

# 이식 후 당뇨병의 관리

연세대학교 의과대학 내과학교실 내분비내과

차봉수 · 문재훈

## Management of Posttransplantation Diabetes Mellitus (PTDM)

Bong Soo Cha, M.D. and Jae Hoon Moon, M.D.

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

New-onset diabetes after transplantation (NODAT) is a common complication of solid-organ transplantation. As long-term posttransplant survival continues to improve, increasing attention has been placed on NODAT. Because NODAT is a potent predictor of graft failure and cardiovascular mortality in the transplant population, early detection and management of NODAT are important issues. The risk factors for NODAT in transplant recipients include older age, obesity, family history, hepatitis C virus infection, and immunosuppressive agents, such as corticosteroids and calcineurin inhibitors. Management of NODAT must be considered at the pretransplantation stage to screen high risk patients and prevent NODAT. Although NODAT management is similar to type 2 diabetes management in the general population, there are some specific considerations in NODAT management, including the immunosuppressive agent. Further studies are needed to suggest optimal management guidelines for NODAT.

**Key Words:** Diabetes mellitus, Organ transplantation, Risk factors, Postoperative complications, Diagnosis, Treatment outcome  
**중심 단어:** 당뇨병, 이식, 위험인자, 수술 후 합병증, 진단, 치료

### 서 론

이식 후 당뇨병(posttransplantation diabetes mellitus, PTDM)은 이식 후 면역억제제의 사용과 관련하여 흔하게 발생하며(1,2) 이식환자의 이환율과 사망률 증가와 연관있는 것으로 알려져 있다(3). 최근에는 이식 후 새로 발병한 당뇨병을 강조하고 이식 전의 당뇨병이 있었던 상태와 구분하기 위해 기존의 PTDM이라는 용어 대신 new onset diabetes mellitus after organ transplantation (NODAT)라는 용어를 흔히 쓰고 있다. 이러한 이식 후 당뇨병은 이식 장기 및 환자들의 생존기간이 길어짐에 따라 그 중요성이 커지고 있으며 이러한 이식 후 당뇨병의 관리가 이식장기 및 환자의 생존율 증가에 중요한 영향을 미치고 있다. 이에 본 저자는 이식 후 당뇨병의 위험인자 및 진단, 치료에

대해 최근의 연구 결과들을 바탕으로 기술하고자 한다.

### 이식 후 당뇨병의 위험인자

#### 1) 면역억제제

이식 후 당뇨병의 가장 직접적인 원인인자로 여겨지는 것이 면역억제제이다. 그 중 스테로이드제제는 당대사이상과의 연관성이 가장 잘 알려져 있다. 스테로이드제제는 인슐린저항성을 증가시키고 간에서 당 신생을 유도하며 용량에 비례하여 이식 후 당뇨병 발생의 위험을 증가시킨다(4,5). 더구나 여러 연구에서 이식 후 환자의 스테로이드 투여용량을 줄이거나 중단하였을 때 일시적으로 혈당이 호전되거나 당뇨병이 치료됨을 보이기도 하였다(6-9). 최근의 스테로이드 사용량 감소와 시기를 일치하여 이식 후 당뇨병의 발생 역시 감소하고 있는 것 역시 주목할 만하다(10). 이러한 스테로이드를 쓰지 않거나 조기에 중단하는 면역억제치료의 효과를 검증하는 임상연구들이 진행되었고 대표적으로 Astellas Corticosteroid Withdrawal study(11), FREEDOM study(12), CARMEN study(13) 등이 있다. 이들 연구에서는 스테로이드를 사

책임저자 : 차봉수, 서울시 서대문구 성산로 250  
 연세대학교 의과대학 내과학교실 내분비내과, 120-752  
 Tel: 02-2228-1962, Fax: 02-393-6884  
 E-mail: bscha@yuhs.ac

접수일 : 2011년 2월 28일, 게재승인일 : 2011년 3월 3일

용한 군과 사용하지 않은 군 간의 이식 후 당뇨병 발생이 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았지만, 스테로이드를 사용하지 않은 군에서 인슐린 요구량이 적은 경향을 보였다고 기술하고 있다.

