

한국인 제2형 당뇨병에서 식후 인슐린 분비능의 의미

연세대학교 의과대학 내과학교실¹, 포천중문의과대학 내과학교실², 연세대학교 의과대학 내분비연구소³

심완섭¹·김수경²·김혜진¹·박세은¹·강은석^{1,3}·이유미^{1,3}

안철우^{1,3}·임승길^{1,3}·김경래^{1,3}·이현철^{1,3}·차봉수^{1,3}

Clinical Meaning of Postprandial Insulin Secretory Function in Korean Type 2 Diabetes Mellitus

Wan-Sub Shim¹, Soo-Kyung Kim^{2,3}, Hae-Jin Kim¹, Se-Eun Park¹, Eun-Seok Kang¹, Yu-Mie Rhee¹,
Chul-Woo Ahn^{1,3}, Sung-Kil Lim^{1,3}, Kyung-Rae Kim^{1,3}, Hyun-Chul Lee^{1,3}, Bong-Soo Cha^{1,3}

*Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine¹,
Department of Internal Medicine, College of Medicine, Pochon CHA University²,
Institute of Endocrine Research, Yonsei University College of Medicine³*

– Abstract –

Background: Impaired pancreatic β -cell responsiveness is associated with type 2 diabetes mellitus. Postprandial insulin deficiency is closely related with fasting plasma glucose, HbA_{1c} and insulin responses to meals, but most studies examining postprandial β -cell responsiveness have been limited by the small number of type 2 diabetic patients examined. The aim of this study was to evaluate fasting and postprandial insulin secretions in relation to the duration of diabetes, BMI and glycemic control in a large number of patients with variable disease durations.

Methods: We evaluated the fasting plasma glucose, insulin, C-peptide, HbA_{1c}, BMI, postprandial 2 hour glucose, insulin and C-peptide in 1,170 (male 662, female 508, age 54.6 \pm 1.6 years, duration of diabetes 5.2 \pm 6.3 years, BMI 25.4 \pm 3.3 kg/m²) type 2 diabetic patients. The delta C-peptide, delta insulin, fasting (M₀) and postprandial (M₁) pancreatic β -cell responsiveness were also calculated. The subjects were divided into three groups according to their duration of diabetes, BMI, and fasting and postprandial C-peptide levels. After adjusting for age, sex and BMI, the correlation of diabetes and HbA_{1c} were correlated parameters.

Results: In the group of patients whose duration of diabetes was longer than 10 years, the BMI, fasting, postprandial and delta C-peptide, and M₀ and M₁ were significantly lower, but age, fasting and postprandial glucose, as well as HbA_{1c} were significantly higher than those in the other groups. There were no significant differences in the fasting and postprandial glucose and HbA_{1c} according to their fasting C-peptide tertiles. However, in the group of patients with the highest postprandial C-peptide tertile, the fasting and postprandial glucose and HbA_{1c} were significantly lower than those in the other groups. The duration of diabetes, after adjustment of age, sex and BMI, was negatively correlated with the fasting, postprandial and delta C-peptide, M₀ and M₁, but was positively correlated with the fasting and postprandial 2 hour glucose and HbA_{1c}. The HbA_{1c} after adjustment of age, sex and BMI, was positively correlated with duration of diabetes, and fasting and postprandial glucose, but was negatively correlated with fasting postprandial and delta C-peptide, M₀ and M₁.

Conclusion: Although the fasting and postprandial insulin secretions were decreased with duration of diabetes, the decrease in the postprandial insulin secretion was more prominent. The postprandial pancreatic responsiveness may be a more important factor in predicting glycemic control in Korean type 2 diabetic patients than the fasting pancreatic responsiveness (*J Kor Diabetes Assoc* 29:367 ~ 377, 2005).

Key Words: β -cell responsiveness, Type 2 diabetes mellitus, Fasting insulin secretion, Postprandial insulin secretion

서 론

제2형 당뇨병은 인슐린저항성과 췌장 베타세포의 인슐린 분비 장애에 의해서 발생하는 것으로 알려져 있다¹⁾. 제2형 당뇨병의 초기에는 혈당 상승에 상대적 인슐린 분비 장애를 보이거나 점차 베타세포의 기능이 저하되어 후기에는 절대적인 인슐린 분비 장애가 생기게 된다²⁾. UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)에서 homeostasis model assessment (HOMA)법을 이용하여 계산한 인슐린 분비능이 당뇨병의 유병기간이 경과할수록 감소하여 제2형 당뇨병이 진행성인 질환임을 보고하였다³⁾. HOMA_{βcell} 법은 비교적 간단하게 공복시 베타세포의 분비능을 추정할 수 있다⁴⁾. 그러나 실제 임상에서는 당뇨병의 진단 및 혈당조절의 정도를 알기 위하여 식후 검사가 흔히 사용된다. 경구 음식 부하는 전형적으로 췌장을 식사후의 포도당과 다른 영양소(지방, 단백질), 장 및 미주 신경 호르몬에 노출시킨다. 췌장의 반응성을 측정하는 것은 정상적인 생리적인 조건하에서 췌장이 인슐린을 생산하는 능력을 반영한다⁵⁾.

UKPDS에 의하면 철저한 혈당조절 군에서의 공복혈당은 6년 후에 치료전의 수준으로 상승하나 당화혈색소는 4년 후에 치료전의 수준으로 올라갔는데 여기에는 식후 혈당의 증가가 주요 원인이 된다고 보고하였다⁶⁾. 또한 혈당 조절의 지표로 사용되는 당화혈색소에 공복 혈당 및 식후 혈당의 상대적 중요성에 대한 연구에서 일부의 연구자는 공복혈당이 더 중요하다고 하였으나⁶⁾ 다른 연구자들은 식후 혈당이 더욱 중요하다고 하였다⁷⁻¹⁰⁾. 식후 혈당을 목표로 하여 치료한 군에서 당화혈색소가 유의하게 호전되었다는 보고가 있고¹¹⁻¹³⁾, 또한 처음 진단받은 제2형 당뇨병 환자에서 식후 인슐린의 결핍이 공복혈당, 당화혈색소, 식사에 의한 췌장의 반응성의 가장 중요한 지표가 된다는 보고가 있었다¹⁴⁾. 따라서 혈당 조절의 정도를 나타내는 당화혈색소에 식후 혈당은 공복혈당과 비슷한 정도 혹은 그 이상의 중요성을 가질 수 있다고 생각된다.

현재까지 제2형 당뇨병에서 인슐린 분비능에 대한 대부분의 연구들은 공복시의 인슐린 분비능만을 측정하였거나³⁾ 소수의 환자들만을 대상으로 식사 후 인슐린 분비능을 측정

하였다¹⁴⁾. Haupt 등¹⁵⁾은 493명의 제2형 당뇨병 환자들을 대상으로 공복시 C-peptide, 식후 1시간 C-peptide와 혈당 조절의 정도, 체질량지수 및 당뇨병의 유병기간 등과의 관계에 대하여 보고하였다. 그러나 경구 당부하 검사나 식사 부하 검사 2시간 후의 혈당이 임상적으로 훨씬 널리 사용되는 점, Mari 등¹⁶⁾이 제2형 당뇨병 환자의 경우 2시간 식사 부하 검사가 24시간 식사 부하 검사와 유사한 값을 제공한다고 한 점, 그리고 제2형 당뇨병 환자의 경우 식후 2시간에도 C-peptide 및 혈당의 상승이 거의 대부분 유지되고 있다는 점⁵⁾을 고려시 식후 1시간 C-peptide 측정보다는 식후 2시간 C-peptide 측정이 췌장 베타세포의 분비능을 더 잘 반영할 것으로 생각된다.

