

내인성 고인슐린혈증에 의한 저혈당증에서의 포도당 길항호르몬 반응

전남대학교 의과대학 내과학교실

정진욱 · 조동혁 · 정동진 · 정민영

Glucose Counterregulatory Hormone Response During Hypoglycemia due to Endogenous Hyperinsulinemia

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

Department of Internal Medicine, Chonnam National University Medical School

ABSTRACT

Background: In patients with hypoglycemia due to endogenous hyperinsulinemia such as insulinoma or insulin autoimmune syndrome, little is known about the counterregulatory hormone response to spontaneous hypoglycemia. We therefore compared hormone responses during spontaneous hypoglycemia due to endogenous hyperinsulinemia with those at the end of a 72-hour fast.

Methods: We measured glucagon, epinephrine, cortisol, and growth hormone responses during spontaneous hypoglycemia in 8 patients with insulinoma and 18 patients with insulin autoimmune syndrome. We also assessed these responses in 13 normal control subjects who underwent a 72-hour fast.

Results: In patients with insulinoma (median serum glucose level, 35.0 mg/dL), plasma glucagon levels (median, 42.9 vs. 76.2 pg/mL, respectively; $P < 0.05$) were lower than those in control subjects (serum glucose level, 62.5 mg/dL), whereas, there were no statistically significant differences in the other hormone responses between the two groups. In contrast, in the patients with insulin autoimmune syndrome (median serum glucose level, 34.5 mg/dL), plasma glucagon levels (median, 73.7 vs. 76.2 pg/mL, respectively) were lower than those in the control subjects, but there was no statistically significant difference between the two groups. There were no statistically significant differences in counterregulatory hormone responses during spontaneous hypoglycemia between patients with insulinoma and patients with insulin autoimmune syndrome.

Conclusion: Our results suggest that defective glucagon secretion in patients with insulinoma rather than insulin autoimmune syndrome may contribute to hypoglycemia in addition to hyperinsulinemia. (*J Korean Endocr Soc* 24:174~180, 2009)

Key Words: glucagon, hyperinsulinism, hypoglycemia

서 론

포도당은 정상적인 대뇌기능을 유지하기 위해서 필요한 매우 중요한 에너지원이다[1]. 하지만 뇌조직은 당 합성에 필요한 기질을 합성하거나 저장할 수 있는 능력이 없기 때

문에 저혈당이 발생하면 뇌가 정상적인 기능을 유지할 수 없게 된다. 따라서 저혈당에 반응하여 뇌기능을 보호하기 위한 일련의 방어 작용이 일어난다. 혈당이 감소함에 따라 먼저 인슐린 분비가 억제 되고 글루카곤과 에피네프린이 증가 하며 저혈당증이 지속되는 경우 성장호르몬 및 코르티솔이 증가한다[1,2]. 하지만 혈당이 감소될 때 이러한 길항 반응이 일어나지 않거나 둔화된 경우에는 저혈당이 유발되거나 심한 저혈당으로 진행할 수 있다.

접수일자: 2008년 12월 30일

통과일자: 2009년 7월 1일

책임저자: 정민영, 전남대학교 의과대학 내과학교실

인슐린자가면역증후군은 Hirata 등[3]이 처음으로 보고한 이후 국내에서도 최근 저혈당의 원인으로 종종 보고되고 있다[4~7]. 이 증후군은 인슐린에 노출된 병력이 없는 환자에서 인슐린에 대한 인슐린자가항체가 발생하여 생기는 질환으로 인슐린과 결합되어 있던 인슐린자가항체가 혈당 농도와 관계없이 부적절하게 분리됨으로써 발생하는 내인성 고인슐린혈증에 의한 저혈당이 특징이다[4]. 이에 반해 인슐린종은 췌장의 베타세포에서 기원하는 종양으로서 혈당 농도에 비해 부적절한 인슐린 과다분비에 의해 저혈당을 일으키며 이로 인해 저혈당 발생 시 고인슐린혈증이 특징으로 나타난다[8].

