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

JANARA FURTADO

**AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE NÍVEIS DE OMENTINA
SÉRICA E DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA EM PACIENTES
COM SÍNDROME METABÓLICA.**

**PORTO ALEGRE
2013**

JANARA FURTADO

**AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE NÍVEIS DE OMENTINA SÉRICA E
DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA EM PACIENTES COM SÍNDROME
METABÓLICA.**

Dissertação apresentada como requisito para obtenção do Grau de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).

Orientador

PROF. DR. LUIZ CARLOS BODANESE

PORTO ALEGRE

2013

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO

F992a Furtado, Janara

Avaliação da associação entre níveis de omentina sérica e doença arterial coronariana em pacientes com síndrome metabólica / Janara Furtado. Porto Alegre: PUCRS, 2013.

71 f.: gráf.; tab. Inclui artigo de periódico submetido à publicação.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Bodanese.

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

1. DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA. 2. OMENTINA. 3. SÍNDROME METABÓLICA. 4. OBESIDADE. 5. ESTUDO CASO CONTROLE ANINHADO EM UM ESTUDO TRANSVERSAL. I. Bodanese, Luiz Carlos. II. Título.

CDD 616.12

CDU 616.12(043.3)

NLM WG 120

Ficha elaborada pela bibliotecária: Isabel Merlo Crespo CRB 10/1201

JANARA FURTADO

**AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE NÍVEIS DE OMENTINA SÉRICA E
DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA EM PACIENTES COM SÍNDROME
METABÓLICA.**

BANCA EXAMINADORA

Profª Drª Ana Maria Medeiros

Profª Luiz Cláudio Danzmann

Dr. João Carlos Guaragna

“Fosse eu Rei do Mundo,
baixava uma lei.
Mãe não morre nunca,
mãe ficará sempre
junto de seu filho
e ele, velho embora,
será pequenino
feito grão de milho”

Carlos Drummond de Andrade

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço ao meu marido e à minha família, pelo incentivo, carinho, e apoio para enfrentar os obstáculos durante este percurso. Vocês foram meu porto seguro no meio de um intenso ventaval. Não existem palavras para agradecer e expressar a importância de vocês em minha vida.

Especialmente, ao meu marido, Júnior, pelo amor, apoio e pela paciência durante esta jornada. Você mostrou, mais uma vez, ser meu grande companheiro.

Ao meu orientador, Professor Dr. Luiz Carlos Bodanese, por seu apoio, sua compreensão e orientação.

À minha co-orientadora, Dra. Cassiane Bonatto, por seu incentivo, disponibilidade, amizade e orientação nesta jornada de conhecimento e aprendizado.

Ao Dr. Mario Wiehe, pelo apoio, disponibilidade e orientação.

Ao Professor Dr. Mário Wagner, pela ajuda na análise estatística e pelas orientações disponibilizadas durante este período de 2 anos.

Agradeço às minhas amigas e colegas, Edna Jeremias e Lara Colognase, pelo carinho, amizade e companheirismo nesta jornada. Vocês tornaram meu caminho mais leve e foram um grande e adorável presente que recebi.

Ao Dr. Giuseppe Repetto, pelo incentivo, confiança e exemplo .

Ao Programa de Pós-Graduação da PUC, pela oportunidade de desenvolvimento e crescimento.

A Capes, pela bolsa de mestrado.

Aos pacientes, pela disponibilidade e oportunidade de aprendizado.

A Rosa e Jaqueline Piccoli, pelo auxílio no banco de dados.

Às minhas grandes amigas, Michelle Dill, Michelle Loureiro, Mariana Zunino e Franciane Basso, além de todos os amigos e familiares que torceram por mim e que estiveram comigo nos momentos mais difíceis; sem vocês, a retomada seria impossível.

Sobretudo, a DEUS

Muito Obrigada!

RESUMO

Introdução: Obesidade visceral está associada a maior risco de doença cardiovascular, quando comparada à obesidade periférica. A omentina é uma adipocina produzida no tecido adiposo visceral e está relacionada a fatores da Síndrome Metabólica (SM); e pode também estar relacionada à doença arterial coronariana (DAC).

Objetivo: Avaliar a associação entre os níveis de omentina sérica e doença arterial coronariana em pacientes com Síndrome Metabólica.

Métodos: A omentina sérica foi avaliada em 75 pacientes com SM em estudo caso controle aninhado em um estudo transversal. Trinta e seis pacientes com doença arterial coronariana estabelecida e 39 pacientes sem doença.

Resultados: Os níveis séricos de omentina foram menores em pacientes com doença arterial coronariana do que naqueles sem doença, 293,03 ng/mL ($\pm 121,44$) e 224,56 ng/mL ($\pm 97,75$), respectivamente ($P= 0.009$). Níveis de omentina foram divididos em 4 grupos de percentis, e o maior percentil de omentina (Q4) teve menor proporção de DAC do que o menor percentil (Q1), mesmo quando ajustados para idade e sexo, HDL, DM2 e PAD (OR:0,13, IC:0,02 a 0,84 ; $P:0,032$).

Conclusão: Em pacientes com SM, a omentina está diminuída no grupo com DAC, e essa relação parece estar inversamente proporcional aos níveis de omentina.

Palavras-chave: Omentina, doença arterial coronariana (DAC), Síndrome Metabólica (SM).

ABSTRACT

Background: Visceral obesity is associated with increased risk of cardiovascular disease when compared to peripheral obesity. Omentin, an adipokine produced in the visceral adipose tissue, is related to components of metabolic syndrome (MetS) and may be related to coronary artery disease (CAD)

Objective: To evaluate the association between serum levels of omentin and CAD in patients with MetS.

Design and Methods: Serum levels of omentin were measured in 75 patients with MetS in a case-control study nested in a cross-sectional study. Thirty-six patients had CAD, whereas 39 patients did not have this disorder.

Results: Serum levels of omentin were lower in patients with CAD than in those without the disease, 293.03 ng/mL (\pm 121.44) and 224.56 ng/mL (\pm 97.75), respectively ($P = 0009$). Serum levels of omentin were divided into 4 percentile groups. The highest percentile of omentin (Q4) had a lower proportion of CAD when compared to the lowest percentile (Q1). Such proportion did not change after adjusting for age, sex, HDL, type 2 diabetes, and diastolic blood pressure (OR: 0.13, CI: 0.02-0.84, $P = 0.032$).

Conclusions: In patients with MetS, there is reduced omentin in the group with CAD, and this relationship seems to be inversely proportional to omentin levels.

Key-words: Omentin protein human, coronary artery disease, metabolic cardiovascular syndrome.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características dos pacientes segundo grupos percentis de omentina.....	35
Tabela 2 - Relação entre os níveis séricos de omentina e a presença de doença arterial coronarina (DAC).....	36

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Gráfico de caixa representando os valores de omentina nos grupos sem e com doença arterial coronariana (DAC).....37
- Figura 2 - Proporção de doença arterial coronariana (DAC) observada segundo os grupos percentis de omentina.....38
-
-

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGL	Ácidos graxos livres
DAC	Doença Arterial Coronariana
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HbA1C	Hemoglobina glicosilada
HOMA	Modelo da avaliação da homeostase
HSLPUCRS	Hospital São Lucas da PUCRS
IMC	Índice de massa corpórea
NCEP ATPIII	National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection Ea, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAI-1	Proteína Ativadora do Plasminogênio Tecidual
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PUCRS	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
RNA_m	RNA mensageiro
SM	Síndrome Metabólica
SOP	Síndrome dos Ovários Policísticos
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TG	Triglicerídeos
TNF	Fator de Necrose Tumoral

LISTA DE SÍMBOLOS

<	menor
=	igual
>	maior
cm	centímetro
kg	quilograma
m	metro
mg/dL	miligramas por decilitro
mm/Hg	milímetro de mercúrio
ng/mL	nanograma por mililitro
ug/Kg/min	micrograma por quilo por minuto

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
1.1 SÍNDROME METABÓLICA E DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA	14
1.2 OMENTINA	15
2 JUSTIFICATIVA	18
3 OBJETIVOS	19
3.1 OBJETIVO PRINCIPAL	19
3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	19
4 METODOLOGIA	20
4.1 DELINEAMENTO	20
4.2 AMOSTRA	20
4.2.1 Critérios de Inclusão	21
4.2.2 Critérios de Exclusão	21
4.3 PROCEDIMENTOS	21
4.4 ÉTICA	25
5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	26
6 RESULTADOS	27
7 DISCUSSÃO	28
8 REFERÊNCIAS	31
9 TABELAS	35
10 FIGURAS	37
ANEXOS	39
ANEXO 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	40
ANEXO 2 - PROTOCOLO DO AMBULATÓRIO	42
ANEXO 3 - AVALIAÇÃO LABORATORIAL	44
ANEXO 4 - EXAMES ADICIONAIS	45
ANEXO 5 - COMPROVANTE SUBMISSÃO DE ARTIGO	48
ANEXO 6 - ARTIGO ORIGINAL	49

1 INTRODUÇÃO

Obesidade é um dos maiores problemas de saúde do século 21 (1), e está associada com aumento da mortalidade e morbidade cardiovascular (2). A Obesidade não é mais considerada uma Síndrome apenas das sociedades ricas, já que tem atingido também países em desenvolvimento e países com economia em transição, particularmente no contexto da globalização (1).

Muitos estudos epidemiológicos têm mostrado que a obesidade visceral é associada com risco maior de comorbidades relacionadas à obesidade, tais como resistência à insulina, diabetes tipo 2, doença cardiovascular e dislipidemia, quando comparados à obesidade periférica (3, 4). Neeland e colaboradores confirmaram recentemente que o excesso de gordura visceral e resistência à insulina foram associados, de forma independente, com aumento na incidência de pré diabetes e diabetes mellitus tipo 2 em adultos obesos (5).

Como órgão endócrino, o tecido adiposo secreta uma grande variedade de hormônios e citocinas chamadas adipocinas, que têm um importante papel na patogênese da resistência à insulina, diabetes, disfunção endotelial e aterosclerose (6-8). Essas adipocinas incluem hormônios tais como leptina, adiponectina, visfatina, apelina, omentina e citocinas inflamatórias, incluindo fator de necrose tumoral (TNF), proteína ativadora do plasminogênio tecidual (PAI -I)(6, 8-10).

Desde que a primeira adipocina, a leptina, foi descoberta em 1994, o tecido adiposo tem sido reconhecido como importante ferramenta na patogênese da

obesidade, resistência insulínica e numa série de fatores a eles relacionados. A Leptina é um hormônio peptídico que ocupa papel central na patogênese da homeostase energética, e seu níveis correlacionam se diretamente com a massa de gordura corporal (9, 11, 12). A Uma outra adipocina, chamada adiponectina, aumenta a sensibilidade à insulina por meio de mecanismo envolvendo oxidação aumentada de ácidos graxos livres (AGL) no fígado e na musculatura esquelética (13-15), com produção reduzida de glicose hepática e captação muscular aumentada de glicose (16).

