

인슐린 비의존형 당뇨병(NIDDM)환자에 있어서 혈청지질 농도 및 인슐린 치료후 변화에 대한 연구*

이화여자대학교 의과대학 내과학교실

경 난 호

한일병원 내과

김 윤 자

수원 혈액원

민 태 희

인천의료원 내과

김 진 수

=Abstract=

A Study on Lipid Level and It's Effect on Insulin Treatment in Patients with Nonobese Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus(NNIDDM)

Nan Ho, Kyung

Department of Internal Medicine, Collage of Medicine EWU

Yoon Ja, Kim

Department of Internal Medicine, Hanil Hospital

Tae Hi, Min

Blood Bank of Suwon

Jin Su, Kim

Department of Internal Medicine, Incheon Hospital

It is well kown that an increased incidence of atherosclerosis in diabetic patients, and hyperlipemia might contribute to its development.

Although diabetic populations are increasing in Korea, there are few reports showing abnormalities of serum lipid metabolism in these patients.

Various lipid values in serum were measured in 22 NIDDM and impaired with those of 20 normal control group to assess abnormalities of lipid metabolism.

Follwoing results are obtained ;

- 1) Total lipid concentration was significantly higher in diabetics than in normal control($P < 0.01$). After control of hyperglycemia, total lipid concentration was significantly decreased($P < 0.05$).

* 본 연구의 요지는 1985년도 한국생활과학연구원의 연구비에 의한것임.

- 2) Triglyceride concentration was significantly higher in diabetics than in normal control ($p < 0.01$). After control of hyperglycemia, its concentration was significantly decreased ($P < 0.05$).
- 3) Total cholesterol concentration was higher in diabetics than normal control, but there were no statistical significances. After control of hyperglycemia, there were no difference among each group.

서 론

당뇨병환자에 있어서 고지혈증(hyperlipidemia) 및 고지단백증(hyperlipoproteinemia)은 당뇨병의 진행중 빈번히 동반되며, 이러한 요인으로 죽상경화증(atherosclerosis)의 빈도가 상승한다는 것은 오래전부터 잘 알려진 사실이다¹⁾²⁾. 그러나 당뇨병환자에 있어서 고혈당의 조절에 따라 혈중지질 및 지단백농도가 감소한다는 보고가 있다³⁾⁴⁾.

국내에서도 당뇨병환자의 지질대사의 이상에 관하여 연구가 활발히 진행되고 있어 혈중 지질 및 지단백농도와와의 관련이 보고된 바 있으나⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾, 고혈당 조절후 상승된 지방농도의 변화에 대한 연구가 없는 것으로 생각되어 저자는 비비만형 인슐린 비 의존성 당뇨병(nonobese non-insulin-dependent diabetes mellitus; 이하 NIDDM으로 약함)환자 22명을 대상으로 총 지질농도, 중성지방 및 총 cholesterol농도의 측정은 물론 혈당조절이 이에 미치는 영향을 연구, 관찰하였다.

연구대상 및 방법

A. 연구대상

연구대상은 1982년 12월부터 1983년 9월까지 이화여자대학교 의과대학 부속병원 내과에 입원하였던 NIDDM환자중 수축기 혈압 150mmHg이하 확장기 혈압 90mmHg 이하로 정상범위내의 혈압을 가진 환자와, 과거병력이나 이학적 및 검사소견상 심혈관계질환, 신질환 및 대사성 질환이 없는 환자 22예(남자 5예, 여자 17예)를 대상으로 하였으며 이들의 평균연령은 53.1 ± 8.6 세이었으며 평균체중은 52.0 ± 9.8 Kg였다. 정상대조군으로는 환자와 비슷한 체중과 연령에 해당하는 건강진단을 목적으로 내원한 사람중 공복시 혈당 100mg% 이하이고 식후 2시간 혈당 140mmg% 이하인 정상적인 20예(남자 7예, 여자 13예)를 대상으로 하였다. 이들의 평균연령은 51.6 ± 7.8

