

인슐린 치료 중인 비만하지 않은 성인 발병 당뇨병의 임상적 특징

연세대학교 의과대학 내과학교실

박세은·심완섭·도미영·강은석·이유미
안철우·임승길·김경래·이현철·차봉수

Clinical Characteristics of Non-obese, Adult-onset Diabetes
Requiring Insulin Treatment

Se Eun Park, Wan Sub Shim, Mi Young Do, Eun Seok Kang, Yumie Rhee,
Chul Woo Ahn, Sung Kil Lim, Kyung Rae Kim, Hyun Chul Lee, Bong Soo Cha

*Department of Internal Medicine
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

- Abstract -

Background: The aim of this study is to clarify the clinical characteristics of non-obese, adult-onset diabetes requiring insulin treatment and to compare the different characteristics of the three groups categorized according to diabetes classification.

Methods: Total 128 diabetic patients who were non-obese (BMI < 25kg/m²) and had been diagnosed with diabetes after 20 years old, requiring insulin treatment were enrolled in the study. We divided the patients into three groups : 56 patients with type 1, 37 with unclassifiable, and 35 with type 2 diabetes. The type of diabetes was assigned by comparing serum C-peptide concentration and clinical phenotypes.

Results: Type 2 and unclassifiable diabetes had no differences in BMI, the interval to use insulin, daily insulin dose, the level of HDL cholesterol and the positive rate for GAD Ab, but type 1 diabetes didn't. However, type 1 diabetes and unclassifiable group was lower prevalence of microvascular complications than type 2 diabetes (retinopathy 38.2, 52.8, 84.8 % ; nephropathy 37.7, 36.7, 74.2 % ; neuropathy 36.7, 36.7, 72.7 %, P < 0.05). The prevalence of macrovascular complications was higher in the order of type 1, unclassifiable, and type 2 diabetes (11.1, 29.4, 72.7 %, respectively, all P < 0.05).

Conclusion: The clinical characteristics were similar between unclassifiable and type 2 diabetes, but the prevalence of microvascular complication in unclassifiable group had no significant difference compared with type 1 diabetes. The prevalence of macrovascular complications was significantly higher in the order of type 1, unclassifiable, and type 2 diabetes.

Key Words: non-obese adult-onset diabetes, insulin treatment, diabetic complication

서 론

성인 발병 당뇨병 환자 중에서 비만하지 않은 경우에 당뇨병 진단시 병형을 결정하기 어려운 경우가 있다¹⁾. 특히 인

슐린 치료 중인 환자의 경우에는 더욱 병형의 결정이 어려울 수 있다.

제1형 당뇨병은 흔히 소아기 질환으로 인식되어 왔으나 최근 역학 연구 결과 제1형 당뇨병 환자의 약 30-50%가 20

접수일자: 2005년 8월 29일, 통과일자: 2005년 11월 16일, 책임저자: 차봉수, 연세대학교 의과대학 내과학교실

* 본 논문의 요지는 2005년도 춘계당뇨병학회에서 발표되었음

세 이후의 성인에서 발병하는 것으로 알려지고 있다^{2,3)}. 제1형 당뇨병은 발병 나이와 상관없이 모두 인슐린으로 혈당을 조절하게 된다. 그러나 성인기에 발병한 제1형 당뇨병은 소아기에 발병한 제1형 당뇨병에 비해 상대적으로 베타세포의 기능이 좀 더 남아있고, 자가항체의 빈도가 더 낮고, HLA class II haplotype 등에서 차이를 보이는 등 다양한 임상적, 면역학적 양상을 나타내는 것으로 알려지고 있다⁴⁻⁸⁾. 우리나라에서의 제1형 당뇨병의 발생률은 매우 낮으며, 약 반수의 환자에서는 질병 초기에 제1형 당뇨병을 진단받으나 나머지 환자들에서는 다양한 기간의 인슐린 비의존기를 거쳐 제1형 당뇨병으로 발현하는 양상을 보인다⁹⁾.

제2형 당뇨병 환자가 지속적으로 인슐린 치료를 받는 경우는 대개 식이조절, 운동 및 경구용 혈당 강하제로 혈당 조절이 잘 되지 않은 경우이다¹⁰⁻¹²⁾. 제2형 당뇨병 발생의 병인 중에서 비만한 환자는 주로 인슐린저항성이, 비만하지 않은 환자는 인슐린 분비장애가 더 중요하다고 알려져 있다¹³⁾. 특히 한국 성인에서 발병하는 당뇨병 환자의 70-80%는 비만하지 않다고 알려져 있다¹⁴⁾. 성인 발병 당뇨병은 병형별로 병태생리가 다르며, 이에 따라 인슐린을 쓰는 비만하지 않은 당뇨병 환자에서의 임상 양상도 각 병형별로 다른 특징을 보일 것으로 생각된다^{15,16)}. 그러나 이런 환자들의 종합적인 임상 양상, 각 병형에 따른 차이점 등에 대해서는 아직 보고된 바가 거의 없는 실정이다. 따라서 본 연구에서는 인슐린 치료 중인 비만하지 않은 성인 발병 당뇨병 환자들의 다양한 임상 양상, 대사지표 소견, 치료 상황 및 임상 경과들을 살펴보고, 이를 바탕으로 대상 환자군에서 병형 분류에 따른 차이점들을 비교하고 분석하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

연세대학교 세브란스병원 당뇨병 센터 외래에 내원한 환자 중 20세 이후에 당뇨병을 진단받았고, 비만하지 않으면서(체질량지수 < 25kg/m²), 인슐린을 사용하는 환자 128명을 대상으로 하였다. 대사에 영향을 미치는 약물을 복용하고 있거나 당뇨병 이외의 내분비 질환이 있는 환자, 그 외 급성 질환이나 중증의 만성질환, 또는 악성 종양이 있는 환자는 연구 대상에서 제외되었다.

