

## 간경화 환자의 혈당관리

김진화

조선대학교병원 내분비대사내과

## Management of Diabetes in Liver Cirrhosis

Jin Hwa Kim

Department of Endocrinology and Metabolism, Chosun University Hospital, Gwangju, Korea

### Abstract

Diabetes mellitus (DM) is common in patients with liver cirrhosis, indicating a bidirectional relationship between DM and liver cirrhosis. Type 2 DM is a risk factor for development and progression of chronic liver disease including liver cirrhosis, and DM may occur as a complication of liver cirrhosis. Hyperglycemia and hyperinsulinemia have profibrogenic properties on hepatic stellate cells, and contribute to liver damage by promoting inflammation and fibrosis through an increase in mitochondrial oxidative stress mediated by adipokines. The presence of DM in patients with liver cirrhosis is not only related to the poor survival rate but also associated with major complications of cirrhosis. This suggests that optimal management of DM could be beneficial in patients with liver cirrhosis. However, the management of DM in patients with liver cirrhosis is complex because of impaired liver function and of the potential hepatotoxicity of oral hypoglycemic agents. We review the clinical implications and the therapeutic management of DM in patients with liver cirrhosis.

**Keywords:** Diabetes mellitus, Glucose control, Liver cirrhosis

Corresponding author: Jin Hwa Kim

Department of Endocrinology and Metabolism, Chosun University Hospital, 365 Pilmun-daero, Dong-gu, Gwangju 61453, Korea, E-mail: [endocrine@chosun.ac.kr](mailto:endocrine@chosun.ac.kr)

Received: Jul. 30, 2016; Accepted: Aug. 5, 2016

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2016 Korean Diabetes Association

## 서론

간은 포도당 항상성 유지에 중요한 역할을 담당하며, 간 질환과 포도당 대사 이상은 서로 밀접한 연관성을 지닌다. 간경화 환자에서 당뇨병의 유병률은 약 30%로, 공복혈당이 정상인 경우에도 경구당부하검사 시 환자들의 80%에서 내당능장애 또는 당뇨병이 확인되었다[1]. 당뇨병과 간경화는 서로 상호 간에 영향을 미칠 수 있다. 제2형 당뇨병은 만성 간질환 발생의 위험도를 증가시키며, 간경화 합병증의 하나로 당뇨병(hepatogenous diabetes)을 분류하기도 한다[2].

간경화 환자에서 당뇨병은 간경화와 연관된 여러 합병증의 위험도 증가 및 사망률 증가와 관련된다. 비보상성 간경화(decompensated liver cirrhosis) 환자에서 당뇨병은 간성혼수, 간문맥 고혈압, 그리고 식도정맥류 출혈과 연관되었다[3,4].

간경화가 있는 당뇨병 환자에서 혈당관리는 간기능의 저하 및 경구약제들의 간독성 발생 가능성 등으로 인하여 간경화가 없는 당뇨병 환자에 비하여 좀 더 복잡하고 쉽지 않다. 이에 본 글에서는 당뇨병이 간경화에 미치는 영향에 대해서 논의하고, 간경화가 있는 당뇨병 환자의 혈당관리에 대하여 정리하고자 한다.

## 본론

### 1. 당뇨병과 간경화

간경화 환자에서 당뇨병이 간경화와 연관된 여러 합병증의 발생 위험도를 증가시키고 사망률 증가와 연관된다는 후향적 연구 결과들이 있다[3,4]. 이는 당뇨병과 간경화 사이에 시너지 효과가 존재할 수 있음을 시사한다.

당뇨병은 지방세포에서 분비된 렙틴, 아디포넥틴, 인터루킨-6, 그리고 tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )의 활성화를 통하여 미토콘드리아의 산화 스트레스를 증가시킴으로써 간의 염증 및 섬유화를 촉진하고 간손상을 유도한다. 이러한 과정은 인슐린 저항성에 의해 자극되며, transforming

growth factor- $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)과 렙틴 또한 간성상세포(stellate cells)를 활성화시켜 콜라겐을 생산함으로써 섬유화를 유도할 수 있다[5].

간경화 환자는 간용적 감소 등 간의 구성적 변화에 의하여 인슐린 대사가 감소될 수 있고, 이는 고인슐린혈증의 결과를 가져온다. 포도당과 인슐린은 간성상세포에서 섬유화를 유도하는 특성을 지닌다. 고농도의 포도당 또는 인슐린에 노출된 간성상세포는 섬유화 과정의 주요 요소인 결합조직 성장인자(connective tissue growth factor)의 유전자 발현을 증강시켰다[6]. 고혈당과 산화 스트레스는 최종당화산물(advanced glycation end products)의 축적을 야기시킨다. 최종당화산물의 수용체가 간성상세포에서 확인되는데, 이는 간성상세포에 대한 최종당화산물의 영향을 예측할 수 있다. 당뇨병의 특징 중 하나인 만성적 염증상태 또한 간 섬유화의 발생 및 진행에 영향을 미친다[7].

