

젊은 연령에서 발병한 당뇨병 환자의 임상 및 면역유전학적 특성과 기저 C-펩타이드의 추적관찰

연세대학교 의과대학 내과학교실, 소아과학교실¹, 중문대의대 내과²

김현수 · 안철우 · 권진욱 · 장경희 · 박석원² · 남수연 · 남재현
송영득 · 임승길 · 김경래 · 이현철 · 김덕희 · 허갑범

서 론

당뇨병은 병인에 있어 다양한 요인들에 의해 발생하여 고혈당을 특징으로 하는 증후군으로 1979년 National Diabetes Data Group (NDDG)은 임상적 소견에 따라 일차성 당뇨병을 인슐린의존형 당뇨병 (IDDM)과 인슐린비의존형 당뇨병 (NIDDM)으로 구분하였다¹⁾. 이러한 분류법은 그 동안 널리 이용되어 왔으나 최근 당뇨병 병인의 다양성과 새로운 면이 밝혀짐에 따라 이상의 분류체계에 대한 여러 문제점이 제시되었고 1997년 미국 당뇨병 학회에서는 당뇨병의 새로운 임상분류²⁾를 제시한 바 있다.

실제로 우리나라 당뇨병 환자들 중에는 임상적으로 당뇨병의 병형을 쉽게 구별하기 어려운 경우가 있어 비전형적 당뇨병 또는 1.5형 당뇨병으로 명명되기도 하였으며, 조사된 바로는 적어도 5%에서 많게는 20%에 달한다고 한다^{3,4)}. 비전형적 당뇨병의 정의 또는 역학 및 임상적 특징 등이 아직 확실하게 밝혀져 있지 않았고 이와 관련된 체계적이고 전향적인 국내의 연구가 아직 없는 실정이다. 당뇨병은 자연경과가 길고 환자에 따라 다양한 양상으로 나타난다. 젊은 연령에서 새로 발병한 당뇨병 환자들을 대상으로 병형과 임상경과를 관찰하는 것은 국내의 비전형적 당뇨병의 일면을 연구하는 중요한 방법이라고 생각된다.

당뇨병의 병형 분류에 있어 기저 및 식후 혈청 C-펩타이드의 측정이 체내 베타세포의 분비능을 정확하게 반영하지는 못하지만 임상적으로 쉽게 인슐린 결핍 여부를 파악할 수 있는 객관적 지표로서 사용할 수 있다. 국내에서 혈청 C-펩타이드와 관련된 당뇨병의 병형 분류^{5,6)}와 치료방법의 결정⁷⁾ 및 임상상⁸⁾에 대한 연구는 있었으나 C-펩타이드 추적관찰에 대한 연구는 아직 없었다. 따라서 본 연구에서는 젊은 연령에서 발병한 당뇨병 환자에서 혈청 C-펩타이드를 추적관찰하고 임상 양상, 생화학 및 면역유전학적 인자와의 관련성을 분석하여 한국인 당뇨병의 병형을 종적으로 연구하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 대상

1985년 3월부터 1996년 3월까지 연세의료원 신촌 세브란스병원에 입원하였던 당뇨병 환자 중 발병 연령이 15세에서 35세이고 초진시에 당뇨병을 진단 받은 지 1년 이내이며 이후 외래에서 추적 관찰 하여 공복 혈청 C-펩타이드의 추적검사가 최소 1.5년에서 5년 사이에 시행된 82예를 연구 대상으로 하였다.

2. 연구 방법

1) 병력

대상 환자의 의무기록을 후향적으로 검토하여 발병 연령과 성별, 신장, 당뇨병 발병 이전의 최고 체중과

접수일자: 1998년 10월 7일

통과일자: 1999년 6월 9일

책임저자: 허갑범, 신촌세브란스병원 내과

발병당시의 체중 및 체중의 변동, 그리고 혈청 C-펩타이드의 추적검사시 체중과 신장을 측정하여 체질량지수 및 최대체질량지수를 조사하였다. 이외에도 가족력 및 당뇨병성 케톤산증의 유무, 입원 당시와 퇴원 후의 치료방법을 각각 인슐린, 경구용 혈당강하제, 운동 및 식사 요법으로 구분하여 조사하였다.

2) 생화학 및 면역화학 검사

환자의 처음 입원당시 공복 및 식후 2시간 혈청 C-펩타이드를 방사면역측정법(Instar, Stillwater, Minnesota, U.S.A.)으로 측정하였으며 최소 18개월 이상(평균 3.7년) 경과 후에 재측정하였다. 일부 환자에서 처음 입원당시 혈액을 보관하였다가 GAD항체검사를 방사면역측정법(Radioimmunoassay, TNT SP6 Coupled Reticulocyte Lysate System kit, Promega corporation, Madison, Wisconsin, U.S.A.)으로 하였다. HLA-DR형의 혈청학적 분석은 Terasaki와 McClelland의 standard microlymphocytotoxicity에 의거한 Mittel 등의 방법에 의해 환자에서 10 mL의 헤파린 처리한 혈액을 얻어 임파구를 분리하고 HLA-DR antisera(Biotest)를 분주한 plate를 이용하여 B림프구와 반응시킨 후 보체를 첨가하여 반응을 확인한 자료를 이용하였다. 요중 케톤체의 검출은 환자가 처음 내원 당시와 혈청 C-펩타이드 추적검사 당시의 소변을 reagent

strip법을 통해 검출한 자료를 이용하여 2+이상(40 mg/mL이상)인 경우를 양성으로 판정하였다.