2. 방법

본 연구는 단면적 비교분석 연구(cross-sectional, case-control analytical study)로 진행되었다.

1) 당뇨병의 병형 분류

본 연구에서는 1979년 제시된 National Diabetes Data Group, 2005년 American Diabetes Association의 당뇨병의 진단과 분류 기준 및 여러 연구들에서 사용된 당뇨병의 분류 기준, 임상 양상 등을 종합하여 환자군을 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병, 그리고 제1형이나 제2형으로 분류되기 어려운 미분류군의 세 군으로 분류하였다^{6,17-24)}.

공복시 C-peptide < 0.6 µg/L이고, 식후 2시간과 공복시의 C-peptide차(ΔCP)가 1.0 µg/L 미만이거나 당뇨병을 진단받은 후 1년 이내에 혈당조절을 위해 인슐린 치료가 필요했거나 당뇨병성 케톤산증의 기왕력이 있는 경우, 글루탐산 탈카르복실효소(glutamic acid decarboxylase, GAD)에 대한 항체가 양성인 경우에는 제1형 당뇨병군으로 분류하였다. C-peptide > 1.0 µg/L이면서 ΔCP가 1.0 µg/L 이상인 경우, 당뇨병의 진단 당시 과체중이거나 비만했거나 제2형 당뇨병의 강한 가족력을 가지고 있는 경우를 제2형 당뇨병군으로 분류하였고, 이외 제1형 당뇨병이나 제2형 당뇨병군으로의 병형 결정이 어려운 경우를 미분류군으로 고려하였다. 모든 환자들은 혈당조절을 위해 인슐린 치료를 받고 있었으며, 제2형 당뇨병군은 식이조절, 운동 및 혈당강하제로 혈당이 조절되지 않아 인슐린 치료가 필요한 환자들로 인슐린 치료를 받은 지 최소 1년 이상된 환자들을 대상으로 하였다.

2) 신체계측 및 혈압 측정

모든 대상자는 신장과 체중을 측정하여 체질량지수(body mass index, BMI)를 구하였다. 혈압은 대상자가 5분 이상 안정을 취한 상태에서 의자에 앉아 표준화된 수는 혈압계를 이용하여 수축기 및 확장기 혈압을 측정하였다.

3) 혈청학적 검사

모든 대상자들은 10시간 이상 금식한 후 채혈하여 총 콜레스테롤, 고밀도 지단백 콜레스테롤, 저밀도 지단백 콜레스테롤, 중성지방, 당화혈색소, 식전 및 식후 2시간의 C-peptide (DiaSorin, Stillwater, MN, USA; CV = 2.7%), 그리고 항 GAD 항체(IRMA; RSR, Cardiff, UK; CV = 2.9%)를 측정하였다.

4) 당뇨병성 만성 합병증 검사

미세혈관 합병증 유무를 검사하기 위해 24시간 소변을 모아 단백질과 알부민량을 정량하였고, 망막증의 유무를 판정하기 위해 안저 촬영(Canon Non-mydratiac Retinal Camera CR5-45NM, Canon Inc, Tokyo, Japan)을 시행하였으며, 신경합병증의 유무는 신경전도속도 검사(Neuroscreen, Toennies & Jeager)를 시행하여 판단하였다. 당뇨병성 신증은 24시간 소변에서 알부민이 300 mg 이상 검출되거나 단

Table 1. Clinical characteristics of patients according to the type of diabetes

	Type 1 DM (N=56)	Unclassifiable (N=37)	Type 2 DM (N=35)
Male : Female	28:28	12:25	19:16
Age at study (years)	48.0±13.1	56.1±11.6*	62.9±10.1*
Age at onset of diabetes (years)	36.1±9.9	42.0±9.5*,†	47.6±10.4*
Duration of diabetes (years)	12.8±9.7	14.7±8.8	14.5±8.8
BMI (kg/m ²)	21.4±2.0	22.2±1.9	22.9±1.7*
Family History (%)	30.0	32.3	40.0
Duration treated by insulin (years)	7.4±6.3	4.3±3.1*	4.6±4.0*
Interval to use insulin after diagnosis (years)	5.1±8.2	10.5±7.4*	11.3±5.3*
Daily insulin dose (unit/kg/day)	0.62±0.24	0.51±0.17*	0.56±0.23*
Hypertension (%)	32.7	48.6 [†]	82.9*

DM, diabetes Mellitus ; BMI, body mass index

Data are expressed as means±SD.

* P < 0.05 vs. Type 1 diabetes group

† P < 0.05 vs. Type 2 diabetes group

백질이 500 mg 이상 검출된 경우로 정의하였다²⁵⁾. 대혈관 합병증은 협심증, 심근 경색증, 뇌경색, 말초혈관 질환의 병력이 있는 경우로 정의하였다²⁶⁾.

3. 통계 분석

통계 분석은 SAS version 8.1 package를 이용하여 시행하였다. 기술 통계값은 평균 ± 표준편차(mean ± SD)로 나타내었고, 각 군간의 통계학적 비교는 ANOVA (analysis of variance) test를 이용하였다. 당뇨병 합병증의 발병에 영향을 주는 요인들은 로지스틱 다중 회귀분석을 이용하여 분석하였다. 모든 경우에 P 값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의한 차이가 있는 것으로 간주하였다.

