

# Diabetes mellitus postrasplante y su relación con los inmunodepresores actuales



Jenny de los Ángeles Rivera Valbuena, Ana Zugasti Murillo y Antonino Jara Albarrán

Servicio de Endocrinología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

El término diabetes mellitus postrasplante (DMPT) se refiere a la aparición de diabetes mellitus en individuos que han sido previamente sometidos a trasplante de órganos, fenómeno que se ha observado a medida que las tasas de supervivencia de los receptores de trasplante se prolongan, gracias a la mejora en las técnicas de trasplante y la introducción de nuevos medicamentos inmunodepresores. De entrada surgen dos planteamientos: a) la posibilidad de que estos pacientes podrían haber desarrollado diabetes aunque no hubiesen sido trasplantados<sup>1</sup>, y b) la relación causal con los medicamentos empleados durante y después del trasplante. Aunque siempre influirán la predisposición individual y la historia familiar de cada paciente, en muchos casos existe evidencia clínica y experimental de que los inmunodepresores pueden ser la causa del incremento del riesgo de padecer diabetes postrasplante<sup>2</sup>.

El número de pacientes que sobreviven más de 10 años al trasplante de órganos es cada vez mayor, y el desarrollo de diabetes mellitus en ellos puede ocasionar morbilidad debido a complicaciones micro y macrovasculares<sup>3</sup>. Como sabemos, los pacientes diabéticos poseen un riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular, en general a causa de factores de riesgo conocidos como la hiperglucemia, dislipemia e hipertensión. Unido a esto, los agentes inmunodepresores no sólo pueden causar intolerancia a la glucosa, sino que también incrementan las concentraciones séricas de lípidos y provocan hipertensión, lo que potenciaría el riesgo cardiovascular a que están sometidos estos pacientes. Además, tanto la diabetes como los inmunodepresores pueden facilitar y agravar la aparición de infecciones, lo que puede afectar la viabilidad del injerto y complicar el pronóstico del propio paciente.

La diabetes mellitus es un síndrome que comprende un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia resultante de defectos en la secreción y/o acción de la insulina. La hiperglucemia crónica de la diabetes está asociada con daño, disfunción y fallo de varios órganos a largo plazo, especialmente ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos. La clasificación de la diabetes mellitus incluye un subgrupo inducido por fármacos como la pentamidina, el ácido nicotínico, los glucocorticoides, las hormonas tiroideas, el diazóxido, los agonistas betaadrenérgicos, las tiazidas, la difenilhidantoína, el interferón alfa y otros<sup>4</sup>.

La mayoría de las definiciones de DMPT incluidas en la bibliografía son anteriores a las recomendaciones actuales, y se basan en valores de glucosa en ayunas superiores a 140 mg/dl. Jindal<sup>5</sup> define la DMPT como una concentración de glucosa en ayunas mayor de 200 mg/dl durante 2 semanas o más, o mayor de 400 mg/dl en cualquier momento. Boudreaux et al<sup>6</sup> diagnostican DMPT basándose en dos valores de glucosa sanguínea mayores de 140 mg/dl, mientras que Rao et al<sup>7</sup> exigen tres concentraciones de glucosa superiores a 140 mg/dl.

Además se consideran factores de riesgo para el desarrollo de la DMPT la edad avanzada, la historia familiar de diabetes, la raza (afroamericanos e hispanos), la obesidad y ciertos tipos de antígenos asociados a linfocitos humanos (HLA)<sup>8,9</sup>. En el presente trabajo expondremos las relaciones patogénicas conocidas entre la alteración del metabolismo hidrocarbonado y los distintos inmunodepresores conocidos (los más habituales y algunos otros más recientes) en un orden arbitrario según se presenta en la tabla 1<sup>10</sup>.

