

이식 후 당뇨병

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

김혜수 · 김석영

Posttransplant Diabetes Mellitus

Hye Soo Kim, M.D. and Suk Young Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

The new onset diabetes mellitus after transplantation is common and contributes to recipient morbidity and mortality. Here, we describe the prevalence, risk factors, pathogenesis, influence on outcomes, diagnosis, and treatment of posttransplant diabetes mellitus.

Key Words: Posttransplant diabetes mellitus, Prevalence, Immunosuppressant

중심 단어: 이식 후 당뇨병, 유병률, 면역억제제

서 론

의료기술과 면역억제제의 발전에 따라 다양한 장기이식이 성공적으로 시행되면서, 이식장기의 보존뿐 아니라 장기적으로 환자의 생존에 영향을 미치는 합병증에 대한 관심이 커지고 있다. 이식장기는 잘 기능하는데 환자가 사망하는 가장 중요한 원인은 심혈관 질환이므로, 그 위험 요인인 당뇨병을 비롯한 비만, 고혈압, 고지혈증 등 대사질환의 치료가 중요하다. 이식 후 당뇨병은 이식 후에 새로 진단되는 당뇨병으로 자연적인 제2형 당뇨병의 발생률에 면역억제제의 당뇨병 유발 효과 및 이식 후 변화된 신체환경의 추가적인 위험요인이 더하여져 발생한다. 여기서는 이식 전후 당뇨병의 유병률과 이식 후 당뇨병 발생의 위험요인들과 그 영향, 진단과 치료에 대해서 알아보려고 한다.

이식 전과 이식 후 당뇨병의 유병률

최근 비만과 더불어 제2형 당뇨병의 발생이 증가하는

것은 전세계적인 문제이나 특히 산업화와 생활환경의 변화가 급속히 이루지고 있는 아시아에서는 훨씬 빠른 속도로 제2형 당뇨병 환자가 급증하고 있다.(1) 우리나라도 당뇨병 유병률이 1971년에 1.7%에서 2005년에는 9%로 약 30년 사이 5배가 넘게 증가하였으며, 현재 추세라면 2030년에는 인구의 15%에 다다를 것으로 추산하고 있다.(2) 동양인은 체질량지수가 30이상인 비만의 빈도가 훨씬 적음에도 불구하고 현재 당뇨병의 유병률은 미국과 거의 비슷한 수준에 도달했고, 이는 동양인이 당뇨병의 발생에 매우 취약하다는 것을 보여준다. 과체중만 되어도 당뇨병이 쉽게 발생하므로 발생 연령이 서구에서는 주로 65세 이상인데 반해 동양인은 45세에서 65세 사이에 주로 발생하며, 우리나라 30~39세 남성의 당뇨병 유병률은 5.6%나 된다. 그 이유는 체질량지수가 같더라도 동양인은 서구인에 비해 지방함량이 높고 복부비만이 많은 것으로 설명할 수 있으며, 출생 시 저체중 등 빈곤유전형(thrifty genotype)도 상당한 역할을 할 것으로 제시된다. (reviewed in 1) 젊은 나이에 당뇨병이 발생하므로 만성합병증의 이환율이 많고 사회적 비용이 증가하게 된다. 우리나라 건강보험 심사 청구자료에 의한 말기 신부전증(ESRD) 환자의 실태조사에서 당뇨병이 동반된 ESRD 환자는 2001년 49.7%에서 2003년 56.7%로 증가하였고 2003년 신대체요법을 시작하는 환자 중 70.5%에서 당뇨

책임저자 : 김석영, 대전시 중구 대흥동 520-2
대전성모병원, 가톨릭대학교 의과대학 내과학교실, 301-723
Tel: 042-220-9518, Fax: 042-255-8663
E-mail: alterego54@catholic.ac.kr

접수일 : 2009년 9월 17일

병이 동반되었다.(3) 안 등에 의하면 2004년 1월부터 2007년 5월까지 국내에서 간이식을 받은 환자 328명 중 97명(30%)이 이식 전 이미 당뇨병을 앓고 있었다.(4)

