

Distúrbio do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal e sua associação com resistência à insulina em receptores de transplante renal

Hypothalamic-pituitary-gonadal axis disturbance and its association with insulin resistance in kidney transplant recipients

Autores

Lourdes Balcázar-Hernández^{1,2}

Victoria Mendoza-Zubieta¹

Baldomero González-Virla¹

Brenda González-García²

Mariana Osorio-Olvera²

Jesús Ubaldo Peñaloza-Juarez²

Irene Irisson-Mora¹

Martha Cruz-López³

Raúl Rodríguez-Gómez³

Ramón Espinoza-Pérez³

Guadalupe Vargas-Ortega¹ 

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades, Departamento de Endocrinología, Cidade do México, México.

²Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina, Cidade do México, México.

³Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades, Unidade de Transplante Renal, Cidade do México, México.

Data de submissão: 04/11/2021.

Data de aprovação: 13/03/2022.

Data de publicação: 23/05/2022.

Correspondência para:

Vargas-Ortega Guadalupe.

E-mail: gvargas_ortega@hotmail.com

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2021-0250pt>

RESUMO

Objetivo: Avaliar as alterações do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HHG) em 1 e 12 meses após transplante renal (TR) e sua associação com a resistência à insulina.

Métodos: Foi realizado um estudo clínico retrospectivo em um centro de cuidados terciários em receptores de transplante renal (RTR) com idade entre 18-50 anos com doença renal primária e função do enxerto renal estável. LH, FSH, E2/T e HOMA-IR foram avaliados em 1 e 12 meses após o TR.

Resultados: foram incluídos 25 RTR; 53% eram homens e a média de idade foi de 30,6±7,7 anos. O IMC foi de 22,3 (20,4-24,6) kg/m² e 36% apresentaram hipogonadismo em 1 mês vs 8% aos 12 meses (p=0,001). A remissão do hipogonadismo foi observada em todos os homens, enquanto nas mulheres, o hipogonadismo hipogonadotrófico persistiu em dois RTR aos 12 meses. Ficou evidente uma correlação positiva entre gonadotrofinas e idade em 1 e 12 meses. Cinquenta e seis por cento dos pacientes apresentaram resistência à insulina (RI) em 1 mês e 36% aos 12 meses (p=0,256). O HOMA-IR mostrou uma correlação negativa com E2 (r=-0,60; p=0,050) e T (r=-0,709; p=0,049) em 1 mês, sem correlação em 12 meses. O HOMA-IR aos 12 meses após TR correlacionou-se positivamente com o IMC (r=0,52; p=0,011) e a dose de tacrolimus (r=0,53; p=0,016).

Conclusão: O TR bem-sucedido restaura o eixo HHG no primeiro ano. O hipogonadismo apresentou uma correlação negativa com a RI no período inicial após o TR, mas essa correlação não foi significativa aos 12 meses.

Descritores: Transplante Renal; hipogonadismo; estradiol; testosterona; gonadotrofinas; hiperinsulinemia.

ABSTRACT

Objective: To evaluate hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis alterations at 1 and 12 months after kidney transplantation (KT) and their association with insulin resistance.

Methods: A retrospective clinical study was conducted in a tertiary care center in kidney transplantation recipients (KTRs) aged 18-50 years with primary kidney disease and stable renal graft function. LH, FSH, E2/T, and HOMA-IR were assessed at 1 and 12 months after KT.

Results: Twenty-five KTRs were included; 53% were men, and the mean age was 30.6±7.7 years. BMI was 22.3 (20.4-24.6) kg/m², and 36% had hypogonadism at 1 month vs 8% at 12 months (p=0.001). Remission of hypogonadism was observed in all men, while in women, hypogonadotropic hypogonadism persisted in two KTRs at 12 months. A positive correlation between gonadotrophins and age at 1 and 12 months was evident. Fifty-six percent of patients had insulin resistance (IR) at 1 month and 36% at 12 months (p=0.256). HOMA-IR showed a negative correlation with E2 (r=-0.60; p=0.050) and T (r=-0.709; p=0.049) at 1 month, with no correlation at 12 months. HOMA-IR at 12 months after KT correlated positively with BMI (r=0.52; p=0.011) and tacrolimus dose (r=0.53; p=0.016).