Omentina, uma adipocina secretada pelo tecido adiposo visceral, mas não pelo tecido subcutâneo, está diminuída na obesidade e tem sido relacionada aos componentes da Síndrome Metabólica (SM) (17).

Ao conjunto de fatores de risco de origem metabólica, acompanhado de aumento da incidência de eventos cardiovasculares e diabetes mellitus tipo 2, (DM2) tem se denominado de SM.

1.1 SÍNDROME METABÓLICA E DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA

A SM foi inicialmente descrita por Reaven em 1988, sendo caracterizada por uma combinação de resistência à insulina com hiperinsulinemia, dislipidemia (perfil lipídico plasmático aterogênico), aumento dos níveis pressóricos, obesidade abdominal (visceral) e intolerância à glicose (18).

Todas essas manifestações da SM levam a um aumento do risco de doença arterial coronariana (DAC), que aparece, de forma prematura, nesses pacientes. A ligação entre resistência à insulina e o risco aumentado para o desenvolvimento de

DAC parece ser complexa e multifatorial. Alguns estudos encontraram uma relação significativa entre níveis aumentados de insulinemia no jejum, dislipidemia aterogênica, alteração da fibrinólise e DAC, mesmo em pacientes não diabéticos ou com intolerância à glicose (19, 20).

A relação entre obesidade abdominal e doença cárdio-metabólica vem sendo estabelecida em uma série de estudos epidemiológicos. Estudo de coorte com 44.702 mulheres nos EUA, livres DAC, idade entre 40-65 anos, observou a evolução desse grupo de mulheres durante o período entre 1986-1994. Foram reportados 251 infartos do miocárdio e 69 mortes relacionadas à DAC, e a circunferência abdominal aumentada foi associada, de maneira independente, com o risco de DAC (21). De forma similar, estudo francês com 7.079 homens mostrou que a obesidade abdominal, medida pelo diâmetro sagital abdominal, esteve associada significativamente com o risco aumentado de morte súbita, mesmo após terem sido feitos ajustes para idade, índice de massa corporal (IMC), gordura subcutânea do tronco, diâmetro torácico sagital, tabagismo, pressão arterial sistólica, diabetes e níveis de colesterol (22).

1.2 OMENTINA

A omentina, também chamada de intelectina, é uma nova adipocina, que foi identificada no DNA do tecido adiposo visceral omental e descrita por Yang et al. em 2003 (23). O gene da omentina é localizado na região cromossômica 1q22-q23, e ela tem um peso molecular de 33 kDa (24, 25). A Omentina é secretada pelo tecido adiposo e, predominantemente, expressa na fração estromal vascular do tecido adiposo visceral e apenas discretamente detectável no tecido subcutâneo a

adipócitos maduros (17). Em humanos, ela também foi encontrada no pulmão, intestino, coração, (26) e fortemente expressa nos ovários de humanos e placenta (10, 27). Fain e colaboradores relataram que o RNA mensageiro (RNAm) da omentina teve sua expressão 3 a 4 vezes maior no tecido adiposo epicárdico do que no tecido omental (28). Obesidade materna pré existente também foi associada com menor expressão de omentina -1 na placenta, no tecido adiposo e no plasma maternos (29).

Existem duas isoformas homólogas de omentina, a omentina - 1 e a omentina - 2. A omentina - 1 é a forma mais circulante no plasma humano, enquanto ambas são encontradas no tecido adiposo visceral (17, 25).

Níveis de omentina estão diminuídos na obesidade e resistência à insulina, e aumentam com o aumento da lipoproteína de alta densidade (HDL) e dos níveis de adiponectina (17). Esses níveis de omentina também foram negativamente correlacionados com circunferência abdominal, IMC, modelo de avaliação da homeostase (HOMA) e níveis de leptina (17, 26, 30).

Estudos prévios demonstram a relação dos níveis de omentina e o metabolismo da glicose com diminuição das suas concentrações séricas em indivíduos com diabetes, intolerância diminuída à glicose e síndrome dos ovários policísticos (SOP) (25, 30, 31). Omentina melhora a ação da insulina por estimular a captação de glicose, mediada pela insulina no tecido subcutâneo, tanto quanto no tecido omental in vitro (26). Esse mesmo achado também foi confirmado com o aumento dos níveis de omentina sérica após perda de peso e diminuição do IMC (32).

Recentemente, a omentina também foi relacionada com alterações no endotélio vascular, que poderiam estar associadas à aterosclerose e alterações na

pressão arterial (33, 34). Baixos níveis de omentina sérica também foram associados com a prevalência de doença arterial coronariana em homens (35), e com aterosclerose de carótida em pacientes com diabetes tipo 2 (36) e SM (37). A associação de níveis diminuídos de omentina sérica e aumento de múltiplos fatores de risco metabólicos vem sugerindo que a omentina poderia ser utilizada como um biomarcador de avaliação de fatores de risco metabólicos (38) e de DAC (35, 39).

2 JUSTIFICATIVA

SM, um dos fatores de risco cardiovascular, está associado com aumento em 2 vezes do risco de doença arterial coronariana (40). Estudos recentes têm mostrado a associação de omentina com aterosclerose e doença arterial coronariana em pacientes com SM (38), mas existem fatores confundidores nessa associação, e os estudos ainda são limitados. Omentina poderia ser um novo marcador para risco de DAC, mas novos estudos são necessários para confirmar essa associação e elucidar esses mecanismos.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Avaliar os níveis séricos de omentina em pacientes com SM, com e sem doença arterial coronariana estabelecida.

3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Estabelecer a relação entre níveis séricos de omentina com: triglicerídeos (TG), HDL, pressão arterial, glicemia de jejum circunferência abdominal, tabagismo atual, história familiar de DAC, pré diabetes (Glicemia de jejum alterada (GJA) e Intolerância diminuída à glicose (IDG)) e DM2.

4 METODOLOGIA

4.1 DELINEAMENTO

Estudo caso controle aninhado em um estudo transversal para comparar níveis de omentina sérica em pacientes com SM, com e sem doença arterial coronariana.

4.2 AMOSTRA

Os indivíduos estudados eram pacientes com SM, classificados segundo os critérios NCEPATP III (41, 42), com e sem doença arterial coronariana estabelecida, que fazem acompanhamento no ambulatório de risco Córdio-metabólico do HSL/PUCRS, no período de março de 2008 a dezembro de 2011. Foram selecionados para amostra os últimos pacientes incluídos no banco de dados desse ambulatório.

4.2.1 Critérios de Inclusão

- Pacientes atendidos no Ambulatório de risco Cárdio -metabólico do HSL/PUCRS, que fazem parte do banco de dados e que assinaram o Termo de Consentimento Esclarecido (TCLE) (em anexo).

4.2.2 Critérios de Exclusão

- Foram excluídos da amostra pacientes com doenças crônicas agudizadas, como neoplasias, hepatopatias crônicas, insuficiência renal crônica e insuficiência cardíaca classe IV (segundo New York Heart Association).

4.3 PROCEDIMENTOS

Os pacientes foram atendidos no Ambulatório Cárdio-metabólico do HSL/PUCRS, no período de março de 2008 a dezembro de 2011.

São participantes desse ambulatório os paciente, que preenchem critérios para SM.

- SM foi definida pelo critério do NCEP/ATPIII (National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)) (41, 42) como:

Presença de 3 ou mais critérios:

1. Obesidade abdominal: Circunferência da cintura ≥ 102 cm em homens e ≥ 88 cm em mulheres
2. Hipertrigliceridemia: TG ≥ 150 mg/dL, ou em tratamento com medicação para reduzir o TG
3. Colesterol HDL baixo: HDL < 40 mg / dL em homens e < 50 mg / dL em mulheres, ou em tratamento com medicação para elevação do HDL
4. Pressão arterial elevada: Pressão Arterial Sistólica (PAS) ≥ 130 mmHg e Pressão Arterial Diastólica (PAD) ≥ 85 mmHg, ou sob tratamento com medicação anti- hipertensiva em um paciente com história de hipertensão.
5. Elevação da glicemia de jejum: Glicemia de jejum (GJ) ≥ 100 mg/dL ou sob tratamento com medicação para glicemia elevada.

- Doença arterial coronariana estabelecida, definida como:

1. História prévia de Infarto Agudo do Miocárdio, confirmada por Eletrocardiograma, Cintilografia Miocárdica, ou Cineangiocoronariografia, realizados nesse hospital.
 2. Revascularização do miocárdio prévia.
 3. Revascularização por cateter (angioplastia com ou sem colocação de Stent).
-

- Diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) foi definido como (43):

1. Glicemia de jejum \geq 126 mg/dL ou;
2. Glicemia 2 h pós 75 g de glicose \geq 200 mg/dL ou;
3. Hemoglobina glicosilada (HbA1C) \geq 6,5% ou;
4. Glicemia ao acaso \geq 200 mg/dL, com sintomas clássicos de hiperglicemia.

Na presença de hiperglicemia inequívoca, os três primeiros critérios foram repetidos e confirmados.

- Pré-diabetes (43), foi definido como :

Glicemia de jejum alterada (GJA): glicemia de jejum entre 100 a 125 mg/dL, e/ou Intolerância diminuída à glicose (IDG): glicemia 2 h pós 75 g de glicose entre 100 a 140 mg/dL, e/ou HbA1C entre 5,7 a 6,4%.

- Outras variáveis

1. Gênero: masculino ou feminino;
 2. Idade (anos);
 3. História Familiar: relato do paciente de conhecimento de evento coronariano em familiar de primeiro grau;
-

-
4. Tabagismo atual: estar fumando até o momento da consulta, independente da exposição prévia ao tabaco;
 5. Peso (kg);
 6. IMC: o valor do IMC calculado pela fórmula: peso (kg) / altura²(m); o peso e a altura foram avaliados por balança de precisão;
 7. Circunferência Abdominal: a medida da circunferência abdominal foi feita em posição ortostática, após expiração, com a fita métrica no meio do caminho entre a borda costal e a crista ilíaca. Os valores considerados, para homens e mulheres, estão de acordo com os critérios da NCEP-ATP III;
 8. Pressão Arterial: a determinação da pressão arterial foi realizada na posição sentada em duas medidas, no início e no final da consulta, sendo utilizada uma média dos valores encontrados. Foi utilizado aparelho de esfigmomanômetro aneróide, devidamente calibrado pela engenharia biomédica do HSL;
 9. Glicemia de jejum (mg/dL);
 10. Colesterol Total (mg/dL);
 11. HDL- colesterol (mg/dL);
 12. Lipoproteína de baixa densidade (LDL- colesterol)(mg/dL);
 13. Triglicerídeos (mg/dL);
 14. Omentina sérica (ng/ml);
 15. DM2, ou pré-diabetes.
-

Amostra de sangue foi coletada em jejum de 12 horas, para as seguintes dosagens: glicemia, colesterol total, HDL - colesterol, LDL- colesterol, triglicerídeos e omentina - 1. A omentina sérica foi medida por Elisa (Milipore, EUA) no laboratório de biofísica da PUCRS, e as demais variáveis, como glicemia de jejum e perfil lipídico, foram medidas por meio do método Química seca, da Vitros 5.1 Chemistry, Johnson- Johnson®, no laboratório do HSL/PUCRS. Níveis de omentina foram dosados posteriormente no soro desses pacientes, que ficou armazenado a -70°C no Instituto de Pesquisa do HSL/PUCRS, até aquisição do kit de omentina, a qual não faz parte dos exames de rotina para o ambulatório de risco Cárdio- metabólico. O sangue foi coletado mediante a anuência dos pacientes com o termo de consentimento livre e esclarecido, conforme o projeto de pesquisa número 06/03546, aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa. A coleta de dados e o sangue para realização dos exames foram coletados no primeiro dia de consulta, quando pacientes foram avaliados para SM; os exames laboratoriais e os exames realizados para avaliar DAC fazem parte da rotina desse ambulatório.