결 과

1. 연구 대상군의 임상적 특성

제1형 당뇨병군(N=56)과 미분류군(N=37), 제2형 당뇨병군 (N=35)에서 당뇨병의 유병 기간에는 차이가 없었다 (12.8 ± 9.7, 14.7 ± 8.8, 14.5 ± 8.8년). 당뇨병의 발병 연령은 제1형 당뇨병군, 미분류군, 제2형 당뇨병군으로 갈수록 증가하였다(36.1 ± 9.9, 42.0 ± 9.5, 47.6 ± 10.4세, P < 0.05). BMI는 본 연구에서 25 kg/m² 이하의 비만하지 않은 환자들을 대상으로 하였으나 제1형 당뇨병군에 비해 제2형

당뇨병군에서 의미있게 높았다. 미분류군은 제1형 당뇨병군, 제2형 당뇨병군 모두와 BMI의 차이를 보이지 않았다(제1형 당뇨병군 21.4 ± 2.0, 미분류군 22.2 ± 1.9, 제2형 당뇨병군 22.9 ± 1.7 kg/m²). 당뇨병의 가족력은 세 군 사이에 의미있는 차이를 보이지 않았다(제1형 당뇨병군 30.0, 미분류군 32.3, 제2형 당뇨병군 40.0%). 당뇨병 진단 후부터 인슐린을 사용하기까지의 기간은 미분류군 및 제2형 당뇨병군과 비교하였을 때 제1형 당뇨병군에서 짧았고, 1일 사용하는 인슐린의 양은 제1형 당뇨병군에서 유의하게 많았다(Table 1).

혈청학적 검사를 비교해 볼 때, 당화혈색소는 각 군에서 차이가 없었으며, 항 GAD 항체의 양성률은 제1형 당뇨병군이 미분류군과 제2형 당뇨병군에 비해 유의하게 높았다(74.1, 6.5, 0%, P < 0.05). 공복시 C-peptide (제1형 당뇨병군 0.49 ± 0.11, 미분류군 0.85 ± 0.25, 제2형 당뇨병군 1.70 ± 0.70 µg/L), 식후 2시간의 C-peptide (제1형 당뇨병군 0.63 ± 0.26, 미분류군 1.52 ± 0.42, 제2형 당뇨병군 3.13 ± 1.05 µg/L) 및 ΔC-peptide (제1형 당뇨병군 0.14 ± 0.21, 미분류군 0.68 ± 0.47, 제2형 당뇨병군 1.42 ± 0.99 µg/L)는 제1형, 당뇨병군, 미분류군, 제2형 당뇨병군으로 증가하였다 (P < 0.05). 세 군에서 혈청 지질을 비교해 본 결과 고밀도 지단백 콜레스테롤은 제1형 당뇨병군에 비해 제2형 당뇨병군에서 낮았고(1.5 ± 0.4, 1.2 ± 0.6 mmol/L, P < 0.05), 중성지방은 제1형 당뇨병군, 미분류군, 제2형 당뇨병

Table 2. Metabolic parameters of patients according to the type of diabetes

	Type 1 DM (N=56)	Unclassifiable (N=37)	Type 2 DM (N=35)	P for trend
HbA1c(%)	9.2±1.8	9.2±2.1	8.9±1.7	NS
Anti GAD(%)	74.1	6.5*	0*	<0.05
Fasting C-peptide (µg/L)	0.49±0.11	0.85±0.25*,†	1.70±0.70*	<0.001
Postprandial C-peptide (µg/L)	0.63±0.26	1.52±0.42*,†	3.13±1.05*	<0.001
ΔC-peptide (µg/L)	0.14±0.21	0.68±0.47*,†	1.42±0.99†	<0.001
Total cholesterol (mmol/L)	4.5±0.9	4.8±1.3	4.9±1.3	NS
HDL-cholesterol (mmol/L)	1.5±0.4	1.4±0.7	1.2±0.6*	NS
LDL-cholesterol (mmol/L)	2.7±0.7	2.8±1.1	3.1±1.1	<0.05
Triglyceride (mmol/L)	1.0±0.5	1.6±0.8*,†	2.1±1.1*	<0.001

Data are expressed as means±SD.

* P < 0.05 vs. Type 1 diabetes group

† P < 0.05 vs. Type 2 diabetes group

군으로 갈수록 증가하였으며(4.5±0.9, 4.8±1.3, 4.9±1.3 mmol/L) 각각 유의한 차이를 보였다. 총콜레스테롤과 저밀도 지단백 콜레스테롤은 세 군간에 차이가 없었다(Table 2).

2. 당뇨병성 합병증으로의 유병률

세 군 사이에서 당뇨병성 망막증, 신증 및 신경병증 등 미세혈관 합병증의 유병률을 각각 비교해 본 결과 제1형 당뇨병군과 미분류군 사이에는 차이가 없었으나 제2형 당뇨병군의 경우 제1형 당뇨병군 및 미분류군에 비해 미세혈관 합병증의 유병률이 유의하게 높았다(망막증 38.2, 52.8, 84.8%; 신증 37.7, 36.7, 74.2%; 신경병증 36.7, 36.7, 72.7%, P < 0.05, Fig. 1). 그러나, 협심증, 심근 경색증, 뇌경색, 말초

혈관질환 등의 대혈관 합병증의 경우 제1형 당뇨병군, 미분류군, 제2형 당뇨병군으로 갈수록 유병률이 의미있게 증가하는 양상을 보였다(11.1, 29.4, 72.7%, respectively, all P < 0.05, Fig. 2).

