estudo um declínio significativo nos níveis séricos de leptina foi encontrado aos três meses depois do transplante. Embora a leptinemia tenha aumentado gradativamente a partir do sexto mês pós-transplante não houve diferença estatisticamente significativa entre transplantados e grupo controle ao final do primeiro ano pós-transplante. Durante todo o estudo uma correlação positiva entre leptinemia e percentual de gordura corporal foi observada. O aumento dos níveis séricos de leptina está provavelmente associado com o aumento da massa gorda corporal e o ganho de peso. Outros estudos demonstraram que a massa gorda corporal é uma variável independentemente associada à leptinemia (7,9).

O aumento da massa gorda, resistência insulínica e uso de corticosteróides são frequentemente apontados como causa da hiperleptinemia pós-transplante (17,18,30). Estudos *in vitro* têm mostrado que ambos, cortisol e insulina, são reguladores fisiológicos da expressão gênica da leptina no tecido adiposo humano, e que o cortisol potencializa os efeitos da insulina sobre a leptina (30,31).

Alterações da composição corporal em transplantados renais são comuns. Um aumento significativo do IMC e do percentual de gordura corporal foi observado no presente estudo. Estudos prévios atribuem as mudanças de peso e composição corporal, em transplantados renais, ao uso das terapias imunossupressoras, levando a alterações metabólicas; e como fator adicional, o aumento do apetite devido a abolição do estado urêmico (19, 32).

O ganho de peso é frequentemente associado a complicações no pós-transplante renal (33,34). Alguns estudos mostram que o ganho de peso pós-transplante está associado com a sobrevida do enxerto e do paciente (20,35).

Em nosso estudo, nós observamos um aumento na freqüência de sobrepeso e obesidade ao final de doze meses pós-transplante. O ganho de peso e o aumento do percentual de gordura corporal foram maiores nos homens. Este achado difere de outros estudos nos quais as mulheres apresentaram maior ganho de peso devido ao acúmulo de massa gorda (23,33). As razões para esta diferença não estão claras, se poderia supor que as mulheres, atualmente, aderem mais frequentemente às orientações nutricionais e a prática de exercícios físicos.

Como em estudos prévios não encontramos alterações significativas da massa magra. De acordo com Isiklar e colaboradores não foram observadas variações significativas da massa magra em transplantados renais (21). Entretanto, outros encontraram uma diminuição nos primeiros meses pós-transplante, com recuperação a partir do terceiro mês (19,23). El Haggan et al (19) verificaram um declínio significativo da massa magra no terceiro mês pós-transplante, seguida por um aumento gradativo até o final do primeiro ano. Estes autores sugerem que a perda de massa magra está relacionada com o atraso na função inicial do enxerto, e que a recuperação é facilitada por baixas doses de esteróides e ausência de rejeição aguda.

As dislipidemias também são comuns nesses pacientes. Os níveis de lipídios séricos sofreram variações significativas em nosso estudo, chegando ao final dos 12 meses pós-transplante com valores mais altos que os iniciais. Entretanto, apenas os níveis de colesterol total e triglicerídeos permaneceram significativamente mais elevados. As frações do colesterol apresentaram aumento significativo nas avaliações iniciais, retornando para valores que não diferem significativamente dos níveis basais. Na literatura é relatado que os

níveis de lipídeos sofrem alterações significativas no primeiro ano pós-transplante renal. Essas se devem principalmente ao uso de determinadas drogas imunossupressoras e estão associadas a maior risco de doenças cardiovasculares (24).

Pacientes transplantados são expostos a fatores que afetam o peso corporal e os níveis de leptina. A leptina tem efeitos aterogênicos potenciais como a indução da disfunção endotelial, estimulação de reação inflamatória, stresse oxidativo, diminuição da atividade da paraoxonase 1 (PON1) e agregação plaquetária (25,36). Estudos recentes sugerem que a hiperleptinemia pode ter um papel importante na obesidade associada com doenças cardiovasculares e na aterosclerose (25,37). Um aumento da massa gorda em transplantados renais é regularmente observado e é, provavelmente, importante na gênese da hiperleptinemia e na sua relação com a aterosclerose nesta população já que o ganho de peso após o transplante renal é um fator de risco para doenças cardiovasculares (20,24).

Além disso, hiperinsulinemia e resistência insulínica, bem como a hiperleptinemia e resistência à leptina estão presentes em pacientes obesos (24,38). Obesidade e, principalmente, aumento da massa gorda corporal são fatores de risco para doença cardiovascular. Tem sido reportado que níveis elevados de leptina podem ser considerados um fator de risco para desenvolvimento de doença cardíaca em indivíduos com sobrepeso ou obesos (38). Além da obesidade, outros fatores de riscos tradicionais para eventos cardiovasculares em transplantados renais são: hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e doença vascular pré-existente (24). Fatores de riscos não tradicionais devem ser considerados, como: hiperhomocisteinemia, inflamação

e estresse oxidativo, estes dois últimos diretamente relacionados com a leptinemia (25,39).

É possível que os fatores discutidos acima contribuam para as alterações da composição corporal e dos níveis de leptina observados em nossos pacientes. Em conclusão, um transplante renal bem sucedido corrige ou diminui as alterações nutricionais e metabólicas decorrentes da uremia. No entanto, novas condições, tais como obesidade, dislipidemia e alterações nos níveis séricos de leptina surgem, resultando um perfil metabólico com elevado risco cardiovascular. A manutenção de um estado de hiperleptinemia pós-transplante pode estar associada a estes fatores de risco. Estudos a longo prazo poderão revelar um possível papel etiopatogênico na doença cardiovascular pós-transplante.

REFERÊNCIAS

1. Zhang Y, Proença R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372:425–432.
2. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334:292–295.
3. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395:763-770.
4. McConway MG, Johnson D, Kelly A, Griffin D, Smith J, Wallace AM. Differences in circulating concentrations of total, free and bound leptin relate to gender and body composition in adult humans. *Ann Clin Biochem* 2000; 37:717-723.
5. Stamatiadis DN, Chan JL, Cogswell R, Stefanopoulou HC, Bullen J, Katsilambros N et al. Elevated leptin fragments in renal failure correlate with BMI and haematopoiesis and are normalized by haemodialysis. *Clin Endocrinol* 2004; 60:434-441.
6. Stenvinkel P, Lindholm B, Lönnqvist F, Katzarski K, Heimbürger O. Increases in serum leptin levels during peritoneal dialysis are associated with inflammation and a decrease in lean body mass. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:1303-1309.
7. Menon V, Wang X, Greene T, Beck GJ, Kusek JW, Marcovina SM et al. Factors associated with serum leptin in patients with chronic kidney disease. *Clin Nephrol* 2004; 61:163-169.

8. Diez JJ, Iglesias P, Fernandez-Reyes MJ, Aguilera A, Bajo MA, Alvarez-Fidalgo P et al. Serum concentrations of leptin, adiponectin and resistin, and their relationship with cardiovascular disease in patients with end-stage renal disease. *Clin Endocrinol* 2005; 62:242-249.
9. 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* 2005; 18:464-468.
10. Merabet E, Dagogo-Jack S, Coyne DW, Klein S, Santiago JV, Hmiel SP et al. Increased plasma leptin concentration in end-stage renal disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:847–850.
11. Landt M, Parvin CA, Dagogo-Jack S, Bryant B, Coyne DW. Leptin elimination in hyperleptinaemic peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:732-737.
12. Landt M, Ludbrook PA, Billadello JJ. Role of protein binding in renal elimination of leptin. *Clin Endocrinol* 2003; 59:44-48.
13. Briley LP, Szczech LA. Leptin and renal disease. *Semin in Dial* 2006; 19:54-59.
14. Kokot F, Adamczak M, Wiecek A. Plasma leptin concentration in kidney transplant patients during the early post-transplant period. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:2276-2280.
15. Kokot F, Adamczak M, Wiecek A, Spiechowicz U, Mesjasz J. Plasma immunoreactive leptin and neuropeptide Y levels in kidney transplant patients. *Am J Nephrol* 1999; 19:28-33.

