

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE – UFCSPA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM HEPATOLOGIA**



Lílian Bassani

**Síndrome metabólica pós-transplante hepático: prevalência e
fatores associados**

UFCSPA

Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre

Porto Alegre

2014

Lilian Bassani

**Síndrome metabólica pós-transplante hepático: prevalência e
fatores associados**

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em
Hepatologia da Fundação Universidade Federal de
Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito
para a obtenção do grau de Doutor.

Orientador: Dr. Cláudio Augusto Marroni
Coorientadora: Dra. Fabiana Viegas Raimundo

Porto Alegre

2014

B317s Bassani, Lilian

Síndrome metabólica pós-transplante hepático : prevalência e fatores associados / Lilian Bassani. – Porto Alegre, 2014.
64 f. : il.

Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Hepatologia – Fundação Universidade Federal de Ciências da saúde de Porto Alegre, 2013.

Orientador: Dr. Cláudio Augusto Marroni

Coorientador: Dra. Fabiana Viegas Raimundo

1. Transplante hepático. 2. Imunossupressores. 3. Insuficiência renal crônica. 4. Diabetes mellitus. Título. II. Marroni, Cláudio Augusto. III. Raimundo, Fabiana Viegas.

CDD 616.39

AGRADECIMENTOS

Enumerar todas as pessoas as quais os agradecimentos do presente trabalho são dirigidos torna-se uma tarefa extremamente difícil, talvez até mais complicada do que a própria redação da tese. Mesmo assim, tentarei deixar registrado a minha gratidão para os que contribuíram - direta ou indiretamente – a fim de que esse dia chegasse. Dedico esta singela homenagem, dentre outros:

Primeiramente a Deus. Por superar diversos obstáculos a mim impostos; por não desistir quando tudo, inúmeras vezes, parecia impossível de se realizar e, principalmente, pelas pessoas que foram colocadas em meu caminho e protagonizaram o êxito deste trabalho.

À minha família, por terem sido meu “porto seguro”. Aos meus Pais - Idevar Bassani e Maris Stela Bassani – por todo amor que sempre me dedicaram, pelas lições de vida e caráter e pelo apoio incondicional nos momentos de maior ansiedade.

Aos meus irmãos, Emerson Bassani e Raquel Bassani, por terem sido meus melhores amigos, meus terapeutas e conselheiros ao longo de todos esses anos.

Ao meu namorado, Antonio Ruston, pelo incentivo, pela confiança e pela valorização sempre tão entusiasta do meu trabalho, dando-me, desta forma, coragem para ultrapassar todos os obstáculos. Desculpe-me pela ausência e pelos momentos de mau humor.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Cláudio Augusto Marroni, com quem pude conviver durante quase 6 anos, minha eterna gratidão pela confiança no meu trabalho, por ter acompanhado e apoiado o meu crescimento profissional, pelas palavras de motivação e pelos ensinamentos de um verdadeiro educador.

À minha amiga e coorientadora, Dra. Fabiana Viegas Raimundo, pela competência científica e acompanhamento deste trabalho, pela disponibilidade e generosidade, assim como pelas críticas, correções e sugestões relevantes feitas durante a orientação. Sua participação foi fundamental para finalização deste trabalho.

Aos funcionários da Pós-Graduação, em especial à Luciani Spencer, pela amizade e pela pronta disponibilidade às solicitações e indagações, resolvendo todos os problemas burocráticos com extrema eficiência e, o mais importante, sempre com um sorriso no rosto.

Aos meus amigos conquistados ao longo do Mestrado e Doutorado, especialmente à Sabrina A. Fernandes e Daniele L. Harter. Obrigada por dividirem comigo as angústias e as alegrias. Foi muito bom poder contar com vocês.

Às alunas de Iniciação Científica – Danielly Steffen, Marina Tomedi e Franciele Loss - que, voluntariamente, auxiliaram na revisão dos prontuários médicos.

À UFCPSA, em especial ao Programa de Pós Graduação em Hepatologia, por abrirem as portas para que eu pudesse realizar o sonho de ser Mestre e Doutora. Agradeço a todos os Professores pelo convívio e aprendizado.

Ao Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, em especial, ao Grupo de Transplante Hepático coordenado pelo Dr. Guido Cantisani, por ter permitido que as informações dos pacientes fossem utilizadas para realização deste trabalho.

A CAPES pelo apoio financeiro durante a execução deste trabalho.

Aos membros da Banca – que gentilmente aceitaram o convite para avaliar este trabalho.

Ao Dr. Ajácio Bandeira de Mello Brandão, por ter aceitado ser o relator desta tese.

A todos aqueles que mesmo não sendo citados aqui fizeram ou fazem parte da minha vida acadêmica e torcem ou contribuem para o meu progresso pessoal e profissional.

RESUMO

Introdução: A utilização do transplante hepático como ferramenta terapêutica para pacientes com cirrose descompensada proporcionou o crescimento das taxas de sobrevida. No entanto, um acréscimo substancial de comorbidades, entre elas a Síndrome Metabólica pós-Transplante Hepático (SMPH) tem sido relatada. A identificação da prevalência de SMPH e dos fatores de risco relacionados ao seu desenvolvimento torna-se relevante para um melhor direcionamento das terapias de prevenção e ou tratamento. **Objetivos:** Identificar a prevalência de Síndrome Metabólica (SM) e de alterações metabólicas nos pacientes submetidos ao Transplante Ortotópico de Fígado (TOF), além de estabelecer associação destas alterações com os inibidores da calcineurina. **Metodologia:** Estudo de coorte retrospectivo realizado a partir da revisão de prontuários de pacientes submetidos ao TOF – por diferentes etiologias - no Complexo Hospitalar Hospitalar Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, em Porto Alegre, Brasil, entre o período de 2000 a 2008. Foram revisados os parâmetros clínicos, laboratoriais e antropométricos nos períodos pré-transplante (avaliação no dia da internação para realização do transplante) e pós-transplante (6 meses, 1º-3º e 5º ano). A SM foi definida segundo os critérios da *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III) e da *International Diabetes Federation* (IDF). **Resultados:** Foram avaliados os dados de 193 pacientes, 63,7% do sexo masculino, com idade média de $51,9 \pm 10,5$ anos. Ao longo de 5 anos, 62,7% dos pacientes apresentaram SMPH. Houve um aumento significativo na prevalência de Hipertensão Arterial Sistêmica (6,7% no pré-transplante versus - vs - 57,9% no 5º ano), Diabetes Mellitus - DM- (23,3% n pré-transplante vs 43,9% no 5º ano), Hipertrigliceridemia (7,8% no pré-transplante vs 34,5% no 5º ano), Obesidade (18,7% no pré-transplante vs 22,8% no 5º ano), Insuficiência Renal Crônica - IRC - (38,3% no pré-transplante vs 72,9% no 5º ano). Além das variáveis que fazem parte dos critérios para classificação da SM, idade, ciclosporina e IRC (Taxa de Filtração Glomerular $<60\text{mL/min/1.73m}^2$) associaram-se significativamente com SMPH. O uso de ciclosporina esteve associado no pré-transplante aos escores prognósticos (Child-Pugh C- $p=0,022$ e MELD ≥ 20 - $p=0,018$), Hiperglicemia ($p=0,035$) e DM ($p=0,047$) - e no pós-transplante à Hipertrigliceridemia ($p=0,002$), Hipercolesterolemia ($p<0,001$)

e ao aumento dos níveis séricos de creatinina ($p<0,001$). Após o ajuste pelo modelo multivariado de Regressão de Poisson (RP), permaneceram associadas de forma independente com a SMPTH a idade (RP=1,03 - $p=0,001$), o uso de ciclosporina (RP=1,26 - $p=0,049$) e obesidade prévia ao transplante (RP=1,35 - $p=0,018$). **Conclusão:** Houve um aumento na prevalência de SM, assim como dos seus componentes, de DM e IRC comparando os dados prévios ao transplante hepático com o período de seguimento após o procedimento cirúrgico. Ressalta-se que tais alterações foram observadas de forma precoce, fato que desperta a importância de ações direcionadas para prevenção e ou tratamento das complicações metabólicas, contribuindo para uma menor morbidade entre os pacientes. Estudos prospectivos serão necessários para avaliar o real impacto das comorbidades na sobrevida dos transplantados hepáticos.

Palavras-chave: Transplante Hepático. Síndrome Metabólica. Imunossupressores. Diabetes Mellitus. Insuficiência Renal Crônica.

ABSTRACT

Introduction: The utilization of liver transplantation as a therapeutic tool for patients with decompensated cirrhosis has provided an increase in survival rates. However, a substantial rise in comorbidities, among them post-transplant metabolic syndrome (PTMS), has been reported. The identification of the prevalence of post-transplant metabolic syndrome and of the risk factors related to its development have become important for the improved recommendation of prevention or treatment therapies.

Objectives: To identify the prevalence of metabolic syndrome (MS) and of metabolic alterations in patients submitted to orthotopic liver transplantation (OLT), as well as to establish the association between these alterations and calcineurin inhibitors.

Methodology: Retrospective cohort study performed by reviewing the records patients subjected to OLT – for different etiologies – at the Santa Casa de Misericórdia Hospital Complex of Porto Alegre, in Porto Alegre, Brazil, between 2000 and 2008. Clinical, laboratory and anthropometric parameters were reviewed, both pre-operative (evaluation on the transplant admission day) and post-operative (6 months, first through third and fifth year). Metabolic syndrome was defined according to the *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III) and the *International Diabetes Federation* (IDF).

Results: The data from 193 patients, 63.7% male, with an average age of 51.9 ± 10.5 years, was evaluated. Over a period of 5 years, 62.7% of the patients presented PTMS. There was a significant increase in the prevalence of systemic arterial hypertension (6.7% pre-transplant vs. 57.9% fifth year), diabetes mellitus (DM) (23.3% pre-transplant vs. 43.9% fifth year), hypertriglyceridemia (7.8% pre-transplant vs. 34.5% fifth year), obesity (18.7% pre-transplant vs. 22.8% fifth year), chronic kidney disease (CKD) (38.3% pre-transplant vs. 72.9% fifth year). In addition to the variables that comprise the MS classification criteria, age, cyclosporine and CKD (glomerular filtration rate $<60\text{mL/min/1.73 m}^2$) were significantly associated with PTMS. The use of cyclosporine was associated pre-transplant with prognostic scores (Child-Pugh C - $p=0.022$ and MELD ≥ 20 - $p=0.018$), hyperglycemia ($p=0.035$) and DM ($p=0.047$) – and post-transplant with hypertriglyceridemia ($p=0.002$), hypercholesterolemia ($p<0.001$) and increased creatinine ($p<0.001$). After adjusting with the Poisson multivariate regression model (PR), age (PR=1.03 - $p=0.001$), the use of

cyclosporine (PR=1.26 - $p=0.049$) and obesity prior to the liver transplant (PR=1.35 - $p=0.018$) remained independently associated with PTMS.

Conclusion: There was an increase in the prevalence of metabolic syndrome, along with its components DM and CKD, when comparing data prior to hepatic transplantation with the follow-up period after the surgical procedure. It should be noted that these alterations were observed early on, a fact that highlights the importance of action directed to the prevention and/or treatment of metabolic complications, contributing to lower morbidity among patients. Prospective studies will be necessary in order to evaluate the real impact of comorbidities on liver transplant patient survival rates.

Keywords: Liver transplantation, Metabolic syndrome, Immunosuppression, Diabetes mellitus, Chronic kidney disease

LISTA DE ABREVIATURAS

ACAT - AcilCoA:colesterolaciltransferase

AGL - Ácidos graxos livres

Apo AI - Apoproteína A I

ASP - Proteína estimulante de acilação

CKD - Chronic kidney disease

CT - Colesterol Total

DCV - Doenças Cardiovasculares

DHGNA - Doença Hepática Gordurosa não Alcoólica

DM - Diabetes Mellitus

DMPH - Diabetes Mellitus pós-Transplante Hepático

DNA - Ácido Desoxirribonucleico

ECV - Eventos cardiovasculares

GMSF - Fator estimulador de colônias proveniente de granulócitos e macrófagos

Glut4 - Transportador de Glicose do Tipo 4

HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica

HCC – Hepatocarcinoma

HDL - Lipoproteínas de Alta Densidade

HR - *Hazard Ratio*

IDF - International Diabetes Federation

IL-6 - Interleucina-6

IMC - Índice de Massa Corporal

IRC - Insuficiência Renal Crônica

LDL - Lipoproteínas de Baixa Densidade

MELD - *The Model for End Stage Liver Disease*/ Modelo de tradução do estágio final da doença hepática

MTP - Proteína microsomal transferidora de triglicerídeos

NCEP ATP III - *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*

OMS - Organização Mundial da Saúde

OR - *Odds Ratio*

PPAR α e γ - Receptores ativados de proliferador de peroxissomo alfa (α) e gama (γ)

TFG - Taxa de Filtração Glomerular

TG – Triglicerídeos

TNF α - Fator de necrose tumoral alfa

TOF - Transplante Ortotópico de Fígado

VHB - Vírus da Hepatite B

VHC - Vírus da Hepatite C

VHD - Vírus da Hepatite D

VHE - Vírus da Hepatite E

VLDL - Lipoproteína de Muito Baixa Densidade

vs – Versos

PAI -1 - Inibidor de plasminogênio ativado-1

PCR – Proteína C Reativa

ppm - Por milhão da população

RI – Resistência à Insulina

RNI - Relação Normalizada Internacional

SM – Síndrome Metabólica

SMPH- Síndrome Metabólica pós-Transplante Hepático

SUMÁRIO

1 TRANSPLANTE HEPÁTICO	11
2 ALTERAÇÕES METABÓLICAS PÓS-TRANSPLANTE HEPÁTICO	14
2.1 DIABETES MELLITUS	14
2.2 OBESIDADE.....	15
2.3 DISLIPIDEMIA	17
2.4 HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA.....	18
2.5 INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA.....	19
2.6 SÍNDROME METABÓLICA	20
3 IMUNOSSUPRESSÃO PÓS-TRANSPLANTE HEPÁTICO	25
4 JUSTIFICATIVA	27
5 OBJETIVOS	28
5.1 OBJETIVO GERAL.....	28
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	28
REFERÊNCIAS.....	29
6 ARTIGO	38
5 CONCLUSÕES GERAIS	62

1 TRANSPLANTE HEPÁTICO

O Transplante Ortotópico de Fígado (TOF) é uma modalidade terapêutica estabelecida para pacientes com doença hepática terminal que tem por objetivo melhorar a sobrevida, o estado funcional e a qualidade de vida do paciente^(1, 2).

