

## 제 2형 당뇨병 환아에서 동반된 중증 당뇨병성 케톤산증 1례

선린병원 소아청소년과

유재성 · 진현주 · 고준태 · 강호석

## A Case of Severe Diabetic Ketoacidosis in a Child with Type 2 Diabetes

Jaesung Yu, M.D., Hyunju Jin, M.D., Joontae Ko, M.D. and Hoseok Kang, M.D.

Department of Pediatrics, Sunlin Hospital, Pohang, Korea

Ketosis-prone diabetes includes heterogeneous disease groups characterized by provoked or unprovoked ketoacidosis (ketosis), with a typical phenotype of autoimmune type 1 diabetes. As the incidence of obesity and type 2 diabetes is universally increasing, the rate of type 2 diabetes in diabetic ketoacidosis in children and adolescents is expected to increase rapidly. The clinical presentation of atypical ketoacidosis with type 2 diabetes has been reported mostly in adults. We recently experienced a case of a 10-year-old obese girl with new-onset type 2 diabetes who initially presented with severe diabetic ketoacidosis, and introduce it with literature reviews. (*J Korean Soc Pediatr Endocrinol* 2010;15:46-50)

**Key Words:** Diabetes mellitus, type 2; Ketosis

## 서론

당뇨병성 케톤산증은 심한 탈수와 전해질 불균형을 특징으로 하는 당뇨병의 급성 대사 합병증으로 제1형과 제2형 당뇨병 모두에서 일어날 수 있다<sup>1)</sup>. 제2형 당뇨병은 과거에는 소아에서 발생하는 당뇨병의 5% 미만을 차지하였으나 최근 경제 발전과 식이 습관의 변화로 비만증이 크게 증가함으로써 최근 보고들에 의하면 2001년부터 2008년까지 새로 진단된 당뇨병 중 20%가 제2형 당뇨병일 정도로 유병율이 증가하였고 이들 중 53%에서 과체중 및 비만과 관련이 있다고 하였다<sup>2)</sup>. 1982년부터 2002년까지 당뇨병성 케톤산증으로 입원한 성인 217명을 대상으로 한 연구에서 매년 당뇨병성 케톤산증 환자가 빠르게 증가하고 있고 1996년 이후부터 ketosis-prone 제 2형 당뇨병이 증가가 예상된다고 보고하였다<sup>3)</sup>. 국내에 ketosis-prone diabetes (KPD)로 진단된 성인을 대상으로 한 여러 연구가 있지만 아직까지 소아청소년을 대상으로 하는

비전형적인 케톤산증에 대해 연구는 없었다<sup>4,5)</sup>. 저자는 중증 당뇨병성 케톤산혈증으로 발현한 제2형 당뇨병 10세 여아 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증례 1

**환 아:** 우○○, 14세, 여아

**주 소:** 의식저하

**현병력:** 최근 1주일간 8 kg의 체중 감소와 다음, 다뇨가 있었고 내원 3일 전부터 하루 5-6회의 구토, 내원 당일 의식저하가 있어 본원 응급실로 내원함.

**과거력:** 특이사항 없음.

**가족력:** 어머니가 제2형 당뇨병으로 약물 치료 중.

**진찰 소견:** 내원 시 신장 153 cm (97 백분위수 이상), 체중 82 kg (97 백분위수 이상), 체질량지수 35 kg/m<sup>2</sup> (97 백분위수 이상)였다. 비만 체형이었고 목, 겨드랑이와 사타구니에 흑색 극세포증이 있었다. 혈압은 160/80 mmHg, 맥박 수 180회/분, 호흡수 32회/분, 체온은 36.5°C이었다. 의식은 혼수 상태였고, 동공 대광 반사는 있었다. 환아의 호흡에서 과일 냄새가 났고 혀는 심한 탈수 소견을 보였다. 흉부 진찰에서 빈맥, 빈 호흡 외에 특이소견 없었다.

Received: 30 December, 2010, Revised: 29 March, 2011

Accepted: 14 April, 2011

Address for correspondence: Hoseok Kang, M.D.

