

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

**Diabete Melito Pós Transplante em Pacientes Transplantados
Renais Tratados com Ciclosporina**

Dissertação de Mestrado apresentada como Requisito para a
obtenção do Título de Mestre em Ciências Médicas: Nefrologia

Leslie de Albuquerque Copstein

Orientador: Prof. Dr. Roberto Ceratti Manfro
Co-orientadora: Prof. Dra. Themis Zelmanovitz

Porto Alegre

2006

C785d Copstein, Leslie de Albuquerque

Diabete melito pós transplante em pacientes transplantados renais tratados com ciclosporina / Leslie de Albuquerque Copstein ; orient. Roberto Ceratti Manfro ; co-orient. Themis Zelmanovitz. – 2006.

76 f.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Nefrologia. Porto Alegre, BR-RS, 2006.

1. Transplante de rim 2. Complicações 3. Diabetes mellitus 4. Ciclosporina 5. Imunossuppressores I. Manfro, Roberto Ceratti II. Zelmanovitz III. Título.

NLM: WJ 368

Catálogo
Biblioteca
FAMED/HCPA

Agradecimentos

Ao Dr. Roberto Manfro e à Dra. Themis Zelmanovitz, pela orientação e oportunidade.

Ao colega João Pedro Garcia, pela parceria na pesquisa.

Ao GPPG (Grupo de Pesquisa e Pós-graduação) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelos recursos disponibilizados.

À Dra. Vania Naomi Hirakata, pela assessoria estatística.

Às equipes do SAMIS do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e do Hospital Ernesto Dornelles pela colaboração e auxílio na localização de prontuários médicos.

À minha família, pelo incondicional apoio.

Sumário

Lista de Abreviaturas e Acrônimos	iv
Lista de Figuras	v
Lista de Tabelas	vi
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Considerações Iniciais	1
1.2. A Resposta Imune ao Aloenxerto	2
1.3. Principais Imunossupressores Farmacológicos – Influência no Metabolismo Glicídico	4
1.3.1. Azatioprina e Corticosteróides	4
1.3.2. Ciclosporina	5
1.3.3. Tacrolimus	8
1.3.4. Micofenolatos e Rapamicinas	10
1.4. Diabete Melito	10
1.5. Considerações Finais	19
2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	20
3. OBJETIVOS	25
4. DIABETE MELITO PÓS-TRANSPLANTE EM PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAI TRATADOS COM CICLOSPORINA	26
5. POST TRANSPLANT DIABETES MELLITUS IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS TREATED WITH CYCLOSPORINE	49

Lista de Abreviaturas e Acrônimos

CPH:	complexo principal de imunohistocompatibilidade
APC:	células apresentadoras de antígeno
TCR:	receptor de antígeno da célula T
CD2:	<i>cluster</i> de diferenciação 2
CD3:	<i>cluster</i> de diferenciação 3
CD4:	<i>cluster</i> de diferenciação 4
CD8:	<i>cluster</i> de diferenciação 8
PCK:	proteica C cinase
NFAT:	fator nuclear de ativação de células T
IL2:	interleucina 2
IL4:	interleucina 4
DMPT:	diabete melito pós transplante
HLA:	antígeno leucocitário humano
CsA:	ciclosporina A
CSAm:	ciclosporina microemulsão
FKBP-12:	FK-binding protein isoenzyme 12
DM:	diabete melito
ADA:	Associação Americana de Diabete
OMS:	Organização Mundial de Saúde
TOTG:	teste oral de tolerância à glicose
APN:	adiponectina

Lista de Figuras

Figura 1. Incidência cumulativa de diabete melito pós-transplante renal..	44
Figura 2. Sobrevida cumulativa de pacientes (painel A) e enxertos (painel B) nos grupos DMPT, controles e diabéticos pré-transplante	45

Lista de Tabelas

Tabela 1. Avaliação dos fatores de risco para o desenvolvimento de DMPT.....46

Tabela 2. Análise de fatores de risco para DMPT através de regressão logística47

Tabela 3. Comparação dos parâmetros laboratoriais entre pacientes que desenvolveram DMPT e controles aos 1^o e 5^o anos48

INTRODUÇÃO

1.1. Considerações Iniciais

O transplante renal é a melhor forma de terapia substitutiva da função renal. Comparado à hemodiálise e à diálise peritoneal, propicia prolongamento da sobrevida e melhor qualidade de vida ao paciente, por oferecer uma substituição mais completa das funções renais, maior autonomia nas atividades cotidianas e até maior participação em atividades físicas (Pestana, 2001).

O transplante renal também é uma modalidade menos onerosa de tratamento da uremia. Em 1987, o custo-efetividade do transplante renal no Brasil era de 35 a 65% menor do que a hemodiálise e de 40 a 70% menor que a diálise peritoneal (Sesso et al, 1987). Proporção semelhante era descrita em estatísticas internacionais (Karlberg et al, 1995; Laupacis et al, 1996). Desde então, a tendência vem se modificando e atualmente os custos com os tratamentos dialíticos estão se reduzindo, uma vez que máquinas, materiais descartáveis, filtros e linhas têm sido comercializados em larga escala. Por outro lado, a utilização de novas drogas imunossupressoras, de preço mais elevado, tem tornado o custo financeiro do transplante renal semelhante ao do paciente renal crônico em diálise (Laupacis et al, 1996). Assim, ocorre uma busca por protocolos de imunossupressão menos tóxicos e onerosos, para que o transplante renal permaneça sendo uma terapia custo-efetiva (Pestana, 2001).

A rejeição aos enxertos permanece sendo o principal empecilho à boa evolução dos transplantes. Ocorre a partir de uma resposta imunológica do receptor ao aloenxerto, que é fundamentalmente uma reação inflamatória celular e humoral, na qual participam principalmente linfócitos T, linfócitos B, macrófagos e anticorpos.

1.2. A Resposta Imune ao Aloenxerto

As células precursoras dos linfócitos T, originadas na medula óssea, maturam no timo de onde se distribuem para o sangue e tecidos linfóides periféricos. Usualmente, células T não reagem com antígenos protéicos intactos, mas se ligam àqueles processados em pequenos peptídeos e acoplados aos antígenos do complexo principal de imunohistocompatibilidade (CPH), na superfície de células apresentadoras de antígenos (APC) ou células alvos (Lanier, 1992). Assim, o receptor de antígeno da célula T (TCR) recebe o sinal inicial da presença do aloenxerto pelas células apresentadoras de antígenos.

Os linfócitos CD4+ e CD8+ se ligam ao componente monomórfico do CPH, respectivamente ao de classe II e de classe I, o que estimula a redistribuição de proteínas de superfície (CD2, CD5 e a organização do complexo TCR/CD3). Após estimulação pelo TCR, ocorre fosforilação das projeções intracelulares do CD3, o que resulta em liberação de citocinas e interações entre moléculas de superfície celular, com ativação de mais linfócitos T (CD4+ e CD8+), linfócitos B e outros leucócitos pró-inflamatórios.

A fase inicial desse processo desencadeia também a ativação de uma série de tirosina proteína cinases, que fosforilam e ativam a coenzima

fosfolipase C, que por sua vez hidrolisa o fosfolípido difosfato de fosfatidilinositol, gerando diacilglicerol e trifosfato de inositol. Este último aumenta rapidamente os níveis intracelulares de cálcio livre, que se liga a calmodulina. A associação cálcio-calmodulina ativa então cinases dela dependentes, como a calcineurina.

Com o aumento intracelular de cálcio livre, o diacilglicerol estimula a atividade da proteica C cinase (PKC). O cálcio livre intracelular aumentado e a ativação sustentada da PKC atuam em conjunto, dando impulso à expressão de proteínas nucleares reguladoras e de genes centrais ao crescimento celular. A calcineurina desfosforilada atua no fator nuclear de ativação das células T (NFAT), que se dirige ao núcleo e causa a transcrição dos genes para interleucina 2 (IL2), interleucina 4 (IL4) e interferon-gama, promovendo a secreção de tais citocinas.

Ocorre também a participação de sinais coestimulatórios a esta ativação sustentada. No contato com a célula apresentadora de antígeno com o linfócito T, são produzidas citocinas inflamatórias, que induzem a expressão de moléculas de adesão na superfície celular. Tais moléculas permitem a adesão dos leucócitos ao endotélio vascular e sua migração transendotelial, mas também promovem mais contatos entre células T e células apresentadoras de antígeno, bem como transdução de sinais regulatórios ao linfócito T em via independente de cálcio e PKC, não sendo, portanto, sensível aos bloqueadores da calcineurina (Pestana, 2001).

Depois de induzida a transcrição do gene da IL2, sua produção e secreção pelos linfócitos resultam na proliferação clonal dos mesmos. Os

linfócitos T com capacidade citotóxica agredem as células do aloenxerto através de enzimas líticas.

1.3. Principais Imunossuppressores Farmacológicos - Influência no Metabolismo Glicídico

Os agentes imunossuppressores utilizados em transplante de órgãos são fármacos capazes de bloquear de forma parcial ou completa os eventos celulares descritos acima, impedindo ou tornando mais brandas as reações de aloreconhecimento e agressão.

1.3.1 Azatioprina e Corticosteróides

Nas décadas de 60 e 70, as drogas utilizadas eram basicamente a azatioprina e os corticosteróides. No entanto, são substâncias que produzem imunossupressão insuficiente e têm mecanismos de ação pouco específicos.

Os corticosteróides induzem morte celular dos linfócitos, mas também retardam a migração de neutrófilos e monócitos para áreas inflamatórias. A azatioprina inibe a síntese de DNA, alterando toda a multiplicação celular e não somente a divisão linfocitária, sendo a mielotoxicidade seu principal efeito adverso. Além disso, não é possível estabelecer correlação entre dose e eficácia, ou toxicidade, da azatioprina. As concentrações plasmáticas são muito variáveis e a enzima que a converte em seus metabólitos tem sua atividade variável, conforme o genótipo dos indivíduos (Pestana, 2001).

Os corticosteróides têm acentuada ação diabetogênica. Estudos clínicos evidenciam que eles reduzem a secreção de insulina e provocam resistência à

mesma, diminuindo o número e a afinidade de seus receptores celulares (Weir et al, 2000). A associação de corticosteróides à azatioprina constitui o chamado esquema clássico de imunossupressão, atualmente pouco utilizado. Nele, os corticosteróides eram utilizados em doses altas, sendo muito elevada a incidência de diabetes melito pós-transplante (DMPT), chegando a 46% em uma casuística (Gunnarsson et al, 1980).

A sobrevida do enxerto em um ano, observada com esse esquema imunossupressor, era de 60% para doador cadáver, 95% para doador HLA idêntico e 75% para doador HLA haplo-idêntico (Pestana, 2001).

1.3.2. Ciclosporina

Em 1976, Borel et al demonstraram o efeito imunossupressor da ciclosporina A (CsA), um peptídeo hidrofóbico de 11 aminoácidos, derivado do fungo *Tolypocladium inflatum Gams*. Seu efeito é mais seletivo, afetando parte da população de células linfóides e preservando a linhagem mielóide. Além disso, é possível monitorizar os níveis sanguíneos da CsA, tendo sido demonstrada a correlação entre os níveis séricos com rejeição, imunossupressão eficaz ou toxicidade (Lindholm & Kahan, 1993; Irschik et al, 1984; Klintmalm et al, 1985).

Em 1979, iniciou-se o uso clínico em Cambridge, na Inglaterra. A seguir, estudos clínicos evidenciaram que a CsA produzia melhores resultados na sobrevida de enxertos, comparada à associação entre azatioprina e prednisona. Em 1983, passou a ser utilizada na imunossupressão de transplantados renais, também afetando favoravelmente a sobrevida do enxerto. A CsA tornou-se, então, a base da imunossupressão e um padrão,

contra o qual as novas drogas passaram a ser testadas (Pestana, 2001). O uso em monoterapia evidenciou a ocorrência de muitos efeitos colaterais e fez serem propostos esquemas de uso associado à azatioprina e/ou ao corticosteróide, possibilitando o uso de doses mais reduzidas de todas as drogas, mantendo-se a eficácia na profilaxia da rejeição.

O esquema tríplice, composto por CsA, azatioprina e prednisona substituiu então o esquema clássico, uma vez que os estudos clínicos não comprovaram melhor eficácia na combinação da ciclosporina com azatioprina ou isoladamente com prednisona. Com o novo esquema e o uso de anticorpos antilinfocitários, houve aumento acentuado na sobrevida dos enxertos, chegando a 90% em um ano, com doador cadáver. Tais resultados consagraram os transplantes como procedimentos mais seguros e de manejo mais eficiente, tendo havido então um extraordinário crescimento no número de casos, incluindo-se o transplante de outros órgãos sólidos como o coração, pulmão e fígado.

A ação imunossupressora da CsA ocorre a partir da formação de um complexo heterodimérico com seu receptor citoplasmático, a ciclofilina. A ciclofilina é uma peptidil-propil-isomerase que se liga e inibe a atividade fosfatase da calcineurina. Conseqüentemente, fica inibida a expressão de genes de proteínas nucleares envolvidas na ativação celular e formação de linfócitos T citotóxicos. Um destes substratos é o NFAT, cujo bloqueio é considerado o principal efeito da ciclosporina.

Os efeitos adversos incluem nefrotoxicidade (o mais freqüente), hipertensão arterial, hepatotoxicidade, neurotoxicidade, hirsutismo, hiperplasia gengival, toxicidade gastrointestinal e diabete melito.

A solução de CsA para uso oral existe na forma padrão e na forma microemulsão. A forma padrão foi a primeira a ser utilizada, mas apresenta absorção muito variável, que resulta em biodisponibilidade oscilante entre 5 e 80%, intra e inter-indivíduo. Tal variação na concentração sanguínea foi relacionada à ocorrência de rejeição aguda ou toxicidade e também a pior evolução do transplante a longo prazo. Por isso, foi desenvolvida uma nova formulação farmacêutica, a ciclosporina microemulsão (CSAm).

