

신장이식 후 당뇨병의 발생 시기에 따른 비교분석

한림대학교 의과대학 외과학교실¹, 강동성심병원 장기이식센터²

윤규종¹ · 박준호¹ · 김두진¹ · 박성길¹ · 이정훈¹ · 김주섭¹ · 현숙자² · 이삼열¹

Comparison of New Onset Diabetes according to the Time of Onset in Kidney Transplant Recipients

Kyu Jong Yoon, M.D.¹, Jun Ho Park, M.D.¹, Doo Jin Kim, M.D.¹, Sung Gil Park, M.D.¹, Jeong Hoon Lee, M.D.¹, Joo Seop Kim, M.D.¹, Suk Ja Hyun, R.N.² and Samuel Lee, M.D.¹

Department of Surgery, University of Hallym College of Medicine¹, Seoul, Transplantation Center of Kang-dong Sacred Heart Hospital², Seoul, Korea

Background: New onset diabetes is a common complication after kidney transplantation. However, the clinical course of post-transplant diabetes mellitus (PTDM) remains unclear. The aim of the present study is to analyze the natural courses and risk factors of PTDM according to the time of onset.

Methods: A total of 216 consecutive kidney transplant recipients were enrolled and patient medical records were investigated retrospectively. PTDM was defined as glucose ≥ 126 mg without previous diabetic history. Patients were classified according to the onset (12 months): early PTDM (E-PTDM) and late PTDM (L-PTDM).

Results: PTDM was observed in 34 (17.4%) patients. The number of E-PTDM and L-PTDM patients was 17 and 17. Compared with normoglycemic patients, the PTDM group was older and showed higher pre-transplant HbA1c level. The use of tacrolimus was associated with the development of E-PTDM (OR=4.87, 1.71~13.8 in 95% CI) but not L-PTDM (OR=0.34, 0.04~2.70 in 95% CI).

Conclusions: The development of E-PTDM and L-PTDM may have different risk factors. It will be important to choose different therapeutic strategy according to the onset of PTDM.

Key Words: Renal transplantation, Post-transplantation diabetes mellitus, Risk factor

중심 단어: 신장이식, 이식 후 당뇨병, 위험인자

서 론

신장이식 후 당뇨병(Post-transplantation diabetes mellitus, PTDM)은 신장이식 후 발생하는 중요한 합병증 중의 하나로 이식신장 기능저하, 생존율 그리고 수여자의 사망률에도 영향을 미친다.(1-3) 이전의 많은 임상 연구들을 메타분석한 결과, 신장이식 후 첫 1년간 당뇨병 발생률은 2~50%로 연구마다 매우 다양한 것으로 보고되고 있다.(4-6) 고연령군, 여성, 당뇨병의 가족력, 인종, 면역억제

제, 뇌사공여자, 조직적합도, 체질량 지수, C형 간염 등이 이식 후 당뇨병의 발생과 관련 있는 위험 인자로 알려져 있다.(4,6) 그러나 신장이식 후 당뇨병에 대한 연구결과들은 각각의 연구에서 사용된 PTDM의 정의와 수행된 기간에 따라 결과가 매우 다양하다.(4,7)

본 연구에서는 신장이식 후 당뇨병(PTDM)의 발생시기와 자연경과를 관찰하고, 신장이식 후 1년 시점에서 이들의 임상적 특성들을 분석함으로써 발생시기에 따른 서로 다른 유형의 PTDM의 특성에 기여하는 인자들을 확인하고자 하였다.

