

## 이식환자의 당뇨병 관리

연세대학교 의과대학 내과학교실 내분비내과<sup>1</sup>, 세브란스병원 당뇨병센터<sup>2</sup>, 연세대학교 의과대학 내분비연구소<sup>3</sup>  
 윤유정<sup>1,2,3</sup>, 강은석<sup>1,2,3</sup>

### Management of Diabetes in Organ Transplant Patients

Yujung Yun<sup>1,2,3</sup>, Eun Seok Kang<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine,

<sup>2</sup>Severance Hospital Diabetes Center,

<sup>3</sup>Institute of Endocrine Research, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

#### Abstract

New onset diabetes after transplantation (NODAT) is a common complication after solid-organ transplantation and is associated with increased cardiovascular morbidity, mortality, and graft loss. The risk factors for NODAT include older age, ethnicity, genetic factors, obesity, family history of diabetes, hepatitis C virus infection, and immunosuppressant use (corticosteroids, calcineurin inhibitors, and mTOR inhibitor). Management of NODAT must be considered at the pre-transplantation stage in order to properly screen high-risk patients. Although NODAT management is similar to that of general type 2 diabetes, some specific considerations must be made in NODAT management, including the interactions between anti-diabetes medication and immunosuppressive agents. [J Korean Diabetes 2014;15:134-141]

**Keywords:** Diabetes mellitus, Organ transplantation, Risk factors, Diagnosis, Management

현대 장기이식의 기술의 발달로 말기신질환, 말기간 질환 환자들이 장기이식을 통해 기존의 질환을 극복하고 새로운 삶을 찾게 되어 장기간 생존하게 되었다. 이에 따라 장기이식환자들에게서도 대사성질환의 발병이 증가하게 되어 일반인들과 마찬가지로 대사성질환의 관리에 대한 관심이 높아졌다. 이러한 대사성질환에는 당뇨병, 이상지질혈증, 대사증후군 등이 있으며 이로 인한 심혈관 질환 발생을 예방하고 관리하는 것이 장기이식환자에서 중요한 이슈가 되었다. 장기이식환자에서 보이는 당뇨병은 이식 전부터 당뇨병이 있었던 경우와 이식 전에는 당뇨병이 없다가 장기 이식 후 새롭게 당뇨병이 발병하는 경우가 있다. 이 중 후자가 진정한 의미의 이식 후 당뇨병으로 NODAT (new onset diabetes after transplantation)이라고 명명하며 기존에 사용하던 PTDM (posttransplantation diabetes mellitus)보다 더 정확한 용어로 사용되고 있다.

PTDM은 이식 전부터 당뇨병이 있던 환자도 포함될 수 있는 정의이고 NODAT은 이식 후에 새롭게 진단되는 당뇨병으로 한정할 수 있다. NODAT (이하 “이식 후 당뇨병”)은 장기이식 후 흔하게 발생하는 합병증 중의 하나이며 이는 심혈관질환 이환율과 환자의 사망률, 그리고 이식장기 손실과 관련되어 있으며[1-5], 이식 후 당뇨병이 있는 환자는 당뇨병이 발생하지 않은 환자와 비교했을 때, 심혈관 질환 발생 위험률이 약 3배 가까이 증가되는 것으로 알려져 있다[6]. 따라서 이식 환자들이 있어서 이식 후 당뇨병 발생의 위험 인자들을 확인하고 조기에 진단하며, 적절하게 치료하는 것은 중요한 문제이다. 본 중설에서는 이식 후 당뇨병의 위험인자 및 진단, 치료에 대한 최근의 연구결과들을 기술하고자 한다.

## 이식 후 당뇨병의 위험 인자 및 발병 기전

이식 후 당뇨병의 병태생리는 일반적인 제2형 당뇨병의 병태생리와 동일하게 인슐린 분비능 감소와 인슐린 저항성의 증가가 중요한 병인으로 알려져 있다[7]. 또한 이식 후 당뇨병의 위험인자는 대부분 제2형 당뇨병과 공통되거나 면역억제제 같은 특징적인 위험인자가 있다.

### 1. 연령

이식 수술 당시의 연령은 당뇨병 발병의 중요한 위험인자로 40~45세를 기점으로 당뇨병 발생의 위험이 급격히 증가한다. 신장이식 환자에서도 40세 이상일 경우 이식 후 당뇨병의 발생이 증가하는 것으로 알려져 있고[8,9], 이식 당시 나이가 60세 이상이면 젊은 사람에 비해 이식 후 당뇨병이 2.6배 더 많이 발생한다는 보고가 있다[10]. 또한 40세 이상의 높은 연령대는 이식 후 발생한 당뇨병이 정상혈당으로 회복되지 않고 지속되는 중요한 고 위험 인자이다[11].

