

Pontifícia Universidade Católica-RS
Faculdade de Medicina
Pós-graduação em Medicina

**Avaliação Funcional do Enxerto
Pancreático Pós-transplante**

Marcelo Junges Hartmann
Mestrando

Porto Alegre 2008

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Pontifícia Universidade Católica-RS
Faculdade de Medicina
Pós-graduação em Medicina
Área de concentração em Nefrologia

Avaliação Funcional do Enxerto Pancreático Pós-transplante.

Marcelo Junges Hartmann

Mestrando

Dr. David Saitovitch

Orientador

Dr. Marcello Casaccia Bertoluci

Co-orientador

Porto Alegre- 2008.

Ao querido rubro João Pedro, contemporâneo desta tese,
que foi concebido no momento mundial, e à mãe dele.

Agradecimentos:

Considero-me um homem feliz, trabalho com o que gosto e, principalmente, cercado de amigos. Agradeço aqueles que seguraram as pontas enquanto eu me dedicava ao mestrado, fazendo com que minha ausência nem fosse percebida, Manlio Falavigna, Plínio Carlos Baú e Sílvio Perini.

Ao meu amigo e orientador David Saitovitch, que, com a ajuda do meu co-orientador Marcello Bertoluci, dedicou muita paciência e, com grande habilidade, guiou-me durante esse período, sempre fazendo com que todas as dificuldades não me causassem preocupação.

Um agradecimento especial ao meu parceiro de várias empreitadas e longas madrugadas Salvador Gullo Neto, que é o principal responsável por eu ter me dedicado a essa atividade e ao pós-graduação.

Ao Serviço de Nefrologia, que me acolheu carinhosamente e proporcionou essa oportunidade para realização do mestrado.

À acadêmica Maria Cláudia Guterres, que foi uma grande colaboradora em todas as etapas desse trabalho.

Ao amigo inquieto, brilhante e sempre prestativo Manoel Constant Neto pela ajuda na elaboração do manuscrito.

Aos meus pais que fizeram o impossível para garantir o estudo e um futuro melhor para mim e meus irmãos.

ÍNDICE:

1) Artigo de Revisão	4
2) Objetivos	21
3) Artigo Original	22
4) Considerações Finais	43
5) Conclusões	43
6) Anexos	44
6.1) Aprovação Comitê de Ética	44
6.2) Termo de Consentimento Informado	45
6.3) Detalhamento de Pacientes e Métodos	49
6.4) Tema Livre Transplantation Congress 2008	51
6.5) Tema Livre X Congresso Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos	54
6.6) Tema Livre XVI Congresso Sociedade Brasileira de Diabetes	58

1) Artigo de Revisão:

**Função Endócrina, Homeostase da Glicose e Resistência à Insulina após
Transplante de Pâncreas.**

***Endocrine Function, Glucose Homeostasis and Insulin Resistance after
Pancreas Transplantation***

Marcelo Junges Hartmann; Marcello Casaccia Bertoluci;* Maria Cláudia Guterres;
Luciano Passamini Diogo; David Saitovitch; Salvador Gullo Neto; Manlio Falavigna;
Leonardo Viliano Kroth; Moacir Alexandre Traesel

Instituição:

Hospital São Lucas da PUCRS – Porto Alegre – RS - * Hospital de Clínicas de Porto
Alegre – RS

Correspondência:

Marcelo Junges Hartmann

Avenida Ipiranga, 6690 conjunto 620, Jardim Botânico, Porto Alegre, RS

CEP: 90610-000

Fone/FAX: (51) 3336-0304

E-mail: marcelohartmann@hotmail.com

Introdução

O diabetes mellitus (DM) é uma patologia muito freqüente que não pode ser curada pela insulina exógena. O transplante de pâncreas é a única terapia disponível capaz de restabelecer a secreção endógena de insulina que geralmente resulta em um estado de euglicemia.

Muitos pacientes portadores de DM tipo 1 (DM1) acabam desenvolvendo complicações crônicas, como nefropatia, retinopatia e neuropatia, com sérios prejuízos relacionados à qualidade de vida. O DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) demonstrou que o controle glicêmico pode limitar a taxa de progressão das complicações do DM1, entretanto, o tratamento intensivo pode determinar um risco três vezes maior de o paciente desenvolver hipoglicemia severa (1).

Desde o primeiro transplante pancreático realizado por Kelly e Lillehei em 1966 (2), muitos avanços ocorreram, especialmente os relacionados à técnica cirúrgica, imunossupressão e aos cuidados pós-operatórios, com uma melhora progressiva dos resultados do transplante (3,4,5,6) e conseqüente aumento do número de casos realizados em todo o mundo. Até o final de 2004, mais de 23,000 transplantes haviam sido notificados no Registro Internacional de Transplante de Pâncreas (7).

A sobrevida do paciente um ano após ser submetido ao transplante de pâncreas é superior a 95% nos Estados Unidos. A taxa de sobrevida do enxerto pancreático no primeiro ano (paciente livre do uso de insulina) em transplante conjugado de rim/pâncreas é de 85%; em pacientes que recebem o pâncreas e já têm um rim transplantado é de 78% e, em transplante isolado de pâncreas, é cerca de 76% (7).

O objetivo do transplante de pâncreas é o restabelecimento da homeostase da glicose para prevenir o aparecimento ou a progressão das complicações crônicas do diabetes e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Vários trabalhos têm demonstrado efeitos benéficos do transplante no que diz respeito às complicações crônicas do DM. Há evidências de que o transplante pancreático está associado com a regressão histológica da nefropatia diabética (8-10), melhora na condução nervosa sensitiva e motora (11,12) e aumento na expectativa de vida de pacientes com neuropatia autonômica (13).

Estudos que avaliaram a qualidade de vida demonstraram benefícios consistentes, como retorno ao trabalho e gestações (14,15).

Um estudo observacional comparou a sobrevida de pacientes diabéticos dez anos após terem sido submetidos a transplante simultâneo de pâncreas e rim com pacientes que receberam apenas rim. Houve mortalidade de 80% no grupo controle e 20% no grupo estudado, com uma significativa melhora no controle metabólico do grupo com transplante simultâneo (16).

Já existem algumas evidências sugerindo um possível benefício do transplante de pâncreas-rim na doença macrovascular, como, por exemplo, redução da espessura da camada íntima da carótida (17-20).

Em relação à evolução da retinopatia diabética pós-transplante de pâncreas, ainda não há consenso na literatura. Desde o primeiro relato de benefício do transplante pancreático na retinopatia diabética (Ramsay et al 1988- Universidade de Minnesota) (21), resultados conflitantes têm sido publicados. Entretanto, a maioria dos estudos apresenta limitações pelo curto período de acompanhamento e pela inclusão de pacientes com retinopatia avançada. O DCCT demonstrou que o tratamento intensivo está associado a um efeito benéfico em todos os níveis de

retinopatia estudados, tendo sido observado somente após três anos de tratamento intensivo (22,23). É importante ressaltar que foram excluídos do estudo os pacientes com retinopatia proliferativa severa, patologia usualmente presente nos pacientes transplantados de pâncreas.

Em um estudo com período de observação de 40 meses pós-transplante simultâneo de pâncreas e rim, observou-se regressão da retinopatia em 9%, estabilização em 73% e progressão em 18 % dos receptores, enquanto que, no grupo transplantado com perda do enxerto pancreático, 54% estabilizaram-se e 46% progrediram (24).

Controle Metabólico

Uma importante melhora documentada nos pacientes submetidos com sucesso ao transplante de pâncreas é o controle metabólico. Esses pacientes apresentam hemoglobina glicosilada, glicemia de jejum e pós-prandial mais próximos da normalidade, quando comparados com seus controles (25,26). Essa melhora tem sido relatada, inclusive nos estudos em longo prazo, com manutenção da capacidade de secreção de insulina, controle glicêmico adequado e restauração da contra-regulação hipoglicêmica (27-31).

Entretanto, mesmo nos transplantes com sucesso inicial, excelente controle metabólico e insulino-independência, há pacientes que apresentam episódios de hiperglicemia, além de outros que, ao longo de seus seguimentos, necessitam retornar ao uso da insulina exógena. Isso pode acontecer devido a vários mecanismos, como o desenvolvimento de resistência tecidual à ação da insulina,

recorrência da doença auto-imune, rejeição aguda ou crônica ou, até mesmo, efeito tóxico de drogas imunossupressoras (32-35).

Classicamente, tem sido descrito que o transplante de pâncreas restaura o estado euglicêmico nos diabéticos insulino-dependentes às custas de uma significativa hiperinsulinemia periférica, conseqüente à drenagem venosa sistêmica do enxerto pancreático. Porém, estudos mais recentes, avaliando possíveis vantagens metabólicas da drenagem venosa portal à drenagem sistêmica, não têm demonstrado diferenças importantes do ponto de vista endocrinológico (36,37).

Além desses fatores que podem influenciar o controle glicêmico, diferentemente do pâncreas nativo, o pâncreas transplantado é um órgão denervado, que pode estar associado com uma diminuição do “feedback” negativo da secreção de insulina (38,39).

Geralmente, no seguimento de pacientes transplantados de pâncreas, há uma preocupação com o controle glicêmico e a monitorização de rejeição. Entretanto, não há uma rotina para o diagnóstico e a monitorização da ocorrência de hiperinsulinemia ou avaliação adequada de resistência insulínica.

Resistência à insulina

A resistência à insulina (RI) é uma anormalidade metabólica característica de indivíduos com diabetes tipo 2 (40,41), diabetes tipo 1 descontrolado (42), cetoacidose diabética (43) e obesidade (44,45). O processo de envelhecimento também está relacionado à progressão da RI (46). Em populações normais, a RI ocorre em 20 a 25% dos indivíduos (47,48). Em populações de não-diabéticos, a

redução da ação insulínica pode estar acompanhada de um grupo de alterações metabólicas e cardiovasculares que compreende hipertensão arterial, hipertrigliceridemia, redução do HDL-colesterol, intolerância aos carboidratos, obesidade centrípeta, aumento de inibidor-1 do ativador do plasminogênio, hiperuricemia e doença cardiovascular aterosclerótica. Esse conjunto de alterações da RI é conhecido como síndrome de resistência à insulina ou síndrome metabólica (49,50).

