

신 이식 후 당뇨병에 미치는 Tacrolimus의 영향

계명대학교 신장연구소, 의과대학 내과학교실

강민경 · 한승엽 · 박성배 · 김현철

Influence of Tacrolimus on Glucose Metabolism before and after Renal Transplantation

Min Kyoung Kang, M.D., Seung Yeup Han, M.D., Sung Bae Park, M.D. and Hyun Chul Kim, M.D.

Dongsan Kidney Institute, Department of Internal Medicine,
Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Purpose: Posttransplant diabetes mellitus (PTDM) is one of the feared complications of the immunosuppressive agents following renal transplantation. Despite advances of immunosuppressive therapy, including the introduction of the steroid-sparing calcineurin inhibitors, cyclosporine and tacrolimus, the incidence rate remains greater than 10~30%. **Methods:** This prospective study investigated the influence of tacrolimus on glucose metabolism before and after transplantation for twenty patients without known glucose metabolism abnormalities. **Results:** The overall incidence of PTDM was 30% and was developed within 3 months after renal transplantation in majority of cases. During tacrolimus administration, fasting blood glucose increased from a median of 87.0 mg/dL to 103.5 mg/dL ($P < 0.05$), and insulin sensitivity decreased in 15 of 20 patients, from a median of 1.6 mg/dL/min to 1.2 mg/dL/min ($P < 0.05$). Insulin secretion decreased from $1918.3 \mu\text{U} \times \text{min}/\text{mL}$ to $1018.2 \mu\text{U} \times \text{min}/\text{mL}$ ($P < 0.05$), whereas insulin resistance did not change. **Conclusion:** These results indicate that diminished insulin secretion response to a glucose load rather than insulin resistance was proved as the main pathogenesis of PTDM in renal transplant recipients treated with tacrolimus. Higher tacrolimus trough level, older age, and higher weight were more frequently seen in the PTDM group than normal group, although the difference failed to reach statistical significance. Further prospective studies with a greater number of patients are needed to define the risk factor for PTDM. (J Korean Soc Transplant 2003;17:51-55)

책임저자 : 김현철, 대구시 중구 동산동 194번지
계명대학교 동산의료원 신장내과, 700-712
Tel: 053-250-7355, Fax: 053-254-8116
E-mail: k780121@dsmc.or.kr

Key Words: Posttransplant diabetes mellitus, Tacrolimus, Kidney transplantation

중심 단어: 이식 후 당뇨병, Tacrolimus, 신 이식

서 론

신 이식 후 당뇨병은 1964년 Starzl[1]이 신 이식 환자에서 처음 '스테로이드 당뇨병'으로 기술한 것으로,(1) 그 발생빈도는 6~46%로 알려져 있으며(2) 발생기전으로는 스테로이드에 의한 인슐린 저항성과 관련이 있는 것으로 보고되었다. 1980년대 임상에 새로이 도입된 면역억제제 cyclosporine의 사용으로 인해 스테로이드 사용량이 줄어들었음에도 불구하고 이식 후 당뇨병의 빈도는 2.5~20%로 여전히 높게 보고되고 있다.(3) Cyclosporine의 이식 후 당뇨병의 발생기전으로는 calcineurin 억제제로서 작용하여 실험 동물에서 췌장의 인슐린 분비가 억제됨이 알려져 있다.

Tacrolimus는 1985년 *Streptomyces tsukubaensis*의 대사물에서 처음 분리된 macrolide계 항생물질로,(4) 그 작용기전은 cyclosporine과 유사한 calcineurin 억제제로서 면역억제효과는 각종 시험관 실험에서 cyclosporine의 10~200배 정도 강력한 것으로 보고되어 있다.(5) 이식 후 당뇨병의 발생률은 cyclosporine보다 tacrolimus에서 약 4~5배 높은 것으로 보고되고 있으며,(6,7) 몇몇 연구에서 췌장의 베타세포의 인슐린 분비능 장애와 관련이 있는 것으로 보고되고 있으나(8,9) 아직 명확한 발생기전은 밝혀져 있지 않다.