Conclusion: Successful KT restores the HPG axis in the first year. Hypogonadism had a negative correlation with IR in the early period after KT, but it was not significant at 12 months.

Keywords: Kidney transplantation; hypogonadism; estradiol; testosterone; gonadotropins; hyperinsulinemia.

INTRODUÇÃO

Distúrbios do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HHG), tais como infertilidade, disfunção sexual, impotência, perda de libido, anovulação e espermatogênese deficiente, são comuns em mulheres e homens com doença renal crônica (DRC). A patogênese dos distúrbios do eixo HHG na DRC inclui inibição da sinalização do LH no estado urêmico, efeitos tóxicos diretos da uremia nas gônadas, presença de hiperprolactinemia (devido ao aumento da produção e redução do *clearance* renal de prolactina), e alterações no feedback gonadal. Obesidade, diabetes e medicamentos como glucocorticoides também podem contribuir. O hipogonadismo tem sido associado a doenças ósseas, aumento do risco cardiovascular, resistência à insulina, infertilidade, distúrbios do sistema imunológico e redução da qualidade de vida^{1,2}.

O transplante renal (TR) bem-sucedido tem sido associado à restauração da função do eixo HHG e da fertilidade; entretanto, alguns receptores de transplante renal (RTR) podem persistir com hipogonadismo^{1,2}. O hipogonadismo está associado a doenças ósseas, alto risco cardiovascular e doenças metabólicas na população sem transplante renal; essas doenças ósseas e cardio-metabólicas podem estar presentes em RTR, piorando o prognóstico. Informações sobre hipogonadismo e sua associação com doenças metabólicas são escassas em RTR. O objetivo deste estudo foi avaliar as alterações do eixo HHG em 1 e 12 meses após TR e sua associação com resistência à insulina.

MATERIAIS E MÉTODOS

Pacientes. Foi realizado um estudo clínico retrospectivo em uma coorte de RTR. Os pacientes elegíveis foram homens e mulheres entre 18-50 anos de idade com um histórico de DRC devido a doença renal primária, função do enxerto renal estável e taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) de >60 mL/min aos 12 meses após o TR, admitidos na Clínica de Metabolismo Mineral Ósseo do Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, na Cidade do México. Foram excluídos pacientes com diabetes, doenças autoimunes, sobrepeso, obesidade, neoplasias, disfunção ou rejeição do enxerto, mulheres na pós-menopausa, mulheres em uso de contraceptivos, assim como homens e mulheres em terapia de reposição hormonal devido

a um diagnóstico de hipogonadismo antes do início do estudo. Todos os pacientes estavam recebendo tratamento imunossupressor com corticosteroides (prednisona) associado ao micofenolato de mofetila e tacrolimus.

A amenorreia foi definida como a interrupção do período menstrual regular por três meses. A presença de disfunção sexual foi estabelecida de acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (5ª edição)³; A TFGe foi avaliada usando a equação CKD-EPI.

A avaliação do eixo HHG incluiu a determinação do hormônio luteinizante (LH), do hormônio folículo-estimulante (FSH), do estradiol (E2) e da testosterona (T) em 1 e 12 meses após o TR. O hipogonadismo hipergonadotrófico foi definido como níveis de E2 <20 pg/mL em mulheres e níveis de T <300 ng/dL em homens, além dos níveis elevados de LH e FSH. A sensibilidade à insulina foi avaliada em 1 mês e 12 meses após o TR utilizando o modelo de avaliação da homeostase de resistência à insulina (HOMA-IR), e foi calculada da seguinte forma: [insulina de jejum × glicose de jejum (mg/dL)/405]. Os indivíduos foram considerados resistentes à insulina quando o escore HOMA-IR foi > 2,5⁴.