16. Landt M, Brennam DC, Parvin CA, Flavin KS, Dagogo-Jack S, Coyne DW. Hyperleptinaemia of end-stage renal disease is corrected by renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:2271-2275.
17. Kaycan SM, Yildiz A, Kazancioglu R, Sahin S, Sever MS, ArK E. The changes in serum leptin, body fat mass and insulin resistance after renal transplantation. *Clin Transplant* 2003; 17:63-68.
18. El Haggan W, Chauveau P, Barthe N, Merville P, Potaux L, Aparicio M. Serum leptin, body fat, and nutritional markers during the six months post-Kidney transplantation. *Metabolism* 2004; 53:614-619.
19. El Haggan W, Vendrely B, Chauveau P, Barthe N, Castaing F et al. Early evolution of nutritional status and body composition after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2002; 40:629-637.
20. Ducloux D, Karory A, Simula-Faivre D, Chapolin JM. One-year post-transplant weight gain is a risk factor for graft loss. *Am J Transplant* 2005; 5:2922-2928.
21. Isiklar I, Akin O, Demirag A, Niron EA. Effects of renal transplantation on body composition. *Transplant Proc* 1998; 30:831-832.
22. Jindal RM, Zawada ET Jr. Obesity and kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:943-952.
23. Coroas A, Oliveira JG, Sampaio S, Borges C, Tavares I, Pestana M et al. Nutritional status and body composition evolution in early post-renal transplantation: is there a female advantage? *Transplant Proc* 2005; 37:2765-2770.

24. Armostrong KA, Campbell SB, Hawley CM, Nicol DL, Johnson DW, Isbel NM. Obesity is associated with worsening cardiovascular risk factor and proteinuria progression in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005; 5:2710-2718.
25. Ren J. Leptin and hyperleptinemia – from friend to foe for cardiovascular function. *J Endocrinol* 2004; 181:1-10.
26. 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* 1974; 32:77-97.
27. 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 1961:223-244.
28. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr* 1981; 34:2540-2545.
29. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16:31-41.
30. Agras PI, Saatci U, Baskin E, Ozbek N, Cengiz N, Colak T et al. Hyperleptinemia and its relation with peripheral C34+ CD7+ stem cells in renal transplant recipients. *Transpl Immunol* 2006; 15:241-245.
31. Wabistsch M, Jensen PB, Blum WF, Christoffersen CT, Englaro P, Heinze E et al. Insulin and cortisol promote leptin production in cultured human fat cells. *Diabetes* 1996; 45:1435-1438.

32. van den Ham EC, Kooman JP, Christiaans ML, van Hooff JP. The influence of early steroid withdrawal on body composition and bone mineral density in renal transplantation patients. *Transpl Int* 2003; 16: 82-87.
33. Clunk JM, Lin CY, Curtis JJ. Variables affecting weight gain in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38:349-353.
34. Baum CL, Thielke K, Kogan E, Cicalese L, Benedetti E. Predictors of weight gain and cardiovascular risk in a cohort of racially diverse kidney transplant recipients. *Nutrition* 2002; 18:139-146.
35. Gore JL, Pham PT, Danovitch GM, Wilkinson AH, Rosenthal JT, Lipshutz GS et al. Obesity and outcome following renal transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6:357-363.
36. Knudson JD, Dincer UD, Zhang C, Swafford AN Jr, Koshida R, Picchi A et al. Leptin receptors are expressed in coronary arteries, and hyperleptinemia causes significant coronary endothelial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289:H48–H56.
37. Singhal A, Farooqi IS, Cole TJ, O’Rahilly S, Fewtrell M, Kattenhorn M et al. Influence of leptin on arterial distensibility: a novel link between obesity and cardiovascular disease? *Circulation* 2002; 106:1919-1924.
38. Magni P, Liuzzi A, Ruscica M, Dozio E, Ferrario S, Bussi I 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* 2005; 62:189-196.

39. Diaz JM, Sainz Z, Gich I, Guirado LL, Puig T, Oliver A et al. Factors involved in baseline hyperhomocysteinemia in renal transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37:3799-3801.

Tabela 1: Características demográficas e clínicas no início do estudo

	Pacientes (n = 32)	Controles (n = 19)	p
Idade (anos)	41,5 ± 11,4	43,9 ± 8,2	NS
Sexo (masculino/feminino)	18/14	13/6	NS
Etnia (caucasiano/não caucasiano)	27/5	16/3	NS
Creatinina (mg/dL)	10,14 ± 3,11	0,97 ± 0,12	< 0,0001
DCEe (mL/min)	8,7 ± 3,76	90,5 ± 17,4	< 0,0001
IMC (kg/m ²)	23,3 ± 2,7	24,4 ± 2,8	NS
Leptina (ng/mL)	11,9 (9,2 - 25,2) *	7,7 (5,2 - 9,9)	< 0,0001
Doença de Base			
Hipertensão	10 (31,3%)		
Glomerulonefrite	8 (25%)		
Refluxo Vesicoureteral	2 (6,3%)		
Lúpus Eritematoso Sistêmico	2 (6,3%)		
Uropatia Obstrutiva	1 (3,1%)		
Indeterminada	9 (28,1%)		
Tipo de doador			
Vivo	9 (28,1%)		
Cadáver	23 (71,9%)		
Imunossupressão			
Pred + MF + CyA	28 (87,5%)		
Pred + MF + Tacro	2 (6,3%)		
Pred + Sirolimus + CyA	1 (3,1%)		
Pred + AZA + CyA	1 (3,1%)		
Tempo de diálise pré-TR (meses)	41,7 ± 32,1		

Abreviações: IMC: índice de massa corporal; DCEe: Depuração de creatinina estimada; TR: transplante renal; Pred: prednisona; MF: micofenolato; CyA: ciclosporina; Tacro: tacrolimus; AZA: azatioprina

Dados com distribuição normal estão apresentados em média ± DP e dados com distribuição assimétrica em mediana (amplitude interquartil: P25 a P75).

* Pré-transplante renal.

Legenda da Figura

Figura 1: Níveis séricos de leptina no primeiro ano pós-transplante renal. (A) todos pacientes (n = 32); (B) Homens (n = 18); (C) Mulheres (n = 14); * p < 0.0001 vs. T₀, # p < 0,01 vs. T₃, & p < 0,01 vs. T₀, ^Y p < 0,05 vs. T₀, [§] p < 0,05 vs. T₃.

