

Universidade Federal do Rio Grande Do Sul (UFRGS)
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Endocrinologia
Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

**Omentina-1 e diabetes mellitus pós-transplante: Polimorfismo
rs2274907 no gene *ITLN1* e níveis plasmáticos de omentina-1
em pacientes transplantados renais.**

Joana Raquel Nunes Lemos

Porto Alegre, novembro de 2019

Universidade Federal do Rio Grande Do Sul (UFRGS)
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Endocrinologia

**Omentina-1 e diabetes mellitus pós-transplante: Polimorfismo
rs2274907 no gene *ITLN1* e níveis plasmáticos de omentina-1
em pacientes transplantados renais.**

Joana Raquel Nunes Lemos

Orientador:

Prof. Dr. Luis Henrique dos Santos Canani

Co-orientadora:

Profª. Dra. Andrea Carla Bauer

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Endocrinologia.

Porto Alegre, novembro de 2019

O formato desta tese de doutorado segue o modelo recomendado pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, sendo apresentada na forma de uma breve introdução sobre o tema, seguido dos dois manuscritos originais, finalizando com as considerações finais e perspectivas futuras.

*Dedico este trabalho aos meus filhos Antonia e Benicio,
por darem sentido e alegria aos nossos dias*

AGRADECIMENTOS

“Em um processo de crescimento, há sempre um caminho sinuoso a seguir. Não há como vencer sem os pilares que nos apoiam.”

Muito obrigada a todos que me acompanharam neste caminho!

Agradeço fundamentalmente aos meus pais Valerio e Vera por me mostrarem que o conhecimento é a maior virtude que podemos ter e por me oportunizarem e incentivarem ao estudo desde sempre.

Agradeço especialmente à Dra. Andrea Carla Bauer, professora e amiga. Exemplo de profissional e orientadora com uma disposição sem precedentes, dedicação incansável. Obrigada pelo apoio e aprendizado, pelas longas horas de trabalho em conjunto, por me incentivar aos próximos passos e aceitar este desafio ao meu lado.

Ao meu orientador Dr. Luis Henrique Canani pela oportunidade de exercer esse trabalho.

À professora Dra. Daisy Crispim, pelos ensinamentos e contribuições diários.

Feliz em ter amigos e poder conhecer novos por onde passei. Obrigada aos colegas e amigos do laboratório do Serviço de Endocrinologia do HCPA, pelas experiências e aprendizados, pelos momentos que passamos juntos.

Obrigada às amigas Thaís Moreira e Grazielle Halmenschlager pelo verdadeiro incentivo em retornar para a pós-graduação e apoio constante.

Ao FIPE-HCPA, Fapergs/CNPq - PRONEX, pelo apoio financeiro.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Meu agradecimento mais profundo só poderia ser dedicado a uma pessoa: meu esposo. O tempo todo ao meu lado, incondicionalmente. Nos momentos mais difíceis, sempre me fazendo acreditar que chegaria ao final desta etapa. Feliz por ter você cuidando da nossa família. Obrigada Joercio, meu AMOR.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	7
RESUMO	8
ABSTRACT	10
CAPÍTULO 1.....	12
1 INTRODUÇÃO.....	12
1.1 OMENTINA.....	14
1.2 VARIANTES GENÉTICAS DA OMENTINA-1.....	17
1.3 OMENTINA-1 E DOENÇA RENAL CRÔNICA.....	18
2 OBJETIVOS.....	20
REFERÊNCIAS.....	21
CAPÍTULO 2.....	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
ARTIGO ORIGINAL 1.....	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
ARTIGO ORIGINAL 2.....	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
CAPÍTULO 3.....	26
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	26

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Akt, proteína kinase B

COX, ciclooxigenase

DCV, doença cardiovascular

DM2, diabetes mellitus tipo 2

DMPT, diabetes mellitus pós-transplante

DRC, doença renal crônica

HDL, *high density lipoprotein*

HOMA-IR, *homeostasis model assessment estimated insulin resistance*

IMC, índice de massa corporal

JNK, c-Jun N-terminal kinase

SNP, *single nucleotide polymorphism*

TNF, fator de necrose tumoral

RESUMO

O diabetes mellitus pós-transplante (DMPT) é uma complicação metabólica comum nos pacientes após o transplante renal. Possui fatores de risco heterogêneos, sendo alguns deles específicos do período pós-transplante relacionados ao uso de imunossuppressores, e outros similares aos observados no diabetes mellitus tipo 2 (DM2), como síndrome metabólica, obesidade e idade avançada. O caráter inflamatório desta complicação metabólica vem sendo descrito e associado a uma maior ocorrência de morbimortalidade nesta população. O tecido adiposo desempenha papel fundamental na fisiopatogênese da inflamação sistêmica subclínica, secretando proteínas com atividades inflamatórias e anti-inflamatórias. Omentina-1 é uma adipocina anti-inflamatória associada a parâmetros metabólicos, incluindo resistência periférica à ação da insulina e obesidade. Neste sentido desenvolvemos este estudo, com o objetivo de: 1) avaliar a associação dos níveis plasmáticos de omentina-1 com DMPT e; 2) avaliar a associação de um polimorfismo no gene da omentina-1 com DMPT. No nosso primeiro estudo, alocamos pacientes provenientes de uma coorte de pacientes transplantados renais da região sul do Brasil, para um estudo de caso-controle (54 casos e 53 controles). Os pacientes foram selecionados pelas variáveis idade, sexo, tempo de transplante, índice de massa corporal (IMC) e taxa de filtração glomerular. Como principal resultado, observamos que os níveis plasmáticos de omentina-1 foram significativamente reduzidos no grupo DMPT (3.83 [1.67– 6.52] ng/mL) comparado ao grupo controle (5.62 [2.70 – 9.47] ng/mL, $p = 0.036$). Avaliando o valor incremental de omentina-1 para predição de risco de DMPT, verificamos que para cada 1ng/mL de aumento nos níveis plasmáticos de omentina-1, as chances de desenvolver DMPT reduziram em 8% (OR=0.92 [0.854 – 0.997], $p=0.041$).