Medições bioquímicas. Para determinações bioquímicas, foram coletados 6 mL de sangue em tubos *BD Vacutainer* (*BD Franklin Lakes, New Jersey, EUA*) e centrifugados a 3150 × g durante 15 min em uma centrífuga *Allegra X-22* (*Beckman Coulter Inc, EUA*) para obtenção do soro. O mesmo foi analisado com um kit de medição de glicose e insulina COBAS (2010 *Roche Diagnostics*, Indianápolis, EUA) utilizando uma técnica de fotolorimetria e um espectrofotômetro Roche Modular P800 (2010 *Roche Diagnostics*, Indianápolis, EUA). LH, FSH, prolactina, E2 e T foram medidos pela técnica de radioensaio, COBAS (*Roche Diagnostics*, Indianápolis, EUA). Os intervalos de referência normais foram: FSH 3,5–12,5 mIU/mL; LH 2,4–12,6 mIU/mL; prolactina 5–35 ng/mL; glicose 65–110 mg/dL; e insulina 3,21–16,32 mIU/mL.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis contínuas são descritas como média ± desvio padrão (DP) ou mediana e intervalo interquartil (IIQ) de acordo com sua distribuição. Para variáveis categóricas, foram utilizadas proporções (frequência esperada, prevalência). Para estabelecer a associação entre variáveis contínuas, foram utilizados o teste t

de Student, o teste U de Mann-Whitney ou o teste dos postos sinalizados de Wilcoxon, e o teste χ^2 foi utilizado para variáveis categóricas. As correlações de variáveis quantitativas foram realizadas usando o teste de correlação de Spearman ou o teste de correlação produto-momento de Pearson. Para estabelecer uma associação estatisticamente significativa, foi considerado um valor de p bilateral $< 0,05$. Foram utilizados os pacotes estatísticos SPSS Statistics V25.0 (IBM SPSS®, EUA) e STATA V14 (StataCorp®, EUA).

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DOS RTR

Foi incluído um total de 25 RTR, dos quais 53% (n=13) eram homens e a média de idade foi de $30,6 \pm 7,7$ anos. O IMC foi de $22,3$ ($20,4$ - $24,6$) kg/m^2 . As anomalias congênicas do rim e do trato urinário foram as etiologias mais comuns da DRC. A maioria dos pacientes realizou um transplante renal com doador vivo relacionado. A TFGe foi de $81,85$ ($67,2$ - 110) mL/min/SC pela fórmula CKD-EPI em 1 mês *versus* $77,30$ ($60,2$ - $94,6$) mL/min/SC aos 12 meses após TR (p=0,108). Todos os pacientes receberam micofenolato, prednisona e tacrolimus como terapia imunossupressora. As características basais dos RTR incluídos no estudo estão resumidas na Tabela 1.

EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-GONADAL

Amenorreia e transtorno de interesse/excitação sexual feminino ocorreram em 33% (n=4) e 17% (n=2) das mulheres em 1 e 12 meses após o TR, respectivamente. A disfunção sexual mais comum em homens foi a disfunção erétil, com uma frequência de 38% (n=5) em 1 mês após o TR. Não houve evidência de disfunção sexual masculina aos 12 meses após o TR.

Houve diferenças significativas nos esteroides gonadais em 1 mês *vs* 12 meses na amostra total [T em homens: 354 (266 - 503) *vs* 457 (394 - 568) ng/dL ; p=0,003 e E2 em mulheres: $30,7$ (5 - 67) *vs* $60,4$ (42 - 203) pg/mL ; p=0,041]. O hipogonadismo esteve presente em 36% dos RTR no primeiro mês; 28% apresentaram hipogonadismo hipogonadotrófico e dois RTR apresentaram hipogonadismo hipergonadotrófico.

Uma diminuição na frequência do hipogonadismo foi evidente 12 meses após o TR (36% *vs* 8%; p=0,001). Não houve alteração nas gonadotrofinas e na prolactina (Tabela 2).

Uma diminuição na frequência do hipogonadismo aos 12 meses de TR esteve presente tanto em mulheres (33% *vs* 17%) quanto em homens (38% *vs* 0%). A remissão do hipogonadismo foi observada em todos os homens. Duas mulheres com hipogonadismo hipergonadotrófico persistiram com esta alteração do eixo HHG em 1 ano após o TR (Tabela 3). Os dois pacientes com hipogonadismo receberam terapia de reposição hormonal combinada com estrogênio e progesterona.

Em 1 mês após o TR, foram encontradas correlações positivas entre LH e FSH [r=0,98; p=0,001], e idade e LH [r=0,54; p=0,008] e FSH [r=0,55; p=0,007]. Aos 12 meses após o TR, foram evidentes as correlações positivas entre LH e FSH (r=0,96; p=0,001), e idade e LH (r=0,96; p=0,001) e FSH (r=0,58; p=0,018).

