

1형 당뇨병

서울대학교 의과대학 소아과학교실

신 충 호

Type 1 Diabetes Mellitus

Choong Ho Shin, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea

서 론

당뇨병은 다양한 원인에 의하여 발생하는 대사 질환으로서, 인슐린 분비의 장애나, 인슐린 작용의 장애, 혹은 이 두 가지 모두에 의하여 발생하는 만성적인 고혈당을 특징으로 한다. 당뇨병은 고혈당이 특징이지만 탄수화물, 단백질 및 지방 대사의 광범위한 이상을 초래한다. 국내 당뇨병의 발생률은 서양에 비하여 매우 낮은 편이나, 최근 식생활, 환경 및 생활 습관의 변화로 점차 발생 빈도가 증가하고 있다. 경구혈당강하제와 인슐린 제형이 꾸준히 새롭게 개발되고 있으나, 한번 병에 이환되면 완치가 되지 않는 만성질환으로서 성장 발달하는 소아에서 심각한 문제를 야기하고 있다. 당뇨병중 소아에서 흔한 1형 당뇨병의 진단, 치료 및 개발되고 있는 치료법에 대하여 기술하고자 한다.

진단, 분류, 역학

과거에는 당뇨병을 임상적인 특징, 치료 방법과 병인론을 바탕으로 미국 당뇨병 데이터 그룹(1979년)과 세계보건기구(1985년)에서 제시한 기준을 바탕으로 인슐린 의존형과 인슐린 비의존형을 중심으로 기타 종류로 분류하였다. 이후 당뇨병의 병인론에 대해 많은 것이 밝혀짐에 따라 1997년 당뇨병의 진단기준 및 분류에 관한 전문위원회에서 새로운 진단 기준과 분류를 발표하였으며, 이 후 점차 이 진단 기준(Table 1)과 분류를 많이 이용하고 있다¹⁾.

1. 진단

당뇨병은 서로 다른 날에 2번 진단 기준에 맞으면 당뇨병으로 진단한다. 예를 들면 당뇨병의 증상이 있고 식사와 무관하게 혈장 혈당이 200 mg/dL 이상이

Table 1. Criteria for the Diagnosis of Diabetes Mellitus

1. Symptoms of diabetes plus casual plasma glucose concentration ≥ 200 mg/dL(11.1 mmol/L). Casual is defined as any time of day without regard to time since last meal. The classic symptoms of diabetes include polyuria, polydipsia, and unexplained weight loss
- or
2. Fasting plasma glucose ≥ 126 mg/dL(7.0 mmol/L). Fasting is defined as no caloric intake for at least 8 h
- or
3. 2-h plasma glucose ≥ 200 mg/dL(11.1 mmol/L) during an OGTT. The test should be performed as described by WHO, using a glucose load containing the equivalent of 75-g anhydrous glucose dissolved in water

In the absence of unequivocal hyperglycemia with acute metabolic decompensation, these criteria should be confirmed by repeat testing on a different day
OGTT, oral glucose tolerance test - 1.75 g/kg to a maximum of 75 g

면서, 다른 날에 Table 1의 1번, 2번 또는 3번의 기준에 맞으면 당뇨병으로 진단한다. 당뇨병의 진단시 공복 혈장 혈당이 과거에는 140 mg/dL 이상을 기준으로 하였으나, 최근에 126 mg/dL로 하향 조정하였는데, 그 이유는 경구당부하 후 2시간 혈장 혈당 200 mg/dL의 당뇨병 감별 진단 변별력이 실제로는 공복 혈장 혈당 140 mg/dL보다는 낮은 126 mg/dL와 비슷하기 때문에 비슷한 정도의 감별 진단 변별력을 갖 주기 위해 낮추었다.

2. 분류

최근에는 당뇨병의 분류를 미국당뇨병학회(1997)와 세계보건기구 WHO Expert Committee on the Classification and Diagnosis of Diabetes(1998)에 의한 원인적 분류 체계를 통하여 구분하고 있다¹⁾. 기본적으로 1형 당뇨병은 췌장 베타세포의 파괴로 발생하여, 대부분 인슐린이 부족하며, 파괴의 원인이 자가면역반응인 1a와 특발성인 1b로 나눈다. 2형 당뇨병은 상대적인 인슐린 부족이 인슐린 저항성에 동반되어 있는 상태부터 인슐린 저항성이 동반된 인슐린 분비 장애까지 다양한 형태의 당뇨병을 칭한다. 임신성 당뇨병은 당불내성이 임신 중 처음으로 발견된 경우이며, 그밖에 다른 원인으로 생기는 당뇨병을 세분화하였다.

소아기와 청소년기에 발생하는 당뇨병은 대개 과거에는 인슐린 의존형 당뇨병으로 불렸던 1형 당뇨병으로서 유전적 성향, 자가면역 질환, 전격적인 베타-세포의 파괴, 심한 인슐린 결핍을 동반하며, 케톤산혈증

의 위험 때문에 즉각적인 인슐린의 공급이 필요하다. 최근에는 소아 청소년비만의 증가로 인하여, 성인에서 많은, 과거에 인슐린 비의존형 당뇨병으로 불렸던 제 2형 당뇨병의 발생률이 증가하고 있다. 1형 당뇨병과 2형 당뇨병은 임상 및 검사 소견으로 거의 감별이 되나(Table 2), 일부 환자에선 구분이 진단 초기에 어려운 경우가 있으며, 대개 사춘기 가까이에 당뇨병이 발생할 때 이런 경우가 많다. 초기에는 2형으로 생각했으나 계속적으로 인슐린 분비능이 떨어지며, 인슐린 없이는 혈당이 조절되지 않아 후에 1형으로 밝혀지기도 하며, 일부는 2형으로 치료하던 중 자가항체가 발견되어 1형으로 재분류되기도 한다^{2,3)}. 1형과 2형의 구분에 도움이 되는 특징 중에서 케톤 산혈증은 2형 당뇨병에서도 드물게 발생할 수 있어 케톤산혈증만으로 1형이라고 판단하여서는 안 되며, 비만이 2형 당뇨병에서 특징적으로 흔하게 관찰되나, 1형 당뇨병에서도 비만이 있으면 더 많은 베타세포가 존재하더라도 일찍 증상이 나타나기 때문에 절대적인 구분의 기준으로 삼을 수 없다. 결국 임상 소견, 자가 항체, HLA 형, c-peptide 등을 종합적으로 이용하여 구분하며, 2형 당뇨병으로 처음에 진단되었더라도 체중 조절, 식사 요법, 운동 요법 이외에 인슐린 치료가 2년이 지나도록 계속 필요하면, 1형 당뇨병의 가능성이 있어 점진적으로 c-peptide의 분비가 떨어지는 것인지 확인하여야 한다.

