후천성 전신성 지방이영양증에 병발된 당뇨병 1예

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

이정민 · 손태서 · 손현식

Acquired Generalized Lipodystrophy with Severe Insulin Resistant Diabetes Mellitus

Jung Min Lee, Tae Seo Sohn, Hyun Shik Son

Department of Internal Medicine, Division of Endocrinology and Metabolism, The Catholic University of Korea

- Abstract -

Acquired generalized lipodystrophy is a rare disease, and often follows autoimmune disease, prodromal infection, HIV infection. The clinical characteristics are generalized absence of fat, insulin resistance, diabetes mellitus, absence of ketosis, elevated basal metabolic rate, severe hypertriglyceridemia, and hepatomegaly. Here we experience and report a case of 16-year-old female patient who has clinical features of acquired generalized lipodystrophy with severe insulin resistant diabetes mellitus without any prodromal states. **(J Kor Diabetes Assoc 30:487~491, 2006)**

Key Words: Diabetes mellitus, Hypertriglyceridemia, Lipodystrophy

서 론

지방이영양증 (Lipodystrophy)은 선택적으로 지방조직의 소실이 일어나면서 지방의 소실 정도에 따라 미용적인 문제만을 일으키는 국소적인 경우부터 전신의 지방조직의 소실로 인하여 인슐린저항성, 당뇨병, 고중성지방혈증, 지방간 등과 같은 대사합병증을 일으키는 전신성의 경우까지 임상적으로 다양하게 나타나는 질환이다.

2004년 개정된 미국 당뇨병학회의 당뇨병 분류에 의하면, 지방이영양증에 병발한 당뇨병은 당뇨병의 기타 형태 (other specific type of DM) 중 인슐린 작용에 있어서 유전적인 결함이 있는 경우로 분류하고 있으며, Garg A.[1]는 이제까지 논의된 지방이영양증의 분류를 정리하여, 가족력 혹은 유전적 소인이 있는 경우 (familial or genetic type)와 후천적 (acquired)인 경우로 나누고, 각각의 경우에서 전신성 (generalized) 지방이영양증과 부분 (partial) 지방이영양증으로 분류하여, 가족력이 있는 경우는 염색체 이상으로, 후천성의 경우는 자가면역, 선행감염, HIV 감염과 동반된 경우로 분류하고 있다.

국내에서는 부분 지방이영양증에 관해서는 7예, 전신성 지방이영양증은 1예가 발표된 바 있으나, 심한 인슐린저항성 당뇨병을 동반하는 지방이영양증에 관하여 보고된 바 없어 저자들은 후천성 지방이영양증에 병발된 당뇨병 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 김O정, 여자 16세

주 소: 다발성 황색종과 남성형 체형

현병력: 환자는 5년 전인 11세 이후부터 체중감소가 있었으나 지방간 외에는 특이 소견 없다는 얘기를 들었고, 이후 남자 같은 체형으로 변하였으며 1개월 전부터 대퇴부와 손바닥, 상완에 다수의 황색 구진이 발생되어 피부과 외래에 방문하였음. 피부과에서 시행한 조직 검사에서는 황색종 소견을 보였으며, 혈액에서는 고중성지방혈증 소견을 보여 내과 외래 진료 후 입원하였다.

과거력: 5년 전 소아과에서 지방간이 있다는 얘기를 들었음.

접수일자: 2006년 10월 24일, 통과일자: 2006년 11월 25일, 책임저자: 손현식, 가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

Fig. 1. General appearance revealed a muscular hypertrophy, larger biacromial than bitrochanterian diameter, lack of subcutaneous fat on trunk and limbs, no development of breast.

가족력: 어머니는 당뇨병으로 사망, 여동생이 당뇨병으로 인슐린 주사 치료 중임.

진찰소견: 내원 당시 혈압은 100/60 mmHg 맥박 90회/min 체온 36.5℃ 호흡수는 18회/min이었으며, 피하지방 소실에 의해 목, 팔, 흉부, 둔부와 다리의 근육이 두드러져 보이는 남성형 체형으로 유방의 발육이 없었고 (Fig. 1) 액모나 치모도 감소되었으나 월경은 정상적으로 이루어지고 있었다. 체질량 지수는 15.3 kg/m^2, 체지방은 12.5%였다. 흉부 청진에서 특이소견 없었고 복부 촉진검사에서 2횡지 정도의 간비대가 촉지되었으나 동통이나 압통은 없었다. 피부 관찰 소견에서 색소 침착은 없었고 양측 대퇴부와 상완, 손바닥에 다수의 황색종이 관찰되었다.

