

체질량지수 25 kg/m² 미만의 2형 당뇨병 환자에서 십이지장 공장 우회술의 효과: 단기결과

인하대학교 의학전문대학원 외과학교실, ¹가정의학교실

홍인기 · 김장용 · 이연지¹ · 최윤미 · 최선근 · 이건영
김세중 · 조영업 · 안승익 · 홍기천 · 신석환 · 김경래 · 허운석

The Effect of Duodenojejunal Bypass for T2DM Patients Below BMI 25 kg/m² in Early Postoperative Period

In Ki Hong, M.D., Jang Young Kim, M.D., Yeon Ji Lee, M.D.¹, Yun-Mee Choe, M.D., Sun Keun Choi, M.D.,
Keon Young Lee, M.D., Sei-Joong Kim, M.D., Young Up Cho, M.D., Seung Ik Ahn, M.D.,
Kee Chun Hong, M.D., Seok Hwan Shin, M.D., Kyung Rae Kim, M.D., Yoon Seok Heo, M.D.

Departments of Surgery and ¹Family Medicine, Inha University School of Medicine, Incheon, Korea

Purpose: Diabetes mellitus refers to one of several risk factors for cardiovascular diseases, renal failure and so on. Medical treatments of T2DM cannot suggest a perfect cure. But gastric bypass resulting in the exclusion of the duodenum and proximal jejunum has been shown to improve or resolve T2DM. The goal of this study is to evaluate the effect of duodenojejunal bypass for T2DM patients below BMI 25 kg/m² in early postoperative period.

Methods: Duodenojejunal bypass was performed on 25 patients at Inha University Hospital from July 2009 to April 2010. We compared 75 g OGTT, insulin, C peptide to those 7 days postoperative. The definitions for improvement are serum glucose level below 200 mg/dl of 75 g OGTT at 120 min or below 200 mg/dl at every other time in spite of over 200 mg/dl at 120 min.

Results: A total of 25 patients (15 men and 10 women) were included. Median value BMI was 23.17 kg/m² and the mean duration of T2DM was 8.3 years. There was a significant decrease of postoperative 75 g OGTT levels from 176, 268, 345, 373, 371 mg/dl to 125, 170, 200, 225 and 241 mg/dl, respectively (P<0.001). Only patients' age was an independent factor resolution of T2DM based on this study.

Conclusion: Duodenojejunal bypass could be one viable treatment modality for improving or resolving of T2DM although these are early results. This study has preliminary meanings only and the results of longer follow-up and a larger number of patients are necessary, by which we should be able to determine the effect and indications for surgical treatment of T2DM. (J Korean Surg Soc 2011;80:103-110)

Key Words: T2DM, Duodenojejunal bypass, Metabolic surgery

중심 단어: 2형 당뇨병, 십이지장 공장 우회술, 대사 수술

책임저자: 허운석, 인천시 중구 신흥동 3가 7-206

☎ 400-711, 인하대학교 의학전문대학원 외과학교실

Tel: 032-890-3431, Fax: 032-890-3097

E-mail: gshur@inha.ac.kr

접수일: 2010년 10월 25일, 게재승인일: 2010년 12월 17일

본 논문의 요지는 2010년 추계 대한외과학회 학술대회에서 구연 발표되었음.

이 논문은 인하대학교의 연구비지원에 의하여 수행되었음.

서 론

당뇨병은 전 세계적으로 증가하고 있으며, 다양하고 심각한 합병증을 일으킨다. 세계보건기구의 보고를 보면

1995년 약 1억 3천 5백만 명의 당뇨병환자가 있고 2000년 1억 7천 7백만 명으로 증가하였으며, 2025년에는 약 3억 명의 당뇨병환자가 발생할 것으로 예상하고 있다.(1) 우리나라도 서구화된 식습관, 운동부족, 수명연장 등으로 당뇨병의 유병률이 증가하여 2007년 20세 이상 성인의 당뇨병의 유병률은 8.6%였고, 2025년에는 10.8%로 증가할 것으로 예상하고 있으며, 성인은 물론이고 소아 당뇨의 발병까지 증가하고 있다. 당뇨 환자들은 정상인에 비하여 신부전, 관상동맥 질환, 하지 절단, 실명 등의 위험이 높다.(2)

당뇨병은 1형, 2형으로 나뉘며 2형 당뇨병환자가 90%를 차지하고 있는데, 현재 2형 당뇨병에 대한 치료는 운동요법, 식이 요법, 경구 혈당강하제 및 보조적인 인슐린요법 등으로 혈당을 정상에 가깝게 유지하는 것이다.(3)