## Glucocorticoides

Los glucocorticoides son esteroides, en su mayoría sintéticos, con acciones biológicas similares al glucocorticoide natural (cortisol), que afecta por tanto a los diferentes principios inmediatos y al metabolismo hidromineral. Su mecanismo de acción comienza cuando la molécula esteroide entra en el citosol, donde se une al receptor induciendo un cambio en su conformación; luego el complejo emigra al núcleo y se une a los fragmentos de ADN (elementos de respuesta glucocorticoide) inhibiendo la transcripción de ciertas citocinas. Los glucocorticoides también inhiben la emigración hacia el núcleo del factor nuclear kappa B (NF-KB), factor de transcripción principal en la inducción de genes que codifican un amplio espectro de citocinas.

Sus acciones biológicas son fundamentales para la vida, pero su exceso se acompaña de efectos adversos importantes, con repercusión sobre múltiples órganos y sistemas. Además de la hiperglucemia e hiperlipemia, pueden aumentar la susceptibilidad a las infecciones, producir necrosis avascular, osteoporosis, cataratas, obesidad, úlcera péptica,

TABLA 1

**Fármacos inmunodepresores más empleados en el trasplante de órganos, según el orden de exposición en el texto**

Glucocorticoides
Ciclosporina (CsA)
Tacrolimus (FK-506)
Azatioprina (AZA)
Mizoribina
Micofenolato mofetil (MMF)
Sirolimus (rapamicina)
Guspérimus (desoxispergualina)
Anticuerpos policlonales
Anticuerpos monoclonales

**Palabras clave:** Diabetes mellitus. diabetes postrasplante. Trasplante de órganos. Fármacos inmunodepresores.

**Key words:** Diabetes mellitus. Post-transplant diabetes. Organ transplantation. Immunosuppressive drugs

Correspondencia: Prof. A. Jara Albarrán.  
Servicio de Endocrinología.  
Hospital General Universitario Gregorio Marañón  
Doctor Esquerdo, 46. 28007 Madrid.

Recibido el 20-2-2001; aceptado para su publicación el 17-4-2001

Med Clin (Barc) 2001; 117: 353-356

hipertensión arterial, hipocaliemia, trastornos psiquiátricos y aumento de la fragilidad capilar.

Los glucocorticoides continúan siendo la piedra angular de los regímenes inmunodepresores. La diabetes secundaria a esteroides en receptores de trasplante fue descrita en 1941 por Ingle<sup>11</sup>. Los mecanismos propuestos son múltiples y afectan la disminución del número y de la afinidad de los receptores de insulina<sup>12</sup>, la captación periférica de glucosa en el músculo<sup>13</sup>, la supresión de la producción endógena de insulina<sup>14</sup> y la activación del ciclo glucosa/ácidos grasos libres<sup>15</sup>, entre otros.

La DMPT se consideró una complicación significativa del trasplante renal hasta 1980, cuando se inició el uso de dosis menores de glucocorticoides<sup>16</sup>. Con anterioridad su frecuencia se había cifrado en un porcentaje alto, del 46%, mientras que posteriormente desciende notablemente; así Hricik et al<sup>17</sup> en 1993 sólo refieren DMPT en 9 de 70 pacientes (12,9%) que previamente no tenían diabetes.

El planteamiento de un régimen inmunodepresor con la eliminación de los esteroides es atractivo, pero debe sopesarse con el riesgo de elevación de los episodios de rechazo agudo. En los últimos años, diversos grupos están realizando estudios clínicos sin la utilización de glucocorticoides en diversos tipos de trasplantes; así, por ejemplo, Tisone et al<sup>18</sup> comprueban una disminución notable en la incidencia de diabetes y de la necesidad de insulino terapia en el trasplante hepático sin glucocorticoides.

La DMPT relacionada con el uso de esteroides suele cursar clínicamente como una diabetes mellitus no insulino dependiente, que se puede abordar con dieta y agentes orales que disminuyan la resistencia insulínica, pero que puede evolucionar hacia una deficiencia relativa en la producción de insulina, con necesidad de insulino terapia que puede ser reversible o no.

