

신장이식 후 당뇨병의 자연 경과에 영향을 미치는 인자

연세대학교 의과대학 내과학교실, 외과학교실¹

허규연 · 김명수¹ · 남재현 · 강은석 · 이현주 · 김소현 · 한승진 · 차봉수 · 안철우 · 김순일¹ · 김유선¹ · 이현철

Contributing Factors to Different Natural Courses of Posttransplantation Diabetes Mellitus in Renal Allograft Recipients

Kyu Yeon Hur, Myoung Soo Kim¹, Jae Hyun Nam, Eun Seok Kang, Hyun Joo Lee, So Hun Kim, Seung Jin Han, Bong Soo Cha, Chul Woo Ahn, Soon Il Kim¹, Yu Seun Kim¹, Hyun Chul Lee

Department of Internal Medicine and Surgery¹, Yonsei University College of Medicine

ABSTRACT

Background: New onset diabetes is a major complication after kidney transplantation. However, the natural course of posttransplantation diabetes mellitus (PTDM) remains unclear. The aim of this study was to demonstrate the detailed natural courses of PTDM according to the onset and persistency of hyperglycemia, and to investigate risk factors for development of different courses of PTDM in renal allograft recipients.

Methods: A total of 77 renal allograft recipients without previously known diabetes were enrolled and performed a serial 75 g oral glucose tolerance test at 0, 1, and 7 years after kidney transplantation. Patients were classified according to the onset and persistency of PTDM: early PTDM (E-PTDM), late PTDM (L-PTDM), persistent PTDM (P-PTDM), transient PTDM (T-PTDM), and non-PTDM (N-PTDM).

Results: The incidence of each group was as follows: E-PTDM, 39%; L-PTDM, 11.7%; P-PTDM, 23.4% T-PTDM, 15.6%; N-PTDM, 49.3%. Tacrolimus and female gender were associated with the development of E-PTDM. Among E-PTDM, age at transplantation was a high risk factor for the development of P-PTDM. Higher BMI at year1 was associated with the development of L-PTDM.

Conclusion: Different risk factors were associated with various natural courses of PTDM. Since old age and female gender are not modifiable risk factors, it may be important to modify immunosuppressive therapy regimens for the prevention of E-PTDM and control of body weight for L-PTDM. (J Kor Endocrinol Soc 21:373~381, 2006)

Key Words: Natural courses, Posttransplantation diabetes mellitus, Risk factors

서 론

신장이식 후 당뇨병(posttransplantation diabetes mellitus, PTDM)은 신장이식 후 발생하는 중요한 합병증 중 하나로, 삶의 질을 저하시키고 이식신장 생존율뿐만 아니라 수여자(recipient)의 사망률에도 영향을 미치는 중대한 합병증이다. 그러므로 PTDM 발생 시 적절히 혈당을 조절하는 것뿐만 아니라 PTDM 발생률을 감소시키는 것이 관심의 대상이 되고

있다. 이전의 많은 임상 연구들을 메타분석한 결과[1], 신장이식 후 첫 1년간 PTDM 발생률은 2~50%로 연구마다 매우 다양한 것으로 보고하였다. 고령[2~10], 당뇨병의 가족력 [9,11,12], 종족[1,12~14], 면역억제제[8,9,13,15~21], 뇌사공여자[12], 조직적합도(histocompatibility leukocyte antigen, HLA)[12,16,22], 비만[2,9,13,23], C형 간염[24] 등이 PTDM의 발생과 관련 있는 위험 인자로 알려져 있다. 그러나 PTDM의 발생률, 위험 인자 등은 각각의 연구에서 사용된 PTDM의 정의와 연구가 수행된 기간에 따라 결과가 매우 다양하다. PTDM은 시간 경과에 따라 다양한 임상경과

접수일자: 2006년 5월 3일
통과일자: 2006년 6월 7일
책임저자: 이현철, 연세대학교 의과대학 내과학교실

를 나타내는데, PTDM이 이식 초기에 발생되는가 하면 이식 후 수년이 지나서 발생되기도 한다. 비록 이식 초기에 일시적으로 고혈당이 발생하였다더라도 시간이 지남에 따라 특별한 치료 없이 정상 혈당으로 회복하는 경우가 있는가 하면, 초기에 발생한 PTDM이 결국 영구적인 당뇨병으로 진행되는 경우도 있다. 반면에 이식 후 한번도 이러한 과정을 경험하지 않고 지속적으로 정상혈당을 유지하는 환자들도 있다. 아직까지 장기간 연구를 통해 PTDM의 자연경과에 대해 보고하거나 어떤 위험 인자들이 PTDM의 발생 시나 영구성에 영향을 미치는지에 관하여 연구된 바가 없다. 따라서 본 연구에서는 신장이식 환자를 대상으로 PTDM의 서로 다른 자연경과 과정을 관찰하고, 신장이식 후 1년 시점에서 이들의 임상적 특성들을 분석함으로써 시간 경과에 따라 서로 다른 유형의 자연경과를 거치게 되는데 기여하는 인자들을 찾고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1997년부터 1998년까지 말기 신부전으로 신장이식을 받기 위해 내원한 말기 신부전 환자를 대상으로 하였다. PTDM의 정의는 미국 당뇨병학회 기준[25]을 사용하였고 모든 환자를 대상으로 이식 전에 75 g 경구당부하 검사를 시행하였으며, 정상내당능(normal glucose tolerance)으로 판정된 81명의 환자만을 대상으로 진행하였다. 총 81명의 환자 중 4명의 환자는 장기간 추적 관찰이 불가능하여 결국 총 77명의 환자만이 7년 동안의 본 연구에 참여하였다. 대상 환자들은 18세 이상이고, 이전에 장기 이식을 받거나 스테로이드 또는 면역억제제를 사용한 적이 없었다. 이식 전에 이미 당뇨병이 있거나 심각한 대사성 질환이나 감염 질환이 있거나 뇌사자의 신장을 기증받은 경우는 대상에서 제외하였다. 본 연구는 연세대학교 윤리 위원회의 승인을 받아 진행하였으며, 모든 환자들은 검사 과정 및 목적에 대해 설명을 듣고 동의하였다.