한편, 비만수술을 받은 환자에서 체중 감소와 더불어 당뇨병이 개선된다는 것은 이미 잘 알려진 사실이다.(4-8) 1995년 Pories 등은 비만하면서 당뇨병을 가진 환자에서 위 우회술을 시행한 경우, 수술 직후 즉, 체중 감소가 일어나기 전에 당뇨병이 없어지거나 개선되는 것을 보고하면서 당뇨병에 대해 수술적 치료가 가능할 수도 있다는 제안을 하였으나 큰 주목을 받지는 못했다.(5) 2004년에 이르러 Rubino 등이 비만하지 않은 제 2형 당뇨병의 동물 실험 모델인 Goto Kakizaki 쥐를 이용한 일련의 실험에서 비만하지 않은 경우에도 십이지장과 근위부 공장을 우회시키는 것이 당뇨병을 치료하거나 개선시키는 것을 보고하였고, 2007년부터는 정상 체중인 당뇨병 환자의 수술적 치료 결과를 보고하기 시작하였다.(9,10)

저자들은 위암으로 위절제술을 받은 정상 체중의(BMI < 25 kg/m²) 당뇨병 환자에서 위-공장 문합술을 받은 환자들이 위-십이지장 문합술을 받은 환자보다 혈당이 더 많이 개선되거나 당뇨병이 사라지는 것을 관찰하였다.

이에 체질량지수 25 kg/m² 이하의 당뇨병 환자에서 십이지장 공장 우회술(Duodenojejunal bypass)의 당뇨병에 대한 효과를 연구하고자 하였다. 연구의 궁극적인 목적은 십이지장 공장 우회술 등 대사수술의 적응증을 찾는 것이며, 그를 위해서는 많은 변수에 대한 고려와 분석이 필요할 것이다. 하지만, 본 연구에서는 십이지장 공장 우회술 1주일 후의 초기 혈당 변화를 중점적으로 관찰하고자 하였다.

방 법

1) 연구 대상

2009년 7월부터 2010년 4월까지 제 2형 당뇨병으로 인하여 대 병원에 방문한 환자 25명을 대상으로 한 전향적 연구이다. 포함 기준은 제 2형 당뇨병 환자로, 체질량지수 25 이하이며, 20~60세, 당화혈색소 7.0% 이상, 투약기간이 15년 이내, 인슐린 사용기간이 10년 이내인 환자로 수술에 동의한 환자였다. 제외기준은 제 1형 당뇨병 환자, 중증의 심혈관 질환, 악성 종양 환자, 당뇨병성 혼수의 과거력이 있거나, 간기능이나 기타 장기 기능이상, 내분비질환자, GAD항체 양성, 임신하거나 계획 중인 환자 등은 제외하였으며, IRB 승인을 얻어 연구를 진행하였다(No.: Inha 09-58).

인류통계학적 요소로 나이, 성별, 수술 전 체질량지수, 당뇨병 유병기간, 수술 전 치료 방법을 조사하였고, 혈액검사로 75 g 경구 당부하검사, 인슐린수치, C 펩타이드, 당화혈색소 등을 검사하였고, 복부 전산화 단층촬영으로 복부 지방량, 복부 및 피하 지방 비율 등을 조사하였다. 수술 후 직접적인 개선의 효과를 보기 위한 75 g 경구 당부하검사 및 그 외 인슐린 수치, C 펩타이드, 당뇨에 대한 치료방법의 변화 등을 조사하였고 수술 후 당뇨가 호전된 군과 호전되지 않은 군에서 각 임상적인 차이를 분석하였다. 그리고 당뇨 유병기간이 10년 이내인 환자와 10년 이상인 환자로 나누어 결과를 비교하였다. 수술 1주일 후의 혈당 변화를 보고자 하였으므로, 당화혈색소, 체중변화 등의 조사는 하지 않았다.

2) 방법

(1) 수술 전 검사: 우선 제 1형 당뇨여부, 기타 질환의 동반 여부를 확인하기 위한 기본 검사를 시행하고 포함 및 제외 기준을 통과한 환자에서 동의를 얻은 후, 당뇨의 상태에 대한 검사를 하였다. 현재 사용하고 있는 당뇨조절 약제의 영향을 최소화하기 위해 수술 전 내과로 입원하여 2일간혈당 조절을 하지 않은 후 당뇨에 대한 검사를 시행하였다. 75 g 경구 당부하검사와 인슐린 수치는 공복, 30분, 60분, 90분, 120분으로 나누어 측정하였고, C 펩타이드는 공복과 120분으로 나누어 측정하였으며 수술 전 당화혈색소, 체지방 CT를 통한 말단, 중심 지방량 등을 조사하였다.

(2) 수술 방법: 모든 환자들은 체질량지수가 25 kg/m² 이하였고 십이지장 공장 우회술을 루와이 술식으로 재건하였

다. 복강경 시행 여부는 환자의 선택으로 하였으나 모든 환자가 개복술을 선택하였다.