4.4 ÉTICA

O presente estudo foi aprovado pela Comissão Científica do HSL e Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS, conforme o projeto de pesquisa número 06/03546. Os pacientes somente foram incluídos no estudo após a leitura e assinatura do TCLE.

O projeto está de acordo com as normas e diretrizes regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos (Declaração de Helsinki).

5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados quantitativos foram descritos por média e desvio padrão. Dados categóricos foram expressos em contagens e percentuais. A comparação das médias entre dois grupos envolveu o teste t de Student ou a ANOVA para situações com 3 ou mais grupos. No caso de contagens e percentuais, utilizamos o teste exato de Fisher. Adicionalmente, em situações ordinais (como o caso dos grupos percentis estabelecidos,) usamos um teste de tendência linear baseado na distribuição qui-quadrado. Para a avaliação do potencial efeito confundidor de outros fatores na relação entre a DAC e a omentina, utilizamos um modelo de regressão logística, tomando a DAC como variável dependente. O nível de significância adotado foi de $\alpha=0,05$. Os dados foram analisados com o programa SPSS versão 17.0.

6 RESULTADOS

Foram avaliados 75 pacientes com SM, 39 sem DAC, e 36 com DAC. As características dos pacientes segundo grupos percentis de omentina estão na tabela 1. Entre os grupos por percentis de omentina, não houve diferença significativa de idade, sexo, tabagismo atual, circunferência abdominal, IMC, PAS, CT, LDL, TG, GJ e pré - diabetes. Pressão arterial diastólica, HDL, DM2, mostraram diferença significativa entre os grupos por percentis de omentina ($P= 0,020$; $0,099$; $0,056$) respectivamente. Todas as variáveis com $P < 0,100$ entraram no modelo de ajuste multivariável, incluindo as variáveis clássicas, idade e sexo.

Níveis séricos de omentina mostraram - se diminuídos em pacientes com SM e DAC estabelecida, quando comparados com pacientes com SM sem DAC, $293,03$ ng/mL ($\pm 121,44$) e $224,56$ ng/mL ($\pm 97,75$), respectivamente ($P= 0,009$) (Figura 1). Nós categorizamos os níveis de omentina em quartis Q1(40 a 180 ng/mL), Q2 (184 a 236ng/mL), Q3 (240 a 636 ng/mL) e Q4 (348 a 636 ng/mL) e verificamos que seus valores médios são inversamente proporcionais à presença de DAC ($P= 0,014$) (Figura 2).

Em pacientes com SM, quando ajustamos as variáveis idade, sexo, PAD, HDL e DM2 para modelo de regressão logística, encontramos que pacientes com níveis de omentina no quartil superior Q4 (348 a 636 ng/mL), apresentaram uma menor proporção de DAC, quando comparados com pacientes com níveis de omentina no quartil inferior (Q1) (40 a 180 ng/mL) (OR:0,13, IC:0,02 a 0,84 ; $P:0,032$).

7 DISCUSSÃO

No presente estudo, comparamos níveis de omentina sérica em pacientes com SM, com e sem DAC. A omentina mostrou-se diminuída em pacientes com DAC ($P= 0.009$). Estudos anteriores mostraram diminuição dos níveis de omentina em pacientes com obesidade (17), DM2, intolerância diminuída à glicose (25), SOP (30) e SM (37).

A omentina, uma adipocina recentemente descoberta, produzida no tecido adiposo, principalmente pelo tecido adiposo visceral, tem sido estudada e correlacionada indiretamente com os principais fatores da SM (33, 39). Na literatura, a omentina mostrou estar diminuída em pacientes com obesidade, e seus níveis aumentam após perda de peso (32). Logo, pacientes com circunferência abdominal aumentada, com maior quantidade de tecido adiposo visceral, têm níveis de omentina sérica diminuída.

Existe uma correlação positiva da omentina com HDL colesterol e adiponectina (17). Além disso, sabidamente, ela melhora a sensibilidade à insulina em adipócitos humanos e atua no metabolismo da glicose. A omentina ainda modula a distribuição de gordura corporal entre os depósitos de gordura subcutânea e visceral, estando diminuída em pacientes com tolerância diminuída à glicose e DM2 (25, 26).

A omentina também foi independentemente associada à rigidez arterial e à presença de placa carotídea em pacientes com DM2 (36), e negativamente

correlacionada com espessura da íntima da carótida, a qual é um marcador de aterosclerose. A omentina induz à vasodilatação do endotélio, o que poderia diminuir os níveis de pressão arterial sistêmica (44).

Já existem evidências de que os níveis de omentina são menores em pacientes com SM (37) e parecem estar ainda mais diminuídos em pacientes com DAC e SM (38). Shibata e colaboradores demonstraram que níveis circulantes de omentina estão inversamente correlacionados com o número de fatores de risco metabólicos e que seus níveis séricos foram significativamente menores em pacientes com um ou mais fatores de risco do que naqueles sem fatores de risco (45).

Nosso estudo confirmou o achado de Shang e colaboradores, que demonstrou que pacientes com SM e DAC tiveram níveis mais baixos de omentina, quando comparados a pacientes com SM, sem DAC. O mesmo estudo sugeriu que a omentina poderia servir como fator protetor cardiovascular em pacientes com SM (38).

Além disso, encontramos uma relação de omentina e DAC, que mostrou que o maior quartil de omentina (Q4) tem uma menor proporção de DAC em pacientes com SM, quando comparados com pacientes com menor quartil (Q1) (Figura 2) e que essa relação se manteve, mesmo após ajuste de algumas variáveis no modelo de regressão logística (tabela 2) (OR:0,13, IC:0,02 a 0,84 ; P:0,032). Essas variáveis ajustadas, HDL, DM2, PAD, mostraram diferença entre os grupos de percentis de omentina e poderiam influenciar a relação encontrada, já que são influenciadas pela omentina.

Entre as possíveis limitações do nosso estudo, destacamos que um maior tamanho da amostra poderia reforçar a relação encontrada. Além disso, ainda faltam

estudos na literatura que elucidem os completos mecanismos de atuação da omentina, e um estudo de coorte poderia explorar melhor a relação de DAC e omentina em pacientes com SM.

Em conclusão, nosso estudo demonstrou que em pacientes com SM, a omentina está diminuída em pacientes com DAC, quando comparados a pacientes sem DAC, e que existe uma tendência de que quanto menores os percentis de omentina, maior a proporção de DAC.

8 REFERÊNCIAS

1. Organization WH. Mongolia Health Information System: Assessment Report. In: Ministry of Health M, editor. Mongolia2008.
 2. Sowers JR. Obesity as a cardiovascular risk factor. *Am J Med.* 2003;115 Suppl 8A:37S-41S.
 3. Björntorp P. Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care.* 1991;14(12):1132-43.
 4. Johnson JA, Fried SK, Pi-Sunyer FX, Albu JB. Impaired insulin action in subcutaneous adipocytes from women with visceral obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001;280(1):E40-9.
 5. Neeland IJ, Turer AT, Ayers CR, Powell-Wiley TM, Vega GL, Farzaneh-Far R, et al. Dysfunctional adiposity and the risk of prediabetes and type 2 diabetes in obese adults. *JAMA.* 2012;308(11):1150-9.
 6. Wurm S, Neumeier M, Weigert J, Schaffler A, Buechler C. Plasma levels of leptin, omentin, collagenous repeat-containing sequence of 26-kDa protein (CORS-26) and adiponectin before and after oral glucose uptake in slim adults. *Cardiovasc Diabetol.* 6. England2007. p. 7.
 7. Juge-Aubry CE, Henrichot E, Meier CA. Adipose tissue: a regulator of inflammation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005;19(4):547-66.
 8. Elks CM, Francis J. Central adiposity, systemic inflammation, and the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2010;12(2):99-104.
 9. Wozniak SE, Gee LL, Wachtel MS, Frezza EE. Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article. *Dig Dis Sci.* 2009;54(9):1847-56.
 10. Wang Z, Nakayama T. Inflammation, a link between obesity and cardiovascular disease. *Mediators Inflamm.* 2010;2010:535918.
 11. Fain JN. Release of inflammatory mediators by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily by the nonfat cells: a review. *Mediators Inflamm.* 2010;2010:513948.
 12. Ashwin PJ, Dilipbhai PJ. Leptin and the cardiovascular system: a review. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov.* 2007;2(2):100-9.
 13. Gil-Campos M, Cañete RR, Gil A. Adiponectin, the missing link in insulin resistance and obesity. *Clin Nutr.* 2004;23(5):963-74.
 14. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Ebbets-Reed D, Erickson MR, Yen FT, et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(4):2005-10.
 15. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med.* 2002;8(11):1288-95.
-

16. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med.* 2001;7(8):947-53.
 17. 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.
 18. Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. 1988. *Nutrition.* 13. United States 1997. p. 65; discussion 4, 6.
 19. Ford ES, Mokdad AH, Giles WH. Trends in waist circumference among U.S. adults. *Obes Res.* 2003;11(10):1223-31.
 20. Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med.* 1996;334(15):952-7.
 21. Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH, Walters EE, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA.* 1998;280(21):1843-8.
 22. Empana JP, Ducimetiere P, Charles MA, Jouven X. Sagittal abdominal diameter and risk of sudden death in asymptomatic middle-aged men: the Paris Prospective Study I. *Circulation.* 2004;110(18):2781-5.
 23. R. Yang, A. Xu, J. Pray, H. Hu, S. Jadhao, B. Hansen, et al. Cloning of omentin, a new adipocytokine from omental fat tissue in humans. *Diabetes.* 2003;(Suppl.1).
 24. Komiya T, Tanigawa Y, Hirohashi S. Cloning of the novel gene intelectin, which is expressed in intestinal paneth cells in mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;251(3):759-62.
 25. 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.* 88. Ireland 2010. p. 29-33.
 26. 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.
 27. Schäffler A, Neumeier M, Herfarth H, Fürst A, Schölmerich J, Büchler C. Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue. *Biochim Biophys Acta.* 2005;1732(1-3):96-102.
 28. Fain JN, Sacks HS, Buehrer B, Bahouth SW, Garrett E, Wolf RY, et al. Identification of omentin mRNA in human epicardial adipose tissue: comparison to omentin in subcutaneous, internal mammary artery periadventitial and visceral abdominal depots. *Int J Obes (Lond).* 32. England 2008. p. 810-5.
 29. Barker G, Lim R, Georgiou HM, Lappas M. Omentin-1 is decreased in maternal plasma, placenta and adipose tissue of women with pre-existing obesity. *PLoS One.* 2012;7(8):e42943.
 30. Tan BK, Adya R, Farhatullah S, Lewandowski KC, O'Hare P, Lehnert H, et al. Omentin-1, a novel adipokine, is decreased in overweight insulin-resistant
-

