

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO  
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Alessandra Ibañez da Rosa

Diabetes Mellitus Pós-Transplante e Ganho de Peso em Pacientes  
Submetidos ao Transplante Renal

Porto Alegre

2017

Alessandra Ibañez da Rosa

Diabetes Mellitus Pós-Transplante e Ganho de Peso em Pacientes Submetidos ao  
Transplante Renal

Trabalho de conclusão de curso apresentado como requisito parcial para a obtenção de grau de Bacharel em Nutrição à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Departamento de Nutrição.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Gabriela Corrêa Souza

Co-orientadora: Elis Forcellini Pedrollo

Porto Alegre

2017

ALESSANDRA IBAÑEZ DA ROSA

Diabetes Mellitus Pós-Transplante e Ganho de Peso em Pacientes Submetidos ao  
Transplante Renal

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado como requisito parcial para obtenção de grau de Bacharel em Nutrição, à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Curso de Graduação em Nutrição.

Porto Alegre, agosto de 2017.

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova o Trabalho de Conclusão de Curso intitulado "**Diabetes Mellitus Pós-Transplante e Ganho de Peso em Pacientes Submetidos ao Transplante Renal**" elaborado por Alessandra Ibañez da Rosa como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Nutrição.

Comissão Examinadora:

---

Prof<sup>a</sup>. Dr.<sup>a</sup> Thais Steemburgo (UFRGS)

---

Prof<sup>a</sup>. Dr.<sup>a</sup> Cristiane Bauermann Leitão (UFRGS)

---

Prof<sup>a</sup>. Dr.<sup>a</sup> Gabriela Côrrea Souza - Orientadora (UFRGS)

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha orientadora Gabriela Souza por ter sido um exemplo a ser seguido desde o início da minha graduação e por ter me designado uma excelente co-orientadora.

A minha co-orientadora Elis Pedrollo, por toda paciência, atenção, compromisso e empenho na construção desse trabalho.

A todos os professores por contribuir com a minha formação e terem auxiliado a me tornar a profissional que eu sou hoje.

As minhas amigas por todo o incentivo que sempre me deram para crescer, por todos os momentos felizes que me proporcionaram.

A minha amiga Dafne, que esteve comigo durante 12 anos na escola e mais 4 anos e meio na UFRGS e que sempre me estimulou a participar de mais atividades.

Ao meu namorado Diego por me apoiar e compreender nesse período que foi bem tumultuado na minha vida e também nos últimos 8 anos que estamos juntos.

A minha família por todo amor, apoio, incentivo e confiança no meu potencial.

## RESUMO

**Introdução:** O transplante renal é a melhor terapia para pacientes com doença renal em estágio avançado. O Diabetes Mellitus Pós-Transplante (DMPT) renal e o ganho de peso são consequências comuns do pós-transplante. Estudos apontam que o ganho de peso pode estar associado ao desenvolvimento de DMPT. **Objetivos:** Avaliar a associação do peso pré-transplante e o ganho de peso aos 3 meses pós-transplante com o desenvolvimento de DMPT, bem como o impacto de fatores de risco, tais como idade, etnia, doença de base, peso pré-transplante, presença do vírus da hepatite C (HCV) e/ou do citomegalovírus (CMV) para desenvolvimento de DMPT. Além disso, será avaliado o impacto do diagnóstico de DMPT no ganho de peso aos 6 e 12 meses. **Metodologia:** Uma coorte histórica de 374 pacientes adultos transplantados renais foi avaliada após um ano de transplante. Dados sociodemográficos, clínicos e laboratoriais pré e pós-transplante foram coletados dos prontuários dos pacientes, bem como dos centros de diálise. Foram excluídos pacientes com diabetes pré-transplante, transplante de múltiplos órgãos e retransplante. Foram avaliados no pré-transplante: glicemia de jejum, perfil lipídico, peso seco e doença de base. Os dados de peso e de função renal foram avaliados aos três, seis e doze meses após a data do transplante. O diagnóstico de DMPT foi realizado através dos critérios da Associação Americana de Diabetes. **Resultados:** Os pacientes apresentavam uma idade média de 46 anos, 51,3% eram do sexo masculino, 89,3% de etnia branca, taxa de filtração glomerular de 39 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, apresentavam um peso pré-transplante médio de 68,5kg ± 12,77 e média de glicemia de jejum de 89,5mL/dL. Já os pacientes que desenvolveram diabetes eram mais velhos (49,8 anos ± 11,5 vs. 42,7 anos ± 12,7; p < 0,001) e apresentavam uma taxa de filtração glomerular menor após 3 meses de transplante em comparação ao grupo que não desenvolveu (35 vs. 43 mL/min/1,73<sup>2</sup>); p=0,009). A mediana para o desenvolvimento de DMPT foi aos dois meses pós-transplante. Não houve diferença estatisticamente significativa do ganho de peso entre os grupos aos três meses (1,2 kg (0,29) vs. 0,71 kg (0,51); p= 0,409) e seis meses (3,07 kg (0,36) vs. 1,76 kg (0,64); p=0,077). Entretanto, após um ano de transplante, os pacientes que não desenvolveram diabetes ganharam significativamente mais peso em comparação com aqueles que desenvolveram (4,6 kg (0,44) vs. 2,45 kg (0,78); p= 0,018). Em contrapartida, os pacientes que desenvolveram DMPT apresentavam um maior peso

pré-transplante em relação aos pacientes que não desenvolveram a doença (71,28 kg  $\pm$  13,21 vs. 65,69 kg  $\pm$  12,34; p <0,001). Além disso, o grupo DMPT apresentava maior nível sérico de colesterol total (170mg/dL vs.161mg/dL; p= 0,046) e de triglicerídeos (188mg/dL vs. 144mg/dL; p=0,027). **Conclusão:** Com base no presente estudo, pode-se concluir que um maior peso pré-transplante está associado ao desenvolvimento de DMPT. Uma vez que o excesso de peso é um fator de risco modificável pré-transplante que pode potencializar desfechos negativos como o desenvolvimento de diabetes, supõe-se que adotar medidas de avaliação antropométrica e intervenção dietética para pacientes no pré-transplante poderia ser uma estratégia profilática e benéfica, que talvez pudesse vir a minimizar a incidência de DMPT.

**Palavras-chave:** transplante renal, diabetes mellitus pós-transplante e ganho de peso.

## ABSTRACT

**Background:** Kidney transplantation is the best therapy for patients in end stage renal disease. New Onset Diabetes after Transplantation (NODAT) and weight gain are very often observed mainly one year after transplantation. Studies have shown that weight gain may be associated with the development of NODAT. **Purpose:** To evaluate the association of pre-transplant body weight and body weight gain at 3 months post-transplantation with the development of NODAT, as well as the impact of risk factors such as age, ethnicity, underlying disease, pre-transplant weight, presence of hepatitis C virus (HCV) and/or cytomegalovirus (CMV) for the development of NODAT. Besides, the impact of the diagnosis of NODAT on weight gain at 6 and 12 months will be evaluated. **Methods:** A retrospective cohort of 374 adult renal transplant recipients was evaluated after one year of transplantation. Sociodemographic, clinical and laboratory data were collected from the patient's medical records, as well as from the dialysis centers. Patients with pre-transplant diabetes, multiple organ transplantation and retransplantation were excluded. Pre-transplant data on fasting glycemia, lipid profile, dry weight and baseline disease were evaluated. The weight gain data were evaluated at three, six and twelve months after the transplant date. The diagnosis of NODAT was made using the American Diabetes Association criteria. **Results:** The patients had a mean age of 46 years, 51.3% were males, 89.3% of white people, glomerular filtration rate of 39 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, had an average pre-transplant body weight of 68.5kg ± 12.77, fasting blood glucose of 89.5mL/dL. Patients who developed NODAT were older (49.8 years ± 11.5 vs. 42.7 years ± 12.7, p <0.001) and had a lower glomerular filtration rate after 3 months of transplantation compared to the non-developed group (35 vs. 43 mL / min / 1.732); P = 0.009). The median for the development of NODAT was two months after transplantation. There was no statistically significant difference in weight gain between the groups at three months (1.2kg (0.29) vs. 0.71kg (0.51); p = 0.409) and six months (3.07kg (0.36) vs. 1.76kg (0.64); p = 0.077) after transplantation. However, after one year of transplantation, patients who did not develop diabetes gained significantly more weight compared to those who developed diabetes (4.6kg (0.44) vs. 2.45kg (0.78), respectively) (p = 0.018). In contrast, patients who developed NODAT had a higher pre-transplant weight compared to patients who did not develop the disease (71.28 kg ± 13.21 vs. 65.69 kg ± 12.34, p <0.001). In

addition, the NODAT group had a higher serum cholesterol level (170mg / dL vs 161mg / dL,  $p = 0.046$ ) and triglycerides (188mg / dL vs. 144mg / dL,  $p = 0.027$ ).

**Conclusion:** Based on the present study, it can be concluded that a higher pre-transplant weight and no greater post-transplant weight gain is associated with the development of NODAT. Since obesity is a modifiable pre-transplant risk factor that may increase negative outcomes such as the development of diabetes, it is assumed that adopting measures of anthropometric assessment and dietary intervention for pre-transplant patients could be a preventive strategy, which could possibly minimize the incidence of NODAT.

**Key words:** renal transplantation, post-transplant diabetes mellitus and weight gain.



## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

**ABTO** – Associação Brasileira de Transplante de órgãos

**ADA** – Associação Americana de Diabetes

**CMV** - Citomegalovírus

**DGF** – Delayed Graft Function

**DM** – Diabetes Mellitus

**DMPT** - Diabetes Mellitus Pós-Transplante

**DRC** – Doença Renal Crônica

**HbA1c** - Hemoglobina glicada

**HCPA** - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**HCV** - Vírus da Hepatite C

**HDL** - High Density Lipoprotein

**HR** - Hazard Ratio

**IMC** - Índice de Massa Corporal

**K/DOQI** - Kidney Disease Outcome Quality Initiative

**LDL** - Low Density Lipoprotein

**MDRD** - Modification of diet on renal disease

**RA** – Rejeição Aguda

**RBT** – Registro Brasileiro de Transplante de Órgãos

**RR** - Risco Relativo

**TFG** - Taxa de Filtração Glomerular

**USDRS** - United States Renal Data System

## LISTA DE FIGURAS

### Revisão da Literatura

**Figura 1.** Fatores de Risco para DMPT

## LISTA DE TABELAS

### Revisão da Literatura

**Tabela 1.** Estadiamento da doença renal crônica proposto pela KDOQI e atualizado pelo National Collaboration Centre for Chronic Condition

## SUMÁRIO

<b>1. REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	11
1.1 DOENÇA RENAL CRÔNICA.....	11
1.2 TRANSPLANTE RENAL .....	12
1.3 DIABETES MELLITUS PÓS-TRANSPLANTE RENAL.....	12
1.3.1 FATORES DE RISCO PARA DMPT .....	14
1.3.1.1 IDADE .....	15
1.3.1.2 ETNIA.....	15
1.3.1.3 FATORES GENÉTICOS .....	15
1.3.1.4 COMPROMETIMENTO DA TOLERÂNCIA À GLICOSE.....	16
1.3.1.5 VÍRUS DA HEPATITE C E CITOMEGALOVÍRUS .....	16
1.3.1.6 IMUNOSSUPRESSORES.....	17
1.3.1.7 OBESIDADE .....	18
1.4 GANHO DE PESO PÓS-TRANSPLANTE.....	19
<b>2 JUSTIFICATIVA</b> .....	22
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	23
3.1 OBJETIVO GERAL .....	23
3.2 OBJETIVO ESPECÍFICO .....	23
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	24
<b>4 ARTIGO ORIGINAL</b> .....	32

## 1. REVISÃO DA LITERATURA

### 1.1 DOENÇA RENAL CRÔNICA

A DRC é considerada um problema de saúde pública, afetando de 8 a 16% da população mundial (GRASSMANN *et al.*, 2005; ECKARDT *et al.*, 2013).

Em 2002, a DRC foi definida pela Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI) de acordo com os seguintes critérios: lesão do parênquima renal manifestada por anormalidades estruturais ou funcionais do rim com ou sem diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG) evidenciada por anormalidades histopatológicas ou de marcadores de lesão renal, incluindo alterações sanguíneas ou urinárias, ou ainda por exames de imagem e/ou TFG menor que 60mL/min/1,73m<sup>2</sup> com ou sem lesão renal, ambas as situações mantidas por um período igual ou superior a 3 meses (NATIONAL..., 2002; BASTOS *et al.*, 2005). Com base nessa definição, foi proposta pela K/DOQI a classificação da DRC através da TFG, conforme descrito na tabela 1.

**Tabela 1 – Estadiamento da doença renal crônica proposto pela KDOQI e atualizado pelo *National Collaborating Centre for Chronic Condition***

Estágios da DRC	Taxa de filtração glomerular	Proteinúria
1	≥ 90	Presente
2	60 - 89	Presente
3A	45 - 59	
3B	30 - 44	Presente ou ausente
4	15 - 29	Presente ou ausente
5	< 15	Presente ou ausente

Fonte: Adaptado da *National Institute for Health and Clinical Excellence*, 2008

## 1.2 TRANSPLANTE RENAL

O transplante é considerado a melhor terapia de substituição renal atual, e uma vez comparado à terapia dialítica, mostra-se superior no que se refere à maior sobrevida e melhor qualidade de vida do paciente com DRC (WOLFE *et al.*, 1999; HALLER *et al.*, 2011; JENSEN *et al.*, 2014). O tratamento pós-transplante envolve o uso da terapia imunossupressora, a qual é fundamental para prevenir e tratar a rejeição aguda (RA) e outros desfechos clínicos negativos, como perda do enxerto e mortalidade (MORESO; HERNÁNDEZ, 2013). Nos últimos anos, a imunossupressão vem apresentando bons resultados no que diz respeito ao aumento da sobrevida do enxerto e do paciente. Porém, essa mesma imunossupressão necessária para o sucesso do transplante, também é responsável por reações metabólicas adversas (OPELZ, 1994; ROSENBERGER *et al.*, 2005; GARCIA *et al.*, 2012; MORESO; HERNÁNDEZ, 2013).

Segundo o Registro Brasileiro de Transplantes (RBT) realizado pela Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO), dos 22.355 transplantes realizados no Brasil do período de janeiro a dezembro de 2016, 25% são transplantes renais (ASSOCIAÇÃO..., 2016).