3) 당뇨병의 병형 구분과 공복 혈청 C-펩타이드에 따른 분류

Broca씨의 변법에 의해 계산된 체중의 이상체중에 대한 백분율에 따라 120%이하를 비비만형으로, 그 이상을 비만형으로 분류하였다. 연구의 편의상 공복 혈청 C-펩타이드의 농도에 따라 대상 환자를 세 군으로(Classification I, 1군, 2군, 3군) 분류하여 1군은 인슐린의존형(0.6 ng/mL미만)으로 하였고, 2군은 인슐린 요구형(0.6 ng/mL이상 1.2 ng/mL미만), 3군은 인슐린비의존형(1.2 ng/mL이상)으로 분류하였다. 이후 공복 혈청 C-펩타이드를 일정 기간 후에 재측정하여 처음 분류한 1, 2, 3군 각각에서의 공복 혈청 C-펩타이드의 변화를 보고 추적 혈청 C-펩타이드의 변화에 따라 대상 환자를 재분류하였다(Classification II, 1-1, 1-2, 2-1, 2-2, 2-3, 3-1, 3-2, 3-3군, 예: 3-1군은 처음 진단당시 3군이었던가 혈청 C-펩타이드 추적검사 때 1군으로 이행된 군).

3. 통계 분석

대상 환자의 처음 입원당시 공복 혈청 C-펩타이드를 기준으로 분류한 세 군간의(Classification I, 1군, 2

Table 1. 진단시 공복 혈청 C-펩타이드에 따른 각 군의 임상적 특성

	1군 (n=14)	2군 (n=29)	3군 (n=39)
진단시 연령(세)	25.8±7.1	21.2±8.4	23.4±7.3
성별(남/여)	6/8	15/14	25/14
체질량지수(kg/m ²)	17.8±3.0	19.5±3.0	23.6±4.5*
최대체질량지수(kg/m ²)	21.1±3.2	22.5±3.5	27.0±5.3*
발병시 체중감소# (%)	10 (71.4)	18 (62.1)	28 (68.9)
케톤산증의 병력(%)	6 (42.9)	9 (31.0)	6 (15.5)
가족력(%)	1 (7.1)	9 (31.0)	20 (51.3)*
입원시 인슐린사용(%)	14 (100)	24(82.8)	17 (43.6)*

값: 평균±표준편차

: 발병전보다 10%이상의 체중감소를 보인 경우

* : p<0.01, 1군/3군간

군, 3군) 임상, 생화학 및 면역유전학적인 특성을 ANOVA와 χ^2 test 또는 Fisher's exact test를 통해 비교 분석하였다. 그리고 C-펩타이드의 변화에 영향을 준 인자에 대하여 다중 회귀 분석을 시행하였다. 추적 관찰하여 세분된 군 사이에 입원당시 임상 및 면역유전학적 지표에 대한 ANOVA 또는 Kruskal-Wallis 검정과 χ^2 test 또는 Fisher's exact test 분석을 시행하였다. 모든 자료의 통계처리는 개인용 컴퓨터 통계 프로그램 SAS (Version 6.12) package를 이용하여 수행 하였다.

결 과

1. 당뇨병 진단시 기저 C-펩타이드에 따른 대상 환자의 특성

처음 진단당시의 공복 혈청 C-펩타이드에 따라 대상 환자를 분류한 결과 처음 진단당시 1군은 14예 (17.1%), 2군은 29예 (35.4%), 3군은 39예 (47.5%)이었다. 환자들은 평균 3.2 ± 1.7 년에 추적관찰하였으며 각 군별 추적기간의 차이는 없었다.

처음 입원 당시 공복 혈청 C-펩타이드에 따라 분류한 각 군 (Classification I, 1군, 2군, 3군) 간의 임상적 특징은 Table 1에 나타난 바와 같다. 대상 환자 82예의 평균 연령은 23.0 ± 7.1 (15~35)세였으며, 성별분포는 남자 46예, 여자 36예이었다. 입원당시의 체질량지

수와 발병 전 최대체중을 기준으로 계산한 최대체질량 지수는 3군에서 1, 2군에 비해 유의하게 높았다 (23.6 ± 4.5 vs 17.8 ± 3.0 , 19.5 ± 3.0 kg/m², $p < 0.01$, 27.0 ± 5.3 vs 21.1 ± 3.2 , 22.5 ± 3.5 kg/m², $p < 0.01$). 당뇨병성 케톤산증의 병력은 3군에서 1, 2군에 비해 유의하게 적었고 (15.5% vs 42.9%, 31.0%, $p < 0.01$) 당뇨병의 가족력은 3군에서 51.3%로 1군과 2군의 7.1%, 31.0%보다 높았다 ($p < 0.01$). 처음 입원 당시 인슐린 치료가 필요하였던 경우는 1군에서 100%, 2군에서 82.8%, 3군에서 43.6%로 3군에서 의미있게 적었다 ($p < 0.01$). 각 군간에 진단시 연령이나 성별, 발병시 체중감소 유무의 차이는 없었다. 진단 당시의 공복 혈당, HbA_{1c}와 HLA-DR은 각 군 사이에 통계적으로 유의한 차이가 없었다 (Table 2). 각 군에서의 공복 혈청 C-펩타이드는 1군, 2군, 3군에서 각각 0.46 ± 0.12 , 0.88 ± 0.18 , 1.98 ± 0.89 ng/mL이었고 식사 후 혈청 C-펩타이드의 증가량은 3군에서 1, 2군에 비해 유의하게 높았다 (1.17 ± 1.13 vs. 0.30 ± 0.45 , 0.48 ± 0.53 ng/mL, $p < 0.01$). 일부 환자에서 시행된 항GAD항체 양성률은 1, 2, 3군에서 각각 70%, 37.5%, 35%로 1군에서 2, 3군보다 높은 경향이었으나 통계적 차이는 보이지 않았다.

