

# Diabetes Após Transplantação (Diabetes de Novo Após Transplantação)

Margarida Bastos (Coordenadora), Ana Agapito, Carla Baptista, Celestino Neves, Conceição Bacelar, Flora Correia, Joana Guimarães, Luis Raposo, Jorge Dores, José Boavida, Luisa Raimundo, Paula Mendes, Rui Alves

Grupo de Estudos de Nefropatia e Transplantação da Sociedade Portuguesa de Diabetologia

## INTRODUÇÃO

Margarida Bastos

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, HUC, Coimbra  
Consulta de Transplantação e Diabetes, HUC, Coimbra

A diabetes de novo (DMPT) e as anomalias da tolerância à glicose após transplantação de órgãos sólidos foram identificadas há dezenas de anos (Starzl 1964). Só recentemente ficou demonstrada a influência na redução da sobrevivência dos doentes e dos enxertos. A existência de diabetes ou anomalias da tolerância à glicose está associada e contribui para a morbidade e mortalidade cardiovasculares em doentes submetidos a transplantação.

É imperiosa a uniformização de critérios de definição e diagnóstico da diabetes após transplantação de órgãos sólidos. A falta de uniformidade nos critérios de diagnóstico resulta, na literatura, em incidências que vão de 2% a 53%. A prevalência da diabetes na população em geral está estimada em cerca de 6-8%. Recomenda-se a utilização dos critérios preconizados pelas OMS/ADA/EASD. Nos últimos anos têm surgido “guidelines” que visam orientar e uniformizar os procedimentos em relação à DMPT.

Vários factores de risco têm sido identificados. Salientam-se os antecedentes familiares de diabetes, a obesidade, as anomalias da tolerância à glicose prévias ao transplante e a acção dos imunossuppressores, principalmente os corticóides e os inibidores da calcineurina (ciclosporina, tacrolimus). O rastreio dos doentes de risco deve ser efectuado na avaliação pré-transplante e na permanência em lista de espera. O estudo deve incidir nos diversos componentes da síndrome metabólica. Enquanto aguardam o transplante, os doentes devem ser aconselhados sobre as medidas de prevenção para a diabetes, como o controlo do peso, o exercício físico adaptado, os hábitos alimentares e controlo de comorbilidades associadas.

Nos doentes de risco e na medida do possível, a imunossupressão deve ser individualizada, seleccionando fármacos potencialmente menos diabetogénicos.

Habitualmente, a DMPT manifesta-se por hiperglicemia transitória no pós-operatório imediato que pode normalizar após a redução e estabilização das doses dos imunossupres-

sores. No entanto, certos doentes com glicemias de jejum normalizadas, se submetidos a prova de rastreio (PTOG), apresentarão diminuição da tolerância à glicose. Nestes doentes, a diminuição da tolerância à glicose tem consequências semelhantes às que são previsíveis na população em geral. Daí que as recomendações mais recentes preconizam o rastreio periódico dos doentes submetidos a transplantação, mesmo com glicemias de jejum normais, iguais ou superiores a 100 mg/dl.

Outros doentes mantêm hiperglicemia mesmo após a fase de estabilização dos fármacos e necessitam de medidas terapêuticas da diabetes *mellitus*.

Quando ocorre rejeição, associada a pulsos de corticóides, a possibilidade de se manifestar diabetes aumenta. O risco para DMPT aumenta igualmente com a idade dos doentes e tempo de imunossupressão.

A DMPT comporta-se, pelas suas características clínicas e laboratoriais, como a diabetes tipo 2. A terapêutica deve ser orientada para os objectivos de tratamento intensivo (A1c 6,5%) e incluem o ensino terapêutico da diabetes, terapêutica nutricional e controlo do peso, exercício físico adaptado e monitorização das glicemias capilares. Se o controlo metabólico não for obtido com as medidas não farmacológicas ter-se-á de equacionar insulino-terapia ou, eventualmente, antidiabéticos orais (ADO). A insulino-terapia tem sido a mais preconizada. Existe controvérsia na utilização e contra-indicações para alguns ADO. Todos os outros factores de risco cardiovascular (excesso de peso, a HTA, a dislipidemia, etc) devem ser objecto de terapêutica igualmente intensiva.

O Grupo de Estudo da Nefropatia e Transplantação da SPD propôs-se elaborar estas directrizes para para a DMPT, que espera ver adoptadas pela SPD.

## AVALIAÇÃO PRÉ-TRANSPLANTAÇÃO DOS CANDIDATOS A TRANSPLANTAÇÃO

Jorge Dores

Assistente Graduado de Endocrinologia do Hospital Geral de Santo António, Porto

O transplante de órgãos sólidos pode estar associado a grande morbidade, relacionada quer com o período peri-operatório, quer com a imunossupressão crónica. O refinamento progressivo dos procedimentos cirúrgicos, o desenvolvimento de imunossuppressores mais eficazes e a disponibilidade de cada vez maior número de fármacos anti-infecciosos capazes de resolver infecções graves, que

Correspondência:

margaridabastos@huc.min-saude.pt

Tel: 239400423

TM: 917633012

frequentemente afectam os doentes transplantados, têm contribuído para maior longevidade destes doentes bem como dos seus enxertos. Com o controlo destes factores, emergem outras complicações, como as cardiovasculares, que acabam por limitar a sobrevida destes doentes. As anomalias da tolerância à glicose são um dos factores conhecidos que aceleram o processo aterosclerótico, estando já demonstrado o risco que a diabetes acarreta sobre a função e sobrevida do enxerto bem como do próprio doente <sup>(1,2)</sup>. Estas anomalias podem ser induzidas pelos imunossuppressores e deverão merecer uma atenção especial quando se procede à avaliação pré-transplante.

**Rastreio** – Na avaliação clínica devem ser avaliados três cenários distintos: candidatos ao transplante sem factores de risco vascular, candidatos com anomalias metabólicas presentes (obesidade, hipertensão ou história familiar de diabetes) e candidatos a transplante já com doença cardiovascular instalada. Neste último cenário, atendendo a que a doença cardiovascular se correlaciona melhor com a hiperglicemia após a sobrecarga de glicose do que com a hiperglicemia em jejum, associado ao facto que estes doentes, por definição são doentes de alto risco, é aconselhado o rastreio da Diabetes com a PTOG\* <sup>(3,4)</sup>. Nos outros dois cenários, a decisão de utilizar uma glicemia em jejum ou uma PTOG no rastreio vai depender da estratificação do risco de desenvolver diabetes no futuro, utilizando a tabela do “score” do risco da Sociedade Finlandesa de Diabetologia <sup>(5)</sup>.

Mesmo perante uma PTOG normal no pré-transplante, a presença de um elevado “score” pode influenciar a decisão de optar por um esquema de imunossupressão menos diabetogénico. Nos doentes com baixo risco dever-se-á pedir regularmente uma determinação da glicemia plasmática em jejum e os que apresentem uma glicemia anormal ( $\geq 100$  mg/dl) <sup>(6)</sup> deverão ser submetidos a uma PTOG. A utilização desta prova é recomendada porque os seus resultados são mais preditivos do aumento do risco de mortalidade cardiovascular que o doseamento isolado da glicemia em jejum, sobretudo em pessoas com diminuição da tolerância à glicose (glicemia em jejum  $< 126$  mg/dl e aos 120 min  $\geq 140$  e  $< 200$  mg/dl) <sup>(7)</sup>. Os doentes que apresentem uma diminuição da tolerância à glicose antes do transplante deverão ter uma vigilância mais apertada após o mesmo, no sentido de detectar mais precocemente o aparecimento provável da diabetes pós-transplante. A interpretação dos valores da diminuição da tolerância à glicose deve ser feita com alguma cautela nos doentes candidatos a transplante de fígado ou renal, porque a cirrose hepática e a uremia são condições que, por si só, causam insulino-resistência e DTG, que tende a desaparecer com o transplante. O tempo de espera desde que o doente entra em lista activa para o transplante, pode demorar alguns anos e ainda não está estabelecido na literatura o intervalo aconselhado para a repetição dos exames de rastreio com a glicemia em jejum e a PTOG. Uma glicemia em jejum trimestral e uma PTOG anual parece razoável.

