

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

FACULDADE DE MEDICINA

Programa de Pós-Graduação Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto

**AVALIAÇÃO DO METABOLISMO GLICÊMICO
EM PACIENTES TRANSPLANTADOS DE
PÂNCREAS COM ENXERTO PANCREÁTICO
FUNCIONANTE ATRAVÉS DO SISTEMA DE
MONITORIZAÇÃO CONTÍNUA DA GLICOSE
(CGMS)**

Márcio Weissheimer Lauria

Belo Horizonte
2010

AVALIAÇÃO DO METABOLISMO GLICÊMICO EM PACIENTES TRANSPLANTADOS DE PÂNCREAS COM ENXERTO PANCREÁTICO FUNCIONANTE ATRAVÉS DO SISTEMA DE MONITORIZAÇÃO CONTÍNUA DA GLICOSE (CGMS)

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto: Área de Concentração- Ciências Clínicas - da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em Medicina.

Orientador: Professor Antônio Ribeiro-Oliveira Jr

Belo Horizonte
2010

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

REITOR

Professor Dr. Clélio Campolina

PRO-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO

Professor Dr. Ricardo Santiago Gomez

DIRETOR DA FACULDADE DE MEDICINA

Professor Dr. Francisco José Pena

COORDENADOR DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Professor Dr. Manoel Otávio da Costa Rocha

COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS

APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

Professora Dra. Tereza Cristina de Abreu Ferrari (Coordenadora)

Professora Dra. Valeria Maria de Azeredo Passos (Vice-Cordenadora)

Professor Dr. Luis Gonzaga Vaz Coelho

Professor Dr. Nilton Alves de Rezende

Professora Dra. Suely Meireles Rezende

William Pedrosa (Representante Discente)



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640



ATA DE DEFESA DE TESE DE DOUTORADO de **MARCIO WEISSHEIMER LAURIA**, nº de registro 2008685513. Às nove horas do dia **quinze do mês de dezembro de 2010**, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG a Comissão Examinadora de tese aprovada pelo Colegiado do Programa em reunião para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: "**AValiação DO METABOLISMO GLICÊMICO EM PACIENTES TRANSPLANTADOS DE PÂNCREAS COM ENKERTO PANCREÁTICO FUNCIONANTE ATRAVÉS DO SISTEMA DE MONITORIZAÇÃO CONTÍNUA DA GLICOSE-CGMS**", requisito final para a obtenção do Grau de Doutor em Saúde do Adulto, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, área de concentração em Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Abrindo a sessão, o Presidente da Comissão, Prof. Antônio Ribeiro de Oliveira Júnior, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do Trabalho final passou a palavra ao candidato para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores com a respectiva defesa do candidato. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença do candidato e do público para julgamento e expedição do resultado definitivo. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Prof. Antônio Ribeiro de Oliveira Júnior/Orientador	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APROVADO</u>
Prof. Marcelo Dias Sanches	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APROVADO</u>
Prof. Maria Marta Sarquis Soares	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APROVADO</u>
Prof. João Roberto de Sá	Instituição: UNIFESP	Indicação: <u>APROVADO</u>
Prof. Adriana Aparecida Bosco	Instituição: SCMBH	Indicação: <u>APROVADO</u>

Pelas indicações, o candidato foi o APROVADO!
O resultado final foi comunicado publicamente ao candidato pelo Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ATA que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 15 de dezembro de 2010.

Prof. Antônio Ribeiro de Oliveira Júnior/Orientador [Assinatura]
Prof. Marcelo Dias Sanches [Assinatura]
Prof. Maria Marta Sarquis Soares [Assinatura]
Prof. João Roberto de Sá [Assinatura]
Prof. Adriana Aparecida Bosco [Assinatura]
Prof. Teresa Cristina de Abreu Ferrari /Coordenadora [Assinatura]

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador
Prof. Teresa Cristina de Abreu Ferrari
Coord. PG. em Ciências Aplicadas
Faculdade de Medicina / UFMG

CONFERE COM O ORIGINAL
Centro de Pós-Graduação



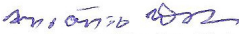
FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640



DECLARAÇÃO

A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos Professores Doutores: Antônio Ribeiro de Oliveira Júnior, Marcelo Dias Sanches, Maria Marta Sarquis Soares, João Roberto de Sá e Adriana Aparecida Bosco, aprovou a defesa de tese intitulada: **“AVALIAÇÃO DO METABOLISMO GLICÊMICO EM PACIENTES TRANSPLANTADOS DE PÂNCREAS COM ENXERTO PANCREÁTICO FUNCIONANTE ATRAVÉS DO SISTEMA DE MONITORIZAÇÃO CONTÍNUA DA GLICOSE-CGMS”**, apresentada pelo doutorando **MARCIO WEISSHEIMER LAURIA**, para obtenção do título de Doutor em Saúde do Adulto, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 15 de dezembro de 2010.


Prof. Antônio Ribeiro de Oliveira Júnior
Orientador


Prof. Marcelo Dias Sanches


Profa. Maria Marta Sarquis Soares


Prof. João Roberto de Sá


Profa. Adriana Aparecida Bosco

L384a Lauria, Márcio Weissheimer.
Avaliação do metabolismo glicêmico em pacientes transplantados de pâncreas com enxerto pancreático funcionante através do sistema de monitorização contínua da glicose (CGMS) [manuscrito]. / Márcio Weissheimer Lauria. -- Belo Horizonte: 2010.
78f.: il.
Orientador: Antônio Ribeiro Oliveira Junior.
Área de concentração: Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Transplante de Pâncreas. 2. Glicemia/metabolismo. 3. Peptídeo C/sangue. 4. Sobrevivência do Enxerto. 5. Dissertações Acadêmicas. I. Oliveira Junior, Antônio Ribeiro. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WI 830

Aos meus familiares, em especial: minha esposa, Patrícia;
meu filho Alexandre, minha mãe, Wania; meu pai, Márcio e meu
irmão, Marcelo; pelo amor, companheirismo, incentivo, suporte e
amizade.

Em memória de meu padrinho, Walmor E. Weissheimer (1935-2010).

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Antônio Ribeiro Oliveira Júnior, meu orientador, pelo total apoio, amizade e exemplo profissional.

À Professora Ângela Maria Quintão Lana, por todo o suporte de conhecimento estatístico e metodológico.

Aos colegas da Unidade de Transplantes do Hospital Felício Rocho, por tornarem este trabalho viável.

Aos colegas do Laboratório de Pesquisas em Endocrinologia da Faculdade de Medicina da UFMG, pelas discussões que muito acrescentaram a este trabalho.

Aos colegas do Serviço de Endocrinologia do Hospital Felício Rocho, pela cooperação.

Aos colegas do Departamento de Ciências Médicas da Universidade Federal de Ouro Preto, pelo incentivo.

À Medtronic do Brasil[®], pela doação dos sensores e empréstimo do monitor de CGMS, sem impor nenhuma condição ou restrição a esta pesquisa

RESUMO

Justificativa: A identificação dos sujeitos transplantados de pâncreas que estão sob risco de retornar ao estado diabético por perda do enxerto ou por qualquer outra causa é difícil e, muitas vezes, adiada. Os parâmetros bioquímicos disponíveis e as ferramentas de imagem ainda carecem de precisão para o diagnóstico precoce da deficiência do pâncreas transplantado.

Objetivos: O presente trabalho objetivou estudar diferentes ferramentas de monitorização do metabolismo glicêmico (métodos tradicionais e o sistema de monitorização contínua da glicose-CGMS) em pacientes portadores de transplante de pâncreas (TXP) [Transplante de pâncreas isolado (TPI) e transplante simultâneo rim-pâncreas (TRP)] com enxertos funcionantes.

Método: Foram feitos dois estudos transversais seguidos por um estudo observacional prospectivo. O primeiro estudo transversal se constituiu na análise comparativa dos resultados dos seguintes testes tradicionais de avaliação do metabolismo glicêmico entre pacientes portadores de TPI e TRP funcionantes: teste oral de tolerância à glicose (TOTG), dosagem do peptídeo C, hemoglobina glicada (A1C), insulina (INS), função renal e dos lípidos séricos. O segundo estudo transversal utilizou o CGMS, comparando os resultados em um subgrupo de pacientes de cada um dos tipos de transplantes e também em grupos-controle: indivíduos saudáveis (IS) (controle negativo) e diabéticos tipo 1 em tratamento intensivo (MDI) (controle positivo). No estudo longitudinal de cinco anos, analisou-se a incidência de rejeição do enxerto pancreático, quando então se buscou co-relacionar os dados de desfecho por perda do enxerto com os dados basais do CGMS.

Resultados:

Sessenta e quatro pacientes (46 TRP e 18 TPI) participaram do primeiro estudo transversal, tendo $39,8 \pm 9,3$ anos de idade, sendo predominantemente do sexo masculino (60,9%) e possuindo seguimento médio de $25,4 \pm 10,4$ meses após o transplante. A maioria dos pacientes com transplante de pâncreas funcionantes a longo prazo, embora hiperinsulinêmicos (INS= $14,4 \pm 9,1$ uU/mL), mantiveram bom controle da glicose sem o uso de insulina exógena ou antidiabéticos orais (HbA1C= $5,9 \pm 0,7\%$). Não houve diferenças significativas relativas à glicose e ao perfil lipídico entre os grupos TPI e TRP, apesar dos pacientes com TPI apresentarem níveis mais elevados de tacrolimus ($7,9 \pm 2,7$ vs $6,2 \pm 2,0$ ng/mL; $p=0,01$) e pior função renal (creatinina= $1,8 \pm 1,2$ vs $1,2 \pm 0,7$ mg/dL; $p=0,04$).

Quarenta indivíduos realizaram o estudo com CGMS: 12 com TRP funcionantes, 10 com TPI funcionantes, 10 IS e 8 MDI. A concentração média da glicose intersticial e a variabilidade foram significativamente maiores no grupo MDI que nos demais grupos em todos os parâmetros estudados ($p < 0,05$). Além disso, os grupos TPI e TRP apresentaram níveis mais elevados de glicose em relação ao IS ($p < 0,05$). A comparação entre os grupos transplantados revelou maior concentração de glicose no TPI do que no grupo TRP (glicose média-72 horas: MDI= $141 \pm 66,7$ vs TPI= $101,5 \pm 18,6$ vs TRP= $98,1 \pm 18,8$ vs IS= $93,6 \pm 11,7$ mg/dL; $p < 0,05$ para todas as comparações). A variabilidade glicêmica foi semelhante entre os grupos TPI, TRP e IS ($13,2 \pm 13,4$ vs $12,8 \pm 13,7$ vs $11,7 \pm 10,5$ mg/dL; respectivamente, $p > 0,05$), mas foi superior no grupo MDI ($42 \pm 39,1$ mg/dL, $p < 0,05$). Durante o período de seguimento, o grupo TPI apresentou maior taxa de perda do enxerto. Nesse

grupo, o tempo de transplante e a média de glicose no CGMS basal eram maiores no grupo que retornaram ao estado diabético em comparação àqueles que permaneceram euglicêmicos ($107,1 \pm 22,3$ vs $96,6 \pm 16,5$ mg/dL, $p < 0,05$). Um nível de glicemia média no CGMS superior a 102 mg/dL foi o que teve maior acurácia na discriminação entre esses dois grupos de pacientes.

Conclusão: Este estudo retrata uma potencial utilidade do CGMS como ferramenta para avaliar pacientes no período pós-transplante de pâncreas na detecção de alterações glicêmicas mais sutis e precoces, mas que podem ter significado clínico no seguimento a longo prazo.

Palavras-chave: Sistema de Monitorização Contínua da Glicose, CGMS, transplante de pâncreas, transplante simultâneo rim-pâncreas, transplante isolado de pâncreas, metabolismo glicêmico.

ABSTRACT

Background: The identification of pancreas transplant subjects who are at risk of returning to the diabetic state for graft loss or any other cause is difficult and often delayed. The available biochemical and imaging tools still lack precision for the early diagnosis of the disability of transplanted pancreas.

Objectives: This study aimed to analyze different tools for monitoring glucose metabolism (traditional methods and continuous glucose monitoring system-CGMS) in patients with pancreas transplantation (PTX) [Pancreas Transplantation Alone (PTA) and Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation (SPK)] with functioning grafts.

Methodology: There were two cross-sectional studies followed by a prospective observational study. The first study consisted in the comparative analysis of the following tests for assessment of glucose metabolism between functioning PTA and SPK patients: oral glucose tolerance test (OGTT), measurement of C-peptide, HbA1C, insulin (INS), renal function and serum lipids. The second cross-sectional study used the CGMS, comparing the results in a subgroup of patients from each type of PTX to control groups: healthy individuals (HC) (negative control) and type 1 diabetic patients in intensive care (T1DM) (positive control). In a longitudinal study of five years, we analyzed the incidence of pancreatic graft loss, when it was sought to correlate the outcome with baseline data from the CGMS.

Results: Sixty-four patients (46 SPK and 18 PTA) participated in the first study, with 39.8 ± 9.3 years old, predominantly male (60.9%) and having an average follow-up of 25.4 ± 10.4 months after transplantation. Most patients with functioning pancreas transplant, maintained good glucose control without the

use of exogenous insulin or oral antidiabetics ($\text{HbA1C} = 5.9 \pm 0.7\%$), although they were hyperinsulinemic ($\text{INS} = 14.4 \pm 9.1 \text{ uU / mL}$). No significant differences in glucose and lipid profile was found between SPK and PTA groups, although PTA patients had higher levels of tacrolimus (7.9 ± 2.7 vs $6.2 \pm 2.0 \text{ ng/mL}$; $p = 0.01$) and worse renal function (creatinine = 1.8 ± 1.2 vs. $1.2 \pm 0.7 \text{ mg/dL}$, $p = 0.04$).

Forty subjects performed the study with CGMS: 12 with functioning SPK, 10 with functioning PTA, 10 HC and 8 T1DM. Mean concentration of interstitial glucose and variability were significantly higher in T1DM than in other groups in all parameters studied ($p < 0.05$). Moreover, the PTA and SPK groups had higher levels of glucose compared to the HC ($p < 0.05$). The comparison between the transplanted groups revealed a higher concentration of glucose in the PTA than in the SPK group (mean glucose-72 hours: T1DM= 141 ± 66.7 vs PTA= 101.5 ± 18.6 vs SPK= 98.1 ± 18.8 vs HC= $93.6 \pm 11.7 \text{ mg/dL}$, $p < 0.05$ for all comparisons). The glycemic variability was similar among PTA, SPK and HC (13.2 ± 13.4 vs 12.8 ± 13.7 vs $11.7 \pm 10.5 \text{ mg/dL}$ respectively, $p > 0.05$), but was higher in the T1DM group ($42 \pm 39.1 \text{ mg/dL}$, $p < 0.05$). During the prospective study, PTA group had higher graft loss rates. In this group, the time of transplant and the baseline CGMS mean glucose were higher in the group that returned to the diabetic state when compared to those who remained euglycemic (107.1 ± 22.3 vs $96.6 \pm 16.5 \text{ mg/dL}$, $p < 0.05$). A mean glucose level in the CGMS higher than 102 mg/dL had the greatest accuracy in discriminating between these two groups.

Conclusion: This study depicts a potential usefulness of the CGMS as a tool to assess post-pancreas transplant patients in detecting subtle glyceimic changes, which may have clinical significance in the long-term follow-up.

Keywords: Continuous Glucose Monitoring System, CGMS, pancreas transplantation, simultaneous pancreas-kidney transplantation, pancreas transplantation alone, carbohydrate metabolism.

LISTA DE ABREVIATURAS

2-HG- Glicemia duas horas após a sobrecarga oral de glicose

A1C- Hemoglobina glicada

CGMS-Sistema de Monitorização Contínua da Glicose

CT-Colesterol Total

DMPT-Diabetes mellitus após transplante

HDL-c-Colesterol de alta densidade

HOMA-IR- Modelo de avaliação da homeostase da resistência a insulina

GJ-Glicose de Jejum

INS-Insulina sérica

IS-Indivíduos Saudáveis

LDL-c-Colesterol de baixa densidade

MDI-Pacientes diabéticos tipo 1 em tratamento com múltiplas doses de
insulina

PC-Peptídeo C

TG-Triglicérides

TOTG-teste de tolerância oral à glicose padronizado

TPAR-Transplante de Pâncreas Após Rim

TPI-Transplante de Pâncreas Isolado

TPI-NDG- Transplante de Pâncreas Isolado com Enxerto Funcionante

TPI-DG-Transplante de Pâncreas Isolado com Perda do Enxerto

TRP-Transplante Simultâneo Rim-Pâncreas

TRP-NDG- Transplante Simultâneo Rim-Pâncreas com Enxerto Funcionante

TRP-DG-Transplante Simultâneo Rim-Pâncreas com Perda do Enxerto

TXP-Transplante de Pâncreas

UT-HFR-Unidade de Transplantes do Hospital Felício Rocho

SUMÁRIO

1- INTRODUÇÃO/ REVISÃO DA LITERATURA.....	1
1.1 O Transplante de Pâncreas.....	1
1.2 Alterações no Metabolismo Glicêmico após o TXP.....	2
1.3 Avaliação dos Pacientes:.....	6
1.4 O Sistema de Monitorização Contínua da Glicose (CGMS)	8
2- OBJETIVOS.....	10
3- MÉTODO.....	12
3.1 População do Estudo.....	12
3.2 Grupos-Controle	13
3.3 Protocolo de Imunossupressão	15
3.4 Delineamento do Estudo	16
3.5 Cálculo Amostral	17
3.6 Aspectos Éticos	17
3.7 Referências Bibliográficas.....	18
4-RESULTADOS	24
4.1 Artigo Original: Seguimento Metabólico a Longo Prazo de Pacientes Portadores de Transplantes Pancreáticos Rim-Pâncreas Versus Isolados: Lições e Limitações	24
4.2-Artigo Original: Estudo do Metabolismo Glicêmico em Pacientes Transplantados de Pâncreas com Enxerto Funcionante através do Sistema de Monitorização Contínua da Glicose (CGMS)	46
5- CONSIDERAÇÕES FINAIS	75
6- ANEXOS	82

1-INTRODUÇÃO/REVISÃO DE LITERATURA

1.1 O Transplante de Pâncreas

O transplante de pâncreas (TXP), inicialmente descrito por Kelly e colaboradores ⁽¹⁾, é um procedimento cirúrgico que objetiva a restauração euglicêmica através da utilização de um transplante heterólogo do órgão inteiro, contendo as porções exócrinas e endócrinas (ilhotas pancreáticas) do pâncreas provenientes, em geral, de um doador cadáver.

