

## 소아 및 청소년 2형 당뇨병의 임상적 특징

서울대학교 의과대학 소아과학교실

이성용 · 신충호 · 양세원

### Clinical Characteristics of Type 2 Diabetes in Children and Adolescents

Seong Yong Lee, M.D., Choong Ho Shin, M.D. and Sei Won Yang, M.D.

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

**Purpose :** The incidence of type 2 diabetes in children and adolescents has been reported to increase recently. The aim of this study is to investigate the clinical features of type 2 diabetes developing during childhood and adolescent period.

**Methods :** The medical records of 33 patients with type 2 diabetes were reviewed. We analysed clinical manifestations, demographic data, and modes and responses of treatment.

**Results :** Age at diagnosis was  $13.4 \pm 1.8$  years. Seventy percent of patients revealed pubertal signs at diagnosis. Half of the patients had BMI more than  $25 \text{ kg/m}^2$ . Seventy-three percent of patients had family history of type 2 diabetes. Acanthosis nigricans were found in 18% of patients. Nineteen(57.6%) patients were diagnosed incidentally by random urine or blood glucose test without any typical diabetic symptom or sign. The modes of therapy to control hyperglycemia were insulin alone(75.8%), oral hypoglycemic agents alone(9.1%), insulin and oral hypoglycemia agents(9.1%), and only diet with exercise(6%). At the time of investigation, 45.5% of patients were not using insulin. The typical diabetic symptoms at diagnosis were more prevalent in patients who required insulin for more than two years than patients who did not( $P < 0.05$ ).

**Conclusion :** The development of type 2 diabetes in children and adolescents is possibly related to puberty, obesity, family history, and defects in insulin secretion rather than insulin resistance. Many children and adolescents with type 2 diabetes required insulin initially and some of them could discontinue. More than half of the patients were diagnosed as diabetes without any typical symptom or sign, which might be one of the predictive factors of the prolonged insulin requirement. (*J Korean Pediatr Soc* 2002;45:754-763)

**Key Words :** Type 2 diabetes, Children, Adolescents

### 서 론

소아 청소년 당뇨병은 최근까지 대부분 자가면역 기전에 의한 1형 당뇨병이라고 생각되어져 왔고 그 중

단지 1-2%만이 2형 당뇨병 혹은 다른 형태의 당뇨병으로 생각되어 왔다. 그러나 최근의 연구들에 의하면 새로 진단 받은 소아 청소년 당뇨병의 8-45%가 면역 기전과 관계가 없는 것으로 보고되고 있고 그 중 다수가 2형 당뇨병으로 분류되고 있다<sup>1)</sup>. 2형 당뇨병은 다양한 원인에 의해 발생하는 대사이상질환으로 여러 가지 유전적 요소들과 사회적, 환경적 요인들에 의해 인슐린의 분비와 작용의 불균형이 초래되어 발병하는 것

접수 : 2001년 12월 26일, 승인 : 2002년 2월 28일

책임저자 : 이성용, 서울대학교병원 소아과

Tel : 02)760-3778 Fax : 02)760-3917

E-mail : lsy70@intizen.com

으로 알려져 있다. 대개 발병 초기에는 인슐린의 작용에 이상이 생기고 시간이 지나면서 췌세포의 기능에 이상이 생긴다고 생각되어 진다. 결국 최종적인 병태생리로 간에서 당의 생성이 증가하고 말초조직에서의 당의 이용이 줄어들며 췌세포 기능의 감소를 보이게 된다. 한편 고혈당 자체가 말초조직에서의 인슐린 저항성과 췌세포의 인슐린 분비 이상을 더욱 악화시켜 당뇨병을 발현시키고 악화시키는 악순환을 거듭하게 한다.

과거에는 당뇨병이 발병시기에 따라 연소형(juvenile onset)과 성인형(maturity onset)으로 분류되었으나, 1979년 U.S. National Diabetes Data Group과 1980년 세계보건기구(WHO)에서 당뇨병에 의한 케톤산혈증을 막고 생명을 유지하기 위해 인슐린 치료가 필수적인지 여부에 따라 인슐린 의존성 당뇨병(IDDM)과 인슐린 비의존성 당뇨병(NIDDM)으로 분류하였다<sup>2,3)</sup>. 그러나 1997년 미국당뇨병학회(ADA)와 1998년 세계보건기구(WHO)는 당뇨병을 치료방법 대신 그 원인에 따라 1형, 2형, 기타 특정 질환(other specific disorder) 그리고 임신성 당뇨병으로 다시 분류하였고 현재까지 이 분류방법이 널리 받아들여지고 있다<sup>2,4,5)</sup>. 1형 당뇨병은 자가면역 기전이나 또는 그의 여러 가지 원인에 의해 췌세포가 파괴되어 인슐린 분비의 장애가 발생하는 병으로 케톤산혈증을 막고 생존하기 위해서 인슐린 치료가 필수적이다. 1형 당뇨병을 가진 소아는 비만하지 않고 최근의 체중감소, 다음, 다뇨 등의 증상을 보인다. 또한 이러한 증상과 진단 시까지의 기간이 짧고 30-40%에서 케톤산혈증으로 발현한다<sup>2)</sup>. 가족 중에 1형 당뇨병을 가질 확률은 5% 정도로 알려져 있다. 한편 2형 당뇨병은 과거 인슐린 비의존성 당뇨병으로 분류되던 것으로 주로 40대 이후의 성인연령층에서 말초조직에서의 인슐린 작용에 대한 저항성과 상대적인 인슐린 분비의 장애로 인해 발생한다고 알려져 있다. 2형 당뇨병은 대부분 비만과 관련이 많고 자가 면역기전에 의한 췌세포의 파괴와 관련이 없는 것으로 알려져 있다. Pima Indian, Pacific Islander, 미국 흑인 등 특정 인종에서 많이 발병하고 있고 유전적 요인이 매우 강하게 영향을 주는 것으로 알려져 있다. 실제로 일란성 쌍생아의 경우 1형 당뇨병에서는 30-50%의 발병일치율을 보이는 반면 2형 당뇨병은 100%의 발병일치율을 보이고 있다<sup>1)</sup>. 또한 2형 당뇨병은 서서히 발생하여 수개월 혹은 수년간 고혈당이 지속되면서 전형적인 다음, 다뇨,

체중감소 등의 증상이 나타나지 않는 경우가 많아 진단 당시 이미 오래 전에 발병한 경우가 많다. 그러나 지속적인 고혈당은 당뇨병의 혈관합병증을 수반하게 되므로 이를 예방하기 위해서는 정확한 진단과 혈당 관리가 중요하다. 특히 전세계적으로 비만의 증가와 더불어 소아 청소년기의 2형 당뇨병이 증가하고 있다고 보고되고 있으나 소아 연령에서의 정확한 빈도에 대하여는 현재 연구가 진행 중이다.