O FSH aos 12 meses apresentou uma correlação positiva com FSH [r=0,99; p=0,001] e LH [r=0,99; p=0,001] em 1 mês. O LH aos 12 meses foi positivamente correlacionado com o FSH [r=0,97; p=0,001] e o LH em 1 mês (r=0,96; p=0,001); a prolactina aos 12 meses foi positivamente correlacionada com a prolactina em 1 mês (r=0,50; p=0,010). Os esteroides gonadais não mostraram correlação com gonadotrofinas ou doses de agentes imunossupressores. A presença de hipogonadismo não foi relacionada à TFGe ou doses de agentes imunossupressores.

HOMA-IR, RESISTÊNCIA À INSULINA, E EIXO HHG

Na amostra total, o HOMA-IR em 1 mês foi de $2,64$ ($1,76$ - $2,99$) *vs* $2,30$ ($1,54$ - $2,83$) em 12 meses (p=0,546); a resistência à insulina (RI) foi evidente em 56% (n=14) dos pacientes em 1 mês e 36% (n=9) em 12 meses (p=0,256) (Tabela 2). Nas mulheres, a RI foi evidente em 42% em 1 mês *versus* 33% em 12 meses (p=0,99); nos homens, a RI foi observada em 69% em 1 mês *versus* 38% em 12 meses (p=0,237) (Tabela 3). Em 1 mês, o HOMA-IR em mulheres foi de $1,97$ ($1,38$ - $2,65$) *versus* $2,80$ ($2,31$ - $3,59$) em homens (p=0,376). Aos 12 meses, o HOMA-IR em mulheres foi de $2,02$ (IIQ $1,46$ - $2,73$) *versus* $2,3$ (IIQ $1,74$ - $3,01$) em homens (p=0,026). Em 1 mês após o TR, o HOMA-IR mostrou uma correlação negativa com o E2 (r=-0,60, p=0,050) e a T (r=-0,709, p=0,049). Não foi encontrada nenhuma correlação entre HOMA-IR e E2 (p=0,352) ou T (p=0,150) aos 12 meses.

O HOMA-IR em 1 mês após o TR não apresentou correlação com o IMC (r=0,25; p=0,09), duração da

TABELA 1 CARACTERÍSTICAS BASAIS DOS RECEPTORES DE TRANSPLANTE RENAL INCLUIDOS NO ESTUDO

| Características basais dos receptores de transplante renal | |
|--|---|
| Sexo; % (n=) | Mulheres: 48 (12) Homens: 52 (13) |
| Idade (anos); média±DP | 30,6±7,7 |
| Etnia; (n=) | Latinos (25) |
| IMC (kg/m ²); M (IIQ) | 22,3 (20,4-24,6) |
| Tabagismo; % (n=) | Pré-transplante: 20 (5) Pós-transplante: 0 |
| Consumo de álcool; % (n=) | Pré-transplante: 24 (6) Pós-transplante: 0 |
| Etiologia da Doença Renal Crônica; % (n=) | CAKUT: 44 (11) Incerta: 36 (9) Glomerulonefrite (glomeruloesclerose membranosa, proliferativa e segmentar focal): 12 (3) Outras: 8 (2) |
| Estágio de Classificação KDIGO antes do transplante renal; % (n=) | Estágio 4: 4 (1) Estágio 5: 96 (24) |
| Tipo de diálise antes do transplante renal; % (n=) | Diálise Peritoneal: 50 (12) Hemodiálise: 12,5 (3) Hemodiálise após diálise peritoneal: 37,5 (9) |
| Duração da diálise (meses); M (IIQ) | 39 (12-69,6) |
| Tipo de Transplante Renal; % (n=) | Transplante renal com doador vivo relacionado: 44 (11) Transplante renal com doador vivo não relacionado: 24 (6) Transplante renal com doador cadáver: 32 (8) |
| Dose de tratamento imunossupressor 12 meses após transplante renal (mg/d); M (IIQ) | Micofenolato: 1500 (1000-2000) Prednisona: 15 (10-15) Tacrolimus: 6.0 (5-8) |

CAKUT: anomalias congênitas do rim e do trato urinário

X: média, DP: desvio padrão, M: mediana; IIQ: intervalo interquartil.

diálise ($r=0,11$; $p=0,55$), creatinina ($r=0,11$; $p=0,55$), ou TFGe ($r=0,11$; $p=0,46$). O HOMA-IR aos 12 meses pós-TR foi positivamente correlacionado com o IMC ($r=0,52$; $p=0,011$) e a dose de tacrolimus ($r=0,53$; $p=0,016$). Não houve associação com creatinina ($r=0,11$; $p=0,59$), TFGe ($r=0,17$; $p=0,41$), duração da diálise ($r=0,27$; $p=0,28$), ou doses de prednisona ($r=0,16$; $p=0,44$) ou micofenolato ($r=0,38$; $p=0,07$).

