EnM Endocrinol Metab. 25(2):110-118, June 2010
DOI: 10.3803/EnM.2010.25.2.110

ORIGINAL ARTICLE

제2형 당뇨병 환자의 인슐린 요구량에 영향을 미치는 인자에 대한 고찰

정진욱 · 조동혁 · 정동진 · 정민영

전남대학교 의과대학 내과학교실

Determining the Factors that Influence the Insulin Requirements in Type 2 Diabetic Patients

Jin Ook Chung, Dong Hyeok Cho, Dong Jin Chung, Min Young Chung

Department of Internal Medicine, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

Background: The initial insulin dose is often determined by clinical experience or with a formula using the body weight. However, it may be difficult to determine the initial insulin dose because various factors such as insulin sensitivity and the glycemic status can influence the insulin requirement. The purpose of this study was to assess the factors that influence the initial insulin requirement in insulin naive patients with type 2 diabetes mellitus.

Methods: A total 128 patients who were admitted for glycemic control were investigated. The patients were managed with long-acting insulin glargine and rapid-acting insulin lispro.

Results: The basal insulin requirement was positively correlated with waist circumference, body mass index (BMI), the HbA1C, AST, ALT, fasting plasma glucose and 2-hour postprandial glucose levels and the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), but it was negatively correlated with age and the stimulated C-peptide level. The daily insulin requirement was positively correlated with waist circumference, BMI, the HbA1C, AST, ALT, triglyceride, fasting plasma glucose and 2-hour postprandial glucose level and HOMA-IR, but it was negatively correlated with age. On the multiple linear regression analysis, the basal insulin requirement was independently associated with BMI ($\beta = 0.507$, $P < 0.001$), the 2-hour postprandial glucose level ($\beta = 0.307$, $P < 0.001$), the ALT level ($\beta = 0.214$, $P = 0.015$) and the meal-stimulated C-peptide level ($\beta = -0.209$, $P = 0.010$). The daily insulin requirement was independently associated with BMI ($\beta = 0.508$, $P < 0.001$) and the 2-hour postprandial glucose level ($\beta = 0.404$, $P < 0.001$).

Conclusion: Our results show that the BMI and 2-hour postprandial glucose level are useful predictors of the initial insulin requirement in insulin naive type 2 diabetic patients. It may be prudent to consider the other various factors that influence the insulin requirement together when insulin therapy is required. (*Endocrinol Metab* 25:110-118, 2010)

Key Words: Body mass index, Diabetes mellitus, Insulin

서 론

제2형 당뇨병은 췌도베타세포의 기능저하에 의한 인슐린 분비 감소와 인슐린 저항성을 특징으로 하는 점진적으로 진행하는 질환이다[1]. 이러한 병인의 특징은 혈당 조절을 하는데 있어서 질환이 경과함에 따라 다양한 치료법이 있을 수 있다는 것을 시사한다. 대개 제2형 당뇨병의 초기 단계에서는 식생활의 개선을 통해 혈당 조절이 가능하나 시간이 지남에 따라 경구혈당강하제나 인슐린 치료를 필요로 하게 되며[2] 최근에는 적극적인 혈당조절을 위해 조기에 인슐린 치료를 시작하도록 권고하기도 한다[3,4].

인슐린을 투여하고자 할 때 인슐린 요구량을 결정하는 방법으로 흔히 의사의 경험에 의하거나 체중을 이용한 방법이 사용되고 있다[5]. 하지만 제2형 당뇨병 환자의 인슐린 요구량에 영향을 미치는 인자는 체중뿐만 아니라 인슐린 감수성이나 혈당 상태 등 여러 요인들이 작용할 수 있다. 또한 인슐린을 사용하기 전에 혈당 조절을 위해 복용하던 경구혈당강하제의 영향도 고려되어야 할 것이다. 이러한 점에서 제2형 당뇨병 환자의 인슐린 요구량에 미치는 인자들을 분석 하는 것은 초기 인슐린 요구량을 결정하는데 도움이 될 것으

Received: 4 September 2009, Accepted: 27 January 2010
Corresponding author: Min Young Chung
Department of Internal Medicine, Chonnam National University Medical School, 8 Hak-dong, Dong-gu, Gwangju 501-757, Korea
Tel: +82.62-220-6500, Fax: +82.62-225-8578, E-mail: mychung@chonnam.ac.kr

로 사료된다. 이에 본 연구에서는 인슐린을 사용한 병력이 없는 제2형 당뇨병 환자에게 인슐린 투여 시 초기 인슐린 요구량에 미치는 인자에 대해서 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

2008년 3월부터 2009년 3월 사이에 제2형 당뇨병으로 전남대병원 내분비대사내과를 방문하여 혈당 조절을 위해 입원한 환자를 대상으로 하였다. 인슐린을 사용 중이거나 당 대사에 영향을 미칠 수 있는 심한 전신질환이나 스테로이드 등의 약물을 복용하고 있는 환자들은 제외하였으며 또한 HBs Ag 양성인 사람, anti-HCV 항체 양성인 사람 및 주 140 g 이상의 음주력이 있는 사람은 제외하였다.

2. 신체 계측 및 생화학적 검사

환자의 신체계측을 위해 신장, 체중, 체질량지수(kg/m^2) 및 허리둘레를 측정하였다. 혈압은 5분 이상 안정을 취한 후 앉은 상태에서 우측 상완 동맥에서 수축기 혈압과 이완기 혈압을 측정하였으며 2회 측정하여 두 값의 평균값을 사용하였다. 고혈압의 진단은 각각 다른 날에 2회 이상 측정한 수축기 혈압이 140 mmHg 이상인 경우와 이완기 혈압이 90 mmHg 이상인 경우로 하였고 본원에 방문하기 전에 이미 고혈압을 진단받고 항고혈압제를 복용 중인 환자를 고혈압이 있는 것으로 간주하였다.

