

내분비 질환과 관련된 당뇨병

배지철, 한지민

성균관대학교 의과대학 삼성창원병원 내과학교실 내분비대사내과

Diabetes and Endocrine Disease

Ji Cheol Bae, Ji Min Han

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Samsung Changwon Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Changwon, Korea

Abstract

Impaired insulin secretion and insulin resistance are the two main mechanisms leading to type 2 diabetes mellitus. Insulin exerts multiple effects upon target cells, especially skeletal muscle, liver, and adipose tissue. In general, insulin promotes storage of glucose and inhibits the breakdown of stored glycogen into glucose. The counter regulatory hormones glucagon, catecholamine, cortisol and growth hormone are released during hypoglycemia and under other stress conditions. These hormones have insulin-antagonistic effects both in the liver and in the peripheral tissues. A significant number of endocrine disorders is associated with varying degrees of glucose intolerance, with which sustained excess of these hormones is associated. Indeed, type 2 diabetes is frequently observed in patients with various hormonal diseases including acromegaly, Cushing syndrome, pheochromocytoma, hyperthyroidism, and glucagonoma. In particular, improvement of glycemic control following treatment for these hormonal diseases confirms a causal relationship between excess of these hormones and diabetes. In this review, there will be a discussion over these endocrine diseases in relation to diabetes.

Keywords: Acromegaly, Cushing syndrome, Diabetes mellitus, Hyperthyroidism

Corresponding author: Ji Cheol Bae

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Samsung Changwon Hospital, 158 Paryong-ro, Masanhoewon-gu, Changwon 51353, Korea, E-mail: drkuri10@gmail.com

Received: Aug. 2, 2017; Accepted: Aug. 3, 2017

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2017 Korean Diabetes Association

서론

내분비 질환은 내분비 기관에서 분비되는 호르몬이 정상보다 증가되거나 감소되어 발생하는 질환을 의미한다. 뇌하수체, 갑상선, 췌, 부갑상선, 췌장, 부신, 난소, 고환 등은 대표적인 내분비 기관이다[1]. 이들 기관에서 분비되는 호르몬들 중 췌장에서 분비되는 인슐린은 포도당과 지질대사에 작용하며 섭취된 영양소를 체내에 축적시키는 역할을 한다[2]. 포도당과 지질대사에 작용하는 인슐린에 대한 저항성과 췌장베타세포에서 분비되는 인슐린 양의 부족은 잘 알려진 제2형 당뇨병의 2가지 기본적인 병리기전이다[3]. 한편 항인슐린 호르몬 또는 인슐린 길항 호르몬이라 불리면서 당대사에 인슐린과는 반대의 작용을 하는 호르몬들이 있다. 성장호르몬(growth hormone, GH), 카테콜아민, 코르티솔(cortisol), 글루카곤 등이 대표적이며 뇌하수체, 부신, 췌장에서 각각 분비된다[1]. 코르티솔, GH, 글루카곤은 간에서 포도당 신합성(gluconeogenesis), 케톤체 생성을 증가시키고 카테콜아민은 인슐린 분비를 억제한다[2]. 따라서 이들 호르몬들과 관련된 내분비 질환들은 당대사에 영향을 주어 당뇨병 고위험군에서의 당뇨병 발생 및 당뇨병 환자에서의 혈당 악화 등을 야기한다. 당대사 및 당뇨병에 영향을 주는 대표적인 내분비 질환으로는 말단비대증, 쿠싱증후군, 글루카곤분비선종, 갈색세포종, 갑상선 기능항진증, 알도스테론 분비선종[1,2] 등이 있으며 이 글에서는 이러한 내분비 질환들을 당뇨병과 관련하여 살펴보고자 한다.

