



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Caracterização das crianças transplantadas renais com diabetes mellitus pós-transplante

Gonçalo Maria Cary Serradas

Orientado por:

Dr.ª Filipa Durão

Julho'2023

Índice

Abreviaturas	3
Resumo	4
Introdução	6
Material e Métodos	9
a. Colheita de dados.....	9
b. Regime de imunossupressão	9
c. Análise estatística	10
Resultados	11
Diagnóstico e tratamento da PTDM	14
Fatores de risco para PTDM	15
▪ Terapêutica imunossupressora	15
▪ Obesidade	15
▪ Infecções.....	15
▪ Hipomagnesemia	16
Discussão	18
Diagnóstico e tratamento da PTDM	18
Fatores de risco para PTDM	19
▪ Terapêutica imunossupressora	19
▪ Obesidade	21
▪ Hipomagnesemia	21
Diálise	22
Mutação no gene HNF-1β	22
Pontos fortes e Limitações	23
Conclusão	25
Bibliografia	26

Abreviaturas

AIQ – Amplitude Interquartil

CAKUT – *Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract*

CHULN – Centro Hospitalar e Universitário de Lisboa Norte

CsA – Ciclosporina A

CMV – Citomegalovírus

DM – Diabetes *Mellitus*

DP – Diálise Peritoneal

DRC – Doença Renal Crónica

DRC5 – Doença Renal Crónica estadio 5

HD – Hemodiálise

HLA – *Human Leukocyte Antigens*

HTPT – Hiperglicemia Transitória Pós-Transplante

IMC – Índice de Massa Corporal

ITU – Infecções do Trato Urinário

mTOR – *mammalian Target of Rapamycin*

MMF – Micofenolato de Mofetil

MODY 5 – *Maturity-Onset Diabetes of the Young 5*

NODAT – *New Onset of Diabetes After Transplantation*

OPTN/SRTR – *Organ Procurement and Transplantation Network/Scientific Registry of Transplant Recipients*

PO – *per os*

PTDM – *Post-Transplantation Diabetes Mellitus*

PTGO – Prova de Tolerância à Glicose Oral

TR – Transplante Renal

TSFR – Terapêutica de Substituição da Função Renal

Resumo

O transplante renal (TR) é o tratamento de eleição para crianças com doença renal crónica estadio 5. Avanços na abordagem e na terapêutica imunossupressora determinaram melhor qualidade de vida e melhores taxas de sobrevivência dos enxertos e das crianças submetidas a TR.

Embora seja uma complicação frequente no adulto, em pediatria a diabetes mellitus pós-transplante (PTDM) afeta 1-7% das crianças submetidas a TR. A PTDM associa-se a um aumento da morbilidade e a um aumento de incidência de doença cardiovascular e infeção, as quais são as principais causas de morte neste grupo de doentes. O objetivo deste estudo é caracterizar as crianças submetidas a TR que desenvolveram PTDM. Para tal, desenvolveu-se um estudo retrospectivo dos doentes submetidos a TR que desenvolveram PTDM, seguidos num Centro de Referência de Transplante Renal Pediátrico e procedeu-se à revisão de literatura.

Resultados: 60% eram do género masculino, todos receberam enxerto de dador cadáver e a maioria tinha ≥ 4 incompatibilidades HLA. Verificou-se também que a maioria teve um aumento no percentil do IMC desde o TR até ao diagnóstico de PTDM e hipomagnesemia no mesmo período. A maioria dos doentes foi tratada com uma insulina de ação prolongada e metformina.

A PTDM e a obesidade associam-se a múltiplas complicações, as mesmas dos adultos, com a diferença que surgem mais precocemente na vida e têm impacto na esperança de vida destes doentes, sendo por isso fundamental o diagnóstico precoce desta entidade e alteração do estilo de vida, sobretudo com intervenção nutricional.

Palavras-chave: Transplante Renal Pediátrico, Diabetes Mellitus Pós-Transplante.

Abstract

Kidney transplantation (KT) is the treatment of choice for children with stage 5 chronic kidney disease. Advances in the approach and in immunosuppressive therapy determined the improvement of quality of life and the survival rates of grafts and children undergoing KT.

Although it is a frequent complication in adults, post-transplantation diabetes mellitus (PTDM) in pediatrics has a prevalence of 1-7%. PTDM is associated with increased morbidity and an increased incidence of cardiovascular diseases and infections, which are the main causes of death in this group of patients. The aim of this study is to characterize children who underwent KT, who developed PTDM. To this end, a retrospective consultation study was carried out of patients who underwent KT and who developed PTDM, followed at a Reference Center for Pediatric Renal Transplantation and a literature review was carried out.

Results: 60% were male, all received deceased donor grafts, and most had ≥ 4 HLA mismatches. It was also found that the majority had an increase in the BMI percentile from the KT until the diagnosis of PTDM and hypomagnesemia in the same period. Most patients were treated with a long-acting insulin and metformin.

PTDM and obesity are associated with multiple complications, same as in the adults, with the difference that they appear earlier in life and have an impact on the life expectancy of these patients. Therefore, it is essential to have an early diagnosis of this entity and to change patient's lifestyle, especially with nutritional intervention.

Keywords: Pediatric Kidney Transplant; Post-Transplantation Diabetes Mellitus.

Introdução

A doença renal crónica (DRC) é uma patologia complexa e progressiva, com impacto significativo em idade pediátrica, apesar de rara neste grupo etário (Harambat et al., 2012). O transplante renal (TR) é o melhor tratamento para crianças com doença renal crónica estadio 5 (DRC5). Embora não seja curativo, o TR permite não apenas o aumento da sobrevivência a longo prazo, mas tem um impacto positivo na morbidade cardiovascular, saúde óssea, crescimento e função cognitiva, bem como na qualidade de vida destes doentes e maior liberalização em termos nutricionais e de fluidos (Winterberg & Garro, 2019).

Avanços na abordagem médico-cirúrgica no pré e pós-TR permitiram diminuir a frequência e gravidade da rejeição aguda, resultando em melhores taxas de sobrevivência do enxerto e do recetor a curto-médio prazo. No entanto, o sucesso a longo prazo tem sido limitado por complicações relacionadas com a imunossupressão, recorrência da doença renal no enxerto e disfunção crónica do enxerto (Winterberg & Garro, 2019). Apesar do seu papel fundamental no TR, a terapêutica imunossupressora (na qual se incluem os inibidores calcineurínicos, os glucocorticoides e outros fármacos como anti-proliferativos ou anticorpos monoclonais) acarreta um risco acrescido de complicações, nomeadamente uma maior suscetibilidade a infeções (Hogan et al., 2017) e neoplasias, impacto negativo no crescimento e morbidade cardiovascular, como hipertensão, risco aumentado de eventos cardiovasculares, hipercolesterolemia, intolerância à glicose e diabetes mellitus (Bloom & Crutchlow, 2008; Hjelmæsæth et al., 1997).