국내에서도 비만한 소아, 청소년 인구가 증가하고 있으며, 이들 중 2형 당뇨병의 유전적 소질을 가지고 있을 경우 2형 당뇨병의 발생률도 점차 증가하고 있을 것으로 생각되나, 아직 여기에 대한 것은 외국에서도 드물게 보고되고 있으며, 국내에서는 전혀 없어 역학적 조사가 필요한 실정이다. 이에 저자들은 역학적 조사의 기초적 자료를 마련하기 위해 소아, 청소년에서 2형 당뇨병의 임상적 양상에 대해 살펴보고자 하였다.

**대상 및 방법**

**1. 대 상**

1987년부터 2000년까지 서울대학교병원 소아과에서 2형 당뇨병으로 진단 받은 환자 33명을 대상으로 하였다. 대상 환자는 우선 당뇨병의 진단기준에 합당하고 2형 당뇨병의 진단을 지지하는 소견들, 즉 체질량지수 25 이상의 비만, 2형 당뇨병의 가족력, 흑색극 세포증(acanthosis nigricans), 그리고 혈청 혹은 소변의 C-peptide가 정상 혹은 증가된 경우 중 2가지 이상을 보인 경우에서 항 glutamic acid decarboxylase(GAD) 항체검사가 음성인 경우 임의적으로 2형 당뇨병으로 진단하였다. 또한 진단시부터 인슐린 치료가 필요하지 않았거나, 인슐린 치료를 받다가 지속적으로 끊을 수 있었던 경우는 위의 지지조건 들이 2가지 미만인 경우에도 2형 당뇨병으로 진단하였다.

**2. 방 법**

대상 환자 33명의 병록지를 후향적으로 검토하여 진단 당시의 임상양상, 인구통계학적 양상, 검사결과, 치료 방법과 치료에 대한 반응 등에 대해 임상적인 고찰을 하였다. 인슐린 치료를 필요로 하였던 환자들 중에서 2년 이내에 인슐린을 끊을 수 있었던 군과 2년 이상 지속해서 인슐린을 사용한 군을 나누어 두 군간의 임상적인 차이점을 비교해 보았다. 항 GAD 항체

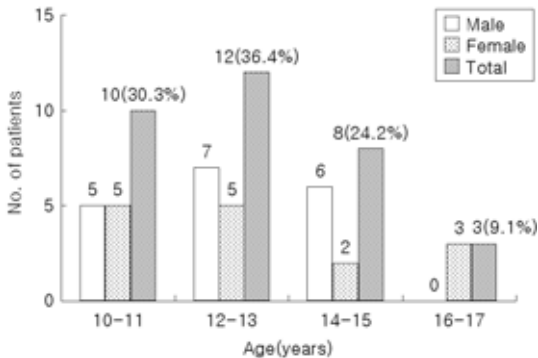
검사는 방사면역 kit(RSR ltd., Cardiff, UK)를 사용하였다. 측정값들은 평균±표준편차로 표시하였으며, 통계는 SPSS 10.0을 이용하여 Mann-Whitney U test를 사용하였고,  $P<0.05$ 를 유의수준으로 정하였다.

**결 과**

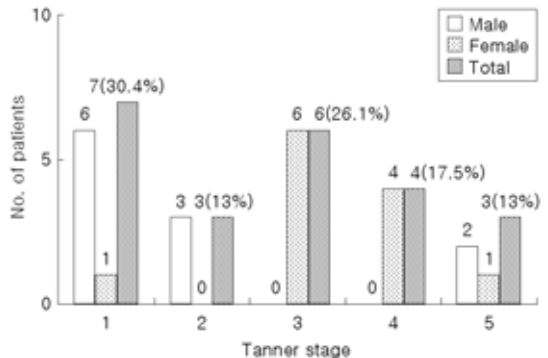
**1. 인구학적, 임상적 특성**

총 33명의 환자의 진단 당시 평균나이는  $13.4\pm 1.8$  (10.3-17.4)세였고 10세 미만은 없었다. 남아 18명, 여아 15명이었다(Fig. 1). 진단 당시 32명의 체질량지수는  $24.3\pm 4.2$ (16.3-33.9)  $\text{kg/m}^2$ 였고 25  $\text{kg/m}^2$  이상의 비만을 보인 경우가 32명 중 16명(50.0%), 30  $\text{kg/m}^2$  이상인 경우가 4명(12.5%)이었다. 20  $\text{kg/m}^2$  미만이 4명(12.5%), 20  $\text{kg/m}^2$  이상 25  $\text{kg/m}^2$  미만인 환자가 12명(37.5%)이었다(Fig. 2). 성 성숙도(sexual maturity)에 대한 기술이 확실한 23명의 환자 중 사춘기

