

당뇨병성 케톤산증으로 발현한 말단비대증 1예

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

김진동 · 손태서 · 이지인 · 하직환 · 정윤화 · 이정민 · 남성민 · 이승원 · 손현식

A Case of Acromegaly Presenting with Diabetic Ketoacidosis

Jin Dong Kim, Tae Seo Sohn, Jee In Lee, Jick Hwan Hah, Yun Hwa Jung,
Jung Min Lee, Sung Min Nam, Seung Won Lee, Hyun Shik SonDivision of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine,
College of Medicine, The Catholic University of Korea

- Abstract -

In patients with acromegaly, glucose intolerance and diabetes mellitus are one of the frequent manifestations. And the type of diabetes in these patients is usually non-insulin dependent type secondary to insulin resistance caused by growth hormone excess. Therefore, the diabetes mellitus in these patients dose not tend to develop diabetic ketoacidosis. But we experienced and presented the case of a patient with acromegaly hospitalized due to the diabetic ketoacidosis without overt clinical manifestations of acromegaly. This case of acromegaly showed that growth hormone excess could cause diabetic ketoacidosis in the presence of relative insulin deficiency. (**J Kor Diabetes Assoc 30:312~315, 2006**)

Key Words: Acromegaly, Diabetic ketoacidosis, Insulin resistance, Growth hormone

서론

성장 호르몬 분비의 증가로 인한 말단비대증 환자에서 당불내인성은 25~60%에서 보고되고 있으며¹⁾ 당뇨병은 말단비대증 환자의 약 20% 정도에서 발생하는 비교적 흔한 합병증으로²⁾ 간혹 말단비대증의 전형적인 증상이 관찰되기 전에 당뇨병이 먼저 나타나기도 한다. 말단비대증 환자에서 발생하는 당뇨병은 대부분 인슐린 비의존형 당뇨병이며 성장 호르몬의 과잉으로 인한 인슐린 저항성의 증가에 의해 이차적으로 발생한다고 알려져 있다. 이러한 이유로 말단비대증 환자에서 당뇨병이 발생한 경우 당뇨병의 급성 합병증인 당뇨병성 케톤산증이 유발되는 경우는 매우 드물다. 저자들은 말단비대증의 전형적인 증상이 나타나기 전에 당뇨병성 케톤산증으로 인해 진단된 말단비대증 환자 1예를 경험하고 문헌고찰과 더불어 보고하는 바이다.

증례

환자: 박 O 숙, 40세 여자

주소: 두통 및 전신 쇠약감

현병력: 내원 6년 전 당뇨병을 진단받고 개인 의원에서 일일 중간형 인슐린 50단위로 혈당 조절을 해오던 중 내원 3일 전부터 식사를 잘 하지 못해 인슐린 주사를 임의로 맞지 않았고 이후 두통과 전신 쇠약감이 발생하였으며 오심, 복통 등의 증상이 동반되어 내원하였다.

과거력: 특이사항 없음

가족력: 특이사항 없음

신체 진찰 검사: 혈압 130/90 mmHg, 맥박 128 회/분, 호흡수 22 회/분, 체온은 36.5℃였고 신장은 160 cm, 체중은 61 kg였다. 급성 병색이었고 코가 약간 커져 있었으나 뚜렷한 전두부 돌출 및 하악골 비대는 없었다. 흉부 청진에서 정

상이었고 복부 및 사지 검사에서도 특이사항은 없었다.

검사실소견: 내원 당시 말초 혈액 검사에서 혈색소 14.5 g/dL, 헤마토크리트 43.1%, 백혈구 13,500/mm³ (호중구 53 %, 림프구 26.3 %), 혈소판 409,000/mm³, 혈청 생화학 검사에서 공복혈당 458 mg/dL, BUN/Cr 12.3/0.77 mg/dL, 총단백/알부민 5.3/2.9 g/dL, AST/ALT 14/12 IU/L, LDH/CPK 356/47 IU/L, Amylase 94 IU/L, Na/K 146/5.7 mEq/dL, Cl 100 mEq/L, acetone (++) , HbA1c 17.2%였다. 소변 검사에서 요당 (+++), 요단백 (+), 케톤체 (+++), 적혈구수 및 백혈구수 0-1/HPF였다. 동맥혈 가스 분석 검사에서 pH 7.112, pO₂ 130.5 mmHg, pCO₂ 29 mmHg, HCO₃⁻ 9.2 mEq/L, SaO₂ 99%였다. C-peptide (식전/식후) 0.26/0.48 ng/mL, 항 GAD (glutamic acid decarboxylase) 항체 음성이었다.

방사선학적 검사: 흉부 및 복부 엑스선 촬영에서는 정상이었다.