칼시뉴린억제제에 의한 당뇨병 발생의 증가는 동물실험에서 처음 제시되었다. 싸이클로스포린제제를 투여한 쥐에서 췌장의 인슐린 및 베타세포가 감소하였고(14,15), 베타세포에 직접적인 세포독성을 유발하였다(16). 하지만 인슐린저항성 역시 유발한다는 보고도 있으며(17), 타크롤리무스제제에 있어서도 인슐린 분비능 감소와 인슐린 저항성 증가라는 기전이 모두 영향을 주는 것으로 보고 있다(18-21). 타크롤리무스제제와 싸이클로스포린제제를 비교한 여러 임상연구의 결과에 따르면 타크롤리무스제제가 신장이식, 간이식, 심장이식 모두에서 이식 후 당뇨를 더 유발하는 것으로 알려져 있다(1,22-25).

라파마이신억제제인 시롤리무스 역시 이식 후 당뇨병을 유발한다는 증거들이 제시되고 있으나 충분히 연구가 이루어져 있지는 않은 상태이다. 그 외에 azathioprine이나 mycophenolate mofetil 등의 면역억제제는 이식 후 당뇨병의 발생을 증가시키지 않는 것으로 알려져 있다.

## 2) 연령

일반적으로도 고령은 당뇨병의 위험인자로 알려져 있으며 이는 이식환자도 예외는 아니다. 신장이식환자에서의 자료를 보면 40세 이상일 경우 이식 후 당뇨병의 발생이 증가하는 것으로 알려져 있고(26,27), 소아환자는 이식 후 당뇨병의 발생이 성인환자보다 적은 것으로 알려져 있다(28).

## 3) 인종

1991년에 미국에서 보고된 바에 따르면, 흑인(African Americans)과 히스패닉계 인종에서 백인이나 아시아인보다 이식 후 당뇨병이 더 흔한 것으로 조사되었다. 이 연구는 신장이식을 받은 환자를 대상으로 이루어졌는데, 전체 이식환자의 11.6%에서 이식 후 당뇨병이 나타났고 이를 인종별로 분석하면 아시아인은 4.8%, 흑인은 19.8%, 히스패닉계 인종은 21.3%의 발병률을 보였다(26). 최근의 연구에 따르면 이식 후 당뇨병의 발생에 영향을 미치는 독립적인 인자 중 흑인이 포함되었으며(1), 특히 흑인에서 tacrolimus를 면역억제제로 사용할 경우 이식 후 당뇨병 발생이 높은 것으로 나타났다(29).

## 4) 체중

비만 역시 일반적인 당뇨병의 위험인자로 알려져 있으며,

이식환자 또한 체질량지수 (body mass index, BMI)가 증가할수록 이식 후 당뇨병의 발생도 증가한다. 이식 후 첫 2년간 체중증가가 흔하게 나타나며 이 역시 이식 후 당뇨병에서 보이는 인슐린저항성의 발생에 기여하는 것으로 보고되고 있다(30,31). 구체적으로는 체중이 60 kg 이상에서 10 kg 증가할 때마다 이식 후 당뇨병이 1.4배 증가한다는 연구결과도 잘 알려져 있다(32). 이러한 체중증가는 스테로이드 등의 사용과도 연관성이 있고 이식 전의 만성질환상태에서 회복되면서 나타나는 현상으로 여기기도 한다. 일부 연구에서는 이식 후 체중증가보다 이식 전 체중이 이식 후 당뇨병의 발생과 더 연관성이 높다고 보고하기도 하였다(33).

## 5) 가족력

부모 중 당뇨병이 있는 이식환자의 경우 이식 후 당뇨병의 발생이 7배 가량 증가한다는 보고가 있으며(26) 이는 최근 밝혀지고 있는 당뇨병과 연관된 여러 가지 유전적 요인들이 이식 후 당뇨병에도 영향을 미치기 때문으로 추정할 수 있다.

## 6) C형 간염

다른 간질환보다 C형 간염의 경우 당뇨병 발생의 위험성을 높인다고 보고되고 있으며 신장이식환자 및 간이식환자에서도 같은 보고가 있었다(34-37). 또한 C형 간염환자들에서 항바이러스제제인 인터페론을 사용하여 치료할 경우 혈당조절 역시 호전되었으며 이러한 효과는 이식 후 당뇨병의 발생을 줄이는 데도 일조하였다(38-40). 하지만 이러한 항바이러스제제의 사용은 이식 후 환자에 있어서 이식 거부반응을 증가시킬 수 있어 제한점이 있다. C형 간염이 이식 후 당뇨병을 증가시키는 기전은 정확히 밝혀져 있지는 않지만 바이러스감염에 의한 췌장 베타세포의 직접적인 파괴 및 기능저하에 의한 것으로 여겨지며, 그 외에도 인슐린저항성의 증가 및 간에서의 당 섭취감소와 글리코겐 생성감소를 제시하기도 한다(37,41).