본론

1. 갑상선 질환

당뇨병 환자에서 갑상선 기능 이상과 혈당과의 연관성은 1927년 Coller와 Huggins [4]에 의해서 처음으로 보고되었다. 이들은 당뇨병을 동반한 갑상선 기능 항진증 환자에서 갑상선을 외과적으로 절제하였을 때 혈당 조절이 개선됨을 관찰하였고 이를 근거로 갑상선 기능 항진증은 당뇨병 환자

에서 혈당의 악화와 관련성이 있다는 것을 증명하였다. 이후 다른 많은 연구 및 증례들을 통해 갑상선 기능 항진증을 동반하고 있는 당뇨병 환자는 혈당 조절이 잘 되지 않는다는 것이 알려졌으며 인슐린 요구량이 증가하고 당뇨병성 케톤산혈증이 더 잘 동반되는 것으로 보고되고 있다[5,6].

갑상선 호르몬은 포도당 대사에 영향을 준다. 갑상선 기능 항진증 상태에서는 포도당의 간 내 합성이 증가하는데 갑상선 호르몬은 간에서의 주요 포도당 전달 물질인 GLUT2의 간세포 내 농도를 증가시키면서 간의 포도당 생성(hepatic glucose output) 증가에 기여한다[7]. 과도한 갑상선 호르몬은 카테콜아민에 의한 지방분해를 증가시키고 이때 생성된 유리 지방산(free fatty acid)은 간의 포도당 신합성을 자극한다[8,9]. 간에서 포도당 생성이 증가하면서 고인슐린혈증(hyperinsulinemia)이 야기되는데 이는 인슐린 저항성을 증가시킨다[10]. 또한 갑상선 기능 항진증 상태에서는 혈중의 인슐린 대사 제거율이 높아지고 혈중으로 비활성 인슐린 전구체(insulin precursor)의 방출(relaease)이 증가된다[11,12]. 특히 C-펩타이드와 프로 인슐린 비율의 감소가 관찰되는데 이러한 사실들은 갑상선 기능 항진증 환자에서 인슐린 처리의 근본적인 결함이 있음을 제시한다[13]. 과도한 갑상선 호르몬은 위장 배출 시간을 단축시키고 장에서 포도당 흡수를 증가시켜 식후혈당이 빨리 상승한다. 갑상선 기능 항진증과 연관된 GH, 글루카곤 및 카테콜아민 수치의 증가는 당뇨병 또는 전당뇨병 환자에서 혈당 조절을 더욱 어렵게 한다[5,6].

갑상선 기능 저하증 상태 또한 포도당 대사에 영향을 미친다. 심한 갑상선 기능 저하 상태에서는 장에서 포도당 흡수가 감소하고 간에서 포도당 신합성 및 생성이 저하된다[5,6]. 따라서 갑상선 기능 저하증을 동반한 당뇨병 환자들은 공복혈당이 낮아 다른 요인이 추가될 경우 저혈당이 발생할 가능성이 높다[2]. 특히 인슐린을 사용하는 제1형 당뇨병 환자들의 경우 갑상선 기능 저하증이 동반되면 갑상선 기능이 정상인 환자들에 비해 더 빈번하게 저혈당이 발생할 수 있다[14]. 반면 말초 조직에서의 인슐린 작용 측면에서 볼 때 갑상선 기능 저하 상태는 인슐린 저항성을 증가시키

는 것으로 보고되고 있으며 특히 근육과 지방조직에서 인슐린에 의한 포도당 섭취(glucose uptake)가 저하된다. 또한 갑상선 기능 저하상태에서는 혈중 중성지방이 증가하는데 이는 지방조직에서 lipoprotein lipase를 활성화시키는 인슐린의 작용에 저항성이 생기기 때문으로 설명되고 있다[15].

갑상선 질환은 당 대사에 영향을 미치며 치료받지 않은 갑상선 기능 저하증 및 기능 항진증은 당뇨병 환자에서 혈당 관리를 어렵게 할 수 있겠다.