O TXP é considerado uma alternativa à terapia com insulina exógena para pacientes diabéticos com falência endócrina pancreática. Nenhum outro regime atual de administração de insulina atinge o nível de regulação fisiológica da glicemia que é obtido com TXP ⁽²⁾. O TXP tem se demonstrado mais eficaz do que um tratamento intensivo com insulina exógena na redução da HbA1C ^(3,4). A normalização da A1C ocorre dentro de semanas a meses e pode perdurar por mais de 15 anos ^(5,6). Além disso, o TXP relaciona-se a melhora de qualidade de vida e estabilização das complicações crônicas do diabetes. ⁽⁷⁻⁹⁾

Na maioria dos casos, o TXP é recomendado para pacientes portadores de diabetes tipo 1 e insuficiência renal crônica avançada, quando então é realizado o transplante simultâneo rim-pâncreas (TRP). Quando o TXP é realizado em um paciente com transplante renal prévio, ele é denominado transplante de pâncreas após rim (TPAR). Finalmente, o transplante de pâncreas isolado (TPI) é o tipo de TXP menos comum, mais controverso e, também, aquele que vem apresentando um maior crescimento relativo na sua frequência ⁽¹⁰⁾.

Segundo recomendações da Associação Americana de Diabetes, o TXP deve ser considerado uma terapia alternativa aceitável à terapia insulínica em pacientes diabéticos com doença renal terminal estabelecida ou eminente em que se esteja planejando a realização de um transplante renal. A adição do enxerto pancreático ao procedimento nesse paciente não piora a taxa de sobrevida do paciente, pode melhorar a sobrevida do enxerto renal e restaura a euglicemia. Na ausência de indicações para o transplante renal, o transplante pancreático somente deve ser considerado nas seguintes situações: 1) História de freqüentes e graves episódios de descontrole glicêmico (hiperglicemias, hipoglicemias com perda de consciência e cetoacidoses), necessitando de cuidados médicos, 2) problemas clínicos e emocionais com a terapia insulínica exógena, graves o suficiente para causarem incapacidades, 3) falência consistente do manejo com insulina exógena em prevenir ou estabilizar as complicações do diabetes ⁽¹¹⁾.

Com os avanços em imunossupressão e com o aprimoramento das técnicas cirúrgicas, os resultados de sobrevida dos pacientes e da função dos enxertos têm melhorado e os TXP têm sido mais amplamente aplicados como modalidade de tratamento para pacientes com diabetes, especialmente para aqueles com nefropatia estabelecida ^(7,8). Atualmente a taxa de funcionamento do enxerto pancreático em 10 e 15 anos é de 62% e 40% para o TRP, 36% e 11% para o TPAR e 32% e 18% para o TPI, respectivamente ⁽¹²⁾.

1.2 Alterações no Metabolismo Glicêmico após o TXP:

Alterações no metabolismo glicêmico têm sido observadas com freqüência após o TXP e podem influenciar os resultados a longo prazo. Elas têm sido

relacionadas a vários fatores, como efeitos colaterais das drogas imunossupressoras, rejeição crônica e características dos receptores e do seu estilo de vida após o transplante. O reconhecimento precoce destas anormalidades pode fornecer a base para um tratamento mais oportuno ⁽⁷⁾.

Hiperglicemia transitória pode ocorrer durante os primeiros seis meses devido a rejeição aguda ou crônica, pancreatite ou aumento acentuado na resistência à insulina com o ganho de peso ou por efeitos da medicação imunossupressora ⁽⁸⁾. Esteróides, inibidores da calcineurina (tacrolimus, em particular), sirolimus e micofenolato têm sido associados à hiperglicemia após o transplante ⁽¹³⁾.

Episódios de hipoglicemia podem ocorrer após o TXP ⁽¹⁴⁻¹⁵⁾, entretanto, perda de consciência devido à hipoglicemia, com ou sem sinal de alerta, é um evento muito raro ⁽¹⁶⁾. Cerca de três meses após o TXP, a secreção de glucagon e a produção hepática de glicose em resposta à hipoglicemia retornam ao normal ⁽¹⁷⁾. Por outro lado, embora as respostas à hipoglicemia do hormônio de crescimento e da adrenalina melhorem após o transplante, elas podem não se normalizar ⁽¹⁸⁾.

Hiperinsulininemia é freqüentemente observada após TXP. Além disso, as concentrações séricas de Peptídeo C e de pró-insulina geralmente também estão elevadas no TXP, embora sejam semelhantes aos níveis de receptores de transplantes de rim não-diabéticos ⁽¹⁹⁾. Existem várias razões para essas anormalidades, tais como os efeitos colaterais da imunossupressão e a liberação sistêmica de insulina através da veia íliaca, sem o efeito da primeira passagem da insulina pelo fígado. Alguns trabalhos demonstraram que a drenagem do efluente venoso do TXP através do sistema porta relaciona-se a controle glicêmico semelhante e níveis séricos mais baixos de insulina quando

comparada à drenagem sistêmica, sugerindo possíveis vantagens metabólicas (19,20). No entanto, essas vantagens têm sido questionadas por outros autores (21,22).

Uma vez que a euglicemia foi alcançada após o TXP, a recorrência da hiperglicemia crônica é um desafio e pode ter mais de uma das seguintes explicações: falência do enxerto (por rejeição, pancreatite ou trombose), surgimento de um novo tipo de diabetes (tipo2, secundário a corticóide ou imunossupressores), toxicidade da ilhota pancreática induzida pelo imunossupressor (particularmente tacrolimus em altas doses) ou recorrência auto-imune do diabetes tipo 1 (8).

As explicações para a falência do enxerto pancreático podem estar relacionadas ao doador, à manipulação cirúrgica do enxerto, ou ao receptor (Quadro 1). Neidlinger e colaboradores acompanharam 674 portadores de TXP durante 10 anos com um seguimento médio de mais de seis anos. A incidência de diabetes mellitus pós-transplante (DMPT) foi de 14% e 25% em três e 10 anos após o transplante, respectivamente. Maior índice de massa corporal do receptor, ganho de peso após o transplante, idade mais velha do doador e receptor soro negativo para citomegalovírus com doador soro positivo foram associados a DMPT, mesmo depois de controlar possíveis fatores de confusão (23). Dean e colaboradores também encontraram relação entre o surgimento do DMPT com a história do uso de doses maiores de insulina pelo receptor no período pré-transplante e com o relato de episódios de rejeição aguda (24).

No primeiro ano após o transplante, as falhas técnicas são responsáveis por 66% das perdas do enxerto. A medida que o tempo de seguimento pós-transplante evolui, a rejeição crônica torna-se a principal causa de perda do

enxerto, sendo responsável por 50% das perdas entre um e 10 anos e 54% após 10 anos ⁽²⁵⁾.

O TPI e o TPAR apresentam maior incidência de perda do enxerto por rejeição crônica em comparação com o TRP ^(10 26). Para as categorias TPI e TPAR, o risco de rejeição é elevado mesmo após o primeiro ano do transplante, o que exige altas

Quadro 1: Fatores de Risco Relacionados ao Desenvolvimento do Diabetes Mellitus após Transplante de Pâncreas

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Do doador: maior idade e índice de massa corporal• Do procedimento cirúrgico: manipulação extensa do enxerto e maior tempo de isquemia• Do receptor: maior índice de massa corporal, ganho de peso pós-transplante, maior idade, receptor soro negativo para CMV com doador soro positivo• Do tipo de transplante de pâncreas: transplante de pâncreas isolado e pâncreas após rim• Do regime imunossupressor: uso prolongado de glicocorticóides, uso de tacrolimus• Do acompanhamento: número de episódios de rejeição aguda, perda do enxerto renal em transplantes duplos rim-pâncreas, longa duração do transplante |
|---|

doses de drogas imunossupressoras aumentando o seu risco de toxicidade ⁽²⁷⁾.

1.3 Avaliação dos Pacientes:

A dosagem da glicemia de jejum e da HbA1C deve ser a avaliação mínima em todas as consultas no acompanhamento a longo prazo. Se glicemia de jejum estiver superior a 100 mg/dL ou a A1C elevada de acordo com seu valor de referência, o teste oral de tolerância à glicose deve ser realizado ⁽⁸⁾.

Receptores de TXP que se apresentam com hiperglicemia recorrente devem ter peptídeo C dosado e ser submetidos à biópsia do enxerto para distinção entre rejeição, recorrência de diabetes tipo 1 e a ocorrência de diabetes tipo 2 ⁽⁷⁾. Avaliação ultra-sonográfica com doppler-fluxometria do enxerto pode ser útil para excluir trombozes nas anastomoses, mas é menos precisa do que a biópsia para o diagnóstico de rejeição ⁽²⁸⁾. Biópsia guiada por ultra-sonografia pode ser realizada com segurança, sendo considerada o padrão ouro para diagnóstico da disfunção do enxerto.

A hiperglicemia é um marcador tardio de disfunção do enxerto. Apesar da glicemia plasmática ter alta especificidade (90% a 95%), ela é o marcador menos sensível de perda do transplante ⁽²⁹⁾. A identificação precoce dos sujeitos sob risco de retornar ao estado diabético por perda do enxerto é difícil

e, muitas vezes, adiada. Por conseguinte, um tratamento adequado não é viável.

Vários testes têm sido recomendados como marcadores de risco para falência do enxerto pancreático, mas os parâmetros bioquímicos disponíveis e as ferramentas de imagem ainda carecem de precisão para o diagnóstico precoce da deficiência do pâncreas transplantado ⁽²⁸⁻³⁰⁾. A maioria dos testes detecta disfunção do enxerto uma vez que um dano significativo já ocorreu.

Modificações mais sutis no metabolismo da glicose têm sido utilizadas para prever a falha do enxerto pancreático. Pfeffer e colaboradores, realizando o TOTG em média 1,7 anos após o TRP, demonstraram que a tolerância diminuída à glicose previu o risco de falência do enxerto em 10 anos ⁽³¹⁾. Batezzati e colaboradores, fazendo dosagem sérica a cada duas horas de glicemia, insulina sérica e peptídeo C, reportaram que uma média de glicose de 24 horas maior que 127 mg/dl após um ano do transplante foi o melhor índice preditivo de retorno futuro ao estado diabético ⁽³²⁾. O teste de tolerância à glicose intravenosa e teste de secreção de insulina induzida pela arginina também têm sido utilizados como marcadores de disfunção do transplante ^(33,34). Em pacientes submetidos a transplante de ilhotas, a variabilidade da glicose e uma maior percentagem de níveis de glicose acima de 140 mg/dl, determinadas pelo sistema de monitorização contínua da glicose (CGMS), têm-se mostrado indicadores úteis e precoces do diagnóstico de perda do enxerto ^(35,36).

Nos receptores de TRP, os níveis de creatinina sérica têm sido utilizados para diagnosticar precocemente a disfunção por rejeição, uma vez que a

rejeição do enxerto renal precede ou ocorre simultaneamente com a do enxerto pancreático.

Para os pacientes com drenagem vesical das secreções exócrinas do pâncreas, os níveis de amilase urinária podem ser controlados ^(37,38). Uma análise de uma coleta de urina de 12 ou 24 horas em que os níveis de amilase caíram 50% ou mais da linha de base é sugestiva de disfunção do enxerto. As dosagens séricas da amilase e lipase podem proporcionar meios adicionais para seguir o funcionamento do pâncreas, especialmente para os enxertos com drenagem entérica, porém falta-lhes a sensibilidade e a especificidade da amilase urinária ⁽⁷⁾.

1.4 O Sistema de Monitorização Contínua da Glicose (CGMS)

O CGMS é um sistema destinado ao registro contínuo dos níveis intersticiais de glicose dentro de uma variação de 40 – 400 mg/dl. Essas informações suplementam as informações obtidas através da monitorização domiciliar da glicemia capilar no auxílio do controle de pacientes portadores de diabetes mellitus. A leitura dos valores de glicose é feita através de um sensor inserido no tecido subcutâneo, ocorrendo uma reação eletroquímica da enzima glicose oxidase presente nesse sensor com a glicose presente no fluido intersticial do paciente. A enzima glicose oxidase é usada para converter a glicose na superfície do sensor em sinais eletrônicos. O sensor envia continuamente esses sinais através de um cabo para o monitor. O monitor capta os sinais a cada 10 segundos e registra a média dos sinais a cada 5 minutos, fornecendo 288 leituras de glicose por período de 24 horas, sendo recomendada a

monitorização durante 72 horas de forma contínua. Essas informações possibilitam a identificação de padrões e tendências dos valores de glicose, facilitando os ajustes do tratamento do diabetes ⁽³⁹⁻⁴²⁾.

O CGMS pode ser uma boa ferramenta para um diagnóstico precoce de alterações no metabolismo glicêmico em populações de risco. Dobson e colaboradores relataram que os testes usuais para diagnóstico de diabetes (jejum e duas horas após dextrosol) em portadores de fibrose cística subestimam a glicemia desses pacientes quando comparada com a obtida com o uso do CGMS ⁽⁴³⁾.

A utilidade do CGMS no estudo de pacientes transplantados de pâncreas, por sua vez, ainda carece de estudos. Esmatjes e colaboradores estudaram 12 pacientes submetidos a TRP há mais de três anos, em uso estável de imunossupressores e encontraram episódios hipoglicêmicos noturnos em três pacientes ⁽⁴⁴⁾. Kessler e colaboradores compararam através do CGMS dez pacientes diabéticos usuários de bomba de insulina com nove transplantados rim-pâncreas e sete com transplante de ilhotas, não encontrando episódios hipoglicêmicos nos pacientes transplantados ⁽⁴⁵⁾.

O presente estudo objetiva estudar diferentes ferramentas de monitorização do metabolismo glicêmico (métodos tradicionais e o CGMS) em pacientes receptores de TXP (TPI e TRP) com enxertos funcionantes, procurando identificar suas utilidades na avaliação desses pacientes.

2-OBJETIVOS

Primário:

- Hipótese a testar: os pacientes receptores de TXP (TPI e TRP) funcionantes e com TOTG normal apresentam controle glicêmico superior a diabéticos tipo 1 em tratamento intensivo com múltiplas doses de insulina (MDI), mas não semelhante a indivíduos saudáveis (IS).
- Objetivo: demonstrar diferenças nos níveis de glicose entre pacientes transplantados de pâncreas e indivíduos de dois grupos-controle: IS e MDI.
- Justificativa: necessidade de parâmetros mais sensíveis na detecção precoce de alterações glicêmicas em transplantados de pâncreas.

Secundários:

- 1) Hipótese a testar: os pacientes receptores de TPI funcionantes apresentam controle glicêmico diferente de receptores de TRP funcionantes.
- Objetivo: demonstrar diferenças entre esses grupos de pacientes através da utilização de parâmetros tradicionais de avaliação do metabolismo glicêmico e através do CGMS.

- Justificativa: receptores de TPI apresentam piores resultados em termo de preservação do funcionamento do enxerto pancreático, utilizam imunossupressores em doses mais elevadas e carecem de marcadores que detectem precocemente a disfunção do enxerto.
- 2)Hipótese a testar: alterações glicêmicas sutis detectadas através de métodos mais sensíveis de avaliação do seu metabolismo relacionam-se a maior risco de perda do enxerto pancreático a longo prazo.
- Objetivo: estimar a relação entre os níveis glicêmicos medidos pelo CGMS e o risco de perda do enxerto pancreático.
- Justificativa: carece-se de marcadores que detectem precocemente a disfunção do enxerto.

3- MÉTODO

3.1 População do Estudo

Os indivíduos da pesquisa foram submetidos a TPI ou a TRP em Belo Horizonte, no Hospital Felício Rocho, entre os anos de 2002 e 2005.

Esses pacientes foram operados pelo mesmo cirurgião principal e receberam assistência no pré, peri e pós-operatório pela mesma equipe da Unidade de Transplante do hospital (UT-HFR), composta por três cirurgiões gerais, dois nefrologistas, um endocrinologista, duas enfermeiras, uma psicóloga e uma nutricionista.

Em todos os transplantes foi realizada drenagem venosa para a veia íliaca, portanto para a circulação sistêmica. A drenagem exócrina foi variável, tendo sido utilizadas tanto a vesical como a entérica.

Durante período compreendido entre 2002-2005, foram realizados 191 transplantes de pâncreas no HFR, sendo 143 TRP e 48 TPI. Quarenta e quatro pacientes não foram acompanhados no pós-operatório, ou porque faleceram no peri-operatório ou porque apresentaram perda imediata do enxerto por trombose e sofreram retirada do órgão transplantado ainda durante o período de internação hospitalar.

Em meados do ano de 2005, os dados de prontuário de 147 pacientes transplantados de pâncreas em seguimento no HFR foram avaliados, sendo que 113 (sendo 88 com TRP e 25 com TPI) preenchem o critério de estar

com enxerto pancreático funcional: não estar em uso de insulina e/ou medicamentos secretagogos de insulina após o transplante de pâncreas e não apresentar critérios de diabetes após o transplante, definido por: Glicemia de jejum >125 ou duas horas após 75 gramas de dextrosol >199 mg/d ⁽⁴⁶⁾.

Do total de 113 pacientes, 64 pacientes (48 TRP e 18 TPI) haviam realizado todos os exames tradicionais de seguimento pós-operatório relacionados ao metabolismo glicêmico: TOTG, dosagem de insulina, peptídeo C e HbA1C. Os demais pacientes, pelo pouco tempo de período pós transplante ou por motivos pessoais, ainda não haviam realizados todos os exames necessários e foram, portanto, excluídos deste estudo.

Para a realização do estudo com o CGMS foi selecionada uma amostra de 22 pacientes (12 TRP e 10 TPI), sendo esta seleção feita aleatoriamente, de maneira consecutiva, desde que os pacientes não apresentassem os critérios de exclusão e respeitassem o pareamento do estudo (serão explicitados posteriormente).

O organograma 1 demonstra como foi feito o alocamento dos pacientes para os diversos momentos do estudo.