저혈당을 일으키는 내인성 고인슐린혈증을 진단하기 위해서는 72시간 공복검사가 사용되며, 공복이나 저혈당 발생 시 베타세포에서 분비하는 폴리펩티드의 분비 반응뿐만 아니라 길항호르몬의 반응을 알 수 있다[9]. 제1형 당뇨병환자에서 저혈당에 대한 길항호르몬 반응이 결핍되어 있다는 보고[10,11] 이후로 고인슐린혈증이 글루카곤 분비를 억제할 뿐만 아니라 저혈당에 대한 글루카곤의 반응을 둔화시킨다는 보고가 있어 왔다[12]. 또한 인슐린종 환자에서도 저혈당 발생 시 고인슐린혈증뿐만 아니라 길항호르몬 반응도 둔화되어 있어 저혈당을 발생하거나 악화 시키는 데에 관여할 것이라는 보고가 있었다[13]. 하지만 이러한 연구 결과들의 대부분은 외인성 인슐린 자극에 의해 저혈당이 유발되었을 때의 길항호르몬 반응이며 자발 저혈당 발생 시에 나타나는 길항호르몬 반응에 대한 연구는 많지 않다. 또한 인슐린자가면역증후군도 인슐린종과는 다른 병인에 의해서 내인성 고인슐린혈증에 의한 저혈당을 유발하지만 저혈당 발생 시 길항호르몬 반응에 대해서는 알려진 바가 거의 없다.

따라서 본 연구에서는 인슐린종 환자와 인슐린자가면역증후군 환자에서 자발 저혈당이 발생되었을 때 포도당길항호르몬의 반응과 정상인에서 72시간 공복 후 포도당길항호르몬과의 반응을 비교해 보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

2002년 3월부터 2008년 3월까지 전남대병원 내분비내과를 방문한 18명의 인슐린자가면역증후군 환자, 8명의 인슐린종 환자 및 13명의 대조군을 대상으로 하였다.

1) 인슐린자가면역증후군은 당뇨병의 기왕력이 없고 경구 혈당강하제나 인슐린에 노출된 병력이 없으면서 자발 저혈당, 고인슐린혈증 및 인슐린자가항체 양성인 경우로 정의하였다. 대상환자에서 저혈당을 유발하는 것으로 알려진 약제를 복용 중인 환자, 스테로이드 사용 병력이 있는 환자, 위 절제 수술을 받은 환자, 제1형 당뇨병의 가족력이 있는 경우는 제외하였다.

2) 인슐린종은 저혈당 발생 시 고인슐린혈증(> 6 μ U/mL),

C-펩티드 > 0.6 ng/mL이거나 인슐린/포도당비 > 0.3이면서 수술을 통해 조직학적으로 증명된 경우로 정의하였다. 8명의 인슐린종 환자 중 5명의 환자는 내원 후 자발저혈당이 발생하였으며 3명의 환자는 공복검사 후 저혈당이 발생하였다. 종양의 발생 부위에 따라 췌장 두부 4명, 췌장 체부 2명, 체장 미부에서 2명의 분포를 보였다.

3) 대조군은 저혈당에 대한 평가를 위해 내원하였던 환자들 중 72시간 공복 검사를 통해 저혈당이 증명되지 않았던 환자군을 대상으로 하였다. 평균 1일 알코올 섭취가 30 g을 초과하는 환자, 간질환이나 신장질환이 있는 환자 및 당 대사에 영향을 미칠 수 있는 기저질환을 갖거나 약제복용을 하는 환자는 제외하였다.

2. 방법

환자의 신체지표로 신장, 체중 및 체질량지수(kg/m^2)를 측정하였다. 내원 전 저혈당 증상의 발생 기간을 병력을 통해 확인하였고 저혈당 증상은 환자의 증상에 따라 자율신경증상(autonomic symptoms)과 신경당결핍 증상(neuroglycopenic symptoms)으로 구분하였다. 자율신경증상은 발한, 심계항진, 진전, 허기 증상을 포함하였으며 신경당결핍 증상은 어지러움, 행동이상, 의식혼탁, 시각변화나 경련을 포함하였다. 자율신경 증상과 신경당결핍 증상을 함께 보인 경우는 병합된 것으로 분류하였다. 저혈당은 저혈당과 일치하는 증상, 혈장 포도당 < 50 mg/dL 및 혈당이 증가된 후에 증상 호전이 있는 경우로 정의하였다. 모든 대상 환자군에서 당화혈색소(HPLC법: Bio-Rad Laboratories, Inc., Hercules, CA) 및 인슐린자가항체(RIA법: PACKARD, 참고치: 0~7%) 및 일 반생화학검사를 시행하였다.