테로이드 또는 면역억제제를 사용한 적이 없었다. 이식 전에 이미 당뇨병이 있거나 심각한 대사성 질환이나 감염 질환이 있거나 뇌사자의 신장을 기증받은 경우는 대상에서 제외하였다. 본 연구는 연세대학교 윤리 위원회의 승인을 받아 진행하였으며, 모든 환자들은 검사 과정 및 목적에 대해 설명을 듣고 동의하였다.

2. 방법

1) 임상경과에 따른 PTDM의 분류

환자들은 PTDM의 발생시기 및 영속성에 따라 다음과 같이 분류하였다. 신장이식 후 첫 1년 내에 PTDM이 발생한 군(early-PTDM, E-PTDM)과 PTDM이 발생하지 않은 군(non-PTDM)으로 나누고, 이 군들을 다시 7년째 다음과 같이 4군으로 세분하였다: 1) 이식 후 첫 1년 내에 PTDM이 발생하였지만(E-PTDM) 이후 정상내당능을 회복하게 된 군(transient PTDM, T-PTDM), 2) 이식 후 첫 1년 내에 PTDM이 발생한 후(E-PTDM) 영구적인 당뇨병으로 진행된 군(persistent PTDM, P-PTDM), 3) 이식 후 첫 1년까지는 정상 혈당을 유지하였으나(non-PTDM), 1년 이상 경과 후에 PTDM이 발생한 군(late PTDM, L-PTDM), 4) 이식 후 7년간 단 한번도 PTDM이 발생하지 않은 군(N-PTDM) (Fig. 1).

2) 면역억제제

주된 면역억제제는 calcineurin 억제제(cyclosporine A, [CsA] 혹은 tacrolimus)와 글루코코르티코이드 제제였다. Calcineurin 억제제는 이식 전날부터 사용하기 시작하였다. CsA나 tacrolimus의 혈중 농도는 다음과 같이 유지하였다:

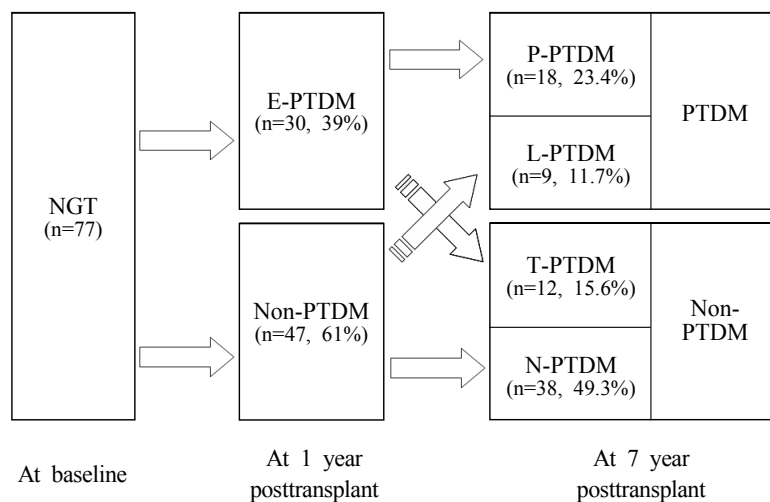


Fig. 1. Different clinical courses of posttransplantation diabetes mellitus (PTDM) in renal allograft recipients. E-PTDM, early PTDM; L-PTDM, late PTDM; NGT, normal glucose tolerance; N-PTDM, non-PTDM until 7 year posttransplant; P-PTDM, persistent PTDM; T-PTDM, transient PTDM.

1) 3개월 이전: CsA 150~300 ng/mL, tacrolimus 10~20 ng/mL; 2) 3~6개월: CsA 150~200 ng/mL, tacrolimus 10~15 ng/mL; 3) 6개월 이후: CsA 75~150 ng/mL, tacrolimus 8~10 ng/mL. Methylprednisolone은 이식 후 첫 4일간 정맥 주사하였고(이식 당일, 1 g; 이식 후 1일째, 500 mg; 이식 후 2일째, 250 mg; 이식 후 3일째, 매 12시간마다 60 mg), 이후 경구 prednisolone으로 바꾸어서 하루 1 mg/kg/day로 시작하여 1개월 이내에 하루 10 mg/day까지 감량하였으며, 급성 거부 반응이 발생한 경우에는 5일 동안 총 2 g의 methylprednisolone을 투여하였다. Mycophenolate mofetil (MMF)을 포함하여 세 가지 면역억제제를 병용하여 사용할 경우에는 CsA 및 tacrolimus 의 적정 혈중 약물 농도의 기준을 두 가지 약제를 사용할 때 기준보다 낮게 유지 하였다(CsA, 75~100 ng/mL; tacrolimus, 5~10 ng/mL).

3) 생화학적 검사

모든 생화학적 검사는 8시간 이상 금식 후 시행하였다. 공복혈당, 총콜레스테롤, 중성지방은 매년 측정하였고, 조직 적합형(HLA type)이나 혈액형, 그리고 B형 혹은 C형 간염

에 대한 항체는 신장이식 전에 선별하였다.

