

## 시클로스포린 또는 하루 1회 타크로리무스를 복용 중인 신이식 환자에서 하루 1회 타크로리무스로 전환 후 인슐린 감수성 및 지질 변화

양정욱 · 김예나 · 신호식 · 정연순 · 임 학

고신대학교 의과대학 복음병원 신장내과

### Changes in Insulin Sensitivity and Lipid Profile in Renal Transplant Recipients Converted from Cyclosporine or Standard Release Tacrolimus to Once-Daily Prolonged Release Tacrolimus

Joung Wook Yang, M.D., Ye Na Kim, M.D., Ho Sik Shin, M.D.,  
Yeonsoon Jung, M.D. and Hark Rim, M.D.

Department of Internal Medicine, Kosin University Gospel Hospital, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

**Background:** Tacrolimus (Tac) can cause impaired insulin release and dyslipidemia, and may affect the development of post-transplant diabetes mellitus. However, these effects on insulin sensitivity and lipid profile have not been compared in renal transplant recipients receiving traditional twice-daily tacrolimus (TacBID) or cyclosporine and those receiving once-daily prolonged release formulation of tacrolimus (TacOD).

**Methods:** We conducted an observational prospective study of 15 stable non-diabetic renal transplant recipients to observe the changes in insulin sensitivity and lipid profiles for 1 year at a tertiary hospital. We evaluated the levels of hemoglobin A1c, total cholesterol, high density lipoprotein, low density lipoprotein, triglycerides, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, serum creatinine, fasting plasma glucose, fasting insulin, homeostatic model assessment of  $\beta$ -cell (HOMA- $\beta$ ) and HOMA-insulin resistance index at baseline and at 2 and 4 months. To analyze differences in parameters, we conducted a Wilcoxon rank sum test and general linear model (GLM)-repeated measures analysis of variance (ANOVA) in both groups (cyclosporine to TacOD conversion group/TacBID to TacOD conversion group).

**Results:** At baseline, parameters did not differ between groups. GLM-repeated measures ANOVA revealed no change in insulin sensitivity or lipid profile after conversion at baseline or at 2 and 4 months. There were no complications after conversion from standard TacBID or cyclosporine to TacOD.

**Conclusions:** There was no change in insulin sensitivity or lipid profile in renal transplant recipients. Any conversion from TacBID to TacOD should be performed in a controlled manner under close surveillance.

**Key Words:** Cyclosporine, Insulin resistance, Kidney transplantation, Tacrolimus

**중심 단어:** 시클로스포린, 인슐린 감수성, 신장이식, 타크로리무스

Received May 10, 2017, Revised August 8, 2017, Accepted August 9, 2017

Corresponding author: Ho Sik Shin

Department of Internal Medicine, Kosin University Gospel Hospital, Kosin University College of Medicine, 262 Gamcheon-ro, Seo-gu, Busan 49267, Korea

Tel: 82-51-990-6108, Fax: 82-51-248-5686, E-mail: 67920@naver.com

저자들은 Astellas (2013)로부터 연구비를 받았음을 확인합니다.

## 서 론

신이식 후 발생하는 당뇨병은 중요한 임상 합병증이며 인슐린 분비를 저해하는 타크로리무스는 신이식후 당뇨병 발생과 연관이 있다고 한다(1,2). 신이식 후 고지혈증도 흔한 합병증으로 알려져 있다. 신이식후 당뇨병은 이식신장 기능 감소, 심혈관 질환으로 인한 사망률 증가 그리고 환자 생존율 감소에 상당한 연관이 있다고 한다(3). 따라서, 신장이식 후에 이 질환들의 조기 발견과 예방은 이식신장 및 환자 생존율을 증가시키는데 중요한 요소라고 하겠다. 신이식 후 당뇨병의 병태생리에 있어서 칼시뉴린 억제제의 역할은 잘 알려져 있다. 타크로리무스는 시클로스포린보다 인슐린 분비를 저해하는 것과 더욱 연관이 있는 것으로 알려져 있다(1). 신장이식 후 환자에서 타크로리무스 용량 의존적으로 인슐린 분비가 저해된다. 신장이식 후 지질이상현상도 흔하게 발생한다. 하루 2회 타크로리무스를 복용하거나 시클로스포린을 복용 중인 신장이식 환자에서 하루 1회 타크로리무스로 전환한 이후에 인슐린 감수성과 지질 변화의 결과를 보여 준 연구는 드문 것으로 알려져 있다.