3.2 Grupos-Controle

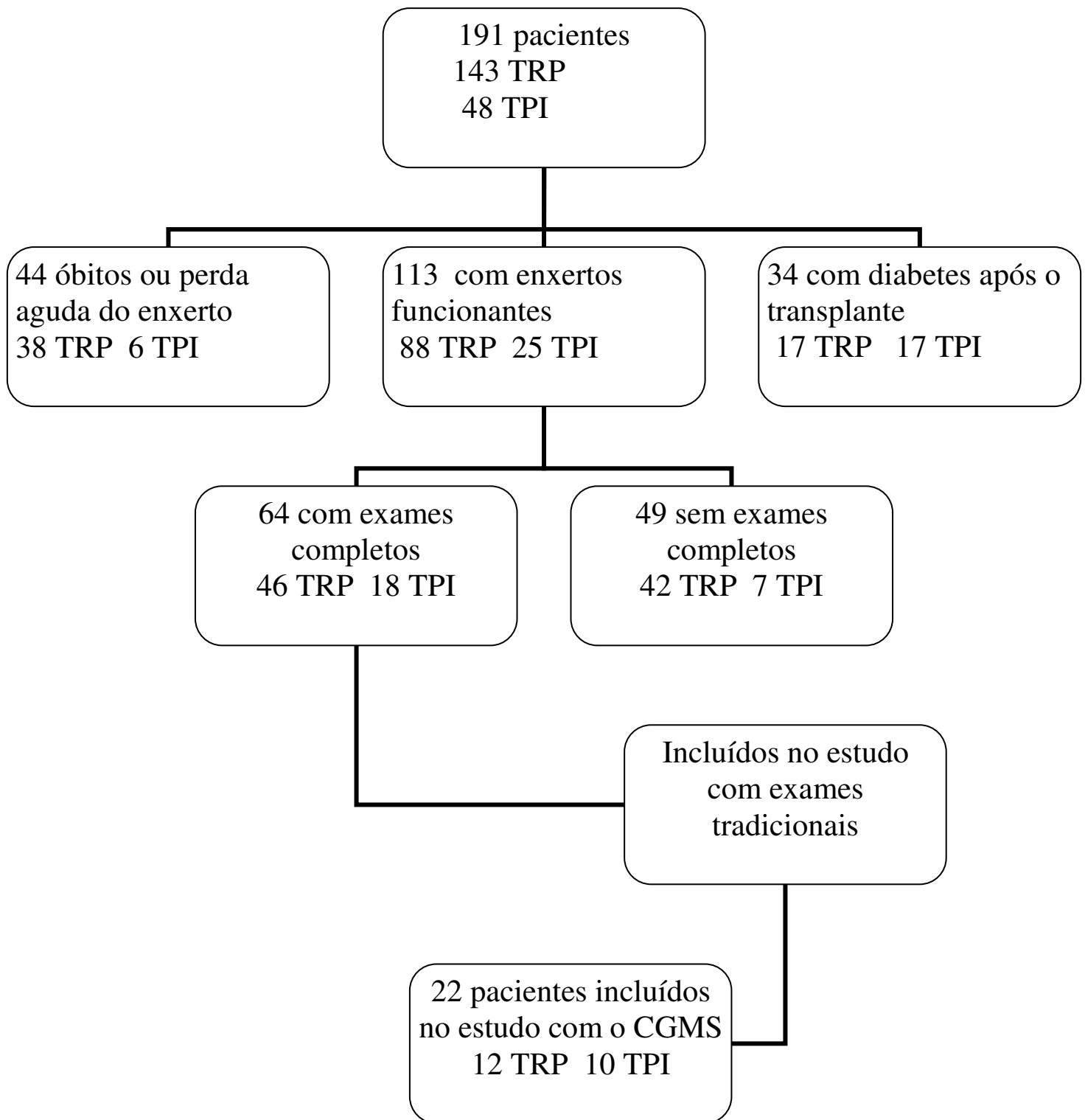
Para a etapa do estudo com CGMS foram utilizados dois grupos-controle, pareados para sexo, idade e IMC com os grupos de pacientes e alocados da seguinte forma:

O grupo de IS foi formado através da inclusão de voluntários que aceitaram a participar da pesquisa após convite feito as profissionais de saúde e acompanhantes de pacientes do Hospital Felício Rocho. Esses sujeitos não

possuíam história prévia de diabetes e apresentavam glicemia de jejum inferior a 100 mg/dL.

Os indivíduos do grupo MDI eram todos portadores de diabetes do tipo1, estavam em tratamento intensivo no Serviço de Endocrinologia do Hospital Felício Rocho e também aceitaram convite de seus médicos assistentes para participar como voluntários nesta pesquisa.

Organograma 1: Seleção da Amostra de Pacientes para o Estudo a partir da População Total de Pacientes Transplantados de Pâncreas no Hospital Felício Rocho entre 2002 e 2005



TRP= Transplante Simultâneo Rim-Pâncreas; TPI= Transplante Isolado de Pâncreas, CGMS= Sistema de Monitorização Contínua da Glicose

3.3 Protocolo de Imunossupressão

Todos os pacientes com TXP foram inicialmente submetidos ao mesmo protocolo de imunossupressão. Eles receberam terapia de indução nos

primeiros sete dias com timoglobulina. A seguir, foram mantidos em terapia com tacrolimus, micofenolato (mofetil ou sódico) e prednisona. A dose do glicocorticóide foi sendo escalonadamente reduzida até 2,5 mg/dia e, em casos selecionados, foi suspensa após seis meses do transplante. A dose de tacrolimus foi ajustada de acordo com o resultado da dosagem do seu nível sérico residual, procurando-se mantê-lo entre 10 a 15 ng/mL nos primeiros três meses e a seguir entre 5 a 10 ng/mL. Excepcionalmente, foi introduzido o sirolimus em alguns pacientes. As principais indicações para o seu uso foram a intolerância ao micofenolato, sobretudo devido a sintomas gastro-intestinais e a substituição do tacrolimus em casos de toxicidade renal. O monitoramento da função renal, a dosagem da glicemia, da lipase e da amilase foram utilizados como parâmetros para o diagnóstico de rejeição. Além disso, nos casos em que se utilizou a drenagem vesical, foi dosada a amilase em urina de 12 horas.

3.4 Delineamento do Estudo

Trata-se de dois estudos transversais seguidos por um estudo observacional prospectivo.

Todos os pacientes com enxerto pancreático funcional e que realizaram os testes tradicionais de avaliação do metabolismo glicêmico por completo foram incluídos no primeiro estudo transversal.

Após a conclusão dessa etapa, foi realizado o segundo estudo transversal, através da realização do CGMS em um subgrupo de pacientes de cada um dos grupos e também em grupos-controle: IS (controle negativo) e MDI (controle positivo).

Finalmente os pacientes foram reavaliados cinco anos após o estudo com CGMS, quando então se buscou co-relacionar a perda ou funcionamento do enxerto durante esse tempo com os dados clinico-laboratoriais basais.

3.5 Cálculo Amostral

Foi feito cálculo da amostra de acordo com o intervalo de confiança da média ⁽⁴⁷⁾ para fornecer um poder do teste de 80 % (erro $\alpha= 0,05$; erro $\beta= 0,2$). Para o estudo transversal utilizou-se como base os dados do estudo de Secchi e colaboradores ⁽⁴⁸⁾ para o grupo TRP e de Coppelli e colaboradores para o TPI ⁽⁴⁹⁾, estimando-se ser necessário, para se comparar as variáveis A1C, GJ, GPD e PC um amostra de 16 pacientes em cada grupo. Entretanto, optou-se por incluir o maior número de pacientes possíveis para esse estudo, tendo em vista que esses pacientes realizam rotineiramente esses exames no protocolo de seguimento após o TP na UT-HFR.

Para o estudo transversal com o CGMS, pela falta de dados na literatura com metodologia semelhante, foi optado pela realização de estudo-piloto ⁽⁵⁰⁾.

3.6 Aspectos Éticos

Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre esclarecido. (ANEXO).

Esta pesquisa foi submetida e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Felício Rocho (Protocolo: 126-04, aprovado em fevereiro de 2005) e da Universidade Federal de Minas Gerais (Protocolo: CAAE - 0524.0.203.000-08, aprovado em janeiro de 2009) (ANEXO).

3.7 Referências Bibliográficas

1. Kelly KD, Lillehei RC, Merkel FK, *et al.* Allo-transplantation of the pancreas and duodenum along with kidney in diabetic nephropathy. **Surgery** 1967; 61:827-837.
2. Di Carlo A, Odorico JS, Sollinger HW. Pancreas Transplantation: an overview. **Transplant Reviews** 2004; 18: 1-9.
3. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. **N Engl J Med** 1993, 329:977–986.
4. Robertson RP. Pancreas and islet transplants for patients with diabetes: taking positions and making decisions. **Endocr Pract** 1999; 5:24–28.
5. Caldara R, La Rocca E, Maffi P, *et al.* Effects of pancreas transplantation on late complications of diabetes and metabolic effects of pancreas and islet transplantation. **J Pediatr Endocrinol Metab** 1999; 12 (3):777-787.
6. Robertson RP, Sutherland DE, Lanz KJ. Normoglycemia and preserved insulin secretory reserve in diabetic patients 10-18 years after pancreas transplantation. **Diabetes** 1999; 48:1737-1740.
7. Mai ML, Ahsan N, Gonwas T. The long-term management of pancreas transplantation. **Transplantation** 2006; 82: 991-1003.
8. Larsen JL. Pancreas transplantation: Indications and consequences. **Endocr Rev** 2004; 25: 919-946.

9. Gremizzi C, Vergani A, Paloschi V, *et al.* Impact of pancreas transplantation on type 1 diabetes-related complications. **Curr Opin Organ Transplant** 2010; 15(1):119-123.
10. Gruessner AC, Sutherland DER. Pancreas transplant outcomes for United States (US) cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). **Clin Transpl** 2008:45–56.
11. Robertson RP, Davis C, Larsen J., *et al.* Pancreas and Islet Cell Transplantation for Patients with Diabetes (Technical Review). **Diabetes Care** 2000; 23:112-116.
12. Waki K, Kadowaki T. An analysis of long-term survival from the OPTN/UNOS Pancreas Transplant Registry. **Clin Transpl** 2007;13:9–17.
13. Subramanian S, Trence DL. Immunosuppressive Agents: effects on glucose and lipid metabolism. **Endocrinol Metabol Clin N Am** 2007; 36(4) : 891-905.
14. Battezzati A, Bonfatti D, Benedini S, *et al.* Spontaneous hypoglycaemia after pancreas transplantation in Type 1 diabetes mellitus. **Diabet Med** 1998; 15:991-996.
15. Redmon J, Teuscher AU, Robertson RP. Hypoglycemia after pancreas transplantation. **Diabetes Care** 1998; 21:1944-1950.
16. Kahl A, Bechstein WO, Frei U. Trends and perspectives in pancreas and simultaneous kidney pancreas transplantation. **Curr Opin Urol** 2001; 11:165-174.
17. Barrou Z, Seaquist ER, Robertson RP. Pancreas transplantation in diabetic humans normalizes hepatic glucose production during hypoglycemia. **Diabetes** 1994; 43:661-666.

18. Bolinder J, Wahrenberg H, Persson A, *et al.* Effect of pancreas transplantation on glucose counterregulation in insulin-dependent diabetic patients prone to severe hypoglycaemia. **J Intern Med** 1991; 230:527–533.
19. Ostman J, Bolinder J, Gunnarsson R, *et al.* Effects of pancreas transplantation on metabolic and hormonal profiles in IDDM patients. **Diabetes** 1989; 38 (S1):88–93.
20. Gaber AO, Shokouh-Amiri MH, Hathaway DK, *et al.* Results of pancreas transplantation with portal venous and enteric drainage. **Ann Surg** 1995; 221:613-622.
21. Hughes TA, Gaber AO, Amiri HS, *et al.* The effect of portal versus systemic venous drainage of the pancreas on the lipoprotein composition. **Transplantation** 1995; 60:1406-1412.
22. Martin X, Petruzzo P, Dawahra M, *et al.* Effects of portal versus systemic venous drainage in kidney-pancreas recipients. **Transplant Int** 2000; 13:64-68.
23. Neidlinger N, Singh N, Klein C, *et al.* Incidence of and risk factors for posttransplant diabetes mellitus after pancreas transplantation. **Am Journ of Transplant** 2010; 9: 1–9.
24. Dean PG, Kudva YC, Larson TS, *et al.* Post transplant diabetes mellitus after pancreas transplantation. **Am Journ of Transplant** 2008; 8: 175–182.
25. Waki K, Terasaki PL, Kadowaki T. Long-Term Pancreas Allograft Survival in Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation by Era. **Diabetes Care** 2010; 33:1789–1791.
26. Burke GW, Ciancio G, Sollinger HW. Advances in pancreas transplantation. **Transplantation** 2004; 77, S62–S67.

27. Gruessner AC, Sutherland DE, Gruessner RW. International Pancreas Transplant Registry. In: Gruessner RW, Sutherland DE, eds. Transplantation of the pancreas. **New York, Springer-Verlag** 2004: 539-582.
28. Wong JJ, Krebs TL, Klassen DK, *et al.* Sonographic evaluation of acute pancreatic transplant rejection: morphology-Doppler analysis versus guided percutaneous biopsy. **Am J Roentgenol** 1996; 166: 803-807.
29. Klassen DK, Hoen-Saric EW, Weir MR, *et al.* Isolated pancreas rejection in combined kidney pancreas transplantation. **Transplantation** 1996; 61: 974-977.
30. Abendroth D, Capalbo M, Iner WD, *et al.* Critical analysis of rejection markers sIL-2R, urinary amylase, and lipase in whole-organ pancreas transplantation with exocrine bladder drainage. **Transplant Proc** 1992; 24: 786-787.
31. Pfeffer F, Nauck MA, Drognitz O, *et al.* Postoperative oral glucose tolerance and stimulated insulin secretion: a predictor of endocrine graft function more than 10 years after pancreas-kidney transplantation. **Transplantation** 2003; 76:1427–1431.
32. Battezzati A, Benedini S, Caldara R, *et al.* Prediction of the long-term metabolic success of the pancreatic graft function. **Transplantation** 2001; 71:1560–1565.
33. Elmer DS, Hathaway DK, Bashir AA, *et al.* Use of glucose disappearance rates (kG) to monitor endocrine function of pancreas allografts. **Clin Transplant** 1998; 12: 56-64.
34. Teuscher AU, Seaquist ER, Robertson RP. Diminished insulin secretory reserve in diabetic pancreas transplant and non diabetic kidney transplant recipients. **Diabetes** 1994; 43:593-598.

35. Faradji RN, Monroy K, Riefkohl A, *et al.* Continuous glucose monitoring system for early detection of graft dysfunction in allogenic islet transplant recipients. **Transplant Proc.** 2006; 38(10):3274-3276.
36. Gorn L, Faradji RN, Messinger S, *et al.* Impact of Islet Transplantation on Glycemic Control as Evidenced by a Continuous Glucose Monitoring System. **J Diabetes Sci Technol** 2008; 2(2):221-228.
37. Jonsson P, Kallen R, Borgstrom A, *et al.* Exocrine pancreatic proteins in serum during pancreatic allograft rejection. **Pancreas** 1994; 9: 244-248.
38. Newell KA, Bruce DS, Cronin DC, *et al.* Comparison of pancreas transplantation with portal venous and enteric exocrine drainage to the standard technique utilizing bladder drainage of exocrine secretions. **Transplantation** 1996; 62: 1353-1374.
39. Rebrin K, Steil GM, *et al.* Reliability of interstitial glucose measurements by subcutaneous glucose sensors in humans. **Diabetologia** 1998; 41(s1): 880-885.
40. Gross TM, Bode BW *et al.* Performance evaluation of the MINIMED continuous glucose monitoring system during patient home use. **Diabetes Technology & Therapeutics** 2000; 2:49-56.
41. Cheyme EH, Cavan DA, Kerr D. Performance of a continuous glucose monitoring system during controlled hypoglycemia in healthy volunteers. **Diabetes Technology & Therapeutics** 2002, 4:607-613.
42. Monsod TP, Flanagan DE, Rife F, *et al.* Do sensor glucose levels accurately predict plasma glucose concentrations during hypoglycemia and hyperinsulinemia? **Diabetes Care** 2002; 25:889-893.
43. Dobson R, Sheldon CD, Hattersley AT. Conventional measures underestimate glycaemia in cystic fibrosis patients. **Diabet Med** 2004; 21:691-696.

44. Esmatjes E, Flores L, Vidal M, *et al.* Hypoglycemia after pancreas transplantation: usefulness of a continuous glucose monitoring system. **Clin Transplant** 2003; 17:534-538.
45. Kessler L, Passemard R, Oberholzer J, *et al.* Reduction of blood glucose variability in type 1 diabetic patients treated by pancreatic islet transplantation: interest of continuous glucose monitoring. **Diabetes Care** 2002; 25:2256-2262.
46. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, *et al.* New-onset diabetes after transplantation: 2003 International Consensus Guidelines. **Transplantation** 2003; 7: S3-S24.
47. Sampaio IM. Intervalo de Confiança de uma Média. In: Santos, I.B.M.ed. Estatística Aplicada a Experimentação Animal. 2^a Ed. Belo Horizonte: **FEPMVZ-Editora** 2002:30-37.
48. Secchi A, Malaise J, Caldara R. Metabolic results 3 years after simultaneous pancreas-kidney transplantation. **Nephrol Dial Transplant** 2005; 20: ii18-24.
49. Coppelli A, Giannarelli R, Vistoli F, *et al.* The Beneficial Effects of Pancreas Transplant Alone on Diabetic Nephropathy. **Diabetes Care** 2005;28:1366–1370.
50. Lauria MW, Figueiró JM, Rodrigues LF, *et al.* Increased 72 hour mean glucose concentration measured by continuous glucose monitoring system in normal glucose tolerant patients with pancreas transplantation. **Diabetes** 2007; 56(S1):A519.

