

Diabetes Mellitus Pós-transplante

Diabetes Mellitus Post-transplantation

A.C. Martins¹, P. Bogalho¹, A. Agapito¹

1 - Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital Curry Cabral, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central, Lisboa, Portugal.

Resumo

Introdução e Objetivos: A diabetes *mellitus* pós-transplante (DMPT) associa-se a aumento da morbilidade e da mortalidade. O seu perfil metabólico distinto, bem como a ocorrência de outras comorbilidades em doentes recetores de transplante, são fatores a considerar aquando do diagnóstico e tratamento. Pretende-se abordar, de acordo com o conhecimento atual, a epidemiologia, diagnóstico, fisiopatologia, terapêutica e prognóstico da DMPT.

Métodos: Pesquisa na PubMed de artigos científicos originais e de revisão publicados na língua inglesa.

Resultados e Conclusão: A compreensão da patogénese e fatores de risco da DMPT facilita o diagnóstico e o início atempado da terapêutica anti-hiperglicémica, evitando a morbilidade associada à hiperglicemia grave. São necessários mais estudos que incidam na melhor abordagem terapêutica da diabetes nesta população.

Palavras-chave: diabetes *mellitus*; PTDM; NODAT; transplante; imunossupressão

Abstract

Background: Post transplantation diabetes *mellitus* (PTDM) is associated with increased morbidity and mortality. Its distinct metabolic profile, as well as other comorbidities usually displayed by transplant recipients, greatly influence diagnosis and treatment. We intend to access the current information regarding epidemiology, diagnosis, physiopathology, treatment and prognosis of PTDM.

Methods: PubMed search of original and review articles published in English.

Results and Conclusion: The knowledge of pathogenesis and risk factors for DMPT facilitates diagnosis and treatment, avoiding hyperglycaemia and its associated morbidity. Additional studies addressing the best treatment approach for diabetes in this population are needed.

Keywords: diabetes *mellitus*; PTDM; NODAT; transplant; immunosuppression

> INTRODUÇÃO

A diabetes *mellitus* pós-transplante é uma entidade reconhecida há vários anos, descrita pela primeira vez em recetores de transplante renal em 1964. ^(1,2,3) Em 2003, através da publicação de uma *guideline* internacional, foi introduzida a definição de *new onset diabetes after transplantation* (NODAT), que pretendia descrever os casos de diabetes *mellitus* de novo, excluindo aqueles com diabetes *mellitus* prévia à transplantação. ⁽³⁾ No entanto, esta definição implicava a exclusão dos casos de diabetes não diagnosticada previamente ao transplan-

te, o que nem sempre se verificava; assim, em 2014, um Consenso Internacional para a diabetes *mellitus* pós-transplante propôs a utilização do termo *post transplantation diabetes mellitus* (PTDM), de forma a abranger estes casos. ⁽⁴⁾ Em concordância, nesta revisão será utilizada a definição diabetes *mellitus* pós-transplante – DMPT.

De acordo com os critérios da *American Diabetes Association/World Health Organization*, a incidência de DMPT estima-se em 31% a 36% para o transplante renal, ^(5,6) 18% a 31% para o hepático ^(7,8), 32% a 40% para o pulmonar ^(6,9), e 28% a 40% nos casos de transplante cardíaco. ^(6,10,11)

A DMPT associa-se a aumento do risco cardiovascular e da mortalidade, bem como a redução da função do enxerto e a aumento dos custos. ^(3,6,12,13,15)

Nesta revisão, pretende-se sintetizar e apresentar os dados e as recomendações mais recentes relativamente ao diagnóstico, fisiopatologia, importância e terapêutica da DMPT.

CORRESPONDÊNCIA

Ana Cláudia Martins
Hospital Curry Cabral
Rua da Beneficência 8
1050-099 Lisboa
Móvel/Mobile: 967493791
E-mail: ana.sousamartins7@gmail.com

> DIAGNÓSTICO

De acordo com as recomendações atuais, para o diagnóstico de DMPT devem ser adotados os critérios definidos pela *American Diabetes Association*, através da glicémia em jejum, glicémia ocasional na presença de sintomas de hiperglicemia, prova de tolerância à glicose oral (PTGO) e/ou hemoglobina A1c. ^(4,14)

Dadas as diferenças na fisiopatologia e perfil metabólico entre a diabetes *mellitus* tipo 2 e a DMPT, a glicemia em jejum tem uma menor sensibilidade no diagnóstico desta última. ⁽⁴⁾ Por outro lado, a HbA1c não deve ser usada isoladamente para o diagnóstico de DMPT no período pós-transplante precoce, pela possível coexistência de anemia e alteração da função renal, ⁽¹⁵⁾ e por refletir o perfil glicémico num período temporal que abrange o pré-transplante. Assim, a PTGO é atualmente considerada a prova *gold-standard* para o diagnóstico de DMPT, permitindo ainda identificar os casos de tolerância diminuída à glicose glucose. ⁽⁴⁾ No entanto, a realização da PTGO requer tempo e a sua utilização generalizada é muitas vezes difícil.