대상 및 방법

1) 대상

1991년 1월부터 2007년 12월까지 강동성심병원 장기

책임저자 : 이삼열, 서울특별시 강동구 길1동 445
한림대학교 의과대학 외과학교실, 134-010
Tel: 02-2224-2491, Fax: 02-2224-2570
E-mail: slee@hallym.or.kr

접수일 : 2009년 5월 29일, 심사일 : 2009년 8월 10일
게재승인일 : 2009년 8월 16일

이식센터에서 말기 신부전으로 신장이식을 받기 위해 내원한 환자를 대상으로 하였다. 신장이식 수술을 받았던 216예의 환자 중 재이식 수술환자, 수술 전 당뇨병을 진단받아 치료해왔던 환자군을 제외한 195명의 환자들을 대상으로 진행하였다. 이식 후 당뇨병의 정의는 미국 당뇨병학회 기준(8)을 사용하였다. 대상환자의 임상정보, 즉 성별, 연령, 공여자의 종류(생체 혈연, 생체 비혈연, 뇌사자), HLA 조직적합성 일치도, 유도면역요법의 적용 여부, 투여한 칼시뉴린 억제제(Calcineurin inhibitor, CNI)의 종류, 이식 후 1년 이내의 급성 거부반응 발생 여부, 이식 당시 체질량지수(Body mass index, BMI), 총 콜레스테롤 치, 이식 후 1년 시점의 인슐린 수치 및 C-peptide 수치, HbA1c, 이식 후 1년 동안의 고혈압의 조절 유무 및 체질량지수의 변화 등을 후향적으로 조사하였다.

2) 방법

(1) 임상경과에 따른 PTDM의 분류: 환자들은 PTDM의 발생시기에 따라 분류하였다. 신장이식 후 첫 1년 내에 PTDM이 발생한 군(early-PTDM, E-PTDM)과 1년 이후에 발생한 군(late-PTDM, L-PTDM)으로 나누고, PTDM이 발생하지 않은 군(Non-PTDM)으로 구분하였다.

(2) 면역억제제: 주된 면역억제제는 calcineurin inhibitor (CNI) cyclosporine A (CsA, Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ) 또는 tacrolimus (Prograf, Fujisawa GmbH, Munich, Germany)와 스테로이드 제제였다. 삼제 요법인 경우에는 mycophenolate mofetil (MMF), azathioprine (AZA), mizoribine, mycophenolate sodium을 추가적으로 사용하였다. Calcineurin 억제제는 이식 전일부터 사용하기 시작하였다. CsA나 tacrolimus의 혈중농도는 다음과 같이 유지하였다.

이식수술 후 3개월까지, 3~6개월 사이, 6개월 이후의 Cyclosporine의 혈중농도는 각각 150~300 ng/mL, 150~200 ng/mL, 75~150 ng/mL을 유지하였다. 동 기간 중 tacrolimus의 혈중농도는 10~20 ng/mL, 10~15 ng/mL, 8~10 ng/mL로 유지하였다. 스테로이드제제는 수술 전 1 mg/kg/day의 용량으로 투여를 시작하여, 수술 당일 methylprednisolone 1.0 g으로 정맥 주사 하였고 점차 감량하여 수술 후 5일째부터는 다시 경구 스테로이드를 30 mg/day의 용량으로 투여 하였다. 이후 1개월 이내에 하루 10 mg/day까지 감량하여 유지하였다. 삼제 면역억제요법을 시행하였던 환자들의 경우에는 CsA 및 tacrolimus의 적정 혈중 약물농도의 기준을 두 가지 약제를 사용한 환자들보다 낮게 유지하였다(CsA, 95~100 ng/mL; tacrolimus, 5~10 ng/mL).

(3) 통계 분석: 통계 분석은 SPSS 13.0 프로그램(SPSS, Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였으며, 모든 연속형 자료는 평균 표준편차로 표시하였고, 범주형 자료는 빈도로 표시하였고, 각각 Student T-test 및 Chi-square 혹은 Fisher's exact test를 사용하였다. 이식 후 당뇨의 발생률에 영향을 미치는 인자를 확인하기 위한 다변량 분석은 Binary logistic regression analysis를 이용하였고, 위험인자의 위험 정도는 상대적인 위험도(odds ratio)로 표시하였다 통계 결과의 유의성은 P-value 0.05 미만으로 하였다.

