

제 2 형 당뇨병의 최신지견

이화여자대학교 의과대학 내과학교실

경 난 호

제2형 당뇨병의 원인과 발생기전

1. 원 인

당뇨병이란 고혈당증에 의한 여러가지 증후군을 말하며(특히 공복시), 그 외에 많은 원인들에 의하여 생기는 증후군으로서 특히 인슐린의 절대적 혹은 상대적 인 부족과 인슐린 작용에 대한 내성 및 Insulin receptor 수의 감소에 의하여 발생한다. 최근 미국에서 내분비질환중 당뇨병은 가장 많은 빈도를 차지하여 약 200만~1,000만의 당뇨병환자가 있으며, 전세계적으로 당뇨병환자의 인구는 2억 가량으로 추정된다. 그러나 불행히도 우리나라의 당뇨병환자의 수는 정확히 밝혀져 있지 않으나 여러가지 내분비질환중 그 빈도가 높은 것만은 확실하다.

당뇨병의 진단은 대사에 이상을 초래할 수 있는 여러 가지 원인들 즉, 질병, 외상, 임신, 내분비계의 이상 및 약물복용의 기왕력이 없는 경우 2회 이상 실시한 공복시 혈당이 140 mg% 이상인 경우에 당뇨병이라 할 수 있으며, 공복시의 혈당이 100~140 mg% 사이라면 75 gm의 경부당부하검사를 시행하여 두시간후의 혈당을 포함한 2가지 측정치가 200 mg% 이상일 경우에 당뇨병이라고 할 수 있다. 그러나 공복시의 혈당이 정상이면 당뇨병이라고 할 수 없으나, 임신으로 인한 당뇨병인 경우에는 태아에 미치는 영향을 고려하여 좀 더 적극적인 진단방법을 강구하여야 한다.

당뇨병의 분류는 최근에는 그 유전적인 배경이나 원인 및 나타나는 증상에 따라서 Type I과 Type II로 나누는데 Type I은 인슐린이 절대적으로 부족한 경우로써 생명의 유지에 인슐린이 꼭 필요하며, 어떤 연령에서도 발생할 수 있으나 Type II보다는 젊은 연령에서 발생한다. Type II는 인슐린에 비의존성이고, 케톤산혈증이 잘 일어나지 않는 특징이 있으며, 연령이 높아질수록 빈도가 증가하나 젊은 연령에서도 발생할 수 있

고, 비만증과 흔히 동반된다(일관성 쌍생아 중 인슐린 비의존성 당뇨병은 유전성경향이 강하여 90% 이상이라고 하며). HLA와는 상관관계가 없고, β -cell 자가면역성이 없는 것이 특징이라고 하겠다.

혈당의 조절은 인슐린의 Feedback loop에 의하여 유지되므로 β -cell 및 인슐린에 반응하는 target tissue가 중요한 인자라고 할 수 있으며, 인슐린을 합성하고 분비하는 곳이 바로 β -cell이다. 인슐린의 유전자는 11번 염색체에 존재하고 인슐린의 분비를 조절하는 가장 중요한 요소는 혈당량이며, 그 외에 아미노산, 케톤, neurotransmitter, GIP, somatostatin, 성장호르몬 및 성호르몬등도 관여한다.

인슐린의 분비량은 인슐린이 분비되도록 자극받기 이전의 혈당량에 비례하여 인슐린이 분비되기 전의 혈당량이 100 mg%인 경우보다는 200 mg%인 경우가 그 분비량이 훨씬 많아진다. 인슐린의 분비기전은 세포막의 "Glucoreceptor"에 의해서 인지 또는 세포내의 당대사에 의해서인지 아직 확실하지 않으나, 세포내에서의 매개물질은 Cytosole내의 Ca^{++} 이 일차적으로 증가하여 CAMP를 증가시킨다는 설이 가장 유력시되고 있다.

인슐린의 작용은 크게 나누어서 anabolic action과 anticatabolic action으로 나눌 수 있으며, 즉 당의 이동을 촉진시켜 glycogen과 지방산의 합성을 증가시키고, 단백질 및 triglyceride의 합성을 촉진시키는 작용과 glycoeuolysis와 gluconeogenesis, proteolysis, lipolysis 및 ketogeresis를 억제시키는 작용이 있다.

인슐린의 작용을 측정하는 방법으로는 인슐린 receptor를 이용하며, 인슐린 receptor는 인슐린과 결합하여 생체내에서 그 반응을 시작시키며, 이 receptor의 수와 친화력을 변화시킴으로써 세포내 반응의 정도를 조절할 수 있다.