검사실 소견: 입원당시 시행한 말초 혈액검사에서 혈색소 14.3 g/dL, 백혈구 7,400/mm^3, 혈소판 247,000/mm^{3}이었고 혈청 생화학 검사에서 AST/ALT 57/91 IU/L, total bilirubin/direct bilirubin 1.1/0.2 mg/dL, alkaline phosphatase 216 IU/L, γ-GTP 65 IU/L, BUN/creatinine 15.2/0.51 mg/dL, FBS 310 mg/dL, Total protein 8.2 g/dL, albumin 5.1 g/dL, sodium 141 mEq/L, potassium 4.5 mEq/L, chloride 104 mEq/L, creatinine phosphokinase 86 IU/L, lactate dehydrogenase 326 IU/L, amylase 54 U/L, total cholesterol 222 mg/dL, triglyceride 1,560 mg/dL, HDL cholesterol 30 mg/dL, LDL cholesterol 44 mg/dL이었다. 뇨 분석에서는 당 (+++)이 검출되었고 케톤은 검출되지 않았다.

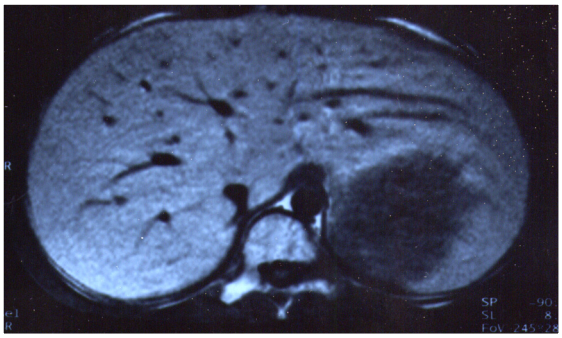

Fig. 2. MRI of the liver. Hepatomegaly and fatty changes were detected.

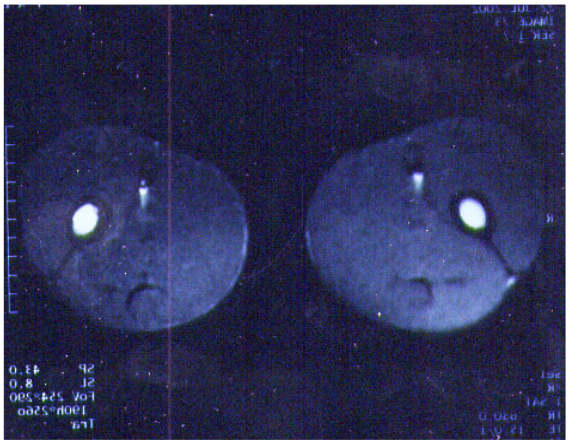

Fig. 3. MRI of the thight. There ar no intramuscular fat deposit. But, bone marrow fat is preserved.

당화혈색소는 11.7%, insulin (AC/PC) 17.23/17.56 ng/mL, C-peptide 3.00/3.69 ng/mL이었고, 췌도 세포 항체, 인슐린 항체, 항 GAD 항체는 검출되지 않았다. microalbumin 221 μg/day, 유리 지방산 3,608 uEq/L, 렙틴 (leptin)은 1.0 ng/mL이었다. 지단백 전기영동검사에서 제5형 고지단백혈증이었고, 아포단백 CⅡ는 28.4 mg/dL였고, 항핵항체는 음성이었고 HIV와 VDRL은 모두 음성이었다.

방사선학적 검사: 흉부 X선 소견은 정상이었고 복부 X선 검사에서 간 비대 소견을 보였다. 복부 초음파 검사에서는 간 비대와 지방간 소견을 보였다. 복부 자기공명영상에서는 간비대, 지방간 소견과 피하, 장 간막의 지방 소실되었으며 (Fig. 2) 대퇴부 자기공명영상에서는 피하, 근막간 지방조직 소실되었으나 골수의 지방조직은 유지되고 있었다 (Fig. 3).