결 과

총 195명의 대상 환자 평균 나이는 47.1 ± 9.2 세 였고, 남녀 비는 6 : 4 (117 vs 78)로 나타났고, 생체 혈연간 이식은 85예(43.6%), 생체 비혈연간 이식은 53예(27.2%), 뇌사자 공여이식은 57예(29.2%)였다. 전체 환자들의 평균 추적 기간은 91.4 ± 53.3 개월 이었고, 신장이식 후 당뇨병의 누적 발생률은 1년에 8.7% (17예), 2년에 9.7% (19예), 5년 13.3% (26예)로, 시간이 지남에 따라 발생률이 증가 하였고 총 34예(17.4%)에서 이식 후 당뇨가 발생 하였으며 초기 이식 후 당뇨(early-PTDM)는 17예(50%), 후기 이식 후 당뇨(late-PTDM)은 17예(50%)였다. 이식 후 당뇨군과 비당뇨군 환자들의 임상적 특성을 비교한 결과(Table 1), 이식 후 당뇨군은 비당뇨군에 비해 연령

Table 1. Baseline clinical characteristics in Non-PTDM vs. PTDM

	Non-PTDM (n=161)	PTDM (n=34)	P
Age (years)*	46.1±9.0	51.6±8.7	0.001
Month (F/U)*	90±51.1	97.5±64.4	NS
Donor age (years)*	35.2±12.9	35.9±11.9	NS
Insulin (microIU/mL)*	10.4±11.4	9.8±11.5	NS
HbA1c (%)*	5.6±0.9	6.3±1.4	0.016
Cholesterol (mmol/L)*	186±35.9	181.2±34.8	NS
HLA match (A,B)*	1.4±1.0	1.6±0.9	NS
HLA match (DR)*	0.9±0.5	0.9±0.4	NS
Postop BP*	133.1±14.4	130.1±14.5	NS
Preop BMI (kg/m ²)*	20.7±2.2	22.3±3.1	0.049
Postop BMI (kg/m ²)*	21.9±2.4	22.9±3.3	0.049
Sex (M/F) [†]	94/67 (58.4%/41.6%)	23/11 (67.6%/32.4%)	NS
IL-2 Ab use [†]	52 (32.3%)	10 (29.4%)	NS
Tacrolimus use [†]	24 (14.9%)	9 (26.5%)	NS
Acute rejection [†]	40 (24.8%)	9 (26.5%)	NS
Donor type (LR/LUR/D) [†]	71/44/46	14/9/11	NS

*Data are n (%); [†]Data are means±SD unless otherwise indicated.

Table 2. Clinical characteristics of different courses of PTDM at 1 year posttransplant

	E-PTDM (n=17)	L-PTDM (n=17)	P
Age (years) [†]	49.4±7.8	53.9±9.2	NS
Sex (M/F)*	10/7 (58.8%/41.2%)	13/4 (76.5%/23.5%)	NS
Month (F/U) [†]	62.1±57.3	133.1±51.1	NS
Donor type (LR/LUR/D)	8/3/6	6/6/5	NS
Acute rejection	5 (29.4%)	4 (23.5%)	NS
Tacrolimus use	8 (47.1%)	1 (5.9%)	0.017
IL-2 Ab use	8 (47.1%)	2 (11.2%)	NS
HbA1c (>6)	6 (42.9%)	10 (76.9%)	NS
Cholesterol (>200)	5 (29.4%)	5 (29.4%)	NS
HLA match (A,B)			NS
0	2	3	
1	8	0	
2	3	13	
3	3	1	
4	1	0	
HLA match (DR)			NS
0	2	3	
1	14	13	
2	1	1	
Uncontrolled HTN	7	3	NS
BMI change (>10%)	8 (47.1%)	9 (52.9%)	NS

*Data are n (%); [†]Data are Means±SD unless otherwise indicated.

