

DIABETE MELITO PÓS-TRANSPLANTE EM RECEPTORES DE TRANSPLANTE RENAL

Luis Alberto Batista Peres

Docente Adjunto da disciplina de Nefrologia da Universidade Estadual do Oeste do Paraná - UNIOESTE; Nefrologista da Renalclin Oeste. E-mail: peres@certto.com.br

Hi Kyung Ann

Nefrologista da Renalclin Oeste. E-mail: renalclin@ondasbr.com.br

Maurício T. A Camargo

Nefrologista da Renalclin Oeste. E-mail: renalclin@ondasbr.com.br

Noris R. S. Rohde

Nefrologista da Renalclin Oeste. E-mail: renalclin@ondasbr.com.br

Vanessa F. M. Usocovich

Nefrologista da Renalclin Oeste. E-mail: renalclin@ondasbr.com.br

Rubia Bethania Biela

Discente do Curso de Medicina da Universidade Estadual do Oeste do Paraná - UNIOESTE. E-mail: rubiabiela@yahoo.com.br

RESUMO: O diabetes melito pós-transplante (DMPT) é uma complicação relativamente comum e sua ocorrência está relacionada principalmente ao uso de imunossuppressores. Avaliar a incidência de diabetes melito após o transplante renal na região Oeste do Estado do Paraná. Estudamos retrospectivamente os prontuários de todos os pacientes submetidos à transplante renal em Cascavel-PR. Foram realizados 256 transplantes no período de 14/09/1985 a 30/04/2008, sendo 58 com doador falecido e 198 com doador vivo. Foram registrados: idade, sexo, raça, data do transplante, compatibilidade HLA, tipo de doador, doença básica, tempo de diálise, modalidade dialítica, tempo de isquemia, presença ou não de rejeição aguda, presença ou não de necrose tubular aguda, tipo de imunossupressão, evolução para óbito e complicações, incluindo o DM pós-transplante. Os dados foram armazenados em banco de dados do programa Microsoft Excel, e foram calculadas as médias das variáveis contínuas e as frequências relativas. Foram excluídos 14 pacientes que apresentavam DM antes do transplante renal. Foi calculada a incidência de DM pós-transplante. DM pós-transplante foi diagnosticado em 19 (7,9%) pacientes com média de idade de $40,5 \pm 14,1$ anos, 52,6% foram do sexo masculino, 89,5% da raça branca e o tempo de seguimento foi de $123,8 \pm 82,7$ meses. O tempo médio de diálise foi $21,3 \pm 16,9$ meses. Os doadores foram haploidenticos em 49,2% dos casos, idênticos em 28,1% e falecidos em 22,7%. Não houve retransplante. A incidência de DM pós-transplante renal em nosso estudo foi baixa quando comparada com a literatura.

PALAVRAS-CHAVES: Diabetes melito; Transplante renal; Rim.

POST-TRANSPLANT MELLITUS DIABETES IN RECIPIENTS OF RENAL TRANSPLANTATION

ABSTRACT: The post-transplant mellitus diabetes (PTMD) is a relatively common complication and its occurrence is mainly related to the use of immunosuppressants. Evaluate the incidence of diabetes mellitus after renal transplantation in the western region of Paraná state. Retrospectively studied the records of all patients undergoing kidney transplantation in Cascavel-PR. There were performed 256 transplants in the period from 09/14/1985 to 04/30/2008, and 58 with were dead donors and 198 with alive donors. There were recorded: age, sex, race, date of transplantation, HLA compatibility, donor type, disease, duration of dialysis, dialysis modality, ischemia time, presence or absence of acute rejection, presence or absence of acute tubular necrosis, type of immunosuppression, progression to death and complications, including post-transplant diabetes. The data were stored in the program Microsoft Excel database, and have been calculated the average of continuous variables and the relative frequencies. There were excluded 14 patients who had DM before the kidney transplant. It was calculated the incidence of DM post-transplant. DM post-transplant was diagnosed in 19 (7.9%) patients aged of 40.5 ± 14.1 years old, 52.6% were male, 89.5% of the white race and follow-up time was of 123.8 ± 82.7 months. The average length of dialysis were of 21.3 ± 16.9 months. Donors were haplo identical in 49.2% of the cases, identical in 28.1% and dead in 22.7%. There was no retransplantation. The DM incidence after kidney transplantation in our study was low compared with the literature studied.

KEYWORDS: Diabetes Mellitus, Renal Transplantation; Kidney.

