

소아청소년 연령에서 발생한 2형 당뇨병의 항체도 자가항체 유무에 따른 임상적 특성

연세대학교 의과대학 세브란스 어린이병원 소아과학교실

지민철 · 채현욱 · 김호성 · 김덕희

The Clinical Characteristics of Type 2 Diabetes Mellitus with and without β -cell Autoantibody in Children and Adolescents

Min Chul Ji, M.D., Hyun Wook Chae, M.D.,
Ho-Seong Kim, M.D. and Duk Hee Kim, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine, Severance Children's Hospital, Seoul, Korea

Purpose: The aim of this study is to investigate the differences in clinical characteristics and disease process between autoantibody-positive and -negative patients with type 2 diabetes mellitus (DM).

Methods: We investigated 162 patients diagnosed as DM between January 2000 and July 2009. 120 were classified as type 1 and 42 as type 2 DM. The clinical and laboratory data were obtained from medical records, retrospectively.

Results: The age at diagnosis, average BMI and serum C-peptide levels were significantly higher in type 2 DM patients than in type 1 DM patients. Type 2 DM patients had a significantly higher family history of diabetes and less frequent ketonuria. There were no significant differences between autoantibody-positive and -negative type 2 DM patients in age at diagnosis, BMI, C-peptide levels, HbA1c levels or family history. During the follow-up period, C-peptide levels were lower in the autoantibody-positive group than in the autoantibody-negative group, while, HbA1c levels were higher in the autoantibody-positive group. However, these differences were not statistically significant.

Conclusion: In autoantibody-positive type 2 DM patients, progressive loss of β -cell function leads to reduced insulin secretion and poor glycemic control as the disease progresses, and some may be reclassified as slowly progressive type 1 DM. Continued and careful follow-up is therefore needed. (*J Korean Soc Pediatr Endocrinol* 2010;15:93-99)

Key Words : Diabetes mellitus, type 2; Autoantibodies; Child; Adolescent

서 론

당뇨병은 췌장 베타세포 파괴가 원인인 1형 당뇨병과 인슐린 저항성 및 상대적 인슐린 분비의 감소가 특징인 2형 당뇨병으로 나뉘어진다¹⁾. 과거에는 소아청소년기에 발생한 당뇨병은 대부분 1형 당뇨병이었으나 최근 들어 전세계적으로

2형 당뇨병의 발생이 증가하고 있다^{2, 3)}. 식습관 및 생활습관의 변화로 비만아가 증가함에 따라 이 시기에 2형 당뇨병 발생이 증가하는 것으로 여겨지고 있으며^{4, 5)}, 장차 청소년 및 젊은 성인층에서 당뇨병 합병증의 이환율이 증가할 위험요인이 되고 있다. 소아 및 청소년 연령층에서 2형 당뇨병의 임상 양상은 증상이 거의 없는 경우부터 케톤혈증을 동반하는 심한 경우까지 다양한 정도로 나타나며⁶⁾ 발병시기에서의 임상적 특성만으로는 1형 당뇨병과 구별하기가 어려워 췌도 세포항체(islet cell antibody, ICA), 인슐린 자가항체(insulin autoantibody, IAA), 항 글루탐산 탈카르복실 효소(glutamic acid decarboxylase, GAD)항체 등 췌장 베타세포에 대한 자

Received: 5 May, 2010, Revised: 2 July, 2010
Accepted: 6 August, 2010
Address for correspondence: Duk Hee Kim, M.D., Ph.D.
Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine, Severance Children's Hospital, Sinchon-dong, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea
Tel: +82,2-2228-2050, Fax: +82,2-393-9118
E-mail: dhkim3@yuhs.ac