### 2. 인종

흑인과 히스패닉계 인종은 동양인과 백인에 비해 이식 후 당뇨병의 위험이 더 높은 것으로 알려져 있다[2,10,12,13]. 한 연구에 따르면 신장이식을 받은 환자의 11.6%에서 이식 후 당뇨병이 발생하였는데, 이 중 히스패닉계 인종은 21.3%, 흑인은 19.8%, 동양인은 4.8%의 발병률을 보였다[8].

### 3. 유전자

이식 후 당뇨병의 유전적인 위험인자는 일반적인 제2형 당뇨병 관련 유전자와 유사하다. 본 저자의 연구결과 대부분의 제2형 당뇨병 관련 유전자 즉 *TCF7L2*, *SLC30A8*, *HHEX*, *CDKALI*, *CDKN2A/B*, *KCNQ1* 유전자 변이가 이식 후 당뇨병 발생에서도 유의한 연관관계를 보였다[14]. *TCF7L2* rs7903146[14,15], *SLC30A8* rs13266634[14,16], *HHEX* rs1111875, *HHEX* rs7923837, *HHEX* rs5015480, *CDKALI* rs10946398, *CDKN2A/B* rs10811661[14,17], *KCNQ1* rs2237892[14]과 *ADIPOQ* rs1501299[18] 등 제2형 당뇨병과 관련되었다고 보고된 유전자 부위가 이식 후 당뇨병에서도 재현되었다. 또한 본 연구진은 췌장의 아연 수송체-8을 encoding하는 *SLC30A8* rs13266634의 유전자 부위의 변이와 면역억제제와의 상호작용에 대한 기능 연구를 수행하였고 *SLC30A8* 단백질(ZnT-8)의 W325 변이형이 Cyclosporin A에 의해 영향을 덜 받아 이식 후 당뇨

병 발병에 대해 보호되는 연구결과를 보고한 바 있다[19]. 다른 유전자연구 결과로는 interleukin-6 promoter 다형성이 이식 후 당뇨병 발생을 낮추는 것으로 보고되었으며[20], 비타민 D 수용체 유전자 다형성은 인슐린 분비능을 저하시켜 이식 후 당뇨병 발생에 영향을 끼치는 것으로 보고된 바 있다[21-23].

### 4. 비만

장기이식을 받은 환자에 있어서도 일반인과 같이 비만할 경우, 즉 체질량지수가 증가할수록 당뇨병 발생의 위험이 높아진다. 이식 후 첫 2년간 가장 흔하게 체질량지수가 증가하는 것으로 알려져 있다. 이러한 체질량지수의 증가는 인슐린 저항성의 발생을 유도하며, 체중이 60 kg 이상에서 10 kg 증가할 때마다 이식 후 당뇨병이 1.4배 증가한다는 연구결과가 보고된 바 있다[24,25]. 또한 이식을 받고 1년 경과한 시점에서 체질량지수가 25 kg/m<sup>2</sup> 이상으로 높은 경우에는 이식 1년 후 뒤늦게 당뇨병이 발생하는 것과 연관된 중요한 고 위험 인자이다[11].

### 5. 당뇨병의 가족력

부모 중 당뇨병이 있는 이식환자의 경우 당뇨병의 가족력이 없는 환자에 비해 이식 후 당뇨병의 발생이 7배 정도 증가한다는 보고가 있으며[8], 이는 최근 밝혀지고 있는 당뇨병과 연관된 여러 가지 유전적 요인들과 연관되어 있을 것으로 생각된다.

### 6. C형 바이러스 감염

여러 연구에서 C형 간염은 이식환자에서 당뇨병 발생과 관련이 있다고 보고되었다[26-29]. 그 정확한 기전에 대해서는 잘 알려져 있지 않다. 가능한 기전으로는 C형 간염바이러스에 의한 췌장 베타세포의 파괴에 따른 기능저하 및 간의 인슐린 저항성의 증가에 기인하는 것으로 생각된다.

### 7. 면역억제제

장기 이식을 받은 환자에 있어서 면역억제제 치료는 이식 받은 장기에 대한 거부반응을 억제하기 위해 필수적인 치료이며, Calcineurin 억제제(예: cyclosporine A, tacrolimus), 스테로이드제제, mTOR 억제제(rapamycin)같은 약제들을 병합하여 치료하는 것이 일반적이다. 그러나 이와 같은 면역억제제 치료는 혈당상승 또는 이상지질혈증과 같은 결과를 초래할 수 있다. 특히 많은 임상연구 결과

tacrolimus제제가 cyclosporine에 비해 거의 5배 이상 당뇨병 발생의 위험을 높이는 것으로 보고되어 있다 [10,13,30]. Calcineurin억제제는 인슐린 저항성을 증가시키는 부분도 있지만 췌장의 베타세포에 독성을 나타내어 인슐린 분비능을 저하시킴으로써 혈당을 상승시키는 부분이 더 중요할 수 있다[31]. 본 연구진이 7년간 추적관찰한 결과 한국인 신장이식환자에서는 인슐린 분비 결함이 인슐린저항성의 증가보다 이식 후 당뇨병 발병에 더 중요하다는 결과를 얻어 보고한바 있다[11].

