

## Post-transplantation Diabetes Mellitus

서울대학교 의과대학 내과학교실

### 채 등 완

#### 1. 이식 후 당뇨병 (PTDM)의 진단적 기준

PTDM의 진단적 기준은 연구자에 따라 다양하였으나 2003년 발표된 International Consensus Guidelines에 의하면 이식 후 발생하는 당뇨병의 진단적 기준으로 American Diabetic Association의 진단적 기준을 적용하였으며<sup>1)</sup> 이는 아래 Table 1로 요약된다.

#### 2. PTDM의 발병률

신이식 전 당뇨병이 없던 환자에서 이식 후 1년간

당뇨병 누적발병률은 2-50%로 다양하게 보고되었으며 이는 연구자에 따라 상이한 PTDM의 진단적 기준, 추적관찰기간, 대상환자의 연령 및 인종, 그리고 사용된 면역억제제의 종류에 기인한다. 특히 면역억제제는 보고된 다양성의 74%를 차지하는 요인으로 분석되었다<sup>2)</sup>. United Renal Data System를 이용하여 1996년에서 2000년 사이 처음 신이식을 받은 11,659명 환자들을 후향적으로 분석한 연구에서 이식 후 3개월, 6개월, 그리고 1년간 당뇨병 누적발병률은 각각 9.1%, 16%, 그리고 24%이었다<sup>3)</sup>. 면역억제제로 pred-

**Table 1. WHO and ADA Criteria for the Diagnosis of Diabetes Mellitus**

Criteria for the diagnosis of diabetes mellitus

- Symptoms of diabetes plus casual PG concentrations  $\geq 200$  mg/dL (11.1 mM). Casual is defined as any time of day without regard to time since last meal. The classic symptoms of diabetes include polyuria, polydypsia, and unexplained weight loss.

or

- FPG  $>126$  mg/dL (7.0 mM). Fasting is defined as no caloric intake for at least 8 hr.

or

- 2-hr PG  $\geq 200$  mg/dL (11.1 mM) during na oral glucose tolerance test. The test should be performed as described by WHO, using a glucose load containing equivalent of 75 g anhydrous glucose dissolved in water.

A confirmatory laboratory test based on measurements of venous PG must be done on another day int the absence of unequivocal hyperglycemia accompanied by acute metabolic decompensation.

Criteria for normal FPG and IFG or IGT

FPG

FPG  $<110$  mg/dL (6.1 mM)=normal fasting glucose

FPG  $\geq 110$  mg/dL (6.1 mM) and  $<126$  mg/dL (7.0 mM)=IFG

or

OGTT

2-hr PG  $<140$  mg/dL (7.8 mM)=normal glucose tolerance

2-hr PG  $\geq 140$  mg/dL (7.8 mM) and  $<200$  mg/dL (11.1 mM)=IGT

It is important to identify which test is used since the 2-hr OGTT cutoff will identify more people with IGT than those identified with IFG from the FPG test.

WHO, World Health Organization; FPG, fasting plasma glucose; IFG, impaired fasting glucose; IGT, impaired glucose tolerance; OGTT, oral glucose tolerance test; PG, plasma glucose.

Data from World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Available at: [http://www.nzgg.org.nz/library/gl\\_complete/diabetes/who\\_report\\_diabetes\\_diagnosis.pdf](http://www.nzgg.org.nz/library/gl_complete/diabetes/who_report_diabetes_diagnosis.pdf). Accessed 28 January 2003; and American Diabetes Association. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26(suppl 1):S5.

nison, cyclosporine 그리고 azathioprine이나 MMF를 사용한 단일센터 2,078명을 분석한 연구에서 이식 후 6개월, 1년, 3년, 5년, 10년 그리고 15년의 당뇨병 누적발병률은 각각 5.9%, 7.1%, 10.4%, 13.2%, 20.5% 그리고 29.8%이었다. 1995년 전에 신이식을 시행한 환자의 1년, 3년 당뇨병 누적발병률은 각각 6%, 8.7%이었으나 1995년 이후 신이식을 시행한 환자의 경우 각각 10.6%, 17.1%로 증가하였으며 이는 이식환자의 연령 및 비만도 증가 그리고 microemulsion cyclosporine 사용에 따른 약제 흡수의 증가와 관련이 있었다<sup>4)</sup>.