Após o transplante renal, os pacientes estão sujeitos a diversos tipos de complicações que possuem impacto considerável na sua sobrevida. Entre essas complicações, destacam-se, as doenças cardiovasculares, a dislipidemia, o ganho de peso excessivo, muitas vezes associado à obesidade e ao desenvolvimento de diabetes mellitus pós-transplante renal (DMPT) (DAVIDSON *et al.*, 2004; GOURISHANKAR *et al.*, 2004; FABRIZI *et al.*, 2005; GHISDAL *et al.*, 2012; VAN WALRAVEN *et al.*, 2014).

## 1.3 DIABETES MELLITUS PÓS-TRANSPLANTE RENAL

O DMPT é uma complicação séria e comum em transplantados renais (RAZEGHI *et al.*, 2010; PHAM *et al.*, 2011; TOKODAI *et al.*, 2013a). Dados da literatura apontam que a incidência de DMPT renal é maior no pós-transplante imediato, principalmente no primeiro ano após o transplante, variando de 4% a 25%

(PHAM *et al.*, 2011; RÄKEL; KARELIS, 2011; TOKODAI *et al.*, 2013a; ALEID *et al.*, 2016).

O desenvolvimento de DMPT tem sido associado ao aumento da morbidade cardiovascular, infecções e mortalidade em pacientes transplantados, bem como falha do enxerto e diminuição na sobrevida do paciente (DAVIDSON *et al.*, 2004; MARRERO *et al.*, 2010; SIRAJ *et al.*, 2010; PHAM *et al.*, 2011; SARNO *et al.*, 2012; TOKODAI *et al.*, 2013b). Em 2003 foram estabelecidas as Diretrizes do Consenso Internacional em Diabetes Mellitus Pós-Transplante e de acordo com estas diretrizes os critérios diagnósticos para DMPT estão descritos na classificação proposta pela Associação Americana de Diabetes (ADA): 1) hemoglobina glicada (HbA1c)  $\geq$  6,5% ou 2) glicemia de jejum  $\geq$  126 mg/dl (7 mmol/L) ou 3) glicemia  $\geq$  200 mg/dL (11,1 mmol/L) após duas horas de administração de 75 g de glicose por via oral ou 4) paciente que apresente sintomas clássicos de hiperglicemia ou crises hiperglicêmicas, com glicemia aleatória  $\geq$  200 mg/dl (11,1 mmol/L). Os critérios 1 ao 3 devem ser confirmados através de testes de repetição (DAVIDSON; WILKINSON, 2003; AMERICAN..., 2017).

Em uma coorte histórica que utilizou dados do United States Renal Data System (USRDS) com 11.659 pacientes, o DMPT renal foi associado com um aumento de 63% no risco de falência do enxerto, bem como de 87% no risco de mortalidade por qualquer causa e de 47% na mortalidade por doenças cardiovasculares (KASISKE *et al.*, 2003). Em um estudo de coorte retrospectiva com 933 pacientes transplantados foi identificado um aumento de risco de 80% de morte em pessoas com DMPT, sendo doenças cardiovasculares a principal causa de morte (COSIO *et al.*, 2008).

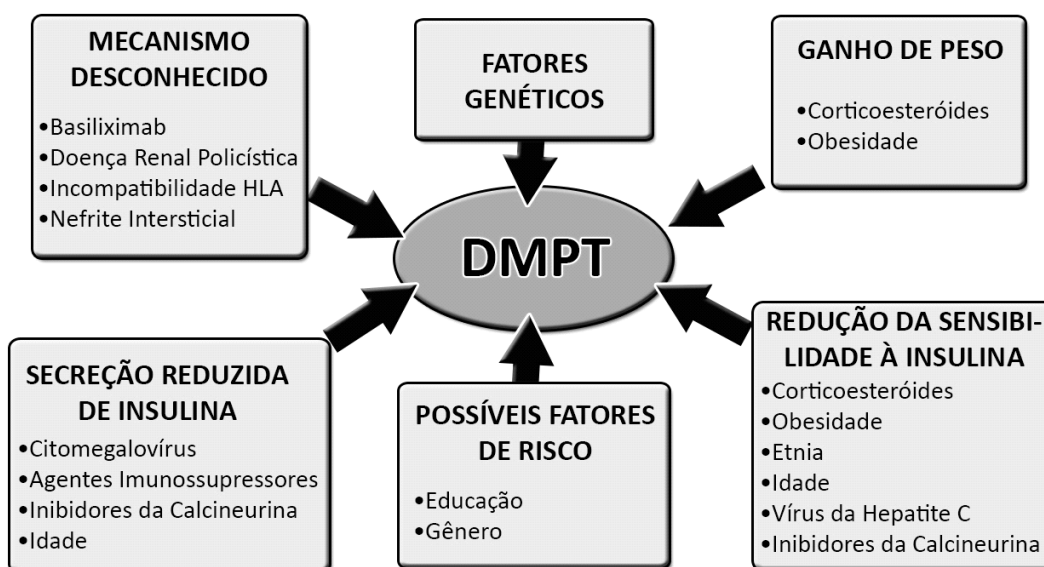
Em 2001, um estudo de coorte prospectivo que acompanhou 939 pacientes durante 10 anos mostrou que 51% dos pacientes com DMPT foram a óbito, quando comparados a um total de 25% de mortes em pacientes sem DMPT. Além disso, o risco relativo de morte em pacientes com menos de 55 anos foi significativamente maior naqueles pacientes que desenvolveram DMPT após o transplante renal (REVANUR *et al.*, 2001).

### 1.3.1 FATORES DE RISCO PARA DMPT

São muitos os fatores de risco já associados ao desenvolvimento de DMPT, dentre eles destacam-se idade avançada, história familiar de diabetes mellitus (DM), excesso de peso, comprometimento da tolerância à glicose antes do transplante, infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) e/ou citomegalovírus (CMV), enxerto de doadores falecidos e do sexo masculino, etnia não-branca, tempo de transplante, fatores genéticos, doença renal policística, hipomagnesemia e o uso de alguns imunossupressores (MONTORI *et al.*, 2002; KASISKE *et al.*, 2003; DAVIDSON *et al.*, 2004; MARRERO *et al.*, 2010; RAZEGHI *et al.*, 2010; PHAM *et al.*, 2011; GHISDAL *et al.*, 2012; TOKODAI *et al.*, 2013b).

O entendimento desses fatores de risco pré-transplante pode ser importante para adoção de medidas profiláticas assertivas, incluindo a mudança de estilo de vida e modificações na imunossupressão para postergar ou prevenir o desenvolvimento de DMPT em pacientes de risco (CHAKKERA *et al.*, 2009).

**Figura 1 - Fatores de Risco para DMPT**



Fonte: Adaptado de Stevens; Patel; Jardine, 2012.



### 1.3.1.1 IDADE

Dados da literatura mostram que a idade é um fator de risco importante para o desenvolvimento de DMPT (KASISKE *et al.*, 2003; COSIO *et al.*, 2008; RAZEGHI *et al.*, 2010; GHISDAL *et al.*, 2012; SINANGIL *et al.*, 2017). De acordo com o estudo de Cosio *et al.* (2008) pacientes transplantados com mais de 45 anos tem um risco aumentado de desenvolver DMPT. Idade acima de 50 anos foi considerada um fator de risco para desenvolvimento de DMPT em um estudo prospectivo com 90 pacientes que passaram por transplante renal (RAZEGHI *et al.*, 2010). Outro estudo verificou um aumento de 90% no Risco Relativo (RR) em pacientes transplantados renais com idade entre 45 e 49 anos e um aumento de 160% no RR em pacientes com idade maior ou igual a 60 anos (utilizando o intervalo de idade entre 18 a 44 anos como referência) (GHISDAL *et al.*, 2012).

### 1.3.1.2 ETNIA

Pacientes de origem caucasiana parecem ter menor risco para desenvolver DMPT, enquanto receptores de origem hispânica ou afro-americana tem um risco aumentado de apresentar DMPT, sendo este aumento de 35 e 68%, respectivamente. Entretanto, a incidência entre diferentes etnias ainda é discutível. (GHISDAL *et al.*, 2012; KASISKE *et al.*, 2003).

Transplantados não-brancos tem um risco mais elevado para DMPT devido ao maior risco de DM e o efeito diabetogênico diferencial dos agentes imunossupressores (MONTORI *et al.*, 2002).

### 1.3.1.3 FATORES GENÉTICOS

Vários polimorfismos genéticos estão associados ao desenvolvimento de DM. Um histórico familiar de DM positivo tem sido apontado como um risco para o desenvolvimento de DMPT em pacientes transplantados renais (SUMRANI *et al.*, 1991; RÄKEL; KARELIS, 2011). É provável que estes polimorfismos genéticos associados com o DM tradicional também estejam associados com o DMPT e que o

desenvolvimento de DMPT dependa tanto da susceptibilidade genética quanto dos fatores ambientais (STEVENS *et al.*, 2012).

O estudo de Sumrani *et al.* (1991) mostrou que 26% dos pacientes com histórico familiar de DM desenvolveram DMPT, enquanto 14% dos pacientes que não tinham histórico familiar de DM tiveram este desfecho. De acordo com um estudo de coorte com 511 pacientes transplantados renais sem diagnóstico de DM, o polimorfismo rs7903146 no gene TCF7L2 apresenta-se associado ao aumento no risco de desenvolvimento de DMPT (KANG *et al.*, 2008). A presença deste polimorfismo tem sido associada à diminuição da secreção de insulina, ao efeito de incretina e ao aumento da taxa de produção de glicose hepática em humanos (LYSSENKO *et al.*, 2007).

#### 1.3.1.4 COMPROMETIMENTO DA TOLERÂNCIA À GLICOSE

Em um estudo prospectivo com 174 pacientes acompanhados por um período de 2 anos foi verificado que 57% dos pacientes que desenvolveram DMPT tinham comprometimento da tolerância à glicose pré-transplante (>140 mg/dl às 2 horas) (MATHEW *et al.*, 2003). O estudo de Cosio *et al.* (2005) com 490 adultos transplantados mostrou que o nível de glicemia de jejum pré-transplante é o maior fator de risco para DMPT.

Em 2016, um estudo retrospectivo verificou uma associação entre a glicemia de jejum comprometida durante a primeira semana pós-transplante e o desenvolvimento de DMPT, uma vez que 67,1% dos pacientes que desenvolveram DMPT apresentaram a glicemia de jejum comprometida na primeira semana pós-transplante em comparação com apenas 8% dos pacientes do grupo que não desenvolveu DMPT (SINANGIL *et al.*, 2016).

#### 1.3.1.5 VÍRUS DA HEPATITE C E CITOMEGALOVÍRUS

O vírus da hepatite C (HCV) e o citomegalovírus (CMV) são fatores de risco para DMPT em transplantados renais (GHISDAI *et al.*, 2012). Há uma maior incidência de DM em pacientes portadores do HCV e esse risco também está presente na população transplantada (MEHTA *et al.*, 2001). O estudo de Baid *et al.*

(2001) demonstrou elevada prevalência de DMPT em pacientes HCV positivos que passaram por transplante renal. Como potenciais mecanismos para o efeito diabetogênico do HCV, pode-se citar a resistência à insulina, a diminuição da absorção da glicose hepática e o efeito citopático direto do vírus em células  $\beta$  pancreáticas (PHAM *et al.*, 2011).

Em um estudo com 160 pacientes transplantados renais sem DM e com imunossupressão à base de ciclosporina, os pacientes foram cuidadosamente monitorados para a infecção por CMV durante os 3 primeiros meses após o transplante. A incidência de DMPT neste estudo foi de 6% no grupo de pacientes sem infecção por CMV e de 26% no grupo com infecção assintomática por CMV. O grupo de pacientes com infecção por CMV tinha uma liberação média de insulina mais baixa do que o grupo controle, de maneira que a infecção assintomática por CMV foi associada a um aumento significativo no risco de DMPT (HJELMESAETH *et al.*, 2004).

#### 1.3.1.6 IMUNOSSUPRESSORES

O uso de medicamentos imunossupressores já está bem estabelecido como fator determinante para desenvolvimento de DMPT. Os imunossupressores mais fortemente associados são os corticoesteróides e os inibidores da calcineurina, tacrolimus e ciclosporina, sendo o tacrolimus mais diabetogênico que a ciclosporina (PIRSCH *et al.*, 1997; KASISKE *et al.*, 2003; WEBSTER *et al.*, 2005; WILKINSON *et al.*, 2005; COLE *et al.*, 2008; RÄKEL; KARELIS, 2011). O tacrolimus tem sido reportado por ter efeitos diabetogênicos particularmente potentes em afro-americanos comparado com brancos (NEYLAN, 1998; KASISKE *et al.*, 2003; DAVIDSON *et al.*, 2004; WILKINSON *et al.*, 2005). Em 2003, um estudo reportou uma incidência 70% maior de desenvolvimento de DMPT em pacientes tratados com tacrolimus comparado aos pacientes tratados com ciclosporina (KASISKE *et al.*, 2003). Entretanto alguns estudos afirmam que pacientes não-brancos em uso de tacrolimus tem um risco menor para o desenvolvimento de DMPT comparado a pacientes brancos, o que pode ser explicado pela farmacocinética da droga, já que de acordo com um ensaio clínico randomizado, o tacrolimus parece ter um menor

grau de absorção em pessoas de etnia afrodescendente (FELIPE *et al.*, 2002; MONTORI *et al.*, 2002).

Em uma revisão sistemática que avaliou o risco de DMPT em pacientes que receberam tacrolimus verificou que o risco de DMPT foi menor em pacientes brancos (12%) do que em pacientes não-brancos (29%). Entretanto comparado com a ciclosporina, o tacrolimus foi associado a maior risco de DMPT em pacientes brancos e não foi associado a um grande risco para DMPT se usado em doses baixas (0,15 – 0,2mg/kg/dia) (MONTORI *et al.*, 2002).

O efeito diabetogênico dos corticoesteróides depende da dose cumulativa e do tempo de terapia (PHAM *et al.*, 2011). As análises de um estudo de coorte prospectivo mostraram uma relação significativa entre as concentrações séricas de glicose de 2 horas e a dose de prednisona. O risco de desenvolvimento de DMPT foi de 5% a cada 0,01 mg/kg/dia de aumento na dose de prednisona (HJELMESAETH *et al.*, 1997). No estudo de Razhegi *et al.* (2010), a dose diária de prednisona e ciclosporina foi significativamente alta no grupo DMPT quando comparada ao grupo controle. O aumento na dose de prednisona está fortemente associado ao desenvolvimento de DMPT (HJELMESAETH *et al.*, 1997).