DISCUSSÃO

Distúrbios no eixo HHG são comuns na DRC. Os efeitos específicos da DRC no eixo HHG em mulheres incluem deficiência na ovulação (anovulação, interrupções do ciclo, hipoestrogenismo e baixos níveis de progesterona), sangramento uterino disfuncional,

hiperprolactinemia (produção aumentada e *clearance* reduzido), e menopausa. Em homens, os distúrbios incluem espermatogênese deficiente (redução do volume de ejaculação e porcentagem de espermatozoides móveis, oligospermia ou azoospermia), dano testicular (redução do número de espermatozoides maduros, aplasia de elementos germinativos, atrofia de células de Sertoli, fibrose intersticial e calcificações), esteroidogênese gonadal deficiente, interrupção da liberação de gonadotrofinas e hiperprolactinemia.

O TR bem-sucedido pode restaurar a função do eixo HHG^{1,2}. Três a 12 meses após o TR, os níveis de FSH, LH e testosterona plasmática, andrógenos (em homens) ou estradiol (em mulheres) são restaurados

TABELA 2 CARACTERÍSTICAS DO EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-GONADAL E HOMA-IR EM RECEPTORES DE TRANSPLANTE RENAL

| | Em 1 mês após TR | Aos 12 meses após TR | p |
|----------------------------------|------------------|----------------------|--------|
| LH (mIU/mL); M (IIQ) | 6,8 (4,7-13,1) | 7,4 (5,3-17,8) | 0,304 |
| FSH (mIU/mL); M (IIQ) | 4,6 (3,4-11,5) | 5,5 (3,7-9,05) | 0,391 |
| Esteroides Gonadais; M(IIQ) | | | |
| Estradiol (em mulheres) (pg/mL) | 60,2 (5-67) | 60,4 (42-203) | 0,041* |
| Testosterona (em homens) (ng/dL) | 354 (266-503) | 457 (394-568) | 0,003* |
| Prolactina (ng/mL); M(IIQ) | 18,5 (14,3-22,8) | 17,7 (15,9-23) | 0,968 |
| Hipogonadismo; %(n) | 36 (9) | 8 (2) | 0,001* |
| Tipo de hipogonadismo; %(n) | | | |
| Hipogonadismo hipergonadotrófico | 8 (2) | 8 (2) | |
| Hipogonadismo hipogonadotrófico | 28 (7) | 0 | |
| HOMA-IR; M(IIQ) | 2,64 (1,76-2,99) | 2,30 (1,54-2,83) | 0,546 |
| Resistência à insulina; %(n) | 56 (14) | 36 (9) | 0,162 |

* p<0,05; DP: desvio padrão, M: mediana; IIQ: intervalo interquartil; TR: transplante renal.