Tanto o controle glicêmico quanto a RI podem ser influenciados pelo uso de drogas imunossupressoras utilizadas após o transplante pancreático, que são potencialmente diabetogênicas. Os corticosteróides estão associados ao aumento da RI e da gliconeogênese, além da exacerbação da lesão nas ilhotas desencadeada pelos inibidores da calcineurina no pâncreas transplantado (51-53). O desenvolvimento de RI não é raro nas primeiras semanas seguintes ao transplante. Geralmente, responde à redução da dose de corticosteróide e/ou do inibidor da calcineurina (54-57).

A avaliação da RI pode ser obtida utilizando-se a técnica do clamp, descrito por DeFronzo e colaboradores em 1979, como um método para quantificar a secreção de insulina e resistência à sua ação. É considerado o método de referência para uma aferição acurada da sensibilidade à insulina *in vivo*. Entretanto, esse método é caro, laborioso, demanda tempo e não é disponível em larga escala, especialmente para estudos populacionais (58,59).

Mathews e colaboradores desenvolveram um modelo matemático que prediz a sensibilidade à insulina pela simples medida da glicemia e insulinemia de jejum. Esse método foi chamado de HOMA (Homeostasis Model Assessment) e dele se extraem os índices HOMA-IR, HOMA-Beta e HOMA-IS que visam traduzir a

sensibilidade à insulina e capacidade secretória da célula beta. Eles se basearam em dados da literatura para construir curvas relacionando glicemia (no estado de homeostasia) com a resposta insulínica em indivíduos saudáveis e com graus variados de anormalidade no metabolismo da glicose (60).

O modelo prediz uma insulinemia e glicemia para uma dada sensibilidade tecidual e capacidade de secreção de insulina. Inversamente, se conhecidas simultaneamente, a glicemia e a insulinemia, o modelo pode fornecer os índices HOMA-IR, HOMA-Beta e HOMA-IS pelas seguintes equações:

$$\text{HOMA-IR} = \text{Glicemia (mMol/l)} \times \text{Insulinemia (mU/l)} \div 22,5$$

$$\text{HOMA-Beta} = 20 \times \text{Insulinemia (mU/l)} / (\text{Glicemia (mMol/l)} - 3,5)$$

$$\text{HOMA-IS} = 1/\text{HOMA-IR}$$

Os autores encontraram uma correlação positiva e altamente significativa entre a RI avaliada pelo Homa e pelo clamp ($r = 0,88$, $p < 0,0001$)(60,61).

O HOMA, assim como outros índices de resistência à insulina, já foi validado em populações de transplantados renais (62).

Aguilera e colaboradores realizaram o primeiro estudo que demonstrou ser o HOMA um teste válido para avaliar a secreção de insulina em pacientes transplantados de pâncreas e rim. Segundo esses autores, a informação obtida através do HOMA é similar àquela do teste de tolerância à glicose oral (TTGO). O modelo do HOMA utiliza a função da célula beta e a resposta hepática e periférica para analisar a interação entre insulina e glicose séricas. A drenagem venosa não portal dos transplantes de pâncreas poderia ser uma crítica à utilização do HOMA nesses pacientes, pela participação hepática importante na construção desse modelo. Entretanto, a correlação positiva observada nesse estudo entre os níveis médios do HOMA-Beta e os níveis médios da área sob a curva, obtidos pelo TTGO,

sugere que isso não seja um problema metodológico relevante. A maioria dos transplantados apresentou normoglicemias, HOMA-Beta mais altos, possivelmente pela drenagem venosa sistêmica, e HOMA-IS mais baixos provavelmente pela resistência à insulina induzida pela corticoterapia crônica (63).

Há evidências, inclusive, de que a tolerância à glicose oral e a secreção de insulina estimulada (após o TTGO) possam ser preditores da função endócrina do enxerto pancreático em longo prazo, nos estudos com mais de dez anos de seguimento (64).

Entretanto, há poucos relatos na literatura sobre a resposta insulínica (curva de insulina) após sobrecarga de glicose em transplantados de pâncreas.

Em um estudo transversal realizado no Hospital São Lucas da PUCRS (manuscrito enviado para a publicação), que avaliou uma amostra de 30 pacientes transplantados de pâncreas com drenagem venosa sistêmica, verificou-se a ocorrência de insulino-resistência em dois terços desses pacientes, de acordo com os critérios definidos pelo Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS)(65). O controle glicêmico não foi influenciado pelo aumento da RI. Esses pacientes apresentaram HOMA-Beta mais alto quando comparados com transplantados com RI normal, evidenciando-se a capacidade do pâncreas transplantado de sobrepor-se ao aumento da RI. Além disso, um subgrupo de transplantados apresentou RI e insulinemia normais, o que sugere que outros fatores podem estar envolvidos na hiperinsulinemia observada por outros autores em transplantes pancreáticos com drenagem venosa sistêmica.

Conclusão

O transplante de pâncreas é uma alternativa terapêutica segura para pacientes diabéticos complicados. Transplantados com sucesso apresentam melhora significativa do controle metabólico.

A longo prazo, no pós-transplante de pâncreas, a função do enxerto pode sofrer alterações, como disfunção e, até mesmo, recidiva do diabetes. Por isso, é importante que seja avaliada a função das células beta no seguimento desses pacientes. Geralmente, isso é feito levando-se em conta a insulino-independência, a secreção de peptídeo C e o controle glicêmico, medidas essas consideradas interdependentes e determinantes da função das células beta.

O HOMA pode ser útil para essa avaliação, pois fornece uma estimativa da capacidade de secreção das células beta e da resistência à insulina - além de ser um método mais fácil, rápido e de custo inferior, que não requer dieta especial, em comparação com outros métodos como o clamp ou o TTGO.

Referências

1. Diabetes Control and Complications Trial Reserch Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long- term complications in insulin- dependent diabetes mellitus. *N. Engl J Méd.* 1993;329:977-86.
2. Kelly W, Lillehei R, Merkel F, Idezuki Y, Goetz F. Allograft transplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery* 1967;61(6):827-37.
3. Sutherland D, Gruessner R, Dunn D, Matas A, Humar A, Kandaswamy R, et al. Lessons learned from more than 1000 pancreas transplants at a single institution. *Ann Surg.* 2001;4:463-501.
4. Sollinger H, Odorico J, Knechtle S, D' Alessandro A, et al. Experience with 500 simultaneous pancreas- kidney transplants. *Ann Surg.* 1998;228:284-96.
5. Stratta R, Taylor R, Bynon S, Lowel J, et al. Surgical treatment of diabetes mellitus with pancreas transplantation. *Ann Surg.* 1994;220(6):809-17.
6. Odorico J, Sollinger H. Technical and immunosuppressive advances in transplantation for insulin-dependent diabetes mellitus. *World J Surg.* 2002;26:194-211.
7. Gruessner AC, Sutherland DE. Pancreas transplant outcomes for United States (US) and non-US cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) as of June 2004. *Clin Transplant.* 2005;19(4):433-55.
8. Bilous RW, Mauer SM, Sutherland DER, Najarian JS, Goetz FC, Steffes MW. The effects of pancreas transplantation on the glomerular structure of renal

- allograft in patients with insulin-dependent diabetes. *New England Journal of Diabetis*. 1989;1989(321):80-5.
9. Bohman S-O, Tydén G, Wilczek H, Ostman J, Llundgren G, Jaremko G, et al. Prevention of kidney Graft Diabetic Nephropathy by Pancreas Transplantation in Man. *Diabetes*. 1985;34(306-308).
 10. Fioreto P, Steffes MW, Sutherland DER, Goetz FC, Mauer M. Reversal of lesion of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *New England of Medicine*. 1988;33:69-75.
 11. Allen RD, Al-Harbi IS, Morris JG, Clouston PD, O'Connell PJ, Charpman JR, et al. Diabetic Neurophaty after Pancreas Transplantation. *Transplantation*. 1997;63:830-8.
 12. Navarro X, Sutherland DER, Kennedy WR. Long-effects of pancreatic transplantationon diabetes neurophaty. *Annals of Neurology*. 1997;42:727-36.
 13. Navarro X, Kennedy WR, Loewenson RB, Sutherland DER. Influence of pancras transplantation on cardiorrespiratory reflexes, nerve conduction, and mortality in diabetes mellitus. *Diabetes*. 1990;39:802-6.
 14. Barrou B, Baldi A, Bitker MO, Squifflet JP, Grussner RW, Sutherland DER. Pregnancy after pancreas transplantation: report of four new cases and review of literature. *Transplant Proc*. 1995;27:3043-4.
 15. Zehrer CL, Gross CR. Comparation of quality of life between pancreas /kidney and kidney transplant recipients:one-year follow-up. *Transplant Proc*. 1994;26:508-9.
 16. Tydén G, Bolinder J, Solders G, Brattström C, Tibell A, Groth C-G. Improved Survival in Patients with Insulin-Dependent Diabetes Mellitus and End-Stage

- Diabetic nephropathy 10 year after Combined Pancreas and Kidney Transplantation. *Transplantation*. 1999;67(5):645-8.
17. Jukema JW, Smets YFC, Fijter JWd. Impact of Simultaneous Pancreas and Kidney Transplantation on Progression of Coronary Atherosclerosis in Patients With End-Stage Renal Failure due to Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(2):906-11.
 18. La Rocca E, Fiorina P, Di Carlo V, Astorri E, Rossetti C, Lucigniane G, Fazio F, Giudici D, Cristallo M, Bianchi G, Pozza G, Secchi A. Cardiovascular outcomes after kidney-pancreas and kidney-alone transplantation. *Kidney Int*. 2001;60(5):1964-71.
 19. Biesenbach G, Konigsrainer A, Gross C, Margreiter R. Progression of macrovascular diseases is reduced in type 1 diabetic patients after more than 5 years successful combined pancreas-kidney transplantation in comparison to kidney transplantation alone. *Transplant Int*. 2005;18(9):1054-60.
 20. Larsen JL, Colling CW, Ratanasuwan T, Burkman TW, Lynch TG, Erickson JM, et al. Pancreas Transplantation Improves Vascular Disease in Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(7):1706-11.
 21. Ramsay RC, Goetz FC, Sutherland DE, et al. Progression of diabetic retinopathy after pancreas transplantation for insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1988;318:208-14.
 22. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes treatment on the progression of diabetic retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol*. 1995;113:36-49.

23. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ophthalmology*. 1995;102:647-61.
24. Königsreiner A, Miller K, Steurer W, et al. Does pancreas transplantation influence the course of diabetic retinopathy? *Diabetologia*. 1991;34:86-8.
25. Balsells MF, Esmatjes E, Maria JR, Casamitjana R, Astudillo E, Cruz LF. Successful Pancreas and Kidney Transplantation: A view of Metabolic Control. *Clinical Transplantation*. 1998;12:582-7.
26. Cottrell DA. Normalization of Insulin Sensitivity and Glucose Homeostasis in Type I Diabetic Pancreas Transplant Recipients: *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1996;81(10):3513-9.
27. Robertson RP, Kendal D, Teuscher A, Sutherland DER. Long- term metabolic control with pancreatic transplantation. *Transplant Proc*. 1994;26(2):386-7.
28. Tajra LC, Martin X, Benchaid M, Dawara M, Lefrancois N, Dubernard JM. Long-term metabolic control in pancreas transplant patients according to 3 techniques. *Transpl Proc*. 1998,30:268-9.
29. Tyden G, Bolinder J, Brattstrom C, Tibell A, Groth CG. Long term metabolic control in recipients of segmental or whole- organ pancreatis grafts with enteric exocrine diversion and funtion beyond 5 years. *Transpl Proc*. 1998,30:634.
30. Hopt UT, Drognitz O. Pancreas organ transplantation. Short and long- term results in terms of diabetes control. *Langenbecks Arch Surg*. 2000;385(6):379-89.
31. Paty BW, Lanz K, Kendall DM, Sutherland DE, Robertson RP. Restored hypoglycemic counterregulation is stable in successfull pancreas transplant recipients for up to 19 years after transplantation. *Transplantation*. 2001;72(6):1103-7.

32. Jones JW, Mizrahi SS, Bentley FR: Type II diabetes after combined kidney and pancreas transplantation for type I diabetes mellitus and end-stage renal disease. *Clin Transplant*. 1996;10:574-5.
33. Tyden G, Reinholt FP, Sundkvist G, Bolinder J. Recurrence of autoimmune diabetes mellitus in recipients of cadaveric pancreatic grafts. *N Engl J Méd*. 1996;335:860-3.
34. Petruzzo P, Andreelli F, McGregor B, Lefrancois N, Dawara M, Feitosa LC, Dubernard JM, et al. Evidence of recurrence type I diabetes following HLA-mismatched pancreas transplantation. *Diabetes Metab*. 2000;26(3):215-8.
35. Egidi FM. Management of hyperglycaemia after pancreas transplantation: are new immunosuppressants the answer? *Drugs*. 2005;65(2):153-66.
36. Martin X, Petruzzo P, Dawahra M, Feitosa Tajra LC, Da Silva M, Pibiri L, Chapuis F, Dubernard JM, Lefrancois N. Effects of portal versus systemic venous drainage in kidney-pancreas recipients. *Transpl Int*. 2000;13(1):64-8.
37. Alonso A, Fernandez C, Cillero S, Gomez M, Aguirrezabalaga J, Valdes F. Effects of portal versus systemic venous drainage in pancreas and kidney-pancreas transplantation. *Transplant Proc*. 2007;39(7):2335-7.
38. Luzi L, Battezzati A, Perseghin G, et al. Lack of feedback inhibition of insulin secretion in denervated human pancreas. *Diabetes*. 1992;41:1632.
39. Nankivel BJ, Chapman JR, Bovington KJ, Spicer ST, et al. Clinical determinants of glucose homeostasis after pancreas transplantation. *Transplantation*. 1996;61(12):1705-11.
40. Reaven GM. Banting lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37:1595-607.

41. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1992;35:389-97.
42. Yki-Järvinen H, Koivisto VA. Natural course of insulin resistance in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 1986;315:224-30.
43. Luzi L, Barret EJ, Groop LC, Ferranini E, DeFronzo RA. Metabolic effects of low dose insulin therapy in glucose metabolism in diabetic ketacidosis. *Diabetes*. 1988;37:1470-7.
44. Bonadonna R, Groop L, Kraemer N, Ferranini E, Del Prato S, DeFronzo R. Obesity and insulin resistance in humans: A dose response study. *Metabolism*. 1990;39:452-9.
45. Kissebah AH. Insulin resistance in visceral obesity. *Int J Obes*. 1991;15:109-15.
46. DeFronzo RA. Glucose intolerance and aging: Evidence for tissue insensitivity to insulin. *Diabetes*. 1979;28:1095-101.
47. DeFronzo RA, Ferranini E. Insulin resistance: A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173-94.
48. Ferranini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinemia: The key feature of cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia*. 1991;34:416-22.
49. Geloneze B; Tambascia MA. Laboratorial evaluation and diagnosis of insulin resistance *Arq Bras Endocrinol Metab*. vol.50 no.2 São Paulo Apr. 2006.
50. Hanley AJG, Willians K, Stern MP, Haffner S. Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance in Relation to the Incidence of Cardiovascular Disease - The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care*. 2002;25:1177-84.
51. Boots JM, van Duijnhoven EM, Christiaans MH, Wolffenbuttel BH, van Hooff JP. Glucose metabolism in renal transplant recipients on tacrolimus: the effect of

- steroid withdrawal and tacrolimus trough level reduction. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(1):221-7.
52. van Hoof JP, Christiaans MH, van Duijnhoven EM. Evaluating mechanisms of post-transplant diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(Suppl 6): vi8-vi12.
53. van Duijnhoven EM, Christiaans MH, Boots JM, Nieman FH, Wolffenbuttel BH, van Hooff JP. Glucose metabolism in the first 3 years after renal transplantation in patients receiving tacrolimus versus cyclosporine-based immunosuppression. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(1):213-20.
54. Midtvedt K, Hjelmessaeth J, Hartmann A, Lund K, Paulsen D, Egeland T, Jenssen T. Insulin resistance after renal transplantation: the effect of steroid dose reduction and withdrawal. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(12):3233-9.
55. Drachenberg CB, Klassen DK, Weir MR, et al. Islet cell damage associated with tacrolimus and cyclosporine: morphological features in pancreas allograft biopsies and clinical correlation. *Transplantation.* 1999;68(3):396-402.
56. Humar A, Parr E, Drangstveit MB, Kandaswamy R, Gruessner AC, Sutherland DER. Steroid withdrawal in pancreas transplant recipients. *Clin Transplant.* 2000;14:75-8.
57. Kaufman DB, Leventhal J, Koffron AJ, et al. A prospective study of rapid corticosteroid elimination in simultaneous pancreas-kidney transplantation: comparison of two maintenance immunosuppression protocols: tacrolimus/mycophenolate mofetil versus tacrolimus/sirolimus. *Transplantation.* 2002;73(2):169-77.
58. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol.* 1979;237:E214-E223.

59. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC et al. Homeostasis Model Assessment Closely Mirrors the Glucose Clamp Technique in the Assessment of Insulin Sensitivity. *Diabetes Care*. 2000;23(1):57-63.
60. Mathews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-9.
61. Wallace TM, Levy JC, Mathews DR. Use and Abuse of HOMA Modeling. *Diabetes Care*. 2004;27:1487–95.
62. Oterdoon LH, de Vries APJ, van Son WJ et al. Validation of Insulin Resistance Indexes in a Stable Renal Transplant Population. *Diabetes Care*. 2005;8:2424–9.
63. Aguilera E, Recasens, M, Flores L, Ricart HJ, Casamitjana R, Ferná'ndez-Cruz L, Esmatjes E. HOMA Test in Diabetic Patients With Simultaneous Pancreas and Kidney Transplantation. *Transplant Proc*. 2002;34:206–8.
64. Pfeffer F, Nauck MA, Drognitz O, Benz S, von Dobschuetz E, Hopt UT. Postoperative oral glucose tolerance and stimulated insulin secretion: a predictor of endocrine graft function more than 10 years after pancreas-kidney transplantation. *Transplantation*. 2003;76(10):1427–31.
65. Geloneze B, Geloneze S, Ermetice M, Murro A, Lima M, Astiarraga B, Tambascia M. Obesity and glucose tolerance status are major determinants of the prevalence of insulin resistance in an admixed population. Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). *Diabetic Medicine*. 2006;23(Suppl. 4):608–753.

2) Objetivos:

Objetivo Geral:

Avaliar o metabolismo glicídico dos transplantados de pâncreas.

Objetivos Específicos:

- Avaliar a insulina, glicose e peptídeo C séricos em jejum.
- Avaliar a hemoglobina glicosilada.
- Avaliar a resistência insulínica.
- Avaliar a resposta insulínica e glicêmica à sobrecarga de glicose.
- Avaliar a associação entre variáveis clínicas e resistência insulínica.

3) Artigo Original:

Title: Is systemic venous drainage the explanation for hyperinsulinemia in pancreas-graft recipients?

Authors: Hartmann MJ¹; Bertoluci MC²; Guterres MC³; Diogo LP³; Saitovitch D³; Gullo-Neto S¹; Falavigna M¹; Kroth LV³; Traesel MA³

¹Transplant Surgery Department, Hospital São Lucas da PUCRS – Porto Alegre – RS

² Endocrinology Department, Hospital de Clínicas de Porto Alegre – RS

³Nephrology Department, Hospital São Lucas da PUCRS – Porto Alegre – RS

Corresponding author contact information:

Hartmann MJ, MD, Transplant Surgery Department- Hospital Sao Lucas da PUCRS

Address: Av. Ipiranga, 6690/620. Porto Alegre-RS, Brazil.

Postcode: 90610-000 phone: +55(51)3336 0304

Email: marcelohartmann@hotmail.com

Running title: Systemic venous drainage and hyperinsulinemia

Word count: 1734 words.

Abstract

Hyperinsulinemia has been associated to systemic venous drainage (SD). However, it may be the case that insulin resistance (IR) would be responsible for the observed hypersinsulinemia. The prevalence of IR as well as the beta cell functional status is not clearly known. The aim of this study is to evaluate glycidic metabolism after SD transplants through fasting insulin, glucose, C-peptide, HbA1C, HOMA, OGTT and the corresponding curve of insulinemia. We analyzed 30 patients after SD pancreas transplantation (23SPK, 2PAK, 5PTA). The results (mean values and standard deviation) are the following: glycemia: 85.7 (+/- 14.2) mg/dl; isulinemia 17.8 (+/- 8.6) mU/l; C-peptide 3.4 (+/-1.7) ng/ml; glucosilated hemoglobin: 6.0 (+/- 0.7)%. The HOMA index identified two groups of patients: those who were insulin-resistant (n=20) and those who were not (n=10). Both groups had adequate glucose levels control despite of the differences in IR. Also, the levels of basal insulin and the measurements after the oral glucose challenge were higher in the IR group. These results show that hyperinsulinemia is not an universal finding among SD pancreas recipients. It may be associated to the IR itself. Also, the data show that functional status of beta cells was good enough to surpass the IR.

