

산·학·연 논문

한국 당뇨병의 실태

Clinical Characteristics of Diabetes Mellitus in Korea

윤건호 (Kun-Ho Yoon)

가톨릭의과대학 내과학교실

서론

당뇨병은 혈중 포도당 농도가 증가된 질병 모두를 통칭하는 질환 군이다. 당뇨병을 일으킬 수 있는 원인은 많으며 이에 따라 당뇨병의 임상상도 매우 다양한 양상을 보인다. 당뇨병의 분류 역시 병의 생리적 상태 혹은 병인에 따라 다양하게 분류되는데 임상에서 보는 모든 환자를 손쉽게 명확하게 분류하는 것은 어렵다. 1979년 미국 NDDG (national diabetes data group)는 당뇨병을 인슐린 의존형 당뇨병(제1형)과 인슐린 비의존형 당뇨병(제2형 당뇨병), 임신성 당뇨병, 영양 실조형 당뇨병 및 기타 형태의 당뇨병으로 분류하였다. 그리고 정상인과 당뇨병의 사이 중간 범위를 내당능장애(IGT: impaired glucose tolerance)로 분류하여(1) 당뇨병의 위험 군으로 분류하였으나 환자들의 다양한 임상양상 때문에 적절한 분류에는 어려움이 있었다. 대규모 역학 연구 뿐 아니라 모든 임상연구를 수행하거나 환자의 적절한 치료를 위해서 명확하고 간결한 질병의 분류가 필수적이다. 이에 1997년 미국 당뇨병학회에서는 Table 1과 같은 분류 방법을 제시하였고(2) 이는 유럽에서도 호의적으로 평가한 바 있는데 이 분류는 병인에 기초를 두었다.

미국 당뇨병학회의 새로운 분류는 당뇨병을 크게 제1형, 제2형, 원인이 밝혀진 기타 형태의 당뇨병과 임신성 당뇨병 등 4가지로 분류하였다. 이중 제1형 당뇨병과 제2형 당뇨병은 그 기전이 일부 밝혀지고는 있으나 전체적인 원인이 명확히 규명되지 않은 원발성 당뇨병들이다. 제1형 당뇨병은 자가면역기전에 의한 당뇨병 즉 여러 가지 자가항체(예를 들어 인슐린 자가항체, GAD 항체, IA-2 혹은 IA-2 β , 췌도세포 항체 등등)들이 혈중에서 검출되는 당뇨병으로 극히 일부에서는 자가 항체들이 검출되지 않으나 심한 인슐린 의존상태를 보이는 경우 이를 특발성(idiopathic) 제1형 당뇨병으로 구분하였다. 제2형 당뇨병은 당뇨병 환자의 대부분을 차지하는 질환으로 이전에 성인형 당뇨병, 인슐린 비의존형 당뇨병 등으로 명명되던

당뇨병의 형태이다. 제2형 당뇨병의 병 기전은 인슐린 저항성과 인슐린 분비결함으로 알려져 있으나 어느것이 주된 원인인지 어떠한 임상경과를 밟는지는 현재 규명되지 못하고 있다. 임상상을 보면 자가면역질환의 증거가 없고 인슐린 저항성과 인슐린 분비결함을 동시에 보이며 지역별 종족별로 많은 임상상의 다양성을 보인다. 세번째 군으로 기타 형태의 당뇨병은 당뇨병의 병인이 확실히 규명되었거나 다른 질병과 연관된 형태의 당뇨병들이다. 그러나 이 군에 속하는 환자가 많지 않으므로 전체 당뇨병 환자에서 차지하는 비중은 크지 않다. 마지막으로 임신성 당뇨병은 임신 중 처음 진단된 당뇨병 환자로서 일반 당뇨병과는 다른 진단 기준을 가지고 진단되며 분만 후 대다수에서 고혈당이 개선되는 것으로 알려져 있다. 그러나 시간이 경과됨에 따라 제2형 당뇨병으로 이환 될 위험이 높고 고혈당이 개선된 후에도 관리가 필요하므로 별개의 군으로 분류하였다.

본란에서도 미국 당뇨병학회가 제시한 새로운 분류에 기초하여 우리나라 당뇨병 환자의 실태와 특성을 소개하고자 한다. 우리나라 당뇨병 환자가 서구와 다른 특징들을 요약하면 낮은 제1형 당뇨병의 발병률, 매우 급격한 제2형 당뇨병 환자의 증가 및 제2형 당뇨병 환자의 임상적 특징 즉 비만하지 않으며, 인슐린 분비결함의 정도가 상대적으로 심한 제2형 당뇨병 환자가 많은 것으로 요약할 수 있다. 이 세가지 특징을 순서대로 서구 당뇨병 통계자료와 비교하여 소개하겠다.

제1형 당뇨병의 낮은 발생률

국내 제1형 당뇨병의 발생률은 백인과 비교하여 매우 낮은 것으로 보고되고 있다. 1985년부터 1987년까지 서울 지역 15세 미만 아동에서 제1형 당뇨병의 연간 발생률은 인구 100,000명당 0.70명으로 보고된 바 있다(3). 50% 이상의 환자가 10~14세에 발병하였으며 겨울에 호발하였다. 1994년에는 대한 당뇨병학회에서 당뇨병의 전국적인 등

Table 1. Etiologic classification of diabetes mellitus by American diabetes association

- I. Type 1 diabetes¹⁾(β -cell destruction, usually leading to absolute insulin deficiency)
 A. Immune mediated B. Idiopathic
- II. Type 2 diabetes¹⁾(may range from predominantly insulin resistance with relative insulin deficiency to a predominantly secretory defect with insulin resistance)
- III. Other specific types
- A. Genetic defects of β -cell function
- | | |
|--|--------------------------------------|
| 1. Chromosome 12, HNF-1 α (MODY3) | 2. Chromosome 7, glucokinase (MODY2) |
| 3. Chromosome 20, HNF-4 α (MODY1) | 4. Mitochondrial DNA |
| 5. Others | |
- B. Genetic defects in insulin action
- | | |
|-------------------------------|-------------------------|
| 1. Type A insulin resistance | 2. Leprechaunism |
| 3. Rabson-Mendenhall syndrome | 4. Lipotrophic diabetes |
| 5. Others | |
- C. Diseases of the exocrine pancreas
- | | |
|--------------------|----------------------------------|
| 1. Pancreatitis | 2. Trauma/pancreatectomy |
| 3. Neoplasia | 4. Cystic fibrosis |
| 5. Hemochromatosis | 6. Fibrocalculous pancreatopathy |
| 7. Others | |
- D. Endocrinopathies
- | | |
|--------------------|-----------------------|
| 1. Acromegaly | 2. Cushing's syndrome |
| 3. Glucagonoma | 4. Pheochromocytoma |
| 5. Hyperthyroidism | 6. Somatostatinoma |
| 7. Aldosteronoma | 8. Others |
- E. Drug- or chemical-induced
- | | |
|---------------------------------|--------------------------|
| 1. Vacor | 2. Pentamidine |
| 3. Nicotinic acid | 4. Glucocorticoids |
| 5. Thyroid hormone | 6. Diazoxide |
| 7. β -Adrenergic agonists | 8. Thiazides |
| 9. Dilantin | 10. α -Interferon |
| 11. Others | |
- F. Infections
- | | |
|-----------------------|--------------------|
| 1. Congenital rubella | 2. Cytomegalovirus |
| 3. Others | |
- G. Uncommon forms of immune-mediated diabetes
- | | |
|-------------------------|-------------------------------------|
| 1. "Stiff-man" syndrome | 2. Anti-insulin receptor antibodies |
| 3. Others | |
- H. Other genetic syndromes sometimes associated with diabetes
- | | |
|---------------------------------|---------------------------|
| 1. Down's syndrome | 2. Klinefelter's syndrome |
| 3. Turner's syndrome | 4. Wolfram's syndrome |
| 5. Friedreich's syndrome | 6. Huntington's syndrome |
| 7. Laurence-Moon-Biedl syndrome | 8. Myotonic dystrophy |
| 9. Porphyria | 10. Prader-Willi syndrome |
| 11. Other | |