4-RESULTADOS

4.1-Artigo Original: Seguimento Metabólico a Longo Prazo de Pacientes Portadores de Transplantes Pancreáticos Rim-Pâncreas Versus Pâncreas Isolado: Lições e Limitações

4.2-Artigo Original: Estudo do Metabolismo Glicêmico em Pacientes Transplantados de Pâncreas com Enxerto Funcionante através do Sistema de Monitorização Contínua da Glicose (CGMS)

4.1-Artigo Original: Seguimento Metabólico a Longo Prazo de Pacientes Portadores de Transplantes Pancreáticos Rim-Pâncreas Versus Pâncreas Isolado: Lições e Limitações

Resumo:

Introdução: O transplante de pâncreas envolve um conjunto de procedimentos que podem, em alguns casos, levar a complicações e resultados diferentes. O objetivo deste estudo foi analisar os efeitos a longo prazo do transplante de pâncreas em relação a parâmetros do metabolismo de carboidratos e lipídico buscando determinar as diferenças entre o transplante simultâneo rim-pâncreas (TRP) e o transplante de pâncreas isolado (TPI).

Método: Sessenta e quatro pacientes (46 TRP e 18 TPI), com protocolo de imunossupressão a base de tacrolimus, micofenolato mofetil e prednisona, foram avaliados, pelo menos um ano após o transplante. Nenhum paciente fez uso de qualquer medicamento hipoglicemiante ou hipolipemiante. Comparações entre pacientes com TRP e TPI foram feitas utilizando o teste do qui-quadrado, o teste exato de Fisher e o teste t de Student pareado, conforme o caso.

Resultados: Os pacientes tinham $39,8 \pm 9,3$ anos de idade, eram predominantemente do sexo masculino (60,9%) e possuíam um seguimento médio de $25,4 \pm 10,4$ meses após o transplante. O grupo TPI apresentou pior função renal e níveis mais elevados de tacrolimus que o grupo TRP. Glicemia de jejum, glicemia 2 horas após sobrecarga com dextrosol, peptídeo-C e HbA1C estavam dentro da faixa normal, sem diferenças significativas entre os

grupos de TPI e TRP. Os níveis de insulina e do índice de avaliação da resistência à insulina-HOMA-IR estavam acima dos valores de referência em ambos os grupos. Os lipídeos séricos também foram semelhantes entre os grupos.

Conclusões: A maioria dos pacientes com transplante de pâncreas funcionantes a longo prazo, embora se mantenham hiperinsulinêmicos, mantém bom controle da glicose sem o uso de insulina exógena ou antidiabéticos orais. Não houve diferenças significativas diferenças relativas à glicose e ao perfil lipídico entre os grupos TPI e TRP, apesar dos pacientes com TPI apresentarem níveis mais elevados de tacrolimus e pior função renal.

Palavras-chave: Transplante de Pâncreas, Diabetes, lipídios, transplante de rim-pâncreas, transplante de pâncreas isolado.

Title: Metabolic Long-Term Follow-Up of Functioning Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation Versus Pancreas Transplantation Alone: Insights and Limitations

Abstract:

Background: Pancreas transplantation involves a set of procedures that, in some cases, lead to different complications and outcomes. The aim of this study was to analyze the long-term effects of pancreas transplantation regarding carbohydrate and lipid metabolism parameters to determine differences between simultaneous pancreas-kidney (SPK) transplantation and pancreas transplantation alone (PTA).

Methods: Sixty-four patients (46 SPK and 18 PTA), with an immunosuppression protocol based on tacrolimus plus mycophenolate mofetil and prednisone, were evaluated for at least 1 year after transplantation. No patient made use of any hypoglycemic or hypolipidemic drugs. Comparisons were performed between SPK and PTA patients using the chi-square test, Fischer's exact test, and unpaired Student's t test, as appropriate.

Results: Patients were 39.8 ± 9.3 years old, predominantly male (60.9%), with a mean follow-up of 25.4 ± 10.4 months after transplantation. The PTA group exhibited worse renal function and higher tacrolimus levels than the SPK group. Fasting glucose, 2 hr plasma glucose after overload, C-peptide, and HbA1C were within the normal range, with no statistically significant differences

between the PTA and SPK groups. Insulin (INS) and the homeostasis model assessment of INS resistance index were above the normal range in both the groups. Lipids were also similar between groups.

Conclusions: The majority of patients with long-term functioning pancreas transplant achieved good glucose control without use of exogenous INS or oral antidiabetic drugs, although they were hyperinsulinemic. There were no significant differences concerning glucose and lipid parameters between the SPK and PTA groups, even though the PTA patients exhibited higher tacrolimus levels and worse renal function.

Keywords: Pancreas transplantation, Diabetes, Lipids, Kidney-pancreas transplantation, Pancreas transplantation alone.

Introdução:

O transplante de pâncreas envolve um conjunto heterogêneo de procedimentos que pode ter diferentes resultados e complicações a longo prazo ⁽¹⁾. Na maioria dos casos, o transplante de pâncreas é recomendado para pacientes com diabetes tipo 1 em fase final da doença renal, quando o pâncreas e o rim são transplantados durante um mesmo procedimento: o transplante simultâneo rim-pâncreas (TRP). Quando o transplante de pâncreas é realizado em um paciente com um transplante de rim prévio, este é denominado transplante de pâncreas após rim (TPAR). Finalmente, o menos comum é o transplante de pâncreas isolado (TPI), que é reservado para pacientes com diabetes de comportamento lábil ⁽²⁾.

Com os avanços em imunossupressão e com as mudanças nas técnicas cirúrgicas, os resultados da sobrevida dos pacientes e do funcionamento dos enxertos têm melhorado ⁽³⁾. Além disso, têm sido descritas estabilização das complicações crônicas relacionadas ao diabetes e melhorias quantitativas na hipertensão e dislipidemia após os transplantes de pâncreas, em especial após TRP ⁽⁴⁻⁷⁾.

Entretanto, a perda do enxerto, causada por falhas técnicas ou por razões imunológicas, e os efeitos colaterais decorrentes do uso crônico de drogas

imunossupressoras permanecem como problemas reais. As perdas de enxerto causadas por rejeição são descritas mais freqüentemente nos receptores de TPAR e TPI do que em receptores de TRP. Para as categorias TPAR e TPI, tal risco é elevado mesmo após o primeiro ano após o transplante, exigindo assim doses mais elevadas de imunossupressores⁽⁸⁾.

Desde seu início, o resultado do transplante de pâncreas vem sendo analisado pela sua capacidade de normalizar os níveis de glicose. A maioria da literatura relata sucesso ou fracasso completo, porém com pouca atenção para resultados intermediários em pacientes com ligeiras alterações nos níveis de glicose⁽⁹⁾. Além disso, há uma falta de dados sobre comparações dessas sutis diferenças entre os grupos de TPI e TRP.

O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos do funcionamento a longo prazo do transplante de pâncreas no metabolismo de carboidratos e lipídico, procurando analisar as diferenças entre os grupos TPI e TRP através do uso de parâmetros laboratoriais que são feitos de rotina no seguimento desses pacientes.

Métodos:

Pacientes-

Sessenta e quatro pacientes com diabetes tipo 1, previamente submetidos a transplantes de pâncreas (48 TRP e 18 TPI), foram avaliados pelo menos quatro meses após o procedimento. Todos os pacientes tinham sido submetidos a transplantes na mesma instituição entre 2002 e 2005. Nenhum paciente estava em uso de insulina (INS) ou apresentou diabetes após o transplante, com base nos critérios estabelecidos pela Organização Mundial da

Saúde e a Associação Americana de Diabetes ⁽¹⁰⁾. Além disso, nenhum paciente fez uso de hipoglicemiantes orais. O uso de drogas hipolipemiantes foi infrequente (um paciente em cada grupo), e estes pacientes também foram excluídos da análise. Estatinas não foram utilizadas mais frequentemente por razões econômicas.

No que diz respeito a sua função renal pré-transplante, todos os pacientes do grupo TRP tinham doença renal crônica em estágio final, com clearance de creatinina inferior a 20 mL / min, enquanto os pacientes com TPI tinham clearance de creatinina superior a 60 mL / min. 27% dos pacientes submetidos à TPI apresentavam microalbuminúria (Albuminúria-30-300 mg/24 h), enquanto que 34% eram macroalbuminúricos (albuminúria > 300 mg/24h).

Todos os pacientes receberam um transplante de pâncreas de órgão inteiro, intra-peritoneal, com drenagem vascular sistêmica através do sistema ilíaco interno e drenagem da secreção exócrina do pâncreas vesical ou entérica. Os receptores do TRP também receberam um enxerto único de rim de cadáver do mesmo doador.

A imunossupressão foi realizada por meio de esquema quádruplo. Todos os participantes receberam um curso de sete dias de indução com timoglobulina e foram, então, mantidos em terapia de manutenção consistida da associação de micofenolato e tacrolimus (ajustes de dose de acordo com os níveis séricos residuais de tacrolimus desejáveis: 10-15 ng / mL nos primeiros seis meses e 5-10 ng / mL após seis meses). Corticosteróides foram iniciados durante a cirurgia com metilprednisolona e mantidos cronicamente com a prednisona, sendo sua dose progressivamente reduzida até 5mg/dia em um período de seis meses. 24 pacientes (20 TRP e quatro TPI) estavam livres de corticosteróides,

com base no julgamento clínico do médico assistente, no momento da avaliação neste estudo. Sirolimus foi introduzido em 12 pacientes (sete de 46 pacientes com TRP e cinco de 18 pacientes com TPI), substituindo o micofenolato ou o tacrolimus por causa de seus efeitos colaterais. Todos os pacientes estavam em um regime estável de drogas, sem quaisquer relatos de tratamento de rejeição tratamentos ou modificações importantes na terapia de manutenção nos três meses antes da avaliação para este estudo.

Procedimentos-

Após 12 horas de jejum, INS, peptídeo C (PC), HbA1C (A1C), perfil lipídico (colesterol total [CT], triglicérides [TG], colesterol de alta densidade [HDL-c], o colesterol de baixa densidade [LDL-c]), creatinina e as concentrações plasmáticas de tacrolimus foram determinados. O TOTG padronizado (75 g de dextrosol em 200 mL de água) também foi executado, quando a glicose de jejum (GJ) e a glicose duas horas após sobrecarga (2HG) foram determinados. Todas as dosagens foram realizadas em duplicata. CT, TG, HDL-c, FG, 2HG e creatinina foram determinados por métodos enzimáticos semi-automáticos (Labtest diagnóstica, São Paulo, Brasil). O LDL-c foi calculado pela Equação de Friedewald⁽¹¹⁾. INS foi medida por radioimunoensaio (Kit de insulina, DPC, Los Angeles, USA; Referência: 4,9 - 10,9 uU / mL). PC foi determinado por radioimunoensaio (Kit de Peptídeo C, DPC Los Angeles, USA; Referência: 1,1-5 ng / mL). A1C foi determinada pela cromatografia líquida de alta performance automatizada (método Labtest diagnóstica, São Paulo, Brasil; Referência: 4% - 6%). As concentrações de tacrolimus foram determinadas 12 horas após a última dose de tacrolimus e analisados pelo ensaio Pro-Trac II (DiaSorin Tacrolimus Inc., Stillwater, USA). O clearance de creatinina foi calculado pela

fórmula de Cockcroft ⁽¹²⁾ para avaliar a função renal. O modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina (HOMA-IR) também foi calculado ⁽¹³⁾.

Análise Estatística-

Cada resultado foi apresentado como média \pm desvio-padrão ou porcentagem. Comparações entre pacientes com TRP e TPI foram realizadas usando o teste t de Student não pareado, o teste do qui-quadrado, e o teste exato de Fisher, conforme a indicação. Testes de função renal (creatinina e clearance de creatinina) do grupo TPI foram comparados com os dados pré-transplante utilizando o teste t de Student pareado. Uma análise de correlação entre a concentração de tacrolimus e GJ, 2HG, A1C, INS, PC, CT, HDL-c, LDL-c, TG e função renal foi realizada utilizando o coeficiente de correlação de Pearson.

Os programas estatísticos SAS 9.0 (SAS Institute Inc., Cary, USA) e BioEstat 3.0

(Optical Digital Technology, Belém, Brasil), foram utilizados para todas as análises. Um valor de p inferior a 0,05 foi considerado significativo em todas as comparações.

Considerações Éticas-

O protocolo do estudo recebeu a aprovação local do Comitê de Ética em Pesquisa Humana. Cada paciente assinou um termo de consentimento livre esclarecido em conformidade com a Regulamentação Brasileira de Experimentação Humana (Resolução 196/96).

Resultados:

Características Gerais-

Os pacientes tinham $39,8 \pm 9,3$ anos de idade, predominantemente do sexo masculino (60,9%), com um seguimento médio de $25,4 \pm 10,4$ meses após o transplante. Drenagem entérica do pâncreas foi realizada em 60,9% dos casos (Tabela 1). A maioria dos pacientes apresentava peso normal, não havendo diferença entre TPI e TRP (índice de massa corporal médio= $23,3 \pm 3,0$ kg/m²). Um total de 62,5%, 87,5%, 93,8% e 18,3% dos pacientes estava em uso de glicocorticóides, tacrolimus, micofenolato mofetil, e sirolimus, respectivamente, durante o período de avaliação (Tabela 1). Os níveis séricos de tacrolimus foram maiores no grupo TPI que no grupo TRP ($8,0 \pm 2,7$ x $6,2 \pm 2$ UI / mL; p= 0,01). Por outro lado, a substituição do tacrolimus por sirolimus, devido a hiperglicemia ou nefrotoxicidade inicial, foi mais freqüente em pacientes com TPI do que no TRP. ($27,8\%$ x $18,6\%$, p=0,04).

Parâmetros do Metabolismo de Carboidratos-

Os níveis de GJ, 2HG, PC e A1C estavam dentro dos níveis da normalidade, não havendo diferença entre os grupos TPI e TRP (Tabela 2). Oito pacientes (12,5%) apresentaram valores anormais de glicose durante o TOTG, com base nas diretrizes atuais da Associação Americana de Diabetes⁽¹⁴⁾. Entre esses pacientes, três (dois TRP e um TPI) exibiram intolerância de glicose no jejum (IFG), enquanto que cinco (quatro TRP e um TPI) apresentaram tolerância a glicose prejudicada (IGT). Os níveis médios de INS ficaram acima da faixa de referência em ambos os grupos, sem diferenças significativas entre eles. (TPI= $14,9 \pm 8,1$ uU /mL; TRP= $14,2 \pm 9,6$ uU / mL; p>0,05). Em ambos os grupos, os níveis médios do HOMA-IR foram maiores que 2,7 mmoluU/L², que é o valor de referência desse índice para uma população brasileira⁽¹⁵⁾. Também não

houve diferença estatística entre os grupos quanto a essa variável (TPI= $3,4 \pm 1,9$; TRP= $2,8 \pm 1,8$ mmoluU/L2; $p > 0,05$).

Excluindo-se os oito pacientes com IFG e IGT da análise, houve resultados similares em relação a INS, HOMA-IR, PC e A1C (dados não mostrados).

Outras variáveis-

Os lipídeos séricos (mg/dL) foram semelhantes entre os grupos (TPI: CT= $174,8 \pm 37,6$; TG= $106,2 \pm 47,2$; HDL-c= $48,9 \pm 11,0$, LDL-c= $101,4 \pm 36,0$; TRP: CT= $175 \pm 40,1$; TG= $106,2 \pm 61,2$; HDL-c= $50,2 \pm 13,3$; LDL-c= $103,36 \pm 33,9$; $p > 0,05$ para todas as comparações).

O grupo TPI apresentou pior função renal que o grupo TRP (creatinina: $1,8 \pm 1,2$ x $1,2 \pm 0,7$ mg/dL, $p = 0,04$; clearance de creatinina: $60,3 \pm 32,8$ x $73,3 \pm 23,0$ mL /min, $p = 0,03$). Além disso, houve uma deterioração da função renal no grupo TPI, quando comparada com o seu período pré-transplante (creatinina: $1,8 \pm 1,2$ x $0,9 \pm 0,2$ mg / dL, $p < 0,001$; clearance de creatinina: $60,3 \pm 32,8$ x $91,8 \pm 5,6$ mL /min, $p < 0,001$).

Análise de Correlações

Na análise de correlações, nenhuma das co-variáveis analisadas individualmente (idade, GJ, 2HG, A1C, INS, PC, CT, HDL-c, LDL-c, TG, creatinina, clearance de creatinina e índice de massa corporal) se mostrou significativamente associada aos níveis de tacrolimus ($p > 0,05$ para todas comparações).

Discussão:

Aqui, nós mostramos que ambos os grupos de pacientes, TPI e TRP, normoglicêmicos e com alo-enxertos funcionantes, permaneceram

hiperinsulinêmicos após um período médio de dois anos de seguimento, embora sem diferenças significativas entre si, como seria de esperar pelo uso de terapia imunossupressora em doses mais elevadas comumente prescrita para o grupo de pacientes TPI. Além disso, o grupo TPI apresentou níveis semelhantes de lipídios séricos quando comparados com TRP, apesar de ser submetido a doses mais elevadas de tacrolimus, ser associado a um uso mais freqüente de sirolimus e apresentar pior função renal com deterioração após o transplante.

Este estudo confirma a eficácia do transplante de pâncreas (TPI e TRP), atingindo as metas para um bom controle glicêmico de acordo com as diretrizes de tratamento do diabetes ⁽¹⁶⁾ e também evidenciada pelas concentrações normais de PC. Estes resultados são semelhantes àqueles descritos em estudos anteriores de seguimento a longo prazo com pacientes com TPI ou TRP⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. No entanto, pelo nosso conhecimento, este é o primeiro estudo que fornece dados comparativos do seguimento metabólico de acordo com o tipo de transplante de pâncreas.

Um total de 12,5% dos pacientes tinha TOTG anormal, embora nenhum tivesse diabetes diagnosticado por esse teste. Esse grupo de pacientes requer um cuidado especial porque está sob maior risco de desenvolver diabetes *de novo* e doenças cardiovasculares, pois tacrolimus, sirolimus e esteróides podem influenciar o controle glicêmico e, tipicamente, causam resistência à insulina ⁽¹⁴⁾. Dieterle e colaboradores descreveram uma freqüência de 35% de testes de tolerância à glicose anormais em cinco anos de seguimento e uma posterior deterioração do controle glicêmico em um estudo prospectivo de 10 anos, indicando assim a importância de avaliações periódicas do metabolismo

da glicose no longo prazo em pacientes com transplante de pâncreas bem sucedidos^(20,21).