- women with polycystic ovary syndrome: ex vivo and in vivo regulation of omentin-1 by insulin and glucose. *Diabetes*. 2008;57(4):801-8.
31. Choi JH, Rhee EJ, Kim KH, Woo HY, Lee WY, Sung KC. Plasma omentin-1 levels are reduced in non-obese women with normal glucose tolerance and polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(5):789-96.
 32. 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.
 33. Tan BK, Adya R, Randeve HS. Omentin: a novel link between inflammation, diabetes, and cardiovascular disease. *Trends Cardiovasc Med*. 2010;20(5):143-8.
 34. 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. p. 873-8.
 35. Shibata R, Ouchi N, Kikuchi R, Takahashi R, Takeshita K, Kataoka Y, et al. Circulating omentin is associated with coronary artery disease in men. *Atherosclerosis*. 2011;219(2):811-4.
 36. 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. p. 103.
 37. Liu R, Wang X, Bu P. Omentin-1 is associated with carotid atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011. p. 21-5.
 38. Shang FJ, Wang JP, Liu XT, Zheng QS, Xue YS, Wang B, et al. Serum omentin-1 levels are inversely associated with the presence and severity of coronary artery disease in patients with metabolic syndrome. *Biomarkers*. 2011;16(8):657-62.
 39. Zhou JY, Chan L, Zhou SW. Omentin: Linking Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease. *Curr Vasc Pharmacol*. 2012.
 40. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002;288(21):2709-16.
 41. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-421.
 42. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735-52.
 43. Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2013;36 Suppl 1:S67-74.
-

-
44. 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.
 45. 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.
-

9 TABELAS

Tabela 1 – Características dos pacientes segundo grupos percentis de omentina.

Variável	Q1	Q2	Q3	Q4	P
Idade (anos)	n = 18 58,8±10,2	n = 17 56,3±9,9	n = 20 60,2±10,4	n = 17 63,3±9,2	0,232
Sexo masculino n (%)	n = 20 10 (50,0)	n = 17 9 (52,9)	n = 20 6 (30,0)	n = 18 4 (22,2)	0,148
Tabagismo atual (%)	n = 20 0 (0,0)	n = 17 0 (0,0)	n = 20 2 (10,0)	n = 18 1 (5,6)	0,216
História Familiar de DAC	n = 20 13 (65,0)	n = 17 8 (47,1)	n = 20 9 (45,0)	n = 18 13 (72,2)	0,246
Circunferência abdominal (cm)	n = 16 107,8±8,4	n = 16 106,4±13,0	n = 20 106,4±12,0	n = 18 105,8±12,2	0,968
IMC (Kg/m ²)	n = 17 32,3±6,3	n = 16 33,5±5,0	n = 17 33,2±4,4	n = 17 31,2±5,7	0,594
PAS (mmhg)	n = 18 142,0±19,3	n = 17 155,3±29,4	n = 20 159,6±32,0	n = 18 147,8±24,6	0,203
PAD (mmhg)	n = 18 82,6±11,3	n = 17 90,2±12,4	n = 20 95,8±15,0	n = 18 89,4±13,0	0,020
CT (mg/dL)	n = 16 186,4±58,1	n = 14 208,7±38,3	n = 13 195,0±48,0	n = 14 202,2±54,6	0,660
HDL (mg/dL)	n = 18 40,8±9,6	n = 16 41,6±8,2	n = 17 46,8±13,0	n = 13 49,5±12,7	0,099
LDL (mg/dL)	n = 14 100,0±41,8	n = 11 118,8±27,9	n = 14 118,2±38,4	n = 12 112,0±46,2	0,582
TG (mg/dL)	n = 17 224,8±162,4	n = 16 261,0±157,7	n = 16 162,6±56,8	n = 14 195,7±80,3	0,161
GJ (mg/dL)	n = 16 151,2±95,2	n = 15 179,1±80,0	n = 17 134,6±85,8	n = 13 132,7±52,7	0,382
DM2 (%)	n = 20 8 (40,0)	n = 17 13 (76,5)	n = 20 13 (65,0)	n = 18 14 (77,8)	0,056
Pré - diabetes (%) (GJA e/ou IDG)	n = 20 3 (15,0)	n = 17 0 (0,0)	n = 20 2 (10,0)	n = 18 2 (11,1)	0,255

Grupos percentis de omentina: Q1: 40 a 180 ng/mL; Q2: 184 a 236 ng/mL; Q3: 240 a 328 ng/mL; Q4: 348 a 636 ng/mL. DAC: doença arterial coronariana; IMC: índice de massa corporal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; CT: colesterol total; HDL: colesterol de alta densidade; LDL: colesterol de baixa densidade; TG: triglicérides; GJ: glicemia de jejum; DM2: diabetes mellitus tipo 2; GJA: glicemia de jejum alterada; IDG: intolerância diminuída a glicose.

Tabela 2 - Relação entre os níveis séricos de omentina e a presença de doença arterial coronarínica (DAC)

Grupos percentis de omentina	n	DAC		Análise Univariada			Regressão Logística		
		nº	%	OR	IC 95%	P	OR*	IC95%	P
Q1 (40 a 180 ng/mL)	20	13	65,0	1	-	-	1	-	-
Q2 (184 a 236 ng/mL)	17	10	58,8	0,77	0,21 a 2,92	0,700	0,52	0,10 a 2,73	0,438
Q3 (240 a 328 ng/mL)	20	8	40,0	0,36	0,10 a 1,29	0,117	0,35	0,06 a 1,91	0,224
Q4 (348 a 636 ng/mL)	18	5	27,8	0,21	0,05 a 0,82	0,025	0,13	0,02 a 0,84	0,032
Teste de Tendência Linear				P=0,014			P=0,029		

*Odds Ratio obtido em modelo de regressão logística tomando como variável dependente a presença de DAC e ajustando para os efeitos de idade, sexo, HDL e diabetes mellitus tipo 2; IC: intervalo de confiança; P: significância estatística.

10 FIGURAS

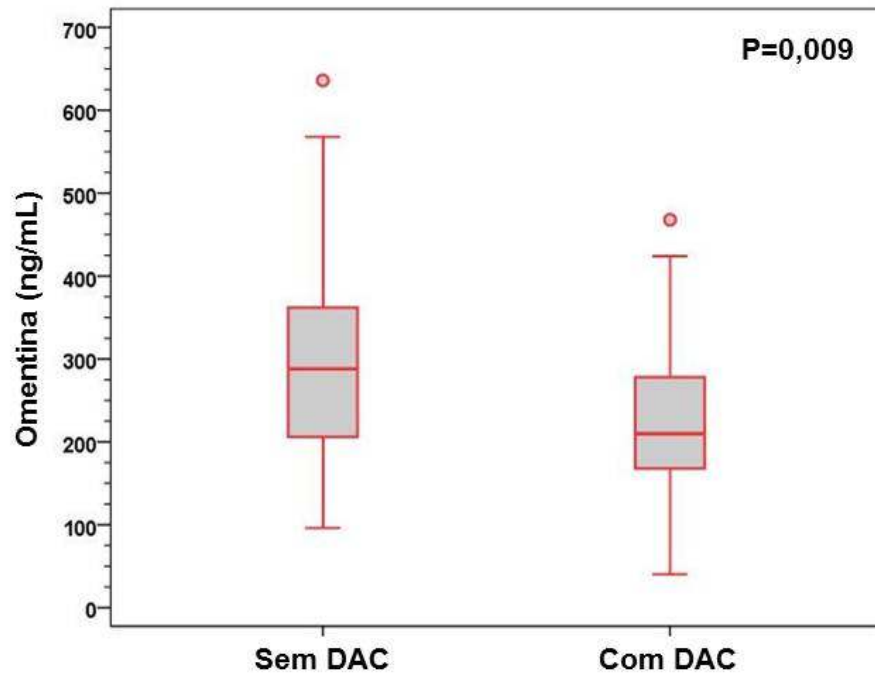


Figura 1 - Gráfico de caixa representando os valores de omentina nos grupos sem e com doença arterial coronariana (DAC).

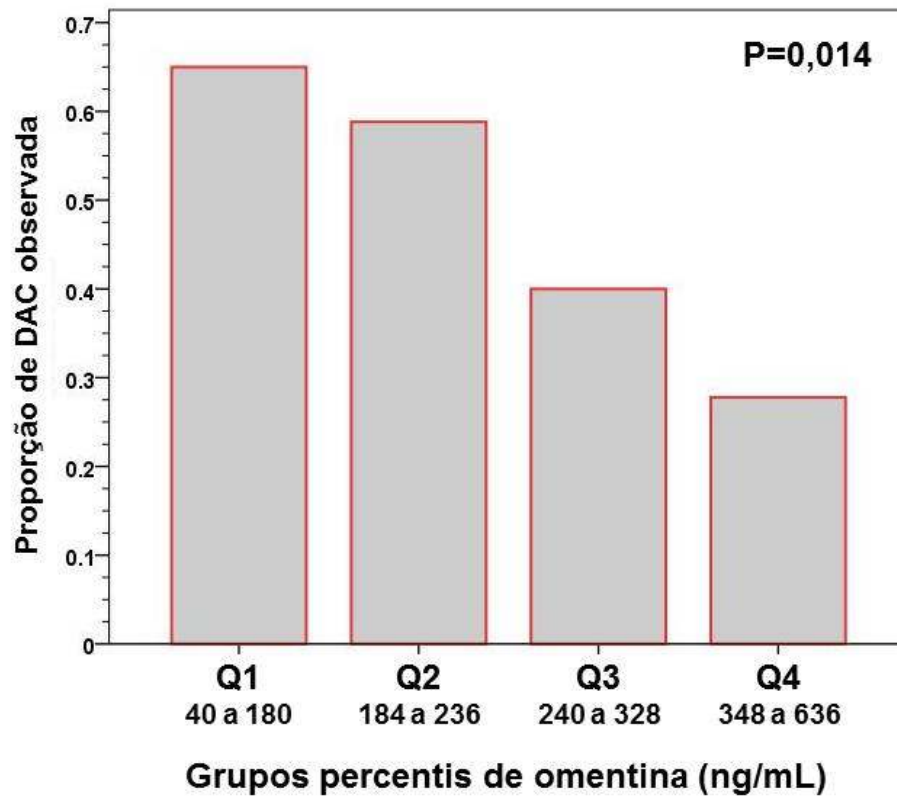


Figura 2 - Proporção de doença arterial coronariana (DAC) observada segundo os grupos percentis de omentina

ANEXOS

ANEXO 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

PROJETO

Auto-anticorpos IgA contra beta2- glicoproteína I e risco adicional de desenvolvimento de síndromes coronarianas agudas em pacientes com síndrome metabólica

POR QUE ESTE ESTUDO ESTÁ SENDO REALIZADO?