3. 역학

국내에서의 1형 당뇨병은 서양에 비하여 발생빈도

Table 2. Characteristic Feature of Type 1 Compared with Type 2 Diabetes in Young People

Characteristics	Type 1	Type 2
Age	Throughout childhood	Pubertal(or late)
Onset	Most often acute, rapid	Variable
Insulin dependence	Permanent, total, severe	Uncommon
Insulin secretion	Absent or very low	Variable
Insulin sensitivity	Normal	Decreased
Genetics	Polygenic	Polygenic
Race	All group, wide variability of incidence	Certain ethnic groups are at particular risk
Frequency of all diabetic young people	Usually >90%	<10%, increasing trend
Associations		
Autoimmunity	Yes	No
Ketosis	Common	Rare
Obesity	No	Strong
Acanthosis nigricans	No	Yes

가 매우 낮다. 핀란드의 경우에는 1년 동안 15세 미만의 소아 10만명당 35명 정도에서 발생하나, 대한소아과학회에서 1995년부터 2000년까지 전국적으로 15세 미만의 소아들을 대상으로 조사 보고한 바에 의하면 평균 1.36명 정도 발생하며, 과거 보고에 비하여 매우 가파른 상승세를 보이는 것은 아니다(Fig. 1). 대개는 6-7세 사이에서 소폭의 증가가 관찰되며, 10-12살 사이의 연령에서 발생 빈도가 다른 연령에 비하여 높다. 외국과는 달리 국내에서는 남아보다는 여아에서 1.57배 정도 더 잘 발생하며, 계절적으로는 1-4월 사이에 많이 발생하였다. 발생률이 높은 국가에서의 가족 구성원에 있어서의 당뇨병 발생 위험성은 1형 당뇨병을 가진 아버지의 자녀는 7%, 1형 당뇨병을 가진 어머니의 자녀는 2%, 1형 당뇨병을 가진 소아의 일관성 쌍생아는 35% 정도에서 당뇨병이 발생하며,

형제에서의 당뇨병 발생은 3-6% 정도 된다.

당뇨병의 발현과 경과

1형 당뇨병은 일종의 자가 면역 질환으로서 특정 유전자 특히 조직적합성유전자(HLA)를 지닌 사람이 환경, 스트레스, 바이러스 등에 노출되어 췌도 베타세포에 대한 면역반응이 일어나면서 췌도 세포가 파괴되기 시작한다. 파괴가 진행되면 남아있는 베타세포의 기능에 따라 처음에는 식후 혈당이 정상인에 비하여 높아지다가 결국 공복 혈당까지 올라가는 상태가 되며, 이 후 남아 있는 베타세포의 기능만으로도 혈당이 어느 정도 잘 조절되다가 결국 모든 베타세포가 파괴되는 과정을 거치게 된다(Fig. 2).

1. 당뇨병 이전 시기(Prediabetes)

임상적으로 당뇨병이 발현하기 전에 췌도 세포 항원에 대한 항체가 존재하는 수개월 혹은 수년의 시기를 말한다. 특정 조직적합성유전자를 지닌 사람에서 당뇨병이 잘 발생하는데, 서양과는 달리 HLA DRB1*0405-DQA1*0301-DQB1*0401형, DRB1*0301-DQA1*0501-DQB1*0201형, DRB1*0901-DQA1*0301-DQB1*0303형에서 당뇨병의 발생 위험이 높다. 일단 자가면역 기전에 의하여 베타세포가 면역체계에 노출되면 베타세포에 대한 자가항체들이 검출되는데 임상적으로 췌도 세포 자가항체(ICA)가 높은 농도(>20 JDF units)로 검출되면 항

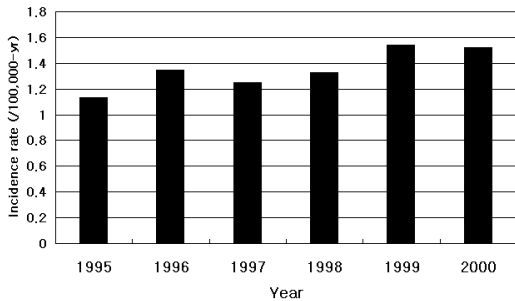


Fig. 1. Annual incidence rates for childhood type 1 diabetes mellitus(0- to 14- year age group) in Korea from 1995 to 2000.

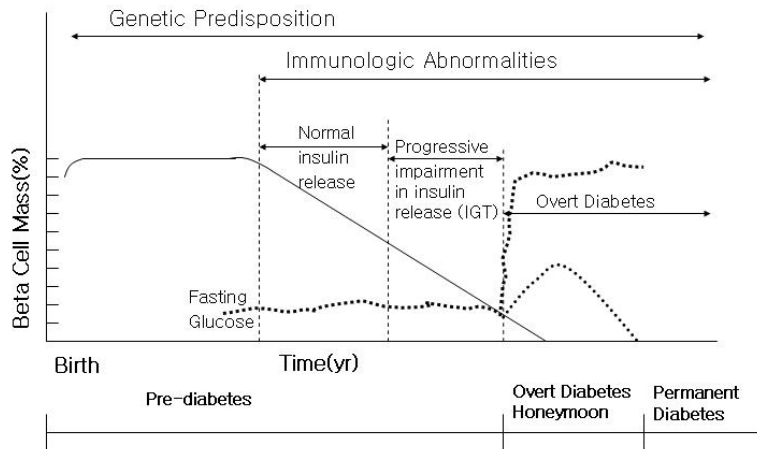


Fig. 2. Proposed scheme of natural history of the evolution of type 1 diabetes mellitus with progressive beta cell failure.