### Ciclosporina (CsA)

La ciclosporina es un inmunodepresor que se une a un grupo de inmunofilinas y a los tejidos, siendo la más importante la ciclofilina A. Los complejos CsA-inmunofilina se unen a la calcineurina, fosfatasa activada por calcio que permite entrar en el núcleo a las proteínas reguladoras nucleares, factores de transcripción que promueven la activación de citocinas. Al bloquear la producción de citocinas se inhibe la proliferación y diferenciación de las células T.

Entre sus efectos adversos se citan la nefro y hepatotoxicidad, neoplasias, hirsutismo, alteraciones gastrointestinales, hipercaliemia, hiperglucemia, hiperuricemia, hipomagnesemia, trastornos neurológicos, cardiovasculares, hematológicos e infecciones oportunistas.

El efecto diabetogénico de la ciclosporina lo comunicaron por primera vez en 1984 Gunnarsson et al<sup>19</sup> en pacientes en quienes la azatioprina se reemplazó por ciclosporina. Reid et al<sup>20</sup> demostraron que la ciclosporina se concentra en el páncreas, lo cual podría llevar a la disfunción de las células beta, efecto que se ha comprobado posteriormente *in vitro* sobre islotes de rata y que afecta la producción de insulina por afectación del ADN de la célula beta, aunque para otros autores se afectaría sólo la liberación de insulina. Después de la introducción de la ciclosporina, la incidencia comunicada de DMPT disminuyó significativamente, y esta reducción se relacionó con la tendencia a disminuir la dosis de glucocorticoides necesaria para la profilaxis y el tratamiento del rechazo agudo del trasplante. Sin embargo, la ciclosporina también tiene efectos diabetogénicos, de forma que las primeras estimaciones de las tasas de incidencia de DMPT eran de un 11 a un 19%, a pesar de la reducción en

las dosis de esteroides. En esos casos puede necesitarse tratamiento con insulina hasta en un 40% de los pacientes que desarrollan diabetes.

El efecto diabetogénico de la ciclosporina ha sido difícil de demostrar en algunos estudios en los que los pacientes no recibieron esteroides, lo cual contribuye a respaldar la hipótesis de que puede haber una interacción entre prednisona y ciclosporina que podría resultar en más efectos adversos que con cualquiera de los agentes solos. La ciclosporina tiene el potencial de inhibir el metabolismo de esteroides por el sistema P-450. Además de la interacción potencial de la ciclosporina con los esteroides y el aumento de la resistencia a la insulina, ya hemos mencionado que la ciclosporina afecta directamente a la producción de insulina, inhibiendo su secreción y reduciendo el volumen de las células beta<sup>21-27</sup>. En muchas ocasiones los efectos diabetogénicos relacionados con la ciclosporina han sido reversibles después de suspender el fármaco; pero no siempre ocurre así.

### Tacrolimus

El tacrolimus o FK-506 es un fármaco inmunodepresor cuyo mecanismo de acción es similar a CsA. Tacrolimus y sirolimus forman complejos con «proteínas vinculantes al FK-506» (FKBP) inhibiendo distintos estadios de la activación de las células T. El complejo tacrolimus-inmunofilina se une a la calcineurina inhibiendo su acción.

Entre sus efectos adversos se citan nefro y hepatotoxicidad, neoplasias, alopecia, alteraciones gastrointestinales, hiperglucemia, insomnio, temblor, cefalea y anemia.

Krentz et al<sup>28</sup> realizaron un estudio comparativo de los efectos diabetogénicos de ciclosporina y tacrolimus en receptores de trasplante hepático después de la supresión de esteroides. La concentración promedio de glucosa en los sujetos tratados con tacrolimus a los 120 min fue significativamente mayor que la de aquellos tratados con ciclosporina. Clínicamente los receptores de trasplante renal que reciben tacrolimus presentan una prevalencia de DMPT de entre el 15 y el 29%.

En algunos estudios que han comparado el efecto de tacrolimus y el de ciclosporina sobre las células beta pancreáticas no se han observado diferencias significativas. Además, las conclusiones experimentales son discordantes con las observaciones clínicas. Mientras que la clínica apunta a una patogenia relacionada con resistencia a la insulina y que cursa con hiperinsulinemia, los estudios en animales parecen documentar una toxicidad significativa sobre los islotes pancreáticos, con disminución de la secreción de insulina<sup>29-31</sup>. Aclarar estos mecanismos patogénicos o su secuencia tendrá implicaciones terapéuticas importantes.