A maior parte dos candidatos ao transplante é a de portadores de hepatopatias descompensadas, que apresenta, de forma isolada ou combinada, as complicações como icterícia progressiva, ascite intratável, encefalopatia porto-sistêmica, prurido intratável, peritonite bacteriana espontânea, sangramento de varizes de esôfago recorrente, fadiga crônica, desnutrição progressiva, síndrome hepato-renal, síndrome hepato-pulmonar, carcionoma hepatocelular com elevado risco de morte^(3, 4). A sobrevida estimada para pacientes com cirrose descompensada é inferior a 50% em 2 anos⁽⁵⁾.

As indicações etiológicas para o TOF em adultos estão resumidas no Quadro 1. Destaca-se que a cirrose descompensada é considerada a principal indicação, sendo que, no Ocidente, a causa mais frequente é o Vírus da Hepatite C (VHC), seguido pelo álcool e a pela Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA)^(6, 7, 8).

Segundo os dados do Registro Brasileiro de Transplante, foram realizados 16.486 TOF no período de 2003-2013. De 2006-2013, observou-se um crescimento, em torno de 66%, no número absoluto de transplantes hepáticos (1.036 – 1.723). No ano de 2012, o Brasil foi o segundo – entre 30 países – em número absoluto de transplantes hepáticos, com 1.712 procedimentos. Em 2013, esse número subiu para 1.723, sendo que os Americanos lideram esse ranking com 5.134 transplantes. Em relação ao número de TOF por milhão da população (pmp), no ano de 2012, o Brasil obteve o 24º lugar (entre 49 países), com 9,0 ppm. O Rio Grande do Sul, no período de 2006-2013, realizou 905 TOF⁽⁹⁾.

Quadro 1 – Indicações para Transplante Ortotópico de Fígado
Hepatopatia crônica Cirrose alcoólica Cirrose viral (VHB, VHC, VHD) Cirrose biliar primária Colangite esclerosante primária Atresia das vias biliares extra-hepáticas Cirrose autoimune Cirrose criptogênica Síndrome de Budd-Chiari
Insuficiência hepática fulminante Viral (VHB, VHC, VHD, VHE) Fármacos Doença de Wilson Causa indeterminada
Neoplasias Hepatocarcinoma (HCC) Hepatoblastoma
Erros inatos do metabolismo Tirosinemia Deficiência de alfa-1-antitripsina Glicogenose do tipo IV Hipercolesterolemia familiar homozigótica
Retransplante hepático

VHB -Vírus da Hepatite B ; VHC -Vírus da Hepatite C; VHD -Vírus da Hepatite

VHE – Vírus da Hepatite E

Fonte: Ruf AE, Villamil FG ⁽²⁾

A heterogeneidade dos pacientes com cirrose descompensada e a insuficiência de doadores tornaram imprescindível delimitar, de forma precisa, as variáveis que caracterizam a gravidade da hepatopatia, para poder estratificar a prioridade dos pacientes em lista de espera para o TOF.

O prognóstico da cirrose depende da etiologia, da gravidade da hepatopatia, da presença de doenças associadas e de outras complicações. Várias pesquisas têm sido feitas com o intuito de encontrar o melhor instrumento, não invasivo e de fácil utilização, para avaliar o grau de comprometimento hepático, bem como o prognóstico dos pacientes ⁽¹⁰⁾. Dentre os mais utilizados estão os escores Child-Pugh e MELD (*The Model for End Stage Liver Disease*) ^(3, 11).

O escore Child-Pugh inclui três variáveis contínuas (tempo de protrombina, bilirrubina total e albumina) e duas quantitativas (ascite e encefalopatia hepática). Uma pontuação 1, 2 ou 3 foi atribuída às variáveis, a fim de definir três grupos de pacientes com doenças de gravidade crescente, identificadas pelas letras A, B e C. O grupo A é formado por pacientes com escore

(soma dos pontos) entre 5 e 6, o B entre 7 e 9 e o C entre 10 e 15 ^(12, 13). Os resultados de uma revisão sistemática composta por 118 estudos demonstraram que o score Child-Pugh e/ou seus componentes (albumina, bilirrubina, ascite, encefalopatia e tempo de protrombina) são considerados preditores de independentes de mortalidade na cirrose ⁽⁵⁾.

O escore MELD resulta num valor numérico obtido por meio de uma fórmula logarítmica em que as variáveis são os níveis séricos de creatinina e bilirrubina e o valor do RNI (Relação Normalizada Internacional). É utilizado, atualmente, como um dos preditores de mortalidade em pacientes cirróticos, particularmente nos três primeiros meses, além de ser um marcador de prioridade para pacientes em lista de transplante hepático ^(14, 15).

O transplante hepático representa, atualmente, o tratamento mais eficiente para pacientes com hepatopatias descompensadas. A combinação do avanço nas técnicas cirúrgicas, na seleção dos pacientes, nos cuidados perioperatórios

e na adequada disponibilidade de agentes imunossupressores resultou na melhora da sobrevida global após o transplante ⁽¹⁶⁾. Atualmente, a sobrevida após o 1º, 5º e 10º ano é de aproximadamente 85-90%, 70-84% e 52-56%, respectivamente ^(1, 17, 18, 19, 20). Entretanto, em paralelo ao aumento da sobrevida, tem ocorrido acréscimo significativo de distúrbios metabólicos após o TOF, tais como Diabetes Mellitus (DM), Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), Obesidade, Dislipidemia, Síndrome Metabólica (SM) ^(21, 22), Insuficiência Renal Crônica (IRC) ^(23, 24), Doenças Cardiovasculares (DCV) ⁽²⁵⁾ que, em longo prazo, acarretam um impacto negativo sobre a morbidade e mortalidade dos transplantados hepáticos ^(26, 27, 28, 29).

2 ALTERAÇÕES METABÓLICAS PÓS-TRANSPLANTE HEPÁTICO

2.1 DIABETES MELLITUS

O Diabetes Mellitus (DM) é uma síndrome multifatorial, decorrente da falta de insulina e/ou da incapacidade da mesma de exercer adequadamente seus efeitos, resultando em resistência insulínica. Caracteriza-se pela presença de hiperglicemia crônica, frequentemente, acompanhada de dislipidemia, hipertensão arterial e disfunção endotelial ⁽³⁰⁾.

Os estudos têm demonstrado que, somado a Resistência à Insulina (RI), outros fatores estão relacionados ao desenvolvimento de Diabetes Mellitus pós-Transplante Hepático (DMPH), entre eles: sexo masculino, idade no momento do transplante, hiperglicemia e/ou DM prévia ao transplante, fatores genéticos e ambientais, sobrepeso ou obesidade, etiologia da cirrose (VHC, álcool, criptogênica) e tratamento imunossupressor (glicocorticóides e inibidores da calcineurina) ^(31, 32, 33, 34).

Os glicocorticóides estimulam a RI de uma forma dose-dependente, causando uma diminuição na produção de insulina pelas células β , um aumento na gliconeogênese e uma diminuição na captação periférica da glicose pelo músculo esquelético ⁽³⁵⁾. Os inibidores da calcineurina causam uma diminuição na secreção de insulina por efeito direto sobre as células β ⁽³⁶⁾, sendo que, na maior parte dos estudos, o Tacrolimus tem sido associado ao desenvolvimento de DMPH ^(37, 38, 39). Uma revisão sistemática com 16 ensaios clínicos randomizados foi realizada para avaliar a relação entre os inibidores da calcineurina (ciclosporina e tacrolimus) e o desenvolvimento de alterações metabólicas em pacientes submetidos à transplante hepático. Os resultados mostraram que o desenvolvimento de DMPH esteve associado ao uso de tacrolimus (RR 1.38, 95% CI 1,01-1,86) ⁽⁴⁰⁾.

Entre os agentes etiológicos, a relação entre VHC a RI e o desenvolvimento de DM são bem documentados entre os pacientes com doença hepática crônica ^(41, 42, 43). Alguns mecanismos têm sido aventados para explicar esta relação. As Proteínas do núcleo do VHC foram associadas à inibição da expressão dos receptores ativados de proliferador de peroxissomo α e γ (PPAR α e γ), presentes em hepatócitos e adipócitos, o que promoveria a degradação do substrato do receptor de insulina -1 (IRS-1) e consequente RI. Além disso, o aumento da produção de fator de necrose tumoral- α (TNF- α) acarreta a ativação da Proteína Serina-Treonina Quinase por meio de vias de sinalização intermediárias. Tal ativação, por sua vez, aumenta indiretamente o número de resíduos de serina e treonina fosforilados no IRS-1, transformando-o em uma proteína com ação inibitória sobre o sinal de insulina, o que resulta em um estado hiperinsulinêmico (pela

regulação descendente que a serina produz no receptor de insulina) e hiperglicêmico (pela diminuição da expressão do Transportador de Glicose do Tipo 4 – Glut 4- na membrana). O TNF α também possui outros papéis na geração da RI: atua na modulação de adipócitos, diminuindo a produção de adiponectina - proteína que modula vários processos metabólicos, incluindo a regulação da glicemia e o catabolismo de ácidos graxos - e aumentando a de citocinas pró-inflamatórias, o que intensifica a RI ^(43, 44, 45).

DMPH é um poderoso fator de risco para eventos cardiovasculares, IRC, redução na sobrevida do enxerto e, em longo prazo, ao aumento da mortalidade ⁽⁴⁶⁾. A ocorrência de fibrose em 5 anos está aumentada nos pacientes com DMPT (49%), quando comparados com pacientes com sensibilidade normal à insulina ⁽⁴⁷⁾.

A mortalidade pós-transplante hepático, em pacientes com e sem DM, foi avaliada em um estudo retrospectivo com 370 pacientes. Ao longo de um seguimento médio de 4,5 anos, a sobrevida do grupo com DM foi significativa menor (81% versus - vs - 94% - $p < 0.001$). Após controlar idade, índice de massa corporal (IMC), VHC, MELD, a DM permaneceu como preditor independente de mortalidade após o TOF (HR 3,11, $p = 0,01$) ⁽⁴⁸⁾.

Parekh et al. realizou um estudo retrospectivo com 598 transplantados (fígado = 542; rim+ fígado = 56), no período de 1997-2009, com objetivo de determinar a prevalência de DM, HAS, Hiperlipidemia – antes e após o transplante – e avaliar a influência da duração das patologias na sobrevida após o TOF ⁽²²⁾. Os resultados mostraram que houve um aumento constante – até 7º ano após o TOF – na prevalência de DM (pré-transplante – 22% vs 35% - 7º ano), HAS (pré-transplante- 30% vs 56% - 7º ano) e Hiperlipidemia (pré-transplante – 12% vs 22% - 7º ano). DM foi considerada um preditor independente de mortalidade em longo prazo.

2.2 OBESIDADE

O ganho de peso, após o TOF, pode não impactar diretamente nas estatísticas de sobrevida em curto prazo, mas está associado ao desenvolvimento de comorbidades que, em longo prazo, acarretam um acréscimo nos índices de mortalidade ^(29, 49).

Na obesidade, os depósitos de gordura corporal estão aumentados, apresentando elevada expressão das adipocinas - proteínas sintetizadas e secretadas pelos adipócito. As adipocinas estão relacionadas direta ou indiretamente aos processos que contribuem para o desenvolvimento da RI, DM, Dislipidemia, HAS, Aterosclerose, ou seja, representam o elo entre adiposidade, SM e doenças cardiovasculares. Dentre elas, destacam-se o TNF- α , a interleucina-6 (IL-6), o inibidor

de plasminogênio ativado-1 (PAI-1), a proteína C reativa (PCR), a resistina, a proteína estimulante de acilação (ASP) e os fatores envolvidos no sistema renina angiotensina⁽⁵⁰⁾.

Além dos mecanismos intrínsecos, o uso de imunossupressores (esteróides e inibidores da calcineurina) parecem ter relação com o ganho de peso, entretanto, não existe um consenso a respeito, pois estudos apresentam resultados controversos^(51, 52). Os esteróides, apesar de serem lipolíticos, quando em excesso, levam ao aumento da deposição de gordura, o que pode ser explicado pelo aumento no apetite, ocasionado pela elevação dos níveis séricos desses fármacos e pelos efeitos lipogênicos da hiperinsulenemia inerente a essa situação⁽⁵³⁾.

Estudo retrospectivo com 226 pacientes avaliou os fatores associados ao desenvolvimento da obesidade em longo prazo (5 anos após o transplante) e encontrou associação significativa ($p=0,03$) entre a obesidade e o uso de esteróides (média de 4,71 kg no grupo que utilizou esteróides vs 2,77 kg no grupo sem esteróides). Em relação aos inibidores da calcineurina, não foram observadas associações significativas entre o desenvolvimento de DM, HAS e Hiperlipidemia e o uso de ciclosporina ou tacrolimus. Idade avançada, sexo masculino e obesidade prévia ao transplante foram os fatores de risco associados ao desenvolvimento de obesidade pós-transplante⁽²¹⁾.