No segundo estudo, avaliamos a associação do polimorfismo rs2274907 no gene da omentina-1 em pacientes com DMPT e sem DMPT, num desenho de caso-controle aninhado a uma coorte retrospectiva (105 casos e 211 controles). Verificamos que o alelo A foi associado com risco para DMPT nos modelos de herança recessivo e aditivo (ambos $p < 0,0001$) na população estudada. Após ajuste para idade, etnia, tipo de doador e IMC pré-transplante, o genótipo A/A permaneceu associado ao risco nestes mesmos modelos (recessivo: OR = 3.711, 95% CI 1.659 – 8.302; aditivo: OR = 4.799, 95% CI 1.896 – 12.143; $p=0,001$).

Este projeto é o primeiro, de nosso conhecimento, a avaliar a associação da omentina-1 com DMPT. Nossos resultados apontam para um significativo papel protetor da omentina-1 no risco de desenvolvimento de DMPT. Mais estudos são necessários para confirmar esse achado. Contudo, acreditamos que nossos resultados possam contribuir para um melhor entendimento da fisiopatologia do DMPT bem como instigar a realização de estudos objetivando estratégias terapêuticas que possam prevenir ou reduzir a ocorrência desta complicação.

ABSTRACT

Posttransplant diabetes mellitus (PTDM) is a common metabolic complication after kidney transplantation. The risk factors are heterogeneous and related to both the transplant process itself, such as the immunosuppressive drugs use and to other factors commonly found in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients, such as metabolic syndrome, obesity, and age.

An inflammatory profile has been associated with PTDM and may lead to increase morbimortality in this population. The adipose tissue has a significant role in chronic low-grade inflammation by secreting inflammatory and anti-inflammatory proteins. Omentin-1 is an anti-inflammatory adipokine associated with metabolic factors, including insulin resistance and obesity.

Therefore, this study aimed to 1) evaluate the association of plasma omentin-1 levels with PTDM and, 2) evaluate the association of rs2274907 polymorphism in the omentin-1 gene with PTDM. For the first aim, we performed a case-control study (54 cases and 53 controls) of a cohort of kidney transplant recipients from southern Brazil. Patients were matched by age, gender, time after transplantation, body mass index (BMI), and glomerular filtration rate. As a main result, we observed that the plasma omentin-1 levels were significantly reduced in the PTDM group (3.83 [1.67– 6.52] ng/mL) compared to the control group (5.62 [2.70 – 9.47] ng/mL, $P = 0.036$). Evaluating the incremental value of plasma omentin-1 to predict risk of PTDM, we found that for each increased 1ng/mL the odds to develop PTDM decreased by 8% (OR=0.92 [0.854 – 0.997], $P=0.041$).

For the second aim, we evaluated the association of the rs2274907 polymorphism in the omentin-1 gene in patients with and without PTDM, in a nested case-control study within a retrospective cohort of kidney transplant recipients (105 cases and 211 controls). We observed that the A allele was associated with risk for PTDM under recessive and additive inheritance models (both $P < 0.0001$). After adjustment for age, ethnicity, type of donor, and BMI pre-transplant, the A/A genotype remained independently associated with risk for PTDM under recessive model: OR = 3.711, 95% CI 1.659 – 8.302 and under additive model: OR = 4.799, 95% CI 1.896 – 12.143; $P=0.001$.

This is the first study, of our knowledge, to evaluate the association between omentin-1 and PTDM. Our results showed a significant protector pattern of the omentin-1 in PTDM risk. Further studies are needed to confirm these findings. However, we

believe our results can contribute to a better understanding of the PTDM pathophysiology, and may also instigate further studies aiming therapeutic strategies to prevent or reduce the occurrence of this complication.

1 INTRODUÇÃO

Diabetes Mellitus Pós-Transplante (DMPT) é definido como o diabetes que ocorre em receptores de órgãos ou tecidos, previamente não diabéticos, após o transplante (1). Seu diagnóstico é realizado conforme os critérios da *American Diabetes Association* (2), citados na tabela 1, devendo ser realizado somente após 45 dias da data do transplante, evitando diagnósticos errôneos associados a hiperglicemia transitória do período pós-transplante recente, que pode ocorrer devido às altas doses de imunossupressores utilizados nesta fase.