Outro aspecto interessante foi a média de A1C no limite superior da normalidade ($5,9\pm 0,7\%$), que foi especialmente notável, considerando a recente recomendação de se incorporar A1C à triagem e diagnóstico de diabetes⁽²²⁾. Nós especulamos que os pacientes possam ter tido ligeiras modificações crônicas no metabolismo da glicose que foram indetectáveis por testes convencionais, mas que poderiam ter elevado a sua A1C para o limite superior da normalidade. Convém salientar, entretanto, que a exclusão dos 12,5% pacientes com TOTG anormal não alterou significativamente os níveis de A1C.

O índice HOMA-IR foi maior neste estudo que os níveis de uma coorte geralmente utilizada como referência para a população brasileira⁽¹⁵⁾, sugerindo um estado de resistência a INS após o transplante de pâncreas, de acordo com outros estudos que utilizaram uma abordagem diferente⁽²⁰⁻²³⁾. No entanto, concentrações mais elevadas de INS de jejum são esperadas como consequência da drenagem venosa do pâncreas transplantado para a circulação sistêmica^(24, 25), o que pode confundir a interpretação do HOMA-IR. Outros autores já descreveram resultados utilizando o HOMA-IR em transplante de pâncreas^(19, 20), embora este índice ainda não tenha sido validado para esses pacientes, o que não nos permite tirar uma conclusão definitiva.

Neste estudo, o grupo TPI apresentava níveis séricos de tacrolimus maiores que no grupo TRP, devido à reconhecível maior imunogenicidade desses pacientes, o que exige uma imunossupressão mais potente⁽²⁶⁾. É bem sabido

que esse fato pode ser seguido de uma maior frequência de efeitos colaterais, como a dislipidemia e a nefrotoxicidade ^(23 27). De fato, uma pior função renal, que é uma grande preocupação após o TPI ⁽²⁸⁾, foi percebida nesse grupo em comparação com o TRP. Além disso, houve uma deterioração da função renal do grupo TPI em relação ao período pré-transplante. Esses dados podem ser explicados pelos efeitos colaterais de níveis mais elevados de tacrolimus e pela ação da droga sobre rins diabéticos nativos. Em contrapartida, os pacientes com TRP estão sujeitos a menores doses de tacrolimus e recebem rins novos que estão presumivelmente livres de doença.

Curiosamente, a glicose e o perfil lipídico no grupo TPI foram semelhantes aos do grupo TRP. Na verdade, o uso de doses maiores de drogas imunossupressoras nesse grupo não impactou negativamente nos parâmetros glicêmicos e lipídicos medidos. Alguém poderia argumentar que a função das células beta do transplante de pâncreas pode ter superado os efeitos negativos de imunossupressão. No entanto, os níveis de INS e PC, que não se revelaram diferentes entre esses grupos de transplantes, não corroboram essa hipótese. Como explicação para a semelhança do metabolismo dos carboidratos entre os grupos TRP e TPI, deve-se considerar a falta de sensibilidade dos métodos utilizados na detecção de pequenas diferenças entre eles. Nossa equipe de pesquisa demonstrou em outro estudo que pacientes com TPI e TOTG normal apresentavam níveis glicêmicos médios mais elevados que pacientes com TRP e TOTG normal medidos pelo uso do sistema de monitorização contínua da glicose por 72 horas ⁽²⁹⁾. Várias outras abordagens têm sido descritas para se estudar a função do enxerto de pâncreas, tais como testes de tolerância à glicose intravenosa ⁽³⁰⁾ ou resposta do glucagon a um TOTG ⁽²¹⁾. Todavia, os

resultados desses testes ainda não são suficientemente convincentes para recomendá-los rotineiramente. Por isso, marcadores substitutivos mais sensíveis e práticos dos distúrbios do metabolismo da glicose são necessários para melhor abordagem dessa questão e melhor acompanhamento destes pacientes, embora não sabemos ainda se a intervenção precoce iria impactar nos resultados dos transplantes.

Em relação ao metabolismo lipídico, os grupos TPI e TRP apresentaram níveis séricos semelhantes no seguimento médio de dois anos após o transplante. Recentemente, nós publicamos resultados com melhorias quantitativas no perfil lipídico de pacientes após TRP virgens de tratamento com estatinas, enquanto que nenhuma modificação significativa foi observada após TPI⁽⁷⁾. No entanto, tal evolução contrastante entre estes dois grupos foi atribuída às diferenças nos níveis lipídicos pré-operatórios. Na verdade, os pacientes com TRP geralmente têm níveis pré-operatórios mais elevados de TG e níveis menores de HDL-c do que os pacientes com TPI, como consequência da insuficiência renal crônica. Curiosamente, a maior frequência de administração de sirolimus em nosso grupo TPI não modificou seu perfil lipídico. Encorajamos outros estudos envolvendo um maior número de pacientes em uso de sirolimus para melhor abordar a questão do metabolismo lipídico nestes pacientes, pois o sirolimus é associado a um aumento mais expressivo nos níveis séricos de lipídios⁽²⁶⁾.

Portanto, nós concluímos que pacientes com funcionamento do transplante de pâncreas (TRP ou TPI) e sem sinais de rejeição conseguem um bom controle da glicose a longo prazo e sem a utilização de INS exógena ou antidiabéticos orais, embora se mantenham hiperinsulinêmicos e com níveis de

A1C no limite superior da intervalo normal. Além disso, não encontramos diferenças significativas nos parâmetros do metabolismo glicêmico e no perfil lipídico entre os grupos TPI e TRP, apesar dos pacientes com TPI apresentarem níveis mais elevados de tacrolimus, maior frequência do uso de sirolimus e pior função renal com a deterioração após o transplante.

Referências Bibliográficas:

1. Larsen JL. Pancreas transplantation: Indications and consequences. *Endocr Rev* 2004; 25: 919-946.
2. Robertson RP, Davis C, Larsen J, *et al.* Pancreas and islet transplantation for patients with diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 112-116.
3. Gruessner AC, Sutherland DE. Transplant outcomes for United States (US) and non-US cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Registry (IPTR) as of June 2004. *Clin Transplant* 2005; 19: 433-455.
4. Coppelli A, Giannarelli R, Vistoli F, *et al.* The Beneficial effects of pancreas transplant alone on diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2005; 28:1366-1370.
5. Pearce IA, Ilango B, Sells RA, *et al.* Stabilization of diabetic retinopathy following simultaneous pancreas and kidney transplant. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 736-740.
6. Elliott M, Kapoor A, Parker M, *et al.* Improvement in hypertension in patients with diabetes mellitus after kidney/pancreas transplantation *Circulation* 2001; 104: 563-569.
7. Lauria MW, Figueiró JM, Machado LJ, *et al.* The impact of functioning pancreas-kidney transplantation and pancreas alone transplantation on the lipid metabolism of statin-naïve diabetic patients. *Clin Transplant* 2009; 23: 199-205.

8. Gruessner AC, Sutherland DER, Gruessner RW. International Pancreas Transplant Registry. In: Gruessner RW, Sutherland DE, eds. Transplantation of the pancreas. **New York, Springer-Verlag** 2004: 539-584.
9. Robertson RP. Endocrine function and metabolic outcomes in pancreas and islet transplantation. In: Gruessner RW, Sutherland DER, eds. Transplantation of the pancreas. **New York, Springer-Verlag** 2004: 441-454.
10. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, *et al.* New-onset diabetes after transplantation: 2003 International Consensus Guidelines. **Transplantation** 2003; 7: S3-S24.
11. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. **Clin Chem** 1972; 18: 499-502.
12. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. **Nephron** 1976; 16: 31-41.
13. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, *et al.* Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia** 1985; 28: 412-419.
14. Genuth S, Alberti KG, Bennett P; Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. **Diabetes Care** 2003; 26: 3160-3167.
15. Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, *et al.* The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixed population: IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. **Diabetes Res Clin Pract** 2006; 72:219-220.
16. American Diabetes Association. 2009 Clinical Practice Recommendations- Standards of medical care in diabetes. **Diabetes Care** 2009; 32: S3-S45.

17. Secchi A, Malaise J, Caldara R; Euro-SPK Study Group. Metabolic results 3 years after simultaneous pancreas-kidney transplantation. **Nephrol Dial Transplant** 2005; 20: ii18-24.
18. Petruzzo P, Badet L, Lefrançois N, *et al.* Metabolic consequences of pancreatic systemic or portal venous drainage in simultaneous pancreas-kidney transplant recipients. **Diabet Med** 2006; 23: 654-659.
19. Boggi U, Mosca F, Vistoli F, *et al.* Ninety-five percent insulin independence rate 3 years after pancreas transplantation alone with portal enteric drainage. **Transplant Proc** 2005; 37: 1274-1277.
20. Dieterle CD, Veitenhansl M, Gutt B, *et al.* Impaired glucose tolerance in pancreas grafted diabetic patients is due to insulin secretory defects. **Exp Clin Endocrinol Diabetes** 2007; 115: 647-653.
21. Dieterle CD, Arbogast H, Ilners WD, *et al.* Metabolic follow-up after long-term pancreas graft survival. **Eur J Endocrinol** 2007; 156: 603-610.
22. Saudek CD, Herman WH, Sacks DB, *et al.* A new look at screening and diagnosing diabetes mellitus. **J Clin Endocrinol Metab** 2008; 93:2447-2553.
23. Diakoff E. Glucose metabolism after pancreas-kidney transplantation. **Curr Diab Rep** 2008; 8: 310-316.
24. Diem P, Abid M, Redmon JB, *et al.* Systemic venous drainage of pancreas allografts as independent cause of hyperinsulinemia in type I diabetic recipients. **Diabetes** 1990; 39: 534-540.
25. Larsen JL, Stratta RJ, Miller SA, *et al.* Evidence that fasting hyperproinsulinemia after combined pancreas-kidney transplantation diminishes over time. **Transplantation** 1993; 56: 1533-1537.

26. Kaufman DB, Gruessner RW. Immunosuppression in pancreas transplantation. In: Gruessner RW, Sutherland DE, eds. *Transplantation of the pancreas*. New York, Springer-Verlag 2004, 267-300.
27. Schimed BM, Muller SA, Mehrabi A, *et al.* Immunosuppressive standards in simultaneous kidney-pancreas transplantation. **Clin Transplant** 2006; 20: 44-50.
28. Scalea JR, Butler CC, Munivenkatappa RB, *et al.* Pancreas transplant alone as an independent risk factor for the development of renal failure: A retrospective study. **Transplantation** 2008; 27: 1789-1794.
29. Lauria MW, Figueiro´ JM, Rodrigues LF, *et al.* Increased 72 hour mean glucose concentration measured by continuous glucose monitoring system in normal glucose tolerant patients with pancreas transplantation. **Diabetes** 2007; 56: A519.
30. Elmer DS, Hathaway DK, Bashar Abdulkarim A, *et al.* Use of glucose disappearance rates (kg) to monitor endocrine function of pancreas allografts. **Clin Transplant** 1998; 12: 56-64.

**Tabela 1: Características Gerais dos Pacientes Transplantados de Pâncreas-
Comparações entre os Grupos TPI e TRP**

	Todos Pacientes (n=64)	TPI (n=18)	TRP (n=46)	P
Idade- (anos)	39,1± 9,3	39,6± 9,6	39,9± 9,3	0,91
% Sexo	39,1-feminino 60,9- masculino	44,5- feminino 55,5- masculino	37,0- feminino 63,0- masculino	0,58
Índice de Massa Corpórea- Kg/m ²	23,3± 3,0	23,5± 3,2	23,2± 3,0	0,75
Seguimento (meses)	25,4± 10,4	25,5± 12,0	25,4± 9,8	0,98
% Drenagem Pancreática	40,0- vesical 60,0- entérica	38,9 -vesical 61,1 - entérica	39,1- vesical 60,9- entérica	0,98
%Glico-corticóide	62,5- sim	77,8- sim	56,5- sim	0,11
% Tacrolimus	87,5- sim	72,2-sim	93,5- sim	0,02
% Micofenolato	93,8-sim	100-sim	91,3-sim	NA
% Sirolimus	18,8- sim	27,8- sim	14,6- sim	0,04
Níveis séricos de Tacrolimus (ng/mL)	6,6± 2,3	7,9± 2,7	6,2± 2,0	0,01

TPI= Transplante de Pâncreas Isolado; TRP= Transplante Simultâneo Rim-Pâncreas.

NA= não se aplica

**Tabela 2: Resultados Laboratoriais dos Pacientes Transplantados de Pâncreas –
Comparações entre os Grupos TPI e TRP**

	Todos Pacientes (n=64)	TPI (n=18)	TRP (n=46)	P
Glicose de Jejum (mg/dl)	85,1±12,6	87,7± 10,6	84,2± 13,3	0,67
2HG (mg/dl)	101,0± 26,3	103,9± 32,3	99,8± 23,8	0,57
%IFG	4,7	5,6	4,3	0,47
%IGT	6,3	5,6	6,5	0,51
HbA1C (%)	5,9± 0,7	5,8± 0,5	6,0± 0,8	0,41
Peptídeo C (ng/ml)	2,2± 0,9	2,4± 1,0	2,1± 0,8	0,33
Insulina (uU/mL)	14,4± 9,1	14,9± 8,1	14,2± 9,6	0,79
HOMA-IR (mMol X Uu/L)	3,0± 1,9	3,4± 1,9	2,8± 1,8	0,28
Colesterol Total (mg/dl)	175,0± 39,1	174,8± 37,6	175,0± 40,1	0,67
Triglicérides (mg/dl)	106,2± 57,2	106,2± 47,2	106,2± 61,2	0,74
HDL-c (mg/dl)	49,8± 12,6	48,9± 11,0	50,2± 13,3	0,31
LDL-c (mg/dl)	102,8± 34,2	101,4± 36,0	103,4± 33,9	0,47
Creatinina (mg/dl)	1,3± 0,8	1,8± 1,2	1,2±0,7	0,04
Clearance de Creatinina (ml/min)	69,6± 26,5	60,3± 32,8	73,3± 23,0	0,03

TPI= Transplante de Pâncreas Isolado; TRP= Transplante Simultâneo Rim-Pâncreas; 2HG= Glicose duas horas após sobrecarga oral com dextrosol; IFG= Intolerância a Glicose em Jejum; IGT= Tolerância Prejudicada a Glicose; HOMA-IR= Índice de Avaliação do Modelo de Homeostase da Resistência a Insulina.

4.2-Artigo Original: Estudo do Metabolismo Glicêmico em Pacientes Transplantados de Pâncreas com Enxerto Funcionante através do Sistema de Monitorização Contínua da Glicose (CGMS)

Resumo:

Introdução: O objetivo do presente estudo foi comparar, por meio do sistema de monitorização contínua da glicose (CGMS), os perfis glicêmicos de pacientes diabéticos tipo 1 tratados com transplante simultâneo rim-pâncreas (TRP) ou transplante de pâncreas isolado (TPI) com os de indivíduos diabéticos tipo 1 em terapia insulínica intensiva (MDI) e com os de indivíduos saudáveis não diabéticos (IS).

Metodologia: Quarenta indivíduos realizaram o CGMS: 12 com TRP funcionantes, 10 com TPI funcionantes, 10 IS e 8 MDI. Os grupos foram pareados por sexo, idade e índice de massa corporal e todos os pacientes transplantados de pâncreas apresentavam teste oral de tolerância à glicose normal e estavam em uso de esquema de imunossupressão a base de tacrolimus. Os dados do período de 72 horas foram comparados entre grupos, analisando-se glicemia média, desvio padrão, categorias de valores glicêmicos e a variabilidade glicêmica. Após um período de cinco anos, todos os indivíduos foram reavaliados e os dados basais do CGMS daqueles que perderam o enxerto foram comparados com os dos que permaneceram com não diabéticos.

Resultados: A concentração média da glicose intersticial e a variabilidade foram significativamente maiores no grupo MDI que nos demais grupos em todos os parâmetros estudados ($p < 0.05$). Além disso, os grupos TPI e TRP apresentaram níveis séricos mais elevados de glicose em relação ao IS ($p < 0.05$). A comparação entre os grupos transplantados revelou maior concentração de glicose no TPI do que no grupo TRP (glicose média-72 horas: MDI= $141 \pm 66,7$ vs TPI= $101,5 \pm 18,6$ vs TRP= $98,1 \pm 18,8$ vs IS= $93,6 \pm 11,7$

mg / dl; $p < 0.05$ para todas as comparações). A variabilidade glicêmica foi semelhante entre os grupos TPI, TRP e IS ($13,2 \pm 13,4$ vs $12,8 \pm 13,7$ vs $11,7 \pm 10,5$ mg/dl; respectivamente, $p > 0,05$), mas foi superior no grupo MDI ($42 \pm 39,1$ mg/dl, $p < 0,05$). Durante o período de seguimento, o grupo TPI apresentou maior taxa de perda do enxerto. Nesse grupo, o tempo de transplante e a média de glicose no CGMS basal eram maiores no grupo que retornaram ao estado diabético em comparação àqueles que permaneceram euglicêmicos ($107,1 \pm 22,3$ vs $96,6 \pm 16,5$ mg / dl, $p < 0,05$). Um nível de glicemia média no CGMS superior a 102 mg/dl foi o que teve maior acurácia na discriminação entre esses dois grupos de pacientes.

Conclusões: Este estudo retrata uma potencial utilidade do CGMS como ferramenta para avaliar pacientes no período pós-transplante de pâncreas. Utilizando este método sensível, algumas diferenças entre pacientes transplantados e saudáveis foram reveladas. Além disso, foi demonstrado que indivíduos que apresentavam menores concentrações de glicose no CGMS basal foram aqueles com maior chance de permanecerem livres do diabetes após o transplante de pâncreas.

Palavras-chave: Sistema de Monitorização Contínua da Glicose, CGMS, transplante de pâncreas, transplante simultâneo rim-pâncreas, transplante isolado de pâncreas.

Title: Glucose Metabolism Study in Functioning Pancreas Transplanted Patients through the Continuous Glucose Monitoring System (CGMS)

Abstract: Background: The objective of the present study was to compare, by means of continuous glucose monitoring system (CGMS), glucose profiles from type 1 diabetic patients treated with simultaneous pancreas kidney transplantation (SPK) or pancreas transplantation alone (PTA) to type 1 diabetic patients in intensive insulin therapy (T1DM) and to non-diabetic healthy controls (HC).

Methods: Forty subjects were submitted to CGMS: 12 with functioning SPK, 10 with functioning PTA, 10 HC and 8 T1DM. Groups were matched for age, sex and body mass index and all transplanted patients had a normal oral glucose tolerance test and were in use of a tacrolimus based immunosuppressive regimen. For each group, data from the 72-hour period were analyzed for mean glucose, standard deviation, glucose categories and glucose variability. After five years, these subjects were reassessed and CGMS baseline data from patients who lost allograft were compared to those who remained non diabetic.