Table 2. 진단시 공복 혈청 C-펩타이드에 따른 각 군의 생화학 및 면역유전학적 특성

	3군 (n=14)	2군 (n=29)	3군 (n=39)
공복혈당 (mg/dL)	381.3 ± 258.2	317.8 ± 228.4	238.2 ± 131.6
HbA _{1c} (%)	13.3 ± 4.5	13.8 ± 6.0	11.8 ± 3.8
공복 혈청 C-펩타이드 (ng/mL)	$0.46 \pm 0.12^{*1}$	$0.88 \pm 0.18^{*1}$	$1.98 \pm 0.89^{*1}$
자극후 C-펩타이드의 증가량	0.30 ± 0.45	0.48 ± 0.53	$1.17 \pm 1.13^{*2}$
항GAD항체 (%)	7/10 (70.0)	8/18 (37.5)	7/30 (23)
HLA-DR2 (%)	1/14 (7.1)	1/25 (4.0)	1/26 (3.8)
HLA-DR3 (%)	2/14 (14.3)	2/25 (8.0)	5/26 (19.2)
HLA-DR4 (%)	8/14 (55.2)	16/25 (64.0)	15/26 (57.7)

평균 \pm 표준편차

* : $p < 0.01$

1 : 1군/2군간, 1군/3군간, 2군/3군간

2 : 1군/3군간, 2군/3군간

2. 추적관찰 후 각 군별 기저 C-펩타이드의 변화

추적관찰 후 1군은 진단시 14예에서 31예 (37.8%)로 증가하였고, 인슐린요구형으로 분류된 2군 환자는 29예에서 20예 (24.4%)로 감소하였으며 인슐린 분비능이 보존된 3군 환자는 진단시 39예에서 31예 (37.8%)로 감소하여 전반적으로 인슐린 분비능이 감소하는 양상이었다.

1) 1군에서 인슐린 분비능의 변화와 당뇨병형

처음 입원당시 인슐린 분비능이 낮았던 1군 환자 14예의 진단시 평균 공복 혈청 C-펩타이드는 0.46 ng/mL이었다. 12예 (85.7%)는 추적검사시 평균 공복 혈청 C-펩타이드가 0.31 ng/mL로 감소하였으나 (Classification II, 1-1군), 2예 (14.3%)는 평균 공복 혈청 C-펩타이드가 0.6 및 0.93 ng/mL로 오히려 증가하였다 (Classification II, 1-2군, Table 3).

2) 2군에서 인슐린 분비능의 변화와 당뇨병형

처음 입원당시 2군이었던 환자 29예의 진단시 평균 공복 혈청 C-펩타이드는 0.88 ng/mL이었다. 13예 (44.8%)는 추적관찰시 평균 공복 혈청 C-펩타이드가 0.38 ng/mL로 감소하였다 (Classification II, 2-1군). 11예 (37.9%)는 추적관찰시 평균 공복 혈청 C-펩타이드가 0.83 ng/mL로 입원당시와 비교하여 변화를 보이지 않았다 (Classification II, 2-2군). 기저 C-펩타이

드가 상승된 5예 (17.3%)가 있었다 (Classification II, 2-3군).

3) 3군에서 인슐린 분비능의 변화와 당뇨병형

발병시 3군으로 인슐린 분비능이 보존되어 있던 39예의 진단시 평균 공복 혈청 C-펩타이드는 1.98 ng/mL이었다. 이들 중 6예 (15.4%)는 추적관찰 후에 평균 공복 혈청 C-펩타이드가 0.42 ng/mL로 감소를 보였다 (Classification II, 3-1군). 7예 (17.9%)는 추적관찰 후에 평균 공복 혈청 C-펩타이드가 0.98 ng/mL로 인슐린 분비능이 다소 감소하였다 (Classification II, 3-2군). 추적관찰시 평균 공복 혈청 C-펩타이드가 2.03 ng/mL로 인슐린 분비능이 지속적으로 보존된 예가 26예 (66.7%) 있었다 (Classification II, 3-3군). 혈청 C-펩타이드의 추적검사시를 종합하여 판단한 당뇨병형은 1형이 44예 (53.7%), 2형이 32예 (39.0%)이었고 분류가 불가능했던 환자는 6예 (7.3%)이었다. 추적관찰시 판정된 1형 당뇨병 환자 44예 중 처음 진단당시에 3군으로 분류되어 인슐린 분비능이 보존되었던 환자는 9예 (20.5%)이었다. NDDG의 기준에 따라 임상적으로 진단시 당뇨병 병형 구분이 어려웠던 예가 17예 있었으며 이들 환자 중 11예에서 인슐린 분비능을 추적관찰 후 당뇨병 병형을 판정할 수 있었다.

Table 3. 공복 혈청 C-펩타이드 추적검사에 따른 각 군의 인슐린 분비능의 변화

진단시의 인슐린 분비능 (평균 C-펩타이드*, n(%))	추적검사시의 인슐린 분비능 (평균 C-펩타이드*, n(%))	
1군, 0.46 14 (17.1%)	1-1군, 0.31, 12 (14.6%)	} 31 (37.8%)
	2-1군, 0.38, 13 (15.9%)	
	3-1군, 0.42, 6 (7.3%)	
2군, 0.88 29 (35.4%)	1-2군, 0.77, 2 (2.4%)	} 20 (24.4%)
	2-2군, 0.83, 11 (13.4%)	
	3-2군, 0.98, 7 (8.5%)	
3군, 1.98 39 (47.5%)	2-3군, 1.46, 5 (6.1%)	} 31 (37.8%)
	3-3군, 2.03, 26 (31.7%)	

* : ng/mL

3. 당뇨병 진단시 인슐린요구형이었던 2군에서의 임상경과의 비교

처음 진단 당시에 공복 혈청 C-펩타이드가 0.6~1.2 ng/mL로 인슐린 분비능이 중간형이었던 2군 환자 29예 중 13예(44.8%)에서 추적관찰 후에 인슐린 분비능이 감소되었고 5예(17.3%)에서는 인슐린 분비능이 오히려 증가하여 이와 관련된 요인을 찾아보고자 2-1군, 2-2군, 2-3군간의 처음 진단당시의 임상 및 면역유전학적 인자를 비교하였다(Table 4). 최대체질량지수는 2-1군, 2-2군에 비해 2-3군이 높았으며 (20.3 ± 1.4 , 22.9 ± 2.6 vs. 28.4 ± 1.8 kg/m², p<0.01) HbA_{1c}는 2-3군이 2-1군, 2-2군에 비해 유의하게 낮았다(7.9 ± 1.5 vs. 13.3 ± 5.6 , 16.7 ± 5.8 %, p<0.01). 그러나 진단시 연령, 체질량지수, 발병시 체중감소 및 가족력의 유무, 공복 혈당, 추적관찰시 혈당조절 정도, 자극 후 혈청 C-펩타이드의 증가량은 각 군간에 차이가 없었다(Table 4). 항GAD항체 양성률은 2-3군에서 2-1군, 2-2군에 비해 낮은 경향을 보였으나 통계

적인 차이는 없었다(Table 4).