Department of Pediatrics, Sunlin Hospital, Daesin-dong, Buk-gu, Pohang 791-704, Korea

Tel: +82,54-245-5471, Fax: +82,54-245-5464

E-mail: hskang@rocketmail.com

**검사실 소견:** 생화학검사상 혈청 포도당 1,231 mg/dL, 나트륨 165 mmol/L (교정 나트륨 183 mmol/L), 칼륨 3.8 mmol/L, 염소 121 mmol/L, 유효 오스몰 농도는 398 mOsm/kg H<sub>2</sub>O, 혈액요소질소 61.6 mg/dL, 크레아티닌 2.3 mg/dL, C-반응성 단백질 9.65 mg/dL이었다. 중성지방/콜레스테롤은 415/188 mg/dL, 칼슘/인은 11.0/5.4 mg/dL였다. 인슐린 항체, 항체도 세포항체, 항 glutamic acid decarboxylase (GAD) 항체는 모두 음성이고 당화혈색소는 10.8%, C-펩티드는 3.3 ng/mL, 인슐린은 1.5 µU/mL였다. 동맥혈 가스 검사에서 pH 6.94, PCO<sub>2</sub> 22 mmHg, PO<sub>2</sub> 202 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 4.7 mM/L, Anion Gap 39.3 mM/L이었고, 소변 검사에서 단백(2+), 당(4+), 케톤(2+) 소견을 보였다. 심전도 검사에서 분당 180회의 동성 빈맥이 관찰되었고 흉부 X-선 검사에서 이상 소견은 없었다.

**치료 및 경과:** 환자는 당뇨병성 케톤산혈증, 동반된 고혈당성 고삼투압 상태, 중증 탈수 추정하에 1시간 동안 1L의 생리식염수를 공급하였다. 혈압은 100/60 mmHg이지만 맥박수가 220회/분 이상으로 보이고 호흡수가 감소하고 청색증이 보여 기관 삽관 후 12유도 심전도를 시행하였다(Fig. 1). 상실성 빈맥과 심실 빈맥의 정확한 감별이 어려워 우선 adenosine을 정주하였다. adenosine 6 mg 2회와 12 mg 1회 투여 후 정상 동리듬 전환에 실패하여 전기적 동시성 심조율전환(synchronized DC cardioversion)을 100 J 3회, 200 J 1회 실시 및 amiodarone 300 mg을 20분간 정주하였다. 정상 동리듬으로 전환되었고 호흡은 기계호흡 없이 기도 확보만 한 상태로 유지하였다. 생리식염수 공급 처음 30분 동안 소변 배출이 없어 furosemide 240 mg을 정주하였고 그 후 소변량이 시간당 1.0 mL/kg 이상 유지되었다. 생리식염수에서 0.45% 식염수로 전환하였고 인슐린과 칼륨을 시간당 0.1 U/kg과 0.1 meEq/kg로 각각 정맥 주입하기 시작했다. 12시간 후 39.0°C의 발열, 동성 빈맥, 저혈압, 핏노가 있어 ceftriaxone 4 g/day와 dopamine 8 µg/kg/min 정주를 시작하였다. 내원 1일째 환

자 생체 징후는 발열 외에는 안정되었고 검사 소견으로 혈청 pH 7.35로 산혈증은 개선되었고, 혈청 나트륨 151 mmol/L (교정 나트륨 156 mmol/L), 칼륨 2.6 mmol/L, 크레아티닌 1.6 mg/dL, 포도당 412 mg/dL, 유효 오스몰 농도는 324 mOsm/kgH<sub>2</sub>O로 호전되었다. 의식은 기면 상태로 이름을 부르면 반응하였고 호흡수 유지되어 기관내 튜브를 제거하였다. 내원 2일째 발열은 계속되었으나 혈압은 정상 수치를 보여 dopamine 용량을 5 µg/kg/min으로 낮추었다. 혈청 나트륨 152 mmol/L, 칼륨 2.3 mmol/L, C-반응성 단백질 27.4 mg/dL이었다. 내원 3일째 짧은 단어를 말하는 등 의식 상태 호전 보여 비위관 영양을 시작하였다. 소변량은 시간당 1.0 mL/kg 이상 유지되어 dopamine 정주를 중지하였다. 혈청 나트륨 148 mmol/L, 칼륨 2.7 mmol/L, C-반응성 단백질 19.9 mg/dL이었고 혈액, 소변 배양 결과는 음성이었다. 내원 4일째 발열 호전 보이고 정상 수준의 의식 회복이 있었고 당뇨 식이를 시작하였다. 내원 7일째 일반 병실로 전실하였고 입원 중 식이 조절, 피하 인슐린 주사 투여와 metformin 500 mg bid 복용으로 혈당을 유지하였다. 내원 10일째 공복 혈당과 C-펩티드는 각각 193 mg/dL과 1.1 ng/mL이었고 내원 14일째 퇴원하였다.