IV. Gestational diabetes mellitus(GDM)

¹⁾Patients with any form of diabetes may require insulin treatment at some stage of their disease. Such use of insulin does not, of itself, classify the patient.

록연구가 실시되었다. 그 결과 서울지역 15세 미만의 아동에서 제1형 당뇨병의 발생률은 연간 인구 십만명당 1.86명으로 1987년에 비하여 약간의 증가를 보였는데 증가는 특히 여아에서 두드러졌다(4, Table 2, Table 3).

세계 각국에서 보고되고 있는 제1형 당뇨병의 발생률과

위의 결과를 비교해 보면 한국은 제1형 당뇨병의 발생이 매우 낮은 나라임을 알 수 있다. 핀란드를 비롯한 북유럽 국가들의 제1형 당뇨병 환자 발생률은 인구 십만명당 연간 25~35명으로 세계에서 가장 높게 보고되고 있다. 영국과 미국은 인구 십만명당 약 10~20명 정도의 발생률을 보고

Table 2. Annual incidence of Korean type 1 diabetes in subjects younger than 15 years old per 100,000 population according to sex(95% Confidence interval)

	Data in Seoul (Ko et al.(3), 1985-1987)	Data in Korea (Lee et al.(4), 1994)
Total	0.70(0.55~0.89)	1.86(1.28~2.30)*
Male	0.58(0.42~0.90)	1.45(0.82~2.09)
Female	0.78(0.56~1.09)	2.16(1.35~2.98)*

*vs Data in Seoul p<0.05

Table 3. Annual incidence of type 1 diabetes per 100,000 population by age(Lee et al., 1994)

Onset age(years)	Incidence	95% confidence interval
0~4	0.37	0.16~0.57
5~9	0.60	0.35~0.84
10~14	2.08	1.63~2.53
15~19	1.37	1.03~1.72
20~24	0.96	0.67~1.24
25~29	0.95	0.66~1.24
Sum	1.08	0.95~1.21

하고 있으며, 반면 중국, 일본, 한국과 멕시코는 인구 십만 명당 1~2명의 발생률을 보고하여 세계에서 가장 낮은 발생률을 보고하고 있다(5). 발생률의 차이는 당뇨병 전체에서 제1형 당뇨병 환자가 차지하는 비율과도 연관되어 북유럽 국가들에서 제1형 당뇨병은 전체 당뇨병 환자의 약 30%를 차지하는 것으로 보고되고 있으며 미국에서는 전체 당뇨병 환자의 약 10%가 제1형 당뇨병으로 보고되고 있다. 반면 한국에서 전형적인 제1형 당뇨병 환자는 전체 환자의 1% 정도로 보고 있다.

급격한 제2형 당뇨병 환자의 증가

제2형 당뇨병은 최근 소아에서도 발생이 증가하는 것으로 추정되고 있으나, 대부분은 성인에서 발생하는 질환으

로, 한국인 당뇨병 환자의 약 90% 이상이 여기에 속할 것으로 생각된다. 한편 성인에서 발생하는 당뇨병의 대부분은 제2형 당뇨병이라 생각되며, 모든 성인 당뇨병 환자에서 제1형 당뇨병에 관계되는 자가항체를 측정할 국내 대규모 역학 조사 자료가 없으므로 성인 당뇨병에 대한 자료를 제2형 당뇨병의 자료로 간주하고 소개하도록 하겠다.

1) 한국 제2형 당뇨병의 유병률

이전에도 여러 역학조사가 있었으나 특정 인구 집단에서의 연구는 1971년에 처음으로 시행되었다. 전라북도 옥구군(도서 지방 제외)에서 10세 이상의 주민 134,238명중 18,156명이 조사되었다. 연구결과 10세 이상 주민의 당뇨병 유병률은 0.91%이었으며(남자 1.41%, 여자 0.42%), 30세 이상 주민의 당뇨병 유병률은 1.5%(남자 2.5%, 여자 0.7%)이었다(Table 4)(6).

1990년 처음으로 당뇨병에 대한 전국 규모의 체계적인 역학조사가 시행되었다. 표본 추출된 전국 190개 지역의 30세 이상 성인 25,967명중 20,047명을 검진하였다. 혈당은 자가혈당측정기를 이용하여 공복 혈당을 측정하였다. 조사 대상 중 3,055명이 경구당부하검사를 받았는데, 이를 토대로 전체 대상에서 당뇨병의 유병률을 추정하는 방법을 사용하였다. 공복 혈당이 120mg/dL 이상 또는 식후 2시간 혈당이 200mg/dL 이상인 경우 당뇨병으로 판정하였을 때, 당뇨병의 유병률은 7.9%이었다. 이를 1990년의 우리나라 인구를 표준 인구로 하여 연령 보정하였을 경우, 남자의 유병률은 4.6%, 여자의 유병률은 8.1%이었다(7).

세계보건기구의 표준화된 방법에 의한 역학 조사는 1993년 경기도 연천군에서 처음 실시되었다. 연천군 지역 2개 읍, 8개 면 전 지역을 대상으로 무작위 집단 표본조사를 실시하여 20개 부락의 30세 이상 성인 3,804명을 선택하였으나, 2,520명(66%)만이 12시간 공복을 확인 후 75g 포도당 경구당부하검사를 실시하였다. 세계보건기구 진

Table 4. Prevalence of diabetes in Korean subjects older than 40 years old

Author	Kim et al.(6)			Kim et al.(7)			Park et al.(8)			Shin et al.(9)
Article year	1971			1990			1993			1995
Age	Male	Female	Sum	Male	Female	Sum	Male	Female	Sum	Sum
30~39	0.6	0.5	0.5	2.6	5.0	4.0	4.3	2.8	3.4	4.8
40~49	2.0	0.5	1.2	5.2	8.2	6.8	6.9	6.3	6.6	8.1
50~59	3.6	0.4	2.0	6.7	11.2	9.2	15.0	10.5	12.4	14.2
60~69	4.4	2.0	3.0	7.8	12.7	10.7	15.5	10.3	12.5	18.8
≥70	6.2	-	2.0	6.2	10.7	9.0	13.5	12.4	12.9	20.7
Sum	2.5	0.7	1.5	5.1	8.7	7.9	10.6	7.9	9.1	12.8

단기준에 따른 제2형 당뇨병 유병률은 9.1%(남자 10.6%, 여자 7.9%), 내당능장애(impaired glucose tolerance, IGT) 유병률은 11.8%(남자 12.5%, 여자 11.3%)이었다. 이 경우 조사 당시 당뇨병이 있는 것을 알고 있었던 사람은 당뇨병으로 판명된 사람의 44%에 불과하였다. 연천군 지역 역학조사 결과, 당뇨병의 위험 인자는 허리/엉덩이 둘레비(중심성 비만), 혈청 중성지방 농도, 연령, 수축기혈압, 당뇨병 가족력, 거주 지역 특성(도시화의 정도)등으로 분석되었다(8).