75 g 경구당부하검사는 이식 받기 전과 신장이식 후 1년째, 그리고 7년째 반복 시행하였고, 0, 30, 60, 90, 120 분에 혈청에서 포도당(glucose oxidase법)과 인슐린(RIABEAD II, Abbott, Japan)을 측정하였으며, 다음의 공식을 사용하여 인슐린감수성(insulin sensitivity index, ISI) 와 췌장 베타 세포 기능(β -cell function, 이하 SecrAUC)을 계산하였다[26].

Insulin sensitivity index.

$$ISI = 0.208 - 0.0032 \times BMI (kg/m^2) - 0.0000645 \times Insulin_{120min} - 0.00375 \times Glucose_{120min}$$

β -cell function.

$$SecrAUC = AUC_{Insulin} / AUC_{Glucose}$$

3. 통계분석

통계분석은 SPSS 12.0 프로그램(SPSS, Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였으며, 모든 연속형 자료는 평균 \pm 표준편차로 표시하였다. 연속형 자료에서 군 간의 비교 시에는 Student's t-test나 Kruskal-Wallis test로 분석하였다. 범주형

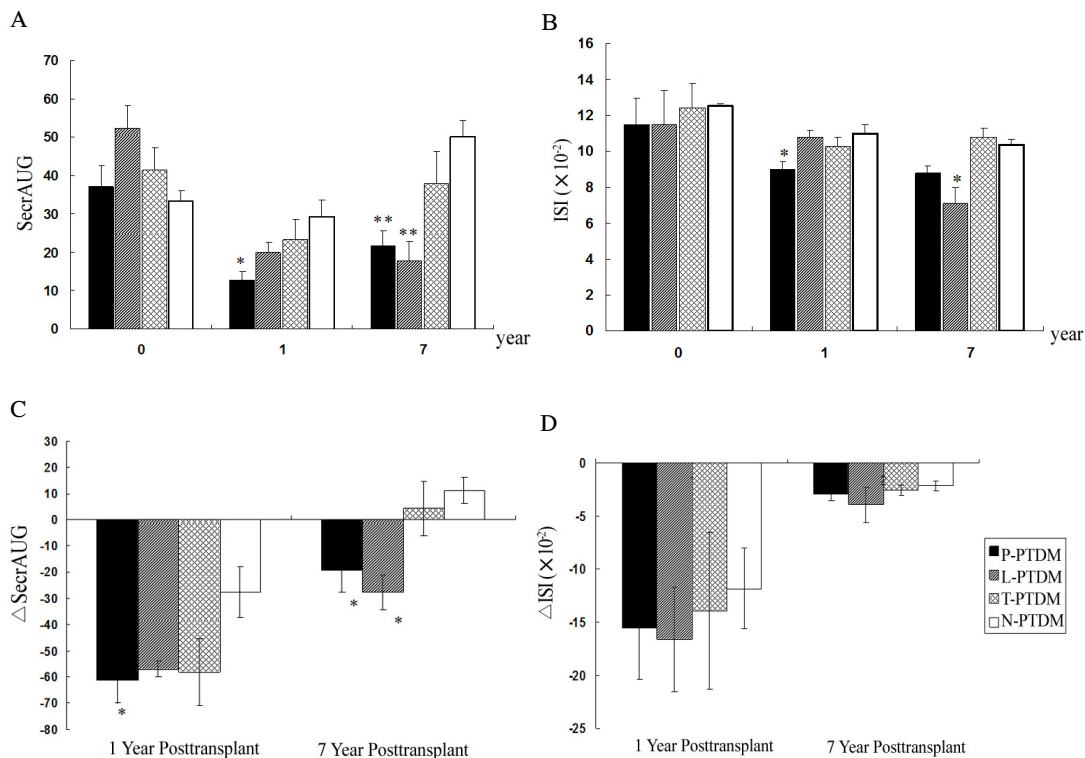


Fig. 2. Serial changes in insulin secretion, SecrAUC (A), insulin sensitivity (ISI) (B), Δ SecrAUC (C), and Δ ISI (D). ISI, insulin sensitivity index ($\mu\text{molkg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{pmol}^{-1}$); Δ ISI, ISI (at year 1 or 7) - ISI (at baseline); L-PTDM, late posttransplantation diabetes mellitus (PTDM); N-PTDM, non-PTDM until 7 year posttransplant; P-PTDM, persistent PTDM; SecrAUC, index of β -cell function ($\text{SecrAUC}_{Insulin} / \text{SecrAUC}_{Glucose}$); Δ SecrAUC, SecrAUC (at year 1 or 7) - SecrAUC (at baseline); T-PTDM, transient PTDM.

* $P < 0.05$ compared with N-PTDM at each time point by the Kruskal-Wallis test.

** $P < 0.001$ compared with N-PTDM at each time point by the Kruskal-Wallis test.

자료는 Pearson χ^2 test 혹은 Fisher's exact test를 사용하였다. 다양한 자연경과를 일으키는데 관여하는 위험인자를 분석하기 위해 다중 로지스틱 회귀 분석(multiple logistic regression analysis)을 사용하였다. 인슐린분비능과 인슐린 감수성의 시간 경과에 따른 차이를 보기 위해 반복 측정 분산분석(repeated-measures ANOVA)을 시행하였다. 통계 결과의 유의성은 P -value 0.05 미만으로 하였다.

결 과

1. 다양한 자연경과의 PTMD의 발생률

PTDM을 다양한 자연경과에 따라 세분하였는데(Fig. 1) 각각의 빈도는 P-PTDM, 23.4%, L-PTDM, 11.7%,

T-PTDM, 15.6%, N-PTDM, 49.3%였다.