A diabetes mellitus pós-transplante (PTDM – *Post-Transplantation Diabetes Mellitus*) define-se como a presença de diabetes mellitus após o transplante, independente do tempo de diagnóstico ou se previamente presente, mas não diagnosticada antes do transplante. Este conceito, mais amplo, difere do *New-Onset Diabetes After Transplantation* (NODAT), que inclui apenas os doentes com diabetes de início recente após o transplante (Davidson et al., 2003).

A PTDM exclui doentes com hiperglicemia transitória pós-transplante (HTPT), geralmente causada por stress pós-cirúrgico ou administração de altas doses de glucocorticoides. A HTPT resolve habitualmente nas primeiras semanas após o

transplante, embora também possa surgir mais tardiamente em contexto de infecção aguda ou do tratamento de rejeição (Galindo et al., 2018).

Em idade pediátrica, a PTDM tem uma prevalência de 1-7% (Al-Uzri et al., 2001; Burroughs et al., 2009). Estudos mais recentes mostram que até 1/3 dos doentes adultos não diabéticos submetidos a TR desenvolvem PTDM nos primeiros seis meses pós-TR (Porrini et al., 2016). Apesar do aparente aumento da incidência de PTDM nos últimos anos (Cosio et al., 2001), dados mais recentes da *Organ Procurement and Transplantation Network/Scientific Registry of Transplant Recipients* (OPTN/SRTR, a organização que coordena e supervisiona o sistema nacional de transplantes de órgãos nos Estados Unidos da América) mostram o inverso: no primeiro ano pós-TR, a prevalência de PTDM desceu de 10% (2007) para 4% (2016) e aos 5 anos pós-TR de 16% (2007) para 10% (2012) (Hart et al., 2019; Matas et al., 2015). Estudos com seguimento mais longo mostram incidência aos 2-5 anos pós-TR de 18-33% (Porrini et al., 2016; Woodward et al., 2003).

Quanto às complicações, os recetores adultos de TR que desenvolvem PTDM têm um risco 2 a 3 vezes maior de eventos fatais e não fatais por doença cardiovascular, comparativamente com os doentes não diabéticos (Hjelmesæth et al., 2006; Ojo, 2006). O risco relativo aumentado de morte por doença cardiovascular é 1,5-3 vezes superior nos que têm PTDM vs os que não têm (Ducloux et al., 2005; Kasiske et al., 2003a). A PTDM está associada a um aumento do risco de infecção, incluindo sépsis, com a hiperglicemia possivelmente a alterar a resposta imunológica. Infecções do trato urinário (ITU) e pneumonia são mais frequentes nos doentes submetidos a TR com PTDM (Hogan et al., 2017).

A PTDM tem um efeito adverso na sobrevivência dos doentes. Boudreaux et al., em 1987 encontrou, numa população adulta, uma sobrevivência a um ano de 83% nos doentes com PTDM vs 98% nos que não tinham PTDM (Boudreaux et al., 1987). No entanto, estes dados são de uma época em que se utilizavam altas doses de glucocorticoides e ciclosporina, o que não é a prática atual. Numa análise publicada em 2015 por Gaynor et al., que inclui 628 adultos que foram submetidos a TR, não foi encontrada uma associação entre PTDM e morte com um enxerto funcionante (Gaynor et al., 2015).

O mecanismo pelo qual a PTDM diminui a sobrevivência do enxerto não é claro, podendo estar relacionado com o desenvolvimento de nefropatia diabética e/ou com o aumento da taxa de rejeição decorrente da redução da imunossupressão numa tentativa de controlar a PTDM e as suas complicações (Owda et al., 1999). Os fatores de risco para o desenvolvimento de PTDM dividem-se em modificáveis e não modificáveis. Nos primeiros incluem-se os agentes imunossupressores (corticosteroides, inibidores da calcineurina (em particular o tacrolimus), inibidores do *mammalian target of rapamycin* (mTOR)), a tolerância diminuída à glicose pré-operatória, a obesidade, infeções (vírus da hepatite C, citomegalovírus (CMV)) e a hipomagnesiémia pós-TR (Hayes et al., 2017). Os fatores não modificáveis incluem a ascendência afro-americana, etnia hispânica, história familiar em primeiro grau de diabetes tipo 2, grau de incompatibilidade de *human leukocyte antigens* (HLA) (0 vs 6, como descrito por Kasiske et al. em 2003) e dados do género masculino e cadáveres (Kasiske et al., 2003b; Kyu et al., 2007). Apesar de ser uma entidade amplamente estudada na população adulta submetida a TR, os dados são escassos em pediatria (Acosta-Gualandri et al., 2021; Al-Uzri et al., 2001; Greenspan et al., 2002) e pouco recentes, não refletindo os regimes de imunossupressão atuais e qual o seu impacto a médio-longo prazo neste grupo de doentes.

Assim, decidiu-se realizar uma revisão dos casos de crianças e adolescentes submetidos a TR num centro de referência de TR pediátrico, que desenvolveram PTDM, no que diz respeito a características clínicas, fatores de risco, tratamento e evolução.

Material e Métodos

a. Colheita de dados

Realizou-se um estudo retrospectivo, observacional e transversal, com colheita de dados clínicos e laboratoriais das crianças e adolescentes submetidos a TR desde 1997 até março de 2023 (26 anos), seguidos num centro de referência de TR pediátrico (Unidade de Nefrologia e Transplantação Renal Pediátrica do Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar e Universitário de Lisboa Norte (CHULN)), que desenvolveram PTDM, através da consulta de processos clínicos.

Foram colhidos dados clínicos e demográficos como sexo, etnia, idade no diagnóstico de DRC, etiologia da DRC, TSFR no pré-TR, idade no transplante, idade no diagnóstico de PTDM e terapêutica instituída. Foram também avaliados fatores de risco para PTDM: compatibilidade HLA, serologia de dador e recetor para CMV, imunossupressão de indução e manutenção, índice de Massa Corporal (IMC), glicemia e magneemia.

A investigação foi aprovada pela Comissão de Ética do CHULN.

b. Regime de imunossupressão

De acordo com o protocolo do centro, todos os doentes realizam imunossupressão de indução com micofenolato de mofetil (MMF) 600mg/m²/dose e metilprednisolona 600mg/m² (máximo 1g). De acordo com o risco imunológico, os doentes realizam um antagonista de IL-2 (basiliximab) em D0 e D4 se < 4 incompatibilidades HLA, ou imunoglobulina anti-timocítica (dose cumulativa 7-8 mg/kg) se ≥ 4 incompatibilidades ou se se trata de um segundo TR.