4. 당뇨병 진단시 인슐린 분비능이 보존되었던 3군에서의 임상경과의 비교

처음 진단 당시에 공복 혈청 C-펩타이드가 1.2 ng/mL이상으로 인슐린 분비능이 보존되어 인슐린 의존형 시기를 가졌던 3군 환자 39예 중 13예(33.3%)에서 추적관찰 후에 인슐린 분비능이 감소되었는데 이와 관련된 요인을 찾아보고자 3-1군, 3-2군, 3-3군간의 처음 진단당시의 임상 및 면역유전학적 인자를 비교하였다(Table 5). 진단 당시의 체질량지수와 최대체질량지수는 3-2군, 3-3군에 비해 3-1군에서 낮았다(17.5 ± 1.2 vs. 23.7 ± 5.8 , 24.9 ± 3.5 kg/m², p<0.001, 21.4 ± 1.2 vs. 27.2 ± 6.4 , 28.2 ± 4.9 kg/m², p<0.01). 진단시 연령, 발병시 체중감소 및 가족력의 유무, 공복 혈당 및 HbA_{1c}는 각 군간에 차이가 없었다(Table 5). 처음 진단당시 자극 후 혈청 C-펩타이드의 증가량은 3-1군에서 0.16 ± 0.22 ng/mL로 6예 모두에서 0.5이하이었고 3-2군과 3-3군의 증가량 $0.67 \pm$

Table 4. 2군에서 추적관찰 후 인슐린 분비능의 변화와 초진단시 임상 및 면역유전학적 특성

	2-1군 (n=13)	2-2군 (n=11)	2-3군 (n=5)
진단시 연령 (세)	18.8±4.8	23.9±7.5	20.6±5.2
성별 (남/여)	3/10	8/3	4/1
체질량지수 (kg/m ²)	18.2±1.7	19.6±2.5	22.5±4.5
최대체질량지수 (kg/m ²)	20.3±1.4*	22.9±2.6*	28.4±1.8*
발병시 체중감소# (%)	8 (69.2)	4 (63.6)	2 (40.0)
케톤산증의 병력 (%)	4 (34.6)	4 (63.6)	1 (20.0)
가족력 (%)	2 (15.4)	6 (54.5)	1 (20.0)
공복 혈당 (mmol/L)	19.0±18.5	16.0±6.7	18.2±6.0
HbA _{1c} (%)	13.3±5.6*	16.7±5.8*	7.9±1.5*
공복 혈청 C-펩타이드 (ng/mL)	0.80±0.22	0.96±0.13	0.90±0.22
자극후 C-펩타이드의 증가량	0.38±0.48	0.59±0.62	0.37±0.47
항GAD항체 (%)	5/9 (55.6)	3/8 (37.5)	0/1 (0.0)
HLA-DR2 (%)	0/10 (0.0)	1/11 (9.1)	0/3 (0.0)
HLA-DR3 (%)	0/10 (0.0)	0/11 (0.0)	0/3 (0.0)
HLA-DR4 (%)	7/10 (70.0)	7/11 (63.6)	2/3 (66.7)

평균±표준편차

: 발병전보다 10%이상의 체중감소를 보인 경우

* : p<0.01

Table 5. 3군에서 추적관찰 후 인슐린 분비능의 변화와 초진단시 임상 및 면역유전학적 특성

	3-1군 (n=6)	3-2군 (n=7)	3-3군 (n=26)
진단시 연령 (세)	19.3±5.3	23.6±8.4	24.3±7.4
성별 (남/여)	5/1	4/3	20/6
체질량지수 (kg/m ²)	17.5±1.2*	23.7±5.8*	24.9±3.5*
최대체질량지수 (kg/m ²)	21.4±1.2*	27.2±6.4*	28.2±4.9*
발병시 체중감소# (%)	5 (83.3)	5 (71.4)	16 (61.5)
케톤산증의 병력 (%)	2 (33.3)	1 (14.3)	3 (11.5)
가족력 (%)	1 (16.7)	6 (85.7)	13 (50.0)
공복혈당 (mmol/L)	12.2±3.1	16.3±11.3	12.6±6.7
HbA _{1c} (%)	11.5±1.6	14.1±5.1	11.3±3.4
공복 혈청 C-펩타이드 (ng/mL)	1.81±0.44	1.75±0.23	2.08±0.77
자극후 C-펩타이드의 증가량	0.16±0.22*	0.67±0.74*	1.54±1.15*
항GAD항체 (%)	3/5 (60.0)**	3/4 (75.0)**	1/21 (4.7)**
HLA-DR2 (%)	1/6 (16.7)	0/4 (0.0)	0/16 (0.0)
HLA-DR3 (%)	1/6 (16.7)	2/4 (50.0)	2/16 (12.5)
HLA-DR4 (%)	3/6 (50.0)	2/4 (50.0)	10/16 (62.5)

측정치±표준편차

: 발병전보다 10%이상의 체중감소를 보인 경우

* : p-value < 0.01

** : p-value < 0.05

0.74 ng/mL와 1.54±1.15 ng/mL에 비해 의미있게 낮았다 (p<0.01). 일부에서 시행한 항GAD항체 양성률 (4.7% vs 60.0%, 75.0%, p<0.05)은 3-3군에서 다른 군에 비해 낮았으며 HLA-DR2, 3, 4빈도는 각 군간에 스가 적어 통계적으로 유의한 차이를 볼 수 없었다.