세, 평균체중은 54.4 ± 7.9 Kg이었다(표 1 참조)

B. 연구방법

정상대조군 및 당뇨병환자는 입원후 치료하지않은 상태에서 12시간 금식시킨 후 혈당, 총지질, 중성지방, 총 cholesterol농도와 식후 2시간의 혈당치를 측정하였고 추적검사는 2~3주간 인슐린 치료후 같은 방법으로 혈당, 총지질, 중성지방 및 총 cholesterol 농도를 검사한후 비교 관찰하였다. 당뇨병환자의 식이요법으로는 하루 총칼로리를 표준체중 1 Kg당 30칼로리로 계산하였으며, 하루 총 칼로리의 분포는 전분 50%, 단백질 20%, 지방 30%로 하였다.

중성지방과 총 cholesterol의 측정은 효소법으로 측정하였는데 혈청을 분리하여 표준액과 혈청에 효소용액 3 ml를 가한후 5분간 37°C에서 가온하여 중성지방은 파장 505 nm에서, cholesterol은 파장 500 nm에서 시험관의 흡광도를 읽는다. 총지질농도는 sulfophosphovanillin법으로 표준액과 혈청에 인산 vanillin시약 6 ml씩 넣고 황산 분해한 액을 각각 0.1 ml씩 넣은 후 37°C에서 15분간 가온후 파장 540 nm에서 흡광도를 읽는다.

연구 성적

A. NIDDM환자와 정상대조군의 지질농도

1) NIDDM환자의 총지질농도는 830 ± 216 mg%로 정상대조군의 676 ± 126 mg%에 비하여 현저한 증가를 보였다($P < 0.01$).

2) NIDDM환자의 중성지방농도는 226 ± 147 mg%로 정상대조군의 129 ± 50 mg%에 비하여 유의있게

Table 1. Physical characteristics of 22 nonobese non-insulin-dependent diabetics and 20 normal subjects

	Diabetics	Control
Sex Male	5	7
Female	17	13
Age(Mean \pm SD, Years)	53.1 ± 8.6	51.6 ± 7.8
Weight(Mean \pm SD, Kg)	52.0 ± 9.8	54.4 ± 7.9

증가하였다($P < 0.01$).

3) NIDDM환자의 총cholesterol농도는 226 ± 58 mg%로 정상대조군의 198 ± 62 mg%에 비하여 증가하였으나 통계학적으로 유의성은 없었다($P < 0.01$) (표2, 도 1 참조).

B. NIDDM환자의 인슐린 치료전과 치료후의 혈중 지질농도

1) NIDDM환자의 치료전 공복시 혈당 및 식후 2시간의 혈당치는 각각 218 ± 55 mg%, 313 ± 82 mg%였으며, 인슐린 치료후의 혈당치는 공복시가 125 ± 36 mg%, 식후 2시간이 178 ± 39 mg%였다($P < 0.0005$).

2) NIDDM환자의 총지질농도는 인슐린 치료후에 746 ± 177 mg%로 치료전의 830 ± 216 mg%에 비하여 현저히 감소되었다($P < 0.05$).

3) NIDDM환자의 중성지방농도는 인슐린 치료후에 180 ± 141 mg%로 치료전의 253 ± 147 mg%에 비

Table 2. Total lipid, triglyceride, total cholesterol level in 22 nonobese non-insulin-dependent diabetics and 20 normal subjects with age matched

	Diabetics (Mean±SD)		Control (Mean±SD)	
Mean age(Years)	53.1±	8.6	51.6±	7.8
Total lipid(mg%)	830 ± 216*		676 ± 126	
Triglyceride(mg%)	253 ± 149*		129 ± 50	
Total cholesterol(mg%)	226 ± 58		198 ± 62	

* $P < 0.01$

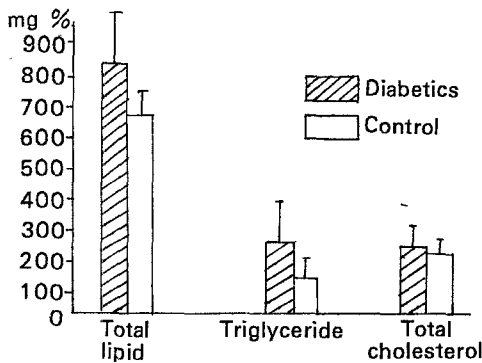


Fig. 1. Total lipid, triglyceride, total cholesterol level in 22 nonobese non-insulin-dependent diabetics and 20 normal control subject with age matched.