1995년 동일 지역에서 역학조사를 다시 시행하였다. 현재 그 지역에 거주하는 것으로 확인된 30세 이상 성인 4,012명을 대상으로 하였지만, 실제 검진에 참여한 인원은 1,911명으로 참여율은 47.9%이었다. 결과 보정전 당뇨병 유병률은 12.8%이었다(Table 4). 이 결과를 1990년 우리나라 인구를 표준 인구로하여 보정할 경우 당뇨병과 내당능장애의 유병률은 각각 10.1%, 12.2%이었다(9).

1997년에는 전라북도 정읍군 지역에서 당뇨병에 대한 역학조사가 실시되었다. 이 지역에 거주하는 151,000명 중 무작위 집단 표본 추출을 이용하여 40세 이상 성인 1,791명을 선정하였다. 이 중 1,108명(61.9%)이 75g 포도당 경구당부하검사에 참여하였다. 세계보건기구의 진단 기준에 따른 당뇨병과 내당능장애 유병률은, Segi의 표준 세계 인구(1985년)로 보정할 경우, 각각 7.1%, 8.5% 이었다. 한편 1997년 미국 당뇨병 진단과 분류에 관한 전문위원회의 진단 기준에 따른 당뇨병과 내당능장애의 유병률은 각각 8.5%, 11.1%이었다. 이 경우에도 조사 당시 당뇨병이 있는 것을 알고 있었던 사람은 당뇨병으로 판명된 사람의 42%에 불과하였다. 당뇨병의 위험 인자로는 신체질량지수, 수축기혈압, 허리/엉덩이 둘레비, 당뇨병 가족력등이 제시되었다(10).

2) 한국 제2형 당뇨병의 발생률

1995년 경기도 연천군 지역에서 당뇨병의 발생률을 파악하기 위한 역학 조사가 실시되었다. 1993년 당뇨병이 없었던 2,266명의 대상 중 1,193명이 추적되었으며, 이들 중 67명이 경구당부하검사에 의해 당뇨병으로 확인되었다. 연간 발생률은 2.8%이었고, 1990년의 표준 인구로 보정한 연간 발생률은 2.5%(남자 3.2%, 여자 1.5%)이었다. 당뇨병의 발생률은 연령이 많을수록, 남자에서 더 높았다. 대상자의 54%만이 조사에 참여하여 과잉 평가의 가능성이 있으므로, 이 결과를 일반화시키기는 어렵지만, 전세계적으로 가장 높은 유병률을 보이는 피마인디언, 나우루족 등의 1.8%에 비교해 볼 때, 국내에서 당뇨병의 급속한 유

병률 상승을 설명할 수 있는 이유의 하나로 생각할 수 있다. 당뇨병의 발생과 관련된 인자로는 연령(가령), 남성, 포도당 부하 2시간 후 혈청 포도당 농도 등이었다(9).

3) 한국과 미국의 당뇨병 유병률 비교

미국의 당뇨병의 역학 조사 결과를 보아도 1958년 이후 지속적으로 당뇨병 환자의 수가 증가되는 양상을 보이고 있다. 미국 NDDG(National Diabetes Data Group)의 자료를 보면(5) 1958년에는 전인구의 약 1%가 당뇨병으로 진단되었으나 1993년에는 약 3.5%로 상당한 당뇨병 유병률의 증가를 보였다(Fig. 1). 이 자료는 특정 집단에서 당뇨병의 유병률을 알기 위한 조사의 자료가 아님으로 우리나라 자료와 비교하여 볼 때 당뇨병 유병률이 매우 낮은 데 이는 대상인구 전부를 경구당부하 검사로 진단하지 않고 당뇨병으로 현재 진단된 사람을 조사한 결과이기 때문이다. 미국내 다른 연구결과를 보면 진단된 당뇨병 환자의 수와 진단되지 않은 환자의 수가 거의 동일한 것으로 보고되고 있으므로 실제 당뇨병의 유병률은 이 자료의 약 두배로 생각하고 우리나라 자료와 비교해야 할 것이다. 왜냐하면 위에 소개한 우리나라 자료들은 모두 특정 인구집단을 대상으로 경구당부하검사를 실시한 자료이기 때문이다. 이렇게 생각하면 1958년 약 2%였던 미국내 당뇨병의 유병률이 1993년 약 7%로 3.5배 정도 증가되었다고 생각할 수 있다. 반면 우리나라에서는 1971년 1.5%였던 당뇨병의 유병율이 1995년에 12.8%로 약 10배에 가까운 유병률의 증가를 보였다. 이를 미국의 자료와 비교하면 약 반정도의 시간 동안 3배 정도의 증가를 보이고 있으며, 현재 우리나라의 당뇨병 유병율은 이미 미국을 앞지른 것으로도 추측할 수 있다. 이는 최근 우리나라의 급격한 경제성장과 더불어 과도히 증가된 생활 스트레스, 식생활의 무절제, 운

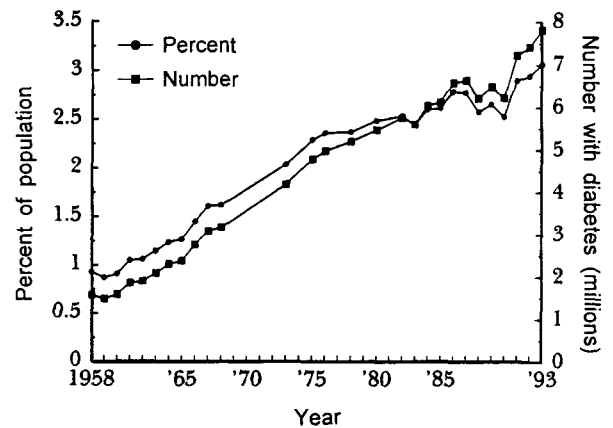


Fig. 1. Time trend in the number and percent of the population with diagnosed diabetes, U.S., 1958-93(ref. 5)

동부족과 유전적 특성등이 실제적으로 당뇨병의 가장 큰 위험인자인 비만도가 미국에 비하여 현저히 낮은 데도 불구하고 급격히 당뇨병의 발생을 증가 시키는 것으로 생각된다.