가항체의 존재가 병형을 결정하는 기준으로 사용되기도 하였다. 그동안 성인 2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 연구에서 자가면역 표지자의 존재가 보고되었으며^{7, 8)}, 소아 2형 당뇨병 환자 중에서도 일부에서 자가항체가 양성인 것으로 알려져 왔다^{9, 10)}. 이처럼 2형 당뇨병 환자 가운데 일부에서 췌장 베타세포에 대한 자가항체가 존재함에 따라 이러한 자가면역 기전의 존재여부에 따른 발병기전과 질병경과의 차이를 분석하고자 하는 연구가 진행되어 왔다. United Kingdom Prospective Diabetes Study 연구에 의하면 25-34세 사이의 성인 2형 당뇨병 환자에서 진단 후 6년이 경과했을 때 ICA 양성 환자의 경우 94%에서 인슐린 치료가 필요하였으며 항 GAD 항체 양성 환자에서는 84%에서 인슐린 치료를 필요로 하였다¹¹⁾. Tfayli 등¹²⁾은 자가항체 양성군과 음성군간에 인슐린 저항성 및 분비능에 있어 중요한 대사적 차이가 있으며 이로 인해 임상적으로는 2형 당뇨병으로 진단된 환자들 중에서도 항체 유무에 따라 서로 다른 병태생리적 기전이 작동하는 원인이 되는 것으로 보고하였다.

국내에서도 소아청소년기 당뇨병 환자 가운데 2형 당뇨병의 비중이 점차 증가하고 있는 상태이며, Yoo 등¹³⁾이 소아 2형 당뇨병 환자를 대상으로 시행한 연구에서 IAA 42.8% (3/7), 항 GAD 항체 8.3% (1/12), ICA가 27.2% (3/11)에서 양성으로 나왔으며 전체 환자의 33.3% (6/18)에서 한가지 이상의 자가항체가 양성이었다.

현재까지 국내에서 소아청소년기 2형 당뇨병 환자를 대상으로 자가면역기전의 존재여부에 따른 임상적인 특성 및 질병경과의 차이를 조사한 연구는 없는 실정이다. 저자들은 이번 연구에서 소아청소년기에 발생한 2형 당뇨병 환자에서 췌장 베타세포에 대한 자가항체의 존재여부에 따라 진단시 임상적 특성을 비교하였으며 C-펩타이드 및 Hemoglobin A1c (HbA1c)의 변화를 추적 관찰하여 질병경과의 차이를 조사하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2000년 1월부터 2009년 7월까지 연세의료원 소아청소년과에 내원하여 당뇨병을 진단받은 162명을 대상으로 하였으며 이중 1형 당뇨병 환자가 120명, 2형 당뇨병 환자가 42명이었다. 케톤산증이 있거나 C-peptide 0.6 ng/mL 이하인 경우 또는 C-peptide 0.6 ng/mL 이상이라도 자가항체가 양성이거나 체중이 50 백분위수 이하이면서 인슐린을 투여 받지 않고는 혈당을 유지할 수 없는 경우를 1형 당뇨병으로 진단하

였고 그 외의 경우에 2형 당뇨병으로 진단하였다.

2. 방 법

환자들의 당뇨병 병형, 진단시 연령, 체질량지수, 가족력, C-peptide 농도, HbA1c, 케톤뇨증 여부, 당뇨병의 가족력, 체중감소, 다음 및 다뇨의 여부, 항 GAD 항체 및 IAA 양성 여부를 후향적으로 조사하였다. 항 GAD 항체는 방사선 면역 측정 Kit. (Immu-notech SAS, Prague, Czech)를 이용하여 검사하였고 0.9 U/mL 이상을 양성으로 판정하였다. IAA는 효소 면역 측정 Kit. (Orgentec diagnostika, Mainz, Germany)로 검사하였고 7% 이상을 양성으로 판정하였다. 2007년 발표된 소아청소년 표준 성장도표의 성, 연령별 체질량지수를 기준으로 하여¹⁴⁾ 체질량지수가 84백분위수 이하이면 정상체중, 85-94 백분위에 해당되면 과체중, 95 백분위수 이상이면 비만으로 정의하였다. 2형 당뇨병 환자에서 C-peptide와 HbA1c는 진단 당시와 6개월, 12개월, 18개월 및 30개월 경과한 시점에서 측정하였다.