#### 8. 스테로이드 제제

스테로이드제제는 전형적으로 말초 조직에서 인슐린 저항성을 유발하여 포도당 이용을 감소시켜 혈당을 상승시킨다[32]. Rapamycin은 간에서의 인슐린 신호전달을 억제하고 당신생을 증가시키며 췌장 베타세포에서 포도당 섭취를 억제하여 당뇨병 발생의 위험을 증가시킨다고 알려져 있다[32]. Azathioprine (Imuran), Mycophenolic acid (Cellcept) 등의 면역억제제는 포도당 대사에 미치는 영향은 크지 않은 것으로 알려져 있다.

#### 9. HMG-CoA reductase inhibitor (Statin)

이식 후 면역억제제의 사용과 관련하여 혈중 총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤 그리고 중성지방의 증가와 같은 이상지질혈증이 발생할 수 있다[33-36]. Calcineurin억제제와 같은 면역억제제 치료를 받는 환자의 약 90%에서 100 mg/dL 이상의 LDL 콜레스테롤 수치를 보이는 것으로 알려져 있으며, 이러한 환자들은 현재 이상지질혈증에 대한 치료를 받도록 권고되고 있다[37]. Statin 치료는 현재 이상지질혈증 치료에 가장 효과적인 약물이나 최근 임상연구에서 당뇨병의 발병을 증가시키지 않거나 오히려 감소시킨다는 연구결과도 있다[40]. 본 연구진은 신장이식을 받은 환자들에서 스타틴을 사용한 군에서 공복혈당장애와 당뇨병의 발생이 유의하게 높아진다는 연구결과를 보고하였고[41], 간이식을 받은 환자들에서도 스타틴을 사용한 군에서 당뇨병의 발생이 유의하게 높아짐을 보고하였다[42].

### 이식 후 당뇨병의 진단 및 선별검사

이식 후 당뇨병의 유병률은 2~53%로 다양하게 보고되고 있는데 그 이유는 이식 후 당뇨병을 이식 후 어느 시점에서 진단했는지와 추적관찰 기간의 차이에 따라 환자의 표현형이 변할 수 있는 점 때문으로 사료된다. 이식 후 스

테로이드계통의 면역억제제를 고용량 사용하면 대부분의 환자에서 당뇨병 기준 혈당수치를 넘게 되며 이 후 약제 감량에 따라 혈당은 감소한다. 이 때 혈당이 정상범위까지 감소하는 일시적인 이식 후 당뇨병(temporal PTDM)이 있고 정상화 되지 않고 지속적으로 당뇨병상태가 유지되는(early and persistent PTDM)이 있다[11]. 그러므로 당뇨병의 진단 시점에 따라 표현형이 달라질 수 있으므로 진단 시점이 중요하다. 우리나라 연구 결과 이식을 받고 1년째 당뇨병 유병률은 39%, 7년째 유병률은 35.1%로 보고된 바 있다. 그 중에서도, 이식을 받고 1년 이내 당뇨병이 발생하여 7년째 조사한 시점까지 당뇨병이 지속되었던 환자들의 경우가 23.4%, 이식을 받고 1년 이내 당뇨병이 발생하였으나 7년째엔 당뇨병이 회복되어 정상 혈당 소견을 보인 환자들의 경우가 15.6%였다[11]. 또한 이식 후 1년이 경과하여 뒤늦게 당뇨병이 발생하는 경우는 11.7%에 해당하였으며 이러한 경우를 late-onset PTDM으로 분류하기도 한다. 이식 후 당뇨병의 진단은 일반적인 당뇨병의 진단기준과 동일하나, 당화혈색소(HbA1c)는 이식 후 당뇨병의 진단에 쓰이기에는 민감도가 떨어진다. 또한 이식 후 당뇨병은 경과와 치료에 따라 일시적으로 발생하였다가 회복되는 경우가 있다는 것도 일반 당뇨병과의 차이점이다. 2004년에 개정된 이식 후 당뇨병의 International Consensus Guideline[43]에서는 이식 전 충분한 병력 및 가족력에 대해 확인하고, 앞서 제시한 여러 가지 위험 인자들에 대한 충분한 조사를 시행할 것을 권장하고 있다. 또한 공복 혈당을 정기적으로 측정해야 하고, 이식 전 공복혈당장애가 있는 경우 이식 후 당뇨병 발생의 가능성이 높음을 인지하고 관리해야 하며, 공복 혈당이 정상인 경우에도 경구당부하검사를 시행하여 확인할 것을 권장하고 있다. 이식 후에는 공복 혈당을 정기적으로 측정하여 이식 후 당뇨병의 발생을 선별하도록 하고 있다[43]. 현재 이식 후 4주 동안은 매주마다, 이후 3개월, 6개월, 12개월에 공복 혈당을 검사하고 이후에는 매년 측정하도록 권고하고 있으며, 이식 후 6개월 이내의 기간이 이식 후 당뇨병의 발생이 가장 많이 일어나는 시기이다.