실험 연구에서 타크로리무스 최고 농도(Cmax)는 포도당 대사 이상을 일으키는 것으로 보고하였다(4). 최근, 간 이식과 신장이식에 적용할 수 있는 하루 1회 복용하는 타크로리무스 약제가 사용되기 시작했다(5). 하루 1회 복용하는 타크로리무스의 경우, 하루 2회 복용하는 약제보다 최고 농도에 이르는 시간(Tmax)이 더 길며, 약제 특성상 체내에서 천천히 흡수된다는 것을 의미한다(4). 또한, Cmax가 감소된다는 것은 포도당 대사가 호전될 가능성이 있음을 시사한다. 이러한 내용을 근거로 저자들은 칼시뉴린 억제제에 기반을 둔 면역억제제를 복용 중인 안정적인 신장이식 환자에서 하루 1회 타크로리무스로 약제 전환 후 인슐린 감수성 및 지질계수 변화를 전향적으로 관찰하는 연구를 계획하게 되었다. 본 연구의 일차 목적은 당뇨가 없는 안정적인 신이식 환자에서 하루 1회 타크로리무스로 전환하기 전후의 인슐린 감수성, 인슐린 분비 그리고 지질 분포 변화에 대해서 연구하는 것이다.

## 대상 및 방법

저자들은 시클로스포린 또는 하루 2회 타크로리무스를 복용 중인 당뇨가 없는 안정적인 신장이식 환자에서 하루 1회 타크로리무스로 변경하기 전과 이후의 인슐린 감수성과 지질 변화에 대한 전향적 관찰 연구를 시행하였다. 저

자들은 하루 1회 타크로리무스로 전환하기 전과 전환 2개월, 4개월 이후의 당화혈색소, 총 콜레스테롤, 고밀도지질단백질, 저밀도지질단백질, 중성지방, 아포지질단백질A1, 아포지질단백질B, 혈청 크레아티닌, 공복 혈장 포도당 농도, 공복 인슐린 농도, HOMA 베타(homeostatic model assessment of  $\beta$ -cell, HOMA- $\beta$ ), HOMA 인슐린 저항성(HOMA of insulin resistance index, HOMA-IR)을 확인하였다. 2013년 6월부터 2014년 6월까지 3차 병원에서 진료 중인 당뇨가 없는 15명의 신장이식 환자를 대상으로 전향적 관찰 연구를 진행하였다. 본 연구는 본원의 임상연구심사위원회(IRB) 심사를 통과하였고(reference number 13-039), 저자들은 연구에 참여한 환자들에게 임상시험 동의서를 받았다. 인슐린 감수성과 분비는 HOMA- $\beta$ , HOMA-IR 수치를 약제 전환 전과 전환 후 2개월, 4개월째에 측정하였다. 밤 동안 10시간 금식 후에 공복 혈장 포도당과 공복 인슐린 수치를 측정하였다 시클로스포린을 복용하는 환자군에서는 복용 중인 시클로스포린을 중단 후 12시간이 지난 뒤에 시클로스포린 용량을 50으로 나눈 값을 하루 1회 타크로리무스 용량으로 정하고 투여하였다. 하루 2차례 타크로리무스를 복용하는 환자군은 1대 1 비율로 하루 1회 타크로리무스로 전환하였다. 양 군에서 체내 타크로리무스 최저 농도 검사를 시행하여 농도가 3~5 ng/mL에 이르도록 약제 용량을 조절하였다(6,7). 아침에 타크로리무스를 복용하기 전에 채혈하여 타크로리무스 체내 최저 농도를 측정하였다. 하루 1회 타크로리무스로 전환 후 2개월 및 4개월째도 위와 같은 방법으로 채혈을 시행하였다. 약제 전환 전에 허리둘레 등의 인체계측, 공복혈당, 공복 인슐린, 지질 수치를 측정하였다 HOMA- $\beta$ , HOMA-IR 수치는 공복혈당과 공복 인슐린 수치로부터 계산하여 아래 식으로 산출하였다. 아래 식을 사용하여 인슐린 저항성을 예측하기 위한 HOMA-IR을 산출하였다.