후 5-7년 사이에 1형 당뇨병이 발생할 위험도가 40-60%이며, 여러 종류의 자가항체들이 동시에 존재하면, 당뇨병 발생 위험이 더욱 높게 증가한다. 예로 glutamic acid decarboxylase(65 kD GAD isoform)와 IA2 자가항체가 함께 양성이면 5년내 발병 위험도가 70% 이상이며, 높은 수준의 인슐린 자가항체(IAA)가 존재하는 경우에도 발병의 위험이 증가한다. 자가면역에 의한 파괴가 진행됨에 따라 인슐린 분비가 감소되는데, 정맥 포도당 부하 검사를 이용하면, 인슐린 분비 기능을 평가할 수도 있다. 이와 같은 여러 지표들을 이용하여 미리 당뇨병의 발생 위험이 높은 사람들을 선별하여 인슐린, 니코티나마이드, 사이클로스포린 등을 사용하면 당뇨병을 예방할 수 있는가에 대하여 수년 전부터 임상 연구가 진행되어 왔다⁴⁾. 인슐린 사용이 당뇨병 예방효과가 있는지에 대한 미국을 중심(DPT-1)으로 한 연구에 의하면 인슐린 주사에 의한 예방 효과는 없는 것으로 2001년에 보고되었으며, 2003년경에 경구용 인슐린의 예방 효과에 대한 결론이 보고 될 예정이다. 유럽에서 주로 연구가 이루어진 니코티나마이드의 경우(ENDIT)에도 썩 만족할 만한 결과가 아직까지는 나온 바가 없다. 사이클로스포린의 경우에도 사용하는 기간동안 파괴되는 정도를 늦추나, 약의 부작용과 끊었을 때 파괴 진행이 빨라져 더 이상 사용되고 있지 않다. 결국 당뇨병이 생길 수 있는 사람을 미리 예측하더라도 아직까지는 예방할 수 있는 방법이 없어 1형 당뇨병의 발생 위험이 높은 사람을 선별하기 위한 HLA, 자가항체, 인슐린 분비능 검사는 연구 이외의 목적에 이용되고 있지 않다. 과거 스칸디나비아를 중심으로 모유 수유가 줄어드는 시점과 당뇨병 발생률의 증가시기가 비슷하며, 당뇨병 소아에서 우형 알부민에 대한 항체율이 높다는 것이 알려지면서 우유의 우형 알부민 등이 당뇨병을 유발하는데 기여할 것으로 추측되었다. 그러나 이 후 위 사실과는 다른 연구 결과들이 나오면서 정해진 결론은 없으나, 분유보다는 모유 수유를 하는 것이 여러모로 더 좋을 것으로 생각된다.

2. 당뇨병의 발현

베타세포가 10% 정도 남으면 공복시 혈당과 식후 혈당이 모두 상승하게 된다. 일반적으로 소변으로 많은 당이 빠져나가면서 다음, 다뇨와 체중 감소가 나타나는데, 대개는 증상이 나타나고 1-2개월 내에 진단

된다. 다뇨와 다음을 호소하는 아이들에서 반드시 중추성 요붕증을 감별하여야 하며, 이 경우에는 두통 등 신경학적 소견과 성장 속도의 저하가 동반되어 나타나는 것으로서 대략적인 감별을 하게 된다. 최근에는 학교에서 시행하는 소변검사에 당이 나와 증상이 나타나기 전에 진단되는 경우가 있는데, 대부분은 나이가 초등학교 고학년 이상이라 2형 당뇨병인 경우가 많으며, 일부에서는 1형 당뇨병인 경우도 있다. 10% 정도의 환자에서는 진단 당시에 케톤산혈증이 있다. 나타나는 증상들이 애매하기 때문에, 증상을 호소하지 못하는 어린 영아에서는 진단이 늦게 되기도 하며, 큰 아이들에서는 폐렴, 충수돌기염, 요로감염, 강박적 다음 등으로 오진되어 늦게 진단되기도 한다. 일단 진단이 되면 입원하여 인슐린 치료와 당뇨 조절에 관한 교육을 받아야 한다.

3. 부분적인 완해기

당뇨병의 진단을 받고 난 이 후로도 췌장의 인슐린이 지속적이고 효과적으로 분비되는 시기로서 혈당 조절이 쉽게 이루어질 수 있다고 하여 '밀월기'라고도 한다. 만족할 만한 혈당 조절을 위하여 필요한 인슐린 용량이 0.5 unit/kg/일 미만으로 필요하며, 30-60%의 소아와 청소년들에서 인슐린 치료를 시작하고 첫 1-6개월 동안 가장 많이 나타난다. 이 시기에 일시적으로 인슐린 치료를 중단해야 할 것인지에 대하여는 의견들이 다양하나, 케톤산혈증을 예방하고, 베타 세포의 기능을 보호하기 위하여 소량의 인슐린이라도 사용하는 추세이다. 면역억제제를 사용하면 밀월기를 연장시킬 수 있으나, 부작용이 많으며, 억제제를 끊고 난 후 매우 빨리 밀월기가 없어지므로 더 이상 쓰이지는 않는다. 대부분의 소아에서 진단 후 1-2년 이내에 베타 세포의 기능은 거의 완전히 소실된다.

4. 영구적인 인슐린 의존성

베타세포의 기능이 완전히 소실되면, 환자는 외부에서 주입하는 인슐린에 전적으로 의존해야 한다. 이 시기부터는 혈당이 큰 폭으로 변화하게 된다.

치 료

당뇨병은 완치되는 병이 아닌, 후에 신체장애를 초래할 수 있는 만성질환이므로 치료의 목표는 혈당을 가능하면 일반인과 비슷하게 유지하면서 성장 발달을

잘 이루어 사회인으로 생활할 수 있도록 하는데 있다. 그러기 위해서 식사 운동 인슐린 치료법에 대한 지속적인 교육이 무엇보다도 중요하다.

1. 인슐린 치료

1형 당뇨병은 생존을 위해서 반드시 인슐린이 필요하다. 최근 사용하는 인슐린제제는 대부분 유전자재조합법으로 생성된 인슐린을 아연과 결합시켜 수용액에 녹인 제제이며, 인슐린 아미노산의 서열 변경 또는 단백질의 수용액 첨가 등으로 인슐린의 흡수 시작 시간과 지속 시간을 변화시켜서 사용하고 있다. 맑은 수용액 형태인 속효성 인슐린(액트라피드, 노보린 알, 휴물린 알)은 주사 후 30분이 지나면서부터 흡수되기 시작하여 2-4시간 정도 최대로 작용하며, 우윳빛을 나타내는 중간형 인슐린(인슐라타드, 노보린 엔, 휴물린 엔)은 주사 후 1-2시간이 지나면서부터 흡수되기 시작하여 6-12시간 동안 최대로 작용한다. 최근 소아에서의 사용이 늘고 있는 초속효성 인슐린(휴마로그)은 주사 후 5-15분이 지나면서부터 흡수되기 시작하여 30-75분 동안 최대로 작용한다. 일반인에서는 24시간 동안 인슐린이 지속적으로 분비(basal insulin, 총 인슐린량의 40-50%)되면서, 식사 등으로 혈당이 올라갈 때마다 분비가 증가(bolus insulin, 하루 총 인슐린량의 50-60%)한다. 따라서 이와 비슷한 형태로 인슐린이 작용할 수 있도록 인슐린을 투여하는데, 일반적인 투여법과 집중치료법이 있다. 일반적인 투여법이란 초/속효성 인슐린과 중간형 인슐린을 섞어서 아침 식전과 저녁 식전에 투여하는 방법으로서 생체 내에서의 인슐린 분비를 흉내 내었다지만 이 방법만으로는 만족할 만한 혈당을 유지하기 어렵다. 사춘기 시기부터는 환자의 혈당 조절 의지에 따라 매 식전에 초/속효성 인슐린을 주사하고 자기 전에 중간형 인슐린을 주사하는 집중치료를 시행하는데, 이 방법을 잘 사용하면 합병증의 발생이 급격히 감소한다⁵⁾. 식전 전혈 혈당은 80-120 mg/dL, 자기전 전혈 혈당은 100-140 mg/dL, HbA1c는 7% 미만으로 유지하는 것이 바람직하며, 연령, 저혈당 인지 능력 및 활동 등에 따라 개인적으로 조금씩 다르다. 하루 총 인슐린량은 활동량, 칼로리, 성장 시기에 따라 차이가 나는데, 대개 사춘기전과 후에는 체중 1 kg당 0.7-1단위, 사춘기 동안에는 1-2단위, 밀월기 동안에는 0.5단위 미만이 사용된다.