고 찰

당뇨병의 병형은 발병당시의 임상양상¹⁾, 혈청 C-펩타이드 및 면역유전학적 표지자 등을 기준으로 고려하여 분류할 수 있다. 1997년 미국당뇨병학회에서는 1형과 2형 당뇨병, 원인이 뚜렷한 2차성 당뇨병과 임신성 당뇨병으로 구분하였고 1형 당뇨병은 췌장의 베타세포에 대한 자가면역항체의 유무에 따라 면역 매개성 당뇨병과 특발성 당뇨병으로 구분하였다²⁾. 그러나 일부에서는 당뇨병 진단 당시 및 환자를 추적관찰하여 보면 임상양상이 다소 변하여 1형과 2형을 쉽게 구별하기 어려운 경우가 있다^{3,4)}. 특히 젊은 연령의 당뇨병

환자에서 발병초기에 인슐린 분비능이 보존되어 있다가 일정기간이 경과하면서 1형 당뇨병으로 전환되는 소위 지진형 당뇨병 또는 1.5형 당뇨병이 상당수 있다고 생각되어 왔다^{9,10)}. 성인에서 발생한 1형 당뇨병의 경우 소아의 경우와는 달리 당뇨병 발병 후 진단시까지 발병양상이 완만하여 비교적 긴 기간이 걸리고 진단시 췌장 베타세포의 인슐린 분비능이 어느 정도 보존되는 것으로 알려져 있다¹¹⁾. 국내의 보고를 보면, 진단 당시 1, 2형 구분이 곤란하였던 비전형적 당뇨병이 15세에서 40세의 젊은 당뇨병 환자 중 많게는 70%로 보고하였고¹²⁾ 이 등¹³⁾의 연구에서는 54%의 환자가 처음에 인슐린비의존형 당뇨병으로 진단 받았으나 수개월에서 수년이 경과되면서 인슐린 의존형으로 진행함을 보고하였다.

본 연구에서는 진단 당시 공복 혈청 C-펩타이드를 기준으로 부분적 인슐린 결핍으로 생각된 비전형적 당뇨병 환자 (2군, 인슐린요구형)가 전체 82예 중 29예로 35.4%에 달했으며 이들의 대부분에서 진단당시 병형

구분이 곤란하였고 일정 기간 경과 후에 혈청 C-펩타이드의 추적검사를 통해 13예(44.8%)는 인슐린의존형이었고 5예(17.3%)는 기저 C-peptide 치의 상승을 보였다. 그리고 나머지 11예(37.9%)는 변화를 보이지 않아 병형 구분이 곤란하였다.

진단당시의 공복 혈청 C-펩타이드에 따른 세 구간(Classification I, 1군, 2군, 3군)의 임상 및 면역유전학적 특성을 비교한 결과 1군은 1형 당뇨병의 양상을 보였고 3군은 대부분에서 2형 당뇨병의 양상을 나타낸 반면, 2군은 대부분이 중간형태를 취하였는데 진단당시의 체질량지수, 최대체질량지수, 식후 2시간 혈청 C-펩타이드, 혈당조절 여부, 진단시 인슐린 사용 여부, 가족력에 있어 1, 3군에 비하여 통계적으로 의미있는 차이를 보였다. 본 연구에서는 추적검사의 공복 혈청 C-펩타이드 변화에 따라 재분류하였는데(Classification II, 1-1군~3-3군) 추적관찰시에 공복 혈청 C-펩타이드가 0.6 ng/mL 이하로 변화한 세 군(Classification II, 1-1군, 2-1군, 3-1군)의 환자 31예는 임상적으로 모두 1형 당뇨병으로 판단되었다. 이들 세 구간의 임상 및 면역유전학적 특성은 처음 진단당시의 공복 혈청 및 식후 2시간 혈청 C-펩타이드 이외에는 진단당시의 연령, 체질량지수 및 입원당시 인슐린 사용 여부, 당뇨병의 가족력 등이 통계학적인 차이를 나타내지 않았는데 이러한 결과는 이 등¹³⁾이 성인형 인슐린의존형 당뇨병 환자를 대상으로 한 연구결과와도 부합된다.

추적관찰 후 인슐린의존형이었던 1군은 진단시 14예(17.1%)에서 31예(37.8%)로 상당수 증가하였고, 인슐린요구형으로 분류된 2군 환자는 29예(35.4%)에서 20예(24.4%)로 감소하였으며 인슐린 분비능이 보존된 3군 환자는 진단시 39예(47.5%)에서 31예(37.8%)로 감소하여 전반적으로 인슐린 분비능이 시간경과에 따라 감소함을 알 수 있었다.

본 연구에서 진단시에는 인슐린 분비능이 비교적 보존되어 있다고 생각되었던 환자(3군) 39예 중 26예(66.7%)는 지속적으로 공복 혈청 C-펩타이드가 1.2 ng/mL 이상이었으나(3-3군) 13예(33.3%)에서 추적검사시 공복 혈청 C-펩타이드가 감소하였는데(3-1군, 3-2군) 이들 사이에 인슐린 분비능 저하의 예측

인자를 알아보기 위해 3-1군, 3-2군, 3-3군간의 진단당시 임상 및 면역유전학적 지표를 비교하였다. 3-1군에서 체질량지수와 최대체질량지수가 각각 $17.5 \pm 1.2 \text{ kg/m}^2$, $21.4 \pm 1.2 \text{ kg/m}^2$ 으로 유의있게 감소되어 있어 3-1군에서 인슐린 분비능의 감소가 영양결핍과 관련이 있을 가능성도 생각할 수 있다^{3,14)}.

GAD (glutamic acid decarboxylase)는 췌장 베타세포의 표적항원(자가항원)의 일종으로 제1형 당뇨병 환자의 체액성 면역이상 표지자로 알려져있다^{15,16)}. 본 연구에서 항GAD항체 양성률은 발병시 분류한 1군, 2군, 3군간에 유의한 차이가 없었으나(70%, vs 37.5%, 35.0%) 인슐린 분비능이 보존되었던 3군 39예에서 혈청 C-펩타이드의 추적검사시 재분류한 3-1군과 3-2군에서 각각 60% (3/5), 75% (3/4)로 3-3군의 9.1% (1/16)에 비해 유의하게 높음을 알 수 있었다. 이는 진단시에 인슐린 분비능이 보존되어 있어도 시간경과에 따라 인슐린 분비능이 저하되는 환자에서 췌장 베타세포의 자가면역적 파괴가 관련됨을 보여주는 것으로 생각된다.