Results: Glucose concentration and variability were significantly higher in T1DM group than the other groups in all studied parameters. Both PTA and SPK groups had higher mean glucose levels than HC. Comparisons between transplanted groups showed higher glucose concentrations in PTA group than SPK (72-hr-mean glucose: T1DM= 141 ± 66.7 vs PTA= 101.5 ± 18.6 vs SPK= 98.1 ± 18.8 vs HC= 93.6 ± 11.7 mg/dl; $p < 0.05$ for all comparisons). Glucose variability was similar among PTA, SPK and HC groups (13.2 ± 13.4 vs

12.8±13.7 vs 11.7±10.5 mg/dl; respectively, $p>0.05$), although it was higher in T1DM group (42±39.1 mg/dl, $p<0.05$). During the study period, PTA group had higher graft loss rates. In this group, time of transplant and baseline CGMS mean glucose were higher in the group that returned to the diabetic state when compared to those who remained euglycemic (107.1±22.3 vs 96.6±16.5 mg/dl; $p<0.05$).

Conclusions: This study strengthens a potential utility of CGMS as a valuable tool to evaluate subjects in the post-pancreatic transplant period. Using this sensitive method, we have disclosed some differences between transplanted patients and healthy controls that would otherwise remain obscure. Moreover, we have demonstrated that subjects who presented with lower glucose concentration in baseline CGMS are the ones with best chances to remain diabetes free after PTX.

Keywords: Continuous glucose monitoring system, CGMS, pancreas transplantation, simultaneous kidney-pancreas transplantation, pancreas transplantation alone.

Introdução:

O controle glicêmico intensivo é a maneira mais eficaz de se prevenir o aparecimento ou reduzir a progressão das complicações crônicas micro e macro vasculares do diabetes tipo 1 ^(1,2). Atualmente, para se atingir o nível ideal de controle de glicemia, nenhum regime de administração de insulina supera o transplante de pâncreas (TXP) ^(3,4). No entanto, o TXP requer o uso crônico de drogas imunossupressoras, com potenciais efeitos colaterais ^(5,6). Por conseguinte, o TXP tem sido associado a infecções oportunistas, dislipidemias, diabetes *de novo* e problemas vasculares que podem aumentar a morbidade e mortalidade após o transplante ⁽⁷⁾. Além disso, apesar da melhora na sobrevida do paciente e da função do enxerto nos últimos anos, os resultados ainda não são ideais, principalmente em centros menos experientes ⁽⁸⁾.

Os candidatos atuais para receber TXP incluem os seguintes pacientes diabéticos tipo 1 : 1) em fase final da doença renal, em que o pâncreas e o rim são transplantados durante o mesmo procedimento- transplante simultâneo rim-pâncreas (TRP), 2) com transplante renal prévio- transplante de pâncreas após rim (TPAR) e 3) com diabetes bastante instável - transplante de pâncreas isolado (TPI) ⁽⁹⁾.

Quando a euglicemia é alcançada após o TXP, a recorrência de hiperglicemia crônica é um desafio e pode ter mais de uma das seguintes explicações:

falência do enxerto, devido à rejeição, pancreatite ou trombose; diabetes de início após o transplante, toxicidade de ilhotas pancreáticas induzida por imunossupressores ou recorrência do diabetes tipo 1 ⁽¹⁰⁾.

A Identificação dos sujeitos sob risco de retornar ao estado diabético por perda do enxerto é difícil e muitas vezes adiada. Por conseguinte, um tratamento adequado não é viável. Vários testes têm sido recomendados como marcadores de risco para falência do enxerto pancreático, mas os parâmetros bioquímicos disponíveis e as ferramentas de imagem ainda faltam em precisão para detectar falhas iniciais do pâncreas transplantado ⁽¹¹⁻¹⁴⁾. A maioria dos testes metabólicos detecta disfunção do enxerto somente quando um dano grave já ocorreu.

A hiperglicemia é um marcador tardio de perda do enxerto. Apesar da glicose plasmática ter alta especificidade (90% a 95%), é um marcador pouco sensível (20%) ⁽¹⁵⁾. No entanto, a grande maioria da literatura relata um sucesso ou fracasso completo do controle glicêmico, com pouca atenção dada aos pacientes com alterações mais sutis nos níveis séricos de glicose ⁽¹⁶⁾. Além disso, os exames de rotina não apresentam sensibilidade suficiente para a detecção dessas modificações mais discretas no metabolismo da glicose ⁽¹⁷⁾.

O objetivo do presente estudo foi comparar, por meio do sistema de monitorização contínua da glicose (CGMS), os perfis de glicose de pacientes diabéticos tipo 1 tratados com TPI, com TRP e controles saudáveis não diabéticos, a fim de identificar alterações do metabolismo da glicose entre estes pacientes que não podiam ser detectadas por exames tradicionais. Além disso, avaliamos a eficácia dos TXP comparando os dados desses pacientes com os de pacientes diabéticos tipo 1 em controle intensivo da glicemia com

insulinoterapia em doses múltiplas. Posteriormente, avaliou-se a utilidade do CGMS como um preditor de disfunção do enxerto no TXP.

Método:

Monitorização Contínua da Glicose-

O CGMS (Minimed, Medtronic, Northridge, USA) consiste de um sensor descartável, estéril, de inserção subcutânea, sensível a detecção de glicose e que é conectado por um cabo a um monitor de glicose do tamanho de um *pager*⁽¹⁸⁾. Um dispositivo de comunicação permite baixar e revisar os dados em um computador pessoal. O sensor detecta eletroquimicamente glicose no líquido intersticial subcutâneo devido à sua reação com glicose oxidase. O sistema registra a concentração de glicose a cada 10 segundos e armazena um valor médio a cada 5 minutos. Um total de 288 pontos de dados é coletado a cada dia (intervalo 40-400 mg/dl). Quatro medidas da glicemia capilar por dia são necessárias para a calibração de sensores. A correlação entre a glicemia e a medição da glicose intersticial é boa ($r = 0,95$; $p < 0,001$)⁽¹⁹⁾.

Sujeitos da Pesquisa-

De maio de 2005 até novembro de 2006, 40 indivíduos foram incluídos neste estudo: 12 indivíduos receptores de TRP (grupo TRP), 10 indivíduos receptores de TPI (grupo TPI), 10 indivíduos saudáveis sem histórico de diabetes (grupo

IS) e 8 de pacientes diabéticos tipo 1 em controle intensivo da glicemia com insulinoterapia dose múltipla (grupo MDI).

Os pacientes transplantados foram submetidos aos procedimentos na mesma instituição entre 2002 e 2005. Todos eles receberam um órgão intraperitoneal inteiro, vascularizado, com drenagem venosa ilíaca e drenagem da secreção pancreática vesical ou entérica. Os receptores de TRP também receberam um enxerto de rim cadavérico único do mesmo doador. Todos transplantados tinham pelo menos quatro meses de transplante, apresentavam função renal normal e estavam em imunossupressão de manutenção estável, que consistia de tacrolimus e micofenolato e doses baixas de prednisona (um máximo de 5 mg/dia), sem qualquer relato de tratamentos de rejeição ou modificações importantes na terapia imunossupressora padrão.

Todos os grupos foram pareados por idade, sexo, índice de massa corporal e glicemia de jejum. Todos os pacientes transplantados apresentaram teste oral de tolerância à glicose (TOTG) normal, nenhum deles fazia uso de insulina ou hipoglicemiantes orais e todos tiveram resultados semelhantes em nossa rotina para avaliação do metabolismo da glicose (insulina, peptídeo C e A1C). A insulina (INS) foi dosada por radioimunoensaio [(kit insulina, DPC, Los Angeles, USA) (referência: 4,9-10,9 uU / mL)]. O peptídeo C (PC) foi medido por radioimunoensaio [(kit de peptídeo C, DPC, Los Angeles, USA) (referência: 1,1-5 ng / ml)]. A1C foi determinada pelo método automatizado HPLC [(Labtest Diagnóstica ®, São Paulo, Brasil) (referência: 4-6%)].

Procedimentos-

Todos os indivíduos foram submetidos ao exame por um período de cerca de 72 horas por meio de um sensor de CGMS inserido no tecido subcutâneo da parede abdominal anterior. Durante esse período, eles foram orientados a manter suas atividades diárias habituais, dieta e medicamentos. Também foram orientados a inserir quatro glicemias capilares diárias no monitor de CGMS para sua calibração. Os sujeitos retiraram o sensor após o exame e os dados de concentração de glicose foram transferidos para um programa de computador para análise. Um único paciente do grupo TRP acidentalmente desconectou o sensor do CGMS no início do exame, tendo que ser excluído da análise de todo este estudo.

As concentrações de tacrolimus foram medidas uma semana após o exame do CGMS em todos os pacientes transplantados utilizando-se o ensaio TracTM II Tacrolimus (DiaSorin Inc., Stillwater, USA).

Análise do Perfil Glicêmico-

Para cada grupo, os dados do período de 72 horas foram analisados para média±desvio-padrão de glicose, variabilidade glicêmica (média dos valores absolutos da glicose menos 100 mg / dl ⁽²⁰⁾) e em categorias (acima de 140 mg / dl, entre 54 e 140 mg / dl e abaixo de 54 mg / dl ⁽²¹⁾).

Uma média para cada intervalo de cinco minutos foi calculada, e, em seguida, um gráfico de 24 horas com linha de tendência foi construído para cada grupo.

Estudo Prospectivo-

Todos os indivíduos transplantados, com exceção de um paciente com TRP que se mudou para o exterior, foram reavaliados em julho de 2010, após cerca de cinco anos da realização do CGMS, sendo identificados aqueles pacientes que tinham retornado ao estado de diabetes nesse período. Com base nessa informação, cada grupo de pacientes foi dividido em dois subgrupos de acordo com o resultado final: subgrupo que apresentou hiperglicemia crônica e pacientes que permaneceram euglicêmicos. Esses subgrupos foram definidos com base nos critérios estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde e pela Associação Americana de Diabetes para o diagnóstico de diabetes após o transplante ^(22,23).

Análise Estatística-

As variáveis contínuas foram comparadas entre os grupos utilizando-se o ANOVA para medidas repetidas e o teste de Mann-Whitney quando as variâncias não foram homogêneas. O teste t de Student foi utilizado para os resultados com efeitos significativos pelo ANOVA. As comparações entre os pacientes com TPI e TRP foram realizadas utilizando-se o teste t de Student não pareado. As variáveis categóricas foram analisadas através do teste do qui-quadrado e teste exato de Fisher, quando apropriados.

Procurou-se avaliar qual o nível médio de glicemia do CGMS mais acurado em discriminar indivíduos que permaneceram euglicêmicos daqueles que retornaram ao estado de diabetes, através da construção de um gráfico *scatter plot*, utilizando-se nesse caso as médias individuais de cada paciente.

Os programas estatísticos SAS 9.0 ® (SAS Institute Inc, Cary, USA), BioEstat 3.0 ® (Optical Digital Technology, Belém, Brasil) e Prisma 5.0 ®

(GraphPad, San Diego, USA) foram utilizados para todas as análises. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo para todas as comparações.

Considerações Éticas-

O protocolo do estudo recebeu aprovação do Comitê Local de Ética em Experimentação Humana. Cada paciente assinou um termo de consentimento informado em conformidade com a Regulamentação Brasileira para Experimentação Humana (Resolução 196/96).

Resultados:

Características Gerais:

A Tabela 1 mostra as principais características dos grupos do estudo. Como originalmente planejado, não houve diferença entre grupos quanto à idade, sexo, índice de massa corpórea e glicemia de jejum. Ambos os grupos de transplantados eram hiperinsulinêmicos, mas tinham GJ, PC, A1C, creatinina e glicemia duas horas após sobrecarga oral de glicose dentro da normalidade. Além disso, não houve diferenças significativas entre eles nesses parâmetros. Entretanto, os pacientes com TPI tinham níveis séricos mais elevados de tacrolimus ($9,2 \pm 1$ vs $6,8 \pm 1,8$ ng / ml, $p < 0,05$) e estavam em uso de prednisona mais freqüentemente do que os com TRP (80% vs 30%, $p < 0,05$).

Os indivíduos do grupo MDI apresentaram níveis significativamente mais elevados de A1C do que ambos os grupos transplantados. (MDI= $6,9 \pm 0,7$ vs TPI= $5,8 \pm 0,3$ vs TRP= $5,8 \pm 0,8\%$, $p < 0,05$).

Comparações dos perfis glicêmicos do CGMS entre grupos:

Os perfis glicêmicos do CGMS de cada um dos quatro grupos estão demonstrados na Tabela 2.

Durante o período de estudo de três dias, a concentração média da glicose intersticial foi significativamente maior no grupo de MDI que nos outros grupos. (MDI = $141 \pm 66,7$ vs TPI= $101,5 \pm 18,6$ vs TRP= $98,1 \pm 18,8$ vs IS= $93,6 \pm 11,7$ mg / dl, $p < 0,05$). Além disso, ambos os grupos TPI e TRP apresentaram níveis mais elevados de glicose média do que o de IS (TPI= $101,5 \pm 18,6$ vs TRP= $98,1 \pm 18,8$ vs IS= $93,6 \pm 11,7$ mg/dl, $p < 0,05$). Na comparação entre os grupos de transplantados, o TPI apresentou maiores concentrações de glicose do que o TRP. (TPI= $101,5 \pm 18,6$ vs TRP= $98,1 \pm 18,8$ mg / dl, $p < 0,05$) (Tabela 2).

O grupo de MDI apresentou maior variabilidade glicêmica quando comparado aos outros grupos, enquanto que essa variável não foi significativamente diferente entre os grupos TPI, TRP e IS (MDI= $42 \pm 39,1$ vs TPI= $13,2 \pm 13,4$ vs TRP= $12,8 \pm 13,7$ vs IS= $11,7 \pm 10,5$ mg / dl, $p < 0,05$ para comparações do MDI com cada um dos outros grupos).

A Figura 1 mostra as curvas de tendência em 24 horas dos grupos IS, TRP e TPI. A curva de tendência do grupo MDI, por ser totalmente diferente das dos outros três grupos, não está sendo mostrada nessa figura por questões de escala. Analisando-se essa figura, percebe-se que a diferença entre os IS e os receptores de TXP é visualizada durante todo o dia, enquanto que as

diferenças entre TRP e TPI se tornam mais perceptíveis em um período compreendido entre 10h00min e meia-noite.

Quando os dados foram analisados em categorias (acima de 140 mg / dl, entre 54 e 140 mg / dl e abaixo de 54 mg / dl ⁽²¹⁾), os resultados confirmaram uma maior variabilidade no grupo MDI, com os maiores e os menores níveis de glicose quando comparado aos outros grupos. Além disso, os grupos TPI, TRP e IS apresentaram mais de 95% do seu perfil glicêmico na faixa entre 54 mg e 139 mg/dl e menos de 1% nos níveis de hipoglicemia (<54 mg/dl), sem qualquer diferença significativa entre estes pacientes. (Tabela 2)

Durante os três dias do exame, eventos hipoglicêmicos sintomáticos foram relatados apenas no grupo MDI.

Dados prospectivos:

30 sujeitos (10 IS, 10 TPI e 10 TRP) foram reavaliados através da dosagem da glicemia de jejum ao final do estudo, em Julho de 2010, após cerca de cinco anos da realização do CGMS ($58,8 \pm 3,7$ meses). Nenhum indivíduo do grupo IS apresentava-se com diabetes nessa reavaliação.

Um dos 10 pacientes que foram submetidos a TRP apresentou hiperglicemia persistente oito meses após o CGMS. Os outros nove pacientes permaneceram com o funcionamento de transplantes e sem diabetes (grupo TRP-NDG).

No grupo TPI, cinco de 10 pacientes estavam com enxerto funcional (grupo TPI-NDG), enquanto que outros cinco pacientes haviam retornado ao

estado diabético (grupo TPI-DG), em um período médio de $22 \pm 18,4$ meses após a CGMS.

Os pacientes transplantados que foram diagnosticados com diabetes *de novo* haviam sido submetidos à biópsia do pâncreas, que revelara rejeição crônica do enxerto em todos os casos. Esse grupo de pacientes apresentara uma média de glicose no CGMS basal maior do que aquele grupo de pacientes que se manteve com o funcionamento do enxerto ($107,1 \pm 22,3$ vs $96,6 \pm 16,5$ mg/dl, $p < 0,05$).

Comparando os dados de base de TPI-NDG e TPI-DG, o grupo TPI-DG apresentava uma duração maior do transplante no momento de realização do CGMS ($22,4 \pm 12,9$ vs $7,5 \pm 5,3$ meses; $p < 0,05$) e apresentava maiores concentrações médias de glicose medidas pelo CGMS em relação ao TPI-NDG (TPI-DG= $103,1 \pm 18,5$ vs TPI-NDG= $99,7 \pm 16,2$ mg / dl, $p < 0,05$). Não houve diferenças significativas entre esses dois grupos nos outros parâmetros clínico-laboratoriais basais (dados não mostrados). As comparações dentro do grupo TRP não foram viáveis, pois apenas um paciente tinha perdido o transplante.

Mesmo excluindo os pacientes que haviam perdido o enxerto, a análise do CGMS basal demonstrou que os pacientes com TPI ainda permaneciam com níveis mais elevados de glicose em relação aos com TRP (TPI-NDG= $99,7 \pm 16,2$ vs TRP-NDG = $95,8 \pm 16,4$ mg / dl, $p < 0,05$).

Analisando-se separadamente os dados de cada indivíduo através do gráfico *scatter plot*, um nível de glicemia média em 72 horas no CGMS basal maior ou igual a 102 mg/dl foi aquele que apresentou melhor poder de discriminação entre os indivíduos que perderam o enxerto pancreático e aqueles que permaneceram euglicêmicos após cinco anos (Figura 2).

Discussão:

O desenvolvimento do CGMS representa um avanço na avaliação de pacientes com diabetes ⁽²⁴⁾. O CGMS permite avaliação mais precisa do metabolismo glicêmico, já tendo sido utilizado em pacientes com diabetes tipo 1 submetidos a transplante de ilhotas retratando a estabilidade glicêmica após esse tipo de procedimento e funcionando como um detector precoce de disfunção do enxerto ^(20,21,25,26).