### 3. PTDM 발생위험인자

#### 1) 나이

환자의 나이가 증가하면 PTDM의 발병도 증가한다. 한 연구에서 45세 이상 환자의 PTDM 발병률은 45세 이하 환자의 2.9배로 보고되었다<sup>4)</sup>.

#### 2) 비만

일반인과 동일하게 신이식 환자에서도 비만은 당뇨병 발생의 위험인자로 생각된다. 한 연구에서 신체비만지수가 30 kg/m<sup>2</sup> 이상인 신이식 환자에서 PTDM이 발병위험이 1.73배로 증가하였다<sup>3)</sup>.

#### 3) 당뇨병 가족력

일반인에서 발생하는 제2형 당뇨병의 경우와 마찬가지로 당뇨병의 가족력이 있는 이식환자에서도 PTDM의 발병률이 증가함이 보고되었다<sup>5)</sup>.

#### 4) C형간염

이식 전 당뇨병의 병력이 없는 427명의 신이식 환자를 대상으로 시행한 후향적 연구에서 C형간염 바이러스를 보균한 환자의 PTDM 발병위험이 5.58배로 증가하였다. C형간염 바이러스 보균 이식환자 중 Tacrolimus를 투여한 환자의 57.8%에서 PTDM이 발생한 반면 Cyclosporine를 투여한 환자의 7.7%에서만 PTDM이 발생하였다<sup>6)</sup>.

C형간염 바이러스에 의한 PTDM의 발생증가기전은 아직 확실히 규명되지 않았으나 C형간염 바이러스에 의한 췌장 베타세포의 기능장애, 간기능저하에 의한 포도당대사 장애, 혈액소침착증, 등이 기전으로 제시되고 있다<sup>7)</sup>.

#### 5) 인종

African-American 및 Hispanic race에서 PTDM 발생증가가 관찰되었다<sup>3,5)</sup>. 특히 Tacrolimus 투여에

다른 PTDM의 발생효과가 African-American race에서 두드러졌으며 한 연구에서 Tacrolimus를 투여한 백인종에서 이식 후 1년 당뇨병 발생빈도는 12.2%인 반면 African-American race에서 발생빈도는 36.6%이었다<sup>8)</sup>.

### 6) 기타 요인들

이식 전 impaired fasting glucose나 impaired glucose tolerance와 같은 비정상적인 포도당대사 소견이나 고중성지방혈증, 고혈압, 고요산혈증 등 대사성증후군을 시사하는 소견을 갖고 있는 환자에서 PTDM의 발병률이 증가함을 보고되고 있다. 또한 공여자가 뇌사환자이거나 급성거부반응이 발생한 환자에서 PTDM의 발생이 증가함이 관찰되기도 하였다.

### 4. PTDM 발병에 있어 면역억제제의 역할

#### 1) Corticosteroid

Corticosteroid는 인슐린저항성을 증가시킨다. 173명의 신이식 환자를 대상으로 이식 10주 후 PTDM이나 IGT의 발생을 전향적으로 조사한 연구에서 PTDM이 발생한 환자에서 하루 corticosteroid 투여량이나 corticosteroid 총 사용량이 많았으며 corticosteroid의 투여량이 0.1 mg/kg/day 증가함에 따라 PTDM 발생 위험도가 5%, IGT 발생 위험도가 4% 각각 증가하였다. 또한 PTDM이 발생한 환자군에서 급성거부반응 발생 빈도가 높았다<sup>9)</sup>. 동일한 환자군을 이식 후 13개월 동안 추적 관찰한 연구에서 corticosteroid의 감량과 함께 PTDM과 IGT의 발병률이 이식 후 10주 55%에서 이식 후 13개월 34%로 감소하였으며 corticosteroid 하루 투여량을 1 mg 감량함에 따라 혈당이 21.6 mg/dL이 감소하였다<sup>10)</sup>.