Dado o elevado risco de desenvolvimento da diabetes entre os indivíduos com a síndrome metabólico, também se deverá proceder ao rastreio de outras componentes desta sín-

drome como a hipertensão, o colesterol HDL baixo, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia, bem como outros factores de risco cardiovascular (ex: tabaco).

**Aconselhamento** – Os doentes com maior risco de desenvolver a diabetes pós-transplante deverão receber aconselhamento relativo ao controlo do peso, através de um plano alimentar e exercício personalizados <sup>(1)</sup>.

## Bibliografia

1. Wilkinson A, Davidson J, Dotta F, et al. Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. *Clin Transplant* 2005;19:291-8.
2. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, et al. Diabetes *mellitus* after transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003;3:178.
3. Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases: Executive Summary. The Task Force of the European Society of Cardiology and of the European Association for the Study of Diabetes. *Eur Heart J*. 2007; 28: 88-136.
4. Bartnik M, et al, on behalf of the Euroheart Survey Investigators. OGTT is needed to appropriate classification of glucose regulation in patients with coronary artery disease. *Heart*. 2007; 93:72-7.
5. FINnish Diabetes Risk Score (FINDRISC) to assess the 10 year risk of type 2 diabetes in adults. Disponível em [www.diabetes.fi/english](http://www.diabetes.fi/english).
6. Screenig and Diagnosis. International Diabetes Federation' Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for type 2 Diabetes. 2005.
7. The DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: Comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe*. *Lancet* 1999; 354:617.

## DEFINIÇÃO E DIAGNÓSTICO

Carla Baptista

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, HUC, Coimbra  
Consulta de Transplantação e Diabetes, HUC, Coimbra

A diabetes *mellitus* diagnosticada após a transplantação (DMPT) associa-se a uma diminuição da sobrevida do enxerto e do doente, ao aumento da prevalência das doenças cardiovasculares e à diminuição da qualidade de vida do doente. É essencial proceder-se à detecção precoce e ao tratamento adequado desta patologia. Só assim, podemos minimizar as complicações a ela associadas.

Sabe-se que o risco de desenvolver DMPT é maior nos primeiros 6 meses após a cirurgia e que o número de doentes com esta complicação aumenta progressivamente com a duração do transplante. Uma meta-análise, realizada nos EUA, mostra que a incidência cumulativa é de 9.1%, 16% e 24% respectivamente aos 3 meses, 1 e 3 anos após a transplantação. No entanto, a incidência da DMPT tem sido desde à muito subestimada não só por a doença poder ser assintomática e transitória, por o rastreio não ser efectuado de forma sistemática mas, também, por não haver uniformidade de critérios para o seu diagnóstico. Na tentativa de solucionar este e outros problemas, foi publicado, em 2003, um consenso onde se recomenda que o diagnóstico desta condição se deve basear na definição de diabetes *mellitus* e

\*PTOG - Prova de Tolerância Oral à Glicose (75 gramas)

alterações da homeostase da glicemia (actualmente, denominada pela ADA de pré-diabetes e pela OMS de hiperglicemias intermédias) aceites pela American Diabetes Association, Organização Mundial de Saúde, International Diabetes Federation e American College of Endocrinology. Assim, o diagnóstico de diabetes *mellitus* pode ser feito na presença de glicemia plasmática (Quadro 1):

- Ao acaso  $\geq 200$  mg/dL e na presença dos sintomas clássicos da diabetes *mellitus* (poliúria, polidipsia, perda de peso...);
- Em jejum  $\geq 126$  mg/dL (definindo-se jejum como a não ingestão calórica nas últimas 8h);
- Às 2h  $\geq 200$  mg/dL, na prova de tolerância oral à glicose (utilizando o equivalente a 75gr de anidrido de glicose dissolvida em água).

**Quadro 1** - Diagnóstico da diabetes e outras anomalias da tolerância à glicose.

mg/dL	Normal	Alterações homeostase da glicemia	Diabetes <i>mellitus</i>
Jejum	$\leq 99$	100/110 - 125*	$\geq 126$
PTGO	$\leq 139$	140-199**	$\geq 200$

\*alteração da glicemia do jejum

\*\*alteração da tolerância à glicose

Tal como na população não transplantada, na ausência de hiperglicemia inequívoca com descompensação metabólica aguda, o diagnóstico deve ser confirmado por outro teste realizado noutra dia.

O diagnóstico de alterações da homeostase da glicemia associa-se a maior risco de desenvolvimento de diabetes e doenças cardiovasculares. Daí ser fundamental a identificação destes doentes.

De salientar a ausência de acordo entre os critérios da ADA e da OMS em relação ao valor a partir do qual existe alteração da glicemia do jejum. Enquanto que a ADA recomenda 100 mg/dL, a OMS mantém os 110 mg/dL.

Na DMPT, por serem doentes de elevado risco cardiovascular preconizam-se os critérios da ADA.

## AVALIAÇÃO E SEGUIMENTO APÓS A TRANSPLANTAÇÃO

Carla Baptista

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, HUC, Coimbra  
Consulta de Transplantação e Diabetes, HUC, Coimbra

### Identificação dos Factores de Risco

Estudos sugerem que alguns dos factores de risco identificados para a diabetes tipo 2 poderão estar envolvidos no desenvolvimento da DMPT. Mas, factores adicionais estarão, também, envolvidos na patogénese desta complicação.

É fundamental o rastreio dos factores de risco nos doentes antes da transplantação. Isto vai permitir por um lado, planejar intervenções de modo a alterar factores de risco modificáveis (como o peso, hábitos tabágicos e sedentarismo...) e de identificar aqueles que necessitam de uma vi-

gilância mais intensiva após a cirurgia e por outro, escolher a terapêutica imunossupressora mais adequada nos doentes considerados de risco. Só com estas estratégias conjugadas é que se pode minimizar o risco de o doente vir a desenvolver DMPT.

Factores de risco que predis põem ao desenvolvimento da DMPT são:

**Idade** - A incidência de DMPT, excepto na transplantação hepática, aumenta com a idade. O risco é maior após os 40 anos de idade.

**Raça** - As diferentes prevalências encontradas em distintos grupos étnicos poderão reflectir diferenças não só a nível da prevalência da obesidade mas, também, da farmacocinética dos imunossupressores. Por exemplo, os afro-americanos necessitam de ingerir doses mais elevadas de tacrolimus para atingir as mesmas concentrações plasmáticas de outros grupos.

**História Familiar** - Vários estudos mostram que a existência de familiares em 1º grau com diabetes *mellitus* se associa a uma maior prevalência de DMPT.

Alguns autores tentaram correlacionar esta complicação com o fenótipo HLA. Os resultados contraditórios e o pequeno número de doente envolvidos impedem que, por enquanto, tal associação se faça.

**Obesidade** - Sabe-se que a obesidade é um importante factor de risco para o surgimento da diabetes tipo 2. Numerosos estudos associam o índice de massa corporal (IMC) à DMPT. Mas, segundo alguns autores esta associação será fraca, do ponto de vista estatístico. Provavelmente, a gordura intra-abdominal ou a relação cintura/anca poderão ser factores de risco mais importantes do que o IMC.