피부 절개선은 8 cm 정도 정중 절개 하였다. 위대망을 열고 이를 통해 십이지장 구부와 췌장 두부 사이를 최대한 박리하고, 십이지장 구부를 충분히 유동화한 후, 자동문합기를 이용하여 위유문에서 최소 4 cm 이상의 거리를 확보한 후 십이지장을 분리하였다. 모든 환자에서 우측 위 동정맥과 우측 장막 동정맥을 보전하는데 성공하였다. 트레이츠 인대(Treitz ligament)의 하방 80 cm에서 공장을 분리하였고, 원위부 공장과 십이지장을 단단 문합하였다. 문합 부위로부터 80 cm 하방에서 공장-공장 측단 문합술을 시행하였다. 우회술의 형태는 루와이 형태이며 트레이츠 인대로부터 160 cm 하방에서 Roux limb과 biliopancreatic limb이 문합되어, 소위 common limb이 트라이츠 인대의 하방 160 cm에서 시작되도록 하였다. 각 문합부는 보강봉합을 하였으며, 문합부 누출(anastomosis leakage) 여부를 확인하였고 폐복하였다(Fig. 1).

(3) 수술 후 검사: 수술 후에는 당뇨조절 수액요법(DM sliding)을 통해 혈당조절을 하였다. 수술 당일부터 3일째까지는 금식하면서 수액치료를 하였는데, 이 기간에 혈당조절은 속효성 인슐린(regular insulin)을 이용하여, 혈당이 70~130 mg/dl의 범위를 유지하도록 하였다. 수술 후 4일째 금식을 풀고, 식이를 진행하여 연식을 먹도록 하였으며 이 기간

에는 혈당만 검사하고 조절을 하지 않았다. 7일째 되는 날 75 g 경구 당 부하 검사와 인슐린 수치, C 펩타이드를 측정하고 퇴원하였다.

(4) 혈당 개선의 판단기준: 일반적으로 당뇨 호전은 투약의 중단, 당화혈색소의 정상화로 판단하지만 본 연구에서는 술 후 1주일 때, 조기 혈당 감소의 효과를 평가하고자 하였으므로, 75 g 경구 당 부하 검사로 호전 여부를 판단하였다. 호전여부의 기준은, 75 g 경구 당부하검사에서 120분의 혈당 수치가 200 mg/dl 이하이거나, 120분의 혈당 수치가 200 mg/dl 이상이어도 다른 시간 때의 혈당 수치가 모두 200 mg/dl 이하면 호전된 것으로 판단하였다

(5) 통계 방법: 수술 전후의 75 g 경구 당부하검사, 인슐린 수치, C 펩타이드의 평균값을 Paired t-test로 비교하였다. 호전군과 비호전군으로 나누고 당뇨병 유병기간을 10년 기준으로 두 군으로 나누어 임상 요소들의 평균값을 Repeated measure ANOVA로 분석하였고 빈도 비교는 Fisher's Exact Test로 하였다. 모든 통계학적인 분석은 SPSS version 13 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) 프로그램을 이용하였고, P-값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의한 결과로 간주하였다.

결 과

연구에 포함된 환자는 남자 15명, 여자 10명으로 총 25명이었으며, 환자들의 평균 나이는 47±6.7세였다. 체질량지수(Body mass index, BMI)는 23.1±1.3 kg/m², 당뇨 유병기간은 평균 8.3±4.9년이었고, 10년 미만인 12명, 10년 이상이 13명이었다. 당뇨병에 대한 치료는 20명이 경구 혈당강하제를 복용 중이었고, 5명이 인슐린을 함께 사용하고 있었다. 평

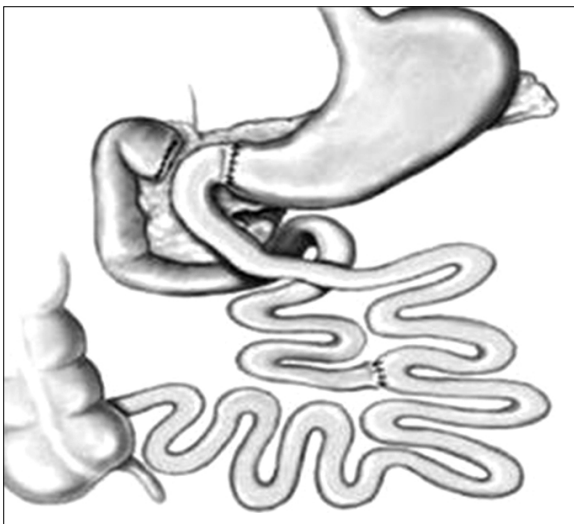


Fig. 1. Duodenojejunal bypass. After transecting jejunum 80 cm from the Treitz ligament, end-to-end anastomosis of distal jejunum and duodenum was made. About 80 cm from this anastomosis, end-to-side jejunostomy was made.