A avaliação da glicemia no período da tarde é uma alternativa; de facto, a glicemia capilar avaliada às 16h, considerando-se valores iguais ou superiores a 200 mg/dl, mostrou-se mais sensível que a PTGO e a HbA1c na deteção de hiperglicemia nas primeiras 6 semanas após transplante, em doentes sob terapêutica com glicocorticoides. ⁽¹⁶⁾ Contudo, este critério não está ainda validado para o diagnóstico de DMPT, podendo ser utilizado para identificar candidatos a uma prova confirmatória. ⁽⁴⁾

A DMPT deve ser distinguida da hiperglicemia transitória no período pós-transplante precoce, presente em 70 a 90% dos doentes, e para a qual contribuem múltiplos fatores, nomeadamente, a corticoterapia em elevadas doses e as intercorrências infecciosas. ^(4,15,17) Enquanto a hiperglicemia transitória no pós-transplante é um importante fator de risco para a DMPT, o diagnóstico desta última deve ser reservado para os casos de diabetes *mellitus* em doentes estáveis e sob doses de manutenção de terapêutica imunossupressora. ^(4,15)

> FISIOPATOLOGIA

Os mecanismos fisiopatológicos da DMPT ainda não são bem conhecidos; a insulinoresistência e o défice de insulina são as principais alterações metabólicas, e estudos recentes sugerem que o mecanismo predominante é a disfunção das células beta, com alteração da secreção pancreática de insulina. ^(15,18,19) O processo fisiopatológico inicial parece ser a toxicidade ao nível das células beta,

mediada principalmente pela hiperglicemia no período pós-transplante precoce. ⁽²⁰⁾ A DMPT partilha vários fatores de risco com a diabetes *mellitus* tipo 2, nomeadamente, a obesidade, a idade, a história familiar de diabetes *mellitus* e a infeção por vírus da hepatite C (VHC); ^(15,18) outros fatores de risco são exclusivos da DMPT e incluem os fármacos imunossupressores, a doença renal ou hepática de base, e fatores genéticos. ^(18,20,21)

Desta forma, os fatores de risco para DMPT podem ser classificados como modificáveis ou não modificáveis.

> FATORES DE RISCO NÃO MODIFICÁVEIS

O risco de DMPT aumenta com a idade; ^(18,20) num estudo incluindo 2078 recetores de transplante renal, aqueles com idade superior a 45 anos tinham 2,9 vezes maior risco de desenvolver DMPT, comparativamente a recetores mais jovens. ⁽²²⁾

À semelhança do que se verifica na diabetes *mellitus* tipo 2, a história familiar de diabetes é um fator de risco para DMPT, assim como fatores genéticos. ^(18,21) Recentemente, têm sido descritos múltiplos polimorfismos (SNPs) que contribuem para o desenvolvimento da DMPT, vários destes associados a vias apoptóticas da célula beta. ^(12,20,21)

> FATORES DE RISCO MODIFICÁVEIS

Obesidade

A obesidade (IMC superior a 30 kg/m²) representa um fator de risco importante para o desenvolvimento de DMPT, através de mecanismos fisiopatológicos comuns à diabetes *mellitus* tipo 2. ^(22,23) A produção de leptina, interleucinas e TNF-alfa pelo tecido adiposo associa-se a diminuição da expressão de transportadores celulares de glicose sensíveis à insulina, levando a insulinoresistência. ⁽¹⁸⁾

Infeção VHC

Tem sido demonstrada a associação entre infeção VHC crónica e DMPT, em recetores de transplante renal e hepático. ^(24,25) O vírus da hepatite C interfere no metabolismo glucídico não só pela destruição de hepatócitos, mas também por promover a insulinoresistência e a disfunção da célula beta, como observado em estudos *in vitro* e *in vivo*. ^(18,24)

Infeção CMV

Embora a associação entre infeção a CMV e DMPT seja

ainda controversa, esta tem sido identificada em vários estudos em receptores de transplante renal. ^(26,27) Uma meta-análise que incluiu 1389 receptores de transplante renal, realizada em 2014, veio apoiar a evidência crescente de que a infeção a CMV é um fator de risco para DMPT. ⁽²⁷⁾ A lesão da célula beta, quer diretamente pelo CMV, quer por citocinas pró-inflamatórias, com consequente diminuição da secreção de insulina, é o principal mecanismo patogénico proposto. ^(18,26)

Doença Renal Poliquística Autosómica Dominante

ADPKD (*Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease*) é a principal causa hereditária de doença renal terminal, e tem vindo a ser descrita como fator de risco para DMPT em receptores de transplante renal. ^(13,28,29) Num estudo de coorte incluindo 135 doentes com ADPKD que receberam transplante renal, estes tinham um risco 3 vezes superior para desenvolver DMPT no primeiro ano após transplante, em relação a receptores sem ADPKD. ⁽³⁰⁾

Fármacos

A terapêutica imunossupressora contribui largamente para o desenvolvimento da DMPT, tendo um papel essencial na sua fisiopatologia. ⁽³⁾ Os agentes imunossupressores frequentemente utilizados em regimes de manutenção incluem os glicocorticoides, os inibidores da calcineurina (tacrolimus, ciclosporina), os inibidores do complexo mTOR (sirolimus, everolimus), o micofenolato de mofetil (MMF) e o belatacept.

Estima-se que os inibidores da calcineurina, os inibidores mTOR e os glicocorticoides contribuam para 74% da incidência de DMPT; ⁽³¹⁾ os agentes antiproliferativos (azatioprina e MMF) e o inibidor seletivo da ativação de células-T betalcept não mostraram associar-se a aumento do risco de hiperglicemia. ^(15,18)

Glicocorticoides

Os glicocorticoides promovem a hiperglicemia pelo aumento da insulinoresistência, diminuição da secreção de insulina e apoptose de células beta, e o seu efeito é dose-dependente. ^(31,32) De entre os mecanismos fisiopatológicos, destacam-se a indução da gliconeogénese hepática e a diminuição do *uptake* de glucose pelo músculo esquelético. ⁽³³⁾ Adicionalmente, os glicocorticoides reduzem a expressão da enzima glucocinase e do transportador celular GLUT2, o principal mecanismo de transporte facilitado de glucose no fígado. ⁽³²⁾