치료 및 경과: 당뇨병성 케톤산혈증에 대한 치료로 수액과 전해질 보충 및 인슐린정맥 투여를 시행하였다. 치료 시작 24시간 후 동맥혈 가스 검사에서 pH 7.41로 대사성 산증은 교정되었다. 이후 복통, 오심, 전신 쇠약감 등의 증상은 호전되었으나 일일 250 단위의 인슐린 투여에도 혈당은 잘 조절되지 않았고 두통이 지속되며 시야장애를 호소하여 안과 검사를 시행하였다. 당뇨병성 망막병증의 소견은 없었으나 시야검사서 좌안의 외측부 시야 결손이 확인되었고 뇌 자기공명영상 검사에서 뇌하수체에 2.5 × 2 × 1 cm 크

기의 거대선종이 발견되었다 (Fig. 1A). 기저 뇌하수체 호르몬 검사에서 부신피질자극호르몬 47.7 pg/mL, 프로락틴 9.35 ng/mL, 황체형성호르몬/난포자극호르몬 0.72/0.07 mIU/mL, 성장호르몬 38.03 ng/mL, 갑상선 자극 호르몬 4.01 mIU/L로 성장 호르몬이 증가되어 있었다. 인슐린 유사 성장인자-1 470.72 ng/mL로 증가되어 있었고 100 g 경구 포도당 부하 검사에서 2시간째 성장호르몬은 21.54 ng/mL로 억제되지 않았다 (Table 1). 입원 12병일에 뇌하수체 거대선종을 제거하기 위한 경접형동 신통 절제술을 시행하였다. 수술 20일 후 시야 결손은 완전히 정상적으로 회복되었으나 성장호르몬은 17.5 ng/mL, 인슐린 유사 성장인자-1은 180 ng/mL로 약간 감소하였다. 뇌 자기공명촬영에서도 뇌하수체 종양은 터어키안 부분에서만 일부 제거되어 시신경부에 대한 압박 효과만 줄어드는 정도로 크기만 약간 줄어든 채 그대로 남아있었다 (Fig. 1B). C-peptide (식전/식후)는 0.53/1.26 ng/mL로 상승하였고 중간형 인슐린 60단 위와 메트포르민 1,500 mg으로 혈당 조절하면서 외부 방사선 치료와 옥트레오타이드 치료를 계획하고 퇴원하였다.

고 찰

말단비대증 환자에서 당 불내인성과 당뇨병은 흔히 관찰되며 증상을 동반한 당뇨병은 말단비대증환자의 약 12% 정도에서 나타난다²⁾. 성장 호르몬 수치가 높을수록, 나이가 많을수록, 말단비대증 유병 기간이 길수록 증상이 있는 당뇨

Table 1. 100 g Oral Glucose-growth Hormone Suppression Test

	Fasting	60 min	120 min
Glucose (mg/dL)	203	356	441
Growth hormone (ng/mL)	38.03	20.07	21.54

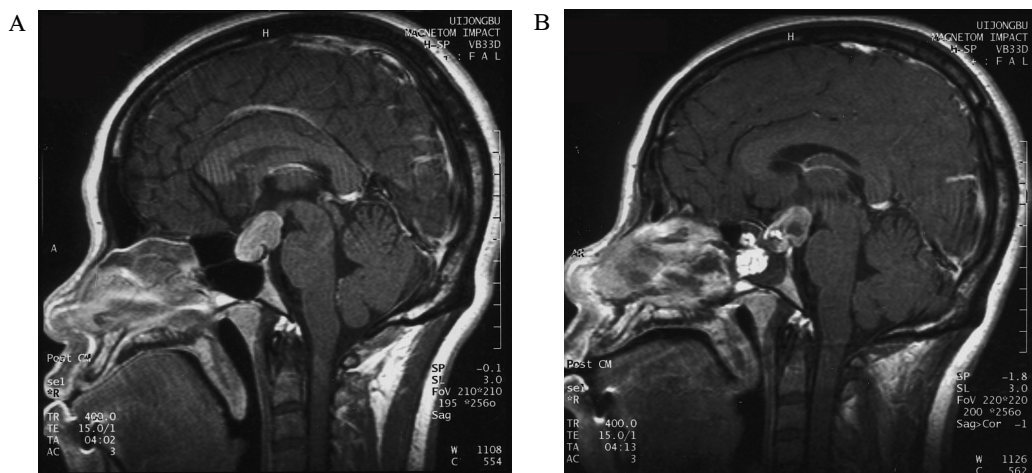


Fig. 1. Sella MRI. T1 weighted sagittal view of sella MRI showed an 2.5 × 2 cm sized multilobulated solid mass involving the sella and suprasella region with mild indentation of the inferior aspect of the optic chiasm (A). Post-op sella MRI showed remaining solid mass especially involving the suprasella region with low-signal intensity (B).