## 7) Cytomegalovirus (CMV) 감염

CMV 감염 역시 신장이식 및 간이식 후의 이식 후 당뇨병 발생의 독립적인 위험인자로 보고되었으며 그 기전으로 CMV 감염 시에 증가하는 염증성 싸이토카인에 의한 췌장 베타세포의 파괴 및 기능저하를 시사하는 연구들이 있다(42,43).

## 이식 후 당뇨병의 진단

2004년에 개정된 International Consensus Guidelines

for NODAT에서는 이식 전 충분한 병력 및 가족력의 조사, 정기적인 공복혈당을 측정, 공복혈당이 정상인 경우 경구당부하검사의 시행을 권장하고 있다(44). 앞서 제시한 여러 가지 위험인자들에 대한 충분한 조사가 이루어져야 함은 당연하다 할 수 있고 공복혈당을 정기적으로 측정하여 이식 전 공복혈당장애가 있는 경우 이식 후 당뇨병 발생의 가능성이 높음을 인지하고 대비하여야 한다. 공복혈당이 정상인 경우 경구당부하검사를 권하는 이유는 이식 전 내당능장애가 있을 경우 이식 후 당뇨병의 발생이 증가하며 이는 공복혈당이 정상인 경우에도 적용되기 때문이다(45,46). 만일 이식 전 공복혈당이 높거나 경구당부하검사에서 이상소견을 보인 경우 이식 전 기간에 운동, 식이요법 및 체중조절과 같은 생활습관교정이 이루어져야 하며 가능하다면 C형 간염에 대한 치료도 필요하다. 물론 이러한 이식 전 평가를 통해서 향후 환자에게 적용되는 면역억제치료의 약제 선택에 있어 당뇨병 유발이 적은 약제를 사용하도록 할 수 있지만 면역억제제 선택에 있어 거부반응의 최소화 역시 고려하여야 한다. 이는 이식 후 당뇨병이 발생하였을 경우 면역억제제의 종류를 변화시키는 경우에도 그대로 적용된다.

이식 후에는 공복혈당을 정기적으로 검사하는 것이 현재까지는 이식 후 당뇨병의 선별검사에 가장 널리 쓰이고 있는 방법이다(47). 검사의 빈도에 대해 정해진 바는 없지만 이식 후 6개월 이내의 기간에는 이식 후 당뇨병의 발생이 가장 많이 일어나는 시기이므로 더 자주 해야 할 필요가 있으며 이식 후 당뇨병의 위험인자를 가지고 있는 환자에서도 더 자주 시행하는 것이 유리하다. 현재 권고안은 이식 후 4주 동안은 매주마다, 이후 3개월, 6개월 12개월에 공복혈당을 검사하고 이후에는 매년 공복혈당을 측정하도록 하고 있다. 또한 공복혈당이 정상인 경우라도 경구당부하검사를 고려할 것을 권장하고 있다(48). 당화혈색소(HbA1c)는 이식 후 당뇨병의 진단에 쓰이기에는 민감도가 떨어진다.

## 이식 후 당뇨병의 치료

### 1) 치료목표

이식 후 당뇨병의 치료목표는 고혈당으로 인한 증상을 예방하고, 당뇨병으로 인한 혈관합병증을 예방하는 것이다. 즉 원칙만 보면 일반적인 제2형 당뇨병환자에서의 치료목표와 차이가 없으며 결국 American Diabetes Association (ADA) 및 Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC)의 당뇨병 치료권고안을 따르게 된다(Table 1).

**Table 1.** Treatment guideline for type 2 diabetes patients

Index	Value
HbA1c	< 7.0%
Blood pressure	
Systolic	< 130 mmHg
Diastolic	< 80 mmHg
Lipid profile	
LDL-cholesterol	< 100 mg/dL, < 70 mg/dL (patients with known cardiovascular disease)
HDL-cholesterol	> 40 mg/dL (men), > 50 mg/dL (women)
Triglyceride	< 150 mg/dL

Adapted from Diabetes Care 2011;34(Suppl 1) (58).