#### 1.3.1.7 OBESIDADE

Dados da literatura mostram que a obesidade é um fator de risco para o desenvolvimento de DMPT e está associada à redução da sobrevida do enxerto (KISSEBAH *et al.*, 1982; MARRERO *et al.*, 2010; KIM *et al.*, 2013; TOKODAI *et al.*, 2013a; b; RYAN *et al.*, 2014). De acordo com o estudo de Ghisdal *et al.* (2012), pacientes com sobrepeso ou obesidade tem um risco maior de desenvolver DMPT, com um risco relativo 1,4 vezes maior em pacientes com um índice de massa corporal (IMC) entre 25 e 30 kg/m<sup>2</sup> e um risco relativo de 1,7-1,8 vezes maior em pacientes com um IMC acima de 30 kg/m<sup>2</sup>. As análises do estudo do USDRS encontraram um RR de 1,73 para indivíduos com índice de IMC maior ou igual a 30 kg/m<sup>2</sup> quando comparados a aqueles com IMC menor que 30 kg/m<sup>2</sup> (KASISKE *et al.*, 2003).

No entanto, em uma revisão sistemática, não foi encontrada associação entre o peso ou IMC com desenvolvimento de DMPT (MONTORI *et al.*, 2002). Já, em um

estudo de coorte prospectivo não foi encontrada diferença estatística entre o peso dos pacientes antes e após o transplante e o desenvolvimento de DMPT, o que pode ser explicado por haver um pequeno número de pacientes obesos no estudo (RAZEGHI *et al.*, 2010).

O excesso de peso é o único fator de risco para DMPT que pode ser modificado antes do transplante. Por conseguinte, a orientação de perda de peso à pacientes obesos deve ser reiterada no pré-transplante. Também, a escolha de imunossupressores diabetogênicos deve ser criteriosamente avaliada (PARIKH *et al.*, 2003).

#### 1.4 GANHO DE PESO PÓS-TRANSPLANTE

O ganho de peso é comum após o transplante renal e parece desempenhar um papel expressivo no desenvolvimento de DMPT, principalmente no primeiro ano após o transplante (MOREAU *et al.*, 2006; TOKODAI *et al.*, 2013b; a). Sabe-se que esse período inicial é caracterizado pelo maior aumento do percentual de gordura, que se dá por diversos fatores, incluindo o uso dos glicocorticoides, por exemplo (HJELMESAETH *et al.*, 2001; TOKODAI *et al.*, 2013a). Uma análise retrospectiva de caso e controle mostrou que o ganho de peso rápido após o transplante aumenta o risco de desenvolver DMPT (KIM *et al.*, 2013).

Segundo estudos da literatura o aumento de peso, de IMC e a obesidade estão significativamente associados a uma pior sobrevida do enxerto (JAHROMI *et al.*, 2009; NICOLETTO *et al.*, 2014; LAFRANCA *et al.*, 2015). No estudo de Dedinská *et al.* (2015) foi identificado que a circunferência da cintura acima de 94 cm para homens e de 80 cm para mulheres foram fatores de risco independentes para DMPT (DEDINSKÁ *et al.*, 2015).

Estudos de coorte retrospectivos encontraram associação entre IMC e o desenvolvimento de DMPT (MODLIN *et al.*, 1997; IVENS *et al.*, 1999; EL-AGROUDY *et al.*, 2004). No estudo de El-Agroudyy *et al.* (2004), com uma amostra de 815 pacientes não-diabéticos transplantados renais, o aumento no peso corporal e IMC > 30kg/m<sup>2</sup> foi associado com um aumento no risco de desenvolvimento DMPT, hipertensão e hiperlipidemia.

Em um estudo de coorte retrospectiva, o aumento do IMC foi significativamente associado ao desenvolvimento de DMPT. Ainda nesse mesmo estudo, constatou-se que cada aumento de uma unidade no IMC aumentou as chances de desenvolvimento de DMPT em 22%. Entretanto, o ganho de peso foi significativamente menor nos pacientes que desenvolveram DMPT. A mediana de desenvolvimento de diabetes desse estudo ocorreu aos 3 primeiros meses de transplante (PARIKH *et al.*, 2003).

O aumento do percentual de gordura também está associado ao desenvolvimento de DMPT como foi demonstrado em um estudo de coorte com 45 pacientes transplantados (TOKODAI *et al.*, 2013a). Em um ensaio clínico randomizado que avaliou 53 pacientes, 9% da amostra apresentava IMC acima de 30 kg/m<sup>2</sup> no período pré-transplante, e após um ano de transplante, houve um aumento de 21% (MUCHA *et al.*, 2015).

Esse ganho de peso significativo pode ser explicado pelo aumento no apetite induzido por esteróides, efeitos metabólicos e retenção de água, bem como a melhora na qualidade de vida e na liberdade de escolha alimentar, que é tão restrita no período dialítico (KASISKE *et al.*, 2003). Segundo Moreau *et al.* (2006) também pode ser causado pela correção dos efeitos anorexígenos da uremia e pela terapia imunossupressora, sendo mais expressivo nos primeiros meses devido às doses elevadas de esteróides.

A obesidade pré-transplante e o ganho de peso corporal pós-transplante não foram fatores de risco para desfechos negativos para o receptor e o enxerto segundo um estudo de coorte prospectivo com 1000 pacientes transplantados renais. Cerca de 30% dos pacientes apresentaram ganho de peso corporal após transplante renal de até 10% (MARCÉN *et al.*, 2007).

Em um estudo de coorte retrospectiva, foram analisados 2168 pacientes transplantados renais, os quais foram divididos de acordo com as alterações apresentadas no primeiro ano de transplante: (1) grupo DMPT (com uma amostra de 215 pacientes); (2) grupo com glicemia de jejum comprometida (amostra de 389 pacientes); (3) grupo controle (1564 transplantados renais). Observou-se que o diagnóstico de obesidade foi mais frequente no grupo DMPT, no entanto os pacientes com DMPT tiveram menor ganho de peso no primeiro ano após o transplante. Além disso, 24% dos pacientes que desenvolveram DMPT eram obesos no momento do transplante, e o risco de desenvolvimento de DMPT aumentou 13%

para cada aumento de uma unidade de IMC, após ajustes para outras variáveis de confusão. Não foram observadas alterações nas probabilidades quando o ganho de peso foi eliminado do modelo estatístico. Foi concluído que o IMC pré-transplante, mas não o ganho de peso durante o primeiro ano pós-transplante, constitui um importante fator de risco para o desenvolvimento de DMPT (MARRERO *et al.*, 2010).

Em outro estudo retrospectivo de Tokodai *et al.* (2013), com 101 pacientes, observou-se que a taxa de aumento do IMC foi significativamente maior nos pacientes que desenvolveram DMPT e que o IMC pré-transplante não foi associado à incidência de DMPT, embora outros estudos tenham relatado essa associação (MODLIN *et al.*, 1997; IVENS *et al.*, 1999; EL-AGROUDY *et al.*, 2004; MARRERO *et al.*, 2010; TOKODAI *et al.*, 2013b).

Nesse contexto, intervenções na mudança no estilo de vida e o monitoramento do ganho de peso durante o acompanhamento ambulatorial pós-transplante parecem desempenhar um papel importante para a prevenção do DMPT, podendo ser adotadas como estratégia de manejo terapêutico. Espera-se que essas intervenções resultem na melhora da função do enxerto e em uma maior sobrevida do paciente (TOKODAI *et al.*, 2013a; b).

## **2 JUSTIFICATIVA**

Considerando-se que o desenvolvimento de DMPT está diretamente associado a desfechos negativos em pacientes transplantados renais, bem como uma menor sobrevida do enxerto e do paciente, a avaliação de fatores de risco modificáveis, tais como o excesso de peso pré-transplante e o ganho de peso aos 3 meses pós-transplante, parece ser uma questão clinicamente relevante para ser avaliada.



### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a associação do peso pré-transplante e o ganho de peso aos três meses pós-transplante e o desenvolvimento de DMPT.

#### 3.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

Avaliar o impacto de fatores de risco como idade, etnia, gênero masculino, enxerto de doador falecido, doença de base, dislipidemia e presença do vírus da Hepatite C e citomegalovírus no desenvolvimento de DMPT. Além disso, avaliar o ganho de peso aos 6 e 12 meses pós-transplante para verificar o impacto do diagnóstico de DMPT sobre o ganho de peso nestes pacientes.

## REFERÊNCIAS

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS (Brasil). Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado. **Registro Brasileiro de Transplantes**. São Paulo, p. 6-7. dez. 2016. Disponível em: <<http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2016/RBT2016-leitura.pdf>>. Acesso em: 25 abr. 2017.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care** v. 39, Suppl. 1, S:11-S24, 2017. Acesso em: 18 jan. 2017.

ALEID, H. et al. New-onset diabetes after kidney transplantation: Incidence, risk factors, and outcomes. **Saudi J Kidney Dis Transpl**, v. 27, n. 6, p. 1155-1161, 2016 Nov-Dec 2016. ISSN 1319-2442. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27900960>>. Acesso em: 10 fev. 2017.

BAID, S. et al. Posttransplant diabetes mellitus in liver transplant recipients: risk factors, temporal relationship with hepatitis C virus allograft hepatitis, and impact on mortality. **Transplantation**, v. 72, n. 6, p. 1066-72, Sep 2001. ISSN 0041-1337. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11579302>>. Acesso em: 20 mar. 2017.

BASTOS, Marco et al. Fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes mellitus pós-transplante renal. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. São Paulo, p. 271-277. abr. 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abem/v49n2/a14v49n2.pdf>>. Acesso em: 15 fev. 2017.

CHAKKERA, H. A. et al. Pilot study: association of traditional and genetic risk factors and new-onset diabetes mellitus following kidney transplantation. **Transplant Proc**, v. 41, n. 10, p. 4172-7, Dec 2009. ISSN 1873-2623. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20005362>>. Acesso em: 26 fev. 2017.

COLE, E. H. et al. Impact of acute rejection and new-onset diabetes on long-term transplant graft and patient survival. **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 3, n. 3, p. 814-21, May 2008. ISSN 1555-905X. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18322046>>. Acesso em: 22 mar. 2017.

COSIO, F. G. et al. Patient survival and cardiovascular risk after kidney transplantation: the challenge of diabetes. **Am J Transplant**, v. 8, n. 3, p. 593-9, Mar 2008. ISSN 1600-6143. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18294155>>. Acesso em: 18 mar. 2017.

\_\_\_\_\_. New onset hyperglycemia and diabetes are associated with increased cardiovascular risk after kidney transplantation. **Kidney Int**, v. 67, n. 6, p. 2415-21, Jun 2005. ISSN 0085-2538. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15882287> >. Acesso em: 18 mar. 2017.

\_\_\_\_\_. Patient survival after renal transplantation: IV. Impact of post-transplant diabetes. **Kidney Int**, v. 62, n. 4, p. 1440-6, Oct 2002. ISSN 0085-2538. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12234317> >. Acesso em: 23 mar. 2017.

DAVIDSON, J. A.; WILKINSON, A.; TRANSPLANTATION, I. E. P. O. N.-O. D. A. New-Onset Diabetes After Transplantation 2003 International Consensus Guidelines: an endocrinologist's view. **Diabetes Care**, v. 27, n. 3, p. 805-12, Mar 2004. ISSN 0149-5992. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14988309> >. Acesso em: 24 mar. 2017.

\_\_\_\_\_. New-Onset Diabetes After Transplantation 2003 International Consensus Guidelines: An endocrinologist's view. **Diabetes Care**, [s.l.], v. 27, n. 3, p.805-812, 26 fev. 2004. American Diabetes Association. Disponível em: <<http://care.diabetesjournals.org/content/27/3/805.long>>. Acesso em: 20 jan. 2017.

DEDINSKÁ, I. et al. Waist circumference as an independent risk factor for NODAT. **Ann Transplant**, v. 20, p. 154-9, Mar 2015. ISSN 2329-0358. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25791039> >. Acesso em: 11 mai. 2017.

ECKARDT, K. U. et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. **Lancet**, v. 382, n. 9887, p. 158-69, Jul 2013. ISSN 1474-547X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23727165> >. Acesso em: 29 jan. 2017.

EL-AGROUDY, A. E. et al. Weight gain after renal transplantation is a risk factor for patient and graft outcome. **Transplantation**, v. 77, n. 9, p. 1381-5, May 2004. ISSN 0041-1337. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15167594> >. Acesso em: 12 mai. 2017.

FABRIZI, F. et al. Post-transplant diabetes mellitus and HCV seropositive status after renal transplantation: meta-analysis of clinical studies. **Am J Transplant**, v. 5, n. 10, p. 2433-40, Oct 2005. ISSN 1600-6135. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16162192> >. Acesso em: 20 mar. 2017.

FELIPE, C. R. et al. The impact of ethnic miscegenation on tacrolimus clinical pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring. **Clin Transplant**, v. 16, n. 4, p. 262-72, Aug 2002. ISSN 0902-0063. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12099982> >. Acesso em: 21 mar. 2017.

GARCIA, G. G. et al. The global role of kidney transplantation. **Am J Nephrol**, v. 35, n. 3, p. 259-64, 2012. ISSN 1421-9670. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22353799> >. Acesso em: 07 fev. 2017.

GHISDAL, L. et al. New-onset diabetes after renal transplantation: risk assessment and management. **Diabetes Care**, v. 35, n. 1, p. 181-8, Jan 2012. ISSN 1935-5548. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22187441> >. Acesso em: 26 mar. 2017.

GOURISHANKAR, S. et al. Development of diabetes mellitus following kidney transplantation: a Canadian experience. **Am J Transplant**, v. 4, n. 11, p. 1876-82, Nov 2004. ISSN 1600-6135. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15476489> >. Acesso em: 12 abr. 2017.

GRASSMANN, A. et al. ESRD patients in 2004: global overview of patient numbers, treatment modalities and associated trends. **Nephrol Dial Transplant**, v. 20, n. 12, p. 2587-93, Dec 2005. ISSN 0931-0509. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16204281> >. Acesso em: 15 fev. 2017.