Quanto à imunossupressão de manutenção, todos os doentes realizam imunossupressão tripla: prednisolona (inicialmente 60mg/m²/dia, com redução progressiva até 10mg/m²/dias alternados aos 6 meses pós-TR), micofenolato de mofetil e tacrolimus (dose titulada de acordo com a sua concentração sérica em vale: concentração-alvo de 10-12ng/mL, nos primeiros três meses e 5-7ng/mL posteriormente).

c. Análise estatística

A análise dos dados foi realizada com SPSS, versão 26[®]. A análise foi essencialmente descritiva. Para as variáveis categóricas, as frequências absolutas (n) e relativas (%) de cada classe são apresentadas. Por outro lado, tendo em conta que as variáveis não são normalmente distribuídas e o tamanho reduzido da amostra, as variáveis contínuas são descritas utilizando a mediana e amplitude interquartil (AIQ) (*Think Stats Exploratory Data Analysis in Python*, n.d.).

Resultados

Durante o período de estudo, foram realizados 162 TR pediátricos. Destes, identificaram-se 12 doentes com PTDM. Dois doentes foram excluídos do estudo por dados incompletos. Procedeu-se à análise de 10 doentes com PTDM (6,2% dos doentes submetidos a TR seguidos no centro).

A Tabela 1 apresenta as características da amostra. A Tabela 2 apresenta os resultados da análise estatística relativamente a algumas dessas características.

Relativamente à distribuição da idade atual, dois (n=2) são ainda menores de idade, um (n=1) está entre os 18-21 anos, quatro (n=4) encontram-se entre os 22-25 anos e dois (n=2) têm mais de 25 anos.

A maioria dos doentes é do género masculino (n=7; 70%) e caucasiana (n=6; 60%), com uma idade mediana à data do diagnóstico de DRC de 7,5 anos (mínimo 0,1; máximo 16,3). Um dos doentes faleceu devido a um sarcoma de Kaposi aos 19 anos, dois anos após o TR.

O tempo mediano de seguimento dos doentes desde o diagnóstico de DRC foi de 9,3 anos (mínimo 1,7; máximo 17,9).

A mediana de idade no TR foi de 15,9 anos, com valores mínimo e máximo de 5,1 e 17,7 anos, respetivamente.

A doença renal primária mais prevalente corresponde às anomalias congénitas do rim e trato urinário (*Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract – CAKUT*) (n=4, 40%).

Quatro doentes (40%) foram submetidos a TR *preemptive* (sem terapêutica de substituição da função renal (TSFR) prévia), cinco doentes (50%) realizaram diálise peritoneal (DP) e um doente (10%) realizou DP e hemodiálise (HD). A mediana de tempo em TSFR foi de 19,5 meses (mínimo 5 meses, máximo 46 meses).

Quanto ao tipo de TR, todos os doentes realizaram transplante de dador cadáver. Quanto ao grau de compatibilidade de HLA, seis doentes (60%) tinham ≥ 4 incompatibilidades HLA.

Todos os doentes realizaram imunossupressão de indução com MMF e metilprednisolona. Seis doentes realizaram timoglobulina e quatro realizaram

basiliximab. Quanto à imunossupressão de manutenção, todos os doentes realizaram imunossupressão tripla com prednisolona, antiproliferativo e tacrolimus. Nove doentes realizaram o MMF como anti-proliferativo e um doente teve necessidade de *switch* para azatioprina, devido a efeitos adversos associados ao MMF.

Relativamente ao *status* CMV dador (D)/recetor (R), a maioria era D (+) / R (+) (n=6, 60%).

A mediana de tempo desde o TR até ao diagnóstico de PTDM foi de 58 dias (mínimo 9 dias, máximo 2417 dias): 40% tiveram o diagnóstico no primeiro mês pós-TR (3/4 nos primeiros 14 dias), 30% no segundo mês pós-TR e 30% após o segundo mês (um doente teve o diagnóstico 6,7 anos após TR). O doente com o diagnóstico mais tardio de PTDM, é o único que é portador da mutação no gene HNF-1 β (*hepatocyte nuclear factor-1 beta*). A mãe deste doente apresenta a mesma mutação, mas com um fenótipo renal menos grave e desconhece-se se tinha diabetes.

Em nenhum dos doentes foi descrita história de antecedentes familiares de DM.

Tabela 1. Caracterização das crianças e adolescentes com PTDM

<i>Caraterísticas da amostra</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Sexo		
Masculino	7	70%
Etnia		
Caucasiana	6	60%
Negra	3	30%
Outra	1	10%
Idade no diagnóstico de Doença Renal Crónica (DRC)		
< 5 anos	5	50%
5-10 anos	0	0%
11-15 anos	4	40%
> 15 anos	1	10%
Etiologia da DRC		
CAKUT	4	40%
Doença glomerular primária	2	20%
Nefronftosis	1	10%
Não identificada	3	30%
TSFR		
Diálise Peritoneal	5	50%
Diálise Peritoneal + Hemodiálise	1	10%
HLA mismatch		
<4	4	40%
≥4	6	60%
Status CMV dador-recetor		
D (+) / R (+)	6	60%
D (+) / R (-)	1	10%
D (-) / R (+)	2	20%
D (-) / R (-)	1	10%
Dador		
Cadáver	10	100%
Duração pós-TR até PTDM		
< 14 dias	3	30%
15 – 30 dias	1	10%
31 – 60 dias	3	30%
> 60 dias	3	30%

Tabela 2. Análise estatística de características da amostra

<i>Amostra (n=10)</i>			
	Mediana	Amplitude Interquartil	Valor mínimo/máximo
Idade atual	22,6	[19 ; 25,95]	12,1 – 28,3
Idade no diagnóstico de DRC	7,5	[0,28 ; 15,23]	0,1 – 16,3
Idade no TR	15,9	[13,05 ; 16,9]	5,1 – 17,7
Duração pós-TR até PTDM	58	[19,75 ; 64,5]	9 - 2417

Diagnóstico e tratamento da PTDM

Na tabela 3 procedeu-se à caracterização da PTDM.

No momento do diagnóstico de PTDM, dois doentes realizaram prova de tolerância à glicose oral (PTGO) com valores de 211mg/dL e 325mg/dL. Dois doentes realizaram monitorização contínua da glicemia para diagnóstico e os restantes (cinco) com valores pré-prandiais, cuja mediana foi 211mg/dL (mínimo 125, máximo 349). Sem dados relativos ao diagnóstico de um doente.

Verificou-se um aumento substancial dos valores de glicemia desde o TR até ao diagnóstico de PTDM: elevação mediana de 125 mg/dL (AIQ foi [+58;+202,5]).

Relativamente à terapêutica instituída para a PTDM, a maioria (50%) dos doentes fez um regime de insulina de ação prolongada e metformina. Em todos os doentes, foi também receitada uma insulina de ação rápida a realizar consoante os valores da glicemia. Um dos doentes iniciou hormona de crescimento recombinante três meses após o início da insulino terapia por baixa estatura franca, o que se associou a mau controlo metabólico, tendo suspenso o tratamento hormonal após 14 dias.

O tempo mediano de seguimento dos doentes após diagnóstico de PTDM foi de 1,25 anos (mínimo 0,3; máximo 4,9).

Fatores de risco para PTDM

Quanto aos fatores de risco modificáveis para PTDM, procedeu-se à avaliação de: terapêutica imunossupressora, obesidade, infeções e hipomagnesemia.