**Hepatite C** - O surgimento de diabetes após transplantação hepática associa-se ao diagnóstico de infecção por vírus da hepatite C, prévio à cirurgia. Vários estudos comprovam esta associação, também, na transplantação renal.

### Transplante de Cadáver

**Outros factores** - Doentes com antecedentes de diabetes gestacional, de alterações da homeostase da glicose ou de outras alterações presentes na síndrome metabólica (hipertensão arterial, hipertrigliceridemia, diminuição do colesterol HDL...) antes do transplante têm maior risco de desenvolver DMPT.

**Imunossupressores** - A terapêutica imunossupressora usada correlaciona-se com a prevalência da DMPT. Tanto os corticosteróides como os inibidores da calcineurina têm sido associados ao surgimento desta complicação. Mas, a capacidade diabetogénica destes fármacos é variável. O uso do tacrolimus associa-se a um risco de diabetes *mellitus* e das alterações da homeostase da glicose quatro a cinco vezes maior do que o uso da ciclosporina. Recentes trabalhos demonstram que este imunossupressor é factor de risco independente para a DMPT.

Assim, os doentes transplantados considerados em risco para a DMPT poderão beneficiar com a utilização de fármacos com menor capacidade diabetogénica. A terapêutica imunossupressora deve ser seleccionada de acordo como

risco cardiovascular e de desenvolver diabetes de um dado doente e o potencial diabetogénico e a eficácia de cada imunossupressor. Este assunto é abordado em capítulo posterior.

### Rastreo da DMPT e das Hiperglicemias Intermédias

Recomenda-se que todos os doentes, após o transplante, devam efectuar rastreio da DMPT.

Assim, a glicemia plasmática de jejum deve ser efectuada com a seguinte frequência (mínimo aceitável):

- semanal no primeiro mês;
- ao 3<sup>o</sup>, 6<sup>o</sup> e 12<sup>o</sup> mês;
- anual após o primeiro ano.

Deve-se ponderar a realização de PTOG nos doentes que apresentem normoglicemia e que associem outros factores de risco cardiovascular.

É obrigatória, nos que têm anomalia da glicemia do jejum (glicemia  $\geq 100$  mg/dL).

Se a PTOG for normal ou se apresentar anomalias da tolerância à glicose, estes doentes devem-na realizar anualmente.

### Bibliografia

1. Kasiske BL, Sryder JJ, Gilbertson D, et al. Diabetes mellitus after transplantation in USA. *Am J Transplant*. 2003; 3: 178-85.
2. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, et al. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International Consensus Guidelines. *Transplantation* 2003; 75 (suppl): S3-24.
3. Wilkinson A, Davidson J, Dotta F, et al. Guidelines for treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. *Clin Transplant* 2005; 19: 291-8.
4. Davidson J, Wilkinson A. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International Consensus Guidelines. *Diabetes Care* 2004; 27: 805-12.
5. Clinical practice Recommendations 2007. *Diabetes Care* 2007; 30: S1-96.
6. Definition and Diagnosis of Diabetes mellitus and Intermediate Hyperglycemia. World Health Organization/International Diabetes Federation 2006.

## IMUNOSSUPRESSÃO

Rui Alves

Serviço de Nefrologia e Unidade de Transplantação Renal dos HUC, Coimbra

### Introdução

Com base na experiência dos mais importantes grupos de transplantação em todo o Mundo, podemos concluir que não é tarefa fácil estabelecer critérios quanto ao tipo de imunossupressores a utilizar na transplantação, na óptica da prevenção da diabetes mellitus de novo. Estão em causa, como sabemos, vários factores que dificultam o estabelecimento linear de protocolos, que tal como temos verificado em relação a outras situações-problema, são responsáveis por diversas complicações. Não obstante estarmos cientes destas dificuldades propomo-nos alinhar algumas questões-chave, que têm por objectivo funcionar como uma referência na

adaptação dos esquemas de terapêutica imunossupressora actualmente utilizados, por forma a ser encontrado, num futuro que se deseja próximo, o protocolo mais adequado a cada doente.

Passamos em seguida a tecer algumas considerações sobre este tópico, equacionando sucessivamente, três dos aspectos que consideramos da maior importância, e que devem ser alvo de uma estratégia articulada entre todos os profissionais que trabalham num programa de transplantação.

### A Susceptibilidade do Receptor

A avaliação do receptor do enxerto na consulta de pré-transplante desempenha, também aqui, um papel fundamental. Independentemente do tipo de imunossupressores foi demonstrado que existem grupos de doentes com maior susceptibilidade para desenvolver a diabetes após o transplante. Assim, e para além da prática de rotina na investigação exhaustiva dos diversos aparelhos, designadamente do estado cardiovascular, pulmonar e da exclusão do risco neoplásico, assume particular importância considerar as condicionantes clínicas de certos candidatos. A presença de uma história familiar de diabetes, a intolerância à glicose, a obesidade, a etnia africana, a idade (se  $>40$  anos), a presença de infecção pelo vírus C da hepatite, e o número prévio de transplantes, são factores a considerar. Segundo a experiência adquirida até ao momento, a identificação prévia destes grupos de risco pode contribuir favoravelmente para diminuir ou atenuar a eclosão da doença, designadamente, através de uma melhor adaptação dos protocolos de imunossupressão.

### As Condicionantes da Imunossupressão

Como está largamente comprovado, temos assistido ao longo dos últimos anos a uma notável diminuição na incidência da rejeição aguda, o mesmo não se verificando em relação à nefropatia crónica do enxerto. Na realidade, o espectro permanente da rejeição aguda que paira sobre transplante continua a ser o principal móbil, para a síntese de moléculas imunossupressoras mais potentes, e a instituição de protocolos cada vez mais agressivos, que apresentam uma face cinzenta não menos problemática. No entanto, se um dos nossos objectivos é diminuir o grau de toxicidade da imunossupressão, também não devemos correr o risco da perda do enxerto, pelo que, qualquer tentativa da sua adaptação, deve ser sempre ponderada à luz do *status* de compatibilidade dador-receptor e do risco potencial de rejeição.

Por outro lado, a nefropatia crónica confronta-nos com uma multiplicidade de factores etiológicos difíceis de individualizar, mas sabemos também que é o desequilíbrio metabólico, em grande parte associado aos efeitos tóxicos da imunossupressão, que determina em grande parte a morbilidade associada às complicações cardiovasculares.

É portanto com base neste balanço, entre grau de susceptibilidade à rejeição e o risco potencial de desequilíbrio metabólico, que deverá assentar a decisão de estabelecer

nos grupos de risco, e sempre que possível, uma terapêutica imunossupressora “à medida” do receptor (individualização da imunossupressão).

Mas afinal como compatibilizar a necessidade de uma imunossupressão suficientemente eficaz, sem correr o risco de mais efeitos secundários, nomeadamente o metabólico? Existirão esquemas alternativos capazes de ultrapassar estes problemas? Consensualmente ainda não existem respostas definitivas para estas apreensões.

## A Imunossupressão

Tal como foi referido anteriormente, em primeiro lugar é muito importante tentar identificar os doentes com maior predisposição para desenvolver diabetes após o transplante. Em segundo, e com base nos conhecimentos actuais, devemos procurar utilizar fármacos menos diabetogénicos. Em terceiro lugar, e não menos importante, a adaptação do tratamento deverá ser sempre condicionada pelo *status* de compatibilidade dador-receptor.