대상환자를 10시간 이상 금식시킨 후 아침 공복 시에 채혈하여 혈중 포도당, C-펩티드(RIA법: Biosource Europe S.A., Nivelles, Belgium), 인슐린 농도(IRMA법: DAINABOT, Japan), 당화혈색소(ion exchange liquid chromatography법: HLC-723 GHbV, Tosoh, Japan), 총 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도지단백 콜레스테롤, 저밀도지단백 콜레스테롤, 유리지방산(ACS-ACOD법: Wako Pure Chemical Industries Ltd., Japan)을 측정하였다. 또한 표준화된 당뇨식사 2시간 후 채혈을 하여 식후 혈중 포도당 및 식후 C-펩티드를 측정하였다.

인슐린저항성의 지표로서 HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance index)를 이용하였고, 췌장 베타세포의 인슐린분비능의 지표로 HOMA-β를 계산하였다[6]. 계산 공식은 아래와 같다.

$$\text{HOMA-IR} = [\text{Fasting plasma insulin } (\mu\text{IU/mL}) \times \text{fasting plasma glucose } (\text{mmol/L})] / 22.5$$

$$\text{HOMA-}\beta = [20 \times \text{fasting plasma insulin } (\mu\text{IU/mL})] / [\text{fasting plasma glucose } (\text{mmol/L}) - 3.5]$$

3. 방법

경구혈당강하제를 사용 중이던 환자는 경구혈당강하제를 중단하였으며 혈당 조절을 위해 기저 인슐린으로 glargine 인슐린과 식전 인슐린으로 lispro 인슐린을 피하 주사하였다. 인슐린 투여 방법은 먼저 공복 혈당을 목표로 취침 전에 기저 인슐린을 피하 주사하였으며 공복 혈당이 조절된 이후 아침, 점심 및 저녁식후 혈당을 목표로 식사 15분 이내에 초속효성 인슐린을 피하 주사하였다(Fig. 1). 공복 혈당 80-120 mg/dL, 식후 2시간 혈당 120-180 mg/dL로 조절될 때의 인슐린 양을 인슐린 요구량으로 정의하였으며 혈당이 70 mg/dL 미만인 경우 저혈당으로 정의하였다. 표준화된 당뇨식사로 이상체중 1 kg당 30 kcal를 공급했으며 탄수화물 60%, 단백질 20%, 지방 20%가 포함된 식사를 섭취하게 했으며, 아침, 점심, 저녁 식사의 칼로리는 1:1:1로 설정하였다.

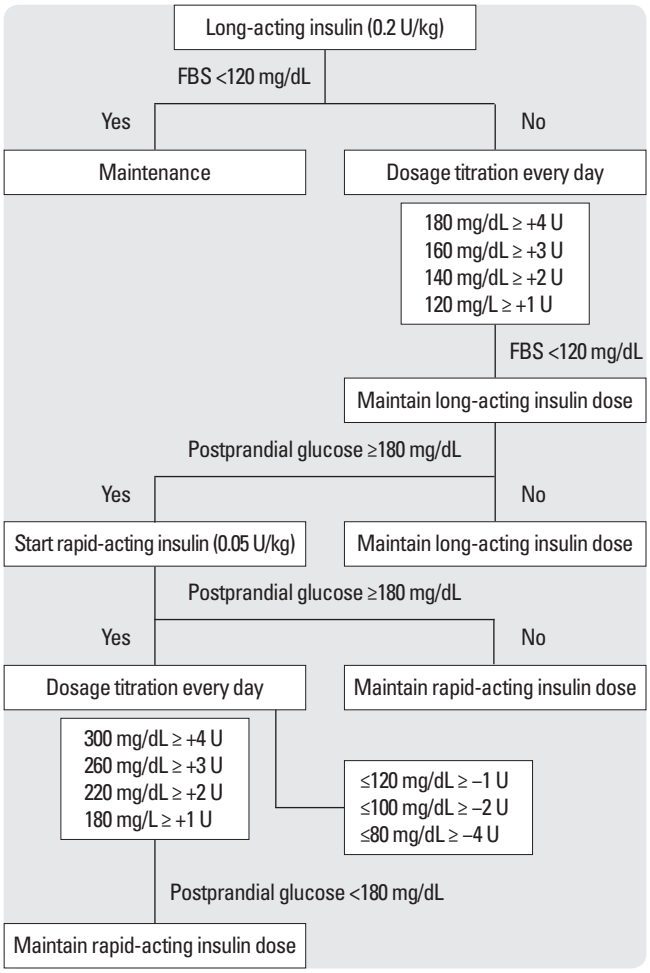

Fig. 1. Insulin protocol. The algorithm shows initiation and titration of insulin regimens.

4. 통계분석

모든 결과값들은 중앙값(사분위수) 또는 백분율로 나타내었다. 남녀 사이에 연속 변수의 비교는 Mann-Whitney U test를 이용하였고, 범주형 변수의 비교는 카이제곱검정 또는 피셔의 정확성 검정을 이용하였다. 또한 인슐린 용량과 변수들 간의 관계를 알아보기 위해

왜곡분포를 보이는 변수들은 로그변환을 하여 분석하였다. 각 인슐린 용량과 요인들 간의 관계는 Pearson 상관분석을 시행하였고 인슐린의 용량에 독립적으로 영향을 미치는 인자를 알아보기 위해 전진단계법(stepwise)을 이용하여 다중선형회귀분석을 시행하였다. 통계프로그램은 SPSS (version 17.0)을 이용하였으며 통계학적 유의수준은 $P < 0.05$로 하였다.

결 과

1. 대상환자의 임상 및 생화학적 특성

전체 연구 대상자는 128명으로 연령은 63세이었으며, 남성과 여성의 수는 동일했고, 당뇨병 유병기간은 7년이었다. 체질량지수는 23.6 kg/m^2, 허리둘레 84 cm, 당화혈색소 7.5%, 공복 혈당 132.0 mg/dL, 식후 2시간 혈당 207.0 mg/dL이었다. 또한 공복 C-펩티드 2.50 ng/dL, 식후 2시간 C-펩티드 4.85 ng/dL, HOMA-IR은 3.13이었다(Table 1).