인슐린은 신경, 혈관의 분포가 적고 관절로부터 멀리 떨어진 복부, 상박부, 허벅지와 엉덩이에 주사하는데, 복부가 흡수 속도가 가장 빠르면서도 운동 등에 의하여 영향을 받지 않고 일정한 속도로 흡수되어 가장 많이 이용되고 있다. 지방증식 등의 부작용을 방지하기 위하여 어떤 부위에 한번 주사를 놓으면 최소한 2주일이 지나야 그 부위에 다시 주사를 놓을 수 있다. 소아에서 일반적으로 아침에는 복부(30부위로 나누어서)에 주사를 놓고, 저녁에는 1주일은 왼쪽 상박, 그 다음주는 오른쪽 상박처럼 돌려가면서 맞는다. 최근 사용되는 주사기에는 실리콘이 코팅된 29G 또는 30G 바늘이 많이 사용되고 있으며, 반드시 주사기가 용액 1 mL당 인슐린이 100단위 들어 있는 인슐린 제품(U-100)을 사용할 수 있는 것인지 확인하여야 한다.

2. 검 사

혈당을 일반인과 비슷한 수준으로 유지하기 위해서는 최소한 하루에 4회(매 식전과 자기 전) 혈당을 측정하여야 하며, 필요하면 새벽 2-3시 및 이상한 증상을 느낄 때 측정하여야 한다. 포도당이 산소와 만나서 생기는 화학반응을 이용하여 농도를 측정하는데, 화학반응 정도를 측정하는 방법에 따라 효소광도법과 효소전극법으로 크게 구분한다. 효소광도법은 과거부터 많이 사용되는 방법으로서 스트립의 색변화로 혈당측정기 없이도 혈당을 대략 추정할 수 있으며, 최근 많이 개발되고 있는 전기반응을 알아보는 효소전극법은 예러가 좀 적다는 장점이 있다. 최근 나오는 혈당측정기는 소량의 혈액으로 좀 더 짧은 시간 내에 결과를 액정 화면에 나타내며, 이 결과를 나중에 컴퓨터로도 확인할 수 있으며, 콜레스테롤 또는 케톤이 함께 측정되는 제품도 있다. 최근에는 무통 혈당측정기라 하여 손가락끝 이외의 부위에서도 매우 적은 혈액을 이용하여 혈당을 측정하는 기기가 나왔으나, 혈당이 낮다고 의심되는 경우에는 손가락 끝에서 혈당을 측정하기를 권하고 있다. 12-72시간 동안 한번 착용하여 5분 간격으로 혈당 측정이 가능한 혈당측정기(CGMS, Glucowatch)가 개발되어 있으나, 아직까지는 18세 이상에서 이용이 가능하고, 일반 혈당 측정기 대신 이 측정값을 이용하여 인슐린 등을 조절하는 것은 바람직하지 않다⁶⁾.

소변에서의 당 측정은 더 이상 임상에서 이용되고 있지 않다. 소변에서 케톤을 측정할 수 있는 스트립은

주로 아세토아세테이트가 측정되며, 최근에는 혈액에서 케톤의 일종인 하이드록시부티레이트를 측정하는 기계도 개발되어 있으나, 많이 사용되는 소변 스틱과의 일치성을 찾기가 어렵고, 가격이 비싸 아직까지는 많이 이용되고 있지 않다.

적혈구 중에서 단백질이 당화된 것을 당화혈색소라 하며, 정상 적혈구의 수명이 120일 정도 되어 평소 2-3개월간의 혈당을 반영하는데, 정상인에서는 3-6% 정도 되며, 당뇨병인에서는 7% 미만으로 유지할 것을 권유하고 있다. 각 기계마다 약간씩의 차이가 있으며, 대략적으로 $\text{혈당(mg/dL)} = 36.5 \times \text{당화혈색소(\%)} - 105$ 란 공식을 사용하여 평균 혈당을 추정할 수 있다.

3. 영양 관리

정상적인 성장과 발달에 필요한 에너지와 영양소를 공급하는 것이 원칙이다. 2형 당뇨병과 달리 비만이 초기에는 없으나, 최근 청소년 시기에 비만이 늘어나는 것처럼 당뇨병 환자에서도 체중 과다 증가의 위험이 있기 때문에 규칙적인 운동과 올바른 식습관을 형성하도록 하여야 한다. 하루 필요한 칼로리는 성장기 동안에는 Traisman 공식[1일 열량(kcal)=1,000+(만연령×100)]으로 계산하며, 성장기 이후에는 1일 열량을 표중체중[남자: 키(m)×키(m)×22, 여자: 키(m)×키(m)×21]×30-35 kcal를 통하여 계산한다. 탄수화물은 총 열량의 55-60%를 공급하며, 단순당보다는 복합 탄수화물 섭취를 권유한다. 섬유소는 당질의 흡수 속도를 늦춰주고 지질 대사를 개선하는 기능을 있으며, 2살 이상의 어린이는 하루에 대략 100칼로리당 1-1.3 g(하루 45 g 미만)의 섬유소 섭취를 권하고 있다. 설탕은 섭취하는 총 열량의 10%까지는 가능하나 고혈당을 유발하지 않는 범위 내에서 식사에 포함되도록 조리할 때 양념으로 사용하도록 한다. 과도한 과당은 중성지방을 상승시킬 수 있어, 감미료로는 추천되지 않으며, 과일과 야채 등 식품으로의 섭취는 허용한다. 지방은 총 열량의 30% 이하로 유지하면서 포화지방산 10% 이하, 다가 불포화지방산 10% 이하, 단일 불포화지방산 10% 이상, 콜레스테롤은 1,000 kcal 당 100 mg으로 제한하여 하루 300 mg 이하로 섭취하도록 한다. 미세단백뇨, 고혈압, 신증이 없는 경우에는 총 열량의 15-20% 정도를 단백질로 섭취한다. 평소 식품 섭취량, 활동상태, 인슐린 치료 등을 고려하여 식사 계획을 설정해야 하며, 일반적으로 1일 3회의