한국인에서 제2형 당뇨병은 서구에 비해 상대적으로 비만형이 적고 비비만형이 다수를 차지하고 있으며 발병 전후로 체중감소를 보이는 경우가 많고 서구인에 비하여 인슐린 분비능이 낮아¹⁷⁾ 상대적으로 인슐린 분비능이 혈당 조절에 더 중요한 변수로 작용할 수 있으리라 생각된다. 또한 서구인에 비하여 한국인은 상대적으로 탄수화물 섭취가 많고 지방 섭취가 낮은 편이다¹⁸⁾. 그러나 한국인 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 공복 및 식후 인슐린 분비능과 당뇨병의 유병기간, 체질량지수 및 혈당조절의 정도와의 관계를 연구한 보고가 거의 없는 것이 실정이다¹⁹⁾. 이에 저자들은 한국인 제2형 당뇨병 환자들을 대상으로 공복 및 식후 2시간 C-peptide와 당뇨병의 유병기간, 체질량지수 및 혈당조절의 정도가 어떤 연관성을 가지는지에 대해 연구하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2002년 6월부터 2004년 11월까지 연세의료원 세브란스 병원 당뇨병센터에서 미국 당뇨병학회 기준에 따라 제 2형 당뇨병으로 진단받고, 최근 3개월간 치료방법의 변화가 없었던 외래 내원 환자들 중 무작위 추출하여 공복 C-peptide 및 식사 2시간 후 C-peptide 검사를 시행한 1,170명(남자 662명, 여자 508명)을 연구 대상으로 하였다. 제1형 당뇨병

을 진단받았거나, 당뇨병성 케톤산증의 병력이 있는 경우, 진단 1년 이내에 인슐린 치료가 지속적으로 필요한 경우, 스테로이드 사용중인 환자, GAD 항체 양성 환자, 신장기능에 이상이 있는 환자(혈청 Cr 1.5 mg/dL 이상)들은 제외하였으며 인슐린을 사용중인 67명의 환자는 포함하였다. 인슐린을 사용중인 환자에서 측정된 인슐린은 계산에서 제외하였다.

2. 방법

당뇨병의 유병기간은 처음 당뇨병을 진단받은 시점을 기준으로 하였고 신체 계측으로 신장과 체중을 측정하였으며 체질량지수는 계산(kg/m^2)에 의해 구하였다.

대상 환자는 8시간 이상 금식 후 채혈을 하였으며 공복 포도당 (glucose oxidase법), 당화혈색소 (high pressure liquid chromatography), 혈청 인슐린 (RIABEAD II, Abbott, Japan), C-peptide (DiaSorin, Stillwater, MN, USA, CV = 2.7%) 농도를 측정하였다. 공복 혈청을 뽑은 후에 표준화된 식사(총열량 823 ± 132 kcal, 단백질 $17.7 \pm 4.6\%$, 지방 $16.3 \pm 6.4\%$, 당질 $65.9 \pm 10.0\%$) 중 한 가지를 환자의 기호에 따라 선택하여 먹도록 한 후 식후 2시간에 혈청 포도당, 인슐린 및 C-peptide 농도를 측정하였다. 검사를 시행하기 전에 환자가 사용하고 있는 경구혈당강하제를 조사하였으며, gliclazide 80 mg은 glimepiride 2 mg과 동일한 용량으로 평가하였다. 바이구아나이드는 metformin 500 mg을 한 알로 계산하였다. 알파 글루코시테이즈 억제제는 voglibose 0.2 mg과 acarbose 100 mg을 동일한 용량으로 평가하였다. Thiazolidinedione은 rosiglitazone 4 mg과 pioglitazone 15 mg을 동일한 용량으로 평가하였다.

델타 인슐린은 식후 2시간 인슐린 농도에서 공복시의 인슐린 농도를 뺀 값, 델타 C-peptide는 식후 2시간 C-peptide 농도에서 공복시의 C-peptide 농도를 뺀 값으로 하였다. 췌장의 베타세포의 반응성을 나타내는 지표로서 공복시 포도당이 베타세포를 자극할 수 있는 능력을 나타내는 공복 췌장의 반응성 (M_0), 식후 포도당이 베타세포를 자극할 수 있는 능력을 나타내는 식후 췌장의 반응성 (M_1)은 다음과 같이 정의하였다.

$$M_0 = 100 \times \text{공복시의 C-peptide 농도}(\mu\text{g/L}) / \text{공복시의 포도당 농도}(\text{mg/dL})$$

$$M_1 = 100 \times [\text{식후 2시간 C-peptide 농도}(\mu\text{g/L}) - \text{공복시의 C-peptide 농도}(\mu\text{g/L})] / [\text{식후 2시간 포도당 농도}(\text{mg/dL}) - \text{공복시의 포도당 농도}(\text{mg/dL})]$$

당뇨병의 유병 기간에 따라 5년 미만인 군, 5년 이상부터 10년 미만인 군 및 10년 이상인 군으로 나누어 분석하였다. 체질량지수에 따라 25 kg/m^2 미만인 군, 25 kg/m^2 이상이며 30 kg/m^2 미만인 군, 30 kg/m^2 이상인 군으로 나누어 분석하였다. 공복 C-peptide 및 식후 2시간 C-peptide에 따라 각각

3군으로 나누어 분석하였다. 나이, 성별, 체질량지수를 보정한 후 당뇨병의 유병기간 및 당화혈색소와 다른 여러 가지 지표들과의 상관관계를 분석하였다.

3. 통계 분석

통계분석은 SPSS program (version 11.0)을 이용하였고 통계수치는 평균 \pm 표준편차로 표시하였으며 공복 인슐린, 식후 2시간 인슐린, 공복 C-peptide, 식후 2시간 C-peptide, 델타 인슐린, 델타 C-peptide, 공복 췌장의 반응성, 식후 췌장의 반응성은 중앙값(범위)으로 표시하였다. 성별에 따른 두 군의 평균치 분석은 independent sample t-test를 사용하였고, 당뇨병 유병기간, 체질량지수, 공복 C-peptide, 식후 2시간 C-peptide치에 따른 군의 비교는 일원분산분석(one-way ANOVA test, post-hoc analysis, Tukey)을 통해 비교하였다. 상관관계분석은 나이, 성별, 체질량지수를 보정한 후 partial pearson's correlation coefficient를 이용하여 당뇨병의 유병기간 및 당화혈색소와 다른 임상 지표와의 상관관계를 분석하였다. 공복 인슐린, 공복 C-peptide, 식후 2시간 인슐린, 식후 2시간 C-peptide, 델타 인슐린, 델타 C-peptide, 공복 췌장의 반응성, 식후 췌장의 반응성과의 관계는 2차 곡선적 형태로 관찰되어 자연로그로 치환한 후 independent sample t-test, 일원분산분석, partial pearson 상관분석을 시행하였다. 통계 결과의 유의 수준은 P값을 0.05 미만으로 하였다.