Richards e colaboradores analisaram – através de um estudo prospectivo com 597 pacientes – o ganho de peso após o transplante hepático (3º ao 36º mês). Os resultados mostraram um aumento de peso importante no decorrer do estudo, aos 6 meses, os pacientes haviam ganhado – em média 1,8 kg – e aos 36 meses, esse valor passou para 9,5 kg, levando a uma prevalência de 67% de sobrepeso ($IMC > 25 \text{ kg/m}^2$) e 30,6% de obesidade ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$)⁽⁵²⁾. Não houve diferença significativa entre o ganho de peso e o uso de corticoesteróides. Com relação aos inibidores da calcineurina, a ciclosporina, no 1º ano, apresentou associação significativa com o ganho de peso ($p<0,005$), resultado que não foi verificado no 2º e no 3º ano.

Bianchi realizou um estudo retrospectivo com objetivo de analisar os fatores associados ao desenvolvimento da Síndrome Metabólica Pós-Transplante Hepático (SMPT). Foram incluídos no estudo 226 pacientes, com sobrevivência maior do que 6 meses⁽⁵⁴⁾. O tempo médio de acompanhamento foi de 38 meses. Os resultados mostraram uma prevalência de: SMPH (44,5%), obesidade (57,4%), aumento na circunferência abdominal (32,4%), HAS (52,7%), Hiperlipidemia (50,7%) e DM (37,8%). As variáveis associadas de forma independente com SMPH – através da análise de regressão logística – foram: IMC pré-transplante ($OR=1,2$ - $p<0,001$), modificações IMC (*Odds Ratio* (OR) = 1,18 - $p<0,001$) e a presença DM prévia ao transplante ($OR=2,36$ - $p=0,048$). Não foi observada associação significativa entre o desenvolvimento SMPH e o esquema imunossupressor.

Uma das limitações dos estudos avaliando obesidade pré e pós-transplante hepático, no contexto da Síndrome Metabólica, é a escolha da melhor ferramenta para o diagnóstico ou classificação da mesma. Tanto a medida da circunferência abdominal quanto o IMC – medida numérica comumente utilizada para classificar o estado nutricional dos pacientes – podem estar comprometidos em decorrência da presença de ascite – comumente encontrada entre os pacientes com cirrose descompensada. A interpretação da literatura sobre as possíveis associações entre a obesidade e o desenvolvimento de alterações metabólicas torna-se complicada se o líquido corporal não tiver sido levado em consideração.

Estudo de coorte retrospectivo, com 324 pacientes, avaliou a relação entre o IMC, a invasão tumoral, e a sobrevida global após o transplante hepático. O $\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$ foi considerado um preditor independente de menor sobrevida global – dobrando o risco de mortalidade e de invasão microvascular tumoral (hepatocarcinoma) ⁽⁵⁵⁾. Estudos prévios mostraram que o tecido adiposo pode induzir a expressão de marcadores angiogênicos - entre eles o fator de crescimento endotelial vascular - associados à invasão vascular no carcinoma hepatocelular ^(56, 57, 58, 59).

2.3 DISLIPIDEMIA

Pacientes com cirrose apresentam alterações no metabolismo lipídico, especialmente hipocolesterolemia e hipobetalipoproteinemia. Tais modificações evoluem com a progressão da hepatopatia e podem ser utilizadas como um indicador de prognóstico para descompensação da doença ^(60, 61). Os mecanismos envolvidos na redução das frações lipídicas dos hepatopatas crônicos são complexos e ainda exigem inúmeros estudos para melhor elucidação. Acredita-se que a redução enzimática (acilCoA:colesterolaciltransferase – ACAT), proteica (proteína microsomal transferidora de triglicerídeos – MTP) e de apoproteína (Apo AI) possam estar relacionadas com tais alterações ^(62, 63).

Após o TOF, observa-se uma inversão metabólica, onde a hipocolesterolemia é substituída por hipercolesterolemia (17-66%) e hipertrigliceridemia (40-69%), de modo que estes pacientes apresentam uma prevalência elevada de dislipidemia (45-70%) ^(54, 64) e, por consequência, maior risco de desenvolvimento de eventos cardiovasculares (ECV) ^(64, 65).

De origem multifatorial, a dislipidemia pós-transplante tem associação com fatores genéticos, idade avançada, sobrepeso/obesidade, RI e DM e os imunossupressores – especialmente inibidores mTOR (sirolimus e everolimus), corticoesteróides e ciclosporina ^(33, 67, 68, 69).

A obesidade associa-se a RI e a DM que, por sua vez, potencializam o aumento da lipólise e das concentrações circulantes de ácidos graxos livres (AGL). No fígado, o aumento dos níveis séricos de AGL reduz a extração hepática da insulina e aumenta a gliconeogênese, originando um quadro de RI (hiperinsulinemia e hiperglicemia). Além disso, leva ao aumento da produção hepática de Lipoproteína de Muito Baixa Densidade (VLDL) e diminuição da degradação de apolipoproteína B, acarretando um quadro de dislipidemias, caracterizado pelo aumento de Lipoproteínas de Baixa Densidade (LDL) e Triglicerídeos (TG) e redução das Lipoproteínas de Alta Densidade (HDL) ⁽⁷⁰⁾. A ação da ciclosporina parece estar relacionada à inibição da síntese de sais biliares, resultando no aumento nos níveis séricos de Colesterol Total (CT), LDL, TG ^(71, 72, 73).

Rossetto et al avaliaram, retrospectivamente, a incidência de alterações metabólicas (DM, HAS, Hiperlipidemia) no período de um ano após o transplante hepático. Os pacientes foram divididos em dois grupos (60 = tacrolimus e 40 = ciclosporina). Os resultados mostram associação significativa entre o uso de ciclosporina e o desenvolvimento de hiperlipidemia, aos 6 e 12 meses ($p < 0,005$) ⁽⁷⁴⁾.

2.4 HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

A HAS é uma das alterações de maior prevalência (58 % - 83%) ^(25, 75), após o TOF, e está associada ao incremento no risco de eventos cardiovasculares e IRC que, por consequência, aumentam os índices da mortalidade em longo prazo ⁽²⁹⁾. Faixa etária (pacientes mais velhos), sexo masculino, obesidade, SM e o uso de imunossupressores estão entre os fatores etiológicos relacionados ao desenvolvimento de HAS. ^(27, 76, 77).

Com relação à associação entre as alterações hemodinâmicas e os imunossupressores, os corticoesteróides e os inibidores da calcineurina – em especial a ciclosporina – parecem estar envolvidos no desenvolvimento da HAS ^(78, 79).

Os corticoesteróides ativam o sistema renina-angiotensina, reduzem a produção do óxido nítrico e prostaglandinas e aumentam a resposta pressórica à angiotensina II e norepinefrina. Somado a isso, ocorre um aumento do número de receptores de angiotensina II na musculatura lisa vascular ^(80, 81).

Os inibidores da calcineurina potencializam a liberação de agentes vasoconstritores – endotelina e tromboxano –, reduzem a expressão de potentes vasodilatadores – como óxido nítrico e prostaciclina – e aumentam a retenção salina, acarretando com isso, uma elevação dos níveis pressóricos ⁽⁸⁰⁾. Os resultados de uma meta-análise demonstraram associação significativa

entre o uso de ciclosporina e o aumento da pressão arterial sistêmica, sendo que esta elevação dos níveis pressóricos associou-se à maior incidência de eventos cardiovasculares ⁽⁸²⁾.

Estudo multicêntrico prospectivo com 798 pacientes analisou os fatores de risco relacionados à mortalidade após o transplante hepático. A sobrevida global em 1,3,5,10 anos pós-transplante foi de 87,0%, 78,6%, 74,9% e 59,4%, respectivamente. Entre as alterações metabólicas, HAS foi a comorbidade de maior prevalência (67%), seguida por IRC (64%) e DM (33%). Entre os fatores de risco associados ao aumento da mortalidade 5 anos após o transplante incluíram: HAS pós-transplante (*Hazard Ratio*(HR)= 1,64), DM pré e pós-transplante (HR=1,70 e 1,48, respectivamente), IRC pós-transplante (HR=3,65), sexo masculino (HR=1,54), hepatopatia alcoólica (HR =2,38). Não foram encontradas associações com esquema imunossupressor ⁽²⁹⁾.

Análise retrospectiva com 115 pacientes submetidos a transplante hepático, com sobrevida superior a 10 anos, avaliou os fatores de risco para eventos cardiovasculares. A comorbidade mais prevalente foi HAS (77%), seguida por Hipercolesterolemia (40%), IRC (35% apresentaram Taxa de Filtração Glomerular (TFG) <60 mL/min/1.73m² e 8,7% apresentaram TFG<30 mL/min/1.73m²), Obesidade (23%) e DM (18%). Não houve diferença entre os inibidores da calcineurina e as alterações metabólicas ⁽⁸³⁾.

2.5 INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA

O desenvolvimento de IRC ocorre frequentemente (20-80%) ^(23, 24, 84, 85) após o transplante hepático, especialmente em longo prazo, no entanto, a evolução para fase terminal – caracterizada pela necessidade da realização de hemodiálise ou de transplante renal – é pouco evidenciada (3,5-8,3%)^(83, 86, 87). Sua presença está relacionada a eventos cardiovasculares, aumento da morbidade e mortalidade ^(88, 89, 90).

O estudo retrospectivo realizado por Rubin et al. avaliou a evolução clínica e metabólica de 158 pacientes submetidos a transplante hepático com sobrevida maior do que 10 anos e encontrou um aumento na prevalência IRC (6 % pré-transplante vs 36% após o 10º ano de transplante), HAS (5% pré-transplante vs 75% após o 10º ano de transplante), obesidade (11% pré-transplante vs 29% após o 10º ano de transplante), DM (13% pré-transplante vs 30% após o 10º ano de transplante), Dislipidemia (9,5 pré-transplante vs 42% após o 10º ano de transplante). Além do aumento na prevalência das alterações metabólicas, o estudo demonstrou associação independente entre IRC à sobrevida em longo prazo e o desenvolvimento de eventos cardiovasculares ⁽¹⁸⁾.

Os estudos que têm explorado a existência de fatores de risco para o desenvolvimento do IRC após transplante evidenciaram associação com o esquema imunossupressor, com a idade do receptor, com a TFG no momento do transplante, etiologia da cirrose (VHC) e com patologias nefrolesivas concomitantes como DM e HAS^(91, 92).

Os inibidores da calcineurina (ciclosporina e tacrolimus) acarretam vasoconstrição renal, HAS, e diminuição da TFG associada à atrofia e fibrose renal. Somado a isso, ocorre uma redução na produção de vasodilatadores (óxido nítrico e prostaglandinas) e aumento na liberação de substâncias vasoconstritoras (endotelina, tromboxano e angiotensina II)⁽⁹³⁾. Tanto a ciclosporina como tacrolimus estão relacionados à nefrotoxicidade, no entanto, alguns autores têm demonstrado que o declínio da função renal está associado ao uso de ciclosporina^(86, 94, 95).

Os resultados de uma estudo retrospectivo multicêntrico, realizado com 1065 transplantados hepáticos (tempo de acompanhamento de 3 anos), demonstrou que ciclosporina esteve associada significativamente ao comprometimento renal – através da elevação nos níveis de creatinina – a HAS e a dislipidemia. A função renal, a pressão arterial e o perfil lipídico (níveis séricos de CT e TG) foram significativamente melhores nos pacientes que utilizaram tacrolimus ao longo dos 3 anos⁽⁹⁴⁾.

2.6 SÍNDROME METABÓLICA

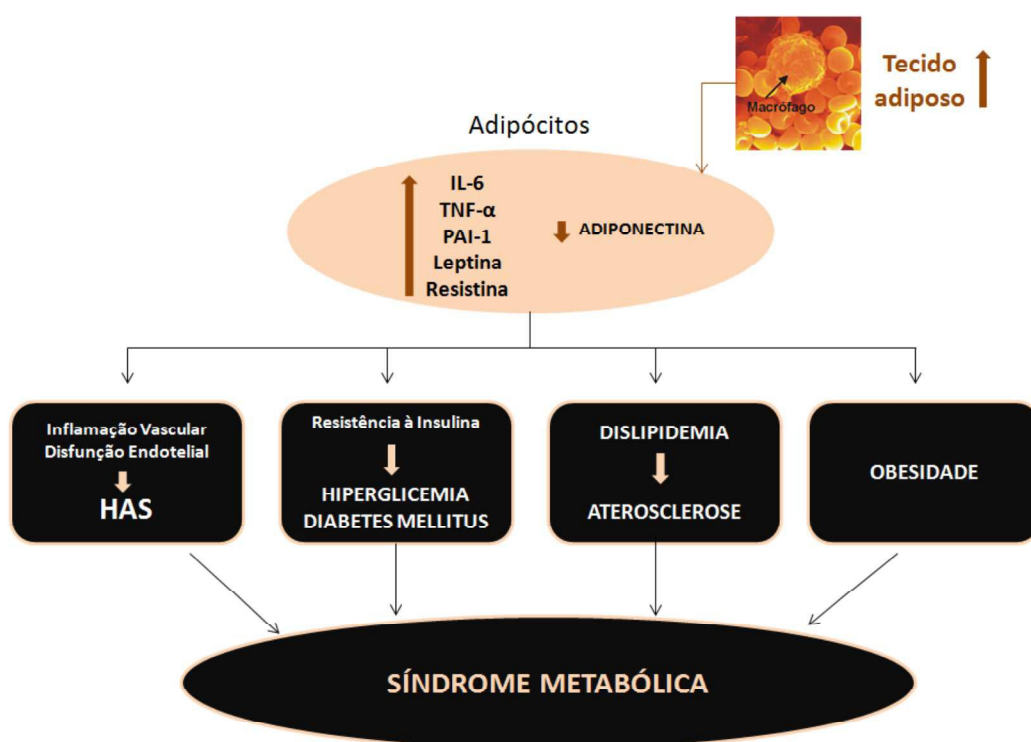
A Síndrome Metabólica pode ser descrita como um conjunto de alterações metabólicas, tais como: obesidade (especialmente central ou androgênica), hipertensão arterial sistêmica, hiperglicemia e dislipidemia. Estas alterações estão inter-relacionadas e o diagnóstico desta síndrome é utilizado para avaliação de risco potencial do desenvolvimento de DM e DCV^(25, 96).