저혈당이 발생하였을 때 혈장포도당, 인슐린(IRMA법: DAINABOT, Japan; 참고치: 5~25 μ U/mL), C-펩티드(RIA법: Biosource Europe S.A., Nivelles, Belgium; 참고치: 0.3~3.8 ng/mL), 글루카곤(RIA법: PACKARD; 참고치: 59~177 pg/mL), 에피네프린(HPLC법: BIORAD; 참고치: 0~110 pg/mL), 성장호르몬(IRMA법: TFB, Japan 참고치: 0~10 ng/mL) 및 코르티솔(RIA법: CIS bio international, France 참고치: 3~23 μ g/dL)을 측정하였다. 자발 저혈당이 발생하지 않았던 환자군은 72시간 공복검사를 시행하였고 4시간 간격으로 혈장포도당, 인슐린, C-펩티드를 측정하였으며 저혈당 발생하거나, 또는 저혈당이 발생하지 않은 경우는 검사 종료 시 혈장포도당, 인슐린, C-펩티드, 글루카곤, 에피네프린, 성장호르몬 및 코르티솔을 측정하였다.

3. 통계분석

자료는 중간값(사분위수 범위)으로 표시하였고, 두 군 사이에 연속 변수의 비교는 비모수통계의 Wilcoxon rank sum test를 이용하였다. 범주형 변수의 비교는 카이제곱검정 또

는 피서의 정확성 검정을 이용하였다. 통계분석은 SPSS for window (version 14.0; SPSS Inc, Chicago, IL)을 이용하였고, 통계적 유의수준은 $P < 0.05$ 로 하였다.

결 과

1. 대상 환자의 임상적 특징

인슐린자가면역증후군 환자의 연령(중간값)은 54.0세, 체질량지수(중간값)는 26.6 kg/m^2 이었고, 당화혈색소(중간값)는 5.6%이었다. 인슐린종 환자의 연령(중간값)은 53세, 체질량지수(중간값)는 26.9 kg/m^2 이었으며, 당화혈색소(중간값)는 5.0%이었다. 대조군의 연령(중간값)은 49.0세, 체질량지수(중간값)는 21.4 kg/m^2 이었고, 당화혈색소(중간값)는 5.4%이었다. 체질량지수(중간값)는 인슐린자가면역증후군 환자 ($P < 0.05$) 및 인슐린종 환자($P < 0.05$)에서 대조군에 비해 유의하게 높았으나 인슐린자가면역증후군 환자 및 인슐린종 환자군 사이에 유의한 차이는 없었다. 저혈당이 발생하였을 때 동반되는 증상으로 인슐린자가면역증후군 환자에서 주로 자율신경 증상을 보인 경우는 22.2%, 신경당결핍 증상을 보인 경우는 22.2%이었으며 두 가지 증상이 혼재한 경우는 55.6%를 보였다. 이에 반해 인슐린종 환자에서는 신경당결

핍 증상을 보인 경우가 62.5%로 가장 높았으며 37.5%에서 두 가지 증상이 병합되어 나타났다. 하지만 두 질환군 사이에 증상의 유의한 차이는 관찰되지 않았다(Table 1).

2. 72시간 공복검사 및 자발 저혈당 발생과 관련된 호르몬 변화

인슐린자가면역증후군 환자의 저혈당 발생 시와 대조군의 72시간 공복 검사의 종료값을 비교하였을 때 인슐린자가면역증후군 환자에서 혈당(중간값, 34.5 vs. 62.5 mg/dL, $P < 0.05$)이 유의하게 낮았으며 인슐린(중간값, 247.4 vs. 1.5 $\mu\text{U/mL}$, $P < 0.05$)과 C-펩티드(중간값, 6.4 vs. 0.8, $P < 0.05$)는 유의하게 높았다. 길항호르몬 반응에서는 인슐린자가면역증후군 환자에서 대조군에 비해 성장호르몬이 유의하게 높았으나 그 외 글루카곤, 에피네프린 및 코르티솔은 두 군 사이에 유의한 차이는 보이지 않았다. 인슐린종 환자의 저혈당 발생 시와 대조군의 72시간 공복 검사의 종료값을 비교하였을 때 인슐린종 환자에서 혈당(중간값, 35.0 vs. 62.5 mg/dL, $P < 0.05$)이 유의한 감소를 보였고 C-펩티드(중간값, 4.2 vs. 0.8 ng/mL, $P < 0.05$)는 유의하게 상승되어 있었다. 하지만 인슐린 농도는 두 군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았다. 길항호르몬 중에서는 글루카곤(중간값, 42.9 vs. 76.2

Table 1. Clinical characteristics of patients with hyperinsulinemic hypoglycemia and control subjects