결 과

1. 대상환자의 임상적 특성 및 대사 지표

전체 환자 1,170명의 평균 나이는 55.6 ± 11.6 세, 당뇨병의 유병기간은 5.2 ± 6.3 년, 체질량지수는 $25.4 \pm 3.3 \text{ kg/m}^2$ 이었다. 전체 환자의 공복 C-peptide 농도의 중앙값은 $1.55 (0.43\sim 6.70) \mu\text{g/L}$, 식후 2시간 C-peptide 농도의 중앙값은 $3.74 (0.85\sim 14.82) \mu\text{g/L}$ 이었다.

2. 당뇨병 유병기간에 따른 임상 양상

당뇨병의 유병기간에 따라 3군으로 나누어 비교시 당뇨병의 유병기간이 10년 이상인 군에서 나이가 많고 체질량지수가 낮고 공복 혈당, 식후 2시간 혈당, 당화혈색소치가 높고 공복 C-peptide, 식후 2시간 C-peptide, 공복 인슐린, 식후 2시간 인슐린, 델타 C-peptide, 델타 인슐린, 공복 췌장의 반응성, 식후 췌장의 반응성치가 낮았다. 설본 요소제 사용량은 많았고, 바이구아나이드의 사용량은 적었고 인슐린 사용하는 환자의 비율은 많았다 (Table 1).

Table 1. Clinical Characteristics according to the Duration of Diabetes

duration of diabetes	< 5 yr	5~10 yr	10 ≤ yr
N	713	180	277
Age (year)	52.4 ± 11.9	55.1 ± 10.6*	59.7 ± 9.5 ^{††}
Sex (female %)	41	47	47
Duration of DM (year)	1.2 ± 1.3	6.5 ± 1.3	14.6 ± 5.3
BMI (kg/m ²)	25.8 ± 3.4	25.3 ± 2.8	24.4 ± 3.2 ^{††}
Fasting glucose (mmol/L)	7.76 ± 2.47	8.79 ± 2.51*	9.03 ± 2.71 [†]
PP 2 hour glucose (mmol/L)	12.13 ± 4.88	13.96 ± 4.41*	14.83 ± 4.73 [†]
HbA _{1c} (%)	7.7 ± 1.8	8.0 ± 1.5	8.6 ± 1.6 ^{††}
Fasting insulin (pmol/L)	51.2 (4.8~367.7)	51.9 (1.8~283.1)	44.4 (8.4~223.4) ^{††}
PP 2 hour insulin (pmol/L)	266.6 (19.2~2152.5)	194.1 (20.4~1123.1)*	151.0 (14.1~833.4) ^{††}
Fasting C-peptide (μg/L)	1.62 (0.48~5.70)	1.60 (0.61~6.70)	1.41 (0.43~3.27) ^{††}
PP 2 hour C-peptide (μg/L)	4.23 (0.85~14.82)	3.56 (1.27~14.69)*	2.87 (0.94~8.50) ^{††}
Delta insulin (pmol/L)	205.9 (2.9~1972.2)	144.4 (3.4~964.5)*	100.0 (0.5~760.4) ^{††}
Delta C-peptide (μg/L)	2.49 (0.02~10.83)	1.94 (0.05~7.99)*	1.44 (0.08~7.22) ^{††}
M ₀	1.25 (0.25~6.79)	0.99 (0.42~3.99)*	0.92 (0.32~2.83) ^{††}
M ₁	3.13 (-74.00~182.33)	1.86 (-75.20~67.67)*	1.34 (-60.33~53.33) ^{††}
No. of tablet of sulfonylurea	0.33 ± 0.58	0.85 ± 0.65*	0.83 ± 0.84 [†]
No. of tablet of metformin	1.88 ± 1.11	1.65 ± 1.21	1.10 ± 1.24 ^{††}
No. of tablet of voglibose	0.33 ± 0.93	0.50 ± 1.20	0.52 ± 1.13
No. of tablet of TZD	0.04 ± 0.20	0.07 ± 0.26	0.09 ± 0.28
No. of other hypoglycemic agent	0.04 ± 0.34	0.03 ± 0.29	0.08 ± 0.47
insulin user (%)	2.4	2.8	16.0 ^{††}

DM, diabetes mellitus; BMI, body mass index; PP, postprandial; M₀, fasting pancreatic responsiveness; M₁, postprandial pancreatic responsiveness; TZD, thiazolidinedione

Data are expressed as means ± SD

Insulin, C-peptide, M₀ and M₁ values are described as median(minimum~maximum) values

* : P<0.05 between groups (duration of diabetes below 5 year vs. duration of diabetes above 5 year and below 10 year)

† : P<0.05 between groups (duration of diabetes below 5 year vs. duration of diabetes above 10 year)

†† : P<0.05 between groups (duration of diabetes above 5 year and below 10 year vs. duration of diabetes above 10 year)

3. 체질량지수에 따른 임상 양상

체질량지수에 따라 3군으로 나누어 비교시 체질량지수가 30 kg/m²이상인 군에서 여성이 많고 나이가 적고 당뇨병의 유병기간이 짧고 공복 인슐린, 식후 2시간 인슐린, 공복 C-peptide, 식후 2시간 C-peptide, 델타 인슐린, 델타 C-peptide, 공복 췌장의 반응성, 식후 췌장의 반응성치가 높았다. 바이구아나이드 사용량은 많았고 알파글루코시테이즈 억제제의 사용량은 적었다(Table 2).

4. 공복 C-peptide 3등분에 따른 임상 양상

공복 C-peptide에 따라 3군으로 나누어 비교시 공복 C-peptide가 높은 군에서 당뇨병의 유병기간이 짧고 체질량

지수가 크고 공복 인슐린, 식후 2시간 인슐린, 공복 C-peptide, 식후 2시간 C-peptide, 델타 인슐린, 델타 C-peptide, 공복 췌장의 반응성, 식후 췌장의 반응성치가 컸다. 그러나 공복 혈당, 식후 2시간 혈당, 당화 혈색소치는 차이가 없었다. 바이구아나이드 사용량이 많았고 인슐린 사용자의 비율이 적었다(Table 3).

5. 식후 2시간 C-peptide 3등분에 따른 임상 양상

식후 2시간 C-peptide에 따라 3군으로 나누어 비교시 식후 2시간 C-peptide가 높은 군에서 당뇨병의 유병기간이 짧고 체질량지수가 크고 공복 인슐린, 식후 2시간 인슐린, 공복 C-peptide, 식후 2시간 C-peptide, 델타 인슐린, 델타 C-peptide, 공복 췌장의 반응성, 식후 췌장의 반응성치가 컸