Os resultados apresentados na meta-análise realizada por Madhwal e colaboradores, composta por 12 estudos (coorte = 7 e caso-controle = 5), demonstraram que os pacientes com Síndrome Metabólica pós-Transplante Hepático tiveram um aumento de aproximadamente 4 vezes no risco de desenvolver eventos cardiovasculares, quando comparados com os grupo sem a SM⁽⁶⁵⁾.

Com relação à fisiopatologia SM, a deposição central de gordura e a RI parecem ter papel fundamental⁽⁹⁷⁾. Com o aumento do tecido adiposo, há um menor suprimento sanguíneo para os adipócitos causando uma hipóxia. A hipóxia inicia o processo etiológico de necrose e infiltração de macrófagos no tecido adiposo, levando a uma redução na produção de adiponectina e um aumento de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α e IL-6 que são antagonistas à ação da insulina^(98, 99) e que possuem ação direta na inibição da lipogênese,

aumento da lipólise e participação nos processos indutores de aterogênese. Somado a isso, ocorre maior secreção de leptina, resistina e PAI-1, originando o quadro de RI, contribuindo para o desenvolvimento de alterações metabólicas e hemodinâmicas como HAS, DM, Dislipidemia e Obesidade ^(76, 96, 100), conforme ilustrado na Figura 1.

Figura 1 – Fisiopatologia da Síndrome Metabólica



Fonte: Kennedy A, Martinez K, Chuang CC, LaPoint K, McIntosh M. ⁽⁹⁸⁾

A definição de SM é foco de discussão em diferentes organizações internacionais e grupos de pesquisas, sendo que as mais utilizadas são as do *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (Recent Clinical Trials and NCEP ATP III) ⁽¹⁰¹⁾, do *International Diabetes Federation* (IDF) ^(102, 103) e da Organização Mundial da Saúde (OMS) ⁽¹⁰⁴⁾.

Apesar da ausência de uma unificação conceitual, existe um consenso entre os grupos sobre os principais componentes da Síndrome Metabólica: obesidade, resistência à insulina e/ou alteração glicêmica, dislipidemia e hipertensão. A diferença concentra-se nos critérios clínicos para identificação e/ ou diagnóstico ⁽¹⁰⁵⁾, conforme demonstrado no Quadro 2.

Quadro 2 – Critérios da NCEP III, IDF, OMS, para diagnóstico da Síndrome Metabólica

	NCEP ATP III 2004****	IDF 2006	OMS 1999
Triglicerídeos	≥ 150 mg/dL	≥ 150 mg/dL	≥ 150 mg/dL**
HDL-colesterol	H < 40 mg/dL M < 50 mg/dL	H < 40 mg/dL M < 50 mg/dL	H < 35 mg/dL M < 39 mg/dL
HAS	≥ 130 / ≥ 85 mmHg	≥ 130 / ≥ 85 mmHg	≥ 140 / ≥ 90 mmHg e/ou medicação
Obesidade ou Obesidade Central	Circunferência abdominal: H > 102 cm M > 88 cm	Circunferência abdominal: H. Europeus > 94 cm/ H. Asiáticos > 90 cm M > 80 cm ou IMC > 30 kg / m ² , ***	Relação cintura/quadril : H > 0,9 homens M > 0,85 e/ou IMC > 30 Kg/m ²
Glicemia de Jejum	≥ 100 mg/dL	≥ 100 mg/dL	Diabetes, intolerância a glicose ou resistência à insulina*
Microalbuminúria			Excreção urinária de albumina ≥ 20 mcg ou relação albumina/creatinina ≥ 30 mg/dL

H: Homens; M: mulheres; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; HDL: Lipoproteína de alta densidade). * Dois fatores e obrigatoriamente o componente assinalado; ** Tanto triglicerídeos elevados ou HDL baixo constituem apenas um fator pela OMS; *** Componente obrigatório associado a dois dos outros fatores; **** Presença de três ou mais dos componentes citados. IDF: *International Diabetes Federation*; NCEP: *National Cholesterol Education Program*; OMS: Organização Mundial da Saúde.

Fonte: Grundy SM et al.; International Diabetes Federation; World Health Organization ^(101, 103, 104)

A prevalência da SM e dos seus componentes não é bem estabelecida nos hepatopatas, entretanto diversos estudos têm demonstrado que a fase pré-transplante apresenta um percentual inferior, quando comparado ao pós-transplante, conforme demonstrado no Quadro 3. Cabe ressaltar que as complicações metabólicas inerentes à progressão da cirrose podem confundir o diagnóstico da SM, no cenário pré-transplante. A circunferência abdominal estará alterada na presença de ascite ⁽⁷⁵⁾; os níveis pressóricos estão reduzidos em decorrência hipertensão portal que leva à vasodilatação esplâncnica e diminuição do volume circulante efetivo, e as alterações no metabolismo lipídico conduzem à hipocolesterolemia ⁽¹⁰⁶⁾. Observa-se uma variação importante – entre os autores – com relação à prevalência das comorbidades – DM, HAS, Dislipidemia, Obesidade – fato que pode ser explicado – em parte – pelos diferentes critérios utilizados para diagnóstico das mesmas.

Quadro 3 – Prevalência de alterações metabólicas pré e pós TOF.

	Pré-Transplante	Pós-Transplante
SM	5-29% ^(27,107)	40-66% ^(27, 54, 77)
DM	10-22% ^(21, 22, 27, 77, 106)	13-44% ^(27, 54, 107)
HAS	5% -30% ^(21, 22, 108)	56-83% ^(22, 27, 77, 107)
Dislipidemia	3% -43% ^(22, 27)	22% – 71% ^(22, 27)
Obesidade	9% - 37 % ^(21, 27, 54, 75,107)	15-42% ^(27, 52, 107, 109)

Fonte: Pagadala, et al. ⁽¹¹¹⁾

Uma série de indicadores foram identificados como potenciais fatores de risco para às complicações metabólicas pós-transplante, entre eles: idade avançada, sexo masculino, tabagismo, etiologia da cirrose (VHC, criptogênica, álcool, doença hepática gordurosa não alcoólica), IMC, DM ^(31, 69, 77, 110, 111).

Lunati et al. avaliaram – através de um estudo prospectivo com 84 pacientes – a prevalência de SM pré e pós-transplante e a associação com fatores de risco modificáveis (composição corporal e hábito alimentar). Os pacientes foram avaliados nos períodos pré e pós-transplante (3,6, 12 meses). Os pacientes com SMPH eram mais velhos ($p=0.003$), apresentavam maior IMC ($p=0.004$), maior circunferência abdominal ($p<0.001$), maior prevalência de obesidade central ($p<0.001$), DM ($p=0.002$), Dislipidemia ($p<0.001$), HAS ($p<0.001$) e eventos cardiovasculares ($p=0.01$) quando comparado com os pacientes sem SM. Em relação aos imunossupressores, aos 12 meses, os pacientes que receberam ciclosporina, quando comparados com os que utilizaram tacrolimus, apresentaram uma prevalência maior de

HAS ($p=0,013$), hipertrigliceridemia ($p= 0,03$) e SMPTH ($p =0,001$). A avaliação do hábito alimentar demonstrou que os pacientes com SMPTH apresentaram um maior consumo de gorduras ($p<0.001$), gorduras saturadas ($p<0.001$), colesterol ($p<0.001$) e valor energético total ($p<0.001$)⁽¹⁰⁷⁾.

No estudo de coorte realizado com 775 pacientes, SMPTH foi mais prevalente em pacientes com eventos cardiovasculares *versus* pacientes sem eventos cardiovasculares (61,4% vs 34,1% - $p<0,001$). De acordo com a análise multivariada, os preditores independentes de ECV foram: idade avançada no momento transplante (OR:1,2; $p= 0,006$), sexo masculino (OR: 2,0; $p=0,01$), DM pós-transplante (OR: 2,0; $p= 0,003$), HAS pós-transplante (OR:1,8, $p= 0,02$). Neste estudo, pode-se observar que o desenvolvimento após o transplante dos componentes da SM – DM e HAS – aumentou em aproximadamente duas vezes a probabilidade de um ECV⁽²⁵⁾.

Estudo retrospectivo, com 252 pacientes transplantados (média de *follow-up* de $6,2 \pm 4,4$ anos), teve por objetivo identificar a prevalência e os fatores de risco associados à SMPTH. Observou-se um aumento significativo na prevalência de SM (5,4% no pré-transplante vs 51,9% no pós-transplante - $p=0.0004$), Obesidade (10,8% no pré-transplante vs 27,5% no pós-transplante – $p<0.0001$), Dislipidemia (43% no pré-transplante vs 71% no pós –transplante - $p<0.0001$), HAS (8.6% no pré-transplante vs 58.3% no pós-transplante – $p < 0.001$), DM (14,4% no pré-transplante vs 39,6% no pós-transplante – $p <0.0001$). Eventos cardiovasculares foram mais prevalentes nos pacientes com SMPTH, quando comparado ao grupo sem SM (15,2% vs 4,9%, $p <0,007$). Os preditores independentes para desenvolvimento de SMPTH, através da análise de regressão logística, foram: idade (OR=1,04), doença hepática gordurosa não alcoólica pré-transplante (OR=3,4), IMC (OR = 1,13), DM (OR = 5,95) e TG (OR =1,01). Não foram encontradas associações significativas entre os imunossupressores (inibidores da calcineurina, prednisona e sirolimus) e a SMPTH⁽²⁷⁾.

Os resultados de um estudo retrospectivo com 118 pacientes transplantados hepáticos (*follow-up* 58 meses) demonstraram um número maior de ECV em pacientes com SMPTH do que naqueles que não apresentaram SM (30% vs 8%, $p=0,003$). Após o transplante, houve um aumento significativo de HAS (62%), dislipidemia (46%), e DM (61%). SMPTH esteve presente em 58% pacientes. Somado a estes dados, observou-se que os pacientes com SMPTH eram significativamente mais velhos, apresentavam maior peso pré e pós-transplante e maior IMC pós-transplante, níveis mais elevados de glicemia de jejum, triglicerídeos e hemoglobina glicada. Não foram observadas associações significativas entre os imunossupressores e a SMPTH⁽⁷⁵⁾.

3 IMUNOSSUPRESSÃO PÓS-TRANSPLANTE HEPÁTICO

O sucesso do transplante hepático está relacionado, em grande parte, à utilização de imunossupressores. Nas últimas décadas, as pesquisas relacionadas ao sistema imunológico e potenciais alvos terapêuticos têm evoluído muito, acarretando com isso uma melhor resposta do organismo aos medicamentos e, por consequência, sucesso no tratamento e aumento na sobrevida do enxerto ⁽¹¹²⁾.

Os imunossupressores foram desenvolvidos para bloquear a sinalização dos linfócitos T, atuando, quer na sua ativação, na proliferação celular, na produção de interleucina 2, quer de moléculas co-estimulatórias. Resumidamente, esses fármacos são utilizados para diminuir a resposta imune no transplante de órgãos – evitando a rejeição – e nas doenças auto-imunes. No transplante hepático, as principais classes de imunossupressores são: glicocorticóides (prednisona), inibidores da calcineurina (ciclosporina e tacrolimus) e inibidores da síntese de purinas (azatioprina e micofenolato de mofetila) ^(113, 114).

Os corticosteróides reduzem a produção de mediadores inflamatórios, inibem a migração de células inflamatórias, modulam direta e indiretamente a função das células B, reduzem a movimentação de células e fluídos a partir do compartimento intravascular, inibem a resposta proliferativa dos monócitos ao fator de estimulação de colônia e diferenciação em macrófagos e promovem a morte de células linfóides por apoptose. Os esteróides ligam-se a receptores citosólico que se direcionam ao núcleo celular e se ligam a regiões promotoras DNA (Ácido Desoxirribonucleico) ⁽¹¹⁵⁾.

Os inibidores da calcineurina são considerados os pilares principais da imunossupressão após o transplante hepático. A ciclosporina é um polipeptídeo cíclico, e o tacrolimus, um antibiótico macrolídeo. Apesar de possuírem estruturas moleculares diferentes, os mecanismos de ação são similares, ambos agem evitando a rejeição através da inibição da calcineurina. A calcineurina é uma proteína citoplasmática presente em diversas células, incluindo linfócitos e células dendríticas. Após ativação, atua como um fator de transcrição de interleucinas inflamatórias, tais como IL-2, IL-3, IL-4 e TNF- α . Essa ativação é mecanismo cálcio-dependente que inclui ainda dois tipos de proteínas: a calmodulina e as imunofilinas. Inibir a calcineurina significa minimizar a ação do linfócitos T ⁽¹¹⁶⁾.

Estes medicamentos proporcionaram um alto grau de sucesso clínico após o transplante, entretanto podem estar envolvidos no desenvolvimento de alterações metabólicas como obesidade, HAS, dislipidemia, SM que variam na sua intensidade dependendo da classe do fármaco utilizado e da duração do tratamento ^(27, 52, 54, 117, 118, 119, 120).

Ressalta-se que a influência dos inibidores da calcineurina no desenvolvimento de alterações metabólicas não é unânime entre os autores, ao passo que alguns encontram diferenças significativas ⁽¹¹⁰⁾, outros não evidenciam nenhuma associação ⁽⁸³⁾, conforme observado nos estudos descritos anteriormente ^(19, 27, 75, 83, 107).