	IAS (n = 18)	Insulinoma (n = 8)	Control (n = 13)
Age (years)	54.0 (31.5)	53.0 (37.3)	49.0 (23.5)
Sex (M/F)	8/10	3/5	6/7
BMI (kg/m^2)	26.6 (6.3)*	26.9 (1.6)†	21.4 (3.8)
HbA _{1c} (%)	5.6 (1.2)	5.0 (0.8)	5.4 (0.7)
Anti-insulin Ab	positive	negative	negative
Symptom duration (months)	0.8 (7.5)	6.0 (47.8)	-
Symptoms			
Autonomic (%)	22.2 (4/18)	0 (0/8)	-
Neuroglycopenic (%)	22.2 (4/18)	62.5 (5/8)	-
Autonomic & neuroglycopenic (%)	55.6 (10/18)	37.5 (3/8)	-

Data are median (interquartile range). IAS, Insulin autoimmune syndrome. * IAS vs. control, $P < 0.05$. † insulinoma vs. control, $P < 0.05$.

Table 2. Hormone responses of patients with hyperinsulinemic hypoglycemia and control subjects

	IAS (n = 18) Hypoglycemia	Insulinoma (n = 8) Hypoglycemia	Control (n = 13) 72-h fast
Glucose (mg/dL)	34.5 (11)*	35.0 (21.5)†	62.5 (16.3)
Insulin ($\mu\text{U/mL}$)	247.4 (66.7)*	26.0 (39.0)†	1.5 (1.5)
C-peptide (ng/mL)	6.4 (4.0)*	4.2 (2.8)†	0.8 (0.7)
Cortisol ($\mu\text{g/dL}$)	11.7 (7.9)	8.2 (8.7)	13.8 (6.5)
Glucagon (pg/mL)	73.7 (45.2)	42.9 (18.5)†	76.2 (21.6)
Epinephrine (pg/mL)	59.3 (139.8)	41.3 (63.9)	34.9 (23)
Growth hormone (ng/mL)	12.7 (31.4)*	9.9 (32.4)	2.3 (2.0)

Data are median (interquartile range). IAS, Insulin autoimmune syndrome. * IAS vs. control, $P < 0.05$. † insulinoma vs. control, $P < 0.05$. ‡ IAS vs. insulinoma, $P < 0.05$.

pg/mL, $P < 0.05$)이 인슐린종에서 유의하게 둔화된 반응을 보였으며 그 외 에피네프린, 성장호르몬 및 코르티솔의 농도는 두 군 사이에 유의한 차이는 없었다(Table 2).

인슐린자가면역증후군 환자와 인슐린종 환자에서 저혈당이 발생하였을 때의 혈당 및 호르몬 변화를 비교하였을 때 저혈당 발생 시 두 군 사이에 인슐린(중간값, 247.4 vs. 26.0 $\mu\text{U/mL}$, $P < 0.05$)은 유의한 차이를 보였으나 혈당과 C-펩티드는 유의한 차이를 보이지 않았다. 저혈당이 발생하였을 때 길항호르몬 반응은 인슐린자가면역증후군 환자에서 인슐린종 환자에 비해 글루카곤, 에피네프린, 코르티솔 및 성장호르몬이 높은 경향을 보였으나 두 군 사이에 유의한 차이는 보이지 않았다.

고 찰

본 연구는 내인성 고인슐린혈증에 의한 저혈당을 보이는 질환인 인슐린종과 인슐린자가면역증후군 환자에서 자발 저혈당이 발생하였을 때 나타나는 길항호르몬의 반응을 정상인에서 72시간 공복 후의 길항호르몬 반응과 비교하고자 하였다.

빈번한 저혈당이 발생하는 경우 환자가 증상 완화나 예방을 위해 빈번한 칼로리 섭취를 하거나, 지방 형성 증가와 같은 인슐린의 직접적인 동화작용에 의해서 체중이 증가될 수 있다고 알려져 있다[14~16]. 이 연구에서도 평균 체질량지수가 인슐린종 환자 및 인슐린자가면역증후군 환자에서 대조군에 비해 유의하게 높았으며 이는 인슐린종 환자에서 체중 증가가 있었다는 보고와 유사한 결과를 보였다[14]. 또한 본 연구에서 인슐린종 환자에서 자발 저혈당이 발생하였을 때 인슐린 농도 26.0 $\mu\text{U/mL}$, C-펩티드 농도 4.2 ng/mL, 인슐린/포도당 비 0.74로 인슐린종의 특징적인 검사 소견을 보여 주었다[4].