Table 2. Clinical Characteristics according to the BMI

BMI (kg/m ²)	BMI < 25	25 ≤ BMI < 30	BMI ≥ 30
N	568	503	99
Age (years)	55.8 ± 10.9	53.9 ± 11.5	50.9 ± 14.4 ^{††}
Sex (female %)	42	41	54 [†]
Duration of DM (years)	5.9 ± 6.9	4.6 ± 5.5	3.6 ± 5.3 [†]
BMI (kg/m ²)	22.8 ± 1.7	27.0 ± 1.4	32.1 ± 2.3
Fasting glucose (mmol/L)	8.27 ± 2.67	8.16 ± 2.53	8.23 ± 2.54
PP 2 hour glucose (mmol/L)	13.39 ± 5.27	12.79 ± 4.61	12.31 ± 4.13
HbA _{1c} (%)	8.1 ± 1.9	7.8 ± 1.6	7.9 ± 1.7
Fasting insulin (pmol/L)	38.3 (4.8~218.5)	55.5 (11.9~367.7)*	91.5 (12.1~275.7) ^{††}
PP 2 hour insulin (pmol/L)	177.0 (14.1~2152.5)	262.7 (25.6~2107.0)*	442.6 (78.1~1845.0) ^{††}
Fasting C-peptide (μg/L)	1.41 (0.43~5.70)	1.68 (0.60~6.70)*	2.03 (0.69~4.29) ^{††}
PP 2 hour C-peptide (μg/L)	3.31 (0.85~8.71)	4.07 (1.03~14.69)*	5.05 (1.53~14.82) ^{††}
Delta insulin (pmol/L)	177.0 (14.1~2152.5)	196.1 (0.5~1972.2)*	353.4 (20.1~1648.2) ^{††}
Delta C-peptide (μg/L)	1.84 (0.02~6.92)	2.26 (0.02~7.99)*	2.92 (0.26~10.83) ^{††}
M ₀	1.01 (0.25~6.79)	1.23 (0.36~3.99)*	1.55 (0.34~3.47) ^{††}
M ₁	1.84 (-75.20~167.00)	2.57 (-65.50~182.33)*	3.97 (-59.00~171.25) ^{††}
No. of tablet of sulfonylurea	0.67 ± 0.71	0.71 ± 0.70	0.61 ± 0.80
No. of tablet of metformin	1.21 ± 1.15	1.87 ± 1.15*	2.23 ± 1.33 [†]
No. of tablet of voglibose	0.68 ± 1.28	0.19 ± 0.73*	0.23 ± 0.80 [†]
No. of tablet of TZD	0.05 ± 0.21	0.08 ± 0.27	0.07 ± 0.25
No. of tablet of other hypoglycemic agent	0.09 ± 0.51	0.01 ± 0.21	0.00 ± 0.00
Insulin user (%)	6.7	3.3	4.0

DM, diabetes mellitus; BMI, body mass index; PP, postprandial; M₀, fasting pancreatic responsiveness; M₁, postprandial pancreatic responsiveness; TZD, thiozolidinedione

Data are expressed as means ± SD

Insulin, C-peptide, M₀ and M₁ values are described as median (minimum~maximum) values

* : $P < 0.05$ between groups (BMI < 25 kg/m² vs. 25 ≤ BMI < 30 kg/m²)

† : $P < 0.05$ between groups (BMI < 25 kg/m² vs. BMI ≥ 30 kg/m²)

†† : $P < 0.05$ between groups (25 ≤ BMI < 30 kg/m² vs. BMI ≥ 30 kg/m²)

다. 또한 공복 혈당, 식후 2시간 혈당, 당화 혈색소치는 낮았다. 설폰 요소제의 사용량이 작았고 인슐린 사용자의 비율이 적었다(Table 4).

6. 당뇨병 유병기간과의 상관관계

나이, 성별, 체질량지수를 보정한 후 당뇨병 유병기간은 공복 인슐린, 식후 2시간 인슐린, 공복 C-peptide, 식후 2시간 C-peptide, 델타 인슐린, 델타 C-peptide, 공복 췌장의 반응성, 식후 췌장의 반응성치와 음의 상관 관계가 있었고 공복 혈당, 식후 2시간 혈당, 당화 혈색소치와는 양의 상관관계를 보였다(Table 5).

7. 당화혈색소와의 상관관계

나이, 성별, 체질량지수를 보정한 후 당화혈색소는 당뇨

병의 유병기간, 공복혈당, 식후 2시간 혈당치와 양의 상관관계를 보였고 식후 2시간 인슐린, 공복 C-peptide, 식후 2시간 C-peptide, 델타 인슐린, 델타 C-peptide, 공복 췌장의 반응성, 식후 췌장의 반응성치와 음의 상관 관계를 보였다(Table 6).

고 찰

제2형 당뇨병은 인슐린저항성이 지속되면서 베타세포가 충분한 인슐린을 분비하지 못할 때 고혈당이 발생한 것으로 췌장의 베타세포의 기능을 평가하는 것은 매우 중요하다.

글루카곤 자극 검사법은 당뇨병 환자에서 인슐린 치료 필요 여부를 평가하기 위하여 인슐린 분비능을 측정할 때 흔히 사용되는 방법중의 하나로²⁰⁾ 식사 부하 검사법과 상관관

Table 3. Clinical Characteristics according to the Tertile of Fasting C-peptide

Fasting c-peptide tertile	tertile 1	tertile 2	tertile 3
N	388	392	390
range	0.43~1.36	1.37~1.86	1.87~6.70
Age (year)	55.1 ± 11.1	55.2 ± 11.5	53.4 ± 12.1
Sex (female %)	49	41	41
DM duration (years)	6.4 ± 7.1	5.4 ± 6.3	3.7 ± 4.9 ^{††}
BMI (kg/m ²)	24.0 ± 2.9	25.5 ± 2.8*	26.8 ± 3.5 ^{††}
Fasting glucose (mmol/L)	8.03 ± 2.79	8.29 ± 2.39	8.34 ± 2.60
PP 2 hour glucose (mmol/L)	13.21 ± 5.32	12.95 ± 4.56	12.96 ± 4.83
HbA _{1c} (%)	8.0 ± 1.9	7.9 ± 1.6	8.0 ± 1.7
Fasting insulin (pmol/L)	27.5 (4.8~143.1)	46.9 (10.8~153.5)*	76.4 (11.8~367.7) ^{††}
PP 2 hour insulin (pmol/L)	142.4 (14.1~1123.1)	211.9 (31.1~1486.1)*	333.8 (25.6~2152.5) ^{††}
Fasting C-peptide (µg/L)	1.10 (0.43~1.36)	1.55 (1.37~1.86)*	2.30 (1.87~6.70) ^{††}
PP 2 hour C-peptide (µg/L)	2.75 (0.85~8.50)	3.60 (1.47~8.96)*	5.18 (2.07~14.82) ^{††}
Delta insulin (pmol/L)	112.8 (2.9~984.5)	162.4 (0.5~1411.9)*	250.2 (0.9~1971.9) ^{††}
Delta C-peptide (µg/L)	1.66 (0.05~7.22)	2.05 (0.02~7.27)*	2.77 (0.02~10.83) ^{††}
M ₀	0.80 (0.25~2.51)	1.14 (0.51~2.53)*	1.70 (0.48~6.79) ^{††}
M ₁	1.58 (-50~102.25)	2.10 (-74.00~176.00)*	3.07 (-75.20~182.33) ^{††}
No. of tablet of sulfonylurea	0.62 ± 0.73	0.74 ± 0.74	0.68 ± 0.67
No. of tablet of metformin	1.28 ± 1.27	1.68 ± 1.14*	1.74 ± 1.20 [†]
No. of tablet of voglibose	0.44 ± 1.11	0.42 ± 1.03	0.43 ± 1.05
No. of tablet of TZD	0.08 ± 0.26	0.06 ± 0.24	0.05 ± 0.23
No. of tablet of other hypoglycemic agent	0.04 ± 0.34	0.04 ± 0.33	0.07 ± 0.45
insulin user (%)	10.1	3.1*	2.1 [†]

DM, diabetes mellitus; BMI, body mass index; PP, postprandial; M₀, fasting pancreatic responsiveness; M₁, postprandial pancreatic responsiveness; TZD, thiazolidinedione

Data are expressed as means ± SD

Insulin, C-peptide, M₀ and M₁ values are described as median(minimum~maximum) values

* : $P < 0.05$ between groups (tertile 1 vs. tertile 2)

† : $P < 0.05$ between groups (tertile 1 vs. tertile 3)

†† : $P < 0.05$ between groups (tertile 2 vs. tertile 3)

계가 좋아²¹⁾ 일상 생활시 췌장의 베타세포 반응을 비교적 잘 예측할 수 있게 한다²²⁾. 그러나 글루카곤 자극 검사법은 정맥 주사를 해야 하는 단점이 있다. 이에 비하여 식사 부하 검사는 가장 생리적인 검사방법으로 췌장의 인슐린 분비능을 측정할 수 있으며 또한 다양한 범위의 췌장의 반응성을 구별하는 것으로 알려져 있다⁵⁾.