$$\text{HOMA-IR} = \text{fasting insulin (mU/L)} \times \text{FPG (mg/dL)} / 405.$$

아래 식을 사용하여 췌장 베타세포 기능을 예측하기 위한 HOMA- $\beta$ 를 산출하였다.

$$\text{HOMA-}\beta = 360 \times \text{fasting insulin (mU/L)} / (\text{FPG [mg/dL]} - 63)(8).$$

타크로리무스 약동학에 근거하여 Cmax를 확인하기 위해 약제 복용 후 2시간에서 3시간 사이에 채혈하여 타크로리무스 농도를 측정하였다(9).

## 1. 환자군

시클로스포린 또는 하루 2회 타크로리무스와 스테로이드를 복용 중인 당뇨가 없는 신장이식 환자 중에서 18세 이상이고 신이식 후 6개월 이상 경과하여 상태가 안정(연구에 참여하기 직전 1개월간 면역억제제 용량을 조절하지 않았고 거부반응도 없었고 하루 5 mg 이하의 스테로이드를 복용 중인 환자군)된 15명의 환자를 연구에 참여시켰다. Mycophenolate mofetil (MMF) 약제 사용은 허용되었다. 신장이식 수술 이전에 당뇨가 있는 경우, 이식 후 당뇨가 발생한 경우, 이식 후 내당능장애가 생긴 경우 그리고 이식 전 C형 간염이 있었던 경우는 연구에서 제외하였다. 타크로리무스와 연관 작용을 고려하여, 병용 치료(항결핵제, 항전간제, 항생제, 칼슘채널차단제, 항진균제 등) 중인 환자는 연구에서 제외하였다.

## 2. 통계

독립된 두 표본에서 관찰된 측정치가 같은 모집단에서 추출된 것인가를 검정하기 위해 비모수적 통계 방법인 Wilcoxon rank sum 검정법을 사용하였다. 변수들이 정규 분포를 하지 않을 경우, 통계분석을 시행하기 전에 변수들을 변형해서 정규분포 여부를 재확인하였다. 개체 간 요

인, 개체 내 요인, 각 인자와 공변량 효과 사이의 상호 효과 그리고 공변량과 인자 사이의 상호 효과를 검증하기 위해 일반선형모형-반복측정 분산분석을 시행하였다. 모든 통계는 SPSS ver. 21.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA) 프로그램으로 분석을 시행하였고, *P* 값이 0.05 미만일 경우를 통계적으로 의미 있다고 정의하였다.

## 결 과

시클로스포린을 복용 중인 환자 11명과 하루 2회 타크로리무스를 복용 중인 환자 4명, 총 15명의 환자가 연구에 참여하였고, 연구를 마쳤다. 시클로스포린 환자군의 나이는  $51.8 \pm 5.9$ 세, 체중은  $59.2 \pm 10.0$  kg이었고, 타크로리무스 환자군의 나이는  $53.7 \pm 8.9$ 세, 체중은  $66.5 \pm 3.7$  kg였다. 양 군에서 신체질량지수의 차이는 없었다(시클로스포린 군에서 신체질량지수  $22.3 \text{ kg/m}^2$ , 하루 2회 타크로리무스 군에서 신체질량지수  $23.0 \text{ kg/m}^2$ ). 연구에 참여한 모든 환자들은 시클로스포린 또는 하루 2회 타크로리무스 및 스테로이드, 그리고 MMF에 기반을 둔 면역억제제를 복용 중이었다. 연구 기간 동안 스테로이드 용량과 MMF 용량은 변화가 없었다. 시클로스포린 또는 하루 2회 타크로리