치료 및 경과: 환자는 입원 후 고혈당 조절을 위하여 인슐린 투여를 시작하였고 고중성지방혈증 치료를 위해서 fenofibrate 제제를 투여하였다. 입원 16병일까지 인슐린 용량 조절하여 아침 식전 인슐린은 110 U, 취침 전 인슐린은 78 U까지 증량하였고 경구혈당강하제인 gliclazide, rosiglitazone, voglibose 병합 처방하였으나 공복혈당은 313 mg/dL이었다. 입원 20병일째 인슐린 펌프로 인슐린을 정맥 주사하여

1,500 U/일 사용하면서 혈당이 100~200 mg/dL로 유지되었다. 1일 인슐린 요구량이 너무 많아 다시 인슐린 피하주사로 바꾸었고 환자는 입원 28병일에 인슐린 2회 주사요법과 경구혈당강하제, fenofibrate 제제 복용을 유지하면서 퇴원하였다.

고 찰

지방이영양증은 Ziegler[2]가 1928년 처음 하반신에서 상반신으로 진행되는 지방위축을 보이는 환자를 보고한 이래로 1946년 Lawrence에 의해 후천성 전신성 지방이영양증 (acquired generalized lipodystrophy, Lawrence syndrome)을 기술하면서 1) 전신적 지방조직 소실, 2) 케톤증이 드물게 동반되는 인슐린저항성 당뇨병, 3) 기초대사율 상승, 4) 중증의 고중성지방혈증, 5) 간비대 등의 5가지 진단 기준을 제시하였다.

선천성 전신성 지방이영양증 (congenital generalized lipodystrophy)은 Berdinelli-Seip[3,4]이 1954년 처음 보고하였으며. 상염색체 열성으로 유전되며 1천 2백만명당 1명의 유병률을 보인다. 선천성 전신성 지방이영양증의 경우 인슐린 수용체, peroxisome proliferator-activated 수용체 등 유전자 변이가 논의되었으나, 1999년 Garg. A[5] 등이 17가계에 대한 분석에 의해 19번 염색체의 9q34 (CGL1: congenital generalized lipodystrophy or BSCL1)에 해당 유전자가 있다는 것을 발견했다. 이 유전자의 변이는 지방조직에서 중성지방합성 과정 중 DAG (diacylglycerol)합성의 전 단계인 lysophosphatidic acid acylation의 촉매 효소인 AGPAT2 (1-acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferase)의 변이와 연관되어 있고 이로 인하여 preadipocyte의 무발생이나 분화의 장애, 중성지방 합성 및 저장의 장애 등 지방세포의 분화단계에 이상을 일으켜 지방조직의 소실을 일으킨다고 보고했다[6]. 또한 Marge J.[7] 등은 BSCL1 외에 11q13의 murine guanine nucleotide-binding protein (G-protein)γ3 연관 유전자의 상동 유전자의 변이를 발견하였고, Septin 단백이라는 단백의 합성과정에 관련된 것이라고 보고했다. 따라서 선천성 전신성 이영양증은 지방세포의 분화와 기능 조절에 관계되는 여러 유전자의 변이에 의한 것으로 생각되고 있다.

후천성 지방이영양증은 출생 시부터 지방세포가 소실된 선천성과 달리 유년기 혹은 사춘기에 시작되는 것으로 알려져 있고, 하시모토 갑상선염, 류마치스 관절염, 백반증, 용혈성 빈혈등의 자가면역질환이 동반되거나 대상포진, 백일해, 홍역, 디프테리아, 만성 활동성 간염, HIV 등의 감염이 선행되면서 지방이영양증이 발생한다고 알려져 있다.

지방이영양증에 병발된 당뇨병은 인슐린저항성 증후군 중의 하나로 과거 인슐린 수용체, 혹은 수용체 후 수준의 결함에 의해 설명되었으나, 지방이영양증 동물 모델에서 지방이식으로 인슐린저항성의 개선, 대사 조절의 향상이 보고되어 최근에는 지방조직의 소실이 당뇨병의 원인으로 제시되었다[8]. 지방이영양증 환자에서 지방조직의 소실은 장관을 통하여 흡수된 지방이나 간에서 생성된 지방의 저장소의 소실을 일으키고, 그 결과 혈중 중성지방이나 유리지방산 (free fatty acid) 농도가 상승하고 이소 저장소 (ectopic fat storage)인 간, 근육, 췌장 등에 저장된다. 이로 인해 근육에서는 glucose-fatty acid cycle에 의한 에너지원 선택 (fuel selection)에 변화를 일으켜, 유리지방산이 에너지원으로 산화되고 이때 pyruvate dehydrogenase complex에서 당산화를 감소시키고 protein kinase C에 작용하여 Insulin receptor substrate-1을 통한 GLUT-4 이동을 감소시켜 당섭취를 감소시킨다고 하였다[9]. 간에서는 중성지방이 peroxisome에서 산화되면서, Nuclear factor-κB (NF-κB)을 활성화시키고, 이 NF-κB는 fructose 1,6-bisphosphatase를 활성화 시켜 당 신생을 촉진한다[10]. 또한 PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor)-γ 혹은 PPAR-α와 관련되어 전사단계에서 인슐린저항성을 일으키기도 한다고 알려졌다[11]. 지방조직의 소실로 인해 지방조직의 고유의 단백인 adiponectin과 렙틴도 감소되어 있어 이들과 인슐린저항성과의 연관성에 대해서 보고되었고[12] leptin과 adiponectin의 투여로 PPARr/retinoid X 수용체가 결여된 지방이영양증 동물 모델에서 인슐린저항성이 개선되었다는 보고도 있었다[13].