하지만 ADA 및 JNC 권고안을 그대로 따를 수 없는 이식 후 당뇨병환자만의 특징적인 소견들이 있음을 유념하여야 한다. 예를 들어 당뇨병성 신증의 조기발견에 중요한 미세단백뇨의 경우 신장이식환자에게 미세단백뇨의 진단기준이나 그 임상적 의미를 그대로 적용하기에는 미세단백뇨를 일으킬 수 있는 다른 원인들의 가능성이 높으며, 당뇨병환자의 고지혈증치료에 있어서도 일반적인 제2형 당뇨병환자에게 적용하는 기준을 그대로 적용하는 것이 이식 후 환자의 경우에 있어서도 심혈관질환의 위험을 낮출 수 있는지 현재까지는 정확한 검증이 이루어지지 않았다. 따라서 일반적인 제2형 당뇨병환자의 치료목표를 적용하되 이식 후 당뇨병환자의 경우 좀 더 개별화된 치료목표 설정이 중요하다.

### 2) 혈당측정

당뇨병환자에 있어 자가혈당측정은 치료효과를 극대화 하는데 있어 매우 중요하다. 이는 경구혈당강하제나 인슐린치료뿐 아니라 생활습관교정만으로 혈당을 조절하는 단계에서도 자가혈당측정은 치료효과를 높이는 결과를 보였다(49,50). 이러한 점에서 자가혈당측정은 이식 후 당뇨병의 관리에 있어서도 도움을 줄 수 있을 것이라 결론을 내리는 데 무리가 없다. 당화혈색소는 3개월에 한번씩 측정하여야 하며 당화혈색소의 특성 상 빈혈이나 신부전 시 결과에 영향을 줄 수 있음을 특히 이식 후 환자인 경우에 유념하여야 한다. 일반적인 당뇨병환자와 마찬가지로 당화혈색소를 7.0% 미만으로 유지하는 것이 바람직하다.

### 3) 생활습관교정

당뇨병환자에서 생활습관의 교정은 혈당강하제나 인슐린의 사용 여부에 관계없이 필수적이며 또한 효과적인 치료방법이다. 칼로리 섭취의 제한, 규칙적인 운동, 체중

조절의 3가지 요소가 중요하며 이러한 일련의 노력이 인슐린저항성을 개선시킨다고 여겨진다. 비만하지 않거나 또는 이식 후 체중증가가 없는 환자에 있어서도 규칙적인 운동은 인슐린저항성 개선에 도움이 된다(50). 실제 이식 후 환자를 대상으로 생활습관교정의 효과를 입증한 연구에 따르면 신장이식 후 생활습관교정에 의해 이식 후 당뇨병의 발생이 감소하였으며 이식과 관련된 혈당상승이 감소하였다(51).

#### 4) 경구혈당강하제

일반적인 당뇨병환자의 치료와 마찬가지로 이식 후 당뇨병에 있어서도 전통적인 방식의 당뇨병 1차 약제를 선택하여 단계별로 접근하는 방식이 현재까지는 일반적이다. 다만 이식환자에 있어서는 약제를 선택할 때 환자가 사용하는 면역억제제와의 상호작용을 고려하여야 하며, 특히 신장이식환자에서는 사구체여과율의 감소를 고려하여야 한다. 이식과 관련된 골다공증의 여부도 역시 약제 선택 시 유념하여야 한다. 신장기능이 저하된 이식환자에서는 metformin 사용에 있어 주의가 필요하며 보통 serum creatinine이 남자의 경우 1.5 mg/dL, 여자는 1.4 mg/dL 보다 높거나 크레아티닌 청소율이 60 mL/min 미만인 경우 lactic acidosis 가능성의 증가때문에 사용하지 않도록 권장하고 있다. 하지만 metformin의 대혈관합병증 감소에 대한 효과가 뚜렷하고, lactic acidosis의 발생 가능성 자체가 매우 낮기 때문에 크레아티닌 청소율이 45 mL/min보다 큰 경우 신장기능에 대한 정기적인 검사를 전제로 사용할 수도 있다. 또한 크레아티닌 청소율 60 mL/min 미만인 경우 metformin을 최대 용량의 50%로 감량하여 사용하는 것도 고려할 수 있다.