각 군 사이에서 차이가 있었던 요인들인 나이, BMI, 고혈압, 진단 후 인슐린 치료 시작까지의 기간, 인슐린 사용량 및 고밀도 지단백 콜레스테롤, 중성지방 등을 고려한 로지스틱 다중 회귀분석을 시행한 결과, 여러 요인들 중 고혈압 (P=0.026)만이 미세혈관 합병증의 발병에 영향을 주었으며, 세 군간에 미세혈관 합병증의 유병률에는 의미있는 차이가 없었다(Table 3). 그러나, 협심증, 심근 경색증, 뇌경색, 말초 혈관 질환 등의 대혈관 합병증의 경우 제1형 당뇨병군보다

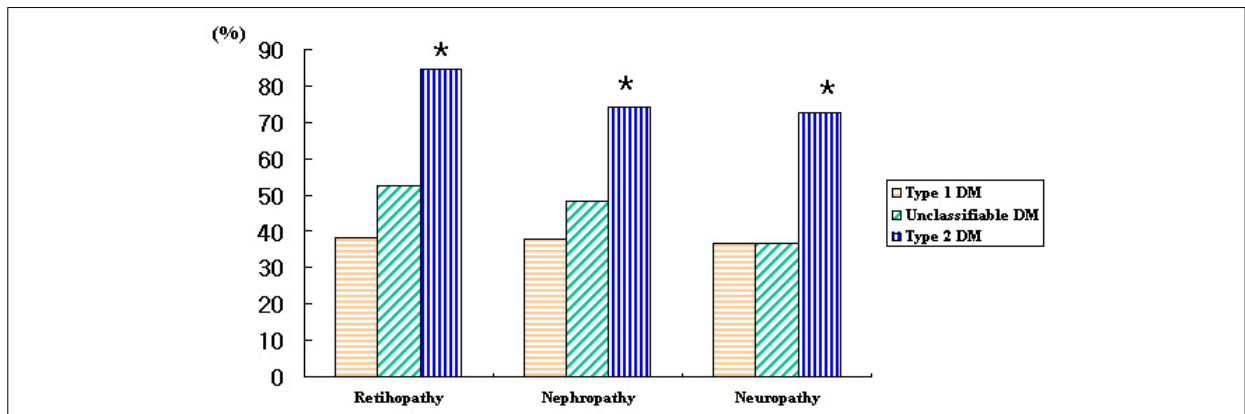


Fig 1. Microvascular complications according to the type of diabetes. The prevalence of diabetic complications in unclassifiable group had no significant difference compared with type 1 diabetes patients. Type 2 diabetes had a much higher risk than type 1 and unclassifiable diabetes. * P < 0.05 vs. type 1 diabetes and unclassifiable diabetes by one-way ANOVA and scheffe's post hoc Test.

Table 3. Multivariate analysis for the development of microvascular complication

Independent variable	Dependent variable								
	Retinopathy			Nephropathy			Neuropathy		
	β	P	Odd ratio value (95% CI)	β	P	Odd ratio value (95% CI)	β	P	odd ratio value (95% CI)
Comparing with Unclassifiable diabetes									
Type 1 Diabetes	-0.322	0.56	0.7(0.2-2.2)	-0.079	0.89	0.9(0.3-2.8)	-0.934	0.18	1.4(0.1-1.6)
Type 2 Diabetes	-1.042	0.15	0.4(0.1-1.4)	-0.776	0.27	0.5(0.1-1.4)	-1.285	0.1	0.3(0.1-1.3)
Comparing with type 2 diabetes									
Type 1 Diabetes	0.72	0.35	2.1(0.5-9.1)	0.696	0.36	2.0(0.5-8.8)	0.352	0.69	1.4(0.3-8.0)
Unclassifiable Diabetes	1.04	0.14	2.8(0.7-11.5)	0.776	0.27	2.2(0.5-8.6)	1.285	0.1	3.6(0.8-16.4)

Including groups with adjustment for age, BMI, hypertension, HDL-cholesterol, triglyceride, interval to use insulin after diagnosis, and daily insulin dose

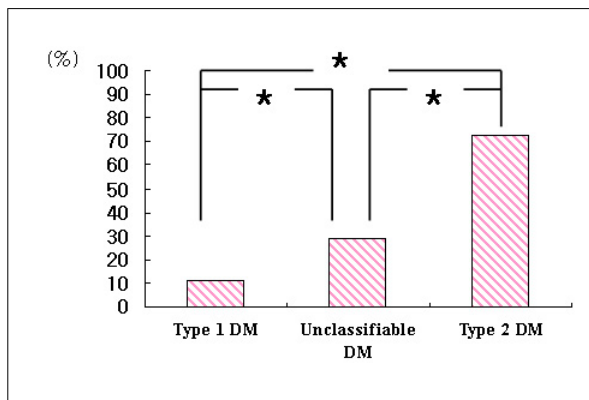


Fig. 2 Macrovascular complication according to the type of diabetes. The prevalence of macrovascular complication was significantly higher in the order of type 1, unclassifiable, and type 2 diabetes. * P < 0.05.

는 제2형 당뇨병군에서 유병률이 유의하게 높았고(P = 0.01), 미분류군은 제1형 및 제2형 당뇨병군 모두와 차이가 없었다(Table 4). 대혈관 합병증의 발병에 있어서는 나이(P = 0.015)가 의미있게 영향을 주는 요인으로 나타났다.

고 찰

본 연구에서는 인슐린 치료 중인 비만하지 않은 성인 발병 당뇨병 환자들을 대상으로 각 병형별 임상 양상을 분석하고 비교하였다.