(46.1±9.0 vs 51.6±8.7, $P=0.001$)과 HbA1c (5.6±0.9 vs 6.3±1.4, $P=0.016$)가 높았다. 그리고 두 군 간 수술 전 후 체질량지수(BMI)에서 차이가 있었다($P=0.049$).

이식 후 당뇨의 발생 시기에 따른 임상적 특성과 위험 인자를 분석하기 위해서 early PTDM 과 late PTDM으로 나누고, 분석한 결과는 Table 2와 같다. E-PTDM군이 L-PTDM군에 비해 유의하게 tacrolimus 투여가 많았고(8 vs 1, $P=0.017$) 그외 다른 인자들에서는 유의한 차이를 보이지 않았다.

이러한 단변량 분석에서 유의한 인자들(수혜자의 나이, 체질량지수, Tacrolimus 사용, HbA1c 수치)을 적용하여 다변량 분석을 시행하였고 전체 PTDM 발생의 위험 인자에 대해 다중 로지스틱 회귀분석 결과, HbA1c가 전체 이식후 당뇨병(overall PTDM)의 발생과 유의한 관련이 있었다(Table 3).

신장이식 후 1년 시점에서 PTDM군의 임상적 특성을 분석하여 각각의 위험 인자를 찾고자 하였다. 초기 이식 후 당뇨 발생의 위험인자들에 대해 위험도를 분석한 결과 tacrolimus 투여군이 cyclosporine 투여군보다 초기 이식 후 당뇨병 발생위험이 4.13배($P=0.011$)로 유의하게

Table 3. Risk factors associated with overall PTDM development

Risk factors	Odds ratio	CI (95%)		P
		Lower	Upper	
Recipient age (>50)	0.989	0.410	2.387	0.980
Tacrolimus use	1.470	0.562	3.850	0.433
HbA1c (>6)	6.90	2.663	17.877	0.000
BMI change (>10%)	1.862	0.820	4.224	0.137

Table 4. Risk factors associated with the E-PTDM development

Risk factors	Odds ratio	CI (95%)		P
		Lower	Upper	
Recipient age (>50)	1.105	0.340	3.597	0.868
Tacrolimus use	4.143	1.380	12.443	0.011
HbA1c (>6)	1.548	0.778	11.095	0.112
BMI change (>10%)	0.044	0.528	4.540	0.426

Table 5. Risk factors associated with L-PTDM development

Risk factors	Odds ratio	CI (95%)		P
		Lower	upper	
Recipient age (>50)	0.900	0.257	3.154	0.870
Tacrolimus use	0.150	0.017	1.358	0.092
HbA1c (>6)	16.035	4.373	58.792	0.000
BMI change (>10%)	2.103	0.670	6.599	0.203

증가하였다(Table 4). 이식 후 1년 경과 후에 발생한 후기 이식 후 당뇨는 초기 이식 후 당뇨병과 달리 HbA1c가 6 이상인 군에서 16,035배($P=0$)로 유의하게 증가하여 HbA1c가 후기 이식 후 당뇨로 진행하는데 유의한 관련이 있었다(Table 5).

고 찰

신장이식 후 당뇨병은 매우 중요한 합병증 가운데 하나로 이식 신장의 생존율, 수여자 사망률에 영향을 주지만 신장이식 후 발생하는 당뇨병의 자연 경과에 대한 보고는 많지 않다. 이식 후 당뇨의 발생은 이식 후 6개월과 1년 사이에 가장 많은 것으로 보고되고 있는데(1), 국내에서도 강 등(3)의 보고에 의하면 431명의 신이식 환자를 후향적으로 조사한 결과 38.2%에서 6개월 이내에, 48.5%에서 1년 이내에 당뇨병이 발생하였다. 그러나 본 연구에서는 이식 후 당뇨병이 발생하였던 34예 중 이식 후 1년 이내에 50%가 발생하는 양상을 보였고, 이후에 점차적으로 추적 기간이 증가하면서 2년에 55.9%, 5년에