Figura 1

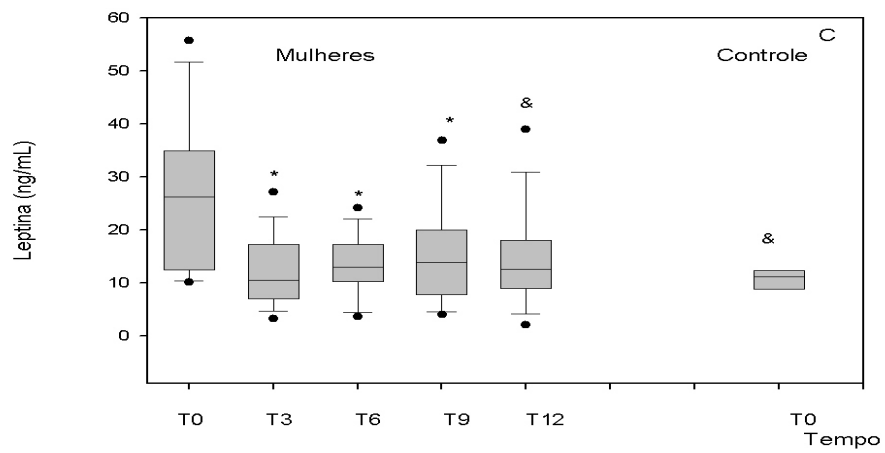
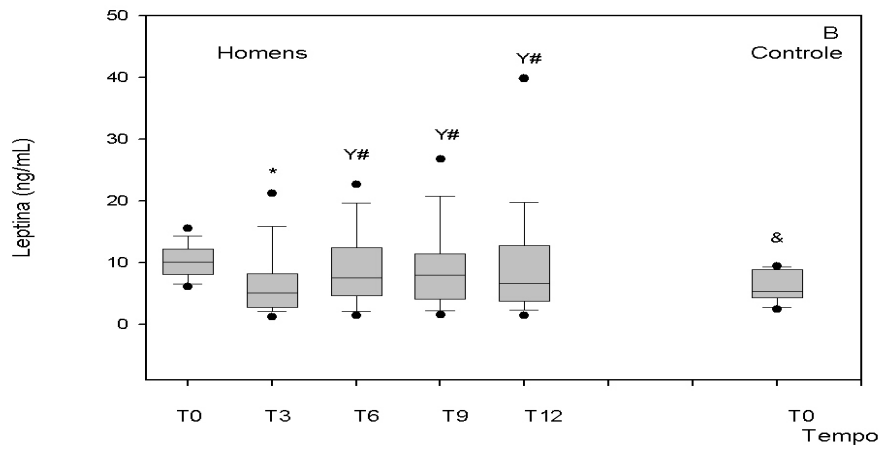
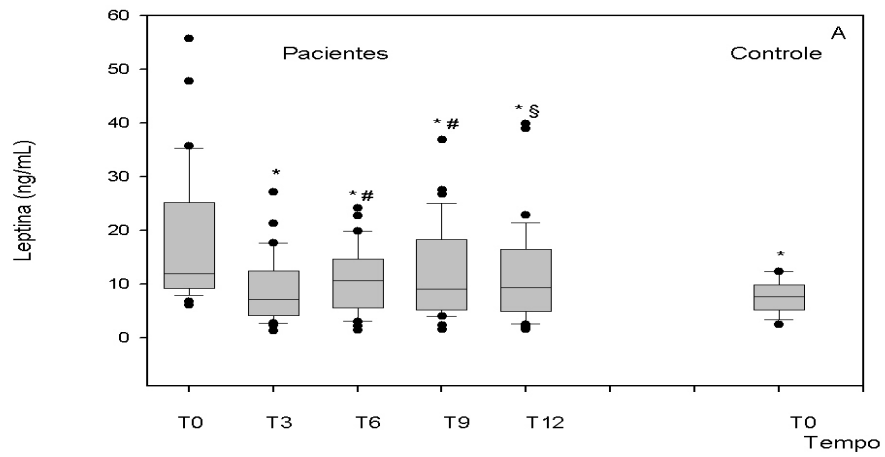


Tabela 2: Modificações na composição corporal de transplantados renais no primeiro ano pós-transplante

	T ₀	T ₃	T ₆	T ₉	T ₁₂	p tempo
Todos Pacientes						
IMC (kg/m ²)	23,3 ± 2,7 * ♦ ^Y	23,62 ± 2,4 * ♦ [∇]	24,2 ± 2,51	24,4 ± 2,56	24,4 ± 2,7	0,001
%GC	23,71 ± 7,79 * ♦ ^Y	24,39 ± 7,75 ^{∞∇}	25,02 ± 7,45	25,59 ± 7,65 *	25,63 ± 7,68	0,002
CMB (cm)	24,34 ± 2,76	24,26 ± 2,34	24,50 ± 2,16	24,46 ± 2,24	24,46 ± 2,10	NS
Homens (n = 18)						
IMC (kg/m ²)	23,9 ± 2,1 ^{∞∇}	23,9 ± 2,4 # ♦ ^Y	24,7 ± 2,29	25,1 ± 2,23	25,3 ± 2,4	0,007
%GC	19,99 ± 7,86 ^{∞∇}	20,29 ± 7,6 * ♦ ^Y	21,46 ± 7,35	22,15 ± 7,82	22,57 ± 7,95 *	0,008
CMB (cm)	25,79 ± 2,24	25,52 ± 1,94	25,80 ± 1,36	25,73 ± 1,66	25,71 ± 1,53	NS
Mulheres (n = 14)						
IMC (kg/m ²)	22,5 ± 3,2 * ^{∞∇}	23,2 ± 2,3	23,4 ± 2,7	23,5 ± 2,8	23,4 ± 2,8	0,046
%GC	28,51 ± 4,49 * [∞]	29,66 ± 3,80	29,59 ± 4,66	30,0 ± 4,73	29,56 ± 5,32	NS
CMB (cm)	22,48 ± 2,23	22,63 ± 1,77	22,84 ± 1,84	22,83 ± 1,82	22,84 ± 1,58	NS

Abreviações: IMC – índice de massa corporal; %GC – percentagem de gordura corporal; CMB – circunferência muscular do braço.

* p < 0,05 vs. T₆, # p < 0,01 vs. T₆,[∞] p < 0,05 vs. T₉, ♦ p < 0,01 vs. T₉,[∇] p < 0,05 vs. T₁₂,^Y p < 0,01 vs. T₁₂.

Tabela 3: Evolução dos parâmetros bioquímicos em transplantados renais no primeiro ano pós-transplante (n = 32)

	T ₀	T ₃	T ₆	T ₉	T ₁₂	p tempo
CT (mg/dL)	196,2 ± 55,7 [∇]	232,8 ± 61,5 [‡]	232,4 ± 59,6 [‡]	232,6 ± 62,8 [‡]	218,6 ± 66,8	< 0,0001
LDLc (mg/dL)	114 ± 46,4 [§]	137,4 ± 52	142,2 ± 52,7 ^{‡Y}	144,5 ± 53 [‡]	127,1 ± 55,2	< 0,0001
HDLc (mg/dL)	49,9 ± 13,3 [∞]	48,3 ± 16,7 [♦]	51,8 ± 12,8	53,8 ± 11	53,1 ± 12,4	0,039
TG (mg/dL)	143,1 ± 51 [∇]	258,2 ± 97 [‡]	202,6 ± 74,4 ^{‡ϕ}	185 ± 77,5 ^ϕ	178 ± 77,5 ^ϕ	< 0,0001
Glicose (mg/dL)	94,9 ± 14,2	98,2 ± 16,7	94,8 ± 12,9	96,75 ± 22,5	96,8 ± 15,4	NS
Creatinina (mg/dL)	10,14 ± 3,11	1,7 ± 0,71	1,8 ± 0,58	1,8 ± 0,55	1,8 ± 0,54	< 0,0001
DCEe (mL/min)	8,7 ± 3,76	51 ± 18,5 [‡]	50,7 ± 18,6 [‡]	50,5 ± 17,6 [‡]	49,6 ± 16,6 [‡]	< 0,0001

Abreviações: CT – colesterol total; LDLc – lipoproteína de baixa densidade; HDLc – lipoproteína de alta densidade;

TG – triglicerídeos; DCEe – Depuração de creatinina estimada

^ϕ p < 0,0001 vs. T₃, [§] p < 0,001 vs. T₃, ^{*} p < 0,05 vs. T₆, [#] p < 0,01 vs. T₆, [∞] p < 0,05 vs. T₉, [♦] p < 0,01 vs. T₉, [∇] p < 0,05 vs. T₁₂, ^Y p < 0,01 vs. T₁₂, [‡] p < 0,0001 vs. T₀.