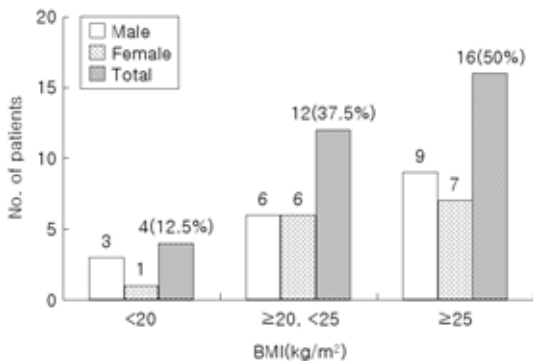
이전은 7명(30.4%), Tanner stage 2 이상으로 사춘기 발달을 보인 환아는 16명(69.6%)이었다(Fig. 3). 진찰상 흑색극세포증은 33명 중 6명(18.2%)에서 관찰되었다. 2형 당뇨병의 가족력이 있는 경우는 33명 중 24명(72.7%)이었고, 9명(27.3%)에서는 가족력이 없었다. 부모나 형제(1st degree relatives) 중 2형 당뇨병을 가진 경우가 16명(48.5%), 조부모와 부모의 형제(2nd degree relatives) 중 2형 당뇨병을 가진 경우가 19명(57.6%)이었다. 가족력이 있는 24명 중 7명의 환아는 상염색체 우성 유전양상을 보여 maturity onset diabetes of youth(MODY)가 의심되었다(Fig. 4). 병원을 찾게 된 주소가 다음, 당뇨 등의 전형적인 당뇨병의 증상인 경우가 14명(42.4%)이었고, 우연히 발견된 당뇨가 13명(39.4%), 우연히 발견된 고혈당이 6명(18.2%)으로 19명(57.6%)에서 뚜렷한 증상 없이 우연히 발견되어 병원을 찾게 되었다(Fig. 5). 대상 환자 중 3명은 Prader-Willi 증후군으로 진단되었다.



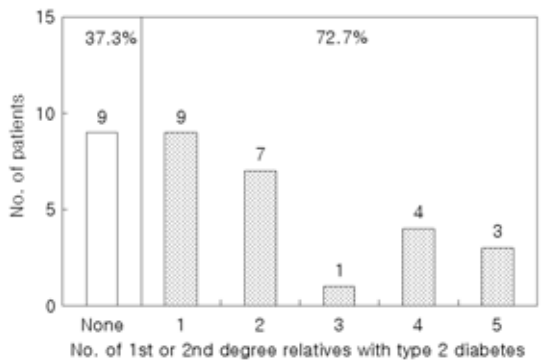
**Fig. 1.** This figure shows the age and sex distribution of the subject at diagnosis.



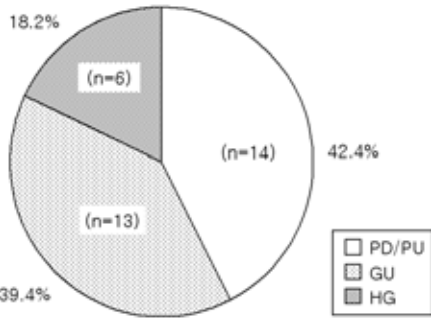
**Fig. 3.** This figure shows the Tanner stage and sex distribution of the subject at diagnosis.



**Fig. 2.** This figure shows the body mass index and sex distribution of the subject at diagnosis.



**Fig. 4.** This figure shows the family history of type 2 diabetes of the subject.



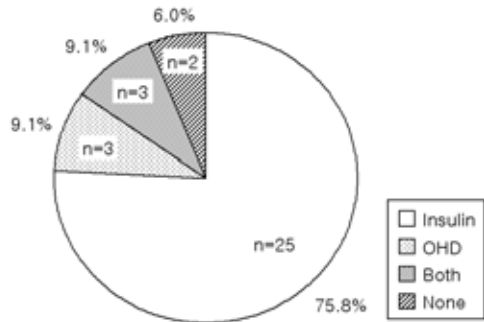
**Fig. 5.** This figure shows the initial presenting symptom at diagnosis. PD : polydipsia, PU : polyuria, GU : asymptomatic glycosuria, HG : asymptomatic hyperglycemia.

### 2. 검사 소견

진단 당시 혈당은 총 23명에서 측정되었고 공복시 혈당(FBS)은  $166.9 \pm 64.8$  (70-283) mg/dL, 식후 2시간 혈당(PP2)은  $287.6 \pm 104.6$  (130-501) mg/dL이었다. 혈청 C-peptide는 23명에서 측정되었고  $4.1 \pm 4.9$  (0.2-24.4) ng/mL이었고 4.0 ng/mL 이상인 경우가 4명 (17.4%)이었다. 24시간 소변 C-peptide는 모두 31명에서 측정되었고  $115.4 \pm 109.6$  (12.2-472.0)  $\mu$ g/d였으며 135  $\mu$ g/d 이상으로 증가된 경우가 9명(29.0%)이었다. 진단 당시 HbA1c는 29명에서 측정되었고 평균  $10.3 \pm 2.6$  (5.5-15.9)%였다. 진단 당시 26명의 환아에서 측정한 총 cholesterol은  $207.8 \pm 63.9$  (128-453) mg/dL였고 200 mg/dL 이상을 보인 환아가 12명 (46.2%)이었다. 진단 당시 GAD 항체는 11명에서 측정되었고 모두 음성이었다.

### 3. 치료방법 및 경과

고혈당 조절을 위한 치료방법으로 인슐린 단독 치료가 25명(75.8%)이었고, 경구 혈당강하제만 사용한 경우는 3명(9.1%)이었다. 두 가지를 병용한 경우가 3명(9.1%)이었고 2명(6%)은 약물 치료를 받지 않았다. 전체 33명 중 28명(84.8%)이 인슐린을 사용하였다 (Fig. 6). 인슐린 용량은 평균  $0.5 \pm 0.4$  (0.03-2.18) U/kg/d였고 인슐린 사용기간은 연구 당시까지 평균  $3.6 \pm 3.1$  (0.1-10.5)년이었다. 진단 시부터 인슐린을 사용하다 끊을 수 있었던 10명의 인슐린 투여 용량은  $0.3 \pm 0.3$  U/kg/d, 평균 인슐린 사용기간은  $1.0 \pm 1.5$  (0.1-5.0)년이었고 1명을 제외한 9명은 모두 인슐린 투여 기간이 2년 미만이었다. 전체 33명 중 15명(45.5



**Fig. 6.** This figure shows the mode of treatment for glycemic control. OHD : oral hypoglycemic drug, Both : insulin and oral hypoglycemic drug.