- Terapêutica imunossupressora

No que diz respeito à corticoterapia, verificou-se que a dose cumulativa de corticoides (ajustada à superfície corporal), foi semelhante à dos outros doentes com o mesmo tempo de seguimento pós-TR, com exceção do doente com o diagnóstico mais tardio (6,5 anos pós-TR), que realizou três ciclos de pulsos de corticoides por suspeita de rejeição (nos primeiros seis meses pós-TR).

Em três casos, os níveis séricos de tacrolimus estiveram aumentados nas semanas anteriores ao diagnóstico.

- Obesidade

Após o TR, a mediana de percentil de IMC foi de 34,5 (mínimo 10, máximo 88). No momento do diagnóstico de PTDM, a mediana do percentil de IMC foi de 41 (mínimo 10, máximo 91). Apenas um doente apresentou IMC compatível com excesso de peso (P85-97), tanto após o TR como no diagnóstico de PTDM, e nenhum teve IMC compatível com obesidade (P>97). Sem dados relativos ao IMC no momento do diagnóstico de PTDM num dos doentes.

- Infeções

No que diz respeito à infeção por CMV, apenas um doente teve carga positiva ligeira transitória (740 UI/mL) durante a vigilância, sem evidência de doença, pelo que não realizou terapêutica antiviral dirigida.

Nenhum doente teve diagnóstico de hepatite C. Um doente teve síndrome nefrótico secundário a infeção por hepatite B.

- Hipomagnesemia

No momento do diagnóstico de PTDM, a mediana dos níveis de magnesemia foi 1,7 mg/dL (mínimo 1; máximo 1,9). Seis (60%) doentes apresentaram valores de hipomagnesemia (< 1,8 mg/dL) no momento do diagnóstico de PTDM. Apenas um dos doentes realizou suplementação com magnésio oral, neste caso o doente com o valor mínimo de 1 mg/dL.

Quanto aos fatores de risco não modificáveis, nenhum doente era de ascendência hispânica ou afro-americana, não havia história familiar em primeiro grau de diabetes mellitus tipo 2. Como já referido, todos os TR foram de dador cadáver e seis (60%) doentes tinham ≥ 4 incompatibilidades HLA. Relativamente ao género do dador apenas sabemos que era feminino em dois casos, masculino em outros dois e desconhecido nos restantes seis casos.

Para avaliar a presença de correlações estatisticamente relevantes foi aplicado o coeficiente de correlação de Spearman. A variação de glicemia correlaciona-se com glicemia ao diagnóstico PTDM ($p=0.001$).

Tabela 3. Análise estatística dos fatores de risco

	<i>Amostra (n=10)</i>		
	Mediana	Amplitude Interquartil	Valor mínimo/máximo
Dose cumulativa de corticoterapia (mg/m²)	1906,25	[1166,25 ; 2302,5]	1000 - 11850
Glicemia (mg/dL)			
No TR	100	[91 ; 119]	77 - 155
No diagnóstico de PTDM	211	[163,5 ; 301,5]	125 - 349
Variação	+125	[+58 ; +202,5]	-11 - +236
IMC (percentil)			
No TR	34,5	[14 ; 49]	10 - 88
No diagnóstico de PTDM	41	[17 ; 70]	10 - 91
Variação	+3	[-0,5 ; +21]	-18 - +52
Magnesemia (mg/dL)			
No TR	2,2	[1,78 ; 2,33]	1,5 - 2,5
No diagnóstico de PTDM	1,7	[1,35 ; 1,8]	1 - 1,9
Variação	-0,5	[-0,7 ; -0,15]	-1,3 - -0,2

Discussão

No período de estudo, foram identificados 12 doentes com PTDM, o que corresponde a uma prevalência de 7,4%, a qual é similar à descrita em séries pediátricas (1-7%) (Al-Uzri et al., 2001; Burroughs et al., 2009).

A maioria dos doentes é do género masculino (70%), o que é reflexo da epidemiologia da DRC.

Quanto à distribuição da idade no momento do diagnóstico de PTDM, todos os doentes eram adolescentes, tendo o mais novo 12 anos e 2 meses e o mais velho 17 anos e 8 meses. No nosso centro, o TR é mais frequente nos adolescentes.

Apesar dos antecedentes familiares de diabetes mellitus serem um fator de risco para a PTDM e de uma mãe ter a mutação HNF-1 β , nenhum doente tinha história familiar direta de diabetes.

Diagnóstico e tratamento da PTDM

Como seria de esperar, a variação de glicemia correlaciona-se com glicemia ao diagnóstico PTDM ($p=0.001$).

Analisando a variação da glicemia entre os momentos do TR e do diagnóstico de PTDM, a mediana foi de +125 mg/dL, o que mostra um aumento substancial num período de tempo curto (mediana de 58 dias).

A DM tem aumentado de prevalência em crianças e adolescentes nas últimas décadas (Divers et al., 2020). Um mau controlo metabólico associa-se a múltiplas complicações, com consequências a médio e longo prazo. As complicações são as mesmas dos adultos, com a diferença que surgem mais precocemente na vida e têm impacto na esperança de vida destes doentes. Estas incluem doenças cardiovasculares, doenças renais, problemas de visão, neuropatia e um risco aumentado para doenças autoimunes (Pinhas-Hamiel & Zeitler, 2007).

A nefropatia diabética é uma das principais causas de DRC na idade adulta. Estes doentes pediátricos já têm DRC, portanto o facto de desenvolverem diabetes ainda compromete mais a sobrevida do enxerto renal.

Na pediatria tem que haver um esforço que envolva a criança, os pais ou cuidadores, profissionais de saúde e inclusive os funcionários da escola que frequenta. Tudo para que se assegure uma monitorização adequada dos níveis de glicemia, a administração da medicação, a adesão a uma dieta equilibrada e saudável a prática de atividade física regular e a manutenção de um peso adequado.

Um diagnóstico de diabetes pode afetar significativamente o bem-estar emocional e a qualidade de vida destas crianças, que passam a ter duas doenças crónicas. Além disso, trata-se de mais uma consulta a que a criança precisa de ir e mais complicações que a criança precisa de vigiar e monitorizar.

Dados sugerem que a terapia precoce com insulina após o transplante em doentes adultos submetidos a TR diminui a incidência de PTDM (Mittal et al., 2015).

Fatores de risco para PTDM

Quanto aos fatores de risco modificáveis para PTDM, procedeu-se à avaliação de: terapêutica imunossupressora, obesidade, infeções e hipomagnesemia.

- Terapêutica imunossupressora

A terapêutica imunossupressora acarreta um risco maior de complicações, como intolerância à glicose e diabetes mellitus (Bloom & Crutchlow, 2008; Hjelmæsæth et al., 1997). Apesar de fundamentais no sucesso do TR, os imunossupressores associam-se a um risco de PTDM (Bloom & Crutchlow, 2008; Hjelmæsæth et al., 1997).