Table 3. Blood sugar, total lipid, triglyceride level in 22 nonobese non-insulin-dependent diabetics at before and after insulin treatment

	Dietetic patient			
	before (Mean±SD)		after (Mean±SD)	
Mean age	53.1±	8.6	53.1±	8.6
FBS(mg%)	218 ± 55		125 ± 36*	
PC 2hr BS(mg%)	313 ± 82		178 ± 39*	
Total lipid(mg%)	830 ± 216		746 ± 177**	
Triglyceride(mg%)	253 ± 149		179 ± 141**	
Total cholesterol(mg%)	226 ± 58		223 ± 54	

* $P < 0.0005$, ** $P < 0.05$

FBS : Fasting blood sugar

PC 2hr BS : Postprandial 2 hour blood sugar

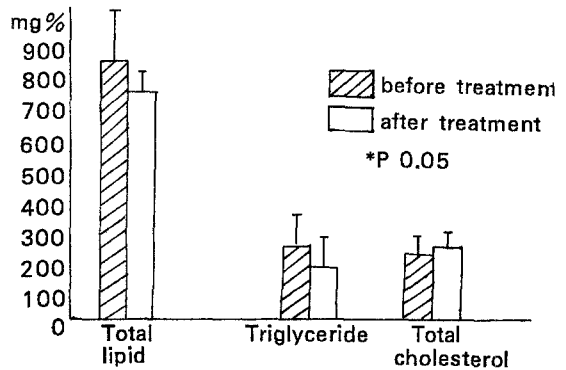


Fig. 2. Total lipid, triglyceride, total cholesterol in 22 nonobese non-insulin-dependent diabetics before and after insulin treatment.

하여 감소하였다.

4) NIDDM환자의 총cholesterol농도는 인슐린 치료후에 233 ± 54 mg%로 치료전의 226 ± 58 mg%에 비하여 약간의 상승을 보였으나 통계적 의의가 없었다($P < 0.5$) (표 3, 도 2 참조).

고 안

당뇨병은 고혈압 및 고지혈증과 함께 동맥경화증에 의한 허혈성 심장질환의 발생에 있어 주된 위험인자로 널리 알려져있으며⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾, 최근 식생활의 개선과 평균수명의 연장으로 국내에서도 당뇨병환자가 급격히 증가하고 있어 이에 대한 관심이 높아졌다⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾. 당뇨병에서 흔히 문제가 되고 있는 것은

고혈당 자체에 의한 것보다는 지질대상이상으로 인한 고지혈증으로 죽상경화증에 의한 사망율이 증가되고 있는 것은 물론 신장, 망막 및 신경계의 합병증을 유발시킴으로써 당뇨병에 의한 사망보다는 합병증으로 인한 사망율이 높은 것이다¹⁴⁾.

인체의 혈청지질은 중성지방, cholesterol, phospholipid 및 free fatty acid로 구성되어 있으며 이들 지질은 albumin, globulin과 같은 혈청단백질과 결합하여 lipoprotein의 형태로 운반된다. 당뇨병환자에서의 지질대사의 이상은 인슐린의 절대적 결핍보다는 상대적 결핍에 의한 것으로 인슐린 수용체의 수적감소 또는 인슐린의 수용체와의 결합력 부족에 기인한다. 따라서 인슐린의 부족은 다음과 같은 인슐린의 4가지 효과에 이상을 초래하여 지질대사의 이상을 초래하는 것으로 생각된다. 즉 인슐린은 지방세포에 영향을 주어서 세포내 중성지방의 저장을 촉진시키며, 간에서 VLDL-triglyceride의 합성을 촉진하고 lipoprotein lipase를 자극하여 중성지방의 peripheral clearance를 증가시키며, 간의 3-hydroxy-methylglutaryl-CoA reductase(HMG-CoA reductase)를 자극하는 역할을 한다¹⁵⁾.