### 이식환자의 당뇨병의 관리

#### 1. 이식 전 관리

이식 전 공복혈당이 정상보다 높거나 경구 당 부하 검사에서 이상 소견을 보인 경우 이식 전 식이요법, 운동운동 및 체중 조절과 같은 생활 습관 교정이 이루어져야 한다. 또한 이식 전 평가를 통해서 향후 환자에게 적용되는 면역억제치료의 약제 선택에 있어 당뇨병 유발이 적은 약제를 사용하도록 고려해야 하지만 면역억제제 선택에 있어 거

부반응을 최소화 해야 하는 것 역시 중요하지 않을 수 없다. 가능하다면 C형 간염에 대한 치료도 필요하며 이식 전 바이러스의 부하를 줄이는 것이 당뇨병의 위험을 줄일 수 있다[44].

## 2. 이식 후 관리

이식 직후에는 고용량의 스테로이드제제를 사용하게 됨에 따라 이전 당뇨병이 없었던 환자에서도 이식 첫째 주에는 약 66% 정도에서 고혈당 소견을 보인다는 보고가 있다[45]. 따라서 이식 후 스테로이드제제의 용량을 감량하기 전까지 매일 여러 차례 혈당을 확인해보아야 하고, 식전 혈당은 90~130 mg/dL, 식후 혈당은 180 mg/dL 미만으로 유지하도록 해야 한다. 또한 당뇨병뿐만 아니라 심혈관 질환의 위험인자인 고혈압과 이상지질혈증 역시 적극적으로 치료해야 한다. Statin 치료를 할 경우에는 cyclosporine과 약물 상호작용이 있으며[46] cyclosporine은 스타틴의 혈중 농도를 높혀 근육부작용의 위험을 증가시키므로 초기에는 스타틴 용량을 감량해서 사용해야 한다. 또한 특정 스타틴은 cyclosporine의 혈중 농도를 높일 수 있으므로 혈중 농도의 세밀한 관찰이 필요하다.

## 3. 이식 후 당뇨병의 치료

이식 후 당뇨병의 치료 역시 일반적인 제2형 당뇨병 환자의 치료와 마찬가지로 American Diabetes Association (ADA) 및 European Association for the Study of Diabetes (EASD)의 당뇨병 치료 권고안[47]을 따르게 된다. 혈당 조절을 위해 식이 요법, 운동 및 체중 감량 등의 생활 습관 개선을 먼저 시행하고, 안되면 경우 혈당 강하제의 단독 요법 또는 병합 요법, 마지막으로 인슐린 치료를 고려하게 된다. 그러나 이식 후 당뇨병 환자만의 특징적인 조건들이 있기 때문에 일반적인 제2형 당뇨병 환자의 치료를 그대로 적용하기는 어려운 점이 있어, 이러한 특징적인 조건들을 이해하고 좀 더 개별화된 치료 목표를 설정하고 접근하는 것이 중요하겠다.

### 1) 면역 억제제

이식 후 당뇨병 발생의 위험이 높은 경우에는 거부반응의 위험성을 고려하여 면역 억제제 치료를 조정하는 것을 고려해야 한다. 스테로이드제제는 가능한 빨리 유지 용량까지 줄이는 것이 도움이 되며, tacrolimus를 사용하고 있었던 경우 용량 감량 또는 cyclosporine으로의 전환을 고려할 수 있으나 거부반응 억제제가 우선시 되어야 한다.