A CSAm apresenta absorção maior e mais estável. O uso clínico foi iniciado em 1995 e os estudos clínicos evidenciaram menor incidência de rejeição aguda. No entanto, constatou-se uma maior ocorrência de efeitos adversos, entre eles DMPT (Cosio et al, 2001).

No sangue, 60% da droga liga-se aos eritrócitos, 10 a 20% aos leucócitos e o restante circula ligada a lipoproteínas. Tem ampla distribuição e se acumula no fígado, pâncreas, tecido adiposo e rim, em ordem decrescente (Menegazzo et al, 1998). É metabolizada exclusivamente pelo sistema enzimático citocromo P450, em mais de 30 metabólitos. É excretada principalmente pela bile e apenas 6% são excretados pela urina.

As evidências indicam que a CsA desencadeia DMPT diminuindo a produção e inibindo a secreção de insulina, além de reduzir o volume das células beta do pâncreas (Wahlstrom et al, 1992; Hahn et al, 1986; Robertson, 1986; Yale et al, 1985).

Como já foi citado, os corticosteróides também desencadeiam DMPT. Esse efeito é relacionado à dose; progressiva redução nas doses empregadas evidenciaram menores taxas de DMPT. Em alguns dos pacientes com DMPT, o

tratamento hipoglicêmico pode até ser descontinuado, após redução de dose dos corticosteróides (Hricik et al, 1993).

No esquema imunossupressor do tipo clássico, porém, a redução de dose dos corticosteróides foi associada à ocorrência de rejeição. A introdução de regimes incluindo CsA tornou possível a redução das doses dos outros imunossupressores, com melhor controle da rejeição.

No entanto, constatou-se que a CsA também apresentava efeito diabetogênico. E a ocorrência de DMPT revelou-se mais freqüente nos transplantados renais que receberam CsA associada a corticosteróide, do que naqueles tratados com esquema clássico. Acredita-se que exista interação entre prednisona e CsA, resultando em mais efeitos adversos do que os observados no uso dos agentes isoladamente. A CsA, através do sistema enzimático citocromo P450, tem potencial para inibir o metabolismo dos corticosteróides, aumentando seu nível sérico e a ocorrência de efeitos colaterais (Weir et al, 2000).

1.3.3. Tacrolimus

O tacrolimus é um macrolídeo derivado do *Streptomyces tsukubaensis*, com potente ação imunossupressora. Apesar de estruturalmente diferente da CsA, seus efeitos farmacodinâmicos são semelhantes. O tacrolimus também inibe a atividade da calcineurina, ligando-se à imunofilina FKBP-12 ("FK-binding protein isoenzyme 12"), alterando esta via de transdução do sinal de imunoativação nas células T.

O tacrolimus apresenta ainda a capacidade de ligar-se a receptores de corticosteróide ou de progesterona, através de imunofilinas, por ação de

proteínas da fase aguda da inflamação. Ligado ao receptor de corticosteróide, o tacrolimus não se degrada, mas é translocado para o núcleo, onde inibe a transcrição de diversas citocinas inflamatórias. O tacrolimus é utilizado como uma opção à CsA. Nos EUA, seu uso foi iniciado em 1994, em pacientes que apresentavam rejeição aguda refratária. Os resultados foram muito satisfatórios, mas houve elevada incidência de efeitos colaterais, como nefrotoxicidade, neurotoxicidade, doença linfoproliferativa e diabetes melito (Pestana, 2001). Posteriormente, estudos clínicos demonstraram ser mais adequado o uso em doses mais baixas, que mantinham a eficácia com menor toxicidade.

Outros estudos, comparando sua eficácia e segurança com as da ciclosporina padrão, evidenciaram superioridade do tacrolimus, na prevenção da rejeição aguda e da rejeição aguda resistente aos corticosteróides. No entanto, apresentou maior incidência de tremores, parestesias e diabetes melito (Dubernard et al, 2001).

Inicialmente, acreditava-se que o tacrolimus, por mimetizar a ação dos corticosteróides, diminuísse o uso destes, reduzindo também a ocorrência de DMPT (Weir et al, 2000). Até o momento, os dados clínicos não confirmaram esta expectativa, embora não sejam tão extensos quanto os disponíveis sobre CsA. Nos transplantados renais tratados com tacrolimus, a incidência de DMPT varia de 15 a 29% (Todo et al, 1990; Krentz et al, 1993; Scantlebury et al, 1991; Shapiro et al, 1995).

Ainda não está claro o mecanismo primário pelo qual o tacrolimus desencadeia DMPT. Estudos com animais sugerem que os efeitos sejam similares aos da CsA, ou seja, ocorra toxicidade sobre as células beta

pancreáticas, diminuindo a secreção de insulina. Estudos clínicos sugerem que hiperinsulinemia e resistência à insulina sejam a base do DMPT (Weir et al, 2000).

1.3.4. Micofenolatos e Rapamicinas

Estão classificadas entre as drogas chamadas antiproliferativas. Possuem mecanismos de ação bastante distintos e foram incorporadas ao arsenal imunossupressor para o transplante de órgãos sólidos na década de 90. São imunossupressores potentes, que comparados aos esquemas com azatioprina produziram reduções significativas na incidência de rejeição aguda quando usados associados a corticosteróides e inibidores da calcineurina. Não estão *per se* associados ao desenvolvimento de DMPT (Noronha, 2004).

1.4. Diabete Melito

O diabete melito (DM) é uma síndrome metabólica, caracterizada por níveis elevados de glicose plasmática, decorrente de uma deficiência relativa ou absoluta de insulina (Papelbaum et al, 2001).

A hiperglicemia crônica produz o desenvolvimento tardio de complicações vasculares. As alterações microvasculares determinam doença neuropática, retiniana e renal. As macrovasculares resultam em doença coronariana, cérebro-vascular e vascular periférica.

Tais patologias têm má evolução e manejo muito dispendioso. A Associação Americana de Diabete (ADA) estima que o custo anual com tratamentos seja de 44 bilhões de dólares, além de um custo adicional de 54

bilhões de dólares em incapacidade, perda de produtividade e mortes prematuras.

Em 1997, foi proposta a mais recente classificação do DM, formulada a partir de novos conhecimentos sobre a fisiopatologia, a base imunológica e os aspectos genéticos da doença. A classificação foi proposta pela Associação Americana de Diabete (ADA) e, posteriormente, aceita pela Organização Mundial de Saúde (OMS).

1.4.1. Classificação do Diabete Melito

- Diabete do tipo 1
- Diabete do tipo 2
- Outros tipos específicos: aqui estão incluídos os casos de DM secundário a doenças do pâncreas exócrino (pancreatite, neoplasia, etc.), a endocrinopatias (síndrome de Cushing, hipertireoidismo, etc.) e os casos induzidos por drogas;
- Diabete gestacional.

Os tipos 1 e 2 apresentam incidência e prevalência elevadas na população. Em 1997, foi estimado que havia 124 milhões de pessoas no mundo com DM, dos quais 120 milhões com o tipo 2 (Dubernard et al, 2001). Comparados a estes, os outros tipos específicos de diabete são menos freqüentes (1 a 2% da população de diabéticos – Barnett et al, 2002).

1.4.2. Critérios Diagnósticos para Diabetes Melito

- Sintomas de diabetes mais glicemia casual maior ou igual a 200 mg/dL (11,1 mmol/L). Glicemia casual: realizada em qualquer hora do dia, independente do horário da última refeição;
- Glicemia de jejum maior ou igual a 126 mg/dL ou 7,0 mmol/L (jejum de oito horas, uma noite);
- Glicemia duas horas após sobrecarga com 75 g de glicose maior ou igual a 200 mg/dL (11,1 mmol/L).

O teste oral de tolerância à glicose (TOTG) deve ser feito como preconizado pela OMS.

O diagnóstico deve sempre ser confirmado com a realização de novo teste no dia seguinte, a menos que a hiperglicemia e os sintomas sejam óbvios.

É reconhecido um grupo intermediário de indivíduos, em que os níveis glicêmicos não preenchem os critérios para o diagnóstico de DM, mas são muito elevados para serem considerados normais. Constituem as categorias de glicemia de jejum alterada e tolerância à glicose diminuída.

1.4.3. Diabetes Melito Pós-Transplante

Com a melhora da imunossupressão, a sobrevida dos órgãos transplantados tornou-se mais longa. Esta circunstância permitiu a manifestação de complicações, menos freqüentes em épocas em que as sobrevidas eram mais curtas. O diabetes melito pós-transplante (DMPT) demonstrou ser uma complicação séria na evolução do transplante,

aumentando a morbi-mortalidade. No entanto, ainda existem lacunas no conhecimento sobre sua apresentação, fisiopatologia e história natural.

A incidência de DMPT em transplantados renais varia de 2 a 25%. Em estudos clínicos com transplantes de diferentes órgãos e diferentes esquemas imunossupressores, a incidência varia de 2,5 a 24% (Dubernard et al, 2001).

É provável que parte dos casos de DMPT não seja diagnosticada. A tolerância diminuída à glicose e a hiperglicemia crônica podem ser assintomáticas; ademais, por muito tempo não houve consenso sobre critérios diagnósticos específicos para DMPT. Muitos estudos só consideraram pacientes que necessitaram uso de insulina (Dubernard et al, 2001).

Além disso, ocorrem variações nas características demográficas dos receptores e até mesmo no sistema de saúde entre diferentes países, o que resulta em diferença na distribuição de etnias e no seguimento dos receptores após o transplante (Gourishankar et al, 2004).

Para o diagnóstico de DMPT, são recomendados os critérios da OMS (Davidson et al, 2003).

1.4.3.1. Fatores de Risco para DMPT

Os fatores de risco para DMPT, já identificados em estudos clínicos, são (Jindal et al, 1994; Weir et al, 2000):

- Idade no momento do transplante – estudos em transplantados renais sugerem que o risco para DMPT é mais relevante acima dos 40 anos;
- História familiar de DM – ocorrência de DM em familiares colaterais diretos, ou seja, pais, tios, avós e irmãos;
- Tolerância diminuída à glicose prévia ao transplante;

- Etnia negra ou hispânica – há forte evidência de que os afro-americanos e os hispânicos tenham mais risco de desenvolver DMPT do que os caucasianos (Kasiske et al, 2003).

A seguir, estão relacionados outros fatores que ainda têm seu vínculo com o desenvolvimento de DMPT considerado inconclusivo (Weir et al, 2000):

- Peso corporal aumentado (Parikh et al, 2003);
- Transplante de doador cadavérico;
- Portadores de determinados genótipos do sistema HLA: HLA-A28, HLA-A30, HLA-B8, HLA-B18, HLA-Bw15, HLA-Bw42 e HLA-Dw16;
- Sexo masculino (Nyberg et al, 1997);
- Infecção pelo vírus da hepatite C (Simo et al, 1996; Knobler et al, 2000; Davidson et al, 2003).

De Mattos et al publicaram estudo, em 2005, que constatou maior risco para DMPT em pacientes com doença renal policística autossômica dominante, embora não tenha formulado hipótese quanto ao mecanismo dessa associação.

Recentemente, tem sido proposto que o nível sérico de adiponectina (APN) possa estar relacionado ao desenvolvimento de DMPT. A adiponectina é um peptídeo derivado do adipócito, com propriedades antiinflamatórias e insulino-sensibilizantes. Em estudo conduzido por Bayes et al (2004), o baixo nível sérico de adiponectina foi considerado um fator preditivo independente para o desenvolvimento de DMPT, em pacientes transplantados renais.

1.4.3.2. Características do DMPT

O tempo de início do DMPT pode variar de algumas semanas até vários anos, ocorrendo mais freqüentemente no decorrer do primeiro ano após o transplante. Foi relatado início mais precoce após pulsoterapia com metilprednisolona (Weir et al, 2000).

Estudos realizados sobre o tema raramente fornecem alguma informação sobre a severidade do DMPT, o tipo de tratamento mais utilizado, a dificuldade do controle glicêmico e o impacto na qualidade de vida dos pacientes (Montori et al, 2002). Em parte, isso ocorre pelas diferenças na definição do DMPT. Alguns autores excluem pacientes que não utilizaram insulina (Weir et al, 2000).

No Brasil, em estudo realizado por Matos et al (1996), a forma mais freqüente de apresentação do DMPT foi a hiperglicemia, constatada nos exames de rotina. Como tratamento hipoglicemiante inicial, a maior parte dos pacientes (59,5%) necessitou insulina exógena e aproximadamente um terço dos pacientes (28,6%) apresentou transitoriamente o DMPT, normalizando a glicemia em períodos que variaram de um a oito meses (média $3,4 \pm 2,2$ meses).

1.4.3.3. Impacto Clínico do DMPT

O DMPT é uma complicação relacionada à imunossupressão e representa aumento da morbidade e mortalidade nos indivíduos

transplantados, aumentando também, segundo alguns autores, o risco para a perda do enxerto (Weir et al, 2000; Rizza et al, 1982).

Os pacientes com DMPT apresentam risco aumentado para o desenvolvimento das complicações micro e macrovasculares do diabetes. Também as complicações infecciosas, vistas nos pacientes diabéticos, acometem os pacientes com DMPT (Weir et al, 2000).

O diabetes melito é um fator de risco independente para doença cardiovascular em qualquer população. Tanto hiperglicemia quanto hiperinsulinemia promovem o processo aterosclerótico (Laakso et al, 1986; Schneider et al, 1993). O desenvolvimento de DMPT, portanto, aumenta o já elevado risco para doença cardiovascular presente na população de transplantados renais (Dubernard et al, 2001; Davidson et al, 2004).

Em 1998, Miles et al relataram a ocorrência de neuropatia e nefropatia relacionada a diabetes em pacientes com DMPT. A incidência de perda de função do enxerto, causado por nefropatia diabética, não foi ainda corretamente quantificada, por ser de desenvolvimento lento.