2. 인슐린분비능 및 저항성의 변화

이식 후 1년 시점과 7년의 시점에서 N-PTDM군과 다양한 임상경과를 나타내는 PTDM군 간의 인슐린분비능과 인슐린감수성의 변화를 비교하였다. 이식 후 1년 시점에서는 P-PTDM의 인슐린분비능(12.7 ± 7.8 vs. 29.4 ± 18.3 , $P = 0.006$)과 인슐린감수성(8.98 ± 1.5 vs. 11.0 ± 2.1 , $P = 0.007$)이 N-PTDM에 비해 감소되어 있었다(Fig. 2A, 2B). 이식 후 7년 시점에서는 P-PTDM의 인슐린분비능(21.6 ± 12.5 vs. 50.1 ± 21.2 , $P < 0.001$)이, L-PTDM의 인슐린분비능(17.7 ± 13.5 vs. 50.1 ± 21.2 , $P = 0.001$)과 인슐린감수성(7.1 ± 2.2 vs. 10.4 ± 1.6 , $P < 0.001$)이 N-PTDM에

Table 1. Baseline clinical characteristics in E-PTDM vs. non-PTDM

	E-PTDM	non-PTDM	P
N (% of female)	30 (50)	47 (25)	0.028
Age (years)	39.7 ± 12.0	34.3 ± 9.3	0.028
Family history of diabetes *	11 (36.7)	9 (19.1)	NS
Duration of dialysis (months)	10.5 ± 13.8	15.8 ± 20.5	NS
HCV infection	1 (2.1)	2 (6.7)	NS
Living unrelated donor	14 (46.7)	10 (21.3)	0.019
BMI (kg/m^2)	21.5 ± 3.3	21.3 ± 2.7	NS
Total cholesterol (mmol/L)	4.3 ± 0.8	4.0 ± 0.9	NS
Triglyceride (mmol/L)	2.1 ± 1.1	2.0 ± 1.1	NS
FPG (mmol/L)	4.8 ± 0.4	4.6 ± 0.5	NS
SecrAUC	39.1 ± 17.9	40.6 ± 14.5	NS
ISI ($\times 10^{-2}$)	11.9 ± 1.5	12.3 ± 1.5	0.231

Data are means \pm SD or n (%) unless otherwise indicated.

E-PTDM, early posttransplantation diabetes mellitus (PTDM); HCV, hepatitis C virus FPG, fasting plasma glucose SecrAUC, index of β -cell function (SecrAUC_{insulin} / SecrAUC_{Glucose}); ISI, insulin sensitivity index ($\mu\text{molkg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \text{pmol}^{-1}$).

* Family history of diabetes in a first-degree relative.

Table 2. Immunosuppressive agent regimen

	E-PTDM (N = 30)			Non-PTDM (N = 47)		
	P-PTDM	T-PTDM	Total (%)	L-PTDM	N-PTDM	Total (%)
Double regimen						
Corticosteroid + CsA	2	1	3 (10)	2	16	18 (38.3)
Corticosteroid + tacrolimus	6	4	10 (33.3)	2	6	8 (17.0)
Triple regimen						
Corticosteroid + CsA + MMF	9	7	16 (53.3)	5	16	21 (44.7)
Corticosteroid + tacrolimus + MMF	1	0	1 (3.4)	0	0	0 (0)

Data are n (%).

CsA, cyclosporine A; E-PTDM, early posttransplantation diabetes mellitus (PTDM); L-PTDM, late PTDM; MMF, mycophenolate mofetil; N-PTDM, non-PTDM until 7 year posttransplant; P-PTDM, persistent PTDM; T-PTDM, transient PTDM.

비해 감소되어 있었다(Fig. 2A, 2B). 이식 전후로 인슐린분비능과 인슐린감수성의 변화량을 반복 측정 분산분석으로 비교 결과, 인슐린분비량의 감소는 P-PTDM이나 L-PTDM로 진행하는데 의미 있는 인자였으나, 인슐린감수성의 변화는 서로 다른 유형의 PTDM으로 진행하는데 통계적으로 유

의한 차이를 보이지 않았다(Fig. 2C, 2D).

3. 신장이식 1년째 PTDM 발생과 관련된 임상적 특징

이식 후 1년째 E-PTDM 또는 non-PTDM 환자들의 임상

Table 3. Multivariate analysis of risk factors for early PTDM vs. non-PTDM at baseline

Factors	Odds ratio	95% CI	P
Sex	6.20	1.33~28.86	0.020
Age	1.02	0.95~1.10	NS
Family history of diabetes*	1.84	0.38~9.03	NS
Living unrelated donor	2.41	0.50~11.67	NS
Tacrolimus	18.49	1.73~197.30	0.016
MMF	3.83	0.54~27.24	NS
BMI (kg/m ²)	0.95	0.75~1.19	NS
FPG (mmol/L)	3.52	0.63~19.76	NS
Total cholesterol (mmo/L)	1.26	0.46~3.45	NS
Triglyceride (mmol/L)	1.10	0.56~2.18	NS

E-PTDM, early posttransplantation diabetes mellitus (PTDM); MMF, mycophenolate mofetil; FPG, fasting plasma glucose.

* Family history of diabetes in a first-degree relative.