%이 인슐린을 사용하지 않거나 끊을 수 있었다. 인슐린을 사용한 환자들 중 2년 안에 인슐린을 끊을 수 있었던 9명과 2년 이상 인슐린을 사용한 15명을 비교하여 보았을 때, 진단시 나이, 체질량지수, 사춘기 발달 상태, 가족력, 흑색극세포종의 빈도 등은 유의한 차이가 없었다. 진단 당시 다음, 당뇨와 같은 전형적인 당뇨병의 증상은 2년 이상 인슐린을 써야 했던 군에서 9명, 2년 안에 인슐린을 끊을 수 있었던 군에서 1명으로 2년 이상 인슐린을 쓴 군에서 유의하게 많았다 ( $P < 0.05$ ). FBS, PP2, 혈청 C-peptide, 24시간 소변 C-peptide, HbA1c, cholesterol, 평균 인슐린 용량 등은 두 군간에 차이가 없었다. 2년 안에 인슐린을 끊을 수 있었던 군의 인슐린 치료 기간은  $0.6 \pm 0.5$ 년, 2년 이상 인슐린을 사용한 군에서는  $5.8 \pm 2.4$ 년이었다 (Table 1).

## 고 찰

소아 청소년기의 2형 당뇨병의 발생은 지난 20-30년 간 epidemic이라 불릴 정도로 증가하는 양상을 보이고 있으며 그 빈도는 여러 종족 간에 큰 차이를 보이고 있다. 유럽계 백인에서는 비교적 드문 질환으로 발병빈도도 증가하지 않은 반면, 북미 인디언, 멕시코계 미국인, 미국 흑인, 아시아 인종 등에서는 발병이 급격히 증가하고 있고<sup>1, 6-10</sup> 특히 Pima Indian 등 북미의 소수 종족에서는 1,000명 당 2.3-50.9명 정도의 높은 유병률을 보이고 있다<sup>6, 9</sup>. 이러한 양상은 'thrifty genotype 가설'에서 설명하는 바와 같이 과다한 영양 상태와 관련이 있을 것으로 보이며 실제로 이들 종족에서 생활의 급격한 변화와 더불어 비만이 최근 증

**Table 1.** Comparison of Clinical Characteristics at Diagnosis between Patients Who could Discontinue Insulin Therapy within 2 Years(Group A) and Patients Who Required Insulin More than 2 Years(Group B)

	Group A(n=9)	Group B(n=15)	P-value
Age(years)	13.9±2.4	13.1±1.6	ns
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	25.2±3.2	24.1±4.0	ns
Number of patients			
In puberty	5	6	ns
With FHx	6	11	ns
With acanthosis nigricans	2	2	ns
With typical diabetic Sx.	1	10	<0.05
FBS(mg/dL)	195.0±59.1	174.3±70.0	ns
PP2(mg/dL)	336.9±73.2	292.4±122.6	ns
Serum C-peptide(ng/dL)	4.1±2.9	2.8±0.9	ns
Urine C-peptide(μg/24h)	138.3±145.1	82.6±56.0	ns
HbA1c(%)	10.2±2.7	10.7±2.2	ns
Total cholesterol(mg/dL)	185.9±31.6	212.2±48.9	ns
Average dose of insulin(U/kg/d)*	0.3±0.3	0.5±0.2	ns

The duration of Insulin therapy was 0.6±0.5 years in Group A and 5.8±2.4 years in Group B

BMI : body mass index, FHx : family history, Sx : symptoms, FBS : fasting plasma glucose, PP2 : postprandial 2-hour plasma glucose, \*during the period of follow up

가하고 있는 것과 무관하지 않을 것으로 보인다<sup>11, 12)</sup>. 일본에서도 중학생의 2형 당뇨병 발병률은 10만명당 13.9명으로 1형 당뇨병의 2.07명 보다 7배나 높고, 전체 소아 청소년기의 2형 당뇨병의 발병률은 1976년의 10만명당 0.2명에서 1995년에는 7.3명으로 크게 증가하였으며 이는 식습관의 변화와 비만의 증가와 관련이 있다고 생각되고 있다<sup>1, 9)</sup>. 또 미국의 정상 소아 청소년을 대상으로 한 연구에서 실제로 흑인들이 백인들보다 인슐린 저항성이 높고 인슐린 감수성이 낮음이 증명되었고 비만이 될 가능성이 더 높다는 결과를 보였다<sup>9)</sup>. 이렇듯 유전적 배경이 다양한 종족들에서 생활방식 등 환경적, 사회적 요인들의 변화가 종족간의 2형 당뇨병의 발병빈도의 차이를 나타낸다고 생각되어 진다.

국내의 경우도 소아 청소년의 2형 당뇨병에 대한 보고가 많지 않지만 식생활과 행동양식 등의 변화와 더불어 소아 청소년의 비만이 늘고 있어 과거에 비해 증가하였을 것으로 추정된다.

2형 당뇨병을 가진 소아, 청소년은 진단시 약 85%에서 비만 혹은 과체중을 보이고 있고 인슐린 저항성은 비만, 특히 복부 비만과 관련이 많은 것으로 알려져 있다<sup>1, 12)</sup>. 그러나 본 연구에서는 체질량지수 25 이상에 해당하는 비만 환자는 50%로 다른 종족에서의 연구들과는 다소 차이를 보였다<sup>10, 13-15)</sup>. 이는 한국인의

성인 2형 당뇨병에서 체질량지수 25 이상을 기준으로 하였을 때 약 30-35% 정도만이 비만형인 것<sup>16, 17)</sup>과 마찬가지로 소아 청소년기의 2형 당뇨병도 다수가 비만하지 않은 형태로 나타나고 있을 가능성을 유추하게 한다.

소아 청소년의 2형 당뇨병은 대개 사춘기 중반이나 후반에 발병하는 것으로 알려져 있고 10세 이후에 호발한다. 사춘기는 성호르몬, 성장호르몬 등의 분비가 증가하는 시기이고 인슐린에 대한 저항성이 증가되어 내당능장애 상태의 환자들이 당뇨병으로 진행하기 쉬운 시기이다. 본 연구에서 Tanner stage 2 이상으로 사춘기에 해당하는 환자는 69.6%였고 발병연령은 대부분 10대 초반이었고 10세 미만은 한 명도 없었다. 그러나 소아의 비만이 증가함에 따라 점차 더 어린 나이에도 2형 당뇨병이 발생할 수도 있을 것으로 생각된다.