HALLER, M. et al. Cost-effectiveness analysis of renal replacement therapy in Austria. **Nephrol Dial Transplant**, v. 26, n. 9, p. 2988-95, Sep 2011. ISSN 1460-2385. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21310740> >. Acesso em: 25 abr. 2017.

HJELMESAETH, J. et al. Tapering off prednisolone and cyclosporin the first year after renal transplantation: the effect on glucose tolerance. **Nephrol Dial Transplant**, v. 16, n. 4, p. 829-35, Apr 2001. ISSN 0931-0509. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11274282> >. Acesso em: 24 mar. 2017.

\_\_\_\_\_. Glucose intolerance after renal transplantation depends upon prednisolone dose and recipient age. **Transplantation**, v. 64, n. 7, p. 979-83, Oct 1997. ISSN 0041-1337. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9381545> >. Acesso em: 25 mar. 2017.

\_\_\_\_\_. Asymptomatic cytomegalovirus infection is associated with increased risk of new-onset diabetes mellitus and impaired insulin release after renal transplantation. **Diabetologia**, v. 47, n. 9, p. 1550-6, Sep 2004. ISSN 0012-186X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15338129> >. Acesso em: 20 mar. 2017.

IVENS, K. et al. [Incidence of cardiovascular risk factors and complications after kidney transplantation]. **Med Klin (Munich)**, v. 94, n. 9, p. 478-84, Sep 1999. ISSN 0723-5003. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10544610> >. Acesso em: 16 abr. 2017.

JAHROMI, A.; JALALI, G. A.; ROOZBEH, J. Impact of obesity on development of chronic renal allograft dysfunction. **Saudi J Kidney Dis Transpl**, v. 20, n. 3, p. 375-7,

May 2009. ISSN 1319-2442. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19414937> >. Acesso em: 17 mai. 2017.

JENSEN, C. E.; SØRENSEN, P.; PETERSEN, K. D. In Denmark kidney transplantation is more cost-effective than dialysis. **Dan Med J**, v. 61, n. 3, p. A4796, Mar 2014. ISSN 2245-1919. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24814915> >. Acesso em: 16 fev. 2017.

KANG, E. S. et al. A variant of the transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene and the risk of posttransplantation diabetes mellitus in renal allograft recipients. **Diabetes Care**, v. 31, n. 1, p. 63-8, Jan 2008. ISSN 1935-5548. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17934151> >. Acesso em: 25 abr. 2017.

KASISKE, B. L. et al. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. **Am J Transplant**, v. 3, n. 2, p. 178-85, Feb 2003. ISSN 1600-6135. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12603213> >. Acesso em: 19 jan. 2017.

KIM, Y. et al. Patients with persistent new-onset diabetes after transplantation have greater weight gain after kidney transplantation. **J Korean Med Sci**, v. 28, n. 10, p. 1431-4, Oct 2013. ISSN 1598-6357. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24133345> >. Acesso em: 13 mai. 2017.

KISSEBAH, A. H. et al. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 54, n. 2, p. 254-60, Feb 1982. ISSN 0021-972X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7033275> >. Acesso em: 13 abr. 2017.

LAFRANCA, J. A. et al. Body mass index and outcome in renal transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. **BMC Med**, v. 13, p. 111, May 2015. ISSN 1741-7015. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25963131> >. Acesso em: 14 abr. 2017.

LYSSENKO, V. et al. Mechanisms by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes. **J Clin Invest**, v. 117, n. 8, p. 2155-63, Aug 2007. ISSN 0021-9738. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17671651> >. Acesso em: 26 mar. 2017.

MARCÉN, R. et al. High body mass index and posttransplant weight gain are not risk factors for kidney graft and patient outcome. **Transplant Proc**, v. 39, n. 7, p. 2205-7, Sep 2007. ISSN 0041-1345. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17889138> >. Acesso em: 13 jun. 2017.

MARRERO, D. et al. Pre-transplant weight but not weight gain is associated with new-onset diabetes after transplantation: a multi-centre cohort Spanish study. **NDT**

**Plus**, v. 3, n. Suppl\_2, p. ii15-ii20, Jun 2010. ISSN 1753-0784. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20508859> >. Acesso em: 20 jan. 2017.

MATHEW, J. T. et al. Post-transplant hyperglycaemia: a study of risk factors. **Nephrol Dial Transplant**, v. 18, n. 1, p. 164-71, Jan 2003. ISSN 0931-0509. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12480976> >. Acesso em: 27 abr. 2017.

MEHTA, S. H. et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. **Hepatology**, v. 33, n. 6, p. 1554, Jun 2001. ISSN 0270-9139. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11391549> >. Acesso em: 20 mar. 2017.

MODLIN, C. S. et al. Should obese patients lose weight before receiving a kidney transplant? **Transplantation**, v. 64, n. 4, p. 599-604, Aug 1997. ISSN 0041-1337. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9293872> >. Acesso em: 25 abr. 2017.

MONTORI, V. M. et al. Posttransplantation diabetes: a systematic review of the literature. **Diabetes Care**, v. 25, n. 3, p. 583-92, Mar 2002. ISSN 0149-5992. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11874952> >. Acesso em: 25 abr. 2017.

MOREAU, K. et al. Long-term evolution of body composition after renal transplantation: 5-year survey. **J Ren Nutr**, v. 16, n. 4, p. 291-9, Oct 2006. ISSN 1532-8503. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17046612> >. Acesso em: 12 jun. 2017.

MORESO, F.; HERNÁNDEZ, D. Has the survival of the graft improved after renal transplantation in the era of modern immunosuppression? **Nefrologia**, v. 33, n. 1, p. 14-26, Jan 2013. ISSN 1989-2284. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23364624> >. Acesso em: 25 mar. 2017.

MUCHA, K. et al. Weight gain in renal transplant recipients in a Polish single centre. **Ann Transplant**, v. 20, p. 16-20, Jan 2015. ISSN 2329-0358. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25567612> >. Acesso em: 20 abr. 2017.

NEYLAN, J. F. Racial differences in renal transplantation after immunosuppression with tacrolimus versus cyclosporine. FK506 Kidney Transplant Study Group. **Transplantation**, v. 65, n. 4, p. 515-23, Feb 1998. ISSN 0041-1337. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9500626> >. Acesso em: 25 mar. 2017.

NICOLETTO, B. B. et al. Effects of obesity on kidney transplantation outcomes: a systematic review and meta-analysis. **Transplantation**, v. 98, n. 2, p. 167-76, Jul 2014. ISSN 1534-6080. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24911038> >. Acesso em: 17 mai. 2017.

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. **Am J Kidney Dis**, v. 39, n. 2 Suppl 1, p. S1-266, Feb 2002. ISSN 1523-6838. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11904577> >. Acesso em: 17 jan. 2017.

OPELZ, G. Effect of the maintenance immunosuppressive drug regimen on kidney transplant outcome. **Transplantation**, v. 58, n. 4, p. 443-6, Aug 1994. ISSN 0041-1337. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8073513> >. Acesso em: 24 mar. 2017.

PARIKH, C. R. et al. Obesity as an independent predictor of posttransplant diabetes mellitus. **Transplant Proc**, v. 35, n. 8, p. 2922-6, Dec 2003. ISSN 0041-1345. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14697939> >. Acesso em: 12 mai. 2017.

PHAM, P. T. et al. New onset diabetes after transplantation (NODAT): an overview. **Diabetes Metab Syndr Obes**, v. 4, p. 175-86, 2011. ISSN 1178-7007. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21760734> >. Acesso em: 12 fev. 2017.

PIRSCH, J. D. et al. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. FK506 Kidney Transplant Study Group. **Transplantation**, v. 63, n. 7, p. 977-83, Apr 1997. ISSN 0041-1337. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9112351> >. Acesso em: 26 mar. 2017.

RAZEGHI, E. et al. The risk factors for diabetes mellitus after kidney transplantation. **Saudi J Kidney Dis Transpl**, v. 21, n. 6, p. 1038-43, Nov 2010. ISSN 1319-2442. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21060170> >. Acesso em: 25 abr. 2017. Acesso em: 15 mar. 2017.

REVANUR, V. K. et al. Influence of diabetes mellitus on patient and graft survival in recipients of kidney transplantation. **Clin Transplant**, v. 15, n. 2, p. 89-94, Apr 2001. ISSN 0902-0063. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11264633> >. Acesso em: 25 fev. 2017.

ROSENBERGER, J. et al. Factors modifying stress from adverse effects of immunosuppressive medication in kidney transplant recipients. **Clin Transplant**, v. 19, n. 1, p. 70-6, Feb 2005. ISSN 0902-0063. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15659137> >. Acesso em: 25 mar. 2017.

RYAN, K. J. et al. The effect of intensive nutrition interventions on weight gain after kidney transplantation: protocol of a randomised controlled trial. **BMC Nephrol**, v. 15, p. 148, Sep 2014. ISSN 1471-2369. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25204676> >. Acesso em: 27 mai. 2017.

RÄKEL, A.; KARELIS, A. D. New-onset diabetes after transplantation: risk factors and clinical impact. **Diabetes Metab**, v. 37, n. 1, p. 1-14, Feb 2011. ISSN 1878-1780. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21295510> >. Acesso em: 10 fev. 2017.

SARNO, G.; MUSCOGIURI, G.; DE ROSA, P. New-onset diabetes after kidney transplantation: prevalence, risk factors, and management. **Transplantation**, v. 93, n. 12, p. 1189-95, Jun 2012. ISSN 1534-6080. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22475764> >. Acesso em: 12 fev. 2017.

SINANGIL, A. et al. The incidence of new onset diabetes after transplantation and related factors: Single center experience. **Nefrologia**, v. 37, n. 2, p. 181-188, 2017 Mar - Apr 2017. ISSN 1989-2284. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28262264> >. Acesso em: 19 mai. 2017.

SIRAJ, E. S. et al. Risk factors and outcomes associated with posttransplant diabetes mellitus in kidney transplant recipients. **Transplant Proc**, v. 42, n. 5, p. 1685-9, Jun 2010. ISSN 1873-2623. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20620501> >. Acesso em: 12 fev. 2017.

STEVENS, K. K.; PATEL, R. K.; JARDINE, A. G. How to identify and manage diabetes mellitus after renal transplantation. **J Ren Care**, v. 38 Suppl 1, p. 125-37, Feb 2012. ISSN 1755-6686. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22348372> >. Acesso em: 25 jan. 2017.

SUMRANI, N. et al. Posttransplant diabetes mellitus in cyclosporine-treated renal transplant recipients. **Transplant Proc**, v. 23, n. 1 Pt 2, p. 1249-50, Feb 1991. ISSN 0041-1345. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1989201> >. Acesso em: 25 mar. 2017.

TOKODAI, K. et al. Body fat percentage as a marker of new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. **Transplant Proc**, v. 45, n. 4, p. 1544-7, May 2013a. ISSN 1873-2623. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23726616> >. Acesso em: 22 jan. 2017.

\_\_\_\_\_. Posttransplant increase of body mass index is associated with new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. **Tohoku J Exp Med**, v. 229, n. 3, p. 227-32, 2013b. ISSN 1349-3329. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23470694> >. Acesso em: 22 jan. 2017.

VAN WALRAVEN, C.; MANUEL, D. G.; KNOLL, G. Survival trends in ESRD patients compared with the general population in the United States. **Am J Kidney Dis**, v. 63, n. 3, p. 491-9, Mar 2014. ISSN 1523-6838. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24210591> >. Acesso em: 20 fev. 2017.



WEBSTER, A. C. et al. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. **BMJ**, v. 331, n. 7520, p. 810, Oct 2005. ISSN 1756-1833. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16157605> >. Acesso em: 26 mar. 2017.

WILKINSON, A. et al. Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. **Clin Transplant**, v. 19, n. 3, p. 291-8, Jun 2005. ISSN 0902-0063. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15877787> >. Acesso em: 17 mar. 2017.

WOLFE, R. A. et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. **N Engl J Med**, v. 341, n. 23, p. 1725-30, Dec 1999. ISSN 0028-4793. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10580071> >. Acesso em: 20 fev. 2017.

#### **4 ARTIGO ORIGINAL**

Revista de escolha: Transplantation Proceedings

Fator de Impacto: 0,867

ISSN: 0041-1345

**Diabetes Mellitus Pós-Transplante e Ganho de Peso em Pacientes Submetidos ao Transplante Renal: Análise de uma Coorte Histórica.**

**Acad. Alessandra Ibañez da Rosa.** Curso de Nutrição, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

**Ms. Elis Forcellini Pedrollo,** Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

**Dr. Bruna B. Nicoletto,** Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

**Dr. Roberto C. Manfro,** Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas. Faculdade de Medicina, Departamento de Medicina Interna, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. Divisão de Nefrologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brasil.

**Dr. Luiz Felipe S. Gonçalves,** Programa de Pós-Graduação em Medicina: Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. Divisão de Nefrologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brasil.

**Dr. Cristiane Bauermann Leitão,** Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Faculdade de Medicina, Departamento de Medicina Interna, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. Divisão de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brasil.

**Dr. Gabriela C. Souza** Curso de Nutrição, Faculdade de Medicina, Departamento de Nutrição, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

(UFRGS), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. Centro de Estudos em Alimentação e Nutrição (CESAN), UFRGS/HCPA, Porto Alegre, Brasil.

Endereço para correspondência do autor:

Gabriela C. Souza.

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350; sala 2201F

90035-903 – Porto Alegre, Brasil

Telefone: +55 51 33597313

Email: [gabriela.souza@ufrgs.br](mailto:gabriela.souza@ufrgs.br)

**Contagem de Palavras – Resumo: 250****Título Reduzido:** Diabetes Mellitus Pós-Transplante Renal e Ganho de Peso**Alessandra Ibañez da Rosa.** Nenhum conflito de interesse.**Elis Forcellini Pedrollo.** Nenhum conflito de interesse.**Bruna B. Nicoletto.** Nenhum conflito de interesse.**Roberto C. Manfro.** Nenhum conflito de interesse.**Luiz Felipe S. Gonçalves.** Nenhum conflito de interesse.**Cristiane Bauermann Leitão.** Nenhum conflito de interesse.**Gabriela C. Souza.** Nenhum conflito de interesse.

