

췌장질환과 관련된 당뇨병

김진화

조선대학교병원 내분비대사내과

Pancreatogenic Diabetes

Jin Hwa Kim

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

Abstract

Diabetes can develop as a direct consequence of diseases of the exocrine pancreas. Diabetes due to diseases of the exocrine pancreas is described as pancreatogenic diabetes or type 3c diabetes. Pancreatogenic diabetes is not commonly recognized by clinicians and is frequently misclassified as type 1 diabetes or, more commonly, type 2 diabetes. The prevalence and clinical importance of pancreatogenic diabetes have been underestimated and underappreciated. Pancreatogenic diabetes has a unique pattern of hormonal and metabolic characteristics. The failure to correctly diagnose pancreatogenic diabetes leads to failure to implement an appropriate medical therapy in these patients. We will review the clinical implications and relevance of pancreatogenic diabetes.

Keywords: Diabetes mellitus, Exocrine pancreas, Pancreas

서론

외분비 췌장질환은 당뇨병 발생과 연관될 수 있으며 이를 췌장성 당뇨병(pancreatogenic diabetes)이라 한다. 최근에는 제3c형 당뇨병(type 3c diabetes)으로 분류되기

도 하는데[1], 전 세계적인 유병률은 명확하지 않다. 북아메리카 당뇨병 환자를 대상으로 한 연구에서 0.5~1.15% [2], 그리고 서구인을 대상으로 한 연구에서 5~10% [3]로 그 유병률은 다양하다. 췌장성 당뇨병의 가장 흔한 원인은 만성 췌장염이다. 한 단일기관의 연구결과 만성 췌장염

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

Received: Aug. 5, 2017; Accepted: Aug. 7, 2017

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 © 2017 Korean Diabetes Association

(79%)이 췌장성 당뇨병의 가장 흔한 원인이었으며, 췌장 관세포암(pancreatic ductal adenocarcinoma, 8%), 혈색소증(haemochromatosis, 7%), 그리고 췌장의 수술 과거력(2%) 순으로 원인질환이 분포되었다[4].

진료 중 제1형 당뇨병과 제2형 당뇨병이 비교적 잘 인지되고 진단되는 반면, 췌장성 당뇨병은 좀 더 간과되기 쉽고 인지하기가 복잡하다. 정확한 진단에 따른 개별화된 맞춤치료는 당뇨병 관리의 근간을 이룬다. 이에 본 글에서는 췌장성 당뇨병의 진단 및 임상적 특성, 관리에 관하여 정리하고자 한다.

본론

1. 췌장성 당뇨병의 진단

췌장성 당뇨병은 개념상으로 당뇨병의 진단기준에 합당한 당뇨병이 있고, 외분비 췌장질환을 동반하며, 당뇨병이 외분비 췌장 질환에 의하여 이차적으로 발생한 상황에서 진단할 수 있으나 그 기준은 현재 명확하지 않다. Ewald와 Bretzel [5]은 다음과 같은 진단기준을 제안하였다.

주요 기준(모두 만족)

- 외분비 췌장 기능의 이상(대변소화효소 검사(monoclonal fecal elastase-1 test) 또는 직접적 기능검사)
- 췌장 영상의 이상(내시경 초음파, magnetic resonance imaging, computed tomography)
- 자가면역 표지자와 연관된 제1형 당뇨병 배제

그 외 기준

- 베타세포 기능 이상(예: homeostatic model assessment [HOMA]-B, C-peptide/glucose ratio)
- 과도한 인슐린 저항성 배제(예: HOMA-insulin resistance)
- 인슐린 분비 저하(예: glucagon-like peptide [GLP-1], pancreatic polypeptide)
- 혈청 지용성 비타민 수치 저하(A, D, E, and K)

그러나 이 기준을 일반적으로 적용하기에는 몇 가지 한계점이 있다. 오랜 유병기간을 가진 제1형과 제2형 당뇨병 환자에서도 이러한 특성이 나타날 수 있으며, 베타세포 기능과 인슐린 저항성을 평가하는 방법이 표준화되어 있지 않다. 여러 췌장성 당뇨병 환자들에서 인슐린 저항성이 동반되며 진단을 위한 표지자가 명확하지 않다. 당뇨병 환자는 급만성 췌장염의 발생 위험도가 높고, 췌장염 환자들이 외분비 췌장질환과 무관하게 제1형이나 제2형 당뇨병이 발생할 수도 있다. 췌장성 당뇨병의 포도당 항상성에 대한 연구결과 또한 충분하지 않아 이에 대한 많은 연구가 요구된다.