2형 당뇨병은 가족력과 밀접한 관계가 있는데 최소한 부모 중 한 명이 2형 당뇨병일 경우가 45-80%로 보고되고 있고 1st 또는 2nd degree 친척이 2형 당뇨병일 경우는 74-100%로 알려져 있다<sup>1, 10)</sup>. 또한 2형 당뇨병은 1형 당뇨병과 달리 서서히 발병하고 발병시 전형적인 증상이 뚜렷하지 않을 수 있으므로 2형 당뇨병 환자의 부모나 가족들 중에서 상당수가 진단을 받지 않고 지내는 수도 있을 것으로 추정된다. 실제로

미국 흑인 소아를 대상으로 한 연구<sup>18)</sup>에서 2형 당뇨병의 가족력이 있는 소아에서 가족력이 없는 소아 보다 인슐린 저항성이 더 높다는 결과를 보여 가족력이 있는 경우 다른 환경적인 요인에 의해 2형 당뇨병이 발병할 가능성이 높은 것으로 나타났다. 본 연구에서는 부모, 형제, 부모의 형제, 조부모(1st or 2nd degree relative)를 살펴보았을 때 72.7%에서 가족력이 있는 것으로 나타났고 부모나 형제(1st degree relative)가 2형 당뇨병인 경우는 48.5%(16명)였다.

MODY는 특수한 형태의 당뇨병으로 25세 미만에서 발병하는 인슐린 비의존성 당뇨병으로 3대에 걸친 가계에서 상염색체 우성양식으로 발현될 때 의심해 볼 수 있다. 현재까지 밝혀진 단일 유전자결합은 5가지 이상 알려져 있고 증상의 발현도 다양하다. 1997년 미국당뇨병학회와 1998년 세계보건기구 분류에서는 그 분자생물학적인 원인이 밝혀짐에 따라 2형 당뇨병과는 달리 구분하고 있다<sup>1)</sup>. 본 연구에서는 7명이 의심이 가기는 하였으나, 실제로 2형 당뇨병에서도 가족력과 관련이 있고, 자녀의 수가 작아짐에 따라 3대에 걸쳐 인슐린 비의존성 당뇨병이 많이 발생한다 하여도 뚜렷한 상염색체 우성임을 밝히기가 어려운 경우가 있어, 분자생물학적 검사로 확진하기 전까지 이들을 확실하게 구분을 하기는 애매하여 2형 당뇨병에 포함시켰다.

2형 당뇨병의 병태생리는 상대적인 인슐린 결핍 및 인슐린에 대한 저항성이라고 할 수 있는데, 인슐린 저항성을 나타내는 증거로는 진찰상 흑색극세포증이 관찰될 수 있고 혈청이나 소변의 인슐린 혹은 C-peptide가 증가된 소견 등을 들 수 있다.

흑색극세포증은 인슐린 저항성으로 인해 겨드랑이, 목, 사타구니 등에 벨벳 양상의 과색소침착을 보이는 피부병변이다. 외국의 보고에 따르면 2형 당뇨병을 가진 환자의 60-90%에서 이러한 소견이 관찰되고 특히 흑인에서 많이 나타나며 비만한 경우에 많이 나타난다고 알려져 있다<sup>6, 19)</sup>. 본 연구에서는 18.2%에서 이를 관찰할 수 있어서 다른 종족에서의 보고들에 비해 그 빈도가 상당히 낮게 나타났다. 이러한 사실은 인슐린 저항성보다 췌세포의 인슐린 분비능의 장애가 한국인의 2형 당뇨병의 발병에 더 주된 병인으로 작용하는 경우가 많을 가능성을 시사해준다.

공복시 혈청 또는 24시간 소변의 C-peptide는 체내 인슐린의 분비를 나타내는 지표로서, 말초 조직의

인슐린에 대한 저항성이 있는 경우 정상이거나 증가되어 2형 당뇨병을 시사하는 소견이 될 수 있다. 그러나 1형 당뇨병에서도 췌세포의 파괴정도가 다양하므로 한번의 측정만으로 1형 당뇨병을 완전히 배제할 수는 없을 것으로 생각된다. 본 연구에서는 공복시 혈청 C-peptide는 23명 중 1명을 제외하고 모두 정상이거나 증가되어 있었고 17.4%(n=4)에서 정상보다 높게 증가된 수치를 나타냈다. 24시간 소변 C-peptide는 31명 중 2명을 제외하고 정상 내지는 증가된 소견을 보였고 29%(n=9)에서 정상보다 증가된 수치를 나타냈다. 2명에서 정상보다 낮은 수치를 나타내어 역시 인슐린 분비능의 장애가 2형 당뇨병에서도 나타날 수 있음을 보여 주었다.

진단시 1형 당뇨병이 다음, 당뇨 등의 전형적인 증상과 케톤산혈증을 주소로 내원하는 것과 달리 2형 당뇨병은 대개 서서히 발병하며 다수에서 우연히 발견되어 증상이 심하지 않고 케톤산혈증이 거의 없는 것으로 알려져 있다<sup>14)</sup>. 그러나 2형 당뇨병에서도 케톤뇨가 33% 정도 보일 수 있고 케톤산혈증이 진단시 5-25% 나타날 수 있다고 알려져 있고<sup>1, 8, 15)</sup> 보고자에 따라서 진단시 케톤산혈증을 33.3%까지도 보고하고 있다<sup>13)</sup>. 따라서 대개의 경우 2형 당뇨병이 서서히 발병하고 진단 당시 췌세포의 인슐린 분비 저하가 심하지 않아 1형과 같은 급성 증상이 적을 뿐이지, 고혈당과 이로 인한 케톤뇨, 케톤산혈증으로 병형을 구분할 수는 없다고 할 수 있다. 본 연구에서 요 케톤 양성의 빈도는 조사되지 않았으나, 1명의 환아가 케톤산혈증을 보였으며 병력상 본원에 내원하기 전에 2형 당뇨병이 발병하였을 것으로 추정되며 조절되지 않는 고혈당이 지속되고 췌세포의 인슐린 분비가 급격히 감소되어 발생하였을 것으로 생각된다.