## Resumo

**Introdução:** O Diabetes Mellitus Pós-Transplante renal (DMPT) e o ganho de peso são consequências comuns do pós-transplante renal. Estudos apontam que o ganho de peso pode estar associado ao desenvolvimento de DMPT.

**Objetivos:** Avaliar a associação do peso pré-transplante e o ganho de peso pós-transplante aos 3 meses e o desenvolvimento de DMPT, bem como o impacto de fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes.

**Metodologia:** Trata-se de uma coorte histórica, na qual 374 pacientes transplantados renais no Hospital de Clínicas de Porto Alegre foram avaliados após um ano de transplante. Os dados sociodemográficos, laboratoriais, e clínicos foram consultados nos prontuários, bem como dos centros de diálise. Foram avaliados exames laboratoriais e peso pré-transplante. O dado de peso foi avaliado aos três, seis e doze meses após o transplante.

**Resultados:** A mediana para o desenvolvimento de DMPT foi aos dois meses pós-transplante. Não houve diferença entre os grupos para o ganho de peso aos três meses (1,2 kg (0,29) vs. 0,71 kg (0,51);  $p=0,409$ ) e seis meses (3,07 kg (0,36) vs. 1,76 kg (0,64);  $p=0,077$ ). Após um ano de transplante os pacientes que não desenvolveram diabetes ganharam mais peso (4,6 kg (0,44) vs. 2,45 kg (0,78);  $p=0,018$ ). O grupo DMPT apresentava maior nível sérico de colesterol total (170mg/dL vs. 161mg/dL;  $p=0,046$ ) e de triglicerídeos (188mg/dL vs. 144mg/dL;  $p=0,027$ ) no pré-transplante.

**Conclusão:** Pode-se concluir que um maior peso pré-transplante está associado ao DMPT e que pacientes que desenvolvem diabetes apresentam um menor ganho de peso pós-transplante renal.

**Palavras chave:** transplante renal, diabetes mellitus pós-transplante e ganho de peso.

## Introdução

O transplante renal é a terapia de substituição renal que proporciona melhor qualidade de vida ao paciente com doença renal crônica (DRC) em estágio avançado [1-3]. No ano de 2015, o Brasil foi o segundo país com maior número absoluto de transplantes renais dentre uma análise feita em 30 países, ficando atrás apenas dos Estados Unidos [4].

A terapia imunossupressora evoluiu nos últimos anos com a introdução de novos fármacos, o que permitiu uma redução das taxas de rejeição aguda (RA), bem como melhorias altamente significativas nos resultados de transplante de rim em curto prazo [5-7]. Entretanto, há uma série de modificações metabólicas adversas e complicações decorrentes da própria imunossupressão [6,8-10]. Dentre as quais, destacam-se: ganho de peso excessivo, dislipidemia, desenvolvimento de diabetes mellitus pós-transplante renal (DMPT) e doenças cardiovasculares [11-15].

Dados da literatura mostram que a obesidade é um fator de risco para o desenvolvimento de DMPT e está associada à redução da sobrevida do enxerto e do paciente [15-20]. Conforme reportam alguns achados, um índice de massa corporal (IMC)  $> 30\text{kg/m}^2$  está associado ao aumento do risco de desenvolvimento de DMPT [14, 22, 23]. O estudo de uma coorte retrospectiva que utilizou dados do United States Renal Data System (USRDS) encontrou um risco relativo de 1,73 para indivíduos com IMC maior ou igual a  $30\text{ kg/m}^2$  quando comparados a aqueles indivíduos com IMC menor que  $30\text{ kg/m}^2$  [22]. Contudo, o ganho de peso também parece desempenhar um papel importante no desenvolvimento de DMPT, conforme reportado por um estudo retrospectivo com 101 pacientes, no qual verificou-se que a taxa de aumento do IMC foi significativamente maior nos pacientes que desenvolveram DMPT (9,18% vs. 4,99%;  $p<0,05$ ) [20]. Entretanto, estas associações ainda não estão bem estabelecidas e por este motivo o presente estudo foi delineado.

Nesse contexto, a avaliação de fatores de risco modificáveis, tais como o excesso de peso pré-transplante e o ganho de peso pós-transplante parece ser uma questão clinicamente relevante para ser avaliada. Portanto, o objetivo do presente estudo foi avaliar a associação do peso pré-transplante e o ganho de peso pós-transplante aos 3 meses com o desenvolvimento de DMPT em pacientes transplantados renais, bem como avaliar o impacto de fatores de risco no

desenvolvimento de DMPT, tais como idade, etnia, gênero masculino, doador falecido, doença de base, presença do vírus da hepatite C (HCV) e/ou do citomegalovírus (CMV), nível sérico de colesterol e triglicerídeos aumentado. O ganho de peso aos 6 e 12 meses também foi avaliado para verificar o impacto do diagnóstico de DMPT sobre o ganho de peso.



## Métodos

### *Coleta de dados*

Trata-se de um estudo de coorte histórica com busca de prontuário, no qual foram incluídos 374 pacientes transplantados renais entre janeiro de 2006 e julho de 2013 no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Os dados sociodemográficos, laboratoriais e antropométricos foram consultados nos prontuários. Exames laboratoriais, tais como a creatinina sérica foram buscados nos prontuários do hospital e a taxa de filtração glomerular (TFG) foi estimada pela equação de *Modification of Diet in renal Disease* (MDRD) aos três, seis e doze meses pós-transplante. Os demais exames, como glicemia de jejum, colesterol total, triglicerídeos, colesterol-HDL e colesterol-LDL também foram buscados nos prontuários, e quando faltantes, foi feita a busca nos respectivos centros de diálise do estado.

Todos os pacientes incluídos tinham pelo menos um ano de transplante transcorrido. O diagnóstico de DMPT foi realizado através dos critérios da ADA: 1) hemoglobina glicada  $\geq 6,5\%$  ou 2) glicemia em jejum  $\geq 126$  mg/dL ou 3) glicemia 2h após administração de 75g de glicose  $\geq 200$  mg/dL ou 4) paciente apresentando sintomas clássicos de hiperglicemia, mais glicemia  $\geq 200$ mg/dL (os critérios do 1 ao 3 foram confirmados por repetição de um dos testes) [24]. Estes dados foram coletados dos prontuários do HCPA e dos centros de diálise. Os dados de peso também foram coletados de acordo com os registros de prontuários dos pacientes nos seguintes momentos: peso seco pré-transplante, aos três meses, seis meses e um ano meses após a data do transplante. Foram adotados como critérios de exclusão, idade inferior a 18 anos, diagnóstico de DM pré-transplante, óbito no primeiro ano pós-transplante, perda do enxerto no primeiro ano após o transplante, retransplante, transplante de múltiplos órgãos, e pacientes sem dados de peso de acompanhamento nos períodos estabelecidos.

### *Análise Estatística*

Os resultados do estudo foram apresentados como média e desvio padrão (DP), mediana (intervalo interquartil: P25-P75) ou número de casos (%). As variáveis

com distribuição não paramétrica sofreram transformação logarítmica. Foram utilizados teste t e qui-quadrado para comparação das variáveis clínicas e laboratoriais entre os pacientes com ou sem DMPT. Para avaliar-se a variação de peso entre pacientes com e sem DMPT utilizou-se uma análise de covariância com ajuste para valores de peso pré-transplante. Os dados foram analisados através do programa *Statistical Package for Social Sciences*, versão 20.0 (SPSS Inc, Chicago, IL).

## Resultados

Durante o período do estudo, foram incluídos 374 pacientes, dos quais 92 (24,6%) desenvolveram DMPT. A mediana de desenvolvimento de diabetes ocorreu aos 2 meses pós-transplante. As características clínicas e demográficas da população estudada estão descritas na tabela 1. Não houve diferença significativa entre os grupos para gênero, etnia, tempo de diálise, tipo de doador, função tardia do enxerto (do inglês, *DGF*) e citomegalovírus (CMV). Em relação à idade no momento do transplante, os pacientes que desenvolveram DMPT eram mais velhos ( $49,8 \pm 11,5$  vs.  $42,7 \pm 12,7$ ;  $p < 0,001$ ). Já em relação à TFG houve diferença significativa após 3 meses de transplante. O grupo que desenvolveu diabetes apresentou uma TFG menor do que o grupo que não desenvolveu ( $35$  vs.  $43$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>;  $p=0,009$ ). No que se refere à doença de base, a maior parte dos indivíduos que desenvolveram DMPT tinham como doença de base hipertensão arterial sistêmica (HAS) (39% vs. 24,8%), enquanto os pacientes sem diabetes tiveram um maior percentual de doença de base indeterminada (37,6% vs. 23,9%) e glomerulonefrite (18,8% vs. 8,7%;  $p=0,002$ ). No grupo que desenvolveu DMPT há um maior percentual de pacientes portadores de HCV (15,2% vs. 6,7%;  $p=0,023$ ).

**Tabela 1: Características clínicas e demográficas entre os grupos**

	Sem DMPT (n=282)	DMPT (n=92)	p
<b>Idade no transplante (anos)</b>	42,7 ± 12,7	49,8 ± 11,5	<0,001
<b>Gênero masculino</b>	145 (51,4)	47 (51,1)	>0,999
<b>Etnia</b>			
Caucasianos	251 (89)	83 (90,2)	0,091
Não-caucasianos	31 (11)	9 (9,8)	0,091
<b>TFG (mL/min/1,73<sup>2</sup>)</b>			
3 meses	43 (6-112)	35 (6-94)	0,009
6 meses	45 (6-86)	45 (11-86)	0,934
12 meses	50 (6-85)	48 (7-98)	0,434
<b>Peso pré-transplante (kg)</b>	65,69 ± 12,34	71,28 ± 13,21	<0,001
<b>Tempo de diálise (meses)</b>	30 (0-156)	31,5 (0-168)	0,849
<b>Doador falecido</b>	196 (69,5)	71 (77,2)	0,2
<b>Doença de base</b>			0,002
Indeterminada	106 (37,6)	22 (23,9)*	
HAS	70 (24,8)	36 (39)*	
Rins policísticos	37 (13)	16 (17,4)	
Glomerulonefrite	53 (18,8)	8 (8,7)*	
<b>DGF</b>	141 (73,8)	50 (54,3)	0,586
<b>HCV</b>	19 (6,7)	14 (15,2)	0,023
<b>CMV</b>	53 (18,9)	21 (22,8)	0,498

HCV = Vírus da hepatite C, DMPT = Diabetes mellitus pós-transplante, DGF= delayed graft failure, CMV= citomegalovírus, TFG = taxa de filtração glomerular. \*Análise de resíduos ajustados, juntamente com o teste qui-quadrado.

Os exames laboratoriais estavam disponíveis em um subgrupo de pacientes (sem DMPT n = 150; com DMPT n= 46) e estes dados estão apresentados na tabela

2. Verificou-se uma diferença significativa entre os grupos com relação aos níveis de colesterol total no qual o grupo que desenvolveu diabetes teve maiores níveis séricos de colesterol total quando comparado ao grupo que não desenvolveu (170mg/dL vs. 161mg/dl;  $p=0,046$ ) e ao TGL (188mg/dl vs. 144mg/dL;  $p=0,027$ ). No entanto, nos demais exames, como glicemia de jejum, HDL-colesterol e LDL-colesterol não foi verificada diferença estatisticamente significativa.

**Tabela 2: Valores de mediana e intervalo interquartilico de exames laboratoriais pré-transplante**

<b>Exame (n)</b>	<b>Sem DMPT (150)</b>	<b>DMPT (46)</b>	<b>p</b>
<b>Glicemia de jejum</b> (mg/dL)	90 (59-184)	89 (55-466)	0,93
<b>Colesterol total</b> (mg/dL)	161(85-294)	170 (72-292)	0,046
<b>HDL-colesterol</b> (mg/dL)	38 (19-86)	36,5 (16-83)	0,413
<b>LDL- colesterol</b> (mg/dL)	93,5 (37-229)	100 (31-167)	0,81
<b>Triglicerídeos</b> (mg/dL)	144 (38-470)	188 (27-536)	0,027

DMPT = Diabetes melitus pós-transplante, HDL= High Density Lipoprotein, LDL= Low Density Lipoprotein.

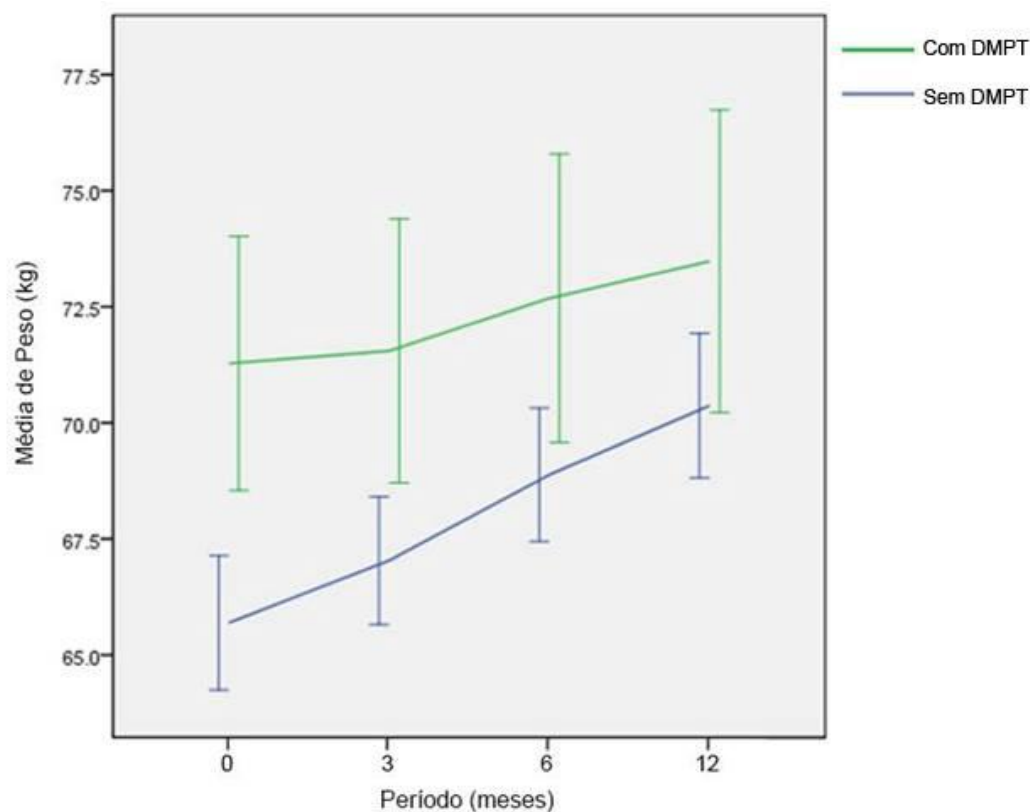
A variação de peso aos 3 meses, 6 meses e 12 meses após a data do transplante é apresentada na tabela 3. Não foi encontrada diferença entre os dois grupos aos 3 e aos 6 meses pós-transplante. Contudo, aos 12 meses verificou-se uma diferença significativa na variação de peso entre o grupo sem DMPT e o grupo com DMPT (4,6 (0,44) vs. 2,45 (0,78);  $p=0,018$ ). Para analisar-se a variação de peso entre os grupos nos diferentes momentos após o transplante, os valores de peso pré-transplante foram ajustados por análise de covariância (ancova), utilizando-se erro padrão para descrição da tabela.