TABELA 3 EIXO GONADOTRÓFICO E CARACTERÍSTICAS DO HOMA-IR DE ACORDO COM O SEXO EM 1 E 12 MESES APÓS O TRANSPLANTE RENAL

| | Mulheres (n=12) | | Homens (n=13) | |
|----------------------------------|------------------|----------------------|------------------|----------------------|
| | Em 1 mês após TR | Aos 12 meses após TR | Em 1 mês após TR | Aos 12 meses após TR |
| LH (mIU/mL); M (IIQ) | 7,8 (4,7-18,6) | 12,5 (5,9-20,3) | 6,8 (4,7-10,8) | 5,5 (4,3-12,5) |
| FSH (mIU/mL); M (IIQ) | 4,4 (2,8-8,7) | 5,5 (3,5-8,7) | 4,6 (4,1-12,8) | 5,6 (3,9-9,6) |
| Esteroides Gonadais; M (IIQ) | | | | |
| Estradiol (em mulheres) (pg/mL) | 60,2 (5-67) | 60,4 (42-203)* | 354 (266-503) | 457 (394-568) * |
| Testosterona (em homens) (ng/dL) | | | | |
| Prolactina (ng/mL); M (IIQ) | 17,9 (14,2-24,6) | 19,3 (15,6-23) | 18,6 (14,3-22,3) | 17,7 (16,3-21,9) |
| Hipogonadismo; %(n) | 33 (4) | 17 (2) * | 38 (5) | 0 * |
| Tipo de hipogonadismo; %(n) | | | | |
| Hipogonadismo hipergonadotrófico | 17 (2) | 17 (2) | 0 | 0 |
| Hipogonadismo hipogonadotrófico | 25 (3) | 0 | 38,5 (5) | 0 |
| HOMA-IR; M (IIQ) | 1,97 (1,38-2,65) | 2,02 (1,46-2,73) | 2,80 (2,31-3,59) | 2,3 (1,74-3,01) |
| Resistência à insulina; %(n) | 42 (5) | 33(4) | 69(9) | 38(5) |

* p<0,05; DP: desvio padrão, M: mediana; IIQ: intervalo interquartil; TR: transplante renal.v

para o intervalo normal⁵. Normalmente, aos 3-4 meses após o TR, há melhora da função sexual e da fertilidade⁶. Nos homens, verificou-se que a morfologia e a densidade do esperma não mudaram após o TR, porém a motilidade dos espermatozoides melhorou. Foi evidente a normalização de LH, FSH e T e a melhora da função sexual⁷. Reinhardt et al.⁸ relataram rápida recuperação do hipogonadismo masculino dentro de

3 meses após o TR, predominantemente em pacientes jovens. Em seu estudo, 18% dos RTR apresentaram hipogonadismo em 1 ano após o TR, principalmente em pacientes mais velhos; uma diminuição na razão E2/T e a normalização de prolactina foram evidentes 4 semanas após o TR.

Em nossa série, encontramos uma melhora do hipogonadismo no primeiro ano após o TR. A relação

positiva entre LH, FSH e idade nos permite propor que níveis mais elevados de gonadotrofina em 1 mês após o TR e idade mais avançada prediriam níveis mais elevados de LH e FSH em 1 ano. A persistência de hipogonadismo após 1 ano de TR foi evidenciada em 8%, menor do que a frequência relatada, destacando que RTR com hipogonadismo hipergonadotrófico em 1 mês de TR foram os únicos que persistiram com alteração do eixo HHG.

Diversos fatores, como imunossupressão ou comorbidades, têm sido associados à falta de melhora na função do eixo HHG e ao hipogonadismo persistente. Em nosso estudo, não houve evidência de uma relação entre hipogonadismo, função renal, níveis de prolactina, ou doses de agentes imunossupressores. O hipogonadismo tem sido associado a doenças ósseas, aumento do risco cardiovascular, resistência à insulina, infertilidade, distúrbios do sistema imunológico e diminuição da qualidade de vida⁹. Algumas dessas alterações foram encontradas em RTR, tais como diminuição da virilidade, resistência à insulina, ganho de peso e diabetes de início recente. Idade avançada, histórico familiar de diabetes, etnia, obesidade, estilo de vida sedentário, infecções virais e tratamento imunossupressor são fatores de risco associados^{10,11}.

A detecção de RI, e seus fatores relacionados, é essencial, especialmente em RTR. A RI está associada à hiperinsulinemia, hiperglicemia, níveis elevados de adipocina, disfunção endotelial vascular, perfil lipídico anormal, hipertensão e inflamação vascular, os quais favorecem o desenvolvimento de doença cardiovascular aterosclerótica¹². Em nossa série, mais da metade dos pacientes apresentou RI, predominantemente homens, com uma alta frequência persistindo aos 12 meses após o TR, apesar das modificações na dieta durante o acompanhamento. Destacamos a associação positiva do HOMA-IR com o IMC e a dose de tacrolimus aos 12 meses após o TR. Os inibidores da calcineurina, incluindo o tacrolimus, têm sido associados ao comprometimento da função secretora de insulina e à redução da sensibilidade à insulina, contribuindo para o desenvolvimento de RI e diabetes de início recente em pacientes com TR¹³. Os mecanismos fisiopatológicos ainda não estão claros, mas estratégias como o uso de baixas doses de tacrolimus ou everolimus têm sido propostas como uma alternativa para reduzir distúrbios no metabolismo de carboidratos¹⁴. A associação de IMC, tecido adiposo subcutâneo abdominal e tecido