Introduction:

Pancreatic transplantation is an accepted treatment for a great number of complicated Diabetes Mellitus type one (DM1) patients (1-5).

The DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) has shown that glucose control may limit the complications of DM1. However, a rigorous control may represent a 3 times increase on the severe hypoglycemia risk (6).

Many studies show benefits achieved by pancreatic transplantation in controlling chronic complications of DM1 as nephropathy (7-9), sensitive and motor neuropathy (10-12), retinopathy (13-16) and vascular disease (17-20). Some reports in quality of life and return to work has been presented (21-22). Further to that, an increase in survival has been shown in advantage of pancreatic-renal recipients when compared to patients who received only the kidney (23).

The most common surgical approach to pancreatic transplantation employs the diversion venous outflow into the systemic circulation. Despite its widespread acceptance, this procedure has shown potential surgical and metabolic complications. It has been reported that the majority of pancreas recipients present systemic hyperinsulinemia since the secreted insulin does not pass through the liver before reaching the muscle and the adipose tissues (24-26).

Consequently, portal venous drainage of the pancreas allograft has been proposed due to the theoretical advantages associated with the maintenance of physiological drainage of endocrine pancreas secretion. Recent emphasis has been given to the beneficial metabolic consequences of this technique (27-30). It is difficult

to draw uniform conclusions from the current studies because they are contradictory and often compromised by small numbers of patients and lack of appropriate control subjects. There is just one paper reporting prospective and randomized data. This study compared the systemic venous drainage of the graft with the portal drainage. No difference was found regarding postoperative insulin levels (31).

Hypersinsulinemia has been associated to dyslipidemia (32), metabolic syndrome and insulin resistance (IR) (33-39). The IR may be another cause of hyperinsulinemia in pancreatic graft recipients.

The gold-standard for measuring in vivo IR is the euglycemic-hyperinsulinemic clamp (40). However it is invasive, expensive and not available for a routine use. The HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) may be an useful alternative to evaluate IR (41,42). This model also allows us to calculate HOMA-Beta and HOMA-IS, which, respectively, estimate beta cells secretory capacity and insulin sensitivity. Both were already validated in pancreatic and renal transplantations (43,44).

The appearance of IR is not a rare event after the first weeks post-pancreas transplantation. Usually, it is controlled by decreasing the dosage of corticosteroids and calcineurin inhibitors (45-48).

However, the prevalence of insulin resistance and beta cell functional status after pancreatic transplantation have not been investigated in depth.

Considering the grafts implants, it is possible that the observed hypersinsulinemia is a consequence of IR rather than due to the type of venous drainage used for the reconstruction of the vascular system.

In the present study, we sought to investigate this issue by analyzing glucose metabolism and insulin sensitivity in pancreas graft recipients in whom venous drainage was performed systemically.

Patients and Methods:

We prospectively studied thirty patients submitted to pancreatic transplantation with systemic venous drainage, at Sao Lucas Hospital, Porto Alegre, Brazil. All of the patients were insulin-independent. Twenty three procedures were SPK (simultaneous pancreas kidney), two PAK (pancreas after kidney) and the five remaining were PTA (pancreas transplant alone). The mean age was 35.1 years old (+/- 9.2). Seventeen were women (56.6%). The mean BMI was 22.6 (+/- 3.3). The criteria to perform SPK, PTA or PAK were in accordance to the American Diabetes Association (49).

The immunosuppressive protocol was induction with thymoglobulin (1- 1.5 mg/Kg/d – five days) and methylprednisolone (500mg), followed by maintenance with tacrolimus (0.2 mg/Kg/d), mycophenolate mofetil (2g/d) and prednisone (20mg/d during the first month; reaching 5mg/dia from the 6th month on). All episodes of acute rejection were biopsy confirmed according to the Drachenberg criteria (50). Methylprednisolone pulse therapy (500 mg /d – 3 days) was used for rejection cases graded as 2 or 3 and OKT3 (5mg/d – 10 to 14 days) for cases graded as 3 to 5.

Venous blood sample was collected after an 8 hour overnight fasting period. The variables measured were: insulin, glucose, C-Peptide, glycosilated hemoglobin, glucose curves and insulin after 75g oral challenge of glucose (oral glucose tolerance test). The insulinemia and glycemia were measured at 0, 30, 60, 90 and 120 minutes. Further to that, the following indexes were calculated:

HOMA-IR= glucose (mMol/l) x Insulin (mU/l) / 22.5;

HOMA-Beta= 20xInsulin (mU/l)/ (glucose(mMol/l)-3.5);

HOMA-IS=1/HOMA-IR.

We also recorded the DM1 time before the transplantation, postoperative time until data collection, category of transplant, type of exocrine drainage, time of pancreatic cold ischemia, donor age, acute rejection episodes, reflux pancreatitis, immunosuppressive protocol, present prednisone dosage, blood levels of tacrolimus, serum levels of fructosamine and creatinine.

Laboratory data: plasma glucose was measured by the glucose-oxidase method, C-peptide by the competitive enzyme immunoassay (IMMULITE®, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA), insulin by chemiluminescence (ADVIA CENTAUR® immunoassay system-Siemens) and plasma creatinine by the Jaffe alkaline picrate method. Tacrolimus levels were measure by the IMx Tacrolimus microparticle enzyme immunoassay method (Abbott laboratories, Abbott Park, IL, USA) and samples were collected after a period of at least 12 hours.

Statistical analysis: all results were reported as mean \pm SD, unless otherwise indicated. Statistical analysis was performed by SPSS 12.0 (Chicago, IL, USA).

Fischer`s exact test and ANOVA were performed for numerical variables and Pearson`s χ^2 test for categorical variables.

Results:

The mean basal levels of insulin, glucose and C-peptide were, respectively, 17.8 (+/- 8.6) mU/l, 85.7(+/- 14.2) mg/dl, and 3.4 (+/- 1.7ng/ml). The mean levels of glycosilated hemoglobin and of creatinine were 6.0 (+/- 0.7) % and 1.4 (+/- 0.5) mg/dl. The exocrine drainage was done using the bladder in 73% of cases.

The median levels of HOMA-IR, HOMA-Beta and HOMA-IS were, respectively, 3.29; 275.89%; e 0.30.

Two thirds of patients had values of HOMA-IR above 2.71. According to the Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS) (51), this level is diagnostic of IR. This value was the cut-off point to divide the patients in insulin-resistant and insulin non-resistant (table 1). The insulin-resistant patients (n=20) had hypersinsulinemia while the non-resistant group (n=10) presented normal levels of insulin. Both groups had normal levels of fasting and stimulated glucose levels (figure 1). The stimulated insulin secretion was increased in patient with insulin resistance (figure 2).

Table 1- Clinical and demographic variables according to HOMA-IR.

	<u>Insulin non-</u>	<u>Insulin-resistant</u>	<i>p</i>
	<u>resistant</u>		
	HOMA-IR < 2.71 (n=10)	HOMA-IR > 2.71 (n=20)	
Age (years)	35.7 (±7.3)	35.2(±10.6)	0.91
Masc. gender(%)	20	55	0.11
BMI (kg/m ²)	24.2(±3.8)	22.2(±3.8)	0.14
Fasting Glucose (mg/dl)	86.5(±16.1)	84.5(±12.4)	0.71
basal C-peptide (ng/ml)	2.4(±0.8)	3.8(±1.7)	0.007
basal insulin (mU/l)	9.6(±2.8)	21.9(±7.5)	<0.0001
HOMA-β (%)	201.2(±93.4)	453.9(±305.9)	0.003
glycosilated hemoglobin (%)	6.0(±0.8)	5.9(±0.7)	0.75
Fructosamine (mmol/l)	2.05(±0.4)	2.14(±0.5)	0.63
Creatinine (mg/dl)	1.4(±0.3)	1.5(±0.6)	0.75
prednisone dose (mg/dia)	5.7(±3.3)	8.6(±0.10)	0.10
tacrolimus levels (ng/ml)	7.3(±5.5)	6.2(±6.7)	0.64
time before transplant (months)	216(±51.8)	233.7(±92.4)	0.58
postoperative time (months)	28(±19.6)	25.7(±18.6)	0.76
pancreatic cold ischemia (hours)	12.5(±2.3)	14.6(±3.2)	0.11
donor age (years)	30.8(±9.9)	29.2(±12.6)	0.77
Bladder drainage (%)	80	70	0.68

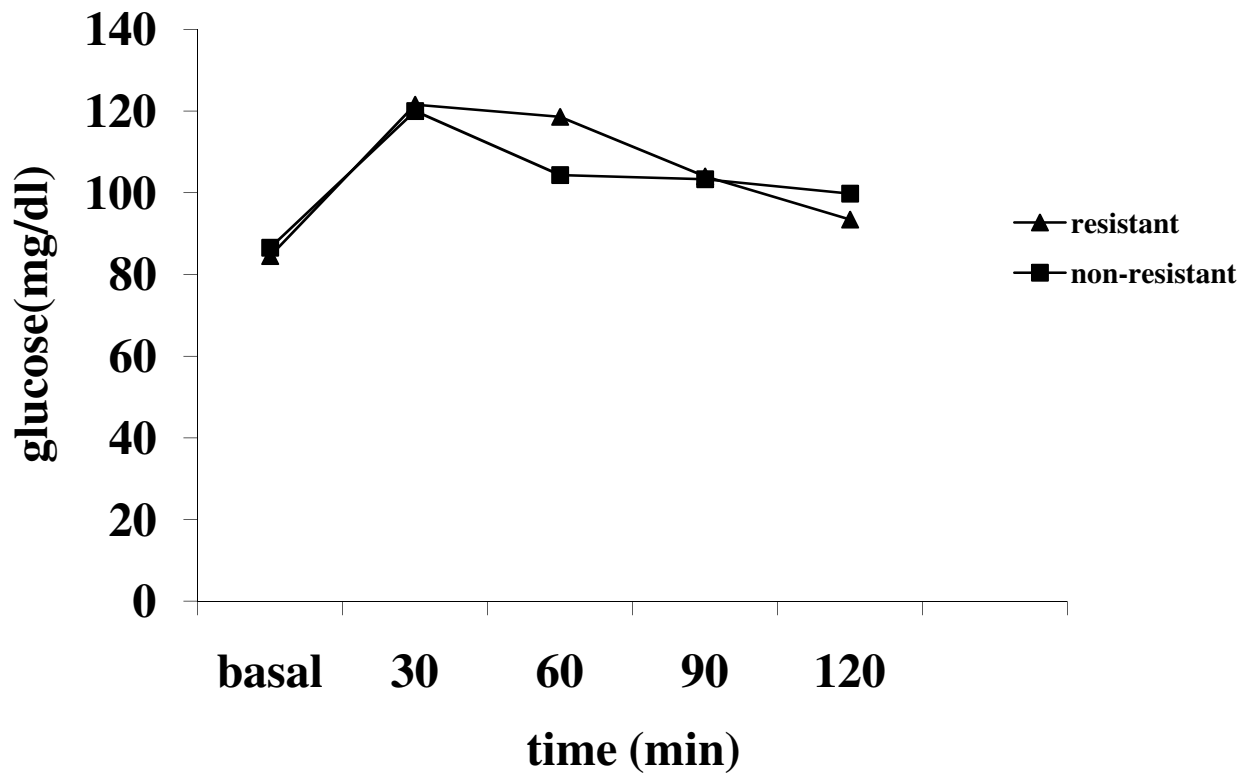


Figure 1- Glucose curve after oral glucose tolerant test in 30 systemic venous drainage pancreas recipients; insulin-resistant (n=20) and insulin non-resistant (n=10).