**Table 1.** Evolution of clinical and laboratory data in the cyclosporine group versus the twice daily tacrolimus group at baseline

Variable	Cyclosporine (n=11)	Twice daily tacrolimus (n=4)	<i>P</i> -value
Age (yr)	$51.8 \pm 5.9$	$53.7 \pm 8.9$	0.632
Body weight (kg)	$59.2 \pm 10.0$	$66.5 \pm 3.7$	0.956
Abdominal circumference (cm)	$79.7 \pm 8.5$	$83.3 \pm 3.0$	0.275
SBP (mmHg)	$120.1 \pm 13.4$	$116.0 \pm 11.5$	0.346
DBP (mmHg)	$74.2 \pm 11.5$	$78.3 \pm 10.0$	0.581
Duration of transplantation (yr)	$17.6 \pm 3.7$	$7.2 \pm 5.3$	0.021
Serum creatinine (mg/dL)	$1.1 \pm 0.3$	$0.9 \pm 0.2$	0.145
Estimated GFR (mL/min)	$68.3 \pm 16.5$	$86.2 \pm 18.2$	0.094
Total cholesterol (mg/dL)	$163.6 \pm 47.7$	$160.3 \pm 45.2$	0.564
LDL-C (mg/dL)	$73.3 \pm 33.9$	$60.3 \pm 8.6$	0.651
HDL-C (mg/dL)	$52.2 \pm 13.7$	$57.2 \pm 10.2$	0.578
Triglyceride (mg/dL)	$140.1 \pm 70.8$	$146.6 \pm 55.0$	0.874
Fasting glucose (mg/dL)	$99.9 \pm 9.2$	$99.3 \pm 11.0$	0.945
Apolipoprotein A1	$169.0 \pm 41.2$	$155.0 \pm 33.1$	0.573
Apolipoprotein B	$82.1 \pm 15.3$	$87.6 \pm 14.4$	0.593
HbA1c (%)	$5.9 \pm 0.5$	$5.8 \pm 0.4$	0.714
Fasting insulin	$12.7 \pm 13.0$	$8.2 \pm 4.1$	0.347
HOMA-IR	$3.2 \pm 3.2$	$1.8 \pm 0.9$	0.282

Data are presented as mean  $\pm$  SD.

Abbreviations: SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; GFR, glomerular filtration rate; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; HbA1c, hemoglobin A1c; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance.

**Table 2.** Evolution of laboratory data in the cyclosporine group versus the twice daily tacrolimus group at 4 months

Variable	Cyclosporine (n=11)	Twice daily tacrolimus (n=4)	P-value
Total cholesterol (mg/dL)	160.6±40.7	158.3±25.1	0.424
LDL-C (mg/dL)	70.1±23.1	68.3±7.6	0.561
HDL-C (mg/dL)	49.2±3.7	50.2±8.2	0.248
Triglyceride (mg/dL)	145.1±30.2	140.6±15.0	0.124
Apolipoprotein A1	159.0±21.2	155.0±13.1	0.563
Apolipoprotein B	88.1±7.3	85.1±4.1	0.433

Data are presented as mean±SD.

Abbreviations: LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol.

**Table 3.** Homeostasis model assessment of insulin resistance before and after conversion of immunosuppressant

Variable	Baseline	2 Months	4 Months	P-value <sup>a</sup>
Cyclosporine (n=11)	4.2±3.5	4.8±5.0	2.4±1.0	0.661
Tacrolimus (n=4)	1.8±0.9	1.1±0.9	1.1±0.5	0.771
P-value <sup>b</sup>	0.069	0.069	0.069	

Data are presented as mean±SD.