3. 통 계

통계학적 처리는 SPSS for Windows (version 17.0, SPSS, Inc., Chicago, IL, USA)으로 하였다. 연속형 변수의 분석은 Student's *t* test를 이용하였고 범주형 변수는 chi-square test와 Fisher's exact test를 이용하여 분석하였다. $P < 0.05$ 일 때 통계학적으로 의미 있는 것으로 판정하였다

결 과

1. 진단시 임상적 특성

1형 당뇨병 환자의 진단시 평균 연령은 8.5 ± 4.0 세였고 남자가 56명, 여자가 64명이었으며 2형 당뇨병 환자는 진단시 평균 연령이 12.6 ± 2.4 세였고 남자가 19명, 여자가 23명이었다. 2형 당뇨병 환자의 평균 체질량지수는 $24.9 \pm 4.9 \text{ kg/m}^2$, C-peptide 평균 농도는 $2.17 \pm 1.27 \text{ ng/mL}$ 였으며 70.7%의 환자에서 가족력이 있었고 14.6%의 환자에서 케톤뇨증이 동반되었으며 체중감소, 다음, 다뇨와 같은 증상이 있는 경우는 61.0%였다. 진단시 연령, 평균 체질량지수, 진단시 C-peptide 평균 농도는 1형 당뇨병 환자에 비해서 유의하게 높았다. 가족력이 있는 경우는 1형 당뇨병 환자의 41.5%에 비하여 유의하게 높았으며 케톤뇨증 및 증상이 있는 경우는 1형 당뇨병 환자에 비해 유의하게 적었다(Table 1).

2. 병형에 따른 자가항체 양성률

1형 당뇨병군에서 항 GAD 항체의 양성률은 79.0% (83/105), 평균 역가는 66.3±105.8 U/mL 였고 2형 당뇨병군에서는 양성률 25.0% (10/40), 평균 역가 5.6±16.9 U/mL로, 항 GAD 항체의 양성률과 평균 역가는 통계학적으로 유의한 차이를 보였다. IAA는 1형 당뇨병군에서 양성률 33.0% (35/106), 평균 역가 7.4±9.6%였고 2형 당뇨병군에서 양성률 31.7% (13/41), 평균 역가 6.3±10.9%였으며 두 병형 간에 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1).

3. 2형 당뇨병에서 자가항체 유무에 따른 임상적 특성

항 GAD 항체 양성군과 음성군간에 진단시 평균 연령, 평균 체질량지수, 진단시 C-peptide 평균 농도 및 HbA1c, 가족력에 있어 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(Table 2). IAA 양성군과 음성군간에도 진단시 평균 연령, 평균 체질량지수,

Table 1. Characteristics of children with type 1 and type 2 diabetes mellitus at diagnosis

	Type 1	Type 2	P value
No	120	42	
Male / Female	56 / 64	19 / 23	
Onset of age (yr)	8.5 ± 4.0	12.6 ± 2.4	< 0.05
BMI (kg/m ²)	16.9 ± 5.7	24.9 ± 4.9	< 0.05
Family history	50 (41.5%)	30 (70.7%)	< 0.05
C-peptide (ng/mL)	0.55 ± 0.34	2.17 ± 1.27	< 0.05
Ketonuria	67 (55.6%)	6 (14.6%)	< 0.05
Symptomatic	97 (80.5%)	26 (61.0%)	< 0.05
GAD Ab positivity	83 / 105 (79.0%)	10 / 40 (25.0%)	< 0.05
GAD Ab titer (U/mL)	66.3 ± 105.8	5.6 ± 16.9	< 0.05
IAA positivity	35 / 106 (33.0%)	13 / 41 (31.7%)	NS
IAA titer (%)	7.4 ± 9.6	6.3 ± 10.9	NS

Values are presented as mean ± SD or number (%). Abbreviations: No, number; BMI, body mass index; GAD, glutamic acid decarboxylase; IAA, insulin autoantibody; NS, not significant

Table 2. Characteristics by anti-GAD antibody status in type 2 diabetic patients

	GAD Ab positive (n = 10)	GAD Ab negative (n = 30)	P value
Onset of age (yr)	13.1 ± 1.7	12.2 ± 2.4	NS
BMI (kg/m ²)	26.3 ± 5.6	24.3 ± 4.6	NS
C-peptide (ng/mL)	2.07 ± 0.77	2.26 ± 1.40	NS
HbA1c (%)	11.3 ± 2.3	11.0 ± 2.8	NS
Family history	8 (80.0%)	20 (66.7%)	NS

Values are presented as mean ± SD or number (%). Abbreviations: GAD, glutamic acid decarboxylase; BMI, body mass index; HbA1c, Hemoglobin A1c; NS, not significant

진단시 C-peptide 평균 농도 및 HbA1c, 가족력 여부는 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 3).