이식 후 당뇨병(posttransplant diabetes mellitus, PTDM)은 장기이식 후 발생하는 중요한 합병증 중 하나로 이식 전 당뇨병의 기왕력이 없던 환자에서 이식 후 처음 진단되는 당뇨병을 말한다. 이식 전 당뇨병과 구분하기 위해 'new-onset diabetes mellitus after transplantation (NODAT)'이라는 용어를 사용하는 경우가 늘고 있으며(5), 전당뇨병(prediabetes)이지만 이미 심혈관 질환의 증가를 보이는 공복혈당장애(impaired fasting glucose, IFG)나 내당능장애(impaired glucose intolerance, IGT)까지 포함하여 'transplant-associated hyperglycemia (TAH)' 등의 용어로 표현하기도 한다.(6) 이식 후 당뇨병은 제2형 당뇨병과 발생기전이나 합병증도 비슷한 것으로 알려져 있다. 위험인자로 장기수여자의 나이가 가장 중요하며, 당뇨병의 가족력, 인종, 체중, 면역억제제, 장기 공여자의 상태, C형 간염 등이 알려져 있다.(7) 즉 이식 후 당뇨병 역시 앞서 기술한 제2형 당뇨병 발생의 자연 경과를 공유하나 특히 면역억제제 종류나 사용량의 변화에 따라 병의 경과가 변할 수 있다. 한 메타분석에서 신장이식 1년 후 이식 후 당뇨병의 발생률은 보고에 따라 2~50% 까지 다양하였고, 간이식 후에는 11.9%, 심장이식 후에 13%의 발생률을 보였다.(7) Kasiske 등이 미국에서 1996년부터 2000년에 신장이식 후 시간 경과에 따라 3, 12, 36개월에 이식 후 당뇨병의 누적 유병률이 각각 9%, 16%, 24%로 보고하였고(8), 이식을 기다리는 동안 투석 중 당뇨병 발생률을 감안한다면 순수하게 이식에 관련한 추가 발생률은 1년 후 8~9% 정도로 평가하였다.(9) 국내에서는 허 등이 1997년부터 1998년 사이 이식 전 당뇨병이 없는 신장이식 환자 77명의 1년 후 당뇨병의 발생률은 39%로 보고하였고, 그 중 60%(23.4%)가 7년 후에도 이식 후 당뇨병이 지속되었던

데 비해(persistent PTDM) 40% (15.6%)는 정상으로 회복되고(transient PTDM), 11.7%는 1년 이후 추가로 당뇨병이 발생하여, 7년 경과 후 이식 후 당뇨병의 누적 유병률은 35.1%이었다.(10) 국내에서 2004년부터 2007년간 간이식 시행 6개월 후에 이식 후 당뇨병의 발생은 14.7%로 보고되었고, 이 중 56.8%는 12개월 이내에 정상으로 회복되고, 이식 후 당뇨병이 지속된 환자는 6.5% 이었다.(4) 이상에서 정리해보면 정확한 비교는 어렵겠지만 간이식보다는 신장이식 후에 이식 후 당뇨병의 발생이 더 많으며, 미국보다는 우리나라에서 이식 후 당뇨병의 발생률이 더 높은 것으로 추정할 수 있다.

이식 후 당뇨병의 진단

당뇨병의 일반적인 진단과 동일하며, 2003년 이후 공복혈당의 진단 기준이 140 mg/dl 이상에서 126 mg/dl (7 mmol/L) 이상으로 하향 조정되었다(Table 1).(11) 일반 당뇨병의 진단과 다른 점은 이식 후 경과와 치료에 따라 회복되는 경우가 있어 시점에 따라 진단이 달라질 수 있다는 것이다.

Table 1. WHO and American Diabetes Association (ADA) criteria for diagnosis of diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance

	Concentration	Classification
Fasting plasma glucose (mg/dl)	< 100	Normal
	100~125	Impaired fasting glucose (IFG)
	> 126	Diabetes mellitus
2-h glucose after 75 g oral glucose load (mg/dl)	< 140	Normal
	140~199	Impaired glucose tolerance (IGT)
	> 200	Diabetes mellitus