2. 쿠싱증후군

쿠싱증후군은 드문 내분비 질환으로 뇌하수체 종양, 부신 종양, 외소성 신경내분비 종양 등으로 인한 코르티솔 과분비가 특징이다. 만성적인 glucocorticoid 과다분비로 인해 고혈압, 내장비만, 고인슐린혈증, 고혈당, 인슐린 저항성, 당뇨병, 고지혈증이 야기되며 이로 인해 대부분의 쿠싱증후군 환자에서 대사증후군이 발생한다. 이러한 이상 조건들은 심혈관계 질환의 발생 위험을 높여 쿠싱증후군의 주된 합병증 및 사망의 원인이 되나, 중요한 것은 현성 질환 기간뿐만 아니라 biomedical remission 이후에도 이 위험이 지속적으로 높다는 점이다[1,16]. 코르티솔 농도가 정상으로 돌아온 이후에도 이미 발생한 대사증후군, 혈관 미세손상, 동맥경화성 혈전 등은 그대로 지속되기 때문이다[17,18].

쿠싱증후군 환자에서 인슐린 불내성과 당뇨병은 매우 흔하다. 나이와 성별을 매치한 대조군에 비해 쿠싱증후군 환자에서 혈당이 유의하게 높았고, 쿠싱증후군이 호전된 환자에 비해 현성질환이 있는 환자에서 공복혈당이 높은 것으로 보고되었다[1]. 기존 연구를 보면 쿠싱증후군에서 당뇨병의 발병률은 20~50%로 보고되나 이들 환자들에서 경구 포도당 부하검사를 모두 시행하지는 않았기 때문에 실제 발병률은 보고된 것보다 더 높았을 가능성이 있다[18]. 인슐린 저항성은 cortisol 과다의 한 특성으로 쿠싱증후군을 치료한 뒤에도 5년 동안 인슐린이 지속적으로 증가되어 있었다. 반면에 건강한 사람에게 단기간 코르티솔을 투여하였을 때에는 혈중 인슐린 농도는 증가되나 homeostasis model

assessment of insulin resistance (HOMA-IR)로 대변되는 인슐린 저항성은 증가하지 않았다[17]. 앞서 언급한 대로 쿠싱증후군을 치료한 이후에도 심혈관계 질환 발생 위험이 높기 때문에 이런 환자에서 이차적으로 당뇨병이 발생하였을 경우 당뇨병을 잘 조절하는 것이 매우 중요하다[1]. 림프종, 자가면역질환, 피부질환을 가진 환자들처럼 장기간 스테로이드 사용을 하는 경우에도 일시적인 이차성 당뇨병이 발생할 수 있다[19]. 스테로이드 약물 투여로 인한 이차성 당뇨병과 쿠싱증후군과 같은 내인성 스테로이드 과다분비로 인한 이차성 당뇨병은 특성이 다르며, 특히 쿠싱증후군에서는 질환을 치료한 이후에도 심혈관계 질환 발생 위험이 지속적으로 높기 때문에 그 치료에 더욱 관심을 가져야 하겠다[1].

3. 말단비대증

말단비대증은 지속적인 GH 및 인슐린 유사 성장인자(insulin like growth factor-1, IGF-1)의 과도한 분비로 인하여 발생하는 질병으로 대부분의 원인은 뇌하수체에 분포하는 GH 분비세포에 생긴 종양이다[20]. 대부분의 말단비대증 환자에서는 간 및 말초 조직의 인슐린 저항성과 이로 인한 고인슐린혈증이 관찰된다. 명확한 기전은 아직 밝혀지지 않았지만 GH와 IGF-1 등이 같이 관여하는 것으로 알려졌다[2]. GH의 일과성 노출은 인슐린과 유사한 효과를 보이지만 지속적인 GH 과다 상태는 인슐린 반응을 떨어뜨린다. GH의 지속적인 노출은 인슐린 수용체 후 신호전달 경로(post-receptor signaling)의 이상을 일으켜 인슐린 저항성을 유발하며 근육세포의 당흡수를 억제하고 지방 분해 작용을 증가시킨다[21]. 말단비대증 환자에서 보이는 지속적인 인슐린 저항성으로 인하여 베타세포의 인슐린 분비 기능이 점차 저하되고 결국 인슐린 저항성을 극복하지 못하면서 당뇨병이 발병하게 된다[2]. 유병률은 보고마다 차이는 있으나 말단비대증 환자의 약 16~56%는 당뇨병 및 내당능장애를 동반하고 있으며 glucose intolerance의 발생은 혈중 GH 수치, 환자의 나이, 그리고 질병의 지속 기간과 관련이

있다[1].