C-펩타이드는 1970년 Rubenstein 등^{18,19)}에 의해 소변에서 방사면역측정법이 가능해 지면서 췌장 베타세포의 인슐린 분비능을 나타내는 지표로 이용되어왔는데 공복 혈청 C-펩타이드는 개인차가 있을 수 있고²⁰⁾ 측정당시의 공복 혈당²¹⁾이나 치료방법²²⁾에 따라 변할 수 있는 단점이 있다. 본 연구에서 진단당시 혈청 C-펩타이드는 공복 혈당이 $231.8 \pm 161.1 \text{ mg/dL}$ 로 대부분의 환자가 혈당이 높은 상태에서 측정되었으나 처음 분류한 세 구간에 혈청 C-펩타이드 측정시 공복 혈당의 차이가 없었고 추적관찰 기간의 차이가 없어 이를 비교하는데는 무리가 없었을 것으로 생각하였다. 자극 후 혈청 C-펩타이드(식후 2시간 또는 글루카곤 자극 후)는 췌장 베타세포에서 새로 합성된 인슐린의 양과 생리적인 식사 자극에 대한 인슐린 분비를 반영하기 때문에 2형 당뇨병 환자에서 향후 치료방향의 결정에 있어 인슐린의 필요성을 예측하는데 참고가 될 수 있다고 생각된다²³⁾.

이러한 방법을 근거로 인슐린 분비능의 정도를 나타내는 혈청 C-펩타이드에 의한 당뇨병의 병형 분류가 여러 연구를 통해 시도되었는데 저자들마다 차이를 보

이나 대개는 공복시 0.4~0.6 ng/mL이하, 글루카곤 자극 후 1.0~1.8 ng/mL이하가 인슐린의존형의 기준으로 받아들여지고 있다^{24~26}. 본 연구에서는 진단당시 분류 기준으로 인슐린의존형은 공복 혈청 C-펩타이드를 0.6 ng/mL이하, 인슐린비의존형은 1.2 ng/mL 이상을 각각 택하였는데 국내외의 다른 연구자들과는 기준을 1.2 ng/mL로 선택한 이유는 본 연구의 대상 환자에서 진단당시의 공복 혈청 C-펩타이드가 1.0 ng/mL이상이면서도 임상적으로는 1형 당뇨병이 의심되는 환자가 상당수 있었고, 추적관찰시의 당뇨병형을 기준으로 상대 작용특성 곡선(ROC curve)을 그려 2형 당뇨병의 구분에 민감도와 특이도가 가장 높은 cut off point가 1.2 ng/mL임을 확인하였기 때문이다.

흥미로운 점은 혈청 C-펩타이드 추적검사에 3-1군에서 3-3군에 비해 진단당시 자극 후 혈청 C-펩타이드의 증가량이 의의있게 낮았던 점이다. 즉 자극 후 혈청 C-펩타이드 증가량의 평균이 3-1군에서는 0.16 ± 0.22 ng/mL, 3-2군에서 0.67 ± 0.74 ng/mL, 3-3군에서 1.54 ± 1.15 ng/mL로 통계적으로 3-1군에서 3-3군에 비해 의의있게 낮았는데 이는 3-1군에서 췌장 베타세포에서 새로 합성되는 인슐린이 적었음을 의미하며, 처음 진단시에는 인슐린 분비능이 보존된 환자에서 향후 인슐린 분비능의 감소를 예측하는 좋은 지표가 될 수 있음을 알 수 있었다. Di Bonito 등²⁷)은 처음 진단시 병형 구분이 불가능했던 35세 미만의 54예를 대상으로 3년 이상 전향적인 연구를 시행하여 공복 및 자극 후 혈청 C-펩타이드와 췌장 소도 세포질항체, 용해성 CD8 항원을 추적 측정하였는데 이들 중 31예(57.4%)에서 인슐린 치료를 필요로 하여 인슐린 치료가 필요치 않았던 23예(42.6%)에 비해 통계적으로 용해성 CD8 항원의 농도가 유의하게 높고 췌장 소도세포질항체 양성률의 빈도가 높았으며 자극 후 혈청 C-펩타이드의 농도가 낮았음을 보고하면서 이들이 젊은 당뇨병 환자에서 인슐린 치료의 예측 지표가 된다고 하였다. 본 연구에서는 자극 후 혈청 C-펩타이드의 증가량, 항GAD항체, 체질량지수, 요중 케톤체 검출이 처음 진단시에 인슐린 분비능이 보존된 환자에서 나중에 인슐린 분비능의 감소를 예측할 수 있는 지표가 됨을 알 수 있었다. 따라서 이러한 지표를 토대로 발병당

시에 인슐린 분비능이 보존된 일부 1형 당뇨병 환자를 예측하고 적극적인 인슐린 치료를 통해 췌장 베타세포 기능을 보존하려는 노력이 필요할 것으로 생각되고 새로 발병한 젊은 연령의 당뇨병 환자에서 인슐린 분비능에 따라 병형의 구분이 모호한 경우가 상당수 있으며 이들에서 기간이 경과함에 따라 병형의 판단 기준도 변화될 수 있으므로 향후 당뇨병의 병형 판단 기준에 임상경과의 관찰이 필요할 것으로 생각된다.

요 약

연구 배경: 젊은 연령(15~35세)에서 진단된 지 1년 이내의 당뇨병 환자를 대상으로 임상 및 면역유전학적 인자와 더불어 공복 및 식후 혈청 C-펩타이드를 일정기간 후에 다시 측정하여 췌장 베타세포의 인슐린 분비능의 변화양상을 관찰하고 인슐린 분비능의 급격한 변화를 보이는 일부 환자에서 인슐린 분비능의 변화를 예측하고 병형 분류에 영향을 주는 임상 및 면역유전학적 요인을 찾아보고자 하였다.

방법: 본 연구에서는 젊은 연령의 당뇨병 환자 82예(남;46, 여;36)를 대상으로 처음 입원당시의 공복 혈청 C-펩타이드에 따라 환자를 세 군으로 분류하였고(Classification I, 1군, 0.6 ng/mL미만, 2군, 0.6 ng/mL 이상 1.2 ng/mL미만, 3군, 1.2 ng/mL이상) 추적검사를(평균 3.7년, 1.5~10년)의 공복 혈청 C-펩타이드에 따라 대상 환자를 재분류하여(Classification II) 인슐린 분비능의 변화를 관찰하고 이에 따른 환자군간 임상 및 면역유전학적 특성을 비교하였다.