#### 2) Calcineurin inhibitors

Calcineurin inhibitors로 인한 포도당대사의 이상은 여러 연구에서 보고되었다. 남 등은 생체신이식 후 동등한 용량의 corticosteroid와 cyclosporine을 투여받은 한국인 환자를 대상으로 이식 전과 이식 9-12개월 후에 oral glucose tolerance test와 short insulin tolerance test를 시행한 결과 이식 후 insulin sensitivity는 모든 환자에서 증가하나 PTDM이 발생한 환자에서 AUC-insulin이 감소함을 관찰하여 인슐린 저항성 보다 베타세포의 인슐린 분비 장애가 cyclosporine에 의한 포도당대사 이상의 주된 기전임을 시사하였다<sup>11)</sup>. Calcineurin inhibitor 중 tacrolimus

(Tac)가 cyclosporine A (CsA)보다 이식 후 당뇨병 유발효과가 크다. 신이식 환자에서 Tac와 CsA의 효과를 비교한 3개의 무작위 대조군 연구를 메타분석한 연구에서 신이식 1년 후 PTDM의 발병위험률이 Tac를 사용한 환자에서 CsA를 사용한 환자보다 5.03배 높았다<sup>12)</sup>. 1994년부터 1998년까지 미국에서 신이식을 받은 환자에 대한 USRDS data를 분석한 연구에서 신이식 2년 후 PTDM 누적발병률은 Tac를 사용한 환자에서 29.7%, CsA를 사용한 환자에서 17.9%이었고 CsA 사용환자에서 이식 2년 후 새로운 PTDM이 발병하는 비율은 이식 1년 후에 비하여 감소한 반면 Tac 사용 환자에서는 이식 2년 후에 새롭게 PTDM이 발병하는 비율이 이식 1년 후 보다 증가하였다<sup>13)</sup>. Calcineurin inhibitors의 당뇨병 유발효과는 사용량과 관계가 있다. 한 연구에 의하면 신이식 후 처음 한 달 동안 Tac의 혈중최저농도가 15 ng/mL이 이상인 경우가 많았던 환자에서 이식 1년 후 PTDM의 발병률이 높았다<sup>14)</sup>.

## 5. PTDM이 신이식 환자에 미치는 영향

### 1) 환자의 생존율

939명의 신이식 환자를 후향적으로 분석한 한 연구에서 당뇨병이 없는 신이식 환자의 10년 생존율은 75%이었으나 PTDM이 발병한 신이식 환자의 경우 49%이었으며 55세 이상의 PTDM 환자의 생존율은 대조군과 차이가 없었으나 55세 미만의 PTDM 환자의 사망위험률은 대조군보다 2.54배 높았다<sup>15)</sup>.

PTDM 환자의 신이식 후 생존율은 이식 전 이미 당뇨병이 존재한 환자군과 유사하게 당뇨병이 없는 신이식 환자에 비하여 불량하였다. Cyclosporine을 포함한 triple immunosuppressive drugs을 투여한 1,811명의 신이식 환자를 평균 8.3년 추적 관찰한 연구에서 이식 전 당뇨병이 있었던 환자의 31%, PTDM 환자의 22%가 사망한 반면, 당뇨병이 없는 환자에서는 16%가 사망하였다. PTDM 환자의 사망률은 신이식 경과 후 96개월까지는 당뇨병이 없는 환자와 차이가 없었으나 그 이후 증가하였으며 당뇨병이 발생한 시간을 시작으로 분석한 PTDM 환자의 생존율은 신이식 전 당뇨병이 있었던 환자와 동일하게 불량하였다<sup>16)</sup>.

United Renal Data System를 이용하여 1996년에서 2000년 사이 처음 신이식을 받은 11,659명 환자들

을 후향적으로 분석한 연구에서도 PTDM 환자의 사망률은 대조군보다 1.87배 높았다<sup>3)</sup>.

PTDM 환자의 생존율이 당뇨병이 없는 신이식 환자에 비하여 불량한 이유는 아직 잘 알려져 있지 않다. 동시신체장이식수술을 받은 인슐린의존성 당뇨병 환자의 이식 후 8년 생존율이 72%로 사체신장이식수술을 받은 인슐린의존성 당뇨병 환자의 55% 보다 우월한 것은 이식 후 고혈당의 존재는 환자의 생존율에 나쁜 영향을 미침을 시사한다<sup>17)</sup>. 1988년부터 1997년까지 미국에서 신이식을 받은 86,502명을 분석한 연구에서 당뇨병환자가 이식신기능을 유지하면서 사망할 위험성은 다른 말기신부전 원인을 지닌 환자보다 1.57배 높았고 심혈관질환이나 뇌졸중으로 사망할 위험성은 2배 이상 높았다<sup>18)</sup>. 당뇨병이 있는 신이식 환자에서 허혈성심질환 발생할 가능성은 당뇨병이 없는 이식환자에 비하여 남자환자의 경우 2.78배, 여자환자의 경우 5.40배 높았다<sup>19)</sup>.