Table 4. Clinical characteristics of different courses of PTDM at 1 year posttransplant

	E-PTDM (N = 30)			Non-PTDM (N = 40)		
	P-PTDM	T-PTDM	P	L-PTDM	N-PTDM	P
N (% of female)	18 (61.1)	12 (33.3)	NS	9 (28.6)	38 (26.3)	NS
Age (years)	45.3 ± 10.1	31.3 ± 9.7	0.004	34.7 ± 10.6	34.2 ± 9.2	NS
Family history of diabetes* (%)	8 (44.4)	3 (25)	NS	1 (11.1)	8 (21.1)	NS
Duration of dialysis (months)	13.2 ± 16.1	6.4 ± 8.6	NS	7.6 ± 15.3	17.7 ± 21.2	NS
HCV infection	2 (11.1)	0 (0)	NS	0 (0)	1 (2.6)	NS
Living unrelated donor	8 (66.7)	6 (50)	NS	2 (22.2)	8 (21.1)	NS
Tacrolimus	7 (38.9)	4 (33.3)	NS	2 (22.2)	6 (15.8)	NS
MMF	10 (55.6)	7 (58.3)	NS	5 (55.6)	16 (42.1)	NS
Acute rejection [†]	4 (22.2)	0 (0)	NS	1 (11.1)	8 (21.1)	NS
BMI (kg/m ²) [†]	24.0 ± 3.3	20.0 ± 2.3	0.001	24.0 ± 3.1	21.6 ± 2.7	0.026
Total cholesterol (mmol/L) [†]	6.4 ± 1.0	5.7 ± 1.0	NS	6.2 ± 0.8	5.6 ± 1.1	NS
Triglyceride (mmol/L) [†]	2.2 ± 0.7	2.3 ± 0.8	NS	2.8 ± 1.2	2.1 ± 0.8	NS
FPG (mmol/L) [†]	6.5 ± 1.1	5.2 ± 0.6	0.001	5.7 ± 0.6	5.3 ± 0.6	0.044
SecrAUC [†]	12.7 ± 7.8	23.2 ± 15.4	NS	20.0 ± 5.7	29.4 ± 18.3	NS
ISI (× 10 ⁻²) [†]	9.0 ± 1.5	10.3 ± 1.4	NS	10.8 ± 0.8	11.0 ± 2.1	NS

Data are means ± SD or n (%) unless otherwise indicated.

CsA, cyclosporine A; E-PTDM, early posttransplantation diabetes mellitus (PTDM); FPG, fasting plasma glucose; HCV, hepatitis C virus; ISI, insulin sensitivity index (μmolkg⁻¹min⁻¹pmol⁻¹); L-PTDM, late PTDM; MMF, mycophenolate mofetil. N-PTDM, non-PTDM until 7 year posttransplant; P-PTDM, persistent PTDM; SecrAUC, index of β-cell function (SecrAUC_{insulin} / SecrAUC_{glucose}); T-PTDM, transient PTDM.

* Family history of diabetes in a first-degree relative.

[†] data are at 1 year posttransplant.

적 특성을 비교한 결과(Table 1), E-PTDM군은 non-PTDM 군에 비해 연령이 높았고(39.7 ± 12.0 vs. 34.3 ± 9.3세, $P = 0.028$), 여성(50.0% vs. 25.5%, $P = 0.028$)과 비혈연 공여자(46.7% vs. 21.3%, $P = 0.019$)의 비율이 높았다. Table 2는 E-PTDM과 non-PTDM의 면역억제제 사용의 조합을 정리한 것이다. 면역억제제 중 tacrolimus를 사용한 비율은 E-PTDM의 경우 36.7% (11/30), non-PTDM의 경우 17.0% (8/47)로 E-PTDM에서 면역억제제로 tacrolimus를 사용한 경우가 많았다($P = 0.051$). 그러나 다중 로지스틱 회귀 분석 결과(Table 3), 여성과 tacrolimus 사용이 E-PTDM 발생과 유의한 관련이 있었다.

4. 신장 이식 후 7년째 PTDM의 임상경과와 관련된 인자 분석

신장이식 7년째 PTDM은 서로 상이한 4가지 다른 경과로 진행하게 되는데(Fig. 1), 이식 후 1년 시점에서 각 군들의 임상적 특성을 분석하여 각각의 위험 인자를 찾고자 하였다. P-PTDM군은 T-PTDM군에 비해 연령(45.3 ± 10.1 vs. 31.3 ± 9.7 years, $P = 0.004$), 체질량지수(24.0 ± 3.3 vs. 20.0 ± 2.3 kg/m², $P = 0.001$), 공복 혈당(6.5 ± 1.1 vs. 5.2 ± 0.6 mmol/L, $P < 0.001$)이 높았다(Table 4). 그러나 다중 로지스틱 회귀분석 결과, 연령이 P-PTDM으로 진행하는데 영향을 미치는 인자임을 알 수 있었다(Table 5). 이식 후 첫 1년간 PTDM이 발생하지 않았던 환자들에서 N-PTDM군에 비해 L-PTDM군에서 체질량지수(24.0 ± 3.1 vs. 21.6 ± 2.7 kg/m², $P = 0.026$) 및 공복혈당(5.7 ± 0.2 vs. 5.3 ± 0.6 mmol/L, $P = 0.044$)이 높았다(Table 4). 다중 로지스틱 회귀 분석 결과, 이식 후 1년 시점의 체질량지수가 L-PTDM으로 진행하는데 관련이 있는 인자임을 알 수 있었다(Table 5).