병을 동반하며, 말단비대증 진단 전에, 진단과 동시에, 진단 후 각각 비슷한 빈도로 나타난다²⁾. 말단비대증 환자에서 당뇨병이 발생하는 기전은 인슐린 저항성에 기인하며^{3,4)} 인슐린 저항성이 일어나는 기전은 성장 호르몬의 과잉으로 초래된 인슐린 수용체 후 대사 장애 때문으로 알려져 있다^{3,5,6)}. 당뇨병의 급성 합병증인 당뇨병성 케톤산증은 인슐린의 길항 호르몬 (코르티솔, 글루카곤, 성장 호르몬, 카테콜아민)의 과잉과 더불어 절대적 또는 상대적인 인슐린 결핍에 의하여 발생하는 것으로 알려져 있다^{7,8)}. 그러므로 인슐린 길항 호르몬 과잉 상태인 말단비대증에서는 인슐린 저항성으로 당뇨병이 발생하더라도 당뇨병성 케톤산증의 발생은 매우 드문 것으로 보고되고 있다⁹⁾. 1990년에 옥트레오타이드 치료를 중단한 후 당뇨병성 케톤산증으로 사망한 말단비대증 환자가 보고된 이래¹⁰⁾ 말단비대증에 동반된 당뇨병성 케톤산증이 몇 예가 보고된 바 있으나⁹⁻¹³⁾, 대부분 말단비대증이 전형적인 증상을 나타낸 환자에서 발생한 경우이고 말단비대증의 전형적인 증상이 발현되기 전에 발생한 당뇨병성 케톤산증은 1예뿐이었다¹⁴⁾. 당뇨병성 케톤산증에서 어느 정도의 인슐린 저항성이 존재하지만 인슐린 치료에 의해 단기간에 회복되는 경우가 대부분이고 이런 경우 인슐린의 저항성에 있어 성장 호르몬의 중요성에 대해서는 명확하게 밝혀진 바 없다. 인슐린 의존형 당뇨병에서 인슐린 결핍으로 케톤산증을 유발할 때 성장 호르몬의 농도가 유의하게 증가하지 않았고¹⁵⁾, 당뇨병성 케톤산혈에서 인슐린 저항성이 유지되는 기전에 높은 성장호르몬 농도가 필수적이지 않았다¹⁶⁾. 이는 당뇨병환자에서는 성장 호르몬이 당뇨병성 케톤산증의 병인에 큰 역할을 하지 않는다는 것을 의미한다고 볼 수 있으나 당뇨병환자에서 정상 인슐린 농도 상태에서도 과도한 길항 호르몬으로 인해 당뇨병성 케톤산혈증이 발생할 수 있으며 상대적인 인슐린 결핍 상태에서 케톤산증이 나타날 수 있고 심한 케톤산증 발현에는 과도한 길항 호르몬이 원인이 된다고 하여⁸⁾ 성장 호르몬이 당뇨병성 케톤산증 발생에 어느 정도 역할을 할 것으로 생각된다.

본 증례에서 내원 당시 C-peptide (식전/식후)는 0.26/0.48 ng/mL로 낮았지만 당뇨병의 유병기간이 길었던 점, 당독성으로 인해 췌장에서 인슐린 분비가 감소되었을 가능성, 수술 후 C-peptide가 상승한 점, 항 GAD 항체가 음성인 점 등으로 제1형 당뇨병의 가능성은 낮을 것으로 보인다. 본 증례에서는 먼저 제2형 당뇨병이 발생된 후 성장 호르몬 과잉으로 인한 인슐린 저항성으로 당뇨병이 악화되었을 수도 있고, 제2형 당뇨병의 유전적 소인이 있는 상태에서 성장 호르몬의 과잉이 유발 인자가 되어 당뇨병이 발생되었을 수도 있으며, 말단비대증의 전형적인 소견은 관찰되지 않았으나 오직 과잉 성장 호르몬에 의해 당뇨병이 발생되었다고 생각할 수도 있다. 본 증례는 당뇨병 가족력이 없었고 비만하지 않은 상태에 비교적 젊은 연령에서 당뇨병

이 발생되었으며 혈당 조절을 위한 인슐린 투여량이 높은 것으로 보아 성장 호르몬 과다 분비로 인해 당뇨병이 발생되었을 것으로 사료된다. 당뇨병 발병 후 이환 기간이 길어지면서 췌장 베타세포에서 인슐린 분비능이 떨어지고 성장 호르몬 과다에 의한 상대적인 인슐린 결핍상태가 되었고 인슐린 치료를 중단하면서 인슐린의 길항 호르몬의 상대적인 작용 상승에 의하여 당뇨병성 케톤산혈증이 발생하였을 것으로 생각된다.