Os protocolos de imunossupressão são estabelecidos por cada centro, compreendendo habitualmente as mesmas três classes de fármacos. Contudo, ao longo dos anos, tem-se procedido a uma tentativa de usar regimes sem corticoides ou com doses menores e a um *switch* de ciclosporina A (CsA) por tacrolimus numa tentativa de minimizar os efeitos adversos. No entanto, embora o tacrolimus seja habitualmente mais bem tolerado e com menos efeitos adversos que a CsA, nomeadamente menor risco de nefrotoxicidade (Ekberg et al., 2007), associa-se a um risco acrescido de PTDM (Heisel et al., 2004).

Em todos os casos iniciou-se tacrolimus, com exceção de um doente que começou o tratamento com CsA, mas teve disfunção associada à mesma e fez *switch* para tacrolimus. Em três casos, os níveis séricos de tacrolimus estiveram aumentados nas semanas anteriores ao diagnóstico. O facto de todos os nossos doentes terem realizado tacrolimus é relevante, sobretudo nos casos em que foram verificados níveis séricos aumentados, visto que este associa-se mais a PTDM do que a CsA (Heisel et al., 2004; Van Hooff et al., 2005; Vincenti et al., 2007).

Por outro lado, a CsA associa-se mais a dislipidemia em comparação com o tacrolimus (Krämer et al., 2005), o que contribui para as complicações cardiovasculares.

Surge então a hipótese de trocar tacrolimus por CsA em doentes de maior risco de desenvolverem PTDM, como uma estratégia alternativa de prevenção da PTDM. No entanto, é necessário ponderar numa balança o peso dos riscos vs benefícios pelos efeitos adversos da CsA.

Relativamente à corticoterapia, verificou-se que a dose cumulativa de corticoides (ajustada à superfície corporal), foi semelhante à dos outros doentes com o mesmo tempo de seguimento pós-TR. Na maioria dos casos não se registaram episódios de suspeita de rejeição aguda, mas em três (30%) doentes foi necessário realizar pulsos de metilprednisolona.

O ajuste da terapêutica de imunossupressão com o objetivo de melhorar a tolerância à glicose pode ser considerado em pacientes com PTDM. O regime da corticoterapia deve ser individualizado, nomeadamente a possível suspensão de corticoides ou a evicção dos regimes de corticoides em dias alternados (Gajardo et al., 2021; Webb et al., 2015).

No entanto, o potencial benefício deve ser ponderado em relação ao risco de rejeição do enxerto. A dose da corticoterapia deve ser diminuída o mais rápido possível, mas não é recomendado que se retire por completo. Num estudo conduzido na Noruega por Hjelmesaeth et al. em 2001, a redução da dose de prednisolona de 10mg/dia para 5 mg/dia foi associada a uma diminuição na intolerância à glicose de 55% para 34% após 1 ano (Hjelmæsæth et al., 2001). Embora possa reduzir a incidência de PTDM, se retirarmos por completo a

corticoterapia uma proporção significativa de doentes pode desenvolver rejeição que requer reinstituição da mesma (Hollander et al., 1997).

- **Obesidade**

Para analisarmos este fator de risco utilizamos os valores do IMC e calculamos os respectivos percentis com base no sexo e idade de cada doente. Os resultados, apesar de escassos, mostram um aumento do percentil de IMC após o TR. Apenas um doente teve um IMC compatível com excesso de peso (P85-97).

Os estudos que identificam a obesidade como fator de risco para a PTDM são todos em população adulta (Kasike et al., 2003b; Shah et al., 2006).

A obesidade tem tido um aumento de prevalência em todo o mundo (A et al., 2017). Afeta crianças de todas as idades, etnias e níveis socioeconómicos. É considerada um problema de saúde pública global e está associada a consequências físicas e psicológicas para a saúde. As crianças obesas têm maior risco de desenvolver condições crónicas, como a DM tipo 2, doenças cardiovasculares, hipertensão arterial, asma, esteatose hepática e problemas musculoesqueléticos (A et al., 2017).

- **Hipomagnesemia**

60% dos doentes apresentaram valores de hipomagnesemia no momento do diagnóstico de PTDM.

Estudos que avaliaram a associação entre os níveis séricos de magnésio e o desenvolvimento de PTDM mostraram resultados contraditórios. Apesar da maioria apoiar a hipótese da hipomagnesemia como fator de risco para PTDM (Augusto et al., 2014; Garg et al., 2014; Huang et al., 2016), há pelo menos um estudo que conclui que a hipomagnesemia não é fator de risco (Santos et al., 2010). Por outro lado, o uso de inibidores da calcineurina associa-se ao desenvolvimento de PTDM, mas, em grande parte, esse efeito parece ser atribuído à indução de hipomagnesemia (Van Laecke et al., 2009).

Quanto aos fatores de risco não modificáveis, todos os doentes realizaram TR de dador cadáver. Dos 162 TR realizados no período em estudo, apenas 11,7% foram de dador vivo, o que impossibilita qualquer relação estatística.

Conforme descrito por Shah et al., em 2006, num estudo numa população adulta com 15.309 doentes, a percentagem de PTDM em casos com dador cadáver (11,1%) foi superior à dos casos com dador vivo (9,3%) (Shah et al., 2006).

Apesar da pequena amostra, 60% dos doentes tinham ≥ 4 incompatibilidades, mostrando de facto um ligeiro predomínio de maior incompatibilidade HLA no risco de desenvolvimento de PTDM, embora sem significado estatístico, tal como descrito na literatura (risco relativo de 1,3 para desenvolver PTDM (Kasiske et al., 2003b)).

Diálise

Além dos fatores de risco cardiovascular já referidos, como a obesidade e a DM, seis doentes realizaram diálise, o que também contribui para doença cardiovascular: doença isquémica do coração, doença cerebrovascular, insuficiência cardíaca, paragem cardíaca/arritmias, cardiomiopatia (Galiyeva et al., 2020).

Nas crianças submetidas a TR, trata-se de mais um fator a contribuir para o risco de morte precoce, para além da sua já conhecida DRC. A maioria destes doentes será eventualmente candidata a um segundo TR ainda enquanto jovem adulto.

Mutação no gene HNF-1 β

Tal como referido, um dos doentes era portador da mutação no gene HNF-1 β . Este gene codifica um fator de transcrição que regula o desenvolvimento e a função mitocondrial e é expresso no rim, pâncreas, fígado e sistema reprodutor. Trata-se de uma doença de transmissão autossómica dominante, com uma grande variabilidade intrafamiliar, sem correlação entre genótipo e fenótipo. Do ponto de vista renal, é causa de doença glomeruloquística, cujo espetro vai desde falência renal in útero até formas mais ligeiras com função renal normal em idade adulta (*Renal Cystic Diseases in Children - UpToDate*, n.d.).

Este gene tem um papel importante no desenvolvimento e função do pâncreas e a sua mutação foi identificada como a causa para *Maturity-Onset Diabetes of the Young 5* (MODY 5). Trata-se de uma mutação com um fenótipo variável em termos de gravidade, desde a forma de portador assintomático, até quadros com diabetes de maior gravidade (Bellanné-Chantelot et al., 2004).