Num estudo que incluiu 25.837 receptores de transplante

renal, aqueles cujo regime terapêutico incluía glicocorticoides tinham um risco 42% superior de desenvolver DMPT num período de 3 anos, comparativamente a doentes em regimes sem glicocorticoides. ⁽³⁴⁾

Inibidores da Calcineurina

Os inibidores da calcineurina, através da sua ação seletiva na resposta imune mediada por células-T, são fármacos eficazes e frequentemente utilizados na prevenção da rejeição do enxerto, em regimes de manutenção. ⁽³¹⁾ A ciclosporina e o tacrolimus associam-se ambos a aumento do risco de DMPT, embora o tacrolimus seja mais diabetogénico ^(34,35); numa meta-análise incluindo doentes sob tacrolimus ou ciclosporina, a incidência de DMPT foi significativamente superior nos doentes medicadas com tacrolimus (10,4 vs. 4,5%, $p < 0,00001$), efeito observado em receptores de transplante renal, hepático, cardíaco e pulmonar. ⁽³⁵⁾

Os efeitos dos inibidores da calcineurina no aumento do risco de DMPT parece ser dose-dependente – num estudo efetuado por Chan e colaboradores, a incidência de DMPT foi significativamente inferior em doentes medicados com baixas doses de tacrolimus, comparativamente ao grupo sob dose *standard* (17% vs. 31%; $p = 0,02$). ⁽³⁶⁾

A fosfatase calcineurina participa nas vias sinalizadoras mediadas por cálcio e cAMP na célula beta pancreática, e a inibição farmacológica da calcineurina associa-se a aumento da apoptose das células beta em humanos, bem como a alteração funcional da glucocinase, com consequente diminuição da secreção pancreática de insulina. ^(37,38) Os inibidores da calcineurina estimulam ainda a insulinoresistência, através da diminuição da expressão do transportador GLUT4, inibindo o *uptake* celular de glucose independente de insulina. ⁽³⁹⁾

Inibidores do Complexo mTOR

Os inibidores mTOR sirolimus e everolimus associam-se, também, a aumento do risco de DMPT. ^(40,41) A terapêutica crónica com sirolimus leva a insulinoresistência por disrupção do complexo mTOR 2, e ainda a redução da secreção de insulina por toxicidade nas células beta. ^(31,42) Estes efeitos hiperglicémiantes têm, aliás, justificado a utilização dos inibidores mTOR em casos refratários de hipoglicémia por hiperinsulinismo endógeno.

> IMPACTO DA DIABETES MELLITUS PÓS-TRANSPLANTE NOS OUTCOMES

As consequências da DMPT na mortalidade e na sobre-

viência do enxerto têm sido extensamente estudadas em receptores de transplante renal. Nestes, a DMPT é um fator de risco independente para a mortalidade, sobretudo de causa cardiovascular. ^(21,43,44)

Num estudo prospetivo de um único centro, que incluiu 1146 receptores de primeiro transplante renal, a hiperglicemia pós-transplante duplicou o risco de eventos cardiovasculares *major*, independentemente da presença de doença cardiovascular previamente ao transplante. ⁽⁴⁴⁾

Noutro estudo, durante um período de *follow-up* de 8 anos, a incidência de eventos cardíacos *major* foi de 7% em doentes sem diabetes, 20% em doentes com DMPT e 21% em doentes com diabetes *mellitus* prévia ao transplante. Neste estudo, a DMPT associou-se a um aumento de risco 3 vezes superior para eventos cardíacos *major*, em relação a doentes sem diabetes. ⁽⁴⁵⁾

A DMPT não parece ser um fator de risco para diminuição da sobrevivência do enxerto renal. Associações entre DMPT e falência do enxerto têm sido descritas, mas não são significativas após o ajuste para outros fatores, nomeadamente, a disfunção do enxerto e/ou a rejeição aguda. ^(23,46)

Em receptores de transplante hepático, a DMPT tem sido associada a diminuição da sobrevivência do doente e do enxerto, a aumento do risco de infeção e de rejeição crónica. ^(47,48) Contudo, estas associações foram observadas retrospectivamente, sendo necessários estudos adicionais para avaliar uma possível relação de causa-efeito.

A diabetes *mellitus* em receptores de transplante cardíaco ou pulmonar foi, também, associada a aumento da mortalidade, de acordo com os dados da *International Society of Heart and Lung Transplantation* (ISHLT). ⁽⁴⁹⁾

Num estudo de um único centro incluindo 386 receptores de transplante pulmonar, a presença de diabetes *mellitus* após transplante associou-se a um aumento 4 vezes superior do risco de mortalidade. ⁽⁵⁰⁾

> ABORDAGEM TERAPÊUTICA

Modificação de Fatores de Risco

Tal como observado na população geral, foi demonstrado, em receptores de transplante renal com tolerância diminuída à glucose, o benefício de medidas de modificação do estilo de vida, nomeadamente, a perda de peso, dieta e programas de exercício físico. ⁽⁵¹⁾

Os fármacos imunossupressores constituem um dos principais fatores de risco modificáveis. Contudo, o risco imunológico de uma potencial redução da imunossupressão deve ser equilibrado com o risco metabólico, uma vez que a rejeição do enxerto e a DMPT se associam, ambos,

a piores *outcomes*. ⁽⁵²⁾ A minimização da corticoterapia apenas demonstrou benefícios na redução da frequência de DMPT em doentes sob ciclosporina, mas não em regimes terapêuticos incluindo tacrolimus, e associou-se a aumento da taxa de rejeição aguda. ⁽⁵³⁾