식사와 2-3회의 간식으로 식사를 구성한다. 일반적으로 매 식사에 총 칼로리의 25%씩, 나머지 25%는 3번의 간식으로 나누어 섭취하도록 하며, 편하게 계산하기 위하여 교환단위수와 식품교환표를 이용한다. 실제 6개월 간격으로 영양에 대한 재평가가 필요하며, 성장이 멈춘 것으로 생각되는 사춘기 중반이후부터는 체중과 키의 변화를 자주 측정하여 칼로리를 재조정하여야 한다.

4. 운동

혈당 조절 목적만으로 운동을 하면 대부분 실패하며, 인생에 즐거움을 주는 여가활동이며, 그 결과 혈당이 좋아진다고 생각하면 운동에 대해 느끼는 거부감을 줄일 수 있다. 유산소 운동을 30분 정도 일주일에 4일 정도하는 것을 권하고 있으며, 운동 전후에 추가로 체조 등으로 반드시 신체의 긴장도를 풀어야 안전사고를 예방할 수 있다. 운동은 많은 칼로리를 근육 등에서 소모하기 때문에 에너지원인 포도당과 근육이 포도당을 이용하는데 필요한 인슐린이 충분히 있어야 한다. 식 후 1-3시간 사이에 운동을 하며, 운동 전 혈당이 100 mg/dL 미만이면 운동 전에 간식 섭취가 대개 필요하며, 혈당이 250-300 mg/dL 사이이면 케톤 유무를 측정 후 케톤이 나오면 운동을 중지하며, 혈당이 300 mg/dL 이상이면 케톤 유무에 상관없이 운동을 하지 않는 것이 좋다. 운동 중에 추가 간식과 충분한 수분 섭취가 필요할 수 있다. 평소와는 다른 운동을 하는 경우에는 반드시 새벽 저혈당 유무를 확인하기 위해 새벽에 혈당을 측정하여야 한다.

당뇨병성 케톤산혈증

당뇨병성 케톤산혈증(diabetic ketoacidosis)은 치료 자체가 까다롭고, 치료 도중에 뇌부종으로 사망할 수 있어 주의가 필요하다.

1. 정의

혈당이 300 mg/dL 이상, 혈액에서 케톤 양성, pH가 7.3 미만, 중탄산염(bicarbonate)이 15 mEq/L 미만, 5% 이상의 탈수가 보이는 경우를 케톤산혈증이라 정의한다. 구토, 복통 등이 나타날 수 있어 충수돌기염과 감별하여야 한다. 혈당은 더 낮을 수도 있다. 심한 케톤산혈증(pH <7.1, 과호흡, 속 상태, 의식의 저하, 지속적인 구토, 5세 이하)을 가진 소아의 치료는

중환자실 혹은 최소한 당뇨병 치료를 위하여 마련된 소아 병실에서 시행하는 것이 바람직하다.

2. 즉각적인 검사

하루 최대한 들어갈 수 있는 수액량을 계산하기 위해 기와 체중을 측정하여 체표면적을 계산하여야 한다. 전혈(모세혈관)과 혈장에서 혈당을 측정하는데, 전혈이 10% 정도 더 낮게 측정된다. 그밖에 전해질, 혈중요소산질소, 크레아티닌, 동(정)맥혈 가스 분석을 시행하여 심한 정도를 파악하여야 한다. 결과가 나오기 전에 의심이 되면 우선 생리식염수부터 정맥주사한다.

3. 임상적인 관찰과 평가

1시간마다 합병증 발생 위험 요소와 치료 효과를 평가하는 것이 중요하다. 심장박동수, 호흡수, 혈압을 측정하고, 신경학적 검사(뇌부종에 관한)를 시행한다(1시간 간격보다 더 자주 해야 하는 경우도 있다). 주입된 수액량과 나온 소변량(1.5 mL/kg/hr 이상 나오도록 유지, 의식이 나쁜 경우 요도 카테터 삽입) 및 인슐린 주입량을 반드시 계산하여야 하며, 심전도 감시를 통하여 T파 변화를 기록하여야 한다. 모세혈관 전혈 혈당은 1시간마다, 혈장 혈당(전혈보다 10% 정도 더 높음)은 2-4시간마다 검사하며, 전해질, 혈중요소산질소(BUN), 가스분석은 산혈증이 좋아질 때까지 2-4시간 간격으로 측정하는 것이 바람직하다.

4. 수액 요법과 인슐린 치료

뇌부종의 원인은 잘 알려져 있지 않으나, 혈장 삼투압이 너무 빨리 떨어지면 뇌부종이 악화될 수 있기 때문에 다른 종류의 탈수와는 달리 케톤산혈증에서는 탈수 교정을 천천히 하는 것이 원칙이다.

투여하는 수액량과 전해질량은 각 센터마다 조금씩 차이가 있지만 일반적인 원칙은 다음과 같다. 초기에는 0.9% saline 500 mL(20 mL/kg)을 1시간 동안 투여하고, 이어서 500 mL의 0.45% saline(소변을 보았으면 KCl 20 mEq을 섞어서) 1시간 동안 투여하며, 다른 정맥주사선으로 인슐린을 지속적으로 투여하기 시작한다. 첫 2시간 동안 투여하는 0.9% 및 0.45% saline의 양은 체표면적과 탈수 정도, 소변 유무 및 혈압으로 판단할 수밖에 없으며, 필요하면 수액량을 줄이거나 더 늘려야 한다. 이 후 3시간째부터 혈당이 300 mg/dL 미만으로 떨어질 때까지 0.45% saline [75 mEq Na+30 mEq K(KCl+KH₂PO₄) in 1 L

solution]을 투여하는데, 투여 속도는 계산된 36시간 동안 필요한 수액량의 1/2 중 첫 2시간 동안 들어간 양을 제한 나머지 양을 10시간에 나누어서 투여한다. 혈당이 300 mg/dL 미만으로 떨어지면 5% 포도당 용액에 전해질을 혼합해 준다. 만약 36시간 동안 투여해야 할 양의 1/2이 들어가기 전(첫 12시간 이내)에 혈당이 300 mg/dL 미만으로 떨어지면 5% 포도당 1,000 mL에 75 mEq Na과 30 mEq K(KCl+KH₂PO₄)을 혼합하고, 첫 12시간 이후에는 5% 포도당 1,000 mL에 34 mEq Na과 40 mEq K(KCl+KH₂PO₄)을 혼합하여 혈당이 120-200 mg/dL 정도로 유지되도록 투여한다. 실제 혈당 변화와 전해질 변화에 따라 포도당 농도, 전해질 농도가 수시로 변화시켜야 하기 때문에 아예 전해질 용액과 전해질과 포도당이 들어있는 두 용액을 수시로 각각의 주입 속도를 달리하여 통합적으로 투여하는 방법⁷⁾도 쓰이고 있다.