## Corticosteróides

Foi demonstrado que o tipo de imunossupressão explica cerca de 74% da variabilidade na incidência da diabetes pós-transplante, e a evidência mostra que os corticosteróides são os principais responsáveis por esta complicação. A par de outros efeitos secundários, este facto tem motivado diversos trabalhos utilizando protocolos cada vez mais restritivos na sua utilização e com bons resultados, todavia é um assunto que continua a suscitar muita controvérsia. Face aos conhecimentos actuais, e na perspectiva da potencial eclosão de uma diabetes após o transplante é de preconizar, pelo menos nos doentes pertencentes aos grupos de risco, protocolos com rápida redução da corticoterapia que implicam uma vigilância rigorosa da função do enxerto. Mais uma vez esta decisão deve ser ponderada à luz da susceptibilidade imunológica do receptor, porque este facto também influencia a associação com outros fármacos, nomeadamente, os inibidores da calcineurina, que por sua vez também potenciam a diabetogénese.

Numa perspectiva de rápida redução dos corticosteróides, ou mesmo da sua não inclusão como terapêutica de indução, o protocolo de imunossupressão deverá compreender um fármaco antimetabolito (ácido micofenólico/micofenolato de mofetil), bem como deve ser ponderada a terapêutica de indução com anticorpos (poli ou monoclonais).

## Inibidores da Calcineurina

Como tem sido largamente demonstrado, os inibidores da calcineurina, ciclosporina e tacrolimus, também apresentam efeitos diabetogénicos não menos importantes. O balanço da evidência, relativamente ao transplante de órgãos em geral, sugere que a responsabilidade do tacrolimus é maior do que a da ciclosporina, sobretudo na população pediátrica

e africana, mas a grande questão é: será que se pode transplantar sem eles?

Segundo os conhecimentos actuais, e em particular, nos grupos de risco devem ser consideradas doses mais reduzidas destes imunossupressores. No entanto é de notar que não existe, no caso do tacrolimus, uma relação clara entre a dose e os efeitos adversos, pelo que a sua redução pode não ser suficiente para todos os doentes, e neste caso poderá estar indicada a sua substituição pela ciclosporina, se a hiperglicemia persistir. O assunto não está totalmente esclarecido, mas apesar de ambos serem inibidores da calcineurina, o tacrolimus apresenta uma proteína de ligação específica (FKBP-12) que se encontra em alta concentração nas células  $\beta$  do pâncreas, enquanto a proteína específica de ligação da ciclosporina (ciclofilina) está preferencialmente localizada no coração, no fígado e no rim.

No caso de não ser possível o controlo glicémico, e desde que exista uma boa função do enxerto, bem como um baixo risco imunológico de rejeição, deverá ser considerado um regime terapêutico associando um fármaco antimetabolito (ácido micofenólico/micofenolato de mofetil) e um inibidor do sinal de proliferação, embora o efeito diabetogénico destes esquemas ainda não esteja completamente esclarecido.

## Protocolos Sem Inibidores da Calcineurina

Encontram-se já em aplicação alguns protocolos que têm por base a utilização de inibidores da proliferação (sirolimus e everolimus) sem inibidores da calcineurina, ou preconizando a suspensão electiva destes após a transplantação. Segundo as evidências obtidas até ao momento, a ausência de utilização de inibidores da calcineurina deverá implicar a associação com um fármaco antimetabolito (ácido micofenólico/micofenolato de mofetil). Mesmo assim é ainda cedo para estabelecer conclusões quanto ao potencial diabetogénico destes protocolos com inibidores da proliferação. Por outro lado, o aumento verificado na incidência de rejeição aguda, bem como os efeitos secundários como a hiperlipidémia, aconselham um melhor conhecimento da respectiva relação dose-eficácia-toxicidade. Não obstante estas preocupações, os fármacos inibidores da proliferação têm vindo a afirmar-se como uma boa opção em protocolos de conversão a partir do 6º mês após transplante, e são já uma indicação nos doentes transplantados em geral que sofrem uma complicação neoplásica.

Não é possível na fase actual dos conhecimentos, definir com segurança um algoritmo para o tratamento imunossupressor destes doentes, e neste breve apontamento, procurámos simplesmente resumir alguns dos aspectos mais importantes desta problemática. Também não existe ainda um esquema imunossupressor ideal para a população de doentes transplantáveis em geral, mas a convergência multidisciplinar das equipas de transplantação, e o acumular da experiência adquirida ajudará certamente, nos anos mais próximos, a encontrar a melhor forma de adequar a imunossupressão nestes doentes, sem precipitar o risco indesejável da perda do enxerto.

## Bibliografia

1. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, et al. New-onset Diabetes after Transplantation: 2003 International Consensus Guidelines. *Transplantation* 2003; 75: 3-24.
2. Heisel O, Heisel R, Balshaw R, Keown P. New-onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Transplantation* 2004; 4: 583-595.
3. Wilkinson A, Davidson J, Dotta F, et al. Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. *Clin Transplant* 2005; 19: 291-8.

## TERAPÊUTICA DA DMPT

### Nutrição

Flora Correia

Faculdade de Ciências da Nutrição, Universidade do Porto, Porto

A diabetes pós transplante renal apresenta uma incidência que varia entre 2 a 53% e que parece estar relacionada com a idade, raça, história familiar de diabetes, peso corporal e com o tipo de imunossupressor.

Para além do risco das doenças cardiovasculares, o desenvolvimento da diabetes coloca em causa o êxito do aloenxerto.

Aos doentes transplantados exige-se rigor no cumprimento da terapêutica farmacológica assim como na alimentação. Consideramos que doentes com factores familiares predisponentes para o aparecimento de diabetes devem muito precocemente iniciar cuidados alimentares.

No Quadro I resumem-se as recomendações nutricionais. É importante referir que as recomendações para o diabético pós transplante renal são semelhantes às para o diabético não submetido a transplante.

#### Quadro I - Recomendações para diabéticos tipo I e 2.

Energia	A necessária para manter ou atingir um IMC 18.5 - 25kg/m <sup>2</sup>
Proteínas	≤ 1g/kg/dia (10 a 20%)
Lípidos Totais	< 35%; se excesso de peso < 30%
Saturados	< 10%
Polinsaturados	< 10%
Monoinsaturados	10 a 20%
Colesterol	< 300mg
Glicídios	45 a 60%
Sacarose	10% (até 50g)
Fibras	> 40g/dia (20g/1000Kcal)
Cloreto de Sódio	< a 6g/dia
Etanol	< a 10g/dia para a mulher e < a 20g/dia homens

Nota: as percentagens referem-se ao valor energético total (VET).

EASD European Association for Study of Diabetes 2005.

ADA American Diabetes Association 2002.

Nutrition Subcommittee of the Diabetes Care Advisory Group of Diabetes UK 2003.

É de salientar que no transplante imediato, as necessidades proteicas podem ser mais elevadas, atingindo 1,5g/kg/ dia. Quando o diabético estiver metabolicamente controlado estas necessidades podem, ao fim de 6 semanas de transplante, começar ser reduzidas, até atingir 0,8g/kg/dia, valores que se aproximam assim das necessidades da população em geral. É igualmente importante referir algumas formas de concretizar estas recomendações, bem como chamar a atenção para situações em que não se aplicam ou não estão contempladas. É o caso da possibilidade de aparecimento de hipofosfatemia (<2.6mg/dl) e hipomagnesemia (<1,5mg/dl). Se por um lado a hipofosfatemia é frequente nas primeiras semanas de transplante a diminuição dos valores séricos de magnésio em 25% dos casos ocorre mais tardiamente.

Assim, na primeira situação podem introduzir-se mais produtos lácteos e seus derivados e, na segunda situação, privilegiar a utilização de alimentos pouco processados, cereais integrais, leguminosas, fruta fresca e hortícolas, lacticínios, nozes, sementes, peixe e frango

Outra chamada de atenção está relacionada com a ingestão dos ácidos gordos n 3. É importante recomendar uma ingestão abundante de peixe (dentro dos limites proteicos propostos) duas a três vezes por semana.