Num estudo retrospectivo, Ghisdal *et al* observaram uma melhoria significativa do controlo metabólico em receptores de transplante renal com DMPT, após a conversão de tacrolimus para ciclosporina, sem impacto na função do enxerto nem em episódios de rejeição aguda. ⁽⁵⁴⁾ No entanto, a evidência atual é ainda escassa, pelo que não há recomendações para a adoção de regimes imunossupressores específicos baseados no risco de DMPT. Recomenda-se a utilização da terapêutica imunossupressora que demonstre o maior benefício para o doente, independentemente do risco de DMPT. ⁽⁴⁾

Terapêutica Farmacológica

Terapêutica no Pós-transplante Imediato

A insulina é a terapêutica de escolha nos casos de hiperglicemia no período pós-transplante precoce. Este é um período crítico, em que a presença de intercorrências agudas e a utilização de elevadas doses de glicocorticoides fazem da insulino terapia a única opção segura e eficaz. A terapêutica da hiperglicemia no pós-transplante precoce com insulina basal parece ainda ter efeitos benéficos na proteção da célula beta e permite reduzir o risco de DMPT no primeiro ano após transplante, como demonstrado por Hecking *et al*, num ensaio clínico aleatorizado, em receptores de transplante renal. ⁽⁵⁵⁾

Relativamente aos alvos glicémicos mais adequados nesta população, a evidência é limitada e baseada em estudos de doentes com diabetes *mellitus* prévia ao transplante; num destes estudos, um ensaio clínico aleatorizado, o controlo metabólico intensivo (alvo glicémico 70-110 mg/dL) associou-se a aumento do risco de rejeição do enxerto e de hipoglicémia no pós-transplante imediato, comparativamente à terapêutica *standard* (alvo glicémico 90-180 mg/dL). ⁽⁵⁶⁾ Assim, sugerem-se alvos glicémicos de 140 a 180 mg/dL no doente crítico, e glicémias pré-prandiais inferiores a 140 mg/dL no doente não crítico. ^(15,57)

Terapêutica a Longo Prazo

Nos casos de DMPT de início mais tardio após o transplante, a abordagem recomendada é semelhante à praticada para a diabetes *mellitus* tipo 2 e inclui, como medidas de primeira linha, a modificação de estilo de vida e

a terapêutica antidiabética oral. ⁽⁴⁾ No entanto, a instalação e progressão da DMPT é geralmente mais rápida, comparativamente à DM tipo 2, e nos casos de DMPT de início mais tardio após o transplante, a abordagem recomendada é semelhante à praticada para a diabetes *mellitus* tipo 2 e inclui, como medidas de primeira linha, a modificação de estilo de vida e a terapêutica antidiabética oral. ⁽⁴⁾ No entanto, a instalação e progressão da DMPT é geralmente mais rápida, comparativamente à DM tipo 2, e em muitos casos ocorre hiperglicemia no pós-transplante precoce, para os quais esta não é a abordagem mais adequada, como mencionado acima. ⁽¹⁾

Atualmente, não há evidência suficiente para recomendar um agente anti-hiperglicemiante de primeira linha na terapêutica crónica da DMPT, e a escolha deve ter em conta o perfil de segurança de cada fármaco, bem como possíveis interações com os imunossuppressores e com outros fármacos frequentemente utilizados nesta população (antifúngicos, antibióticos). ⁽⁴⁾ Nos doentes com DMPT a função renal pode estar comprometida, sendo causas frequentes a rejeição em recetores de enxerto renal e a nefrotoxicidade dos inibidores da calcineurina. Nos casos de disfunção renal, muitos antidiabéticos orais estão contraindicados, e alguns apenas podem ser usados com ajuste de dose. ⁽⁵⁸⁾

A metformina reduz a insulinoresistência e, consequentemente, a hiperglicemia, pela inibição da gliconeogénese hepática, aumento da captação de glucose pelo músculo e aumento da secreção intestinal de GLP-1. A metformina não tem interações importantes com os agentes imunossuppressores, uma vez que não é metabolizada pelo CYP3A4, mas a sua utilização nos doentes transplantados tem sido limitada pela possibilidade de acidose láctica, nos casos de compromisso da função renal. ⁽⁵⁸⁾ Em dois estudos, realizados com uma pequena amostra de recetores de transplante renal, a utilização de metformina mostrou-se segura. ^(59,60)

As tiazolidinedionas (TZD) melhoram a insulinoresistência pela sua ação no fator de transcrição PPAR γ , e a sua utilização parece segura, com base em pequenos estudos em recetores de transplante renal e hepático. ^(59,61,62) No entanto, estes fármacos são contraindicados em doentes com insuficiência cardíaca congestiva e associam-se a aumento do risco de osteoporose e fraturas em mulheres; ⁽⁶³⁾ assim, a sua utilização pode ser limitada em casos de doença óssea como a osteodistrofia renal ou hepática, relativamente comum em recetores de transplante. A associação das TZD com um ligeiro, mas clinicamente significativo, aumento do risco de carcinoma da bexiga é também um fator limitante na utilização destes fármacos em doentes imunossuprimidos.