### 2) 경구 혈당 강하제

이식 환자에 있어서 경구 혈당 강하제를 선택할 때에는 환자가 사용하고 있는 면역억제제와의 상호작용을 고려해야 하며, 특히 신장을 이식 받은 환자에 있어서는 신장 기능 및 사구체 여과율을 고려하여야 한다. 신장 기능이 저하된 경우, 보통 serum creatinine이 남자의 경우 1.5 mg/dL, 여자의 경우 1.4 mg/dL를 넘거나 creatinine 청소율이 60 mL/min보다 떨어지면 Metformin을 사용할 경우 유산혈증(lactic acidosis)의 위험이 증가하기 때문에 이를 사용하지 않을 것을 권장하고 있다. 그러나 또한 metformin의 효능이 뚜렷하고 유산혈증의 발생 가능성이 낮기 때문에 creatinine 청소율이 45 mL/min를 넘는 경우에는 3~6개월마다 정기적인 검사를 통해 신장 기능을 평가하면서 주의하여 사용해볼 수 있다[48]. 용량은 creatinine 청소율이 45 mL/min 미만인 경우 하루 최대 용량을 1,000 mg으로 제한하고 creatinine 청소율이 30 mL/min 미만인 경우는 사용을 중지한다. 간기능이 매우 손상된 환자에서도 사용이 금지되어 있으며, 수술 또는 조영제 사용시에도 일시적으로 사용을 중단해야 한다. 신장 기능이 저하된 환자에서는 설폰요소제를 사용할 경우에는 작용 시간이 긴 glyburide보다는 glipizide, glimepride, gliclazide를 우선 고려해야 하고[49] glimepride는 1 mg/day로 처음 사용하고 증량하는 것이 좋다. Meglitinide를 선택할 경우, repaglinide는 주로 간에서 대사되므로 신장이식환자의 경우 투여 가능하며 투여 용량은 creatinine 청소율이 30 mL/min 미만인 경우는 0.5 mg t.i.d.로 시작하는 것이 좋다. Cyclosporine과 병용 투약할 경우 약물 간 상호작용에 의해 저혈당 발생의 위험이 올라갈 수 있음을 주의해야 한다. Nateglinide는 신장 기능이 떨어져 있는 경우, 혈장 단백질과의 결합이 감소하고 활성 대사산물이 축적되어 저혈당의 발생 위험이 있다[50]. Creatinine 청소율이 30 mL/min 미만인 경우는 60 mg t.i.d.로 시작하는 것이 좋다. Alpha-glucosidase억제제의 경우 creatinine 청소율이 30 mL/min 미만일 경우 사용하지 않는 것이 좋다. Pioglitazone은 신장으로 배설되지는 않으나 신장을 통한 나트륨 재흡수의 증가로 체액 저류와 부종, 심부전의 악화 가능성이 있으므로 주의를 기울여야 하며 방광암 위험도 염두에 두는 것이 좋다[51]. GLP-1 수용체 작용제인 exenatide 주사제는 신기능 저하 시 반감기가 늘어나므로 creatinine 여과율 30 mL/min 미만인 경우에는 금기이며 liraglutide는 용량 조절이 필요없다. DPP-4 억제제는 신장기능 저하 시 Table 1과 같이 용량을 조절하여 투여할 수 있다. Sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin은

Table 1. Dosing of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with renal insufficiency.

	Creatinine clearance (Ccr)		
	> 50 mL/min	30-50 mL/min	< 30 mL/min
Sitagliptin	100 mg QD	50 mg QD	25 mg QD
Vildagliptin	50 mg BID	50 mg QD	50 mg QD
Saxagliptin	5 mg QD	2.5 mg QD	2.5 mg QD
Linagliptin	5 mg QD	5 mg QD	5 mg QD
Alogliptin	25 mg QD	12.5 mg QD	6.25 mg QD
Gemigliptin	50 mg QD	50 mg QD	50 mg QD

creatinine 청소율에 따라 용량 조절이 필요하며 linagliptin은 투여량의 6% 정도만 신장을 통해 배설되며 대부분은 담즙을 통해 위장관으로 배설되므로 신장 기능저하 환자에서 용량조절이 필요없으나 이식환자에서 수행된 임상연구는 현재까지는 부족하다. Sitagliptin [52,53]과 vildagliptin[54]은 이식환자에서 수행된 임상연구 결과가 있고 안전성도 증명되어있다.

Gemigliptin은 신장을 통한 배설이 낮아 이론적으로는 용량 조절이 필요 없는 것으로 나왔으나 이식환자에서 수행된 임상연구 결과는 아직 없다. 그러므로 이식 환자에 있어서 DPP4 억제제 사용의 안전성과 효과에 대해 보다 충분한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

### 3) 인슐린 치료

이식 후 공복 혈당이 200 mg/dL 이상일 경우 인슐린 치료를 고려해야 한다. 인슐린은 초속효성, 속효성, 중간형, 지속형 등 다양한 종류가 있고, 비율을 달리해 복합되어 있는 제제도 있어 혈당 정도와 필요에 따라 유용하게 사용 할 수 있다.

## 결론

장기이식의 발전으로 많은 말기신부전환자, 말기간부전환자들의 수명이 연장되고 삶의 질이 향상되었으나 장기간의 면역억제제 치료로 만성 대사성질환의 유병률이 증가하였다. 특히 이식 후 새롭게 발생하는 당뇨병은 장기이식의 성공률과 환자사망률에 큰 영향을 미치므로 관심을 가져야 하며 이식 후 당뇨병의 위험인자를 갖고 있는 환자에서는 조기에 생활습관개선 등의 만성 대사성질환 예방치료가 시작되어야 하며 고위험환자들을 조기에 선별하려는 노력이 중요하다. 이러한 조기 발견을 통하여 개개인의 상태에 따라 면역억제제 조절, 변경을 고려하거나 생활습관 개선을 통한 만성대사성질환의 예방이 중요하며 당뇨병이 발생한 경우 약물치료를 통해 혈당의 정상화시켜 당뇨병의 합병증을 예방

하는 것이 중요하며 면역억제제와의 상호작용을 고려한 약제 선택도 중요하다.