**Tabela 3. Média de variação de peso entre os grupos**

	<b>Sem DMPT (n=282)</b>	<b>DMPT (n=92)</b>	<b>p</b>
<b>Varição de peso 3 meses (kg)</b>	1,2 (0,29)	0,71 (0,51)	0,409
<b>Varição de peso 6 meses (kg)</b>	3,07 (0,36)	1,76 (0,64)	0,077
<b>Varição de peso 12 meses (kg)</b>	4,6 (0,44)	2,45 (0,78)	0,018

Os dados foram expressos em média e erro padrão. DMPT = Diabetes mellitus pós-transplante

A figura 1 apresenta a variação de peso entre os grupos sem DMPT e com DMPT. De acordo com o gráfico, pode-se verificar que os pacientes que desenvolveram DMPT apresentavam um peso seco pré-transplante superior aos pacientes que não desenvolveram diabetes. Em contrapartida, o grupo que não desenvolveu DMPT apresentou um maior ganho de peso ao longo de um ano.

**Figura 1.** Média de variação de peso pré e pós-transplante

## Discussão

No presente estudo um maior peso pré-transplante está associado ao DMPT e os pacientes que desenvolvem diabetes apresentam um menor ganho de peso no pós-transplante renal. Além disso, os fatores de risco que foram associados ao desenvolvimento de DMPT neste estudo foram a idade no momento do transplante, hipertensão, diagnóstico de HCV, níveis aumentados de colesterol total, triglicerídeos e excesso de peso pré-transplante.

Outros estudos também verificaram que a idade avançada é um fator de risco importante para o desenvolvimento de diabetes [14, 22, 25, 26]. Em um estudo de coorte prospectivo no qual 109 pacientes transplantados foram incluídos, associou-se como fatores de risco para DMPT: idade maior que 50 anos, história de hipertensão, doença policística renal, tempo de diálise maior que um ano antes do transplante, histórico familiar de DM, dose diária de prednisona  $\geq 15$ mg/dia e ciclosporina  $\geq 240$ mg/dia [26]. Além disso, sabe-se que a etnia é apontada como um

fator de risco para o desenvolvimento de DMPT [14, 22, 27]. Entretanto, no presente estudo não foi verificada associação entre etnia e DMPT.

Conforme reportado, no grupo DMPT um maior percentual de pacientes apresentou HAS como etiologia da DRC. O mesmo foi relatado em um estudo prospectivo com 90 pacientes submetidos a transplante renal, no qual o grupo que desenvolveu diabetes apresentou um maior percentual de HAS como doença de base em comparação com o outro grupo (30% vs. 18,3%) [26].

Há uma maior incidência de diabetes em pacientes portadores do HCV e esse risco também está presente na população transplantada [28]. Estudos verificaram que o HCV está fortemente associado ao desenvolvimento de DMPT, o que também foi encontrado no presente estudo [12, 13, 17, 29, 30]. Uma metanálise que analisou 10 ensaios clínicos, totalizando 2502 pacientes verificou uma associação significativa e independente entre o HCV e o desenvolvimento de DMPT [13]. Como potenciais mecanismos para o efeito diabetogênico do HCV, pode-se citar a resistência à insulina, a diminuição da absorção da glicose hepática e o efeito citopático direto do vírus em células  $\beta$  pancreáticas [31].

Alguns estudos verificaram associação entre triglicerídeos e o desenvolvimento de diabetes pós-transplante [11, 17, 18, 32]. Segundo Cosio et al. a hipertrigliceridemia é um fator de risco independente para DMPT, a presença de altos níveis séricos de triglicerídeos está relacionada com o subsequente desenvolvimento de hiperglicemia [18]. Um estudo recente que analisou retrospectivamente os dados de 420 pacientes, também encontrou associação entre o colesterol total pré-transplante e o desenvolvimento de DMPT, uma vez que o grupo que desenvolveu diabetes apresentou níveis séricos de colesterol total superiores ao grupo que não desenvolveu (214 mg/dL vs. 191mg/dL;  $p < 0,001$ ) [32].

No presente estudo foi observado que a mediana de desenvolvimento de diabetes ocorreu aos 2 meses pós-transplante. Os pacientes que desenvolveram DMPT apresentavam um peso pré-transplante superior quando comparados aos pacientes que não desenvolveram a doença. Já o ganho de peso aos 3 meses não foi significativo, dessa maneira, não pode ser considerado um fator de risco para o desenvolvimento de DMPT.

Em contrapartida, houve diferença entre os grupos em relação ao ganho de peso aos 12 meses pós-transplante, uma vez que o grupo que desenvolveu diabetes ganhou significativamente menos peso. É plausível a hipótese de que os pesos

reportados após o diagnóstico de DMPT possivelmente tenham sido influenciados médicas e talvez acompanhamento nutricional, a fim de minimizar o ganho de peso.

Existe na literatura estudos apontando a associação entre IMC e o desenvolvimento de DMPT [23, 33, 34]. Em um estudo de coorte retrospectivo, no qual foram analisados 2168 pacientes transplantados renais, observou-se que o diagnóstico de obesidade foi mais frequente no grupo DMPT, com 25% de obesos no momento do transplante. No entanto, os pacientes com DMPT tiveram menor ganho de peso no primeiro ano após o transplante, o que corrobora com o encontrado em nosso estudo [17].

O mesmo verificou-se em um estudo de caso controle aninhado com 270 pacientes, no qual o grupo que desenvolveu diabetes também ganhou menos peso quando comparado ao grupo sem diabetes [35]. No mesmo contexto, o estudo de Parikh et al., reportou que o aumento do IMC estava associado ao desenvolvimento de DMPT, uma vez que o aumento de uma unidade no IMC aumentou a probabilidade de desenvolvimento de diabetes em 22%. Entretanto, nesse mesmo estudo o ganho de peso foi significativamente menor nos pacientes que desenvolveram DMPT [36].

No entanto, em outros dois estudos o ganho de peso foi significativamente maior nos pacientes que desenvolveram DMPT [19, 20]. Em um estudo de coorte retrospectivo com 101 pacientes, observou-se que a taxa de aumento do IMC foi significativamente maior nos pacientes que desenvolveram DMPT. Entretanto, nesse mesmo estudo, o IMC pré-transplante não foi associado à incidência de DMPT [20], embora outros estudos tenham relatado essa associação [17, 20, 23, 33, 34]. Outro estudo retrospectivo de Tokodai et al. com 45 transplantados renais, avaliou o percentual de gordura através de bioimpedância (InBody 3.0) e verificou que o grupo que desenvolveu DMPT ganhou um maior percentual de gordura [19].

Interessantemente sabe-se que um dos fatores de risco determinantes para o desenvolvimento de DMPT é a obesidade [19-21, 37], e no presente estudo, os pacientes com maior peso pré-transplante, de fato, desenvolveram mais diabetes. Todavia, esses mesmos pacientes ganharam menos peso. Marrero et al. levanta a hipótese de que é possível que os pacientes que apresentam DMPT possam apresentar distúrbios metabólicos subjacentes que evitem o ganho de peso. Bem como, há a possibilidade de um controle dietético rigoroso ou uma redução mais rápida de esteróides tenha sido realizada no grupo DMPT [17].



O estudo apresentou algumas limitações a serem consideradas: 1) O fato do delineamento ser uma coorte histórica; 2) a falta de dados de exames laboratoriais pré-transplante, uma vez que os centros de diálise seguem apenas o protocolo obrigatório de exames laboratoriais, de acordo com a portaria Nº 389; portanto, só monitoram a glicemia de jejum em pacientes diabéticos; 3) a ausência do dado de estatura nos prontuários, o que impossibilitou o cálculo de IMC para comparação entre os grupos e 4) a inexistência de dados sobre quais pacientes faziam acompanhamento nutricional regular, o que pode ter interferido no ganho de peso entre os grupos.

Contudo, o presente estudo é de grande relevância para o âmbito clínico. embora apresente algumas limitações, possui um poder amostral significativo e pode identificar fatores de risco pré-transplante que parecem ser importantes no desenvolvimento de DMPT. Destacam-se nesse trabalho alguns fatores de risco modificáveis, que podem ser explorados em futuros ensaios clínicos acerca do tema.

## **Conclusão**

Sendo assim, pode-se concluir que pacientes com maior peso pré-transplante desenvolveram mais DMPT. Uma vez que a obesidade é um fator de risco modificável e que pode potencializar desfechos negativos como o desenvolvimento de diabetes, supõe-se que adotar medidas de avaliação antropométrica e intervenção dietética para pacientes no pré-transplante poderia ser uma estratégia profilática e benéfica, que talvez pudesse vir a minimizar a incidência de DMPT. Nesse mesmo contexto, considerando-se que os pacientes que não desenvolveram diabetes ganharam significativamente mais peso em um ano de transplante quando comparados aos pacientes diabéticos, supõe-se que o acompanhamento nutricional regular como estratégia terapêutica deveria ser empregado para todo transplantado renal.

## **Referências**

- [1] Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999;341(23):1725-30.

- [2] Haller M, Gutjahr G, Kramar R, Harnoncourt F, Oberbauer R. Cost-effectiveness analysis of renal replacement therapy in Austria. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(9):2988-95.
- [3] Jensen CE, Sørensen P, Petersen KD. In Denmark kidney transplantation is more cost-effective than dialysis. *Dan Med J*. 2014;61(3):A4796.
- [4] Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos. Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado. Registro Brasileiro de Transplantes. São Paulo, 2016.
- [5] Nicoletto BB, Fonseca NK, Manfro RC, Gonçalves LF, Leitão CB, Souza GC. Effects of obesity on kidney transplantation outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation*. 2014;98(2):167-76.
- [6] Moreso F, Hernández D. Has the survival of the graft improved after renal transplantation in the era of modern immunosuppression? *Nefrologia*. 2013;33(1):14-26.
- [7] Moreau K, Chauveau P, Martin S, El-Haggan W, Barthe N, Merville P, et al. Long-term evolution of body composition after renal transplantation: 5-year survey. *J Ren Nutr*. 2006;16(4):291-9.
- [8] Opelz G. Effect of the maintenance immunosuppressive drug regimen on kidney transplant outcome. *Transplantation*. 1994;58(4):443-6.
- [9] Rosenberger J, Geckova AM, Dijk JP, Roland R, Heuvel WJ, Groothof F JW. Factors modifying stress from adverse effects of immunosuppressive medication in kidney transplant recipients. *Clin Transplant*. 2005;19(1):70-6.
- [10] Garcia GG, Harden P, Chapman J, 2012 WKDSC. The global role of kidney transplantation. *Am J Nephrol*. 2012;35(3):259-64.
- [11] Davidson JA, Wilkinson A, Transplantation IEPoN-ODa. New-Onset Diabetes After Transplantation 2003 International Consensus Guidelines: an endocrinologist's view. *Diabetes Care*. 2004;27(3):805-12.
- [12] Gourishankar S, Jhangri GS, Tonelli M, Wales LH, Cockfield SM. Development of diabetes mellitus following kidney transplantation: a Canadian experience. *Am J Transplant*. 2004;4(11):1876-82.
- [13] Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Bunnapradist S, Kanwal F, Dulai G. Post-transplant diabetes mellitus and HCV seropositive status after renal transplantation: meta-analysis of clinical studies. *Am J Transplant*. 2005;5(10):2433-40.

- [14] Ghisdal L, Van Laecke S, Abramowicz MJ, Vanholder R, Abramowicz D. New-onset diabetes after renal transplantation: risk assessment and management. *Diabetes Care*. 2012;35(1):181-8.
- [15] van Walraven C, Manuel DG, Knoll G. Survival trends in ESRD patients compared with the general population in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(3):491-9.
- [16] Kissebah AH, Vydelingum N, Murray R, Evans DJ, Hartz AJ, Kalkhoff RK, et al. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982;54(2):254-60.
- [17] Marrero D, Hernandez D, Tamajón LP, Rivero M, Lampreabe I, Checa MD, et al. Pre-transplant weight but not weight gain is associated with new-onset diabetes after transplantation: a multi-centre cohort Spanish study. *NDT Plus*. 2010;3(Suppl\_2):ii15-ii20.
- [18] Cosio FG, Pesavento TE, Kim S, Osei K, Henry M, Ferguson RM. Patient survival after renal transplantation: IV. Impact of post-transplant diabetes. *Kidney Int*. 2002;62(4):1440-6.
- [19] Tokodai K, Amada N, Kikuchi H, Haga I, Takayama T, Nakamura A. Body fat percentage as a marker of new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2013;45(4):1544-7.
- [20] Tokodai K, Amada N, Kikuchi H, Haga I, Takayama T, Nakamura A. Posttransplant increase of body mass index is associated with new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Tohoku J Exp Med*. 2013;229(3):227-32.
- [21] Ryan KJ, Casas JM, Mash LE, McLellan SL, Lloyd LE, Stinear JW, et al. The effect of intensive nutrition interventions on weight gain after kidney transplantation: protocol of a randomised controlled trial. *BMC Nephrol*. 2014;15:148.
- [22] Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant*. 2003;3(2):178-85.
- [23] el-Agroudy AE, Wafa EW, Gheith OE, Shehab el-Dein AB, Ghoneim MA. Weight gain after renal transplantation is a risk factor for patient and graft outcome. *Transplantation*. 2004;77(9):1381-5.
- [24] ADA. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2016. p. S14.