Tabela 4: Correlação entre Leptina, IMC, %GC e CMB durante o primeiro ano pós-transplante renal.

		Todos (n = 32)	Homens (n = 18)	Mulheres (n = 14)
IMC	T ₀	0,063 (0,731)	0,034 (0,893)	0,815 (< 0,0001)
	T ₃	0,464 (0,007)	0,736 (0,001)	0,411 (0,144)
	T ₆	0,424 (0,016)	0,730 (0,001)	0,253 (0,383)
	T ₉	0,502 (0,003)	0,746 (< 0,0001)	0,512 (0,061)
	T ₁₂	0,488 (0,005)	0,804 (< 0,0001)	0,679 (0,008)
%GC	T ₀	0,563 (0,001)	0,031 (0,903)	0,802 (0,001)
	T ₃	0,675 (< 0,0001)	0,553 (0,017)	0,380 (0,180)
	T ₆	0,574 (0,001)	0,546 (0,019)	0,266 (0,358)
	T ₉	0,601 (< 0,0001)	0,602 (0,008)	0,499 (0,069)
	T ₁₂	0,672 (< 0,0001)	0,626 (0,005)	0,631 (0,016)
CMB	T ₀	- 0,382 (0,031)	- 0,067 (0,791)	0,640 (0,014)
	T ₃	- 0,088 (0,631)	0,449 (0,062)	0,257 (0,375)
	T ₆	- 0,219 (0,228)	- 0,001 (0,997)	0,336 (0,240)
	T ₉	- 0,055 (0,767)	0,117 (0,645)	0,512 (0,061)
	T ₁₂	- 0,027 (0,883)	0,154 (0,542)	0,560 (0,037)

Abreviações: IMC – índice de massa corporal; %GC – percentagem de gordura corporal; CMB – circunferência muscular do braço.

Leptin Serum Levels, Body Mass Index and Body Fat Percentage in First Year Post-Renal Transplantation

Gabriela Correa Souza¹

César Amaury Ribeiro da Costa^{1,2}

Roberto Ceratti Manfro^{1,2}

¹ Post-Graduate Medical Sciences; Nephrology Program, Federal University of Rio Grande do Sul School of Medicine

² Division of Nephrology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil.

Financial Sponsorship: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPQ (National Council for Scientific and Technological Development); and Research Incentive Fund of Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Author for correspondence:

Dr. Roberto Ceratti Manfro

Division of Nephrology

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350, room 2030.

90035-003 – Porto Alegre, RS – Brazil

Telephone: (51) 2101-8295 Fax: (51) 2101-8001

E-mail: rmanfro@hcpa.ufrgs.br

Concise Title: **Leptin and Body Composition in Renal Transplant Patients**

SUMMARY

The aim of this study was to evaluate the serum levels of leptin, changes in the body mass index (BMI) and body fat percentage (BF%) and the relationship between these parameters in the first-year post-renal transplantation. Thirty-two patients were included. The analyzed variables were: serum leptin, renal function, BMI and BF%. Anthropometric measures and biochemical markers were evaluated prospectively starting at transplant time (T_0), and then at three (T_3), six (T_6), nine (T_9) and twelve (T_{12}) months post-transplantation. The level of serum leptin was higher in the pre-transplantation (T_0) evaluation as compared to a control group of healthy volunteers ($n = 19$) [11.9 (9.2 - 25.2) and 7.7 (5.2 - 9.9) ng/mL, respectively, $p < .0001$]. Leptinemia decreased significantly in the first three months after the renal transplantation (T_3) [11.9 (9.2 - 25.2) to 7.1 (4.14 - 12.5) ng/mL, $p < .0001$] increased at T_6 to 10.6 (5.6 - 14.6) ng/mL and remained stable at T_9 [9.0 (5.2 - 18.3) ng/mL] and T_{12} [9.3 (4.9 - 16.4) ng/mL]. The BMI and the BF% increased significantly in the first-year post-transplantation (23.3 ± 2.7 vs. 24.4 ± 2.7 kg/m², $p = .001$ and 23.71 ± 7.79 vs. 25.63 ± 7.68 %, $p = .002$). The serum leptin correlated positively with BMI, beginning at the third month post-transplantation [T_3 ($r = .46$; $p = .007$); T_6 ($r = .42$; $p = .016$); T_9 ($r = .50$; $p = .003$) and T_{12} ($r = .49$; $p = .005$)] and with BF% during the whole study period [T_0 ($r = .56$; $p = .001$); T_3 ($r = .68$; $p < .0001$); T_6 ($r = .57$; $p = .001$); T_9 ($r = .60$; $p < .0001$) and T_{12} ($r = .67$; $p < .0001$)]. No correlation was found between leptin and renal function at any time during the study. In conclusion, during the first pos-transplant year it had a significantly reduction in the serum leptin levels in relation to the period pre-transplant. Although to have an increase in the BMI and BF%, the leptin

increased of not significant form when compared with the group of healthy volunteers.

Keywords: leptin, body mass index, body fat percentage, renal transplantation.

Introduction

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 most likely plays a role in energy consumption and in changes in body composition (2, 3).

The concentrations of leptin in the serum are highly correlated with adipose tissue, which includes body fat mass, percentage of body fat (%BF), and skin fold thickness being evident over a large scale of adiposity (from the underweight to the very obese) in both men and women (2,4).

Previous studies have shown a correlation between the serum levels of leptin and body composition in patients with Chronic Renal Failure (CRF) (5-7); showing a positive correlation between plasmatic levels of leptin and body fat mass or percentage of body fat (7,9). Leptinemia in uremic patients is markedly high as compared to non-uremic individuals (5,8,10,11). The main reason for hyperleptinemia in CRF and in end-stage renal failure (ESRF) is thought to be the reduction of glomerular filtration, but it may also be influenced by dialysis procedures, dialysis membrane, low levels of erythropoietin, and by the presence of chronic inflammation and hyperinsulinemia (12,13).

The levels of leptin immediately fall drastically in the post-transplant period (14-16). However, hyperleptinemia has been observed after transplantation, and is frequently associated with weight gain and obesity which are common in transplant patients, occurring with greater intensity in the first year after transplantation (17-20). Other important changes in body composition such as fat increase, muscular atrophy, and/or decreased lean mass also occur, in addition to alterations in body fat distribution with central body fat deposition

(21-23).

These observations are important to the extent that they are related with the high incidence of cardiovascular events in this population (22-24). It has been proposed that the increase in leptinemia may be related with higher incidence of cardiovascular disease (CVD) (25). It has been shown that in overweight and obese dialysis patients, hyperleptinemia seems to precede cardiovascular events (9).

Body weight of renal transplant recipients may be affected by many factors. Obesity and alterations in leptin plasma levels are common in the post-transplant period. The aim of this study was to evaluate leptinemia, the changes in BMI and BF%, and their relationships in the first year post renal transplantation.

Patients and Methods

Patients

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

The exclusion criteria for the study were the following: age below 18 years, Diabetes Mellitus pre or post-transplantation, re-transplants, previous use of steroids, and 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 for all patients.

The 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 Health Department of Brazil and registered by the Office for Human Research Protections (OHRP)/USDHHS (Institutional Review Board IRB 0000921).

Methods

Data and sera were collected before transplantation and periodically every three months up to one year after transplantation (T₀, T₃, T₆, T₉, and T₁₂). The initial samples were drawn two days before surgery for living donor recipients and immediately before surgery for deceased donor recipients.