Como el trasplante de páncreas continúa emergiendo como una opción viable para el tratamiento de la diabetes mellitus insulino dependiente, existe una especial preocupación acerca del desarrollo de la DMPT y los factores que incrementan el riesgo para esta complicación. La hiperglucemia puede verse exacerbada por agentes inmunodepresores, lo que con frecuencia conlleva la necesidad de usar insulina exógena en algunos receptores de trasplante.

### Azatioprina (AZA)

En cuanto a su mecanismo de acción, es un análogo de la purina que se transforma en 6-mercaptopurina (6-MP) y metilnitroimidazol. La 6-MP se metaboliza a tionucleótidos que inhiben la formación de PRPP y, por tanto, la conversión de IMP a AMP y GMP, con lo que queda interrumpida la síntesis y el metabolismo de nucleótidos de purina. La

azatioprina bloquea la mayoría de las funciones de las células T, inhibe la síntesis de anticuerpos y disminuye el número de monocitos y granulocitos circulantes.

Entre sus efectos adversos se mencionan la mielodepresión dependiente de la dosis, la hepatotoxicidad reversible, el aumento de incidencia de neoplasias y la alopecia.

No se ha encontrado relación entre la azatioprina y la DMPT.

### Mizoribina

Es un antibiótico nucleósido imidazol aprobado en Japón hace diez años como sustituto de la AZA para la prevención del rechazo agudo. Se fosforila y convierte en inhibidor competitivo de la síntesis de purinas. Inhibe la enzima IMP-deshidrogenasa, lo que disminuye la producción de GMP. Como efectos adversos se citan alteraciones gastrointestinales y leucopenia. No se menciona la diabetes.

### Micofenolato mofetil (MMF)

Es un éster del ácido micofenólico. Para su acción se transforma en ácido micofenólico, que es el metabolito activo con acción inmunodepresora<sup>32,33</sup>. Su glucurónido es el metabolito inactivo que se secreta en la bilis. El ácido micofenólico inhibe la enzima IMP-deshidrogenasa de forma no competitiva, por lo que es la causa de la inhibición de la proliferación de linfocitos y producción de anticuerpos.

Sus efectos adversos consisten en alteraciones gastrointestinales, hematológicas, infecciones y neoplasias. No se mencionan alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono.

### Sirolimus (rapamicina)

Es un antibiótico macrólido producido por *Streptomyces hygroscopicus*, un actinomiceto. Su mecanismo de acción es distinto del de CsA y tacrolimus, que interfieren con las fases iniciales de activación de las células T y bloquean la actividad de la calcineurina<sup>34</sup>. Sirolimus impide la progresión del ciclo celular en las células T y bloquea los receptores de la interleucina-2 (IL-2) y la señal de transducción mediada por el factor de crecimiento. Dada su similitud estructural con tacrolimus, no es de extrañar que en modelos experimentales disminuya la secreción de insulina, pero no hay datos objetivos sobre su diabetogenicidad en la clínica.

### Gusperimus (desoxispergualina)

*In vitro* produce inhibición de la diferenciación de las células T a células citotóxicas e inhibe la maduración de las células B. También disminuye la expresión del receptor de la interleucina-2 (IL-2) y ocasionalmente disminuye la producción de IL-2 e IL-1<sup>35</sup>.

Como efectos adversos se conocen alteraciones gastrointestinales y hematológicas transitorias, y parestesias periorales leves y temporales, pero en la revisión de la bibliografía no se ha encontrado una relación directa de este fármaco con el desarrollo de diabetes postrasplante.