adiposo visceral com RI é bem conhecida¹⁵, mas faltam informações sobre esta associação em RTR, o que faz de nossos resultados um achado relevante. Diversos estudos relataram a relação entre hipogonadismo e RI, principalmente na população obesa, mas faltam estudos sobre essa relação no TR. Em nossa série encontramos uma relação negativa do HOMA-IR com o E2 e a T. A associação entre hipogonadismo e RI é complexa. Clegg et al.¹⁶ propuseram que os esteroides gonadais medeiam a distribuição de gordura corporal e interagem com a mensagem integrada de adiposidade transmitida ao cérebro pela leptina e insulina, resultando em sensibilidade diferencial a esses sinais em homens e mulheres. Os receptores de insulina estão distribuídos em regiões discretas do cérebro, incluindo o hipotálamo; estes receptores medeiam a ingestão de alimentos e o peso corporal. A testosterona regula a sensibilidade periférica e central à insulina através destes receptores¹⁶. Nas mulheres, o E2 protege os neurônios pró-opiomelanocortina da RI, ao aumentar a excitabilidade neuronal da pró-opiomelanocortina e o acoplamento do receptor de insulina com a ativação do canal TRPC5¹⁷. Em 1 ano após o TR, esta correlação não foi evidente. Propomos que, apesar da melhora do eixo HHG e seu resultado na homeostase da insulina, diversos fatores relacionados a RI aparecem gradualmente durante o acompanhamento do TR. Nossos resultados deixam em aberto muitas linhas de pesquisa e desenvolvimento futuros.

Os pontos fortes de nosso estudo são sua natureza prospectiva e a inclusão de pacientes jovens com função renal adequada, sem sobrepeso, obesidade, diabetes, neoplasias, doença autoimune, disfunção ou rejeição do enxerto, o que minimiza o viés desses fatores sobre o eixo HHG e sensibilidade à insulina. A limitação do nosso estudo pode ser o tempo de acompanhamento. Propomos a avaliação de alterações do eixo HHG, RI e seus fatores relacionados antes do TR e por um tempo prolongado após o TR. Embora a melhora do eixo HHG seja esperada após o TR, o diagnóstico e o tratamento de hipogonadismo persistente e dos distúrbios metabólicos concomitantes (como RI) devem ser estabelecidos a fim de melhorar o diagnóstico.

CONCLUSÃO

O TR bem-sucedido está relacionado à restauração da função do eixo gonadal durante o primeiro ano. O

hipogonadismo no período inicial após o TR tem uma correlação negativa com a RI; entretanto, apesar da melhora do eixo gonadal aos 12 meses, a RI persiste e a relação se torna menos significativa. Fatores como o IMC e a dose de tacrolimus têm uma associação direta com o HOMA-IR aos 12 meses após o TR. Independentemente dos níveis de esteroides gonadais, vários fatores podem promover a RI em TR a longo prazo. O diagnóstico e tratamento do hipogonadismo, RI e seus fatores relacionados podem melhorar o prognóstico em RTR.

ABREVIACÕES

DRC – doença renal crônica

TR - transplante renal

RTR - receptores de transplante renal

HHG - hipotálamo-hipófise-gonadal

LH - hormônio luteinizante

FSH - hormônio folículo-estimulante

E2 - estradiol

T - testosterona

IMC - índice de massa corporal

HOMA-IR - modelo de avaliação da homeostase de resistência à insulina

RI - resistência à insulina

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

BHL, MZV, VOG contribuíram para a concepção e desenho do estudo. BHL, GGB, OOM, PJJ, IMI, CLM, RGR, EPR contribuíram para a aquisição de dados. BHL, VOG, GVB contribuíram para a análise e interpretação dos dados. BHL, VOG, BHL, GGB, OOM, PJJ, IMI contribuíram para a redação do artigo e revisão crítica do mesmo. Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito para submissão.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram que não há conflito de interesses em relação à publicação deste artigo.

