

DIABETES MELLITUS APÓS TRANSPLANTE RENAL

L.RUAS, M.BASTOS, R.ALVES, H.GOMES, D.RODRIGUES, L.BARROS, A.MOTA,
M.CARVALHEIRO, A.RUAS E L.FURTADO

Serviço de Urologia e Transplantação, Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo H.U.C.. Coimbra

RESUMO

A Diabetes Mellitus após transplante renal (DMPT) tem sido atribuída à terapêutica com corticosteróides. No entanto, com a introdução de ciclosporina na terapêutica imunossupressora, a incidência tem vindo a aumentar. Estudámos a prevalência de DMPT nos doentes transplantados de rim e as suas características clínicas. **Material e métodos:** Foram sujeitos a transplante renal (TR) 355 doentes, no período entre 30/06/80 e 31/12/92. Devido ao tamanho da amostra, considerámos, após estabilização da terapêutica imunossupressora, diabéticos aqueles com glicemias de jejum ≥ 140 mg/dl e um outro grupo com glicemias entre 100-140mg/dl que foram sujeitos a uma prova de tolerância à glicose (OMS 1985). **Resultados:** Após o TR tornaram-se diabéticos 28 doentes (7,9%), 11 do sexo feminino, com idade média de $53,36 \pm 12,75$ anos e 17 do sexo masculino com idade média de $51,05 \pm 10,60$ anos. **Discussão:** Dada a grande prevalência de alteração na tolerância aos hidratos de carbono e as suas consequências cardio-vasculares, é conveniente que todos os doentes transplantados sejam rastreados.

SUMMARY

Posttransplant Diabetes Mellitus in Renal Transplant Recipients

Posttransplant Diabetes Mellitus (PTDM) has traditionally been attributed to therapy with steroids, however with the introduction of Cyclosporine (cya) into clinical practice, an increase in the incidence of PTDM was noted. We studied the prevalence of PTDM in Renal transplant recipients and its clinical characteristics. **Materials and methods:** 355 patients were submitted to a renal transplant between 30/06/80 and 31/12/92. After stabilization of the doses of the immunosuppressive therapy we considered diabetic patients those with fasting glycaemic values ≥ 140 mg/dl and those with glycaemic values between 100-140 mg/dl were given to an oral glucose tolerance test (WHO criteria 1985). **Results:** Posttransplant diabetes mellitus occurred in 28 patients (7,9%), 11 females with a mean age of $53,36 \pm 12,75$ years and 17 males with a mean age of $51,05 \pm 10,60$ years. **Discussion:** Due to the great prevalence of alterations in glucose tolerance and their adverse effects on the cardio-vascular system, we think that all renal transplant recipients should be screened.

INTRODUÇÃO

A diabetes mellitus (D.M.) após transplante renal (tx renal) tem sido atribuída à terapêutica com corticosteróides, no entanto, com a introdução da ciclosporina (Cya) na terapêutica imunossupressora a sua prevalência tem vindo a aumentar¹⁻⁴.

No âmbito da Consulta de Transplante e Diabetes dos H.U.C., fomos avaliar a prevalência da diabetes mellitus e da diminuição da tolerância à glicose nos doentes transplantados de rim no período entre 30/6/80 e 31/12/92 e avaliar as características dos diabéticos após tx renal (D.M.P.T.).

MATERIAL E MÉTODOS

Estudámos, retrospectivamente, 355 doentes sujeitos a tx renal, no período entre 30/6/80 e 31/12/92

Após a estabilização da terapêutica imunossupressora, considerámos diabéticos os que apresentavam glicemias de jejum ≥ 140 mg/dl em duas determinações.

Os doentes com glicemias de jejum entre 100 e 140 mg/dl foram sujeitos a uma prova de tolerância à glicose oral -PTGO (75g de glicose) e classificados segundo os critérios da OMS 1985.

RESULTADOS

Apresentaram diabetes mellitus após o tx renal 28 doentes (7,9%), 16 destes diagnosticados através das glicemias de jejum.

Foram sujeitos a PTGO cem doentes, sendo os resultados os seguintes: 81 provas normais, 7 apresentaram diminuição da tolerância à glicose e 12 diabetes mellitus.

Dos 28 doentes diabéticos após o tx renal, 11 eram do sexo feminino com idade média de 53,36 ± 12,75 anos (31- 66) e 17 eram do sexo masculino com idade média de 51,05 ± 10,60 anos (32- 67) (*Quadro 1*).