일반적으로 인슐린 target tissue에는 실제적으로 필요한 양보다 10배나 더 많은 receptor가 있으며, 이

receptor의 수를 조절하는 인자로서는 인슐린이 제일 중요하여 인슐린이 과잉되면 receptor 수가 감소되고, 인슐린이 부족하면 receptor 수가 증가되나 인슐린이 부족한 경우에는 인슐린에 대하여 전반적으로 조직의 반응도가 떨어져 있으므로 고혈당을 조절할 수 없어 당뇨병이 발생하고 receptor의 수와는 별 영향을 미치지 않는다. 그 외에 식사나 운동, 성호르몬, cortisol, T₄ 등의 호르몬 및 sulfonylurea 같은 약물도 인슐린 receptor에 영향을 미친다.

2. 발생기전

Type II 당뇨병은 heterogenous syndrome으로 몇가지 기전을 생각할 수 있다.

- 1) 인슐린의 구조이상
- 2) 인슐린의 분비이상
- 3) 인슐린의 작용이상
- 4) 유전적인 영향등을 고려할 수 있다.

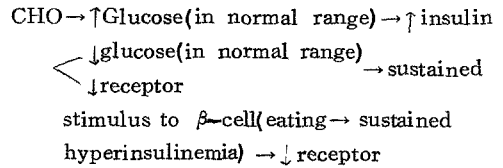
첫째로, 드물기는 하나 인슐린의 구조이상에는 3가지 아미노산의 결합이 발견되었다. 정상적인 pro인슐린의 구조는 다음과 같다(Fig. 1).

이들 중 2가가는 proinsulin에서 c-peptide가 cleavage되는 근처에서 대치되는 것으로 고인슐린혈증을 초래하나 내당성은 정상이다. B₂₄ 근처에서 phenylalanine이 leucine으로 대치된 보고도 있으며, 이런 인슐린은 정상 인슐린과 길항작용을 하여 공복시 200 mg % 이상의 고혈당증 및 100 μu/ml 이상의 고인슐린혈증 일으키나 당부하검사는 정상이다. 또한 acanthosis nigricans에 동반된 인슐린 내성도 있어 이를 다시 그 기전에 따라서 구분하여 인슐린 receptor의 수가 감소하는 Type A와 자가면역에 의하여 생긴다고 하는 Type B로 나누며, 이들은 모두 고인슐린혈증을 일으키나 β-cell이 compensate해서 고혈당증이 나타나지 않는 경우도 있다. 말단비대증이나 Cushing 증후군에서

는 모든 환자에서 인슐린의 내성이 있으며 이로 인하여, 고혈당증이 나타나는 경우는 전체 환자의 15~20% 정도에 달한다.

둘째로, 인슐린 분비이상으로 이 경우 나타나는 기능장애는 환자 모두에서 나타난다고 할 수 없으나, 때로는 가역적이다. 고혈당증이 있으면 인슐린의 분비는 지연되거나 감소되며, 포도당 정맥주사후 인슐린 분비초기에 나타나는 first phase 분비가 선택적으로 소실된다. 또한 다른 secretagogue에 의한 인슐린 분비를 증가시키는 포도당의 능력자체에 장애가 와서 공복시의 혈당이 증가된다.

셋째로, 인슐린 작용의 이상(인슐린 내성)인데 인슐린 비의존성인 당뇨병자의 60~80%는 비만형이며, 이것이 인슐린 내성의 가장 큰 원인으로서 고인슐린혈증이 나타나고, 인슐린 receptor 수가 감소된 것이 특징이며, 이것은 열량 특히 함유탄소섭취의 감소로 교정할 수 있고, 또한 diazoxide로써 고인슐린혈증을 호전시키며, receptor 수를 증가시킬 수 있다. 인슐린내성은 시험관에서 지방세포를 고농도의 인슐린과 배양함으로써 유발시킬 수 있다. 그 기전은 다음과 같이 설명할 수 있다.



그러므로 인슐린내성은 인슐린부족의 postreceptor 결합에 의해서 발생한다고 할 수 있다. 그러나 인슐린내성이 반드시 비만한 환자에서만 생기는 것은 아니며, 비만하지 않은 환자들의 fibroblast를 배양하면 정상적인 인슐린 결합과 정상적인 인슐린 작용을 나타낸다. 또한 임신중에는 human placental lactogen이 증가함에 따라서 인슐린에 대한 내성이 생기게 된다. 인슐린의 분

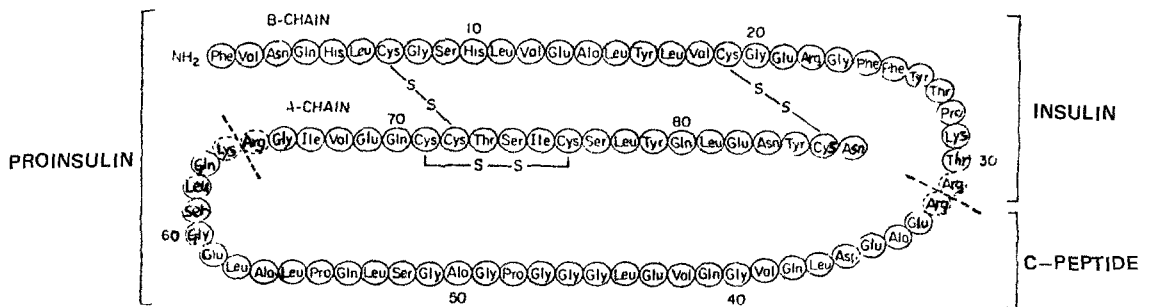


Fig. 1. 인슐린의 구조.