저자가 연구 조사한 MIDD 환자 총지질농도는 $830 \pm 216\text{mg}\%$ 로 대조군의 $676 \pm 145\text{mg}\%$, 고 등⁵⁾의 $637 \pm 135.0\text{mg}\%$ 보다 높았으며, 인슐린 치료후의 총지질농도의 변화는 $746 \pm 177\text{mg}\%$ 로 치료전의 총지질농도에 비하여 현저한 감소를 보였다.

혈중 중성지방의 농도는 $253 \pm 149\text{mg}\%$ 로 정상대조군의 $129 \pm 50\text{mg}\%$ 에 비하여 유의하게 상승하였고 박 등⁷⁾의 $707 \pm 145\text{mg}\%$, 고 등⁵⁾의 $637 \pm 135.0\text{mg}\%$ 보다 높았으며, 인슐린 치료후의 총지질농도의 변화는 $746 \pm 177\text{mg}\%$ 로 치료전의 총지질농도에 비하여 현저한 감소를 보였다.

혈중 중성지방의 농도는 $253 \pm 149\text{mg}\%$ 로 정상대조군의 $129 \pm 50\text{mg}\%$ 에 비하여 유의하게 상승하였으며, 유 등⁸⁾의 $265 \pm 144\text{mg}\%$ 와 일치하였으나 박 등⁶⁾의 $201 \pm 103\text{mg}\%$, 고 등⁵⁾의 $204 \pm 94.4\text{mg}\%$, Lopes-Virella 등³⁾의 $189 \pm 201\text{mg}\%$ 보다는 높았다. 이러한 중성지방의 증가는 지방세포에서 인슐린의 작용부전에 따른 유리지방산의 방출이 증가함에 따라 중성지방의 생성이 증가되어 있기 때문이며 또한 lipoprotein lipase의 활성도의 저하로 인하여 중성지방의 peripheral clearance가 저하되기 때문이다¹³⁾¹⁵⁾

16).

치료후의 중성지방의 농도는 $180 \pm 141\text{mg}\%$ 로 치료전의 중성지방 농도에 비하여 유의하게 감소하였다. 이는 Lopes-Virella 등³⁾의 결과와 유사하였다. 이렇게 치료후에 중성지방농도가 감소하는 것은 인슐린작용에 의한 lipoprotein lipase의 활성도의 증가에 따른 것이라 생각된다. Saudek 및 Eder¹⁵⁾는 혈당의 조절이 잘되지 않은 환자에서 실제로 중성지방의 clearance의 저하를 증명하였으며 Nikkila 등¹⁷⁾은 치료되지 않은 당뇨병환자에서 lipoprotein lipase의 활성도가 저하되었고 치료후에 lipoprotein lipase의 활성도가 증가하는 것을 보여주었다.