4 JUSTIFICATIVA

Diferentes estudos têm apontado um aumento significativo na prevalência de Síndrome Metabólica pós-Transplante Hepático (SMPH) – assim como dos seus componentes – e da forte associação dessas alterações com o aumento da morbidade e mortalidade. A identificação da prevalência de SMPH e dos fatores de risco relacionados ao seu desenvolvimento torna-se relevante para um melhor direcionamento das terapias de prevenção e ou tratamento. Este estudo busca beneficiar os pacientes submetidos a Transplante Ortotópico de Fígado por meio do rastreamento precoce das variáveis envolvidas nas desordens metabólicas, a fim de auxiliar na redução da incidência de comorbidades após o transplante hepático.

5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GERAL

Identificar a prevalência de Síndrome Metabólica e de alterações metabólicas nos pacientes submetidos a Transplante Ortotópico de Fígado, além de estabelecer associação destas alterações com os inibidores da calcineurina (ciclosporina e tacrolimus).

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Comparar a prevalência de Síndrome Metabólica nos períodos pré e pós Transplante Hepático.
- b) Identificar quais são as variáveis associadas ao desenvolvimento de Síndrome Metabólica pós-Transplante Hepático (SMPH).
- c) Determinar a prevalência de Diabetes Mellitus, Hipertensão Arterial Sistêmica, Obesidade, Dislipidemia, Insuficiência Renal Crônica, nos períodos pré e pós Transplante Hepático.

REFERÊNCIAS

- 1 Duffy JP, Kao K, Ko CY, Farmer DG, McDiarmid SV, Hong JC, et al. Long-term patient outcome and quality of life after liver transplantation: analysis of 20-year survivors. *Ann Surg.* 2010;252(4):652-61.
- 2 Ruf AE, Villamil FG. Indicaciones y oportunidad del transplante hepático. *Acta Gastroenterol Lationamericana.* 2008;38(1):75-88.
- 3 Martin P, DiMartini A, Feng S, Brown R Jr ,Fallon M. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology.* 2014;59(3):1144-65.
- 4 Mukerji AN, Patel V, Jain A. Improving survival in decompensated cirrhosis. *Int J Hepatol. Int J Hepatol.* 2012;2012:318627.
- 5 D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol.* 2006;44(1):217-31.
- 6 Davis GL, Alter MJ, El-Serag H, Poynard T, Jennings LW. Aging of hepatitis C virus (HCV)-infected persons in the United States: a multiple cohort model of HCV prevalence and disease progression. *Gastroenterology.* 2010;138(2):513-21.
- 7 Varma V, Webb K, Mirza DF. Liver transplantation for alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol.* 2010;16(35): 4377-93.
- 8 Lefton HB, Rosa A, Cohen M. Diagnosis and epidemiology of cirrhosis. *Med Clin North Am.* 2009;93(4):787-99.
- 9 Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Dimensionamento dos transplantes no Brasil por cada estado (2006-2013) [internet]. *RBT.*2013;29(4):1-85 [acesso em 2014 Mar 03]. Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2013/rbt2013-parcial%281%29.pdf>.
- 10 Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *J Hepatol.* 2005;42(Suppl. 1):S100-7.
- 11 Huo TI, Wu JC, Lin HC, Lee FY, Hou MC, Lee PC, et al. Evaluation of the increase in model for end-stage liver disease (DeltaMELD) score over time as a prognostic predictor in patients with advanced cirrhosis: risk factor analysis and comparison with initial MELD and Child-Turcotte-Pugh score. *J Hepatol.* 2005;42(6):826-32.
- 12 Brandão A, Marroni C. Modelos prognósticos de sobrevida. In: Mattos AA, Dantas-Correa EB, editores. *Tratado de Hepatologia.* Rio de Janeiro: Rubio; 2010. p. 867-76.
- 13 Propst A, Propst T, Zangerl G, Ofner D, Judmaier G, Vogel W. Prognosis and life expectancy in chronic liver disease. *Dig Dis Sci.* 1995;40(8):1805- 15.

- 14 Brandão A, Fuchs SC, Gleisner AL, Marroni C, Zanutelli ML, Cantisani G. Model for the end-stage liver disease and death prediction in a cohort of Brazilian patients on the waiting list for liver transplantation. *Clin Transplant*. 2008;22(5):651-56.
- 15 Boursier J, Cesbron E, Tropet AL, Pilette C. Comparison and Improvement of MELD and Child-Pugh score accuracies for the prediction of 6-month mortality in cirrhotic patients. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43(6):580-5.
- 16 Gallegos-Orozco JF, Vargas HE. Liver transplantation: from child to MELD. *Med Clin North Am*. 2009;93(4):931-50.
- 17 Agopian VG, Petrowsky H, Kaldas FM, Zarrinpar A, Farmer DG, Yersiz H, et al. The evolution of liver transplantation during 3 decades: analysis of 5347 consecutive liver transplants at a single center. *Ann Surg*. 2013;258(3):409-21.
- 18 Rubín A, Sánchez-Montes C, Aguilera V, Juan FS, Ferrer I, Moya A, et al. Long-term outcome of 'long-term liver transplant survivors'. *Transpl Int*. 2013;26(7):740-50.
- 19 Anastácio LR, Lima AS, Toulson Davisson Correia MI. Metabolic syndrome and its components after liver transplantation: incidence, prevalence, risk factors, and implications. *Clin Nutr*. 2010;29(2):175-9.
- 20 Watt K, Pedersen R, Kremers WK, Charlton MR. Risk factors associated with long-term mortality after liver transplantation: an analysis of the multi-center, prospective Niddk database. *Hepatology*. 2008;48 Suppl:78A.
- 21 Akarsu M, Bakir Y, Karademir S, Unek T, Bacakoglu A, Astarcioglu I. Prevalence and risk factors for obesity after liver transplantation: a single-center experience. *Hepat Mon*. 2013;13(8):e7569.
- 22 Parekh J, Corley DA, Feng S. Diabetes, hypertension and hyperlipidemia: prevalence over time and impact on long-term survival after liver transplantation. *Am J Transplant*. 2012;12(8):2181-7.
- 23 Weber ML, Ibrahim HN, Lake JR. Renal dysfunction in liver transplant recipients: evaluation of the critical issues. *Liver Transpl*. 2012;18(11):1290-301.
- 24 Simo KA, Sereika S, Bitner N, Newton KN, Gerber DA. Medical epidemiology of patients surviving ten years after liver transplantation. *Clin Transplant*. 2011;25(3):360-7.
- 25 Albeldawi M, Aggarwal A, Madhwal S, Cywinski J, Lopez R, Eghtesad B, et al. Cumulative risk of cardiovascular events after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl*. 2012;18(3):370-5.
- 26 Lucey MR, Terrault N, Ojo L, Hay JE, Neuberger J, Blumberg E, et al. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transpl*. 2013;19(1):3-26.

- 27 Laish I, Braun M, Mor E, Sulkes J, Harif Y, Ben Ari Z. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence, risk factors, and association with cardiovascular events. *Liver Transpl.* 2011;17(1):15–22.
- 28 Muñoz LE, Nañez H, Rositas F, Pérez E, Razo S, Cordero P, et al. Long-term complications and survival of patients after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc.* 2010;42(6):2381-2.
- 29 Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Charlton MR. Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up study. *Am J Transplant.* 2010;10(6):1420-7.
- 30 American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2013;36 Suppl. 1:S67-S74.
- 31 Tellez-Avila FI, Sanchez-Avila F, García-Saenz-de-Sicilia M, Chavez-Tapia NC, Franco-Guzman AM, Lopez-Arce G, et al. Prevalence of metabolic syndrome, obesity and diabetes type 2 in cryptogenic cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2008;14(30):4771-5.
- 32 Yadav AD, Chang YH, Aqel BA, Byrne TJ, Chakkera HA, Douglas DD, et al. New onset diabetes mellitus in living donor versus deceased donor liver transplant recipients: analysis of the UNOS/OPTN database. *J Transplant.* 2013;2013:269096.
- 33 Watt KD. Metabolic syndrome: is immunosuppression to blame? *Liver Transpl.* 2011;17 Suppl 3:S38-42.
- 34 Ahn HY, Cho YM, Yi NJ, Suh KS, Lee KU, Park KS et al. Predictive factors associated with the reversibility of post-transplantation diabetes mellitus following liver transplantation. *J Korean Med Sci.* 2009;24(4):567-70.
- 35 Pham PT, Pham PC, Lipshutz GS, Wilkinson AH. New onset diabetes mellitus after solid organ transplantation. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007;36(4):873-90.
- 36 Øzbay LA, Smidt K, Mortensen DM, Carstens J, Jørgensen KA, Rungby J. Cyclosporin and tacrolimus impair insulin secretion and transcriptional regulation in INS-1E beta-cells. *Br J Pharmacol.* 2011;162(1):136-46.
- 37 Kuo HT, Sampaio MS, Ye X, Reddy P, Martin P, Bunnapradist S. Risk factors for new-onset diabetes mellitus in adult liver transplant recipients, an analysis of the Organ Procurement and Transplant Network/United Network for Organ Sharing database. *Transplantation.* 2010;89(9):1134-40.
- 38 Pageaux GP, Faure S, Bouyabrine H, Bismuth M, Assenat E. Long-term outcomes of liver transplantation: diabetes mellitus. *Liver Transpl.* 2009;15 Suppl 2:S79-82.
- 39 Saliba F, Lakehal M, Pageaux GP, Roche B, Vanlemmens C, Duvoux C, et al. Risk factors for new-onset diabetes mellitus following liver transplantation and impact of hepatitis C infection: an observational multicenter study. *Liver Transpl.* 2007;13(1):136-44.

- 40 McAlister VC, Haddad E, Renouf E, Malthaner RA, Kjaer MS, Gluud LL. Cyclosporin versus tacrolimus as primary immunosuppressant after liver transplantation: a meta-analysis. *Am J Transplant*. 2006;6(7):1578-85.
- 41 Bose SK, Ray R. Hepatitis C virus infection and insulin resistance. *World J Diabetes*. 2014;5(1):52-8.
- 42 Kawaguchi Y, Mizuta T. Interaction between hepatitis C virus and metabolic factors. *World J Gastroenterol*. 2014;20(11):2888-901.
- 43 Mangia A, Ripoli M. Insulin resistance, steatosis and hepatitis C virus. *Hepatol Int*. 2013;7 Suppl 2:782-9.
- 44 Alaei M, Negro F. Hepatitis C virus and glucose and lipid metabolism. *Diabetes Metab*. 2008;34(6 Pt 2):692-700.
- 45 Del Campo JA, Romero-Gómez M. Steatosis and insulin resistance in hepatitis C: a way out for the virus? *World J Gastroenterol*. 2009;15(40):5014-9.
- 46 Barritt AS 4th, Dellon ES, Kozlowski T, Gerber DA, Hayashi PH. The influence of nonalcoholic fatty liver disease and its associated comorbidities on liver transplant outcomes. *J Clin Gastroenterol* 2011;45(4): 372-8.
- 47 Moon JI, Barbeito R, Faradji RN, Gaynor JJ, Tzakis AG. Negative impact of new-onset diabetes mellitus on patient and graft survival after liver transplantation: long-term follow up. *Transplantation*. 2006;82(12):1625-8.
- 48 Samuelson AL , Lee M , Kamal A , Keffe EB , Ahmed A . Diabetes mellitus increases the risk of mortality following liver transplantation independent of MELD score. *Dig Dis Sci*. 2010;55(7):2089-94.
- 49 Anastácio LR, Pereira MCA, Vilela EG, Lima AS, Correia MI. Excesso de peso em pacientes submetidos ao transplante hepático. *Rev Col Bras Cir*. 2013;40(6):502-7.
- 50 Proença AR, Sertié RA, Oliveira AC, Campaã AB, Caminhotto RO, Chimin P, et al. New concepts in white adipose tissue physiology. *Braz J Med Biol Res*. 2014;47(3):192-205.
- 51 Wawrzynowicz-Syczewska M, Karpińska E, Jurczyk K, Laurans L, Boroń-Kaczmarek A. Risk factors and dynamics of weight gain in patients after liver transplantation. *Ann Transplant*. 2009;14(3):45-50.
- 52 Richards J, Gunson B, Johnson J, Neuberger J. Weight gain and obesity after liver transplantation. *Transpl Int*. 2005;18(4):461-6.
- 53 Freitas THP, Souza DAF. Corticosteróides sistêmicos na prática dermatológica. Parte I – principais efeitos adversos. *An Bras Dermatol*. 2007;82(1):63-70.
- 54 Bianchi G, Marchesini G, Marzocchi R, Pinna AD, Zoli M. Metabolic syndrome in liver transplantation: relation to etiology and immunosuppression. *Liver Transpl*. 2008;14(11):1648-54.