## 고 찰

당뇨병성 케톤산증은 절대적인 혹은 상대적인 인슐린 결핍과 증가된 길항호르몬의 상호작용으로 인한 심한 탈수와 전해질 불균형을 특징으로 하는 치명적인 급성 대사 합병증이다<sup>1)</sup>. 미국 질병통제예방센터(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)는 당뇨병성 케톤산증으로 입원한 환자는 2005년 기준 입원한 당뇨병 환자 1000명당 7.4명에 해당하며 1980년에 6만2천명에서 2005년 12만명으로 약 2배 증가하였다고 보고하였다<sup>6)</sup>.

국내에서는 아직 대규모 역학보고가 없지만 Ko 등<sup>3)</sup>과 Lee

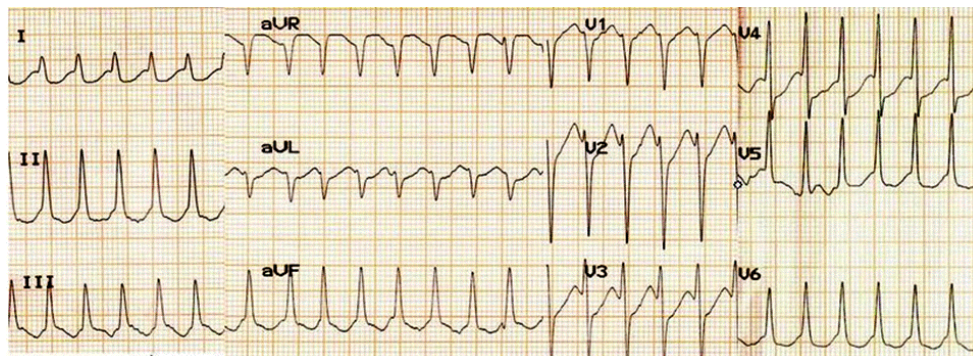


Fig. 1. Electrocardiogram showing 200/min of regular rhythm, a slight widening of the QRS duration, and suspected atrioventricular (AV) dissociation.

등<sup>4)</sup>의 보고에 의하면 1982년부터 2002년까지 20년간 당뇨병성 케톤산증이 약 7배 증가하였고 2000년부터 2005년까지의 연구에서도 입원 환자가 매년 증가함을 보이고 있다. 두 보고에서 특이할 만한 사항은 제2형 당뇨병이 당뇨병성 케톤산증에서 차지하는 비율(44.8%)과 당뇨병성 케톤산증이 당뇨병의 첫 임상 발현인 경우(15.3-31.3%)가 성인을 대상으로 한 연구이지만 상당히 높다는 점이다. 당뇨병성 케톤산증 발생으로 당뇨병이 처음 진단된 51명의 환자를 대상으로 연구한 Jang 등<sup>5)</sup>의 연구에서는 미국당뇨병학회(American Diabetes Association, ADA)와 세계보건기구(World Health Organization, WHO)의 분류<sup>7)</sup>에 해당하지 않는 전격성 제1형 당뇨병(fulminant type 1 diabetes)과 ketosis-prone 제2형 당뇨병의 형태가 전체 당뇨병성 케톤산증 환자에서 41.1%를 차지한다고 하였다. 기존의 연구가 성인을 대상으로 한 반면에 당뇨병성 케톤산증으로 입원한 소아청소년을 대상으로 한 서 등<sup>8)</sup>의 연구에서는 제2형 당뇨병이 3.2%를 차지하였고 당뇨병의 과거력이 없이 처음 진단된 경우가 54.8%를 차지하였다. 소아청소년에 대한 서구의 연구에서는 당뇨병 처음 진단 시 당뇨병성 케톤산증 유병율이 26-67%로 다양하게 보고하였고 미국의 가장 최근 연구에서는 25.5%로 보고하고 있다<sup>9)</sup>. 2002년부터 2004년까지 당뇨병으로 처음 진단된 소아청소년 환자 3,666명을 대상으로 한 대규모 연구에서 제2형 당뇨병이 전체 환자의 18%를 차지하고 있다<sup>9)</sup>. 당뇨병 처음 진단 시 당뇨병성 케톤산증 유병율이 제2형 당뇨병의 경우 9.7%로 제1형 당뇨병의 경우 29.4%보다 훨씬 적다고 보고하지만 최근 비백인 인종의 제2형 당뇨병 이환율이 증가 추세에 있기 때문에 앞으로 당뇨병성 케톤산증이 첫 임상 발현인 환자에서 제2형 당뇨병이 차지하는 비율이 현재의 6.8%보다는 증가할 것으로 보인다. 국내 역학 보고에 의하면 2005년 기준 12-18세 소아청소년 중 19.8%에서 과체중 및 비만이 관찰되고 매년 제2형 당뇨병 유병율이 증가하고 발병 연령도 낮아지고 있다<sup>10, 11)</sup>. 비만과 제2형 당뇨병의 유병율 증가는 Ko 등<sup>3)</sup>의 연구 결과대로 앞으로 제2형 당뇨병이 당뇨병성 케톤산증에서 차지하는 비율이 크게 증가할 것으로 보인다.