한국인을 대상으로 진행된 이전 연구들에 의하면 제1형 당뇨병의 경우 약 50%의 환자들은 질병 초기에 진단되지만 나머지 반수의 경우는 다양한 기간의 인슐린 비의존기를 거

쳐 제1형 당뇨병으로 진단되기 때문에 병형의 결정이 쉽지 않을 수 있다⁹⁾. 또한, 성인에서 발병한 제1형 당뇨병 환자들은 소아기에 발병한 환자들에 비해 전형적인 제1형 당뇨병의 양상으로 나타나지 않는 경우가 많으며 혈청의 C-peptide치는 더 높아 잔여 베타세포의 기능이 좀 더 보존되어 있는 것으로 알려져 있다²⁷⁾. 비만하지 않은 제2형 당뇨병 환자들에서는 대체로 비만한 환자에 비해 인슐린저항성은 낮지만 인슐린분비능도 낮아 경구 혈당강하제로 혈당이 조절되지 않아 인슐린 치료가 필요한 이차 실패(secondary failure)가 더 잘 온다¹³⁾. 따라서 비만하지 않은 경우가 많은 한국인 성인에서 발병한 당뇨병 환자들 중 특히 인슐린을 쓰는 경우에는 진단 당시 병형을 결정하기 어려울 수 있다¹⁾.

당뇨병의 병형을 결정하는 것은 임상적으로 매우 중요하다. 그러나 현재까지 명확하게 병형을 결정하는 기준은 제시되지 않고 있다. 제1형 당뇨병의 기준은 여러 연구에서 제시되었는데 1979년 National diabetes data group에서는 공복시의 C-peptide 농도가 0.6 µg/L 미만인 경우¹⁷⁾, 이후 Giessing나 Holter-Nielson 등은 공복시 C-peptide 농도가 0.34-0.54 µg/L 미만인 경우^{21,22)}, 2003년 Borg 등은 공복시 C-peptide 농도가 0.76 µg/L 미만인 경우를 기준으로 삼기도 하였다²³⁾. 식후 2시간의 C-peptide를 기준으로 삼을 경우 Takeda 등을 비롯한 여러 연구에서 1.0 µg/L 미만인 경우를 제1형 당뇨병의 기준으로 제시 하였다^{6,24)}. 또, 식후와 식전의 C-peptide의 차인 ΔCP값은 Prando 등이 비만하지 않은 제2형 당뇨병 환자들을 대상으로 연구한 연구에서 평균값이 0.632 ± 0.027 µg/L로 보고 하였다¹³⁾. 따라서 본 연구에서는 이런 여러 연구들과 2005년 American Diabetes Association에서 제시한 당뇨병의 진단과 분류 기준 및 임상 양상

Table 4. Multivariate analysis for the development of macrovascular complication

Independent variable	Dependent variable		
	Macrovascular complication		
	β	P	Odd ratio(95% CI)
Comparing with unclassifiable diabetes			
Type 1 Diabetes	1.02	0.229	11.7(1.8-77.4)
Type 2 Diabetes	-1.442	0.057	4.2(1.0-18.7)
Comparing with type 2 diabetes			
Type 1 Diabetes	2.46	0.011*	2.8(0.5-14.6)
Unclassifiable Diabetes	1.442	0.057	0.2(0.1-1.0)

Including groups with adjustment for age, BMI, hypertension, HDL-cholesterol, triglyceride, interval to use insulin after diagnosis, and daily insulin dose. Assessed by logistic regression analysis * P < 0.05

¹⁹⁾ 등을 종합하여 공복시 C-peptide < 0.6 $\mu\text{g/L}$ 이고 식후 2 시간과 공복시의 C-peptide 차가 1.0 $\mu\text{g/L}$ 미만이면 제1형 당뇨병군, 공복시 C-peptide > 1.0 $\mu\text{g/L}$ 이면서 식후 2시간과 공복시의 C-peptide 차가 1.0 $\mu\text{g/L}$ 이상이면 제2형 당뇨병군으로 분류하여 연구를 진행하였다.

본 연구에서 당뇨병의 유병 기간 및 당화혈색소에서 차이를 보이지 않는 세 군을 비교하여 보았을 때, 당뇨병의 발병 연령은 제1형, 미분류군, 제2형 당뇨병군으로 갈수록 증가하였고, 따라서 각 군의 환자들의 평균 나이 역시 제1형, 미분류군, 제2형 당뇨병군으로 갈수록 많았다. 인슐린분비능의 지표 중 하나인 공복시 혈청 C-peptide, 식후 2시간의 C-peptide 농도도 제1형, 미분류군, 제2형 당뇨병군으로 갈수록 의미있게 증가하였다.

미분류군은 제1형 당뇨병군 또는 제2형 당뇨병으로 분류하기 어려운 군으로 BMI, 당뇨병의 진단 후 인슐린 치료를 받기까지의 기간, 1일 인슐린 사용량이나 중성지방을 제외한 혈청 지질, 항 GAD 항체의 양성률 등의 임상 양상은 제2형 당뇨병군과 차이가 없었다. 그러나 당뇨병의 미세혈관 합병증의 유병률에 있어서는 미분류군과 제1형 당뇨병군과 통계적인 차이가 없었으며, 제2형 당뇨병군에서 유병률이 의미있게 증가하였다. 본 연구에서는 미세혈관 합병증의 진행에 있어 중요한 혈당 조절 상태를 반영하는 당화혈색소 및 당뇨병의 유병기간²⁸⁾이 세 군에서 차이가 없었고, 각 군간에 차이를 보인 요인들을 고려하여 분석한 결과 고혈압 (P=0.026) 외에는 각각의 요인들이 미세혈관 합병증 발생에 영향을 주지 않는 것으로 나타났다. 그러나, 본 연구는 단면적 비교분석 연구로 대상 환자들이 당뇨병을 진단받기 전부터 고혈당증이 존재하여 당뇨병의 유병기간이 더 짧게 나타났을 가능성을 배제하기 어려우며, 당화혈색소의 경우 연구에 참여할 당시의 혈당 조절 상태만을 반영하여 연구 시점