신 이식 후 당뇨병은 면역억제제 사용의 합병증 중 하나로 미세혈관 합병증, 망막증, 신경증, 죽상경화증에 의한 대혈관 합병증을 가속화시켜 이식환자의 이병과 사망에 중요한 원인이 되고 있다.(3,10) 신 이식 후 당뇨병의 병인기전과 위험인자를 이식 전에 알 수 있다면 이식 후 당뇨병의 예방에 도움이 될 것이다. 그러나 tacrolimus를 사용한 신 이식 환자에서의 이식 후 당뇨병 발생에 대한 전향적이며 체계적인 연구는 몇몇 국외 보고만이 있을 뿐이며, 아직 국내에서는 tacrolimus를 사용한 연구는 아직 없었다.

이에 저자들은 우리나라 신 이식 환자에서 tacrolimus가

이식 후에 당대사에 미치는 영향과 이식 후 당뇨병의 임상적 위험인자를 규명하기 위해 전향적 연구를 실시하였다.

방 법

2001년 8월부터 2002년 9월까지 계명대학교 동산의료원 신장 이식팀에 의해 신장 이식 수술을 받은 18세 이상의 환자 중 임상적으로 당뇨병의 기왕력이 없고 그 전에 스테로이드나 다른 면역억제제를 투여 받은 적이 없는 20명의 생체 신 이식 환자를 대상으로 전향적 연구를 하였다. 환자들의 성별은 남자 15명, 여자 5명이었으며 평균나이는 40.9세, 평균 체질량 지수는 22.7 kg/m^2 , 몸무게는 60.4 kg였다. 재이식을 받거나 뇌사자 이식을 받은 환자는 연구대상에서 제외되었다. 환자들의 원인 신 질환은 만성 사구체 질환(n=14), Ig A 신증(n=2), 고혈압(n=2), Wegener's granulomatosis(n=1), 다낭성 신질환(n=1)였다. 신 이식 전 12명은 혈액 투석을 하였고 4명은 복막 투석을 하였으며, 4명은 투석 없이 바로 신 이식 수술을 실시하였다.

모든 환자는 tacrolimus 투여 전과 tacrolimus 투여 후 5일째 각각 정맥 당부하 검사를 실시하였다. 환자는 검사 전일 밤부터 8시간 이상 금식을 하였고, 복막투석 환자는 검사 전일 밤 11시에 투석액을 배액하고 복막투석을 중지한 상태로 검사 시 까지 유지하였다. 검사 당일 아침 전박 정맥에 카테터를 삽입 후 50% 포도당용액(0.5 g/kg)을 3분간 정맥 투여한 후, 반대 측 팔에서 포도당용액 투여 15분 전, 투여 직전, 투여 후 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60분에 각각 혈액을 3 cc씩 채혈하여 혈당, C-peptide, 인슐린 치를 측정하였다. 이식 후 요당의 유무는 입원기간 동안 매일 dipstick을 사용하여 검사하였고 퇴원 후에는 외래 방문 시마다 검사하였으며, 공복 혈당은 입원 시 주 1회 측정하였고 퇴원 후에는 월 1회 측정하였다. 이식 후 당뇨병의 정의는 2000년 미국 당뇨병 협회 기준에 따라 당뇨병의 병력이 없는 환자에서 이식 후 공복 혈당이 126 mg/dL 이상이거나, 당뇨병의 증상과 함께 무작위로 측정한 혈당이 200 mg/dL 이상인 경우로 정의하였다.

면역억제법으로는 tacrolimus, 스테로이드, mycophenolate mofetile (MMF)의 삼제요법을 시행하였다. Tacrolimus는 수술 2일 전부터 1일 0.2 mg/kg의 용량을 2회 나누어 경구투여하였고, tacrolimus의 혈중 최저 농도 측정은 1 Mx tacrolimus 분석 kit (Abbott사, 미국)를 사용하여 첫 3개월 동안은 $15\sim20 \text{ ng/mL}$, 3개월 이후는 $5\sim15 \text{ ng/mL}$ 가 되도록 용량을 조절하였다. 스테로이드는 수술 당일 methylprednisolone 500 mg을 정맥주사하고 매일 그 용량을 절반으로 감량하여 4일간 주사한 후 경구로 바꾸어 1일 prednisolone 60 mg으로 투여하면서 계속적으로 감량하여 1개월째는 10 mg으로 투여하였다. MMF는 수술 후 2일째부터 1일 2 g을 2회로 나누어 경구 투여하였다.