INTRODUÇÃO

O diabete melito pós-transplante (DMPT) é uma comum complicação do transplante renal. Sua ocorrência está principalmente relacionada ao uso de imunossuppressores (NEYLAN, 1998; PIRSCH et al., 1997). Outros fatores de risco para o seu desenvolvimento são: idade, história familiar, sexo masculino, doador falecido, hepatite C, doença renal policística autossômica dominante, dentre outros (NYBERG et al., 1997; WEIR; FINK, 2000; MARCÉN et al., 2006). Sua incidência varia na literatura entre 2 e 54% (SALVADORE et al., 2003; MARCHETTI et al., 2004).

Dentre as drogas utilizadas no pós-transplante, os corticosteróides, ciclosporina e o tacrolimus são os mais responsabilizados pelo DMPT. É bem conhecido na literatura que os corticosteróides induzem à resistência a insulina em humanos, de modo muito rápido e sem mudanças nesse perfil ao longo do tratamento (ZARKOVIC et al., 2008). A ciclosporina e o tacrolimus estão relacionados à toxicidade direta das células de Langherhans, sendo o tacrolimus cinco vezes mais diabtogênico que a ciclosporina (MAYER et al., 1997; HEISEL et al., 2004; KASISKE et al., 2003; DAVIDSON; WILKISON, 2003).

O desenvolvimento de DMPT tem sido associado com redução da sobrevida do enxerto e do paciente (WILKINSON et al., 2005).

Os objetivos do presente estudo foram os de avaliar a incidência de DMPT em uma coorte de pacientes transplantados renais em uma Unidade de Transplante Renal do Oeste do Paraná.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Estudamos retrospectivamente todos os 256 transplantes renais realizados em Cascavel e acompanhados pela Renalclin Oeste, no período de setembro de 1985 a fevereiro de 2008, sendo 242 transplantes primários e 14 retransplantes. Foram coletados os seguintes dados: idade do receptor, sexo, raça, data do transplante, tipo de doador, grau de compatibilidade HLA, tipo de diálise, tempo de diálise, doença básica, presença ou não de hepatite, imunossupressão utilizada, complicações, data e causa da perda do enxerto, data e causa do óbito, presença ou não de DMPT. Não foi realizada monitorização sérica da ciclosporina rotineiramente. A dose de manutenção das drogas imunossupressoras foi de 2,5 mg/kg/dia para a azatioprina, 0,2 mg/kg/dia para a prednisona e 3-4 mg/kg/dia para a ciclosporina. O diagnóstico das crises de rejeição aguda foi estabelecido clinicamente, com base no aumento de volume do enxerto, aumento da creatinina plasmática, febre e diminuição do volume urinário, sendo realizada biópsia renal em casos duvidosos e foram tratadas com pulso de metilprednisolona na dose de 15 mg/kg/dia durante três dias. Não foram utilizados anticorpos monoclonais para o tratamento das rejeições cortico-resistentes por não disponibilidade dos mesmos de rotina. Necrose tubular aguda foi definida como a necessidade dialítica na primeira semana pós-transplante. O critério de DMPT foi feito de acordo com recomendações do WHO, considerando portador de DMPT pacientes que não apresentassem critérios diagnósticos de DM até o transplante e que apresentaram glicemia de jejum > 126 mg/dL em pelo menos duas ocasiões e ainda que necessitaram hipoglicemiantes orais ou insulina por período superior a um mês (REPORT..., 2003; FOROUHI et al., 2006). Para a comparação dos grupos com e sem DMPT foram excluídos os pacientes com DM pré-transplante. As

informações foram armazenadas em banco de dados utilizando o programa Excel. Foi calculada a incidência de DMPT. Em todos os testes adotou-se o nível de significância menor que 0,05.