Além da ocorrência de nefropatia diabética, acredita-se que o DMPT esteja associado a uma aumentada incidência de perdas do enxerto. Hipertensão arterial mal controlada, freqüente na população de transplantados, acelera a injúria glomerular (Klahr et al, 1994). A hiperglicemia pode aumentar a síntese de alguns fatores de crescimento, que são mediadores de fibrose renal, promovendo, no mesângio, a expansão da matriz e a hiperplasia celular (Noble et al, 1997). Tais fatores de crescimento também devem estar envolvidos no desenvolvimento da nefropatia crônica do enxerto, que foi a

causa predominante de perda de função entre os pacientes com DMPT, no estudo conduzido por Miles et al (1998).

A imunodepressão associada ao DM aumenta o risco de sepsis na população de pacientes transplantados. Estudos controlados evidenciaram diferença significativa nas complicações infecciosas, maior no grupo de diabéticos pós-transplante. Embora não tenham mostrado diferença significativa na mortalidade, o número de óbitos relacionado a sepsis também foi maior nestes grupos (Sumrani et al, 1991; Miles et al, 1998).

1.4.3.4. Estratégias para Redução do Risco de DMPT

- Uma vez identificados fatores de risco para DMPT, deve-se avaliar a possibilidade de individualização do esquema imunossupressor.

- O peso corporal aumentado e a infecção por vírus da hepatite C, previamente ao transplante, são condições passíveis de modificação (Kasiske et al, 2003). No entanto, as evidências de que sejam fator de risco para DMPT são contraditórias (Vesco et al, 1996; Sumrani et al, 1991; Roth et al, 1989; Gentil et al, 2002).

- A presença de fatores de risco bem estabelecidos e não modificáveis, tais como idade, etnia e história familiar de DM deve orientar a escolha do esquema imunossupressor. Embora os corticosteróides sejam utilizados, atualmente, em doses mais reduzidas, as doses adicionais utilizadas no tratamento da rejeição aguda podem aumentar o risco para DMPT (Vesco et al, 1996; Jindal et al, 1994). Em vários estudos, as evidências indicam que o uso de tacrolimus é associado a um risco maior de DMPT do que o uso de CsA,

principalmente em transplantados renais (Pirsch et al, 1997; Neylan, 1998; Mayer et al, 1997).

- Os esquemas imunossupressores devem, portanto, limitar a dose e a duração do tratamento com corticosteróides. Nos transplantados renais, recomenda-se a preferência de ciclosporina sobre o tacrolimus. Da mesma forma, nos pacientes em uso de tacrolimus que desenvolverem DMPT, deve ser considerada a possibilidade de conversão para ciclosporina (Dubernard et al, 2001).

1.4.3.5. Manejo do DMPT

A exemplo do que ocorre em qualquer tipo de diabetes melito, o tratamento do DMPT deve buscar principalmente a otimização do controle glicêmico e o controle rigoroso da pressão arterial, objetivando a prevenção das complicações agudas e a longo prazo.

Na população de diabéticos do tipo 1 e 2, existem fortes evidências de que o controle da glicemia reduza a morbidade e a mortalidade. Embora não existam estudos descrevendo tais evidências na população de transplantados, a lógica indica que a evolução seja idêntica.

A escolha do tratamento hipoglicemiante deve ser individualizada. Entre os hipoglicemiantes orais, as sulfoniluréias são as mais freqüentemente empregadas. Todas têm metabolismo hepático e algumas apresentam excreção renal expressiva. A indicação dependerá, portanto, da integridade das funções hepática e renal. Em casos de funções muito alteradas, é preferível o uso de insulina. As sulfoniluréias de ação mais longa têm maior risco de hipoglicemia e devem ser evitadas em pacientes mais idosos. Alguns tipos

podem apresentar aumento ponderal como efeito adverso (Dubernard et al, 2001).

A metformina (biguanida) é a droga de escolha para pacientes obesos. Porém, não deve ser usada em pacientes com disfunção renal, por aumentar o risco de acidose láctica (Dubernard et al, 2001).

Conforme a evolução da doença, pode haver necessidade de terapêutica combinada (sulfoniluréia e metformina) ou até insulina.

Uma vez que a resistência à insulina é mecanismo significativo no surgimento do DMPT, têm sido realizados estudos utilizando as drogas da classe tiazolinediona, que atuam melhorando a sensibilidade à insulina. Estudo conduzido por Luther et al (2004) sugere que pioglitazona seja seguro e eficaz, no manejo do DMPT. Villanueva et al, 2005, conduziu estudo sobre o uso de rosiglitazona em transplantados renais e hepáticos, com DMPT já controlado com insulina e descreve, nos resultados, que 91% dos pacientes tiveram a insulina descontinuada, após 3 a 4 meses de tratamento simultâneo.

1.5. Considerações Finais

Uma vez que o transplante representa uma alternativa de tratamento tão vantajosa ao paciente urêmico, não devem ser poupados esforços no sentido de prevenir e detectar precocemente as complicações que poderão estar associadas a ele. O DMPT é uma complicação cujas conseqüências não podem ser, de forma alguma, subestimadas. Por essa razão, consensos sobre os critérios diagnósticos, estudos sobre a evolução e diretrizes sobre o manejo são necessários e urgentes.

Este estudo foi delineado buscando-se testar a hipótese de que existam fatores de risco para o desenvolvimento de DMPT identificáveis na população de pacientes transplantados renais. Da mesma forma, consideramos a hipótese de que o desenvolvimento de DMPT renal está associado a maiores índices de perdas de enxertos e maior mortalidade.

2 . REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARNETT P, BRAUNSTEIN GD. Diabetes Mellitus. In: ANDREOLI TE. **Cecil Medicina Interna Básica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. P. 524-534.
- BAYES B et al. Adiponectina and risk of new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. **Transplantation**, v.78(1), p. 26-30, 2004.
- BOREL Jf et al. Biological effects of cyclosporin A: a new antilymphocytic agent. **Agents Actions**, v. 6, p. 468-475, 1976.
- COSIO FG et al. Post-transplant diabetes mellitus: Increasing incidence in renal allograft recipients transplanted in recent years. **Kidney International**, v. 59, p. 732-737, 2001.
- DAVIDSON JA, WILKINSON A . New-Onset Diabetes after Transplantation: 2003 International Consensus Guidelines. **Transplantation**, v. 75, S1-S24 (suppl 10), 2003.
- DAVIDSON JA, WILKINSON A . New-Onset Diabetes after Transplantation 2003 International Consensus Guidelines: an endocrinologist's view. **Diabetes Care**, v. 27, p. 805-812, 2004.
- De MATTOS AM et al. Autosomal-dominant polycystic kidney disease as a risk factor for diabetes mellitus following renal transplantation. **Kidney International**, v. 67(2), p. 714-20, 2005.
- DUBERNARD J, FREI U. Diabetes Mellitus in Transplantation. **Transplantation Proceedings**, v. 33, S1-S39 (suppl 5), 2001.
- GENTIL MA et al. Incidence of diabetes mellitus requiring insulin treatment after renal transplantation in patients with hepatitis C. **Nephrology, Dialysis, Transplantation**, v.17, p. 887-891, 2002.
- GOURISHANKAR S et al. Development of Diabetes Mellitus Following Kidney Transplantation: A Canadian Experience. **American Journal of Transplantation**, v. 4, p. 1876-1882, 2004.
- GUNNARSSON R et al. Steroid diabetes – A sign of overtreatment with steroids in the renal graft recipients? **Scandinavian Journal of Urology and Nephrology**, v. 54, p. 135-138, 1980.
- HAHN HJ et al. Toxic Effects of Cyclosporine on the Endocrine Pancreas of Wistar Rats. **Transplantation**, v. 41, p. 44-47, 1986.

- HRICIK DE et al. Steroid-free, cyclosporine-based immunosuppression after renal transplantation: A meta-analysis of controlled trials. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 4, p. 1300-1305, 1993.
- IRSCHIK E et al. Cyclosporine blood levels do correlate with clinical complications. **Lancet**, v. 2, p. 692-693, 1984.
- JINDAL RM. Post-transplant diabetes mellitus – a review. **Transplantation**, v.58, p. 1289-1298, 1994.
- KALHAM SC, ADAM PAJ. Inhibitory effect of prednisolone on insulin secretion in man: Model for duplication of blood glucose concentration. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 41, p. 600-610, 1975.
- KARLBERG I, NYBERG G. Cost-effectiveness studies of Renal Transplantation. **International Journal of Technology Assessment in Health Care**, v. 11, n. 3, p. 611-622, 1995.
- KASISKE LB et al. Diabetes Mellitus after Kidney Transplantation in the United States. **American Journal of Transplantation**, v. 3, p. 178-185, 2003.
- KLAHR S et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. **New England Journal of Medicine**, v. 330, p. 877-884, 1994.
- KLINTMALM G et al. Cyclosporine plasma levels in renal transplant patients. Association with renal toxicity and allografts rejection. **Transplantation**, v. 39, p. 132-137, 1985.
- KNOBLER H et al. Increased risk of type 2 diabetes in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus infection. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 75, p. 355-359, 2000.
- KRENTZ AJ et al. Metabolic effects of cyclosporine A and FK506 in liver transplant recipients. **Diabetes**, v. 42, p. 1753-1759, 1993.
- LAAKSO M et al. Lipid and lipoprotein abnormalities associated with coronary heart disease in-patients with insulin-dependent diabetes mellitus. **Arteriosclerosis**, v. 6, p. 679-684, 1986.
- LAUPACIS A et al. A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. **Kidney International**, v. 50(1), p.235-242, 1996.
- LANIER L. Células da Resposta Imune: Linfócitos e Fagócitos Mononucleares. In: STITES DP, TERR AI. **Imunologia Básica**. Rio de Janeiro: Prentice Hall do Brasil, 1992. P. 47-56.

- LINDHOLM A, KAHAN BD. Influence of cyclosporine pharmacokinetics, trough concentrations, and AUC monitoring on outcome after kidney transplantation. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 54, p. 205-218, 1993.
- LUTHER P, BALDWIN D Jr. Pioglitazone in the management of diabetes mellitus after transplantation. **American Journal of Transplantation**, v. 4, n. 12, p. 2135-8, 2004.
- MATOS CM et al. Diabetes pós-transplante renal: ocorrência, aspectos clínicos e possíveis fatores de risco. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 17, n. 3, p. 177-184, 1995.
- MAYER AD 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.
- MENEGAZZO LA, URSICH MJM, IANHEZ LE. Revisão/Atualização em Transplante Renal: Efeito da ciclosporina A no metabolismo glicídico. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 20, n.1, p. 83-88, 1998.
- MILES AM et al. Diabetes mellitus after renal transplantation. **Transplantation**, v. 65:p. 380-384, 1998.
- MONTORI VM et al. Posttransplant Diabetes: A systematic review of the literature. **Diabetes Care**, v. 25, p. 583-592, 2002.
- NAM JH et al. β -Cell dysfunction rather than insulin resistance is the main contributing factor for the development of postrenal transplantation diabetes mellitus. **Transplantation**, v. 71, p. 1417-1423, 2001.
- NEYLAN JF for the FK506 Kidney Transplant Study Group: Racial differences in renal transplantation after immunosuppression with tacrolimus vs cyclosporine. **Transplantation**, v. 65, p. 515-523, 1998.
- NOBLE NA, BORDER WA. Angiotension II in renal fibrosis. Should TGF-beta rather than blood pressure be the therapeutic target? **Seminars in Nephrology**, vol. 17, p. 455-466, 1997.
- NORONHA IL. Imunossupressão com Agentes Farmacológicos. In: Manfro RC, Noronha IL, Pacheco e Silva Filho, A. **Manual de Transplante Renal**. São Paulo: Manole, 2004. P. 85-98.
- NYBERG G, BLOHME I, NORDEN G. Gender differences in a kidney transplant population. **Nephrology, Dialysis, Transplantation**, v. 12, p. 559-563, 1997.

- PAPPELBAUM M et al. Comorbidade psiquiátrica no paciente diabético. **Psiquiatria na Prática Médica**, v. 34(3), p. 82-85, 2001.
- PARIKH CR et al. Obesity as an independent predictor of posttransplant diabetes mellitus. **Transplantation Proceedings**, v. 35, n. 8, p. 2922-2926, 2003.
- PESTANA JOM. **Análise de Ensaio Terapêuticos que Convergem para a Individualização da Imunossupressão no Transplante Renal**. São Paulo: USP, 2001. 178 pg. Texto para Obtenção do Título de Livre Docente, Departamento de Medicina, Disciplina de Nefrologia. Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2001.
- PIRSCH JD 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. 21, S5-S19 (suppl 1), 1998.
- RIZZA MA, MANDARINO LJ, GERICH JE. Cortisol-induced insulin resistance in man: Impaired suppression of glucose production and stimulation of glucose utilization due to a postreceptor defect of insulin action. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 54, p.131-138, 1982.
- ROBERTSON RP. Cyclosporine-induced inhibition of insulin secretion in isolated islets and HIT cells. **Diabetes**, v. 35, p. 1016-1019, 1986.
- ROMAGNOLLI J et al. Post-transplant diabetes mellitus: a case-control analysis of the risk factors. **Transplant International**, v. 18, p. 309-312, 2005.
- ROTH D et al. Post-transplant hyperglycemia: Increased incidence in cyclosporine-treated renal allograft recipients. **Transplantation**, v. 47, p. 278-281, 1989.
- SCHNEIDER DJ, NORDT TK, SOBEL BE. Attenuated fibrinolysis and accelerated atherogenesis in type II diabetic patients. **Diabetes**, v. 42, p. 1-7, 1993.
- SCLANTEBURY V et al. New onset of diabetes in FK506 vs cyclosporine treated kidney transplant recipients. **Transplantation Proceedings**, v. 23, p.3169-3170, 1991.
- SESSO R et al. Custo-efetividade do tratamento da insuficiência renal crônica terminal do Brasil. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v.9(3), p. 45-41, 1987.
- SHAPIRO R et al. A prospective, randomized trial of FK506/prednisone vs FK506/azathioprine/prednisone in renal transplant patients. **Transplantation Proceedings**, v. 27, p. 814-817, 1995.