- [25] Cosio FG, Hickson LJ, Griffin MD, Stegall MD, Kudva Y. Patient survival and cardiovascular risk after kidney transplantation: the challenge of diabetes. *Am J Transplant.* 2008;8(3):593-9.
- [26] Razeghi E, Heydarian P, Amerian M, Pourmand G. The risk factors for diabetes mellitus after kidney transplantation. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2010;21(6):1038-43.
- [27] Montori VM, Basu A, Erwin PJ, Velosa JA, Gabriel SE, Kudva YC. Posttransplantation diabetes: a systematic review of the literature. *Diabetes Care.* 2002;25(3):583-92.
- [28] Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, Strathdee SA, Szklo M, Thomas DL. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Hepatology.* 2001;33(6):1554.
- [29] Gürsoy M, Güvener N, Köksal R, Karavelioğlu D, Baysal C, Ozdemir N, et al. Impact of HCV infection on development of posttransplantation diabetes mellitus in renal allograft recipients. *Transplant Proc.* 2000;32(3):561-2.
- [30] Baid S, Cosimi AB, Farrell ML, Schoenfeld DA, Feng S, Chung RT, et al. Posttransplant diabetes mellitus in liver transplant recipients: risk factors, temporal relationship with hepatitis C virus allograft hepatitis, and impact on mortality. *Transplantation.* 2001;72(6):1066-72.
- [31] Pham PT, Pham PM, Pham SV, Pham PA, Pham PC. New onset diabetes after transplantation (NODAT): an overview. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2011;4:175-86.
- [32] Sinangil A, Celik V, Barlas S, Koc Y, Basturk T, Sakaci T, et al. The incidence of new onset diabetes after transplantation and related factors: Single center experience. *Nefrologia.* 2017;37(2):181-8.
- [33] Ivens K, Aker S, Grabensee B, Heering P. [Incidence of cardiovascular risk factors and complications after kidney transplantation]. *Med Klin (Munich).* 1999;94(9):478-84.
- [34] Modlin CS, Flechner SM, Goormastic M, Goldfarb DA, Papajcik D, Mastroianni B, et al. Should obese patients lose weight before receiving a kidney transplant? *Transplantation.* 1997;64(4):599-604.
- [35] Nicoletto BB, Souza GC, Fonseca NK, Centenaro A, Manfro RC, Canani LH, et al. Association between 276G/T adiponectin gene polymorphism and new-onset diabetes after kidney transplantation. *Transplantation.* 2013;96(12):1059-64.

[36] Parikh CR, Klem P, Wong C, Yalavarthy R, Chan L. Obesity as an independent predictor of posttransplant diabetes mellitus. *Transplant Proc.* 2003;35(8):2922-6.

[37] Kim Y, Kim JR, Choi H, Hwang JW, Jang HR, Lee JE, et al. Patients with persistent new-onset diabetes after transplantation have greater weight gain after kidney transplantation. *J Korean Med Sci.* 2013;28(10):1431-4.

## **NORMAS PARA PUBLICAÇÃO DA REVISTA TRANSPLANTATION PROCEEDINGS**

*Transplantation Proceedings* is a peer-reviewed journal. Contributions are only accepted for publication that add substantial information to the already published literature.

*Transplantation Proceedings* considers manuscripts for publication in association with congresses, symposia or meetings as well as manuscripts for publication which ARE NOT associated with congresses, symposia or meetings. Please note that there are different submission procedures for these two types of manuscripts. Please see important information below.

All manuscripts submitted to *Transplantation Proceedings* must contain a Title page according to the description below, an Abstract of no more than 250 words (double spaced); at least three double spaced pages of text including fully cited References and a Table or Figure to describe the data.

### **MANUSCRIPTS IN ASSOCIATION WITH A CONGRESS, SYMPOSIUM, OR MEETING**

These manuscripts may be submitted at the time of the meeting to authorized *Transplantation Proceedings* representatives, through EES by selection of the correct meeting name Article Type, or in some instances an agreement is made between the Society and the Journal to allow EMAILED versions with the meeting name in the subject line for identification. Authors will be informed by the *Transplantation Proceeding* Editorial Office of the method to be used in submitting manuscripts.

### **ORIGINAL WORKS MANUSCRIPTS--NOT ASSOCIATED WITH A MEETING**

These manuscripts are considered for an issue dedicated to original works; they are peer-reviewed. Manuscripts considered for this issue are submitted online through EES at <http://ees.elsevier.com/transproc>. After authors register with a user name and password, they must follow the detailed instructions and links on the site to upload the manuscript and required forms. Authors are contacted electronically regarding the outcome of their manuscript; they may visit their homepage to monitor the status. Authors are forbidden to submit the same manuscript for a meeting as well as through EES.

## **PAGE CHARGES**

Authors must be aware that they are responsible for all manuscript page charges if their submission is accepted for publication. Manuscript page charges are based on the number of typed, submitted pages, NOT on the number of printed pages. Each Table and each Figure counts as one manuscript page each. Use of color will increase the page charges, and authors will be notified of the additional charge following submission.

If the manuscript is accepted for publication, authors will be notified of any complimentary pages and will be invoiced by our publisher, Elsevier, for any pages in excess at US\$99.95 each.

### *Manuscripts in Association With a Congress, Symposium, or Meeting*

Transplantation Proceedings DOES NOT automatically provide complimentary pages to authors of manuscripts associated with a congress, symposium, or meeting. The Financial Responsibility Form must accompany all submissions. Authors must assume they are responsible for charges for all pages at US\$99.95 each.

If the meeting organizers agree to provide complimentary pages to the authors, they are instructed to provide us with written permission, which we must receive directly from the organizers.

### *Original Works Manuscripts*

Authors of original works manuscripts submitted online through EES for one of our dedicated issues published twice per year and NOT associated with a meeting are granted 3 complimentary pages by Transplantation Proceedings. If accepted for publication, authors are responsible for the remaining page charges at US\$99.95 each, payable upon invoice by our publisher, Elsevier.

## **Submission checklist**

You can use this list to carry out a final check of your submission before you send it to the journal for review. Please check the relevant section in this Guide for Authors for more details.

### **Ensure that the following items are present:**

One author has been designated as the corresponding author with contact details:

- E-mail address
- Full postal address

All necessary files have been uploaded:

*Manuscript.*

- Include keywords
- All figures (include relevant captions)
- All tables (including titles, description, footnotes)
- Ensure all figure and table citations in the text match the files provided
- Indicate clearly if color should be used for any figures in print

*Graphical Abstracts / Highlights files* (where applicable)

*Supplemental files* (where applicable)

Further considerations:

- Manuscript has been 'spell checked' and 'grammar checked'
- All references mentioned in the Reference List are cited in the text, and vice versa
- Permission has been obtained for use of copyrighted material from other sources (including the Internet)
- A competing interests statement is provided, even if the authors have no competing interests to declare
- Journal policies detailed in this guide have been reviewed
- Referee suggestions and contact details provided, based on journal requirements

### **Ethics in publishing**

Please see our information pages on Ethics in publishing and Ethical guidelines for journal publication.

### **Human and animal rights**

If the work involves the use of human subjects, the author should ensure that the work described has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World



Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans; Uniform Requirements for manuscripts submitted to Biomedical journals. Authors should include a statement in the manuscript that informed consent was obtained for experimentation with human subjects. The privacy rights of human subjects must always be observed.

All animal experiments should comply with the ARRIVE guidelines and should be carried out in accordance with the U.K. Animals (Scientific Procedures) Act, 1986 and associated guidelines, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, or the National Institutes of Health guide for the care and use of Laboratory animals (NIH Publications No. 8023, revised 1978) and the authors should clearly indicate in the manuscript that such guidelines have been followed.

### **Declaration of interest**

All authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence (bias) their work. Examples of potential conflicts of interest include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding. If there are no conflicts of interest then please state this: 'Conflicts of interest: none'

### **. Conflict of interest**

All authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence (bias) their work. Examples of potential conflicts of interest include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding. See also <http://www.elsevier.com/conflictsofinterest>.

All authors must complete the conflict of interest form developed by the International Committee of Medical Journal Editors. The form is designed to be completed online and each and every author must complete a form. The conflict of interest form(s) must be uploaded to EES by the corresponding author with the manuscript.

If conflict of interest forms are not provided upon submission, your submission will be returned to you with a request that you provide forms for all authors. Your manuscript will not be considered for publication by editors or reviewers until all conflict of interest forms have been received. Please contact the Editorial Office at [bjohnson@transplantation-proceedings.org](mailto:bjohnson@transplantation-proceedings.org) if you have any difficulty completing the form.

### **Submission declaration and verification**

Submission of an article implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract or as part of a published lecture or academic thesis or as an electronic preprint, see 'Multiple, redundant or concurrent publication' section of our ethics policy for more information), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, including electronically without the written consent of the copyright-holder. To verify originality, your article may be checked by the originality detection service CrossCheck.

#### *Article transfer service*

This journal is part of our Article Transfer Service. This means that if the Editor feels your article is more suitable in one of our other participating journals, then you may be asked to consider transferring the article to one of those. If you agree, your article will be transferred automatically on your behalf with no need to reformat. Please note that your article will be reviewed again by the new journal

#### **Copyright**

Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete a 'Journal Publishing Agreement' An e-mail will be sent to the corresponding author confirming receipt of the manuscript together with a 'Journal Publishing Agreement' form or a link to the online version of this agreement.

Subscribers may reproduce tables of contents or prepare lists of articles including abstracts for internal circulation within their institutions. Permission of the Publisher is required for resale or distribution outside the institution and for all other derivative works, including compilations and translations. If excerpts from other copyrighted works are included, the author(s) must obtain written permission from the copyright owners and credit the source(s) in the article. Elsevier has preprinted forms for use by authors in these cases.

For open access articles: Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete an 'Exclusive License Agreement' Permitted third party reuse of open access articles is determined by the author's choice of user license.

#### **Author rights**

As an author you (or your employer or institution) have certain rights to reuse your work.

### *Elsevier supports responsible sharing*

Find out how you can share your research published in Elsevier journals.

### **Role of the funding source**

You are requested to identify who provided financial support for the conduct of the research and/or preparation of the article and to briefly describe the role of the sponsor(s), if any, in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the article for publication. If the funding source(s) had no such involvement then this should be stated.

### *Funding body agreements and policies*

Elsevier has established a number of agreements with funding bodies which allow authors to comply with their funder's open access policies. Some funding bodies will reimburse the author for the Open Access Publication Fee. Details of existing agreements are available online.

After acceptance, open access papers will be published under a noncommercial license. For authors requiring a commercial CC BY license, you can apply after your manuscript is accepted for publication.

### **Open access**

- This journal offers authors a choice in publishing their research:
- Articles are freely available to both subscribers and the wider public with permitted reuse.
- An open access publication fee is payable by authors or on their behalf, e.g. by their research funder or institution.

### ***Subscription***

Articles are made available to subscribers as well as developing countries and patient groups through our universal access programs.

No open access publication fee payable by authors.

Regardless of how you choose to publish your article, the journal will apply the same peer review criteria and acceptance standards.

For open access articles, permitted third party (re)use is defined by the following Creative Commons user licenses:

*Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs (CC BY-NC-ND)*

For non-commercial purposes, lets others distribute and copy the article, and to include in a collective work (such as an anthology), as long as they credit the author(s) and provided they do not alter or modify the article.

The open access publication fee for this journal is **USD 2500**, excluding taxes.

*Green open access*

Authors can share their research in a variety of different ways and Elsevier has a number of green open access options available. We recommend authors see our green open access page for further information. Authors can also self-archive their manuscripts immediately and enable public access from their institution's repository after an embargo period. This is the version that has been accepted for publication and which typically includes author-incorporated changes suggested during submission, peer review and in editor-author communications. Embargo period: For subscription articles, an appropriate amount of time is needed for journals to deliver value to subscribing customers before an article becomes freely available to the public. This is the embargo period and it begins from the date the article is formally published online in its final and fully citable form. This journal has an embargo period of 12 months.

*Elsevier Publishing Campus*

The Elsevier Publishing Campus ([www.publishingcampus.com](http://www.publishingcampus.com)) is an online platform offering free lectures, interactive training and professional advice to support you in publishing your research. The College of Skills training offers modules on how to prepare, write and structure your article and explains how editors will look at your paper when it is submitted for publication. Use these resources, and more, to ensure that your submission will be the best that you can make it.

*Language (usage and editing services)*

Please write your text in good English (American or British usage is accepted, but not a mixture of these). Authors who feel their English language manuscript may require editing to eliminate possible grammatical or spelling errors and to conform to correct scientific English may wish to use the English Language Editing service available from Elsevier's WebShop.

## **Submission**

Our online submission system guides you stepwise through the process of entering your article details and uploading your files. The system converts your article files to a single PDF file used in the peer-review process. Editable files (e.g., Word, LaTeX) are required to typeset your article for final publication. All correspondence, including notification of the Editor's decision and requests for revision, is sent by e-mail.

Submission to this journal for ORIGINAL WORKS MANUSCRIPTS NOT ASSOCIATED WITH A MEETING ARE THROUGH EES ONLINE ONLY BY SELECTION OF ARTICLE TYPE: ORIGINAL WORKS. You will be guided stepwise through the creation and uploading of your files. The system automatically converts Word files to a single PDF file of the article, which is used in the peer-review process. Please note that even though manuscript Word files are converted to PDF files at submission for the review process, these Word files are required for further processing after acceptance. All correspondence, including notification of the Editor's decision and requests for revision, takes place by e-mail removing the need for a paper trail.

MANUSCRIPTS ASSOCIATED WITH A CONGRESS, SYMPOSIUM, OR MEETING: AUTHORS WILL BE INSTRUCTED BY THE JOURNAL OFFICE OF THE METHOD TO BE USED IN SUBMITTING THEIR MANUSCRIPTS FOR CONSIDERATION FOR PUBLICATION IN THIS JOURNAL.

