

내인성 고인슐린혈증에 의한 저혈당증에서의 포도당 길항호르몬 반응

경북대학교 의학전문대학원 내과학교실

김정국

Glucose Counterregulatory Hormone Response During Hypoglycemia due to Endogenous Hyperinsulinemia

Jung Guk Kim

Department of Internal Medicine, Kyungpook National University School of Medicine

저혈당은 증상이 발현되는 시간에 따라서 공복 저혈당과 식후(반응성) 저혈당으로 분류가 되며 공복 저혈당의 원인으로는 당뇨병 치료에 쓰이는 인슐린, 경구용 혈당강하제 등의 사용과 관련되어 흔하게 나타난다. 인슐린 길항호르몬인 성장호르몬, 부신호르몬 등 부족과 관련된 저혈당, 그리고 음주 후 발생되는 저혈당 등도 공복 저혈당의 빈번한 원인을 차지하고 있다.

한편 위의 원인들 외에 내인성 고인슐린혈증이 공복 저혈당의 원인이 되기도 하는데 그 대표적인 질환들이 인슐린종(insulinoma)과 인슐린자기면역 증후군(insulin autoimmune syndrome, 이하 IAS)이며 발생빈도는 다른 공복 저혈당의 원인질환들에 비해 매우 드물다. IAS는 인슐린을 투여 받은 병력이 없는 환자에게서 인슐린자가항체가 나타나며 혈중 인슐린이 상승되어 있고 공복 저혈당을 특징으로 하는 질환이다. 1972년 Hirata 등[1]이 처음 보고한 이래로 일본뿐만 아니라 우리나라에서도 내인성 고인슐린혈증에 의한 저혈당의 흔한 원인으로 알려져 있으며, 일본에서 특히 서양인에 비해 IAS 환자가 많은 이유는 특정 HLA type 인구가 많은 것으로 DRB1*0406과 관련 있다고 하였다[2].

인슐린종 역시 드문 질환으로서 90%가 양성 종양이며 매년 25만 명 당 1명 정도 발생된다. 평균 발병 연령이 50대이고 60%가 여성이나 다발성 내분비선종(1형)의 경우는 비교적 젊은 나이에도 발생될 수 있다. 인슐린종의 크기는 직경 1~2 cm 정도가 거의 대부분으로 저혈당 증상을 호소하지 않으면 발견되기 어렵다. 임상적으로 혈당에 대한 반응이 둔화되어 혈당이 심하게 떨어지지 않으면 증상을 유발하지 않는다. Octreotide 스캔으로 과민수 환자에서 종양의 위치를 찾을 수 있으며 진단을 위해 동맥조영술을 할 수 있지만 위음성, 위양성이 많아서 비침습적인 CT, MRI가 추천되며 45~75% 발견 가능하다.

IAS는 고인슐린혈증, 공복 저혈당 증상과 함께 자기항체가

확인되면 쉽게 진단할 수 있으며 저혈당 원인이 되는 항체로는 인슐린자가항체(insulin antibody) 또는 인슐린 수용체 항체(insulin receptor antibody)가 있다. IAS의 발생에는 그레이브스병이나 류마티스 관절염과 같은 자가면역 질환이 관련되어 있다는 보고들[3,4]이 있으며, methimazole, penicillamine, procainamide 등 sulphydryl이나 amide기를 포함하는 약제들[4~7]과, captopril[8], imipenem[9], penicillin G[10], 그리고 α -lipoic acid[11]를 복용한 환자에서 IAS의 발생이 보고되고 있다.

Ichihara 등[5]은 IAS 환자에게 포도당을 정주했을 때 혈당이 일시적으로 상승하여 내당능장애 상태가 되었다가 이후 저혈당이 발생됨을 관찰하였고, 이는 포도당 주사에 의해 고인슐린혈증이 유발 되지만 즉시 혈중 항체와 결합하여 유리 인슐린이 오히려 줄어들어 고혈당이 유발 되고 그 이후 인슐린이 항체에서 유리되면 저혈당이 발생된다고 하였다. 박 등[12]이 보고한 증례도 IAS 환자에서 경구당부하검사를 했을 때 내당능장애를 보였고 이후 고인슐린혈증, 저혈당이 발생되었다. 정 등의 연구[13]에서 인슐린종과 IAS에서 당화혈색소가 유의한 차이를 보이고 있으며(5.0% vs 5.6%, $P < 0.05$) IAS 환자에서 대조군의 당화혈색소 5.4% 보다 높은 것으로 보아 상당수의 IAS 환자에서 내당능장애가 동반된 것으로 판단된다.

일반적으로 저혈당이 시작되면 생리적으로 즉시 인슐린 분비가 차단된다[14]. 이후 인슐린 길항호르몬들이 순차적으로 반응을 보이는데 그 중 글루카곤은 가장 빨리 그리고 가장 중요한 역할을 담당한다[15]. 주로 해당작용 및 당신생을 촉진하게 되며 글루카곤의 반응이 적절하지 못한 경우에는 epinephrine이 다음으로 반응하며 당신생 외에도 인슐린 감수성 조직에서 포도당의 이용을 제한하게 된다. 저혈당이 지속되게 되면 성장호르몬과 코르티솔의 작용에 의해 포도당의 이용이 줄어들고 당신생을 촉진시키게 된다.