Anthropometric Assessment

All anthropometric measures were performed by a trained nutritionist. Weight was taken using an electronic digital scale (Personal line – Filizola, Caxias do Sul, RS, Brazil). Height was measured with an anthropometer graduated in millimeters and fixed to the scales in a vertical position. The BMI (kg/m²) was calculated according to the measurements of weight (kg) and height (m), using the formula: weight/height².

Skinfolds measurements were taken at the side opposite to the vascular access or on the nondominant side of the body in four locations: biceps, triceps, subscapular and suprailiac using a Lange (Cambridge Instrument, Cambridge, MA, USA) adipometer. The averages of three consecutive measurements of skinfolds were used to estimate fat reserves. Body density was calculated as proposed by Durnin and Womersley (26): Body Density (BD) = (A - B) x log Σ 4

skinfolds, where A and B are constants depending on age and gender. Based on the BD, the % of body fat (%BF) was determined using Siri's formula (27):
$$\text{BF (\%)} = (4.95 \div \text{BD}) - 4.5 \times 100.$$

The arm circumference (AC) was measured with a nonextensible metric tape with 1mm precision, on the opposite side of the vascular access or on the non-dominant side of the body. With the results from the measurements of arm circumference (AC) and tricipital skinfolds (TSF), the arm muscle circumference (AMC), an assessment of muscular mass reservoir, was calculated by the formula (28): $\text{AMC (cm)} = \text{AC (cm)} - \pi \times [\text{TSF (mm)} \times 10]$.

Biochemical markers

Blood samples were taken after fasting for 12 hours. Sera was obtained by centrifugation and readily stored, in duplicate, at -80°C . Leptin measurements were done by the radioimmunoassay (RIA) method, using the Human Leptin RIA Kit (Linco Research, St Louis, MO, USA). The method sensitivity is of 0.5 ng/mL and the average coefficients of inter and intra-assay is of 10.75% and 6.03%, respectively. In accordance with the manufacturer (Linco Research, St Louis, MO, USA) the normal values for individuals with BMI 18 – 25 Kg/m^2 are $3.8 \pm 1.8\mu\text{g/L}$ for men and $7.4 \pm 3.7\mu\text{g/L}$ for women.

Serum levels of creatinine, glucose, and lipid profile [(total cholesterol – TC), fraction of the low-density lipoprotein cholesterol (LDLc), fraction of the high-density lipoprotein cholesterol (HDLc), and triglycerides (TG)] were determined using standardized techniques. Creatinine clearance was estimated by using the Cockcroft-Gault formula (29).

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 \pm standard deviation, median (interquartile range: P25 to P75) and absolute (f) and relative (%) frequency, accordingly. Student's 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 abnormal analysis of variance distribution with logarithmic transformation. Pearson's or Spearman's coefficients of correlation were used to evaluate the correlations between parameters, as appropriate. The significance level used was $p < .05$.

Results

Forty-two patients were initially enrolled. Three (7.1%) were excluded for having developed diabetes mellitus after transplantation and other seven patients (16.7%) were excluded due to graft loss, death, or refusal to follow the research's protocol, 32 patients remained for analysis.

The study group was composed by 18 men and 14 women with an average age of 41.5 ± 11.4 years; 23 patients received kidneys from deceased donors and 9 from living-related donors. The mean pre-transplant dialysis time was 41.7 ± 32.1 months. Demographic and clinical characteristics of both the study and the control groups are presented in Table 1. Serum leptin levels were shown to be higher in uremic pre-transplant patients than in healthy individuals [$11.9 (9.2 -25.2)$ vs. $7.7 (5.2 - 9.9)$ ng/mL, $p < .0001$].

Figure 1 shows the baseline and the variations of serum leptin levels of the renal transplant patients and the baseline evaluation of the control group. Leptinemia dropped drastically after renal transplantation [from 11.9 (9.2 - 25.2) to 7.1 (4.14 - 12.5) ng/mL at T₃, $p < .0001$], which is comparable to the control group [7.1 (4.14 - 12.5) vs. 7.7 (5.2 - 9.9) ng/mL, $p = .907$]. Serum leptin increased at T₆, T₉ and T₁₂ [10.6 (5.6 - 14.6), 9.0 (5.2 - 18.3) and 9.3 (4.9 - 16.4) ng/mL] respectively, remaining below the baseline levels ($p < .0001$ vs. T₀ for all comparisons). Even though the levels of leptin began to increase in the sixth post-transplant month, there was no statistically significant difference between the leptinemia of the study group compared to the control group up to the end of the study, demonstrating that in the first year after transplantation the leptin levels decreased significantly (Figure 1, panel A). In male patients, leptinemia dropped from 10.1 (8.14 - 12.3) to 5.1 (2.8 - 8.24) at T₃ ($p < .0001$) and at the 12th month the mean reached 6.7 (3.8 - 12.7) ng/mL, ($p < .05$ vs. T₀) (Figure 1, panel B). In female patients, serum leptin dropped significantly from 26.2 (12.4 - 34.9) to 10.5 (6.9 - 17.2) at T₃ ($p < .0001$) reaching 12.5 (8.9 - 18) ng/mL at the 12th month, ($p < .01$ vs. T₀) (Figure 1, panel C).

The results of the anthropometric parameters at the different times of the study are shown in Table 2. The BMI 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 post-transplant year was of 2.9 ± 5.6 kg, equivalent to an increase of $5.06 \pm 8.66\%$ of the initial weight (T₀) for both genders. Men presented greater BMI increase as well as greater weight gain than the women [3.73 ± 7 kg (5.99

$\pm 10.38\%$) vs. 1.84 ± 3.05 kg ($3.86 \pm 5.92\%$), with a significant difference between men and women ($p < .0001$).

The frequency of overweight and obesity ($\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$) at the end of the first post-transplant year was of 47.3%, compared with 18.8% in the pre-transplant year. At one year post-transplantation, men and women presented relative risk of 2 and 1.3, respectively, for overweight and obesity.

All patients considered, the percentage of body fat also increased over time, reaching statistical significance at T_6 ($p = .012$) and remaining stable thereafter ($p = .04$ vs. T_0). Among women, the increase was statistically significant in relation to T_0 at T_6 and T_9 ($p = .047$ and $p = .013$, respectively), dropping back to not significant levels at T_{12} ($p = .136$). Differently, among males, the increase in the 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 arm muscle circumference (AMC), did not present significant variations at any time (Table 2).

The biochemical parameters are shown in Table 3. Total cholesterol and LDL cholesterol levels presented a significant increase beginning at the third post-transplant month, and remained elevated up to the end of the follow-up ($p < .0001$). At T_{12} , LDL cholesterol levels lowered, therefore reaching levels without significant difference when compared to levels at T_0 . The HDL cholesterol increased during the study period ($p = .039$). The triglycerides 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 as compared to those found at the beginning of the study ($p = .013$).

As expected serum creatinine levels presented a statistically significant reduction up to the third post-transplant month, which was maintained in the other moments, when compared with T₀ ($p < .0001$). The serum levels of glucose did not present statistically significant differences during the period of study (Table 3).

Correlations

Correlation between BMI and BF%

A positive correlation was found between BF% and BMI during the entire study: T₀ ($r = .426, p = .015$); T₃ ($r = .482, p = .005$); T₆ ($r = .428, p = .015$); T₉ ($r = .463, p = .008$); and T₁₂ ($r = .527, p = .002$).

Correlations between leptin and anthropometric parameters

The correlations of leptin with BMI, BF%, and AMC are presented in Table 4. A positive correlation between leptin and BF% was observed throughout the study: T₀ ($r = .563, p = .001$); T₃ ($r = .675, p < .0001$); T₆ ($r = .574, p = .001$); T₉ ($r = .601, p < .0001$) and T₁₂ ($r = .672, p < .0001$). The AMC presented an inverse correlation with leptin in the pre-transplant evaluation ($r = -.382, p = .031$), but in the follow-up no other significant correlations were found between the serum levels of leptin and lean body mass (Table 4).