인슐린 감수성 지표(Insulin sensitivity index)는 이식 전과 후에 실시한 정맥 당부하 검사결과에서 10분과 30분에 측정한 포도당 농도를 자연로그로 환산하고 이들 사이의 경감 직선의 기울기를 사용하여 구하였고,(11,12) 인슐린 저항성은 인슐린과 당 비, homeostasis model assessment (HOMA-R:공복 시 혈당 \times 공복 시 인슐린/22.5)를 사용하여 계산하였다.(13-15) C-peptide와 인슐린 분비능은 t=0부터 매 측정 시간마다의 값을 연결하여 그려지는 선 아래 면적을 적분하여 계산하였다.

통계분석은 SPSS for Windows version 11.0을 이용하였으며, 모든 측정치는 중간 값과 범위로 표시하였다. Tacrolimus 투여전 후의 당대사를 비교하기 위해서는 Wilcoxon matched-pairs signed rank sum test를 사용하였고, 이식 후 당뇨병 발생군과 정상군 간의 상관분석을 위해서는 Kendall's tau-b rank 상관계수를 사용하였으며, P 값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

본 연구에서는 20명의 환자 중 6명에서 이식 후 당뇨병이 발생하여 30%의 발생률을 보였고, 당뇨병의 발생시기는 6명 중 1명을 제외한 5명이 이식 후 3개월 이내였다. 이식 후 당뇨병 발생군과 정상군 사이의 체질량 지수, 스테로이드 총사용량, 3개월째 혈청 크레아틴 수치, 급성 거부 반응 등에는 차이가 없었으며, tacrolimus 혈중 최저 농도와 환자의 연령, 몸무게가 이식 후 당뇨병 발생군에서 더 높은 경향을 보였으나 통계적으로 유의한 정도는 아니었다(Table 1).

전체 20명의 신 이식 환자에서 tacrolimus 투여 전후의 당대사의 변화를 보면 공복 혈당의 중간 값이 tacrolimus 투여 전 87.0 mg/dL 에서 투여 후 103.5 mg/dL 으로 유의하게 증가하였고($P<0.05$), 인슐린 감수성 지표는 중간 값이 tacrolimus 투여 전 1.6 mg/dL/min 에서 투여 후 1.2 mg/dL/min 으로 유의하게 감소하였다($P<0.05$)(Table 2). Tacrolimus 투여 전후에 인슐린 감수성 지표의 변화는 Fig. 1과 같다. 20명 중 15명에서는 인슐린 감수성 지표가 감소하였으며 5명에서는 증가를 보였다. Tacrolimus 투여 후 기저 인슐린 수치($t=0$)에는 유의한 변화는 없었으며, 인슐린 분비능은 중간 값이 tacrolimus 투여 전 $1918.3 \mu\text{U} \times \text{min/mL}$ 에서 투여 후 $1018.2 \mu\text{U} \times \text{min/mL}$ 으로 유의하게 감소하였고($P<0.05$), C-peptide의 중간 값도 tacrolimus 투여 전 $433.9 \text{ ng} \times \text{min/mL}$ 에서 투여 후 $228.1 \text{ ng} \times \text{min/mL}$ 으로 유의하게 감소되었다($P<0.05$). 인슐린 저항성은 HOMA-R을 사용하였을 때 중간 값이 tacrolimus 투여 전 $30.4 \text{ mg/dL} \times \mu\text{U/mL}$ 에서 투여 후 $34.2 \text{ mg/dL} \times \mu\text{U/mL}$ 으로 증가되었으며, 인슐린/포도당 비를 사용하였을 때에는 tacrolimus 투여 전 $9.2 \mu\text{U}/\text{mg}$ 에서 $6.9 \mu\text{U}/\text{mg}$ 으로 감소되었으나 두 경우 모두에서 인슐린 저항성에는 유의한 변화가 없었다(Table 2).

Table 1. Demographics of the patients

	Normal (n=14)	PTDM [†] (n=6)	P-value
Age (Yr)	38.5 (22~54)*	42.5 (29~57)	0.408
Sex (M/F) [‡]	10/4	5/1	0.583
Weight (kg)	44.9 (39.5~84.4)	61.0 (45.0~67.5)	0.680
BMI [§]	22.6 (18.0~31.6)	22.5 (16.1~28.3)	1.000
HD/PD [¶] /None	8/3/3	4/1/1	—
Diagnosis duration (month)	5.5 (0~96)	7 (0~24)	0.895
Incidence of acute rejection episode	1	1	1.000
Tacrolimus trough level (ng/mL)	15.4 (11~30)	21.3 (11.5~30)	0.173
Serum creatinine at 3 months (mg/dL)	1.3 (0.8~1.9)	1.7 (0.8~2.5)	0.454
Steroid cumulative doses for 3 months (mg)	2016.3 (1880~3965)	1965.0 (1850.5~2820.0)	0.773

*Values are expressed as median (range); [†]PTDM = posttransplant diabetes mellitus; [‡]M/F = male/female, [§]BMI = body mass index; [¶]HD/PD = hemodialysis/peritoneal dialysis.