2. 만성 췌장염에 의한 당뇨병

췌장 실질의 비가역적인 손상의 결과 췌장의 염증성, 섬유화성 변화를 특성으로 하는 만성 췌장염은 췌장성 당뇨병의 가장 흔한 원인이다. 인슐린 생산 부족이 만성 췌장염에 의한 당뇨병의 주요 기전이다. 단면적 연구에서 만성 췌장염 환자들은 진행되는 인슐린 부족을 보였고 당뇨병 발생 전에도 경미한 인슐린 부족을 동반하였다. 이외에도 사이토카인, 간의 인슐린 저항성, 말초 인슐린 저항성, 그리고 인크레틴 효과의 저하 등이 관련될 수 있다[6].

만성 췌장염의 오랜 유병기간은 당뇨병 발생의 중요한 위험 요소로 유전성 췌장염 환자에서 당뇨병이 발생하는 나이의 중앙값은 38세에서 53세 사이였다[3,7]. 당뇨병의 만성 합병증 발생에 관해서는 명확하지 않으나 한 전향적 연구에서 만성 췌장염이 있거나 췌장 전절제술을 시행한 54명의 환자에서 당뇨병성 망막병증의 위험률은 31%였고 이는 당뇨병의 유병기간과 연관되었다[8].

당뇨병과 만성 췌장염 모두 췌장 관세포암의 위험인자인 점을 고려해 보면 두 질환이 병발한 경우 췌장 관세포암의 증가를 예상해 볼 수 있는데, 타이완에서 시행된 한 코호트 연구(hazard ratio, 33.5) 및 여러 연구들에서 위험도 증가가 관찰되었다[9-12].

1) 만성 췌장염 환자에서 췌장성 당뇨병의 선별검사

만성 췌장염 환자들은 당뇨병 발생에 대한 지속적인 추적 관찰이 필요하다. 특히, 유병기간이 오래되었거나 부분 췌장절제술을 시행한 경우, 그리고 조기에 석회화성 병변이 동반된 경우 더욱 그러하다. 만성 췌장염 환자에서 당뇨병에 대한 초기 선별검사로 공복혈당과 당화혈색소를 이용할 수 있으며, 이는 적어도 매년 반복되어야 한다. 이상소견이 있을 경우 75 g 경구당부하 검사 시행을 추천한다. 인슐린과 C-peptide를 동시에 검사하는 것이 제2형 당뇨병과의 구분에 도움이 될 수 있다[13].

2) 만성 췌장염 환자에서 췌장성 당뇨병의 치료

만성 췌장염에 의한 당뇨병은 경미한 혈당 상승부터 낮은 저혈당을 동반한 심각한 형태까지 다양한 경과를 보인다[14]. 저혈당에 대한 글루카곤 반응 저하로 혈당 패턴이 불안정할 수 있으며, 특히 환자가 복부통증이나 구역으로 인하여 식사가 불규칙한 경우, 만성 알콜 중독인 경우, 이는 더욱 심각해진다.

대규모 연구의 부재로 치료지침은 명확하지 않다. 제2형 당뇨병 환자의 초치료로 사용되는 메트포르민을 췌장성 당뇨병 환자에서도 초치료로 사용할 수 있는데, 특히, 고혈당 상태가 경미하고 인슐린 저항성이 동반된 경우 도움이 된다. 메트포르민의 췌장암 위험도 감소효과를[15] 고려해 보면, 췌장암 발생 감소에 이득이 될 수 있다. 그러나 만성 췌장염으로 인한 구역, 복부 불편감, 설사, 그리고 췌장감소를 동반한 환자에서는 메트포르민 치료가 제한된다. 인슐린 또한 초치료시 투여될 수 있고, 실제로 많은 환자들이 치료 과정 중 인슐린 치료가 필요하게 된다. 이러한 모든 치료들은 다른 형태의 당뇨병과 마찬가지로 생활습관의 개선이 동반되어야 한다.