당뇨병은 간경화 환자에서 원발성 세균성 복막염 등 심각한 감염의 위험도를 증가시키며, 이로 인한 사망률은 당뇨병이 없는 간경화 환자에 비하여 4배 정도 높았다[8]. 간성혼수의 발생 위험도 또한 당뇨병 환자에서 증가되는데, 소장의 K형 글루타미나아제 증강에 의한 암모니아 생성증가 및 당뇨병성 자율신경병증에 의한 장 운동 기능저하가 발생에 영향을 미칠 수 있다[9].

### 2. 간경화가 있는 당뇨병 환자에서 혈당관리

간경화가 있는 당뇨병 환자의 혈당관리는 간경화가 없는 당뇨병 환자와 크게 다르지는 않으나 간기능의 저하 및 경구약제들의 간독성 발생 가능성 등으로 인하여 주의를 요한다. 간경화가 있는 당뇨병 환자만을 대상으로 시행된 특성화된 연구 결과의 부족으로 현재 이에 대하여 명확히 제시하기는 어려운 현실이다. 대부분의 경구약제가 간에서 대사된다는 점을 고려할 때, 이에 대한 모니터링이 요구된다.

#### 1) 생활습관 조절

간이상을 동반한 당뇨병 환자에서 생활습관 조절의 효과

에 대한 명확한 연구결과는 없다. 그러나 생활습관 개선은 혈당 상태 개선에 긍정적 영향을 미칠 수 있을 것으로 기대된다. 간경화 환자는 영양결핍상태가 흔히 동반될 수 있어서 극심한 영양 제한은 피해야 하며, 복수, 하지부종 등이 동반된 진행된 간경화 환자의 경우 운동은 제한해야 한다 [10].

## 2) 메트포르민

메트포르민은 인슐린 저항성을 완화시키고 지질대사에 긍정적 효과를 나타낸다. 또한 간에서 대사되지 않으며, 주로 신장을 통해 대사되지 않은 상태로 배설된다. 따라서 간경화를 동반한 당뇨병 환자의 치료제로서 메트포르민이 추천될 수 있다. 그러나 젖산증 발생 위험도를 고려하여 진행된 간경화 환자에서는 그 사용이 추천되지 않는다[11].

메트포르민 투여가 간세포암 발생 위험도 감소와 연관되었다는 연구 결과들이 있다. 당뇨병과 C형 감염에 의한 간경화를 동반한 환자들을 대상으로 평균 5.7년을 관찰한 결과 메트포르민 투여는 간세포암 발생률 감소와 유의하게 연관되었다[12]. 간경화를 동반한 당뇨병 환자 250명을 대상으로 메트포르민의 지속적 치료효과를 관찰한 또 다른 코호트 연구에서 메트포르민을 지속적으로 복용한 간경화를 동반한 당뇨병 환자군이 중단한 환자군에 비하여 높은 생존율 증가를 보였다(11.8년 vs. 5.6년) [13].

메트포르민이 간성혼수의 발생률 저하와 연관된다는 코호트 연구가 있다. 간경화를 동반한 당뇨병 환자 82명을 대상으로 시행된 연구로, 메트포르민을 복용하는 환자군에서 간성 혼수의 발생률이 유의하게 낮았다(5% vs. 41%) [14].

## 3) 알파글루코시데이즈 억제제

간경화를 동반한 당뇨병 환자의 경우 공복혈당은 정상이면서 식후 혈당만 상승되는 경우를 흔히 볼 수 있는데, 알파글루코시데이즈 억제제는 장에서 탄수화물의 흡수를 억제하여 간경화 환자의 식후 고혈당 감소에 유용할 수 있다. 인슐린 치료 중인 보상성(compensated) 간경화를 동반한 당뇨병 환자에서 아카보스를 28주간 투여한 경우 공복혈당 및

식후혈당의 유의한 개선효과를 보였다[15].

## 4) 티아졸리딘디온

피오글리타존은 CYP2C81 및 CYP3A4에 의하여 대사되는데, 만성간질환을 지닌 환자에서의 약물역동학적 결과는 없다. 간독성은 낮지만, 간효소치가 정상 상한치보다 2.5배 상승한 보상성 간경화 환자에서는 사용에 주의를 요한다 [16].