3 RESULTADOS

O sexo masculino predominou entre os receptores correspondendo a 150 (58,6%) do total de transplantes, assim como a raça branca com 230 pacientes (89,8%). A idade média dos receptores foi de 36,8 + 11,9 anos. Quanto ao tipo de doador, 72 foram com doador vivo idêntico (DVI), 126 com doador vivo não-idêntico (DVNI) e 58 com doador cadáver (DC). Quanto à modalidade dialítica pré-transplante, 224 (87,5%) estavam em hemodiálise e 26 (10,2%) em diálise peritoneal ambulatorial contínua. A etiologia da insuficiência renal crônica foi hipertensão arterial em 70 (27,3%) pacientes, glomerulonefrite crônica em 78 (30,5%), pielonefrite crônica em 20 (7,8%), diabete melito em 13 (5,1%), outras causas em 8 (3,1%) e indeterminada em 67 (26,2%). A imunossupressão utilizada foi o esquema clássico (azatioprina, prednisona e ciclosporina), sendo que em todos os pacientes foi utilizada a prednisona, 77 utilizaram apenas azatioprina e prednisona (30,1%) e 179 receberam também a ciclosporina (69,9%), sendo que em 44 a mesma foi suspensa posteriormente (24,6%). O micofenolato mofetil foi usado em 17 pacientes (6,6%) em substituição à azatioprina quando a mesma se mostrou tóxica. Sirolimus foi utilizado em apenas dois pacientes, tacrolimus em apenas um, basiliximab em apenas um e OKT3 em dois pacientes. Óbito ocorreu em 75 pacientes, sendo oito (42,1%) no grupo DMPT e 67 (30,1%) no grupo sem DMPT. As características demográficas e outros dados referentes aos 242 transplantes excluindo os receptores com diagnóstico pré-transplante de DM estão representados na Tabela 1.

A incidência de DMPT foi de 7,9%. Quanto ao grupo com DMPT a idade média foi de 40,5 + 14,1 anos, 52,6% foram do sexo masculino, 89,5% da raça branca e o tempo de seguimento foi de 123,8 + 82,7 meses. O tempo médio de diálise foi 21,3 + 16,9 meses. Os doadores foram haplo-idênticos em 49,2% dos casos, idênticos em 28,1% e falecidos em 22,7%. Não houve retransplante.

4 DISCUSSÃO

Estudamos uma coorte de 256 transplantados renais imunossuprimidos basicamente por esquema clássico de prednisona, azatioprina e ciclosporina quanto ao desenvolvimento de DMPT. A incidência de DMPT foi de 7,9%, considerada baixa quando comparada com outros resultados na literatura em populações que receberam tacrolimus (BURROUGHS et al., 2007).

Vários critérios diagnósticos têm sido usados para identificar DMPT e as rotinas utilizadas de determinações de glicemias pós-transplante não são uniformes. Alguns estudos incluem pacientes com DM pré-transplante (ALDOSARY et al., 2002; KNOBLER et al., 1998), outros consideram apenas DM ocorrendo até três meses pós-transplante (HJELMESAETH et al., 2006; SILVERBORN et al., 2005), enquanto outros consideram apenas pacientes diagnosticados após seis meses do transplante (ALDOSARY et al., 2002; KNOBLER et al., 1998) ou até 12 meses (JOHN; THULUVATH, 2002). Alguns estudos incluem somente pacientes que utilizaram insulina, enquanto outros

Tabela 1. Comparação entre os grupos com DMPT e sem DMPT.

| | DMPT | SEM DMPT | TOTAL |
|---------------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| Sexo | | | |
| M | 10 (52,6%) | 132 (59,2%) | 142 (58,7%) |
| F | 9 (47,4%) | 91 (40,8%) | 100 (41,3%) |
| Raça | | | |
| Branca | 17 (89,5%) | 198 (88,8%) | 215 (88,8%) |
| Não-Branca | 2 (10,5%) | 25 (11,2%) | 27 (11,2%) |
| Idade Média (anos) | 40,5 ± 14,1 | 36,2 ± 12,1 | 36,8 ± 11,9 |
| Tempo médio de diálise (meses) | 21,3 ± 16,9 | 20,1 ± 15,2 | 20,1 ± 22,0 |
| Tipo de diálise | | | |
| Tratamento conservador | 0 | 6 (2,7%) | 6 (2,5%) |
| Hemodiálise | 18 (94,7%) | 196 (87,9%) | 214 (88,4%) |
| CAPD | 1 (5,3%) | 21 (9,4%) | 22 (9,1%) |
| Etiologia da IR | | | |
| Hipertensão arterial | 10 (52,6%) | 60 (26,9%) | 70 (28,9%) |
| Glomerulonefrite | 5 (26,3%) | 73 (32,7%) | 78 (32,2%) |
| Pielonefrite crônica | 0 | 20 (9,0%) | 20 (8,3%) |
| Diabetes melitus | 0 | 0 | 0 |
| Outras | 0 | 7 (3,1%) | 7 (2,9%) |
| Indeterminada | 4 (21,1%) | 63 (28,3%) | 67 (27,7%) |
| Tipo de doador | | | |
| Vivo idêntico | 5 (26,3%) | 62 (27,8%) | 67 (27,7%) |
| Vivo haploidêntico | 10 (52,6%) | 109 (48,9%) | 119 (49,2%) |
| Falecido | 4 (21,1%) | 52 (23,3%) | 56 (23,1%) |
| Necrose Tubular Aguda | | | |
| Sim | 4 (21,1%) | 47 (21,1%) | 51 (21,1%) |
| Não | 15 (78,9%) | 176 (78,9%) | 191 (78,9%) |
| Esquema imunossupressor | | | |
| Sem ciclosporina | 8 (42,1%) | 69 (30,9%) | 77 (31,8%) |
| Com ciclosporina | 11 (57,9%) | 154 (69,1%) | 165 (68,2%) |
| Suspensão da ciclosporina | 4 (36,4%) | 40 (26,0%) | 44 (26,7%) |
| Rejeição Aguda | | | |
| Sim | 5 (27,8%) | 92 (41,3%) | 97 (40,1%) |
| Não | 14 (72,2%) | 131 (58,7%) | 145 (59,9%) |
| Óbitos | 8 (42,1%) | 67 (30,1%) | 75 (31,0%) |