고 찰

본 연구에서는 PTDM의 자연 경과를 7년에 걸쳐 관찰한

결과, PTDM의 발생시기 및 영구성에 따라 몇 가지 유형으로 분류할 수 있었다. 신장이식 후 1년 시점에서 보면, E-PTDM과 non-PTDM으로 분류할 수 있었다. 시간이 경과 하면서 E-PTDM 가운데 60%는 영구적인 당뇨병으로 발전 하였지만(P-PTDM) 나머지 40%는 고혈당에서 회복되었다(T-PTDM). 이식 후 첫 1년까지 PTDM 발생하지 않았던 환자 가운데서 80.9%는 이식 후 7년까지도 PTDM의 발생이 없었지만(N-PTDM), 19.1%는 수년 후 PTDM이 발생하였다(L-PTDM). 이와 같이 서로 상이한 자연경과를 나타내는데 기여하는 위험인자들을 분석한 결과, 면역억제제로 tacrolimus를 쓰는 경우와 여성이 E-PTDM 발생과 연관이 있었고, E-PTDM 가운데 특히 이식 받을 당시 연령이 상대적으로 높은 환자들은 T-PTDM보다는 P-PTDM으로 진행되는 경향을 보였다. 또, 이식 후 첫 1년 내에는 PTDM이 발생하지 않은 환자군 중에서 이식 후 1년 경과 시점의 체질량지수가 상대적으로 높은 환자들은 시간이 지나면서 L-PTDM으로 진행되는 경향을 보였다.

신장이식 후 초기에 다소 많은 면역억제제를 사용하면서 급격히 혈당이 상승하기도 하지만, 마치 제2형 당뇨병처럼 뚜렷한 임상 증상 없이 서서히 시작되어서 그 발생 시점을 정확히 알기 어려운 경우도 있다[27]. 심지어 신장이식 후 상당수의 환자들이 혈당이 상승함에도 불구하고, 수년 동안 고혈당으로 인한 현성 임상 증상들을 경험하지 않을 수도 있기 때문에 정기적으로 혈당을 검사하지 않고서는 이들을 진단하기 어려울 수도 있다[28,29]. 또, 신장이식 후 발생된 당뇨병이 영구히 지속될 수도 있지만, 그 상태가 지속적이지 않고 수주나 수개월 후에는 당뇨병에 대한 특별한 치료가 더 이상 필요 없는 상태로 회복되기도 한다[9]. PTDM이 이런 다양한 임상 경과를 보이는데다가 최근까지도 PTDM에 대한 정의가 명확하지 못해서, 이런 무증상의 PTDM 혹은 일시적인 PTDM을 진단하는데 어려움이 있었다. 본 연구에서는 75 g 경구당부하검사를 실시하여 미국 당뇨병학회에서 제정된 당뇨병의 기준[25]에 따라 PTDM을 정의하였다.

Table 5. Multivariate analysis of risk factors for P-PTDM vs. T-PTDM and L-PTDM vs. N-PTDM at 1 year posttransplant

Factors	P-PTDM vs. T-PTDM			L-PTDM vs. N-PTDM		
	Odds ratio	95% CI	P	Odds ratio	95% CI	P
Sex	3.17	0.22~45.82	NS	0.63	0.09~4.62	NS
Age	1.16	1.00~1.35	0.045	0.95	0.86~1.05	NS
Family history of diabetes *	6.31	0.26~154.49	NS	0.44	0.04~4.68	NS
Tacrolimus	0.60	0.04~8.30	NS	2.30	0.31~16.86	NS
BMI (kg/m ²) at year 1	1.53	0.86~2.75	NS	1.54	1.05~2.26	0.026

L-PTDM, late posttransplantation diabetes mellitus (PTDM); N-PTDM, non-PTDM until 7 year posttransplant; P-PTDM, persistent PTDM; T-PTDM, transient PTDM.

* Family history of diabetes in a first-degree relative.

본 저자들은 이전에 PTDM의 병태생리를 보고자 1년간 추적관찰 연구를 시행한 바 있는데, 인슐린저항성보다는 베타세포 기능 부전이 신장이식 후 당뇨병 발생에 주된 병태생리임을 보고한 바 있다[30]. 본 연구에서 장기간 추적관찰 결과, T-PTDM과는 달리, P-PTDM이나 L-PTDM은 인슐린 저항성과 인슐린분비능이 모두 N-PTDM에 비해 감소되어 있었고, 반복 측정 분산분석을 통해 시간 경과 및 군 간의 차이를 고려하여 분석한 결과 특히 인슐린분비능 저하가 P-PTDM이나 L-PTDM 발생에 중요한 요소임을 알 수 있었다.

CsA와 tacrolimus 모두 PTDM의 발생 위험을 높이는데 영향을 미치는 것으로 알려져 있기는 하지만, 이전의 임상 연구들에서는 tacrolimus가 CsA에 비해 약 5배 가량 더 당뇨병의 위험이 높다고 보고하였다[13,18~20]. 또한 췌장 베타세포주를 이용한 실험에서는 tacrolimus가 인슐린 분비 과정의 여러 단계에서 인슐린분비능을 떨어뜨리지만 tacrolimus를 처리하지 않으면 다시 인슐린분비능을 회복함을 보여준 바 있다[31]. 앞서 시행된 세포 실험과 임상 연구 결과들을 종합하면 CsA나 tacrolimus와 같은 calcineurin 억제제들은 췌장 세포에 직접적인 독성을 주어서 PTDM의 발생위험을 높이지만, 특히 tacrolimus는 현재 통상적으로 사용하는 용량에서 PTDM의 발생위험도를 더 높인다고 할 수 있다. 이전의 다른 연구에서도 같이[32], 본 연구에서도 tacrolimus를 사용한 환자들에서 E-PTDM이 발생위험이 높았는데, tacrolimus가 CsA보다 이식 초기에 인슐린분비능을 저하시키는데 더욱 강력한 영향을 주었을 가능성도 있다.