Dotu<sup>12)</sup>는 1967년에 일찍이 제1형과 제2형으로 분류되지 않는 다양한 당뇨병 임상 형태를 소개하였다. Maldonado 등<sup>13)</sup>은 2003년에 KPD를 이질적인 질환 군으로 구성되었다고 보고 기존의 ADA 분류법의 단점을 보완하여 A $\beta$ 분류법을 고안하였다. 이 분류법은 베타세포의 자가면역성과 베타세포의 인슐린 분비에 따라서 총 4가지 종류(A+ $\beta$ +, A+ $\beta$ -, A- $\beta$ +, A- $\beta$ -)로 분류하는 방법이다. 그 밖에 수정(modified) ADA, 신체질량지수에 의한(body mass index, BMI-based) 분류법 등이 있으나 A $\beta$ 분류법이 다양한 병리생리학적 인

과 임상적, 생화학적, 유전적 특징을 지닌 질환 군인 KPD를 분류하는데 있어 가장 정확하다고 하였다<sup>14)</sup>. 이번 증례의 환자의 원래 체중은 90 kg, 체질량지수 38 kg/m<sup>2</sup> (97 백분위수 이상)로 고도 비만이었고 제2형 당뇨병의 가족력을 가지고 있으며 정상 C-펩티드 수치를 보이고 자가면역 항체가 음성 이므로 A $\beta$ 분류법에 의하면 A- $\beta$ +형으로 분류되며 이러한 형태는 KPD의 가장 큰 비율(50%)을 차지하는 것으로 알려져 있다<sup>13)</sup>. 당뇨병성 케톤산증이 당뇨병의 첫 임상 증상인 경우에 A- $\beta$ +형이 전체 환자의 74%까지 차지한 보고도 있다<sup>14)</sup>. A- $\beta$ +형 그룹은 40세 연령의 성인이고 당뇨병의 가족력이 대부분 존재하고 비만과 관련이 있으며 대부분 아프리카계 혹은 히스패닉계 미국인에서 발생한다. 지금까지 아시아인은 드물다고 알려져 있지만 Jang 등<sup>5)</sup>의 연구 결과대로라면 40세 미만의 젊은 연령대에서 적지 않은 수의 환자를 국내에서 볼 수 있을 것이다. 이들은 초기에는 짧은 기간 동안 다음, 다뇨, 체중 감소 등의 제1형 당뇨병의 형태를 보이고 치료를 성공적으로 마치면 6개월 안에 제2형 당뇨병의 형태를 보인다. 당뇨병성 케톤산증의 유발 인자는 성인에서는 불충분한 혈당 조절과 감염이 대부분을 차지한다고 하였으나 소아청소년을 대상으로 한 연구에서는 불충분한 인슐린 치료와 감염 등의 유발 인자가 밝혀진 경우가 전체의 41.9%로 유발 인자를 모르는 경우가 더 많았다<sup>4, 8)</sup>. Balasubramanyam 등<sup>14)</sup>은 294명의 성인 KPD 환자에서 유발 인자가 명확하지 않은 경우(unprovoked diabetic ketoacidosis [DKA])가 46%로 가장 많았다고 하였다. 이번 증례에서도 내원 전 1주일 동안 특별한 유발 인자를 찾을 수 없었고 입원 중에 원인이 불분명한 발열이 있었으나 입원 3일째에 특별한 합병증 없이 발열은 소실되었다. Umpierrez 등<sup>15)</sup>은 유발 인자가 명확하지 않은 A- $\beta$ +형 KPD 환자에서 베타세포의 인슐린 분비에 포도당 독성이 어떠한 역할을 하는지 설명하였다. 그는 비만한 환자에서 급성 및 만성 고혈당 노출은 췌장베타세포의 심하지만 부분적으로 가역적인 기능장애를 일으킨다고 하였다. 제1형 당뇨병에서는 cosackievirus B4 감염이 베타세포의 특정 자가면역과 직접적인 세포의 감염으로 인한 베타세포 기능부전을 일으킬 수 있다는 가설이 있지만 제2형 당뇨병에서는 특정 바이러스 감염이 케톤산증을 일으키는 발생 기전에 대해서는 아직 밝혀지지 않았다. C형 간염 바이러스의 만성 감염으로 인슐린 저항성이 증가하고 췌세포 인슐린 분비 기능이 감소한다는 결과는 바이러스 감염이 제2형 당뇨병을 유발 원인 될 수 있음을 보여주고 있다<sup>16)</sup>. 최근 보고에 의하면 사하라 남부 지역의 아프리카인에서 ketosis-prone 제2형 당뇨병과 사람 헤르페스바이러스 8 (human herpes virus-8, HHV-8)의 감염과 관련된 보고를 볼 때 그 지역에서 유행하는 특정