전의 혈당 조절 정도가 반영되지 않은 한계점이 있다. 대혈관 합병증의 경우 제1형 당뇨병군, 미분류군, 제2형 당뇨병군으로 갈수록 유의하게 유병률이 증가하였다. 이것은 제1형 당뇨병군과 비교할 때 제2형 당뇨병군에서 이미 알려진 여러가지 심혈관계 합병증의 위험인자인 연령이 높았고, 고밀도 지단백 콜레스테롤은 낮았으며, 중성지방은 높았고, 고혈압의 유병률이 높았으며 BMI가 비교적 컸다는 점 등을 원인으로 생각할 수 있겠다²⁹⁻³²⁾. 그러나 여러가지 위험인자들을 고려하여 다중 회귀분석을 시행한 결과 세 군 내에서는 대혈관 합병증의 발병 유무에 있어서 나이(P = 0.015) 외에 고밀도 지단백 콜레스테롤, 중성지방, 인슐린 요구량, 고혈압, BMI 등에는 영향을 받지 않는 것으로 나타났으나 이외에도 본 연구에는 포함되지 않은 연구시점 이전에 이상지혈증이 존재했을 가능성, BMI의 변화 등이 대혈관 합병증의 유병률에 영향을 미칠 수 있다는 점을 고려하여야 할 것으로 생각된다.

미분류군 중 항 GAD 항체가 양성인 경우는 2명으로 이중 한 환자는 당뇨병을 진단 받은지 13년이 된 60세 남자로 8년 전부터 인슐린 치료를 받고 있었다. BMI는 23.8k g/m^2 , 공복시 C-peptide는 0.75 $\mu\text{g/L}$, 식후 2시간의 C-peptide는 0.82 $\mu\text{g/L}$ 였다. 이런 경우 WHO에서는 서서히 진행되는 자가 면역성 당뇨병을 제1형 당뇨병과 구별하여 latent autoimmune diabetes in adults (LADA)라고 하였다³³⁾. LADA는 항 GAD 항체가 양성이면서 35세 이후에 당뇨병을 진단받고, 비만하지 않으며 케톤산증이나 무무게 감소 등의 병력이 없고, 설포요소제로 여러 해 동안 혈당 조절이 잘 되는 특징을 가지고 있다³⁴⁾. Hosszufalusi 등에 의하면 LADA 환자와 성인에서 발병한 제1형 당뇨병 환자는 혈청 지질, BMI, 고혈압의 빈도, HLA 항원 분포, 인슐린 민감도, 진단 당시 C-peptide 농도 등에 있어서 유사한 양상을 보인다. 그

러나 LADA군에 비해 제1형 당뇨병군에서 진단 후 부터 더 빨리 C-peptide농도가 감소한다고 보고하였다³⁵⁾. 나머지 한 환자는 70세 남자로 2년 전 당뇨병성 케톤산증으로 내원하여 당뇨병을 진단받았고 이후 인슐린 치료를 시작하였으며, 공복시 C-peptide는 0.67 µg/L, 식후 2시간후의 C-peptide는 1.44 µg/L였다. 이 환자의 경우 당뇨병성 케톤산증의 병력이 있으며 항 GAD 항체가 양성으로 제1형 당뇨병과 유사한 임상 양상을 보이지만, 68세의 매우 늦은 나이에 당뇨병이 발병하였고 식후 2시간 후 C-peptide의 농도가 본 연구에서 제1형 당뇨병 환자군의 평균값인 0.85 ± 0.25 µg/L 보다 훨씬 높아 비전형적인 양상을 보였다. 당뇨병을 진단받은 지 2년 밖에 되지 않았으므로 향후 지속적인 추적 관찰이 필요할 것으로 보인다.

본 연구에서는 인슐린 치료 중인 비만하지 않은 성인 발병 당뇨병 환자들을 대상으로 각 병형별 임상 양상을 비교하고 분석하였다. 그 결과 제1형 당뇨병군과 제2형 당뇨병군은 비교적 뚜렷한 임상 양상의 차이를 보였다. 제1형 당뇨병이나 제2형 당뇨병군에 분류되지 않은 미분류군은 BMI, 당뇨병의 진단 후 인슐린 치료를 받기까지의 기간, 1일 인슐린 사용량이나 중성지방을 제외한 혈청 지질, 항 GAD 항체의 양성률 등의 임상 양상은 제2형 당뇨병군과 유사한 모습을 보였으나 미세혈관 합병증의 유병률에 있어서는 제1형 당뇨병군과 차이가 없었고 제2형 당뇨병군보다 유의하게 낮았다. 따라서 미분류군은 제2형 당뇨병군과 유사한 임상적 특징을 보이지만 미세혈관 합병증의 유병률에 있어서는 제1형 당뇨병군과 비슷한 양상을 보이는 것으로 생각된다. 대혈관 합병증의 경우에는 제1형 당뇨병군, 미분류군, 제2형 당뇨병군으로 갈수록 유병률이 증가하였다. 이상에서 한국인 성인에서 발생한 비만하지 않은 당뇨병으로 인슐린 치료 중인 환자들의 병인 및 임상 경과가 매우 다양함을 알 수 있었다.