식사 조절로 혈당을 조절 중이던 환자는 25명(19.5%)이었으며 103명(80.5%)은 경구혈당강하제를 복용하고 있었다. 경구혈당강하제를 복용 중인 환자를 각각의 경구혈당강하제의 사용 여부로 구분하였을 때 글리메피리드 95명(74.2%), 메트포르민 73명(57.0%), 보글리보스 31명(24.2%), 피오글리타존 6명(4.7%)이었다(Table 1). 글리메피리드를 오전에 1회 복용한 환자는 63명(66.3%), 오전과 오후에 2회 복용한 환자는 32명(33.7%)이었다. 또한 경구혈당강하제의 병합방법에

Table 1. Clinical characteristics of study population

	Men (n = 64)	Women (n = 64)	Total (n = 128)
Age (years)	61.9 (16.1)	65.0 (16.5)	63.0 (16.7)
DM duration (years)	5.0 (10.5)	9.0 (10.5)	7.0 (9.0)
DM family history (n, %)	8 (12.5)	16 (25.0)	24 (18.8)
WC (cm)	86.0 (12.6)	83.0 (12.6)	84.0 (12.0)
BMI (kg/m^2)	23.6 (4.1)	23.6 (4.0)	23.6 (4.0)
SBP (mmHg)	130.0 (20.0)	130.0 (20.0)	130.0 (20.0)
DBP (mmHg)	80.0 (10.0)	80.0 (20.0)	80.0 (12.0)
HbA_{1C} (%)	7.1 (3.6)	8.4 (3.2)	7.5 (3.3)
AST (U/L)	23.5 (8.0)	20.0 (7.7)*	22.0 (9.7)
ALT (U/L)	24.0 (18.5)	17.0 (13.7)*	21.0 (18.0)
TC (mg/dL)	180.5 (77.5)	182.0 (59.0)	181.0 (67.0)
HDL-C (mg/dL)	41.0 (14.5)	42.0 (17.0)	42.0 (16.7)
LDL-C (mg/dL)	119.0 (51.7)	109.0 (57.0)	114.0 (56.0)
TG (mg/dL)	132.0 (107.0)	117.0 (88.0)	124.0 (88.0)
FFA (μEq/L)	632.0 (313.7)	683.0 (489.0)	650.0 (383.0)
hs-CRP (mg/dL)	0.108 (0.253)	0.094 (0.216)	0.096 (0.231)
FBS (mg/dL)	129.0 (88.2)	132.5 (66.7)	132.0 (75.5)
PP2hr glucose (mg/dL)	207.0 (119.0)	198.0 (121.0)	207.0 (119.0)
Fasting insulin (μU/mL)	9.0 (9.1)	11.5 (13.5)	10.3 (11.4)
Fasting C-peptide (ng/mL)	2.50 (2.40)	2.45 (2.0)	2.50 (1.90)
Meal stimulated C-peptide (ng/mL)	5.30 (3.70)	4.30 (4.30)	4.85 (4.02)
HOMA-IR	2.88 (3.02)	3.87 (4.20)	3.13 (3.90)
HOMA-β	48.9 (70.2)	62.1 (97.8)	52.1 (77.8)
UAE (mg/gCr)	13.5 (73.4)	15.1 (62.4)	14.8 (67.6)
Antidiabetic agent (n, %)			
Diet/OHA	17 (26.6)/47 (73.4)	8 (12.5)/56 (87.5)	25 (19.5)/103 (80.5)
Sulfonylurea	42 (65.6)	53 (82.8)*	95 (74.2)
Biguanide	37 (57.8)	36 (56.2)	73 (57.0)
α-glucosidase inhibitor	12 (18.8)	19 (29.7)	31 (24.2)
Antihypertensive (n, %)	22 (34.4)	33 (51.6)	55 (43.0)
Antihyperlipidemic (n, %)	23 (35.9)	25 (31.9)	48 (37.5)

Data are median (interquartile range).

BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure; DM, diabetes mellitus; FBS, fasting blood glucose; FFA, free fatty acid; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR, homeostasis model assessment: insulin resistance; hs-CRP, high sensitivity C reactive protein; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; OHA, oral hypoglycemic agent; PP2hr glucose, 2-hour postprandial glucose; SBP, systolic blood pressure; TC, total cholesterol; TG, triglyceride; UAE, urinary albumin excretion rate; WC, waist circumference.

*$P < 0.05$, men vs. women.

 DOI: 10.3803/EnM.2010.25.2.110

따라 구분하였을 때 단독요법 24.3% (25명), 이제 병합요법 54.4% (56명), 삼제 병합요법 21.4% (22명)이었으며 이중 글리메피리드와 메트포르민 병합요법의 빈도가 40.8% (42명)로 가장 높았다. 복용 중인 경구혈당강하제의 평균 1일 용량은 글리메피리드 3.0 mg, 메트포르민 543.6 mg, 보글리보스 1.10 mg이었다.

항고혈압제를 복용하고 있는 사람은 55명(43.0%)이었으며 지질강하제를 복용 중인 사람은 48명(37.5%)이었다. 전체 대상 환자를 남녀로 구분하였을 때, 여성에 비해 남성에게서 AST와 ALT가 유의하게 높았으며 그 외 당뇨병 유병기간, 당화혈색소, 공복혈당, 체질량지수 등의 차이는 관찰되지 않았다(Table 1). 여성의 경우 남성에 비해 글리메피리드 복용의 빈도가 유의하게 높았으나 그 외 다른 경구혈당제의 빈도의 차이는 없었다.

2. 인슐린 요구량

공복 혈당 120 mg/dL 이하가 될 때 1일 기저 인슐린 요구량은 20 U이었으며 평균 소요시간은 6.1일이었다. 식후 2시간 혈당이 180 mg/dL가 될 때의 아침식전 인슐린 양은 6 U, 점심식전 인슐린 양 6 U, 저녁식전 인슐린 양 6 U, 일일 인슐린 요구량 37 U이었다. 하지만 남녀간의 인슐린 요구량의 유의한 차이는 관찰되지 않았다(Table 2). 매 식후 2시간 혈당을 조절하기 위해 소요된 평균 시간은 각각 2.8일, 2.6일, 2.5일이었다. 전체 환자 중 24명(18.8%)의 환자에서 저혈당이 발생하였으며 이중 6명(4.7%)의 환자에서는 2회 이상의 저혈당이 발생하였다.

전체 대상 환자의 기저 인슐린 요구량 대 일일 인슐린 요구량의 비는 0.543 (0.157)이었으며 남성 0.527 (0.121), 여성 0.567 (0.250)로 기저 인슐린 요구량 대 일일 인슐린 요구량 비에 있어서 남녀 사이에 유의한 차이는 없었다.