결과: 1. 처음 진단당시의 공복 혈청 C-펩타이드에 따라 대상 환자를 세 군으로 분류하여 인슐린 분비능을 본 결과 처음 진단당시 1군은 14예(17.1%), 2군은 29예(35.4%), 3군은 39예(47.5%)이었다. 2. 3군에서 1, 2군에 비해 입원 당시의 체질량지수(p<0.01) 및 최대체질량지수(p<0.01), 당뇨병의 가족력(p<0.05), 자극 후 혈청 C-펩타이드의 증가량(p<0.01)이 높았으며 입원시의 인슐린 사용(p<0.01), 당뇨병성 케톤산증의 병력(p<0.01)은 통계적으로 유의하게 낮았다. 진단시 연령, 성별, 발병시 체중감소, HbA_{1c}, 항GAD항체 양성률과 HLA-DR형은 각 군간에 차이가 없었다. 3. 추

적관찰 후 1군은 진단시 14예에서 31예(37.8%)로 증가하였고, 인슐린요구형으로 분류된 2군 환자는 29예에서 20예(24.4%)로 감소하였으며 인슐린 분비능이 보존된 3군 환자는 진단시 39예에서 31예(37.8%)로 감소하여 전반적으로 인슐린 분비능이 감소하는 양상이었다. 4. 추적관찰시 인슐린 분비능의 변화를 기준으로 환자를 재분류한 결과 (Classification II) 1군 환자는 모두 1형 당뇨병으로 판정되었고 2군이었던 환자 29예 중 13예(44.8%)는 인슐린 분비능이 감소하여 모두 1형 당뇨병으로 판정되었다. 11예(37.9%)는 인슐린 분비능의 변화를 보이지 않았으며 5예(17.3%)는 인슐린 분비능이 오히려 호전되었다. 5. 발병시 3군으로 인슐린 분비능이 보존되어 있던 39예 중 6예(15.4%)에서 인슐린 분비능이 심하게 감소하였는데 이들 모두는 임상적으로 1형 당뇨병으로 판정되었다. 7예(17.9%)는 추적관찰 후에 인슐린 분비능이 감소하여 인슐린 요구형으로 이행하였으며 인슐린 분비능이 지속적으로 보존된 26예(66.7%)는 추적관찰시에 병형 구분이 어려웠던 3예를 제외하고 모두 2형 당뇨병으로 판정되었다. 6. 3군 환자에서 시간 경과에 따라 인슐린 분비능 감소를 예측할 수 있는 지표는 진단시 낮은 체질량지수, 낮은 자극 후 혈청 C-펩타이드의 증가량과 항GAD항체 양성 등이었다.

결론: 새로 발병한 젊은 연령의 당뇨병 환자에서 인슐린 분비능에 따라 분류할 때 병형의 구분이 모호한 경우가 상당수 있으며 이들에서 기간이 경과함에 따라 병형의 판단 기준도 변화될 수 있으므로 향후 당뇨병의 병형 판단 기준에 임상경과의 관찰이 필요할 것으로 생각된다. 또한 발병시 인슐린 분비능이 보존된 환자에서 자극 후 혈청 C-펩타이드의 증가량이 향후 인슐린 분비능의 감소 여부를 예측할 수 있는 하나의 지표가 됨을 알 수 있었다.

= Abstract =

Follow-up Study of Clinical and Immunogenetic Characteristics and Basal C-peptide in Korean Young Age Onset Diabetic Patients

Hyun Soo Kim, M.D., Churl Woo Ahn, M.D., Jin Wook Kweon, M.D., Chang Kyung Hee, M.D., Suk Won Park¹, M.D., Soo Yon Nam, M.D., Jae Hyun Nam, M.D., Young Duk Song, M.D., Sung Kil Lim, M.D., Kyung Rae Kim, M.D., Hyun Chul Lee, M.D., Deok Hee Kim², M.D. and Kap Bum Huh

Department of Internal Medicine and Department of Pediatrics Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea²

Department of Internal Medicine, Chungmoon Medical College¹

Background: This study was undertaken to observe the changes of basal C-peptide level and to compare the clinical and immunogenetic characteristics in newly diagnosed young age-onset diabetics in Korea. We studied predictors effecting the change of insulin secretory capacity in these patients.

Methods: 82 newly diagnosed young diabetic patients (mean age; 23.0±7.1, M:F=46:36) were divided into 3 groups according to the initial fasting serum C-peptide level (Classification I, group 1; C-peptide < 0.6 ng/mL, group 2; 0.6 ng/mL ≤ C-peptide < 1.2 ng/mL, and group 3; 1.2 ng/mL ≤ C-peptide) and reclassified by the follow-up (mean follow-up; 3.7 years) fasting serum C-peptide level.

Results: According to the initial fasting serum C-peptide level, 17.1% (14/82) of the patients were classified as group 1, 35.4% (29/82) as group 2, and 47.5% (39/82) as group 3. In group 3, body mass index (BMI, p<0.01) and maximal BMI (p<0.01) at onset, family history of diabetes (p=0.01) and

stimulated C-peptide increment were significantly higher than those in group 1 and 2. Presence of urine ketone ($p < 0.01$), history of diabetic keto-acidosis ($p < 0.01$), and frequency of insulin therapy at diagnosis ($p < 0.01$) were significantly lower than those in group 1 and 2. No significant differences in onset age, sex, weight loss at onset, HbA_{1c}, anti GAD antibody and HLA-DR were found among the 3 groups.

After certain follow-up periods, 37.8% (31/82) of the patients were reclassified as group 1, 24.4% (20/82) as group 2, and 37.8% (31/82) as group 3 according to the follow-up fasting serum C-peptide level (classification II). All of the patients in group 1 in classification I were reclassified as group 1 in classification II. In group 2, 44.8% were reclassified as group 1 and 17.3% were reclassified in group 3. In group 3, 15.4% (6/39) of patients showed a significant decrease in insulin secretory capacity and were reclassified as type I diabetes, and their predictors for decreased insulin secretory capacity were low BMI at onset, low stimulated C-peptide increment, and antiGAD antibody.