오랜 금식이 혈당, 인슐린 및 길항호르몬에 미치는 영향에 대해서는 많은 연구가 있어 왔다. 금식이 지속되면 저혈당을 예방하기 위해 여러 방어 기전이 작용하게 된다. 혈당이 감소함에 따라 가장 먼저 인슐린이 감소하고 여러 길항호르몬 반응이 차례로 일어나게 된다[1]. 또한 72시간 공복검사를 하였을 때에도 인슐린 감소뿐만 아니라 저혈당에 대한 길항호르몬 반응이 중요한 역할을 한다고 보고되었다[9]. 따라서 72시간 공복 후에 저혈당을 예방하기 위해 나타나는 길항호르몬 반응과 고인슐린혈증에 의한 자발 저혈당이 발생하였을 때 길항호르몬의 반응을 비교하고, 인슐린종과 인슐린자가면역증후군, 두 질환 사이에 저혈당 발생 시의 길항호르몬 반응을 비교하였다. 인슐린자가면역증후군과 인슐린종 환자에서는 대조군에서의 72시간 공복 후에 비해 혈당이 낮음에도 불구하고 저혈당이 발생하였을 때 인슐린과 C-펩티드는 상대적으로 증가되어 있어 기존의 보고와 같은 두 질환의

특징적인 소견을 보여 주었다[4]. 저혈당이 발생하였을 때 나타나는 포도당 길항호르몬 반응을 대조군에서의 72시간 금식에 의한 길항호르몬 자극과 비교하였을 때 인슐린종에서 글루카곤의 반응이 유의하게 감소되었으며, 인슐린자가면역증후군과는 유의한 차이를 보이지 않았다. 그 외 72시간 공복 후 길항호르몬 반응과 인슐린종이나 인슐린자가면역증후군에서 각각 길항호르몬 반응을 비교하였을 때 성장호르몬 외에 유의한 차이가 없었다. 또한 저혈당이 발생하였을 때 인슐린자가면역증후군 환자에 비해 인슐린종 환자에서 글루카곤의 반응이 더 낮은 경향을 보였다. 즉, 내인성 고인슐린혈증에 의한 저혈당이 특징적인 두 질환에서 저혈당이 발생하였을 때와 정상 대조군의 72시간 공복 후 호르몬 반응을 비교하였을 때 인슐린자가면역증후군 보다 인슐린종에서 둔화된 글루카곤 반응이 관찰되었다. 이는 저혈당 발생 시에 나타나는 글루카곤의 반응에 고인슐린혈증뿐만 아니라 다른 요인이 관여될 수 있음을 시사한다. 일반적으로 저혈당에 대한 글루카곤의 반응이 소실되어 있는 경우에 저혈당에 대한 글루카곤 반응은 대개 선택적으로 결핍되어 저혈당 이외의 자극에 대해서는 글루카곤의 반응이 손상되지 않은 것으로 보고된다[17]. 본 연구에서 인슐린자가면역증후군에서와 다르게 인슐린종 환자에서 관찰되는 글루카곤의 반응 결핍에 관여될 수 있는 몇 가지 요인들을 고려해 볼 수 있다.

첫째, 선행하는 저혈당이 다음에 저혈당이 발생하였을 때의 길항호르몬 반응에 영향을 미칠 수 있다는 것이다. 이는 당뇨병 환자에서 저혈당무감지증 및 저혈당 발생 시 둔화된 길항호르몬 반응과 관련되어 있다고 알려져 있다[18]. 이러한 요인의 중요성은 저혈당에 대하여 전반적인 저혈당에 대한 방어기전의 약화를 보인다는 것이다. 즉 저혈당 증상을 인지하지 못하는 것뿐만 아니라 에피네프린, 성장호르몬, 코르티솔 등의 길항호르몬의 반응 결핍을 보인다는 점이다. 저혈당무감지증은 인슐린종 환자에서도 발생할 수 있음이 보고되었으며, 선행하는 저혈당과 저혈당무감지증은 인슐린종 환자에서 저혈당에 대한 글루카곤, 에피네프린, 성장호르몬, 코르티솔 등의 길항호르몬의 전반적인 둔화된 반응과 관련되어 있다고 보고된 바 있다[13,19]. 이 연구에서 비록 두 질환에서 각각 선행하는 저혈당이 다음 저혈당이 발생할 때 길항호르몬 반응에 미치는 영향에 대해서는 확인하지 못하였으나, 저혈당이 발생하였을 때 동반되는 증상은 인슐린자가면역증후군 및 인슐린종 환자에서 유의한 차이를 보이지 않았다. 또한 저혈당이 발생하였을 때 글루카곤의 둔화된 반응이 인슐린자가면역증후군에 비해 인슐린종 환자에서 유의한 차이를 보여 이러한 둔화된 길항호르몬 반응이 고인슐린혈증에 대한 일반적인 현상이 아님을 시사하였다.