Neste estudo, utilizando o CGMS, foi demonstrado que pacientes transplantados de pâncreas com TOTG normal tiveram maior concentração média de glicose do que os controles saudáveis e que os pacientes com TPI apresentaram níveis glicêmicos mais elevados dos que os com TRP. Além disso, em uma reavaliação clínica após cinco anos verificou-se que a proporção de pacientes que perderam o enxerto foi maior no TPI que no TRP e que os dados basais do CGMS demonstraram valores médios de glicose mais baixos nos transplantados que permaneceram com o enxerto funcionando em relação aos que perderam o transplante.

Nossos dados confirmam a eficácia do TXP (TPI e TRP) em normalizar a glicose além do que pode ser alcançado com a terapia insulínica intensiva, semelhante a relatos anteriores ^(17 27,28). Apesar de terem o controle da glicose semelhante ao grupo de tratamento intensivo do estudo *Diabetes Control and Complications Trial-DCCT* ⁽¹⁾, o nosso grupo MDI apresentou maior média glicêmica e maior variabilidade quando comparado com os pacientes transplantados de pâncreas. Isso pode explicar a estabilização das complicações crônicas relacionadas ao diabetes e as melhoras quantitativas na

hipertensão e dislipidemia que têm sido descritas após TXP, especialmente após o TRP⁽²⁹⁻³²⁾.

O uso do CGMS mostrou diferenças em pacientes transplantados em relação aos controles normais. Tais diferenças podem ser atribuídas a diversas causas, tais como efeitos de drogas imunossupressoras ou disfunção subclínica do enxerto. Nossos resultados são discordantes com o estudo de Rodriguez e colaboradores que encontraram valores semelhantes de glicose utilizando o CGMS entre TRP e controles saudáveis⁽³³⁾. Entretanto, os pacientes do estudo citado estavam acima do peso. Conseqüentemente, o grupo de controles apresentou níveis glicêmicos médios mais elevados que o demonstrado neste estudo (99 vs 93,6 mg/dl). Além disso, o protocolo utilizado de manutenção da imunossupressão naquele estudo foi baseado no uso da ciclosporina, enquanto que neste estudo foi a base de tacrolimus e, conseqüentemente, mais hiperglicemiante⁽⁶⁾. Em outro estudo similar, Geiger e colaboradores, avaliando com o CGMS pacientes diabéticos tipo 1 submetidos ao transplante de ilhotas bem sucedido, mostraram níveis glicêmicos superiores nos transplantados (média de 111,5 mg/dl) quando comparados aos controles (88 mg/dL)⁽²⁶⁾.

Pelo nosso conhecimento, nosso estudo é o primeiro a incluir pacientes com TPI na comparação entre os pacientes transplantados de pâncreas e indivíduos saudáveis com CGMS. Curiosamente, o grupo de TPI apresentou maiores níveis de glicose do que o TRP, apesar de resultados semelhantes no TTOG. Uma possível explicação para este resultado é o uso de terapia imunossupressora em maiores doses no grupo de pacientes com TPI. No momento do CGMS, este grupo estava mais frequentemente em uso de prednisona, além de apresentar níveis mais elevados de tacrolimus. Uma

hipótese alternativa é que a função do enxerto pancreático estava diferente entre esses dois grupos, embora as medidas de rotina do metabolismo da glicose fossem semelhantes entre eles.

A variabilidade glicêmica não foi diferente entre os grupos de transplantados e o de controles saudáveis, outro ponto positivo do TXP, tendo em vista que a variabilidade glicêmica tem sido implicada na patogênese das complicações relacionadas ao diabetes. Nós não usamos os cálculos da amplitude média de excursões glicêmicas (MAGE), uma vez que são recomendados para pacientes com grande amplitude de excursões glicêmicas⁽³⁴⁾.

Nossos pacientes transplantados não relataram qualquer sintoma que pudesse ser interpretado como hipoglicemia durante o período de estudo e os dados do CGMS mostraram não haver diferenças na ocorrência de episódios de hipoglicemia assintomática quando comparada com controles, corroborando com relatos anteriores^(33 35). A hipoglicemia após TXP, quando ocorre, geralmente é sintomática e transitória e não parece representar um problema clínico significativo no seguimento desses pacientes a longo prazo⁽³⁵⁾. Em contrapartida, Esmatjes e colaboradores descreveram hipoglicemia noturna assintomática detectada pelo CGMS em três de 12 pacientes com mais de três anos após o TRP⁽³⁶⁾. No entanto, eles não compararam esses dados com um grupo controle. Além disso, relatos de falsas hipoglicemias noturnas no CGMS têm sido descritas⁽³⁷⁾.

Após cinco anos da realização do CGMS, uma reavaliação clínica desses pacientes revelou informações de interesse. Em primeiro lugar, a proporção de pacientes que perderam o enxerto foi maior no TPI do que no TRP (50 vs 10%), em conformidade com o que é relatado na literatura⁽⁸⁾. No entanto, a

exclusão desses pacientes não elimina as diferenças observadas entre grupos no CGMS de base, corroborando a hipótese de que elas são pelo menos parcialmente explicadas por outros fatores que não a falência subclínica do enxerto no momento do CMGS.

Vale ressaltar que a biópsia confirmou rejeição crônica em todos os casos, sendo esta a causa mais comum de hiperglicemia tardia após TXP ⁽³⁸⁾. A rejeição crônica é descrita com mais frequência em receptores de TPI que nos receptores de TRP. No TRP, os níveis de creatinina sérica ajudam a diagnosticar a rejeição, já que a falência do enxerto renal precede ou ocorre simultaneamente à do enxerto de pâncreas ^(39,40).

No grupo TPI, fomos capazes de comparar os dados de pacientes que perderam o enxerto com os daqueles que permaneceram com o funcionamento do TXP. Os pacientes do TPI-DG apresentavam um maior tempo de seguimento antes de terem sido submetidos ao CGMS. Este é um fator de risco esperado para perda do enxerto uma vez que a deterioração do controle glicêmico, mesmo que com valores de glicose dentro da faixa normal, é descrita no acompanhamento a longo prazo de pacientes com TXP ⁽⁴¹⁾. No entanto, o único teste que foi capaz de reconhecer as diferenças entre estes grupos de pacientes foi o CGMS. A análise do CGMS de base mostrou que os pacientes do TPI-DG tinham níveis mais elevados de glicose do que os do TPI-NDG, sugerindo que este exame pode ser útil em prever a falência do enxerto nesse grupo de pacientes, como sugerido por outros estudos em transplante de ilhotas pancreáticas ^(21 42). Em nosso trabalho, uma glicemia média de 72 horas calculada pelo CGMS basal maior ou igual a 102 mg/dl foi a que melhor diferenciou o grupo que perdeu o enxerto daquele que o manteve funcionando.

Vale ressaltar que esse dado deve ser analisado com cautela, pelo fato de que o tamanho da amostra não fora previamente calculado para essa finalidade.

Alterações no metabolismo da glicose prevendo falha do enxerto pancreático já foram demonstradas por outros autores com diferentes metodologias. Pfeffer e colaboradores realizando TOTG em média 1,7 anos após o TRP mostraram que a tolerância à glicose diminuída previu o risco de falência do enxerto em 10 anos ⁽⁴³⁾. Batezzati e colaboradores, colhendo amostragem a cada 2 horas e dosando glicemia, insulina sérica e peptídeo C, reportou que uma média de glicemia de 24 horas maior que 127 mg/dl um ano após o TXP foi o melhor índice preditivo para o aparecimento de estado de diabetes *de novo* ⁽¹¹⁾. O teste de tolerância à glicose endovenosa e o teste de secreção de insulina induzida pela arginina também têm sido utilizados como marcadores de rejeição ^(44,45).

Em conclusão, este estudo retrata a utilidade do CGMS como ferramenta para avaliar indivíduos no período pós-TXP. Usando este método sensível para analisar os perfis de glicose, demonstrou-se melhor controle glicêmico em pacientes com TXP em relação aos diabéticos em controle intensivo da glicose com insulinoaterapia. Entretanto, foram encontradas algumas diferenças no metabolismo glicêmico entre pacientes transplantados e indivíduos saudáveis. Além disso, verificou-se melhor resultado do TRP quando comparado ao TPI. Finalmente, o acompanhamento a longo prazo mostrou que os indivíduos com níveis mais baixos de glicose no CGMS de base foram aqueles com melhores chances de permanecer livre do diabetes após o TXP. Essa informação pode ser útil na avaliação dos candidatos à biópsia pancreática preemptiva para detectar precocemente uma disfunção do enxerto, especialmente em pacientes com TPI.

Referências Bibliográficas

- 1) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. **New England J Med** 1993; 329:977-986.
- 2) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes. **New England J Med** 2005; 353:2643-2653.
- 3) Di Carlo A, Odorico JS, Sollinger HW. Pancreas Transplantation: an overview. **Transplant Reviews** 2004; 18(1):1-9.
- 4) Robertson RP. Pancreas and islet transplants for patients with diabetes: taking positions and making decisions. **Endocr Pract** 1999; 5:24–28.
- 5) Gruessner RWG. Immunosuppression after pancreas transplantation. **Transplant Proc** 2005; 37:1663-1666.
- 6) Miller LW. Cardiovascular toxicities of immunosuppressive agents. **Am Journ Transplant** 2002; 2: 807-818.
- 7) Gruessner AC, Sutherland DER, Gruessner RWG. Pancreas Transplantation in the United States: a review. **Curr Opin Organ Transplant** 2010; 15:93–101.
- 8) Gruessner AC, Sutherland DER. Pancreas transplant outcomes for United States (US) cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and

- the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). **Clin Transplant** 2008;45–56.
- 9) Robertson RP, Davis C, Larsen J, *et al.* Pancreas and islet transplantation for patients with diabetes (Technical Review). **Diabetes Care** 2000; 23:112-116.
 - 10) Larsen JL. Pancreas transplantation: Indications and consequences. **Endocr Rev** 2004; 25: 919-946.
 - 11) Battezzati A, Benedini S, Caldara R, *et al.* Prediction of the long-term metabolic success of the pancreatic graft function. **Transplantation** 2001; 71:1560–1565.
 - 12) Klassen DK, Hoen-Saric EW, Weir MR, *et al.* Isolated pancreas rejection in combined kidney pancreas transplantation. **Transplantation** 1996; 61: 974-977.
 - 13) Wong JJ, Krebs TL, Klassen DK, *et al.* Sonographic evaluation of acute pancreatic transplant rejection: morphology-Doppler analysis versus guided percutaneous biopsy. **Am J Roentgenol** 1996; 166: 803-807.
 - 14) Abendroth D, Capalbo M, Ilner WD, *et al.* Critical analysis of rejection markers sIL-2R, urinary amylase, and lipase in whole-organ pancreas transplantation with exocrine bladder drainage. **Transplant Proc** 1992; 24: 786-787.
 - 15) Gill IS, Stratta RJ, Taylor MT, *et al.* Correlation of serologic and urinary tests with allograft biopsy in the diagnosis of pancreas rejection. **Transpl Proc** 1997; 29:673.
 - 16) Robertson RP. Endocrine Function and Metabolic Outcomes in Pancreas and Islet Transplantation. In: Gruessner RW, Sutherland DE, eds. Transplantation of the pancreas. **New York: Springer-Verlag**, 2004: 441-453.
 - 17) Lauria MW, Figueiró JM, Machado LJ, *et al.* Metabolic Long-Term Follow-Up of Functioning Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation Versus Pancreas

- Transplantation Alone: Insights and Limitations- **Transplantation** 2010; 89:83-87
- 18) Mastrototaro J. The MiniMed continuous glucose monitoring system (CGMS). **J Pediatr Endocrinol Metab** 1999; 12:751-758.
- 19) Rebrin K, Steil GM, Van Antwerp WP: Subcutaneous glucose predicts plasma glucose independent of insulin: implications for continuous monitoring. **Am J Physiol** 1999; 277:561–571.
- 20) Kessler L, Passemard R, Oberholzer J, *et al.* Reduction of blood glucose variability in type 1 diabetic patients treated by pancreatic islet transplantation: interest of continuous glucose monitoring. **Diabetes Care** 2002; 25:2256-2262.
- 21) Gorn L, Faradji RN, Messinger S, *et al.* Impact of Islet Transplantation on Glycemic Control as Evidenced by a Continuous Glucose Monitoring System. **J Diabetes Sci Technol** 2008; 2:221-228.
- 22) Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, *et al.* New-onset diabetes after transplantation: 2003 international consensus guidelines. **Transplantation** 2003; 27:805-812.
- 23) The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow up report on the diagnosis of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care** 2003; 26:3160-3167.
- 24) Bode BW, Gross TM, Thornton KR. Continuous glucose monitoring used to adjust diabetes therapy improves glycosylated hemoglobin: a pilot study. **Diabetes Res Clin Pract** 1999; 46:183-190.
- 25) Paty BW, Senior PA, Lakey JR, *et al.* Assessment of glycemic control after islet transplantation using the continuous glucose monitor in insulin-independent

- versus insulin-requiring type 1 diabetes subjects. **Diabetes Technol Ther** 2006; 8:165–73.
- 26) Geiger MC, Ferreira JV, Hafiz MM, *et al.* Evaluation of metabolic control using a continuous subcutaneous glucose monitoring system in patients with type 1 diabetes mellitus who achieved insulin independence after islet cell transplantation. **Cell Transplant** 2005; 14:77–84.
- 27) Secchi A, Malaise J, Caldara R; Euro-SPK Study Group. Metabolic results 3 years after simultaneous pancreas-kidney transplantation. **Nephrol Dial Transplant** 2005; 20: ii18-24.
- 28) Boggi U, Mosca F, Vistoli F, *et al.* Ninety-five percent insulin independence rate 3 years after pancreas transplantation alone with portal enteric drainage. **Transplant Proc** 2005; 37: 1274-1277.
- 29) Coppelli A, Giannarelli R, Vistoli F, *et al.* The Beneficial effects of pancreas transplant alone on diabetic nephropathy. **Diabetes Care** 2005; 28:1366-1370.
- 30) Pearce IA, Ilango B, Sells RA, *et al.* Stabilization of diabetic retinopathy following simultaneous pancreas and kidney transplant. **Br J Ophthalmol** 2000; 84: 736-740.
- 31) Elliott M, Kapoor A, Parker M, *et al.* Improvement in hypertension in patients with diabetes mellitus after kidney/pancreas transplantation **Circulation** 2001; 104: 563-569.
- 32) Lauria MW, Figueiró JM, Machado LJ, *et al.* The impact of functioning pancreas-kidney transplantation and pancreas alone transplantation on the lipid metabolism of statin-naïve diabetic patients. **Clin Transplant** 2009; 23: 199-205.

- 33) Rodriguez LM, Knight RJ, Heptulla RA. Continuous Glucose Monitoring in Subjects after Pancreas-Kidney and Kidney Alone Transplantation. **Diabetes Technol Ther** 2010; 12:347-351.
- 34) Rodbard D. New and Improved Methods to Characterize Glycemic Variability Using Continuous Glucose Monitoring. **Diabetes Technol Ther** 2009; 9:551-565.
- 35) Redmon JB, Teuscher AU, Robertson RP. Hypoglycemia after Pancreas Transplantation. **Diabetes Care** 1998; 21:1944-1950.
- 36) Esmatjes E, Flores L, Vidal M, *et al.* Hypoglycaemia after pancreas transplantation: usefulness of a continuous glucose monitoring system. **Clin Transplant** 2003;17:534-538.
- 37) McGowan K, Thomas W, Moran A. Spurious Reporting of Nocturnal Hypoglycemia by CGMS in Patients With Tightly Controlled Type 1 Diabetes. **Diabetes Care** 2002; 25:1499-1503.
- 38) Waki K, Terasaki PL, Kadowaki T. Long-Term Pancreas Allograft Survival in Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation by Era. **Diabetes Care** 2010; 33:1789–1791.
- 39) Humar A, Khwaja K, Ramcharan T, *et al.* Chronic rejection: the next major challenge for pancreas transplant recipients. **Transplantation** 2003; 76:918–923.
- 40) Burke GW, Ciancio G, Sollinger HW. Advances in pancreas transplantation. **Transplantation** 2004; 77: S62–S67.
- 41) Dieterle CD, Arbogast H, Ilner WD, *et al.* Metabolic follow-up after long-term pancreas graft survival. **Eur J Endocrinol** 2007; 156: 603-610.

- 42) Faradji RN, Monroy K, Riefkohl A, *et al.* Continuous glucose monitoring system for early detection of graft dysfunction in allogenic islet transplant recipients. **Transplant Proc** 2006; 38:3274-3276.
- 43) Pfeffer F, Nauck MA, Drognitz O, *et al.* Postoperative oral glucose tolerance and stimulated insulin secretion: a predictor of endocrine graft function more than 10 years after pancreas-kidney transplantation. **Transplantation** 2003; 76:1427–1431.
- 44) Elmer DS, Hathaway DK, Bashir AA, *et al.* Use of glucose disappearance rates (kG) to monitor endocrine function of pancreas allografts. **Clin Transplant** 1998; 12: 56-64.
- 45) Teuscher AU, Seaquist ER, Robertson RP. Diminished insulin secretory reserve in diabetic pancreas transplant and non diabetic kidney transplant recipients. **Diabetes** 1994; 43:593-98.