우리나라에서 제2형 당뇨병이 급격히 증가되고 있는 데 특히 관심을 가져야 할 부분은 비교적 낮은 연령층에서도 당뇨병의 유병률이 많이 증가하고 있는 현상이다. Fig. 2는 미국에서 당뇨병 발생률 증가를 연령별로 나누어 도식한 그림이다. 가장 눈에 띄는 점은 45세 이하의 연령에서 당뇨병 유병률은 1958년 부터 1993년까지 거의 변화가 없는 것이다. 이에 반하여 우리나라의 자료를 분석해 보면 1971년에 40세 이하에서 0.5%, 41~50세 사이에서 1.2%였던 당뇨병의 유병률이 1995년에는 40세 이하에서 4.8% 41~50세 사이에서 8.1%로 상당한 증가를 보이고 있다. 비교적 젊은 층에서 발병하는 당뇨병은 노년층의 당뇨병에 비하여 증상이 심하며, 고혈당에 노출되는 기간이 길어짐으로 당뇨병성 만성 합병증의 발생도 급격히 증가될 수 있기 때문에 특히 주의를 기울여야 한다. 이러한 현상은 이미 실제 임상에서도 경험하게 되는 현상으로 말기 신부전으로 혈액 투석을 받기 시작하는 환자들중 당뇨병성 신증이 차지하는 비율이 1990년에 8.1%에 불과하던 것이 1995년에는 31.5%를 차지하는 것으로 보고된 바 있다(11, Table 5). 이는 빠른 시일내에 당뇨병에 대한 효과적인 예방과 치료가 이루어지지 않으면 머지않은 장내에 당뇨병성 만성합병증이 중요한 사회적인 문제제가 될 것임을 쉽게 짐작하게 하는 자료들이다.

한국인 제2형 당뇨병 환자들의 임상적 특성

제2형 당뇨병 환자의 주된 병인인 인슐린 저항성과 인

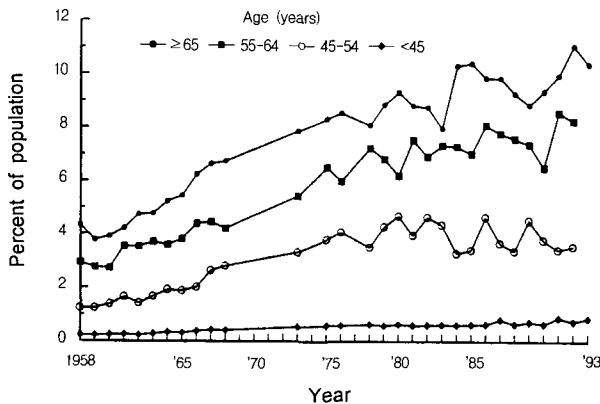


Fig. 2. Time trend in the percent of the population with diagnosed diabetes, by age, U.S., 1958-93(ref. 5)

Table 5. The causes of starting hemodialysis in chronic renal failure patients

Cause	Percents (%)					
	1990	1991	1992	1993	1994	1995
Chronic glomerulonephritis	24.2	27.6	25.3	21.4	25.5	24.1
Diabetic nephropathy	8.1	13.2	19.5	19.2	26.1	31.5
Hypertensive nephrosclerosis	6.5	9.6	15.4	14.6	20.8	18.5
Unknown cause	53.6	41.0	28.6	32.2	17.8	16.6

슐린 분비 결함중 주된 것이 무엇인 가에 대해서는 오랜 동안 많은 논란이 있어왔으나 아직 불분명하다(12-20). 즉 두 가지 원인 중 한가지가 주된 병인으로 내당능장애가 유발되고 이에 의하여 고혈당에서 발생할 수 있는 여러가지 당대사 이상이 초래되어 당뇨병이 발생하는 지 혹은 두 가지 병인이 초기 단계부터 동시에 공존하는 가에 대해서는 아직 결론이 없는 상태이다. 이제까지의 많은 연구 결과들을 보면 정상 내당능을 보이는 사람에서 초차 인슐린 분비 및 인슐린 저항성은 매우 넓은 범위의 분포를 보이고 있다(21-23). 즉 정상인과 당 대사 장애를 가진 사람들 사이에 인슐린 저항성과 분비능의 정도는 넓은 범위에서 서로 중첩되고 있음으로 현재로서는 한가지로 명확한 결론을 유도하기에는 많은 무리가 따를 것으로 생각된다.

한국인 제2형 당뇨병의 역학적 특성은 잘 알려진대로 환자의 70% 이상이 비만을 보이는 서구와는 달리 신체질량지수가 27kg/m²이상인 환자가 약 20%, 신체질량지수 25kg/m²을 기준으로 하여도 약 35% 정도의 환자만이 비만에 속하는 것으로 보고되고 있다(24). 비만이 인슐린저항성을 일으키는 가장 중요한 인자로 알려진 점을 감안하면 한국인 제2형 당뇨병 환자의 병인은 서구와는 다른 양상을 보일 것으로 생각된다. 또한 많은 제2형 당뇨병 환자가 당뇨병의 발생시 심한 체중감소를 보이며 인슐린 치료를 받는 환자가 많은 점등은 인슐린저항성 보다는 인슐린 분비결함이 한국인 제2형 당뇨병 환자에서는 더욱 중요한 병인으로 작용할 가능성을 시사하는 것으로 생각되고 있다(25-29).

따라서 본란에서는 인슐린저항성에 관한 연구결과들에 대한 소개는 생략하고 본인이 주로 연구를 진행하고 있는 한국 제2형 당뇨병 환자의 인슐린 분비 결함에 초점을 맞추어 여러 연구자들의 연구결과들을 요약 소개하고자 한다. 이를 위하여 고혈당 상태에서 보이는 인슐린 분비의 특성을 요약하고 이제까지 보고된 한국인 인슐린 분비능에 대한 국내 연구 결과들을 종합하여 그 특성을 서구의 결과와 비교 분석하였다.

1) 고혈당 상태에서 보이는 인슐린 분비의 특징

제2형 당뇨병 환자에서 보고되고 있는 췌도 베타세포의 특징적인 기능이상들로는 포도당 자극에 대한 과량의 proinsulin 분비, 역동적인 인슐린 분비 양상의 소실, 포도당 정주에 따른 일차 인슐린 분비반응의 소실, 포도당 이외에 인슐린 분비를 촉진하는 여러 물질에 대하여(예:알기닌, 글루카곤, IBMX, 등등) 인슐린 분비를 강화시키는 포도당 강화 효과의 소실 및 포도당에 대한 선택적인 인슐린 분비 감소 반응 등이 알려져 있다(12-14,16). 이러한 특징들을 기초로 우리나라 제2형 당뇨병 환자들에서 보이는 인슐린 분비 이상과 비교 분석해 보겠다.