비는 정상혈당을 유지하기 위하여 촉진되나 이러한 반응이 부족할 때에는 그 결과로 임신성당뇨(gestational diabetes)가 되고, 신진대사의 이상을 초래하나 human placental lactogen을 제거하면 원상복귀될 수 있다.

끝으로 유전적인 결합은 인슐린의 합성 및 분비조인 β -cell의 결합이 있으며, 최근 Type II 당뇨에서 size polymorphism의 빈도가 증가된 것이 판명되었다.

치 료

1. 치료 목적

당뇨병의 실제적인 치료목적은

1) 의사의 지시아래 환자와 환자가족을 교육할 수 있는 주위환경을 조성하며

2) 이상체중의 유지

3) 고혈당증 및 저혈당, 케토산혈증을 교정하고

4) 정상적인 힘을 영위하여 일상생활에 지장이 없도록 활동할 수 있게하고, 특히 어린아이에게서는 정상 성장발육을 하도록 하여야 한다. 그러나 아직까지는 어떤 치료방법으로도 대사과정을 정상으로 환원시키거나 혈관계에 합병하는 합병증까지도 방지하지는 못하고 있다. 혈당을 정상으로 조절하면, 혈관에 오는 합병증을 방지하거나 지연시킬 수 있다는 소위 glucose hypothesis는 입증되지 않았으나 현재까지의 실험결과로써 Type II 당뇨병 환자에서 약 80%정도가 가능하였다는 보고는 있다. 그러나 정확히 정상적으로 유지시키는 것이 불가능한 경우 혈당을 어느 정도까지 유지하여야 한다는 원칙이 정해지지 않았으므로 환자 자신이 치료하고자 하는 욕망과 치료에 대한 협조적인 태도에 달려있다. 그러나 예외로 임신중인 경우에서만은 혈당을 정상으로 유지시켜야만 한다.

2. 당뇨조절의 평가

고식적인 방법으로 뇨당검사(urine glucose test), 뇨중 케톤의 측정 및 간헐적인 혈당검사등이 있으나 뇨당검사는 환자의 20~60%에서 부정확하게 나오며, 실제보다 1~3% 낮게 측정되고, 환자마다 당에 대한 renal threshold가 달라서 이 threshold이하의 뇨당은 측정되지 않는 단점이 있다. 또한 뇨중에서 케톤의 측정법은 케톤체의 구성성분인 β -hydroxybutyrate는 측정할 수 없으며, 간헐적인 혈당검사도 만성질환에 있어서의 한 시점의 검사치는 치료의 방향설정에는 별 도움을 주지 못하므로 최근에는 Home Blood Glucose Monitoring (HBGM)방법과 Hgb A_{1c}의 측정법이 개발되었다. 현재 이용되는 HBGM에는 Glucoscan, Glucometer, Dextrometer, Reflotest 등이 있으며, 이것의 결과와 검사실에서의 측정치와는 동일하고, 수시로 간편

하게 외래에서 측정할 수 있다는 장점이 있다. HBGM을 해야하는 적응증으로서는

1) Regular insulin과 Intermediate insulin의 병용요법을 하고 있는 Type I 또는 Type II diabetes mellitus 환자

2) 조절이 잘 안되는 환자나 식사의 제한이나 운동과 혈당사이 관계를 잘 이해하지 못하는 환자

3) 집에서 regular insulin의 sliding scale로 조절하고 있는 환자가 stress나 감염이 생긴 경우

4) Renal threshold가 높은 경우

5) Brittle diabetes

6) 정상혈당을 유지하고자 할 때 등이며 어느 정도 조절이 되면 하루 4회검사에서 공복시와 그의 다른 시간의 한번 등으로 검사횟수를 줄일 수 있다.

Hgb A_{1c}는 Hgb β chain의 valine의 N-terminal에 glucose가 붙은 것으로서 (Fig. 2) 측정하기 2~3개월전의 혈당농도를 알 수 있으며, 이는 혈당의 급격한 변화에는 영향을 받지 않는다.

Hgb A_{1c}를 측정하여야 하는 적응증은

1) 3~4개월마다 주기적으로 측정하여 조절되는 정도를 파악하고자 할 때와 Hgb A_{1c}의 농도가 증가된 경우 치료방법을 바꾸어 볼 수 있는 지침이 되며 또한 바꾼 치료방법의 효과를 판정하고자 할 때

2) 뇨당을 하지 않는 환자나 검사했다고 하더라도 믿기 어려운 경우.