## 5) 인슐린 분비촉진제

간경화를 동반한 당뇨병 환자에서 설폰요소제 투여 시에는 저혈당 발생의 위험도가 증가될 수 있음을 고려해야 한다. 특히, 신기능 저하를 동반하거나 고령의 환자에서 주의를 요한다. 알코올성 간경화 환자의 경우 췌장의 베타세포 손상으로 인하여 그 효과가 제한될 수 있다. Glyburide, glibenclamide와 같은 반감기가 짧은 인슐린 분비촉진제 사용을 추천하며, gliclazide는 간에서 대사되므로 심각한 간기능 장애를 동반한 환자에서는 그 사용을 피해야 한다[17].

메글리티나이드계 약제인 레파글리나이드와 나테글리나이드는 모두 간에서 대사된다. 레파글리나이드는 담즙을 통해서 제거되는데, 만성 간질환 환자에서 제거율의 감소로 인하여 저혈당이 유발될 수 있다. 따라서 진행된 간기능 장애 환자에서는 그 사용을 피해야 한다[18].

## 6) Glucagon-like peptidase-1 유사체 및

### dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) 억제제

Exenatide는 일차적으로 신장으로 배설되며 간기능 저하에 의해 영향을 받지 않는다. Liraglutide는 비알코올성 지방간과 당뇨병이 동반된 환자에서 염증반응 및 간 섬유화의 감소를 보여주었다[19].

DPP-4 억제제 계열의 약제는 소량만이 간에서 대사되고, 대부분 대사되지 않은 상태로 신장을 통해 배설된다[20]. 따라서 간경화를 동반한 당뇨병 환자에서 좀 더 안전하게 사용할 수 있는 가능성은 존재한다. 그러나 이러한 약제의 지속적 투여에 대한 장기간의 연구결과는 현재 없는

상태로, 진행된 간기능 장애 환자에서는 투여에 주의를 요한다.

#### 7) Sodium glucose transporter 2 (SGLT2) 억제제

SGLT2에 의한 혈량저하 발생 가능성을 고려하여 순환성 기능장애가 동반된 간경화 환자에서는 사용에 주의를 요한다. Dapagliflozin은 글루크론산화(glucuronidation)를 통해 제거되는데, 약물역동학 연구에서 중등도 이상의 간기능 장애를 가진 환자들은 일반인에 비하여 약물에 대한 전신 노출 정도가 더 높았다. 임상적으로 의미 있는 차이는 아니었지만, 장기간의 안전성 및 그 효과에 대한 연구가 현재는 충분하지 않아서 간경화 환자에게 투여시 개별화된 접근 및 주의를 요한다[21]. Canagliflozin과 empagliflozin 또한 간기능 장애 환자에서 약제의 전신 노출 정도가 높았다. 경미한 또는 중등도의 간기능 장애를 지닌 환자에서 간독성은 낮았지만, 지속적 투여에 대한 연구 결과의 부족으로 투여에 주의를 요한다[22,23].

#### 8) 인슐린

간경화를 동반한 당뇨병 환자의 약 60%에서 인슐린 투여가 요구된다. 보상성 간경화 환자에서는 인슐린 요구량이 증가될 수 있는 반면, 비보상성 간경화 환자에서는 간의 포도당 신생 및 인슐린 제거를 감소로 인하여 그 요구량이 낮을 수 있다. 따라서 간경화 정도에 따라서 인슐린 투여량을 다를 수 있으므로 인슐린 투여 시 개별화된 접근 및 저혈당 발생 위험에 대한 지속적인 감시가 필요하다.

인슐린 동족체들은 간기능에 의해 영향을 받지 않아서 속효성 인슐린 동족체들은 간경화 환자의 식후 고혈당 조절에 유용하게 사용될 수 있다[24].

### 결론

당뇨병과 간경화의 상호 영향을 고려할 때 간경화를 동반한 당뇨병 환자의 혈당관리는 차별화된 전략이 필요하다. 그러나 현재까지 이러한 환자들을 대상으로 한 특성화된 연

구는 부족한 실정이다. 간경화를 동반한 당뇨병 환자들을 대상으로 한 전향적 대규모 연구들이 요구된다.