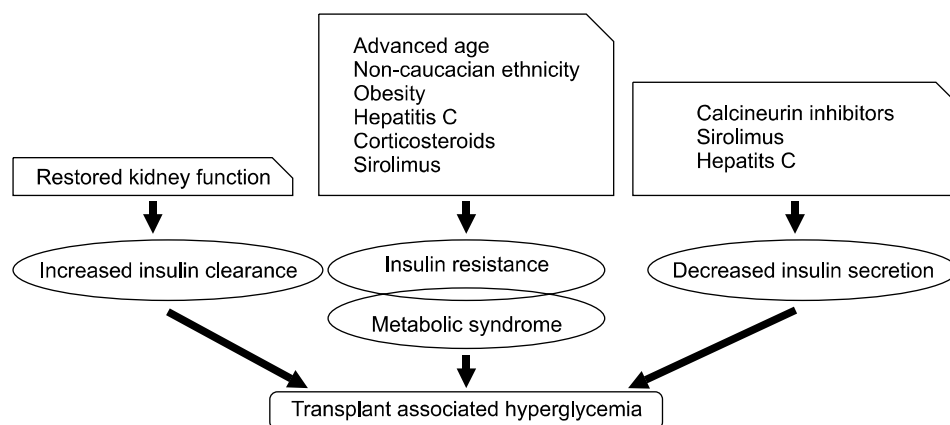


Fig. 1. Pathogenic mechanisms leading to transplant associated hyperglycemia in kidney transplant recipients. Adapted from reference (8).

이식 전 당뇨병이 없던 환자에서 다음 3가지 중 1가지 만 있으면 진단할 수 있다.

1. 공복혈당이 서로 다른 날 2번 이상 126 mg/dl 이상 이거나,
2. 75g 경구 당부하 후 2시간 혈당이 200 mg/dl 이상 이거나,
3. 다뇨, 다음, 체중감소 등 전형적인 당뇨병의 증상이 있으면서 무작위 혈당이 200 mg/dl 이상

이식 후 당뇨병의 위험인자 및 발병기전

이식 후 당뇨병 및 고혈당의 기전은 인슐린 분비의 감소, 인슐린저항성의 증가, 인슐린대사의 증가 등으로 요약할 수 있다(Fig. 1). (6) 제2형 당뇨병과 동일한 기본적인 위험인자와 면역억제제의 작용, 신장기능의 회복 등이 상호작용하여 당뇨병 발생의 위험을 증가시킨다.

1) 기본적인 위험인자

(1) **나이:** 나이가 많을수록 당뇨병의 발생은 많아지며, 일반적으로 40~45세가 당뇨병 발생의 위험이 급격히 증가하는 분기점이다. 이식 당시 나이가 60세 이상이면 젊은 사람에 비해 이식 후 당뇨병이 2.6배 더 많이 발생한다는 보고가 있다. (8) 우리나라에서도 신장이식(10)과 간이식(4) 후 이식 후 당뇨병이 생겨서 지속되는 데는 연령이 가장 중요한 요인이었다.

(2) **비만:** 일반인과 같이 이식환자도 비만하면 당뇨발생 위험도가 높아진다. 체질량 지수가 30 이상인 경우 상대위험도는 1.73이었고(8), 신장이식 후 체중이 증가하는 경우가 많은데, 60 kg 이상에서 10 kg 증가할 때마다 이식 후 당뇨병 발생이 1.4배씩 증가하였다. (12)

(3) **인종:** 흑인과 히스패닉은 동양인과 백인에 비해 이식 후 당뇨병의 위험이 높았다. (13)

(4) **당뇨병의 가족력:** 직계가족 중 당뇨병이 있으면 위험성이 증가한다.

(5) **C형 간염:** C형 간염은 이식 전후 당뇨병을 모두 증가시킨다. 한 메타분석에서는 이식 후 당뇨병의 위험을 거의 4배 증가시키는 것으로 보고되었다. (14) C형 간염바이러스는 인슐린저항성을 증가시킬 뿐 아니라 직접적인 베타세포 기능부전도 일으키는 것으로 알려져 있다. (15)

2) 면역억제제

(1) **글루코코르티코이드:** 간의 당신생을 증가시키고, 말초 조직에서 인슐린감수성을 증가시킨다. (16) 특징적으로, 공복혈당에 비해 식후 혈당을 더 심하게 상승시킨다. Calcineurin

억제제를 사용하기 이전 시대에는 고용량 글루코코르티코이드로 인한 이식 후 당뇨병의 빈도가 높았으며, 근래에는 이식 초기 수주간 많은 용량을 투여할 때 일시적으로 당뇨병을 악화시킨다. 혈당에 대한 효과는 유지용량(prednisone 5 mg/d) 이상에서는 용량의존적이어서 빨리 감량시킬수록 이식 후 당뇨병의 발생을 줄일 수 있고, 혈당 수준도 낮출 수 있으나, 유지용량인 5 mg 이하로 더 줄이거나 중단하는 것은 당뇨병의 발생을 줄이지 못했다. (17)