3) 심근경색증이나 패혈증같은 stress에 의해 혈당이 2차적으로 높아진 것인지 또는 이미 잠재해 있던 당뇨가 악화된 것인지를 감별해야 할 경우

4) 경구당부하검사에서 진단이 확실하지 않았던 경우 등이다. 그러나 아직까지 당뇨병을 진단하는데 Hgb A_{1c}의 엄격한 기준은 확립되지 않았지만, 일반적으로 평균보다 2 standard deviation 이상 증가된 경우 당뇨라 할 수 있다.

Hgb .A_{1c}의 이용에 있어서 Hgb A_{1c}의 농도는 일반적인

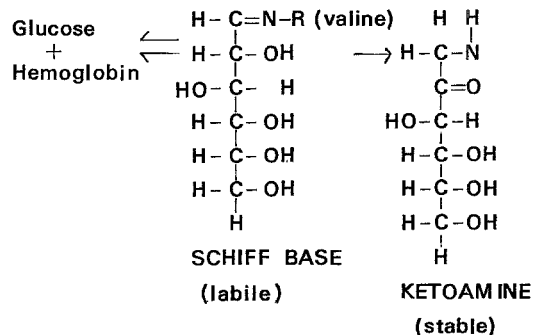


Fig. 2. Hgb A_{1c}의 구조.

Table 1. Energy requirements of common activities

Activity	Cost in Calories Per Hour**
REST AND LIGHT ACTIVITY 50-200	
Lying down or sleeping	80
Sitting	100
Driving an automobile	120
Standing	140
Domestic work	180
MODERATE ACTIVITY 200-350	
Bicycling(5½ mph)	210
Walking(2½ mph)	210
Gardening	220
Canoeing(2½ mph)	230
Golf	250
Lawn mowing (power mower)	250
Bowling	270
Lawn mowing(hand mower)	270
Fencing	300
Rowboating(2½ mph)	300
Swimming(¼ mph)	300
Walking(3¾ mph)	300
Badminton	350
Horseback riding(trotting)	350
Square dancing	350
Volleyball	350
Roller skating	350
VIGOROUS ACTIVITY over 350	
Table tennis	360
Ditch digging(hand shovel)	400
Ice skating (10 mph)	400
Wood chopping or sawing	400
Tennis	420
Water skiing	480
Hill climbing(100 ft/hr)	490
Skiing(10 mpr)	600
Squash and handball	600
Cycling(13 mph)	660
Scull rowing(race)	840
Running(10 mph)	900

* From Frederick J. Stare, M.D. : Obesity: Data & Directions for the 70s Medcom, Inc., 1974.

** These figures will vary according to the individual's physical make-up & metabolism.

당뇨조절의 정도만을 반영할 뿐이므로 인슐린주사시간의 결정이나 용량의 결정에 결정적인 지침이 되지 못하고 아주 엄격하게 시행하지 않는 한 결과가 부정확하고, 또한 hemoglobinopathy가 있으면 그 검사방법에 따라서 실제보다 낮게 측정되는 경우가 있으므로 주의하여야 한다.

3. Patient care setting

의사, 환자, 간호원, 가족의 협조가 필요하고 patient compliance는 큰 문제로써 특히 식이요법이 중요시 된다.

4. 식이요법

체중이 이상체중 (ideal body weight) 을 초과한 환자나 NIDDM에서 일차적인 치료방법으로서 이상체중의 유지와 규칙적인 열량의 섭취가 제일 중요하다고 하겠다. 식사조절로서는 합수탄소와 지방을 제한하는 방법이 있으며, 경증의 당뇨병에서는 열량섭취가 일정한 경우에 합수탄소를 전열량의 80%까지 주어도 glucose tolerance가 증가되고, 합수탄소의 섭취량의 증가에 따르는 hypertriglyceridemia는 별 문제가 되지 않으며, 오히려 공복시에 혈청 triglyceride와 cholesterol이 저하되었다는 보고가 있다. 미국당뇨병학회에서 정한 기준을 보면 전열량의 50~60%를 합수탄소로 하고, 12-20%를 단백질, 그 나머지는 지방으로서 전 열량 섭취의 10%미만을 포화지방산, 그리고 10%정도를 polyunsaturated fatty acid로 하였다. 섬유질 또한 당뇨병에 많은 영향을 미치며, 섬유질이 많은 음식은 상대적으로 정제된 당이나 동물성 지방의 섭취가 적다는 것을 의미하므로 당뇨와 관상동맥질환을 감소시킬 수 있고, guar나 pectin 등의 식물성 섬유질은 그 흡수를 억제시킴으로써 glucose tolerance를 증가시킨다고 증명하였고 maturity onset DM에서는 혈량의 조절이 향상되고 IDDM에서는 인슐린 요구량을 감소시킬 뿐만 아니라 혈청 triglyceride이 cholesterol 농도를 감소시킨다.