Tabela 1. Critérios Diagnósticos de Diabetes Mellitus (2)

Hemoglobina glicada (HbA1C)	Maior ou igual a 6,5% ou
Glicemia de jejum	Maior ou igual a 125 mg/dL ou
Teste oral de tolerância a glicose	Maior ou igual a 200 mg/dL ou
Glicemia randômica	Maior ou igual a 200 mg/dL em pacientes com sintomas clássicos de hiperglicemia

O DMPT ocorre em 15 a 40% dos pacientes que realizam transplante renal durante o primeiro ano após transplante (3, 4) e está associado com redução da sobrevida do enxerto e aumento de mortalidade por complicações cardiovasculares (5). O DMPT compartilha alguns fatores de risco e mecanismos fisiopatológicos com o diabetes mellitus tipo 2 (DM2). No entanto, complicações microvasculares a longo prazo parecem

se comportar de maneira diferente (6). Dentre os fatores de risco conhecidos para o desenvolvimento de DMPT estão: idade avançada, obesidade, etnia, história familiar de DM2, infecções por hepatite C e citomegalovírus e drogas imunossupressoras, entre outros, conforme demonstrado na tabela 2 (7-9). Os inibidores de calcineurina e os corticosteróides desempenham um papel importante no desenvolvimento de DMPT, tanto pelos efeitos tóxicos diretos nas células beta, levando à diminuição da secreção de insulina quanto pelo aumento da resistência à insulina nos tecidos periféricos e hepáticos (10-12)

Tabela 2. Fatores de risco para DMPT

Não modificáveis	Potencialmente modificáveis	Modificáveis
Idade > 45 anos	Hiperglicemia de jejum ou intolerância à glicose antes do transplante	Drogas imunossupressoras;
Raça negra		Obesidade e outros componentes da síndrome metabólica.
Doador falecido	Infecção por vírus da hepatite C	
Gênero masculino		
História familiar de DM	Infecção por citomegalovírus	
HLA incompatível		

Além destes fatores de risco acima citados, alguns outros fatores têm sido estudados com o objetivo de melhor conhecer a fisiopatogênese do DMPT, tendo como base estudos associados com DM2 (13).

O tecido adiposo é um dos maiores órgãos endócrinos do corpo e é responsável pela produção de citocinas chamadas adipocinas. As adipocinas influenciam uma

variedade de processos metabólicos (21-26) e estão associadas a efeitos pró-inflamatórios e anti-inflamatórios. Nos últimos anos, estudos com foco nos efeitos anti-inflamatórios de algumas adipocinas e seu papel na regulação do tecido adiposo tem sido realizados, destacando-se a adiponectina, o antagonista do receptor de interleucina-1 e a omentina-1 (14-16).

1.1 Omentina

A Omentina (intelectin-1: *ITLNI*, OMIM: 609873) tem sido descrita como uma importante adipocina secretada pelo tecido adiposo visceral (17). Também chamada de intelectina, trata-se de uma proteína com 313 aminoácidos de 38-40 kDa, sendo seu RNAm predominantemente expresso na fração do estroma vascular do tecido adiposo visceral humano (18). Há uma isoforma homóloga de omentina-1, o qual compartilha 83% dos aminoácidos e é identificada como omentina-2. Esta última é pouco expressa, de forma que os níveis plasmáticos frequentemente se encontram abaixo do limite de detecção (19).

As duas isoformas da omentina, a omentina-1 e a omentina-2, têm sido associadas ao DM2 (20, 21). Omentina-1 foi identificada a partir do tecido adiposo visceral por Yang *et al* em 2003 (22). É a mais abundante e tem sido relacionada a atividades cardiometabólicas via ação anti-inflamatória (23). Baixos níveis circulantes desta adipocina são associados com vários fatores de risco metabólicos, incluindo hipertensão, aumento da circunferência da cintura, dislipidemia e intolerância à glicose (19, 24, 25).

O mecanismo de ação da omentina-1 relacionado ao aumento da captação de glicose em adipócitos humanos, se dá através do aumento da fosforilação da proteína quinase B (Akt) *in vitro* (**figura 1**) (26) tanto na presença como na ausência de insulina. A

expressão de omentina-1 no tecido adiposo visceral é reduzida na presença de obesidade e resistência à ação da insulina (19, 27, 28).