이식 후 첫 1년 이내에 PTDM으로 진단된 환자들 가운데 40%는 스테로이드와 calcineurin 억제제를 감량하면서 당대사능이 회복되었지만, 나머지 60%의 환자들은 결국 영구적인 당뇨병으로 발전하였다. E-PTDM 중에서 특히 이식 당시 고연령인 경우, 약물 감량에도 불구하고 P-PTDM으로 발전되는 경향을 보였다. 고연령층이 저연령층에 비해 상대적으로 인슐린분비능이 저하되어 있거나 혹은 같은 농도의 약물에서 췌장베타세포가 더 취약하였을 가능성이 있다. 또 여성의 경우 E-PTDM 발생과 유의한 관련이 있었는데 그 이유에 대해서는 명확히 설명하기는 어렵다. 앞서 언급했던 위험인자들 중, 연령이나 성별은 교정할 수 없는 위험인자이다. 따라서 만일 신이식 수여자가 여성이거나 고령일 경우는 PTDM 발생위험이 더 높은 tacrolimus 사용에 더욱 신중을 기할 필요가 있다.

신이식 후 장기간 스테로이드 사용으로 인해 이식 환자들 이 비만해 지는 경우가 많은 연구에서 보고되었으며, 이러한 비만 역시 PTDM을 일으키는 위험요인의 하나로 알려져 있다[2,9,13,23]. 그러나 연구들마다 이에 대한 결과가 상이하였는데, 비만과 PTDM 발생 간에 관련이 적다고 보고한 연구 결과들도 있었다[1,12]. 본 연구는 기존의 연구들과 관점이 다르지만, 이식 초기에 PTDM이 발생하지 않았던 환자

들 가운데서, 이식 후 1년경과 시 상대적으로 높은 체질량지수를 가진 환자들이 L-PTDM으로 진행할 위험이 높음을 알 수 있었다.

본 연구에서는 몇 가지 한계점이 있다. 첫째, 당뇨병을 선별하기 위한 당부하검사를 매년 시행하지는 못하였다. 둘째, L-PTDM군이 9명밖에 없어서 이 군의 위험인자 분석에 다소 어려운 면이 있었다. 따라서 L-PTDM에 관한 분석은 좀 더 많은 환자들을 대상으로 좀 더 고찰해 보아야 할 필요가 있다.

그러나 본 연구는 장기간 동안 PTDM의 다양한 자연 경과를 관찰하고 여기에 영향을 미치는 임상적 특성 및 위험요소들을 분석한 최초의 연구로서 그 의의가 크다. 면역억제제나 성별이 E-PTDM 발생과 관련이 있고, 연령은 P-PTDM과, 그리고 체질량지수는 L-PTDM과 관련 있는 인자로 생각된다. 연령이나 성별은 교정할 수 없는 인자이므로, 신장이식 후 당뇨병 발생의 위험인자를 가진 환자에서 면역억제제 선택에 더욱 신중을 기하여야 하겠고, 이식 후 체중 관리와 정기적인 혈당 검사를 시행하는 것이 신장이식 후 당뇨병 발생을 최소화하는데 기여할 것으로 생각된다.

요 약

연구배경: 신장이식 후 당뇨병은 매우 중요한 합병증 가운데 하나이지만 신장이식 후 당뇨병의 자연 경과에 대해서는 거의 연구된 바가 없다. 본 연구에서는 신장이식 후 당뇨병(posttransplantation diabetes mellitus, PTDM)의 발생 시기와 영구성의 관점에서 세부적인 자연경과를 관찰하고 다양한 임상 경과를 나타내는데 영향을 미치는 위험인자들을 분석하고자 하였다.

방법: 당뇨병이 없는 신장이식 예정자를 대상으로 이식 전 75 g 경구당부하검사를 실시하여 정상 혈당 소견을 보이는 77명을 대상으로 이식 후 1년, 7년 경과 시 반복하여 당부하검사를 실시하여, PTDM의 발생시기 및 영속성에 따라 early PTDM (E-PTDM), late PTDM (L-PTDM), persistent PTDM (P-PTDM), transient PTDM (T-PTDM), 그리고 non-PTDM (N-PTDM)으로 분류하였다.

결과: 신장이식 후 당뇨병의 자연경과에 따라 군은 분류하였는데 각각의 발생률은 다음과 같았다. E-PTDM, 39%; L-PTDM, 11.7%; T-PTDM, 15.6%; P-PTDM, 23.4%, N-PTDM, 49.3%. 면역억제제와 성별은 E-PTDM 발생에 관련 있는 인자였으며, 이식 당시 연령은 P-PTDM 발생과, 그리고 신장이식 1년경과 시점에서의 체질량지수는 L-PTDM 발생에 영향을 미치는 인자였다.

결론: 어떤 위험인자를 가지고 있느냐에 따라 PTDM은 서로 상이한 자연경과를 나타낸다. 본 연구에서 언급되었던 위험인자 중에서 연령이나 성별은 교정할 수 없는 인자이므로