신장기능저하 환자에서 sulfonylurea제제를 선택할 경우에도 glyburide 및 1세대 sulfonylurea보다는 glipizide, glimepiride, gliclazide의 사용을 우선 고려하여야 한다(52). 식후 혈당조절에 주로 사용하는 meglitinide제제의 경우 신부전이나 간부전환자에서도 사용할 수 있으나, repaglinide의 경우에는 싸이클로스포린제제와 같이 사용할 경우 repaglinide의 혈중농도가 증가하기 때문에 저혈당의 발생에 유의하여야 한다(53). 역시 식후 혈당조절에 사용하는 alpha-glucosidase억제제의 경우 약물의 상호작용이나 저혈당의 위험은 극히 낮지만 혈당강하 효과 역시 그리 높지는 않으며 이 약제의 경우 크레아티닌 청소율이 25 mL/min 미만일 경우에는 사용할 수 없다.

최근 rosiglitazone이 시장에서 퇴출되면서 thiazolidinedione제제의 안전성에 대해 논란이 있었다. 이 약제는 peroxisome proliferator-activated receptor agonist로서

인슐린저항성을 개선하는 것으로 알려져 있는데, 칼시뉴린억제제와의 상호작용은 없는 것으로 보고되었으나(54, 55), 부종을 유발할 수 있고 특히 심부전환자에서는 사용에 유의하여야 한다. 최근의 여러 연구에서는 특히 여성에서 골밀도의 감소 및 골절의 증가와도 연관있는 것으로 나타남에 따라 이식 후 환자에게 사용할 때에는 이점을 유의하여야 한다. 하지만 실제 신장이식환자에서 분석한 결과 잠재적인 부작용에 대한 충분한 모니터링만 이루어진다면 일반적으로 thiazolidinedione제제는 이식 후 당뇨병의 치료에 사용이 가능한 약제라 할 수 있다(56).

인크레틴 관련약제가 최근 출시되면서 제2형 당뇨병환자에서 널리 쓰이고 있다. 대표적으로 glucagon-like peptide 1 (GLP-1) analogue제제와 dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor제제가 있는데 이들 약제는 일반적인 당뇨병환자에서는 비교적 안전하게 쓰이고 있으나 이식환자에서의 사용에 대해서는 아직 연구결과가 부족한 실정이다. DPP-4 inhibitor인 sitagliptin의 경우 싸이클로스포린과 같이 사용할 때에 혈중농도가 증가한다는 보고도 있어 좀 더 명확한 연구결과가 필요하다(57).

일반적인 제2형 당뇨병환자의 경우 심혈관합병증의 위험을 낮추기 위해 적극적인 혈압조절과 지질대사이상의 개선을 권장하고 있다. 이에 따라 적합한 혈압강하제 및 지질대사개선 약제 및 고위험군에 있어서는 항혈전제치료도 이루어진다. 하지만 이러한 치료에 의한 심혈관질환 예방효과가 이식 후 당뇨환자에게도 그대로 나타날지에 대해서는 아직까지 충분한 연구가 이루어지지 않았다. 따라서 일반적인 당뇨병환자에서 사용하는 고혈압 및 고지혈증치료지침을 그대로 이식 후 당뇨환자에게 적용할지는 현재로서는 불분명한 상태이다.

#### 5) 인슐린치료

많은 경우에 있어 이식 후 당뇨병환자들에서 인슐린치료가 필요하다. 일반적으로 생활습관교정이나 경구혈당강하제 사용에도 공복 및 식후혈당이나 당화혈색소 수치가 치료목표에 도달하지 못하였을 때 인슐린치료를 고려하게 된다. 최근에는 췌장의 베타세포의 보호를 위해 조기에 인슐린치료를 하도록 권장하는 경우도 있으나 이에 대해서는 좀 더 논의가 필요한 상태이다. 현재 사용 가능한 인슐린은 그 종류가 매우 다양하며 속효성과 지속형 복합제제도 그 비율을 달리해서 다양한 형태로 시판되고 있다. 일반적인 제2형 당뇨병환자에서의 인슐린치료에서도 인슐린치료는 현재 매우 다양한 방법으로 이루어지고 있으며, 경구혈당강하제와 인슐린과의 병용치료 역시 다

양한 방법으로 이루어지고 있고 그에 따른 연구결과도 다양하게 보고되고 있다. 따라서 이식 후 당뇨병의 치료에 있어서 인슐린치료를 고려할 때는 환자 개인에 특성에 따라 최적의 인슐린요법을 찾아서 치료하는 것이 중요하며 이를 위해서는 당뇨병 전문의에게 의뢰하는 것이 바람직하다.