- SIMO R et al. High prevalence of hepatitis C virus infection in diabetic patients. **Diabetes Care**, v. 19, p. 998-1000, 1996.
- SUMRANI NB et al. Diabetes mellitus after renal transplantation in the cyclosporine era – an analysis of risk factors. **Transplantation**, v. 51, p. 343-347, 1991.
- TODO S et al. Liver, kidney, and thoracic organ transplantation under FK506. **Annals of Surgery**, v. 212, p. 295-307, 1990.
- VESCO L et al. Diabetes mellitus after renal transplantation: Characteristics, outcome, and risk factors. **Transplantation**, v. 61, p.1475-1478, 1996.
- VILLANUEVA G, BALDWIN D. Rosiglitazone therapy of posttransplant diabetes mellitus. **Transplantation**, v. 80(10), p.1402-5, 2005.
- WAHLSTROM HE et al. Recovery and hypersecretion of insulin and reversal of insulin resistance after withdrawal of short-term cyclosporine treatment. **Transplantation**, v. 53, p. 1190-1195, 1992.
- WEIR MR, FINK JC. Risk for Posttransplant Diabetes Mellitus With Current Immunosuppressive Medications. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 34, n. 1, p.1-13, 2000.
- YALE JF et al. Effects of cyclosporine: glucose tolerance in the rat. **Diabetes**, v. 34, p. 1309-1313, 1985.

3. OBJETIVOS

3.1. Avaliar a incidência de diabetes melito pós transplante (DMPT) em pacientes transplantados renais em uso de ciclosporina;

3.2. Identificar os fatores de risco para o desenvolvimento de DMPT, em pacientes transplantados renais em uso de ciclosporina;

3.3. Avaliar o impacto do DMPT na função renal e na sobrevida de pacientes e enxertos, em pacientes transplantados renais em uso de ciclosporina e que desenvolveram diabetes melito.

DIABETE MELITO PÓS-TRANSPLANTE EM PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAI TRATADOS COM CICLOSPORINA.

Leslie Copstein ¹
João Pedro Garcia ²
Themis Zelmanovitz ³
Roberto C. Manfro ^{1,2}

¹ Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul; ² Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre; ³ Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Palavras-chave: Transplante renal, Imunossupressores, Inibidores da Calcineurina

Autor para correspondência:

Roberto C. Manfro
Serviço de Nefrologia
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350
Porto Alegre, RS. Brasil
CEP: 90035-003
rmanfro@hcupa.ufrgs.br

Resumo

Fundamentos. O diabetes melito pós-transplante (DMPT) é uma complicação freqüente, que tem implicações na morbidade e mortalidade dos pacientes transplantados renais, estando também associado a maior risco de perda da função dos enxertos.

Métodos. Estudo retrospectivo, tipo caso-controle. Pacientes que desenvolveram DMPT constituíram o grupo de casos e foram comparados com pacientes que não apresentaram diabetes melito (DM) prévio ou após o transplante (controles) e pacientes com DM prévio ao transplante renal.

Resultados. Entre 476 pacientes incluídos no estudo, quarenta e três desenvolveram DMPT (incidência de 9%). Na análise univariada, identificaram-se como fatores de risco para desenvolvimento de DMPT o peso corporal e o índice de massa corporal (IMC). Os modelos de análise multivariada que incluíram idade, etnia, peso e IMC mostraram que peso e IMC perderam significância estatística, quando controlados para etnia e idade. Nos grupos DMPT e controles, a evolução em cinco anos evidenciou significativa redução na TFG, estimada pela fórmula de Nankivell e aumento do nível sérico de creatinina. No entanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre estes dois grupos. As análises de sobrevidas dos pacientes em dez anos evidenciaram diferença, estatisticamente significativa, somente entre o grupo controle e o grupo de diabéticos pré-transplante, sendo menor no último ($P=0,008$). As sobrevidas dos enxertos em dez anos não apresentaram diferenças significativas entre os grupos.

Conclusões. Em pacientes tratados com ciclosporina, a incidência de DMPT na miscigenada população brasileira é semelhante à encontrada em outros

locais, com menor miscigenação. O IMC e peso corporal são fatores de risco para o desenvolvimento de DMPT e quando presente, esta condição não altera significativamente a sobrevida de pacientes e enxertos até 10 anos após o transplante renal.

Introdução

O diabetes melito pós-transplante é uma complicação comum, com potencial para afetar desfavoravelmente a evolução do paciente transplantado e do enxerto (1). Sua ocorrência está relacionada ao uso de drogas imunossupressoras como os corticosteróides e os inibidores da calcineurina sendo, entre estes, mais freqüentemente descrito nos pacientes tratados com tacrolimus do que naqueles tratados com ciclosporina (2-4). Outros fatores de risco para o desenvolvimento de DMPT tais como etnia, determinados antígenos do sistema HLA, idade no momento do transplante, história familiar de diabetes melito, tolerância diminuída à glicose prévia ao transplante, sexo masculino, transplante de doador cadavérico e peso corporal aumentado, têm sido descritos, porém com resultados menos consistentes (1,5). Recentemente, novos fatores de risco têm sido sugeridos. A associação entre o vírus da hepatite C (HCV) a aumento na incidência de diabetes melito, tanto na população geral como em pacientes transplantados foi relatada (6,7) e a possível associação a doença renal policística autossômica dominante (8). Foi também proposto que o nível sérico de adiponectina, um peptídeo derivado dos adipócitos com propriedades antiinflamatórias e insulino-sensibilizantes, possa estar relacionado ao desenvolvimento de DMPT. Baixos níveis de adiponectina

foram considerados um fator preditivo independente para o desenvolvimento de DMPT em pacientes transplantados renais (9).

A ciclosporina permanece sendo um imunossupressor largamente utilizado em transplante renal, via de regra associada a corticosteróides, representando assim a imunossupressão com duas drogas diabetogênicas e, portanto, um fator de risco para o DMPT. Por outro lado, fatores peculiares a diferentes populações, tais como a sua diversidade genética, podem influenciar a incidência desta complicação (10,11). Desta forma, os objetivos deste estudo foram os de avaliar a incidência de DMPT em uma coorte de pacientes transplantados renais, oriundos de uma população altamente miscigenada como a população brasileira e, adotando uma estratégia de estudo caso-controle, avaliar os fatores de risco para o desenvolvimento de DMPT e o seu impacto na sobrevida de pacientes e enxertos renais.

Pacientes e Métodos

Para a determinação da incidência, foram avaliados retrospectivamente os prontuários e folhas de fluxo de exames laboratoriais de todos os pacientes adultos transplantados entre janeiro de 1989 e dezembro de 2002, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Foram excluídos da análise os pacientes com evolução inferior a três meses por perda de enxerto ou óbito, desde que não tivessem desenvolvido DMPT neste período, e os que não utilizaram ciclosporina como parte do seu regime imunossupressor. Foram analisados separadamente os pacientes com diabetes melito pré-transplante. Os critérios para o diagnóstico de diabetes melito foram os propostos pela Organização Mundial da Saúde (12): sintomas de diabetes mais glicemia casual maior ou

igual a 200 mg/dL, ou glicemia de jejum maior ou igual a 126 mg/dL ou glicemia duas horas pós-sobrecarga com 75 g de glicose maior ou igual a 200 mg/dL.

Para a análise dos fatores de risco, os pacientes que desenvolveram DMPT constituíram o grupo de casos (grupo DMPT) e pacientes que não apresentaram diabetes melito prévio ou após o transplante foram selecionados como controles e foram pareados com os casos por sexo e tipo de doador, na proporção de dois controles para cada caso e selecionando-se, respeitados os critérios anteriores, os pacientes transplantados imediatamente antes e imediatamente após o caso índice. O terceiro grupo, utilizado para as comparações de sobrevividas, foi constituído por pacientes que apresentavam DM previamente ao transplante renal (grupo DM).

No grupo de casos, registraram-se a data do diagnóstico do DMPT, o tipo de apresentação clínica do DM, os tratamentos utilizados, assim como se houve ou não reversão do DMPT no decorrer do tempo. Casos e controles foram avaliados quanto à presença de fatores de risco para o desenvolvimento de DMPT. Foram avaliados os seguintes dados demográficos e antropométricos: sexo, etnia, idade no momento do transplante, tipo de doador (vivo ou cadáver), peso, altura, índice de massa corporal (IMC), infecção pelo vírus da hepatite C e história familiar de DM.

Foram também avaliados nestes grupos a doença que levou a insuficiência renal crônica e a modalidade de diálise prévia ao transplante, compatibilidade HLA nos transplantes de doador vivo, tempos de isquemia quente, isquemia fria e implante, ocorrência de necessidade de diálise na primeira semana após o transplante, comorbidades presentes no momento do transplante (hipertensão arterial, dislipidemia, cardiopatia isquêmica, doença

pulmonar obstrutiva crônica, obesidade, vasculopatia periférica, tabagismo, etilismo e doença péptica), imunossupressores utilizados e suas doses cumulativas (ciclosporina, prednisona, metilprednisolona, azatioprina e micofenolato mofetil), ocorrência de rejeição aguda, dose total de corticosteróides utilizada em tratamento(s) para rejeição aguda, número de pulsoterapias, ocorrência de rejeição córtico-resistente, necessidade e dose total utilizada de OKT3®.

A evolução laboratorial foi avaliada em cinco anos, entre os grupos DMPT e controle, quanto à taxa de filtração glomerular, obtida pela fórmula de Nankivell (13) e níveis séricos de glicemia em jejum, potássio, hematócrito, hemoglobina e bicarbonato. Entre os grupos DMPT e DM, a evolução da função renal em cinco anos foi avaliada pela taxa de filtração glomerular estimada. As sobrevidas de enxertos e pacientes foram avaliadas até 10 anos nos três grupos.

Análises Estatísticas

Os resultados foram apresentados como dados absolutos, porcentagens, médias e desvios-padrão. Foi utilizado o teste estatístico *t* de Student para comparação de dados contínuos com distribuição normal. Variáveis categóricas foram analisadas pelo teste Qui-quadrado. Foi utilizada regressão logística múltipla para estimar a razão de chances (“odds ratio”) para o desenvolvimento de DMPT em relação à exposição aos possíveis fatores de risco. A comparação da evolução da queda da filtração glomerular, entre os grupos, foi medida por análise de variância para medidas repetidas. As sobrevidas foram avaliadas pela análise de Kaplan-Meier, pelo teste Log Rank

e regressão de Cox. O nível de significância utilizado foi o de $P < 0,05$. As análises foram feitas no programa estatístico SPSS versão 12.0.

Resultados

Incidência de DMPT. Após as exclusões, restaram 476 pacientes para análise da incidência de DMPT e formação do grupo controle. Quarenta e três pacientes desenvolveram DMPT, resultando em incidência de 9% no período (figura 1). O DMPT surgiu, em média, 13 meses após o transplante. O prazo de início mais freqüente foi de até dois meses após o transplante (18 casos, 41,8%) e a maioria dos casos (36 casos, 83,7%) ocorreu no primeiro ano pós-transplante. Vinte e cinco pacientes com DM pré-transplante foram transplantados no período, representando 5,3% do total da amostra constituída para este estudo.

Figura 1.

Fatores de risco para desenvolvimento de DMPT. No grupo DMPT, a média de idade dos pacientes foi de $43,5 \pm 9$ anos. Vinte e nove (67,4%) eram do sexo masculino, 28 (65%) tiveram doador cadavérico e nove (21%) eram de etnia não caucasóide. No momento do transplante, vinte e sete (62,7%) tinham idade maior de 40 anos, 12 (27,9%) tinham história familiar de DM e 22 (51%) apresentavam anticorpos anti-HCV (Tabela 1). Na comparação com o grupo controle não foram observadas diferenças significativas nos parâmetros citados acima. Da mesma forma não houve diferença estatisticamente significativa com relação à nefropatia causadora da insuficiência renal, modalidade de diálise

prévia ao transplante e dados relativos ao transplante (dados não mostrados). Houve diferença, estatisticamente significativa, no peso corporal ($67,9 \pm 12,5$ versus $65,1 \pm 11,7$ kg; $P=0,05$) e no IMC ($24,7 \pm 3,6$ versus $23,3 \pm 3,4$ kg/m²; $P=0,04$), maiores no grupo DMPT com relação aos controles.

Tabela 1.

Em análise multivariada, controlando-se peso e IMC para etnia e idade, observou-se que as diferenças nos resultados perderam significância estatística (tabela 2).

Tabela 2.

Todos os pacientes utilizaram ciclosporina e prednisona com ou sem azatioprina, micofenolato mofetil ou sirolimus no regime imunossupressor. Entre os pacientes incluídos nos três grupos analisados, 6 (3,9%) utilizaram apenas prednisona e ciclosporina; em 2 a estas drogas acresceu-se sirolimus (1,3%); 26 (16,9%) utilizaram micofenolato mofetil e 120 (77,9%) fizeram uso de azatioprina como um terceiro componente de seu regime imunossupressor.

Apresentação clínica e dados laboratoriais. Em quarenta e dois pacientes (97,6%), o DMPT manifestou-se por hiperglicemia e seus sintomas clínicos decorrentes. Em um paciente, a apresentação foi coma hiperosmolar. Três pacientes (6,9%) fizeram o tratamento hipoglicemiante com glibenclamida, seis (13,9%) foram manejados com dieta e 34 (79%) necessitaram o uso de

insulina. Sete pacientes (16,2%) apresentaram normalização da glicemia, sem uso de hipoglicemiantes ou insulina, em média 22 meses (variação de 1,7 a 52 meses) após o início do DMPT. A média da primeira glicemia de jejum alterada foi 372 mg/dL (variação de 130 a 1484 mg/dL).