당뇨병이 있는 신이식 환자에서 감염성질환 및 패혈증의 발생이 증가함이 보고되었다.

한 연구에서 신이식 후 감염성질환이 당뇨병이 있는 신이식 환자의 54%에서 발생하였으나 당뇨병이 없는 환자의 17%에서만 발생하였고<sup>5)</sup>, 다른 연구에서 패혈증이 PTDM 환자 사망원인의 46%를 차지하였으나 당뇨병이 없는 환자에서는 12%에 불과하였다<sup>20)</sup>. 결론적으로 PTDM은 신이식 환자의 생존율에 나쁜 영향을 미치며 PTDM 환자에서 심혈관질환 및 감염성질환의 발생증가가 PTDM 환자의 불량한 생존율과 관련이 있는 것으로 판단된다.

### 2) 이식신 생존율

여러 연구에서 신이식 전 당뇨병 또는 신이식 후 새롭게 발생한 당뇨병에 의하여 이식신의 생존율이 감소함이 관찰되었다. PTDM이 이식신의 생존율에 미치는 영향을 전향적으로 조사한 한 연구에서 PTDM 환자의 12년 이식신 생존율은 48%이었으나 대조군의 생존율은 70%이었고 PTDM 환자에서 이식신 기능이 소실될 위험성은 대조군에 비하여 3.72배 증가하였다. 신이식 5년 후 PTDM 환자의 혈중 크레아티닌 농도는  $2.9 \pm 2.6$  mg/dL, 대조군은  $2.0 \pm 0.07$  mg/dL이었다<sup>20)</sup>. United Renal Data System를 이용하여 1996년에서 2000년 사이 처음 신이식을 받은 11,659명 환자들을 후향적으로 분석한 연구에서 PTDM 환자에서 이식신 기능소실이 발생할 위험성은 대조군보다 1.63

배 높았고 사망한 환자를 제외한 분석에서도 1.46배 높았다<sup>3)</sup>.

PTDM 환자에서 이식신생존율이 감소하는 원인은 명확하지 않다. 한 연구에서 이식 전 당뇨병신병증이 있었던 27명의 이식신생검 중 16명 (59%)에서 당뇨병신병증의 재발이 발생되었고 15명의 PTDM 환자 중 7명 (47%)에서 당뇨병신병증이 새롭게 발생하였으며 재발성 당뇨병신병증은 신이식 후  $6.68 \pm 3.86$ 년, PTDM 환자의 당뇨병신병증은 신이식 후  $5.90 \pm 3.13$ 년 경과 후 발생하여 이식 전 당뇨병이 있었던 환자 와 유사한 속도와 빈도로 PTDM 환자에서도 당뇨병신병증이 발생함을 관찰하였다<sup>21)</sup>. 그러나 많은 경우에서 이식 후 당뇨병신병증이 발생하기에는 너무 이른 시간에 이식신의 소실이 발생하므로 고혈압, 고지질혈증 등 당뇨병과 흔히 동반되어 발생하는 여러 요인들이 PTDM 환자의 불량한 이식신 생존율에 기여할 것으로 판단된다.

이식 전 당뇨병이 없던 환자에서 신이식 후 새로이 발생하는 PTDM은 이식 후 시간이 경과함에 따라 발병빈도가 증가하며 이식 후 환자생존과 이식신생존에 부정적인 영향을 미친다. 따라서 신이식 환자에서 PTDM의 발생에 관하여 면밀한 관찰이 필요하며 특히 PTDM의 발병 위험성인 큰 환자에서는 더욱 중요하다. 일단 PTDM이 발생하면 급성거부반응의 발생 가능성에 대한 신중한 고려하에 corticosteroid의 용량을 신속히 감량하고 tacrolimus의 용량을 감량하거나 cyclosporine으로 교환 등, 각 환자의 상황에 적절하게 면역억제제사용을 변화시키며 식사, 운동, 경구혈당강하제, 그리고 인슐린을 사용하여 엄격한 혈당조절을 시행하며 고혈압 고지질혈증 등 동반 질환에 대한 치료를 병행하여야 한다. PTDM에 대한 선별검사, 진단 그리고 치료에 관한 구체적인 지침은 2003년에 발표된 International Consensus Guidelines<sup>1)</sup>를 참조하길 바란다.