<sup>a</sup>P-values by treatment period obtained from linear model using repeated measures analysis of variance (ANOVA); <sup>b</sup>P-values by content obtained from linear model using repeated measures ANOVA.

무스 약제를 하루 1회 타크로리무스 약제로 전환한 후에 특이 사항은 없었고, 연구 기간 동안 합병증은 보고되지 않았다. Table 1을 보면, 약제 전환 전의 혈압, 사구체여과율, 임상 화학 지표들과 지질 지표들은 양 군에서 차이가 없었다. 환자들이 연구에 참여할 시점에서 시클로스포린을 복용한 환자군은 평균 17.6±7.1년 동안 약제를 복용 중이었고, 시클로스포린의 평균 체내 농도는 100.0±5.6 ng/mL였다. 하루 2회 타크로리무스를 복용한 환자군은 7.2±2.6년 동안 약제를 복용 중이었고, 타크로리무스의 평균 체내 농도는 5.4±1.6 ng/mL였다.

시클로스포린에서 하루 1회 타크로리무스로 전환한 환자군에서 하루 1회 타크로리무스 평균 용량은 3.1±1.2 mg/day였고 타크로리무스의 평균 체내 농도는 3.1±2.1 ng/mL였다. 하루 2회 타크로리무스에서 하루 1회 타크로리무스로 전환한 환자군에서 하루 1회 타크로리무스 평균 용량은 2.6±0.8 mg/day였고 타크로리무스의 평균 체내 농도는 5.5±1.6 ng/mL였다. 평균 체내 최저농도(trough level)는 하루 2회 타크로리무스에서 하루 1회 타크로리무스로 전환한 환자군에서 더 높았다. 하루 1회 타크로리무스로 전환한 후에는 복용 전에 비해서 통계학적으로는 의미가 없었으나 Cmax (μg/dL)는 낮아지고(20.2±1.2→19.0±2.3)

Tmax (hours)는 길어지는(1.6±1.0→1.9±2.1) 경향을 보였다.

Table 2에서는 하루 1회 복용하는 타크로리무스로 전환 후 4개월째에 측정된 지질 지표에 대한 변화를 나타내었다. 총콜레스테롤과 저밀도지질단백질, 중성지방, 아포지질단백질의 경우 이전에 하루 2회 타크로리무스를 복용하는 군에서 감소하는 경향을 보였으나, 통계적으로는 의미가 없었다. Table 3에서는 하루 1회 복용하는 타크로리무스로 전환하기 전과 이후의 HOMA-IR의 변화를 나타내었고, Table 4에서는 약제 전환하기 전과 이후의 인슐린 분비 차이를 확인하기 위해 HOMA-β를 사용하여 변화를 보여주었다. 인슐린 저항성과 인슐린 분비 결과에 대해서 일반 선형모형-반복측정 분산분석을 시행하여 개체 간 요인, 개체 내 요인, 각 인자와 공변량 효과 사이의 상호 효과 그리고 공변량과 인자 사이의 상호 효과를 비교하였고, 통계적으로는 의미 있는 차이는 보이지 않았다.

## 고 찰

신장이식 후 발생한 당뇨병은 허혈성 심장질환 발생의 위험과 이와 관련된 사망률을 증가시키며 조절 가능한 비면역학적 위험인자로 알려져 있다. 이식 후 당뇨병은 인슐린 저항성이 있는 상태에서 인슐린 분비가 감소하여 발생한다. 이식과 관련된 몇 가지 위험인자가 이식 후 당뇨 발생과 연관이 있으며, 특히 면역억제제가 중요한 위험인자이다. 신장이식 수술 전에 췌장 베타세포에 기능장애가 있는 것은 이식 후 칼시뉴린 억제제를 복용하는 동안 이식 후 당뇨병이 발생하는 주요한 위험인자로 알려져 있다. 시클로스포린과 하루 2회 타크로리무스를 비교한 이전의 대부분 연구는 두 가지의 칼시뉴린 억제제의 체내 최저 농도 수치가 상대적으로 높았고, 이로 인해서 이식 후 당뇨 발생률에 영향을 주었다(10-13).