향후 좀더 많은 환자들을 대상으로 장기적인 추적 관찰에 따른 각 병형별 비교 연구가 진행되어야 할 것으로 생각된다.

요 약

연구배경: 성인 발병 당뇨병 환자 중 특히 비만하지 않지 않으면서 인슐린 치료를 받는 경우 각 병형별로 병태생리가 다르기 때문에 임상 양상도 각기 다른 특징을 보일 것으로 생각된다. 본 연구에서는 이 환자들을 대상으로 각 병형별 임상 양상을 분석하였다.

방법: 대상은 20세 이후에 당뇨병을 진단받고 인슐린 치료 중인, 비만하지 않은 환자들로 (체질량지수 < 25 kg/m², N=128) 공복시 C-peptide가 0.6 µg/L미만이고 식후 2시간과 공복시의 C-peptide 차이가 1.0 µg/L미만이면 제1형 당뇨병군, 공복시 C-peptide가 1.0 µg/L이상이고 식후 2시간과

공복시의 C-peptide의 차이가 1.0 µg/L이상이면 제2형 당뇨병군으로 고려하였고, 임상 양상 등을 종합하여 제1형 당뇨병군 (N=56), 제2형 당뇨병군 (N=35) 및 미분류군 (N=37)으로 분류하여 비교하였다.

결과: 당뇨병의 유병 기간과 당화혈색소는 제1형 당뇨병군, 미분류군, 제2형 당뇨병군 사이에 차이가 없었다. 미분류군과 제2형 당뇨병군에서 체질량지수, 당뇨병의 진단후부터 인슐린 치료를 시작할 때까지의 기간, 인슐린 사용량, 고밀도 지단백 콜레스테롤은 차이를 보이지 않았다. 미세혈관 합병증의 유병률에 있어서는 제1형 당뇨병군과 미분류군은 차이를 보이지 않았으나 제2형 당뇨병군은 유의하게 유병률이 높았으며(망막증 38.2, 52.8, 84.8%; 신증 37.7, 36.7, 74.2%; 신경병증 36.7, 36.7, 72.7%, P < 0.05), 대혈관 합병증은 제1형 당뇨병군, 미분류군, 제2형 당뇨병군으로 갈수록 유병률이 증가하였다(11.1, 29.4, 72.7%, respectively, all P < 0.05).

결론: 한국인 성인에서 발생한 비만하지 않은 당뇨병으로 인슐린 치료 중인 환자들의 임상 양상을 살펴본 결과, 미분류군은 제2형 당뇨병군과 유사한 임상 양상을 보였지만 미세혈관 합병증의 유병률에 있어서는 제1형 당뇨병군과 비슷하였으며 제2형 당뇨병군보다 유의하게 낮았다. 대혈관 합병증의 유병률은 제1형, 미분류군, 제2형 당뇨병군으로 갈수록 증가하였다.

참 고 문 헌

1. Bruno G, De Salvia A, Arcari R, Borra M, Grosso N, Carta Q, Trovati M, Veglio M, Pagano G: *Clinical, immunological, and genetic heterogeneity of diabetes in an Italian population-based cohort of lean newly diagnosed patients aged 30-54 years. Piedmont Study Group for Diabetes epidemiology: Diabetes care 22:50-5, 1999*
2. Laakso M, Pyorala K: *Age of onset and type of diabetes. Diabetes Care 8:114-7, 1985*
3. Mlbak AG, Christau B, Marnier B, Borch-Johnsen K, Nerup J: *Incidence of insulin-dependent diabetes mellitus in age groups over 30 years in Denmark. Diabet Med 11:650-5, 1994*
4. Karjalainen J, Salmela P, Ilonen J, Surcel HM, Knip M: *A comparison of childhood and adult type 1 diabetes mellitus. N Engl J Med 320:881-6, 1989*
5. Krakoff J, Lindsay RS, Looker HC, Nelson RG, Hanson RL, Knowler WC: *Incidence of retinopathy and nephropathy in youth-onset compared with adult-*