2) 인슐린 분비능에 대한 국내의 보고

가) 공복 혈당과 인슐린 농도

장 등(30)은 1917명의 정상인을 대상으로 공복 인슐린 농도를 측정하여 보고하였는데 물론 인슐린 측정 방법의 차이가 있겠으나 동양인의 공복 인슐린 농도가 서양인에 비해 상대적으로 낮은 것을 보고한 바 있다. 이러한 차이는 신체질량지수가 동일한 대상에서 비교해도 인슐린 농도가 낮은 경향을 보임으로 단순히 비만도의 차이에 의한 것은 아닐 것으로 사료된다. 공복시 혈중 인슐린 농도는 정상인에서는 인슐린 분비능 보다는 인슐린 저항성 정도를 반영하는 지표로 받아들여지고 있다. 따라서 공복 혈당에 대한 낮은 인슐린 농도는 동양인의 인슐린 감수성이 서양에 비하여 높은 것을 반영하는 것으로 생각할 수 있다. 그러나 연령이 증가 혹은 혈당에 증가에 따른 혈중 인슐린치는 혈당을 유지하기 위한 인슐린의 보상적 분비 반응으로 볼 수 있음으로 이는 인슐린 분비능을 반영하는 지표로 볼 수 있다. 서구의 보고들을 보면 고 연령군에서 혈당의 증가와 함께 인슐린 분비의 증가가 같이 관찰되며 (31) 정상 혈당 및 고혈당 크래프를 이용한 연구에서도 (32) 나이가 증가되면 인슐린 저항성은 증가되나 인슐린 분비 반응은 변화 없는 것으로 보고하고 있다. 반면 장 등(30)은 우리나라 남자성인에서 연령에 따른 인슐린 분비의 증가를 관찰할 수 없었다고 보고한 바 있다. 연령이 증가함에 따라 인슐린 저항성이 증가되는 것은 공통적인 현상으로 받아들인다면 이에 대한 인슐린 분비의 보상적 증가 여부는 그 사람의 잔여 인슐린 분비 능력을 반영할 것으로 생각되며 따라서 우리나라 사람의 잔여 인슐린 분비능력이 서구에 비하여 낮을 것을 시사하는 소견이라고 생각된다.

이러한 변화는 정상인에서 내당능장애, 당뇨병으로 진

행하는 과정과 흡사할 것으로 생각된다. 인슐린 분비능이 제한되어 있는 사람에서 인슐린 저항성이 증가되면 이를 극복하기 위한 인슐린의 보상 분비 정도는 매우 제한된 정도에 그치고 곧 고혈당이 초래될 것으로 생각할 수 있다. 허 등(33)의 연구 결과를 보면 한국인에서 최대 인슐린 분비능은 서구인에 비하여 반 정도 수준일 뿐 아니라 혈당 인슐린 반응 곡선에 있어서도 더 낮은 농도의 혈당 치에서 인슐린 분비의 감소를 보이고 있다. 본 교실의 연구 결과를(34) 보아도 비만하지 않은 사람들에서는 혈당의 증가에도 불구하고 인슐린 분비의 보상적 증가가 전혀 관찰되지 않았다. 비만한 군에서는 미미한 보상적 분비를 보이거나 허 등의 결과와 같이 서구의 반정도 수준이었으며 보상의 정점도 공복혈당 6.7mmol/l로 낮았다(Fig. 3).

나) 경구당부하검사에 따른 인슐린 분비반응

공복 인슐린 농도로 유추할 수 있는 소견들은 경구당부하검사중 측정된 인슐린 분비 면적의 결과와도 일치를 보인다. 본 교실에서 801명에서 실시한 경구당부하검사 결과를 분석한 결과 정상에서 내당능장애, 당뇨병으로 진행함에 따른 인슐린 분비면적의 보상적인 증가가 신체질량지수 25kg/m² 이하의 대상인들에서는 전혀 관찰되지 않는 것이 관찰되었다. 신체질량지수 25kg/m² 이상인 군에서는 인슐린 분비면적이 비비만군에 비하여 유의하게 많았으나 혈당의 상승에 따른 보상적인 인슐린 분비면적의 증가는 역시 관찰되지 않았다(34, Fig. 4). 또한 공복혈당이나 포도당 부하 후 2시간 혈당에 따른 포도당 부하 후 30분 인슐린 분비는 포도당 농도가 상승함에 따라 급격히 감소함을 보였다. 다만 식후 2시간의 인슐린 분비가 정상적인 보상 반응을 보여 경구당부하 후 초기 인슐린 분비는

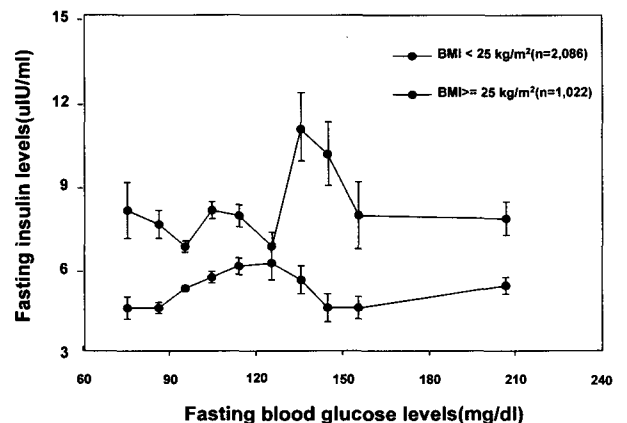


Fig. 3. Relationship between fasting blood glucose levels and fasting serum insulin levels in 3,108 normal, IGT and DM subjects.

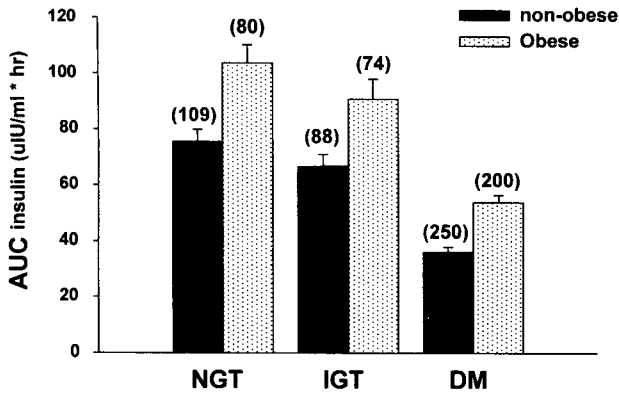


Fig. 4. Area under the curve of the insulin response during oral glucose tolerance test in 801 normal, IGT and diabetic subjects (n, mean ± SEM).

급격히 감소하나 후기 인슐린 분비는 혈당에 따라 어느 정도 보상적 분비를 하는 것으로 생각되었다(Fig. 5). 공복 혹은 당부하 후 120분 당 농도에 따른 30분째 인슐린 분비 반응의 급격한 감소는 60분, 90분에서도 비슷하게 관찰되었다. 다만 60분 90분째 인슐린 분비 곡선이 30분째 인슐린 분비 반응에 비하여 약간 우측 편위를 보이는 경향을 보여 내당능장애가 진행됨에 따라 인슐린 분비 반응이 지연되는 것을 알 수 있었다. 신체질량지수 25kg/m²을 기준으로 당뇨병 환자들을 비만군과 비비만군으로 나누어 인슐린 분비반응을 비교해 보면 두 군간에 인슐린 분비반응의 양상은 매우 흡사함을 관찰할 수 있었다(Fig. 6). 다만 포도당 자극에 의한 인슐린 분비반응의 폭이 커서 최대 인슐린 분비반응이 약 30% 정도 비만군에서 높음을 알 수 있었다. 만일 베타세포의 기능적 차이에 의하여 인슐린 분비반응의 이상이 초래되었고 이에 의하여 비만과 비비만형의 당뇨병 환자가 서로다른 임상상을 보이는 것이라고 가정하면 두 군의 인슐린 분비반응은 다른 모양을 보일 것으로 사료된다. 다시 이야기하면 베타세포 기능 이상은 인슐린 분비반응의 좌측 혹은 우측 편위를 유발할

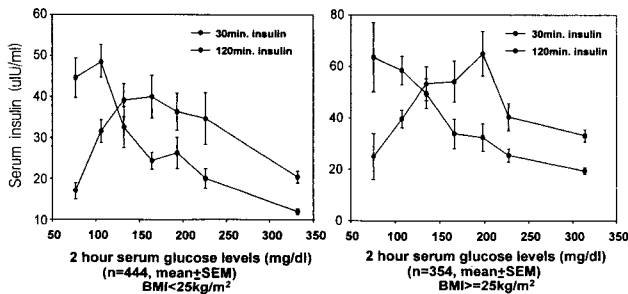


Fig. 5. Comparison of early and 2 hour insulin response during oral glucose tolerance test as a function of 2 hour glucose value.