O ambulatório de cardiologia do Hospital São Lucas da PUCRS atende centenas de pacientes portadores de diversos fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardíacas e metabólicas, dentre elas o infarto do miocárdio e o diabetes mellitus.

Este estudo está sendo realizado para verificar se a presença do anticorpo anti-beta2-glicoproteína I confere maiores chances para o desenvolvimento de síndromes coronarianas agudas nos pacientes portadores de fatores de risco conhecidos.

DE QUE CONSTA O ESTUDO?

Os prontuários (documento onde todas as consultas são registradas) serão revisados, com o cuidado de manter o nome do paciente e as informações sobre sua doença em sigilo. Será coletada uma amostra de sangue após uma consulta médica rotineira, que será doada para pesquisa. Esta amostra será usada para realizar a dosagem do teste em estudo. Parte da amostra de sangue coletada será armazenada pela equipes dos Serviços de Cardiologia, Endocrinologia e Reumatologia do Hospital São Lucas da PUCRS para futuras pesquisas, que poderão incluir exames genéticos, imunológicos ou de biologia molecular.

QUAIS SÃO AS VANTAGENS EM PARTICIPAR DESTES ESTUDO?

1. Colaborar para o avanço e progresso do conhecimento sobre o lúpus eritematoso sistêmico.
 2. Inexistência de qualquer risco para o paciente, que irá apenas doar parte da amostra de sangue (que habitualmente necessita ser coletada como parte da avaliação de sua doença) para pesquisa.
 3. A coleta de sangue será feita durante consulta rotineira no ambulatório de Cardiologia, o que não implica comparecimento adicional ao hospital para participar da pesquisa.
-
-

QUAIS SÃO AS DESVANTAGENS EM PARTICIPAR DESTE ESTUDO?

1. Realizar punção venosa para coleta de sangue, que pode causar dor temporária e coleção de sangue na pele (equimose ou hematoma).

DADOS RELATIVOS À PROTEÇÃO DO PACIENTE

- A. Os dados coletados neste estudo são confidenciais, e não serão revelados dados que permitam identificar os pacientes em hipótese alguma.
- B. A adesão ao estudo é voluntária, ou seja, cada paciente é livre para decidir não participar.
- C. A decisão de não participar não interferirá no acompanhamento e tratamento normal dos pacientes no Ambulatório, na Emergência nem na Internação do Hospital São Lucas da PUCRS.
- D. O paciente é livre para desistir em qualquer momento do estudo, sem necessidade de fornecer justificativa.

COMPREENSÃO E AUTORIZAÇÃO

Tendo compreendido as informações do presente termo de consentimento e concordado com elas, autorizo a revisão do prontuário e a coleta de amostra de sangue para doação à pesquisa e armazenamento pelo Serviço de Reumatologia do Hospital São Lucas da PUCRS.

Paciente: _____

Registro: _____ Assinatura: _____

Pesquisador: _____

Assinatura do pesquisador: _____

Porto Alegre, ____ de _____ de 200__.

Pesquisadores responsáveis:

Dr. Henrique Luiz Staub

Tel: (051) 33391622 (051) 33203000 – ramal 2368

Dr. Rodrigo B. Krás Borges Tel: (051) 99897570

Comitê de Ética e Pesquisa: Tel: (051) 33203345

ANEXO 2 - PROTOCOLO DO AMBULATÓRIO

<u>AMBULATÓRIO DE RISCO CARDIOMETABÓLICO</u>		Nº _____
<u>PROTOCOLO - AVALIAÇÃO INICIAL</u>		-
NOME: _____	IDADE: _____ DATA: _____	
DN: __/__/19__ SEXO: () M () F COR: () B () NB	PRONTUÁRIO: _____	
ENDEREÇO: _____		
FONE: _____ CONTATO (fone/nome) _____		
HDA/ MOTIVO DA CONSULTA:		

MEDICAÇÕES EM USO: (NOME E DOSE)		
() DIURÉTICO: _____		
() BETABLOQUEADOR: _____		
() IECA: _____		
() ACC: _____		
() ARA: _____		
() ALFA-AGONISTAS: _____		
() VASODILATADORES: _____		
() METIFORMINA: _____		
() GLITAZONAS: _____		
() ACARBOSE: _____		
() ORLISTAT: _____		
() ACOMPLIA (RIMONABANT): _____		
() OUTROS: _____		
		REVISÃO SISTEMAS:
() ASTENIA	() ALTERAÇÕES DO PESO	() CEFALÉIA () EDEMA
() ESCOTOMAS () VERTIGENS	() PALPITAÇÕES	() EPISTAXE
() TOSSE	() DOR ATÍPICA () PIROSE	() DOR ANGINOSA
() NÁUSEAS/VÔMITOS () DISFAGIA	() MENOPAUSA	() APNÉIA DO SONO
() POLIDIPSIA () OLIGÚRIA	() URINA ESCURA	() POLIFAGIA
() POLIÚRIA () OLIGÚRIA	() CORRIMENTO	() DISPNEIA
() NOCTÚRIA () PERDA LIBIDO	() PERDA VISUAL	() PERDA VISUAL
() POLACIÚRIA () SUDORESE EXCESSIVA	() ALTERAÇÕES TGI	
() IMPOTÊNCIA () ALT MENSURUAIS		
() OUTROS: _____		
HISTÓRIA PATOLÓGICA PREGRESSA / FATORES DE RISCO:		
() HAS: Tempo diagnóstico: _____ Tratamento: () regular () irregular		
() TABAGISMO ATUAL: N° cigarros/dia: _____ Tempo/anos: _____		
() TABAGISMO PRÉVIO: Tempo de uso: _____ Tempo abandono: _____		
() DAC: _____		
() ICC: _____		
() AVC: _____		
() Dç Vasc Perif: _____		
() IRC: _____		
() DISLIPIDEMIA: _____		
() HIPERURICEMIA/GOTA: _____		
() DPOC: _____		
() HEPATOPATIA: _____		
() DOENÇA DA TIREÓIDE (Qual): _____		
() DOENÇA DA OFTALMOLÓGICA (Qual): _____		
() INTOLERÂNCIA À GLICOSE: _____		
() NEOPLASIA (Qual): _____ ()		
OUTRAS: _____		

HISTÓRIA SOCIAL:

() ESCOLARIDADE (anos de estudo): _____
 () PROFISSÃO: _____
 () CONSUMO ÁLCOOL: (g/dia) _____
 () USO DROGAS: Tipo: _____
 () SEDENTARISMO () ATIVIDADE HABITUAL () ATIVIDADES REGULARES

HISTÓRIA FAMILIAR:

() HAS: _____
 () DAC: _____
 () AVC: _____
 () DM - I () DM - II: _____
 () DISLIPIDEMIA: _____
 () DOENÇA RENAL: _____
 () NEOPLASIA: _____
 () OUTRAS: _____

EXAME FÍSICO: GERAL:

PESO: _____ ALT: _____ IMC: _____ FC: _____
 CIRC. BRAQUIAL: _____ QUADRIL: _____ CINTURA: _____
 PA¹: ____/____ mmHg PA²: ____/____ mmHg
 SOPRO CAROTÍDEO: () AUSENTE () DIREITA () ESQUERDA
 TIREÓIDE: () NORMAL () BÓCIO () NÓDULO
 BULHAS: () BNF () B1HIPO () B2HIPO () B1HIPER () B2HIPER () B3 () B4
 RITMO: () REGULAR () IRREGULAR
 SOPRO: () SIST () DIAST LOCAL: _____ INTENSIDADE: ____/6+
 AP: _____
 ABD: _____
 SOPRO: () AORTA () RENAL D () RENAL E () FEMORAIS
 PULSOS PERIFÉRICOS: _____
 EDEMA MEMBROS: () SIM () NÃO () INTENSIDADE: ____/4+
 FUNDOSCOPIA (CLASSIFICAÇÃO DE KV - GRAUS)
 (1) ESTREITAMENTO ARTERIOLAR (2) CRUZAMENTO A-V PATOLÓGICO
 (3) HEMORRAGIA E/OU EXSUDATO RETINA (4) PAPIEDEMA
 DÉFICIT MOTOR: () SIM () NÃO LOCAL: _____
 OUTROS ACHADOS RELEVANTES: _____

IMPRESSÃO GERAL: CRITÉRIOS: N°

() HAS () ICHO () HDL () TRIGLICERÍDEOS () CIRC ABD
 () DM

ORIENTAÇÕES:

CONDUTA MEDICAMENTOSA:

EXAMES: () LABORATÓRIO () ECG () RX TÓRAX () ECOCARDIO
 () OUTROS: _____

PLANO:

ANEXO 3 - AVALIAÇÃO LABORATORIAL

DATA						
Ht						
Hb						
Na						
K						
Ca						
Mg						
Ur						
Cr						
GJ						
CT						
LDL						
HDL						
TGL						
Ac Ur						
TSH						
PCR-us						
CPK						
TGO						
TGP						
Leptina						
Interleucina-6						
TNF α						
Adiponectina						
Fibrinogênio						
Creatininúria/24h						
Micro-album/24h						
TTGO						
Insulinemia						
Homocistinúria						
HOMA-R						
HOMA - β						
Fator de coagu-lação						
Anti-HCV						
HBsAg						
EQU						

ANEXO 4 - EXAMES ADICIONAIS**(/ /): ECG**

FV: _____ ()BRE ()BRD ()HBAE ()HBPE

()SAD ()SVD ()SAE ()SVE

RITMO: ()SINUSAL ()FA ()FLA ()OUTRO: _____

BAV: ()1°G ()2°G-TI ()2°G-TIP ()3°G

ZONA INATIVA: ()SIM ()NÃO LOCAL: _____

ALT RV: ()INESP ()ISQUEMICAS LOCAL _____

COMENTÁRIOS: _____

(/ /): RX TÓRAX

()CARDIOMEGALIA ()DERRAME PLEURAL _____

()CONGESTÃO PULMONAR ()CALCIFICAÇÃO AO

()OUTROS ACHADOS: _____

(/ /): ECOCARDIOGRAMA TRANSTORÁCICO

AE: _____ VES: _____ VED: _____ S: _____ PP: _____ AO: _____ FE: _____ % FEnc: _____

CINESIA: _____

DISF SISTÓLICA: ()SIM _____ ()NÃO

TIPO: _____

DISF DIASTÓLICA: ()SIM ()NÃO _____ TIPO: _____

INSUF MITRAL: ()LEVE ()MOD ()SEVERA ()NÃO

EST MITRAL: ()LEVE ()MOD ()SEVERA ()NÃO

INSUF AO: ()LEVE ()MOD ()SEVERA ()NÃO

EST AO: ()LEVE ()MOD ()SEVERA ()NÃO

TRICÚSPIDE: _____ PULMONAR: _____

OUTROS ACHADOS: _____

(/ /): TESTE ERGOMÉTRICO _____

(/ /): CINTILOGRAFIA MIOCÁRDICA (SPECT) _____

(/ /): CATETERISMO CARDÍACO _____

(/ /): MAPA _____

(/ /):ECODOPPLER DAS ARTÉRIAS RENAIIS _____

(/ /):ECODOPPLER DAS CARÓTIDAS/VERTEBRAIS _____

(/ /):ECOCARDIOGRAMA TRANSESOFÁGICO _____

(/ /):ANGIOTOMOGRAFIA DAS ARTÉRIAS CORONÁRIAS _____

(/ /):RESSONÂNCIA CARDÍACA _____

(/ /):CINTILOGRAFIA RENAL COM CAPTOPRIL _____

(/ /):ECOGRAFIA ABDOMINAL TOTAL _____

(/ /):TC DE ABDOMEM (Avaliação de gordura visceral) _____

(/ /):OUTROS _____

EVOLUÇÃO – SEGUIMENTO N°

DATA: _____ NOME: _____ IDADE: _____ REG: _____
 # _____ # _____ # _____
 # _____ # _____ # _____

MEDICAÇÕES EM USO: (NOME E DOSE)