Na avaliação laboratorial ao longo de cinco anos, observou-se nos grupos DMPT e controle piora na creatinina sérica ($P=0,014$) e da TFG estimada ($P=0,004$) (Tabela 3), independente do grupo. Os decaimentos ("slopes") da TFG estimada foram semelhantes em ambos os grupos. No grupo DMPT a taxa média de decaimento foi de 1,7 mL/min/ano e no grupo controle foi de 1,4 mL/min/ano ($P=0,583$).

Além disso, foram observados queda progressiva do hematócrito ($P=0,004$) e aumentos nos níveis séricos de potássio ($P=0,001$), nos dois grupos, sem diferenças significativas entre eles (Tabela 3).

Tabela 3.

Na comparação entre DMPT e DM, a evolução em cinco anos não mostrou diferenças estatisticamente significativas na taxa de filtração glomerular estimada (dados não mostrados).

Análise das sobrevidas. As sobrevidas de enxertos e pacientes dos três grupos, em dez anos, estão demonstradas na figura 2. Aos 10 anos pós-transplante, observou-se que as sobrevidas dos pacientes foram de 88%, 91% e 57%, respectivamente para os grupos DMPT, controles e DM pré-transplante. Da mesma forma, as sobrevidas dos enxertos foram 39%, 57% e 43%, nos

mesmos grupos. A análise pela regressão de Cox mostrou que a sobrevida de pacientes do grupo de diabéticos previamente ao transplante foi significativamente menor que a do grupo controle ($p=0,008$), não havendo diferença com significância estatística nas demais comparações.

Figura 2.

Discussão

O transplante renal é, comprovadamente, a terapia de substituição renal com melhor custo-efetividade. Comparado à hemodiálise e à diálise peritoneal, proporciona ao paciente sobrevida mais longa e de melhor qualidade e ainda tem custos mais baixos (14). No entanto, complicações após o transplante podem comprometer a boa evolução do enxerto ou até mesmo a sobrevida do paciente.

Como já foi dito, o DMPT é uma complicação relacionada à imunossupressão. Segundo alguns relatos, implica em aumento da morbidade e mortalidade e perda de enxertos em transplantados renais (1).

No presente estudo, observamos a incidência de 9% de DMPT em pacientes adultos, tratados com ciclosporina e corticosteróides. Esta incidência está de acordo com a relatada em estudos mais recentes em diferentes populações, que varia de 2 a 50% (10,11,15,16,17). É possível que parte dos casos não seja diagnosticada, uma vez que a tolerância diminuída à glicose e a hiperglicemia crônica podem ser assintomáticas. Além disso, não existe consenso sobre critérios diagnósticos específicos para DMPT e alguns estudos só incluem os pacientes que fizeram uso de insulina (1,16).

Com relação aos fatores de risco estabelecidos para o desenvolvimento de DMPT, nosso estudo constatou significativos, por análise univariada, o peso corporal e o IMC aumentados, no momento do transplante. Por outro lado, nossos achados rejeitam a hipótese de que a infecção pelo HCV seja um fator de risco para o desenvolvimento de DMPT. Este é um achado relevante, uma vez que no Brasil há uma elevada prevalência de infecção pelo HCV nas diferentes modalidades de terapia renal substitutiva e em transplantados renais (18).

O momento da apresentação clínica do DMPT pode variar amplamente, ocorrendo com maior frequência no primeiro ano após o transplante. Da mesma forma, no presente estudo a maioria dos pacientes apresentaram o DMPT no primeiro ano pós-transplante. É no entanto interessante observar que os estudos raramente informam sobre a severidade do DMPT, tratamento mais utilizado e dificuldades do controle glicêmico, provavelmente pelas diferenças na definição da patologia (1,15,19).

Nosso estudo avaliou e comparou a evolução da função dos enxertos por cinco anos entre o grupo DMPT e controles, constatando que houve uma queda significativa na taxa de filtração glomerular em cada grupo, mas não houve diferença significativa entre os grupos. A comparação entre o grupo DMPT e o grupo de diabéticos prévios ao transplante encontrou o mesmo resultado. Embora já relatada (19), a ocorrência de nefropatia relacionada a diabetes em pacientes com DMPT ainda não foi corretamente quantificada, por ser de desenvolvimento lento. Porém, no contexto do DMPT, vários mecanismos podem levar à perda de função de enxertos. A hipertensão arterial mal controlada, freqüente na população de transplantados, acelera a injúria

glomerular (20). A hiperglicemia pode aumentar a síntese de fatores de crescimento, mediadores de fibrose renal, promovendo expansão da matriz e hiperplasia de células mesangiais (21). Tais fatores de crescimento também estão envolvidos no desenvolvimento de nefropatia crônica do enxerto, que foi causa predominante de perda de função entre pacientes com DMPT, em estudo conduzido por Miles e colaboradores, em 1998 (22).

A análise de sobrevividas realizada aos 10 anos, para enxertos e pacientes, mostrou que os pacientes do grupo com diabetes prévia ao transplante teve a sobrevida significativamente menor que o grupo controle. No transplante renal, a morte do paciente é freqüentemente a causa da perda do enxerto e os eventos cardiovasculares têm participação relevante nas causas de morte (23). No DMPT, ocorrem alterações micro e macrovasculares decorrentes da hiperglicemia crônica, o que produz tardiamente doença cardiovascular, entre outras. Portanto, DMPT aumenta o já elevado risco para a doença cardiovascular, presente na população de transplantados (16). Nosso estudo, porém, não constatou diferença estatisticamente significativa na sobrevida de pacientes e enxertos, no grupo DMPT em relação aos outros grupos. É possível que o tamanho da amostra não tenha sido suficiente para esta avaliação.

O uso de corticosteróides está associado a uma elevada incidência de DMPT. A partir de 1983, o uso de ciclosporina na imunossupressão dos transplantes renais aumentou a sobrevida dos enxertos e permitiu uma redução na dose dos corticosteróides, fazendo crer que haveria idêntica redução nos seus efeitos colaterais. No entanto, constatou-se que a ciclosporina apresenta um mecanismo diabetogênico próprio (24), além de potencializar o efeito

diabetogênico dos corticosteróides. Acredita-se que, através do sistema citocromo P450, a ciclosporina iniba o metabolismo do corticosteróides, aumentando seu nível sérico e aumentando seus efeitos colaterais. Além disso, o efeito diabetogênico da ciclosporina, assim como do tacrolimus, está relacionado a toxicidade direta às ilhotas de Langherhans (1). Interessantemente, a retirada dos corticosteróides dos regimes de imunossupressão de pacientes tratados com ciclosporina resulta em reversão do DMPT na maior parte dos pacientes (25).

A ciclosporina é disponível na sua forma original e sob a forma de microemulsão, mais recentemente introduzida. A forma padrão apresenta absorção e biodisponibilidade muito variáveis. O uso clínico da microemulsão, iniciado em 1995, resultou em diminuição na incidência de rejeição aguda, mas também maior ocorrência de efeitos adversos, entre eles DMPT (26, 27).

O tacrolimus tem efeitos farmacodinâmicos semelhantes aos da ciclosporina, inibindo a ação da calcineurina. É utilizado nos esquemas imunossupressores como uma opção à ciclosporina, sendo também uma droga diabetogênica. Os estudos iniciais, comparando ciclosporina a tacrolimus, constataram maior incidência de DMPT em transplantados renais com o último (2-4). No entanto, a magnitude da diferença na incidência de DMPT decresceu significativamente em estudos mais recentes (15,28).

Na presença de fatores de risco, a dose e a duração do tratamento com corticosteróides devem ser limitadas e a escolha do inibidor da calcineurina deve ser criteriosa. Nos pacientes que desenvolverem DMPT em uso de tacrolimus deve-se avaliar a possibilidade de conversão para ciclosporina (17).

Devido ao impacto clínico do DMPT, é fundamental o estabelecimento de estratégias que reduzam o risco e a incidência de DMPT. O peso corporal e o IMC aumentados são condições modificáveis, mas não há evidências suficientes de que seu manejo adequado no período pré-transplante modifique a incidência de DMPT (28-30). Os demais fatores de risco sugeridos, idade, etnia, histórico familiar e infecção pelo HCV não são modificáveis; é então importante que se modifique o uso de drogas diabetogênicas, como os inibidores da calcineurina e os corticosteróides. Baseados no conhecimento dos fatores de risco atualmente identificados, a imunossupressão deve ser individualizada, buscando-se menor risco para o desenvolvimento de DMPT. Os novos protocolos de drogas imunossupressoras, sem corticosteróides ou sem inibidores da calcineurina, devem ser avaliados também quanto ao seu potencial em reduzir a incidência de DMPT.

Em resumo, no presente estudo, identificamos na análise univariada peso e IMC como fatores de risco para o desenvolvimento de DMPT. Observamos que ao longo dos primeiros cinco anos após o transplante, a taxa de decaimento da filtração glomerular não é influenciada pelo desenvolvimento do DMPT ou pelo DM prévio ao transplante. As sobrevidas dos enxertos não foram afetadas significativamente por estas condições, possivelmente devido à falta de poder do estudo em demonstrar esta diferença. No entanto, a sobrevida dos pacientes com diabetes prévio ao transplante foi significativamente menor que a do grupo controle e em relação a sobrevida do grupo DMPT possivelmente tenha faltado ao estudo poder para demonstrar uma diferença estatisticamente significativa.

Referências Bibliográficas

1. Weir MR, Fink JC. Risk for Posttransplant Diabetes Mellitus With Current Immunosuppressive Medications. *Am Journal of Kidney Diseases* 2000; 34(1): 1-13
2. Neylan JF for the FK506 Kidney Transplant Study Group: Racial differences in renal transplantation after immunosuppression with tacrolimus vs cyclosporine. *Transplantation* 1998; 65: 515-523
3. Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vicenti F, Filo RS. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression with tacrolimus vs cyclosporine. *Transplantation* 1997; 63: 977-983
4. Mayer AD, Dmitrewski J, Squifflet J-P 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* 1997; 64: 436-443
5. Nyberg G, Blohme I, Norden G. Gender differences in a kidney transplant population. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 559-563
6. Knobler H, Schihmanter R, Zifroni A, Fenakel G, Schattner A . Increased risk of type 2 diabetes in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus infection. *Mayo Clinic Proc* 2000; 75: 355-359
7. Simo R, Hernandez C, Genesca J, Jardi R, Mesa J. High prevalence of hepatitis C virus infection in diabetic patients. *Diabetes Care* 1996; 19: 998-1000
8. De Mattos AM, Olyaei AJ, Prather JC, Golconda MS, Barry JM, Norman DJ. Autosomal-dominant polycystic kidney disease as a risk factor for diabetes mellitus following renal transplantation. *Kidney Int* 2005; 67(2): 714-20
9. Bayes B, Lauzurica R, Granada ML et al. Adiponectina and risk of new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Transplantation* 2004; 78(1): 26-30
10. Gourishankar S, Jhangri GS, Tonelli M, Wales LH, Cockfield SM. Development of Diabetes Mellitus Following Kidney Transplantation: A Canadian Experience. *Am J Transplant* 2004; 4: 1876-1882
11. Kasiske LB, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes Mellitus after Kidney Transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003; 3: 178-185
12. Provisional Report of a WHO Consultation: Definition and Classification of diabetes mellitus and its complications. the Expert Committee on the

Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 1998; 21: S5-S19 (suppl 1)

13. Nankivell BJ, Gruenewald SM, Allen RD, Chapman JR. Predicting glomerular filtration rate after kidney transplantation. *Transplantation* 1995; 59(12): 1683-1698
14. Laupacis A, Keown P, Pus N, Krueger H, Ferguson B, Wong C, Murhead N. A study of quality of life and cost-utility of renal transplantation. *Kidney Int* 1996;50(1):235-242
15. Montori VM, Basu A, Erwin PJ et al. Posttransplant diabetes: a systematic review of the literature. *Diabetes Care* 2002; 25:583-592
16. Dubernard J, Frei U. Diabetes Mellitus in Transplantation. *Transplant Proc* 2001; 33: 1S-39S (suppl 5)
17. Romagnolli J, Citterio F, Violi P, Cadeddu F, Nanni G, Castagneto M. Post-transplant diabetes mellitus: a case-control analysis of the risk factors. *Transplant International*, 2005; 18: 309-312
18. Peres AA, Dias EA, Chesky M et al. Occult hepatitis B in renal transplant patients. *Transpl Infect Dis* 2005; 7(2): 51-6
19. Davidson J, Wilkinson A . New-Onset Diabetes after Transplantation: 2003 International Consensus Guidelines. *Transplantation* 2003; 75: S1-S24 (suppl 10)
20. Klahr S, Levey AS, Beck GJ et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Eng J Med* 1994; 330: 877-884
21. Noble NA, Border WA. Angiotension II in renal fibrosis. Should TGF-beta rather than blood pressure be the therapeutic target? *Semin Nephrol* 1997; 17: 455-466
22. Miles AM, Sumrani N, Horowitz R et al. Diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplantation* 1998; 65: 380-384
23. Cosio FG, Pesavento TE, Osei K, Henry ML, Ferguson RM. Post-transplant diabetes mellitus: Increasing incidence in renal allograft recipients transplanted in recent years. *Kidney Int* 2001; 59: 732-737
24. Shapiro AMJ, Geng Hao E, Lakey JRT, Finegood DT, Rajotte RV, Kneteman NM. Defining optimal immunosuppression for islet transplantation based on reduced diabetogenicity in canine islet autografts. *Transplantation* 2002; 74(11): 1522-1528