## 참고문헌

- Ducloux D, Kazory A, Chalopin JM. Posttransplant diabetes mellitus and atherosclerotic events in renal transplant recipients: a prospective study. *Transplantation* 2005;79:438-43.
- Rodrigo E, Fernandez-Fresnedo G, Valero R, Ruiz JC, Pinera C, Palomar R, Gonzalez-Cotruello J, Gomez-Alamillo C, Arias M. New-onset diabetes after kidney transplantation: risk factors. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:S291-5.
- Fernández-Fresnedo G, Escallada R, de Francisco AL, Rodrigo E, Zubimendi JA, Ruiz JC, Piñera C, Herraez I, Arias M. Posttransplant diabetes is a cardiovascular risk factor in renal transplant patients. *Transplant Proc* 2003;35:700.
- Wauters RP, Cosio FG, Suarez Fernandez ML, Kudva Y, Shah P, Torres VE. Cardiovascular consequences of new-onset hyperglycemia after kidney transplantation. *Transplantation* 2012;94:377-82.
- Tsai JP, Lian JD, Wu SW, Hung TW, Tsai HC, Chang HR. Long-term impact of pretransplant and posttransplant diabetes mellitus on kidney transplant outcomes. *World J Surg* 2011;35:2818-25.
- Hjeltnesaeth J, Hartmann A, Leivestad T, Holdaas H, Sagedal S, Olstad M, Jenssen T. The impact of early-diagnosed new-onset post-transplantation diabetes mellitus on survival and major cardiac events. *Kidney Int* 2006;69:588-95.
- Crutchlow MF, Bloom RD. Transplant-associated hyperglycemia: a new look at an old problem. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:343-55.
- Sumrani NB, Delaney V, Ding ZK, Davis R, Daskalakis P, Friedman EA, Butt KM, Hong JH. Diabetes mellitus after renal transplantation in the cyclosporine era -an analysis of risk factors. *Transplantation* 1991;51:343-7.
- Al-Uzri A, Stablein DM, A Cohn R. Posttransplant