### Anticuerpos policlonales

Consisten en fracciones de gammaglobulinas del suero obtenidas de animales inmunizados con linfocitos humanos, timocitos o linfoblastos cultivados. Su mecanismo de acción es variado y está relacionado con los distintos tipos empleados. La fracción IgG contiene anticuerpos específicos para los

antígenos de superficie de las células T. Tras la unión de los anticuerpos policlonales con estas moléculas se produce disminución de los linfocitos T circulantes, de los ganglios linfáticos, timo e injerto, mediada por anticuerpos, y opsonización mediada por células en bazo, hígado y pulmones. Los anticuerpos policlonales se unen a los linfocitos T circulantes. Tras suspender el tratamiento las células T circulantes aumentan gradualmente, pero su respuesta proliferativa permanece alterada.

Como efectos adversos se citan fiebre y escalofríos, reacción anafiláctica e infecciones víricas. A largo plazo pueden aparecer erupción cutánea y trombocitopenia en relación probablemente con anticuerpos antiplaquetarios inducidos. Tampoco se encuentra asociación con la aparición de diabetes postrasplante.

### Anticuerpos monoclonales

Uno de los más empleados es el OKT3, que es un anticuerpo monoclonal murino dirigido contra la subunidad épsilon de la molécula CD3 expresada en la superficie de los linfocitos T. El OKT3 se une al CD3 en la superficie del linfocito T e impide el reconocimiento del antígeno del MHC por el complejo TCR/CD3. La célula T pierde sus receptores TCR/CD3 y no hay respuesta al antígeno. El OKT3 puede promover la destrucción de células T por fijación de complemento y lisis, opsonificación y destrucción mediada por macrófagos y por citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC). El OKT3 puede desencadenar apoptosis, proceso que requiere la activación de las células T. El OKT3 hace que se inicien señales mitogénicas que producen liberación de citocinas que promueven la adherencia de las células T a la pared vascular y su migración desde la circulación<sup>36-38</sup>.

Su administración produce la denominada reacción de primera dosis, que consiste en fiebre, rigidez, náuseas, vómitos, diarrea e hipotensión, cuyos efectos se minimizan con el pretratamiento con glucocorticoides, antipiréticos y antihistamínicos. Otros efectos secundarios son infecciones víricas, edema agudo de pulmón, meningitis aséptica, trombosis arterial o venosa del injerto. No se ha descrito asociación con diabetes.

### Conclusiones

Diversos estudios clínicos controlados que han evaluado los efectos de fármacos inmunodepresores sobre la tolerancia a la glucosa implican a la ciclosporina y al tacrolimus conjuntamente con los esteroides a dosis bajas y la azatioprina en el trasplante renal. La pregunta es si el micofenolato mofetil como adyuvante a tacrolimus o ciclosporina permitirá menores dosis inhibitorias de calcineurina y una disminución subsiguiente en la incidencia de DMPT.

Los efectos metabólicos adversos de los inmunodepresores son de importancia crítica, y los esfuerzos deben dirigirse a encontrar un régimen relativamente no tóxico. El efecto inhibidor de la ciclosporina y el tacrolimus sobre la función de las células beta es particularmente interesante, ya que a los pacientes que reciben un trasplante de páncreas con frecuencia se les trata con uno u otro medicamento, lo que resulta contradictorio, puesto que dichos fármacos influyen negativamente sobre la secreción de insulina e incluso pueden incrementar la resistencia a ésta, lo que contribuiría a la reaparición de la diabetes. De hecho, el escaso éxito del trasplante de islotes en los diabéticos a los que también se trasplanta el riñón se atribuye a la reacción adversa de los fármacos inmunodepresores sobre las células beta y al au-

mento de la resistencia insulínica, en especial esta última<sup>39</sup>. Muy recientemente, Shapiro et al<sup>40</sup> han utilizado para el trasplante de islotes en 7 pacientes diabéticos tipo 1 sin nefropatía un régimen inmunodepresor libre de glucocorticoides con sirolimus, tacrolimus y daclizumab (anticuerpo monoclonal contra el receptor de IL-2), con lo que han logrado independencia de insulina en todos ellos, que ya dura más de un año.

Por último cabe destacar lo siguiente:

1. Hay que vigilar la posibilidad de intolerancia hidrocarbónica e incluso diabetes en toda persona que reciba algún órgano, especialmente si posee antecedentes familiares de diabetes.