- 55 Siegel AB, Lim EA, Wang S, Brubaker, Hidalgo RD, Goyal A, et al. Diabetes, body mass index and outcomes in hepatocellular carcinoma patients undergoing liver transplantation. *Transplantation*. 2012;94(5): 539-43.
- 56 Rega G, Kaun C, Demyanets S, Pfaffenberger S, Rychli K, Hohensinner PJ, et al. Vascular endothelial growth factor is induced by the inflammatory cytokines interleukin-6 and oncostatin m in human adipose tissue in vitro and in murine adipose tissue in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27(7):1587-95.
- 57 Kanda M, Nomoto S, Nishikawa Y, Sugimoto H, Kanazumi N, Takeda S, et al. Correlations of the expression of vascular endothelial growth factor B and its isoforms in hepatocellular carcinoma with clinico-pathological parameters. *J Surg Oncol*. 2008;98(3):190-6.
- 58 Amaoka N, Osada S, Kanematsu M, Imai H, Tomita H, Tokuyama Y, et al. Clinicopathological features of hepatocellular carcinoma evaluated by vascular endothelial growth factor expression. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22(12):2202-7.
- 59 Wang YD, Wu P, Mao JD, Huang H, Zhang F. Relationship between vascular invasion and microvessel density and micrometastasis. *World J Gastroenterol*. 2007;13(46):6269-73.
- 60 Abbasi A, Bhutto AR, Butt N, Lal K, Munir SM. Serum cholesterol: could it be a sixth parameter of Child-Pugh scoring system in cirrhotics due to viral hepatitis? *J Coll Physicians Surg Pak*. 2012;22(8):484-7.
- 61 Janičko M, Veselíny E, Leško D, Jarčuška P. Serum cholesterol is a significant and independent mortality predictor in liver cirrhosis patients. *Ann Hepatol*. 2013;12(4):581-7.
- 62 Jiang M, Liu F, Xiong WJ, Zhong l, Xu W, Liu YB. Combined MELD and blood lipid level in evaluating the prognosis of decompensated cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2010;16(11):1397-401.
- 63 Nashaat EH. Comparative study of serum lipid profile between chronic hepatitis C Egyptian patients and normal controls and the effect of viral eradication on lipids profile. *Rep Opinion*. 2010;2(5):14-20.
- 64 Pfitzmann R, Nüssler NC, Hippler-Benscheidt M, Neuhaus R, Neuhaus P. Long-term results after liver transplantation. *Transpl Int*. 2008;21(3):234-46.
- 65 Madhwal S, Atreja A, Albeldawi M, Lopez R, Post A, Costa MA. Is liver transplantation a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of observational studies. *Liver Transpl*. 2012;18(10):1140-6.
- 66 Faenza A, Fuga G, Nardo B, Donati G, Cianciolo G, Scolari MP, et al. Metabolic syndrome after kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2007;39(6):1843-6.
- 67 Dehghani SM, Taghavi SA, Eshraghian A, Gholami S, Imanieh MH, Bordbar MR, et al. Hyperlipidemia in Iranian liver transplant recipients: prevalence and risk factors. *J Gastroenterol*. 2007;42(9):769–74.

- 68 Roy A, Kneteman N, Lilly L, Marotta P, Peltekian K, Scudamore C, et al. Tacrolimus as intervention in the treatment of hyperlipidemia after liver transplant. *Transplantation* 2006;82(4):494-500.
- 69 Anastácio LR, Ferreira LG, Ribeiro Hde S, Liboredo JC, Lima AS, Correia MI. Metabolic syndrome after liver transplantation: prevalence and predictive factors. *Nutrition*. 2011 Sep;27(9):931-7.
- 70 Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MIC, Lima FB. O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006;50(2):216-29.
- 71 Vanrenterghem Y, Bresnahan B, Campistol J, Durrbach A, Grnyó J, Neumayer HH, et al. Belatacept-based regimens are associated with improved cardiovascular and metabolic risk factors compared with cyclosporine in kidney transplant recipients (BENEFIT and BENEFIT-EXT studies). *Transplantation*. 2011;91(9):976-83.
- 72 Perrea DN, Moulakakis KG, Poulakou MV, Vlachos IS, Nikiteas N, Kostakis A. Correlation between lipid abnormalities and immunosuppressive therapy in renal transplant recipients with stable renal function. *Int Urol Nephrol*. 2008;40(2):521-7.
- 73 Hulzebos CV, Bijleveld CM, Stellaard F, Kuipers F, Fidler V, Slooff MJ, et al. Cyclosporine A-induced reduction of bile salt synthesis associated with increased plasma lipids in children after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2004;10(7):872-80.
- 74 Rossetto A, Bitetto D, Bresadola V, Lorenzin D, Baccarani U, De Anna D, et al. Cardiovascular risk factors and immunosuppressive regimen after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2010;42(7):2576-8.
- 75 Laryea M, Watt KD, Molinari M, Walsh MJ, McAlister VC, Marotta PJ, et al. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence and association with major vascular events. *Liver Transpl*. 2007;13(8):1109-14.
- 76 Martínez-Saldivar B, Prieto J, Berenguer M, de la Mata M, Pons JA, Serrano T, et al. Control of blood pressure in liver transplant recipients. *Transplantation*. 2012;93(10):1031-7.
- 77 Kallwitz ER, Loy V, Mettu P, Von Roenn N, Berkes J, Cotler SJ. Physical activity and metabolic syndrome in liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2013;19(10):1125-31.
- 78 Hoorn EJ, Walsh SB, McCormick JA, Zietse R, Unwin RJ, Ellison DH. Pathogenesis of calcineurin inhibitor-induced hypertension. *J Nephrol*. 2012;25(3):269-75.
- 79 Klein IH, Abrahams AC, van Ede T, Oey PL, Ligtenberg G, Blankestijn PJ. Differential effects of acute and sustained cyclosporine and tacrolimus on sympathetic nerve activity. *J Hypertens*. 2010;28(9):1928-34.
- 80 Najeed SA, Saghir S, Hein B, Neff G, Shaheen M, Ijaz H, et al. Management of hypertension in liver transplant patients. *Int J Cardiol*. 2011;152(1):4-6.
- 81 Desai S, Hong JC, Saab S. Cardiovascular risk factors following orthotopic liver transplantation: predisposing factors, incidence and management. *Liver Int*. 2010;30(7):948-57.

- 82 Robert N, Wong GW, Wright JM. Effect of cyclosporine on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD007893.
- 83 Guillaud O, Boillot O, Sebbag L, Walter T, Bouffard Y, Dumortier J. Cardiovascular risk 10 years after liver transplant. *Exp Clin Transplant*. 2014;12(1):55-61.
- 84 Bahirwani R, Forde KA, Mu Y, Lin F, Reese P, Goldberg D, et al. End-stage renal disease after liver transplantation in patients with pre-transplant chronic kidney disease. *Clin Transplant*. 2014;28(2):205-10.
- 85 Fabrizi F, Dixit V, Martin P, Messa P. Chronic kidney disease after liver transplantation: recent evidence. *Int J Artif Organs*. 2010;33(11):803-11.
- 86 O'Riordan A, Wong V, McCormick PA, Hegarty JE, Watson AJ. Chronic kidney disease post-liver transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(9):2630-6.
- 87 Gonwa TA, McBride MA, Anderson K, Mai ML, Wadei H, Ahsan N. Continued influence of preoperative renal function on outcome of orthotopic liver transplant (OLT_X) in the US: where will MELD lead us? *Am J Transplant*. 2006;6(11):2651-9.
- 88 Balamuthusamy S, Srinivasan L, Verma M, Adigopula S, Jalandhara N, Hathiwala S, et al. Renin angiotensin system blockade and cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease and proteinuria: a meta-analysis. *Am Heart J* 2008;155(5): 791-805.
- 89 Bahirwani R, Reddy KR. Outcomes after liver transplantation: chronic kidney disease. *Liver Transpl*. 2009; Suppl 2:S70-4.
- 90 Machicao VI, Srinivas TR, Hemming AW, Soldevila-Pico C, Firpi RJ, Reed AI, et al. Impact of implementation of the MELD scoring system on the prevalence and incidence of chronic renal disease following liver transplantation. *Liver Transpl*. 2006;12(5):754-61.
- 91 Thuluvath PJ, Guidinger MK, Fung JJ, Johnson LB, Rayhill SC, Pelletier SJ. Liver transplantation in the United States, 1999-2008. *Am J Transplant*. 2010;10(4 Pt 2):1003-19.
- 92 O'Riordan A, Wong V, McQuillan R, McCormick PA, Hegarty JE, Watson AJ. Acute renal disease, as defined by the RIFLE criteria, post-liver transplantation. *Am J Transplant*. 2007;7(1):168-76.
- 93 Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(2):481-508.
- 94 Lucey MR, Abdelmalek MF, Gagliardi R, Granger D, Holt C, Kam I, et al. A comparison of tacrolimus and cyclosporine in liver transplantation: effects on renal function and cardiovascular risk status. *Am J Transplant*. 2005;5(5):1111-9.
- 95 Gaston RS. Chronic calcineurin inhibitor nephrotoxicity: reflections on an evolving paradigm. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(12):2029-34.

- 96 Sorice GP, Muscogiuri G, Mezza T, Priolella A, Giaccari A. Metabolic syndrome in transplant patients: an academic or a health burden? *Transplant Proc.* 2011;43(1):313-7.
- 97 Ferrante AW. Obesity-induced inflammation: a metabolic dialogue in the language of inflammation. *J Intern Med.* 2007;262(4):408-14.
- 98 Kennedy A, Martinez K, Chuang CC, LaPoint K, McIntosh M. Saturated fatty acid-mediated inflammation and insulin resistance in adipose tissue: mechanisms of action and implications. *J Nutr.* 2009;139(1):1-4.
- 99 Cave MC, Hurt RT, Frazier TH, Matheson PJ, Garrison RN, McClain CJ, et al. Obesity, inflammation, and the potential application of pharmaconutrition. *Nutr Clin Pract.* 2008;23(1):16-34.
- 100 Bastos DHM, Rogero MM, Arêas JAG. Mecanismos de ação de compostos bioativos dos alimentos no contexto de processos inflamatórios relacionados à obesidade. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009;53(5): 646-56.
- 101 Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(8):e149-61.
- 102 Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med.* 2006;23(5):469-80.
- 103 International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome [internet]. Brussels: IDF; 2006 [acesso em 2014 Jan 2]. Disponível em: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf
- 104 World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization; 1999.
- 105 Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech.* 2009;2(5-6):231-7.
- 106 Watt KDS, Charlton MR. Metabolic syndrome and liver transplantation: a review and guide to management. *J Hepatol.* 2010;53(1):199-206.
- 107 Lunati ME, Grancini V, Agnelli F, Gatti S, Masserini B, Zimbalatti D, et al. Metabolic syndrome after liver transplantation: short-term prevalence and pre- and post-operative risk factors. *Dig Liver Dis.* 2013;45(10):833-9.
- 108 Hanounieh IA, Feldstein AE, McCullough AJ, Miller C, Aucejo F, Yerian L, et al. The significance of metabolic syndrome in the setting of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2008;14(9):1287-93.
- 109 Nair S, Vanatta JM, Arteh J, Eason JD. Effects of obesity, diabetes, and prior abdominal surgery on resource utilization in liver transplantation: a single-center study. *Liver Transpl.* 2009;15(11):1519-24.

- 110 Iadevaia M, Giusto M, Giannelli V, Lai Q, Rossi M, Berloco P, et al. Metabolic syndrome and cardiovascular risk after liver transplantation: a single-center experience. *Transplant Proc.* 2012;44(7):2005-6.
- 111 Pagadala M, Dasarathy, Egtesad B, McCullough AJ. Postransplant metabolic syndrome: an epidemic waiting to happen. *Liver Transpl.* 2009;15(12):1662-70.
- 112 Abboudi H, MacPhee IA. Individualized immunosuppression in transplant patients: potential role of pharmacogenetics . *Pharmgenomics Pers Med.* 2012; 5:63-72.
- 113 Santos, O, Marín J, Muñoz O, Mena A, Guzmán C, Hoyos S, et al. State of the art liver transplantation in adults. *Rev Col Gastroenterol.* 2012;27(1) 21-31.
- 114 Wiesner RH, Fung JJ. Present state of immunosuppressive therapy in liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2011;17 Suppl 3:S1-9.
- 115 Longui CA. Glucocorticoid therapy: minimizing side effects. *J Pediatr.* 2007;83(5 Suppl):S163-77.
- 116 de Mare-Bredemeijer EL, Metselaar HJ. Optimization of the use of Calcineurin inhibitors in liver transplantation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012;26(1):85-95.
- 117 Lau KK, Tancredi DJ, Perez RV, Butani L. Unusual pattern of dyslipidemia in children receiving steroid minimization immunosuppression after renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(8):1506-12.
- 118 Luan FL, Steffick DE, Gadegbeku C, Norman SP, Wolfe R, Ojo AO. Graft and patient survival in kidney transplant recipients selected for de novo steroid-free maintenance immunosuppression. *Am J Transplant.* 2009;9(1):160-8.
- 119 Sprinzl MF, Weinmann A, Lohse N, Tönissen H, Koch S, Schattenberg J et al. Metabolic syndrome and its association with fatty liver disease after orthotopic liver transplantation. *Transpl Int.* 2013;26(1):67-74.
- 120 Woodle ES, First MR, Pirsch J, Shihab F, Gaber AO, Van Veldhuisen P, et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial comparing early (7 day) corticosteroid cessation versus long- term, low-dose corticosteroid therapy. *Ann Surg.* 2008;248(4):564-77.

6 ARTIGO

“Metabolic syndrome after liver transplantation: a 5-year retrospective cohort study”

Formatado para submissão na revista *Liver Transplantation*.

Classificação da CAPES: Estrato A2 – Medicina I

Fator de impacto: 3.944

ISI Journal Citation Reports © Ranking: 2012: 5/26 (Transplantation); 11/199 (Surgery); 15/74 (Gastroenterology & Hepatology)

Metabolic syndrome after liver transplantation: a 5-year retrospective cohort study

Lilian Bassani¹, Fabiana Viegas Raimundo¹, Claudio Augusto Marroni^{1,2,3}

¹Postgraduate Programme in Hepatology, Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre).

²Liver Transplant Group of Adults of Santa Casa of Porto Alegre.

³ Laboratory of Hepatology and Gastroenterology, Teaching Hospital of Porto Alegre.

Funding: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior CAPES, Brazil

Short title: Metabolic syndrome after liver transplantation

Key words (that do not appear in the title itself): Hepatic Transplantation, Immunosuppression, Diabetes mellitus, Chronic kidney disease, Lipid Metabolism Disorders

Abstract

Introduction: Liver transplantation is a therapeutic tool for patients with cirrhosis; however, it requires the use of immunosuppressants that can lead to metabolic alterations in the post-transplant period.