수술적인 방법 등으로 말단비대증이 치료가 되면 인슐린 저항성과 당대사는 현저하게 개선이 되며 당뇨병 환자의 혈당 조절상태는 일반적으로 향상된다[1]. 대개의 환자에서 일차적으로 종양의 수술적 제거를 시행한 뒤 종양이 완전히 제거되지 않은 경우나 치료 목표에 도달하지 못하는 경우 방사선 혹은 약물치료를 시행하고 있다. 이러한 경우 사용되는 약물 중 가장 광범위하게 사용되는 것은 소마토스타틴 유사체(somatostatin analog) 주사제이며 long acting formulation of lanreotide와 octreotide long acting release (LAR)가 대표적이다[20]. 이러한 소마토스타틴 유사체의 투여는 체 내의 당대사에 다양한 결과를 유발하는 것으로 알려져 있는데 말단비대증 환자에서 GH를 감소시켜 인슐린 저항성을 개선시키지만, 췌장에서 인슐린 분비를 억제하는 효과 역시 보고되었다[1]. 하지만 여러 임상 연구들의 결과들을 보면 말단비대증 환자에서 소마토스타틴 유사체의 투여가 당뇨병의 유병률, 혈당의 개선 또는 악화에 크게 영향을 주지 않았던 경우가 많았다[21].

4. 갈색세포종

갈색세포종은 카테콜아민을 분비하는 신경내분비 종양으로 부신수질의 크롬친화세포에서 대부분 유래한다. 일부는 부신외 크롬친화세포에서 발생하며 이러한 경우 부신외 갈색세포종 혹은 부신경절종(paraganglioma)이라고 한다[22]. 갈색세포종 환자에서 당뇨병은 빈번하게 관찰되는데 그 유병률은 약 15~48%로 보고되고 있다[23]. 갈색세포종에서 당대사장애가 발생하는 기전은 증가된 카테콜아민에 의한 인슐린 분비의 억제와 인슐린 감수성(insulin sensitivity)의 저하이다[2,23]. 특히 카테콜아민의 증가는 간과 근육조직에서 당원분해 및 지방분해를 촉진한다[2]. 갈색세포종의 수술적 제거를 시행한 뒤 종양이 완전히 제거되면 당뇨병을 동반하였던 환자들의 상당수에서 혈당이 개선되는 것을 관찰할 수 있다[23].

결론

제2형 당뇨병은 다양한 내분비 질환 환자에서 빈번히 관찰된다. GH, 카테콜아민, 코르티솔, 글루카곤과 같은 인슐린 길항 호르몬의 만성적인 과다분비가 중요한 원인이다. 이와 관련된 대표적인 내분비 질환인 갑상선 기능 항진증, 말단비대증, 쿠싱증후군, 갈색세포종에 대해 고찰하였고 이를 바탕으로 내분비 질환과 관련된 당뇨병에 대한 이해를 넓힐 수 있는 계기가 될 수 있어야 하겠다.