In men, leptin plasma levels were positively correlated with BF%. T₃ ($r = .553, p = .017$); T₆ ($r = .546, p = .019$); T₉ ($r = .602, p = .008$) and T₁₂ ($r = .626, p = .005$). Due to the positive correlation between BMI and BF%, a correlation between leptin and BMI also occurred (Table 4).

A positive correlation between BF% and leptin was observed in women in the pre-transplantation evaluation ($r = .802$, $p = .001$). At T_3 , T_6 , and T_9 this correlation was not present, but could be observed again at T_{12} ($r = .631$, $p = .016$). Similarly, a positive correlation was present between the levels of leptin and BMI at T_0 ($r = .815$, $p < .0001$) and T_{12} ($r = .679$, $p = .008$) (Table 4).

Leptin and biochemical markers

A positive correlation was found between serum leptin and total serum cholesterol before (T_0) and after the transplantation at three (T_3) and twelve (T_{12}) months ($r = .415$, $p = .018$; $r = .451$, $p = .010$ and $r = .353$, $p = .047$, respectively). Additionally, a positive correlation between leptin and LDL cholesterol was found at T_0 ($r = .417$, $p = .018$) and T_{12} ($r = .361$, $p = .042$).

A positive correlation between HDL cholesterol and leptin was found before transplantation ($r = .473$, $p = .006$), at T_3 ($r = .418$, $p = .017$) and at T_6 ($r = .552$, $p = .001$). No correlation was observed between the levels of leptin and triglycerides and leptin and glucose levels. Similarly, leptin levels did not show a significant correlation with serum creatinine and estimated creatinine clearance anytime during the study.

Discussion

Here, as in previous studies (14, 16-18), we observed a significant drop in the serum levels of leptin after renal transplantation. Usually this reduction has been attributed to an improvement of the renal function. However, few studies have evaluated leptin levels for a longer period after the renal transplantation. Two prospective studies analyzed leptinemia up to the sixth

post-transplant month and reported that after a significant drop in the immediate post-transplant period, the serum levels of leptin increased (17,18). Kayacan et al demonstrated that at the sixth post-transplant month leptinemia is significantly higher in transplant patients than in normal individuals (17). Contrariwise, El Haggan et al did not find a statistically significant difference in the serum leptin levels of either the patients or in the control group (18). Cross-sectional studies found that latter in the post-transplant course (average time of 2.5 years) serum levels of leptin are higher in renal transplant patients than in healthy individuals (15,30).

In our study, a significant decline in the serum levels of leptin was found at three months after the transplant. Even though leptinemia gradually increased after the sixth post-transplant month, there was no statistically significant difference as compared to the control group at the end of the first year post-transplantation. During the entire study, a positive correlation between leptinemia and body fat percentage was observed. The increase in the serum levels of leptin is probably associated with the increase in body fat mass and weight gain. Other studies demonstrated that body fat mass is independently associated to leptinemia (7, 9).

The increase in fat mass, insulin resistance, and steroid use are frequently pointed as causes of post-transplant hyperleptinemia (17, 18, 30). In vitro studies have shown that both cortisol and insulin are physiological regulators of the leptin gene in the human adipose tissue and that cortisol potentiates the effects of insulin on leptin secretion (30, 31).

Changes in the body composition of renal transplant patients are common. A significant increase in BMI and body fat percentage was seen in the

present study. Previous studies attribute 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 due to the abolition of the uremic status (19, 32).

Weight gain is frequently associated to renal post-transplant complications (33, 34). Some studies have shown that post-transplant weight gain is negatively associated with graft and patient survival (20,35). In our study, we observed an increase in overweight and obesity frequency one year post-transplantation. Weight gain and increase in body fat percentage were greater in men. This result differs from other studies in which women present greater weight gain due to fat accumulation (23, 33). The reasons for this difference are not clear. One could suppose that currently women adhere more often to diet restrictions and the practice of physical exercises.

As in previous studies in ours no significant changes were found in lean body mass. Accordingly Isiklar and collaborators did not find significant variations of the lean mass in renal transplant patients (21). However, others observed a loss in the first months that recovered after the third month (19, 23). El Haggan et al. (19) found a significant decline in lean body mass in the third post-transplant month, followed by a gradual increase up to the end of the first year. These authors suggest 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 absence of acute rejection episodes.

Dyslipidemias are also common in transplant recipients. The levels of serum lipids underwent significant variations in our study, reaching at the end of 12 months levels higher than those found at the beginning. However, only total

cholesterol and triglycerides remained significantly elevated. Cholesterol fractions showed a significant increase in the initial evaluations and then returned to levels that did not differ significantly from the baseline. In the literature, the levels of lipids are reported to undergo fast changes in the first year after the transplantation. These are mostly due to the use of certain immunosuppressant drugs and are associated with a greater risk of cardiovascular diseases (24).

Transplant patients are faced with factors that affect their body weight and levels of leptin. Leptin has potential atherogenic effects such as the induction of the endothelial dysfunction, stimulation of an inflammatory reaction, oxidative stress, lowering of the paraoxonase activity 1 (PON1) and platelet aggregation (25, 36). Recent studies suggest that hyperleptinemia may have an important role in obesity associated with cardiovascular diseases and in atherosclerosis (25, 37). An increase in body fat of renal transplant patients is consistently observed and it is probably important in the genesis of hyperleptinemia and its relation with atherosclerosis in these patients since the weight gain after the renal transplantation is a risk factor for cardiovascular diseases (20, 24).

Furthermore, hyperinsulinemia and insulin resistance, as well as hyperleptinemia and the resistance to leptin are present in obese patients (24, 38). Obesity and mainly increase in body fat mass are risk factors for cardiovascular disease. It has been reported that a high levels of leptin is to be considered a risk factor for heart disease in overweight or obese individuals (38). Besides obesity, other traditional risk factors for cardiovascular events in renal transplant patients are hypertension, diabetes mellitus, and pre-existing

vascular disease (24). Non-traditional risk factors suggested are hyperhomocysteinemia, inflammation, and oxidative stress, the last two being directly related with leptin (25, 39).

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

REFERENCES

1. Zhang Y, Proença R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372:425–432.
2. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334:292–295.
3. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395:763-770.
4. McConway MG, Johnson D, Kelly A, Griffin D, Smith J, Wallace AM. Differences in circulating concentrations of total, free and bound leptin relate to gender and body composition in adult humans. *Ann Clin Biochem* 2000; 37:717-723.
5. Stamatidis DN, Chan JL, Cogswell R, Stefanopoulou HC, Bullen J, Katsilambros N et al. Elevated leptin fragments in renal failure correlate with BMI and haematopoiesis and are normalized by haemodialysis. *Clin Endocrinol* 2004; 60:434-441.
6. Stenvinkel P, Lindholm B, Lönnqvist F, Katzarski K, Heimbürger O. Increases in serum leptin levels during peritoneal dialysis are associated with inflammation and a decrease in lean body mass. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:1303-1309.
7. Menon V, Wang X, Greene T, Beck GJ, Kusek JW, Marcovina SM et al. Factors associated with serum leptin in patients with chronic kidney disease. *Clin Nephrol* 2004; 61:163-169.