설펜요소제의 경우 췌장의 베타세포에 작용하여 인슐린 분비를 증가시키므로 식사 부하 검사 동안 약제의 투여 여부가 식후 C-peptide 농도에 영향을 미칠 가능성이 있으나 Kostinen 등²¹⁾은 설펜 요소제의 일시적 중단 여부가 식후 C-peptide의 결과에 영향을 미치지 않아 식사 부하검사 시행시 설펜요소제를 투여를 중단할 필요가 없다고 보고하였다. 다른 약제들(알파 글루코시테이즈 억제제, thiazolidine-

dione, 바이구아나이드 등)의 경우는 식사 부하 검사시 약제 투여의 일시적 중단 여부가 식후 C-peptide 값에 미치는 영향은 아직 알려져 있지 않다. 그러나 알파 글루코시테이즈 억제제, thiazolidinedione, 바이구아나이드 등은 췌장의 베타세포에 직접 작용하지 않으므로 약제 투여 여부가 본 연구의 결과에 영향을 미칠 가능성은 적다고 생각된다. 또한 3개월간 치료 방법의 변화가 없었던 환자들을 대상으로 하여, 평소처럼 약을 복용하게 한 후 측정된 식후 혈당과 당화혈색소가 매우 밀접한 상관 관계를 가지고 있는 점으로 미루어 보아 본 연구의 방법이 정상시의 식후 인슐린 분비능을 밀접하게 반영한다고 할 수 있다. 그러므로 식사를 전후한 다른 약제들의 복용여부가 본 연구의 결과에 영향을 미칠 가능성은 적다고 생각된다. 그러나 식사 부하 검사 시행시

Table 4. Clinical Characteristics according to the Tertile of PP 2 Hour C-peptide

PP 2 hour C-peptide tertile	tertile 1	tertile 2	tertile 3
N	389	391	390
range	0.85~3.11	3.12~4.48	4.49~14.82
Age (year)	54.2 ± 11.6	55.1 ± 11.2	54.3 ± 12.0
Sex (female %)	44	44	43
DM duration (years)	7.8 ± 7.1	4.9 ± 5.9*	2.8 ± 4.5 ^{††}
BMI (kg/m ²)	24.2 ± 3.0	25.4 ± 3.0*	26.6 ± 3.4 ^{††}
Fasting glucose (mmol/L)	9.14 ± 3.01	8.04 ± 2.39*	7.48 ± 2.03 ^{††}
PP 2 hour glucose (mmol/L)	14.21 ± 5.60	12.83 ± 4.72*	12.12 ± 4.10 [†]
HbA _{1c} (%)	8.6 ± 1.9	7.8 ± 1.7*	7.5 ± 1.5 ^{††}
Fasting insulin (pmol/L)	32.9 (4.8~153.5)	46.7 (10.4~367.7)*	67.0 (11.8~283.1) ^{††}
PP 2 hour insulin (pmol/L)	108.9 (14.1~479.1)	226.0 (42.8~790.0)*	415.9 (46.0~2152.5) ^{††}
Fasting C-peptide (µg/L)	1.23 (0.43~2.91)	1.56 (0.67~3.91)*	2.12 (0.82~6.70) ^{††}
PP 2 hour C-peptide (µg/L)	2.43 (0.85~3.11)	3.74 (3.12~4.48)*	5.63 (4.49~14.82) ^{††}
Delta insulin (pmol/L)	70.6 (0.5~384.5)	170.8 (5.3~619.2)*	344.0 (3.6~1972.2) ^{††}
Delta C-peptide (µg/L)	1.09 (0.02~2.42)	2.10 (0.02~3.51)*	3.67 (0.99~10.83) ^{††}
M ₀	0.79 (0.25~2.53)	1.15 (0.41~3.12)*	1.58 (0.48~6.79) ^{††}
M ₁	1.05 (-65.50~50.67)	2.06 (-74.00~167.00)*	4.23 (-75.20~182.33) ^{††}
No. of tablet of sulfonylurea	0.71 ± 0.76	0.72 ± 0.73	0.41 ± 0.62 ^{††}
No. of tablet of metformin	1.38 ± 1.33	1.71 ± 1.11	1.70 ± 1.14
No. of tablet of voglibose	0.45 ± 1.07	0.49 ± 1.14	0.34 ± 0.96
No. of tablet of TZD	0.06 ± 0.23	0.07 ± 0.25	0.07 ± 0.25
No. of tablet of other hypoglycemic agent	0.03 ± 0.31	0.02 ± 0.24	0.11 ± 0.56
insulin user (%)	12.1%	2.0%*	1.0% [†]

DM, diabetes mellitus; BMI, body mass index; PP, postprandial; M₀, fasting pancreatic responsiveness; M₁, postprandial pancreatic responsiveness; TZD, thiozolidinedione

Data are expressed as means ± SD

Insulin, C-peptide, M₀ and M₁ values are described as median(minimum~maximum) values

* : $P < 0.05$ between groups (tertile 1 vs. tertile 2)

† : $P < 0.05$ between groups (tertile 1 vs. tertile 3)

†† : $P < 0.05$ between groups (tertile 2 vs. tertile 3)

각각의 약제들의 일시적 중단 여부가 식후 C-peptide 값에 어떤 영향을 미치는 지에 대하여는 앞으로 연구가 필요하리라 생각된다.

베타세포의 기능을 평가하는데 혈청 인슐린 및 C-peptide 농도를 이용할 수 있다. 인슐린 농도를 측정하는 것은 현재 인슐린 치료를 받고 있지 않는 환자에서 췌장의 기능을 평가하기 위하여 흔히 사용되는 방법이다. 그러나 인슐린 농도만을 베타세포의 기능을 평가하는 방법으로 사용하는 데는 몇 가지 제한점이 있다. 인슐린은 췌장에서 분비된 후 간에서 약 50% 가량이 제거되고(first pass effect), 생리적인 환경하에서 말초에서 제거율의 변화가 많고, 인슐린에 대한

항체가 존재하는 경우엔 정확한 평가를 할 수 없고, 외부에서 주사한 인슐린과 췌장에서 분비된 인슐린을 구별할 수 없다는 단점이 있다. 이에 비해 C-peptide는 췌장에서 인슐린과 같은 양(molar)이 분비되며, 인슐린과는 달리 간에서의 처음통과효과(first pass effect)가 거의 없고²³⁻²⁵⁾, C-peptide의 혈청 농도와 혈당 농도의 변화가 있어도 말초에서의 제거율이 일정하며²⁶⁻²⁷⁾, 정상적인 생리적인 조건에서 C-peptide의 평균 제거율이 일정하다²⁸⁾. 그러므로 베타세포 기능의 지표로 C-peptide를 사용하는 것이 인슐린을 사용하는 것보다 더 정확할 것이다.