(2) **Calcineurin 억제제:** T세포뿐 아니라 췌장 베타세포에서도 Calcineurin이 발현되고, 이를 억제하면 포도당에 의한 인슐린분비가 억제된다. (18) Tacrolimus와 cyclosporine은 모두 당뇨병 유발효과가 있으며, tacrolimus가 더 강력한 작용이 있다. 이식 후 당뇨병이 tacrolimus 치료 시 cyclosporine 치료와 비교해 48~66% 증가하였다. (8,9) ELITE 연구에서도 1년 후 이식 후 당뇨병의 발생이 저용량 tacrolimus 8.4%, 표준용량 cyclosporine 6%, 저용량 cyclosporine 4.2%, 저용량 sirolimus 6.6%로 보고하고 있다. (19)

(3) **Sirolimus:** 광범위하게 분포하는 세포 내 kinase를 억제하는 제제로 당뇨병을 유발한다. Cyclosporine 대체에서 당뇨병의 발생을 줄이지 못하고, 병합할 때는 cyclosporine 단독보다 더 증가시켰다. (20) sirolimus는 간과 말초에서 인슐린저항성을 증가시킬 뿐 아니라 직접적인 베타세포 독성도 있는 것으로 알려졌다.

(4) **기타 약제:** azathioprine과 mycophenolate mofetil (MMF)는 독립적인 당뇨병 유발 효과는 없는 것으로 알려져 있다. (8)

3) 신장이식 후 인슐린 대사의 정상화

정상적 신장에서는 인슐린의 분해가 일어나므로, 이식 신장에 의해 기능이 회복되면서 인슐린요구량이 증가한다. (21)

이식 후 당뇨병이 환자에 미치는 영향

1) 환자의 생존율

이식 후 당뇨병이 환자의 생존율을 감소시키는 것은 여러 연구에서 증명되었다. 예를 들면, 이식 후 당뇨병 유무에 따라 1년 후 생존율이 83% 대 98%로(22), 5년 후 생존율이 87% 대 93%로(13) 차이가 있고, 평균 생존기간을 8.1년 대 11년으로 보고하고 있다(23). 생존에 차이가 나는 가장 중요한 이유는 심혈관 질환이고, 이식 후 당뇨병이 있는 경우에 1.5~3배의 위험이 있다. (8,12,24) 말기 신부전환자는 정상인보다 심혈관 질환의 위험도가 10~

30배가 높고, 신장이식을 하면 투석으로 유지하는 환자보다 그 위험도가 감소하지만, 그럼에도 불구하고 신장이식 환자의 가장 흔한 사인은 심혈관 질환이다.(8) 심혈관 질환에 의한 사망은 물론 이식 전 당뇨병이 중요한 인자이나, 이식 후 10년 가까이 지나면 그와 비슷한 정도로 이식 후 당뇨병에 의한 영향이 나타날 것으로 예측할 수 있다. 그러나 이식 후 36개월의 단기간에도 기왕의 당뇨병뿐 아니라 이식 후 당뇨병도 심근경색에 독립적으로 강하게 작용하는 위험인자라는 보고는 이식 후 당뇨병이 고혈당으로 인한 동맥경화를 진행시키는 이외에도 이식 후 대사장애와 염증성 지표를 대변한다고 볼 수 있다.(24,25)

2) 이식장기의 보존

이식 후 당뇨병은 장기적인 이식장기의 보존에도 영향을 미친다. 한 보고에 의하면 이식 12년 후 이식 후 당뇨병 유무에 따라 이식신장의 보존율은 48%와 70%로 차이가 났다.(26) 결과적으로 당뇨병성 신증이 합병증으로 발생하는 것 이외에도 동반되는 인슐린저항성과 대사질환 및 혈관기능 이상, 또 당뇨병을 완화시키기 위해 면역억제제의 선택이나 감량으로 인한 거부반응의 가능성 등을 고려할 수 있다.

3) 감염

이식 후 당뇨병은 고혈당으로 인한 면역반응의 변화로 감염 및 패혈증의 위험을 증가시킨다. 요로감염, 폐렴, 거대세포바이러스(CMV) 감염의 증가가 보고되었다.(13,22)

4) 당뇨병성 합병증

일반 당뇨병 환자와 마찬가지로 이식 후 당뇨병에서도 케톤산증, 망막증, 신경병증, 저혈당 및 고혈당성 쇼크 등이 일어난다.