8. Diez JJ, Iglesias P, Fernandez-Reyes MJ, Aguilera A, Bajo MA, Alvarez-Fidalgo P et al. Serum concentrations of leptin, adiponectin and resistin, and their relationship with cardiovascular disease in patients with end-stage renal disease. *Clin Endocrinol* 2005; 62:242-249.
9. 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* 2005; 18:464-468.
10. Merabet E, Dagogo-Jack S, Coyne DW, Klein S, Santiago JV, Hmiel SP et al. Increased plasma leptin concentration in end-stage renal disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:847–850.
11. Landt M, Parvin CA, Dagogo-Jack S, Bryant B, Coyne DW. Leptin elimination in hyperleptinaemic peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:732-737.
12. Landt M, Ludbrook PA, Billadello JJ. Role of protein binding in renal elimination of leptin. *Clin Endocrinol* 2003; 59:44-48.
13. Briley LP, Szczech LA. Leptin and renal disease. *Semin in Dial* 2006; 19:54-59.
14. Kokot F, Adamczak M, Wiecek A. Plasma leptin concentration in kidney transplant patients during the early post-transplant period. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:2276-2280.
15. Kokot F, Adamczak M, Wiecek A, Spiechowicz U, Mesjasz J. Plasma immunoreactive leptin and neuropeptide Y levels in kidney transplant patients. *Am J Nephrol* 1999; 19:28-33.

16. Landt M, Brennam DC, Parvin CA, Flavin KS, Dagogo-Jack S, Coyne DW. Hyperleptinaemia of end-stage renal disease is corrected by renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:2271-2275.
17. Kaycan SM, Yildiz A, Kazancioglu R, Sahin S, Sever MS, ArK E. The changes in serum leptin, body fat mass and insulin resistance after renal transplantation. *Clin Transplant* 2003; 17:63-68.
18. El Haggan W, Chauveau P, Barthe N, Merville P, Potaux L, Aparicio M. Serum leptin, body fat, and nutritional markers during the six months post-Kidney transplantation. *Metabolism* 2004; 53:614-619.
19. El Haggan W, Vendrely B, Chauveau P, Barthe N, Castaing F et al. Early evolution of nutritional status and body composition after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2002; 40:629-637.
20. Ducloux D, Karory A, Simula-Faivre D, Chapolin JM. One-year post-transplant weight gain is a risk factor for graft loss. *Am J Transplant* 2005; 5:2922-2928.
21. Isiklar I, Akin O, Demirag A, Niron EA. Effects of renal transplantation on body composition. *Transplant Proc* 1998; 30:831-832.
22. Jindal RM, Zawada ET Jr. Obesity and kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:943-952.
23. Coroas A, Oliveira JG, Sampaio S, Borges C, Tavares I, Pestana M et al. Nutritional status and body composition evolution in early post-renal transplantation: is there a female advantage? *Transplant Proc* 2005; 37:2765-2770.

24. Armostrong KA, Campbell SB, Hawley CM, Nicol DL, Johnson DW, Isbel NM. Obesity is associated with worsening cardiovascular risk factor and proteinuria progression in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005; 5:2710-2718.
25. Ren J. Leptin and hyperleptinemia – from friend to foe for cardiovascular function. *J Endocrinol* 2004; 181:1-10.
26. 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* 1974; 32:77-97.
27. 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 1961:223-244.
28. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr* 1981; 34:2540-2545.
29. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16:31-41.
30. Agras PI, Saatci U, Baskin E, Ozbek N, Cengiz N, Colak T et al. Hyperleptinemia and its relation with peripheral C34+ CD7+ stem cells in renal transplant recipients. *Transpl Immunol* 2006; 15:241-245.
31. Wabistsch M, Jensen PB, Blum WF, Christoffersen CT, Englaro P, Heinze E et al. Insulin and cortisol promote leptin production in cultured human fat cells. *Diabetes* 1996; 45:1435-1438.

32. van den Ham EC, Kooman JP, Christiaans ML, van Hooff JP. The influence of early steroid withdrawal on body composition and bone mineral density in renal transplantation patients. *Transpl Int* 2003; 16: 82-87.
33. Clunk JM, Lin CY, Curtis JJ. Variables affecting weight gain in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38:349-353.
34. Baum CL, Thielke K, Kogan E, Cicalese L, Benedetti E. Predictors of weight gain and cardiovascular risk in a cohort of racially diverse kidney transplant recipients. *Nutrition* 2002; 18:139-146.
35. Gore JL, Pham PT, Danovitch GM, Wilkinson AH, Rosenthal JT, Lipshutz GS et al. Obesity and outcome following renal transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6:357-363.
36. Knudson JD, Dincer UD, Zhang C, Swafford AN Jr, Koshida R, Picchi A et al. Leptin receptors are expressed in coronary arteries, and hyperleptinemia causes significant coronary endothelial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289:H48–H56.
37. Singhal A, Farooqi IS, Cole TJ, O’Rahilly S, Fewtrell M, Kattenhorn M et al. Influence of leptin on arterial distensibility: a novel link between obesity and cardiovascular disease? *Circulation* 2002; 106:1919-1924.
38. Magni P, Liuzzi A, Ruscica M, Dozio E, Ferrario S, Bussi I 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* 2005; 62:189-196.

39. Diaz JM, Sainz Z, Gich I, Guirado LL, Puig T, Oliver A et al. Factors involved in baseline hyperhomocysteinemia in renal transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37:3799-3801.

Table 1: Demographic and clinical characteristics at the beginning of the study

	Patients (n = 32)	Controls (n = 19)	p
Age (years)	41.5 ± 11.4	43.9 ± 8.2	NS
Gender (men / women)	18/14	13/6	NS
Ethnic group (Caucasian/non Caucasian)	27/5	16/3	NS
Creatinine (mg/dL)	10.14 ± 3.11	.97 ± .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
Base disease			
Hypertension	10 (31.3%)		
Glomerulonephritis	8 (25%)		
Vesicoureteral Reflux	2 (6.3%)		
Systemic Lupus Erythematosus	2 (6.3%)		
Bladder outlet obstruction	1 (3.1%)		
Undetermined	9 (28.1%)		
Type of donor			
Live	9 (28.1%)		
Dead	23 (71.9%)		
Immunosuppression			
Pred + MM + CyA	28 (87.5%)		
Pred + MM + Tac	2 (6.3%)		
Pred + Sirolimus + CyA	1 (3.1%)		
Pred + AZA + CyA	1 (3.1%)		
Dialysis time before RT (month)	41.7 ± 32.1		

Abbreviations: BMI: body mass index; eCrCl: estimated creatinine clearance; RT: renal transplantation; Pred: prednisone; MM: mycophenolate; CyA: cyclosporine; Tac: tacrolimus; AZA: azathioprine

The data with normal distribution is presented as mean ± SD and data with asymmetric distribution as Median (interquartile range: P25 to P75). * Pre-renal transplantation

Legend

Figure 1: Serum levels of leptin in the first-year post-renal transplantation. (A)

All patients (n = 32); (B) Men (n = 18); (C) Women (n = 14); * p < .0001 vs. T₀,

p < .01 vs. T₃, & p < .01 vs. T₀, ^Y p < .05 vs. T₀, [§] p < .05 vs. T₃.