Table 1. Demographics of patients (N=25)

| | |
|-----------------------|----------------------------------|
| Age | 47±6.7 |
| BMI | 23.1±1.3 kg/m ² |
| DM duration | 8.3±4.9 |
| | <10 yr; 12; >10 yr; 13 |
| Medication | Oral: 20; insulin: 5 |
| HbA1C | 8.3±1.5% |
| Fat volume central | 296.3±93.7 cm ³ |
| Fat volume peripheral | 455.6±217.7 cm ³ |
| Total fat area | 18,479.6±7,318.4 mm ² |
| Central fat area | 6,848.5±2,145.2 mm ² |
| Central/total ratio | 0.3±0.1 |

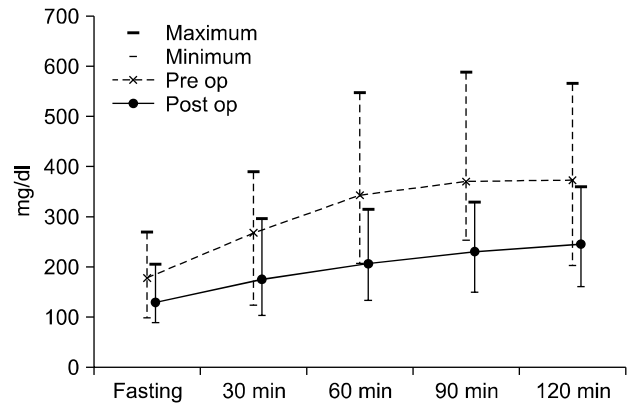
Mean±standard deviation.

Table 2. Comparison 75 g OGTT pre and post operation

| | Pre op | Post op | P-value |
|-----------|--------|---------|---------|
| 75 g OGTT | | | |
| Fasting | 177.2 | 125.6 | <0.001 |
| 30 min | 269.2 | 171.1 | <0.001 |
| 60 min | 343.0 | 202.7 | <0.001 |
| 90 min | 371.0 | 226.6 | <0.001 |
| 120 min | 372.9 | 242.0 | <0.001 |
| Insulin | | | |
| Fasting | 7.3 | 3.7 | 0.02 |
| 30 min | 12.7 | 7.6 | 0.04 |
| 60 min | 20.1 | 10.0 | 0.00 |
| 90 min | 21.5 | 12.4 | 0.09 |
| 120 min | 21.0 | 14.9 | 0.07 |
| C peptide | | | |
| Basal | 0.92 | 0.79 | 0.13 |
| 120 min | 1.75 | 1.53 | 0.48 |

균 당화혈색소는 $8.3 \pm 1.5\%$ 이었다(Table 1).

수술 후 75 g 경구 당부하검사에서 공복시의 혈당값은 25명 중 22명에서 감소되었고, 감소하지 않은 3명도 혈당수치

**Fig. 2.** Comparison of OGTT between pre- and post-operation.**Table 3.** Comparison between resolved and unresolved group

| | Resolved (n=11) | | Unresolved (n=14) | | P-value |
|-----------------------|--------------------------|---------|--------------------------|---------|---------|
| Sex | M : F=6 : 5 | | M : F=4 : 10 | | 0.24 |
| Age | 43.6±6.1 | | 49.6±6.1 | | 0.02 |
| BMI | 23.4±1.4 | | 22.9±1.2 | | 0.43 |
| Duration | 6.4±4.2 | | 9.7±5.0 | | 0.08 |
| Fat volume central | 256.3 cm ³ | | 326.3 cm ³ | | 0.30 |
| Fat volume peripheral | 509.5 cm ³ | | 415.2 cm ³ | | 0.35 |
| Total fat area | 19,113.3 mm ² | | 18,004.3 mm ² | | 0.31 |
| Central fat area | 6,065.9 mm ² | | 7,435.5 mm ² | | 0.37 |
| Central/total ratio | 0.35 | | 0.42 | | 0.61 |
| HbA1c | 8.3 | | 8.2 | | 0.88 |
| | Pre op | Post op | Pre op | Post op | |
| 75 g OGTT | | | | | |
| Fasting | 178.6 | 105.4 | 176.0 | 141.5 | 0.88 |
| 30 min | 255.7 | 136.2 | 279.7 | 198.5 | 0.33 |
| 60 min | 325.6 | 161.0 | 362.1 | 235.5 | 0.36 |
| 90 min | 332.4 | 177.5 | 409.6 | 261.7 | 0.05 |
| 120 min | 338.8 | 196.0 | 399.7 | 278.1 | 0.11 |
| Insulin | | | | | |
| Fasting | 9.0 | 3.1 | 5.9 | 4.3 | 0.35 |
| 30 min | 11.8 | 5.0 | 13.4 | 9.5 | 0.71 |
| 60 min | 17.2 | 9.1 | 22.4 | 10.9 | 0.48 |
| 90 min | 14.0 | 6.8 | 28.2 | 16.4 | 0.11 |
| 120 min | 17.7 | 10.5 | 23.2 | 18.1 | 0.38 |
| C peptide | | | | | |
| Basal | 0.95 | 0.65 | 0.90 | 0.88 | 0.72 |
| 120 min | 1.86 | 1.47 | 1.66 | 1.57 | 0.47 |

P-value, compare the preoperative results of both groups. P-value<0.001, comparison between preoperative and postoperative in each group.