### REFERENCES

1. García-Compeán D, Jáquez-Quintana JO, Lavallo-González FJ, Reyes-Cabello E, González-González JA, Muñoz-Espinosa LE, Vázquez-Elizondo G, Villarreal-Pérez JZ, Maldonado-Garza HJ. The prevalence and clinical characteristics of glucose metabolism disorders in patients with liver cirrhosis. A prospective study. *Ann Hepatol* 2012;11:240-8.
2. García-Compeán D, Jáquez-Quintana JO, Maldonado-Garza H. Hepatogenous diabetes. Current views of an ancient problem. *Ann Hepatol* 2009;8:13-20.
3. Harrison SA. Liver disease in patients with diabetes mellitus. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:68-76.
4. Butt Z, Jadoon NA, Salaria ON, Mushtaq K, Riaz IB, Shahzad A, Hashmi AM, Sarwar S. Diabetes mellitus and decompensated cirrhosis: risk of hepatic encephalopathy in different age groups. *J Diabetes* 2013;5:449-55.
5. Bertolani C, Marra F. The role of adipokines in liver fibrosis. *Pathophysiology* 2008;15:91-101.
6. Paradis V, Perlemuter G, Bonvoust F, Dargere D, Parfait B, Vidaud M, Conti M, Huet S, Ba N, Buffet C, Bedossa P. High glucose and hyperinsulinemia stimulate connective tissue growth factor expression: a potential mechanism involved in progression to fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2001;34:738-44.
7. Fehrenbach H, Weiskirchen R, Kasper M, Gressner AM. Up-regulated expression of the receptor for advanced glycation end products in cultured rat hepatic stellate cells during transdifferentiation to myofibroblasts. *Hepatology* 2001;34:943-52.
8. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis

- E, Pleguezuelo M, Burroughs AK. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology* 2010;139:1246-56, 1256.e1-5.
9. Sigal SH, Stanca CM, Kontorinis N, Bodian C, Ryan E. Diabetes mellitus is associated with hepatic encephalopathy in patients with HCV cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1490-6.
10. Tolman KG, Fonseca V, Dalpiaz A, Tan MH. Spectrum of liver disease in type 2 diabetes and management of patients with diabetes and liver disease. *Diabetes Care* 2007;30:734-43.
11. Chan NN, Brain HP, Feher MD. Metformin-associated lactic acidosis: a rare or very rare clinical entity? *Diabet Med* 1999;16:273-81.
12. Nkontchou G, Cosson E, Aout M, Mahmoudi A, Bourcier V, Charif I, Ganne-Carrie N, Grando-Lemaire V, Vicaut E, Trinchet JC, Beaugrand M. Impact of metformin on the prognosis of cirrhosis induced by viral hepatitis C in diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2601-8.
13. Marks V, Teale JD. Drug-induced hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:555-77.
14. Ampuero J, Ranchal I, Nuñez D, Díaz-Herrero Mdel M, Maraver M, del Campo JA, Rojas Á, Camacho I, Figueruela B, Bautista JD, Romero-Gómez M. Metformin inhibits glutaminase activity and protects against hepatic encephalopathy. *PLoS One* 2012;7:e49279.
15. Gentile S, Turco S, Guarino G, Oliviero B, Annunziata S, Cozzolino D, Sasso FC, Turco A, Salvatore T, Torella R. Effect of treatment with acarbose and insulin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus associated with non-alcoholic liver cirrhosis. *Diabetes Obes Metab* 2001;3:33-40.
16. Jaakkola T, Laitila J, Neuvonen PJ, Backman JT. Pioglitazone is metabolised by CYP2C8 and CYP3A4 in vitro: potential for interactions with CYP2C8 inhibitors. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006;99:44-51.
17. Chitturi S, Le V, Kench J, Loh C, George J. Gliclazide-induced acute hepatitis with hypersensitivity features. *Dig Dis Sci* 2002;47:1107-10.
18. Hatorp V. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:471-83.
19. Giorda CB, Nada E, Tartaglino B. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of DPP-4 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus and renal or hepatic impairment. A systematic review of the literature. *Endocrine* 2014;46:406-19.
20. Golightly LK, Drayna CC, McDermott MT. Comparative clinical pharmacokinetics of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 2012;51:501-14.
21. Kasichayanula S, Liu X, Zhang W, Pfister M, LaCreta FP, Boulton DW. Influence of hepatic impairment on the pharmacokinetics and safety profile of dapagliflozin: an open-label, parallel-group, single-dose study. *Clin Ther* 2011;33:1798-808.
22. Nigro SC, Riche DM, Pheng M, Baker WL. Canagliflozin, a novel SGLT2 inhibitor for treatment of type 2 diabetes. *Ann Pharmacother* 2013;47:1301-11.
23. Macha S, Rose P, Mattheus M, Cinca R, Pinnetti S, Broedl UC, Woerle HJ. Pharmacokinetics, safety and tolerability of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, in patients with hepatic impairment. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:118-23.
24. Holmes G, Galitz L, Hu P, Lyness W. Pharmacokinetics of insulin aspart in obesity, renal impairment, or hepatic impairment. *Br J Clin Pharmacol* 2005;60:469-76.