Table 2. Glucose metabolism before and during tacrolimus treatment

Parameter	Before	During	P-value
Fasting glucose (mg/dL)	87.0 (47.0~315.0)*	103.5 (76.0~192.0)	0.008
Insulin level at t=0 (μ U/mL)	7.9 (4.8~23.4)	7.6 (3.9~28.1)	0.478
Insulin sensitivity index (%/min)	1.6 (0.4~5.3)	1.2 (-0.6~1.8)	0.020
Insulin resistance			
HOMA-R ($\text{mg/dL} \times \mu\text{U/mL}$)	30.4 (10.0~328.0)	34.2 (16.1~156.8)	0.709
Insulin/glucose ratio ($\mu\text{U}/\text{mg}$)	9.2 (4.9~14.5)	6.9 (3.4~17.6)	0.086
Insulin secretion ($\mu\text{U} \times \text{min}/\text{mL}$)	1918.3 (244.4~4037.6)	1018.2 (92.6~3392.5)	0.019
C-peptide (ng \times min/mL)	433.9 (63.7~884.9)	228.1 (25.9~611.1)	0.021

*Median and range of glucose metabolism values before and during tacrolimus treatment were measured or calculated from measurements of intravenous glucose tolerance tests.

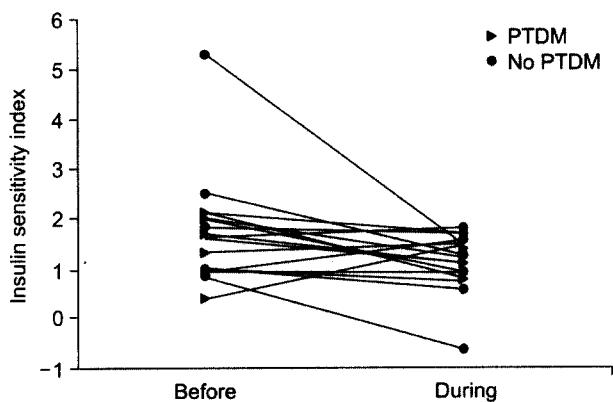


Fig. 1. Insulin sensitivity index change before and during tacrolimus.

이식 후 당뇨병 발생군에서는 Table 1에서 나타난 것과 같이 정상군에서보다 tacrolimus 최저 혈중 농도, 연령, 몸무게가 모두 높았으나 실제 이식 후 당뇨병 유발과는 유의한

Table 3. Correlations of PTDM with different risk factors

Factor	r*	P
Age	0.161	n.s [†]
Weight	0.079	n.s
BMI	0.000	n.s
FBS (before)	0.532	0.006
Insulin secretion(during)	-0.522	0.006
Tacrolimus trough level	0.262	n.s

*r = Kendall's tau b; [†]n.s = not statistically significant.

상관 관계가 없었다. 본 연구에서는 환자의 이식 전 공복 시 혈당이 높고, 이식 후 인슐린 분비능이 적을수록 이식 후 당뇨병의 발생과 유의한 상관관계를 보여 주었다(Table 3).

고 칠

이식 후 당뇨병의 빈도는 사용하는 면역억제제에 따라 다른 것으로 보고되고 있다. Tacrolimus는 종래의 cyclosporine에 비해 당뇨병의 발생빈도가 4~5배 높은 것으로 알려져 있다. 본 연구에서 tacrolimus 사용 후 발생된 당뇨병의 빈도는 30%로 외국에서 보고한 8~20%(16)보다 다소 높았으나 이는 본 연구에서 사용한 tacrolimus의 투여량과 혈중 농도가 외국에 비해 다소 높았기 때문으로 생각된다. 유럽의 다기관 공동 연구 그룹의 성격에 따르면 tacrolimus에 의한 당뇨병은 대부분 이식 후 6개월 이내에 발생하여 이식 후 1년이 지난 시점에서는 약 1/3 환자에서 혈당 조절기능이 정상으로 회복됨을 보고하였다.(17,18) 이는 tacrolimus의 사용으로 인한 당대사 장애가 tacrolimus의 혈중 농도가 감소함에 따라 췌장 베타 세포의 분비능이 향상된다는 보고와 관련 있다고 보여진다.(19) 본 연구에서도 20명의 환자 중 6명에서 신 이식 후 당뇨병이 유발되었는데 이중 5명이 이식 후 3개월 이내에 유발되었고, 1명이 이식 후 9개월째 발병되었다.