2. El tratamiento de esas situaciones se hará primero con dieta y, si ésta falla, se utilizará insulina. Quizás las glitazonas pueden emplearse en estadios intermedios, siempre que no exista afección hepática.

3. Debe continuar la búsqueda de nuevos métodos de trasplante sin empleo de inmunodepresores. Mientras tanto se recomienda usar los menos dañinos para las células beta o su acción tisular, y utilizarlos en las menores dosis posibles, excluyendo, a ser posible, los glucocorticoides.

# REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Weir MR, Fink JC. Risk for posttransplant diabetes mellitus with current immunosuppressive medications. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 1-13.
- Hill MN, Grossman RA, Feldman HI, Hurwitz S, Dafoe DC. Changes in causes of death after renal transplantation, 1966 to 1987. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 512.
- Miles AM, Sumrani N, Horowitz R, Homel P, Maursky V, Markell Distant DA et al. Diabetes mellitus after renal transplantation: as deleterious transplant-associated diabetes? *Transplantation* 1998; 65: 380-384.
- Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-1197.
- Jindal RM. Posttransplant diabetes mellitus – a review. *Transplantation* 1994; 58: 1289-1298.
- Boudreaux JP, McHugh L, Canafax DM, Ascher N, Sutherland DE, Payne W et al. The impact of cyclosporine and combination immunosuppression on the incidence of post-transplant diabetes in renal allograft recipients. *Transplantation* 1987; 44: 376-381.
- Rao M, Jacob CK, Shastry JCM. Post-renal transplant diabetes mellitus –A retrospective study. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 1039-1042.
- Sumrani NB, Delaney V, Ding Z, 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: 343-347.
- Vesco L, Busson M, Bedrossian J, Bitker MO, Heisse C, Lang P. Diabetes mellitus after renal transplantation: characteristics, outcome, and risk factors. *Transplantation* 1996; 61: 1475-1478.
- Rodríguez Ferrero M, Valderrábano F. Inmunosupresión en el trasplante renal. Viejos fármacos y nuevas adquisiciones. *Rev Clin Esp* 1997; 197: 703-712.
- Ingle DJ. The production of glycosuria in the normal rat by means of 17-hydroxycorticosterone. *Endocrinology* 1941; 29: 649-651.
- Rizza MA, Mandarino LJ, Gerich JE. Cortisol-induced insulin resistance in man: impaired suppression of glucose production and stimulation of glucose utilization due to a postreceptor defect of insulin action. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 131-135.
- Munch A. Glucocorticoid inhibition of glucose uptake by peripheral tissues: old and new evidence, molecular mechanisms and physiological significance. *Perspect Biol Med* 1971; 14: 265-268.
- Khan CR, Goldfine ID, Neville DM, De Meyts P. Alteration in insulin binding induced by changes in vivo in the levels of glucocorticoids and growth hormone. *Endocrinology* 1978; 103: 1054-1059.
- Venkatesan N, Davidson MB, Hutchinson A. Possible role for the glucose-fatty acid cycle in dexamethasone-induced insulin antagonism in rats. *Metabolism* 1987; 36: 883-886.
- McGeown MG, Douglas JF, Brown WA, Donalson RA, Kennedy JA, Longhridge WG et al. Advantages of low dose steroid from the day after renal transplantation. *Transplantation* 1980; 29: 287-289.
- Hricik DE, O'Toole M, Shulak JA, Herson J. Steroid-free, cyclosporine based immunosuppression after renal transplantation: a meta-analysis of controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 1300-1305.
- Tisone G, Angelico M, Palmieri G, Pisani F, Anselmo A, Baiocchi L et al. A pilot study on the safety and effectiveness of immunosuppression without prednisone after liver transplantation. *Transplantation* 1999; 67: 1308-1311.