로, 신장이식 후 당뇨병 발생의 위험인자를 가진 환자에서 면역억제제 선택에 더욱 신중을 기하여야 하겠고, 이식 후 체중 관리와 정기적인 혈당 검사를 시행하는 것이 신장이식 후 당뇨병 발생을 최소화 하는데 기여할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Montori VM, Basu A, Erwin PJ, Velosa JA, Gabriel SE, Kudva YC: Posttransplantation diabetes: a systematic review of the literature. *Diabetes Care* 25:583-592, 2002
2. Boudreaux JP, McHugh L, Canafax DM, Ascher N, Sutherland DE, Payne W, Simmons RL, Najarian JS, Fryd DS: The impact of cyclosporine and combination immunosuppression on the incidence of posttransplant diabetes in renal allograft recipients. *Transplantation* 44:376-381, 1987
3. Boudreaux JP, McHugh L, Canafax DM, Asher N, Sutherland DE, Payne W, Simmons RL, Najarian JS, Fryd DS: Cyclosporine, combination immunosuppression, and posttransplant diabetes mellitus. *Transplant Proc* 19:1811-1813, 1987
4. Vesco L, Busson M, Lang P: Characteristics of postrenal transplant diabetes mellitus. *Transplant Proc* 27:2465-2466, 1995
5. Vesco L, Busson M, Bedrossian J, Bitker MO, Hiesse C, Lang P: Diabetes mellitus after renal transplantation: characteristics, outcome, and risk factors. *Transplantation* 61:1475-1478, 1996
6. Wu CT, Wang WY, Lin SL, Lee CJ: Do immunosuppressants cause posttransplant diabetes mellitus? *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 55:37-41, 1995
7. Lanerolle RD, de Abrew K, Fernando DJ, Sheriff MH: Post-renal transplant diabetes in Sri Lanka. *Transplant Proc* 28:1945-1947, 1996
8. Friedman EA, Shyh TP, Beyer MM, Manis T, Butt KM: Posttransplant diabetes in kidney transplant recipients. *Am J Nephrol* 5:196-202, 1985
9. Arner P, Gunnarsson R, Blomdahl S, Groth CG: Some characteristics of steroid diabetes: a study in renal-transplant recipients receiving high-dose corticosteroid therapy. *Diabetes Care* 6:23-25, 1983
10. Gunnarsson R, Arner P, Lundgren G, Magnusson G, Ostman J, Groth CG: Diabetes mellitus--a more common-than-believed complication of renal transplantation. *Transplant Proc* 11:1280-1281, 1979
11. McIntyre EA, Walker M: Genetics of type 2 diabetes and insulin resistance: knowledge from human studies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 57:303-311, 2002
12. 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* 51:343-347, 1991
13. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ: Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 3:178-185, 2003
14. Neylan JF: Racial differences in renal transplantation after immunosuppression with tacrolimus versus cyclosporine. *FK506 Kidney Transplant Study Group. Transplantation* 65:515-523, 1998
15. Reisaeter AV, Hartmann A: Risk factors and incidence of posttransplant diabetes mellitus. *Transplant Proc* 33(suppl 5A):8S-18S, 2001
16. David DS, Cheigh JS, Braun DW, Jr. Fotino M, Stenzel KH, Rubin AL: HLA-A28 and steroid-induced diabetes in renal transplant patients. *JAMA* 243:532-533, 1980
17. Starzl TE, Marchioro TL, Rifkind D, Holmes JH, Rowlands DT, Jr. Waddell WR: Factors in successful renal transplantation. *Surgery* 56:296-318, 1964
18. Vincenti F, Jensik SC, Filo RS, Miller J, Pirsch J: A long-term comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine in kidney transplantation: evidence for improved allograft survival at five years. *Transplantation* 73:775-782, 2002
19. Mayer AD, Dmitrewski 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, Short C, Buchholz B, Rehmert N, Land W, Schleibner S, Forsythe JL, Talbot D, Pohanka E: Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection: a report of the European Tacrolimus Multicenter Renal Study Group. *Transplantation* 64:436-443, 1997
20. Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS: A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. *FK506 Kidney Transplant Study*

- Group. *Transplantation* 63:977-983, 1997
21. Knoll GA, Bell RC: Tacrolimus versus cyclosporin for immunosuppression in renal transplantation: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 318:1104-1107, 1999
 22. Hjelmsaeth 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* 64:979-983, 1997
 23. Miles AM, Sumrani N, Horowitz R, Homel P, Maursky V, Markell MS, Distant DA, Hong JH, Sommer BG, Friedman EA: Diabetes mellitus after renal transplantation: as deleterious as non-transplant-associated diabetes? *Transplantation* 65:380-384, 1998
 24. 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
 25. American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 27(suppl 1):S5-S10, 2004
 26. Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, Jenssen T, Yki-Jarvinen H, Van Haeften T, Renn W, Gerich J: Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 23:295-301, 2000
 27. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, Dotta F, Haller H, Hernandez D, Kasiske BL, Kiberd B, Krentz A, Legendre C, Marchetti P, Markell M, van der Woude FJ, Wheeler DC: New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003. *Transplantation* 75(suppl 10):S3-S24, 2003
 28. Weir MR, Fink JC: Risk for posttransplant diabetes mellitus with current immunosuppressive medications. *Am J Kidney Dis* 34:1-13, 1999
 29. Jindal RM, Hjelmsaeth J: Impact and management of posttransplant diabetes mellitus. *Transplantation* 70(suppl 11):S58-S63, 2000
 30. 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 factor for the development of postrenal transplantation diabetes mellitus. *Transplantation* 71:1417-1423, 2001
 31. Uchizono Y, Iwase M, Nakamura U, Sasaki N, Goto D, Iida M: Tacrolimus impairment of insulin secretion in isolated rat islets occurs at multiple distal sites in stimulus-secretion coupling. *Endocrinology* 145:2264-2272, 2004
 32. Cho YM, Park KS, Jung HS, Jeon HJ, Ahn C, Ha J, Kim SJ, Rhee BD, Kim SY, Lee HK: High incidence of tacrolimus-associated posttransplantation diabetes in the Korean renal allograft recipients according to American Diabetes Association criteria. *Diabetes Care* 26:1123-1128, 2003