본 환자에 있어서는 내원 5년 전 (11세)부터 체중감소가 발생되면서 외래에 방문하여 시행한 검사에서 고중성지방혈증 (triglyceride 350 mg/dL), 간효소 수치의 경등도 상승, 간 조영술과 초음파 상에서 간 비대와 지방간 소견을 보였으나 혈중 당 농도는 77 mg/dL로 정상이었다. 이 시기에는 지방이영양증으로 인해 피하지방 소실과 지방간이 진행되면서 인슐린저항성이 발생했으나 인슐린분비를 증가시켜 혈중 당 농도를 정상으로 유지했을 것으로 생각되며 이후 지방이영양증이 전신적으로 진행하면서 소실된 지방조직의 분포가 피하, 장간막, 복강, 체강 내의 지방조직뿐 아니라, 선천성 지방이영양증에서는 드문 손바닥, 발바닥의 지방조직 소실까지 동반하고 있었고 골수의 지방조직만 유지되고 있는 것이 관찰되었으며 선천성 지방이영양증에서 보일 수 있는 특이한 말단비대증의 형태나 흑색표피증의 소견도 보이지 않아 후천적인 전신성 지방이영양증이 진행하면서 인슐린저항성이 증가되어 당뇨병이 발생한 것으로 생각된다.

지방이영양증에 의한 당뇨병환자에 대한 치료로 Arioglu E.[14] 등은 20명의 지방이영양증 환자에게 troglitazone을 6개월간 투여 후 경과 관찰한 결과 당화혈색소는 2.8%, 중성지방은 230 mg/dL 유리 지방산은 325 μmol/L로 감소하고 체지방은 2.4% 증가하였으며 자기공명영상상 피하지방이 증가하였다고 보고했다. 그러므로 이 환자에서도 지방세

포 분화를 유도하는 preadipocyte의 분화과정에서 발현되는 PPAR-γ수용체의 작용체로 작용하는 thiazolidinedione 계열의 약물을 투여하였다. Kitt Falk Petersen[15] 등은 지방이영양증 환자에게 렙틴을 투여하여 간과 근육의 중성지방을 감소시키고 혈당조절을 용이하게 했으며 이는 렙틴의 투여로 단순히 식사량이 감소되어 얻은 결과가 아니라 인슐린 감수성을 증가시켜 간과 근육의 지방을 감소시킴으로써 이루어졌다고 보고하였다. 따라서 본 환자도 혈중 렙틴의 농도가 1.0 ng/mL로 감소되어 있었기에 렙틴을 투여하여 환자의 대사 이상을 교정하는 것을 시도해 볼 수 있지만 아직까지 사람에게 투여할 수 있는 렙틴은 상용화되지 않았다.

지단백 전기영동 검사에서 chylomicron과 VLdL의 증가로 인한 V형 고지단백혈증이었고 환자의 중성지방은 1560 mg/dL로 심한 고중성지방혈증을 동반하고 있었으나 황색지방종 이외에 췌장염이나 lipemia renitalis의 소견은 없었다. 합병증을 막기 위해서 중성지방을 1,000 mg/dL 이하로 감소시켜야 하므로 fenofibrate를 투여를 시작하였다.

후천성 전신성 지방이영양증에 병발된 당뇨병은 그 기전은 확실치 않으나 지방조직의 소실에 의한 이소 저장소인 간, 근육에 중성지방 저장을 일으키고, 이들이 인슐린저항성을 일으켜 발생하는 것으로 여겨진다. 현재 이러한 경우의 인슐린저항성을 개선하고 지방세포의 분화를 촉진하기 위해 thiazolidinedion과 렙틴을 투여하는 방법이 발표되었다. 본 환자에 있어서도 당뇨병 및 대사 이상을 개선하기 위해 혈당과 중성지방을 조절하면서 더 좋은 치료 방법을 모색하고 있다.