As sulfonilureias reduzem a hiperglicemia pela estimulação da secreção de insulina; contudo, a falência secundária das células beta observada durante a terapêutica com sulfonilureias torna-as fármacos pouco atrativos numa fase inicial da DMPT, em que estas células estão já sujeitas à toxicidade dos agentes imunossuppressores. ⁽⁶⁴⁾ A glipizida é a sulfonilureia com menor taxa de excreção renal e, consequentemente, com menor risco de hipoglicemia em doentes com alteração da função renal; contudo, o antibiótico sulfametoxazol-trimetoprim, usado frequentemente em recetores de transplante para profilaxia da infeção a *Pneumocystis carinii*, altera a metabolização da glipizida, aumentando o risco de hipoglicemia. ^(65,66) Outras sulfonilureias, como a glimepirida e a glibencicláida, interferem com o metabolismo da ciclosporina, mas tal não se verifica para a glipizida. ^(67,68)

Os inibidores DPP-4 contrariam a degradação das incretinas intestinais GLP-1 e GIP, com consequente aumento da secreção de insulina dependente da glucose e atraso no esvaziamento gástrico. Estes fármacos têm um perfil de segurança favorável, podendo ser utilizados em doentes com insuficiência renal. ⁽⁶⁹⁾ A utilização de inibidores DPP-4, nomeadamente, a sitagliptina e a vildagliptina, tem sido estudada em recetores de transplante renal, quer em monoterapia, quer em associação com outros anti-hiperglicemiantes mostrando-se segura e sem interferência com os fármacos imunossuppressores. ^(60,70,71,72,73) Num estudo retrospectivo com um período de *follow-up* mais alargado (12 meses), a sitagliptina foi utilizada em doentes com DMPT com eficácia e segurança. ⁽⁷⁰⁾

Os agonistas GLP-1 constituem outra classe terapêutica baseada no efeito das incretinas. Os agonistas liraglutido, exenatido e dulaglutido podem, ainda, ser usados na insuficiência renal ligeira a moderada. ⁽⁶⁹⁾ A utilização de agonistas GLP-1 na DMPT foi descrita apenas em duas séries de casos: uma incluindo 5 recetores de transplante renal medicados simultaneamente com tacrolimus, e outra em 6 recetores de transplante pancreático. ^(74,75) Nestas, a terapêutica com liraglutido não mostrou interferência com os imunossuppressores nem efeitos adversos importantes, embora os dados sejam limitados.

Os inibidores SGLT-2 reduzem a reabsorção de glucose no túbulo proximal, levando a um aumento da eliminação renal de glucose, sem risco de hipoglicemia. ⁽⁵⁸⁾ Os efeitos benéficos dos inibidores SGLT-2 no perfil cardiovascular e função renal, observados no estudo EMPA-REG, tornam estes fármacos atrativos para a população transplantada; por outro lado, possíveis efeitos adversos como as infeções génito-urinárias e a cetoacidose podem desencorajar a sua utilização. A evidência sobre a eficácia e segu-

rança dos inibidores SGLT-2 na DMPT é ainda escassa, tendo sido descrita num estudo retrospectivo em recetores de transplante cardíaco medicados com empagliflozina, sem efeitos adversos importantes. ⁽⁷⁶⁾ Atualmente, está a decorrer um ensaio clínico que pretende avaliar a utilização da empagliflozina em recetores de transplante renal com DMPT. ⁽⁷⁷⁾

A insulino-terapia é a terapêutica mais segura e eficaz no período pós-transplante precoce, como já mencionado, e a mais utilizada nos primeiros 6 meses após transplante renal, nos EUA. ⁽⁷⁸⁾ Qualquer formulação de insulina pode ser utilizada na DMPT, de acordo com o perfil glicémico de cada doente, permitindo o fácil ajuste de dose sempre que necessário (nomeadamente, aquando da alteração da dose ou tipo de imunossupressão). A insulina pode ser utilizada em doentes com disfunção renal e/ou hepática e não interfere com a terapêutica imunossupressora; o risco de hipoglicemia, o aumento de peso e o facto de ser uma terapêutica injetável são possíveis desvantagens. Embora vários esquemas de insulino-terapia tenham sido estudados para a hiperglicemia no pós-transplante precoce, a evidência disponível é escassa no que respeita à terapêutica insulínica a longo prazo da DMPT no pós-transplante tardio (após os primeiros 3 a 6 meses), sendo necessários mais estudos. ⁽⁵⁶⁾

> CONCLUSÕES

A DMPT é frequente e associa-se a aumento significativo da morbidade e da mortalidade. Os fármacos imunossupressores constituem o principal fator de risco para DMPT. Contudo, a modificação destes pode comprometer a sobrevivência do enxerto e do doente, pelo que outras estratégias são necessárias para prevenir e tratar a DMPT. O tratamento da DMPT deve ser individualizado – terapêuticas não insulínicas podem ser utilizadas de acordo com as comorbilidades de cada doente, bem como possíveis interações com outros fármacos; no entanto, a insulino-terapia é a mais segura e a única recomendada no período pós-transplante precoce. São necessários estudos adicionais para avaliação da eficácia e segurança das várias opções terapêuticas a longo-prazo na DMPT. <

Conflito de interesses/Conflict of interests:

Os autores declaram que não têm conflitos de interesse./The authors declare that they have no conflicts of interest.

Patrocínios/Sponsorships:

Este trabalho não teve patrocínios./This work had no sponsorship.