5. 경구 섭취

탈수가 심한 경우에는 음식을 시키며, 입안을 물로 축여주는 정도는 가능하다. 임상 증상이 호전되고 구토가 없는 경우에는 물을 마실 수 있으며, 이때는 반드시 경구 섭취량을 위에서 계산한 수액량에서 빼주어야 한다.

6. 칼륨과 인

케톤산혈증에서는 거의 대부분 체내 전체 칼륨량이 감소되나, 혈청 칼륨치는 높거나 낮을 수 있으며, 치료 중에 혈청 칼륨이 더 떨어진다. 심전도상 tall-T가 없고, 혈청 칼륨 농도가 6 mEq/L 이하이며, 소변이 나오면 칼륨을 투여하기 시작하는데, 용액에 KCl을 20 mEq K/500 mL의 농도로 0.45% saline에 섞어 인슐린이 들어가기 시작하는 2시간째부터 1시간 동안 투여한다. 이 후 혈청 칼륨을 4-5 mEq/L 사이로 유지할 수 있을 정도로 칼륨을 보충하는데, 소아에서는 일반적으로 칼륨을 30-40 mEq/L의 농도가 되도록 수액을 만들어 투여한다. KCl 대신 인산칼륨(KH₂PO₄) 투여의 효용성에 대해서는 의견이 분분하다. 일반적으로 소변으로 과량의 인이 배설되어 체내 인 총량은 감소하게 되나, 고삼투압과 고혈당으로 인하여 세포 밖으로 인이 이동되어 나오기 때문에 혈청 인은 정상일 수 있다. 이 후 케톤산혈증이 치료됨에 따라 혈청 인이 세포 안으로 다시 이동하게 되어, 혈청 인이 떨어지게 된다. 이 과정 중에 심한 저인산혈증이 있으면

호흡근 및 근육이 약해지며, 심근병증, 용혈성 빈혈, 에너지 생성 저하 등이 생기기 때문에 이론적으로 인을 투여하는 것이 좋으나, 여러 연구에서 인 투여의 효용성이 뚜렷하지 않으며, 과량의 인을 투여하는 경우 저칼슘혈증과 경련이 생길 수도 있어, 아주 심한 저인산혈증(<3 mg/dL)이 있거나 혈청 인이 중등도 정도로 감소되어 있으면서 심근 기능 약화를 보이는 경우에만 보충해줄 것을 권고하는 연구자도 있다. 일반적으로 소아에서는 인을 3시간째부터 수액에 섞어 투여하는데, 대개는 KH_2PO_4 를 사용하기 때문에 과량의 칼륨이 들어가지 않도록 칼륨을 기준으로 30-40 mEq K/L 정도 들어가도록 수액에 섞으며, 일부에서는 아예 필요한 칼륨량의 1/3만 인산칼륨을 이용하여 보충해주고 나머지는 KCl로 보충하기도 한다.

7. 인슐린

인슐린을 투여하면 혈당이 떨어지며, 과도한 케톤 생성이 억제되기 시작하면서 점점 혈당과 케톤이 감소되기 시작한다. 속 상태가 호전되고 전해질(Na/K)이 포함된 수액으로 탈수가 교정되기 시작하면 인슐린을 사용할 수 있다. 초기에 칼륨이 체내에 부족한 상태에서 인슐린을 투여하면 칼륨이 세포안으로 이동하며 더 심한 저칼륨 혈증이 생기고, 이에 따라 심부정맥이 발생할 수 있다. 수액이 들어가기 시작한지 첫 60-90분간은 인슐린이 투여되지 않더라도 혈당이 떨어지기 때문에, 대부분 수액이 주입되기 시작하고 1시간 지나서 인슐린을 투여하기 시작한다. 각 병원마다 익숙하며 합당한 방법을 사용하는 것이 바람직하나, 피하주사법보다는 인슐린 점적주입이 단순하고 생리적이므로 수시로 인슐린량을 조절할 수 있어 많이 이용되고 있다. 점적주입 전에 속효성 인슐린(중간형 인슐린을 사용하면 안 된다)을 0.1 단위/kg 용량으로 정맥 주사한다. 생리 식염수 500 cc에 속효성 인슐린을 50 단위(0.1 단위/mL NaCl) 섞어 만들며, 사전예비정주를 위하여 50 cc 정도로 미리 주입세트를 통과시키며, 한번 사용하기 시작한 용액은 24시간이 지나면 새로운 용액으로 교체해야 한다. 초기 인슐린 점적 속도는 0.1 단위/kg/hr이며, 환자가 너무 어린 경우에는 0.05 단위/kg/hr의 속도로 주입하기도 한다. 만약 점적 주사가 어려운 경우에는 속효성 또는 초속효성 인슐린을 0.1 단위/kg 피하 또는 근육 주사할 수도 있다. 혈당은 시간당 50-90 mg/dL 정도의 속도로 떨어지는

것이 바람직하며, 혈당이 300 mg/dL 이하로 떨어지면 포도당이 포함된 수액으로 바꾸며, 이 후 혈당을 120-200 mg/dL 정도로 유지한다. 혈당이 다시 300 mg/dL 이상 올라가면 점적 속도를 25% 증량하며, 혈당이 120 mg/dL 이하로 떨어지거나 떨어지는 속도가 너무 빠르면 5% 포도당에서 10% 포도당으로 바꾼다. 포도당 농도를 올려도 혈당이 목표혈당보다 낮으면 인슐린 점적 속도를 낮추는데, 인슐린 주입을 중지하거나 0.05 단위/kg/hr보다 낮은 속도로 주입해서는 안 된다. 고혈당의 교정이 산혈증 교정보다 먼저 이루어지므로 산혈증이 교정될 때까지는 계속해서 인슐린을 점적주사하여야 한다. 이렇게 계속 치료해도 호전이 없으면 그람 음성균에 의한 패혈증을 감별하여야 한다. 산혈증이 교정되면 속효성 인슐린 0.2-0.4 단위/kg를 6시간 간격으로 피하주사하는데, 첫 번째 피하주사한 후 1시간 지나서 점적주사는 끊는다.