3. 인슐린 요구량과 관련된 인자들과의 관계

기저 인슐린 요구량은 허리둘레(r = 0.298, P = 0.003), 체질량지수(r = 0.423, P < 0.001), 당화혈색소(r = 0.496, P < 0.001), AST (r = 0.222, P = 0.012), ALT (r = 0.407, P < 0.001), 공복혈당(r = 0.340, P < 0.001), 식후 2시간 혈당(r = 0.434, P < 0.001) 및 HOMA-IR (r = 0.239, P = 0.007)과 양의 상관관계를 보였으며 연령(r = -0.421, P < 0.001) 및 식후 C-펩티드(r = -0.188, P = 0.035)와 음의 상관관계를 보였다. 식사 인슐린 요구량은 체질량지수(r = 0.318, P < 0.001), 당화혈색소(r = 0.249, P = 0.005), AST (r = 0.252, P = 0.004), ALT (r = 0.391, P < 0.001), 중성지방(r = 0.204, P = 0.022), 유리지방산(r = 0.207, P = 0.040), 식후 2시간 혈당(r = 0.279, P = 0.004) 및 HOMA-IR (r = 0.241, P = 0.006)과 양의 상관관계를 보였다. 일일 인슐린 요구량은 허리둘레(r = 0.237, P = 0.021), 체질량지수(r = 0.427, P < 0.001), 당화혈색소(r = 0.422, P < 0.001), AST (r = 0.231, P = 0.009), ALT (r = 0.418, P < 0.001), 중성지방(r = 0.198, P = 0.027), 공복혈당(r = 0.254, P = 0.004), 식후 2시간 혈당(r = 0.400, P < 0.001) 및 HOMA-IR (r = 0.294, P = 0.001)과 유의한 양의 상관관계가 있었으며 연령(r = -0.318, P < 0.001)과는 음의 상관관계를 보였다(Table 3).

유의한 관계를 보이는 변수들을 다중선형회귀분석을 통해 분석한 결과 기저 인슐린 요구량에 독립적으로 영향을 미치는 인자는 체질량지수(β = 0.507, P < 0.001), 식후 2시간 혈당(β = 0.307, P < 0.001), ALT (β = 0.214, P = 0.015) 및 식후 C-펩티드(β = -0.209, P = 0.010)이었다(Table 4). 식사 인슐린 요구량에 독립적으로 영향을 미치는 인자는 ALT (β = 0.353, P = 0.001), HOMA-IR (β = 0.211, P = 0.032) 및 식후 2시간 혈당(β = 0.0226, P = 0.033)이었다(Table 5). 또한 일일 인슐린 요구량에 독립적으로 영향을 미치는 인자는 체질량지수(β = 0.508, P < 0.001)와 식후 2시간 혈당(β = 0.404, P < 0.001)이었다(Table 6).

고 찰

본 연구에서 제2형 당뇨병 환자의 혈당 조절을 위한 인슐린 요구량에 미치는 인자들을 분석하였을 때 기저 인슐린 요구량에 영향을 미치는 독립적인 인자는 체질량지수, 식후 2시간 혈당, ALT 및 식후 C-펩티드이었으며 일일 인슐린 요구량에 영향을 미치는 독립적인 인자는 체질량지수와 식후 2시간 혈당이었다.

제2형 당뇨병 환자에게 경구혈당강하제가 혈당을 조절하는데 효과적일지라도 공복 혈당이나 당화혈색소가 매우 높은 환자의 경우

Table 2. Insulin requirements for plasma glucose control in type 2 diabetic patients

	Men	Women	Total
Basal insulin (U/day)	20.0 (11.0)	20.0 (11.7)	20.0 (12.0)
Prandial insulin BB (U/day)	6.0 (4.0)	6.0 (7.2)	6.0 (4.0)
Prandial insulin BL (U/day)	6.0 (4.0)	5.5 (8.0)	6.0 (5.0)
Prandial insulin BS (U/day)	6.0 (4.7)	5.0 (8)	6.0 (5.0)
Total insulin (U/day)	38.0 (17.5)	34.5 (28.7)	37.0 (21.5)
Total insulin (U/kg/day)	0.59 (0.30)	0.64 (0.53)	0.60 (0.39)

Data are median (interquartile range). BB, before breakfast; BL, before lunch; BS, before supper.
Data were analyzed by Mann-Whitney U-test. There were no significant difference between men and women.

Table 3. Simple correlation between insulin dosage and other parameters in type 2 diabetic patients

	Basal insulin	Prandial insulin§	Total insulin
	r	*r*	*r*
Age	-0.421‡	-0.173	-0.318‡
DM duration	0.045	0.024	0.055
WC	0.298†	0.119	0.237*
BMI	0.423‡	0.318‡	0.427‡
SBP	-0.119	-0.066	-0.087
DBP	-0.039	-0.037	-0.034
HbA_{1C}	0.496‡	0.249†	0.422‡
AST	0.222*	0.252†	0.231†
ALT	0.407‡	0.391‡	0.418‡
TC	0.018	0.103	0.063
HDL-C	-0.101	-0.157	-0.158
LDL-C	0.069	0.160	0.123
TG	0.171	0.204*	0.198*
FFA	0.143	0.207*	0.167
hs-CRP	-0.106	-0.079	-0.075
FBS	0.340‡	0.155	0.254†
PP2hr glucose	0.434‡	0.279†	0.400‡
Fasting insulin	0.102	0.153	0.177*
Fasting C-peptide	-0.008	-0.025	-0.014
Meal stimulated C-peptide	-0.188*	-0.121	-0.170
HOMA-IR	0.239†	0.241†	0.294†
HOMA-β	-0.105	0.062	0.008
UAE	-0.126	-0.050	-0.110
Sulfonylurea	0.041	0.151	0.133
Biguanide	0.012	0.149	0.085
α-glucosidase inhibitor	0.040	0.047	0.048

*$P<0.05$, †$P<0.01$, ‡$P<0.001$, §Prandial insulin before breakfast.
BMI, body mass index; BW, body weight; DBP, diastolic blood pressure; DM, diabetes mellitus; FBS, fasting blood glucose; FFA, free fatty acid; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR, homeostasis model assessment: insulin resistance; hs-CRP, high sensitivity C reactive protein; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; PP2hr glucose, 2-hour postprandial glucose; SBP, systolic blood pressure; TC, total cholesterol; TG, triglyceride; UAE, urinary albumin excretion rate; WC, waist circumference; NS, not significant.