Parte dos glícidos devem ser provenientes dos cereais, hortícolas, legumes e fruta, assim garantindo o teor em fibras proposto.

A sacarose está proibida nos doentes que apresentem excesso de peso e/ou hipertrigliceridemia. Aconselha-se nestas situações a utilização de edulcorantes não energéticos.

Os métodos de confecção a privilegiar são os cozidos, assados sem gordura e estufados. A gordura a utilizar deve ser o azeite mas, com moderação.

Assim a quantidade deve ser moderada. É importante referir que o consumo de bebidas alcoólicas (Quadro II) está proibido se o doente apresenta hipertrigliceridemia ou excesso de peso.

#### Quadro II - Relativamente às bebidas alcoólicas é de relembrar o seu teor em álcool.

Bebidas	g de álcool/100g de bebida
Vinho Maduro Tinto	9,2
Vinho Verde Branco	8,4
Cerveja	3,7
Aguardente	44,0

Nas situações em que o doente apresente hipercolesterolemia, é necessário adaptar as recomendações de forma a diminuir o teor de saturados para 7%, e atender ao teor proteico (0,8 a 1g/kg/dia ou 12 a 15% do VET) pois habitualmente os alimentos ricos em proteínas são igualmente veículo de gorduras. Deve privilegiar-se o consumo de hortofrutícolas.

Pode haver necessidade de modificações das medidas dietéticas devido ao tratamento farmacológico. Para isso é fundamental o trabalho da equipa que permitirá ajustar sempre que necessário a terapêutica dietética à farmacológica.

A adopção destas estratégias vai permitir reduzir o risco de complicações da diabetes, bem como melhorar a qualidade de vida do doente.

### Bibliografia

1. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, et al. New-onset diabetes after transplantation: 2003 international consensus guidelines. *Transplantation* 2003; 75: 3-24.
2. Wilkinson A, Davidson J, Dotta F, et al. Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. *Clin Transplant*.
3. Wilkinson A, Davidson J, Dotta F, et al. Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. 2005; 19(3):291-8.
4. Sulanc E, Lane J, et al. New-Onset Diabetes after Kidney Transplantation: An Application of 2003 International Guidelines. *Transplantation* 2005 80(7):945-952.
5. Moran M. The evolution of the nutritional management of diabetes. *Proc Nutr Soc.* 2004;63(4):615-20.
6. New-onset Diabetes after Transplantation: 2003 International Consensus Guidelines. Proceedings of an International Expert Panel Meeting. Barcelona, 19 February 2003.
7. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, et al. International Expert Panel. *Transplantation* 2003; 75(10 Suppl):SS3-24.
8. Schnitzler M. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States 2003; 3(10):1318.
9. Wiggins KL, Harvey KS. A review of guidelines for nutrition care of renal patients. *J Ren Nutr* 2002;12:190-6.
10. Kasiske BL, Vazquez MA, Harmon WE, et al. Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. *Nephrol* 200;11 Suppl 15:S1-86.

### OUTRAS TERAPÊUTICAS FARMACOLÓGICAS E NÃO FARMACOLÓGICAS

Celestino Neves

Serviço de Endocrinologia, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Hospital de S. João, Porto

A diabetes e a diminuição da tolerância à glicose são das complicações metabólicas mais graves, que surgem de novo após a transplantação de órgãos sólidos.

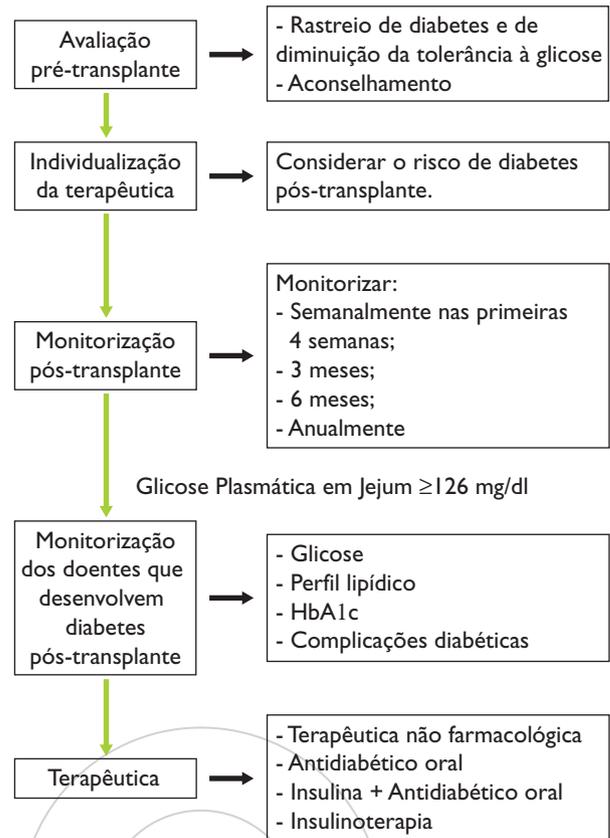
Vários estudos sugerem que os factores de risco para o desenvolvimento da diabetes após transplantação são idênticos aos da diabetes tipo 2 (p.e., idade). Todavia, está bem demonstrado que factores adicionais (p.e., imunossupressão, hepatite C) estão também envolvidos na patogénese da diabetes após transplantação.

Um dos factores de risco mais bem estudado para o aparecimento de novo da diabetes após transplantação é a imunossupressão com corticosteróides.

Tal como a diabetes tipo 2, o início da diabetes após transplantação pode ser insidioso e muitos doentes permanecem assintomáticos durante muitos anos.

Esta forma de diabetes pode ser tratada, na maioria dos casos, como a diabetes tipo 2. Mas, nos doentes transplantados, as estratégias terapêuticas devem ser orientadas de modo a intensificar, ainda mais, o controlo glicémico, para conferir a máxima protecção das complicações crónicas da diabetes.

### Algoritmo sumário das recomendações terapêuticas da diabetes pós-transplante



Há aspectos diferentes no tratamento da diabetes nos doentes transplantados. O ajuste da terapêutica imunossupressora é um importante componente do tratamento da diabetes após transplantação. A redução da dose de glicocorticosteróides pode melhorar significativamente a tolerância à glicose durante o primeiro ano após a transplantação.

Os doentes transplantados que desenvolvem diabetes, se estiverem medicados com tacrolimus podem beneficiar com a mudança para um agente menos diabetogénico como a ciclosporina. Esta estratégia deve ser considerada particularmente em doentes com controlo glicémico difícil.

A monitorização da diabetes nos doentes transplantados deve ser similar à recomendada para os diabéticos tipo 2. O autocontrolo glicémico é um componente essencial da terapêutica dos doentes com antidiabéticos orais ou insulina e pode também ser útil em doentes tratados só com dieta e exercício físico.

O tratamento da diabetes após transplantação deve ser feito por etapas, como na diabetes tipo 2. A terapêutica deve ser iniciada com estratégias não farmacológicas (perda de peso, exercício e parar de fumar) e progredir, se necessário, para antidiabéticos orais, insulinoterapia, com ou sem antidiabéticos orais.

O perfil de segurança e de tolerância dos antidiabéticos orais é o factor mais importante para a sua selecção nos doentes transplantados. Devem ser considerados, em parti-

cular, os efeitos adversos graves, como a acidose láctica com a metformina, e a hipoglicemia com as sulfonilureias nos doentes com insuficiência renal. Devido ao risco potencial da insuficiência renal nos doentes transplantados, é importante respeitar rigorosamente as contra-indicações da metformina. Relativamente às tiazolidinedionas podem originar retenção de fluidos e, por isso, estão contra-indicadas também nos doentes com risco de desenvolverem insuficiência cardíaca. Devem ser prescritas sulfonilureias com semivida curta, particularmente nos doentes com risco de insuficiência renal.