DIURÉTICO: _____
 BETABLOQUEADOR: _____
 IECA: _____
 ACC: _____
 ARA: _____
 ALFA-AGONISTAS: _____
 VASODILATADORES: _____
 METFORMINA: _____
 GLITAZONAS: _____
 ACARBOSE: _____
 ORLISTAT: _____
 ACOMPLIA (RIMONABANT): _____
 INSULINAS: _____
 Ação lenta Ação intermediária Ação rápida
 OUTROS: _____

HDA: _____

EVENTOS CLÍNICOS DESDE A ÚLTIMA CONSULTA:

IAM ANGINA AVE CRISE HAS ICC-EAP CONSULTA EMERGÊNCIA DM
 INTERNAÇÃO: _____
 OUTROS: _____

TABAGISMO: ATIVO PAROU HÁ _____

ATIVIDADE FÍSICA: SEDENTÁRISMO HABITUAL REGULAR

ADESÃO DIETA: TOTAL PARCIAL NÃO SEGUE

EXAME FÍSICO: GERAL: _____

PESO: _____ IMC: _____ FC: _____ QUADRIL: _____ CINTURA: _____

CIRC. BRAQUIAL: _____ PA¹: _____/_____ mmHg PA²: _____/_____ mmHg

SOPRO CAROTÍDEO: AUSENTE DIREITA ESQUERDA

TIREÓIDE: NORMAL BÓCIO NÓDULO

BULHAS: BNF B1HIPO B2HIPO B1HIPER B2HIPER B3 B4

RITMO: REG IRRREG SOPRO: SIST DIAST LOCAL: _____ INTENSIDADE: _____/6+

AR: _____

AB: _____

SOPRO: AORTA RENAL D RENAL E FEMORAL D FEMORAL E

PULSOS PERIFÉRICOS: _____

EDEMA MEMBROS: SIM NÃO INTENSIDADE: _____/4+

DÉFICIT MOTOR: SIM NÃO LOCAL: _____

OUTROS ACHADOS RELEVANTES: _____

IMPRESSÃO: _____

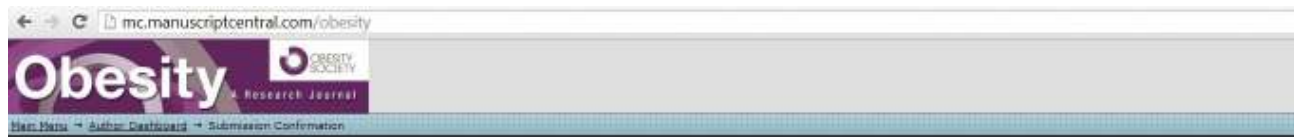
ORIENTAÇÕES/PLANO: _____

CONDUTA MEDICAMENTOSA: _____

EXAMES: LABORATÓRIO ECG RX TÓRAX ECOCARDIO

OUTROS: _____

ANEXO 5 – COMPROVANTE SUBMISSÃO DE ARTIGO



Submission Confirmation

Thank you for submitting your manuscript to Obesity.

Manuscript ID:	13-0063-0ng
Title:	Evaluation of the association between serum levels of omentin and coronary artery disease in patients with metabolic syndrome
Authors:	Furtado, Jairo Sonezo, Cassiana Wiehe, Mario de Oliveira, Jarbas Repetto, Giuseppe Sodaneri, Luiz
Date Submitted:	21-Jan-2013

[Print](#) [Return to Dashboard](#)

ScholarOne Manuscripts™ v4.10.0 (patent #7,257,767 and #7,263,635) © ScholarOne, Inc., 2012. All Rights Reserved.
ScholarOne Manuscripts is a trademark of ScholarOne, Inc. ScholarOne is a registered trademark of ScholarOne, Inc.

[Follow ScholarOne on Twitter](#)

[Terms and Conditions of Use](#) - [ScholarOne Privacy Policy](#) - [Get Help Now](#)

ANEXO 6 – ARTIGO ORIGINAL

Obesity



Evaluation of the association between serum levels of omentin and coronary artery disease in patients with metabolic syndrome

Journal:	Obesity
Manuscript ID:	Draft
Manuscript Type:	Original Article
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Furtado, Janara Bonato, Cassiane Wiehe, Marlo de Oliveira, Jarbas Repetto, Giuseppe Bodanese, Luiz
Keywords:	Adipokines, Metabolic Syndrome

SCHOLARONE™
Manuscripts

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

EVALUATION OF THE ASSOCIATION BETWEEN SERUM LEVELS OF
OMENTIN AND CORONARY ARTERY DISEASE IN PATIENTS WITH
METABOLIC SYNDROME

Janara Furtado, MD,¹ Cassiane Cardoso Bonato, MD, MSc, PhD,² Mário Wiehe, MD,
MSc, PhD,³ Jarbas Rodrigues de Oliveira MSc, PhD, post-PhD,¹ Giuseppe Repetto,
MD,² Luiz Carlos Bodanese, MD, PhD,¹

¹Graduate Program in Internal Medicine, Pontifícia Universidade Católica do Rio
Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS, Brazil.

²Endocrinology Department, Hospital São Lucas (HSL), Porto Alegre, RS, Brazil.

³Cardiology Department, Hospital São Lucas (HSL), Porto Alegre, RS, Brazil.

Keywords: Omentin protein, human; Adipokine; Coronary Artery Disease; Metabolic
Cardiovascular Syndrome

Running title: Omentin and coronary artery disease

Correspondence to:

Janara Furtado

Serviço de Endocrinologia, Hospital São Lucas da PUCRS

Avenida Ipiranga, 6690, sala 220

CEP: 90160-090

Phone: + 55 51 33205054 / Fax: +55 51 33205012

E-mail: janarafurt@gmail.com

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

What is already known about this subject

- Metabolic syndrome is associated with higher risk of cardiovascular disease, which is the major cause of global morbidity and mortality.
- Omentin, an adipokine produced by visceral adipose tissue, is reduced in patients with obesity, diabetes and metabolic syndrome
- Omentin has been recently correlated with coronary artery disease and atherosclerosis, and it may be used a biomarker of metabolic risk factors.

What this study adds

- It reinforces the association between omentin and metabolic syndrome
- It confirmed the findings of a previous study, which has shown that omentin is reduced in patients with metabolic syndrome and coronary artery disease.
- It is the first study to correlate quartiles of omentin levels with the proportion of coronary artery diseases in patients with metabolic syndrome.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

ABSTRACT

Objective: To evaluate the association between serum levels of omentin and CAD in patients with MetS.

Design and Methods: Serum levels of omentin were measured in 75 patients with MetS in a case-control study nested in a cross-sectional study. Thirty-six patients had CAD, whereas 39 patients did not have this disorder.

Results: Serum levels of omentin were lower in patients with CAD than in those without the disease, 293.03 ng/mL (\pm 121.44) and 224.56 ng/mL (\pm 97.75), respectively ($P = 0009$). Serum levels of omentin were divided into 4 percentile groups. The highest percentile of omentin (Q4) had a lower proportion of CAD when compared to the lowest percentile (Q1). Such proportion did not change after adjusting for age, sex, HDL, type 2 diabetes, and diastolic blood pressure (OR: 0.13, CI: 0.02-0.84, $P = 0.032$).

Conclusions: In patients with MetS, there is reduced omentin in the group with CAD, and this relationship seems to be inversely proportional to omentin levels.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Obesity is one of the major health problems of the 21st century (1), and it is associated with increased cardiovascular mortality and morbidity (2). Obesity is no longer considered a syndrome affecting only wealthy societies, since it has also been detected in developing countries and countries with economies in transition, particularly in the context of globalization (1).

Many epidemiological studies have shown that visceral obesity is associated with increased risk of obesity-related comorbidities, such as insulin resistance, type 2 diabetes (DM2), cardiovascular disease, and dyslipidemia, when compared with peripheral obesity (3, 4). As an endocrine organ, adipose tissue secretes a great variety of hormones and cytokines (adipokines), which play an important role in the pathogenesis of insulin resistance, diabetes, endothelial dysfunction, and atherosclerosis (5-7).

Omentin, an adipokine secreted by visceral adipose tissue, but not by subcutaneous tissue, is reduced in obesity and has been related to components of metabolic syndrome (MetS) (8).

MetS is characterized by a combination of insulin resistance and hyperinsulinemia, dyslipidemia (atherogenic plasma lipid profile), increased blood pressure, visceral obesity, and glucose intolerance (9). All these manifestations of MetS lead to an increased risk of coronary artery disease (CAD), with an early onset in these patients.

Omentin, also called intelectin, is a new adipokine that was identified in the DNA of omental visceral adipose tissue, being first described by Yang et al. in 2003 (10). The omentin gene is located on a chromosomal region of 1q22-q23 and its molecular weight is 33 kDa (11, 12). Omentin is secreted by the adipose tissue, being predominantly expressed in the stromal vascular fraction of visceral adipose tissue and

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

only slightly detectable in the subcutaneous tissue (8). In humans, omentin has also been found in the lung, intestine, heart, (13) being strongly expressed by the ovary and placenta (14, 15). Fain et al. reported that omentin messenger RNA (mRNA) expression was 3- to 4-fold higher in human epicardial adipose tissue than in omental adipose tissue (16). Preexisting maternal obesity was also associated with lower omentin-1 gene expression in the placenta, adipose tissue, and maternal plasma (17).

There are two homologous isoforms of omentin: omentin-1 and omentin-2; omentin-1 is the major circulating form in human plasma, whereas both isoforms are found in visceral adipose tissue (8, 12).

Omentin levels are reduced in individuals with obesity and insulin resistance, whereas they are higher with increased levels of high density lipoprotein (HDL) and adiponectin (8). These omentin levels are also negatively correlated with waist circumference, body mass index (BMI), insulin resistance as measured by homeostasis model assessment (HOMA), and leptin levels (8, 13, 18). Previous studies have shown the relationship of omentin levels and glucose metabolism with decreased serum levels of omentin in individuals with diabetes, impaired glucose regulation (IGR), and polycystic ovary syndrome (PCOS) (12, 18, 19).