Table 4. Multivariate linear regression analysis with basal insulin dose as the dependent variable

	Basal insulin dose per day			
	β	*P*-value	Partial F	R^2 (adjusted R^2)
BMI	0.507	< 0.001		
ALT	0.214	0.015		
PP2hr glucose	0.379	< 0.001		
Meal stimulated C-peptide	-0.209	0.010	24.954	0.558 (0.536)

The log transformed variables were used for analysis.
BMI, body mass index; PP2hr glucose, 2-hour postprandial glucose.

는 종종 동반된 대사 장애와 베타세포의 기능부전에 의해 정상 혈당 상태를 도달하고 유지하는 데 어려움을 겪는다[1]. 또한 경구혈당강하제는 일정 기간 동안에는 혈당조절에 효과적이나 시간이 지남에 따라 혈당조절의 실패율이 증가하는 것으로 알려져 있다[7]. 이러한 단계에서는 대개 인슐린 치료가 필요하며 되며 최근에는 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 위해 조기 인슐린 치료가 강조되고 있다[3].

제2형 당뇨병 환자에게 인슐린을 사용하고자 할 때 기존의 연구들은 대개 체중을 기준으로 하여 초기 인슐린 용량을 결정하였다

 DOI: 10.3803/EnM.2010.25.2.110

Table 5. Multivariate linear regression analysis with prandial insulin does as the dependent variable

	Prandial insulin*			
	β	*P*-value	Partial F	R^2 (adjusted R^2)
ALT	0.353	0.001		
HOMA-IR	0.211	0.032		
PP2hr glucose	0.226	0.033	8.225	0.297 (0.261)

*Prandial insulin before breakfast.
The log transformed variables were used for analysis.
HOMA-IR, homeostasis model assessment: insulin resistance; PP2hr glucose, 2-hour postprandial glucose.

Table 6. Multivariable linear regression analysis with total daily insulin dose as the dependent variable

	Total insulin dose per day			
	β	*P*-value	Partial F	R^2 (adjusted R^2)
BMI	0.508	< 0.001		
PP2hr glucose	0.404	< 0.001	27.646	0.406 (0.391)

The log transformed variables were used for analysis.
BMI, body mass index; PP2hr glucose, 2-hour postprandial glucose.

[8,9]. 또한 Biesenbach 등[10]도 경구혈당강하제에 이차 실패를 보인 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 후향적 연구에서 체중이 높은 경우에 초기 혈당 조절을 위한 인슐린 요구량이 더 높은 경향을 보였으며 정상 및 과체중 환자 모두에게서 체중 증가와 함께 인슐린 요구량이 증가되었다고 보고하였다. 본 연구에서도 기저 인슐린 양이나 일일 인슐린 요구량은 체중과 양의 상관관계를 보였다. 하지만 체중보다는 체질량지수가 더 높은 상관관계를 보였으며 다중회귀분석에서 체질량지수가 인슐린 요구량에 가장 영향을 미치는 독립적인 인자인 것으로 분석되었다. 이러한 결과는 기저 인슐린 양이나 일일 인슐린 양 결정시 체중보다는 체질량지수가 더 유용한 척도가 될 수 있음을 시사한다.

ALT는 최근 비만 정도와 관련 없이 제2형 당뇨병의 발생과 관련이 있는 간 효소로 알려지고 있으며[11], 간에서의 지방 축적과 밀접한 연관이 있기 때문에 비알코올지방간의 표지자로 인식되고 있다[12]. O'Brien 등[13]은 인슐린은 포도당신합성에 관여하는 유전자를 억제하는데 ALT는 포도당신합성에 관여하는 효소이기 때문에 ALT 증가는 손상된 인슐린 신호전달체계를 반영한다고 보고하였다. Vozarova 등[11]은 ALT의 상승은 간에서의 인슐린 저항성과 관련이 있다고 보고하였다. 본 연구에서 ALT는 기저 인슐린 요구량 및 일일 인슐린 요구량과 유의한 상관관계를 보였으며 특히 기저 인슐린 요구량에 독립적인 영향을 미치는 유의한 인자인 것으로 분석되었다. 대상성 간경변증이 동반된 경우 인슐린저항성이 더 높으며 혈당 조절을 위한 인슐린 요구량이 증가 될 수 있다고 보고되었으나 비알코올성지방간질환에서 ALT가 인슐린 요구량에 미치는 영향에 대해서는 아직 알려진 바가 많지 않다[14,15]. 본 연구의 결과는 제2형 당뇨병 환자의 경우 간기능 상태가 인슐린 요구량에 영향을 줄 수 있음을 시사하며 향후 이에 대하여 더 많은 환자를 대상으로 한 전향적인 추가 연구가 필요하겠다.

공복 혈당은 일차적으로 간에서의 당 생성 기전에 의해 조절되며[16] 문맥순환에 있는 인슐린은 간에서의 글리코겐분해 및 포도당신합성을 억제하고 말초혈액 인슐린은 지방분해를 억제하여 유리 지방산 유입에 의한 포도당신합성을 억제한다[17,18]. 제2형 당뇨병 환자의 경우 공복 상태에서 간으로의 기저 포도당 섭취(basal glucose uptake)는 인슐린 비의존성으로 약 70%를 차지하며 인슐린 의존성을 보이는 근육에 의한 기저 포도당 섭취는 약 10-20%를 차지하는 것으로 알려져 있다[19]. 따라서 제2형 당뇨병에서 공복 고혈당은 주로 간에서의 포도당 생성의 부적절한 증가에 의해 발생하며[20,21], 근육에 의한 인슐린 의존성 당 섭취 장애가 미치는 영향은 상대적으로 적다. 제2형 당뇨병에서 간에서의 당 생성 증가의 원인으로 간에서의 인슐린 감수성의 둔화, 글루카곤의 증가, 말초조직에서 유리지방산과 같은 포도당신합성 전구물질 유입의 증가 등 여러 요인들이 알려지고 있다[22]. 이러한 점들은 공복혈당이 인슐린 요구량에 영향을 미칠 수 있음을 시사하며 Nelson 등[5]은 공복혈당을 토대로 초기 기저 인슐린 요구량을 결정할 수 있는 계산식을 제시하였다.