REFERENCES

1. Resmini E, Minuto F, Colao A, Ferone D. Secondary diabetes associated with principal endocrinopathies: the impact of new treatment modalities. *Acta Diabetol* 2009;46:85-95.
2. Park Y. Endocrine diseases in diabetes mellitus. *Hanyang Med Rev* 2012;32:171-8.
3. Cavaghan MK, Ehrmann DA, Polonsky KS. Interactions between insulin resistance and insulin secretion in the development of glucose intolerance. *J Clin Invest* 2000;106:329-33.
4. Coller FA, Huggins CB. Effect of hyperthyroidism upon diabetes mellitus: striking improvement in diabetes mellitus from thyroidectomy. *Ann Surg* 1927;86:877-84.
5. Wang C. The relationship between type 2 diabetes mellitus and related thyroid diseases. *J Diabetes Res* 2013;2013:390534.
6. Hage M, Zantout MS, Azar ST. Thyroid disorders and diabetes mellitus. *J Thyroid Res* 2011;2011:439463.
7. Weinstein SP, O'Boyle E, Fisher M, Haber RS. Regulation of GLUT2 glucose transporter expression in liver by thyroid hormone: evidence for hormonal regulation of the hepatic glucose transport system. *Endocrinology*

- 1994;135:649-54.
8. Haluzik M, Nedvidkova J, Bartak V, Dostalova I, Vlcek P, Racek P, Taus M, Svacina S, Alesci S, Pacak K. Effects of hypo- and hyperthyroidism on noradrenergic activity and glycerol concentrations in human subcutaneous abdominal adipose tissue assessed with microdialysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5605-8.
 9. Vaughan M. An in vitro effect of triiodothyronine on rat adipose tissue. *J Clin Invest* 1967;46:1482-91.
 10. Lambadiari V, Mitrou P, Maratou E, Raptis AE, Tountas N, Raptis SA, Dimitriadis G. Thyroid hormones are positively associated with insulin resistance early in the development of type 2 diabetes. *Endocrine* 2011;39:28-32.
 11. O'Meara NM, Blackman JD, Sturis J, Polonsky KS. Alterations in the kinetics of C-peptide and insulin secretion in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:79-84.
 12. Dimitriadis G, Baker B, Marsh H, Mandarino L, Rizza R, Bergman R, Haymond M, Gerich J. Effect of thyroid hormone excess on action, secretion, and metabolism of insulin in humans. *Am J Physiol* 1985;248:E593-601.
 13. Beer SF, Parr JH, Temple RC, Hales CN. The effect of thyroid disease on proinsulin and C-peptide levels. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989;30:379-83.
 14. Leong KS, Wallymahmed M, Wilding J, MacFarlane I. Clinical presentation of thyroid dysfunction and Addison's disease in young adults with type 1 diabetes. *Postgrad Med J* 1999;75:467-70.
 15. Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, Boutati E, Maratou E, Panagiotakos DB, Koukkou E, Tzanela M, Thalassinou N, Raptis SA. Insulin action in adipose tissue and muscle in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4930-7.
 16. Pivonello R, De Martino MC, De Leo M, Lombardi G, Colao A. Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37:135-49, ix.
 17. Colao A, Pivonello R, Spiezia S, Faggiano A, Ferone D, Filippella M, Marzullo P, Cerbone G, Siciliani M, Lombardi G. Persistence of increased cardiovascular risk in patients with Cushing's disease after five years of successful cure. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2664-72.
 18. Arnaldi G, Mancini T, Polenta B, Boscaro M. Cardiovascular risk in Cushing's syndrome. *Pituitary* 2004;7:253-6.
 19. Meier C, Kapellen T, Tröbs RB, Hirsch W, Parwaresch R, Kiess W, Körholz D. Temporary diabetes mellitus secondary to a primary pancreatic Burkitt lymphoma. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47:94-6.
 20. Melmed S. Medical progress: acromegaly. *N Engl J Med* 2006;355:2558-73.
 21. Fieffe S, Morange I, Petrossians P, Chanson P, Rohmer V, Cortet C, Borson-Chazot F, Brue T, Delemer B; French Acromegaly Registry. Diabetes in acromegaly, prevalence, risk factors, and evolution: data from the French Acromegaly Registry. *Eur J Endocrinol* 2011;164:877-84.
 22. Yoo SJ. Diagnosis and treatment of pheochromocytoma. *Korean J Med* 2012;82:403-10.
 23. La Batide-Alanore A, Chatellier G, Plouin PF. Diabetes as a marker of pheochromocytoma in hypertensive patients. *J Hypertens* 2003;21:1703-7.