- diabetes mellitus in pediatric renal transplant recipients: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Transplantation* 2001;72:1020-4.
10. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003;3:178-85.
  11. Hur KY, Kim MS, Kim YS, Kang ES, Nam JH, Kim SH, Nam CM, Ahn CW, Cha BS, Kim SI, Lee HC. Risk factors associated with the onset and progression of posttransplantation diabetes in renal allograft recipients. *Diabetes Care* 2007;30:609-15.
  12. Sumrani N, Delaney V, Ding Z, Davis R, Daskalakis P, Friedman EA, Butt KM, Hong JH. Posttransplant diabetes mellitus in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplant Proc* 1991;23:1249-50.
  13. Sulanc E, Lane JT, Puumala SE, Groggel GC, Wrenshall LE, Stevens RB. New-onset diabetes after kidney transplantation: an application of 2003 International Guidelines. *Transplantation* 2005;80:945-52.
  14. Kang ES, Kim MS, Kim CH, Nam CM, Han SJ, Hur KY, Ahn CW, Cha BS, Kim SI, Lee HC, Kim YS. Association of common type 2 diabetes risk gene variants and posttransplantation diabetes mellitus in renal allograft recipients in Korea. *Transplantation* 2009;88:693-8.
  15. Kang ES, Kim MS, Kim YS, Hur KY, Han SJ, Nam CM, Ahn CW, Cha BS, Kim SI, Lee HC. A variant of the transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene and the risk of posttransplantation diabetes mellitus in renal allograft recipients. *Diabetes Care* 2008;31:63-8.
  16. Kang ES, Kim MS, Kim YS, Kim CH, Han SJ, Chun SW, Hur KY, Nam CM, Ahn CW, Cha BS, Kim SI, Lee HC. A polymorphism in the zinc transporter gene SLC30A8 confers resistance against posttransplantation diabetes mellitus in renal allograft recipients. *Diabetes* 2008;57:1043-7.
  17. Lee YH, Kang ES, Kim SH, Han SJ, Kim CH, Kim HJ, Ahn CW, Cha BS, Nam M, Nam CM, Lee HC. Association between polymorphisms in SLC30A8, HHEX, CDKN2A/B, IGF2BP2, FTO, WFS1, CDKAL1, KCNQ1 and type 2 diabetes in the Korean population. *J Hum Genet* 2008;53:991-8.
  18. Kang ES, Magkos F, Kim BS, Zhai R, Su L, Kim YS, Christiani DC, Lee HC, Mantzoros CS. Variants of the adiponectin and adiponectin receptor-1 genes and posttransplantation diabetes mellitus in renal allograft recipients. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:E129-35.
  19. Kim I, Kang ES, Yim YS, Ko SJ, Jeong SH, Rim JH, Kim YS, Ahn CW, Cha BS, Lee HC, Kim CH. A low-risk ZnT-8 allele (W325) for post-transplantation diabetes mellitus is protective against cyclosporin A-induced impairment of insulin secretion. *Pharmacogenomics J* 2011;11:191-8.
  20. Bamoulid J, Courivaud C, Deschamps M, Mercier P, Ferrand C, Penfornis A, Tiberghien P, Chalopin JM, Saas P, Ducloux D. IL-6 promoter polymorphism-174 is associated with new-onset diabetes after transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2333-40.
  21. Numakura K, Satoh S, Tsuchiya N, Horikawa Y, Inoue T, Kakinuma H, Matsuura S, Saito M, Tada H, Suzuki T, Habuchi T. Clinical and genetic risk factors for posttransplant diabetes mellitus in adult renal transplant recipients treated with tacrolimus. *Transplantation* 2005;80:1419-24.
  22. Ogunkolade BW, Boucher BJ, Prahl JM, Bustin SA, Burrin JM, Noonan K, North BV, Mannan N, McDermott MF, DeLuca HF, Hitman GA. Vitamin D receptor (VDR) mRNA and VDR protein levels in relation to vitamin D status, insulin secretory capacity, and VDR genotype in Bangladeshi Asians. *Diabetes* 2002;51:2294-300.
  23. Hitman GA, Mannan N, McDermott MF, Aganna E, Ogunkolade BW, Hales CN, Boucher BJ. Vitamin D receptor gene polymorphisms influence insulin secretion in Bangladeshi Asians. *Diabetes* 1998;47:688-90.
  24. Armstrong KA, Campbell SB, Hawley CM, Nicol DL, Johnson DW, Isbel NM. Obesity is associated with worsening cardiovascular risk factor profiles and proteinuria progression in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005;5:2710-8.
  25. Cosio FG, Pesavento TE, Osei K, Henry ML, Ferguson RM. Post-transplant diabetes mellitus: increasing incidence in renal allograft recipients transplanted in recent years. *Kidney Int* 2001;59:732-7.
  26. Gursoy M, Guvener N, Koksall R, Karavelioglu D, Baysal C, Ozdemir N, Boyacioglu S, Bilgin N, Erdal R. Impact of HCV infection on development of posttransplantation diabetes mellitus in renal allograft recipients. *Transplant Proc* 2000;32:561-2.
  27. Bloom RD, Rao V, Weng F, Grossman RA, Cohen D, Mange KC. Association of hepatitis C with posttransplant diabetes in renal transplant patients on tacrolimus. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1374-80.
  28. Baid S, Cosimi AB, Farrell ML, Schoenfeld DA, Feng S, Chung RT, Tolkoff-Rubin N, Pascual M. Posttransplant diabetes mellitus in liver transplant recipients: risk factors, temporal relationship with hepatitis C virus allograft hepatitis, and impact on mortality. *Transplantation* 2001;72:1066-72.
  29. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Bunnapradist S, Kanwal F, Dulai G. Post-transplant diabetes mellitus and HCV seropositive status after renal transplantation: meta-analysis of clinical studies. *Am J Transplant* 2005;5:2433-40.
  30. Woodward RS, Schnitzler MA, Baty J, Lowell JA, Lopez-Rocafort L, Haider S, Woodworth TG, Brennan DC. Incidence and cost of new onset diabetes mellitus among U.S. wait-listed and transplanted renal allograft recipients. *Am J Transplant* 2003;3:590-8.
  31. Ozbay LA, Smidt K, Mortensen DM, Carstens J, Jorgensen KA, Rungby J. Cyclosporin and tacrolimus