섭취된 탄수화물은 대부분 간을 우회하여 말초 순환으로 유입되며 탄수화물 섭취 후 2-3시간 동안 간에서의 당 생성은 60-90% 정도가 빠르게 억제된다[23]. 제2형 당뇨병 환자의 경우 섭취된 당의 전신순환으로의 유입은 정상이나 간에서의 당 생성 억제는 손상되어 있는 것으로 알려져 있다[23]. 따라서 제2형 당뇨병에서 관찰되는 식후 고혈당은 섭취된 탄수화물의 양과 흡수율[24], 조기 인슐린 분비 반응의 소실[25], 글루카곤 분비율[24], 인슐린에 의한 근육에서 당 섭취율 및 간에서의 당 생성 억제[26] 등의 요인들이 관여됨이 보

고되고 있다. 이러한 점들은 식후 혈당이 식사 인슐린뿐만 아니라 기저 인슐린에도 영향을 받을 수 있음을 시사한다. 본 연구에서 공복 혈당과 식후 혈당은 기저 인슐린 요구량 및 일일 인슐린 요구량과 유의한 상관관계가 있음을 보여 주었으나 다중회귀분석에서 식후 혈당만이 기저 인슐린과 일일 인슐린 요구량에 독립적으로 영향을 미치는 인자로 확인되었다. 본 연구에서 환자의 공복 혈당이나 당화혈색소 수치가 비교적 높지 않았던 점이 공복 혈당 보다 식후 혈당이 인슐린 요구량과 더 관련성을 나타내는데 부분적으로 영향을 미쳤을 것으로 사료된다[27].

혈중 C-펩티드 농도는 췌도베타세포 기능을 평가하는 지표로 이용되며[28], 공복 및 자극 후 C-펩티드 농도는 당뇨병 환자의 인슐린 치료 필요성을 예측하는데 도움이 되는 것으로 알려져 있다[29,30]. 특히 공복 C-펩티드가 낮거나 경구 포도당 부하, 글루카곤 자극 및 식후 C-펩티드 농도가 낮은 경우 인슐린 치료가 요구된다고 보고되었다[31,32]. 본 연구에서 공복 C-펩티드 농도는 인슐린 요구량과 유의한 상관관계를 보이지 않았으며 식후 C-펩티드 농도가 기저 및 일일 인슐린 요구량과 역의 상관관계를 보였다. 따라서 본 연구 결과는 식후 C-펩티드 농도가 초기 혈당 조절을 위한 인슐린 요구량에 영향을 미칠 수 있으며 인슐린 분비 자극에 대한 베타세포의 반응이 낮을수록 인슐린 요구량이 증가될 수 있다는 것을 시사하였다. 최근에 Biesenbach 등[33]은 술포닐우레아에 대한 이차 실패를 보인 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 연구에서 공복 C-펩티드 농도가 낮은 경우 인슐린 요구량이 더 높다고 보고하였다. 하지만 본 연구와 달리 대상군이 술포닐우레아에 이차 실패를 보인 환자들로서 베타세포의 기능 부전이 본 연구보다 더 컸으며 자극 후 C-펩티드 반응에 대한 분석은 없었다. 따라서 베타세포의 기능부전의 진행 정도나 인종적인 차이가 다른 영향을 주는 지에 대해서 추가 연구가 필요하겠다.

기저 인슐린 요구량은 일일 인슐린 요구량의 40-50%를 차지한다고 알려져 있으며[34], 본 연구에서도 기저 인슐린 요구량 대 일일 인슐린 요구량은 54.3%를 보였다. 국내 연구를 보면 이 등[35]은 제1형 당뇨병 환자를 대상으로 한 연구에서 기저 인슐린 요구량이 일일 인슐린 요구량의 33.7%를 차지한다고 보고하였다. 본 연구에서 일일 인슐린 요구량 중 기저 인슐린 요구량의 비율이 높은 요인으로는 기저 인슐린으로 공복혈당의 조절 후에 식후 혈당을 조절했던 방식의 차이와 식후 혈당의 목표치의 차이가 부분적으로 관여했을 것으로 생각된다.

제2형 당뇨병 환자에게 인슐린을 사용하는 방법으로 경구혈당강하제에 인슐린을 추가하는 방식뿐만 아니라 경구혈당강하제에서 인슐린 단독요법으로 전환하거나 경구혈당강하제의 일부를 인슐린으로 변경하는 방법이 사용되기도 한다. 따라서 본 연구에서는 경구혈당강하제의 일부 또는 전부를 인슐린으로 변경할 때에 인슐린 요구량과 관련이 있는 지를 분석하였으며 각 경구혈당강하제의 사용량은 기저 인슐린 요구량이나 일일 인슐린 요구량과 유의한 관계를 보이지 않았다. 이러한 결과는 기존 경구혈당강하제의 일부나 전체를 인슐린으로 변경하고자 할 때 경구혈당강하제의 사용량이 기저 인슐린 요구량이나 일일 인슐린 요구량에 영향을 미치지는 않는다는 것을 시사한다.

본 연구에서 기저 인슐린 용량과 일일 인슐린 요구량을 결정하는 식을 다중회귀분석에서 얻어진 식을 통해 관계식을 구해보면 기저 인슐린 양은 log (basal insulin dosage) = -1.545 + 1.307 log (BMI) + 0.155 log (ALT) + 0.409 log (pp2hr glucose) – 0.118 log (stimulated C-peptide)와 일일 인슐린 투여량은 log (total insulin dosage) = -2.147 + 1.736 log (BMI) + 0.589 log (pp2hr glucose)를 얻을 수 있었다. 하지만 인슐린 치료는 말초 조직에서의 인슐린 감수성을 17-75% 정도 개선시킬 수 있으며[36,37] 인슐린 분비능을 개선시킬 수 있다고 알려져 있다[36]. 또한 Garvey 등[38]은 인슐린 치료에 의해 말초 조직에서 인슐린 저항성과 인슐린 분비능이 완전히 개선되기는 어려우나 인슐린 치료 후에 간에서의 기저 당 생성은 완전히 정상화될 수 있음을 보고하였다. 따라서 인슐린 치료 후에 고혈당에 의한 포도당 독성의 감소와 인슐린 감수성 변화 및 인슐린 분비능의 변화 등이 있을 수 있어 본 연구에서 얻은 관계식을 제2형 당뇨병 환자에서 초기 인슐린 용량을 결정하는데 바로 적용하기에는 어려움이 있을 것으로 사료된다[39].