5. 운동요법

혈당조절이 잘 되고 있는 환자에서 운동을 시키면 glucose의 소비가 정상만큼 증가되고 인슐린에 대한 반응도가 증가되어 인슐린 용량을 감소시킬 필요가 있다. 이와 반대로 당조절이 잘 조절되지 않는 인슐린의존성 당뇨병에서는 말초에서의 흡수증가보다는 간에서 gluconeogenesis의 증가가 더 현저하여 고혈당증을 유발하고 lipolytic ketogenic response가 강화되어 ketosis가 악화된다. 참고적으로 운동량에 따른 열량요구량에 대한 표를 첨부한다(표1).

6. 인슐린 요법

최근에 거의 순수한 인슐린의 개발로 인슐린의 local reaction, insulin allergy, insulin resistance, lipotrophy

Table 2: Oral hypoglycemic agents : dosage and duration of action

Compound	Daily dose (gm)		Doses Per Day	Blood Sugar Responses(hr)	
	Average	Range		Peak	Duration
Tolbutamide	1.5	1. 0-3.0	2 - 3	6	6 - 12
Chlorpropamide	0.25	0. 1-0.5	- 1	10	24 - 60
Acetohexamide	0.75	0.25-1.50	1 - 2	3	12 - 24
Tolazamide	0.25	0.10-1.0	1 - 2	6	12 - 24

등의 부작용은 감소되었다. Short acting insulin을 오랫동안 사용한 환자에서는 그 peak effect가 5~7시간 후로 지연되거나 그 지속시간이 10~12시간으로 길어진다. intermediate insulin을 사용한 환자에서는 약 2/3 이상에서 오전에 1회 주사함으로써 좋은 효과를 본다. 또한 short acting insulin을 multiple dose로 주는 방법에 대한 보고가 있으며, Johnson 등은 이렇게 함으로써 longe acting insulin을 준 경우보다 retinopathy의 빈도가 감소된다고 하였으나 Molnar 등은 저혈당증에 흔히 빠진다고 하였다.

인슐린 치료의 문제점은 첫째 brittle DM, 둘째 Somogyi 현상, 셋째 면역학적인 내성, 넷째 기타로서 local reaction, insulin allergy, lipotrophy, insulin edema 등이 있다.

Brittle DM은 혈당이 광범위하게 변화하는 경우로서 endogenous insulin 분비가 안되거나 인슐린 피하주사한 것이 흡수가 잘 안 되는 경우이며, 그 외에 counter-regulating hormone antiinsulin antibody, Subcutaneous degradation등도 그 요인이 된다. 이러한 환자의 치료는 입원하는 것이 바람직하며, 인슐린의 주입방법, urine test, 식이요법, 운동등에 대한 전반적인 검토가 필요하고, 저혈당증이 생기는지 잘 관찰하여야 하고, 치료 목표를 혈당의 광범위한 변화를 감소시키는데 두어야 하며, regular insulin은 될 수 있는한 피하여야 한다.

첫째로 Somogyi 현상은 인슐린에 의해 유발된 저혈당증이 생긴 후에 rebound로 고혈당증 및 케토산혈증이 오는 것으로 주로 밤에 나타나며 그 발생기전은 아직 확실히 규명되지는 않았으나 당뇨환자에서 저혈당증에 대한 gluoagon의 작용에 장애가 오며, 저혈당증에 빠진후 며칠동안 조절이 잘안되는것은 성장호르몬이 관여하기 때문이다. 치료로서는 저혈당증의 발견이 중요하며 HBGM이 매우 유용하고, 저혈당증에 빠진 후 고혈당증 및 케톤혈증이 계속되므로 인슐린의 용량을 2~3일 간에 걸쳐서 5~10%씩 점차로 감소시킨다.

둘째로 면역학적 인슐린 내성으로서 2일 이상, 하루에 200단위 이상 인슐린이 요구되는 경우를 말하며, 간

헐적으로 인슐린을 사용한 환자에서 나타나며 치료로서는 monocomponent pork insulin으로 바꾸거나 prednisone 60~80mg 투여로 3~10일내에 호전시킬 수 있다. 또한 sulfated insulin이 효과적이나 아직 상품화 된 것은 없다.