## 결 론

이식 후 당뇨병은 이식환자 및 장기의 생존율에 악영향을 미치며 이식과 관련된 부분 외에도 심혈관질환과 연관된 사망률을 증가시킨다. 때문에 이식 후 당뇨병의 관리에 있어서 이식 전 후에 걸쳐 다각적인 접근이 필요하다. 요약하자면, 이식 전, 이식 후 당뇨병의 위험성이 높은 환자를 선별하고, 단순히 선별하는데 그치는 것이 아닌, 고위험환자에 대해 이식 전부터 적절한 관리 및 치료가 이루어져야 하고, 모든 이식환자에 대해 적절한 선별검사를 이식 직후부터 반드시 시행하여 이식 후 당뇨병을 최대한 빨리 발견하고 치료하여야 한다. 마지막으로 이식 후 당뇨병이 진단된 환자에 있어 조기에 당뇨병 전문의와 협조하여 적절한 약물치료의 시행을 고려함과 동시에, 이식 후 당뇨병과 병행하여 나타나는 심혈관질환의 위험인자에 대한 관리도 필요하다. 이러한 일련의 과정을 통해서 이식환자의 생존율 향상을 기대할 수 있으며 향후 이러한 결과를 보여주는 정확한 연구결과도 제시할 수 있을 것이다.

## REFERENCES

- 1) Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003;3:178-85.
- 2) Khalili M, Lim JW, Bass N, Ascher NL, Roberts JP, Terrault NA. New onset diabetes mellitus after liver transplantation: the critical role of hepatitis C infection. *Liver Transpl* 2004;10:349-55.
- 3) Benhamou PY, Penforis A. Natural history, prognosis, and management of transplantation-induced diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2002;28:166-75.
- 4) Hjelmsaeth J, Hartmann A, Kofstad J, Stenström J, Leivestad T, Egeland T, et al. Glucose intolerance after renal transplantation depends upon prednisolone dose and recipient age. *Transplantation* 1997;64:979-83.
- 5) Olefsky JM, Kimmerling G. Effects of glucocorticoids on carbohydrate metabolism. *Am J Med Sci* 1976;271:202-10.
- 6) Weir MR, Fink JC. Risk for posttransplant Diabetes mellitus with current immunosuppressive medications. *Am J Kidney Dis* 1999;34:1-13.
- 7) Hjelmsaeth J, Hartmann A, Kofstad J, Egeland T, Stenström J, Fauchald P. Tapering off prednisolone and cyclosporin the first year after renal transplantation: the effect on glucose tolerance. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:829-35.
- 8) Hricik DE, Bartucci MR, Moir EJ, Mayes JT, Schulak JA. Effects of steroid withdrawal on posttransplant diabetes mellitus in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplantation* 1991;51:374-7.
- 9) Hollander AA, Hene RJ, Hermans J, van Es LA, van der Woude FJ. Late prednisone withdrawal in cyclosporine-treated kidney transplant patients: a randomized study. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:294-301.
- 10) Heisel O, Heisel R, Balshaw R, Keown P. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2004;4:583-95.
- 11) Woodle ES, First MR, Pirsch J, Shihab F, Gaber AO, van Veldhuisen P. Astellas Corticosteroid Withdrawal Study Group. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial comparing early (7 day) corticosteroid cessation versus long-term, low-dose corticosteroid therapy. *Ann Surg* 2008;248:564-77. Erratum in: *Am J Transplant* 2008;8:1080.
- 12) Vincenti F, Schena FP, Paraskevas S, Hauser IA, Walker RG, Grinyo J. FREEDOM Study Group. A randomized, multicenter study of steroid avoidance, early steroid withdrawal or standard steroid therapy in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2008;8:307-16.
- 13) Rostaing L, Cantarovich D, Mourad G, Budde K, Rigotti P, Mariat C, et al. CARMEN Study Group. Corticosteroid-free immunosuppression with tacrolimus, mycophenolate mofetil, and daclizumab induction in renal transplantation. *Transplantation* 2005;79:807-14.
- 14) Yagisawa T, Takahashi K, Teraoka S, Toma H, Agishi T, Ota K. Effects of cyclosporine on glucose metabolism in kidney transplant recipients and rats. *Transplant Proc* 1987; 19:1801-3.
- 15) Hahn HJ, Dunger A, Laube F, Besch W, Radloff E, Kauert C, et al. Reversibility of the acute toxic effect of cyclosporin A on pancreatic B cells of Wistar rats. *Diabetologia* 1986;29: 489-94.
- 16) Garvin PJ, Niehoff M, Staggenborg J. Cyclosporine's effect on canine pancreatic endocrine function. *Transplantation* 1988;45:1027-31.
- 17) Yale JF, Chamelian M, Courchesne S, Vigeant C. Peripheral insulin resistance and decreased insulin secretion after cyclosporine A treatment. *Transplant Proc* 1988;20(3 Suppl 3):985-8.
- 18) Strasser S, Alejandro R, Shapiro ET, Ricordi C, Todo S, Mintz DH. Effect of FK506 on insulin secretion in normal dogs. *Metabolism* 1992;41:64-7.
- 19) Tamura K, Fujimura T, Tsutsumi T, Nakamura K, Ogawa T, Atumaru C, et al. Transcriptional inhibition of insulin by FK506 and possible involvement of FK506 binding pro-