**Table 4.** Homeostasis model assessment of  $\beta$ -cell before and after conversion of immunosuppressant

Variable	Baseline	2 Months	4 Months	P-value <sup>a</sup>
Cyclosporine (n=11)	148.3±146.9	131.8±150.5	91.4±43.2	0.371
Tacrolimus (n=4)	176.5±185.7	110.5±15.5	89.8±67.4	0.818
P-value <sup>b</sup>	0.291	0.291	0.291	

Data are presented as mean±SD.

<sup>a</sup>P-values by treatment period obtained from linear model using repeated measures analysis of variance (ANOVA); <sup>b</sup>P-values by content obtained from linear model using repeated measures ANOVA.

인슐린 저항성을 예측하는 항상성 모델(HOMA-IR)은 연구 분야에서 인슐린 저항성을 예측하기 위해 많이 사용되어 왔다. 2형 당뇨병 발생에 관련된 두 가지 기본적인 병태생리는 인슐린 저항성과 췌장 베타세포의 점진적인 기능장애이다. 공복혈당 수치와 공복 인슐린 수치에 기반을 둔 항상성 모델(HOMA)은 인슐린 저항성과 인슐린 분비를 정량화하는 데에 적용되어 왔고, 다양한 연구에서 유용성이 입증되었다(14,15). 본 연구에서, 저자들은 하루 1회 타크로리무스로 전환 후에 인슐린 분비나 인슐린 감수성의 호전은 관찰하지 못했다. 이 결과는 시클로스포린 또는 하루 2회 타크로리무스 약제를 복용 중인 안정적인 신이식 환자에서 하루 1회 타크로리무스 약제로 전환했을 경우, 인슐린 분비 또는 인슐린 감수성에 변화가 없었다는 것을 보여주는 것이다. 본 연구에 참여한 환자들은 연구 시작 이전에 장기간 시클로스포린 또는 하루 2회 타크로리무스를 복용해 왔고, 이는 췌장의 인슐린 분비에 좋지 않은 영향을 미쳤을 수 있다. 하루 1회 타크로리무스 약제로 전환할 경우 전신적인 타크로리무스 노출을 줄일 수 있었고, 인슐린 감수성에 변화가 없었다. 이것은 이론적으로 설명하면, 하루 1회 타크로리무스로 전환하는 것은 인슐린 반응 효과를 호전시킬 수 있음을 예상할 수 있다. Midtvedt 등(4)의 연구자들은 하루 2회 타크로리무스에서 하루 1회 타크로리무스로 전환한 경우 체내 약물 최저 농도와 최대 농도 수치가 의미 있게 감소함을 관찰하였다. 그러나, 약제 전환 후에 인슐린 분비나 인슐린 감수성이 호전된 것은 관찰하지 못했다. 타크로리무스 체내 최대 농도의 감소가 임상적으로 적어서 포도당 대사에 영향을 줄 정도는 아니어서 이런 결과가 나타난 것으로 설명하였다. 본 연구에서도 하루 1회 타크로리무스로 전환 후 2개월, 4개월째 검사에서 인슐린 분비와 인슐린 감수성에 의미 있는 변화가 없었다. 고인슐린, 정상 혈당 클램프 방법에 의한 조직 인슐린 감수성에 관련한 최근 연구에서 신장이식 후 시클로스포린에서 타크로리무스 전환한 이후에 의

미 있는 인슐린 감수성 변화가 없었음을 보여 주었다(16).