둘째, 저혈당이 발생하였을 때 혈중 인슐린 농도 자체가 글루카곤 반응에 영향을 줄 수 있는가 이다[19]. 즉 혈당 정

도에 비하여 부적절하게 증가되어 있는 고인슐린혈증의 영향을 들 수 있다. 이에 대해서는 상반된 연구결과들이 있다. 높은 인슐린 농도 자체가 저혈당에 대한 글루카곤 분비를 억제할 수 있다는 보고가 있으며[20], 인슐린 농도에 따른 글루카곤 분비에 차이가 없었다는 보고도 있다[17,21]. 본 연구에서도 인슐린종 환자보다 인슐린자가면역증후군 환자에서 저혈당이 발생하였을 때 더 높은 인슐린 농도를 보였으나 글루카곤 분비 억제와는 연관성이 없었다. 하지만 인슐린자가면역증후군 환자에서 인슐린 농도를 측정할 때 인슐린자가항체의 영향을 배제할 수 없을 것으로 사료된다. 즉, 본 연구에서와 같이 방사선면역측정법으로 인슐린 농도를 측정할 때 인슐린자가항체가 영향을 미칠 수 있는 것으로 보고된다[22]. 방사선면역측정 동안에 125 I로 표지된 인슐린과 반응할 때 환자의 인슐린자가항체가 동물 인슐린항체와 경쟁적으로 결합함으로써 인슐린의 농도가 실제보다 높게 측정될 수 있다. 따라서 이러한 점은 인슐린자가면역증후군 환자에서 인슐린종 환자에 비해 상대적으로 인슐린 농도가 높게 측정될 수 있는 요인이 될 수 있으며, 또한 인슐린 농도가 글루카곤 분비 억제와 연관성을 보이지 않는 요인으로 작용할 수 있을 것으로 사료된다.

셋째, 췌도세포 내 인슐린이 저혈당 발생 시 글루카곤의 반응에 영향을 줄 수 있는가 이다. 저혈당에 반응하여 췌도세포 내의 인슐린의 감소는 글루카곤의 분비를 자극한다고 보고된다[23]. 즉 베타세포의 인슐린분비의 감소는 알파세포에 대한 지속성억제(tonic inhibition)를 감소시켜 글루카곤 분비에 대한 신호가 된다는 것이다[24]. 또한 Banarer 등[17]은 췌도세포 내의 고인슐린혈증이 저혈당에 대한 글루카곤의 반응을 억제할 수 있다고 보고하였다. 인슐린자가면역증후군은 결합된 인슐린과 인슐린자가항체가 분리되면서 혈당에 비해 부적절한 고인슐린혈증에 의해 저혈당을 유발한다[25]. 이에 반해 인슐린종은 췌장의 베타세포에서 기원하는 종양으로서 혈당에 비해 과도한 인슐린분비에 의한 저혈당이 특징적인 질환이다[8]. 따라서 이 연구 결과는 인슐린종에 의해 발생하는 고인슐린혈증이 인슐린자가면역증후군에 비해 저혈당 발생 시에 췌도세포 내의 알파세포에 더 많은 영향을 줄 수 있음을 시사한다.

본 연구의 제한점으로는 인슐린종과 인슐린자가면역증후군이 비교적 드문 질환이기 때문에 대상 환자 수가 많지 않았다는 점을 들 수 있겠다. 또한 대조군 선정에서 72시간 공복검사를 시행 후 저혈당이 관찰되지 않았던 환자군을 대조군으로 하였기 때문에 엄밀한 의미의 정상 대조군으로 보기 어려울 수 있다는 점이다. 하지만 당 대사에 영향을 미칠 수 있는 인자를 가지고 있는 환자는 배제하였기 때문에 음식 후 저혈당을 예방하기 위한 인슐린이나 길항호르몬 반응을 평가하는 데는 무리가 없을 것으로 사료된다.

결론적으로 본 연구에서 인슐린자가면역증후군에 비해

인슐린종에 의한 고인슐린혈증이 있는 경우 자발 저혈당이 발생하였을 때 글루카곤의 반응이 둔화되어 있었다. 따라서 두 질환에 대해 더 많은 환자군에서 글루카곤의 반응이 차이를 보이는 기전과 이러한 반응의 차이가 저혈당의 발생이나 회복에 어떠한 영향을 미치는 지에 대한 추가적인 연구가 필요하겠다.