는 200 mg/dl 이하였다. 30분의 경우에는 23명에서 수술 전 혈당 값에 비해 감소하였고 17명은 200 mg/dl 이하로 측정되었다. 혈당 수치가 호전되지 않은 2명 중 1명은 혈당 수치가 200 mg/dl로 측정되었다. 60분의 경우에는 4명은 수술 전 혈당수치가 측정되지 않았는데 측정된 21명의 경우 모든 환자에서 혈당의 감소를 보였고, 이들 중 15명은 200 mg/dl 이하였다. 90분의 경우는 5명의 환자에서 수술 전 혈당값이 측정되지 않았으나 측정된 20명 모두에서 혈당이 감소하였고 이들 중 10명은 200 mg/dl 이하였다. 120분의 경우에는 23명의 환자에서 혈당의 감소를 보였다. 이들 중 7명은 혈당 수치가 200 mg/dl 이하였다. 75 g 경구 당부하검사의 모든 시간대에서 $P < 0.001$ 으로 뚜렷한 차이를 보였다(Table 2, Fig. 2). 그리고 호전여부 판단기준에 따라 호전군으로 분류된 환자는 11명, 비호전군으로 분류된 환자는 14명이었다.

수술 전후의 인슐린 수치를 비교하면 수술 후 공복시, 30분, 60분에서 감소하였으며, 90분과 120분에서도 감소하였으나 통계적 의미는 없었다(Table 2). 그리고 수술 전의 인슐린수치는 2형 당뇨병환자임에도 불구하고 정상범위를 크게 벗어나지 않았다.

C 펩타이드는 기본값과 120분으로 나누어 측정하였는데 수술 후 모두 감소하였으나 통계적 의미는 없었고 기본값과 120분 값의 변화도 크게 차이가 없었다(Table 2).

환자를 호전군과 비호전군으로 나누어 결과에 영향을 미친 변수를 조사하였다(Table 3). 호전군의 평균 나이는 43.6 ± 6.1 세였고 비호전군은 49.6 ± 6.1 세였고 P 값은 0.025로 유의한 차이를 보였다. 당뇨 유병 기간은 호전군에서 6.4 ± 4.2 년이었고 비호전군은 9.7 ± 5.0 년으로 차이를 보였으나 P 값이 0.089로 통계적 의미는 없었다.

환자의 유병 기간을 10년을 기준으로 두 군으로 나누어 수술 후의 결과를 비교하였다(Table 4). 10년 이하의 경우 평균 나이는 45.7 ± 7.7 세였고 10년 이상은 48.2 ± 5.6 세였다. BMI는 각각 23.2 ± 1.4 kg/m² 23.0 ± 1.2 kg/m²였다. 75 g OGTT는 10년 이하 군이 모든 시간대에서 10년 이상 군 보다 혈당 수치가 더 낮아지는 결과를 보였으나 통계적 의미는 없었다. 인슐린 수치는 10년 이하 군이 이상 군 보다 모든 시간대에서 높게 측정되었고, C 펩타이드도 10년 이하 군이 이상 군 보다 더 높게 측정되었으나 통계적 의미는 없었다.

외래에서 추적관찰 중 1개월째 연구 초기에 수술을 받은 1명의 환자에서 변연궤양이 발생하여 PPI제제를 처방하였고 치료되었다. 이후의 모든 환자들에게 수술 후 PPI제제를

Table 4. Comparison of clinical values between the group of below and above 10 years

| | Below 10 years (N=12) | Above 10 years (N=13) | P-value |
|-----------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------|
| Sex | M : F=8 : 4 | M : F=7 : 6 | 0.25 |
| Age | 45.7 ± 7.7 | 48.2 ± 5.6 | 0.36 |
| BMI | 23.2 ± 1.4 | 23.0 ± 1.2 | 0.76 |
| Duration | 3.9 ± 2.8 | 12.3 ± 2.3 | 0.00 |
| Fat volume central | 301.6 cm^3 | 291.5 cm^3 | 0.87 |
| Fat volume peripheral | 444.7 cm^3 | 465.5 cm^3 | 0.83 |
| Total fat area | $18,390.7 \text{ mm}^2$ | $18,560.4 \text{ mm}^2$ | 0.33 |
| Central fat area | $6,634.2 \text{ mm}^2$ | $7,043.4 \text{ mm}^2$ | 0.33 |
| Central/total ratio | 0.40 | 0.38 | 0.51 |
| HbA1c | 8.3 | 8.2 | |
| 75 g OGTT | | | |
| Fasting | 110.9 | 139.3 | 0.29 |
| 30 min | 153.6 | 187.3 | 0.08 |
| 60 min | 182.3 | 221.6 | 0.05 |
| 90 min | 204.0 | 245.7 | 0.06 |
| 120 min | 221.0 | 261.4 | 0.06 |
| Insulin | | | |
| Fasting | 4.2 | 3.3 | 0.27 |
| 30 min | 9.8 | 5.9 | 0.17 |
| 60 min | 14.2 | 6.8 | 0.08 |
| 90 min | 16.1 | 9.3 | 0.20 |
| 120 min | 18.2 | 12.2 | 0.13 |
| C peptide | | | |
| Basal | 0.83 | 0.76 | 0.59 |
| 120 min | 1.75 | 1.41 | 0.33 |