바이러스 감염으로 특정한 형태의 당뇨병을 일으킬 수 있다는 가정을 해 볼 수 있겠다<sup>17)</sup>.

당뇨병성 케톤산증의 치료는 KPD의 표현형에 상관없이 일정하다. 다량의 수액과 지속적인 인슐린 투여, 전해질 교정, 그리고 유발 인자가 있는지를 확인하고 있다면 교정을 해야 한다. 앞에서 언급했듯이 영구적인 베타세포의 기능부전이 아닌 가역적인 기능장애에 의해 인슐린 분비능이 감소가 A-β+형 KPD의 병리 기전이다. 입원 중에 인슐린 분비능 감소가 관찰된 경우라도 치료를 잘 받으면 언제든지 회복이 가능하므로 대사 장애가 개선된 1-3주 후 베타세포의 기능에 대한 평가가 필요하다. 유발 인자가 없고 당뇨병성 케톤산증으로 새로 발병한 당뇨병이며 베타세포의 인슐린 분비능이 보존되어 있는 경우 인슐린 치료 중지의 가능성이 높고 장기적으로 혈당 조절에 유리하다고 하였다<sup>18)</sup>. Maldonado 등<sup>19)</sup>은 6개월 후 공복 C-펩티드-포도당 비(>1.83 ng/mg=11 nmol/mmol)의 수치가 높을 수록 인슐린 치료 중지의 가능성이 높다고 하였다. 이번 증례의 환자는 앞으로 당뇨병 교육 및 영양 상담을 하면서 비만이나 인슐린 저항성을 야기하는 식습관이나 행동 습관을 개선하고 주기적인 운동과 신체 활동 장려를 통해 혈당 및 체중을 조절해야 할 것이다. 장기적으로 인슐린 치료를 계속 할 것인지 결정을 위해 6개월에 한번씩 베타세포의 분비능 평가가 필요하겠다.

결론적으로 소아청소년의 비만과 제2형 당뇨병의 가파른 유병률 증가의 최근 역학 보고를 볼 때 제1형 당뇨병의 전형적인 임상 상으로 생각되어 온 당뇨병성 케톤산증에서 제2형 당뇨병이 차지하는 비율이 앞으로 빠르게 증가할 것으로 보인다. 특히 당뇨병성 케톤산증으로 입원한 비만 환아가 제2형 당뇨병의 가족력을 가지고 있고 자가 면역 항체가 음성인면서 췌세포 분비 기능이 정상인 경우 ketosis-prone 제2형 당뇨병을 고려해야겠다.