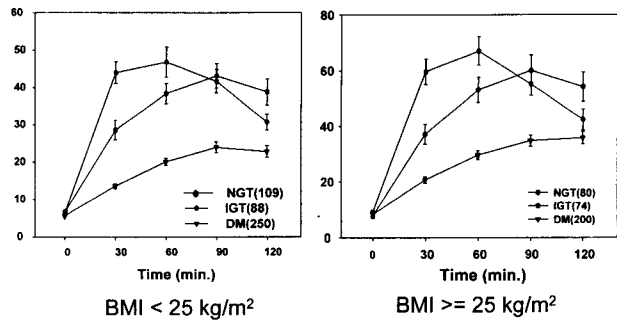


Fig. 6. Serum insulin response during 75g oral glucose tolerance test.

Groups were divided by body mass index (panel A,B) and results of glucose tolerance(NGT, IGT, DM). NGT: normal glucose tolerance, IGT: Impaired glucose tolerance, DM: type 2 diabetic patients

것으로 생각되는 데 분비양상은 흡사하고 분비 폭만이 차이는 것은 아마도 인슐린을 분비하는 베타세포의 양적 차이가 아닐까 하는 가정을 해보게 한다. 이는 물론 앞으로 많은 연구가 이루어져야 하겠으나 중요한 임상소견으로 생각된다.

ㄷ) 정맥당부하검사

현재까지 보고된 국내 연구 결과에서 정상인의 정맥 당부하에 따른 인슐린 분비 반응을 보면 최고 인슐린 농도, 첫 10분간의 인슐린 분비 증가 면적등 모두 넓은 범위에서 다양성을 보이고 있다. 유 등(35)의 결과와 본 교실의 결과를 보면 정맥당 부하 후 최고 인슐린 분비는 평균 약 60 uIU/ml 정도이나 20~150uIU/ml 정도까지 매우 다양한 분포를 보이며 이는 서양인에 비해서는 유의하게 낮은 농도이다.

정맥내 포도당 부하에 대한 인슐린 분비 반응의 이상이 제2형 당뇨병 환자에서 관찰되나 이는 엄격한 혈당 조절로 부분적인 회복을 보일 수 있는 것으로 보고되고 있다. 그러나 본교실의 연구 결과 비록 당뇨병 환자가 엄격한 혈당 조절로 인슐린 분비의 일차시기가 회복되는 것으로 알려진 공복 혈당 114mg/dl이하로 조절이 된 후에도 인슐린 분비의 일차시기 개선은 대부분의 환자에서 관찰할 수가 없었다(34, Fig. 7). 초기 인슐린 분비 반응이 식후 혈당 강하에 중요한 역할을 하는 점을 감안하면 이는 중요한 기능 이상 소견으로 생각된다. 그러나 이러한 소견이 갖는 임상적인 의의와 서구인과의 차이에 대해서는 많은 연구가 진행되어야 할 것이다.

ㄹ) 고혈당 포도당 크래프 기법을 이용한 인슐린 분비의 측정

고혈당 포도당 크래프 기법은 방법이 복잡하고, 대단히

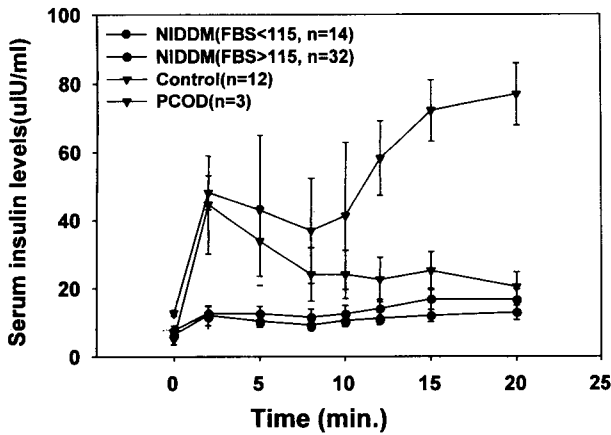


Fig. 7. Acute insulin response to I.V. glucose load in normal, PCOD and diabetic subjects subgrouped by fasting glucose levels.

비생리적인 단점이 있으나 대상 환자의 변수를 최소화한 상태에서 포도당 자극에 의한 일차 및 이차 인슐린 분비 반응을 측정할 수 있는 장점이 있다. 또한 고혈당 상태에서 포도당 이외에 인슐린 분비를 촉진하는 다른 자극에 의한 인슐린 분비를 봄으로서 최대 인슐린 분비를 측정할 수 있는 장점도 있다.

최 등(36)은 29명의 정상인을 대상으로 고혈당 포도당 크랩프 기법을 이용하여 인슐린 분비를 측정 보고한 바 있다. 이 결과를 인용하면 당 부하 후 인슐린 분비의 일차 시기는 약 55uIU/ml로 정맥당 부하 검사시 인슐린 분비 반응과 유사하였다. 또한 60~120분 사이의 인슐린 분비 반응의 평균치인 후기 인슐린 분비 반응은 약 75uIU/ml 정도로 보고하였다. 고혈당 상태에서 글루카곤을 주사하여 유도된 인슐린 분비량은 960uIU/ml 정도로 포도당 자극에 의한 인슐린 분비 반응의 약 10배 정도로 보고하였다. 정 등(37)은 8명의 당뇨병과 내당능 장애 환자를 대상으로 고혈당 포도당 크랩프 기법을 이용하여 인슐린 분비능을 측정된 결과 두군 모두에서 정상인에 비하여 인슐린 분비가 현저히 감소되어 있다고 보고한 바 있다.