Recently, omentin was also related to changes in the vascular endothelium that could be associated with atherosclerosis and changes in blood pressure (20, 21). Low serum levels of omentin were also associated with the prevalence of CAD in men (22) and with carotid atherosclerosis in patients with DM2 (23) and MetS (24). The association between decreased serum levels of omentin and increased multiple metabolic risk factors has suggested that omentin could be used as a biomarker for assessment of metabolic risk factors (25) and CAD (22, 26).

1
2
3 Therefore, the objective of the present study was to evaluate serum levels of
4 omentin in patients with MetS, with and without established CAD. We also evaluated
5 the association of omentin with waist circumference, total cholesterol, HDL cholesterol,
6 LDL cholesterol, triglycerides, fasting blood glucose, prediabetes, DM2, current
7 smoking, and family history of CAD.
8
9
10
11
12
13
14
15
16

17 **METHODS AND PROCEDURES**

18 Serum levels of omentin were measured in 75 patients with MetS, 39 patients
19 with CAD, and 36 patients without CAD, who were followed up at the outpatient clinic
20 of cardiometabolic risk of the Hospital São Lucas (HSL/PUCRS) from March 2008 to
21 December 2011. Patients with acute chronic diseases, cancers, chronic liver diseases,
22 chronic renal failure, and class IV heart failure (according to the New York Heart
23 Association) were excluded. Based on the criteria of The National Cholesterol
24 Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP/ATPIII) (27, 28), MetS was
25 defined as presence of 3 or more of these criteria: waist circumference ≥ 102 cm in men
26 and ≥ 88 cm in women; triglycerides (TG) ≥ 150 mg/dL, or on drug therapy to reduce
27 TG; HDL < 40 mg/dL in men and < 50 mg/dL in women, or on drug therapy to raise
28 HDL; systolic blood pressure (SBP) ≥ 130 mmHg and diastolic blood pressure (DBP) \geq
29 85 mmHg, or antihypertensive drug therapy; fasting blood glucose ≥ 100 mg/dL, or on
30 drug therapy to lower high blood glucose. Established CAD was defined as: history of
31 acute myocardial infarction (AMI) confirmed by ECG, myocardial scintigraphy or
32 coronary cineangiography, previous myocardial revascularization; catheterization
33 (angioplasty with or without stent placement). Diagnosis of DM2 (29) was defined as
34 follows: fasting blood glucose ≥ 126 mg/dL or; 2h blood glucose after intake of 75 g of
35 glucose ≥ 200 mg/dL or; glycosylated hemoglobin (HbA1c) $\geq 6.5\%$ or; random glucose
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

≥ 200 mg/dL with classic symptoms of hyperglycemia. Prediabetes was defined as (29): impaired fasting glucose (IFG): fasting blood glucose between 100-125 mg/dL, and/or IGR: 2h blood glucose after intake of 75 g of glucose between 100-140 mg/dL, and/or HbA1C between 5.7-6.4%.

Family history was defined as patient's report of coronary event in first-degree relative. Current smoking consisted of being a smoker at the time of the medical visit, regardless of prior exposure to tobacco. BMI was calculated according to the formula: weight (kg) / height² (m). Weight (kg) and height (cm) were measured using a precision scale. Waist circumference was measured in a standing position, after expiration, with the measuring tape placed midway between the costal margin and the iliac crest. The reference values for men and women were in accordance with the criteria of the NCEP-ATP III. Blood pressure was measured in a seated position at two different times using an adequately calibrated aneroid sphygmomanometer: in the beginning and at the end of the medical visit, and a mean value was considered for analysis.

Sample collection for laboratory tests required a 12-hour fasting. Serum levels of omentin were measured by ELISA at the biophysics laboratory of the university (PUCRS). The other variables, such as fasting blood glucose and lipid profile, were measured using dry chemistry (VITROS® 5, 1 FS chemistry system, Johnson & Johnson).

Statistical Analysis

Quantitative data were expressed as mean and standard deviation. Categorical data were expressed as counts and percentages. The means between two groups were compared using the Student *t* test. ANOVA was used for comparisons involving 3 or more groups. Fisher's exact test was used for counts and percentages. In addition, for

1
2 ordinal data (such as established percentile groups), we used a linearity tendency test
3 based on the chi-square distribution. With the purpose of assessing the potential
4 confounding effect of other factors on the relationship between CAD and omentin, a
5 logistic regression model was used considering CAD as the dependent variable. The
6 significance level was set at $\alpha = 0.05$. Data were analyzed using the statistical software
7 SPSS version 17.0.
8
9
10
11
12
13
14
15
16

17 RESULTS

18 The patients' characteristics according to percentile groups of omentin are shown
19 in table 1. There was no significant difference in terms of age, sex, current smoking,
20 waist circumference, BMI, SBP, TC, LDL, TG, FPG, and prediabetes between the
21 percentile groups of omentin. There was significant difference between the percentile
22 groups of omentin regarding DBP, HDL, and DM2 ($P = 0.020$; 0.099 ; 0.056),
23 respectively. All variables with $P < 0.100$ were included in the multivariable adjustment
24 model, including traditional variables (age and sex).
25
26
27
28
29
30
31
32
33

34 Serum levels of omentin were reduced in patients with MetS and established
35 CAD when compared to MetS patients without CAD, 293.03 ng/mL (± 121.44) and
36 224.56 ng/mL (± 97.75), respectively ($P = 0.009$) (Figure 1). Omentin levels were
37 categorized into quartiles: Q1 (40-180 ng/mL), Q2 (184-236 ng/mL), Q3 (240-636
38 ng/mL), and Q4 (348-636 ng/mL). We found that the mean values of omentin were
39 inversely proportional to CAD ($P = 0.014$) (Figure 2).
40
41
42
43
44
45
46
47
48

49 After adjusting for the variables of age, sex, DBP, HDL, and DM2 for the
50 logistic regression model in patients with MetS, we found that patients with omentin
51 levels in the highest quartile Q4 (348-636 ng/mL) had a lower proportion of CAD when
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

compared to patients with omentin levels in the lowest quartile (Q1) (40-180 ng/mL) (OR: 0.13, CI: 0.02-0.84, P = 0.032) (Table 2).

DISCUSSION

In the present study, we compared serum levels of omentin in patients with MetS, with and without CAD. Omentin was reduced in patients with CAD. Previous studies have shown decreased omentin levels in patients with obesity (8), DM2, IGR (12), PCOS (18), and MetS (24).

Omentin, a new adipokine produced in the adipose tissue, mainly by the visceral adipose tissue, has been investigated and indirectly correlated with the main components of MetS (20, 26). Omentin has been shown to be reduced in patients with obesity, and its levels increased after weight loss (30); therefore, patients with increased waist circumference and higher amounts of visceral adipose tissue have decreased serum levels of omentin.

There is a positive correlation of omentin with HDL cholesterol and adiponectin (8), and omentin is known to improve insulin sensitivity in human adipocytes, while it plays a role in glucose metabolism. Omentin also modulates the distribution of body fat between visceral and subcutaneous fat depots, and it is reduced in patients with IGR and DM2 (12, 13).

Omentin has also been independently associated with arterial stiffness and carotid plaque in patients with DM2 (23), whereas it was negatively correlated with carotid intima-media thickness, which is a marker of atherosclerosis. Omentin induces endothelial vasodilation, which could decrease blood pressure levels (31).

There is evidence that omentin levels are lower in patients with MetS (24), and such levels seem to be even more reduced in patients with CAD and MetS (25). Shibata

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

et al. demonstrated that circulating omentin levels are inversely correlated with the number of metabolic risk factors and that serum levels of omentin were significantly lower in patients with one or more risk factors than in those without risk factors (32).

Our study confirmed the finding of a study conducted by Shang et al., which demonstrated that patients with MetS and CAD have lower levels of omentin when compared to patients with MetS but without CAD. This study suggested that omentin could serve as a cardiovascular protective factor in patients with MetS (25).

Furthermore, we found a relationship between omentin and CAD, showing that the highest percentile of omentin (Q4) has a smaller proportion of CAD in patients with MetS when compared to patients in the lowest percentile (Q1) (Figure 2). Such relationship did not change even after adjusting for several variables in the logistic regression model (OR: 0.13, CI: 0.02-0.84, P = 0.032) (Table 2). The following adjusted variables: HDL, DM2, DBP showed differences between the percentile groups of omentin and may have an influence on this relationship because these variables are influenced by omentin.

One of the possible limitations of our study is the sample size, since a larger sample could make this relationship clearer. In addition, further studies should be conducted to elucidate the complete mechanism of omentin action, and a cohort study could deeply investigate the relationship between CAD and omentin in patients with MetS.

In conclusion, our study demonstrated that omentin is reduced in MetS patients with CAD when compared to MetS patients without CAD. We also concluded that there is a trend that the higher the omentin percentiles, the lower the CAD proportion.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

CONFLICTS OF INTEREST STATEMENT

The authors declare that they have no conflicts of interest.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

ACKNOWLEDGMENTS

Cassiane Bonato, Mário Wiehe, Giuseppe Repetto, Luiz Carlos Bodanese, Janara Furtado, and Jarbas Rodrigues de Oliveira were responsible for the study design. Janara, Jarbas, and Mário were responsible for data collection. Janara, Jarbas, and Cassiane were responsible for data analysis. Janara, Cassiane, Mário, Luiz Carlos, and Giuseppe were responsible for data interpretation and for literature research. Janara and Cassiane were responsible for figure generation and manuscript writing. We thank Mario Wagner for helping with the statistical analysis.