처방하였으며 변연궤양은 발생하지 않았다. 그 외 창상의 문제가 3명의 환자에서 발생하여 외래에서 치료하였다.

고 찰

2형 당뇨병의 치료법은 경구 혈당강하제, 운동, 식이요법, 보조적인 인슐린요법 등이며 완치를 목적으로 하기보다는 혈당을 정상으로 유지하여 당뇨병의 증상을 완화시키거나 없애고 합병증을 예방하는 것이다. 하지만 결국에는 신부전이나, 심장 혈관 등의 합병증을 유발하게 된다.(11) 그리고 2형 당뇨병이 진행하면서 인슐린을 분비하는 베타세포의 기능도 같이 감소하기 때문에 경구 혈당 강하제의 효과도 없어지면서 1형 당뇨병에 가까이 변화하므로 더욱 관리가 어려워진다.(12) 그런데, 고도비만의 환자에서 위우회술 직후에, 즉 체중감소가 생기기 전에, 당뇨병이 호전된다는 것은 이미 잘 알려져 있다.(4-8) 이에 주목한 몇몇 연구자들

은 비판하지 않은 환자에서도 수술적 치료로 당뇨병이 개선될 수 있다는 주장을 하게 되었고,(9,10) 십이지장 공장 우회술을 시행하였을 때, 비만수술과는 달리 체중감소는 거의 없으면서 당뇨에 효과가 있을 것이라는 가설을 가지고 연구를 진행하여 당뇨병이 호전된다는 결과를 발표한 바 있다.(13,14)

이런 결과를 뒷받침하는 이론적 배경은 장 인슐린 축(entero-insular axis) 및 인크레틴의 분비변화가 혈당조절의 개선에 관여한다는 것이다.(10,14,15) 장-인슐린 축은 소장에서 분비되는 호르몬이 췌장 베타세포에 대한 작용을 말하며, 인크레틴은 소장에서 분비되는 호르몬군으로 인슐린의 분비를 촉진하는 역할을 하며 한편으로는 성장인자로서 작용한다. 이에는 GIP (gastric inhibitory polypeptide), GLP-1 (glucagon-like peptide 1) 등이 있다. 음식물이 십이지장과 이에 상부소장을 거치지 않고 위에서 바로 공장 또는 회장으로 넘어갔을 때 인크레틴의 분비가 초기부터 증가한다.(16,17) 이는 인슐린의 분비를 촉진하여 혈당을 개선하고, 장기적으로는 베타세포의 증식을 유도하여 병의 호전을 가져온다.(12,14-17) 하지만 지금까지의 연구는 체질량지수가 30 kg/m^2 이상인 환자를 대상으로 한 것이 대부분이었으며 이른바 정상체중(BMI 25 kg/m^2) 이하의 환자를 대상으로 한 연구는 많지 않으며, 국내에서는 최초의 연구다.

본 연구는 이러한 이론적 배경을 가지고 체질량지수 25 kg/m^2 이하인 환자를 대상으로 십이지장 공장 우회술을 시행하였다. 수술 직후 75 g 경구 당 부하 검사는 공복, 30분, 60분, 90분, 120분에서 전체 환자를 대상으로 보았을 때뿐만 아니라, 호전군 및 비호전군 모두에서 통계적으로 확연히 의미 있는 혈당 감소 소견을 보였다. 인슐린수치도 공복, 30분, 60분에서 유의한 변화를 보였고 90분 120분은 통계적 의미는 없었지만, 그 수치가 역시 감소하는 결과를 보였다. C 펩타이드 수치는 통계적으로 유의한 결과를 보이지 않았지만 전반적으로 수술 후 감소하였다. 이를 종합해 볼 때 본 연구에서 시행한 십이지장 공장 우회술이 혈당수치를 의미 있게 감소시키는 것을 보여주며, 혈당이 감소한 반면에 인슐린 분비량과 C 펩타이드가 감소하는 것으로 보아 인슐린 저항성을 낮추는 역할을 한 것이라 볼 수 있다.