88.2%로 증가였다. 그리고 2,078명의 신장이식 환자들을 장기적으로 관찰한 Cosio(9)의 결과에 의하면 이식 후 6개월 경과 후 5.9%의 당뇨병 유병률을 보였으나 이식 후 1년, 3년, 5년, 10년, 15년 경과 할수록 유병률이 각각 7.1%, 10.4%, 13.2%, 20.5%, 29.8%로 점차 유병률이 증가하였다고 보고한 바 있다. 이는 이식 후 당뇨병이 이식 후 초기뿐만 아니라 지속적으로 발생할 수 있음을 보여주고 있다(1).

PTDM의 병태 생리는 인슐린 저항성보다도 베타세포 기능 부전 및 인슐린 분비능 저하가 더 중요하게 생각되고 있다(10). CsA와 tacrolimus 모두 PTDM의 발생 위험을 높이는데 영향을 미치는 것으로 알려져 있으며(1), 인슐린 저항성, 췌장 베타세포의 손상으로 인해 인슐린 합성과 분비의 장애가 주된 원인으로 알려져 있다(10). tacrolimus가 CsA에 비해 약 5배 가량 더 당뇨병의 위험이 높다고 보고된 바 있으며(1), 본 연구에서도 tacrolimus 투여군에서 초기 이식후 당뇨(E-PTDM)의 발생위험이 4.13배로 CsA 투여군보다 유의하게 상대위험도가 높았다. 이는 tacrolimus가 CsA보다 이식 초기에 인슐린 분비능을 저하시키는데 더 큰 영향을 주었을 것으로 생각된다. 본 연구에서는 특히하게도 후기 이식 후 당뇨 환자에서 tacrolimus의 사용이 이식 후 당뇨 발생의 상대 위험도가 통계적으로 유의하지 않은 것으로 나왔는데, 이는 후기 이식 후 당뇨군에서 tacrolimus 사용 환자가 1 (5.9%) 명밖에 없어서 이 군의 위험인자 분석에 다소 어려운 면이 있었다.

소수인 관계로 인한 결과의 왜곡 가능성이 있으며, 한편으로는 초기 이식 후 당뇨와 후기 이식 후 당뇨의 발생원인이 다를 수 있다는 것을 시사한다고 볼 수도 있다.(10,11)

본 연구결과에서 Non-PTDM군에 비해 PTDM군에서 연령이 높았다. 위험인자들에 대한 다변량 분석에서는 통계적으로 유의한 결과를 보이지 않았지만 고연령인 경우 저연령층에 비해 PTDM으로 진행하는데 관련이 있는 인자임을 알 수 있었다(Table 1). 이는 대체로 연령이 증가할수록 췌장 베타세포의 기능이 감소된다는 생리적인 변화와 관련이 있다.(12) 신장 이식 후 장기간 스테로이드 사용으로 인해 이식 환자들이 비만해 지는 경우가 많은 연구에서 보고되었으며, 이러한 비만 역시 PTDM을 일으키는 위험요인의 하나로 알려져 있다.(13,14) 체질량지수가 증가된 환자에서 이식 후 당뇨가 많다는 보고가 되고 있고,(15) 본 연구결과 이식 전과 이식 후의 환자에서 체질량지수(BMI)에서 차이가 있었다. 체질량지수의 차이(BMI change > 10%)에 대한 다변량 분석에서는 통

계적으로 유의하지는 않았지만 이식 후 상대적으로 높은 체질량지수(BMI)를 가진 환자들이 PTDM으로 발전되는 경향을 보였다.