Conclusion: Our study showed that classification of newly diagnosed young diabetics by fasting C-peptide level is not always easy. Therefore follow-up measurement of C-peptide and consideration of clinical characteristics are needed in discriminating the type of diabetes in these groups of diabetics in Korea.

Key Words: Young age onset diabetics, C-peptide, Follow-up study

참 고 문 헌

1. National Diabetes Data Group: *Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and other categories of glucose intolerance.* *Diabetes*

- 28:1039-1057, 1979
2. The 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* 20:1183-1197, 1997
3. 허갑범, 김현만, 임승길, 이은주, 김도영, 김경래, 이현철: *한국인에서의 비전형적 당뇨병.* *대한내과 학회지* 33:762-770, 1987
4. 민헌기: *한국인 당뇨병의 임상적 특성.* *당뇨병* 16:163-174, 1992
5. 김용태, 송영기, 송재훈, 이기업, 이문호: *당뇨병 병형분류에 있어서 공복상태 및 glucagon 자극 후 혈청 C-peptide 및 24시간 요중 C-peptide의 유용성.* *당뇨병* 14:185-189, 1990
6. 이기업, 류진숙, 김용태, 송영기, 김기수, 이문호: *혈청 C-peptide치와 비만도에 의한 한국인 당뇨병의 병형 분류.* *대한내과학회지* 42:315-321, 1992
7. 박용수, 김원배, 홍성관, 김용성, 이문규, 김성연, 조보연, 이홍규, 고창순, 민헌기, 이병두: *당뇨병 치료방법의 결정 지표로서 혈장 C-peptide치의 유용성.* *대한의학협회지* 34:655-665, 1991
8. 김상욱, 이기업, 정상식, 김형호, 박중열, 김기수, 이문호: *혈청 C-peptide치로 정의한 한국인 인슐린 의존형 당뇨병 환자의 임상상.* *대한내과학회지* 45:781-787, 1993
9. Groop LC, Bottazzo GF, Doniach D: *Islet Cell Antibodies identify latent type I diabetes in patients aged 35-75 years at diagnosis.* *Diabetes* 35:237-241, 1986
10. Kobayashi T, Nakanishi K, Sugimoto T, Itoh T, Murase T, Kosaka K, Tsuji K: *Maleness as risk factor for slowly progressive IDDM.* *Diabetes Care* 12:7-11, 1989
11. Karjalainen J, Salmela P, Ilonen J, Surcel HM, Knip M: *A comparison of childhood and adult type I diabetes mellitus.* *N Engl J Med* 320: 881-886, 1989
12. 손현석, 윤헌규, 김성운, 양인명, 김진우, 김영설,

- 김광원, 최영길: 40세 이하 한국인 당뇨병의 병형 분류. *대한내과학회지* 42:670-676, 1991
13. 이병두, 이기업, 류형준, 박성우, 최동섭, 한훈, 김금룡, 신찬수, 박용수, 박경수, 이홍규, 고창순, 민현기: 한국인 성인 인슐린의존성 당뇨병의 일부 면역유전학적 특성 및 임상적 이형성. *당뇨병* 16: 25-34, 1992
 14. Huh KB, Lee HC, Kim HM, Cho YW, Kim YL, Lee KW, Lee EJ, Lim SK, Kim DH, Yoon JW: *Immunogenetic and nutritional profile in insulin-using youth-onset diabetics in Korea. Diabetes Res Clin Pract* 16:63-70, 1991
 15. Baekkeskov S, Aanstoot HJ, Christgau, Reetz A, Solimena S, Cascalho M, Folli F, Richten-Olesen, DeCamilli P: *Identification of the 64KD autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. Nature* 347:151-156, 1990
 16. Rowley JH, Mackay IR, Chen Q, Knowles WJ, Zimmet PZ: *Antibodies to glutamic acid decarboxylase discriminate major types of diabetes mellitus. Diabetes* 41:548-551, 1992
 17. Atkinson MA, Maclaren NK, Sharp DW, Lacy PE, Riley WT: *64,000 Mr autoantibodies as predictors of Insulin-Dependent diabetes. Lancet* 335:1357-1360, 1990
 18. Horwitz DL, Rubenstein AH, Katz AI: *Quantitation of human pancreatic beta-cell function by immunoassay of C-peptide in urine. Diabetes* 25:30-35, 1977
 19. Kuzuya T, Matsuda A, Saito T, Koshida S: *Human C-peptide immunoreactivity in blood and urine evaluation of radioimmunoassay method and its clinical application. Diabetologia* 12:511-518, 1975
 20. Bonser AM, Garcia-webb P: *C-peptide measurement and its clinical usefulness. Ann Clin Biochem* 18:200-206, 1981
 21. Faber OK, Binder C: *C-peptide response to glucagon: a test for the residual β -cell function in Diabetes Mellitus. Diabetes* 26:605-610, 1977
 22. Madsbad S: *Prevalence of residual β -cell function and its metabolic consequences in type I diabetes. Diabetologia* 24:141-147, 1983
 23. Madsbad S, Krarup T, McNair P, Christiansen C, Faber OK, Transbol I, Binder C: *Practical clinical value of the C-peptide response to glucagon stimulation in the choice of treatment in diabetes mellitus. Acta Med Scand* 210:153-156, 1981
 24. 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* 11:531-537, 1988
 25. Gjesing 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: 305-311, 1989
 26. Gjesing HJ, Reinholdt B, Pederson O: *The plasma C-peptide and insulin response to stimulation with intravenous glucagon and a mixed meal in well-controlled type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: Dependency on acutely established hyperglycemia. Diabetologia* 32:858-863, 1989
 27. Di Bonito P, De Bellis A, Capaldo B, Turco S, Coligliano G, Pace E, Bizzarro A: *Soluble CD8 antigen, stimulated C-peptide and islet cell antibodies are predictors of insulin requirement in newly diagnosed patients with unclassifiable diabetes. Acta Diabetol* 33:220-224, 1996