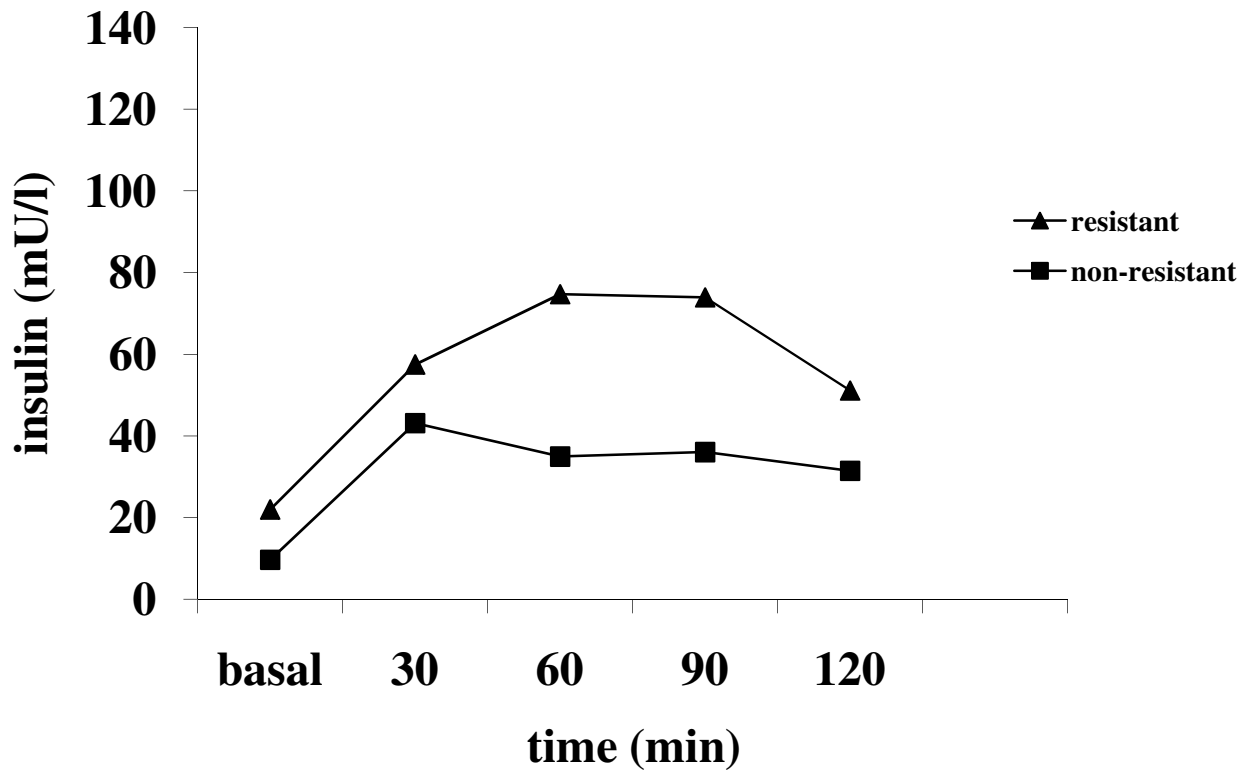


Figure 2- Insulin curve after oral glucose tolerant test in 30 systemic venous drainage pancreas recipients; insulin-resistant (n=20) and insulin non-resistant (n=10).

Discussion:

The systemic venous drainage of pancreatic graft has been associated to hyperinsulinemia (24-26). However, literature lacks studies with strong methodological design to evaluate this issue.

Just one study with a prospective and randomize approach was reported. In this paper, Martin et al found no difference on insulin levels of patients reconstructed with systemic venous drainage compared with portal drainage (31).

Our data analyzed just patients with systemic drainage and from our results we clearly see that the recipients may have – or not- hyperinsulinemia after this type of venous reconstruction. This fact was demonstrated through HOMA-IR levels.

Other factors, rather than the type of venous drainage, may be related to this metabolic disorder. Usually, increased insulin resistance after transplantantion is believed to be a consequence of imunossupressive therapy. In our study, we did not find any data supporting this hypothesis. We also did not see any association linking blood levels of tacrolimus and IR. We expected that the prednisone dosage would be different between the non-resistant and resistant patients. Literatures says that decreasing the dosage may improve insulin response (45,52). In general, corticosteroids are associated to increased IR, increased gluconeogenesis, as well as to exacerbation of tacrolimus induced islet cells damage (45,52-54). The collected data does not show these associations.

The cumulative dosage of prednisone was not calculated. It could be related, also, to toxic effects. However, the number of acute rejection episodes was similar

when comparing non-resistant and resistant patients. The same occurred to post-transplantation follow up time. This also may suggest that cumulative dosage was not different.

The small number of patients as well as its design enrolled in this study is limiting. However, we may say that glucose control, regardless of RI, was excellent and in according to the literature (1-3,39).

Creatinine levels were similar in both groups. The importance of this fact resides in the potential that it has to cause changes in insulin and C-Peptide serum levels.

Cottrell reported that, as time passes, there is a trend to normalization of IR (55). However, the follow up time was not different between both groups.

All patients had normal glucose tolerance according to the WHO criteria (56). This pattern is associated to increased graft survival (57).

Conclusion:

With these results, we conclude that hyperinsulinemia is not an universal finding among pancreas recipients submitted to systemic venous drainage of their grafts. It may be associated to the insulin resistance itself. Also, the data show that functional status of beta cells was good enough to surpass the IR, when it is present.

References:

1. Sutherland D., Gruessner R., Dunn D., Matas A., Humar A., Kandaswamy R., et al. Lessons learned from more than 1000 pancreas transplants at a single institution. *Ann Surg* 2001;4:463-501.
2. Sollinger H., Odorico J., Knechtle S., D' Alessandro A., et al. Experience with 500 simultaneous pancreas- kidney transplants. *Ann Surg* 1998; 228: 284-296.
3. Stratta R, TaylorR., Bynon S., Lowel J., et al. Surgical treatment of diabetes mellitus with pancreas transplantation. *Ann Surg* 1994;220(6):809-817.
4. Odorico J., Sollinger H. Technical and immunosuppressive advances in transplantation for insulin- dependent diabetes mellitus. *World J Surg* 2002;26:194-211.
5. Gruessner AC, Sutherland DE. Pancreas transplant outcomes for United States (US) and non-US cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) as of June 2004. *Clin Transplant* 2005;19(4):433-455.
6. Diabetes Control and Complications Trial Reserch Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long- term complications in insulin- dependent diabetes mellitus. *N. Engl J Med* 1993; 329:977-86.
7. Bilous RW, Mauer SM, Sutherland DER, Najarian JS, Goetz FC, Steffes MW. The effects of pancreas transplantation on the glomerular structure of renal allograft in patients with insulin-dependent diabetes. *New England Journal of Diabets* 1989;1989(321):80-85.

8. Bohman S-O, Tydén G, Wilczek H, Ostman J, Llundgren G, Jaremko G, et al. Prevention of kidney Graft Diabetic Nephropathy by Pancreas Transplantation in Man. *Diabetes* 1985;34(306-308).
9. Fioreto P, Steffes MW, Sutherland DER, Goetz FC, Mauer M. Reversal of lesion of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *New England of Medicine* 1988;33:69-75.
10. Allen RD, Al-Harbi IS, Morris JG, Clouston PD, O'Connell PJ, Charpman JR, et al. Diabetic Neurophaty after Pancreas Transplantation. *Transplantation* 1997;63:830-838.
11. Navarro X, Sutherland DER, Kennedy WR. Long-effects of pancreatic transplantation on diabetes neurophaty. *Annals of Neurology* 1997;42:727-736.
12. Navarro X, Kennedy WR, Loewenson RB, Sutherland DER. Influence of pancras transplantation on cardiorrespiratory reflexes, nerve conduction, and mortality in diabetes mellitus. *Diabetes* 1990;39:802-806.
13. Ramsay RC, Goetz FC, Sutherland DE, et al. Progression of diabetic retinopathy after pancreas transplantation for insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988;318:208-214.
14. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes treatment on the progression of diabetic retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 1995;113:36-49.
15. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ophthalmology* 1995;102:647-661.
16. Königsreiner A, Miller K, Steurer W, et al. Does pancreas transplantation influence the course of diabetic retinopathy? *Diabetologia* 1991;34:86-88.