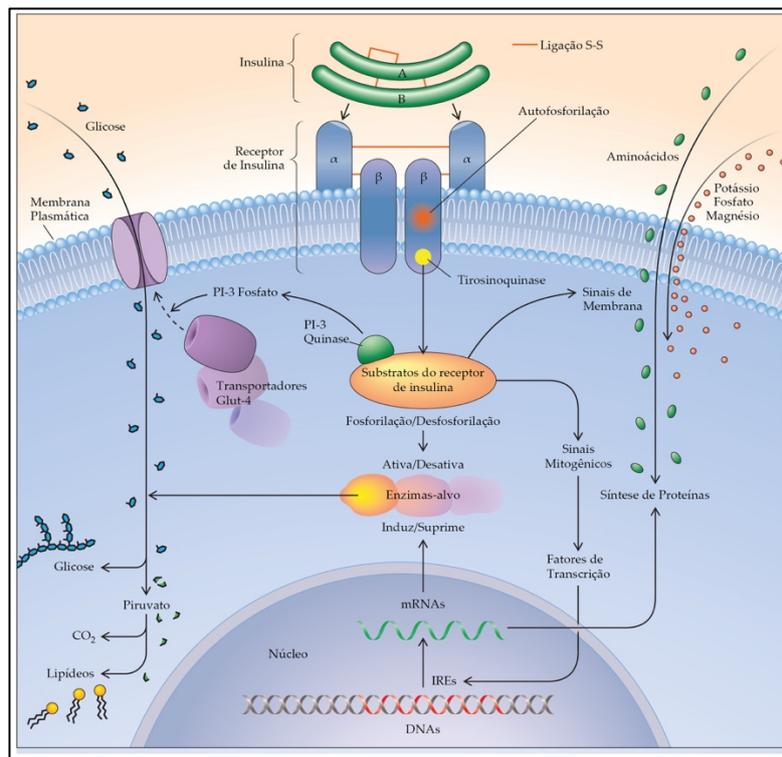


Figura 1 – Insulina atua via receptores do tipo tirosina quinase presentes na membrana celular, estimulando a fosforilação dos substratos do receptor insulínico (IRSs). A fosforilação das proteínas IRSs inicia uma complexa cascata de transdução de sinal, envolvendo a captação da glicose, síntese proteica e sobrevivência celular. A fosforilação da Fosfatidilinositol 3 quinase (PI-3K) e AKT são fundamentais para a translocação do transportador de glicose GLUT4 e consequente entrada da molécula na célula (26).

A associação da omentina-1 com o DM2 já foi descrita em diversos estudos que demonstraram que os níveis circulantes de omentina-1 estavam inversamente associados com a resistência à ação da insulina, avaliado através de *homeostasis model assessment estimated insulin resistance* (HOMA-IR) (19, 28-31). Zhang *et al* encontraram níveis séricos de omentina-1 reduzidos em chineses com DM2, sejam eutróficos sejam com obesidade quando comparados aos controles sem diabetes. Neste estudo, a omentina-1 correlacionou-se negativamente com índice de massa corporal (IMC), HOMA-IR, glicemia em jejum, glicemia pós-prandial, trigliceridemia e positivamente com HDL-c (*high density lipoprotein*) (32). Essa associação inversa entre a omentina-1 e os

marcadores de risco metabólicos pode ser explicada através de propriedades anti-inflamatórias observadas em estudos *in vitro* em células endoteliais e células de músculo liso (**Figura 2**) (33-36). Em aorta de rato, isolada com endotélio preservado, Yamawaki *H et al* demonstraram que o tratamento com omentina-1 levou a vasodilatação através do óxido nítrico derivado do endotélio (48). Já em células endoteliais umbilicais de linhagem humana, o pré-tratamento com omentina-1 inibiu significativamente a fosforilação de c-Jun N-terminal kinase (JNK), bem como a expressão da ciclooxygenase-2 (COX-2) induzida por TNF (34, 37), demonstrando um papel anti-inflamatório significativo da omentina-1. Ainda, disfunção endotelial e aterosclerose foram significativamente associadas com baixos níveis séricos de omentina-1 em pacientes com e sem DCV (38, 39).

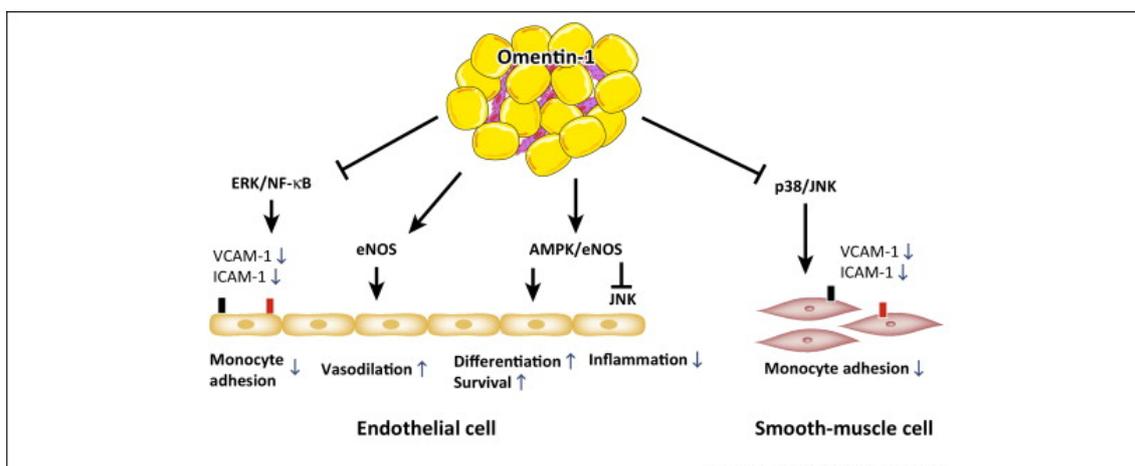


Figura 2 – Ação da omentina-1 nas células endoteliais, demonstrando seu efeito antiaterogênico e anti-inflamatório (36).

A omentina-1 também parece estar envolvida na regulação do apetite. Brunetti *et al* demonstraram, em modelo animal, que a administração de omentina-1 diminuiu a expressão de *cocaine-and amphetamine-regulated transcript* (CART) e aumentou liberação de norepinefrina no hipotálamo de camundongos (40). Em pacientes com obesidade, a redução de peso levou a um aumento nos níveis circulantes de omentina-1

(41, 42).

1.2 Variantes genéticas da omentina-1

A estrutura do gene *ITLNI* foi determinada por Tsuji *et al* (2001). É composto por 8 exons e está localizado no cromossomo 1, na região 1q21.3-q22 (43, 44). Esta localização cromossomal foi relacionada à susceptibilidade para DM2 em várias populações (20, 44-51). Os níveis séricos de omentina-1 tem sido positivamente correlacionados com a expressão de seu respectivo RNAm (52).