Objectives: To identify the prevalence of metabolic syndrome (MS) and of metabolic alterations in patients submitted to orthotopic liver transplantation (OLT).

Methodology: Retrospective cohort study of patients submitted to OLT between 2000 and 2008. Clinical, laboratory and anthropometric parameters were reviewed both immediately pre-operative and post-operative (6 months, first through third year and fifth year). MS was defined according to the criteria established by the NCEP ATP III and IDF.

Results: The data from 193 patients, 63.7% male, with an average age of 51.9 ± 10.5 years, was evaluated. Over a period of 5 years, 62.7% of the patients presented PTMS. There was a significant increase in the prevalence of systemic arterial hypertension (6.7% pre-transplant vs. 57.9% fifth year), diabetes mellitus (DM) (23.3% pre-transplant vs. 43.9% fifth year), hypertriglyceridemia (7.8% pre-transplant vs. 34.5% fifth year), obesity (18.7% pre-transplant vs. 22.8% fifth year), chronic kidney disease (CKD) (38.3% pre-transplant vs. 72.9% fifth year). The use of cyclosporine was associated pre-transplant with prognostic scores (Child-Pugh C - $p=0.022$ and MELD ≥ 20 - $p=0.018$), hyperglycemia ($p=0.035$) and DM ($p=0.047$) – and post-transplant with hypertriglyceridemia ($p=0.002$), hypercholesterolemia ($p<0.001$) and increased creatinine ($p<0.001$). After adjusting with the Poisson multivariate regression model (PR), age (PR=1.03 - $p=0.001$), the use of cyclosporine (PR=1.26 - $p=0.049$) and obesity prior to transplantation (PR=1.35 - $p=0.018$) remained independently associated with PTMS.

Conclusion: The prevalence of MS, and its components DM and CKD, was greater in the post-liver transplant period when compared to the data prior to the surgery, highlighting the

importance of action directed to the prevention and/or treatment of metabolic complications related to the post-liver transplant period.

INTRODUCTION

Orthotopic liver transplantation (OLT) is a therapeutic tool for patients with decompensated cirrhosis that offers a substantial improvement in patient quality of life⁽¹⁾. The combination of several factors, such as improved surgical techniques, patient selection, perioperative care and adequate availability of immunosuppressant agents has resulted in an increase in survival rates. Currently, survival after the first, fifth and tenth years is approximately 85-90%, 70-84% and 52-56%, respectively^(2, 3, 4, 5).

However, together with increased life expectancy, there has also been a substantial increase in comorbidities, among them post-transplant metabolic syndrome (40-66%)^(6, 7, 8) which, over time, entails a negative impact on the morbidity and mortality of patients submitted to liver transplantation^(9, 10, 11, 12).

Metabolic syndrome (MS) can be described as a set of interrelated alterations – obesity, hyperglycemia, hypertension and dyslipidemia – which assume a notable epidemiological importance due to their close connection to the development of diabetes mellitus (DM), chronic kidney disease (CKD) and cardiovascular events (CVE)^(13,14,15). Studies have demonstrated that age, sex, cirrhosis etiology, immunosuppressants, condition prior to transplantation, lifestyle and environmental factors influence the development of this syndrome^(15, 16, 17).

The primary objective of this study was, therefore, to identify the prevalence of metabolic syndrome and of metabolic alterations such as diabetes mellitus (DM), systemic arterial hypertension (SAM), obesity, dyslipidemia, and chronic kidney disease (CKD) after liver transplantation, in addition to establishing the association between these alterations and calcineurin inhibitors (cyclosporine and tacrolimus).

MATERIALS AND METHODS

Retrospective cohort study performed by reviewing the records of patients submitted to OLT at the Santa Casa de Misericórdia Hospital Complex of Porto Alegre, in Porto Alegre, Brazil, between 2000 and 2008.

The study included 237 adult patients (≥ 18 years old) with cirrhosis of different etiologies who received liver transplants from cadaver donors, who were followed by standard clinical accompaniment at the liver transplant outpatient clinic of the Santa Casa de Misericórdia Hospital Complex of Porto Alegre, and had survived longer than six months. Patients who were either submitted to re-transplantation (n=5), who received double transplants (n=23), or who had recurring post-transplant ascites (n=16) were excluded, with 193 eligible patients, therefore remaining.

Information from patient reports during the following periods was utilized: pre-transplant (data referring to the latest clinical and laboratory evaluations before the transplant); transplant (final procedure report); post-transplant (6 months, first through third years and fifth year: clinical accompaniment – by means of outpatient consultations – biochemical evaluations and imagery tests).

Relevant data: age and sex; pre-transplant variables: weight, height, cirrhosis etiology, associated comorbidities (DM, SAM, dyslipidemia, CKD, obesity), biochemical evaluation (fasting blood sugar, albumin, creatinine, urea, total cholesterol (TC), low-density lipoprotein (LDL), high-density lipoprotein (HDL), triglycerides (TG), systolic and diastolic arterial pressure and the Child-Pugh (A, B, C) and MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*) prognostic scores; variables referring to the transplant (total volume of ascites – for posterior adjustment of pre-transplant weight and correct calculation of body mass index); post-transplant variables – all those collected pre-transplant (except the prognostic scores) plus information regarding the immunosuppression protocol. All patients utilized a calcineurin inhibitor (cyclosporine or

tacrolimus) in conjunction with a steroid (prednisone) and, in some cases, with mycophenolate mofetil.

The following definitions for the classification of metabolic alterations were utilized: diabetes mellitus ⁽¹⁸⁾: fasting blood sugar ≥ 126 mg/dL, utilization of oral or injectable hypoglycemic agents, clinical diagnosis; dyslipidemia ⁽¹⁹⁾: CT ≥ 240 mg/dL or LDL ≥ 160 mg/dL; chronic kidney disease ^(20,21): glomerular filtration rate (GFR) < 60 mL/min/1.73m², calculated with the MDRD 6 ⁽²²⁾ formula. metabolic syndrome ^(19,23) – the presence of three of the five criteria: obesity (waist circumference: women > 88 cm and men > 102 or body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m²), hyperglycemia (fasting blood sugar ≥ 100 mg/dL), hypertriglyceridemia (TG ≥ 150 mg/dL), reduced HDL- cholesterol (women < 50 mg/dL/ men < 40 mg/dL), systemic arterial pressure (arterial pressure ≥ 130 / ≥ 85 mmHg) or specific treatment for any of these conditions. The study was approved by the ethics committee of the Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (UFCSPA), opinion n° 08/409, and was performed in accordance with the Declaration of Helsinki.

STATISTICAL ANALYSIS

Continuous variables were described by average and standard deviation and absolute and relative frequency categories. To compare averages between the groups, t-student or analysis of variance (ANOVA) and Tukey *post-hoc* tests were applied. In the comparison of ratios, the Pearson chi-square test or Fisher's exact test were utilized. To complement the chi-square for polyatomic variables, the adjusted residuals test was applied.

In the comparison of ordinal variables over time, the Friedman test was applied. For dichotomous variables, the Cochran test, together with the McNemar test, was utilized.

To control for confounding factors and evaluate variables that are independently associated with post-transplant metabolic syndrome, the Poisson multivariate regression model was used. The criteria for entering a variable in the model was that it presented a value $p > 0.20$ in the bivariate analysis. The level of significance adopted was 5% ($p \leq 0.05$) and the analyses were performed with the SPSS program, version 21.0.

RESULTS

Demographic characteristics of the patients

During the period from January to December, 2012, the data from 193 patients who were submitted to OLT between 2000 and 2008 was retrospectively analyzed; of these, 88.6% (n=171) were accompanied for five years. The male sex predominated with 63.7% (n=123) and the average age was 51.9 ± 10.5 years. 73.1% (n=141) of the patients had their transplants performed by the public health system. In relation to the Child-Pugh classification, 47.2% (n=91) were B and 36.3% (n=70) were C. Regarding the MELD, 33.2% (n=64) presented a score between 15 – 19 and 25.4% (n=49) score ≥ 20 .

Etiologies and immunosuppressant scheme

Regarding cirrhosis etiology, 48% (n=93) were related to the Hepatitis C virus – HCV, 11% (n=21) with alcohol consumption, 8.3% (n=16) with the Hepatitis B virus, 8.8% (n=17) with cryptogenic cirrhosis, 14% (n=27) with HCV and alcohol, and 9.8% (n=19) with other etiologies. Immunosuppressant therapy consists of a calcineurin inhibitor (28.5% - cyclosporine and 71.5% - tacrolimus), in conjunction with prednisone (in all the patients) and with mycophenolate mofetil (30.81%). The use corticosteroid was gradually discontinued - after the first year – in the majority of patients. In the third and fifth years, 14% (n=28) and 7.8% (n=15) respectively, continued the associated use of prednisone. 15% (n=29) of the patients changed the calcineurin inhibitor during the course of treatment; of these, 89.7% (n=29) changed from tacrolimus to cyclosporine.

Prevalence of MS and its components

The prevalence of metabolic alterations – over the five-year period – in the patients submitted to liver transplantation is demonstrated in Table 1. There was a significant difference over the period for all parameters – except fasting blood sugar and LDL. A significant increase in the prevalence of comorbidities occurred - MS ($p<0.001$), SAM ($p<0.001$), hypertriglyceridemia ($p<0.001$), DM ($p<0.001$), and CKD ($p<0.001$) – when comparing the pre-transplant and post-transplant periods, with significant differences among the post-transplant periods evaluated.

The results regarding obesity showed differences only post-transplant, from the sixth month to the remaining periods ($p=0.003$). Regarding hypercholesterolemia ($TC \geq 240$ mg/dL), there was a significant increase when comparing the pre- and post- (6th month) transplantation periods. In analyzing the evolution of HDL, we noted a reduction over time. The prevalence of patients with a reduction of this lipid fraction diminished significantly comparing the pre-and post- (first, third and fifth year) transplant periods ($p<0.001$). Over time, there was an increase in the number of criteria related to MS ($p<0.001$).

The characteristics of the patients submitted to liver transplantation, both with and without post transplant metabolic syndrome, along with the prevalence of its components, are presented in Table 2. The patients with post-hepatic transplant metabolic syndrome were older ($p<0.001$), utilized cyclosporine ($p=0.041$), presented greater rates of obesity ($p=0.023$ - $p<0.001$), DM ($p=0.032$ - $p<0.001$) and CKD ($p=0.005$ e $p<0.001$) in the pre-and post-transplant periods respectively. Of the post-transplant variables, only $LDL \geq 160$ mg/dL did not show a significant association with MS.

The associations between calcineurin inhibitors and metabolic alterations are demonstrated in Table 3. Cyclosporine was significantly associated with the prognostic scores (Child-Pugh C and $MELD \geq 20$) and with the following metabolic changes: hyperglycemia and DM – in the pre- and post-transplant periods – and hypertriglyceridemia, dyslipidemia, and increased

creatinine only post-transplant. A modification in the immunosuppressant scheme (from tacrolimus to cyclosporine) showed an association with CKD ($\text{GFR} < 60 \text{ L/min/1.73m}^2$).

The independent factors associated with post-transplant metabolic syndrome are presented in Table 4. After adjusting with the multivariate model, the following variables remained associated with post-transplant metabolic syndrome: age, use of immunosuppressants and obesity. Older patients who utilized cyclosporine and were obese before the transplant presented greater probability of developing post transplant metabolic syndrome.

DISCUSSION

Metabolic syndrome is a complex problem, characterized by a series of cardiovascular risk factors. It is usually related to insulin resistance and fat deposits around the midsection¹². In this retrospective cohort, of the 193 patients evaluated, 62.7% (121) presented PTMS over the five year period, a higher rate than that found in the general population and similar to the results demonstrated in other studies that have evaluated patients submitted to liver transplantation^(6, 7, 11, 24). The results of a Spanish study, performed on the Balearic Islands with 43,265 adults (20-65 years of age) showed that, in the age range of 50-59 year-olds, MS was present between 17.06% -19.14% - utilizing ATP III criteria- and between 22.15 %-25.08% - when analyzed according to IDF⁽²⁵⁾. A transversal study performed in Canada with 1693 participants indicated a prevalence of MS between 14.5-18.7% in the adult population (40 -59 years old)⁽²⁶⁾. Among Americans, with ages similar to the patients studied, the prevalence is 38.5%⁽²⁷⁾. In Brazil, a population-based study performed in the city of Victoria, in the state of Espirito Santo, with 1,663 adults (25-64 years of age) found a MS rate of 29.8%. In the 55-64 year-old age range, this percentage was 48.3%⁽²⁸⁾.

When analyzing the progression of comorbidities, we observe that the patients had an important metabolic compromise, evidenced by the significant increase in the prevalence of SAM (6.7% pre-transplant vs. 57.9% - 5th year), hypertriglyceridemia (7.8% pre-transplant vs. 34.5% - 5th year), obesity (18.7 pre-transplant vs. 22.8% - 5th year), DM (23.3% pre-transplant vs. 43.9% - 5th year), and CKD (38.3% pre-transplant vs. 72.9% – 5th year), results which are similar to those found by other authors^(7, 8, 29).

Rubin et al⁽³⁾, performed a retrospective analysis on 158 patients submitted to liver transplantation with survival rates above 10 years and showed an increase in the prevalence of all evaluated comorbidities; those with the greatest representation, in the 5th and 10th years, respectively, were SAM (65%, 75%), CKD (28.5%, 36%), DM (25%, 30%) and obesity (26%,

29%). Through the Cox regression, the post-transplant factors associated with long-term survival were determined to be: age above sixty years ($R^2= 2.74 - p=0.030$), need for hemodialysis ($R^2=5.5 - p= 0.001$) and recurring cirrhosis ($R^2=3.19 - p= 0.005$).