17. Jukema JW, Smets YFC, Fijter JW. Impact of Simultaneous Pancreas and Kidney Transplantation on Progression of Coronary Atherosclerosis in Patients With End-Stage Renal Failure due to Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2002;25(2):906-911.
18. La Rocca E, Fiorina P, Di Carlo V, Astorri E, Rossetti C, Lucigniane G, Fazio F, Giudici D, Cristallo M, Bianchi G, Pozza G, Secchi A. Cardiovascular outcomes after kidney-pancreas and kidney-alone transplantation. *Kidney Int* 2001;60(5):1964-1971.
19. Biesenbach G, Konigsrainer A, Gross C, Margreiter R. Progression of macrovascular diseases is reduced in type 1 diabetic patients after more than 5 years successful combined pancreas-kidney transplantation in comparison to kidney transplantation alone. *Transplant Int* 2005;18(9):1054-1060.
20. Larsen JL, Colling CW, Ratanasuwan T, Burkman TW, Lynch TG, Erickson JM, et al. Pancreas Transplantation Improves Vascular Disease in Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(7):1706-1711.
21. Barrou B, Baldi A, Bitker MO, Squifflet JP, Grussner RW, Sutherland DER. Pregnancy after pancreas transplantation: report of four new cases and review of literature. *transplantation Proceedings* 1995;27:3043-3044.
22. Zehrer CL, Gross CR. Comparison of quality of life between pancreas /kidney and kidney transplant recipients:one-year follow-up. *Transplantation Proceedings* 1994;26:508-509.
23. Tydén G, Bolinder J, Solders G, Brattström C, Tibell A, Groth C-G. Improved Survival in Patients with Insulin-Dependent Diabetes Mellitus and End-Stage Diabetic nephropathy 10 year after Combined Pancreas and Kidney Transplantation. *Transplantation* 1999;67(5):645-648.

24. Diem P, Abid M, Redmon JB, et al. Systemic venous drainage of pancreas allografts as independent causes of hyperinsulinemia in type1 diabetic recipients. *Diabetes* 1990; 39:534.
25. Luck R, Klempnauer J, Ehlerding G, et al. Significance of portal venous drainage after whole-organ pancreas transplantation for endocrine graft function and prevention of diabetic nephropathy. *Transplantation* 1990; 50:394 –398.
26. Blackman JD, Polonsky KS, Jaspan JB, et al. Insulin secretory profiles and C-peptide clearance kinetics at 6 months and 2 years after kidneypancreas transplantation. *Diabetes* 1992; 41:1346 –1354.
27. Alonso A, Fernández C, Cillero S, Gómez M, Aguirrezabalaga J, Valdés F. Effects of portal versus systemic venous drainage in pancreas and kidney-pancreas transplantation. *Transplant Proc.* 2007;39(7):2335-7.
28. Petruzzo P, Badet L, Lefrançois N, Berthillot C, Dorel SB, Martin X, Laville M. Metabolic consequences of pancreatic systemic or portal venous drainage in simultaneous pancreas-kidney transplant recipients. *Diabet Med* 2006 Jun;23(6):654-9.
29. Bak MI, Grochowiecki T, Gałazka Z, Nazarewski S, Jakimowicz T, Pietrasik K, Wojtaszek M, Durlík M, Karnafel W, Szmidt J. Proinsulinemia in simultaneous pancreas and kidney transplant recipients. *Transplant Proc.* 2006 Jan-Feb;38(1):280.
30. Petruzzo P, Laville M, Badet L, Lefrançois N, Bin-Dorel S, Chapuis F, Andreelli F, Martin X. Effect of venous drainage site on insulin action after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplantation.* 2004 Jun 27;77(12):1875-9.

31. Martin X, Petruzzo P, Dawahra M, Feitosa Tajra LC, Da Silva M, Pibiri L, Chapuis F, Dubernard JM, Lefrancois N. Effects of portal versus systemic venous drainage in kidney-pancreas recipients. *Transpl Int.* 2000;13(1):64-8.
32. Bagdade JD, Ritter MC, Kitabchi AE, et al. Differing effects of pancreas-kidney transplantation with systemic versus portal venous drainage on cholesteryl ester transfer in IDDM subjects. *Diabetes Care* 1996; 19:1108 –1112.
33. Reaven GM. Banting lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
34. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1992;35:389-97.
35. Bonadonna R, Groop L, Kraemer N, Ferranini E, Del Prato S, DeFronzo R. Obesity and insulin resistance in humans: A dose response study. *Metabolism* 1990;39:452-9.
36. Kissebah AH. Insulin resistance in visceral obesity. *Int J Obes* 1991;15:109-15.
37. DeFronzo RA. Glucose intolerance and aging: Evidence for tissue insensitivity to insulin. *Diabetes* 1979;28:1095-101.
38. DeFronzo RA, Ferranini E. Insulin resistance: A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173-94.
39. Ferranini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinemia: The key feature of cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 1991;34:416-22.
40. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979;237:E214-E223.
41. Mathews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from

- fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-419.
42. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC et al. Homeostasis Model Assessment Closely Mirrors the Glucose Clamp Technique in the Assessment of Insulin Sensitivity. *Diabetes Care* 2000; 23(1):57-63.
43. Aguilera E, Recasens, M, Flores L, Ricart HJ, Casamitjana R, Ferná´ndez-Cruz L, Esmatjes E. HOMA Test in Diabetic Patients With Simultaneous Pancreas and Kidney Transplantation. *Transplant Proc.* 2002; 34:206–208.
44. Oterdoon LH, de Vries APJ, van Son WJ et al. Validation of Insulin Resistance Indexes in a Stable Renal Transplant Population. *Diabetes Care* 2005; 28:2424–2429.
45. Midtvedt K, Hjelmessaeth J, Hartmann A, Lund K, Paulsen D, Egeland T, Jenssen T. Insulin resistance after renal transplantation: the effect of steroid dose reduction and withdrawal. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(12):3233-9.
46. Drachenberg CB, Klassen DK, Weir MR, et al. Islet cell damage associated with tacrolimus and cyclosporine: morphological features in pancreas allograft biopsies and clinical correlation. *Transplantation* 1999;68(3):396-402.
47. Humar A, Parr E, Drangstveit MB, Kandaswamy R, Gruessner AC, Sutherland DER. Steroid withdrawal in pancreas transplant recipients. *Clin Transplant* 2000;14:75-78.
48. Kaufman DB, Leventhal J, Koffron AJ, et al. A prospective study of rapid corticosteroid elimination in simultaneous pancreas-kidney transplantation: comparison of two maintenance immunosuppression protocols: tacrolimus/mycophenolate mofetil versus tacrolimus/sirolimus. *Transplantation* 2002;73(2):169-177.

49. American Diabetes Association. Position Statement. Pancreas Transplantation in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(1):s105.
50. Drachenberg CB, Papadimitrou JC, Farney A, Wiland A, Blauth S, Fink JC, et al. Pancreas transplantation: the histologic morphology of graft loss and clinical correlations. *Transplantation* 2001;71(12):1784-1791.
51. Geloneze B, Geloneze S, Ermetice M, Murro A, Lima M, Astiarraga B, Tambascia M. Obesity and glucose tolerance status are major determinants of the prevalence of insulin resistance in an admixed population. Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). *Diabetic Medicine* 2006;23(Suppl. 4):608–753.
52. Boots JM, van Duijnhoven EM, Christiaans MH, Wolffenbuttel BH, van Hooff JP. Glucose metabolism in renal transplant recipients on tacrolimus: the effect of steroid withdrawal and tacrolimus trough level reduction. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(1):221-227.
53. van Hoof JP, Christiaans MH, van Duijnhoven EM. Evaluating mechanisms of post-transplant diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19 (Suppl 6): vi8-vi12.
54. van Duijnhoven EM, Christiaans MH, Boots JM, Nieman FH, Wolffenbuttel BH, van Hooff JP. Glucose metabolism in the first 3 years after renal transplantation in patients receiving tacrolimus versus cyclosporine-based immunosuppression. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(1):213-220.
55. Cottrell DA. Normalization of Insulin Sensitivity and Glucose Homeostasis in Type I Diabetic Pancreas Transplant Recipients: *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1996;81(10):3513-3519.
56. World Health Organization. Technical report series no. 727. Geneva, World Health Organization 1985.

57. Pfeffer F, Nauck MA, Drognitz O, Benz S, von Dobschuetz E, Hopt UT. Postoperative oral glucose tolerance and stimulated insulin secretion: a predictor of endocrine graft function more than 10 years after pancreas-kidney transplantation. *Transplantation* 2003;76(10): 1427–1431.

4) Considerações Finais:

A hiperinsulinemia, observada em alguns receptores de transplante de pâncreas com drenagem venosa sistêmica, parece ser devida à RI aumentada. Esse aumento da função das células beta pancreáticas é suficiente para manter um estado de euglicemia mesmo após sobrecarga de glicose.

Classicamente, tem sido descrito que o transplante de pâncreas restaura o estado euglicêmico nos diabéticos insulino-dependentes às custas de uma significativa hiperinsulinemia periférica, conseqüente à drenagem venosa sistêmica do enxerto pancreático. Contudo, estudos com delineamento adequado para demonstrar esta associação ainda não foram realizados. Em análise prospectiva e randomizada que comparou pacientes transplantados de pâncreas com drenagem venosa sistêmica com aqueles com drenagem venosa portal, não se evidenciou diferença entre os níveis séricos de insulina.

Faz-se necessário um estudo longitudinal, prospectivo e com seguimento a longo prazo para melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na hiperinsulinemia pós-transplante de pâncreas, o que pode ter implicações terapêuticas (por exemplo, o uso de hipoglicemiantes orais), com repercussões na sobrevida do enxerto. Além disso, possibilitaria a ampliação das variáveis analisadas, podendo incluir, inclusive, infecções comumente encontradas nessa população de pacientes como citomegalovírus, BK vírus e vírus da hepatite C.

5) Conclusões:

Com base nos dados obtidos no presente estudo, conclui-se:

- 1) O metabolismo glicídico dos transplantados de pâncreas é, de forma geral, normal.
- 2) A insulina e o peptídeo C séricos de jejum podem estar normais ou aumentados.
- 3) A glicemia de jejum e a hemoglobina glicosilada estão dentro da normalidade.
- 4) A RI pode estar normal ou aumentada. A partir deste ponto, os transplantados de pâncreas dividem-se em dois grupos: insulino-sensíveis e insulino-resistentes. Nesses grupos a insulina basal, bem como a resposta insulínica à sobrecarga de glicose, podem ser normais ou aumentadas.
- 5) Apesar da diferença em relação à RI, a resposta glicêmica à sobrecarga de glicose foi semelhante e dentro da normalidade.
- 6) Não existe associação entre as variáveis clínicas estudadas e RI.

6) Anexos:

6.1) Aprovação Comitê de Ética



Ofício 0638/07-CEP

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Porto Alegre, 14 de junho de 2007.

Senhor(a) Pesquisador(a):

O Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS
apreciou e aprovou seu protocolo de pesquisa registro CEP 07/03686, intitulado:
"Avaliação funcional do enxerto pancreático pós-transplante".

Sua investigação está autorizada a partir da
presente data.

Relatórios parciais e final da pesquisa devem ser
entregues a este CEP.