Competing interests: the authors have no competing interests.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

REFERENCES

- 1 Sovd T, Sereenen E (eds). *Mongolia Health Information System: Assessment Report*. Health Metrics Network and Ministry of Health of Mongolia: Ulaanbaatar, 2008.
- 2 Sowers JR. Obesity as a cardiovascular risk factor. *Am J Med* 2003; **115 Suppl 8A**: 37S-41S.
- 3 Björntorp P. Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care* 1991; **14**: 1132-43.
- 4 Johnson JA, Fried SK, Pi-Sunyer FX, Albu JB. Impaired insulin action in subcutaneous adipocytes from women with visceral obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; **280**: E40-9.
- 5 Wurm S, Neumeier M, Weigert J, Schaffler A, Buechler C. Plasma levels of leptin, omentin, collagenous repeat-containing sequence of 26-kDa protein (CORS-26) and adiponectin before and after oral glucose uptake in slim adults. *Cardiovasc Diabetol* 2007; **6**: 7.
- 6 Juge-Aubry CE, Henrichot E, Meier CA. Adipose tissue: a regulator of inflammation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; **19**: 547-66.
- 7 Elks CM, Francis J. Central adiposity, systemic inflammation, and the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep* 2010; **12**: 99-104.
- 8 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**: 1655-61.
- 9 Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. 1988. *Nutrition* 1997; **13**: 65; discussion 4, 6.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

- 10 Yang RZ, Shuldiner AR, Gong DW. Cloning of omentin, a new adipocytokine from omental fat tissue in humans. *Diabetes* 2003; **Suppl. 1**: A1.
- 11 Komiya T, Tanigawa Y, Hirohashi S. Cloning of the novel gene intelectin, which is expressed in intestinal paneth cells in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; **251**: 759-62.
- 12 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**: 29-33.
- 13 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**: E1253-61.
- 14 Schäffler A, Neumeier M, Herfarth H, Fürst A, Schölmerich J, Büchler C. Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue. *Biochim Biophys Acta* 2005; **1732**: 96-102.
- 15 Wang Z, Nakayama T. Inflammation, a link between obesity and cardiovascular disease. *Mediators Inflamm* 2010; **2010**: 535918.
- 16 Fain JN, Sacks HS, Buehrer B, Bahouth SW, Garrett E, Wolf RY, *et al*. Identification of omentin mRNA in human epicardial adipose tissue: comparison to omentin in subcutaneous, internal mammary artery periadventitial and visceral abdominal depots. *Int J Obes (Lond)* 2008; **32**: 810-5.
- 17 Barker G, Lim R, Georgiou HM, Lappas M. Omentin-1 is decreased in maternal plasma, placenta and adipose tissue of women with pre-existing obesity. *PLoS One* 2012; **7**: e42943.
- 18 Tan BK, Adya R, Farhatullah S, Lewandowski KC, O'Hare P, Lehnert H, *et al*. Omentin-1, a novel adipokine, is decreased in overweight insulin-resistant women with

- 1
2 polycystic ovary syndrome: ex vivo and in vivo regulation of omentin-1 by insulin and
3
4 glucose. *Diabetes* 2008; **57**: 801-8.
5
6
7 19 Choi JH, Rhee EJ, Kim KH, Woo HY, Lee WY, Sung KC. Plasma omentin-1
8
9 levels are reduced in non-obese women with normal glucose tolerance and polycystic
10
11 ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2011; **165**: 789-96.
12
13
14 20 Tan BK, Adya R, Randeve HS. Omentin: a novel link between inflammation,
15
16 diabetes, and cardiovascular disease. *Trends Cardiovasc Med* 2010; **20**: 143-8.
17
18
19 21 Zhong X, Zhang HY, Tan H, Zhou Y, Liu FL, Chen FQ, *et al.* Association of
20
21 serum omentin-1 levels with coronary artery disease. *Acta Pharmacol Sin* 2011; **32**:
22
23 873-8.
24
25
26 22 Shibata R, Ouchi N, Kikuchi R, Takahashi R, Takeshita K, Kataoka Y, *et al.*
27
28 Circulating omentin is associated with coronary artery disease in men. *Atherosclerosis*
29
30 2011; **219**: 811-4.
31
32
33 23 Yoo HJ, Hwang SY, Hong HC, Choi HY, Yang SJ, Seo JA, *et al.* Association of
34
35 circulating omentin-1 level with arterial stiffness and carotid plaque in type 2 diabetes.
36
37 *Cardiovasc Diabetol* 2011; **10**: 103.
38
39
40 24 Liu R, Wang X, Bu P. Omentin-1 is associated with carotid atherosclerosis in
41
42 patients with metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; **93**: 21-5.
43
44
45 25 Shang FJ, Wang JP, Liu XT, Zheng QS, Xue YS, Wang B, *et al.* Serum
46
47 omentin-1 levels are inversely associated with the presence and severity of coronary
48
49 artery disease in patients with metabolic syndrome. *Biomarkers* 2011; **16**: 657-62.
50
51
52 26 Zhou JY, Chan L, Zhou SW. Omentin: Linking Metabolic Syndrome and
53
54 Cardiovascular Disease. *Curr Vasc Pharmacol* 2012;
55
56
57 27 National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection Ea,
58
59 and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

- Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on
Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult
Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; **106**: 3143-421.
- 28 Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, *et al.*
Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart
Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*
2005; **112**: 2735-52.
- 29 Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes*
Care 2013; **36 Suppl 1**: S67-74.
- 30 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.
- 31 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**: 668-72.
- 32 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**:
37.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

TABLE AND FIGURE LEGENDS

Table 1. Percentile groups of omentin: Q1: 40-180 ng/mL; Q2: 184-236 ng/mL; Q3: 240-328 ng/mL; Q4: 348-636 ng/mL. CAD: coronary artery disease; BMI: body mass index; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; TC: total cholesterol; HDL: high-density cholesterol, LDL: low-density cholesterol; TG: triglycerides, FPG: fasting plasma glucose; DM2: type 2 diabetes; IFG: impaired fasting glucose; IGR: impaired glucose regulation.

Table 2. *Odds ratio obtained from logistic regression model using CAD as dependent variable and adjusting for the effects of age, sex, HDL, and type 2 diabetes; CI: confidence interval; P: statistical significance.

Figure 1. Box plot graph showing omentin values in the groups with and without coronary artery disease (CAD)

Figure 2. Proportion of coronary artery disease (CAD) according to the percentile groups of omentin

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

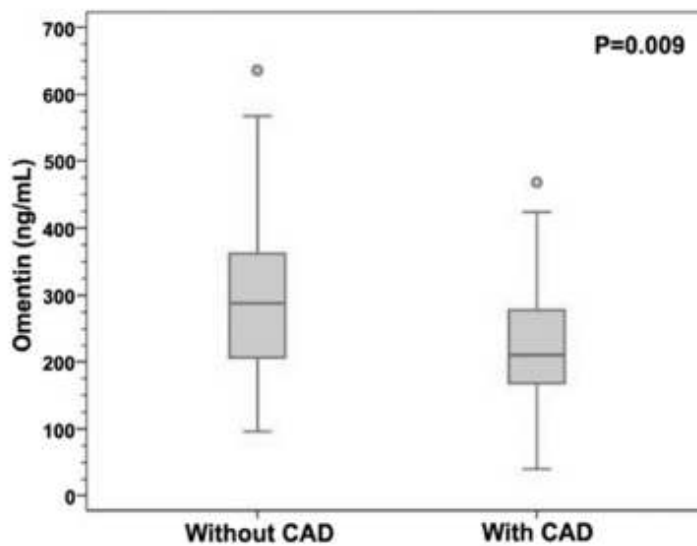


Figure 1
42x32mm (300 x 300 DPI)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

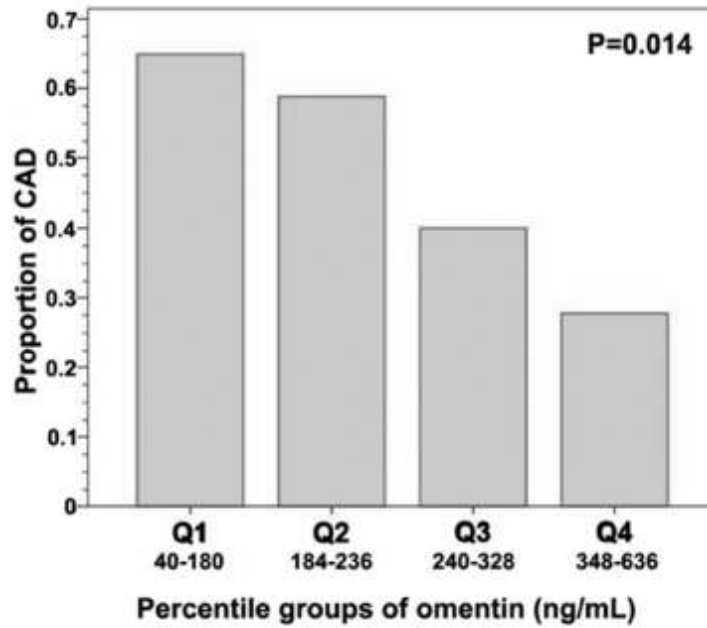


Figure 2
42x37mm (300 x 300 DPI)

Table 1. Characteristics of patients according to percentile groups of omentin

Variable	Q1	Q2	Q3	Q4	P
	n = 18	n = 17	n = 20	n = 17	
Age (years)	58.8±10.2	56.3±9.9	60.2±10.4	63.3±9.2	0.232
	n = 20	n = 17	n = 20	n = 18	
Male n (%)	10 (50.0)	9 (52.9)	6 (30.0)	4 (22.2)	0.148
	n = 20	n = 17	n = 20	n = 18	
Current smoking (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.0)	1 (5.6)	0.216
	n = 20	n = 17	n = 20	n = 18	
Family history of CAD	13 (65.0)	8 (47.1)	9 (45.0)	13 (72.2)	0.246
	n = 16	n = 16	n = 20	n = 18	
Waist circumference (cm)	107.8±8.4	106.4±13.0	106.4±12.0	105.8±12.2	0.968
	n = 17	n = 16	n = 17	n = 17	
BMI (kg/m ²)	32.3±6.3	33.5±5.0	33.2±4.4	31.2±5.7	0.594
	n = 18	n = 17	n = 20	n = 18	
SBP (mmHg)	142.0±19.3	155.3±29.4	159.6±32.0	147.8±24.6	0.203
	n = 18	n = 17	n = 20	n = 18	
DBP (mmHg)	82.6±11.3	90.2±12.4	95.8±15.0	89.4±13.0	0.020
	n = 16	n = 14	n = 13	n = 14	
TC (mg/dL)	186.4±58.1	208.7±38.3	195.0±48.0	202.2±54.6	0.660
	n = 18	n = 16	n = 17	n = 13	
HDL (mg/dL)	40.8±9.6	41.6±8.2	46.8±13.0	49.5±12.7	0.099
	n = 14	n = 11	n = 14	n = 12	
LDL (mg/dL)	100.0±41.8	118.8±27.9	118.2±38.4	112.0±46.2	0.582
	n = 17	n = 16	n = 16	n = 14	
TG (mg/dL)					0.161

Obesity

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

	224.8±162.4	261.0±157.7	162.6±56.8	195.7±80.3	
	n = 16	n = 15	n = 17	n = 13	
FPG (mg/dL)	151.2±95.2	179.1±80.0	134.6±85.8	132.7±52.7	0.382
	n = 20	n = 17	n = 20	n = 18	
DM2 (%)	8 (40.0)	13 (76.5)	13 (65.0)	14 (77.8)	0.056
Prediabetes (%) (IFG	n = 20	n = 17	n = 20	n = 18	
and/or IGR)	3 (15.0)	0 (0.0)	2 (10.0)	2 (11.1)	0.255

Table 2. Relationship between serum levels of omentin and coronary artery disease (CAD)

total n	CAD		Univariate Analysis			Logistic Regression		
	n	%	OR	95%CI	P	OR*	95%CI	P
20	13	65.0	1	-	-	1	-	-
17	10	58.8	0.77	0.21 to 2.92	0.700	0.52	0.10-2.73	0.438
20	8	40.0	0.36	0.10-1.29	0.117	0.35	0.06-1.91	0.224
18	5	27.8	0.21	0.05-0.82	0.025	0.13	0.02-0.84	0.032
Linearity tendency test			P = 0.014			P = 0.029		

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60