UKPDS³⁾에서 식사와 운동만으로 치료한 군에서 HOMA

Table 5. Partial Pearsons Correlation Coefficiency between Duration of Diabetes and other Parameters after Controlling Age, Sex and BMI

	Correlation efficiency (\bar{y})	<i>P</i> value
Fasting glucose	0.221	< 0.001
PP 2 hour glucose	0.197	< 0.001
Hba1c	0.168	< 0.001
Fasting insulin	-0.063	0.049
PP 2 hour insulin	-0.290	< 0.001
Fasting C-peptide	-0.093	0.003
PP 2 hour C-peptide	-0.290	< 0.001
Delta insulin	-0.284	< 0.001
Delta C-peptide	-0.294	< 0.001
M ₀	-0.229	< 0.001
M ₁	-0.276	< 0.001

BMI, body mass index; PP, postprandial; M₀, fasting pancreatic responsiveness; M₁, postprandial pancreatic responsiveness

Table 6. Pearsons Correlation Coefficiency between HbA_{1c} and other Parameters

	Correlation efficiency (\bar{y})	<i>P</i> value
Fasting glucose	0.702	< 0.001
PP 2 hour glucose	0.707	< 0.000
Duration of DM	0.168	< 0.001
Fasting insulin	-0.012	0.704
PP 2 hour insulin	-0.298	< 0.001
Fasting C-peptide	0.087	0.007
PP 2 hour C-peptide	-0.271	< 0.001
Delta insulin	-0.312	< 0.001
Delta C-peptide	-0.355	< 0.001
M ₀	-0.399	< 0.001
M ₁	-0.537	< 0.001

DM, diabetes mellitus; BMI, body mass index; PP, postprandial; M₀, fasting pancreatic responsiveness; M₁, postprandial pancreatic responsiveness

법으로 측정된 인슐린 분비능이 지속적으로 감소함을 보고하였고, 설폰요소제 등으로 치료시 일시적으로 인슐린 분비가 촉진되어 인슐린 분비능이 증가되는 것으로 보이나 지속적인 관찰시 인슐린 분비능이 점진적으로 감소함을 보고하였다. 이는 본 연구에서 공복시 췌장 베타세포의 기능을 나타내는 공복 C-peptide, 공복 췌장의 반응성이 당뇨병의 유병기간이 증가함에 따라 감소를 보인 것과 일치한다. 또한 Haupt 등¹⁵⁾이 당뇨병의 유병기간이 증가함에 따라 공복 C-peptide가 감소한다고 보고한 것과는 일치한다.

제1형 당뇨병 환자를 대상으로 한 DCCT (Diabetes Control and Complications Trial)²⁹⁾ 연구에 의하면 18세 이후에 제1형 당뇨병을 진단받은 2,432명의 환자 중 당뇨병의 유병기간이 1~5년 이내의 환자의 경우 혼합 음식에 의하여 자극된 C-peptide 치가 0.2 nmol/L 이상인 경우가 48%, 0.5 nmol/L 이상인 경우가 15%인 반면에 당뇨병의 유병기간이

5~15년 사이의 환자의 경우는 혼합 음식에 의하여 자극된 C-peptide 치가 0.2 nmol/L 이상인 경우가 8%, 0.5 nmol/L 이상인 경우가 2%로 보고하였다²⁹⁾. 이는 인슐린 분비능이 절대적으로 감소되어 있는 제1형 당뇨병 환자에서도 식사에 의해 자극된 인슐린 분비능이 당뇨병의 유병기간이 증가함에 따라 감소함을 의미한다.

Di Bonito 등³⁰⁾은 35세 미만의 54예를 대상으로 3년 이상 전향적인 연구를 시행하여 자극 후 C-peptide 농도가 낮은 경우 인슐린 치료를 필요로 하게 되는 경우가 많다고 보고하여 자극 후 C-peptide 농도가 인슐린 치료의 예측 지표가 될 수 있다고 하였다.

식후 C-peptide는 당뇨병 환자뿐만 아니라 당뇨병 고위험군의 예후 판정에 있어서도 매우 중요하다. Schatz 등³¹⁾은 제1형 당뇨병의 고위험군인 26명의 환자에서 제1형 당뇨병을 예방하기 위한 목적으로 인슐린을 사용하며 추적 관

찰한 결과 경구 당부하검사 및 식사부하검사에서 최대 C-peptide와 C-peptide 곡선하면적(Area under the curve)이 감소되지 않는 군이 제1형 당뇨병으로 진행하지 않았으며 이는 당뇨병 전의 단계에서도 C-peptide 생산의 유지가 임상적인 질병으로 진행하지 않음을 나타내며, 제1형 당뇨병 예방을 위한 치료에 대한 반응을 예측하는 새로운 표지자(surrogate)로 역할을 할 수 있다고 보고하였다. 이러한 점들로 미루어 보아 식후 C-peptide는 당뇨병의 고위험군, 제1형 당뇨병 뿐만 아니라 제2형 당뇨병에서도 당뇨병 진행 정도의 표지인자로 사용될 수 있을 것으로 생각된다.

Albarrak 등¹⁴⁾은 처음 제2형 당뇨병을 진단받은 환자에서 공복시 췌장의 반응성은 정상인에 비해 50% 감소되었으나 식후 췌장의 반응성은 정상인에 비해 80% 감소되어 있어 제2형 당뇨병의 초기부터 공복시의 췌장의 반응성 감소보다 식후의 췌장의 반응성의 감소가 더욱 현저하게 나타남을 보고하였다. 본 연구에서 당뇨병의 유병기간이 증가함에 따라 공복 C-peptide, 식후 2시간 C-peptide, 델타 C-peptide, 공복 췌장의 반응성, 식후 췌장의 반응성이 모두 감소하였으며 특히 식후 2시간 C-peptide, 델타 C-peptide, 식후 췌장의 반응성이 더욱 현저하게 감소함을 알 수 있었다. 이러한 점으로 미루어 볼 때 제2형 당뇨병의 초기뿐만 아니라 제2형 당뇨병의 진행 과정에도 식후 췌장의 반응성 감소가 공복시의 췌장의 반응성 감소보다 더욱 현저하게 나타남을 알 수 있었다.

제1형 당뇨병 환자들을 대상으로 한 연구³²⁾에서 혼합음식 자극 후 C-peptide가 0.2 nmol/L 초과인 환자들은 자극 후 C-peptide가 0.2 nmol/L 이하인 환자에 비하여 공복 및 식후 혈당, 당화 혈색소치가 낮았다. 혼합 음식 자극 후 C-peptide 농도가 0.1 nmol/L에서 0.2 nmol/L이하인 환자들도 혼합 음식 자극 후 0.1 nmol/L이하인 군에 비하여 적은 용량의 인슐린을 사용하여도 비슷한 정도의 혈당 조절이 가능하였다. 즉 인슐린 분비능이 절대적으로 감소되어 있는 제1형 당뇨병 환자에서도 식후 최대 C-peptide 농도가 혈당 조절에 중요함을 알 수 있었다. 이는 본 연구에서도 식후 2시간 C-peptide가 당화 혈색소와 연관 관계를 보인 것과 일치한다.