HbA1c (>6) 또한 이식 후 당뇨의 발생과 후기 이식 후 당뇨의 발생에 중요한 인자로 확인되었는데, 이는 높은 수치의 HbA1c가 이식 후 당뇨의 진단 기준에 들지 않더라도 혈당이 높게 유지되는 환자군을 나타내는 지표가 되고,(16) 이러한 환자들이 대체로 이식 후 당뇨로 진행된 결과 때문에 중요한 인자로 생각된다.(17) 이식 후 당뇨 환자에 있어서 HbA1c가 위험요인을 예측하는 지에 대해서는 향후 잘 설정된 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론

신장이식 후 당뇨병의 발생은 발생시기에 따라 다른 위험인자들의 영향을 받는 것으로 결과를 보였다. PTDM의 발생시기에 따라 다른 치료적인 전략을 선택해야 될 것으로 생각된다. 본 연구결과에 의하면 초기 이식 후 당뇨병보다 후기 이식 후 당뇨병의 발생이 더 많았으며 이식 후 1년이 경과한 후에도 지속적으로 PTDM이 발생하였던 사실로 미루어볼 때 이식 후 당뇨병의 위험도는 이식 후 시기와 관계없이 항상 존재함을 염두에 두어야 한다고 생각된다. 또한 신장이식 후 당뇨병의 발생의 위험인자를 가진 환자에서 면역억제제 선택에 더욱 신중을 기하고 용량조절 및 이식 후 체중 관리와 정기적인 혈당 검사를 시행해야 한다고 생각된다. 아울러 앞으로 다른 위험 인자들에 대해서도 추적 관찰 및 장기적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the united states. *Am J Transplant* 2003;3:178-85.
- 2) Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, Dotta F, Haller H, Hernandez D, et al. International Expert Panel. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003. *Transplantation* 2003;75(10S):3-24.
- 3) Kang J, Yu SB, Yun IJ, Lee TS, Chung IM, Chung JK, et al. Long-term outcomes of post-transplant diabetes mellitus in renal transplant recipients. *J Korean Soc Transplant* 2005;19:157-62.
- 4) 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.

- 5) Kang J, Ha J, Park YJ, Lee T, Jung IM, Chung J, et al. Development and clinical implication of post-transplant diabetes mellitus. *J Korean Soc Transplant* 2007;21:262-8.
- 6) 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.
- 7) Hjelmestaeth J, Jenssen T, Hartmann A. Diagnosing PTDM. *Transplantation* 2003;75:1761.
- 8) American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2009;32(S1):S62-7.
- 9) 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* 2001;59:732-7.
- 10) Nam JH, Mun JI, Kim SI, Kang SW, Choi KH, Park K, et al. beta-Cell dysfunction rather than insulin resistance is the main contributing factor for the development of postrenal transplantation diabetes mellitus. *Transplantation* 2001;71:1417-23.
- 11) Kang WH, Kim MS, Ju MK, Chang HK, Ahn HJ, Kim SI, et al. Risk factors of post-transplantation diabetes mellitus in renal transplant recipients. *J Korean Soc Transplant* 2007;21:111-8.
- 12) Hjelmestaeth J, Hartmann A, Kofstad J, Stenström J, Leivestad T, Egeland T, et al. Glucose intolerance after renal transplantation depends upon prednisolone dose and recipient age. *Transplantation* 1997;64:979-83.
- 13) 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* 1983;6:23-5.
- 14) Parikh CR, Klem P, Wong C, Yalavarthy R, Chan L. Obesity as an independent predictor of posttransplant diabetes mellitus. *Transplant Proc* 2003;35:2922-6.
- 15) Bonato V, Barni R, Cataldo D, Collini A, Ruggieri G, de Bartolomeis C, et al. Analysis of posttransplant diabetes mellitus prevalence in a population of kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2008;40:1888-90.
- 16) Saudek CD, Herman WH, Sacks DB, Bergenstal RM, Edelman D, Davidson MB. A new look at screening and diagnosing diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2447-53.
- 17) Hoban R, Gelda B, Temkit M, Saha C, Book BK, Baker E, et al. Utility of HbA1c in the detection of subclinical post renal transplant diabetes. *Transplantation* 2006;81:379-83.