BIBLIOGRAFIA

- Galindo R, Fried M, Breen T, Tamler R. Hyperglycemia management in patients with posttransplantation diabetes. *Endocrine Practice*. 2016; 22(4): 454-465.
- Starzl TE. Post-operative care and surgical complications. In: *Experience in Renal Transplantation*. Philadelphia, PA: Saunders; 1964: 117.
- Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, Dotta F, Haller H, Hernández D, et al; International Expert Panel. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. *Proceedings of an international expert panel meeting*. Barcelona, Spain, 19 February 2003. *Transplantation*. 2003 May 27; 75(10 Suppl): S53-24.
- Sharif A, Hecking M, de Vries AP, Porrini E, Hornum M, Rasoul-Rockenschaub S, et al. *Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions*. *Am J Transplant*. 2014 Sep; 14(9): 1992-2000.
- Pirsch JD, Henning AK, First MR, Fitzsimmons W, Gaber AO, Reisfield R, et al. *New-Onset Diabetes After Transplantation: Results From a Double-Blind Early Corticosteroid Withdrawal Trial*. *Am J Transplant*. 2015 Jul; 15(7): 1982-90.
- Ling Q, Xu X, Wang B, Li L, Zheng S. *The Origin of New-Onset Diabetes After Liver Transplantation: Liver, Islets, or Gut?* *Transplantation*. 2016; 100(4): 808-813.
- Honda M, Asonuma K, Hayashida S, Suda H, Ohya Y, Lee K-J, et al. *Incidence and risk factors for new-onset diabetes in living-donor liver transplant recipients*. *Clin Transplant*. 2013; 27: 426-435.
- Saab S, Shpaner A, Zhao Y, Brito I, Durazo F, Han S, et al. *Prevalence and risk factors for diabetes mellitus in moderate term survivors of liver transplantation*. *Am J Transplant*. 2006 Aug; 6(8): 1890-5.
- Hackman KL, Snell GI, Bach LA. *Prevalence and predictors of diabetes after lung transplantation: a prospective, longitudinal study*. *Diabetes Care*. 2014 Nov; 37(11): 2919-25.
- Cho MS, Choi HI, Kim IO, Jung SH, Yun TJ, Lee JW, et al. *The clinical course and outcomes of post-transplantation diabetes mellitus after heart transplantation*. *J Korean Med Sci*. 2012 Dec; 27(12): 1460-7.
- Mogollón Jiménez MV, Sobrino Márquez JM, Arizón Muñoz JM, Sánchez Brotons JA, Guisado Rasco A, Hernández Jiménez MM, et al. *Incidence and importance of de novo diabetes mellitus after heart transplantation*. *Transplant Proc*. 2008 Nov; 40(9): 3053-5.
- Benson K, Maxwell A, McKnight A. *A HuGE Review and Meta-Analyses of Genetic Associations in New Onset Diabetes after Kidney Transplantation*. *PLoS ONE* 2016; 11(1): e0147323.
- Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Vijayvargiya P, Anthanont P, Erickson S. *The Risk for New-Onset Diabetes Mellitus*

- after Kidney Transplantation in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Diabetes*. 2016; 1-8.
14. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2018; 41 (Supplement 1): S13-S27.
 15. Galindo R, Wallia A. Hyperglycemia and Diabetes Mellitus Following Organ Transplantation. *Curr Diab Rep*. 2016; 16: 14.
 16. Yates C, Furlanos S, Colman P, Cohny S. Screening for New-Onset Diabetes After Kidney Transplantation: Limitations of Fasting Glucose and Advantages of Afternoon Glucose and Glycated Hemoglobin. *Transplantation*. 2013; 96(8): 726-731.
 17. Chakera HA, Weil EJ, Castro J, Heilman RL, Reddy KS, Mazur MJ, et al. Hyperglycemia during the immediate period after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Apr; 4(4): 853-9.
 18. Goldmannova D, Karasek D, Krystynik O, Zadrazil J. New-onset diabetes mellitus after renal transplantation. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2016 160(2): 195-200.
 19. Hecking M, Kainz A, Werzowa J, Haidinger M, Döller D, Tura A, et al. Glucose metabolism after renal transplantation. *Diabetes Care*. 2013 Sep; 36(9): 2763-71.
 20. McCaughan J, McKnight A, Maxwell A. Genetics of New-Onset Diabetes after Transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2014; 25: 1037-1049.
 21. Langsford D, Dwyer K. Dysglycemia after renal transplantation: definition, pathogenesis, outcomes and implications for management. *World J Diabetes*. 2015; 6(10): 1132-1151.
 22. Cosio F, Pesavento T, Osei K, Henry M, Ferguson R. Post-transplant diabetes mellitus: Increasing incidence in renal allograft recipients transplanted in recent years. *Kidney International*. 2001; 59: 732-737.
 23. Kasiske B, Snyder J, Gilbertson D, Matas A. Diabetes Mellitus after Kidney Transplantation in the United States. *American Journal of Transplantation*. 2003; 3: 178-185.
 24. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Bunnapradist S, Kanwal F, Dulai G. Post-transplant diabetes mellitus and HCV seropositive status after renal transplantation: meta-analysis of clinical studies. *Am J Transplant*. 2005 Oct; 5(10): 2433-40.
 25. Khalili M, Lim JW, Bass N, Ascher NL, Roberts JP, Terrault NA. New onset diabetes mellitus after liver transplantation: the critical role of hepatitis C infection. *Liver Transpl*. 2004 Mar; 10(3): 349-55.
 26. Hjelmestaeth J, Sagedal S, Hartmann A, Rollag H, Egeland T, Hagen M, et al. Asymptomatic cytomegalovirus infection is associated with increased risk of new-onset diabetes mellitus and impaired insulin release after renal transplantation. *Diabetologia*. 2004 Sep; 47(9): 1550-6.
 27. Einollahi B, Motalebi M, Salesi M, Ebrahimi M, Taghipour M. The impact of cytomegalovirus infection on new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation: a review on current findings. *J Nephropathol*. 2014 Oct; 3(4): 139-48.
 28. Jacquet A, Pallet N, Kessler M, Hourmant M, Garrigue V, Rostaing L, et al. Outcomes of renal transplantation in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a nationwide longitudinal study. *Transpl Int*. 2011 Jun; 24(6): 582-7
 29. Hamer R, Chow C, Ong A, McCane W. Polycystic Kidney Disease Is a Risk Factor for New-Onset Diabetes After Transplantation. *Transplantation*. 2007; 83: 36-40.
 30. 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 Feb; 67(2): 714-20.
 31. Bamgbola O. Metabolic consequences of modern immunosuppressive agents in solid organ transplantation. *The Adv Endocrinol Metab*. 2016; 7(3): 110-127.
 32. Penforis A, Kury-Paulin S. Immunosuppressive drug-induced diabetes. *Diabetes Metab*. 2006; 32(5 Pt 2): 539-46.
 33. Kuo T, McQueen A, Chen T, Wang J. Regulation of Glucose Homeostasis by Glucocorticoids. *Adv Exp Med Biol*. 2015; 872: 99-126.
 34. Luan F, Steffek D, Ojo A. New-Onset Diabetes Mellitus in Kidney Transplant Recipients Discharged on Steroid-Free Immunosuppression. *Transplantation*. 2011; 91(3): 334-341.
 35. 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.
 36. Chan L, Andres A, Bunnapradist S, Gugliuzza K, Parasuraman R, Peddi VR, et al. Renal Function and NODM in De Novo Renal Transplant Recipients Treated with Standard and Reduced Levels of Tacrolimus in Combination with EC-MPS. *Journal of Transplantation*. 2012.
 37. Soleimanpour S, Crutchlow M, Ferrari A. Calcineurin Signaling Regulates Human Islet B-Cell Survival. *The Journal of Biological Chemistry*. 2010; 285(51): 40050-40059.
 38. Rostambeigi N, Lanza I, Dzeja P. Unique Cellular and Mitochondrial Defects Mediate FK506-Induced Islet B-Cell Dysfunction. *Transplantation*. 2011; 91(6): 615-623.
 39. Pereira MJ, Palming J, Rizell M, Aureliano M, Carvalho E, Svensson MK, Eriksson JW. Cyclosporine A and tacrolimus reduce the amount of GLUT4 at the cell surface in human adipocytes: increased endocytosis as a potential mechanism for the diabetogenic effects of immunosuppressive agents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Oct; 99(10): E1885-94.
 40. Johnston O, Rose C, Webster A, Gill J. Sirolimus Is Associated with New-Onset Diabetes in Kidney Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol*. 2008; 19: 1411-1418.
 41. Araki M, Flechner SM, Ismail HR, Flechner LM, Zhou L, Derweesh IH, et al. Post transplant diabetes mellitus in kidney transplant recipients receiving calcineurin or mTOR inhibitor drugs. *Transplantation*. 2006 Feb 15; 81(3): 335-41.
 42. Barlow A, Nicholson M, Herbert T. Evidence for Rapamycin