Através de sequenciamento do DNA genômico obtido de indivíduos saudáveis, dois polimorfismos de nucleotídeo único (SNP – *single nucleotide polymorphism*) foram identificados no gene *ITLNI* (44). O primeiro está localizado no éxon 4, sendo que o nucleotídeo +326 (numeração relacionada ao códon de iniciação ATG) é polimórfico. Nele, o códon GTC é substituído por GAC que muda o aminoácido Val para Asp na posição 109 (rs2274907). O segundo polimorfismo identificado (His86His) não altera o aminoácido e está localizado no nucleotídeo 258 (C/T) dentro do éxon-4.

A relação entre a expressão gênica de *ITLNI* e níveis plasmáticos da proteína omentina-1 tem sido estudada em pacientes com doenças cardiovasculares e condições correlatas como obesidade, diabetes e síndrome metabólica (53, 54). O SNP rs2274907 foi associado com doença arterial coronariana (DAC) em homens de uma população Iraniana, onde o alelo A demonstrou ser significativamente mais prevalente nos doentes em relação aos controles (55). Este mesmo polimorfismo foi avaliado em pacientes com doença hepática gordurosa não-alcoólica (56), psoríase e com doença inflamatória intestinal (44, 57). Em relação ao consumo alimentar, Splichal *et al* observaram que o

SNP rs2274907 teve predição para ingestão energética independente de idade e sexo, sendo o genótipo TT associado com menor ingestão e AA com maior ingestão calórica, bem como com ingestão diária de gorduras e proteínas em adultos com obesidade e eutróficos (58).

1.3 Omentina-1 e Doença Renal Crônica

A prevalência de doença renal crônica (DRC) tem aumentado mundialmente e é considerado um importante problema de saúde que acarreta aumento da morbimortalidade da população (59). Inflamação é uma condição clínica altamente prevalente nesta população, conforme demonstrado no estudo *Chronic Renal Insufficiency Cohort*, onde 86% dos indivíduos com DRC tinham alguma evidência de inflamação (60).

A relação da omentina-1 com a função renal ainda não está bem estabelecida. O primeiro estudo relacionando os níveis plasmáticos de omentina-1 com DRC data de 2012, onde pacientes em hemodiálise apresentaram níveis mais elevados desta adipocina quando comparados aos controles saudáveis. Este achado foi explicado pela reduzida degradação e excreção da omentina-1, devido a DRC (61). Um mecanismo similar foi discutido por Tekce *et al*, onde pacientes em tratamento conservador, sem terapia de substituição renal, apresentaram omentina-1 sérica significativamente mais alta em estágios mais avançados da DRC quando comparados aos indivíduos em estágios iniciais da doença (62). Por outro lado, os níveis de omentina-1 destes indivíduos foram mais baixos do que os encontrados nos controles saudáveis, corroborando com a hipótese de que a DRC leva a uma redução nos níveis séricos desta adipocina. Kocijancic *et al* concluíram que a redução nos níveis de omentina-1 pode ser um preditor de mortalidade

por doença cardiovascular (DCV) em pacientes em hemodiálise com aterosclerose subclínica (63).

Com a progressão da DRC, torna-se necessária a implementação de uma terapia renal substitutiva, seja através de terapia dialítica ou de transplante renal. A sobrevida geral, risco cardiovascular e qualidade de vida são superiores nos pacientes submetidos a transplante renal em comparação com pacientes em terapia dialítica ou em lista de espera para transplante (64, 65). Entretanto, o transplante renal, apesar de seus reconhecidos benefícios, também pode levar ao desenvolvimento de outras patologias, dentre elas, o DMPT, e que está associado negativamente à desfechos clínicos (obesidade, HAS, dislipidemia) e a desfechos propriamente ligados ao transplante (sobrevida do enxerto, rejeição aguda, infecções) (66).

Levando-se em consideração os conhecimentos mencionados acima sobre o possível papel protetor da omentina-1 em relação a desordens metabólicas, acreditamos ser relevante o estudo da associação da omentina-1 com o DMPT, tanto através da avaliação dos níveis plasmáticos quanto por estudo de polimorfismo no gene *ITLN1* que codifica esta proteína, em uma população de pacientes transplantados, com e sem DMPT.

2 OBJETIVOS

Objetivos primários:

- 1) Avaliar a associação dos níveis plasmáticos de omentina-1 com a presença de DMPT em pacientes transplantados renais.
- 2) Avaliar a associação do polimorfismo rs2274907 no gene *ITLN-1* e a presença de DMPT em pacientes transplantados renais.

Objetivos Secundários:

- Analisar a associação entre níveis plasmáticos de omentina-1 e consumo alimentar de energia, macronutrientes e micronutrientes em pacientes transplantados renais.
- Verificar associações entre níveis plasmáticos de omentina-1 com perfil antropométrico, composição corporal e variáveis bioquímicas em pacientes transplantados renais.
- Verificar associações entre os genótipos do polimorfismo rs2274907 no gene *ITLN1* com perfil antropométrico, composição corporal e variáveis bioquímicas em pacientes transplantados renais.