7. 경구혈당강하제

이 혈당강하제는 그 작용기전이 인슐린 분비를 촉진시킨다고 하나, long term study에서 보면 인슐린 농도의 상승을 볼 수 없으므로 extrapancreatic effect 즉 receptor의 변화로 생각할 수 있다. 경구혈당 강하제의 종류 및 약리작용은 다음 도표와 같다 (표 2)

경구혈당강하제의 임상효과를 보면 5~30%에서 primary failure가 오고 1년에 5~10%에서 secondary failure가 온다. Singer 등은 30%정도가 placebo effect라고 설명하였다. 그러므로 경구혈당강하제는 식이요법이나 인슐린 보다는 효과가 적으나 편리하여 환자들이 잘 받아들일 수 있다는 장점이 있으나 위장장애, 발진, 간기능, 장애, blood dyscrasia, SIADH, 저혈당등을 초래할 수 있다. 그러므로 결론적으로 경구혈당 강하제는 insulin에 contraindication이 있거나 환자에게 충분히 설명해 주었음에도 불구하고 인슐린치료를 거부하는 경우에 쓸 수 있으며, 식이요법으로 조절이 잘 안되는 경우에는 인슐린이 제일 좋으며, sulfonylurea를 쓰는 경우에는 그 효과에 대하여 잘 관찰하여야 한다.

REFERENCES

- 1) Classification and diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes. 1979 ; 28 : 1039-1057.
- 2) Barnett, A. H., et al : Diabetes in identical twins, a study of 200 pairs. Diabetologia. 1981 ; 20 : 87 - 93.
- 3) Pyke, D.A. : Diabetes : The genetic connections. Diabetologia., 1979 ; 17 : 333-343.
- 4) Fajans, S.S., et al. : Clinical and etilogic heterogeneity of idiopathic diabetes mellitus. Diabe

- tes., 1978 ; 27 : 1112- 1125.
- 5) Rotter, J.I. and Rimoin, D.L. : The genetics of glucose intolerance disorders. *Amer. J. Med.* 1981 ; 70 : 116-126,
 - 6) Tattersall, R.B. : MODY. *Q.* 43 : 339-357, 1974 ; *Diabetes.*, 1975 ; 24 : 44-53.
 - 7) Kobberling, J. : Genetic heterogeneities within idiopathic diabetes mellitus. *Diabetologia.*, 1971 ; 7 : 46-49.
 - 8) Kobberling, J. : Genetic heterogeneities within idiopathic diabetes. In, *The Genetics of Diabetes Mellitus*, W. Cruetefeld, J. Kobberling and J. V. Neel (eds.), Springer-Verlag, Berlin., 1976 , 79-87.
 - 9) Gerich, J.E. et al. : Regulation of pancreatic insulin and Glucagon secretion. *Ann. Rev. Physiol.*, 1975 ; 38 : 353-388.
 - 10) Kipnis, D.M. : Insulin secretion in normal and diabetic individuals. *Adv. Int. Med.*, 1970 ; 16 : 103 - 134.
 - 11) Pfeifer, M.A. et al. : Insulin secretion in diabetes mellitus. *Amer. J. Med.*, 1981 ; 70 : 579-588.
 - 12) Genuth, S.M. : Insulin secretion in obesity and diabetes-An illustrative case. *Ann. Int. Med.*, 1977 ; 79 : 812-822.
 - 13) Cahill, G.F., Jr. : Physiology of insulin in man. *Diabetes.*, 1971 ; 20 : 785-599.
 - 14) Kahn, C.R. : The role of insulin receptors and receptor antibodies in states of altered insulin action. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1979 ; 162 : 13-21.
 - 15) Olefsky, J.M. : Insulin resistance and insulin action. *Diabetes.*, 1981 ; 30 : 148-162.
 - 16) Given, B.D. et al. : Diabetes due to secretion of abnormal insulin. *New Engl. J. Med.* 1980 ; 303 : 129-135. (see also 165-167) .
 - 17) Efendic, S. et al. : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1980 ; 77 : 7475.
 - 18) Owenbach, D., et al. : The insulin gene is located on the short arm of chromosome 11. *Diabetes.*, 1981 ; 30 : 267-270.
 - 19) Owenbach, D. and Nerup, J. : Restriction length polymorphism of the insulin gene in diabetic individuals. *Diabetologia.*, 1981 ; 21 : 311. (abstract) .
 - 20) Rotwein, P., Chyn, R., Chirgivin, J., et al. : Polymorphism in the 3'-flanking region of the human insulin gene and its relation to type 2 diabetes. *Science.*, 1981 ; 231 : 1117-1120.
 - 21) Savage, P.J., et al. : Diet-induced improvement of abnormalities in insulin and glucagon secretion and in insulin receptor binding in diabetes mellitus *J. Clin. Endocrin. Metab.*, 1979 ; 48 : 999-1007.
 - 22) Skillmon, T.G. and Feldman, J.M. : The pharmacology of sulfonylureas. *Am. J. Med.*, 1981 ; 70 : 361-372.
 - 23) Kosaka, K., et al. : Increase in insulin response after treatment of overt maturity onset diabetes is independent of mode of treatment. *Diabetologia.*, 1980 ; 18 : 23-28.
- #### Assessment of Control
- 1) Molnar, G.D. : Clinical evaluation of metabolic control in diabetes. *Diabetes* 27: (Suppl. 1) 1978 ; 216-225.
 - 2) Molnar, G.D., et al. : Methods of Assessing Diabetic control. *Diabetologia.*, 1979 ; 17 : 5-16.
 - 3) Service, F.J., et al. : Urine glucose analysis during continuous blood glucose monitoring. *JAMA.*, 1972 ; 222 ; 294-298.
 - 4) ADA policy Statment : Urine testing materials *Diabetes Care.*, 1978 ; 1 : 64-67.
 - 5) Rosenbloom, A.L., et al. : Good diabetic control-A study in mass delusion. *J. Ped.*, 1976 ; 88 : 943-947.
 - 6) Malone, J.I., et al. : The role of urine sugar in diabetic management. *Am. J. Dis. Child.*, 1976 ; 130 : 1324-1327.
 - 7) Epstein, L.H., et al. : Measurement and modification of the accuracy of determination of urine glucose concentration. *Diabetes Care.*, 1980 ; 3 : 535-536.
- #### Home Blood Glucose Monitoring
- 1) Sonksen, P.H., Judd, S.L., et al. : Home monitoring of blood glucose. Method for improving diabetic control. *Lancet.*, 1978 ; p. 729-731, April
 - 2) Walford, S., Allison, S.P., et al. : Self-monitoring of blood glucose. Improvement of diabetic control. *Lancet*, p. 732-735. (April 1978) ;