expandem os critérios para aqueles que receberam hipoglicemiantes orais (DRISCOLL et al., 2006).

Dentre os fatores de risco associados com o desenvolvimento de DMPT estão a idade do receptor no momento do transplante, raça, obesidade, história familiar de DM, presença de hepatite C, episódios de rejeição aguda, infecção por citomegalovírus, além do esquema imunossupressor (DRISCOLL et al., 2006; DAVIDSON; WILKISON, 2003; SALIBA et al., 2007; BLOOM et al., 2002; ARNER et al., 1983).

Com o advento dos inibidores de calcineurina na imunossupressão do transplante renal a dose dos corticosteróides foi reduzida, mas devido ao efeito diabetogênico da ciclosporina e principalmente do tacrolimus, a incidência de DMPT permanece elevada, tendo um impacto importante na morbidade e no custo pós-transplante (WOODWARD et al., 2003).

Na série de Schiel e colaboradores a incidência de DMPT foi de 17%. Os autores avaliaram 253 receptores de transplante renal sem DM prévio de doadores vivos não relacionados. Ciclosporina foi utilizada em 52,9% dos pacientes e tacrolimus em 44,3%. Em

nossa série a incidência foi menor provavelmente pela menor utilização de ciclosporina e tacrolimus.

A metanálise publicada em 2004 incluiu 16 estudos prospectivos, randomizados, para avaliar o impacto dos inibidores de calcineurina na incidência de DMPT em adultos receptores de transplantes de órgãos sólidos, excluindo o transplante de pâncreas, incluindo 3043 pacientes. A análise mostrou incidência de 10,4% em pacientes que receberam tacrolimus contra 4,5% naqueles recebendo ciclosporina (HEISEL et al., 2004).

Pietrzak-Nowacka e colaboradores (2008) estudaram 98 pares de receptores caucasianos de rins de doadores falecidos. A incidência de DMPT foi de 19,4% em pacientes com doença renal policística autossômica dominante (DRPAD) e de 18,4% nos pacientes não portadores de DRPAD, sugerindo que DRPAD não aumenta o risco de DMPT.

Na série de Burroughs e colaboradores que estudaram 8839 receptores de transplante renal a incidência cumulativa de DMPT aos três anos foi de 23,4% no grupo que recebeu ciclosporina e 32,9% no grupo que recebeu tacrolimus. Em nosso estudo consideramos baixa a incidência de aproximadamente 8%, que compreende uma série pequena com longo tempo de seguimento e baixa imunossupressão, sem tacrolimus na maioria dos pacientes, e naqueles que utilizaram ciclosporina, uma grande parcela a suspendeu posteriormente.

Consideramos limitações do presente estudo o fato de ser retrospectivo e pelo pequeno número de pacientes com DMPT não pudemos avaliar fatores de risco, optando por realizar apenas um estudo descritivo.