- Toxicity in Pancreatic b-Cells and a Review of the Underlying Molecular Mechanisms. *Diabetes*. 2013; 62: 2675-2682.
43. Cosio FG, Pesavento TE, Kim S, Osei K, Henry M, Ferguson RM. Patient survival after renal transplantation: IV. Impact of post-transplant diabetes. *Kidney Int*. 2002 Oct; 62(4): 1440-6.
44. Wauters RP, Cosio FG, Suarez Fernandez ML, Kudva Y, Shah P, Torres VE. Cardiovascular consequences of new-onset hyperglycemia after kidney transplantation. *Transplantation*. 2012 Aug 27; 94(4): 377-82.
45. Hjelmsaeth J, Hartmann A, Leivestad T, Holdaas H, Sagedal S, Olstad M, Jenssen T. The impact of early-diagnosed new-onset post-transplantation diabetes mellitus on survival and major cardiac events. *Kidney Int*. 2006 Feb; 69(3): 588-95.
46. Valderhaug TG, Hjelmsæth J, Jenssen T, Røislien J, Leivestad T, Hartmann A. Early posttransplantation hyperglycemia in kidney transplant recipients is associated with overall long-term graft losses. *Transplantation*. 2012 Oct 15; 94(7): 714-20.
47. Wallia A, Parikh ND, Molitch ME, Mahler E, Tian L, Huang JJ, Levitsky J. Posttransplant hyperglycemia is associated with increased risk of liver allograft rejection. *Transplantation*. 2010 Jan 27; 89(2): 222-6.
48. Moon J, Barbeito R, Faradji R, Gaynor J, Tzakis A. Negative Impact of New-Onset Diabetes Mellitus on Patient and Graft Survival After Liver Transplantation: Long-Term Follow Up. *Transplantation*. 2006; 82: 1625-1628.
49. Chambers DC, Yusen RD, Cherikh WS, Goldfarb SB, Kucheryavaya AY, Khusch K, et al; International Society for Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Lung And Heart-Lung Transplantation Report-2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant*. 2017 Oct; 36(10): 1047-1059.
50. Hackman K, Bailey M, Snell G, Bach L. Diabetes Is a Major Risk Factor for Mortality After Lung Transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2014; 14: 438-445.
51. Sharif A, Moore R, Baboolal K. Influence of Lifestyle Modification in Renal Transplant Recipients With Postprandial Hyperglycemia. *Transplantation*. 2008; 85(3): 353-358.
52. Cole E, Johnston O, Rose C, Gill J. Impact of Acute Rejection and New-Onset Diabetes on Long-Term Transplant Graft and Patient Survival. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3: 814-821.
53. Pascual J, Royuela A, Galeano C, Crespo M, Zamora J. Very early steroid withdrawal or complete avoidance for kidney transplant recipients: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27: 825-832.
54. Ghisdal L, Bouchta NB, Broeders N, Crenier L, Hoang AD, Abramowicz D, Wissing KM. Conversion from tacrolimus to cyclosporine A for new-onset diabetes after transplantation: a single-centre experience in renal transplanted patients and review of the literature. *Transpl Int*. 2008 Feb; 21(2): 146-51.
55. Hecking M, Haidinger M, Döller D, Werzowa J, Tura A, Zhang J, et al. Early basal insulin therapy decreases new-onset diabetes after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2012 Apr; 23(4): 739-49.
56. Hermayer KL, Egidi MF, Finch NJ, Baliga P, Lin A, Kettinger L, et al. A randomized controlled trial to evaluate the effect of glycemic control on renal transplantation outcomes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Dec; 97(12): 4399-06.
57. American Diabetes Association. Diabetes care in the hospital, nursing home, and skilled nursing facility. Sec. 13. In *Standards of Medical Care in Diabetes 2015*. *Diabetes Care*. 2015; 38(Suppl. 1): S80-S85.
58. Wallia A, Illuri V, Molitch ME. Diabetes Care After Transplant: Definitions, Risk Factors, and Clinical Management. *Med Clin North Am*. 2016 May; 100(3): 535-50.
59. Kurian B, Joshi R, Helmuth a. Effectiveness and Long-Term Safety of Thiazolidinediones and Metformin in Renal Transplant Recipients. *Endocrine Practice*. November 2008; 14(8): 979-984.
60. Soliman AR, Fathy A, Khashab S, Shaheen N, Soliman MA. Sitagliptin might be a favorable antiobesity drug for new onset diabetes after a renal transplant. *Exp Clin Transplant*. 2013 Dec; 11(6): 494-8.
61. Baldwin D, Duffin K. Rosiglitazone treatment of diabetes mellitus after solid organ transplantation. *Transplantation*. 2004; 77: 1009-1014.
62. Luther P, Baldwin D. Pioglitazone in the Management of Diabetes Mellitus after Transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2004; 4: 2135-2138.
63. Zhu Z, Jiang Y, Ding T. Risk of fracture with thiazolidinediones: An updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Bone*. 2014; 68: 115-123.
64. Rosengren A, Jing X, Eliasson L, Renstrom E. Why Treatment Fails in Type 2 Diabetes. *PLoS Medicine*. 2008; 5(10): 1426-1427.
65. Tan A, Holmes HM, Kuo YF, Raji MA, Goodwin JS. Coadministration of co-trimoxazole with sulfonylureas: hypoglycemia events and pattern of use. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015 Feb; 70(2): 247-54.
66. Parekh TM, Raji M, Lin YL, Tan A, Kuo YF, Goodwin JS. Hypoglycemia after antimicrobial drug prescription for older patients using sulfonylureas. *JAMA Intern Med*. 2014 Oct; 174(10): 1605-12.
67. Islam SI, Masuda QN, Bolaji OO, Shaheen FM, Sheikh IA. Possible interaction between cyclosporine and glibenclamide in posttransplant diabetic patients. *Ther Drug Monit*. 1996 Oct; 18(5): 624-6.
68. Sagedal S, Asberg A, Hartmann A, Bergan S, Berg KJ. Glipizide treatment of post-transplant diabetes does not interfere with cyclosporine pharmacokinetics in renal allograft recipients. *Clin Transplant*. 1998 Dec; 12(6): 553-6.