요 약

연구배경: 고인슐린혈증이 글루카곤 분비를 억제할 뿐만 아니라 저혈당이 발생하였을 때 저혈당에 대한 글루카곤의 반응을 둔화시킨다고 알려져 있다. 하지만 이러한 연구 결과들은 대부분 외인성 인슐린 자극을 주었을 때 나타나는 길항호르몬 반응이며, 내인성 고인슐린혈증에 의해 자발 저혈당이 발생하였을 때 나타나는 길항호르몬 반응에 대한 연구는 많지 않다. 본 연구에서는 인슐린종 환자와 인슐린자가면역증후군 환자에서 자발 저혈당이 발생되었을 때 포도당길항호르몬의 반응과 정상인에서 72시간 공복 후 포도당길항호르몬과의 반응을 비교해 보고자 하였다.

방법: 인슐린자가면역증후군 18명과 인슐린종 8명을 대상으로 저혈당이 발생하였을 때와 정상대조군 13명을 대상으로 72시간 공복 후에 각각 인슐린, C-펩티드, 글루카곤, 에피네프린, 코르티솔 및 성장호르몬을 측정하였다.

결과: 인슐린종 환자의 저혈당 발생 시와 대조군의 72시간 공복 검사의 종료값을 비교하였을 때 인슐린종 환자에서 혈당(중간값, 35.0 vs. 62.5 mg/dL, $P < 0.05$)이 유의한 감소를 보였고 C-펩티드(중간값, 4.2 vs. 0.8 ng/mL, $P < 0.05$)는 유의하게 상승되어 있었다. 길항호르몬 중 글루카곤(중간값, 42.9 vs. 76.2 pg/mL, $P < 0.05$)이 인슐린종에서 유의하게 둔화된 반응을 보였다. 그 외 인슐린, 에피네프린, 성장호르몬, 코르티솔은 두 군 사이에 유의한 차이가 없었다.

인슐린자가면역증후군 환자의 저혈당 발생 시와 대조군의 72시간 공복 검사의 종료값을 비교하였을 때 인슐린자가면역증후군 환자에서 혈당(중간값, 34.5 vs. 62.5 mg/dL, $P < 0.05$)이 유의하게 낮았으며 인슐린(중간값, 247.4 vs. 1.5 μ U/mL, $P < 0.05$)과 C-펩티드(중간값, 6.4 vs. 0.8, $P < 0.05$)는 유의하게 높았다. 길항호르몬 반응에서는 인슐린자가면역증후군 환자에서 대조군에 비해 성장호르몬이 유의하게 높았으나 그 외 글루카곤, 에피네프린 및 코르티솔은 두 군 사이에 유의한 차이는 보이지 않았다. 인슐린자가면역증후군 환자와 인슐린종 환자에서 저혈당이 발생하였을 때의 혈당 및 호르몬 변화를 비교하였을 때 저혈당 발생 시 두 군 사이에 인슐린(중간값, 247.4 vs. 26.0 μ U/mL, $P < 0.05$)은 유의한 차이를 보였으나 혈당과 C-펩티드 및 길항호르몬 반응은 두 군 사이에 유의한 차이가 없었다.

결론: 인슐린자가면역증후군에 비해 인슐린종에 의한 고

인슐린혈증이 있는 경우 자발 저혈당이 발생하였을 때 글루카곤의 반응이 둔화되어 있었다. 따라서 두 질환에 대해 보다 많은 환자군을 대상으로 하여 글루카곤의 반응에서 차이가 나타나는 기전에 대한 추가적인 연구가 필요하겠다.