- impair insulin secretion and transcriptional regulation in INS-1E beta-cells. *Br J Pharmacol* 2011;162:136-46.
32. Prokai A, Fekete A, Pasti K, Rusai K, Banki NF, Reusz G, Szabo AJ. The importance of different immunosuppressive regimens in the development of posttransplant diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2012;13:81-91.
  33. Wissing KM, Unger P, Ghisdal L, Broeders N, Berkenboom G, Carpentier Y, Abramowicz D. Effect of atorvastatin therapy and conversion to tacrolimus on hypercholesterolemia and endothelial dysfunction after renal transplantation. *Transplantation* 2006;82:771-8.
  34. McCune TR, Thacker LR, II, Peters TG, Mulloy L, Rohr MS, Adams PA, Yium J, Light JA, Pruett T, Gaber AO, Selman SH, Jonsson J, Hayes JM, Wright FH, Jr., Armata T, Blanton J, Burdick JF. Effects of tacrolimus on hyperlipidemia after successful renal transplantation: a Southeastern Organ Procurement Foundation multicenter clinical study. *Transplantation* 1998;65:87-92.
  35. Ligtenberg G, Hene RJ, Blankestijn PJ, Koomans HA. Cardiovascular risk factors in renal transplant patients: cyclosporin A versus tacrolimus. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:368-73.
  36. Pereira MJ, Palming J, Rizell M, Aureliano M, Carvalho E, Svensson MK, Eriksson JW. The immunosuppressive agents rapamycin, cyclosporin A and tacrolimus increase lipolysis, inhibit lipid storage and alter expression of genes involved in lipid metabolism in human adipose tissue. *Mol Cell Endocrinol* 2013;365:260-9.
  37. Kasiske B, Cosio FG, Beto J, Bolton K, Chavers BM, Grimm R, Jr., Levin A, Masri B, Parekh R, Wanner C, Wheeler DC, Wilson PW. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: a report from the Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease Work Group of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *Am J Transplant* 2004;4 Suppl 7:13-53.
  38. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, Libby P, Glynn RJ. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet* 2012;380:565-71.
  39. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr., Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207.
  40. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, DeMicco DA, Barter P, Cannon CP, Sabatine MS, Braunwald E, Kastelein JJ, de Lemos JA, Blazing MA, Pedersen TR, Tikkanen MJ, Sattar N, Ray KK. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *Jama* 2011;305:2556-64.
  41. Choe EY, Wang HJ, Kwon O, Cho Y, Huh KH, Kim MS, Kim YS, Ahn CW, Cha BS, Lee HC, Kang ES. HMG CoA reductase inhibitor treatment induces dysglycemia in renal allograft recipients. *Transplantation* 2014;97:419-25.
  42. Cho Y, Lee MJ, Choe EY, Jung CH, Joo DJ, Kim MS, Cha BS, Park JY, Kang ES. Statin therapy is associated with the development of new-onset diabetes after transplantation in liver recipients with high fasting plasma glucose levels. *Liver Transpl* 2014;20:557-63.
  43. Wilkinson A, Davidson J, Dotta F, Home PD, Keown P, Kiberd B, Jardine A, Levitt N, Marchetti P, Markell M, Naicker S, O'Connell P, Schnitzler M, Standl E, Torregosa JV, Uchida K, Valantine H, Villamil F, Vincenti F, Wissing M. Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. *Clin Transplant* 2005;19:291-8.
  44. Kamar N, Toupance O, Buchler M, Sandres-Saune K, Izopet J, Durand D, Rostaing L. Evidence that clearance of hepatitis C virus RNA after alpha-interferon therapy in dialysis patients is sustained after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2092-8.
  45. Cosio FG, Kudva Y, van der Velde M, Larson TS, Textor SC, Griffin MD, Stegall MD. New onset hyperglycemia and diabetes are associated with increased cardiovascular risk after kidney transplantation. *Kidney Int* 2005;67:2415-21.
  46. Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80:565-81.
  47. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care* 2014;37 Suppl 1:S14-80.
  48. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care* 2011;34:1431-7.
  49. Harrower AD. Pharmacokinetics of oral antihyperglycaemic agents in patients with renal insufficiency. *Clin Pharmacokinet* 1996;31:111-9.
  50. Kajosaari LI, Niemi M, Neuvonen M, Laitila J, Neuvonen PJ, Backman JT. Cyclosporine markedly raises the plasma concentrations of repaglinide. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78:388-99.
  51. Saemann MD, Krebs M. Thiazolidinediones in the treatment of patients with Post-Transplant-Hyperglycemia or new-onset diabetes mellitus after renal transplantation (NODAT) - a new therapeutic option? *Wien Klin Wochenschr* 2010;122:198-202.
  52. Strøm Halden TA, Åsberg A, Vik K, Hartmann A, Jenssen T. Short-term efficacy and safety of sitagliptin treatment in long-term stable renal recipients with new-onset diabetes after transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:926-33.
  53. Lane JT, Odegaard DE, Haire CE, Collier DS, Wrenshall LE, Stevens RB. Sitagliptin therapy in kidney transplant

- recipients with new-onset diabetes after transplantation. *Transplantation* 2011;27;92:e56-7.
54. Haidinger M, Werzowa J, Hecking M, Antlanger M, Stermer G, Pleiner J, Kopecky C, Kovarik JJ, Döller D, Pacini G, Säemann MD. Efficacy and safety of vildagliptin in new-onset diabetes after kidney transplantation--a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Transplant* 2014;14:115-23.