- Gunnarsson R, Klintmalm G, Lundgren G, Tyden G, Wilczek H, Ostman J et al. Deterioration in glucose metabolism in pancreatic transplant recipients after conversion from azathioprine to cyclosporine. *Transplant Proc* 1984; 16: 709-712.
- Ried M, Gibbons S, Kwok D, Van Buren CT, Flechner S. Cyclosporine levels in human tissues of patients treated for one week to one year. *Transplan Proc* 1983; 15: 2434-2437.
- Eun HM, Pak CY, Kim CJ, McArthur RG, Yoon JW. Role of cyclosporine A on human pancreatic synthesis of beta cells. *Diabetes* 1987; 36: 952-958.
- Andersson A, Borg M, Mallberg A, Mellerstrom C, Sandler S, Schnell A. Long-term effects of cyclosporine A on cultured mouse pancreatic islets. *Diabetologia* 1984; 17: 66-69.
- Robertson RP. Cyclosporine induced inhibition of insulin secretion in isolated islets and HIT cells. *Diabetes* 1986; 35: 1016-1019.
- Yale JF, Roy RD, Seemayer TA, Murphy GF, Marliss EB. Effects of cyclosporine: glucose tolerance in the rat. *Diabetes* 1985; 34: 1309-1313.
- Neilsen JH, Mandrup-Poulsen T, Nerup J. Direct effects of cyclosporine A on human pancreatic beta-cells. *Diabetes* 1986; 35: 1049-1052.
- Gillison SG, Bartlett ST, Curry DL. Synthesis-secretion coupling of insulin: Effect of cyclosporine. *Diabetes* 1989; 38: 465-470.
- Gillison SG, Bartlett ST, Curry DL. Inhibition by cyclosporine of insulin secretion –A beta cell-specific alteration of islet tissue function. *Transplantation* 1991; 52: 890-895.
- Krentz AJ, Dousset B, Mayer D, McMaster P, Buckels J, Cramb R et al. Metabolic effects of cyclosporine A and FK506 in liver transplant recipients. *Diabetes* 1993; 42: 1753-1759.
- Filler G, Neuschulz I, Vollmer I, Amendt P, Hoher B. Tacrolimus reversibly reduces insulin secretion in paediatric transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 867-871.
- Furth S, Neu A, Colombani P, Plotnick L, Turner ME, Fivush B. Diabetes as a complication of tacrolimus (FK506) in pediatric transplant patients. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 64-66.
- Moxey-Mims MM, Kay C, Light JA, Kher KK. Increased incidence of insulin-dependent diabetes mellitus in pediatric renal transplant patients receiving tacrolimus (FK 506). *Transplantation* 1998; 65: 3617-3619.
- European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet* 1995; 345: 1321-1325.
- Sollinger HW, for the US Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. *Transplantation* 1995; 60: 225-232.
- Sehgal SN, Camardo JS, Scarola JA, Maida BT. Rapamycin (sirolimus, rapamune). *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1995; 4: 482-487.
- Tufveson G, Gannedahl G. Deoxyspergualin. A different and intriguing immunosuppressant. *Transplan Proc* 1994; 26: 3029-3039.
- Transy C, Moingeon PE, Marshall B, Stebbins C, Reinherz EL. Most anti-human CD3 monoclonal antibodies are directed to the CD3 subunit. *Eur J Immunol* 1989; 19: 947-950.
- Jansen O, Wesselborg S, Kabelitz D. Immunosuppression by OKT3-induction of programmed cell death (apoptosis) as a possible mechanism of action. *Transplantation* 1992; 53: 233-234.
- Kreis H. Adverse events associated with OKT3 immunosuppression in the prevention or treatment of allograft rejection. *Clin Transplant* 1993; 7: 431-446.
- Midtvedt K, Hartmann A, Hjeltneseth J, Lund K, Bjerkely BL. Insulin resistance is a common denominator of post-transplant diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in renal recipients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 427-431.
- Shapiro AMJ, Lakey JRT, Ryan EA, Korbutt GS, Warnock GL, Kneteman NM et al. Islet transplantation in seven patients with Type 1 Diabetes Mellitus using a Glucocorticoid-free Immunosuppressive Regimen. *N Engl J Med* 2000; 343: 230-238.