참 고 문 헌

1. Cryer PE: Glucose counterregulation: prevention and correction of hypoglycemia in humans. *Am J Physiol* 264:E149-E155, 1993
2. Rizza RA, Cryer PE, Gerich JE: Role of glucagon, catecholamines, and growth hormone in human glucose counterregulation. Effects of somatostatin and combined alpha- and beta-adrenergic blockade on plasma glucose recovery and glucose flux rates after insulin-induced hypoglycemia. *J Clin Invest* 64:62-71, 1979
3. Hirata Y, Uchigata Y: Insulin autoimmune syndrome in Japan. *Diabetes Res Clin Pract* 24:S153-S157, 1994
4. Virally ML, Guillausseau PJ: Hypoglycemia in adults. *Diabetes Metab* 25:477-490, 1999
5. Hong JH, Lim EJ, Lee JM, Chang SA: A case of insulin autoimmune syndrome that developed after topiramate anti-obesity medication. *Korean J Med* 75:S866-S869, 2008
6. Kim DJ, Lee JM, Lee SO, Kim NY, Lee JY, Kim HJ, Park KS: A case of autoimmune hypoglycemia during treatment with anti-tuberculosis drugs. *Korean J Med* 74:574-577, 2008
7. Chung JO, Lee KJ, Lee S, Cho DH, Chung DJ, Chung MY: Severe persistent hypoglycemia due to insulin autoimmune syndrome and adrenal insufficiency: a case report. *Chonnam Med J* 42:202-206, 2006
8. Marks V: Progress report. Diagnosis of insulinoma. *Gut* 12:835-843, 1971
9. Boyle PJ, Shah SD, Cryer PE: Insulin, glucagon, and catecholamines in prevention of hypoglycemia during fasting. *Am J Physiol* 256:E651-E661, 1989
10. Gerich JE, Langlois M, Noacco C, Karam JH, Forsham PH: Lack of glucagon response to hypoglycemia in diabetes: evidence for an intrinsic pancreatic alpha cell defect. *Science* 182:171-173, 1973
11. Bolli G, de Feo P, Compagnucci P, Cartechini MG, Angeletti G, Santeusano F, Brunetti P, Gerich JE: Abnormal glucose counterregulation in insulin-dependent diabetes mellitus. Interaction of anti-insulin antibodies and impaired glucagon and epinephrine secretion. *Diabetes* 32:134-141, 1983
12. Mellman MJ, Davis MR, Shamoon H: Effect of physiological hyperinsulinemia on counterregulatory hormone responses during hypoglycemia in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 75:1293-1297, 1992
13. Mitrakou A, Fanelli C, Veneman T, Perriello G, Calderone S, Platanisiotis D, Rambotti A, Raptis S, Brunetti P, Cryer P, Gerich J, Bolli G: Reversibility of unawareness of hypoglycemia in patients with insulinomas. *N Engl J Med* 329:834-839, 1993
14. Stefanini P, Carboni M, Patrassi N, Basoli A: Beta-islet cell tumors of the pancreas: results of a study on 1,067 cases. *Surgery* 75:597-609, 1974
15. Kokkoris P, Pi-Sunyer FX: Obesity and endocrine disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 32:895-914, 2003
16. Torbay N, Bracco EF, Geliebter A, Stewart IM, Hashim SA: Insulin increases body fat despite control of food intake and physical activity. *Am J Physiol* 248:R120-R124, 1985
17. Banarer S, McGregor VP, Cryer PE: Intraislet hyperinsulinemia prevents the glucagon response to hypoglycemia despite an intact autonomic response. *Diabetes* 51:958-965, 2002
18. Veneman T, Mitrakou A, Mokan M, Cryer P, Gerich J: Induction of hypoglycemia unawareness by asymptomatic nocturnal hypoglycemia. *Diabetes* 42:1233-1237, 1993
19. Davis MR, Shamoon H: Deficient counterregulatory hormone responses during hypoglycemia in a patient with insulinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 72:788-792, 1991
20. Liu D, Moberg E, Kollind M, Lins PE, Adamson U: A high concentration of circulating insulin suppresses the glucagon response to hypoglycemia in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 73:1123-1128, 1991
21. Davis SN, Goldstein RE, Jacobs J, Price L, Wolfe R, Cherrington AD: The effects of differing insulin levels on the hormonal and metabolic response to equivalent hypoglycemia in normal humans. *Diabetes* 42:263-272, 1993
22. Taylor SI, Barbetti F, Accili D, Roth J, Gorden P: Syndromes of autoimmunity and hypoglycemia. Autoantibodies directed against insulin and its receptor. *Endocrinol Metab Clin North Am* 18:123-143, 1989
23. Gosmanov NR, Szoke E, Israelian Z, Smith T, Cryer

- PE, Gerich JE, Meyer C: Role of the decrement in intraislet insulin for the glucagon response to hypoglycemia in humans. *Diabetes Care* 28:1124-1131, 2005
24. Samols E, Stagner JI, Ewart RB, Marks V: The order of islet microvascular cellular perfusion is B---A---D in the perfused rat pancreas. *J Clin Invest* 82:350-353, 1988
25. Ichihara K, Shima K, Saito Y, Nonaka K, Tarui S: Mechanism of hypoglycemia observed in a patient with insulin autoimmune syndrome. *Diabetes* 26:500-506, 1977