결론적으로 본 연구는 처음 인슐린 치료를 시행 받는 제2형 당뇨병 환자의 인슐린 요구량을 예측하는데 체질량지수와 식후 2시간 혈중 포도당 농도가 유용한 인자임을 보여 주었다. 초기 인슐린 용량을 결정할 때 인슐린 요구량에 영향을 미치는 여러 인자들을 함께 고려하여 인슐린 양을 정하는 것이 환자가 고혈당에 노출되는 시간을 최소화 할 수 있을 것으로 사료된다. 향후 더 많은 환자를 대상으로 하여 일일 인슐린 투여량이나 기저 인슐린 양을 임상에서 쉽게 결정할 수 있는 방법을 만들기 위한 추가 연구가 필요하겠다.

요 약

배경: 인슐린을 투여하고자 할 때 인슐린 요구량을 결정하는 방법으로 흔히 의사의 경험에 의하거나 체중을 이용한 방법이 사용되고 있다. 하지만 제2형 당뇨병 환자의 인슐린 요구량에 영향을 미치는 인자는 체중뿐만 아니라 인슐린 감수성이나 혈당 상태 등 여러 요인들이 작용할 수 있으며 기존에 복용중인 경구혈당강하제의 영향도 고려 될 수 있을 것이다. 따라서 제2형 당뇨병 환자의 인슐린 요구량에 미치는 인자들을 분석하는 것은 초기 인슐린 요구량을 결정하는데 도움이 될 것으로 사료된다. 이에 본 연구에서는 인슐린을 사용한 병력이 없는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 인슐린 투여 시 초기 인슐린 요구량에 미치는 인자에 대해서 알아보고자 하였다.

방법: 혈당 조절을 위해 입원한 128명의 제2형 당뇨병 환자를 대

 DOI: 10.3803/EnM.2010.25.2.110

상으로 표준화된 당뇨식사를 제공하였으며 기저 인슐린으로 glargine 인슐린과 식전 인슐린으로 lispro 인슐린을 피하 주사하였다. 공복 혈당 80-120 mg/dL, 식후 2시간 혈당 120-180 mg/dL로 조절될 때의 인슐린 양을 인슐린 요구량으로 정의하였다.

결과: 전체 대상 환자의 1일 기저 인슐린 요구량은 20 U, 아침식전 인슐린 양 6 U, 점심식전 인슐린 양 6 U, 저녁식전 인슐린 양 6 U 및 일일 인슐린 요구량은 37 U이었다. 기저 인슐린 요구량은 허리둘레, 체질량지수, 당화혈색소, AST, ALT, 공복혈당, 식후 2시간 혈당 및 HOMA-IR과 양의 상관관계를 보였으며 연령 및 식후 C-펩티드와 음의 상관관계를 보였다. 일일 인슐린 요구량은 허리둘레, 체질량지수, 당화혈색소, AST, ALT, 중성지방, 공복혈당, 식후 2시간 혈당 및 HOMA-IR과 유의한 양의 상관관계가 있었으며 연령과는 음의 상관관계를 보였다. 유의한 관계를 보이는 변수들을 다중선형회귀분석을 통해 분석한 결과 기저 인슐린 요구량에 독립적으로 영향을 미치는 인자는 체질량지수($\beta = 0.507$, $P < 0.001$), 식후 2시간 혈당($\beta = 0.307$, $P < 0.001$), ALT ($\beta = 0.214$, $P = 0.015$) 및 식후 C-펩티드($\beta = -0.209$, $P = 0.010$)이었다. 또한 일일 인슐린 요구량에 독립적으로 영향을 미치는 인자는 체질량지수($\beta = 0.508$, $P < 0.001$)와 식후 2시간 혈당($\beta = 0.404$, $P < 0.001$)이었다.

결론: 본 연구는 처음 인슐린 치료를 시행 받는 제2형 당뇨병 환자의 인슐린 요구량을 예측하는데 체질량지수와 식후 2시간 혈중 포도당 농도가 유용한 인자임을 보여 주었다. 초기 인슐린 용량을 결정할 때 인슐린 요구량에 영향을 미치는 여러 인자들을 함께 고려하여 인슐린 양을 정하는 것이 환자가 고혈당에 노출되는 시간을 최소화 할 수 있을 것으로 사료된다. 향후 더 많은 환자를 대상으로 하여 일일 인슐린 투여량이나 기저 인슐린 양을 임상에서 쉽게 결정할 수 있는 방법을 만들기 위한 추가 연구가 필요하겠다.