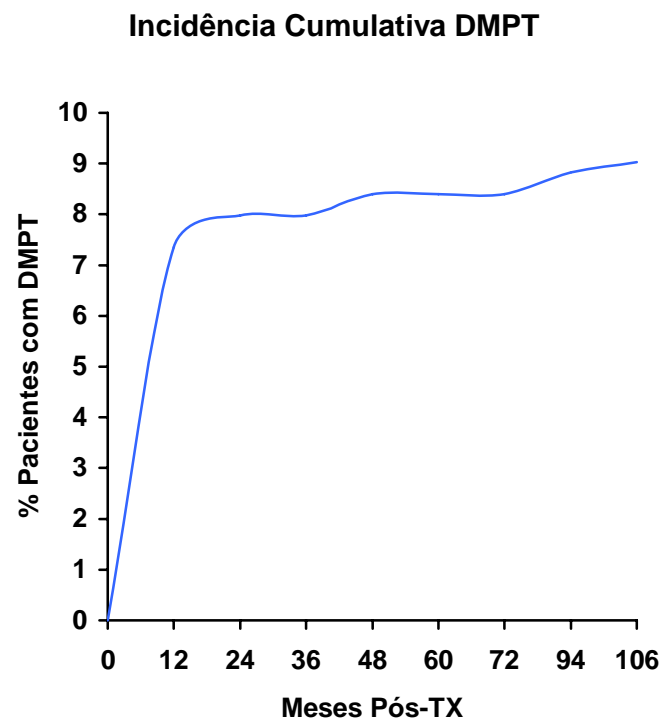
25. Hricik DE, Bartucci MR, Moir EJ, Mayes JT, Schulak JA. Effects of steroid withdrawal on post-transplant diabetes mellitus in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplantation* 1991; 51: 374-377
26. Keown P, Niese D. Cyclosporine microemulsion increases drug exposure and reduces acute rejection without incremental toxicity in de novo renal transplantation. International Sandimmun Neoral Study Group. *Kidney Int* 1998; 54(3): 938-44
27. Gonwa T, Johnson C, Ahsan N, Alfrey EJ, Halloran P, et al. Randomized trial of tacrolimus + mycophenolate mofetil or azathioprine versus cyclosporine + mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation: results at three years. *Transplantation*. 2003; 75: 2048-53
28. Vesco L, Busson M, Bedrossian J, Bitker MO, Heisse C, Lang P. Diabetes mellitus after renal transplantation: Characteristics, outcome, and risk factors. *Transplantation* 1996; 61: 1475-1478
29. Sumrani NB, Delaney V, Ding Z et al. Diabetes mellitus after renal transplantation in the cyclosporine era – An analysis of risk factors. *Transplantation* 1991; 51: 343-347
30. Roth D, Milgrom M, Esquenazi V, Fuller L, Burke G, Miller J. Post-transplant hyperglycemia: Increased incidence in cyclosporine-treated renal allograft recipients. *Transplantation* 1989; 47: 278-281

Legendas das Figuras:

Figura 1. Incidência cumulativa de diabetes melito pós-transplante renal

Figura 2. Sobrevida cumulativa de pacientes (painel A) e enxertos (painel B) nos grupos DMPT, controles e diabéticos pré-transplante

Figura 1.



Incidência Cumulativa de Diabetes Melito Pós-transplante Renal

Figura 2.

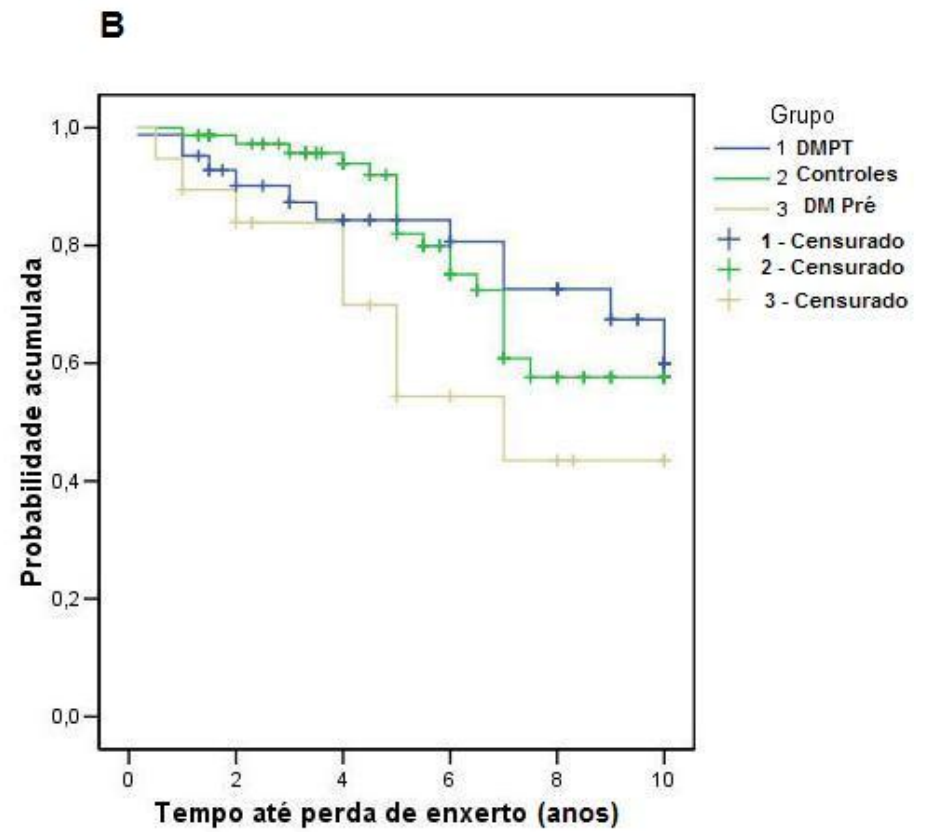
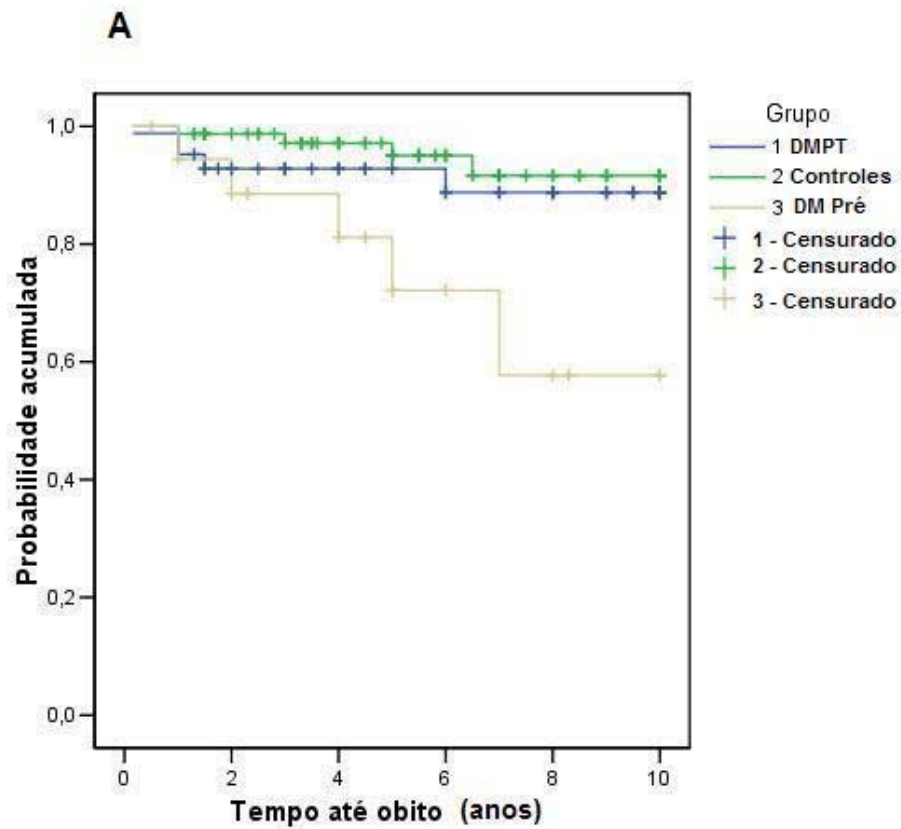


Tabela 1. Avaliação dos fatores de risco para o desenvolvimento de DMPT.

Variável	DMPT (N=43)	Controles (N=86)	P
Idade (anos)	43,5 ± 9	40,4 ± 12	0,14
Etnia não caucasóide	9 (21%)	10 (11,6%)	0,16
Peso (kg)	67,9 ± 12,5	65,1 ± 11,7	0,05
IMC (kg/m ²)	24,7 ± 3,6	23,4 ± 3,4	0,04
História familiar de DM	26 (60,4%)	68 (79%)	0,4
Hepatite C*	22 (51,1%)	42 (48,8%)	1,0

IMC = índice de massa corporal; * = presença de anticorpos anti-HCV

Tabela 2. Análise de Fatores de Risco para DMPT através de Regressão Logística

Variável	Razão de Chances	I. C. (95%)*	P
Peso (kg)**	1,02	(0,99 - 1,06)	0,109
IMC (kg/m ²)**	1,10	(0,99 - 1,23)	0,70

* Intervalo de Confiança; ** Controlado para idade e etnia

Tabela 3. Comparação dos parâmetros laboratoriais entre pacientes que desenvolveram DMPT e controles aos 1 e 5 anos.

Parâmetro	DMPT			Controles			Casos versus controles** P
	1 ano	5 anos	P	1 ano	5 anos	P	
TFGe* (mL/min)	54,7 ± 18,1	46,2 ± 21,2	0,004	65,8 ± 16,3	58,7 ± 23,8	0,004	0,538
Creatinina (mg/dL)	1,6 ± 0,4	1,9 ± 0,8	0,014	1,4 ± 0,5	1,8 ± 1,3	0,014	0,850
Hematócrito (%)	44,3 ± 6,1	41,1 ± 7,5	0,004	43,6 ± 6,9	40,4 ± 8,3	0,004	0,907
Potássio (mEq/L)	4,3 ± 0,5	4,79 ± 0,6	0,001	4,2 ± 0,6	4,5 ± 0,6	0,001	0,424
Bicarbonato (mmol/L)	25,6 ± 4,6	26,4 ± 5,2	0,08	25,9 ± 3,5	26,4 ± 5,2	0,08	0,643

* TFGe = taxa de filtração glomerular estimada pela fórmula de Nankivell (13)

** Casos versus controles: análise ao longo de 5 anos

POST TRANSPLANT DIABETES MELLITUS IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS TREATED WITH CYCLOSPORINE.

Leslie Copstein ¹
João Pedro Garcia ²
Themis Zelmanovitz ³
Roberto C. Manfro ^{1,2}

¹ PostGraduate Nephrology Program, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; ² Division of Nephrology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre; ³ Division of Endocrinology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Key words: Renal transplant, Immunosuppressors, Calcineurin inhibitors

Corresponding author:

Roberto C. Manfro M.D.
Division of Nephrology
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350
Porto Alegre, RS. Brasil
CEP: 90035-003
FAX: 55 51 21018121
e-mail: rmanfro@hcpa.ufrgs.br

Abstract

Background. PTDM is a frequent complication that has been implicated in morbidity and mortality of renal transplant recipients, as well as impacting negatively in allograft function. In the present study we aimed at evaluate risk factors for the development of DMPT and the impact of its occurrence of patient and graft survival and graft function.

Methods. Case-control study, with retrospective evaluation. Recipients who developed PTDM were compared with matched recipients who did not develop PTDM and with patients with DM previous to renal transplantation. Diabetes was diagnosed according to the WHO criteria. Risk factors for the development of PTDM were evaluated and patient and graft survival were analyzed by Kaplan-Meyer curves. P level lower than .05 was used for statistical significance.

Results. Among 476 patients included in the study, forty-three developed PTDM (incidence of 9%). By univariate analysis, body weight and BMI were identified as risk factors for PTDM. This significance was lost in the multivariate analysis model that included age, ethnicity, body weight and BMI. Five years follow up of the PTDM and control group showed a significant lost of function without differences between the groups. Ten years recipients survival was significantly worst in patients with DM previous to transplantation being 88%, 91% and 57% respectively for patients with PTDM, controls and patients with DM previous to transplantation (P=0,008). In the same period, graft survivals were 39%, 57% and 43% respectively (not significant).

Conclusions. In patients treated with cyclosporine, the incidence of PTDM in the miscegened brazilian population is similar to that found in other regions.

The BMI and weight seem to be risk factors for the development of PTDM that does not impact significantly on recipients and allografts survival up to 10 years post transplantation.

Introduction

Post transplant diabetes mellitus is a common complication, that potentially affects unfavorably the outcome of kidney transplant recipients and their grafts (1). Its occurrence is related to immunosuppressive drugs, as corticosteroids and calcineurin inhibitors, being more often described in tacrolimus treated recipients (2-4). Other risk factors for PTDM that have been described are afro descendant race, certain histocompatibility leukocyte antigen (HLA) phenotypes, age at transplantation, familiar history of diabetes mellitus, glucose intolerance previous to transplantation, male gender, deceased donor and increased body weight, but with less consistent results (1,5). Recently, new risk factors have been suggested. Association between hepatitis C virus infection and increased incidence of diabetes mellitus in transplant recipients, as well as in general population, has been reported (6,7) and also a possible association with autosomal-dominant polycystic kidney disease (8). It has also being proposed that adiponectin, a peptide adipocyte-derived with anti-inflammatory and insulin-sensitizing properties, may be related to the occurrence of PTDM. In a recent study, low concentrations of adiponectin were found to be independently associated with the development of PTDM in renal transplant recipients (9).

Cyclosporine remains widely used in renal transplantation, usually combined with corticosteroids, thus providing immunosuppression with two

diabetogenic drugs and, therefore, a risk factor for PTDM. On the other hand, peculiar factors to different populations, such as their genetic background and diversity, can influence the incidence of this condition (10,11). The aims of this study are to evaluate the incidence of PTDM in a cohort of Brazilian renal transplant recipients, derived from our highly miscegenated population, and in a case-control approach to evaluate the risk factors for the development of PTDM and its impact in the survival of recipients and grafts.