REFERÊNCIAS

- ALDOSARY, A. A. et al. Post liver transplantation diabetes mellitus: an association with hepatitis C. *Liver Transplant*, v. 4, n. 8, p. 356-361, 2002.
- ARNER, P. et al. Some characteristics of steroid diabetes: a study in renal-transplant recipients receiving high-dose corticosteroid therapy. *Diabetes Care*, v. 1, n. 6, p. 23-25, 1983.
- BLOOM, R. D. et al. Association of hepatitis C with posttransplant diabetes in renal transplant patients on tacrolimus. *J Am Soc Nephrol*, v. 5, n. 13, p. 1374-1380, 2002.
- BURROUGHS, T. E. et al. Influence of early porttransplantation prednisone and calcineurim inhibitor dosages on the incidence of new-onset diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*, v. 3, n. 2, p. 517-523, 2007.
- DAVIDSON, J. A.; WILKISON, A. International Expert Panel on New-Onset Diabetes after Transplantation. New-Onset diabetes transplantation 2003 International Consensus Guidelines. *Transplantation*, v. 75, suppl. 10, p. SS3-SS24, 2003.
- DAVIDSON, J. A.; WILKISON, A. International Expert Panel on New-Onset Diabetes after Transplantation. New-Onset diabetes transplantation 2003. International Consensus Guidelines. *Diabetes Care*, v. 27, p. 805-812, 2004.

- DRISCOLL, C. et al. Posttransplant diabetes mellitus in liver transplant recipients. **Prog Transplant**, v. 2, n. 16, p. 110-116, 2006.
- FOROUHI, N. G. et al. The threshold for diagnosing impaired fasting-glucose: a position statement by European Diabetes Epidemiology Group. **Diabetologia**, v. 49, p. 822-827, 2006.
- HEISEL, O. et al. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. **Am J Transplant**, v. 4, p. 583-595, 2004.
- HJELMESAETH, J. et al. The impact of early-diagnosed new-onset post-transplantation diabetes mellitus on survival and major cardiac events. **Kidney Int**, v. 3, n. 69, p. 588-595, 2006.
- JOHN, P. R.; THULUVATH, P. J. Outcome of patients with new-onset diabetes mellitus after liver transplantation compared with those without diabetes mellitus. **Liver Transplantation**, v. 8, n. 8, p. 708-713, 2002.
- KASISKE, B. L. et al. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. **Am J Transplantation**, v. 3, p. 178-185, 2003.
- KNOBER, H. et al. Higher incidence of diabetes in liver transplant recipients with hepatitis C. **J Clin Gastroenterol**, v. 1, n. 26, p. 30-33, 1998.
- MARCÉN, R. et al. Posttransplantation diabetes mellitus in renal allograft recipients: a prospective multicenter study at 2 years. **Transplant Proc**, v. 38, p. 3530-3532, 2006.
- MARCHETTI, P. New-onset diabetes after transplantation. **J Heart Lung Transplant**, v. 23, p. S194-S201, 2004.
- MAYER, A. D. et al. Multi-center randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection: a report of the European Tacrolimus multicenter Renal Study Group. **Transplantation**, v. 64, p. 436-443, 1997.
- NEYLAN, J. F. Racial differences in renal transplantation after immunosuppression with tacrolimus vs cyclosporine. **Transplantation**, v. 65, p. 515-523, 1998.
- NYBERG, G. et al. Gender differences in a kidney transplantation population. **Nephrol Dial Transplant**, v. 12, p. 559-563, 1997.
- PIETRZAK-NOWACKA, M. et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease is not a risk factor for post-transplant diabetes mellitus. Matched-pair design multicenter study. **Arch Med Res**, v. 39, p. 312-319, 2008.
- PIRSCH, J. D. et al. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression with tacrolimus vs cyclosporine. **Transplantation**, v. 63, p. 977-983, 1997.
- REPORT of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**, v. 26, suppl. 1, p. S5-S20, 2003.
- SALIBA, F. et al. Risk factors of new-onset diabetes mellitus following liver transplantation and impact of hepatitis C infection: an observational multicenter study. **Liver Transpl**, v. 1, n. 13, p. 136-144, 2007.
- SALVADORI, M. et al. Post-transplant diabetes mellitus. **J Nephrol**, v. 16, p. 626-634, 2003.
- SILVERBORN, M. et al. New-onset cardiovascular risk factors in living transplant recipients. **J Heart Lung Transplant**, v. 10, n. 24, p. 1536-1543, 2005.
- WEIR, M. R.; FINK, J. C. Risk for posttransplant diabetes mellitus with current immunosuppressive medications. **Am J Kidney Dis**, v. 34, p. 1-13, 2000.
- WILKINSON, A. et al. Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. **Clin Transplant**, v. 3, n. 19, p. 291-298, 2005.
- WOODWARD, R. S. et al. Incidence and cost of new-onset diabetes mellitus among US wait-listed and transplanted renal allograft recipients. **Am J Transplant**, p. 3178-3185, 2003.
- ZARKOVIC, M. et al. Glucocorticoid effect on insulin sensitivity: a time frame. **J Endocrinol Invest**, v. 3, n. 31, p. 238-242, 2008.