Albarrak 등¹⁴⁾이 처음 당뇨병을 진단받은 65명의 환자들을 대상으로 한 연구 결과 식후 췌장의 반응성이 당화 혈색소와 가장 밀접한 연관 관계를 보인다고 보고하였다. 본 연구에서 당화 혈색소는 공복 췌장의 반응성 및 식후 췌장의 반응성과 밀접한 상관관계를 보였다. 특히 식후 췌장의 반응성과 밀접한 상관 관계를 보였다. 이러한 결과는 당뇨병을 처음 진단받은 환자들뿐만 아니라 당뇨병의 유병 기간이 다양한 환자들에서도 식후 췌장의 반응성이 혈당 조절과 가장 밀접하게 연관되어 있다는 것을 의미한다고 할 수 있다.

Haupt¹⁵⁾ 등의 연구에서는 당화혈색소치와 식후 1시간

C-peptide가 연관성을 보였을 뿐 아니라 공복시 C-peptide도 연관성을 보였다. 또한 본 연구에서도 나이, 성별, 체질량지수를 보정한 후 공복시 C-peptide, 공복 췌장의 반응성과 당화혈색소치와 연관성을 보였다.

본 연구에서는 공복 및 식후 2시간 C-peptide치를 정상인과 비교하지는 못하였다. 그러나 Hovorka 등⁵⁾에 의하면 정상인의 경우 식사 후 C-peptide가 60분에 최고로 증가하였다가 그 이후로는 감소하지만, 제2형 당뇨병의 환자의 경우 식후 2시간에도 C-peptide가 증가된 상태가 유지되어 있었다. 그러므로 한국인 정상인에서 식사 부하 검사 시행 후 2시간에 C-peptide를 측정하는 경우, 1시간 내외에 최고로 증가하였다가 이미 감소된 C-peptide를 측정하게 될 가능성이 매우 크다. 따라서 식후 2시간 C-peptide 값을 정상인과 제2형 당뇨병 환자에서 비교하는 것은 적절하지 않다고 생각된다. 그러나 한국인 정상인과 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 식사 부하 검사 후의 혈당, 인슐린 및 C-peptide 농도가 최대 증가하는 시간, 공복 및 식후 췌장의 반응성에 대한 연구가 추후 필요하리라 생각된다.

본 연구는 단면조사 연구라는 제한점을 가지고 있으나 비교적 많은 수의 제2형 당뇨병 환자들을 대상으로 음식 부하 검사로 측정된 인슐린 분비능과 당뇨병의 유병기간, 혈당조절의 정도의 관계에 대한 연관성을 밝히는 연구이었다. 본 연구를 통해 공복시의 인슐린 분비능, 식후 인슐린 분비능이 당뇨병의 유병기간이 경과함에 따라 감소하고 특히 식후 인슐린 분비능이 더욱 현저하게 감소함을 알게 되었다. 또한 식후 췌장의 반응성이 공복 췌장의 반응성에 비하여 혈당 조절에 큰 영향을 미친다는 사실을 알게 되었다. 향후 전향적인 연구를 통해 인슐린 분비능 장애의 경과를 추적해 보는 연구가 이어져야 할 것으로 생각된다.

요 약

연구배경: 췌장 베타세포의 반응성의 감소는 제2형 당뇨병과 연관되어 있다. 식후 인슐린의 결핍이 공복혈당, 당화혈색소, 식사에 의한 췌장의 반응성과 밀접하게 관련되어 있다. 그러나 식후 췌장의 반응성을 평가한 대부분의 연구들은 적은 수의 제2형 당뇨병 환자들만을 대상으로 하였다는 제한점을 가지고 있다. 본 연구의 목적은 다양한 유병기간을 가지는 많은 수의 한국인 제2형 당뇨병 환자들을 대상으로 공복 및 식후 인슐린 분비능과 당뇨병의 유병기간, 체질량지수 및 혈당 조절과의 관계에 대하여 평가하는 것이었다.

방법: 제2형 당뇨병 환자 1,170명(남자 662명, 여자 508명, 나이 54.6 ± 1.6세, 당뇨병의 유병기간 5.2 ± 6.3세, 체질량지수 25.3 ± 3.3 kg/m²)을 대상으로 공복 혈당, 인슐린, C-peptide, 당화 혈색소, 체질량지수, 식후 2시간 혈당, 인슐

린, C-peptide를 측정하였다. 또한 델타 인슐린, 델타 C-peptide, 공복 췌장의 반응성(M₀), 식후 췌장의 반응성(M₁)을 계산하였다. 환자들의 당뇨병의 유병기간, 체질량지수, 공복 C-peptide, 식후 C-peptide에 따라 각각 3군으로 나누었다. 나이, 성별, 체질량지수를 보정한 후 당뇨병의 유병기간 및 당화혈색소와 다른 지표들과의 연관관계를 분석하였다.

결과: 당뇨병의 유병기간이 10년 이상인 군에서 나이가 많았고 체질량지수, 공복 C-peptide, 식후 C-peptide, 델타 C-peptide, 공복 췌장의 반응성, 식후 췌장의 반응성치가 낮았으나 공복혈당, 식후 2시간 혈당, 당화혈색소치가 높았다. 공복 C-peptide에 따라 3군으로 나누어 비교시 공복 혈당, 식후 2시간 혈당, 당화 혈색소치는 차이가 없었다. 식후 C-peptide에 따라 3군으로 나누어 비교시 식후 C-peptide가 높은 군에서 공복 혈당, 식후 혈당, 당화 혈색소치는 낮았다. 나이, 성별, 체질량지수를 보정한 후 당뇨병 유병기간은 공복 C-peptide, 식후 C-peptide, 델타 C-peptide, 공복 췌장의 반응성, 식후 췌장의 반응성과 음의 상관 관계가 있었고 공복 혈당, 식후 혈당, 당화 혈색소와 양의 상관관계를 보였다. 나이, 성별, 체질량지수를 보정한 후 당화 혈색소는 당뇨병의 유병기간, 공복혈당, 식후 혈당과 양의 상관관계를 보였고 공복 C-peptide, 식후 C-peptide, 델타 C-peptide, 공복 췌장의 반응성, 식후 췌장의 반응성과 음의 상관 관계를 보였다.

결론: 당뇨병의 유병기간이 경과할수록 공복 및 식후 인슐린 분비가 감소하였으며 특히 식후 인슐린 분비의 감소가 더욱 현저하였다. 한국인 제2형 당뇨병에서 공복 췌장의 반응성보다 식후 췌장의 반응성이 혈당 조절을 예측하는데 더 중요한 인자일 수 있다.