이식 후 당뇨병의 선별검사 및 관리

1) 이식 전 관리

모든 환자는 이식 후 당뇨병의 위험요인에 대한 선별검사를 시행해야 한다. 공복혈당과 대사증후군의 모든 요소, 다른 심혈관 질환의 위험요인을 검사하고, 그 위험요인에 대해 환자와 상의하고 위험을 줄이는 방향으로 생활습관을 교정해야 한다. 공복혈당이 정상인 경우 더 정확한 선별을 위해 경구 당부하검사를 시행하는 것도 권장된다.(27) C형 간염 환자는 이식 후 인터페론 치료는 거부반응을 증가시켜 금기이므로, 이식 전에 인터페론 치료로 바이러스 부하를 줄이는 것이 이식 후 당뇨병의 위

험을 감소시킨다.(28)

2) 이식 후 관리

이식 직후 유도치료 과정에서 고용량의 글루코코르티코이드에 의해 기왕의 당뇨병이 없던 환자도 첫 주에 66%에서 고혈당을 보인다.(29) 수술 후 글루코코르티코이드를 사용하는 모든 환자는 하루 용량이 prednisone 20 mg에 해당하는 용량으로 감량할 때까지 매일 여러 번 혈당 측정을 하고, 혈당을 정상에 가깝게 유지시켜야 한다. 감염의 위험이 있으므로 식전 혈당은 90~130 mg/dl, 식후 혈당은 180 mg/dl 이내로 유지해야 한다. 퇴원 후 모든 환자는 이식 첫 4주간 매주 공복혈당을 측정해야 한다. 이후 3개월, 6개월 후 측정하고, 그 후로는 매년 측정한다. 좀더 정확한 측정을 위해 경구 당부하검사를 시행할 수 있다.

3) 내당능장애나 공복혈당장애

이식 후 당뇨병이 진단되면 반드시 식이요법, 운동량 증가 등 생활습관의 교정이 필요하다. 자가혈당측정을 시행하도록 지도하고, 3개월마다 당화혈색소를 측정한다. 미국당뇨병 학회(ADA) 2008년 당뇨병 관리의 권장사항을 표로 정리하였다(Table 2).(30) 만성합병증의 조기발견을 위하여 정기적인 안과검진과 발 관리를 시행한다.

4) 대사증후군의 관리

심혈관 질환의 위험인자로서 고혈압, 고지혈증을 적극적으로 치료해야 한다. 안지오텐신 전환효소 억제제나 수용체 차단제는 당뇨병의 발생을 감소시켰다는 관찰 보고가 있으나 대규모 전향적인 연구로 확인된 바는 없고, 이식 후 당뇨병에 대한 효과도 아직 보고가 없다. 그러나 혈압 강하 이외에도 심장 및 신장 보호 효과가 기대되므로 고혈압 약제의 선택에 일차약으로 고려된다. 스타틴 제제는 효과적으로 저밀도 콜레스테롤 강하시키는 이외에 이식 후 당뇨병의 발생을 70% 감소시켰다는 보고가 있다. cyclosporine은 약물상호작용이 있으므로 스타틴

Table 2. Summary of 2008 ADA recommendations for adults with diabetes

HbA1C	<7.0%
Preprandial capillary plasma glucose	70~130 mg/dl (3.9~7.2 mmol/L)
Peak postprandial capillary plasma glucose	<180 mg/dl (<10.0 mmol/L)
Blood pressure	<130/80 mmHg
LDL cholesterol	<100 mg/dl (<2.6 mmol/L)

치료를 감량해서 시작해야 하고, tacrolimus는 무관하다.

이식 후 당뇨병의 치료

1) 면역억제치료의 조정

거부반응의 위험성을 고려하여 시행해야 한다. 글루코 코르티코이드의 용량을 유지용량까지 가능한 빨리 줄이는 것은 이식 후 당뇨병의 치료에 도움이 되지만 완전히 끊는 것은 권장되지 않는다. 또, 이식 후 당뇨병에 이환된 환자는 tacrolimus의 용량을 감소시키거나 특히 혈당 조절이 어려운 경우는 cyclosporine으로 바꾸는 것을 고려해야 한다. sirolimus로 전환하는 것은 권장되지 않는다.