환자의 군을 호전군과 비호전군으로 나누어 비교할 때 통계적으로 유의하게 수술 후 당뇨병의 호전에 영향을 미치는 요인은 연령뿐이었다. 수술의 효과는 나이가 젊을수록 더 크다고 볼 수 있다. 그리고 통계적으로 의미는 없었으나, 유병 기간도 어느 정도 관련이 있을 것으로 예상할 수

있을 것이다.

통계적 의미는 없었지만, 호전군이 전체 지방량에 비해 상대적으로 내장 지방량이 적었다는 점은 이 수술이 인슐린 저항성을 개선하는 것이 주된 기전이라는 주장에 다소 반대되는 결과로 보인다. 그리고 수술 전 인슐린 분비량도 호전군에서 적었는데, 이런 점은 또한 호전군에서 인슐린 저항성이 낮다는 점을 시사한다고 생각한다.(18,19) 그리고 C펩타이드의 기본 값과 120분에서의 차이는 호전군이 약간 더 컸는데, 이는 혈당 자극에 대한 베타세포의 반응이 더 강한 것으로 해석할 수 있어 호전군에서 베타세포의 기능이 더 많이 남아 있다는 점을 뒷받침한다고 생각하며, 환자의 연령, 유병기간이 관계있다는 것을 시사한다. 즉 인슐린 저항성이 상대적으로 적고, 베타세포의 기능이 많이 남아 있는 환자가 수술의 효과가 클 수 있다는 것을 암시한다고 생각한다. 하지만 앞서 말한 대로 체지방량이나 분포, 인슐린분비 등은 통계적 의미가 없었다. 이 환자들에서 장기 관찰하면서 C펩타이드의 변화, 인슐린 분비량의 변화, 체중 및 체지방의 변화를 보는 것은 이 수술의 효과를 평가하는데 중요할 것이다.

한편, 2형 당뇨병의 자연경과에서 대개 10년이 지나면서 베타 세포의 기능이 떨어져 1형 당뇨에 가까이 변화하므로 더욱 관리가 어려워진다고 한다.(12) 따라서 당뇨 유병 기간을 10년 이하와 이상으로 나누어 비교하였다. 통계적 유의성은 없었지만, 10년 이하의 환자에서 수술 후 경구 당부하검사에서 혈당수치 평균값은 더 낮았고, 인슐린수치도 10년 이하에서 더 높았으며, C 펩타이드의 기본값과 120분의 차이도 더 컸다. 이 결과는 당뇨병이 10년 이상 되면, 베타세포의 기능이 감소한다는 사실을 반영하는 것이라 생각한다. 이는 호전군과 비호전군의 비교에서도 통계적 의미는 없었지만, 유병기간이 차이가 나는 것도 관련이 있다 할 수 있을 것이며, 유병기간이 길수록 더 치료되기 힘들다는 것을 반증하는 것이기도 하다.(12,20,21)

본 연구기간 중 1명에서 문합부 궤양이 발생하였다. 이 술식은 식사 후에도 십이지장 내부가 알칼리성으로 유지되므로 위산 분비가 촉진된다는 이론적 배경으로 궤양을 조장하는 술식이기 때문이라고 생각한다. 이 환자는 연구 초기에 발생하였고 이후 모든 환자에서 수술 직후부터 한 달간 PPI제제를 처방하여, 이후에는 궤양이 발생한 환자가 없었다.

본 연구는 전체 환자수가 적어 의미 있다고 예측하던 변수들에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았고, 당화

혈색소, C 펩타이드는 추적 관찰하는 기간이 너무 짧아 의미를 볼 수 없었다는 한계가 있다. 특히 당화혈색소의 수치는 수술 직후 변화를 보이기 보다는 3개월 이상의 기간이 지나야 그 수치의 변화를 관찰할 수 있는데 본 연구에서는 수술 후 일주일 사이의 변화를 주로 관찰하였기 때문에 이 수치의 의미 있는 변화를 기대하기 어려워서 연구대상 변수에서 제외하였다. 따라서 추후에 추적, 관찰하면서 당화혈색소, C 펩타이드의 수치, 체중변화, 사용 약제의 변화, 당뇨 증상의 변화 등을 비교해야 할 것이다.

당뇨병을 수술적으로 치료하고자 접근하는 것은 매우 복잡하고, 다양한 변수에 대한 고려가 필요하며, 장기간의 관찰이 필요하다. 당뇨병은 지속적으로 증가하고 있고, 조만간 전 인구의 10%정도까지 유병률이 증가할 것으로 예상되는 질환이며, 더욱이 완치할 수 있는 방법이 아직까지 없는 질환이다. 최근 한 보고에서는 1,507명의 당뇨병환자를 8년간 관찰한 결과 각종 원인으로 642명이 사망하여, 사망률이 42.6%였다고 한다.(22) 이렇듯 심각한 문제를 가진 당뇨병이지만, 현재 약물치료가 표준 치료법으로 되어있고 치료는 불가능하며 관리를 하는 질환이다. 대사수술은 제 2형 당뇨병환자 모두에게 개선 또는 관해를 줄 수는 없을 것이며, 분명히 어느 범위의 적응증이 있을 것이라 생각한다.