- 3) Tattersall, R.B. : Home blood glucose monitoring. *Diabetologia.*, 1979 ; 16 : 71-74.
- 4) Bernstein, R.K. : Blood glucose self-monitoring by diabetic patients ; Refinements of procedural technique. *Diabetes Care.*, 1979 ; 2 : 233-236.
- 5) Tattersall, R.B., Walford, S., et al. : A critical evaluation of method of monitoring diabetic control. *Diabetes Care.*, 1980 ; 3 : 150-154.
- 6) Barbosa, J., Menth, L., et al. : Feasibility of blood glucose self monitoring in unstable insulin-dependent diabetes. *Diabetes care*, 1980 ; 1 : 155-159.
- 7) Tattersall, R.B. : Patient self-monitoring of blood glucose and refinements of conventional insulin treatment. *Amer. J. Med.* 1981 ; 70 : 177-182.

Hemoglobin

- 1) Trivelli, L., Ranney, H., et al : Hemoglobin components in diabetes mellitus. *New Engl. J. Med.* 1971 ; 284 : 353-357.
- 2) Gabbay, K.H., Hasty, K., Breslow, J., et al : Glycosylated hemoglobins and long term blood glucose control in diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1977 ; 44 : 859-864.
- 3) Gabbay, K., Sosenko, J., Banuchi, et al : Increased glycosylation of hemoglobin A in diabetic patients. *Diabetes.* 1979 ; 28 : 337-340.
- 4) Gonen, B., Goldman, J., Baldwin, D., et al : Metabolic control in diabetic patients. *Diabetes.* 1979 ; 28 : 749-753.
- 5) Bolli, G., Compagucci, et al : HbA_{1c} in subjects with abnormal glucose tolerance but normal fasting plasma glucose. *Diabetes*, 1980 ; 29 : 272-277.
- 6) Dunn, P.J., Cole, R.A., et al : Reproducibility of hemoglobin A_{1c} and sensitivity to various degrees of glucose intolerance. *Ann. Inter. Med.* 1979 ; 91 : 390-396.

Clinical Care Setting

- 1) Miller, L.V. and Goldstein, J. : More efficient care of diabetic patients in a country hospital setting. *New Engl. J. Med.* 1972 ; 286 : 1388-1391.
- 2) Williams, T.F., et al. : The clinical picture of diabetic control : Studies in four settings. *AJPH*

1967 ; 57 : 3 and 441.

- 3) Runyan, J.W. : The Memphis chronic disease program. *JAMA.* 1975 ; 231 : 264-267.

Dietary Treatment

- 1) ADA recommendations 1979. *Diabetes* 1979 ; 28 : 1027-1030, *Diabetes Care.* 1979 ; 2 : 520-523.
- 2) West, K.M. : Diet therapy in diabetes, An analysis of failure. *Ann.Int. Med.* 1973 ; 79 : 425-434.
- 3) Hadden, D.R., et al. : Maturity onset diabetes -Response to intensive dietary management. *Brit. Med. J* 1975 ; 3 : 276.
- 4) Brunzell, J., et al. : Improved glucose tolerance with high CHO feeding in mild diabetes. *New Engl. J. Med.* 1971 ; 284 : 521.
- 5) Wenisier, R. L., et al. : High and low CHO diet in diabetes mellitus. *Ann, Int. Med.* 1974 ; 80 : 332.
- 6) Kolterman, O.G. : Effect of high CHO diet on insulin binding to adipocytes and on insulin action *in vivo* in man. *Diabetes.* 1979 ; 28 : 731-736.
- 7) Jenkins. D.J. A., et al. : Decrease in postprandial insulin and glucose concentrations by sugar and pectin. *Ann. Int. Med.* 1977 ; 86 : 20-23.
- 8) Anderson, J.W., et al. : Fiber and diabetes. *Diabetes Care*, 1979 ; 2 : 369-379.