Patients and methods

To evaluate the incidence we retrospectively revised the files of all adults renal transplant recipients in our institution that underwent transplantation between January of 1989 and December of 2002. We excluded from analysis the recipients with death of graft loss within the first three months post-transplantation, and recipients who did not have cyclosporine as a part of their immunosuppressive regimen. Patients with diabetes mellitus prior to kidney transplantation were analysed as a group. The diagnostic criteria for diabetes mellitus were those proposed by the World Health Organization (12). Symptoms of diabetes and casual plasma glucose ≥ 200 mg/dL; fasting plasma glucose ≥ 126 mg/dL; plasma glucose, two hours after an overload of 75 g of glucose ≥ 200 mg/dL.

For the risk factor analysis, recipients with PTDM constituted the study group (PTDM group). For each case two controls matched by age, gender, ethnicity and donor were selected, among the recipients who did not develop PTDM, being chosen among patients transplanted immediately before and immediately after the index case that fulfilled the matching criteria. Patients with

DM previous to renal transplantation constituted the third group, used for comparison in survival analysis (DM group).

For the PTDM group the date of DM diagnosis, clinical presentation, treatment used, as well as whether recovery of PTDM occurred or not were recorded. Cases and controls were evaluated for the following risk factors: gender, race, age at transplantation, donor source (living or deceased), weight, height, body mass index (BMI), hepatitis C virus serology and familiar history of DM. Another variables analyzed were: primary renal disease, dialysis modality, HLA matching, cold and warm ischemia times, delayed graft function, comorbidities existing in the moment of transplant (hypertension, dyslipidemia, coronary disease, chronic obstructive pulmonary disease, obesity, peripheral vascular disease, tabagism, alcohol consume and peptic disease), immunosuppressive drugs used and their cumulative dose (cyclosporine, prednisone, methylprednisolone, azathioprine and mycophenolate mofetil), incidence of acute rejection, total dose of corticosteroids used in treatment(s) for acute rejection, number of steroid pulse therapies, occurrence of corticoreistant rejection, need for and total dose of OKT3®.

The laboratory parameters up to five years was compared between PTDM and control groups. Estimated glomerular filtration rate (GFR), obtained by Nankivell formula (13) and fasting serum glucose levels, serum potassium, hematocrit, hemoglobin and serum bicarbonate. Graft function parameters were also evaluated in the DM group. Graft survival analyzes up to 10 years were performed for three groups.

Statistical Analysis

Data was stored and analyzed in the SPSS statistical program, version 12.0. Data is presented as percentages, average and standard deviation. Student's *t* test and ANOVA were used to compare normally distributed data. Categorical variables were analyzed by chi-square. Multiple logistic regression was used to estimate the odds ratio for development of PTDM related to the exposure for possible risk factors. GFR was analyzed by analysis of variance of repeated measures. Patients' and grafts' survivals were evaluated by Kaplan-Meier analysis with Log Rank test and Cox regression. P levels lower than .05 were considered statistically significant.

Results

Incidence of PTDM. After exclusions, 476 patients remained for analysis of PTDM incidence. Forty-three patients developed PTDM, resulting in an incidence of 9% in the study period (figure 1). On average PTDM was diagnosed 13 months after transplantation. The period of highest incidence were the first two months when 18 cases (41.8%) were diagnosed. Thirty six cases (83.7%) occurred within the first post transplant year. In the study period 25 patients with DM were transplanted representing 5.3% of the study population.

Figure 1.

Risk Factors for PTDM. In PTDM group, the average of age of patients was 43.5 ± 9 years. Twenty-nine (67.4%) were males, 28 (65%) had a

deceased donor e nine (21%) were not caucasians. At the moment of transplantation, twenty-seven (62.7%) were more than forty years-old, 12 (27.9%) had familiar history of DM e 22 (51%) presented anti-HCV antibodies (table 1). In comparison with control group, there were no statically significant differences in parameters mentioned above. Likewise, no statistically significant difference was observed in the distribution of primary renal diseases, dialysis modality, and transplant time (data not shown). Body weight was higher in patients who developed PTDM (67.9 ± 12.5 versus 65.1 ± 11.7 kg; $P=.05$) and their BMI were higher (24.7 ± 3.6 versus 23.3 ± 3.4 kg/m²; $P=.04$), as compared to the control group.

Table 1.

However, in multivariate analysis, controlling weight and BMI by ethnicity and age led to a lost of the statistical significance (table 2).

Table 2.

All patients were immunosuppressed with steroids and cyclosporine. Other drugs such as azathioprine, mycophenolate mofetil and sirolimus were also used. Considering all the patients included 6 (3.9%) received; 2 (1.3%) patients received sirolimus in addition to prednisone and cyclosporine; 26 (16.9%) received mycophenolate mofetil, prednisone and cyclosporine and in 120 (77.9%) azathioprine was used as the third component of the immunosuppressive regimen.

Clinical presentation and laboratory data. In forty-two patients (97.6%), PTDM was presented as symptomatic hyperglycemia. In one patient, presentation occurred by hyperosmolar coma. Three patients (6.9%) were treated with glibenclamide, six (13.9%) received only dietary management and in 34 patients (79%) insulin was needed. In seven patients (16.2%) glucose returned to normal levels, without diabetes treatment, on average 22 months (variation 1.7 to 52 months) after the diagnosis of PTDM. Serum glucose at time of PTDM diagnosis ranged from 130 to 1484 mg/dL, mean 372 mg/dL.

Graft function over 5 years showed a more pronounced deterioration in patients with PTDM who had a higher serum creatinine ($P=.014$) and lower estimated GFR ($P=.004$) as shown in table 3. The slopes of estimated GFR were not different in both groups. The mean GFR slope was 1.7 mL/min/year for the PTDM group and 1.4 mL/min/year in control group ($P=0.58$). Differences in GFR decay between PTDM and DM groups were not statistically significant (data not shown).

Furthermore, a progressive drop of the hematocrit ($P=.004$) and increase in serum potassium levels ($P=.001$) was observed in both groups, without significant differences between (table 3).

Table 3.

Survival analysis. Ten years grafts and recipients survivals are shown in figure 2. By the 10th year post transplantation, patient's survival rates were 88%, 91% e 57%, respectively for PTDM, controls and previous DM groups. Survival of the grafts were 39%, 57% e 43%, in the same groups, respectively.

Cox regression analyses showed a statistically significant lower survival of patients with DM group previous to transplantation as compared to the control group ($p=.008$). All other differences did not reach statistical significance.

Figure 2.

Discussion

Renal transplantation has, definitively, the best cost-effectiveness for treatment of chronic renal disease. Comparing to hemodialysis or peritoneal dialysis, the transplant offers to the patient a longer survival with best quality, and lower costs (14). However, post-transplant complications can endanger graft evolution or even the patient survival.

PTDM is a complication related to immunosuppressive therapy. According some studies, it increases morbidity and mortality and losses of graft in renal transplant recipients(1).

In the present study, we observed an incidence of 9% of PTDM, in adult patients, treated with cyclosporine and steroids. Such incidence is in agreement with that related in more recent studies, in different population, which varies between 2 and 50% (10,11,15,16,17). It is however possible that a portion of the cases remain undiagnosed since glucose intolerance and chronic hyperglycemia can be asymptomatic. Currently there are no specific diagnostic criteria for PTDM and some studies include only the patients that require insulin for diabetes control (1,16).

The most common risk factors for development of PTDM are age at transplantation, familiar history of DM, individual history of glucose intolerance

and black or hispanic ethnicity. The risk of increased body weight, deceased donor, HLA specificities and male gender of recipient still remain inconclusive. Furthermore, some studies have suggested association between hepatitis C virus infection to an increase in the incidence of diabetes mellitus, in the general population and in transplant recipients (6,7). Such results, however, had not been clearly confirmed in other studies (18,19). In the present study, we found increased body weight and BMI, in the moment of transplant, as established risk factors. On the other hand, our findings do not support HCV infection as a risk factor for development for PTDM. This is a relevant finding since in Brazil there is a high prevalence of infection of HCV in the different modalities of dialysis and in transplanted recipients (20).

The moment at which PTDM is clinically detectable is usually variable, however the occurrence during the first post-transplant year is quite common. In the present study, the majority of patients presented PTDM in the first year post-transplant. However, it is interesting to remark that studies rarely inform about the severity, treatment and difficulties of glucose control, in PTDM (1,15,21). The retrospective nature of the present study also prevented us from performing these analysis.

Our study evaluated and compared the evolution of graft function by five years after transplant. It was found a significant slope in GFR in each group, but there was no significant difference among the groups. Comparison between PTDM group and previous DM group had the same result. Even thus already related, the occurrence of nephropathy related to diabetes in patients with PTDM was not still quantified, because of its slow development. However, in the context of PTDM, several mechanisms can lead to lost of grafts. Uncontrolled

hypertension, frequent in transplanted population, accelerates kidney injury (22). Hyperglycemia leads to synthesis of growth factors, mediators of renal fibrosis and promotes expansion of extra-cellular matrix and hyperplasia of mesangial cells (23). Such growth factors are also involved in the development of chronic allograft nephropathy, which was the main cause of lost of grafts among patients with PTDM, in a study by Miles et al (24).

The survival analysis realized in ten years, for grafts and patients, showed that patients in the group with previous DM had a significant less survival, compared with control group. In renal transplantation, patient's death is often the cause of loose of graft and the cardiovascular events had important rule in causes of death (25). In PTDM, micro and macro vascular diseases occur, secondary to chronic hyperglycemia and lead to renal, retinal, vascular and neuropathic diseases. Therefore, PTDM increases the already elevated risk for cardiovascular diseases present in kidney transplant patients (16). In our study, however, there was no statistical significant difference in grafts and patients survival of PTDM group, compared with other groups. It is possible that the dimension of sample had not been enough for this evaluation.

The use of cyclosporine starting in 1983 let to an increase in graft survival and allowed lower steroid doses. However, cyclosporine presented its own diabetogenic properties, leading to a potentialization of the diabetogenic effect of corticosteroids. It is also believed that, through system cytochrome P450, cyclosporine inhibits steroids metabolism, increasing its serum levels (1). The diabetogenic effect of calcineurin inhibitors is related to direct toxicity of beta cells of the in Langerhans islets (26). Interestingly, withdrawing corticosteroids of immunosuppressive regimens of patients treated with

cyclosporine, leads to a reversal of the diabetic state in the majority of the cases (27).

Cyclosporine is available in macro and in micro emulsion forms. The latter was more recently introduced and produced better absorption and bioavailability. Its use started in 1995 and produced decreased incidence of acute rejection, but also a higher incidence of side effects including PTDM (28,29).

Tacrolimus has pharmacodynamic effects similar to cyclosporine, inhibiting the action of calcineurin. It has been used in immunosuppressive regimens alternatively to cyclosporine. In the initial studies that compared cyclosporine and tacrolimus efficacies, the incidence of PTDM in renal transplant recipients was significantly higher in patients treated with tacrolimus (2-4). Nevertheless, in more recent studies, the magnitude of the difference in incidence seems to be decreasing (15,30).

Currently it is advisable that in the presence of risk factors, dose and duration of treatment with steroids should be limited and the choice of the calcineurin inhibitor must be judicious balancing their efficacies, toxicities and individual patient's needs. In those patients that develop PTDM under tacrolimus therapy the possibility of change to cyclosporine should be considered (16).

Due to the clinical impact of PTDM, it is of utmost importance to develop strategies aiming at decreasing its risk and incidence. Body weight and BMI are modifiable conditions, although there is no evidence showing that their proper management, in pre-transplant period, changes the incidence of PTDM (30-32). The other suggested risk factors as ethnicity, race, familiar history of DM and

hepatitis C virus infection are not modifiable; it is then important to consider a potentially less diabetogenic individualized immunosuppressive regimen. Newer immunosuppressive protocols with limited use of steroids or even without them must be evaluated also as for its potential in reduce the incidence of PTDM.

In summary, in this study we identified, in univariate analysis, body weight and BMI as risk factors for development of PTDM. We also observed that, during the initial five years after transplantation, the rate of slope of glomerular filtration decrement is not influenced by the development of PTDM or by being diabetic before the transplantation. Graft survival was not significantly affected by those conditions, possibly due to the lack of power of our study to demonstrate this difference. However, the survival of patients with diabetes mellitus previous to the transplant was statistically lower than the survival observed in the control group. Finally, regarding to patients' survival in the PTDM group our study possibly lacked statistical power to demonstrate a significant difference.