## 참 고 문 헌

- 1) Jaime D, Wilkinson A, Dantal J, Dotta F, Haller H, Hernandez D, Kasiske B, Kiberd B, Krentz A, Legendre C, Marchetti P, Markell M, van der Woude F, Wheller D : New-onset diabetes after transplantation : 2003 international consensus guidelines. *Transplantation* **75**:SS3-SS24, 2003
- 2) Montori V, Basu A, Erwin P, Velosa JA, Gabriel SE, Kudva YC : Posttransplantation diabetes : A systematic review of literature. *Diabetes Care* **25**:583-592, 2002
- 3) Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ : Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* **3**:178-185, 2003
- 4) 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* **59**:732-737, 2001
- 5) Sumarini 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* **51**:343-347, 1991
- 6) 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* **13**:1374-1380, 2002
- 7) Baid S, Cosmi AB, Farell ML, Schoenfeld DA, Feng S, Chung RT, Tolokoff-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* **72**:1066-1072, 2001
- 8) Neylan JF : Racial difference in renal transplantation after immunosuppression with tacrolimus versus cyclosporine. *Transplantation* **65**:515-523, 1998
- 9) Hjelmesath J, Hartmann A, Kofstad J, Stenstrom J, Levistad T, Egeland T, Fauchald P : Glucose intolerance after renal transplantation depends upon prednisolone dose and recipient age. *Transplantation* **64**:979-983, 1997
- 10) Hjelmesath J, Hartmann A, Kofstad J, Egeland T, Stenstrom J, Fauchald P : Tapering off prednisolone and cyclosporine in the first year after renal transplantation : the effect on glucose tolerance. *Nephrol Dial Transplant* **16**:829-835, 2001
- 11) Nam JH, Mun JI, Kim SI, Kang SW, Choi KH, Park K, Ahn CW, Cha BS, Song YD, Lim SK, Kim KR, Lee HC, Huh KB :  $\beta$ -cell dysfunction rather than insulin resistance is the main contributing factors for the development of postrenal transplantation diabetes mellitus. *Transplantation* **71**:1417-1423, 2001
- 12) Knoll GA, Bell RC : Tacrolimus versus cyclosporine

- rine for immunosuppression in renal transplantation: meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 318:1104-1107, 1999
- 13) Woodward RS, Schnitzler MA, Baty J, Lowell JA, Lopez-Rocafor L, Haider S, Woodworth TG, Brennan DC: Incidence and cost of new onset diabetes mellitus among US wait-listed and transplanted renal allograft recipients. *Am J Transplant* 3:590-598, 2003
- 14) Maes BD, Kuypers D, Messiaen T, Evenepoel P, Mathieu C, Coosemans W, Pirenne J, Vanrenterghem Y: Posttransplantation diabetes mellitus in FK-506 treated renal transplant recipients: analysis of incidence and risk factors. *Transplantation* 72:1655-1661, 2001
- 15) Revanur V, Jardin AG, Kingsmore DB, Jacque BC, Hamilton DH, Jindal RM: Influence of diabetes mellitus on patient and graft survival in recipients of kidney transplantation. *Clin Transplant* 15:89-94, 2001
- 16) Kosio FG, Pesavento TE, Kim S, Osei K, Henry M, Ferguson RM: Patient survival after renal transplantation: IV Impact of post-transplant diabetes. *Kidney Int* 62:1440-1446, 2002
- 17) Reddy KS, Stablein D, Taranto S, Stratta RJ, Johnston TD, Waid TH, McKeown JW, Lucas BA, Ranjan D: Long-term survival following simultaneous kidney-pancrease transplantation versus kidney transplantation alone in patients with type I diabetes mellitus and renal failure. *Am J Kid Dis* 41:464-470, 2003
- 18) Ojo A, Hanson JA, Wolfe RA, Leichtman AB, Agoda LY, Port FK: Long-term survival in renal recipients with graft function. *Kidney Int* 57:307-313, 2000
- 19) Kasiske BL, Chakkera HA, Roel J: Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 11:1735-1743, 2000
- 20) Miles AM, Sumarini N, Horowitz R, Homel P, Maursky V, Markell M, Distant DA, Hong JH, Sommer BG, Friendman EA: Diabetes mellitus after renal transplantation: As deleterious as non-transplant-associated diabetes? *Transplantation* 65:380-384, 1998
- 21) Bhalla V, Nast CC, Stollenwerk N, Tran S, Barba L, Kamil ES, Danovitch G, Adler SG: Recurrent and de novo diabetic nephropathy in renal allografts. *Transplantation* 75:66-71, 2003