박 등⁷⁾ 유 등⁸⁾이 조사한 cholesterol농도는 각각 $217 \pm 57\text{mg}\%$, $203.4 \pm 49.2\text{mg}\%$ 로 저자가 조사한 cholesterol농도 $198 \pm 62\text{mg}\%$ 에 비하여 낮음을 볼 수 있으며 Lopes-virella등의¹³⁾ $215 \pm 61\text{mg}\%$ 와 비슷한 결과를 보였다. 인슐린 치료후에 cholesterol농도는 $233 \pm 54\text{mg}\%$ 로 치료전의 cholesterol농도에 비하여 약간 증가하였으나 큰 의미는 없었다. 이는 Lopes-Virella등의³⁾ 조사와는 상이한 결과를 나타내었다. 혈청 cholesterol의 합성은 주로 간장 및 장내에서 이루어지고 있으며 cholesterol과 bile acid의 담즙내 분비가 체내 cholesterol량의 조절에 중요하고 당뇨병환자에서는 지방조직으로부터 유리지방산의 방출이 촉진되나 주로 ketone체로 전환되기때문에 실제로는 cholesterol합성은 많지않은 것으로 되어있다¹⁶⁾. Cholesterol의 변화에 대하여 Lakshman등은¹⁸⁾ 쥐에 streptotocin을 주사하여 당뇨병을 유발시켰을때 정상에서 밤에 나타는 HMG-CoA reductase 활성도의 peak가 나타나지 않았으며 인슐린을 투여하여 다시 HMG-CoA reductase의 활성도가 교정되었다고 한다. 그러나 실제로 당뇨병환자에서 cholesterol대사를 조사한 연구중 Saudek 및 Eder¹⁵⁾는 총 cholesterol 농도는 인슐린 치료후에도 변함이 없음을 보였고 이에 반하여 Bennion 및 Grundy¹⁹⁾는 당뇨병환자에서 cholesterol과 bile acid의 생산이 항진되었으며 이들의 상승이 인슐린 치료로 감소될 수 있다고 보고하였다. 이렇듯 당뇨병에서 cholesterol합성의 변화는 인슐린에 의한 단일효과보다는 복잡한 상호작용이 있다. 당뇨병 환자에서 많이 나타나는 죽상경화증의 발생에는 지질대사의 이상중 많은 요소들이 관계하는 것으로 알려졌으나 아직 정립된

학설은 없으며 인슐린 치료로 혈당조절 후에 지질과 지단백농도의 변화가 있다는 여러 보고는 있다³⁾¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾. 그러나 실제로 이러한 환자의 혈관변화를 어느 정도 조절할 수 있는가는 확실치않다. 따라서 이러한 변화를 알기위해서는 더욱더 오랜기간 동안의 추적검사가 필요할 것으로 생각되며 앞으로 지단백의 농도를 동시에 비교관찰함이 필요할 것으로 생각된다.

결 론

1982년 12월부터 1983년 9월까지 이화여자대학교 의과대학 부속병원 내과에 입원하였던 비비만형 인슐린 비의존성 당뇨병(NIDDM)환자 22예를 대상으로 인슐린 치료전과 치료후의 혈청내의 총지질, 중성지방 및 총 cholesterol농도를 측정한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) NIDDM환자의 총지질농도는 $830 \pm 216\text{mg}\%$ 로 정상대조군의 $676 \pm 125\text{mg}\%$ 에 비하여 현저한 증가를 보였으며($P < 0.01$), 인슐린 치료후에는 $746 \pm 177\text{mg}\%$ 로 의의있게 감소하였다($P < 0.05$).

2) NIDDM환자의 중성지방농도는 $253 \pm 149\text{mg}\%$ 로 정상대조군의 $129 \pm 50\text{mg}\%$ 에 비하여 증가함을 보였고($P < 0.01$), 인슐린 치료후에는 $180 \pm 141\text{mg}\%$ 로 의의있게 감소하였다($P < 0.05$).

3) NIDDM환자의 총cholesterol농도는 $226 \pm 58\text{mg}\%$ 로 정상대조군의 $198 \pm 62\text{mg}\%$ 보다 증가되었으나 통계적으로 의의는 없었다. 치료후에는 $233 \pm 54\text{mg}\%$ 로 치료전보다 약간의 상승이 없었으나 통계적 의의는 없었다.