다른 경구혈당 강하제 투여에 대해서는 명확하지 않다. 인크레틴에 기반한 치료제(GLP-1 analoges, dipeptidyl peptidase -IV-inhibitors)는 제기되고 있는 췌장염 발생 위험도 증가와의 연관성을[16] 고려하여 사용을 피하도록 한다. 티아졸리디네디온은 투여시 골절위험도 증가에 대한 고

려가 요구된다.

3. 췌장암에 의한 당뇨병

췌장암에 의한 당뇨병은 만성 췌장염에 의한 섬유화 염증 반응 또는 췌장절제술에 의해 발생한 당뇨병과 구분되는데, 암에서 분비되는 매개체에 의한 중앙연관성 반응과 연관될 수 있다. 그 기전은 확실치 않으나 인슐린 저항성, 베타세포 기능 이상, lipocalin 2 등 아디포카인(adipokine)의 영향, 그리고 면역체계의 병태생리학적 연관 가능성이 제기되고 있다. 췌장 관세포암을 제거한 이후 인슐린 저항성 및 베타세포 기능 이상이 호전되었고, adenomedullin이 췌장 관세포암 모델에서 베타세포의 인슐린 분비저하를 매개함을 보여주었다[6].

당뇨병이 췌장암의 위험도 증가와 연관되지만, 새로 진단된 당뇨병이 기전된 췌장암의 여러 표시 중 하나일 수 있다. 미국 일반인구를 대상으로 한 연구에서는 50세 이상에서 당뇨병이 새로 발생한 대상자의 최대 1%가 췌장암에 의한 당뇨병임을 보고하였다[17]. 또 다른 연구들은 새로 진단된 당뇨병 환자에서 췌장 관세포암의 유병률을 5.2~13.6%로 보고하였다[18,19].

췌장 관세포암이 임상적으로 진단되기 전까지 일반적으로 24~36개월이 걸린다는 점을 고려해 보면 새로 진단된 당뇨병이 췌장 관세포암의 조기 진단에 이용될 수 있는 가능성을 고려해 볼 수 있겠다. 그러나 췌장 관세포암의 유병률이 비교적 높지 않다는 점 및 비용-효과면을 고려할 때, 추가적 위험요소를 갖는 고위험군의 확인이 필요하다. 제2형 당뇨병 환자보다 췌장 관세포암에 의한 당뇨병 환자에서 당뇨병 진단시 체중감소가 더 흔하였다(30% vs. 59%; $P = 0.02$) [20]. 제2형 당뇨병 환자에 비하여 췌장 관세포암에 의한 당뇨병 환자에서 혼합식사 자극에 의한 혈청 췌장 폴리펩타이드(pancreatic polypeptide) 반응이 감소됨을 보여준 또 다른 연구가 있다[21]. 그러나 이러한 이상 반응이 췌장의 체부나 미부에 위치한 종양을 가진 환자들에서는 관찰되지 않아서 이 결과를 적용하기에는 추가적 연구들이 요

구된다.

당뇨병은 췌장 관세포암 환자의 부정적 예후와 연관된다. 당뇨병은 모든 병기에서 사망률 증가의 예측인자로 확인되었다. 당뇨병은 췌장 관세포암 수술 후 췌장액 누수, 감염, 복강내 농양, 그리고 위배출 속도 지연 등 합병증의 위험도와 연관되었다[9].

췌장암에 의한 당뇨병에서 고혈당의 관리에 대한 직접적인 연구는 없으며 다른 형태의 당뇨병과 달리 췌장암 환자의 여명이 길지 않다는 점을 고려할 때 당뇨병의 장기간의 예후가 충분하지 않다. 혈당 상승에 따른 당뇨병의 급성 합병증이 사망률 증가 및 암 관련 치료를 지연시킬 수 있다는 점을 고려할 때 췌장암에 의한 당뇨병 환자에서 일차적 치료가 급성 합병증 예방에 맞추어지는 것도 타당하다 하겠다.

결론

외분비 췌장과 당뇨병의 상호 영향을 고려할 때 췌장성 당뇨병 환자의 정확한 진단 및 차별화된 전략이 필요하다. 그러나 현재까지 이러한 환자들을 대상으로 한 특성화된 연구는 부족한 실정이다. 췌장성 당뇨병 환자들을 대상으로 한 전향적 대규모 연구들이 요구된다.

감사의 글

이 논문은 2013년도 조선대학교병원 선택진료학술연구비에 의하여 연구되었음.