REFERÊNCIAS

1. Sharif A, Hecking M, de Vries AP, Porrini E, Hornum M, Rasoul-Rockenschaub S, et al. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. *Am J Transplant*. 2014;14(9):1992-2000.
2. Association AD. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes:. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S13-S28.
3. Eckhard M, Schindler RA, Renner FC, Schief W, Padberg W, Weimer R, et al. New-onset diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplant Proc*. 2009;41(6):2544-5.
4. Hecking M, Werzowa J, Haidinger M, Hörl WH, Pascual J, Budde K, et al. Novel views on new-onset diabetes after transplantation: development, prevention and treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(3):550-66.
5. Jenssen T, Hartmann A. Emerging treatments for post-transplantation diabetes mellitus. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11(8):465-77.
6. Londero TM, Giaretta LS, Farenzena LP, Manfro RC, Canani LH, Lavinsky D, et al. Microvascular Complications of Posttransplant Diabetes Mellitus in Kidney Transplant Recipients: A Longitudinal Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(2):557-67.
7. Cascais de Sá D, Santos L, Rodrigues L, Romãozinho C, Guedes Marques M, Macário F, et al. Post-Kidney-Transplant Diabetes: Evaluation of Risk Factors. *Transplant Proc*. 2019;51(5):1597-600.
8. Lima C, Grden A, Skare T, Jaworski P, Nisihara R. Risk factors for new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation (NODAT): a Brazilian single center study. *Arch Endocrinol Metab*. 2018;62(6):597-601.
9. Kleinsteuber A, Halleck F, Khadzhyrov D, Staeck A, Lehner L, Duerr M, et al. Impact of Pre-existing Comorbidities on Long-term Outcomes in Kidney Transplant Recipients. *Transplant Proc*. 2018;50(10):3232-41.
10. El Essawy B, Kandeel F. Pre, peri and posttransplant diabetes mellitus. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2019;28(1):47-57.
11. Anagnostis P, Paschou SA, Spartalis E, Sarno G, De Rosa P, Muscogiuri G. Metabolic complications and kidney transplantation: focus on glycaemia and dyslipidaemia. *Curr Vasc Pharmacol*. 2019.
12. Shimada H, Uchida J, Nishide S, Kabei K, Kosoku A, Maeda K, et al. Comparison of Glucose Tolerance between Kidney Transplant Recipients and Healthy Controls. *J Clin Med*. 2019;8(7).
13. Chowdhury TA. Post-transplant diabetes mellitus. *Clin Med (Lond)*. 2019;19(5):392-5.
14. Herder C, Carstensen M, Ouwens DM. Anti-inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15 Suppl 3:39-50.
15. Wittenbecher C, Menzel J, Carstensen-Kirberg M, Biemann R, di Giuseppe R, Fritsche A, et al. Omentin-1, Adiponectin, and the Risk of Developing Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 39. United States2016. p. e79-80.
16. Mancuso P. The role of adipokines in chronic inflammation. *Immunotargets Ther*. 2016;5:47-56.
17. Lee JK, Schnee J, Pang M, Wolfert M, Baum LG, Moremen KW, et al. Human homologs of the *Xenopus* oocyte cortical granule lectin XL35. *Glycobiology*. 2001;11(1):65-73.

18. Matsubara T, Mita A, Minami K, Hosooka T, Kitazawa S, Takahashi K, et al. PGRN is a Key Adipokine Mediating High Fat Diet-Induced Insulin Resistance and Obesity through IL-6 in Adipose Tissue. *Cell Metabolism*. 2012;15(1):38-50.
19. de Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ, Glynn NM, Yu DZ, Pray J, et al. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes*. 2007;56(6):1655-61.
20. Xiang K, Wang Y, Zheng T, Jia W, Li J, Chen L, et al. Genome-wide search for type 2 diabetes/impaired glucose homeostasis susceptibility genes in the Chinese: significant linkage to chromosome 6q21-q23 and chromosome 1q21-q24. *Diabetes*. 2004;53(1):228-34.
21. Fu M, Gong D-w, Damcott C, Sabra M, Yang R, Pollin TI, et al. Systematic Analysis of Omentin 1 and Omentin 2 on 1q23 as Candidate Genes for Type 2 Diabetes in the Old Order Amish. *Diabetes*. 2004;53.
22. Yang R, Xu A, Pray J, Hu H, Jadhao S, Hansen B, et al. Cloning of Omentin, a New Adipocytokine from Omental Fat Tissue in Humans. *Diabetes*. 2017;52.
23. Tan YL, Zheng XL, Tang CK. The protective functions of omentin in cardiovascular diseases. *Clin Chim Acta*. 2015;448:98-106.
24. Shibata R, Ouchi N, Takahashi R, Terakura Y, Ohashi K, Ikeda N, et al. Omentin as a novel biomarker of metabolic risk factors. *Diabetol Metab Syndr*. 2012;4(1):37.
25. Yoo HJ, Hwang SY, Hong HC, Choi HY, Yang SJ, Seo JA, et al. Association of circulating omentin-1 level with arterial stiffness and carotid plaque in type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2011;10:103.
26. NELSON DL, COX M. *Lehninger – Princípios de Bioquímica*. 3 ed. São Paulo: Sarvier; 2002.
27. Yang RZ, Lee MJ, Hu H, Pray J, Wu HB, Hansen BC, et al. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;290(6):E1253-61.
28. Pan HY, Guo L, Li Q. Changes of serum omentin-1 levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;88(1):29-33.
29. Yan P, Liu D, Long M, Ren Y, Pang J, Li R. Changes of serum omentin levels and relationship between omentin and adiponectin concentrations in type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2011;119(4):257-63.
30. Catli G, Anik A, Abaci A, Kume T, Bober E. Low omentin-1 levels are related with clinical and metabolic parameters in obese children. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2013;121(10):595-600.
31. Saremi A, Asghari M, Ghorbani A. Effects of aerobic training on serum omentin-1 and cardiometabolic risk factors in overweight and obese men. *J Sports Sci*. 2010;28(9):993-8.
32. Zhang Q, Zhu L, Zheng M, Fan C, Li Y, Zhang D, et al. Changes of serum omentin-1 levels in normal subjects, type 2 diabetes and type 2 diabetes with overweight and obesity in Chinese adults. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2014;75(3):171-5.
33. Kazama K, Usui T, Okada M, Hara Y, Yamawaki H. Omentin plays an anti-inflammatory role through inhibition of TNF-alpha-induced superoxide production in vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol*. 2012;686(1-3):116-23.
34. Yamawaki H, Kuramoto J, Kameshima S, Usui T, Okada M, Hara Y. Omentin, a novel adipocytokine inhibits TNF-induced vascular inflammation in human endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011;408(2):339-43.