이러한 사실들과 더불어 자가항체 검사가 1형과 2형 당뇨병을 분류하는데 유용하게 사용되고 있다. 그러나 Elbein 등<sup>20)</sup>은 미국백인 성인 2형 당뇨병 환자(n=211)에서 5.2%가 항 GAD 항체나 항 islet cell antigen(ICA) 512 항체 양성을 보였다고 보고하였고, Niskanen 등<sup>21)</sup>이 스웨덴, 핀란드의 성인 2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 연구에서 항 GAD 항체가 9%, 항 ICA 항체가 3.8%로 보고하고 있고 이들 환자를 10년간 추적하였을 때 전체 133명 중 약 10%가 상대적 혹은 절대적 인슐린 결핍 상태를 보였고 이들은 진단시 자가항체 양성과 관련이 많았다고 하였다. 한

편 Littorin 등<sup>22)</sup>은 스웨덴의 15-34세 2형 당뇨병 환자 97명 중 항 ICA 항체나 항 GAD 항체 양성률을 56%까지 높게 보고하였고, 6년 후 인슐린 치료를 필요로 하는 70명의 환자 중 74%가 자가항체 양성이었다고 보고하였다. Maruyama 등<sup>23)</sup>이 일본의 성인 2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 연구에서는 항 GAD 65 항체가 5.2%, insulin auto-antibody(IAA)가 3.5%였고, 체질량지수나 C-peptide 농도는 자가항체 유무에 따른 차이가 없었으며, 인슐린이 필요한 환자가 자가항체 양성인 군에서 17.6%, 자가항체 음성인 군에서는 2.4%였다고 하였다. Thai 등<sup>24)</sup>은 중국인 성인 2형 당뇨병에서 16.1%가 항 GAD 항체 양성, 4.8%가 항 ICA 항체 양성이었다고 보고하고 있다. 이와 같이 자가항체 검사가 1형과 2형 당뇨병을 분류하는 절대적인 기준이 될 수는 없으며, 보고자에 따라 2형 당뇨병 환자에서 자가항체 양성률의 차이를 보이는 것은 인구집단의 특성 및 검사방법 등의 차이가 관여하였을 것으로 생각해 볼 수 있다. 그러나 2형 당뇨병 환자에서 진단시 자가항체가 양성일 경우 향후 인슐린 치료를 필요로 하는 경우가 많다는 것은 일반적으로 잘 알려진 사실이다<sup>22, 23, 25)</sup>. 결국 이들 인슐린 치료를 필요로 하는 환자들의 다수는 소위 late onset autoimmune diabetes로 진단될 가능성이 있으므로, 2형 당뇨병의 진단시 자가항체 양성인 경우 더욱 엄격한 추적관찰이 이루어져야 하고 C-peptide 등 췌세포의 인슐린 분비능에 대한 추적 검사도 필요할 것으로 보인다.

2형 당뇨병의 치료는 Silverstein 등<sup>8)</sup>은 증상이 없는 경우 식이요법과 운동요법으로 시작하여 증상이 심해지거나 혈당 조절이 안 될 경우 metformin, sulfonylurea를 차례로 추가하고, 초기에 혈당이 17 mM/L 이상이면서 증상이 심하거나 metformin과 sulfonylurea를 같이 사용하여도 혈당 조절이 되지 않을 때 인슐린을 사용하라고 권장하고 있다. 그러나 성인에서 시행된 United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)<sup>26)</sup>에서 2형 당뇨병 환자의 3%만이 식이와 운동으로 혈당이 조절되었다고 보고하고 있고, 2형 당뇨병 환자에서 엄격한 혈당 조절이 장기적인 당뇨병의 합병증, 특히 미세혈관 합병증의 위험도를 현격히 줄이는 것으로 나타나 약물치료가 차지하는 비중이 클 수밖에 없으리라 생각된다.

Silverstein 등<sup>8)</sup>은 북미 지역 소아청소년 2형 당뇨병 치료에 인슐린이 48%, 경구혈당강하제가 44%를 차지하고 있다고 하였고, Owada 등<sup>27)</sup>의 연구에서는 경구혈당강하제를 사용하고 있는 소아 2형 당뇨병 환자 중 35%가 인슐린 치료를 필요로 하였으며, Neufeld 등<sup>15)</sup>은 19%가 인슐린 단독 치료, 43%가 경구혈당강하제를 투여 받았고 운동과 식이 요법만으로 치료한 경우는 38%였다고 보고하였다. Hathout 등<sup>13)</sup>도 진단 당시 인슐린을 쓰는 경우가 68.6%로 보고하여 상당수의 환자들이 혈당 조절을 위해 인슐린 치료를 받고 있음을 알 수 있다. 본 연구에서는 84.8%(28명)가 인슐린 치료를 받았고 75.8%(25명)가 인슐린 단독 치료를 받았다. 28명 중 10명(35.7%)이 인슐린을 끊을 수 있었고 연구 당시 외래 추적이 되지 않는 환자 중 9명이 인슐린을 투여 중이었는데 이들 중에서도 인슐린치료를 중단 할 수 있는 환자가 다수 있었으리라 추측 할 수 있다. 본 연구에서 다른 인구집단에서의 연구에서보다 진단시 인슐린 사용 빈도가 높은 것은 1형과 2형의 구분이 명확하지 않은 환자에서 증상을 보인 경우 인슐린 치료를 우선 시작하고 운동과 식이 요법 등을 병행하면서 혈당이 조절되면 인슐린을 줄여 나가다가 끊는 방법을 많이 사용하였고, 실제로 한국 성인의 비 비만형 2형 당뇨병에서와 마찬가지로 소아 청소년 2형 당뇨병에서도 다른 종족에 비해 인슐린 의존도가 높을 가능성도 있다. 흑색극세포증의 빈도가 낮은 점, 비 비만형이 상대적으로 많은 점 등이 이를 뒷받침해 준다.

본 연구에서 인슐린을 2년 이상 지속적으로 사용해야 했던 군에서 내원 당시 다음, 당뇨 등 전형적인 당뇨병의 증상이 많이 관찰되었고, 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았지만 C-peptide가 상대적으로 낮고 평균 인슐린 용량도 작은 것으로 보였다. 반면 체질량지수는 차이가 없어 보였다. 그러나 2년 이상 인슐린을 사용한 군에서 10년 후에 인슐린을 끊을 수 있었던 경우도 있어서 2형 당뇨병에서도 치료의 순응도 등 개인적인 차이도 있음을 알 수 있다.