The study performed by Laísh et al ⁽⁷⁾, with 252 patients submitted to liver transplantation (5 year average follow-up), demonstrated a significant increase in the prevalence of MS from the pre- to post-transplant period, (pre-5.4% vs. 51.9% post), SAM (8.6% pre- vs. 58.3% post), obesity (pre -10.8% vs. 27.5% post), hypertriglyceridemia (7.2% vs. 47.2%), DM (14.4% vs. 39.6% post) and showed, through multivariate analysis, an independent association between some pre-transplant variables (BMI, DM and cryptogenic cirrhosis) and the development of PTMS.

Although we did not find any association between PTMS and the etiology of cirrhosis, the predominance of HCV in this population (48%) may have contributed to the elevated percentage of hyperglycemia and DM pre- and post-transplant. The relationship between HCV, insulin resistance and the development of DM is well documented among patients with chronic liver disease ^(30,31). An interesting result from our study is that, contrary to other authors who describe tacrolimus as a diabetogenic agent ^(32,33), in our population, it was cyclosporine that was associated with hypoglycemia and DM.

In accordance with previous publications ^(7, 29, 34), patients using cyclosporine demonstrated a greater rate of PTMS and of some of its components when compared to those using tacrolimus. Our results showed that, in addition to the association with glycemic alterations, patients using cyclosporine presented greater rates of hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, altered renal function (creatinine > 1.5 mg/dL) and PTMS.

The use of cyclosporine, advanced age, and obesity were variables shown to be independently associated with PTMS. Age is a risk factor for MS – in any population – and for the development of comorbidities, among them obesity, as several studies have shown ^(24, 35, 36, 37). After receiving the transplant, patients are reintroduced to a scenario lacking the same dietary restrictions that

existed due to the decompensated cirrhosis. Facing this new panorama, the patient's choices may include calorie-dense foods with low nutritional value, which may be associated with the increased prevalence of obesity, PTMS and its components in this population.

Lunati et al ⁽²⁹⁾ evaluated 84 patients for one year through a prospective study and observed that PTMS was associated with age ($p=0.003$), with greater BMI ($p=0.004$), greater abdominal circumference ($p<0.001$), greater prevalence of midsection obesity ($p<0.001$), DM ($p=0.002$), dyslipidemia ($p<0.001$), SAM ($p<0.001$) and cardiovascular events ($p=0.01$) when compared to patients without MS. The use of cyclosporine, at 12 months, was associated with an increase in the prevalence of SAM ($p=0.013$), hypertriglyceridemia ($p=0.03$) and MS ($p=0.001$). An evaluation of dietary habits demonstrated that patients with PTMS had a greater consumption of fat ($p<0.001$), saturated fat ($p<0.001$), cholesterol ($p<0.001$) and total calories ($p<0.001$).

A prospective study performed between 2008 and 2012, with 117 liver transplant patients with average follow-up of 7 years, demonstrated that age, family history of DM, BMI prior to transplantation, and body fat percentage were predictors of PTMS. Over the course of the study, there was a significant increase in the prevalence of MS, of abdominal circumference and of glycemia. In regard to dietary consumption, an increase in total dietary calories and consumption of macronutrients was observed ($p<0.01$), with the consumption of fat considered to be an independent predictor for dyslipidemia (lowered HDL and increased triglycerides) ⁽⁹⁾.

There was an increase in the rate of MS after liver transplantation, as well as its components, DM and CKD. It is important to note that these alterations were observed early on, a fact that highlights the importance of action taken toward the prevention or treatment of metabolic complications, contributing to lower morbidity among patients.

The retrospective review of medical reports should be considered a possible limitation of the study, since this may have compromised the obtainment of first-hand data regarding lifestyle (the

practice of physical activity, smoking and diet), which may be associated with the variables studied.

Conflicts of interest

The authors declare the absence of conflicts of interest.

ACKNOWLEDGMENTS

We would like to gratefully acknowledge the Postgraduate Programme in Hepatology at the Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (*Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre* - UFCSPA), the Liver Transplant Group of Adults of Santa Casa of Porto Alegre and the Coordination of Improvement of Higher Education Personnel (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES) .

REFERENCES

1. Duffy JP, Kao K, Ko CY, Farmer DG, McDiarmid SV, Hong JC, et al. Long-term patient outcome and quality of life after liver transplantation: analysis of 20-year survivors. *Ann Surg* 2010;252:652-661.
2. Agopian VG, Petrowsky H, Kaldas FM, Zarrinpar A, Farmer DG, Yersiz H, et al. The evolution of liver transplantation during 3 decades: analysis of 5347 consecutive liver transplants at a single center. *Ann Surg* 2013;258:409-421.
3. Rubín A, Sánchez-Montes C, Aguilera V, Juan FS, Ferrer I, Moya A, et al. Long-term outcome of long-term liver transplant survivors'. *Transpl Int* 2013;26:740-750.
4. Anastácio LR, Lima AS, Toulson Davisson Correia MI. Metabolic syndrome and its components after liver transplantation: incidence, prevalence, risk factors, and implications. *Clin Nutr* 2010;29:175-179.
5. Watt K, Pedersen R, Kremers WK, Charlton MR. Risk factors associated with long-term mortality after liver transplantation: an analysis of the multi-center, prospective Niddk database. *Hepatology* 2008;48(suppl):78A.
6. Kallwitz ER, Loy V, Mettu P, Von Roenn N, Berkes J, Cotler SJ. Physical activity and metabolic syndrome in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2013;19:1125-1131.
7. Laish I, Braun M, Mor E, Sulkes J, Harif Y, Ben Ari Z. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence, risk factors, and association with cardiovascular events. *Liver Transpl* 2011;17:15–22.
8. Bianchi G, Marchesini G, Marzocchi R, Pinna AD, Zoli M. Metabolic syndrome in liver transplantation: relation to etiology and immunosuppression. *Liver Transpl* 2008;14:1648-1654.
9. Anastácio LR, Diniz KG, Ribeiro HS, Ferreira LG, Lima AS, Correia MI, et al. Prospective evaluation of metabolic syndrome and its components among long-term liver recipients. *Liver Int* 2014; doi: 10.1111/liv.12495.

10. Albeldawi M, Aggarwal A, Madhwal S, Cywinski J, Lopez R, Eghtesad B, et al. Cumulative risk of cardiovascular events after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2012;18:370-375.
11. Parekh J, Corley DA, Feng S. Diabetes, hypertension and hyperlipidemia: prevalence over time and impact on long-term survival after liver transplantation. *Am J Transplant* 2012;12:2181-2187.
12. Sorice GP, Muscogiuri G, Mezza T, Priolella A, Giaccari A. Metabolic syndrome in transplant patients: an academic or a health burden? *Transplant Proc* 2011;43:313-317.
13. Madhwal S, Atreja A, Albeldawi M, Lopez R, Post A, Costa MA. Is liver transplantation a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of observational studies. *Liver Transpl* 2012;18:1140-1146.
14. Simo KA, Sereika S, Bitner N, Newton KN, Gerber DA. Medical epidemiology of patients surviving ten years after liver transplantation. *Clin Transplant* 2011;25:360-367.
15. Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Charlton MR. Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up study. *Am J Transplant* 2010;10:1420-1427.
16. Watt KD. Metabolic syndrome: is immunosuppression to blame? *Liver Transpl* 2011;17(suppl):S38-42.
17. Pagadala M, Dasarathy, Eghtesad B, McCullough AJ. Posttransplant metabolic syndrome: an epidemic waiting to happen. *Liver Transpl* 2009;15:1662-1670.
18. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2013;36(suppl):S67-S74.
19. Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:e149-61.

20. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, et al. KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis* 2014;doi:10.1053/j.ajkd.2014.01.416.
21. K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(suppl):S7-S266.
22. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-612.
23. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf. Accessed January 2014 .
24. Laryea M, Watt KD, Molinari M, Walsh MJ, McAlister VC, Marotta PJ, et al. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence and association with major vascular events. *Liver Transpl* 2007;13:1109-1114.
25. Tauler P, Bennasar-Veny M, Morales-Asencio JM, Lopez-Gonzalez AA, Vicente-Herrero T, De Pedro-Gomez J, et al. Prevalence of premorbid metabolic syndrome in spanish adult workers using IDF and ATPIII diagnostic criteria: relationship with cardiovascular risk factors. *PLoS One* 2014;9:e89281.
26. Rao DP, Dai S, Lagacé C, Krewski D. Metabolic syndrome and chronic disease. *Chronic Diseases and Injuries in Canada* 2014;34:36-45.
27. Ford ES, Li C, Zhao G. Prevalence and correlates of metabolic syndrome based on a harmonious definition among adults in the US. *J Diabetes* 2010;2:180-193.
28. Salaroli LB, Barbosa GC, Mill JG, Molina MC. Prevalencia de síndrome metabólica em estudo fr base populacional, Vitória, ES – Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007;51:1143-1152.

29. Lunati ME, Grancini V, Agnelli F, Gatti S, Masserini B, Zimbalatti D, et al. Metabolic syndrome after liver transplantation: short-term prevalence and pre- and post-operative risk factors. *Dig Liver Dis* 2013;45:833-839.
30. Bose SK, Ray R. Hepatitis C virus infection and insulin resistance. *World J Diabetes*. 2014;5:52-58.
31. Kawaguchi Y, Mizuta T. Interaction between hepatitis C virus and metabolic factors. *World J Gastroenterol*. 2014;20:2888-2901.
32. Pageaux GP, Faure S, Bouyabrine H, Bismuth M, Assenat E. Long-term outcomes of liver transplantation: diabetes mellitus. *Liver Transpl* 2009;15(suppl):S79-82.
33. McAlister VC, Haddad E, Renouf E, Malthaner RA, Kjaer MS, Gluud LL. Cyclosporin versus tacrolimus as primary immunosuppressant after liver transplantation: a meta-analysis. *Am J Transplant* 2006;6:1578-1585.
34. Rossetto A, Bitetto D, Bresadola V, Lorenzin D, Baccarani U, De Anna D, et al. Cardiovascular risk factors and immunosuppressive regimen after liver transplantation. *Transplant Proc* 2010;42:2576-2578..
35. Akarsu M, Bakir Y, Karademir S, Unek T, Bacakoglu A, Astarcioglu I. Prevalence and risk factors for obesity after liver transplantation: a single-center experience. *Hepat Mon* 2013;13:e7569.
36. Siegel AB, Lim EA, Wang S, Brubaker, Hidalgo RD, Goyal A, et al. Diabetes, body mass index and outcomes in hepatocellular carcinoma patients undergoing liver transplantation. *Transplantation* 2012;94:539-543.
37. Anastácio LR, Ferreira LG, Ribeiro H de S, Liboredo JC, Lima AS, Correia MI. Metabolic syndrome after liver transplantation: prevalence and predictive factors. *Nutrition* 2011;27:931-937.

Table 1 – Prevalence of metabolic alterations pre- and post- liver transplant

Variables	Pre-OLT 193 (%)	6 months 193 (%)	1 year 191 (%)	3 years 180 (%)	5 years 171 (%)	<i>p</i> *
Metabolic syndrome	25 (13.0) ^a	79 (40.9) ^b	78 (40.8) ^b	65 (36.1) ^b	62 (36.3) ^b	<0.001
SAM ($\geq 130/85$ mm/Hg)	13 (6.7) ^a	119 (61.7) ^b	120 (62.8) ^b	103 (57.2) ^b	99 (57.9) ^b	<0.001
HDL-Cholesterol reduction (W<50 mg/dl; M<40 mg/dL)	112 (58.0) ^b	101 (52.3) ^b	79 (41.4) ^a	77 (42.8) ^a	59 (34.5) ^a	<0.001
Hypertriglyceridemia (TG>150mg/dL)	15 (7.8) ^a	82 (42.5) ^b	77(40) ^b	59 (32.8) ^b	59 (34.5) ^b	<0.001
Obesity (IMC ≥ 30 kg/m ²)	36 (18.7) ^{ab}	27 (14.0) ^a	40 (20.9) ^b	37 (20.6) ^b	39 (22.8) ^b	0.003
Hyperglycemia (Fasting blood sugar > 100 mg/dL)	115 (59.6)	110(57.0)	112(58.6)	99 (55.0)	111 (64.9)	0.232
Diabetes mellitus	45 (23.3) ^a	84 (43.5) ^b	79 (41.1) ^b	69 (38.3) ^b	75 (43.9) ^b	<0.001
Dyslipidemia						
TC ≥ 240 mg/dL	5 (2.6) ^a	21 (10.9) ^b	14 (7.3) ^{ab}	9 (5.0) ^{ab}	9 (5.3) ^{ab}	0.028
LDL ≥ 160 mg/dL	5 (2.6)	12 (6.3)	10 (5.3)	7 (3.9)	6 (3.6)	0.841
Chronic kidney disease						
GFR<60mL/min/1.73m ²	74 (38.3) ^a	132 (69.1) ^b	134 (70.2) ^b	119 (66.1) ^b	124 (72.9) ^b	<0.001
Creatinine >1.5 mg/dL	14 (7.3) ^a	29 (15.0) ^b	35 (18.3) ^{bc}	32 (17.8) ^{bc}	40 (23.1) ^c	<0.001
Number of MS criteria						<0.001**
0 – 2	168 (87.0)	114 (59.1)	113 (59.2)	115 (63.9)	109 (63.7)	
3	23 (11.9)	51 (26.4)	47 (24.6)	41 (22.8)	32 (18.7)	
4 – 5	2 (1.0)	28 (14.5)	31 (16.2)	24 (13.3)	30 (17.5)	

^{a,b,c} Same letters do not differ on the McNemar test at 5% significance; * Cochran test; ** Friedman test

OLT: orthotopic liver transplantation; SAM: systemic arterial hypertension; HDL: high-density lipoprotein; W:women; M: men; TG: triglycerides; BMI: body mass index; TC:total cholesterol; LDL: low-density lipoprotein; GFR:glomerular filtration rate; MS: metabolic syndrome