As meglitinidas são os agentes insulino-secretagogos pré-prandiais mais seguros (para além da insulina) para os doentes transplantados, porque não interferem com os inibidores da calcineurina, são rapidamente metabolizados no fígado e os seus metabolitos são inactivos. As meglitinidas podem ser os agentes de primeira escolha para os idosos transplantados, sendo recomendadas baixas doses. A acarbose também provou ser segura no tratamento a longo prazo da hiperglicemia pós-prandial.

Nos doentes transplantados a combinação de antidiabéticos orais deve ser feita com precaução, devido ao risco potencial de efeitos laterais. Tal como na diabetes tipo 2, a etapa final da terapêutica da diabetes após transplantação consiste na prescrição de insulino-terapia, se os antidiabéticos orais não permitirem a optimização do controlo glicémico, ou se surgirem contra-indicações para o seu uso, como a insuficiência renal, hepática, cardíaca ou respiratória.

A terapêutica combinada (antidiabéticos orais e insulina) pode ser uma boa opção (se não houver contra-indicações para os antidiabéticos orais), para eliminar a relutância em aderir à insulino-terapia, que alguns doentes apresentam.

A terapêutica deve ser orientada pelos objectivos actuais, que consistem em atingir glicemias em jejum e pré-prandiais de 80 a 110 mg/dL, pós-prandiais  $\leq$  140 mg/dL e níveis de HbA1c  $<$  6,5%. Uma das estratégias consiste em continuar os

antidiabéticos orais nas mesmas dosagens (eventualmente reduzir) e adicionar uma dose única de insulina à noite. Nos doentes magros ( $IMC < 25 \text{ Kg/m}^2$ ) a insulino-terapia deve ser iniciada com 5 a 10 unidades de insulina NPH ao deitar, antes da ceia. Nos doentes obesos ( $IMC > 25 \text{ Kg/m}^2$ ) o tratamento deve ser iniciado com 10 a 15 unidades de insulina NPH ao deitar ou uma mistura 70/30 antes do jantar. As doses devem ser ajustadas através da monitorização da glicemia em jejum (objectivo: 80-110 mg/dl). Em caso de necessidade, deve-se aumentar semanalmente a dose de insulina: aumentar 4 unidades se a glicemia em jejum for superior a 140mg/dl; aumentar 2 unidades se a glicemia em jejum estiver entre 120 e 140 mg/dl. Se não forem atingidos os objectivos, deve ser iniciada terapêutica intensiva, com múltiplas injecções de insulina: análogos de insulina de acção rápida (p.e., Lispro) ou insulina cristalizada antes das refeições principais, e insulina NPH ou análogos de insulina de acção lenta (p.e., Glargina) de manhã e/ou à noite. Dado o carácter progressivo da diabetes, e as múltiplas interferências iatrogénicas, é frequente a necessidade de prescrever insulino-terapia intensiva para atingir os objectivos glicémicos - 3 administrações de insulina de acção rápida antes das refeições e 1 ou 2 administrações de insulina de acção intermédia (NPH) ou 1 de acção lenta (Glargina) à noite.

## Bibliografia

- Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, Dotta F, et al. Diabetes after transplantation: 2003 International Consensus Guidelines. *Transplantation* 2003; 75:SS3-24.
- Bloomgarden ZT. Transplantation and Islet Topics. *Diabetes Care* 2005; 28: 213-19.
- Cosio FG, Pesavento TE, Kim S, et al. Patient survival after renal transplantation. IV. Impact of post-transplant diabetes. *Kidney Int* 2002; 62: 1440-6.
- Ingelfinger JR, Schwartz RS. Immunosuppression - The promise of specificity. *N Engl J Med* 2005; 353:836-9.
- Montori VM, Basu A, Erwin PJ, et al. Posttransplantation Diabetes: A systematic review of the literature. *Diabetes Care* 25:583-592, 2002.
- Lindenfeld J, Page II RL, Zolty R, et al. Drug therapy in the heart transplant recipient: part III: Common medical problems. *Circulation* 2005; 111: 113-7.
- International Diabetes Federation, Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes. Available: [www.idf.org/webdata/docs/IDF%20GGT2D.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/IDF%20GGT2D.pdf) (accessed 2005 Dec 12).
- Cheng AY, Fantus IG. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. *CMAJ* 2005; 172: 213-2.

## OBJECTIVOS DO CONTROLO METABÓLICO

Margarida Bastos  
Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, HUC, Coimbra  
Consulta de Transplantação e Diabetes, HUC, Coimbra

Todos os trabalhos já conhecidos e referenciados na bibliografia, efectuados em doentes com diabetes tipo 1 e diabetes tipo 2 (UKPDS, Stenno, DCCT, EDIIC, Kumamoto), evidenciam que o controlo metabólico intensivo está relacionado com a diminuição e progressão das complicações crónicas da diabetes.

### ESQUEMA DE 2 ADMINISTRAÇÕES DE INSULINA

#### Dose matinal:

(antes do pequeno almoço): 2/3 da dose total do dia (2/3 da dose intermédia, 1/3 de acção curta ou rápida)

#### Dose vespertina:

1/3 da dose total diária (metade de acção intermédia, metade de acção curta ou rápida)

#### Esquema basal + Bólus

Momento	Tipo de Insulina	% da dose diária total
Dose matinal (NPH ou lenta)	Acção intermédia	20%
Antes das refeições	Acção rápida ou curta	15%, 15%, 20%
Dose vespertina (NPH ou lenta)	Acção intermédia	30%

#### Esquema basal (acção prolongada) + Bólus

Antes das refeições	Acção rápida ou curta	15%, 15%, 20%
Ao deitar	Glargina	50%

Na diabetes pós transplantação evidenciou-se a recidiva de lesões de nefropatia no enxerto renal, aparecimento de retinopatia diabética e agravamento do risco cardiovascular <sup>(1-3)</sup>.

A terapêutica da DMPT deve seguir as orientações da terapêutica intensiva da diabetes internacionalmente preconizadas.

O controlo metabólico da diabetes *mellitus* é mais do que o controlo isolado de glicemia e normalização da hemoglobina A1c. Todos os factores de risco associados, nomeadamente os de risco cardiovascular, deverão ser objecto de terapêutica adequada.

Estes doentes devem ser apoiados num contexto de multidisciplinaridade com necessidade de educação terapêutica para a diabetes. Dessa metodologia de abordagem terapêutica fazem parte o aconselhamento nutricional e o programa de exercício diário e individualizado.

Para o controlo glicémico é indispensável a auto-avaliação da glicemia capilar pré e pós-prandial. Esta auto-avaliação permite ao doente avaliar a resposta à terapêutica e se os objectivos estão a ser atingidos. Ajudam também no ajuste da terapêutica insulínica, no diagnóstico e prevenção das hipoglicemias e na programação do exercício.

O doseamento da A1c deve ser efectuado pelo menos 3 vezes por ano sendo os resultados interpretados tendo em conta as

limitações do método. O valor de A1c ideal será  $\leq 6,5\%$ , sem hipoglicemias significativas.

Os objectivos terapêuticos devem ser individualizados atendendo aos antecedentes de hipoglicemias graves, esperança de vida diminuída, e co-morbilidades graves associadas. Nos doentes com A1c dentro objectivos e glicemias em jejum nos valores recomendados, devemos monitorizar as glicemias pós-prandiais.

Assim, os doentes com DMPT devem seguir as orientações da terapêutica intensiva da diabetes. (Quadro I).

No Quadro II faz-se referência aos objectivos actualmente desejáveis.