더 많은 환자들을 대상으로 연구가 이루어진다면 진단당시의 증상, 혹은 C-peptide 수치 등이 자가항체 유무와 더불어 인슐린 치료의 지속 여부를 예측할 수 있는 척도가 될 수도 있지 않을까 생각 되어진다. 또한 추적 관찰시 췌장 베타 세포의 인슐린 분비능의 저하나 자가항체의 양전 등이 관찰되면 지발형 자가

면역성 1형 당뇨병의 가능성도 생각해 봐야 할 것으로 사료된다. 특히 비 비만형인 경우 자가항체 및 인슐린 분비능에 대한 지속적인 추적검사가 필요하다고 생각되며, 진단시 자가항체가 양성일 경우 인슐린 치료를 필요로 할 가능성이 많을 것으로 예측할 수 있으나, 진단시에는 항체가 음성이거나 C-peptide가 낮지 않더라도 추적 검사시 항체가 양전되거나 C-peptide 수치가 감소된다면 인슐린 치료의 지속 여부를 예측할 수 있는 지표가 될 수 있을 것으로 생각된다.

결국 1형과 2형 당뇨병의 분류는 대부분 비만, 연령, 가족력 및 진찰 또는 검사 소견상 나타나는 인슐린 저항성의 지표 등을 고려하여 임상적인 양상에 의존하고 있고 실제적으로 구분이 모호한 경우들이 있어 주의를 요한다. 한국을 비롯한 아시아인에서는 성인 당뇨병에서도 비만과 관련이 없고 체질량지수가 높지 않으며 오히려 체중감소가 동반되고 인슐린 치료가 요구되는 소위 비 비만형 2형 당뇨병이 많은 것으로 나타나고 있고 이들의 췌세포의 인슐린 분비능력은 비교적 감소되어 있는 것으로 알려져 있다<sup>28-30)</sup>. 또 1형 당뇨병 환자에서 자가면역과 관련이 없는 경우도 있고 반면 2형 당뇨병에서도 자가항체가 양성일 수 있으며 이 경우는 인슐린 치료를 필요로 하는 경우가 많고 케톤혈증을 유발하기도 한다<sup>20, 21, 23, 24)</sup>. 이들 중에서는 발병 초기에는 인슐린 치료가 필요하지 않아 2형 당뇨병으로 진단되었다가 점차 인슐린 치료가 필요하게 되고 결국 1형 당뇨병의 양상을 띄기도 한다. 따라서 케톤산혈증, 자가항체, 인슐린 치료의 여부 등으로 2형 당뇨병의 진단을 명확히 하는 것은 결코 쉬운 일이 아니며 이에 대한 연구가 더 필요하리라 생각된다.

결론적으로 소아, 청소년에서의 2형 당뇨병은 증상의 발현이 뚜렷하지 않고 사춘기, 비만, 가족력과 관계가 깊으며, 인슐린에 대한 저항성보다 인슐린의 결핍이 2형 당뇨병 발병의 병인 인자로 더 큰 영향을 미칠 수도 있다. 2형 당뇨병은 임상적 양상과 소변과 혈청에서의 C-peptide 농도 측정에서 증가 또는 정상 소견이 보이고 췌세포 자가 항체 음성인 경우 진단할 수 있으나 좀 더 정확한 1형 당뇨병과의 감별 방법 개발이 필요하다고 생각된다. 우연히 발견되는 예보다 진단 시 당뇨병의 전형적 증상을 보여 인슐린을 지속적으로 사용한 경우에는 2형 당뇨병의 병인이 인슐린에 대한 저항성보다 인슐린 분비결핍일 수 있다는 사

실을 시사하며 향후 이에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

**요 약**

**목 적 :** 소아, 청소년기의 당뇨병은 대부분 1형 당뇨병으로 진단되어지나 최근에는 소아, 청소년에서도 2형 당뇨병이 전 세계적으로 증가하고 있고 우리나라의 경우도 같은 양상을 보인다고 생각된다. 저자들은 소아, 청소년의 2형 당뇨병의 임상 양상에 대하여 고찰해 보고자 하였다.

**방 법 :** 1987년부터 2000년까지 서울대학교병원 소아과에서 2형 당뇨병으로 진단 받은 소아, 청소년 환자 33명을 대상으로 하였다. 당뇨병의 진단기준에 합당한 환자 중에서 체질량지수 25 이상의 비만을 보인 경우, 2형 당뇨병의 가족력을 가진 경우, 진찰상 흑색극세포증을 보인 경우, 그리고 혈청 혹은 소변 C-peptide가 정상 혹은 증가된 경우 등의 2형 당뇨병의 진단을 지지하는 소견들 중 2가지 이상을 보이고 항 GAD 항체가 음성일 경우를 임의적으로 2형 당뇨병으로 진단하였다. 또한 인슐린 치료가 필요하지 않거나 인슐린 치료를 받다가 끊을 수 있었던 경우는 위의 지지소건 들이 2가지 미만인 경우에도 2형 당뇨병으로 진단하였다. 대상 환자 33명의 병력지를 후향적으로 검토하여 환자들의 진단 당시의 임상 양상, 인구통계학적 양상, 검사결과, 치료방법 및 반응 등에 대해 임상적인 고찰을 하였다. 인슐린 치료를 받은 환자 중 2년 이상 인슐린을 사용한 군과 2년 안에 인슐린을 끊을 수 있었던 군의 임상적 양상에 대해 비교하여 보았다.

**결 과 :** 진단시 나이는 평균 13.4±1.8세로 10대 초반이 다수였다. 23명의 환자 중 16명(69.6%)이 진단시 사춘기에 해당하였다. 평균 체질량지수는 24.3±4.2 kg/m<sup>2</sup>이었고 25 kg/m<sup>2</sup> 이상의 비만을 보인 경우가 32명 중 16명(50%)이었다. 2형 당뇨병의 가족력이 있는 경우가 33명 중 24명(72.7%)이었다. 흑색극세포증은 6명(18.2%)에서 관찰되었다. 진단 당시 다음, 당뇨병의 증상을 보인 경우가 14명(42.4%)이었고, 요당이나 고혈당이 우연히 발견되어 진단된 경우가 19명(57.6%)이었다. 치료방법으로는 인슐린 단독치료가 25명(75.8%), 경구 혈당강하제 단독사용이 3명(9.1%)이었고, 두 가지를 같이 사용한 경우가 3명(9.1%), 운동



과 식이요법 외에 약물치료를 하지 않은 경우가 2명(6%)이었다. 15명(45.5%)이 인슐린을 사용하지 않았거나 끊을 수 있었다. 진단 당시 다음, 당뇨와 같은 전형적인 당뇨병의 증상은 2년 이상 인슐린을 쓴 군에서 유의하게 많았다( $P < 0.05$ ).