- tein-12 in pancreatic beta-cell. *Transplantation* 1995;59:1606-13.
- 20) van Hooff JP, van Duijnhoven EM, Christiaans MH. Tacrolimus and glucose metabolism. *Transplant Proc* 1999; 31:49S-50S.
- 21) Maes BD, Kuypers D, Messiaen T, Evenepoel P, Mathieu C, Coosemans W, et al. Posttransplantation diabetes mellitus in FK-506-treated renal transplant recipients: analysis of incidence and risk factors. *Transplantation* 2001;72:1655-61.
- 22) Woodward RS, Schnitzler MA, Baty J, Lowell JA, Lopez-Rocafor L, Haider S, et al. 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.
- 23) Vincenti F, Friman S, Scheuermann E, Rostaing L, Jenssen T, Campistol JM, et al. DIRECT (Diabetes Incidence after Renal Transplantation: Neoral C Monitoring Versus Tacrolimus) Investigators. Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. *Am J Transplant* 2007;7:1506-14. Erratum in: *Am J Transplant* 2008;8:1. *Am J Transplant* 2008;8:908. Dosage error in article text.
- 24) European FK506 Multicentre Liver Study Group. Randomised trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporin in prevention of liver allograft rejection. *Lancet* 1994;344: 423-8.
- 25) Grimm M, Rinaldi M, Yonan NA, Arpesella G, Arizón del Prado JM, Pulpón LA, et al. Superior prevention of acute rejection by tacrolimus vs. cyclosporine in heart transplant recipients-a large European trial. *Am J Transplant* 2006;6:1387-97.
- 26) Sumrani NB, Delaney V, Ding ZK, Davis R, Daskalakis P, Friedman EA, et al. Diabetes mellitus after renal transplantation in the cyclosporine era-an analysis of risk factors. *Transplantation* 1991;51:343-7.
- 27) 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.
- 28) Greenspan LC, Gitelman SE, Leung MA, Glidden DV, Mathias RS. Increased incidence in post-transplant diabetes mellitus in children: a case-control analysis. *Pediatr Nephrol* 2002;17:1-5.
- 29) Neylan JF. Racial differences in renal transplantation after immunosuppression with tacrolimus versus cyclosporine. FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation* 1998;65:515-23.
- 30) Williams JJ, Lund LH, LaManca J, Kunavarapu C, Cohen DJ, Heshka S, et al. Excessive weight gain in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2006;25: 36-41.
- 31) 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.
- 32) 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.
- 33) Marrero D, Hernandez D, Tamajón LP, Rivero M, Lampreabe I, Checa MD, et al. For the Spanish Late Allograft Dysfunction Study Group. Pre-transplant weight but not weight gain is associated with new-onset diabetes after transplantation: a multi-centre cohort Spanish study. *NDT Plus* 2010;3(Suppl 2):ii15-ii20.
- 34) Grimbert S, Valensi P, Lévy-Marchal C, Perret G, Richardet JP, Raffoux C, et al. High prevalence of diabetes mellitus in patients with chronic hepatitis C. A case-control study. *Gastroenterol Clin Biol* 1996;20:544-8.
- 35) Gürsoy M, Güvener N, Köksal R, Karavelioğlu D, Baysal C, Özdemir N, et al. Impact of HCV infection on development of posttransplantation diabetes mellitus in renal allograft recipients. *Transplant Proc* 2000;32:561-2.
- 36) 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.
- 37) Baid S, Cosimi AB, Farrell ML, Schoenfeld DA, Feng S, Chung RT, et al. 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.
- 38) Konrad T, Vicini P, Zeuzem S, Toffolo G, Briem D, Lormann J, et al. Interferon-alpha improves glucose tolerance in diabetic and non-diabetic patients with HCV-induced liver disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999;107: 343-9.
- 39) Kamar N, Toupance O, Buchler M, Sandres-Saune K, Izopet J, Durand D, et al. 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.
- 40) Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Kobayashi M, Kawamura Y, et al. Sustained virological response reduces incidence of onset of type 2 diabetes in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009;49:739-44.
- 41) 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.
- 42) Hjelmestaeth J, Sagedal S, Hartmann A, Rollag H, Egeland T, Hagen M, et al. Asymptomatic cytomegalovirus infection is associated with increased risk of new-onset diabetes mellitus and impaired insulin release after renal transplantation. *Diabetologia* 2004;47:1550-6.
- 43) Hjelmestaeth J, Müller F, Jenssen T, Rollag H, Sagedal S, Hartmann A. Is there a link between cytomegalovirus infection and new-onset posttransplantation diabetes mellitus? Potential mechanisms of virus induced beta-cell