Tabela 1: Características Gerais dos Pacientes do Estudo CGMS e Transplante de Pâncreas

	Controles Saudáveis	Transplante Simultâneo Rim-Pâncreas	Transplante Isolado de Pâncreas	Diabéticos Tipo 1	p
Número de Pacientes	10	11	10	8	NA
Número de Medidas de Glicose	8545	9497	8652	6649	NA
Idade (anos)	39,2±9,8	37 ±8,4	38,4±8,1	39,9±12,5	NS
Idade do Doador (anos)	NA	26,3±6,5	26,8±13	NA	NS
Sexo (%masculino)	50	55	50	50	NS
Índice de Massa Corporal (kg/m ²)	23,2±2,7	21,6±1,9	22,5±2,5	24±0,9	NS
Tempo de Diabetes (anos)	NA	24,8±5,2	25,4±5,6	17,5±11,8	NS
Duração do Transplante (meses)	NA	18,2±11,5	14,9±12,2	NA	NS
Glicose de	85,2±9,4	83,2±9,1	83,4±10,2	92,7±32,6	NS

Jejum (mg/dl)					
Glicose 2h após sobrecarga oral (mg/dl)	ND	92,9±17,3	90,5±18	NA	NS
A1C (%)	ND	5,7±0,8 (a)	5,8±0,3 (a)	6,9±0,7 (b)	<0,05
Creatinina (mg/dl)	ND	1,1±0,1	1,0±0,3	0,8±0,1	NS
Insulin (uU/mL)	ND	12±6,1	17,4±8	NA	NS
Peptídeo C (ng/ml)	ND	2±0,7	2,2±0,5	ND	NS
Níveis Séricos de Tacrolimus (ng/mL)	NA	6,8±1,8	9,2±1	NA	<0,05
Uso atual de prednisona (%)	NA	30	80	NA	<0,05

NA= não se aplica, ND= não disponível, NS= não significativo ($p>0,05$)
(a) < (b); $p<0,05$

Tabela 2: Perfil Glicêmico dos Pacientes do Estudo Medido pelo CGMS

	Controles Saudáveis	Transplante Simultâneo Rim-Pâncreas	Transplante Isolado de Pâncreas	Diabéticos Tipo 1	p
Média de Glicose em 72 horas (mg/dl)	93,6±14,7 (a)	98,1±18,8 (b)	101,5±18,6 (c)	141,1±67,7 (d)	<0,05
Variabilidade Glicêmica (mg/dl)	11,7±10,5 (a)	12,8±13,7 (a)	13,2±13,4 (a)	42±39,1 (b)	<0,05
Glicose < 54 (%)	1,1 (a)	0,6 (a)	0,1 (a)	15,7 (b)	<0,05
Glicose 54-139 (%)	98,4 (a)	96,7 (a)	96 (a)	63,6 (b)	<0,05
Glicose >139 (%)	0,5 (a)	2,7 (a)	3,9 (a)	22,7 (b)	<0,05

CGMS= sistema de monitorização contínua da glicose
(a) <(b) <(c) <(d); $p<0,05$

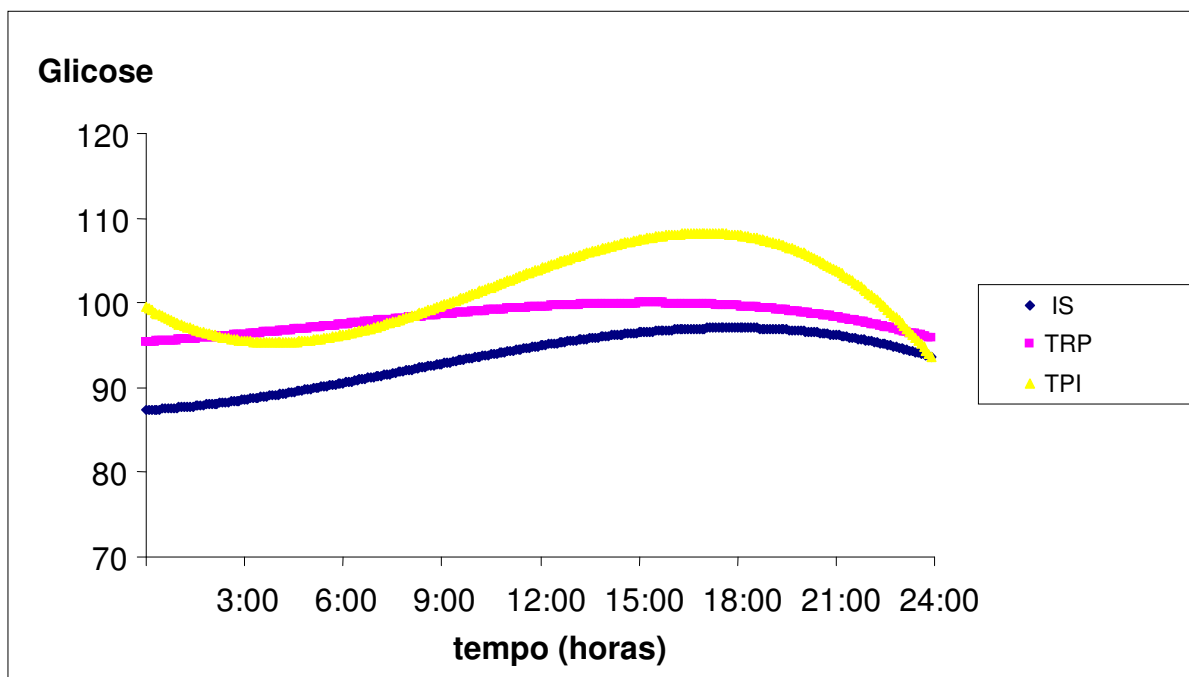


Figura 1: Gráfico de Tendências de Variação Glicêmica Medida pelo CGMS dos Pacientes Transplantados de Pâncreas e do Grupo de Indivíduos Saudáveis

IS= indivíduos saudáveis; TRP= transplante simultâneo rim-pâncreas; TPI= transplante de pâncreas isolado; CGMS= sistema de monitorização contínua da glicose.

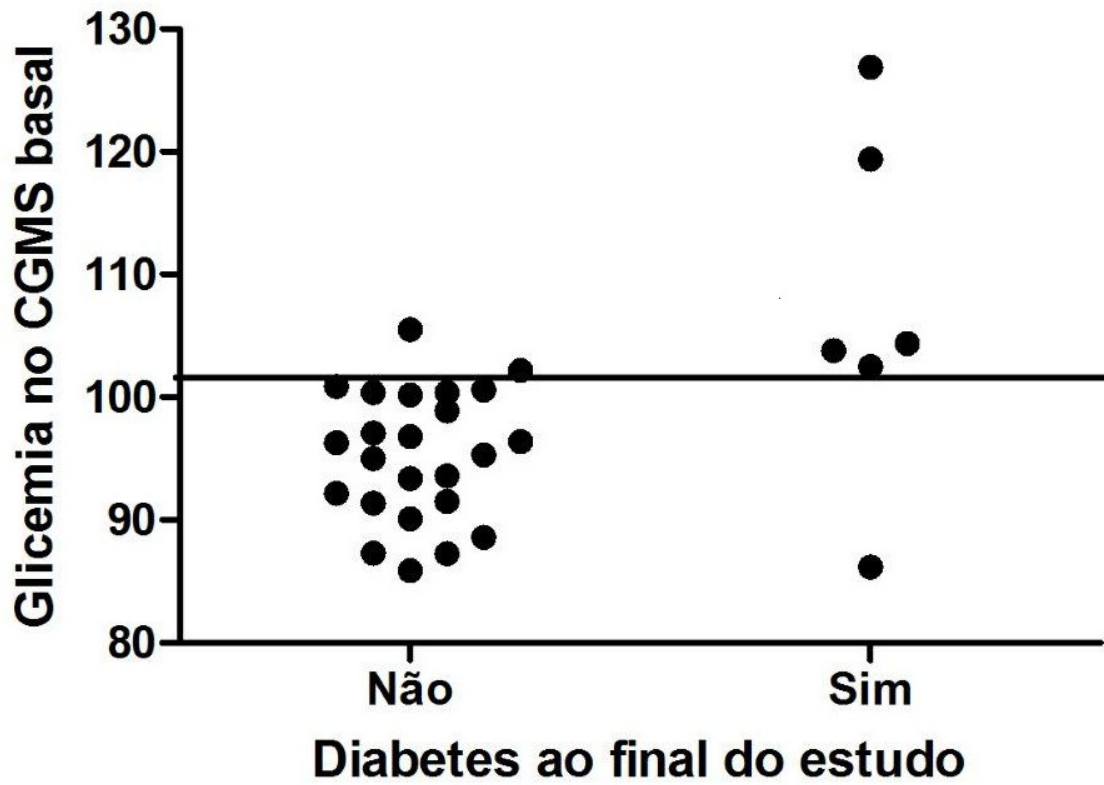


Figura 2: Gráfico *Scatter Plot* de Dispersão dos Indivíduos do Estudo Mostrando a Relação entre o Nível Médio da Glicose de 72 horas medida pelo CGMS basal e o Resultado da Avaliação Clínica ao Fim do Estudo

CGMS= sistema de monitorização contínua da glicose

5- Considerações Finais:

Este projeto reafirma o conceito de que o TXP, quando bem sucedido, é capaz de conseguir um controle do diabetes superior a qualquer outro tipo de terapia atualmente disponível a longo prazo. Os dados do CGMS demonstram níveis glicêmicos médios inferiores associados a uma menor variabilidade glicêmica em pacientes diabéticos tipo 1 com TPI ou TRP funcionantes quando comparados a indivíduos com o mesmo tipo de diabetes e em tratamento intensivo com múltiplas doses de insulina.

Reconhece-se que as taxas de sucesso, sobretudo do TPI, e a necessidade do uso contínuo de medicamentos imunossupressores com significativos efeitos colaterais ainda atuam como fatores limitantes ao uso rotineiro desses procedimentos, devendo-se restringir suas indicações às recomendações da Associação Americana de Diabetes ^(1,2).

Na revisão da literatura, percebe-se que os distúrbios no metabolismo dos carboidratos representam problemas prevalentes observados no seguimento dos pacientes transplantados de pâncreas. Além de estarem associados à perda do enxerto pancreático, esses distúrbios podem indiretamente aumentar o risco de morte associada a doenças cardiovasculares. Fatores pré-transplante do receptor e do doador e outros fatores inerentes ao transplante atuam em conjunto na patogênese dessas anormalidades. O reconhecimento precoce destes distúrbios é a chave para o tratamento oportuno, mas muitas vezes nós não dispomos de instrumentos adequados para atingir esses objetivos, sendo novos estudos necessários para definição da melhor abordagem desses pacientes.

Os exames do metabolismo glicêmico que são realizados de rotina são úteis e recomendáveis no seguimento desses pacientes. Nosso projeto demonstrou que ambos os grupos de pacientes, TPI e TRP, normoglicêmicos e com alo-enxertos funcionantes, permanecem hiperinsulinêmicos após um período médio de dois anos de seguimento, embora sem diferenças significativas entre si, contrariando o que seria de esperar pelo uso de terapia imunossupressora em doses mais elevadas no grupo de pacientes com TPI. Além disso, o grupo TPI apresentou níveis semelhantes de lipídios séricos quando comparados com TRP, apesar de ser submetido a doses mais elevadas de tacrolimus, fazer uso mais freqüente de sirolimus e apresentar pior função renal com deterioração após o transplante ⁽³⁾.

Reconhece-se que os exames realizados de rotina são marcadores tardios e pouco sensíveis da perda do enxerto pancreático e, com isso, a identificação dos sujeitos sob risco de retornar ao estado diabético é difícil e, muitas vezes, adiada. Por conseguinte, um tratamento adequado não é viável, existindo uma real necessidade de se encontrar marcadores substitutivos mais sensíveis e práticos dos distúrbios do metabolismo da glicose para melhor abordagem, sobretudo dos pacientes portadores de TPI.

O uso do CGMS em pacientes portadores de TXP e com TOTG normal revelou diferenças no metabolismo glicêmico em comparação a indivíduos saudáveis que não haviam sido identificadas com os exames rotineiros. Além disso, os resultados do CGMS entre os grupos de TXP não foram iguais, com os pacientes com TPI apresentando níveis glicêmicos mais elevados que aqueles submetidos a TRP ⁽⁴⁾. Esses dados demonstram a maior sensibilidade do CGMS em identificar distúrbios do metabolismo de carboidratos em

pacientes portadores de TXP, fato que já era reconhecido em outras situações (5-7).

A reavaliação, após cinco anos, daqueles pacientes que haviam sido submetidos ao CGMS demonstrou que os pacientes que apresentaram perda do enxerto pancreático a tiveram devido a rejeição crônica do enxerto. Além disso, a perda de enxerto foi bem mais freqüente no grupo de pacientes submetidos a TPI do que no TRP. Esses achados são bem relatados na literatura (8, 9).

Este projeto inaugura uma perspectiva para a utilização do CGMS como ferramenta para o seguimento de pacientes submetidos a TXP, tendo em vista que os pacientes que perderam o TXP apresentavam níveis glicêmicos superiores no CMGS basal do que aqueles que se mantiveram com os enxertos funcionantes. Os outros exames, que são rotineiramente realizados, não foram capazes de identificar essa diferença. É possível se supor que o processo de perda do enxerto, sobretudo por rejeição crônica, pode evoluir durante anos e já havia se instalado no princípio do estudo.

Os achados de alterações do metabolismo glicêmico, sobretudo se persistentes ou surgidas após os primeiros meses do TXP, requerem investigação mais profunda, estando a biópsia pancreática indicada. O uso do CGMS em protocolo de seguimento desses pacientes não substitui a biópsia, mas poderia indicá-la mais precocemente e propiciar um tratamento mais eficaz.

Alguns outros autores, com abordagens diferentes, têm descrito a utilidade de Modificações mais precoces e sutis no metabolismo da glicose em se prever a falha do enxerto pancreático (10-13). Entretanto, pelo nosso

conhecimento, este é o primeiro trabalho que utiliza o CGMS com essa finalidade em pacientes portadores de TXP.

Quando os pacientes que perderam os enxertos pancreáticos no seguimento foram excluídos da análise, os níveis glicêmicos médios no CGMS ainda permaneceram mais elevados no grupo com TPI do que naquele com TRP. Esse fato levanta a hipótese de que mais de um fator contribuiu para essas alterações no metabolismo glicêmico. Como os pacientes portadores de TPI estavam mais frequentemente em uso de glico-corticóides e apresentavam níveis séricos mais elevados de tacrolimus, pode-se supor que esses medicamentos, com reconhecidos efeitos colaterais no metabolismo glicêmico, podem ter prejudicado o resultado do grupo com TPI.

Nosso estudo apresenta algumas limitações. A amostra de pacientes, embora adequada para comparação dos resultados basais entre grupos, foi pequena no que tange ao estudo prospectivo. Como consequência, ocorreu a perda de apenas um enxerto do grupo TRP, o que limitou as comparações nesse grupo de pacientes. Além disso, os sujeitos de cada grupo não receberam nenhuma orientação específica quanto ao controle dos hábitos de vida durante o exame, tais como alimentação, atividade física ou sono, o que poderiam atuar como fatores modificadores do metabolismo glicêmico. Por fim, por se tratar de um estudo observacional, nenhuma intervenção foi realizada durante o período de seguimento.

Sugere-se a realização de outros estudos com método semelhante, mas com maior número de pacientes. Além disso, outros grupos de pacientes poderiam ser incluídos, particularmente um grupo com pacientes não diabéticos submetidos a transplante renal isolado por outras causas e em uso dos

mesmos medicamentos imunossupressores. Desta forma, poderíamos identificar com maior precisão se a etiologia dessas alterações glicêmicas está relacionada com disfunção do enxerto pancreático ou ser secundária ao uso dos imunossupressores.

Como conclusão, este projeto propõe um novo paradigma no acompanhamento dos pacientes submetidos a TXP. A maioria da literatura relata sucesso ou fracasso completo do TXP, porém com pouca atenção para resultados intermediários em pacientes com alterações mais sutis nos níveis de glicose ⁽¹⁴⁾. Entretanto, para que a hiperglicemia deixe de ser um marcador tardio de rejeição crônica do enxerto no TXP, uma nova definição do seu conceito deve ser perseguida e, nesse contexto, o CGMS é uma ferramenta com potencial utilidade.

Referências Bibliográficas

1. Robertson RP, Davis C, Larsen J, *et al.* Pancreas and Islet Cell Transplantation for Patients with Diabetes (Technical Review). **Diabetes Care** 2000; 23:112-116.
2. Robertson RP. Pancreas and islet transplants for patients with diabetes: taking positions and making decisions. **Endocr Pract** 1999; 5:24–28.
3. Lauria MW, Figueiró JM, Machado LJ, *et al.* Metabolic long-term follow-up of functioning simultaneous pancreas-kidney transplantation versus pancreas transplantation alone: insights and limitations. **Transplantation** 2010; 89:83-87.
4. Lauria MW, Figueiró JM, Rodrigues LF, *et al.* Increased 72 hour mean glucose concentration measured by continuous glucose monitoring system in normal glucose tolerant patients with pancreas transplantation. **Diabetes** 2007; 56: A519.
5. Faradji RN, Monroy K, Riefkohl A, *et al.* Continuous glucose monitoring system for early detection of graft dysfunction in allogenic islet transplant recipients. **Transplant Proc** 2006; 38:3274-3276.
6. Gorn L, Faradji RN, Messinger S, *et al.* Impact of islet transplantation on glycemic control as evidenced by a continuous glucose monitoring system. **J Diabetes Sci Technol** 2008; 2:221-228.
7. Dobson R, Sheldon CD, Hattersley AT. Conventional measures underestimate glycaemia in cystic fibrosis patients. **Diabet Med** 2004; 21:691-696.

8. Gruessner AC, Sutherland DER. Pancreas transplant outcomes for United States (US) cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). **Clin Transpl** 2008:45–56.
9. Humar A, Khwaja K, Ramcharan T, *et al.* Chronic rejection: the next major challenge for pancreas transplant recipients. **Transplantation** 2003; 76:918–923.
10. Elmer DS, Hathaway DK, Bashir AA, *et al.* Use of glucose disappearance rates (kG) to monitor endocrine function of pancreas allografts. **Clin Transplant** 1998; 12: 56-64.
11. Teuscher AU, Seaquist ER, Robertson RP. Diminished insulin secretory reserve in diabetic pancreas transplant and non diabetic kidney transplant recipients. **Diabetes** 1994; 43:593-98.
12. Pfeffer F, Nauck MA, Drognitz O, *et al.* Postoperative oral glucose tolerance and stimulated insulin secretion: a predictor of endocrine graft function more than 10 years after pancreas-kidney transplantation. **Transplantation** 2003; 76:1427–1431.
13. Battezzati A, Benedini S, Caldara R, *et al.* Prediction of the long-term metabolic success of the pancreatic graft function. **Transplantation** 2001; 71:1560–1565.
14. Robertson RP. Endocrine function and metabolic outcomes in pancreas and islet transplantation. In: Gruessner RW, Sutherland DE, eds. Transplantation of the pancreas. **New York, Springer-Verlag** 2004:441-453.

6- ANEXOS

- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
- Aprovação nos comitês de ética em pesquisa
- Artigo publicado (1º artigo original)