## 요 약

Ketosis-prone diabetes (KPD)는 전형적인 자가면역성 제1형 당뇨병을 포함한 다양한 당뇨병 형태를 포함한다. 최근 비만과 제2형 당뇨병의 빠른 유병률 증가로 제2형 당뇨병이 KPD에서 차지하는 비율의 큰 증가가 예상된다. 지금까지 주로 성인을 대상으로 한 KPD에 대한 연구만 있어 저자는 ketosis-prone 제2형 당뇨병 10세 여아 1례를 문헌 고찰과 함께 보고한다

## References

- 1) Foster DW, McGarry JD. The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 1983;309:159-69.
- 2) Hong EH, Park JS, Lee HS, Cho MH, Ko CW. Clinical characteristics and laboratory findings of children who were newly diagnosed with diabetes mellitus (from 2001 to 2008). *J Korean Soc Pediatr Endocrinol* 2009;14:110-5.
- 3) Ko SH, Lee WY, Lee JH, Kwon HS, Lee JM, Kim SR, et al. Clinical characteristics of diabetic ketoacidosis in Korea over the past two decades. *Diabet Med* 2005;22:466-9.
- 4) Lee JI, Sohn TS, Chang SA, Lee JM, Cha BY, Son HY, et al. Clinical characteristics and outcomes of diabetic ketoacidosis at a single institution. *Korean Diabetes J* 2008;32:165-70.
- 5) Jang E, Yi JE, Lee SJ, Chun SH, Baek KH, Song KH, et al. The classification of diabetic patients presenting diabetic ketoacidosis: the characteristics of fulminant type 1 diabetes. *Korean Diabetes J* 2008;32:428-34.
- 6) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Number (in Thousands) of Hospital Discharges with Diabetic Ketoacidosis as First-Listed Diagnosis, United States, 1980-2005 [Internet]. Atlanta: CDC; 2008 [cited 2010 Dec 15]. Available from: URL://http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/dkafirst/fig1.htm
- 7) Gabir MM, Hanson RL, Dabelea D, Imperatore G, Roumain J, Bennett PH, et al. The 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for hyperglycemia in the diagnosis and prediction of diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1108-12.
- 8) Seo JY, Bae SH, Woo YJ, Kim CJ. The precipitating factor and clinical features of diabetic ketoacidosis. *Chonnam Med J* 2010;46:94-8.
- 9) Rewers A, Klingensmith G, Davis C, Pettitt DB, Pihoker C, Rodriguez B, et al. Presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes mellitus in youth: the Search for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics* 2008;121:e1258-66.
- 10) Kang S, Kim S, Lee J. Prevalence rates and risk factors of overweight and obesity in children and adolescents: using Korean national health and nutrition examination survey 2005 data. *Korean J Epidemiol* 2008;30:188-97.
- 11) Choi J, Ko JM, Lee JH, Choi JH, Yoo HW. Clinical characteristics of type 2 diabetes in children and adolescents. *J Korean Soc Pediatr Endocrinol* 2006;11:64-9.
- 12) Dodu SR. Diabetes in the tropics. *Br Med J* 1967;2:747-50.
- 13) Maldonado M, Hampe CS, Gaur LK, D'Amico S, Iyer D, Hammerle LP, et al. Ketosis-prone diabetes: dissection of a heterogeneous syndrome using an immunogenetic and beta-cell functional classification, prospective analysis, and clinical outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5090-8.
- 14) Balasubramanyam A, Garza G, Rodriguez L, Hampe CS, Gaur

- L, Lernmark A, et al. Accuracy and predictive value of classification schemes for ketosis-prone diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2575-9.
- 15) Umpierrez GE, Smiley D, Gosmanov A, Thomason D. Ketosis-prone type 2 diabetes: effect of hyperglycemia on beta-cell function and skeletal muscle insulin signaling. *Endocr Pract* 2007;13:283-90.
- 16) Narita R, Abe S, Kihara Y, Akiyama T, Tabaru A, Otsuki M. Insulin resistance and insulin secretion in chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2004;41:132-8.
- 17) Sobngwi E, Choukem SP, Agbalika F, Blondeau B, Fetita LS, Lebbe C, et al. Ketosis-prone type 2 diabetes mellitus and human herpesvirus 8 infection in sub-saharan africans. *JAMA* 2008;299:2770-6.
- 18) Balasubramanyam A, Nalini R, Hampe CS, Maldonado M. Syndromes of ketosis-prone diabetes mellitus. *Endocr Rev* 2008;29:292-302.
- 19) Maldonado MR, Otiniano ME, Cheema F, Rodriguez L, Balasubramanyam A. Factors associated with insulin discontinuation in subjects with ketosis-prone diabetes but preserved beta-cell function. *Diabet Med* 2005;22:1744-50.