- damage. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:2311-5.
- 44) Wilkinson A, Davidson J, Dotta F, Home PD, Keown P, Kiberd B, et al. Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. *Clin Transplant* 2005;19:291-8.
- 45) Joss N, Staatz CE, Thomson AH, Jardine AG. Predictors of new onset diabetes after renal transplantation. *Clin Transplant* 2007;21:136-43.
- 46) Iida S, Ishida H, Tokumoto T, Omoto K, Shirakawa H, Shimizu T, et al. New-onset diabetes after transplantation in tacrolimus-treated, living kidney transplantation: long-term impact and utility of the pre-transplant OGTT. *Int Urol Nephrol* 2010;42:935-45.
- 47) Kasiske BL, Cangro CB, Hariharan S, Hricik DE, Kerman RH, Roth D, et al. American Society of Transplantation. The evaluation of renal transplantation candidates: clinical practice guidelines. *Am J Transplant* 2001;1(Suppl 2):3-95.
- 48) Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, Dotta F, Haller H, Hernández D, et al. International Expert Panel. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003. *Transplantation* 2003;75(10 Suppl):SS3-24.
- 49) Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26(Suppl 1):S5-20.
- 50) American Association of Clinical Endocrinologists. The American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for the Management of Diabetes Mellitus: the AACE system of intensive diabetes self-management-2000 update. *Endocr Pract* 2000;6:43-84.
- 51) Sharif A, Moore R, Baboolal K. Influence of lifestyle modification in renal transplant recipients with postprandial hyperglycemia. *Transplantation* 2008;85:353-8.
- 52) Harrower AD. Pharmacokinetics of oral antihyperglycaemic agents in patients with renal insufficiency. *Clin Pharmacokinet* 1996;31:111-9.
- 53) 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.
- 54) Villanueva G, Baldwin D. Rosiglitazone therapy of post-transplant diabetes mellitus. *Transplantation* 2005;80:1402-5.
- 55) Luther P, Baldwin D Jr. Pioglitazone in the management of diabetes mellitus after transplantation. *Am J Transplant* 2004;4:2135-8.
- 56) Säemann 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.
- 57) Krishna R, Bergman A, Larson P, Cote J, Lasseter K, Dilzer S, et al. Effect of a single cyclosporine dose on the single-dose pharmacokinetics of sitagliptin (MK-0431), a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in healthy male subjects. *J Clin Pharmacol* 2007;47:165-74.
- 58) American Diabetes Association. Summary of revisions to the 2011 clinical practice recommendations. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl 1):S3