## **Use of Word Processing Software**

It is important that the file be saved as a Word file, PC only and not as a PDF. The text should be in single-column format. Keep the layout of the text as simple as possible. Most formatting codes will be removed and replaced on processing the article. In particular, do not use the word processor's options to justify text or to hyphenate words. However, do use bold face, italics, subscripts, superscripts etc. When preparing tables, if you are using a table grid, use only one grid for each individual table and not a grid for each row. If no grid is used, use tabs, not spaces, to align columns. The electronic text should be prepared in a way very similar to that of conventional manuscripts (see also the Guide to Publishing with Elsevier: <http://www.elsevier.com/guidepublication>). Note that source files of figures, tables and text graphics will be required whether or not you embed your figures in the text. See also the section on Electronic artwork. To avoid unnecessary errors you are strongly advised to use the 'spell-check' and 'grammar-check' functions of your word processor.

## **Article structure**

### *Subdivision - unnumbered sections*

Divide your article into clearly defined sections. Each subsection is given a brief heading. Each heading should appear on its own separate line. Subsections should be used as much as possible when cross-referencing text: refer to the subsection by heading as opposed to simply 'the text'.

### *Title page*

State the Title of the manuscript clearly by spelling out all words without use of abbreviations. If the study relates to animals, place the species in the title. If it is a Case Report, state "A Case Report" in the title.

### *Abstract*

Limit the Abstract to 250 words and do not include Tables/Figures or References.

### *Introduction*

State the objectives of the work and provide an adequate background, avoiding a detailed literature survey or a summary of the results.

### *Material and methods*

Provide sufficient detail to allow the work to be reproduced. Methods which are well-known and already published should be indicated by a reference: only relevant modifications should be described. Statistical techniques using univariate, multivariate and/or receiver operating characteristic analyses must be described in detail.

### *Results*

Results should be clear and concise.

### *Discussion*

This should explore the significance of the results of the work, not repeat them. Include a detailed discussion of published literature in relation to the results in the present contribution.

### *Conclusions*

The main conclusions of the study may be presented in a short Conclusions section, which may stand alone or form a subsection of a Discussion or Results and Discussion section.

### **Essential Title Page Information**

• **Title.** Concise and informative. State the Title of the manuscript clearly by spelling out all words without use of abbreviations. If the study relates to animals, place the species in the title. If it is a Case Report, state “A Case Report” in the title.

• **Author names and affiliations.** Where the family name may be ambiguous (e.g., a double name), please indicate this clearly. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lower-case superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the e-mail address of each author.

• **Corresponding author.** Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. **Ensure that phone numbers (with country and area code) are provided in addition to the e-mail address and the complete postal address. Contact details must be kept up to date by the corresponding author.**

• **Present/permanent address.** If an author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a 'Present address' (or 'Permanent address') may be indicated as a footnote to that author's name. The address at which the author actually did the work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are used for such footnotes.

### **Structured abstract**

A structured abstract, by means of appropriate headings, should provide the context or background for the research and should state its purpose, basic procedures (selection of study subjects or laboratory animals, observational and analytical methods), main findings (giving specific effect sizes and their statistical significance, if possible), and principal conclusions. It should emphasize new and important aspects of the study or observations. It must not exceed 250 words and must not contain Tables/Figures or References.

### *Graphical abstract*

Although a graphical abstract is optional, its use is encouraged as it draws more attention to the online article. The graphical abstract should summarize the contents of the article in a concise, pictorial form designed to capture the attention of a wide readership. Graphical abstracts should be submitted as a separate file in the online submission system. Image size: Please provide an image with a minimum of 531 × 1328 pixels (h × w) or proportionally more. The image should be readable at a size of 5 × 13 cm using a regular screen resolution of 96 dpi. Preferred file types: TIFF, EPS, PDF or MS Office files. Authors can make use of Elsevier's Illustration Services to ensure the best presentation of their images and in accordance with all technical requirements.

### *Highlights*

Highlights are mandatory for this journal. They consist of a short collection of bullet points that convey the core findings of the article and should be submitted in a separate editable file in the online submission system. Please use 'Highlights' in the file name and include 3 to 5 bullet points (maximum 85 characters, including spaces, per bullet point).

### **Abbreviations**

Define all abbreviations at the time they are first mentioned including in the abstract and in the body of the manuscript. Ensure consistency of abbreviations throughout the manuscript.

### *Acknowledgements*

Collate acknowledgements in a separate section at the end of the article before the references and do not, therefore, include them on the title page, as a footnote to the title or otherwise. List here those individuals who provided help during the research (e.g., providing language help, writing assistance or proof reading the article, etc.).

### *Formatting of funding sources*

List funding sources in this standard way to facilitate compliance to funder's requirements:

Funding: This work was supported by the National Institutes of Health [grant numbers xxxx, yyyy]; the Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle, WA [grant number zzzz]; and the United States Institutes of Peace [grant number aaaa].



It is not necessary to include detailed descriptions on the program or type of grants and awards. When funding is from a block grant or other resources available to a university, college, or other research institution, submit the name of the institute or organization that provided the funding.

If no funding has been provided for the research, please include the following sentence: This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

### *Units*

Follow internationally accepted rules and conventions: use the international system of units (SI). If other units are mentioned, please give their equivalent in SI.

### *Math formulae*

Please submit math equations as editable text and not as images. Present simple formulae in line with normal text where possible and use the solidus (/) instead of a horizontal line for small fractional terms, e.g.,  $X/Y$ . In principle, variables are to be presented in italics. Powers of  $e$  are often more conveniently denoted by  $\exp$ . Number consecutively any equations that have to be displayed separately from the text (if referred to explicitly in the text).

### *Footnotes*

Footnotes should be used sparingly. Number them consecutively throughout the article. Many word processors can build footnotes into the text, and this feature may be used. Otherwise, please indicate the position of footnotes in the text and list the footnotes themselves separately at the end of the article. Do not include footnotes in the Reference list.

## **Artwork**

### *Electronic artwork*

#### *General points*

- Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.
- Embed the used fonts if the application provides that option.
- Aim to use the following fonts in your illustrations: Arial, Courier, Times New Roman, Symbol, or use fonts that look similar.

- Number the illustrations according to their sequence in the text.
- Use a logical naming convention for your artwork files.
- Provide captions to illustrations separately.
- Size the illustrations close to the desired dimensions of the published version.
- Submit each illustration as a separate file.

A detailed guide on electronic artwork is available.

### *Formats*

If your electronic artwork is created in a Microsoft Office application (Word, PowerPoint, Excel) then please supply 'as is' in the native document format. Regardless of the application used other than Microsoft Office, when your electronic artwork is finalized, please 'Save as' or convert the images to one of the following formats (note the resolution requirements for line drawings, halftones, and line/halftone combinations given below):

EPS (or PDF): Vector drawings, embed all used fonts.  
TIFF (or JPEG): Color or grayscale photographs (halftones), keep to a minimum of 300 dpi.

TIFF (or JPEG): Bitmapped (pure black & white pixels) line drawings, keep to a minimum of 1000 dpi.

TIFF (or JPEG): Combinations bitmapped line/half-tone (color or grayscale), keep to a minimum of 500 dpi.

### **Please do not:**

- Supply files that are optimized for screen use (e.g., GIF, BMP, PICT, WPG); these typically have a low number of pixels and limited set of colors;
- Supply files that are too low in resolution;
- Submit graphics that are disproportionately large for the content.

### *Color artwork*

Please make sure that artwork files are in an acceptable format (TIFF (or JPEG), EPS (or PDF), or MS Office files) and with the correct resolution. If, together with your accepted article, you submit usable color figures then Elsevier will ensure, at no additional charge, that these figures will appear in color online (e.g., ScienceDirect and other sites) regardless of

whether or not these illustrations are reproduced in color in the printed version. **For color reproduction in print, you will receive information regarding the costs from Elsevier after receipt of your accepted article.** Please indicate your preference for color: in print or online only. Further information on the preparation of electronic artwork.

### *Multimedia*

Overview Specifications or download this PDF guide: Artwork and Multimedia Instructions Interactive PDF

### *Figure captions*

Ensure that each illustration has a caption. Supply captions separately, not attached to the figure. A caption should comprise a brief title (not on the figure itself) and a description of the illustration. Keep text in the illustrations themselves to a minimum, but explain all symbols and abbreviations used as well as statistical significance level of important comparisons.

### **Tables**

Number tables consecutively in accordance with their appearance in the text. Place footnotes to tables below the table body and indicate them with superscript lowercase letters. Avoid vertical rules. Ensure that the data presented in tables do not duplicate results described elsewhere in the article. Please spell out all abbreviations and clarify symbols of statistical significance in the legend to the Table.

### **References**

#### *Citations in Text*

Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list (and vice versa). Unpublished results and personal communications are not recommended in the reference list, but may be mentioned in the text. If these references are included in the reference list they should follow the standard reference style of the journal and should include a substitution of the publication date with either 'Unpublished results' or 'Personal communication.' Citation of a reference as 'in press' implies that the item has been accepted for publication. All references should be translated into English regardless of the language in which they were published which should be mentioned at the end of the citation.

### *Reference links*

Increased discoverability of research and high quality peer review are ensured by online links to the sources cited. In order to allow us to create links to abstracting and indexing services, such as Scopus, CrossRef and PubMed, please ensure that data provided in the references are correct. Please note that incorrect surnames, journal/book titles, publication year and pagination may prevent link creation. When copying references, please be careful as they may already contain errors. Use of the DOI is encouraged.

A DOI can be used to cite and link to electronic articles where an article is in-press and full citation details are not yet known, but the article is available online. A DOI is guaranteed never to change, so you can use it as a permanent link to any electronic article. An example of a citation using DOI for an article not yet in an issue is: VanDecar J.C., Russo R.M., James D.E., Ambeh W.B., Franke M. (2003). Aseismic continuation of the Lesser Antilles slab beneath northeastern Venezuela. *Journal of Geophysical Research*, <https://doi.org/10.1029/2001JB000884>. Please note the format of such citations should be in the same style as all other references in the paper.

### *Web references*

As a minimum, the full URL should be given and the date when the reference was last accessed. Any further information, if known (DOI, author names, dates, reference to a source publication, etc.), should also be given. Web references can be listed separately (e.g., after the reference list) under a different heading if desired, or can be included in the reference list.

### *Data references*

This journal encourages you to cite underlying or relevant datasets in your manuscript by citing them in your text and including a data reference in your Reference List. Data references should include the following elements: author name(s), dataset title, data repository, version (where available), year, and global persistent identifier. Add [dataset] immediately before the reference so we can properly identify it as a data reference. The [dataset] identifier will not appear in your published article.

### *References in a special issue*

Please ensure that the words 'this issue' are added to any references in the list (and any citations in the text) to other articles in the same Special Issue.

### *Reference management software*

Most Elsevier journals have their reference template available in many of the most popular reference management software products. These include all products that support Citation Style Language styles, such as Mendeley and Zotero, as well as EndNote. Using the word processor plug-ins from these products, authors only need to select the appropriate journal template when preparing their article, after which citations and bibliographies will be automatically formatted in the journal's style. If no template is yet available for this journal, please follow the format of the sample references and citations as shown in this Guide.

### *Reference style*

*Text:* Indicate references by number(s) in square brackets in line with the text. The actual authors can be referred to, but the reference number(s) must always be given.

*List:* Number the references (numbers in square brackets) in the list in the order in which they appear in the text.

### *Examples:*

Reference to a journal publication:

[1] Van der Geer J, Hanraads JAJ, Lupton RA. The art of writing a scientific article. *J Sci Commun* 2010;163:51–9.

Reference to a book:

[2] Strunk Jr W, White EB. *The elements of style*. 4th ed. New York: Longman; 2000.

Reference to a chapter in an edited book:

[3] Mettam GR, Adams LB. How to prepare an electronic version of your article. In: Jones BS, Smith RZ, editors. *Introduction to the electronic age*, New York: E-Publishing Inc; 2009, p. 281–304.

Reference to a website:

[4] Cancer Research UK. Cancer statistics reports for the UK, <http://www.cancerresearchuk.org/aboutcancer/statistics/cancerstatsreport/>; 2003 [accessed 13.03.03].

Reference to a dataset:

[dataset] [5] Oguro M, Imahiro S, Saito S, Nakashizuka T. Mortality data for Japanese oak wilt disease and surrounding forest compositions, Mendeley Data, v1; 2015. <https://doi.org/10.17632/xwj98nb39r.1>.

Note shortened form for last page number. e.g., 51–9, and that for more than 6 authors the first 6 should be listed followed by 'et al.' For further details you are referred to 'Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals' (J Am Med Assoc 1997;277:927–34)

#### *Journal abbreviations source*

Journal names should be abbreviated according to the List of Title Word Abbreviations.

#### **AudioSlides**

The journal encourages authors to create an AudioSlides presentation with their published article. AudioSlides are brief, webinar-style presentations that are shown next to the online article on ScienceDirect. This gives authors the opportunity to summarize their research in their own words and to help readers understand what the paper is about. More information and examples are available. Authors of this journal will automatically receive an invitation e-mail to create an AudioSlides presentation after acceptance of their paper.

#### **Proofs**

One set of page proofs (as PDF files) will be sent by e-mail to the corresponding author (if we do not have an e-mail address then paper proofs will be sent by post) or, a link will be provided in the e-mail so that authors can download the files themselves. Elsevier now provides authors with PDF proofs which can be annotated; for this you will need to download the free Adobe Reader, version 9 (or higher). Instructions on how to annotate PDF files will accompany the proofs (also given online). The exact system requirements are given at the Adobe site.

If you do not wish to use the PDF annotations function, you may list the corrections (including replies to the Query Form) and return them to Elsevier in an e-mail. Please list your corrections quoting line number. If, for any reason, this is not possible, then mark the corrections and any other comments (including replies to the Query Form) on a printout of your proof and scan the pages and return via e-mail. Please use this proof only for checking the typesetting, editing, completeness and correctness of the text, tables and figures.

Significant changes to the article as accepted for publication will only be considered at this stage with permission from the Editor. We will do everything possible to get your article published quickly and accurately. It is important to ensure that all corrections are sent back to us in one communication: please check carefully before replying, as inclusion of any subsequent corrections cannot be guaranteed. Proofreading is solely your responsibility.

### **Offprints**

The corresponding author will, at no cost, receive a customized Share Link providing 50 days free access to the final published version of the article on ScienceDirect. The Share Link can be used for sharing the article via any communication channel, including email and social media. For an extra charge, paper offprints can be ordered via the offprint order form which is sent once the article is accepted for publication. Both corresponding and co-authors may order offprints at any time via Elsevier's Webshop. Corresponding authors who have published their article open access do not receive a Share Link as their final published version of the article is available open access on ScienceDirect and can be shared through the article DOI link.