A etiologia da insuficiência renal foi em 35% dos casos de origem desconhecida, em 21% devida a rins poliquísticos, em 18% por nefroangiosclerose, em 11% por glomerulonefrite crónica, 11% por pielonefrite crónica e em 4% por agenesia de um rim e hipoplasia do rim contralateral.

Tinham antecedentes familiares de diabetes mellitus 6 doentes (21,4%) (*Quadro 1*).

A terapêutica imunossupressora foi em 23 doentes tripla com Cya, prednisolona e azatioprina, em 4 doentes dupla com Cya e prednisolona, e em 1 doente dupla com azatioprina e prednisolona. Além desta terapêutica

alguns doentes faziam também terapêutica anti-hipertensora com: antagonistas do cálcio (35,7%), inibidores da enzima de conversão (28,6%), β-bloqueantes (14,3%), prazosina (3,6%) e furosemida (7,1%) (*Quadro 3*).

O aumento do peso no primeiro ano após o tx renal foi, em média, nas mulheres de 6,86 ± 5,44 Kg (0-16,5) e nos homens de 6,69 ± 4,47 Kg (0,7-18). O índice de massa corporal médio, actual, nas mulheres é de 24,83 ± 4,18 e nos homens é de 26,18 ± 5,54 (*Quadro 1*).

O tempo médio decorrido entre o tx renal e o aparecimento da diabetes mellitus foi de 475,5 ± 501,7 dias (0 - 1278), nas mulheres e 346,8 ± 509,5 dias (0 - 1825), nos homens (*Quadro 1*).

Em relação às complicações (*Quadro 2*) da diabetes mellitus apresentavam: H.T.A. 53,6%, retinopatia diabética 14,3%, neuropatia 14,3%, macroangiopatia 14,3%. A nefropatia diabética só poderia ser avaliada se fossem feitas biópsias dos rins transplantados, o que não fizemos.

Todos estes doentes fazem auto-controlo glicémico e regime alimentar, 50% estão, actualmente, sob insulino-terapia (*Quadro 3*). Alguns doentes fizeram transitóriamente este tipo de terapêutica e com a redução das doses de corticoide e Cya deixaram de ter necessidade de o fazer

Quadro 1 – Doentes Diabéticos

	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS			
	F (n=11) ≤ 45Anos (n=3)	45Anos (n=8)	45Anos (n=7)	M (n=17) > 45Anos (n=10)
Idades (média)	33 ± 2,8 (31 - 35)	59,7 ± 7,1 (47 - 66)	40,5 ± 4,3 (32 - 45)	58,2 ± 6,6 (46 - 67)
IMC (actual)	27,3 ± 10	28,0 ± 9,2	25,9 ± 8	26,3 ± 2,7
Peso- Kg (actual)	51,9 ± 12,7	66,3 ± 12,5	67 ± 11,7	70,9 ± 10,5
peso 1ºano	6,3 ± 6,5	7,0 ± 5,4	5,4 ± 2,8	7,5 ± 5,3
Antec. D.M.	2	0	2	2
Tempo decorrido	475,5 ± 501,7		346,8 ± 509,5	
Tx renal-D.M.(dias)	(0-1278)		(0-1825)	

Quadro 2 – Complicações da Diabetes

	F (n=11)				Total(n=28)
	45Anos (n=3)	45Anos (n=8)	45Anos (n=7)	>45Anos (n=10)	
H.T.A.	0	4	5	6	15 (53,6%)
Retinopatia	0	1	1	2	4 (14,3%)
Neuropatia	0	2	0	2	4 (14,3%)
Macroangiopatia	0	1	1	2	4 (14,3%)
Função renal	creat. 1,1 ± 0,19 az. ureico 26,4 ± 8,1		creat. 1,4 ± 0,85 az. ureico 25,7 ± 13		
Hb A1c	7,63 ± 2,0		7,34 ± 1,42		7,46 ± 1,6
Mortalidade	1		1		2 (7%)

Quadro 3 – Terapêutica

Doentes	IMUNOSSUPRESSOR.			ANTI-HIPERTENSORA.				
	CyA	Prednisol.	Azatioprina	Antag. Ca+	Inibid. ECA	β-bloquead.	Prazosina	Furosemida
	27 (94,6%)	28 (100%)	24 (85,7%)	10 (35,7%)	8 (28,6%)	4 (14,3%)	1 (3,6)	2 (7,1%)
Doentes	Auto-cont.	Reg. alim.	Insulina					
	28 (100%)	28 (100%)	14 (50%)					

para controlar as suas glicemias. A Hb A1c média nestes doentes é de $7,46 \pm 1,63$. A mortalidade foi de 7% (2 doentes) e de causa cardiovascular.