Deste modo, estes doentes têm um risco acrescido de diabetes mellitus, independentemente do TR, pelo que carecem de uma vigilância mais estreita e em articulação com a endocrinologia e nutrição. Adicionalmente, o regime de imunossupressão deve ser individualizado, nomeadamente no que concerne a esquemas de imunossupressão com redução mais rápida e eventual suspensão de corticoides, evicção dos regimes de corticoides em dias alternados e preferência da ciclosporina A (CsA) em detrimento de tacrolimus.

Pontos fortes e Limitações

Os pontos fortes do nosso estudo incluem o facto de tratar-se do primeiro estudo nacional sobre este tema, no maior centro de TR nacional, que mesmo a nível internacional, tem um nível muito reduzido de trabalhos. Numa pesquisa por trabalhos semelhantes, de referir um estudo canadiano com 142 TR pediátricos, entre 1995 e 2016, no Hospital Pediátrico da British Columbia, em Vancouver (Acosta-Gualandri et al., 2021), um relatório da NAPRTCS (Estudo Cooperativo de Transplante Renal Pediátrico Norte-Americano) com 36 crianças, de um período entre 1992 e 1997 (Al-Uzri et al., 2001) e ainda uma caracterização de 16 crianças transplantadas renais, de um período entre 1986 e 1999, na Universidade da Califórnia em São Francisco, EUA (Greenspan et al., 2002).

Além disso, a população considerável avaliada e o longo período de acompanhamento – geralmente até a transição para o serviço de adultos – são fatores significativos.

As grandes limitações deste estudo incluem o reduzido número de doentes e o facto de se tratar de um estudo retrospectivo. A colheita de dados foi realizada sobretudo com consulta dos processos clínicos, o que pode introduzir algum viés devido à possível imprecisão de dados, à possível omissão de algumas

intervenções e dados incompletos. Dados os números diminutos, é importante fazer um estudo multicêntrico prospetivo para caracterizar melhor a PTDM em pediatria e o seu impacto a médio-longo prazo.

Conclusão

O nosso estudo descreveu as características clínicas das crianças e adolescentes submetidos a TR num período de 26 anos, que desenvolveram PTDM. A maioria dos doentes é do género masculino, todos receberam enxerto de dador cadáver e a maioria tinha ≥ 4 incompatibilidades HLA. Verificou-se também que a maioria teve um aumento no percentil do IMC desde o TR até ao diagnóstico de PTDM e hipomagnesemia no mesmo período.

É imprescindível desenvolver imunossuppressores de eficácia pelo menos semelhante aos utilizados, mas com menos efeitos adversos. Não devemos esquecer também o papel fundamental de uma imunossupressão individualizada, tendo em conta as necessidades de cada doente. Dada a importância desta entidade e a escassez de dados pediátricos é imperativo que se efetuem estudos prospetivos multicêntricos.

Bibliografia

- A, A., MH, F., MB, R., P, S., K, E., A, L., L, M., AH, M., M, M.-L., M, N., JS, S., T, V., KH, A., C, A., MB, A., Z, A.-A., A, A., R, A.-R., AT, A., ... CJL, M. (2017). Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *The New England Journal of Medicine*, 377(1), 13–27. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1614362>
- Acosta-Gualandri, A., Blydt-Hansen, T., Islam, N., & Amed, S. (2021). Risk Factors for Developing Posttransplant Diabetes After Pediatric Kidney Transplant in a Canadian Tertiary Care Children’s Hospital Between 1995 and 2016. *Canadian Journal of Diabetes*, 45(5), 481–489. <https://doi.org/10.1016/J.JCJD.2021.05.004>
- Al-Uzri, A., Stablein, D. M., & Cohn, R. A. (2001). Posttransplant diabetes mellitus in pediatric renal transplant recipients: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Transplantation*, 72(6), 1020–1024. <https://doi.org/10.1097/00007890-200109270-00007>
- Augusto, J. F., Subra, J. F., Duveau, A., Rakotonjanahary, J., Dussaussoy, C., Picquet, J., Croue, A., Villemain, F., Onno, C., & Sayegh, J. (2014). Relation between pretransplant magnesemia and the risk of new onset diabetes after transplantation within the first year of kidney transplantation. *Transplantation*, 97(11), 1155–1160. <https://doi.org/10.1097/01.TP.0000440950.22133.A1>
- Bellanné-Chantelot, C., Chauveau, D., Gautier, J. F., Dubois-Laforgue, D., Clauin, S., Beaufile, S., Wilhelm, J. M., Boitard, C., Noël, L. H., Velho, G., & Timsit, J. (2004). Clinical spectrum associated with hepatocyte nuclear factor-1beta mutations. *Annals of Internal Medicine*, 140(7). <https://doi.org/10.7326/0003-4819-140-7-200404060-00009>
- Bloom, R. D., & Crutchlow, M. F. (2008). New-onset diabetes mellitus in the kidney recipient: diagnosis and management strategies. *Clinical Journal of*

- the American Society of Nephrology: CJASN*, 3 Suppl 2(Suppl 2).
<https://doi.org/10.2215/CJN.02650707>
- Boudreaux, J. P., McHugh, L., Canafax, D. M., Ascher, N., Sutherland, D. E. R., Payne, W., Simmons, R. L., Najarian, J. S., & Fryd, D. S. (1987). The impact of cyclosporine and combination immunosuppression on the incidence of posttransplant diabetes in renal allograft recipients. *Transplantation*, 44(3), 376–384. <https://doi.org/10.1097/00007890-198709000-00010>
 - Burroughs, T. E., Swindle, J. P., Salvalaggio, P. R., Lentine, K. L., Takemoto, S. K., Bunnapradist, S., Brennan, D. C., & Schnitzler, M. A. (2009). Increasing incidence of new-onset diabetes after transplant among pediatric renal transplant patients. *Transplantation*, 88(3), 367–373. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3181ae67f0>
 - Cosio, F. G., Pesavento, T. E., Osei, K., Henry, M. L., & Ferguson, R. M. (2001). Post-transplant diabetes mellitus: increasing incidence in renal allograft recipients transplanted in recent years. *Kidney International*, 59(2), 732–737. <https://doi.org/10.1046/J.1523-1755.2001.059002732.X>
 - Davidson, J., Wilkinson, A., Dantal, J., Dotta, F., Haller, H., Hernández, D., Kasiske, B. L., Kiberd, B., Krentz, A., Legendre, C., Marchetti, P., Markell, M., Van Der Woude, F. J., & Wheeler, D. C. (2003). New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003. *Transplantation*, 75(10 Suppl). <https://doi.org/10.1097/01.TP.0000069952.49242.3E>
 - Divers, J., Mayer-Davis, E. J., Lawrence, J. M., Isom, S., Dabelea, D., Dolan, L., Imperatore, G., Marcovina, S., Pettitt, D. J., Pihoker, C., Hamman, R. F., Saydah, S., & Wagenknecht, L. E. (2020). Trends in Incidence of Type 1 and Type 2 Diabetes Among Youths - Selected Counties and Indian Reservations, United States, 2002-2015. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69(6), 161–165. <https://doi.org/10.15585/MMWR.MM6906A3>