타크로리무스는 시클로스포린에 비해 50%까지 당뇨 발생에 더 기여하는 것으로 알려져 있고(17), 최근 연구에서는 시클로스포린 복용 환자군보다 타크로리무스 복용 환자군에서 이식 후 당뇨 발생률이 25% 더 높은 것으로 보고하였다(18). 본 연구에서, 평균 체내 최저농도는 하루 2회 타크로리무스에서 하루 1회 타크로리무스로 전환한 환자군에서 더 높았으나 통계학적으로는 의미가 없었다. 하루 1회 타크로리무스로 전환한 후에는 복용 전에 비해서 Cmax (μg/dL)는 낮아지는(20.2±1.2→19.0±2.3) 경향을 보여서 인슐린 저항성을 일부 감소시키는 효과가 있을 수도 있으나 통계적으로는 의미가 없었다. 이식 후 당뇨병은 이식 후 6개월 이내에 가장 높은 빈도로 발생하는 것으로 알려져 있으나, 신이식 후 3년 이상 경과한 환자군에 대해서 하루 1회 복용하는 타크로리무스로 전환하는 연구가 이전에 있었다(2). 또한, 신이식 후 6개월 이상 경과하여 상태가 안정적인 환자를 대상으로 연구가 진행되었다(4). 본 연구는 기존에 하루 2회 타크로리무스를 복용하는 환자군과 시클로스포린을 복용하는 환자군에서 하루 1회 타크로리무스로 전환하여 지질 및 인슐린 감수성을 관찰하였으며, 양 군을 비교하여 결과를 제시한 것이 의미 있다고 생각된다.

신장이식 후 타크로리무스와 시클로스포린의 대사성 증후군과 심혈관계 위험인자와 관련된 메타 연구에서 시클로스포린이 타크로리무스에 비해 고지혈증의 발생률과 더 많이 연관된 것으로 보고되었다(19). 인슐린 저항성 증가로 인한 고혈당 그리고 지질 대상 이상으로 인해서 당뇨 발생 가능성이 높아진다(20). 본 연구에서는 약제 전환 후 양 군에서 지질계수 변화에 차이가 없었으나(Table 2), 시클로스포린에서 하루 1회 복용하는 타크로리무스로 전환한 이전 연구에서는 고지혈증이 호전된 결과를 보여주었다. 그러므로, 다수의 환자를 포함시키고, 하루 2회 타크로리무스에서 하루 1회 타크로리무스로 전환한 군과 비교하

는 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다(21).

본 연구의 경우, 경과 관찰 기간이 4개월로 짧고, 연구에 참여한 환자 숫자가 적다는 제한점이 있으므로 주의해서 연구결과를 해석해야 하겠다. 이식 후 당뇨는 주로 신장이식 후 초기에 발생하며, 발생률은 이식 후 3개월째 9.1%, 12개월째 16%, 36개월째 24%로 알려져 있다. 따라서, 가능한 이식 후 초기에 하루 1회 복용하는 타크로리무스로 전환하는 것이 이식신장에 좋은 영향을 미칠 수 있을 것으로 생각된다(22). 시클로스포린 또는 하루 2회 타크로리무스를 복용 중인 환자에서 하루 1회 타크로리무스로 전환하는 많은 수의 환자가 포함된 잘 조정된 연구가 필요하다고 하겠다.

## 결 론

하루 2회 타크로리무스에서 하루 1회 타크로리무스로 전환한 환자군에서 약제의 체내 최저 농도가 높았음에도 불구하고, 인슐린 감수성과 지질계수의 변화가 없었다. 시클로스포린 또는 하루 2회 타크로리무스를 복용한 환자에서 하루 1회 타크로리무스로 전환하는 것은 인슐린 감수성과 지질계수 변화를 고려하면 안전하다고 할 수 있다.