Atenciosamente,



Prof. Dr. José Roberto Goldim
COORDENADOR DO CEP-PUCRS

Ilmo(a) Sr(a)
Dr(a) David Saitovitch
N/Universidade

PUCRS | Campus Central
Av. Ipiranga, 6690 – 3º andar – CEP: 90610-000
Sala 314 – Fone Fax: (51) 3320-3345
E-mail: cep@pucrs.br
www.pucrs.br/prppg/cep

6.2) Termo de Consentimento Informado

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TÍTULO DA PESQUISA: Avaliação funcional do enxerto pancreático pós-transplante.

OBJETIVO DO ESTUDO

O objetivo deste projeto é estudar a função do pâncreas após o transplante. Será realizado através de informações clínicas e de exames de sangue que serão coletados nas consultas de rotina no ambulatório de acompanhamento pós-transplante. Esses dados serão armazenados para que possamos realizar análises e estudos através de novos projetos de pesquisa, devidamente aprovados pelo Comitê Científico e Comitê de Ética e Pesquisa desta Instituição.

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

Vamos precisar de sua autorização para utilizarmos os seus dados e exames para análise do funcionamento do pâncreas após o transplante.

RISCOS E DESCONFORTOS

O procedimento de acompanhamento ambulatorial e de realização de exames de sangue ocorreria independente deste projeto, o que não acarretaria em um risco adicional.

Garantimos que sua autorização ou não, não influenciará em nada qualquer modificação no tratamento e no seu acompanhamento proposto pelo seu médico assistente.

BENEFÍCIOS

Você não obterá benefício pessoal através deste projeto. Porém os dados das pesquisas futuras realizadas com seu material poderão auxiliar novos estudos.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA

Sua autorização para a coleta dos dados para este projeto é voluntária. Você pode optar por não autorizar a coleta ou desistir a qualquer momento de participar do estudo. Não há nenhuma forma de compensação financeira (ou outra) por sua participação no projeto.

CONFIDENCIALIDADE

Você tem direito à privacidade e toda informação de identificação colhida para este projeto é confidencial até os limites permitidos por lei. Seu registro médico permanecerá confidencial podendo se necessário ser consultado anonimamente por autoridades legalmente reconhecidas, ou por indivíduos que trabalhem diretamente neste estudo, observando o devido sigilo profissional.

Para qualquer pergunta sobre os direitos como participante deste estudo ou se você tiver novas perguntas poderá entrar em contato com o pesquisador responsável: Dr. David Saitovitch/Dr. Marcelo Hartmann no telefone: 51-3320.3000 ramal 3174, ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São Lucas da PUCRS no telefone 51-3320.3345.

Eu, _____ fui informado dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada. Recebi informação a respeito do tratamento recebido e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão se assim

eu o desejar. Os Drs. David Saitovictth e Marcelo Hartmann certificaram-me de que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais, bem como o meu tratamento não será modificado em razão desta pesquisa e terei liberdade de retirar meu consentimento de participação na pesquisa, face a estas informações.

Para qualquer pergunta sobre os meus direitos como participante deste estudo ou se penso que fui prejudicado pela minha participação, posso chamar o Dr. Domingos d`Ávila (Chefe do Serviço de Nefrologia do Hospital São Lucas da PUCRS).

Declaro que recebi cópia do presente Termo de Consentimento.

_____	_____	_____
Assinatura do paciente	Nome	Data

_____	_____	_____
Assinatura do pesquisador	Nome	Data

Este formulário foi lido para _____

(nome do paciente)

em _____ pelo Dr. _____

(nome do pesquisador)

enquanto eu estava presente.

_____	_____	_____
Assinatura de testemunha	Nome	Data

CONSENTIMENTO

Este documento foi aprovado pelo **Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São Lucas da PUC**, o qual é o responsável por assegurar que os direitos humanos sejam protegidos.

Eu _____ li as informações acima e entendi o conteúdo deste termo e o objetivo do armazenamento dos dados, bem como os possíveis riscos e benefícios de minha participação. Ao assinar este documento eu dou meu consentimento livre e esclarecido para que se mantenham armazenadas as informações e exames neste estudo. Declaro também que recebi uma cópia do presente Termo de Consentimento.

_____ / ____ / ____

Nome do Paciente

Assinatura do Paciente

Data

_____ / ____ / ____

Nome do Representante Legal

Assinatura

Data

Eu abaixo assinado, expliquei este estudo detalhadamente para o paciente identificado acima (e/ou seu representante legal) e darei uma cópia assinada e datada deste documento para o mesmo.

_____ / ____ / ____

Nome do Investigador

Assinatura do Investigador

Data

6.3) Detalhamento de Pacientes e Métodos

Indicações das modalidades de transplante:

Transplante simultâneo de pâncreas e rim (SPK): foram selecionados para essa modalidade de transplante os pacientes diabéticos insulino-dependentes com insuficiência renal crônica terminal em diálise ou pré-diálise com depuração de creatinina endógena (DCE) igual ou inferior a 20 ml/minuto.

Transplante de pâncreas após rim (PAK): pacientes diabéticos insulino-dependentes, que já haviam sido submetidos ao transplante renal há pelo menos seis meses, com função do enxerto renal estável (com creatinina abaixo de 2,0 mg/dl), e que apresentaram progressão das outras complicações crônicas do DM, como retinopatia ou neuropatia.

Transplante de pâncreas isolado (PTA): diabéticos hiperlábeis, com episódios de hipoglicemia assintomática e coma hiplicêmico, e sem controle mesmo com tratamento adequado. Além disso, que apresentaram complicações secundárias do DM, como neuropatia, retinopatia e nefropatia incipiente, com DCE maior ou igual a 40 ml/minuto. E, em alguns casos selecionados, pacientes com DCE menor do que 40 ml/minuto, desde que tivessem a possibilidade de um doador vivo relacionado de rim, caso houvesse necessidade, pela progressão da doença renal.

Seleção dos doadores:

Todos os transplantes foram realizados com doadores cadavéricos, com idade entre 15 e 45 anos, hemodinamicamente estáveis, mesmo em uso de drogas vasoativas. A maioria vítima de traumatismo crânio-encefálico, ou acidente vascular

encefálico, com índice de massa corporal (IMC) abaixo de 28, e sem história de etilismo ou de trauma pancreático ou esplênico.

Além desses critérios, o parâmetro principal para a decisão quanto à utilização ou não do enxerto foi a macroscopia do pâncreas na cirurgia de retirada, sendo descartados os enxertos com infiltração gordurosa, edema ou doença aterosclerótica avançada nas artérias mesentérica superior, esplênica ou ilíacas. Além daqueles que apresentaram qualquer sinal de lesão traumática ou pancreatite crônica.

Técnica cirúrgica:

O implante do enxerto pancreático foi realizado na fossa ilíaca direita, sendo realizada anastomose término-lateral da veia porta com a veia ilíaca comum, após a ligadura de todas as suas tributárias correspondentes aos ramos hipogástricos, e do enxerto arterial com a artéria ilíaca comum do mesmo lado. Seguido da derivação exócrina para o intestino ou para a bexiga. Nos PAK, quando o rim fora implantado do lado direito, procedeu-se o implante do pâncreas na fossa contra-lateral seguindo a mesma técnica operatória.

6.4) Tema Livre Transplantation Congress 2008:

Transplantation Congress 2008

De: **Transplantation Congress Managers** (tts2008@meetingplanners.com.au)

Enviada: sábado, 16 de fevereiro de 2008 18:44:41

Para: marcelohartmann@hotmail.com

17 February 2008

Ref: 1351

Dr MARCELO HARTMANN

SURGEON

SAO LUCAS HOSPITAL- PORTO ALEGRE- BRAZIL

AV. IPIRANGA, 6690/620.

PORTO ALEGRE RS 90610-000

BRAZIL

Dear Dr HARTMANN

Thank you for your abstract submission.

If you would like to edit or view your abstract submission, simply [click here](#) and enter the following personal Access Key code in the field provided.

Access Key: M8KABQM3A

Please feel free to visit the website for further information on the program and accommodation services available to you.

Kind regards

Transplantation Congress Managers

GPO Box 128

Sydney NSW 2001, Australia

Phone: 1300 799 691 (within Australia)

+61 2 9265 0890 (International)

Fax: +61 2 9265 0880

Email: tts2008@meetingplanners.com.au Website: www.transplantation2008.org

Is systemic venous drainage the explanation for hyperinsulinemia in pancreas-graft recipients?

Marcelo Junges Hartmann; Marcello Casaccia Bertoluci*; Maria Cláudia Guterres; Luciano Passamini Diogo; David Saitovitch; Salvador Gullo Neto; Manlio Falavigna; Leonardo Viliano Kroth; Moacir Alexandre Traesel

Hospital São Lucas da PUCRS – Porto Alegre – RS - * Hospital de Clínicas de Porto Alegre – RS

Abstract

Hyperinsulinemia has been associated to systemic venous drainage as a reconstruction technique in pancreatic transplantation. The hyperinsulinemia may be associated with dyslipidemia and insulin resistance (IR) and metabolic syndrome. However, it may be the case that IR would be responsible, at least in part, for the observed hyperinsulinemia. The prevalence of IR in patients submitted to this reconstruction technique as well as the beta cell functional status is not clearly known. The aim of this study is to evaluate glycidic metabolism after systemic venous drainage of pancreatic graft through fasting measurements of insulin, glucose, C-peptide, glucosilated hemoglobin as well as HOMA, oral glucose tolerance test and the corresponding curve of insulinemia. We analyzed 30 patients after the systemic venous drainage of the graft (23 SPK, 2 PAK, 5PTA). All of them were insulin-independent. The results (mean values and standard deviation) are the following: Glycemia: 85.7 (+/- 14.2) mg/dl; insulinemia 17.8 (+/- 8.6) mU/l; C-peptide 3.4 (+/-1.7) ng/ml; glucosilated hemoglobin: 6.0 (+/- 0.7)%. The HOMA index identified two groups of patients: those who were insulin-resistant (n=20) and those

who were not (n=10). Both groups had adequate glucose levels control despite of the differences in IR. Also, the levels of basal insulin and the measurements after the oral glucose challenge were higher in the IR group. These results show that hyperinsulinemia is not an universal finding among pancreas recipients submitted to systemic venous drainage of their grafts. It may be associated to the IR itself. Also, the data show that functional status of beta cells was good enough to surpass the IR, when it is present.