- Ducloux, D., Kazory, A., & Chalopin, J. M. (2005). Posttransplant diabetes mellitus and atherosclerotic events in renal transplant recipients: a prospective study. *Transplantation*, 79(4), 438–443. <https://doi.org/10.1097/01.TP.0000151799.98612.EB>
- Ekberg, H., Tedesco-Silva, H., Demirbas, A., Vítko, Š., Nashan, B., Gürkan, A., Margreiter, R., Hugo, C., Grinyó, J. M., Frei, U., Vanrenterghem, Y., Daloz, P., & Halloran, P. F. (2007). Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *The New England Journal of Medicine*, 357(25), 2562–2575. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA067411>
- Gajardo, M., Delucchi, A., Pérez, D., Cancino, J. M., Gálvez, C., Ledezma, X., Ceballos, M. L., Lillo, A. M., Cano, F., Guerrero, J. L., Rojo, A., Azócar, M., González, G., Pinilla, C., Correa, R., & Toro, L. (2021). Long-term outcome of early steroid withdrawal in pediatric renal transplantation. *Pediatric Transplantation*, 25(8). <https://doi.org/10.1111/PETR.14096>
- Galindo, R. J., Fayfman, M., & Umpierrez, G. E. (2018). Perioperative Management of Hyperglycemia and Diabetes in Cardiac Surgery Patients. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 47(1), 203–222. <https://doi.org/10.1016/J.ECL.2017.10.005>
- Galiyeva, D. B., Jackson, C. A., Wild, S. H., Burns, S., Hughes, D., Traynor, J. P., Metcalfe, W., & Halbesma, N. (2020). Long-term all-cause mortality and cardiovascular outcomes in Scottish children after initiation of renal replacement therapy: a national cohort study. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*, 35(4), 677–685. <https://doi.org/10.1007/S00467-019-04430-4>
- Garg, N., Weinberg, J., Ghai, S., Bradauskaite, G., Nuhn, M., Gautam, A., Kumar, N., Francis, J., & Chen, J. L. T. (2014). Lower magnesium level associated with new-onset diabetes and pre-diabetes after kidney transplantation. *Journal of Nephrology*, 27(3), 339–344. <https://doi.org/10.1007/S40620-014-0072-1>
- Gaynor, J. J., Ciancio, G., Guerra, G., Sageshima, J., Hanson, L., Roth, D., Goldstein, M. J., Chen, L., Kupin, W., Mattiazzi, A., Tueros, L., Flores, S.,

- Barba, L. J., Lopez, A., Rivas, J., Ruiz, P., Vianna, R., & Burke, G. W. (2015). Single-centre study of 628 adult, primary kidney transplant recipients showing no unfavourable effect of new-onset diabetes after transplant. *Diabetologia*, *58*(2), 334–345. <https://doi.org/10.1007/S00125-014-3428-0>
- Greenspan, L. C., Gitelman, S. E., Leung, M. A., Glidden, D. V., & Mathias, R. S. (2002). Increased incidence in post-transplant diabetes mellitus in children: a case-control analysis. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*, *17*(1), 1–5. <https://doi.org/10.1007/S004670200000>
 - Harambat, J., Van Stralen, K. J., Kim, J. J., & Tizard, E. J. (2012). Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*, *27*(3), 363–373. <https://doi.org/10.1007/S00467-011-1939-1>
 - Hart, A., Smith, J. M., Skeans, M. A., Gustafson, S. K., Wilk, A. R., Castro, S., Robinson, A., Wainright, J. L., Snyder, J. J., Kasiske, B. L., & Israni, A. K. (2019). OPTN/SRTR 2017 Annual Data Report: Kidney. *American Journal of Transplantation : Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, *19* Suppl 2(S2), 19–123. <https://doi.org/10.1111/AJT.15274>
 - Hayes, W., Boyle, S., Carroll, A., Bockenbauer, D., & Marks, S. D. (2017). Hypomagnesemia and increased risk of new-onset diabetes mellitus after transplantation in pediatric renal transplant recipients. *Pediatric Nephrology*, *32*(5), 879–884. <https://doi.org/10.1007/s00467-016-3571-6>
 - Heisel, O., Heisel, R., Balshaw, R., & Keown, P. (2004). New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Transplantation : Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, *4*(4), 583–595. <https://doi.org/10.1046/J.1600-6143.2003.00372.X>
 - Hjelmæsæth, J., Hartmann, A., Kofstad, J., Egeland, T., Stenstrøm, J., & Fauchald, P. (2001). Tapering off prednisolone and cyclosporin the first

- year after renal transplantation: the effect on glucose tolerance. *Nephrology, Dialysis, Transplantation : Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 16(4), 829–835. <https://doi.org/10.1093/NDT/16.4.829>
- Hjelmesæth, J., Hartmann, A., Kofstad, J., Stenstrøm, J., Leivestad, T., Egeland, T., & Fauchald, P. (1997). Glucose intolerance after renal transplantation depends upon prednisolone dose and recipient age. *Transplantation*, 64(7), 979–983. <https://doi.org/10.1097/00007890-199710150-00008>
 - Hjelmesæth, J., Hartmann, A., Leivestad, T., Holdaas, H., Sagedal, S., Olstad, M., & Jenssen, T. (2006). The impact of early-diagnosed new-onset post-transplantation diabetes mellitus on survival and major cardiac events. *Kidney International*, 69(3), 588–595. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000116>
 - Hogan, J., Pietrement, C., Sellier-Leclerc, A. L., Louillet, F., Salomon, R., Macher, M. A., Berard, E., & Couchoud, C. (2017). Infection-related hospitalizations after kidney transplantation in children: incidence, risk factors, and cost. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*, 32(12), 2331–2341. <https://doi.org/10.1007/S00467-017-3737-X>
 - Hollander, A. A., Hene, R. J., Hermans, J., van Es, L. A., & van der Woude, F. J. (1997). Late prednisone withdrawal in cyclosporine-treated kidney transplant patients: a randomized study. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 8(2), 294–301. <https://doi.org/10.1681/ASN.V82294>
 - Huang, J. W., Famure, O., Li, Y., & Kim, S. J. (2016). Hypomagnesemia and the Risk of New-Onset Diabetes Mellitus after Kidney Transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 27(6), 1793–1800. <https://doi.org/10.1681/ASN.2015040391>
 - Kasiske, B. L., Snyder, J. J., Gilbertson, D., & Matas, A. J. (2003a). Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *American Journal of Transplantation : Official Journal of the American Society of*

- Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 3(2), 178–185. <https://doi.org/10.1034/J.1600-6143.2003.00010.X>
- Kasiske, B. L., Snyder, J. J., Gilbertson, D., & Matas, A. J. (2003b). Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *American Journal of Transplantation : Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 3(2), 178–185. <https://doi.org/10.1034/J.1600-6143.2003.00010.X>
 - Krämer, B. K., Montagnino, G., del Castillo, D., Margreiter, R., Sperschneider, H., Olbricht, C. J., Krüger, B., Ortuño, J., Köhler, H., Kunzendorf, U., Stummvoll, H. K., Taberner, J. M., Mühlbacher, F., Rivero, M., Arias, M., Dietl, K. H., del Castillo, D., Pascual, J., Olbricht, C., ... Schleibner, S. (2005). Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporin A microemulsion in renal transplantation: 2 year follow-up results. *Nephrology, Dialysis, Transplantation : Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 20(5), 968–973. <https://doi.org/10.1093/NDT/GFH739>
 - Kyu, Y. H., Myoung, S. K., Yu, S. K., Eun, S. K., Jae, H. N., So, H. K., Chung, M. N., Chul, W. A., Bong, S. C., Soon, I. K., & Hyun, C. L. (2007). Risk factors associated with the onset and progression of posttransplantation diabetes in renal allograft recipients. *Diabetes Care*, 30(3), 609–615. <https://doi.org/10.2337/DC06-1277>
 - Matas, A. J., Smith, J. M., Skeans, M. A., Thompson, B., Gustafson, S. K., Stewart, D. E., Cherikh, W. S., Wainright, J. L., Boyle, G., Snyder, J. J., Israni, A. K., & Kasiske, B. L. (2015). OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: kidney. *American Journal of Transplantation : Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 15 Suppl 2, 1–34. <https://doi.org/10.1111/AJT.13195>
 - Mittal, S., Franklin, R. H., Policola, C., Sharples, E., Friend, P. J., & Gough, S. C. L. (2015). Early postoperative continuous glucose monitoring in pancreas transplant recipients. *Transplant International : Official Journal*

- of the European Society for Organ Transplantation*, 28(5), 604–609.
<https://doi.org/10.1111/TRI.12541>
- Ojo, A. O. (2006). Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation*, 82(5), 603–611.
<https://doi.org/10.1097/01.tp.0000235527.81917.fe>
 - Owda, A. K., Abdallah, A. H., Haleem, A., Hawas, F. A., Mousa, D., Fedail, H., Al-Sulaiman, M. H., & Al-Khader, A. A. (1999). De novo diabetes mellitus in kidney allografts: nodular sclerosis and diffuse glomerulosclerosis leading to graft failure. *Nephrology, Dialysis, Transplantation : Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 14(8), 2004–2007.
<https://doi.org/10.1093/NDT/14.8.2004>
 - Pinhas-Hamiel, O., & Zeitler, P. (2007). Acute and chronic complications of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Lancet (London, England)*, 369(9575), 1823–1831. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60821-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60821-6)
 - Porrini, E. L., Díaz, J. M., Moreso, F., Mallén, P. I. D., Torres, I. S., Ibernón, M., Bayés-Genís, B., Benitez-Ruiz, R., Lampreabe, I., Lauzurrica, R., Osorio, J. M., Osuna, A., Domínguez-Rollán, R., Ruiz, J. C., Jiménez-Sosa, A., González-Rinne, A., Marrero-Miranda, D., Macía, M., García, J., & Torres, A. (2016). Clinical evolution of post-transplant diabetes mellitus. *Nephrology, Dialysis, Transplantation : Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 31(3), 495–505. <https://doi.org/10.1093/NDT/GFV368>
 - *Renal cystic diseases in children - UpToDate*. (n.d.). Retrieved July 26, 2023, from https://www.uptodate.com/contents/renal-cystic-diseases-in-children?search=renal%20cystic%20disease%20in%20children&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
 - Santos, L., Rodrigo, E., Piera, C., Robledo, C., Palomar, R., Gómez-Alamillo, C., Gonzalez-Cotorruelo, J., & Arias, M. (2010). Elevated serum gamma-glutamyltransferase and hypomagnesemia are not related with new-onset

- diabetes after transplantation. *Transplantation Proceedings*, 42(8), 2914–2916. <https://doi.org/10.1016/J.TRANSPROCEED.2010.07.057>
- Shah, T., Kasravi, A., Huang, E., Hayashi, R., Young, B., Cho, Y. W., & Bunnapradist, S. (2006). Risk factors for development of new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Transplantation*, 82(12), 1673–1676. <https://doi.org/10.1097/01.TP.0000250756.66348.9A>
 - *Think Stats Exploratory Data Analysis in Python*. (n.d.).
 - Van Hooff, J. P., Christiaans, M. H. L., & Van Duijnhoven, E. M. (2005). Tacrolimus and posttransplant diabetes mellitus in renal transplantation. *Transplantation*, 79(11), 1465–1469. <https://doi.org/10.1097/01.TP.0000157870.21957.E5>
 - Van Laecke, S., Van Biesen, W., Verbeke, F., De Bacquer, D., Peeters, P., & Vanholder, R. (2009). Posttransplantation hypomagnesemia and its relation with immunosuppression as predictors of new-onset diabetes after transplantation. *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 9(9), 2140–2149. <https://doi.org/10.1111/J.1600-6143.2009.02752.X>
 - Vincenti, F., Friman, S., Scheuermann, E., Rostaing, L., Jenssen, T., Campistol, J. M., Uchida, K., Pescovitz, M. D., Marchetti, P., Tuncer, M., Citterio, F., Wiecek, A., Chadban, S., El-Shahawy, M., Budde, K., & Goto, N. (2007). Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 7(6), 1506–1514. <https://doi.org/10.1111/J.1600-6143.2007.01749.X>
 - Webb, N. J. A., Douglas, S. E., Rajai, A., Roberts, S. A., Grenda, R., Marks, S. D., Watson, A. R., Fitzpatrick, M., Vondrak, K., Maxwell, H., Jaray, J., Van Damme-Lombaerts, R., Milford, D. V., Godefroid, N., Cochat, P., Ognjanovic, M., Murer, L., McCulloch, M., & Tönshoff, B. (2015).

Corticosteroid-free Kidney Transplantation Improves Growth: 2-Year Follow-up of the TWIST Randomized Controlled Trial. *Transplantation*, 99(6), 1178–1185. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000498>

- Winterberg, P. D., & Garro, R. (2019). Long-term Outcomes of Kidney Transplantation in Children. *Pediatric Clinics of North America*, 66(1), 269. <https://doi.org/10.1016/J.PCL.2018.09.008>
- Woodward, R. S., Schnitzler, M. A., Baty, J., Lowell, J. A., Lopez-Rocafort, L., Haider, S., Woodworth, T. G., & Brenna, D. C. (2003). Incidence and cost of new onset diabetes mellitus among U.S. wait-listed and transplanted renal allograft recipients. *American Journal of Transplantation : Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 3(5), 590–598. <https://doi.org/10.1034/J.1600-6143.2003.00082.X>