8. 중탄산염(bicarbonate)

케톤산혈증 치료에 있어 중탄산염이 꼭 필요하지도 않으며, 위험할 수 있다. 중탄산염을 잘못 사용하면 중추신경계 산혈증을 악화시키고, 저칼륨혈증 및 저칼슘혈증을 초래하며, 혈장 삼투압을 올리며, 조직내에서 저산소증을 일으킨다. 수액과 인슐린으로 치료해도 산혈증이 교정되지 않는 경우에는 소생술이 충분하지 못한 경우, 인슐린 주입량이 부족한 경우, 폐혈증이 동반된 경우를 반드시 감별해야 한다. 중탄산염은 일반적으로 심폐소생술시, pH가 7.1보다 적은 경우에 사용하는데, 체표면적당 pH가 7.0 미만이면 80 mEq/m², pH가 7.0-7.1이면 40 mEq/m²를 투여하는데, 일시 정맥 주사보다는 2시간에 걸쳐 정주하는 것이 좋다.

9. 뇌부종

케톤산혈증 환자의 0.4-1% 정도에서 발생하며, 뇌부종 환자의 40-90% 정도가 사망하며, 생존하는 경우에도 25%에서는 신경학적 후유증이 남는 위험한 질환으로서 예방이 최우선이며, 케톤산혈증 치료시 반드시 보호자에게 알려야 할 사항이기도 하다. 대개 수액요법 치료에 따라 전신상태가 좋아지던 환자에서 평균 7시간 이내에 발생하므로 의료진의 입장에서는 더 주의가 필요하다. 뇌부종이 발생하면 두통, 심박동수의 감소가 관찰되며, 신경학적 상태가 악화되어 의식 혼탁, 안절부절, 요실금 등이 보이고, 뇌신경 장애

등이 나타난다. 혈압이 상승하며, 산소포화도가 감소한다. 경련, 유두부종, 호흡 정지 등은 후에 나타나며, 이 때에는 예후가 나쁘다. 여러 보고자마다 조금씩 다르지만 일반적으로 나이가 어릴수록, 치료 시작까지의 케톤산혈증의 이환 기간이 길거나 심할 때, 이산화탄소 분압이 낮은 경우, 혈중요산질소가 높을수록, 치료에도 불구하고 혈중 나트륨이 증가하지 않는 경우 및 중탄산염 치료를 한 경우에 잘 생긴다고 알려져 있다^{8,9)}. 뇌부종은 뇌세포의 삼투압이 수액 및 인슐린 치료시 혈액에 일어나는 삼투압 저하보다 적게 떨어져 혈액내 수분이 뇌세포 속으로 들어가 생기는 것이므로, 수분 제한(4 L/m²/24hr 미만)과 혈액 삼투압의 빠른 감소를 예방하는 것이 중요하다. 치료는 저혈당 발생 유무를 먼저 확인하고, 즉시 마니톨(1 g/kg)을 20분에 걸쳐 정주하며, 수액량을 반으로 줄이고, 머리 부분을 위로 올리며, 중환자실로 옮긴 후 필요하다면 마니톨(0.25 g/kg/hr 점적정주 또는 1 g/kg을 4-6시간 마다)을 투여하며, 환자가 안정화되면 두부 촬영을 통하여 출혈, 경색, 혈전증 등을 확인하여야 한다. 한 가지 주의할 점은 뇌부종이 치료 시작 전부터 있다가 치료에 의하여 급작스럽게 진행할 수도 있으므로, 처음 환자가 오거나 치료 도중에 뇌부종 유무를 잘 관찰하는 것이 가장 중요하다

10. 케톤산혈증의 재발

인슐린 용량이 부족하거나 주사 맞는 것을 빠뜨리는 경우에 잘 발생하는데, 특히 사춘기 시기에 흔하다. 올바른 교육이 가장 중요하다.

저 혈 당

저혈당은 1형 당뇨병에서 가장 빈번한 합병증으로 경한 저혈당은 신경학적 이상과 다양한 증후들(일시적인 어지러움 또는 인지 장애로부터 말초신경의 흥분 또는 심지어 일시적인 반신마비까지)을 야기할 수 있으며, 경련과 함께 심각하게 지속되는 저혈당은 어린이에서 특히 영구적인 중추신경 이상을 초래할 수 있다. 이론적으로 생리적 및 신경학적 이상이 시작되는 혈당이 저혈당의 기준이 되나, 실제로는 당뇨병이 있는 경우에는 생리적 및 신경학적 이상이 일어나는 혈당값이 개인에 따라 다르고, 한 개인에서도 시간과 환경에 따라 변하며, 앞서 발생한 저혈당에 의해 영향

을 받기 때문에 당뇨병을 가진 어린이의 저혈당에 대한 일관된 정의는 아직 없으나, 일반적으로 혈당을 70 mg/dL 이상 유지하는 것이 바람직하다. 소아에서는 에피네프린 등에 의한 자율신경 증상이 나타나지 않고 곧바로 신경저혈당 증상이 나타날(glucose unawareness) 수 있으므로 세심한 주의가 필요하다¹⁰⁾.

합 병 증

미세혈관 손상은 시간이 지날수록 진행하는데, 초기에는 임상 증상이 나타나지 않기 때문에 선별검사를 시행하여야 한다. 사춘기 전의 혈당 조절 정도가 후에 미세혈관 합병증의 발생에 영향을 미치며 사춘기가 되면서 미세혈관 손상이 빨리 진행된다. 혈당 조절이 잘 되는 경우에는 망막병증, 신증, 신경병증 등의 발생 위험이 감소한다. 발병 연령이 어릴수록, 유병 기간이 길수록, 혈당조절이 나쁠수록, 당뇨병 합병증의 가족력이 있는 경우, 혈압이 높을수록, 흡연하는 경우 및 고지혈증이 동반된 경우에 합병증 발병 위험이 크다. 인슐린을 2회 투여하는 일반적인 치료군 보다는 인슐린 펌프를 사용하거나 하루 4회 인슐린을 주사하는 집중치료군에서 혈당 조절이 양호하여 합병증이 적게 생기며, 합병증 초기 시기에는 혈당 조절과 치료를 잘 할 경우 합병증 자체가 좋아질 수 있다. 소아시기에는 합병증을 관찰하기가 어려우나 사춘기가 되면서 초기 상태의 합병증을 지닌 환자를 관찰할 수 있다. ISPAD Consensus Guidelines 2000에 의하면 사춘기 전에 발병하였으면 발병한지 5년이 지나거나 나이가 만 11살 되면 합병증에 대한 선별검사를 시행하고 이후 매년 검사하며, 사춘기 시기에 발병한 경우에는 발병하고 2년이 지나면 선별검사를 시작하고 이후 매년 시행할 것을 권고하고 있다.