당뇨병성 케톤산혈증 치료 후 허약골 비대 및 수지 말단 비대는 없었지만 코가 약간 커져있었고 지속된 두통과 시야 장애로 인해 성장 호르몬 분비 뇌하수체 거대선종에 의한 말단비대증을 진단할 수 있었다. 경접형골 뇌하수체 선종 제거술을 시행한 다음 두통과 시야장애는 호전되었지만 뇌하수체 거대선종이 대부분 그대로 남아있고 수술 후 성장 호르몬 수치가 의미 있게 감소하지 않았다. 말단비대증에서는 성장 호르몬 수치가 생존에 가장 중요한 인자이며 환자의 생존율을 높이기 위해 성장 호르몬 수치 조절, 혈압 및 심장 질환 치료가 중요하다¹⁷⁾.

비교적 젊은 나이에 당뇨병이 발생하고 혈당 조절을 위한 인슐린 용량이 많은 경우 임상 양상이 뚜렷하지 않더라도 이차성 당뇨병을 유발할 수 있는 질환에 대한 적극적인 검사를 시행해야겠다.

요 약

저자들은 말단비대증의 전형적인 소견이 나타나기 전에 당뇨병성 케톤산증으로 내원한 환자에서 진단한 말단비대증 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Emmer M, Gordon P, Roth J: *Diabetes in association with other endocrine disorders. Med Clin N Am* 55:1057-64, 1971
2. Nabarro JDN: *Acromegaly. Clin Endocrinol* 26:481-512, 1987
3. Bolinder J, Ostman J, Werner S, Arner P: *Insulin action in human adipose tissue in acromegaly. J Clin Invest* 77:1201-6, 1986
4. Hansen I, Tsalikian E, Beaufre B, Gerich J, Haymond M, Rizza R: *Insulin resistance in acromegaly: defect in both hepatic and extrahepatic insulin action. Am J Physiol* 250:E269-73, 1986
5. Muggeo M, Bar RS, Roth J, Khan CR, Gordon P: *The insulin resistance of acromegaly evidence for two alterations in the insulin receptor on circulating*

- monocytes. J Clin Endocrinol Metab* 48:17-25, 1979
6. Dominici FP, Turyn D: *Growth hormone-induced alterations in the insulin-signaling system. Exp Biol Med* 227:149-57, 2002
7. Chernick SS, Clark CM, Gardiner RJ, Scow RO: *Role of lipolytic and glucocorticoid hormones in the development of diabetic ketosis. Diabetes* 21:946-54, 1972
8. Shade DS, Eaton RP: *Pathogenesis of diabetic ketoacidosis: a reappraisal. Diabetes care* 2:296-306, 1979
9. Katz JR, Edwards R, Khan M, Conway GS: *Acromegaly presenting with diabetic ketoacidosis. Postgrad Med J* 72:682-3, 1996
10. Abrahamson MJ: *Death from diabetic ketoacidosis after cessation of octreotide in acromegaly. Lancet* 336:319-21, 1990
11. Szeto CC, Li KY, Ko GTC, Chow CC, Yeung VTF, Chan JCN, Cockram CS: *Acromegaly in a woman presenting with diabetic ketoacidosis and insulin resistance. Int J Clin Pract* 51:476-7, 1997
12. 이춘영, 이문규, 이선영, 홍성노, 김형훈, 강보현, 강한욱, 이병완, 박유정, 민용기, 이명식, 김광원, 김종현: 당뇨병성 케톤산증 및 고중성지방혈증으로 인한 급성 췌장염으로 발현한 말단비대증 환자 1예. *대한내분비학회지* 17:110-6, 2002
13. 고은희, 김민경, 박진태, 남궁일성, 박중열, 이기엽, 김민선: 말단비대증에 동반된 당뇨병성 케톤산증 1예. *대한내분비학회지* 19:393-7, 2004
14. Vidal Cortada J, Congnet Donlo JI, Navarro Tellez MP, Halperin Rabinovic I, Vilardell Latorre E: *Diabetic ketoacidosis as the first manifestation of acromegaly. An Med Interna* 12:76-8, 1995
15. Alberti KG: *Role of glucagon and other hormones in development of diabetic ketoacidosis. Lancet* 14:1307-11, 1975
16. Ginsberg HN: *Investigation of insulin resistance during diabetic ketoacidosis: role of counterregulatory substances and effect of insulin therapy. Metabolism* 26:1135-46, 1977
17. Sheppard MC: *Primary medical therapy for acromegaly. Clin Endocrinol* 58:387-99, 2003