Tacrolimus 사용으로 인한 이식 후 당뇨병의 발생기전은 아직 명확한 발생기전은 밝혀져 있지 않다. Tacrolimus의 이식 후 당뇨병 발생기전에 대해 Tamura 등(20)은 쥐 실험에서 tacrolimus가 FK506 결합단백-12에 결합하여 mRNA 전사 장애를 유발시키고, 이로 인하여 췌장의 베타 세포내의 calcineurin이 억제되어 인슐린 분비가 감소된다는 가설을 제시하였다. 본 연구에서 tacrolimus 투여에 따른 당대사의 변화를 보면 인슐린 감수성 지표가 1.6 mg/dL/min에서 투여 후 1.2 mg/dL/min으로 유의하게 감소하였고, 인슐린 분비능은 중간 값이 tacrolimus 투여 전 $1918.3 \mu\text{U} \times \text{min}/\text{mL}$ 에서 투여 후 $1018.2 \mu\text{U} \times \text{min}/\text{mL}$ 으로 유의하게 감소하였으나 인슐린 저항성은 유의한 변화를 보이지 않았다. 이는 Van Duijnhoven 등(9)의 신 이식 환자를 대상으로 tacrolimus가 당대사에 미치는 영향을 조사한 전향적 연구에서 나타난 인슐린 감수성 지표가 tacrolimus 투여 전 $1.74 \text{ mmol/L}/\text{min}$ 에서 투여 후 $1.08 \text{ mmol/L}/\text{min}$ 으로 유의하게 감소하고($P < 0.05$), 인슐린 분비능의 중간 값이 tacrolimus 투여 전 $864.5 \text{ mU} \times \text{min}/\text{L}$ 에서 투여 후 $600.0 \text{ mU} \times \text{min}/\text{L}$ 으로 유의하게 감소한 것과 동일한 결과를 보여주었다. Van Duijnhoven 등(9)의 연구에서는 tacrolimus 투여 후 인슐린 저항성은 인슐린 감수성의 감소와 관련이 없으며, 당부하에 대한 인슐린 분비의 감소가 인슐린 감수성 감소를 유발시킨다고 하였고, 이식 전 인슐린 감수성이 낮은 환자에서 이식 후 당뇨병의 발생률이 높다고 보고하였다. 또한 이들은 인슐린 감수성은 tacrolimus 최저 혈중 농도와 반비례한다고 보고하였다. 인슐린 감수성의 감소는 혈장 내에서의 당 제거 장애를 나타내며 이는 인슐린 분비 장애뿐만 아니라 인슐린 저항성의 증가에 의해서도 유발될 수 있다. 본 연구에서는 정맥 당부하 검사

를 통하여 인슐린 분비능을 측정하고, HOMA-R과 인슐린/당의 비를 통하여 인슐린 저항성을 계산하였다. HOMA-R이 신기능 장애가 있는 환자에서는 정확하지 못하므로 인슐린 저항성의 변수로 인슐린/당의 비도 함께 계산하였다. 그 결과 HOMA-R을 이용하여 인슐린 저항성을 비교하였을 때는 변화가 없었으나 인슐린/당의 비로 인슐린 저항성을 비교하였을 때는 인슐린 분비량의 유의한 감소와 함께 인슐린 저항성의 감소 소견을 보였으나 통계적으로 유의한 결과는 아니었다. 따라서 이 연구에서는 인슐린 감수성의 감소가 인슐린 저항성의 증가와는 관련이 없으며, 인슐린 분비 감소와 관련이 있음을 보여주었다. 그러나 본 연구뿐만 아니라 지금까지의 연구에서 대부분 면역억제제로 tacrolimus와 함께 스테로이드를 사용하였으므로 당대사에 대한 이 연구에서의 결과가 단순히 tacrolimus에 의해서만 유발된 것이라고 보기 어렵다.