동반되는 질환

혈당 조절이 나쁘거나, 영양 섭취가 나쁘거나 또는 혈당을 정상적으로 유지할 정도의 충분한 인슐린으로 치료하지 않는 경우에는 인슐린양 성장인자-1의 결핍이 초래되어 성장 장애와 사춘기 발달 지연이 발생한다. 그러나 충분한 양의 인슐린을 통하여 혈당 조절이 양호하면 최종 성인키의 소실이 없는지에 대해서는 의견이 분분하나¹¹⁾, 일반적으로 최종성인키는 목표신장안

에 들어가며, 혈당 조절이 잘되면 그 전에 손실되었던 신장도 어느 정도 회복된다. 사춘기 발달 지연은 충분한 인슐린과 혈당 조절이 양호하면 생기지 않는다.

1형 당뇨병은 일종의 자가 면역 질환이라 갑상선, 부신 및 기타 장기에도 자가 면역 질환이 생길 수 있다. Hashimoto 갑상선염이 가장 흔하며, 갑상선 기능항진증도 생길 수 있으며 이 경우에는 갑작스럽게 혈당 조절이 나빠진다. 그밖에도 부신피질 기능저하증, 백반증, 탈모증, 부갑상선 기능저하증, 악성빈혈 등이 생길 수 있다. 이와 같은 자가 면역 질환은 나이가 많을수록, 여자, 당뇨병의 유병 기간이 길수록, 다른 조직 특히 자가항체가 양성인 경우와 자가면역질환의 가족력이 있는 경우에 더 잘 생긴다.

새로운 치료법들

1998년 12월까지 International Islet Transplant Registry에 등록된 환자 407명을 대상으로 조사한 1990-7년까지의 결과에 따르면 이식 후 1년 동안 환자의 생존율은 96%, 이식 췌도 세포의 생존율은 35% 정도이며, 이식 후 1년 동안 외부 인슐린 투여가 필요 없었던 경우는 8% 정도이다. HbA1c는 인슐린만을 투여하는 군보다도 정상에 가깝게 유지되며, 인슐린을 혈당 조절을 위해 주사하더라도 심한 저혈당이 발생하는 경우가 적었다. 췌도 이식이 성공하기 위해서는 보관 시간이 8시간 이내로 짧아야 하며, 이식 가능한 췌도 세포가 6,000 IE/kg 이상이어야 하며, 이식 전에 Anti-lymphocyte antibodies(ALG 또는 ATG)를 투여하고, 간문맥에 이식하는 경우에 효과가 좋았다¹²⁾. 최근에는 특수면역억제제를 사용하여 좀 더 좋은 효과를 보았다는 보고가 늘고 있다¹³⁾. 지금까지 이식 가능한 췌도 세포는 타인의 췌장, 돼지 췌장, 자기 췌장 등이 이용되고 있으며, 많은 양의 췌도 세포를 얻기가 현실적으로 얻기가 힘들어 유전자 치료와 모세포 이식에 많은 연구가 이루어지고 있다. 향후 더 많은 췌도 세포를 얻는 방법, 췌도 세포에 나쁜 영향을 덜 미치는 면역 치료제의 개발, 췌도 이식후의 췌도 세포 기능 유지, 자가면역에 의한 파괴 억제 방법 등 해결해야 될 문제가 많다. 5년 이상 1형 당뇨병에 걸린 18세 이상의 1형 당뇨병 환자 중에서 계속적인 치료에도 불구하고 혈당 조절이 불량(HbA1c >8%)하며, 심한 저혈당이 반복되고, 자율 또는 말초 신경 질환이

있는 환자들을 우선적으로 임상실험하고 있는 중이다.

과거와는 달리 인슐린을 주사 이외의 방법으로 투여하는 방법들이 발전하고 있는데, 가장 앞서 나가는 분야는 흡입형 인슐린으로서 임상 실험에서 1형 당뇨병과 2형 당뇨병 모두에서 큰 효과를 보인다고 알려져 있으며, 경구용과 경피용 등도 개발되고 있다¹⁴⁾.

참고 문헌

- 1) Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2002;23(Suppl 1):S4-19.
- 2) Hathout EH, Thomas W, El-Shahawy M, Nahab F, Mace JW. Diabetic autoimmune markers in children and adolescents with type 2 diabetes. Pediatrics 2001;107:E102.
- 3) Rehman HU. Diabetes mellitus in the young. J R Soc Med 2001;94:65-7.
- 4) Schatz DA, Bingley PJ. Update on major trials for the prevention of type 1 diabetes mellitus: the American Diabetes Prevention Trial(DPT-1) and the European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial(ENDIT). J Pediatr Endocrinol Metab 2001;14(Suppl 1):619-22.
- 5) The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med 1993;329:977-86.
- 6) Robert JJ. Continuous monitoring of blood glucose. Horm Res 2002;57(Suppl 1):81-4.
- 7) Felner EI, White PC. Improving management of diabetic ketoacidosis in children. Pediatrics 2001; 108:735-40.
- 8) Glaser N, Barnett P, McCaslin I, Nelson D, Trainor J, Louie J, et al. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. The Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. N Engl J Med 2001;344:264-9.
- 9) Silver SM, Clark EC, Schroeder BM, Sterns RH. Pathogenesis of cerebral edema after treatment of diabetic ketoacidosis. Kidney Int 1997;51:1237-44.
- 10) Heller SR. Diabetic hypoglycaemia. Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 1999;13:279-94.
- 11) Salerno M, Argenziano A, Di Maio S, Gasparini N, Formicola S, De Filippo G, et al. Pubertal growth, sexual maturation, and final height in

- children with IDDM. Effects of age at onset and metabolic control. *Diabetes Care* 1997;20:721-4.
- 12) Liu EH, Herold KC. Transplantation of the islets of Langerhans: new hope for treatment of type 1 diabetes mellitus. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11:379-82.
- 13) Ryan EA, Lakey JR, Paty BW, Imes S, Korbitt GS, Kneteman NM, et al. Successful islet transplantation: continued insulin reserve provides long-term glycemic control. *Diabetes* 2002;51: 2148-57.
- 14) Heinemann L, Pflutzner A, Heise T. Alternative routes of administration as an approach to improve insulin therapy: update on dermal, oral, nasal and pulmonary insulin delivery. *Curr Pharm Des* 2001;7:1327-51.
-