Os doentes com DMPT associam elevado risco cardiovascular pelo que os objectivos do tratamento são referenciados ADA tendo em atenção as últimas directrizes publicadas pelas sociedades ESC/EASD <sup>(4-6)</sup>.

**Quadro I** - DMPT: objectivos do controlo metabólico.

<b>Tensão arterial</b> (sitolica/diastolica mmHg)	<130/80	<b>Cessaçao do tabaco</b>	
Com alt. Renal	<125/75	<b>Actividade fisica regular</b> (min/dia)	>30-45
Hb A1c	$\leq 6,5\%$	<b>Controlo do peso</b> IMC (kg/m <sup>2</sup> )	<25
<b>Glic plasmática venosa (mg/dL)</b>		Se excesso de peso reduçao (%)	10
Jejum	108	<b>Cintura</b> Adaptar a etnia (cm)	
Pós-prandial	135	Sexo masculino	<94
<b>Lípidos (mg/dL)</b>		Sexo feminino	<80
Colesterol Total	175		
Colesterol LDL	$\leq 70$		
Colesterol HDL			
Sexo masculino	>40		
Sexo feminino	>46		
Triglicédeos	<150		
CT/HDL	<3		

**Quadro II** - Correlação entre HbA1c e média das glicemias. (ADA 2004).

HbA1c (%)	Glicemia média (mg/dL)
12	345
11	310
10	275
9	240
8	205
7	170
6	135
5	100
4	65

## Bibliografia

1. New-Onset Diabetes after Transplantation: 2003 International Consensus Guidelines Transplantation (suppl) 2003; 75:SS1-SS22.
2. New-Onset Diabetes After Transplantation 2003 International Consensus Guidelines, an Endocrinologist's View. Diabetes Care 2004; 27(3): 805-812.
3. Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation (international Transplant Society/EASD). Clin Transplantation 2005; 19: 291-298.
4. Clinical Practice Recommendations 2007. Diabetes Care 2007; 30 (suppl 1): S1-S96.
5. Definition and Diagnosis of Diabetes *mellitus* and Intermediate Hyperglycemia. World Health Organization/International Diabetes Federation 2006.
6. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease. The Task force on Diabetes of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). European Heart Journal 2007; 28:88-136.

## CONCLUSÕES

Margarida Bastos

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, HUC, Coimbra  
Consulta de Transplantação e Diabetes, HUC, Coimbra

O Grupo de Estudos da Nefropatia e Transplantação elaborou o presente documento atendendo à necessidade de uniformização de critérios de rastreio, diagnóstico da DMPT e das diversas anomalias da tolerância à glicose, que podem surgir, de novo, em doentes submetidos a transplantação de órgãos sólidos.

Esta entidade tem estado um pouco esquecida quando são elaborados os planos de saúde nacionais relacionados com os cuidados aos doentes com diabetes *mellitus*.

Na maioria dos Centros de Transplantação, mais de 30% dos doentes irão apresentar alguma anomalia da tolerância à glicose. Com as consequências já extensivamente referenciadas.

Outra das conclusões da análise do documento, é a de que estes doentes beneficiam, pela sua complexidade, de um atendimento multidisciplinar.

Outra premissa que fica demonstrada é a necessidade de rastreio, na fase de pré-transplantação, dos doentes de risco.

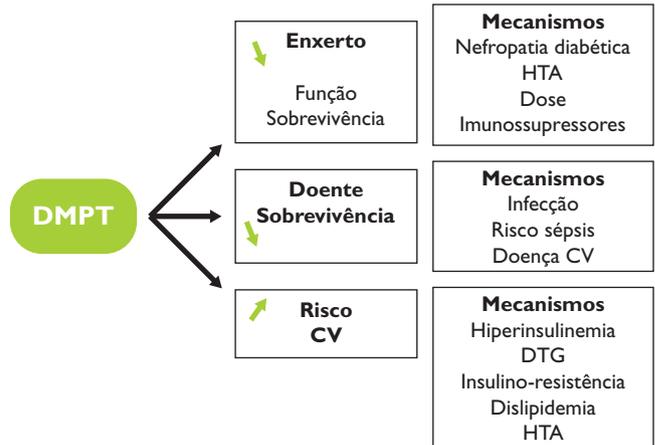
Estes, devem beneficiar da adaptação dos esquemas de imunossupressão.  
Pela elevada prevalência de anomalias da tolerância à glicose, todos os doentes submetidos a transplantação devem ser periodicamente avaliados.

Nos que desenvolverem DMPT, deve ser instituída terapêutica intensiva da diabetes mellitus e de todos os factores de risco associados.  
No final deste documento estão os anexos que resumem as orientações principais do documento.

**ANEXO A  
CLASSIFICAÇÃO DA DIABETES MELLITUS**

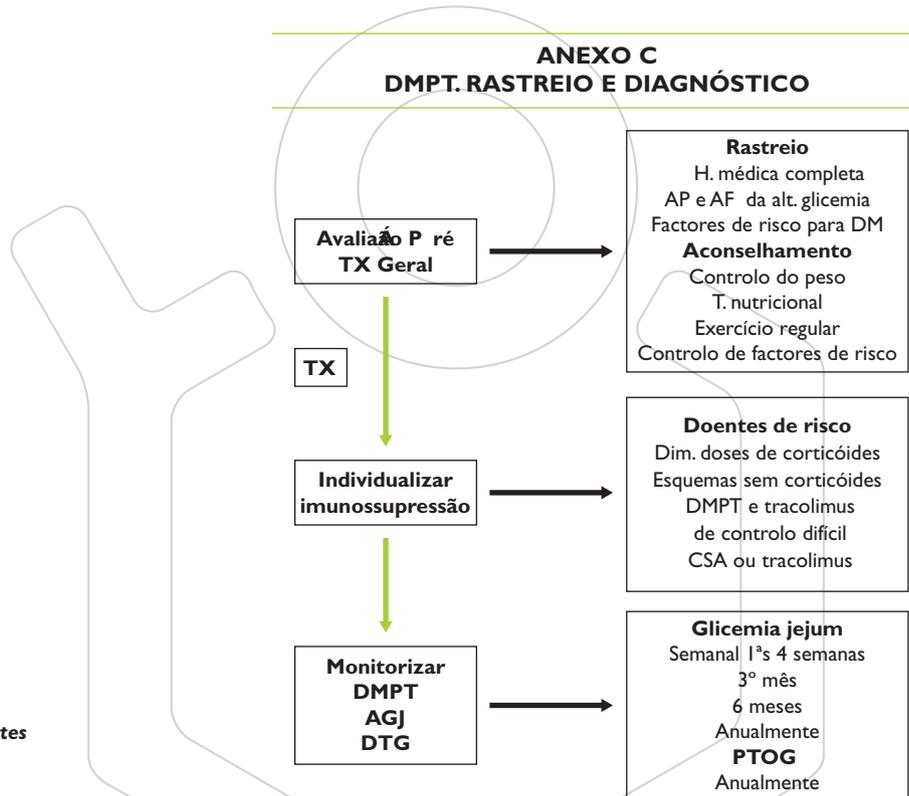
- I. Diabetes Tipo 1**  
(destruição da célula β, normalmente com deficiência absoluta de insulina)  
A. Autoimune  
B. Idiopática
- II. Diabetes Tipo 2**  
(varia entre predominantemente existência de resistência à insulina com deficiência relativa de insulina ou anomalia secretória da insulina)
- III. Outros Tipos Específicos**
  - A. Anomalias Genéticas da Função da Célula β**  
Cromossoma 12, HNF-1α (MODY 3)  
Cromossoma 7, glucocinase (MODY 2)  
Cromossoma 20, HNF-4α (MODY 1)  
Cromossoma 13, factor 1 promotor da insulina (IPF-1, MODY 4)  
Cromossoma 17, HNF-1β (MODY 5)  
Cromossoma 2, NeuroDI (MODY 6)  
Mitocondrial DNA  
Outros
  - B. Anomalias Genéticas da Acção da Insulina**  
Resistência à insulina Tipo A  
Leprechaunism  
Síndrome Rabson-Mendenhall  
Diabetes lipoatrófica  
Outros
  - C. Doenças do Pâncreas Exócrino**  
Pancreatite  
Traumatismo/pancreatectomia  
Neoplasia  
Fibrose quística  
Hemocromatose  
Pancreatopatia fibrocalculosa  
Outras
  - D. Endocrinopatias**  
Acromegalia  
Síndrome de Cushing  
Feocromocitoma  
Hipertiroidismo  
Somatostatina  
Aldosteronoma  
Outras
  - E. Diabetes Induzida por Fármacos ou Drogas**  
Vácor  
Pentamidina  
Ácido nicotínico  
Glucocorticóides  
Hormonas tiroideas  
Diazóxido  
Agonistas β adrenérgicos  
Tiazidas  
Dilantim  
α- Interferon  
Ciclosporina  
Tacrolimus  
Outros
  - F. Infecções**  
Rubéola congénita  
Citomegalovirus  
Outros
  - G. Formas raras de diabetes imuno-mediada**  
Síndrome "Stiff-man"  
Anticorpos anti receptor da insulina  
Outros
  - H. Síndromas Genéticos Associados com Diabetes**  
Síndrome de Down  
Síndrome de Klinefelter  
Síndrome de Turner  
Síndrome de Wolfram  
Ataxia de Friedreich  
Coreia de Huntington  
Síndrome de Laurence-Moon-Bield  
Distrofia miotónica  
Porfíria  
Síndrome de Prader-Willi  
Outros
- IV. Diabetes Gestacional**