이식 후 당뇨병발생의 위험인자로는 고령, 당뇨병의 가족력, 흡연, 높은 체질량 지수, 대량의 스테로이드 치료, 뇌사이식, 면역억제제의 높은 혈중 농도 등이 제시되고 있다.(1,9,21,22) Maes 등(16)은 139명의 환자를 대상으로 한 연구에서 tacrolimus 사용 후 당뇨병의 발생 위험인자로 첫 1개월 간의 tacrolimus 최저 혈중 농도, 급성 거부반응, 높은 체질량 지수를 보고하였다. 본 연구에서는 이식 후 당뇨병 발생군과 정상군 사이에 체질량 지수, 스테로이드의 총 사용량, 급성 거부반응은 차이가 없었으며, tacrolimus 혈중 최저 농도, 몸무게, 환자의 연령이 이식 후 당뇨병 발생군에서 더 높은 경향을 보였으나 통계적으로 유의한 정도는 아니었다.

이상을 요약하면 tacrolimus 투여는 당대사에 있어 인슐린 분비능을 저하시켜 인슐린 감수성을 감소시키는 작용을 하며 인슐린 저항성에는 영향을 주지 않는 것으로 보인다. 따라서 이식 후 당뇨병의 발생은 인슐린 감수성의 감소와 관련이 있다고 생각되나 인슐린 감수성과 다른 위험인자 간의 상관관계는 본 연구에서 밝힐 수가 없었다. 이는 본 연구가 tacrolimus에 의한 신 이식 후 당뇨병의 위험 인자를 규명하기에는 관찰 대상 환자 수가 적었기 때문이라고 생각된다.

Tacrolimus에 의한 신 이식 후 당뇨병의 발생 위험요소를 명확히 규명하기 위해서는 보다 많은 환자를 대상으로 전향적인 연구가 필요한 것으로 보이며, 이식 후 당뇨병을 예방하기 위해서는 스테로이드나 calcineurin 억제제의 용량을 줄이면서 당대사에 영향을 주지 않는 새로운 면역억제제의 개발에 대한 노력이 필요하다고 본다.

결 론

2001년 8월부터 2002년 9월까지 계명대학 동산의료원 신장 이식팀에 의해 신장이식을 받은 환자 가운데 당대사에 미치는 tacrolimus의 영향을 1년간 전향적으로 연구하였다. 그 결과 신 이식 후 당뇨병은 20명 가운데 6명에서 발생되어 30%의 유병률을 보였고 발생시기는 대부분 이식 후 3개

월 이내였다. 신 이식 환자에서 tacrolimus 투여로 공복 혈당의 중간 값이 tacrolimus 투여 전 87.0 mg/dL에서 투여 후 103.5 mg/dL으로 유의하게 증가하였고($P < 0.05$), 인슐린 감수성 지표는 중간 값이 tacrolimus 투여 전 1.6 mg/dL/min에서 투여 후 1.2 mg/dL/min으로 유의하게 감소하였다($P < 0.05$). 인슐린 분비능은 중간 값이 tacrolimus 투여 전 1918.3 μ U × min/mL에서 투여 후 1018.2 μ U × min/mL으로 유의하게 감소하였으나($P < 0.05$), 인슐린 저항성은 유의한 변화가 없었다. 따라서 인슐린 감수성의 감소는 인슐린 저항성과는 관련이 없으며 인슐린 분비능과 관련이 있다고 생각된다. 본 연구에서는 이식 후 당뇨병 발생군은 정상군에서 보다 tacrolimus 최저 혈중 농도, 연령, 몸무게가 높은 경향을 보였으나 유의하지는 않았다. 환자의 이식 전 공복 시 혈당이 높고, 이식 후 인슐린 분비능이 적을수록 이식 후 당뇨병의 발생과 유의한 상관관계를 보여 주었다.