참 고 문 헌

1. DeFronzo RA: *Pathogenesis of type 2 diabetes: Metabolic and molecular complications for identifying diabetes genes. Diabet Rev 5:177-269, 1997*
2. Boutati EI, Raptis SA: *Postprandial hyperglycaemia in type 2 diabetes: pathophysiological aspects, teleological notions and flags for clinical practice. Diabetes Metab Res Rev 20(Suppl. 2):S13-S23, 2004*
3. UK Prospective Diabetes Study Group: *UK prospective diabetes study 16: overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. Diabetes 44:1249-58, 1995*
4. Matthews DR, Kosker JP, Rudenski AS, Nalor BA, Treacher DF, Turner RC: *Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fas-*

- ting plasma glucose and insulin concentration in man. Diabetologia 28:412-9, 1985*
5. Hovorka R, Chassin L, Luzio SD, Playle R, Owens DR: *Pancreatic β -cell responsiveness during meal tolerance test: model assessment in normal subjects and subjects with newly diagnosed noninsulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 83:744-50, 1998*
6. Borona E, Calcaterra F, Lombardi S, Bonfante N, Formentini G, Bonadonna RC, Muggeo M: *Plasma glucose levels throughout the day and HbA1c interrelationships in type 2 diabetes. Diabetes Care 24:2023-9, 2001*
7. Avignon A, Radauceanu A, Monnier L: *Nonfasting plasma glucose is a better marker of diabetic control than fasting plasma glucose in type 2 diabetes. Diabetes Care 20:1822-6, 1997*
8. Bouma M, Dekker JH, de Sonnaville JJ, Van der Does FE, de Vries H, Kriegsman DM, Kostense PJ, Heine RJ, van Eijk JT: *How valid is fasting plasma glucose as a parameter of glycemic control in non-insulin-using patients with type 2 diabetes? Diabetes Care 22:904-7, 2004*
9. Verges B: *The impact of regulation of postprandial glucose in practice. Diabetes Metab 25:22-5, 1999*
10. Soonthornun S, Rattaransarn C, Leelawattana R, Seta-suban W: *Postprandial plasma glucose: a good index of glycemic control in type 2 diabetic patients having near-normal fasting glucose levels. Diabetes Res Clin Pract 46:23-7, 1999*
11. de Veciana M, Major CA, Morgan MA, Asrat T, Toohey JS, Lien JM, Evans AT: *Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. N Eng J Med 333:1237-41, 1995*
12. Feinglos MN, Thacker CH, English J, Bethel MA, Lane JD: *Modification of postprandial hyperglycemia with insulin lispro improves glucose control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 20:1539-42, 1997*
13. Bastyr EJ III, Stuart CA, Brodows RG, Schwartz S, Graf CJ, Zagar A, Robertson KE: *Therapy focused on lowering postprandial glucose, not fasting glucose, may be superior for lowering HbA1c. IOEZ study group. Diabetes Care 23:1236-41, 2000*
14. Albarrak AI, Luzio SD, Chassin LJ, Playle RA, Ow-

- ens DR, Hovorka R: *Associations of glucose control with insulin sensitivity and pancreatic β -cell responsiveness in newly presenting type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 87:198-203, 2002*
15. Haupt E, Haupt A, Herrmann R, Benecke-Timp A, Vogel H, Walter C: *The KID Study V: the natural history of type 2 diabetes in younger patients still practicing a profession. Heterogeneity of basal and reactive C-peptide levels in relation to BMI, duration of disease, age and HbA1c. Exp Clin Endocrinol Diabetes 107:236-43, 1999*
16. Mari A, Schmitz O, Gastaldelli A, Oestergaard T, Nyholm B, Ferrannini E: *Meal and oral glucose tolerance tests for assessment of β -cell function: modeling analysis in normal subjects. Am J Physiol Endocrinol Metab 283:E1159-E66, 2002*
17. 민한기: 한국인 당뇨병의 임상적 특성. *당뇨병 16:163-74, 1992*
18. Kim SW, Moon SJ, Popkin BM: *The nutrition transition in South Korea. Am J Clin Nutr 71:44-53, 2000*
19. 송기호, 장상아, 안유배, 한제호, 유순집, 윤건호, 차봉연, 이광우, 손호영, 강성구: 인슐린 비의존형 당뇨병 환자에서 C-peptide의 장기적인 추적관찰. *당뇨병 20:387-94, 1996*
20. Madsbad S, Krarup T, McNiar P, Christinansen C, Faber OK, Transbøl I, Binder C: *Practical clinical value of the C-peptide response to glucagons stimulation in the choice of treatment in diabetes mellitus. Acta Med Scand 210:153-6, 1981*
21. Kostinen PJ, Viikari JSA, Irjala KMA: *Glucagon-stimulated and postprandial plasma C-peptide values as measures of insulin secretory capacity. Diabetes Care 11:318-22, 1988*
22. Faber OK, Binder C: *C-peptide response to glucagon A test for the residual β -cell function in diabetes mellitus. Diabetes 26:605-10, 1977*
23. Polonsky KS, Jaspan J, Pugh W, Cohen D, Schneider M, Schwartz T, Moossa AR, Tager H, Rubenstein AH: *Metabolism of C-peptide in the dog: in vivo demonstration of the absence of hepatic extraction. J Clin Invest 72:1114-23, 1983*
24. Polonsky KS, Pugh W, Jaspan JB, Cohen DW, Karrison T, Tager HS, Rubenstein AH: *C-peptide and insulin secretion: relationship between peripheral concentration of C-peptide and insulin and their secretion rates in the dog. J Clin Invest 74:1821-9, 1984*
25. Bratusch-Marrain PR, Waldhausl WK, Gasic S, Hofer A: *Hepatic disposal of biosynthetic human insulin and porcine proinsulin in humans. Metabolism 33:151-7, 1984*
26. Licinio-Paizao J, Polonsky KS, Given BD, Pugh W, Ostrega D, Frank BF, Rubenstein AH: *Ingestion of a mixed meal does not affect the metabolic clearance rate of biosynthetic human C-peptide. J Clin Endocrinol Metab 63:401-3, 1986*
27. Gumbiner B, Polonsky KS, Beltz WF, Griver K, Wallace P, Brechtel G, Henry RR: *Effects of weight loss and reduced hyperglycemia on the kinetics of insulin secretion in obese non-insulin dependent diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 70:1594-602, 1990*
28. Polonsky KS, Licinio-Paixao J, Given BD, Pugh W, Rue P, Galloway J, Karrison T, Frank B: *Use of biosynthetic human C-peptide in the measurement of insulin-secretion rates in normal volunteers and type I diabetic patients. J Clin Invest 77:98-105, 1986*
29. Palmer JP, Fleming GA, Greenbaum CJ, Herold KC, Jansa LD, Kolb H, Lachin JM, Polonsky KS, Pozzilli P, Skyler JS, Steffes MW: *C-peptide is the appropriate outcome measure for type 1 diabetes clinical trials to preserve β -cell function. Report of an ADA workshop, 21-22 october 2001. Diabetes 53:250-64, 2004*
30. Di Bonito P, De Bellis A, Capaldo B, Turco S, Coligliano G, Pace E, Bizzarro A: *Soluble CD8 antigen, stimulated C-peptide and islet cell antibodies are predictors of insulin requirement in newly diagnosed patients with unclassifiable diabetes. Acta Diabetol 33:220-4, 1996*
31. Schatz D, Cuthbertson D, Atkinson M, Salzler MC, Winter W, Muir A, Silverstein J, Cook R, Maclaren N, She JX, Greenbaum C, Krischer J: *Preservation of C-peptide secretion in subjects at high risk of developing type 1 diabetes mellitus - a new surrogate measure of non-progression? Pediatric Diabetes 5:72-9, 2004*
32. The DCCT Research Group: *Effects of age, duration and treatment of insulin-dependent diabetes mellitus on residual beta-cell function: observations during eligibility testing for the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). J Clin Endocrinol Metab 65:30-6, 1997*