2) 경구혈당강하제

혈당조절을 위하여 체중감량, 식사요법, 운동 등을 시행하여도 조절이 될 때는 경구혈당강하제의 단독요법, 안되면 병합요법, 마지막으로 인슐린치료를 하는 단계적 치료방침이 일반적이나 개개인의 특성과 사정에 따라 치료해야 한다. 경구혈당강하제로는 인슐린 분비 촉진제인 sulfonylureas 혹은 meglitinides가 가장 많이 처방된다.

(1) Sulfonylurea: 하루 1~2회 식전 30분에 복용하며, 저혈당과 체중 증가의 부작용이 있다. glimepiride, glipizide, gliclazide 등의 약물이 많이 사용된다.

(2) Meglitinides: sulfonylurea에 비해 작용시간이 빠르고 짧아 매 식사 직전 복용해야 한다. 사용되는 약제로는 repaglinide, nateglinide, mitiglinide가 있으며 주로 식후 혈당의 조절에 사용된다. 저혈당의 부작용이 있으나 sulfonylurea보다 적어 유용하다.

(3) Metformin: 간에서 당신생을 억제하는 약제로 신장기능이 저하되어 있으면 유산증을 유발할 수 있어 신장이식 환자에서는 보통 잘 쓰이지 않는다. 같은 이유로 간기능이 심하게 손상된 환자에서도 금기이며, 수술, 조영제를 이용한 촬영 시에는 일시적으로 중단하도록 해야 한다.

(4) Thiazolidinediones: 말초에서 인슐린저항성을 감소시키는 약제로 작용의 발현이 3~6주 정도로 늦고 비교적 혈당감소효과가 적어, 보통 병합요법으로 처방되고, 체중증가, 부종 등의 부작용이 있다. 현재 사용 중인 rosiglitazone이나 pioglitazone은 calcineurin 억제제와 약물 상호작용은 없는 것으로 알려져 있다. 심부전이 심한 경우나 간기능장애가 있는 경우에는 사용하지 말아야 한다.

(4) 알파글루코시다제 억제제: 소장에서 탄수화물의 소화 흡수를 억제하여 식후 혈당 증가를 완화시킨다. Acar-

bose, voglibose, miglitol 등의 약제가 있고 매 식사와 함께 복용하며, 혈당 강하효과는 다른 약제에 비해 약하다. 저혈당의 위험은 없으나, 위장장애의 부작용이 있어 mycophenolate mofetil 치료 시 불리하다.

(5) GLP-1 작용 증강제(incrutin): 장에서 분비되는 호르몬인 GLP-1이 췌장베타세포에서 포도당 의존적으로 인슐린 분비를 촉진시키고 글루카곤 분비는 억제하는 작용이 있어 이를 'incrutin'이라 하고, 그 작용을 오래 유지시키기 위한 약제가 최근 개발되어 쓰이기 시작하였다. GLP-1이 분비되자마자 DPP4라는 효소에 의해 빨리 분해되어 버리는 단점을 보완하고자, DPP4에 의해 분해되지 않는 GLP-1 analogue로 exenatide 및 liraglutide가 개발되었고, DPP4를 억제하여 GLP-1의 작용을 연장시키는 sitagliptin, vildagliptin 등이 쓰이고 있다. 최대의 장점은 포도당 의존적인 인슐린 분비로 저혈당과 체중증가의 위험이 매우 적고, 베타세포의 보존에 이로운 것이다.(31) 시판 중인 exenatide는 하루 두 번 피하주사로 투여하는데 매우 고가이고, 구토 및 위장장애의 부작용이 있으나, 체중감소와 베타세포 보존의 효과가 큰 이점이 있다. DPP4 억제제는 경구투여로 복용이 간편한 반면, 현재 metformin과의 복합처방 만이 보험에서 인정된다. 이러한 약제들은 향후 이식 후 당뇨병의 치료에 주도적으로 쓰일 여지가 있으나, 아직 이에 관련한 보고는 없다.

3) 인슐린치료

공복혈당이 200 mg/dl 이상인 비교적 심한 이식 후 당뇨병의 경우 대부분 인슐린치료가 필요하다. 인슐린은 초속효성(insulin lispro, insulin aspart, insulin glulisine), 속효성(regular insulin), 중간형(NPH insulin), 지속형(insulin glargine, insulin detemir) 등 다양한 종류와 투여 방법(premix pen, insulin pump 등)이 있어 혈당 정도와 필요에 따라 다양하게 사용할 수 있다.