FIGURE 1

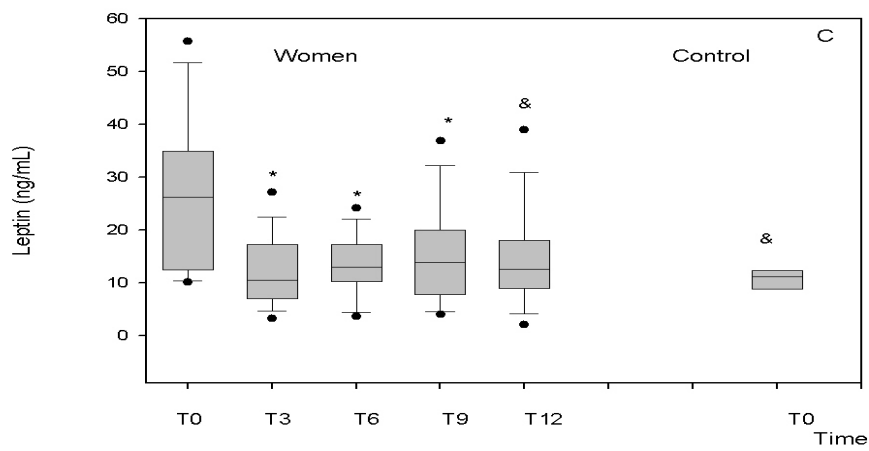
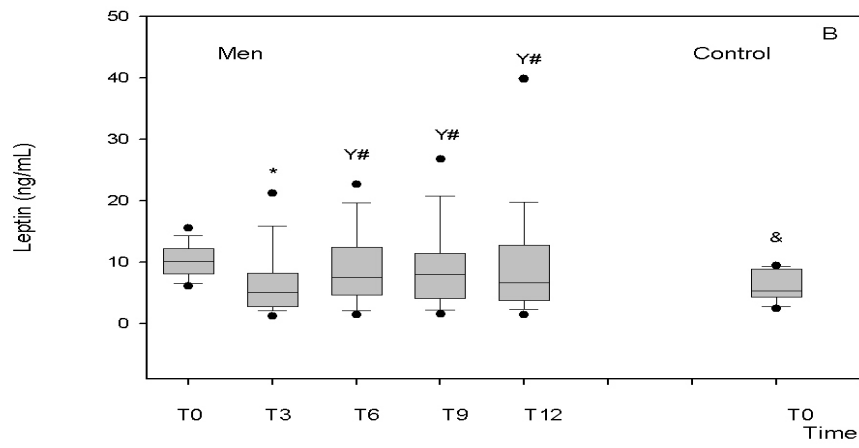
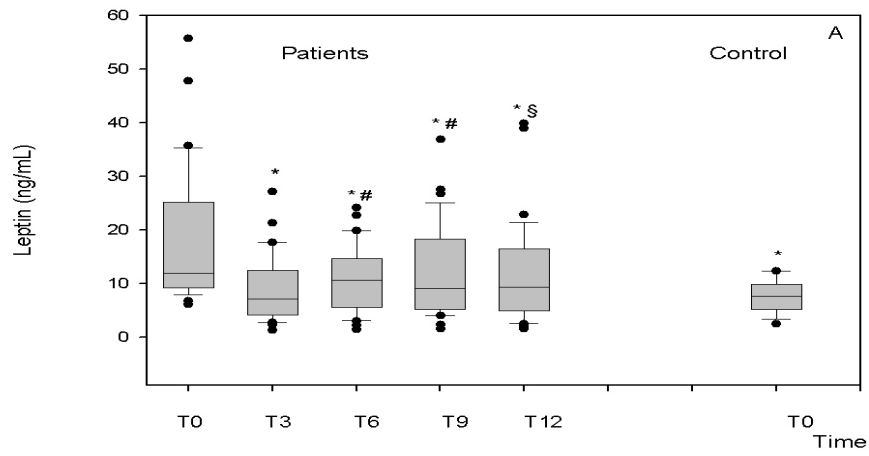


Table 2: Modification in body composition in renal transplant patients during the first year post-transplantation

	T ₀	T ₃	T ₆	T ₉	T ₁₂	p _{time}
All Patients						
BMI (kg/m ²)	23.3 ± 2.7 * ♦ ^Y	23.62 ± 2.4 * ♦ [∇]	24.2 ± 2.51	24.4 ± 2.56	24.4 ± 2.7	.001
BF%	23.71 ± 7.79 * ♦ ^Y	24.39 ± 7.75 ^{∞∇}	25.02 ± 7.45	25.59 ± 7.65 *	25.63 ± 7.68	.002
AMC (cm)	24.34 ± 2.76	24.26 ± 2.34	24.50 ± 2.16	24.46 ± 2.24	24.46 ± 2.10	NS
Men (n = 18)						
BMI (kg/m ²)	23.9 ± 2.1 ^{∞∇}	23.9 ± 2.4 # ♦ ^Y	24.7 ± 2.29	25.1 ± 2.23	25.3 ± 2.4	.007
BF%	19.99 ± 7.86 ^{∞∇}	20.29 ± 7.6 * ♦ ^Y	21.46 ± 7.35	22.15 ± 7.82	22.57 ± 7.95 *	.008
AMC (cm)	25.79 ± 2.24	25.52 ± 1.94	25.80 ± 1.36	25.73 ± 1.66	25.71 ± 1.53	NS
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%	28.51 ± 4.49 * [∞]	29.66 ± 3.80	29.59 ± 4.66	30.0 ± 4.73	29.56 ± 5.32	NS
AMC (cm)	22.48 ± 2.23	22.63 ± 1.77	22.84 ± 1.84	22.83 ± 1.82	22.84 ± 1.58	NS

Abbreviations: BMI – body mass index; BF% – body fat percentage; AMC – arm muscle circumference.

* p < .05 vs. T₆, # p < .01 vs. T₆,[∞] p < .05 vs. T₉, ♦ p < .01 vs. T₉,[∇] p < .05 vs. T₁₂,^Y p < .01 vs. T₁₂

Table 3: Evolution of biochemical parameters in renal transplant patients during the first year post-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 ^{‡ Y}	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 ^{‡ ϕ}	185 ± 77.5 ^ϕ	178 ± 77.5 ^ϕ	< .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
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

Abbreviations: TC – Total Cholesterol; LDLc – Low-Density Lipoprotein Cholesterol; HDLc – High-Density

Lipoprotein Cholesterol; TG – triglycerides; eCrCl – Estimated Creatinine Clearance

^ϕ p < .0001 vs. T₃, [§] p < .001 vs. T₃, * p < .05 vs. T₆, [#] p < .01 vs. T₆, [∞] p < .05 vs. T₉, [♦] p < .01 vs. T₉, [∇] p < .05 vs. T₁₂,

^Y p < .01 vs. T₁₂, [‡] p < .0001 vs. T₀

Table 4: Correlation among leptin, BMI, BF% and AMC during the first year post-renal transplantation

		All (n = 32)	Men (n = 18)	Women (n = 14)
BMI	T ₀	.063 (.731)	.034 (.893)	.815 (< .0001)
	T ₃	.464 (.007)	.736 (.001)	.411 (.144)
	T ₆	.424 (.016)	.730 (.001)	.253 (.383)
	T ₉	.502 (.003)	.746 (< .0001)	.512 (.061)
	T ₁₂	.488 (.005)	.804 (< .0001)	.679 (.008)
BF%	T ₀	.563 (.001)	.031 (.903)	.802 (.001)
	T ₃	.675 (< .0001)	.553 (.017)	.380 (.180)
	T ₆	.574 (.001)	.546 (.019)	.266 (.358)
	T ₉	.601 (< .0001)	.602 (.008)	.499 (.069)
	T ₁₂	.672 (< .0001)	.626 (.005)	.631 (.016)
AMC	T ₀	- .382 (.031)	- .067 (.791)	.640 (.014)
	T ₃	- .088 (.631)	.449 (.062)	.257 (.375)
	T ₆	- .219 (.228)	- .001 (.997)	.336 (.240)
	T ₉	- .055 (.767)	.117 (.645)	.512 (.061)
	T ₁₂	- .027 (.883)	.154 (.542)	.560 (.037)

Abbreviations: BMI – body mass index; BF% – body fat percentage; AMC – arm muscle circumference.