Exercise

- 1) Bleich, H.L. and Boro, E.S. : Fuel homeostasis in exercise. *New Engl J. Med.* 1975 ; 20 : 1078.
- 2) Vranic, M. and Berger, M. : Exercise and diabetes mellitus. *Diabetes.* 1979 ; 28 : 147.
- 3) Proceedings of a Conference on Diabetes and Exercise. *Diabetes.* 1979 ; 28 : (suppl. 1) 1-113.
- 4) Soman, V., et al. : Increased insulin binding to monocytes after acute exercise in normal man. *JCEM.* 1978 ; 47 : 216-219.
- 5) Soman. V., et al. : Increased insulin sensitivity and insulin binding after physical training. *New Engl. J. Med.* 1979 ; 301 : 1200.
- 6) Berger, M., et al. : Pharmacokinetics of subcutaneous injected 3H- insulin : Effects of exercise. *Diabetes.* 1979 ; 28 : 53-57.

Insulin

- 1) Bressler, R. and Galloway, J.A. : Insulin treatment of diabetes mellitus. *Med. Clin. N. Amer.* 1978 ; 55 : 861-876, 1978 ; 62 : 663-680.
- 2) Hallas-Moller, K. : The lente insulins. *Diabetes.* 1956 ; 5 : 7.
- 3) Yue, D.K. and Turtle, J.R. : New forms of insulin and their use in the treatment of diabetes. *Diabetes.* 1977 ; 26 : 341.
- 4) Binder, C. : Absorption of injected insulin. *Acta pharmacol. Toxicol.* 1969 ; (suppl. 2) : 1-84.
- 5) Koivisto, V.A. and Felig, P. : Alterations in insulin absorption and in blood glucose control associated with varying insulin injection. Sites in diabetic patients. *Ann. Int. Med.* 1980 ; 92 : 59-61.
- 6) Job, D., et al. : Effects of multiple daily insulin injections on the course of diabetic retinopathy. *Diabetes.* 1976 ; 25 : 463-469.
- 7) Eschwege, E., et al. : A further follow-up. *Diabetologia.* 1978 ; 16 : 13-15.
- 8) Symposium on Biosynthetic Human Insulin. *Diabetes Care.* 1981 ; 4 : 139-336.

Somogyi Phenomenon

- 1) Somogyi, M. : Exacerbation of diabetes by excess insulin action. *Amer. J. Med.* 1959 ; 26 : 169-191.
- 2) Bloom, M.E., et al : Insulin-induced posthypoglycemic hyperglycemia as a cause of "brittle" diabetes. *Amer. J. Med.* 1969 ; 47 : 891-903.
- 3) Rosenbloom, A.L. and Giordano, B.P. : Chronic

over treatment with insulin in children and adolescent patients. *Am. J. Dis. Child.* 1977 ; 131 : 881-885.

- 4) Gale, E.A.M. and Tattersall, R.B. : Unrecognized nocturnal hypoglycemia in insulin treated diabetics. *Lancet.* 1979 ; 1 : 1049-1052.
- 5) Gale, E.A.M., Kurtz, A. and Tattersall, R. : The myth of rebound hyperglycemia. *Diabetes.* 1979 ; 28 : 249.
- 6) Schmidt, M.I, et al : Fasting hyperglycemia and associated free insulin and cortisol changes in "Somogyi-like" patients. *Diabetes Care.* 1979 ; 2 : 457-464.

Insulin Resistance

- 1) Shipp, J.C., et al : Insulin resistance : Clinical features, natural course. etc. *Medicine.* 1965 ; 44 : 165.
- 2) Kahn, C.R. and Rosenthal A.S. : Immunoreactions to insulin. *Diabetes Care.* 1979 ; 2 : 283-295.
- 3) Davidson, J.K. and DeBra, D.W. : Immunologic insulin resistance. *Diabetes.* 1979 ; 27 : 307-318.
- 4) Witters, L.A., et al : Insulin antibodies in the pathogenesis of insulin allergy and resistance. *Am. J. Med.* 1977 ; 63 : 703-709.

Oral Agents

- 1) Shen, S.W. and Bressler, R. : Clinical pharmacology of the oral anti-diabetic agents. *New Engl. J. Med.* 1977 ; 296 : 493 and 887.
- 2) Seltzer, H.S. : Drug induced hypoglycemia. *Diabetes.* 1972 ; 21 : 955.