References

- 1) Root JF, Bland EF, Gordon WH : *Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus*. JAMA 1939 ; 113 : 24-30
- 2) Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, and Kannell WB : *Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population*. Diabetes 1974 ; 23 : 105-111
- 3) Lopes-Virella MF, Wohltmann HJ, Mayfield RK, Loadholt CB, Colwell JA : *Effect of metabolic control on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein le-*

vel in 55 insulin-dependent diabetic patients. Diabetes 1983 ; 32 : 20-25

- 4) Sosenko JM, Breslow JL, Miettinen OS, and Gabby KH : *Hyperglycemia and plasma lipid levels*. N Engl J Med 1980 ; 650-654
- 5) 고대진 · 지무영 · 이상용 · 신순현 · 박실무 · 이기환 · 류언호 · 김종숙 : 당뇨병환자에서의 혈청 지질에 관한 연구. 대한내과학회잡지 1978 ; 21 : 323-330
- 6) 김선환 · 송재화 · 박국태 · 백금현 · 김진용 · 유재상 · 안승훈 : 정상인 및 당뇨병환자에서의 혈청 HDL-Cholesterol치에 관한 연구. 대한내과학회잡지 1982 ; 25 : 614-621
- 7) 박광식 · 김종원 · 김성운 · 김영설 · 김진후 · 김광원 · 김선우 · 최영길 : 한국인 정상인과 성인형 당뇨병 환자의 각종 지질 및 지단백 농도에 관한 연구. 대한내과학회잡지 1982 ; 25 : 929-938
- 8) 유재영 · 김춘추 · 정태준 · 최영길 : 당뇨병에서의 혈청, Triglyceride와 Cholesterol대사. 대한내과학회잡지 1973 ; 16 : 693-699
- 9) 정구영 · 김광일 · 고영박 · 윤경선 · 이영 · 김교성 : 한국 정상성인 및 심혈관질환 환자에서 혈장 high density lipoprotein cholesterol 및 혈장지질 변동에 관한 연구. 대한내과학회잡지 1980 ; 23 : 1083-1091
- 10) 최혜란 · 김신주 · 송병상 · 김태화 · 허봉열 · 손이석 : 정상 및 허혈성심질환환자에 있는 한국인에 있어서의 HDL-Cholesterol에 관한 연구. 대한내과학회잡지 1980 ; 23 : 479-485
- 11) Albrink MJ, Laviertes PH, and Man EB : *Vascular disease and serum lipid in diabetes mellitus*. Ann Int Med 1963 ; 58 : 305-323
- 12) Ganda OP : *Pathogenesis of macrovascular disease in the human diabetic*. Diabetes 1980 ; 29 : 105-111
- 13) New MI, Roberts TN, Bierman EL, and Reader GG : *The significance of blood lipid alterations in diabetes mellitus*. Diabetes 1963 ; 12 : 208-212
- 14) Petersdorf RG, Adams RD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Martin JB, Wilson JD : *Harrison's principles of internal medicine*. 1983 ; 10th ed. McGraw-Hill, New York
- 15) Saudek CD, Eder HA : *Lipid metabolism in dia-*

- tetes mellitus. Am J Med 1979 ; 843-852*
- 16) Abrams JJ, Ginsberg H, and Grundy SM : *Metabolism of cholesterol and plasma triglycerides in nonketotic diabetes mellitus. Diabetes 1982 ; 31 : 903-910*
- 17) Nikkila EA, Huttunen JK, and Ehnholm C : *Postheparin plasma lipoprotein lipase and hepatic lipase in diabetes mellitus. Diabetes 1977 ; 26 : 11-21*
- 18) Lakshmann MD, Noporkroeff, CM, and Ness GC : *Effect of insulin on sterol and fatty acid synthesis and hydroxy methyl glutaryl CoA reductase activity in the rat. Diabetes 1977 ; 26 : 439-444*
- 19) Bennion LJ, and Grundy SM : *Effect of diabetes mellitus on cholesterol metabolism in man. N Engl J Med 1977 ; 296 : 1365-1371*
- 20) Saudek CD, and Brach E : *Cholesterol metabolism in diabetes mellitus : The effect of insulin on cholesterol balance. Diabetes 1978 ; 27 : 1959-1064*