DISCUSSÃO

A diminuição da tolerância à glicose é uma complicação conhecida da terapêutica com corticosteróides^{3,10}. Estes fármacos induzem um estado de insulinoresistência levando a uma diminuição na quantidade de insulina que se liga aos seus receptores e a uma diminuição na utilização da insulina³. Por outro lado aumentam a neoglicogénese hepática³.

A consequência negativa do aparecimento desta complicação na sobrevivência do doente foi demonstrada por Friedman et al. que descreveram uma sobrevivência aos dois anos de 67% nos doentes transplantados e com esta complicação, comparada com os 83% nos doentes controlo³.

Com a introdução da Cya na terapêutica imunossupressora vários autores demonstraram um aumento na incidência da diabetes mellitus após transplante¹⁻⁴. A Cya parece ter efeito diabetogénico³. Estudos em animais e em humanos mostraram que a Cya diminui a secreção e/ou a síntese da insulina⁵⁻⁷, outros estudos mostraram que a Cya poderia provocar uma diminuição da resistência periférica à insulina^{8,9}.

No nosso estudo a prevalência da diabetes mellitus e da diminuição da tolerância à glicose nos doentes transplantados renais no período entre 30/6/80 e 31/12/92, foi de 8% e 2%, respectivamente.

Dos diferentes factores de risco que contribuem para o aparecimento da DMPT^{1,2,10} salientam-se no nosso estudo: a terapêutica com corticosteróides (100%) e Cya (94,4%); o aumento de peso após o tx renal ($6,7 \pm 4,7$ Kg); o rim dador de cadáver (100%); os antecedentes familiares de D.M. (21,4%) e a idade média dos doentes de $51,96 \pm 11,32$ anos.

O diagnóstico da D.M. foi em 57% dos casos feito através de análises de controlo periódico e em 43% por rastreio com a PTGO.

A mortalidade nos doentes com D.M.P.T. foi de 7% e de causa cardiovascular.

Os nossos doentes encontram-se bem compensados, do ponto de vista das glicemias, provavelmente devido à grande motivação que têm em preservar o rim transplantado.

Dada a grande prevalência das alterações na tolerância à glicose e as suas consequências cardiovasculares, é conveniente que todos os doentes transplantados e com terapêutica imunossupressora sejam rastreados.

BIBLIOGRAFIA

1. D ROTH, M MILGROM, V ESQUENAZI et al: Posttransplant Hiperglycemia. Increased Incidence In Cyclosporine-Treated Renal Allograft Recipients. *Transplantation* 1989 ;47:278-281
2. N B SUMRANI, V DELANEY, Z DING et al: Diabetes Mellitus after renal transplantation in the cyclosporine era-analysis of risk factors: *Transplantation* 1991;51:343-347
3. D E HRICIK, M R BARTUCCI, E J MOIR et al: Effects of steroid withdrawal on posttransplant Diabetes mellitus in cyclosporine-treated renal transplant recipients: *Transplantation* 1991;51:374-377
4. H YAMAMOTO, S AKAZAWA, Y YAMAGUCHI et al: Effects of Cyclosporin A and low doses of steroid on posttransplantation diabetes in kidney transplant recipients: *Diabetes Care* 1991;14:867-870
5. J H NIELSEN, T M POULSEN, J. NERUP: Direct effects of Cyclosporin A on Human Pancreatic -cells. *Diabetes* 1986;35:1049-1052
6. R P: ROBERTSON: Cyclosporin induced inhibition of insulin secretion in isolated rat islets and HIT cells. *Diabetes* 1986;35:1016
7. P J GARVIN M NIEOFF, J STAGGENBORG: Cyclosporin effect on canine pancreatic endocrine function. *Transplantation* 1988;45:1027
8. J F YALE, M CHAMELIAN, S COURCHESNE et al: Peripheral insulin resistance and decreased insulin secretion after Cyclosporine A treatment. *Transplant Proc* 1988;20(suppl 3):985
9. L OST, G TYDEN, I FEHRMAN: Impaired glucose tolerance in Cyclosporine-Prednisolone treated renal graft recipients. *Transplantation* 1988;46:370
10. P ARNER, R GUNNARSSON, S BLOMDAHL et al: Some characteristics of steroid diabetes: A study in renal-transplant recipients receiving high-dose corticosteroid therapy. *Diabetes Care* 1983;6:23