(1) 경구혈당강하제 + 지속형 인슐린: 기존 경구혈당강하제를 유지하면서 인슐린 치료로 넘어가는 과도기에 외래에서도 편리하게 사용할 수 있다. 경구혈당강하제 만으로는 잡기 어려운 공복혈당을 조절하는 것이 용이하다.

(2) 중간형 인슐린 하루 1~2회: 비교적 간단한 고전적인 방법으로 특히 아침 식전 NPH 인슐린의 투여로 글루코코르티코이드 투여 시 특징적으로 오후 늦게 올라가는 혈당을 겨냥하여 치료할 수 있다.

(3) 중간형 인슐린 + 초속효성(혹은 속효성) 인슐린 하루 1~2회: 아침 혹은 저녁 식후 고혈당을 초속효성 인슐린으로 조절할 수 있다. 이러한 형태는 70:30 혹은 75:25의 고정 비율로 미리 혼합된 300단위 펜 형태로 많이 쓰이

며 휴대와 사용이 편리한 장점이 있다.

(4) 초속효성(혹은 속효성) 인슐린 매 식전 + 지속형 인슐린: 하루 4회의 주사가 불편하지만 각 시간대별 혈당을 따로 조절할 수 있는 장점이 있다. 심한 고혈당과 저혈당이 반복되는 경우에 유용하다.

(5) 인슐린 펌프: 속효성 혹은 초속효성 인슐린을 기계에 장착하여 피하에 유치한 바늘을 통해 지속적으로 주입하는 방법으로 기초 용량과 식사 용량을 정해 투여한다. 저혈당의 빈도가 잦을 수 있어 기계 사용에 능숙하고, 혈당 조절 의욕이 확고한 젊은 환자에게 권할 만하다.

요약 및 결론

이식 의학이 발전할수록 이식 후 장기 생존자가 많아지고, 그러한 환자에게 이식 후 당뇨병을 비롯한 대사질환의 관리와 치료는 심혈관질환의 예방뿐 아니라 삶의 질 차원에서 점점 더 중요해진다. 특히 당뇨병은 일반인들도 빠른 속도로 증가하고 있는데, 이식이라는 특수상황에 의해 더 가속화될 수 밖에 없다. 최근 제2형 당뇨병의 대규모 UKPDS 연구의 10년 후 결과를 보면 당뇨병을 초기에 적극적으로 치료했던 군이 10년 후에도 그 혜택이 유지되어 합병증이 적게 발생한 것이 증명되었다.(32) 이는 이식 후 당뇨병과 고혈당에 대한 정기검사로 조기 발견과 적극적인 치료가 필요함을 시사한다. 당뇨병이 발생했거나 고위험군에서는 거부반응을 일으키지 않는 한도 내에서 면역억제제의 선택 및 용량 조절이 필요하고, 예방과 치료를 위한 체중관리, 생활습관의 교정이 필요하다. 이식 후 당뇨병의 관리에는 제2형 당뇨병에서와 마찬가지로 혈당조절 뿐 아니라 대사증후군의 각 요소를 같이 치료해야 하며, 식이요법과 운동만으로 조절되지 않는 혈당은 경구혈당강하제나 인슐린을 각 개인에 맞게 선택해서 가능한 모든 지표가 권장수준에 도달하도록 철저히 조절하여 만성합병증을 예방하여야 한다.

REFERENCES

- 1) Yoon KH, Lee JH, Kim JW, Cho JH, Choi YH, Ko SH, et al. Epidemic obesity and type 2 diabetes in Asia. *Lancet* 2006;368:1681-8.
- 2) International Diabetes Federation: Diabetes Atlas. 2nd ed. Belgium: International Diabetes Federation, 2003;17-71.
- 3) Kim DJ, Kim JY, Kim HY, Min KW, Park SW, Park IB, et al. Current status of diabetic end-stage renal disease using Korean Health Insurance Database. *J Korean Diabetes Assoc* 2006;30:355-62.
- 4) Ahn HY, Cho YM, Yi NJ, Suh KS, Lee KU, Park KS,