References

1. Weir MR, Fink JC. Risk for Posttransplant Diabetes Mellitus With Current Immunosuppressive Medications. *Am Journal of Kidney Diseases* 2000; 34(1): 1-13
2. Neylan JF for the FK506 Kidney Transplant Study Group: Racial differences in renal transplantation after immunosuppression with tacrolimus vs cyclosporine. *Transplantation* 1998; 65: 515-523
3. Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vicenti F, Filo RS. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression with tacrolimus vs cyclosporine. *Transplantation* 1997; 63: 977-983
4. Mayer AD, Dmitrewski J, Squifflet J-P 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* 1997; 64: 436-443
5. Nyberg G, Blohme I, Norden G. Gender differences in a kidney transplant population. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 559-563
6. Knobler H, Schihmanter R, Zifroni A, Fenakel G, Schattner A . Increased risk of type 2 diabetes in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus infection. *Mayo Clinic Proc* 2000; 75: 355-359
7. Simo R, Hernandez C, Genesca J, Jardi R, Mesa J. High prevalence of hepatitis C virus infection in diabetic patients. *Diabetes Care* 1996; 19: 998-1000
8. De Mattos AM, Olyaei AJ, Prather JC, Golconda MS, Barry JM, Norman DJ. Autosomal-dominant polycystic kidney disease as a risk factor for diabetes mellitus following renal transplantation. *Kidney Int* 2005; 67(2): 714-20
9. Bayes B, Lauzurica R, Granada ML et al. Adiponectina and risk of new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Transplantation* 2004; 78(1): 26-30
10. Gourishankar S, Jhangri GS, Tonelli M, Wales LH, Cockfield SM. Development of Diabetes Mellitus Following Kidney Transplantation: A Canadian Experience. *Am J Transplant* 2004; 4: 1876-1882
11. Kasiske LB, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes Mellitus after Kidney Transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003; 3: 178-185
12. Provisional Report of a WHO Consultation: Definition and Classification of diabetes mellitus and its complications. the Expert Committee on the

- Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 1998; 21: S5-S19 (suppl 1)
13. Nankivell BJ, Gruenewald SM, Allen RD, Chapman JR. Predicting glomerular filtration rate after kidney transplantation. *Transplantation* 1995; 59(12): 1683-1698
 14. Laupacis A, Keown P, Pus N, Krueger H, Ferguson B, Wong C, Murhead N. A study of quality of life and cost-utility of renal transplantation. *Kidney Int* 1996;50(1):235-242
 15. Montori VM, Basu A, Erwin PJ et al. Posttransplant diabetes: a systematic review of the literature. *Diabetes Care* 2002; 25:583-592
 16. Dubernard J, Frei U. Diabetes Mellitus in Transplantation. *Transplant Proc* 2001; 33: 1S-39S (suppl 5)
 17. Romagnolli J, Citterio F, Violi P, Cadeddu F, Nanni G, Castagneto M. Post-transplant diabetes mellitus: a case-control analysis of the risk factors. *Transplant Int*, 2005; 18: 309-312
 18. Zein NN. Hepatitis C and diabetes mellitus: an ongoing controversy. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2320-2322
 19. Mangia A, Schiavone G, Lezzi G et al. HCV and diabetes mellitus: evidence for negative association. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2363-2367
 20. Peres AA, Dias EA, Chesky M et al. Occult hepatitis B in renal transplant patients. *Transpl Infect Dis* 2005; 7(2): 51-6
 21. Davidson J, Wilkinson A . New-Onset Diabetes after Transplantation: 2003 International Consensus Guidelines. *Transplantation* 2003; 75: S1-S24 (suppl 10)
 22. Klahr S, Levey AS, Beck GJ et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Eng J Med* 1994; 330: 877-884
 23. Noble NA, Border WA. Angiotension II in renal fibrosis. Should TGF-beta rather than blood pressure be the therapeutic target? *Semin Nephrol* 1997; 17: 455-466
 24. Miles AM, Sumrani N, Horowitz R et al. Diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplantation* 1998; 65: 380-384
 25. Cosio FG, Pesavento TE, Osei K, Henry ML, Ferguson RM. Post-transplant diabetes mellitus: Increasing incidence in renal allograft recipients transplanted in recent years. *Kidney Int* 2001; 59: 732-737

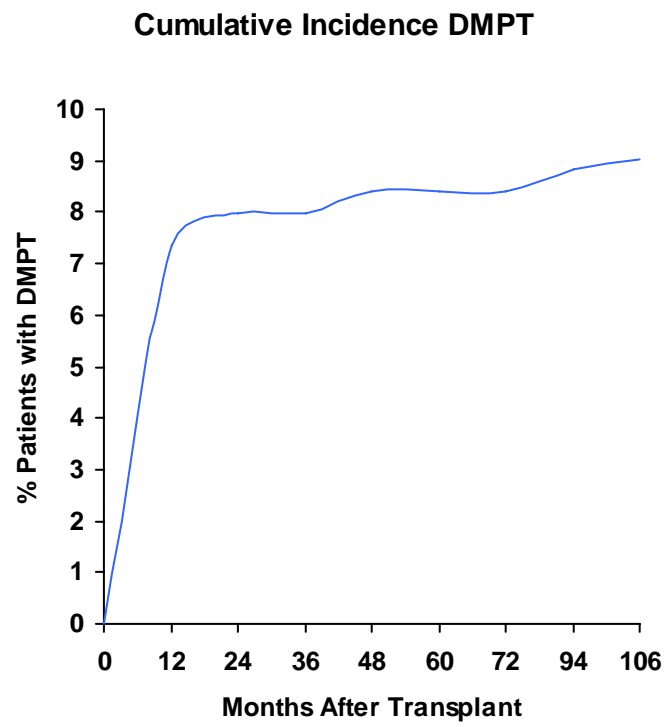
26. Shapiro AMJ, Geng Hao E, Lakey JRT, Finegood DT, Rajotte RV, Kneteman NM. Defining optimal immunosuppression for islet transplantation based on reduced diabetogenicity in canine islet autografts. *Transplantation* 2002; 74(11): 1522-1528
27. Hricik DE, Bartucci MR, Moir EJ, Mayes JT, Schulak JA. Effects of steroid withdrawal on post-transplant diabetes mellitus in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplantation* 1991; 51: 374-377
28. Keown P, Niese D. Cyclosporine microemulsion increases drug exposure and reduces acute rejection without incremental toxicity in de novo renal transplantation. International Sandimmun Neoral Study Group. *Kidney Int* 1998; 54(3): 938-44
29. Gonwa T, Johnson C, Ahsan N, Alfrey EJ, Halloran P, et al. Randomized trial of tacrolimus + mycophenolate mofetil or azathioprine versus cyclosporine + mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation: results at three years. *Transplantation* 2003; 75: 2048-53
30. Vesco L, Busson M, Bedrossian J, Bitker MO, Heisse C, Lang P. Diabetes mellitus after renal transplantation: Characteristics, outcome, and risk factors. *Transplantation* 1996; 61: 1475-1478
31. Sumrani NB, Delaney V, Ding Z et al. Diabetes mellitus after renal transplantation in the cyclosporine era – An analysis of risk factors. *Transplantation* 1991; 51: 343-347
32. Roth D, Milgrom M, Esquenazi V, Fuller L, Burke G, Miller J. Post-transplant hyperglycemia: Increased incidence in cyclosporine-treated renal allograft recipients. *Transplantation* 1989; 47: 278-281

Figures legends:

Figure 1. Cumulative incidence of diabetes mellitus after renal transplantation.

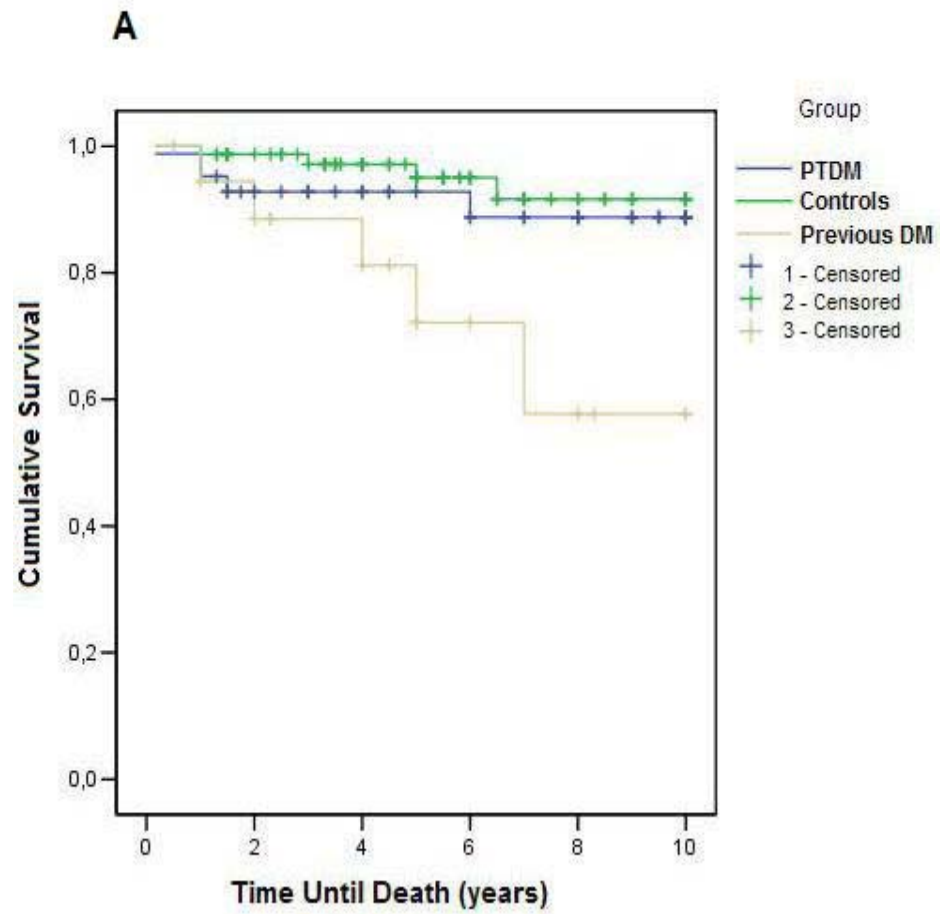
Figure 2. Patients (panel A) and grafts (panel B) survival in PTDM, controls and previous DM groups.

Figure 1.



Cumulative Incidence of Diabetes Mellitus after Renal Transplantation

Figure 2.



B

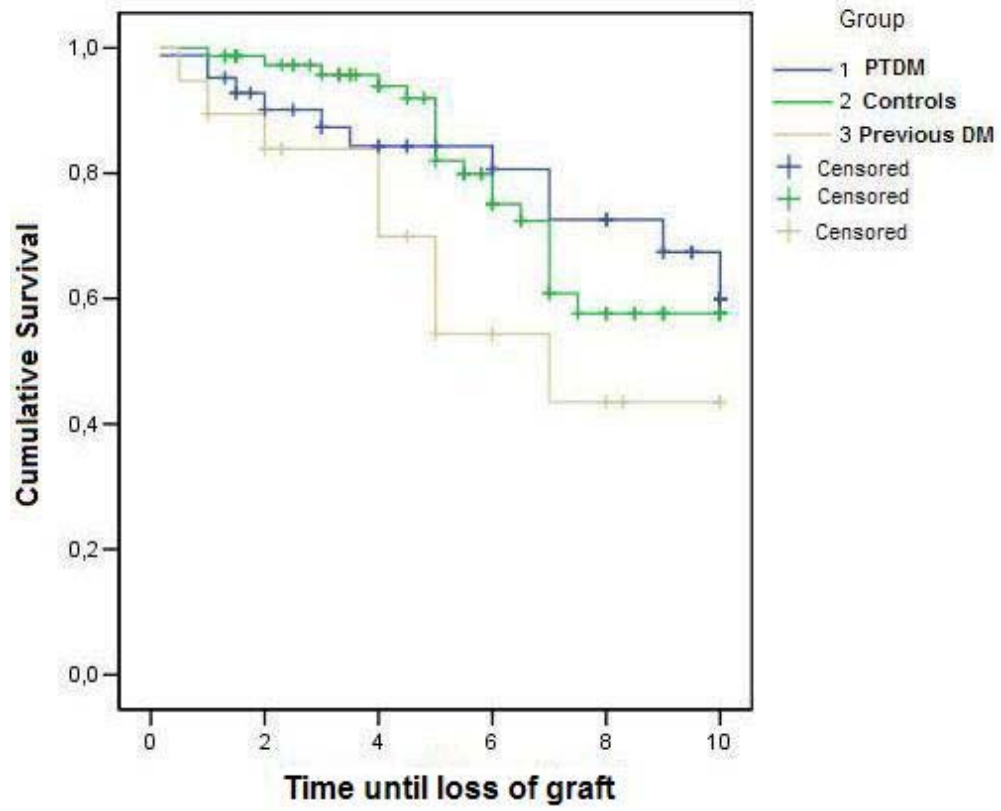


Table 1. Evaluation of risk factors for the development of PTDM in kidney transplant recipients.

Variable	PTDM (N=43)	Controls (N=86)	P
Age (years)	43.5 ± 9	40.4 ± 12	0.14
Nonwhite ethnicity	9 (21%)	10 (11.6%)	0.16
Weight (kg)	67.9 ± 12.5	65.1 ± 11.7	0.05
BMI (kg/m ²)	24.7 ± 3.6	23.4 ± 3.4	0.04
Family history of DM	26 (60.4%)	68 (79%)	0.4
Hepatitis C*	22 (51.1%)	42 (48.8%)	1.0

BMI = body mass index * = presence of anti-HCV antibodies

Table 2. Logistical regression analysis of risk factors for the development of PTDM.

Variable	Odds Ratio	C. I. (95%)*	P
Weight (kg) **	1.02	(0.99 - 1.06)	0.109
BMI (kg/m ²) **	1.10	(0.99 - 1.23)	0.70

* Confidence Interval; ** Controlled for age and race

Table 3. Comparison of laboratorial parameters between patients with PTDM and controls at 1 and 5 years post-transplantation.

Parameter	PTDM			Controls			P
	1 year	5 years	P	1 year	5 years	P	
GFR _e * (mL/min)	54.7 ± 18.1	46.2 ± 21.2	0.004	65.8 ± 16.3	58.7 ± 23.8	0.004	0.538
Creatinine (mg/dL)	1.6 ± 0.4	1.9 ± 0.8	0.014	1.4 ± 0.5	1.8 ± 1.3	0.014	0.850
Hematocrit (%)	44.3 ± 6.1	41.1 ± 7.5	0.004	43.6 ± 6.9	40.4 ± 8.3	0.004	0.907
Potassium (mEq/L)	4.3 ± 0.5	4.79 ± 0.6	0.001	4.2 ± 0.6	4.5 ± 0.6	0.001	0.424
Bicarbonate (mmol/L)	25.6 ± 4.6	26.4 ± 5.2	0.08	25.9 ± 3.5	26.4 ± 5.2	0.08	0.643

* GFR_e = Glomerular filtration rate estimated by Nankivell's formula (13)

** Cases *versus* controls: analysis at five-years post-transplantation.