요 약

전신성 지방이영양증에 동반된 대사 이상을 치료하기 위해 많은 논의가 되었으나 아직 그 해결책이 뚜렷하지 않고 지방조직과 인슐린저항성과의 관계에 대한 고찰이 더욱 필요한 상태이다. 저자들은 후천성 전신성 지방이영양증에 병발된 당뇨병 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Garg A: *Lipodystrophies. Am J Med 108:143-52, 2000*
2. Lawrence RD: *Lipodystrophy and hepatomegaly with diabetes, report of 2 cases. Lancet 1:724-31, 1946*
3. Beradinelli W: *An undiagnosed endocrinometabolic syndrome: report of 2 cases. J Clin Endocrinol Metab 14:193-204, 1954*
4. Seip M: *Lipodystrophy and gigantism with associated endocrine manifestations; a new diencephaliic syndrome? Acta Paediatr 48:555-74, 1959*
5. Garg A, Wilson R, Barnes R, Arioglu E, Zaidi Z, Gurakan F, Kocak N, O'Rahilly S, Taylor SI, Patel SB, Bowcock AM: *A gene for generalized lipodystrophy syndrome 9q34. J Clin Endocrinol Metab 84:3390-4, 1999*
6. Anil K: *AGPAT2 is mutated in congenital generalized lipodystrophy linked to chromosome 9q34. Nature Genetics 31(1):21-3, 2002*
7. Mage J, Delepine M, Khallouf E, Gedde-Dahl T Jr, Van Maldergem L, Sobel E, Papp J, Meier M, Megarbane A, Bachy A, Verloes A, d'Abronzo FH, Seemanova E, Assan R, Baudic N, Bourut C, Czernichow P, Huet F, Grigorescu F, de Kerdanet M, Lacombe D, Labrune P, Lanza M, Loret H, Matsuda F, Navarro J, Nivelon-Chevalier A, Polak M, Robert JJ, Tric P, Tubiana-Rufi N, Vigouroux C, Weissenbach J, BSCL Working Group: *Identification of the gene altered in Beradinelli-Seip congenital lipodystrophy on chromosome 11q13. Nat Genet 28(4):365-70, 2001*
8. Gavrilova O, Marcus-Samuels B, Graham D, Kim JK, Shulman GI, Castle AL, Vinson C, Eckhaus M, Reitman ML: *Surgical implantation of adipose tissue reverses diabetes in lipoatrophic mice. J Clin Invest 105:271-8, 2000*
9. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA: *The glucose fatty-acid cycle, its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. Lancet 1:785-9, 1963*
10. Song S: *The role of increased liver triglyceride content: a culprit of diabetic hyperglycemia ? Diabetes Metab Res Rev 18(1):5-12 , 2002*
11. Kliewer SA, Sundseth SS, Jones SA, Brown PJ, Wisely GB, Koble CS, Devchand P, Wahli W, Willson TM, Lenhard JM, Lehmann JM: *Fatty acids and eicosanoids regulate gene expression through direct interactions with peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma. Proc Natl Acad Sci 94:4318-23, 1997*
12. Haque WA, Shinomura I, Matsuzawa Y, Garg A: *Serum adiponectin and leptin level in patients with lipodystrophies. J Clin Endocrinol Metab 87(5):2395, 2002*
13. Chinookoswong N, Wang JL, Shi ZQ: *Leptin restores euglycemia and normalizes glucose turnover in*

insulin-deficient diabetes in the rat. Diabetes 48:1487-92, 1999

14. Arioglu E, Dencan-Morin J, Sebring N, Rother KI, Glottieb N, lieberman J, Kleiner DE, Reynolds J, Premkumar A, Summer AE, Hoofnagle J, Tyalor SI: *Efficacy and safety of troglitazone in the treatment of lipodystrophy syndromes. Ann inter Med 133:263-74, 2000*
15. Petersen KF, Oral EA, Dufour S, Befroy D, Ariyan C, Yu C, Cline GW, DePaoli AM, Taylor SI, Gorden P, Shulman GI: *Leptin reverses insulin resistance and hepatic steatosis in patients with severe lipodystrophy. J Clin Invest 346:570-8, 2002*