ㄱ) 고 프로인슐린 혈증

제2형 당뇨병 환자에서는 프로 인슐린의 혈중농도가 인슐린에 비하여 상대적으로 증가됨에 따라 프로 인슐린/인슐린 비가 높다고 알려지고 있다. 프로 인슐린/인슐린 비의 증가는 고혈당이 시작된 후부터 관찰되는 것으로 알려져 있으며(38,39), 인슐린 분비가 증가되거나 정상 혈당을 보이는 비만 환자에서는 오히려 프로 인슐린/인슐린 비가 감소되는 것으로 보고되고 있다(38,40). 또한 당뇨병 환자에서 치료 후 공복 혈당이 저하되면 프로 인슐린/인슐린

비가 정상으로 회복되는 것도 보고된 바 있다(41). 프로 인슐린/인슐린 비가 증가되는 원인은 두 가지로 가정해 볼 수 있다. 하나는 인슐린 합성 단계 중 인슐린 가공 처리 과정에 이상이 있는 경우와 고혈당에 의해 미성숙 분비 과립이 과다히 분비되는 경우이다. Leahy 등은 프로 인슐린/인슐린 비의 증가는 고혈당 뿐 아니라 인슐린 분비를 촉진하는 모든 상황 예를 들면 지속적인 포도당 주사, tolbutamide 처리에도 관찰되며 세포내 과정에는 이상이 없는 것으로 보고하였다(42). 즉 인슐린비의존형 당뇨병 환자에서 관찰되는 고 프로인슐린 혈증은 인슐린의 생성 과정의 이상보다는 인슐린 과다 분비에 의한 미성숙 인슐린 분비 과립 분비에 의한 이차적인 현상으로 받아들여지고 있다.

국내에서도 남 등(43)은 정상인에 비하여 제2형 당뇨병 환자군에서 프로 인슐린/인슐린 비가 높아져 있는 것을 보고하였다. 또한 정상인에서는 포도당 부하 후 30분에 프로 인슐린/인슐린 비는 급격히 감소되었다 다시 증가되는 양상을 보이는 데 당뇨병 환자의 경우 이러한 양상이 변화되어 있는 것이 관찰되었다. 한편 박 등(44)은 종적연구에서 정상 내당능을 보이다 당뇨병으로 진행된 사람들에서 당뇨병으로 진행하기전 공복시 프로 인슐린/인슐린 비가 높아 프로 인슐린/인슐린 비가 당뇨병 발생의 예측 지표로도 유용할 것이라고 보고한 바 있다. 그러나 아직 대상인이 수가 많지 않고 프로 인슐린/인슐린 비의 분포가 대부분 중복되어 뚜렷한 기준점을 제시하지 못하였으므로 앞으로 많은 연구가 더욱 필요할 것으로 사료된다.

ㄴ) 포도당 독성

박 등(45)은 포도당 및 글루카곤 자극에 의한 혈중 c-peptide 분비를 측정하여 비만군에서 c-peptide 분비가 유의하게 상승되어 있고, 포도당 자극에 의한 인슐린 분비가 공복 혈당이 높은 군에서 글루카곤 자극에 의한 인슐린 분비 반응보다 낮았으나 엄격한 혈당 조절 후 포도당 자극에 의한 c-peptide의 분비가 증가됨을 보고하였다. 이외에 김 등(46)과 이 등(47)도 각각 인슐린 및 경구 혈당강하제 치료 뒤 인슐린 분비 반응의 개선을 보도한 바 있다. 이러한 보고들은 한국인 제2형 당뇨병 환자에서도 포도당 독성이 당뇨병 진행에 중요한 인자임을 시사하고 있다.

결론

한국인에서는 제1형 당뇨병의 발생이 서구에 비하여 상당히 낮은 편에 속한다. 이는 우리나라에 국한된 것이 아니라 일본, 중국 등도 유사한 양상을 보임으로 제1형 당뇨

병에 대한 동양인 전체의 유전적인 감수성이 서양인과는 다를 것으로 추정된다. 물론 환경적인 요인에 대한 연구도 향후 진행되어야 하겠다. 제1형 당뇨병과는 달리 제2형 당뇨병의 발생률은 최근 급격한 상승을 보여 최근에는 제2형 당뇨병의 유병률이 서양과 비슷한 수준으로 보고되고 있다. 앞으로도 계속 식생활은 풍부해질 것이고 이로 인한 전인구의 비만도가 증가한다면 제2형 당뇨병의 발생률은 심각하게 증가할 것으로 생각된다. 따라서 우리나라 제2형 당뇨병 환자의 병인을 규명하고 당뇨병의 발생을 예방을 위한 대규모 국가적인 시도가 시급히 필요한 시점으로 생각된다. 일부 보고되고 있는 우리나라 제2형 당뇨병 환자들의 임상적인 특징들은 비비만형 환자가 대부분을 차지하고 있으며 이들은 인슐린저항성보다는 인슐린 분비 결함이 주된 당뇨병의 원인이 될 수 있음을 시사하고 있다. 따라서 이를 명확히 규명하기 위한 기초 및 임상 연구가 활발히 이루어져야 하겠다.

참 고 문 헌

1. National Diabetes Data Group : Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes*, **28**, 1039(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*, **21**, S5(1998)
3. Ko, K. W., Yang, S. W. and Cho, N. H. : The incidence of IDDM in Seoul from 1985n to 1988. *Diabetes Care*, **17**, 1473(1994)
4. 이병두, 고경수, 이홍규 : 1994년에 발생한 30세 미만 당뇨병의 특성. *당뇨병*, **19**(부록1), 43(1995)
5. LaPorte, R. E., Matsushima, M. and Chang, Y. F. : Prevalence and incidence of insulin-dependent diabetes. In *Diabetes in America* National institute of health, National institute of diabetes and digestive and kidney disease (2nd eds) NIH publication No. 95, 1468(1995)
6. 김경식, 최춘호, 이도영, 김웅진 : 우리나라 농촌 주민의 당뇨병에 관한 역학적 연구. *당뇨병*, **1**, 17(1972)
7. 김정순, 김연준, 박선일, 홍연표 : 우리나라 성인인구의 평균 공복혈당치와 당뇨병의 추정 유병율. *예방의학회지*, **26**, 311(1993)
8. 박용수, 이홍규, 김성연, 고창순, 민현기, 이종구, 안문영, 김용익, 신영수 : 인슐린 비의존형 당뇨병의 위험인자 분석. *당뇨병*, **20**, 14(1996)
9. 신찬수, 김현규, 김원배, 박경수, 김성연, 조보연, 이홍규, 고창순, 김용익, 신영수, 백희영, 오태근, 박용수, 양병국 : 경기도 연천지역에서 당뇨병의 발생률. *당뇨병*, **20**, 264(1996)
10. Kim, Y. I, Park, J. Y., Choi, C. S., Kim, C. H., Lee, M. S., Lee, S. I., Hong, S. K. and Lee, K. U. : Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Korean adult living in Jungup district, South Korea. Abstract of the 11th Asia-Oceania congress of endocrinology, p.70(1998)
11. 최의진 : 우리나라 신대체 요법의 현황(인산기념 등록사업 1994,1995). *대한신장학회지*, **15**(부록1), S1(1996)
12. Leahy, J. L. : Natural history of beta cell dysfunction in NIDDM. *Diabetes Care*, **13**(9), 992(1990)
13. Rossetti, L., Giaccari, A. and DeFronzo, R. A. : Glucose toxicity. *Diabetes Care*, **13**(6), 610(1990)
14. Port, D. Jr. : β -Cells in type II diabetes mellitus. *Diabetes*, **40**, 166(1991)
15. DeFronzo, R. A., Bonadonna, R. C. and Ferrannini, E. : Pathogenesis of NIDDM: A balanced overview. *Diabetes Care*, **15**, 318(1992)
16. Leahy, J. L., Bonner-weir, S. and Weir, G. C. : Beta-cell dysfunction induced by chronic hyperglycemia. *Diabetes Care*, **15**(3), 442(1992)
17. Weir, G. C. and Leahy, J. L. : Pathogenesis of non-insulin-dependent(typeII) diabetes mellitus In "*Joslin's diabetes mellitus*" Thirteenth ed., Kahn, C. R. and Weir, G. C.(eds.), Philadelphia, Lea & Febiger Co., pp.240-264(1994)
18. Reaven, G. M. : The fourth Musketeer - from Alexandre Dumas to Claude Bernard *Diabetologia* **39**, 3(1995)
19. Zimmet, P. Z. : The pathogenesis and prevention of diabetes in adults: genes, autoimmunity and demography. *Diabetes Care*, **18**(7), 1050(1995)
20. Cerasi, E. : Insulin deficiency and insuloin resistance in the pathogenesis of NIDDM: Is a divorce possible? *Diabetologia*, **38**(6), 992(1995)
21. Cerasi, E. and Luft, R. : The plasma insulin response to glucose infusion in healthy subjects and in diabetes mellitus. *Acta Endocrinol(Kbh)*, **55**, 278(1967)
22. Hollenbeck, C. B., Chen, N., Chen, Y-Di. and Reaven, G. M. : Relationship between the plasma insulin response to oral glucose and insulin-stimulated glucose utilization in normal subjects. *Diabetes*, **33**, 460(1984)
23. Kahn, S. E., Prigeon, R. L. and McCulloch, D. K. : Quantification of the relationship between insulin sensitivity and beta-cell function in human subjects. Evidence for hyperbolic function. *Diabetes*, **42**, 1663(1993)
24. 손현식, 송기호, 한제호, 이종민, 윤건호, 강무일, 차봉연, 이광우, 손호영, 강성구 : The prevalence of DM & its relation to BMI in Korean subjects *Diabetes(Suppl 1) 07A0PP0037* (1994)
25. 민현기 : 한국인 당뇨병이 임상적 특성. *당뇨병*, **16**(3), 163(1992)
26. 송태휘, 최보란, 탁상민, 강지욱, 김충언, 문환철, 우정택, 김웅진 : 한국인 당뇨병에 있어서의 체중에 관한 후향적 관찰. *당뇨병*, **14**(2), 229(1990)
27. 민용기, 이기업, 양철균, 정민화, 최문기, 김성연, 이홍규, 민현기, 김웅진 : 젊은 연령에서 발생한 당뇨병의 임상적 연구. *대한내과학회잡지*, **29**(1), 15(1985)