- onset type 2 diabetes. *Diabetes Care* 26:76-81, 2003
6. Takeda H, Kawasaki E, Shimizu I, Konoue E, Fujiyama M, Murao S, Tanaka K, Mori K, Tarumi Y, Seto I, Fujii Y, Kato K, Kondo S, Takada Y, Kitsuki N, Kaino Y, Kida K, Hashimoto N, Yamane Y, Yamawaki T, Onuma H, Nishimiya T, Osawa H, Saito Y, Makino H: Ehime Study : *Clinical, autoimmune, and genetic characteristics of adult-onset diabetic patients with GAD autoantibodies in Japan(Ehime Study)*. *Diabetes Care* 25:995-1001, 2002
 7. Murao S, Makino H, Kaino Y, Konoue E, Ohashi J, Kida K, Fujii Y, Shimizu I, Kawasaki E, Fujiyama M, Kondo S, Tanaka K, Tarumi Y, Seto I, Kato K, Ohno K, Kusunoki Y, Ebisui O, Takada Y, Tanabe K, Takemoto K, Onuma H, Nishimiya T, Osawa H : *Differences in the contribution of HLA-DR and DQ haplotypes to susceptibility to adult- and childhood-onset type 1 diabetes in Japanese patients*. *Diabetes* 53:2684-90, 2004
 8. 윤현대, 김재홍, 오정현, 박진철, 남상엽, 윤지성, 원규장, 이충기, 조인호, 박중열, 홍성관, 이기업 : 소아발병과 성인발병 제1형 당뇨병 환자의 체액성 면역표지자. *당뇨병* 24:444-56, 2004
 9. Lee KU, Kim SW, Park JY, Ko KS, Rhee BD, Min HK : *Clinical heterogeneity of insulin dependent diabetes mellitus in Korea*. *Diabetes Res Clin Prac* 27:159-62, 1995
 10. Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA : *Glucose toxicity : The amplification of hyperglycemia in the pathophysiology of diabetes mellitus*. *Clin Invest Med* 18:255-60, 1995
 11. Robertson RP, Olson LK, Zhang HJ : *Differentiating glucose toxicity from glucose desensitization : a new message from the insulin gene*. *Diabetes* 43:1085-89, 1994
 12. Krall LP, Bradley RF : *"Secondary failure" in the treatment of diabetes mellitus with tolbutamide and with phenformine*. *Diaetes* 11:88-91, 1962
 13. Prando R, Cheli V, Melga P, Giusti R, Ciuchi E, and Odetti P : *Is type 2 diabetes a different disease in obese and non obese patients?* *Diabetes care* 21:1680-85, 1998
 14. 김철식, 박진아, 조민호, 박중숙, 남주영, 김뜰미, 안철우, 차봉수, 임승길, 김경래, 이현철 : 비만하지 않은 한국인 성인 제2형 당뇨병 환자의 항GAD 항체 양성률과 항체 유무에 따른 임상적, 생화학적 특성. *당뇨병* 28:66-74, 2004
 15. Atkinson MA, Eisenbarth GS : *Type 1 diabetes : new perspective on disease pathogenesis and treatment*. *Lancet* 358:221-9, 2001
 16. Eisenbarth GS : *Type 1 diabetes mellitus: A chronic autoimmune disease*. *N Engl J Med* 314:1360-68, 1986
 17. National Diabetes Data Group : *Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance*. *Diabetes* 28:1039-57, 1979
 18. World Health Organization : *Diabetes Mellitus : Report of a WHO study group Geneva, World Health Org.1985*
 19. American Diabetes Association : *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. *Diabetes Care* 28:S37-42, 2005
 20. The SEARCH study group : *Controlled Clinical Trial* 35, 2004
 21. Gjessing HJ, Matzen LE, Faber OK, Froland A : *Fasting plasma C-peptide, glucagon stimulated plasma C-peptide and urinary C-peptide in relation to clinical type of diabetes*. *Diabetologia* 32:305-11, 1989
 22. Holther-Nielson O, Faber O, Sorensen NS, Beck-Nielson H : *Classification of newly diagnosed diabetic patients as insulin requiring or non insulin requiring based on clinical and biochemical variables*. *Diabetes Care* 11:531-37, 1988
 23. Borg H, Arnqvist HJ, Bjork E, Bolinder J, Eriksson JW, Nystrom L, Jeppsson JO, Sundkvist G : *Evaluation of the new ADA and WHO criteria for classification of diabetes mellitus in young adult people (15-34 yrs) in the Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS)*. *Diabetologia* 46:173-81, 2003
 24. Awata T, Kuzuya T, Matsuda A, Iwamoto Y, Kanazawa Y : *Genetic analysis of HLA class II alleles and susceptibility to type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in Japanese subjects*. *Diabetologia* 35:419-24, 1992
 25. American Diabetes Association : *Diabetic nephropathy*. *Diabetes Care* 25(Suppl1):S85-S89, 2002
 26. Jesudason DR, Leong D, Dunstan K, Wittert GA : *Macrovascular risk and diagnostic criteria for type 2 diabetes*. *Diabetes care* 26:485-90, 2003

27. 이현철, 송민경, 차봉수, 송영득, 임승길, 김경래, 허갑범, 김덕희 : 한국인 성인에서 발생하는 인슐린 의존형 당뇨병의 임상 및 면역유전학적 특성. *대한내과학회지* 56:7-65, 1999
28. Klein R, Klein BE, Moss SE : *Relationship to glyce-mic control to diabetic microvascular complications in diabetes mellitus. Ann Intern Med* 124:90-6, 1996
29. Laakso M, Pyorala K, Sarlund H, Voutilainen E: *Lipid and lipoprotein abnormalities associated with coro-nary heart disease in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. Arteriosclerosis* 6:679-84, 1986
30. Koivisto VA, Stevens LK, Mattock M, Ebeling P, Muggeo M, Idzior-Walus B : *Cardiovascular disease and its risk factors in IDDM in Europe. EURODIAB IDDM Complications Study Group. Diabetes Care* 19:689-97, 1996
31. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration : *Serum tri-glycerides as a risk factor for cardiovascular diseases in the Asia-Pacific Region. Circulation* 110:2678-86, 2004
32. Robins SJ, Rubins HB, Faas FH, Schaefer EJ, Elam MB, Anderson JW, Collins D; Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT) : *Insulin resistance and cardiovascular events with low HDL cholesterol. Diabetes Care* 26:1513-17, 2003
33. Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, Rowley MJ, Knowles W, Mackay IR : *Antibodies to glutamic acid de-carboxylase reveal latent autoimmune diabetes melli-tus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. Diabetes* 42:359-62, 1993
34. Zimmet PZ : *The pathogenesis and prevention of dia-betes in adults: genes, autoimmunity, and demogra-phy. Diabetes care* 18:1050-64, 1994
35. Hosszufalusi N, Vatay A, Rajczy K, Prohaszka Z, Pozsonyi E, Horvath L, Grosz A, Gero L, Madacsy L, Romics L, Karadi I, Fust G, Panczel P : *Similar genetic features and different islet cell autoantibody pattern of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) compared with adult-onset type 1 diabetes with rapid progression. Diabetes Care* 26:452-57, 2003