35. Zhong X, Li X, Liu F, Tan H, Shang D. Omentin inhibits TNF-alpha-induced expression of adhesion molecules in endothelial cells via ERK/NF-kappaB pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012;425(2):401-6.
36. Ohashi K, Shibata R, Murohara T, Ouchi N. Role of anti-inflammatory adipokines in obesity-related diseases. *Trends Endocrinol Metab.* 2014;25(7):348-55.
37. Yamawaki H, Tsubaki N, Mukohda M, Okada M, Hara Y. Omentin, a novel adipokine, induces vasodilation in rat isolated blood vessels. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010;393(4):668-72.
38. Zhong X, Zhang HY, Tan H, Zhou Y, Liu FL, Chen FQ, et al. Association of serum omentin-1 levels with coronary artery disease. *Acta Pharmacol Sin.* 2011;32(7):873-8.
39. Shibata R, Takahashi R, Kataoka Y, Ohashi K, Ikeda N, Kihara S, et al. Association of a fat-derived plasma protein omentin with carotid artery intima-media thickness in apparently healthy men. *Hypertens Res.* 2011;34(12):1309-12.
40. Brunetti L, Orlando G, Ferrante C, Recinella L, Leone S, Chiavaroli A, et al. Orexigenic effects of omentin-1 related to decreased CART and CRH gene expression and increased norepinephrine synthesis and release in the hypothalamus. *Peptides.* 2013;44:66-74.
41. Moreno-Navarrete JM, Catalán V, Ortega F, Gómez-Ambrosi J, Ricart W, Frühbeck G, et al. Circulating omentin concentration increases after weight loss. *Nutr Metab (Lond).* 2010;7:27.
42. Shaker M, Mashhadani ZI, Mehdi AA. Effect of Treatment with Metformin on Omentin-1, Ghrelin and other Biochemical, Clinical Features in PCOS Patients. *Oman Med J.* 2010;25(4):289-93.
43. Tsuji S, Uehori J, Matsumoto M, Suzuki Y, Matsuhisa A, Toyoshima K, et al. Human intelectin is a novel soluble lectin that recognizes galactofuranose in carbohydrate chains of bacterial cell wall. *J Biol Chem.* 2001;276(26):23456-63.
44. Schaffler A, Zeitoun M, Wobser H, Buechler C, Aslanidis C, Herfarth H. Frequency and significance of the novel single nucleotide missense polymorphism Val109Asp in the human gene encoding omentin in Caucasian patients with type 2 diabetes mellitus or chronic inflammatory bowel diseases. *Cardiovasc Diabetol.* 2007;6:3.
45. Hsueh WC, St Jean PL, Mitchell BD, Pollin TI, Knowler WC, Ehm MG, et al. Genome-wide and fine-mapping linkage studies of type 2 diabetes and glucose traits in the Old Order Amish: evidence for a new diabetes locus on chromosome 14q11 and confirmation of a locus on chromosome 1q21-q24. *Diabetes.* 2003;52(2):550-7.
46. Hanson RL, Ehm MG, Pettitt DJ, Prochazka M, Thompson DB, Timberlake D, et al. An autosomal genomic scan for loci linked to type II diabetes mellitus and body-mass index in Pima Indians. *Am J Hum Genet.* 1998;63(4):1130-8.
47. Elbein SC, Hoffman MD, Teng K, Leppert MF, Hasstedt SJ. A genome-wide search for type 2 diabetes susceptibility genes in Utah Caucasians. *Diabetes.* 1999;48(5):1175-82.
48. Vionnet N, Hani EH, Dupont S, Gallina S, Francke S, Dotte S, et al. Genomewide search for type 2 diabetes-susceptibility genes in French whites: evidence for a novel susceptibility locus for early-onset diabetes on chromosome 3q27-qter and independent replication of a type 2-diabetes locus on chromosome 1q21-q24. *Am J Hum Genet.* 2000;67(6):1470-80.
49. Wiltshire S, Hattersley AT, Hitman GA, Walker M, Levy JC, Sampson M, et al. A genomewide scan for loci predisposing to type 2 diabetes in a U.K. population (the Diabetes UK Warren 2 Repository): analysis of 573 pedigrees provides independent