**결론**: 소아, 청소년에서의 2형 당뇨병은 증상의 발현이 뚜렷하지 않으며 사춘기, 비만, 가족력과 관계가 깊었다. 소변과 혈청에서의 C-peptide 농도 측정에서 증가 또는 정상 소견이 보일 경우, 체세포 자가항체가 음성인 경우 2형 당뇨병으로 진단할 수 있으나 좀 더 나은 1형 당뇨병과의 감별방법 개발이 필요하다고 생각된다. 다수의 2형 당뇨병 환자에서 초기에 인슐린 투여를 필요로 하였고 혈당 조절이 호전된 후 끊을 수 있었으나 진단 시 증상을 보이는 경우 인슐린을 지속적으로 필요로 하는 경우가 많았다.

**참 고 문 헌**

- 1) American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Pediatrics* 2000;105:671-80.
- 2) Shaw JE, Zimmet PZ, McCarty D, de Courten M. Type 2 diabetes worldwide according to the new classification and criteria. *Diabetes Care* 2000;23(Suppl 2):B5-10.
- 3) National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;28:1039-57.
- 4) WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus. Second report. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1980;646:1-80.
- 5) 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* 1997;20:1183-97.
- 6) Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Engelgau MM, Burrows NR, Geiss LS, Valdez R, et al. Type 2 diabetes among North American children and adolescents: an epidemiologic review and a public health perspective. *J Pediatr* 2000;136:664-72.
- 7) Mahler RJ, Adler ML. Type 2 diabetes mellitus: update on diagnosis, pathophysiology, and treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1165-71.
- 8) Silverstein JH, Rosenbloom AL. Treatment of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13(suppl

- 6):1403-9.
- 9) Rosenbloom AL, Joe JR, Young RS, Winter WE. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. *Diabetes Care* 1999;22:345-54.
- 10) Jones KL. Non-insulin dependent diabetes in children and adolescents: the therapeutic challenge. *Clin Pediatr* 1998;37:103-10.
- 11) Ong KK, Dunger DB. Thrifty genotypes and phenotypes in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:1419-24.
- 12) Young TK, Dean HJ, Flett B, Wood-Steiman P. Childhood obesity in a population at high risk for type 2 diabetes. *J Pediatr* 2000;136:365-9.
- 13) 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.
- 14) Ehtisham S, Barrett TG, Shaw NJ. Type 2 diabetes mellitus in UK children-an emerging problem. *Diabet Med* 2000;17:867-71.
- 15) Neufeld ND, Raffel LJ, Landon C, Chen YD, Vadheim CM. Early presentation of type 2 diabetes in Mexican-American youth. *Diabetes Care* 1998;21:80-6.
- 16) 민현기. 한국인 당뇨병의 임상적 특징. *당뇨병* 1992;16:163-74.
- 17) 김희연, 이찬주, 강신재, 홍한기, 백정민, 오영배 등. 35세 미만에서 발병한 당뇨병 환자 235예에 대한 임상적 관찰. *당뇨병* 1994;18:322-9.
- 18) Danadian K, Balasekaran G, Lewy V, Meza MP, Robertson R, Arslanian SA. Insulin sensitivity in African-American children with and without family history of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1325-9.
- 19) Arslanian SA. Type 2 diabetes mellitus in children: pathophysiology and risk factors. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13(Suppl 6):1385-94.
- 20) Elbein SC, Wegner K, Miles C, Yu L, Eisenbarth G. The role of late-onset autoimmune diabetes in white familial NIDDM pedigrees. *Diabetes Care* 1997;20:1248-51.
- 21) Niskanen LK, Tuomi T, Karjalainen J, Groop LC, Uusitupa MI. GAD antibodies in NIDDM. Ten-year follow-up from the diagnosis. *Diabetes Care* 1995;18:1557-65.
- 22) Littorin B, Sundkvist G, Hagopian W, Landin-Olsson M, Lernmark A, Ostman J, et al. Islet cell and glutamic acid decarboxylase antibodies present at diagnosis of diabetes predict the need for insulin treatment. A cohort study in young adults whose disease was initially labeled as type 2 or unclassifiable diabetes. *Diabetes Care*

- 1999;22:409-12.
- 23) Maruyama T, Kasuga A, Ozawa Y, Nagata A, Abiko F, Suzuki Y, et al. Glutamic acid decarboxylase65(GAD65) antibodies and insulin auto-antibodies in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Endocr J* 1997;44:43-51.
  - 24) Thai AC, Ng WY, Loke KY, Lee WR, Lui KF, Cheah JS. Anti-GAD antibodies in Chinese patients with youth and adult-onset IDDM and NIDDM. *Diabetologia* 1997;40:1425-30.
  - 25) Gottsater A, Landin-Olsson M, Fernlund P, Lernmark A, Sundkvist G. Beta-cell function in relation to islet cell antibodies during the first 3 yr after clinical diagnosis of diabetes in type II diabetic patients. *Diabetes Care* 1993;16:902-10.
  - 26) UK Prospective Diabetes Study(UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes(UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
  - 27) Owada M, Nitadori Y, Kitagawa T. Treatment of NIDDM in youth. *Clin Pediatr* 1998;37:117-21.
  - 28) Park JY, Lee KU, Kim CH, Kim HK, Hong SK, Park KS, et al. Past and current obesity in Koreans with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1997;35:49-56.
  - 29) Park Y, Lee H, Koh CS, Min H, Rowley M, Mackay IR, et al. The low prevalence of immunogenetic markers in Korean adult-onset IDDM patients. *Diabetes Care* 1996;19:241-5.
  - 30) Shin CS, Lee HK, Koh CS, Kim YI, Shin YS, Yoo KY, et al. Risk factors for the development of NIDDM in Yonchon County, Korea. *Diabetes Care* 1997;20:1842-6.
-