6.5) Tema Livre X Congresso Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos: Avaliação Funcional do Enxerto Pancreático Pós-transplante

Tema livre para X Congresso ABTO/2007

Área de interesse: transplante de pâncreas

Estudo Transversal, unicêntrico no Hospital São Lucas da PUCRS – Porto Alegre - RS

Tese de Mestrado em Medicina e Ciências da Saúde de Marcelo Junges Hartmann

AVALIAÇÃO FUNCIONAL DO ENXERTO PANCREÁTICO PÓS- TRANSPLANTE

Marcelo Junges Hartmann; Marcelo Bertoluci; Maria Cláudia Guterres; Moacir Alexandre Traesel; Leonardo Viliano Kroth; Manlio Falavigna; Salvador Gullo Neto Sílvio César Perini; David Saitovitch

Hospital São Lucas da PUCRS – Porto Alegre - RS

INTRODUÇÃO: O transplante de pâncreas é a única terapia disponível capaz de restabelecer a secreção endógena de insulina que geralmente resulta em um estado de euglicemia. O seu objetivo é o restabelecimento da homeostase da glicose para prevenir o aparecimento ou a progressão das complicações crônicas do *Diabetes Mellitus* e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Entretanto, há pacientes que apresentam episódios de hiperglicemia ainda sem causas bem definidas, com hipóteses de desenvolvimento de resistência tecidual à ação da insulina, recorrência da

doença auto-imune, rejeição aguda ou crônica ou, até mesmo, efeito tóxico de drogas imunossupressoras. **OBJETIVOS:** Avaliar a função do enxerto pancreático pós-transplante, através da secreção de insulina e do controle glicêmico, e identificar fatores associados com hiperglicemia nos pacientes transplantados de pâncreas. **DELINEAMENTO:** Estudo prospectivo, tipo transversal, complementado por análise retrospectiva de variáveis clínicas, unicêntrico. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Avaliados 33 pacientes submetidos ao transplante de pâncreas entre junho de 2002 a abril de 2007, acompanhados no ambulatório de transplantes. Sendo analisados dados clínicos pré e pós-transplante, além de dados da cirurgia. As variáveis de desfecho foram a glicemia e peptídeo C de jejum, hemoglobina glicosilada e curvas de glicose e insulina com teste de tolerância à glicose oral com 75g. Critérios de exclusão: perda de enxerto ou óbito do paciente. **RESULTADOS:** Todos os pacientes eram portadores de DM insulino-dependente complicado, com nefropatia, retinopatia e neuropatia documentadas, submetidos a angiografia com fluoresceína e eletroneuromiografia pré-operatórias, com tempo médio de DM pré-transplante de aproximadamente 20 anos. O IMC apresentou uma mediana de 23,17 e a média de idade foi de 37 anos, com tempo de seguimento que variou de 3 a 60 meses. Dessa amostra foram 27 transplantes simultâneos de pâncreas-rim, 4 isolados e apenas 2 pós-rim. Em 13 foi realizada drenagem vesical e em 20 entérica, com tempo de isquemia fria pancreática médio de 13 horas. O esquema básico de imunossupressão foi tacrolimus, micofenolato e prednisona, com ou sem indução. Em 7 pacientes houve necessidade de conversão para rapamicina e em um para ciclosporina. Todos os pacientes estudados estavam livres de insulina

exógena. As variáveis principais apresentaram os seguintes resultados, apresentados como média e desvio-padrão: Glicemia de jejum: 84,06 (10,78), hemoglobina glicosilada: 5,64 (0,83), peptídeo C de jejum: 3,34 (1,56).

CONCLUSÃO: Esse estudo mostrou uma excelente função do enxerto pancreático pós-transplante, trazendo algumas evidências de que o transplante de pâncreas, realizado em pacientes com essas características, pode ser uma boa alternativa terapêutica com um ótimo controle glicêmico. Análise das curvas glicêmicas e de insulina, dos HOMA-R, assim como avaliação multivariada das variáveis clínicas associadas ao controle glicêmico, estão em andamento.

ABTO 2007

X Congresso Brasileiro de Transplantes
XIX Congreso de la Sociedad de Trasplantes
de América Latina y el Caribe
VI Congresso Luso-Brasileiro de Transplantes

Fórum de Histocompatibilidade da ABH
IX Encontro de Enfermagem em Transplantes
I Encontro Multiprofissional em Transplantes



Florianópolis - SC - Brasil
2 a 5 de setembro de 2007

CERTIFICADO

AO-096

Certificamos que o trabalho **AVALIAÇÃO FUNCIONAL DO ENXERTO PANCREÁTICO PÓS-TRANSPLANTE**

Participou do X CONGRESSO BRASILEIRO DE TRANSPLANTES, XIX CONGRESSO DE LA SOCIEDAD DE TRASPLANTES DE AMÉRICA LATINA Y EL CARIBE, VI CONGRESSO LUSO-BRASILEIRO DE TRANSPLANTES, Fórum de Histocompatibilidade da ABH, IX Encontro de Enfermagem em Transplantes, I Encontro Multiprofissional em Transplantes no período de 02 a 05 de setembro na qualidade de **APRESENTAÇÃO ORAL**

Autores: MARCELO JUNGES HARTMANN; MARCELO BERTOLUCI; MARIA CLÁUDIA GUTERRES; MOACIR ALEXANDRE TRAESEL; LEONARDO VILIANO KROTH; MANLIO FALAVIGNA; SALVADOR GULLO-NETO; SÍLVIO CÉSAR PERINI; DAVID SAITOVITCH

Florianópolis, 05 de setembro de 2007.

Maria Cristina Ribeiro de Castro
Presidente da ABTO

Antonio Moraes Sarmento
Presidente da SPT

Jose Osmar Medina Pestana
Presidente da STALYC

6.6) Tema Livre XVI Congresso Sociedade Brasileira de Diabetes: Avaliação da Secreção e da Resistência à Insulina em Pacientes com Diabetes Tipo 1 Submetidos a Transplante de Pâncreas

**XVI Congresso da Sociedade Brasileira de
Diabetes**

**AVALIAÇÃO DA SECREÇÃO E DA RESISTÊNCIA À INSULINA EM PACIENTES
COM DIABETES TIPO 1 SUBMETIDOS A TRANSPLANTE DE PÂNCREAS**

MARCELO JUNGES HARTMANN; MARCELLO CASACCIA BERTOLUCI; MARIA CLAUDIA GUTERRES; MOACIR ALEXANDRE TRAESEL; LEONARDO VILLANO KROTH; MANLIO FALAVIGNA; SALVADOR GULLO NETO; SILVIO CESAR PERINI; DAVID SAITOVITCH

Instituição/Institution: Hospital São Lucas da PUCRS - Porto Alegre - RS

UF/Country: RS

Área/Area: TRANSPLANTES E IMUNOLOGIA

Sessão/Session: 099

Data/Date: 19/10/2007

Código do Trabalho/Paper Code: PO-19-099

RESUMO

O transplante de pâncreas (TP) é uma terapia capaz de restabelecer a secreção endógena de insulina em pacientes com DM1, porém a prevalência de resistência à insulina associada a este procedimento e a capacidade do enxerto em sobrepôr-se a este efeito não são bem conhecidas. Objetivo: 1) Avaliar a função do enxerto pancreático através de HOMA-%B; Peptideo C e insulinemia de jejum; insulinemia e

glicemia pós TTG 75g, e 2) Avaliar resistência à insulina por HOMA-RI. Métodos: Estudo prospectivo transversal, complementado por análise pos-hoc onde os grupos são sub-divididos com relação à presença ou não de resistência à insulina (HOMA RI > ou <2,71) comparados por Teste T de Student. Resultados: Foram avaliados 16 pacientes com DM1 submetidos a TP-rim (n=12), TP isolado(n=3) e TP pós-rim (n=1) com enxerto funcionante, em uso de prednisona+micofenolato+tacrolimus/rapamicina. Dos pacientes estudados, todos estavam insulino-independentes e 8/16 apresentaram resistência à insulina. Resultados abaixo, respectivamente para Insulino-Resistentes n=8 e Insulino-Sensíveis n=8, média±DP:

HOMA RI: 4,61±1,46 vs. 1,94±0,58 p=0,0003;

IMC (kg/m²): 22,3±2,71 vs. 23,6±3,30 p=0,448;

HOMA%B: 96±39,2 vs. 38,7±16,08 p=0,0019;

Pep C basal (ng/ml): 4,25±1,93 vs. 2,46±0,90 p=0,0326;

Insulinemia basal (mUI/L): 22,7±8,08 vs. 9,53±3,22 p=0,0008; Insulinemia Máxima-

Basal(mUI/L): 73,61±76,9 vs. 45,77±18,7 p=0,33; HbA1c(%): 6,10±0,52 vs.

6,27±0,76 p=0,63; Glicemia de jejum (mg/dl): 83,3±4,3 vs. 86,0±18,1 p=0,69;

Glicose 2h pós TTG (mg/dl): 96,2±17,7 vs. 106,8±38,3 p=0,48.

Conclusão: Metade dos pacientes DM1 com transplante de pâncreas até 58m tem resistência à insulina e hiperinsulinemia de jejum. A capacidade de secreção de insulina entretanto é capaz de manter o controle glicêmico adequado tanto em jejum como após TTGO.

DIABETES
Sb 2007
XVI Congresso Brasileiro - Campinas - SP
Royal Palm Plaza - 18 a 21 de outubro

Certificada

PO-19-099

Certificamos que **o trabalho AVALIAÇÃO DA SECREÇÃO E DA RESISTÊNCIA À INSULINA EM PACIENTES COM DIABETES TIPO 1 SUBMETIDOS A TRANSPLANTE DE PÂNCREAS**

participou do **XVI Congresso Brasileiro de Diabetes**, no período de 18 a 21 de outubro de 2007, realizado no The Royal Palm Plaza Hotel em Campinas - SP, na qualidade de **Pôster**

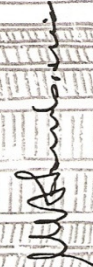
Autores: MARCELO JUNGES HARTMANN; MARCELLO CASACCIA BERTOLUCCI; MARIA CLAUDIA GUTERRES; MOACIR ALEXANDRE TRAFSEL; LEONARDO VILLANO KROTH; MANLIO FALAVIGNA; SALVADOR GULLO NETO; SILVIO CESAR PERINI; DAVID SAITOVITCH

Campinas, 21 de outubro de 2007.



Bruno Geloneze

Presidente XVI Congresso Brasileiro de Campinas.



Marcos Tambascia

Presidente SBD

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)