참고문헌

1. Nathan DM: Clinical practice. Initial management of glycemia in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 347:1342-1349, 2002
2. Koski RR: Practical review of oral antihyperglycemic agents for type 2 diabetes mellitus. Diabetes Educ 32:869-876, 2006
3. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B; American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes: Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 32:193-203, 2009
4. Campbell RK, White JR Jr: Insulin therapy in type 2 diabetes. J Am Pharm Assoc (Wash) 42:602-611, 2002
5. Nelson SE, Palumbo PJ: Addition of insulin to oral therapy in patients with type 2 diabetes. Am J Med Sci 331:257-263, 2006
6. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 28:412-419, 1985
7. U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group. Diabetes 44:1249-1258, 1995
8. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG, Hirsch IB; American Diabetes Association Diabetes in Hospitals Writing Committee: Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. Diabetes Care 27:553-591, 2004
9. Trence DL, Kelly JL, Hirsch IB: The rationale and management of hyperglycemia for in-patients with cardiovascular disease: time for change. J Clin Endocrinol Metab 88:2430-2437, 2003
10. Biesenbach G, Raml A, Alsaraji N: Weight gain and insulin requirement in type 2 diabetic patients during the first year after initiating insulin therapy dependent on baseline BMI. Diabetes Obes Metab 8:669-673, 2006
11. Vozarova B, Stefan N, Lindsay RS, Saremi A, Pratley RE, Bogardus C, Tataranni PA: High alanine aminotransferase is associated with decreased hepatic insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. Diabetes 51:1889-1895, 2002
12. Westerbacka J, Cornér A, Tiikkainen M, Tamminen M, Vehkavaara S, Häkkinen AM, Fredriksson J, Yki-Järvinen H: Women and men have similar amounts of liver and intra-abdominal fat, despite more subcutaneous fat in women: implications for sex differences in markers of cardiovascular risk. Diabetologia 47:1360-1369, 2004
13. O'Brien RM, Granner DK: Regulation of gene expression by insulin. Biochem J 278:609-619, 1991
14. Kim MG, Choi WC: Differential diagnosis of diabetes mellitus caused by liver cirrhosis and other type 2 diabetes mellitus. Korean J Hepatol 12:524-529, 2006
15. Garcia-Compean D, Jaquez-Quintana JO, Gonzalez-Gonzalez JA, Maldonado-Garza H: Liver cirrhosis and diabetes: risk factors, pathophysiology, clinical implications and management. World J Gastroenterol 15:280-288, 2009
16. Inzucchi SE: Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review. JAMA 287:360-372, 2002
17. Maggs DG, Buchanan TA, Burant CF, Cline G, Gumbiner B, Hsueh WA, Inzucchi S, Kelley D, Nolan J, Olefsky JM, Polonsky KS, Silver D, Valiquett TR, Shulman GI: Metabolic effects of troglitazone monotherapy in type 2 diabetes mellitus. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 128:176-185, 1998
18. DeFronzo RA, Goodman AM: Efficacy of metformin in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. N Engl J Med 333:541-549, 1995
19. Baron AD, Kolterman OG, Bell J, Mandarino LJ, Olefsky JM: Rates of noninsulin-mediated glucose uptake are elevated in type II diabetic subjects. J Clin Invest 76:1782-1788, 1985
20. Basu R, Schwenk WF, Rizza RA: Both fasting glucose production and disappearance are abnormal in people with "mild" and "severe" type 2 diabetes. Am J Physiol Endocrinol Metab 287:E55-E62, 2004
21. DeFronzo RA, Ferrannini E, Simonson DC: Fasting hyperglycemia in noninsulin-dependent diabetes mellitus: contributions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake. Metabolism 38:387-395, 1989

22. Groop LC, Bonadonna RC, DelPrato S, Ratheiser K, Zyck K, Ferrannini E, DeFronzo RA: Glucose and free fatty acid metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Evidence for multiple sites of insulin resistance. J Clin Invest 84:205-213, 1989
23. Mitrakou A, Kelley D, Veneman T, Jenssen T, Pangburn T, Reilly J, Gerich J: Contribution of abnormal muscle and liver glucose metabolism to postprandial hyperglycemia in NIDDM. Diabetes 39:1381-1390, 1990
24. Riddle MC, Drucker DJ: Emerging therapies mimicking the effects of amylin and glucagon-like peptide 1. Diabetes Care 29:435-449, 2006
25. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE: The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. J Clin Invest 104:787-794, 1999
26. DeFronzo RA: Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med 131:281-303, 1999
27. Monnier L, Lapinski H, Colette C: Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c). Diabetes Care 26:881-885, 2003
28. Polonsky KS, Licinio-Paixao J, Given BD, Pugh W, Rue P, Galloway J, Karrison T, Frank B: Use of biosynthetic human C-peptide in the measurement of insulin secretion rates in normal volunteers and type I diabetic patients. J Clin Invest 77:98-105, 1986
29. Rendell M: C-peptide levels as a criterion in treatment of maturity-onset diabetes. J Clin Endocrinol Metab 57:1198-1206, 1983
30. Turkington RW, Estkowski A, Link M: Secretion of insulin or connecting peptide: a predictor of insulin dependence of obese "diabetics". Arch Intern Med 142:1102-1105, 1982
31. Lee A, Bray GA, Morley JE: Stimulated C-peptide and glucose levels as metabolic criteria to use insulin treatment in adult-onset type II diabetes. Endocr Pract 2:183-190, 1996
32. Laakso M, Sarlund H, Korhonen T, Voutilainen E, Majander H, Hakala P, Uusitupa M, Pyörälä K: Stopping insulin treatment in middle-aged diabetic patients with high postglucagon plasma C-peptide. Effect on glycaemic control, serum lipids and lipoproteins. Acta Med Scand 223:61-68, 1988
33. Biesenbach G, Bodlaj G, Pieringer H, Raml A: Insulin requirement after one year of insulin therapy in type 2 diabetic patients dependent on fasting C-peptide. Neth J Med 66:259-260, 2008
34. Holman RR, Turner RC: A practical guide to basal and prandial insulin therapy. Diabet Med 2:45-53, 1985
35. Lee HJ, Kim KB, Han KA, Min KW, Kim EJ: Insulin requirement for Korean type I diabetics using continuous insulin infusion with portable external pumps. J Korean Diabetes Assoc 28:538-546, 2004
36. Scarlett JA, Gray RS, Griffin J, Olefsky JM, Kolterman OG: Insulin treatment reverses the insulin resistance of type II diabetes mellitus. Diabetes Care 5:353-363, 1982
37. Henry RR, Gumbiner B, Ditzler T, Wallace P, Lyon R, Glauber HS: Intensive conventional insulin therapy for type II diabetes. Metabolic effects during a 6-mo outpatient trial. Diabetes Care 16:21-31, 1993
38. Garvey WT, Olefsky JM, Griffin J, Hamman RF, Kolterman OG: The effect of insulin treatment on insulin secretion and insulin action in type II diabetes mellitus. Diabetes 34:222-234, 1985
39. Won KC, Yoon JS: Glucose toxicity and pancreatic beta cell dysfunction in type 2 diabetes. Korean Diabetes J 32:175-181, 2008

 DOI: 10.3803/EnM.2010.25.2.110