- et al. Predictive factors associated with the reversibility of post-transplantation diabetes mellitus following liver transplantation. *J Korean Med Sci* 2009;24:567-70.
- 5) Bodziak KA, Hricik DE. New-onset diabetes mellitus after solid organ transplantation. *Transpl Int* 2009;22:519-30.
- 6) Crutchlow MF, Bloom RD. Transplant-associated hyperglycemia: a new look at an old problem. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:343-55.
- 7) Montori VM, Basu A, Erwin PJ, Velosa JA, Gabriel SE, Kudva YC. Posttransplantation diabetes: a systematic review of the literature. *Diabetes Care* 2002;25:583-92.
- 8) Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes Mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003;3:178-85.
- 9) 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.
- 10) Hur KY, Kim MS, Kim YS, Kang ES, Nam JH, Kim SH, et al. Risk factors associated with the onset and progression of posttransplantation diabetes in renal allograft recipients. *Diabetes Care* 2007;30:609-15.
- 11) 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(S1):S5-20.
- 12) Cosio FG, Pesavento TE, Kim S, Osei K, Henry M, Ferqusin RM. Patient survival after renal transplantation: IV. Impact of post-transplant diabetes. *Kidney Int* 2002; 62:1440-6.
- 13) Sumrani N, Delaney V, Ding Z, Davis R, Daskalakis P, Friedman EA, et al. Posttransplant diabetes mellitus in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplant Proc* 1991;23:1249-50.
- 14) Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Bunnapradist S, Kanwal F, Dulai G. Post-transplant diabetes mellitus and HCV seropositive status after renal transplantation: meta-analysis of clinical studies. *Am J Transplant* 2005;5:2433-40.
- 15) Ma Y, Yan WW. Chronic hepatitis C virus infection and post-liver transplantation diabetes mellitus. *World J Gastroenterol* 2005;11:6085-9.
- 16) Hirsch IB, Paauw DS. Diabetes management in special situations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997;26: 631-45.
- 17) Augustine JJ, Hricik DE. Steroid sparing in kidney transplantation: changing paradigms, improving outcomes, and remaining questions. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1: 1080-9.
- 18) Heit JJ, Apelqvist AA, Gu X, Winslow MM, Neilson JR, Crabtree GR, et al. Calcineurin/NFAT signalling regulates pancreatic beta-cell growth and function. *Nature* 2006;443:345-9.
- 19) Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gürkan A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med*

- 2007;357:2562-75.
- 20) Romagnoli J, Citterio F, Nanni G, Favi E, Tondolo V, Spagnoletti G, et al. Incidence of posttransplant diabetes mellitus in kidney transplant recipients immunosuppressed with sirolimus in combination with cyclosporine. *Transplant Proc* 2006;38:1034-6.
- 21) Snyder RW, Berns JS. Use of insulin and oral hypoglycemic medications in patients with diabetes mellitus and advanced kidney disease. *Semin Dial* 2004;17:365-70.
- 22) Boudreaux JP, McHugh L, Canafax DM, Ascher N, Sutherland DE, Payne W, et al. The impact of cyclosporine and combination immunosuppression on incidence of post-transplant diabetes in renal allograft recipients. *Transplantation* 1987;44:376-81.
- 23) Jindal RM, Hjelmestaeth J. Impact and management of posttransplant diabetes mellitus. *Transplantation* 2000;70 (11S):58-63.
- 24) Ducloux D, Kazory A, Chalopin JM. Posttransplant diabetes mellitus and atherosclerotic events in renal transplant recipients: a prospective study. *Transplantation* 2005; 9:438-43.
- 25) Lentine KL, Brennan DC, Schnitzler MA. Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:496-506.
- 26) Miles AM, Sumrani N, Horowitz R, Homel P, Maursky V, Markell MS, et al. Diabetes mellitus after renal transplantation: as deleterious as non-transplant-associated diabetes? *Transplantation* 1998;65:380-4
- 27) Wilkinson A, Davidson J, Dotta F, Home PD, Keown P, Kiberd B, et al. Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. *Clin Transplant* 2005;19:291-8.
- 28) Kamar N, Toupance O, Buchler M, Sandres-Saune K, Izopet J, Durand D, et al. Evidence that clearance of hepatitis C virus RNA after alpha-interferon therapy in dialysis patients is sustained after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2092-8.
- 29) 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.
- 30) American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2008. *Diabetes Care* 2008;31(S1):S12-54.
- 31) Chia CW, Egan JM. Incretin-based therapies in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93: 3703-16.
- 32) Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.