28. 김영설, 김광원, 양인명, 김성운, 김진우, 최영길 : 한국인 당뇨병의 역학적 특성. *당뇨병*, **11**(2), 125(1985)
29. 김희연, 이찬주, 강신재, 홍한기, 백정민, 오영배, 정대관, 유석준, 김성복, 김동선, 김웅진 : 35세 미만에서 발생한 당뇨병 환자 235예에 관한 임상적 관찰. *당뇨병*, **18**(4), 322(1994)
30. 장상아, 손호영, 차봉연, 문성대, 송기호, 유순집, 윤건호, 강무일, 이광우, 강성구 : 한국 정상 성인에서 연령, 신체질량지수 및 포도당 농도에 따른 공복 인슐린 농도. *당뇨병*, **21**, 433(1997)
31. Fink, R. I., Kolterman, O. G. and Olefsky, J. M. : The physiological significance of the glucose intolerance of aging. *J. Gerontol.*, **39**, 273(1984)
32. DeFronzo, R. A. : Glucose intolerance and aging. Evidence for tissue insensitivity to insulin. *Diabetes*, **28**, 1095(1979)
33. 허갑범, 이현철, 정윤석, 박석원, 박유경, 박은주, 이종호 : 인슐린비의존형 당뇨병 환자에서 인슐린 분비능력이 당질 및 지질대사에 미치는 영향. *대한내과학회잡지*, **47**, 295(1994)
34. 윤건호 : 한국인 당뇨병 환자의 인슐린 분비 및 저항성. *당뇨병*, **19**(suppl 3), 25(1995)
35. 유석희, 이홍규, 최수봉, 민현기, 우응제, 윤장현, 민병구 : 인슐린비의존형 당뇨병 환자에서 정맥 당부하 후 인슐린 및 c-peptide의 동태에 관한 연구. *당뇨병*, **7**(1), 13(1982)
36. 최철수, 김철희, 이우재, 박중열, 홍성관, 이기업 : 고혈당 포도당 크래프 기법을 이용한 인슐린 분비능의 측정: 정상 성인에서 출생체중이 인슐린 분비능에 미치는 영향. *당뇨병*, **20**(2), 115(1996)
37. 정윤석, 송민경, 박덕배, 김현만 : 당대사 연구를 위한 고혈당 크래프 검사의 임상적 응용. *당뇨병*, (suppl 3), S-83(1996)
38. Saad, M. F., Kahn, S. E. and Nelson, R. G. : Disproportionately elevated proinsulin in Pima Indians with NIDDM. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **70**, 1247(1990)
39. Yoshioka, N., Kuzuya, T. and matsuda, A. : Serum proinsulin levels at fasting and after oral glucose load in patients with NIDDM. *Diabetologia*, **31**, 355(1988)
40. Koivisto, V. A., Yki-javinen, H., Hartling, S. V. and Pelkonen, R. : The effects of exogeneous hyperinsulinemia on proinsulin secretion in normal man, obese subjects and patients with insulinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **63**, 1117(1986)
41. Yoshioka, N., Kuzuya, T., matsuda, A. and Iwamoto, Y. : Effects of dietary treatment on serum insulin and proinsulin response in newly diagnosed NIDDM. *Diabetes*, **38**, 262(1989)
42. Leahy, J. L., Halben, P. A. and Weir, G. C. : Relative hypersecretion of proinsulin in rat model of NIDDM. *Diabetes*, **40**, 985(1991)
43. 남문석, 홍성빈, 김여주, 김미림, 김용성, 현인영, 곽인호 : 인슐린비의존형 당뇨병 환자에서 경구당부하 검사에 따른 혈중 프로 인슐린 분비 양상. *당뇨병*, **21**(4), 356(1997)
44. 박건상, 신찬수, 박경수, 김성연, 이홍규, 권순자, 박용수 : 한국인에서 인슐린비의존형 당뇨병 발생의 한 예측인자로서 공복 프로인슐린의 농도. *당뇨병*, **21**(4), 365(1997)
45. 박성우, 권영배, 이철우, 임성희, 최문기, 김병태, 장현복, 유형준 : 인슐린비의존형 당뇨병 환자에서 인슐린 분비능에 대한 공복시 혈당의 영향. *당뇨병*, **16**(4), 289(1992)
46. 김성운, 윤현구, 양인명, 김진우, 김영설, 최영길 : 인슐린 비의존성 당뇨병에서 sulfonylurea 제제 단기투여에 의한 인슐린 분비능과 인슐린 수용체 동태에 관한 연구. *당뇨병*, **11**(1), 35(1987)
47. 이병욱, 윤현구, 양인명, 김진우, 김영설, 김광원, 김신우, 최영길 : 인슐린 비의존형 당뇨병 환자에서 인슐린 치료후 인슐린 분비능의 변화. *당뇨병*, **9**(2), 217(1985)