## REFERENCES

- 1) Bayer ND, Cochetti PT, Anil Kumar MS, Teal V, Huan Y, Doria C, et al. Association of metabolic syndrome with development of new-onset diabetes after transplantation. *Transplantation* 2010;90:861-6.
- 2) Ali IH, Adberrahim E, Ben Abdelghani K, Barbouch S, McHirgui N, Khiari K, et al. Incidence and risk factors for post-renal transplant diabetes mellitus. *Transplant Proc* 2011;43:568-71.
- 3) Cosio FG, Kudva Y, van der Velde M, Larson TS, Textor SC, Griffin MD, et al. New onset hyperglycemia and diabetes are associated with increased cardiovascular risk after kidney transplantation. *Kidney Int* 2005;67:2415-21.
- 4) Midtvedt K, Jenssen T, Hartmann A, Vethe NT, Bergan S, Havnes K, et al. No change in insulin sensitivity in renal transplant recipients converted from standard to once-daily prolonged release tacrolimus. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:3767-72.
- 5) Guirado L, Cantarell C, Franco A, Huertas EG, Fructuoso AS, Fernandez A, et al. Efficacy and safety of conversion from twice-daily to once-daily tacrolimus in a large cohort of stable kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2011;11:1965-71.
- 6) Videla CO. Two-year experience with tacrolimus in renal transplantation after late conversion from cyclosporine therapy. *Transplant Proc* 2009;41:2659-63.
- 7) Shihab FS, Waid TH, Conti DJ, Yang H, Holman MJ, Mulloy LC, et al. Conversion from cyclosporine to tacrolimus in patients at risk for chronic renal allograft failure: 60-month results of the CRAF Study. *Transplantation* 2008;85:1261-9.
- 8) 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.
- 9) Hardinger KL, Park JM, Schnitzler MA, Koch MJ, Miller BW, Brennan DC. Pharmacokinetics of tacrolimus in kidney transplant recipients: twice daily versus once daily dosing. *Am J Transplant* 2004;4:621-5.
- 10) Iaria G, Sforza D, Angelico R, Toti L, de Luca L, Manuelli M, et al. Switch from twice-daily tacrolimus (Prograf) to once-daily prolonged-release tacrolimus (Advagraf) in kidney transplantation. *Transplant Proc* 2011;43:1028-9.
- 11) Uchida J, Kuwabara N, Machida Y, Iwai T, Naganuma T, Kumada N, et al. Conversion of stable kidney transplant recipients from a twice-daily prograf to a once-daily tacrolimus formulation: a short-term study on its effects on glucose metabolism. *Transplant Proc* 2012;44:128-33.
- 12) van Hooff J, Van der Walt I, Kallmeyer J, Miller D, Dawood S, Moosa MR, et al. Pharmacokinetics in stable kidney transplant recipients after conversion from twice-daily to once-daily tacrolimus formulations. *Ther Drug Monit* 2012;34:46-52.
- 13) Fanous H, Zheng R, Campbell C, Huang M, Nash MM, Rapi L, et al. A comparison of the extended-release and standard-release formulations of tacrolimus in de novo kidney transplant recipients: a 12-month outcome study. *Clin Kidney J* 2013;6:45-9.
- 14) Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000;23:57-63.
- 15) Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004;27:1487-95.
- 16) Bulanowski M, Chudek J, Wiecek A. Influence of conversion from cyclosporine A to tacrolimus on insulin sensitivity assessed by euglycaemic hyperinsulinemic clamp technique in patients after kidney transplantation. *Ann Transplant* 2012;17:61-8.

- 17) 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.
- 18) Luan FL, Steffick DE, Ojo AO. New-onset diabetes mellitus in kidney transplant recipients discharged on steroid-free immunosuppression. *Transplantation* 2011;91:334-41.
- 19) Xue W, Zhang Q, Xu Y, Wang W, Zhang X, Hu X. Effects of tacrolimus and cyclosporine treatment on metabolic syndrome and cardiovascular risk factors after renal transplantation: a meta-analysis. *Chin Med J (Engl)* 2014;127:2376-81.
- 20) Tangvarasittichai S. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2015;6:456-80.
- 21) Rostaing L, Sanchez-Fructuoso A, Franco A, Glyda M, Kuypers DR, Jaray J. Conversion to tacrolimus once-daily from ciclosporin in stable kidney transplant recipients: a multicenter study. *Transpl Int* 2012;25:391-400.
- 22) Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003;3:178-85.