REFERÊNCIAS

- Holley JL, Schmidt RJ. Changes in fertility and hormone replacement therapy in kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2013 May;20(3):240-5. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2013.01.003>
- Aleksova J, Rodriguez AJ, McLachlan R, Kerr P, Milat F, Ebeling PR. Gonadal hormones in the pathogenesis and treatment of bone health in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Curr Osteoporos Rep.* 2018 Oct;16(6):674-92. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11914-018-0483-3>
- American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders.* 5th ed. Arlington: APA; 2013.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985 Jul;28(7):412-9.
- Saha MT, Saha HH, Niskanen LK, Salmela KT, Pasternack AI. Time course of serum prolactin and sex hormones following successful renal transplantation. *Nephron.* 2002;92(3):735-7. DOI: <https://doi.org/10.1159/000064079>
- Wang GC, Zheng JH, Xu LG, Min ZL, Zhu YH, Qi J, et al. Measurements of serum pituitary-gonadal hormones and investigation of sexual and reproductive functions in kidney transplant recipients. *Int J Nephrol.* 2010 Jul;2010:612126. DOI: <https://doi.org/10.4061/2010/612126>
- Akbari F, Alavi M, Esteghamati A, Mehrsai A, Djaladat H, Zohrevand R, et al. Effect of renal transplantation on sperm quality and sex hormone levels. *BJU Int.* 2003 Jul;92(3):281-3. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1464-410X.2003.04323.x>
- Reinhardt W, Kübber H, Dolff S, Benson S, Führer D, Tan S. Rapid recovery of hypogonadism in male patients with end stage renal disease after renal transplantation. *Endocrine.* 2018 Feb;60(1):159-66. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1543-2>
- Mitchell KA. Hypogonadism: evaluation management and treatment considerations. *Physician Assist Clin.* 2018 Jan;3(1):129-37. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cpha.2017.08.009>
- Workeneh B, Moore LW, Fong JVN, Shypailo R, Gaber AO, Mitch WE. Successful kidney transplantation is associated with weight gain from truncal obesity and insulin resistance. *J Ren Nutr.* 2019 Nov;29(6):548-55. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2019.01.009>
- Palepu S, Prasad GV. New-onset diabetes mellitus after kidney transplantation: current status and future directions. *World J Diabetes.* 2015 Apr;6(3):445-55. DOI: <https://dx.doi.org/10.4239/wjd.v6.i3.445>
- Sinangil A, Celik V, Barlas S, Koc Y, Basturk T, Sakaci T, et al. The incidence of new onset diabetes after transplantation and related factors: single center experience. *Nefrologia.* 2017 Mar/Apr;37(2):181-8. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.11.022>
- Bang JB, Oh CK, Kim YS, Kim SH, Yu HC, Kim CD, et al. Insulin secretion and insulin resistance trajectories over 1 year after kidney transplantation: a multicenter prospective cohort study. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2020 Nov;35(4):820-9. DOI: <https://doi.org/10.3803/EnM.2020.743>
- Kim HD, Chang JY, Chung BH, Kim CD, Lee SH, Kim YH, et al. Effect of everolimus with low-dose tacrolimus on development of new-onset diabetes after transplantation and allograft function in kidney transplantation: a multicenter, open-label, randomized trial. *Ann Transplant.* 2021;26:e927984. DOI: <https://doi.org/10.12659/AOT.927984>
- Mutsert R, Gast K, Widya R, Koning E, Jazet I, Lamb H, et al. Associations of abdominal subcutaneous and visceral fat with insulin resistance and secretion differ between men and women: the Netherlands epidemiology of obesity study. *Metab Syndr Relat Disord.* 2018 Feb;16(1):54-63. DOI: <https://doi.org/10.1089/met.2017.0128>
- Clegg DJ, Brown LM, Woods SC, Benoit SC. Gonadal hormones determine sensitivity to central leptin and insulin. *Diabetes.* 2006 Apr;55(4):978-87. DOI: <https://dx.doi.org/10.2337/diabetes.55.04.06.db05-1339>
- Qiu J, Bosch MA, Meza C, Navarro UV, Nestor CC, Wagner EJ, et al. Estradiol protects proopiomelanocortin neurons against insulin resistance. *Endocrinology.* 2018 Feb;159(2):647-64. DOI: <https://dx.doi.org/10.1210/en.2017-00793>