한편 병적인 상태에서는(당뇨병 및 인슐린종과 같이 계속 저혈당이 반복되는 경우) 저혈당에 반응하는 임상 증상과 길항호르몬 대응 억제가 번하게 된다[16,17]. 특히 1형 당뇨병 환자에서는 길항호르몬의 반응이 많이 손상되어 있다. 즉 혈당과 무관하게 투여된 인슐린에 의해서 저혈당의 첫 반응인 인슐린 감소가 일어나지 않고 적절한 글루카곤 반응도 나타나지 않는다.

정 등의 연구에서는 IAS보다 인슐린종에서 글루카곤 반응이 더 둔화됨을 관찰하였고 임상적으로 저혈당의 정도가 비슷하지만 더 뚜렷한 신경계 저혈당의 빈도를 확인하였다. 그에 대한 설명으로 인슐린종에서 저혈당과 관련된 글루카곤의 반응에는 고인슐린혈증 외 다른 요인이 관여될 수 있을 것으로 추측하고 몇 가지 요소들을 잘 지적하고 설명하였다. 첫째, 선행하는 저혈당이 다음에 저혈당이 발생하였을 때의 길항호르몬 반응에 영향을 미칠 수 있다는 것, 둘째, 저혈당이 발생하였을 때 혈중 인슐린 농도 자체가 글루카곤 반응에 영향을 줄 수 있는가에 대한 것과 셋째, 췌도세포 내 인슐린이 저혈당 발생 시 글루카곤의 반응에 영향을 줄 수 있는가에 대한 설명을 잘 진행하였다.

정 등의 연구 결과는 최근까지 내인성 고인슐린혈증으로 인해 저혈당이 발생한 경우 길항호르몬의 역할에 대한 연구가 거의 없는 상태로, 인슐린종이나 IAS에서 길항호르몬의 병태 생리학적인 기전을 이해할 수 있는 계기가 되리라 생각한다.

그러나 정 등의 연구는 대조군에 포함된 다수가 저혈당 증상을 호소하여 입원한 후 원인을 찾기 위해 72시간 공복 검사를 하였으나 저혈당이 유발되지 않았던 자들로서 정상으로 보기 어렵다는 단점이 있다.

또한 IAS 진단을 위해 인슐린자가항체를 측정하였으나 수용체 항체는 측정하지 못했던 것은 국내에서 제대로 검사가 이루어 지지 않는 상황임을 감안 하더라도 아쉬움이 남는 부분이다.

참 고 문 헌

- Hirata Y, Nishimura H, Tominaga M, Ishizu H, Arimichi M: Spontaneous hypoglycemia with insulin autoimmune. Nippon Naika Gakkai Zasshi 61:1296-1304, 1972
- Uchigata Y, Hirata Y, Omori Y, Iwamoto Y, Tokunaga K: Worldwide differences in the incidence of insulin autoimmune syndrome (Hirata disease) with respect to the evolution of HLA-DR4 alleles. Human Immunol 61:154-157, 2000
- Hirata Y, Tominaga M, Ito JI, Noguchi A: Spontaneous hypoglycemia with insulin autoimmunity in Graves' disease. Ann Intern Med 81:218-218, 1974
- Benson EA, Ho P, Wang C, Wu PC, Fredlund PN, Yueng RT: Insulin autoimmunity as a cause of hypoglycemia. Arch Intern Med 144:2351-2354, 1984
- 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
- Hirata Y: Methimazole and insulin autoimmune syndrome with hypoglycemia. Lancet 29:1037-1038, 1983
- Blackshear PJ, Rotner HE, Kriauciunas KA, Kahn CR: Reactive hypoglycemia and insulin autoantibodies in drug-induced lupus erythematosus. Ann Intern Med 99:182-184, 1983
- Uchigata Y, Eguchi Y, Takayama-Hasumi S, Omori Y: Insulin autoimmune syndrome (Hirata Disease): clinical features and epidemiology in Japan. Diabetes Res Clin Pract 22:89-94, 1994
- Lidar M, Rachmani R, Half E, Ravid M: Insulin autoimmune syndrome after therapy with imipenem. Diabetes Care 22:524-525, 1999
- Cavaco B, Uchigata Y, Porto T, Amparo-Santos M, Sobrinho L, Leite V: Hypoglycaemia due to insulin autoimmune syndrome: report of two cases with characterisation of HLA alleles and insulin autoantibodies. Eur J Endocrinol 145:311-316, 2001
- Uchigata Y: The novel agent, alpha lipoic acid, can cause the development of insulin autoimmune syndrome. Intern Med 46:1321-1322, 2007
- Park SH, Lee SW, Jeong GH, Choi CH, Lee SH, Han JH, Kim JG, Ha SW, Kim BW: Two cases of autoimmune insulin syndrome with hypoglycemia. J Korean Endocr Soc 16:508-513, 2001
- Chung JO, Cho DH, Chung DJ, Chung MY: Glucose counterregulatory hormone response during hypoglycemia due to endogenous hyperinsulinemia. J Korean Endocr Soc 24:174-180, 2009
- Cryer PE: Glucose counterregulation: prevention and correction of hypoglycemia in humans. Am J Physiol 264:E149-E155, 1993
- Boyle PJ, Shah SD, Cryer PE: Insulin, glucagon, and catecholamines in prevention of hypoglycemia during fasting. Am J Physiol 256:E651-E661, 1989
- Bolli G, de Feo P, Compagnucci P, Cartechini MG, Angeletti G, Santeusanio 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

17. Davis MR, Shamoon H: Deficient counterregulatory hormone responses during hypoglycemia in a patient with insulinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 72: 788-792, 1991