Tacrolimus에 의한 이식 후 당뇨병의 발생기전과 위험인자를 알기 위해서는 향후 보다 많은 환자를 대상으로 한 전향적 연구가 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

- Starzl TE, Macrchiioro TL, Rifkin D, Fotino M, Stenzel KH, Rubin AL. Factors in successful renal transplantation. *Surgery* 1964;56:296-318.
- Markell MS. Post-transplant diabetes: Incidence, relationship to choice of immunosuppressive drugs, and treatment protocol. *Adv Ren Replace Ther* 2001;8:64-9.
- Miles AM, Sumrani N, Horowitz R, Homel P, Maursky V, Marekll MS, Distant DA, Hong JH, Sommer BG, Friendmon EA. Diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplantation* 1998;65:380-4.
- Kino T, Hatanaka H, Hashimoto M, Nishiyama M, Goto T, Okuhara M, Kohsaka M, Aoki H, Imanaka H. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a Streptomyces. *Antibiotics* 1987;40:1249-55.
- Peters DH, Fitton A, Plosker GL, Faulds D. Tacrolimus: A review of its pharmacology and therapeutic potential in hepatic and renal transplantation. *Drug* 1993;46:746-94.
- Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1997;63: 977-83.
- Scantlebury V, Shapro R, Fung J. New onset of diabetes mellitus in FK506 vs cyclosporine treated kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 1991;23:3169-70.
- Van Duijnhoven EM, Boots JMM, Christiaans MHL, Wolfenbuttel BHR, van Hooff JP. Influence of tacrolimus on glucose metabolism before and after renal transplantation: A prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:583-8.
- Nam JH, Mun JI, Kim SI, Kang SW, Choi KH, Park K, Ahn CW, Cha BS, Song YD, Lim SK, Kim KR, Lee HC, Hun KB. β -cell dysfunction rather than insulin resistance is the main contributing factor for development of postrenal transplantation diabetes mellitus. *Transplantation* 2001;71:1417-23.
- Wier MR, Fink JC. Risk for post-transplant diabetes mellitus with current immunosuppressive medication. *Am J Kidney Dis* 1999;34:1-13.
- Elmer DS, Hathaway DK, Gaber AO. Monitoring of pancreas allograft function with glucose disappearance rate (Kg): Calculation and interpretation. *J Transpl Coord* 1994;4:7-11.
- Bergman RN, Finegood DT, Ader M. Assessment of insulin sensitivity in vivo. *Endocr Rev* 1985;6:45-68.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9.
- Avignon A, Boegner C, Mariano-Goulart D, Colette C, Monnier L. Assessment of insulin sensitivity from plasma insulin and glucose in the fasting or post oral glucose-load state. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23:512-7.
- Yoshinaga H, Kosaka K. Heterogeneous relationship of early insulin response and fasting insulin level with development of non-insulin dependent diabetes mellitus in non-diabetic Japanese subjects with or without obesity. *Diabetes Res Clin Pract* 1999;44:129-33.
- Maes BD, Kuypers D, Messiaen T, Evenepoel P, Mathieu C, Coosemans W, Pirenne J, Vanrenterghem YF. Posttransplantation diabetes mellitus in FK506-treated renal transplant recipients: analysis and risk factors. *Transplantation* 2001;72:1655-61.
- Mayer AD, Dmitrowski J, Squifflet JP, Besse T, Grabensee B, Klein B, Eigler FW, Heemann U, Pichlmayr R, Behrend M, Vanrenterghem Y, Donck J, van Hooff J, Christiaans M, Morales JM, Andres A, Johnson RW. Multicenter randomized trial comparing tacrolimus and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection: a report of the European Tacrolimus Multicenter Renal Study Group. *Transplantation* 1997; 64:436-43.
- 황은아, 성정훈, 강민경, 한승엽, 박성배, 김현철. 신장 이식에서 일차 면역억제제로서 Tacrolimus와 Cyclosporine의 비교. *대한이식학회지* 2002;16:84-9.
- Boots JMM, Van Duijnhoven EM, Christiaans MHL, Wolfenbuttel BHR, van Hooff JP. Glucose metabolism in renal transplant recipients on tacrolimus: the effects of steroid withdrawal and tacrolimus trough level reduction. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:221-7.
- Tamura K, Fujimura T, Tsutsumi T, Nakamura K, Ogawa T, Atumaru C, Hirano Y, Ohara K, Ohtsuka K, Shimonura K, Kobayashi M. Transcriptional inhibition of insulin by FK-506 and possible involvement of FK506 binding protein-12 in pancreatic beta-cell. *Transplantation* 1995;59:1606-13.
- 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.
- Hjelmesaeth J, Hartmann A, Kofstad J, Stenstrom J, Leivestad T, Egeland T, Fauchald P. Glucose intolerance after renal transplantation depends upon prednisolone dose and recipient age. *Transplantation* 1997;64:979-83.