69. Cehic MG, Nundall N, Greenfield JR, Macdonald PS. Management Strategies for Posttransplant Diabetes Mellitus after Heart Transplantation: A Review. *J Transplant*. 2018 Jan 29; 2018: 1025893.
70. Boerner BP, Miles CD, Shivaswamy V. Efficacy and safety of sitagliptin for the treatment of new-onset diabetes after renal transplantation. *Int J Endocrinol*. 2014; 2014: 617638.
71. Haidinger M, Werzowa J, Hecking M, Antlanger M, Stemer G, Pleiner J, et al. Efficacy and safety of vildagliptin in new-onset diabetes after kidney transplantation--a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Transplant*. 2014 Jan; 14(1): 115-23.
72. Werzowa J, Hecking M, Haidinger M, Lechner F, Döller D, Pacini G, et al. Vildagliptin and pioglitazone in patients with impaired glucose tolerance after kidney transplantation: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Transplantation*. 2013 Feb 15; 95(3): 456-62.
73. Strom Halden T, Asberg A, Vik K, Hartmann A, Jenssen T. Short-term efficacy and safety of sitagliptin treatment in long-term stable renal recipients with new-onset diabetes after transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 29: 926-933.
74. Pinelli N, Patel A, Salintri F. Coadministration of Liraglutide With Tacrolimus in Kidney Transplant Recipients: A Case Series. *Diabetes Care*. 2013; 36: e171-e172.
75. Cariou B, Bernard C, Cantarovich D. Liraglutide in whole-pancreas transplant patients with impaired glucose homeostasis: A case series. *Diabetes Metab*. 2015 Jun; 41(3): 252-7.
76. Muir C, Greenfield J, MacDonald P. Empagliflozin in the management of diabetes mellitus after cardiac transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2017; 6(8):914-916.
77. Empagliflozin in Post-Transplantation Diabetes Mellitus (EMPTRA-DM) 2017. Retrieved from <http://clinicaltrials.gov/ct2> (Identification No. NCT03113110)
78. U.S. Renal Data System Annual Data (2013) Medications for diabetes control in the first six months post-transplant 2009-2011. Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. <http://www.usrds.org/atlas.aspx>.