**ANEXO B  
CONSEQUÊNCIAS DA DMPT**



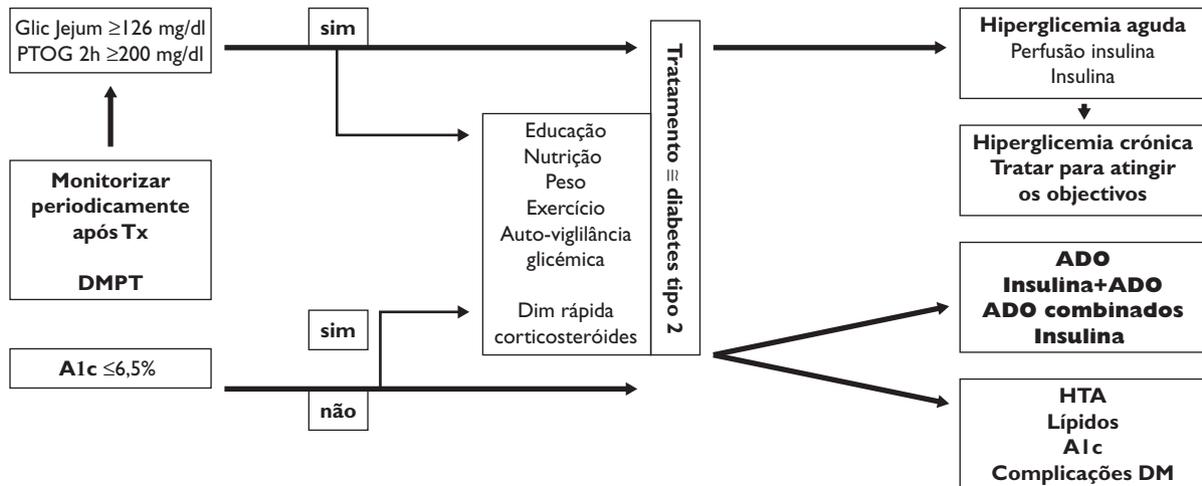
Adaptado de "Consensus Guidelines 2003. Transplantation 2003".

**ANEXO C  
DMPT. RASTREIO E DIAGNÓSTICO**



Adaptado de "NODAT - Consensus Guidelines. Transplantation 2003".

## ANEXO D DMPT.VIGILÂNCIA E ORIENTAÇÃO TERAPÊUTICA



Adaptado de "Wilkinson et al. Clin Transplant 2005; 19: 291-298".

## DIABETES APÓS TRANSPLANTAÇÃO. DMPT PRÉ E PÓS-TRANSPLANTAÇÃO

### I - Rastreio dos candidatos a Tx de órgão sólido (factores de risco)

- Idade >40 anos
- Antecedentes familiares de diabetes
- Doença cardiovascular
- Excesso de peso ou obesidade abdominal
- Sedentarismo
- Etnia: Latino/hispânicos, Afro-americanos, Nativos americanos, Ilhéus do pacífico
- HTA
- Hipertrigliceridemia, baixa concentração das HDL ou ambos
- Antecedentes de diabetes gestacional
- Ter tido um RN com peso superior a 4,1Kg
- Doença de Ovário Poliquístico

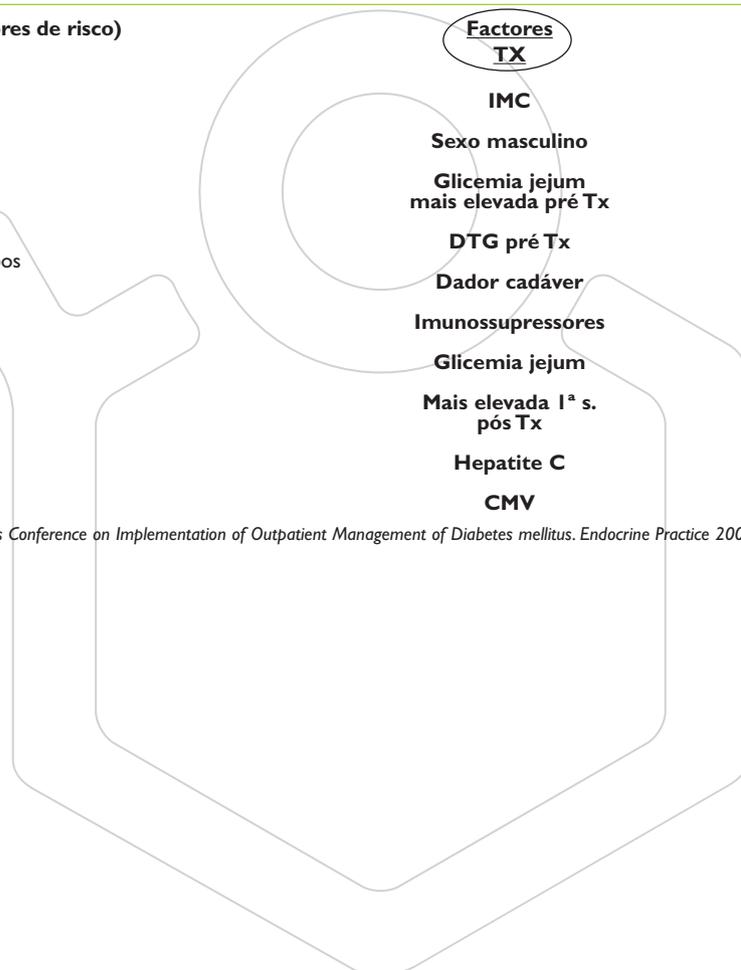
### II - DMPT - Terapêutica ≡ à da Diabetes Tipo 2

Condicionada pelo Tx em causa

No Tx renal, depende do grau de insuficiência renal

Interacções medicamentosas

Comorbilidades associadas



Adaptado de "Consensus Conference on Implementation of Outpatient Management of Diabetes mellitus. Endocrine Practice 2006; 12: 6-12".