- replication of a susceptibility locus on chromosome 1q. *Am J Hum Genet.* 2001;69(3):553-69.
50. Meigs JB, Panhuysen CI, Myers RH, Wilson PW, Cupples LA. A genome-wide scan for loci linked to plasma levels of glucose and HbA(1c) in a community-based sample of Caucasian pedigrees: The Framingham Offspring Study. *Diabetes.* 2002;51(3):833-40.
 51. Langefeld CD, Wagenknecht LE, Rotter JI, Williams AH, Hokanson JE, Saad MF, et al. Linkage of the metabolic syndrome to 1q23-q31 in Hispanic families: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study Family Study. *Diabetes.* 2004;53(4):1170-4.
 52. Cai RC, Wei L, DI JZ, Yu HY, Bao YQ, Jia WP. [Expression of omentin in adipose tissues in obese and type 2 diabetic patients]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2009;89(6):381-4.
 53. Tan BK, Adya R, Randeve HS. Omentin: a novel link between inflammation, diabetes, and cardiovascular disease. *Trends Cardiovasc Med.* 2010;20(5):143-8.
 54. Zhou JY, Chan L, Zhou SW. Omentin: linking metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Curr Vasc Pharmacol.* 2014;12(1):136-43.
 55. Jamshidi J, Ghanbari M, Asnaashari A, Jafari N, Valizadeh GA. Omentin Val109Asp polymorphism and risk of coronary artery disease. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2017;25(3):199-203.
 56. Kohan L, Safarpur M, Abdollahi H. Omentin-1 rs2274907 and resistin rs1862513 polymorphisms influence genetic susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Mol Biol Res Commun.* 2016;5(1):11-7.
 57. Zhang C, Zhu KJ, Liu JL, Xu GX, Liu W, Jiang FX, et al. Omentin-1 plasma levels and omentin-1 expression are decreased in psoriatic lesions of psoriasis patients. *Arch Dermatol Res.* 2015;307(5):455-9.
 58. Splichal Z, Bienertova-Vasku J, Novak J, Zlamal F, Tomandl J, Tomandlova M, et al. The common polymorphism Val109Asp in the omentin gene is associated with daily energy intake in the Central-European population. *Nutr Neurosci.* 2015;18(1):41-8.
 59. Wen CP, Matsushita K, Coresh J, Iseki K, Islam M, Katz R, et al. Relative risks of chronic kidney disease for mortality and end-stage renal disease across races are similar. *Kidney Int.* 2014;86(4):819-27.
 60. Gupta J, Mitra N, Kanetsky PA, Devaney J, Wing MR, Reilly M, et al. Association between albuminuria, kidney function, and inflammatory biomarker profile in CKD in CRIC. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(12):1938-46.
 61. Alcelik A, Tosun M, Ozlu MF, Eroglu M, Aktas G, Kemahli E, et al. Serum levels of omentin in end-stage renal disease patients. *Kidney Blood Press Res.* 2012;35(6):511-6.
 62. Tekce H, Tekce BK, Aktas G, Alcelik A, Sengul E. Serum omentin-1 levels in diabetic and nondiabetic patients with chronic kidney disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2014;122(8):451-6.
 63. Kocijancic M, Cubranic Z, Vujicic B, Racki S, Dvornik S, Zaputovic L. Soluble intracellular adhesion molecule-1 and omentin-1 as potential biomarkers of subclinical atherosclerosis in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol.* 2016;48(7):1145-54.
 64. Lippe Nvd, Waldum-Grevbo B, Reisæter AV, Os I. Is HRQOL in dialysis associated with patient survival or graft function after kidney transplantation? *BMC Nephrology.* 2016;17(1):94.
 65. Ali A, Macphee I, Kaski JC, Banerjee D. Cardiac and vascular changes with kidney transplantation. *Indian J Nephrol.* 2016;26(1):1-9.

66. Yates CJ, Furlanos S, Hjelmsaeth J, Colman PG, Cohney SJ. New-onset diabetes after kidney transplantation-changes and challenges. *Am J Transplant.* 2012;12(4):820-8.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Avaliamos, de forma inédita, a associação entre os níveis plasmáticos da omentina-1 e a presença de DMPT bem como a associação entre o polimorfismo rs2274907 no gene *ITLN1* e DMPT em pacientes transplantados renais.

Demostramos que níveis plasmáticos elevados de omentina-1 parecem exercer um efeito protetor no risco para desenvolver DMPT, independente da presença de fatores de risco conhecidos e observados nesta população.

Também verificamos, através de um estudo de caso-controle aninhado a uma coorte retrospectiva, que pacientes portadores do polimorfismo rs2274907 no gene da omentina-1 apresentaram elevado risco para ocorrência de DMPT.

Portanto, os achados resultantes desta tese apontam para uma significativa associação entre a omentina-1 e DMPT. Estudos em outras populações e com maior número de pacientes são necessários para confirmar estes achados; contudo, acreditamos que estes resultados possam contribuir para um melhor entendimento da fisiopatologia do DMPT e para o embasamento de novos estudos focados em estratégias terapêuticas preventivas para o DMPT.

Temos como perspectivas futuras avaliar a relação da omentina-1 como marcador para complicações crônicas associadas ao diabetes mellitus. Para tanto, iniciamos uma revisão sistemática que encontra-se em fase de análise dos resultados, registrada na plataforma PROSPERO sob o número CRD42019140495.