본 연구는 대사수술의 가능성을 평가하고, 나아가 수술의 효과를 볼 수 있는 적응증을 찾는 것이며, 적응증에 해당하는 환자들에게는 당뇨병이 개선되거나, 완치 기회를 제공할 수 있지 않을까 하는 것이 연구자의 기대이며, 희망이다.

결 론

본 연구는 BMI<25 kg/m²의 2형 당뇨 환자에서 십이지장 공장 우회술을 시행하고 1주일 후 혈당의 변화를 관찰한 것이며, 소위 정상체중 당뇨병 환자의 수술적 접근에 대한 국내 최초의 연구다. 수술 후 1주일 째 75 g 경구 당부하검사에서 수술 후 의미 있는 혈당 감소를 보였다.

환자가 젊을수록 수술 후 혈당개선의 효과가 컸으며, 통계적 의미는 없었지만, 당뇨병의 유병기간도 관련이 있을 것으로 추측된다.

하지만 본 연구는 수술 후 1주일인 시점의 혈당변화만으로 수술적 치료의 효과를 평가한 것이어서 수술의 효과를 논할 수는 없으며, 장기간의 관찰 결과가 필요한 만큼 저자들은 지속적으로 관찰할 계획이며, 그 결과를 보고하고자

한다.

REFERENCES

- 1) King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998;21:1414-31.
- 2) Joseph AJ, Friedman EA. Diabetic nephropathy in the elderly. *Clin Geriatr Med* 2009;25:373-89.
- 3) Eliasson B, Eeg-Olofsson K, Cederholm J. Antihyperglycaemic treatment of type 2 diabetes: results from a national diabetes register. *Diabetes Metab* 2007;33:269-76.
- 4) Pories WJ, Macdonald KG, Flickinger EG. Is type II diabetes mellitus (NIDDM) a surgical disease. *Ann Surg* 1992;215:633-42.
- 5) Pories WJ, Macdonald KG, Long SB. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg* 1995;222:339-52.
- 6) Lee WJ, Huang MT, Wang W. Effects of obesity surgery on the metabolic syndrome. *Arch Surg* 2004;139:1088-92.
- 7) Madan AK, Orth W, Ternovits CA. Metabolic syndrome: yet another comorbidity gastric bypass helps cure. *Surg Obes Relat Dis* 2006;2:48-51.
- 8) Mottin C, Padoin AV, Schroer C. Behavior of type 2 diabetes mellitus in morbid obese patients submitted to gastric bypass. *Obes Surg* 2008;18:179-81.
- 9) Rubino F, Marescaux J. Effect of duodenal-jejunal exclusion in non-obese animal model of type 2 diabetes: a new perspective for an old disease. *Ann Surg* 2004;239:1-11.
- 10) Rubino F, Forgione A, Cummings DE. The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Ann Surg* 2006;244:741-9.
- 11) Nathan D. Initial management of glycemia in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2002;347:1342-9.
- 12) Prentki M, Nolan CJ. Islet beta cell failure in type 2 diabetes. *J Clin Invest* 2006;116:1802-12.
- 13) Cohen R, Pinheiro JS, Correa JL. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for BMI<35 kg/m²: a tailored approach. *Surg Obes Relat Dis* 2006;2:401-4.
- 14) Patriti A, Facchiano E, Sanna A. The enteroinsular axis and the recovery from type 2 diabetes after bariatric surgery. *Obes Surg* 2004;14:840-8.
- 15) Gutniak M, Orskov C, Holst JJ. Antidiabetogenic effect of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide in normal subjects and patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1992;326:1316-22.
- 16) Drucker DJ. Biological actions and therapeutic potential of the glucagon-like peptides. *Gastroenterology* 2002;122:531-44.
- 17) Gautier JF, Fetita S, Sobngwi E. Biological actions of the incretins GIP and GLP-1 and therapeutic perspectives in patients

- with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2005;31:233-42.
- 18) Ferrannini E, Balkau B. Insulin: in search of a syndrome. *Diabet Med* 2002;19:724-9.
 - 19) Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: Joint Statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2289-303.
 - 20) Schauer PR, Burguera B, Ikramuddin S, Cottam D, Gourash W, Harnad G. Effect of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg* 2003;238:467-84.
 - 21) Dixon JB, Pories WJ, O'Brien PE, Schauer P, Zimmet P. Surgery as an effective early intervention for diabesity: why the reluctance? *Diabetes Care* 2005;28:472-4.
 - 22) Nelson KM, Boyko EJ, Koepsell T. All-cause mortality risk among a national sample of individuals with diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:2360-4.