REFERENCES

1. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26 Suppl 1:S5-20.
2. Vujasinovic M, Zaletel J, Tepes B, Popic B, Makuc J, Epsek Lenart M, Predikaka M, Rudolf S. Low prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in patients with diabetes mellitus. *Pancreatology* 2013;13:343-6.
3. Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, Stocken DD, Ellis I, Simon P, Truninger K, Ammann R, Cavallini G, Charnley RM, Uomo G, Delhay M, Spicak J, Drumm B, Jansen J, Mountford R, Whitcomb DC, Neoptolemos JP; European Registry of Hereditary Pancreatitis and Pancreatic Cancer (EUROPAC). Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:252-61.
4. Ewald N, Kaufmann C, Raspe A, Kloer HU, Bretzel RG, Hardt PD. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c). *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28:338-42.
5. Ewald N, Bretzel RG. Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (Type 3c)--are we neglecting an important disease? *Eur J Intern Med* 2013;24:203-6.
6. Hart PA, Bellin MD, Andersen DK, Bradley D, Cruz-Monserrate Z, Forsmark CE, Goodarzi MO, Habtezion A, Korc M, Kudva YC, Pandol SJ, Yadav D, Chari ST; Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer(CPDPC). Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1:226-37.
7. Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M, Férec C, Le Maréchal C, Hentic O, Maire F, Hammel P, Ruzsniwski P, Lévy P. The natural history of hereditary pancreatitis: a national series. *Gut* 2009;58:97-103.
8. Tiengo A, Segato T, Briani G, Setti A, Del Prato S, Devidé A, Padovan D, Virgili F, Crepaldi G. The presence of retinopathy in patients with secondary diabetes following pancreatectomy or chronic pancreatitis. *Diabetes Care* 1983;6:570-4.

9. Cui Y, Andersen DK. Diabetes and pancreatic cancer. *Endocr Relat Cancer* 2012;19:F9-26.
10. Liao KF, Lai SW, Li CI, Chen WC. Diabetes mellitus correlates with increased risk of pancreatic cancer: a population-based cohort study in Taiwan. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:709-13.
11. Munigala S, Singh A, Gelrud A, Agarwal B. Predictors pancreatic cancer diagnosis following new-onset diabetes mellitus. *Clin Transl Gastroenterol* 2015;6:e118.
12. Brodovicz KG, Kou TD, Alexander CM, O'Neill EA, Engel SS, Girman CJ, Goldstein BJ. Impact of diabetes duration and chronic pancreatitis on the association between type 2 diabetes and pancreatic cancer risk. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:1123-8.
13. Ewald N, Hardt PD. Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2013;19:7276-81.
14. Alberti KGMM. Diabetes secondary to pancreatopathy: an example of brittle diabetes. In: Tiengo A, Alberti KGMM, Del Prato S, Vranic M, eds. *Diabetes secondary to pancreatopathy: proceedings of the Post EASD International Symposium on Diabetes Secondary to Pancreatopathy*, Padova, Italy, 21-22 September 1987. Amsterdam: Excerpta Medica; 1988. p211-4.
15. Sadeghi N, Abbruzzese JL, Yeung SC, Hassan M, Li D. Metformin use is associated with better survival of diabetic patients with pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2012;18:2905-12.
16. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology* 2011;141:150-6.
17. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, Ransom J, de Andrade M, Petersen GM. Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. *Gastroenterology* 2005;129:504-11.
18. Damiano J, Bordier L, Le Berre JP, Margery J, Dupuy O, Mayaudon H, Bauduceau B. Should pancreas imaging be recommended in patients over 50 years when diabetes is discovered because of acute symptoms? *Diabetes Metab* 2004;30:203-7.
19. Illés D, Terzin V, Holzinger G, Kosár K, Róka R, Zsóri G, Ábrahám G, Czákó L. New-onset type 2 diabetes mellitus-A high-risk group suitable for the screening of pancreatic cancer? *Pancreatol* 2016;16:266-71.
20. Hart PA, Kamada P, Rabe KG, Srinivasan S, Basu A, Aggarwal G, Chari ST. Weight loss precedes cancer-specific symptoms in pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. *Pancreas* 2011;40:768-72.
21. Hart PA, Baichoo E, Bi Y, Hinton A, Kudva YC, Chari ST. Pancreatic polypeptide response to a mixed meal is blunted in pancreatic head cancer associated with diabetes mellitus. *Pancreatol* 2015;15:162-6.