4. 2형 당뇨병에서 비만도에 따른 자가항체 양성률

항 GAD 항체 양성률은 정상체중군, 과체중군, 비만군에서 각각 17.6%, 22.2%, 35.7%였으며 체중 증가에 따라 높은 양상을 보였으나 각 군간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. IAA 양성률은 정상체중군, 과체중군, 비만군에서 각각 33.3%, 20.0%, 42.9%였으며 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(Table 4).

5. 추적관찰 기간동안 C-peptide 농도와 HbA1c의 변화

진단시와 6개월, 12개월, 18개월 및 30개월 경과한 시점에서 자가항체 양성군과 음성군간에 C-peptide 농도와 HbA1c의 변화를 비교하였다. C-peptide는 진단 후 기간이 경과함에 따라 자가항체 양성군에서 음성군에 비해 더욱 감소하는 양상을 보였으며 두 집단간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 30개월이 경과한 시점에서 C-peptide는 두 집단에서 모두 진단시점에 비해 낮아져 있었다(Fig.1). HbA1c의 경우 각 조사 시점에서 모두 항체 양성군에서 항체 음성군보다 높게 측정되었으나 통계학적으로 유의한 차이를 보이지는 않았고, 18개월까지는 7% 이하로 유지되었으나, 30개월이 경과한 시점에서는 진단시에 비해 높아져 있었다(Fig.2).

Table 3. Characteristics by insulin autoantibody status in type 2 diabetic patients

	IAA positive (n = 13)	IAA negative (n = 27)	P value
Onset of age (yr)	12.9 ± 2.0	12.5 ± 2.5	NS
BMI (kg/m ²)	26.3 ± 6.4	23.8 ± 3.7	NS
C-peptide (ng/mL)	2.50 ± 1.31	2.12 ± 1.20	NS
HbA1c (%)	11.1 ± 2.2	11.3 ± 2.7	NS
Family history	9 (69.2%)	19 (70.4%)	NS

Values are presented as mean ± SD or number (%). Abbreviations: IAA, insulin autoantibody; BMI, body mass index; HbA1c, Hemoglobin A1c; NS, not significant.

Table 4. Autoantibody positivity by initial body mass index percentiles in type 2 diabetic patients

	Normal BMI	Overweight	Obesity	P value
GAD Ab no. (%)	3 / 17 (17.6%)	2 / 9 (22.2%)	5 / 14 (35.7%)	NS
IAA no. (%)	6 / 18 (33.3%)	2 / 10 (20.0%)	6 / 14 (42.9%)	NS

Abbreviations: BMI, body mass index; GAD, glutamic acid decarboxylase; IAA, insulin autoantibody; NS, not significant

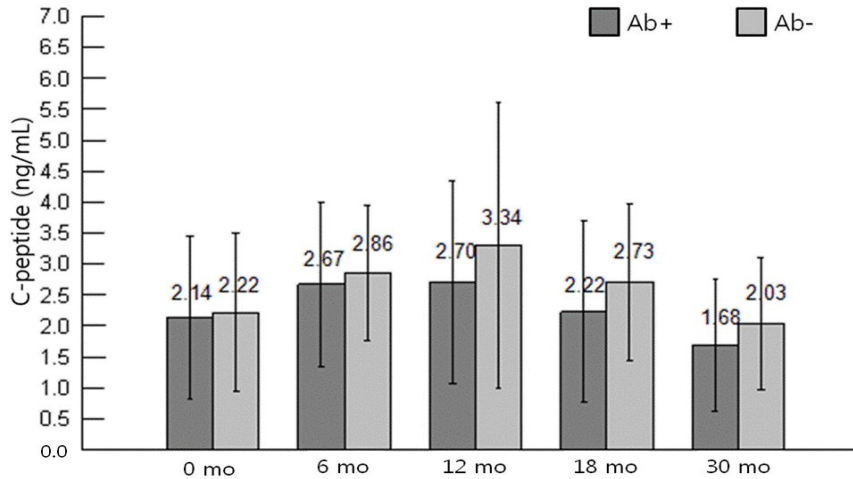


Fig. 1. C-peptide levels at diagnosis, 6 months, 12 months, 18 months and 30 months by autoantibody status. C-peptide levels were lower in autoantibody-positive patients compared with autoantibody-negative patients. The differences were not statistically significant.

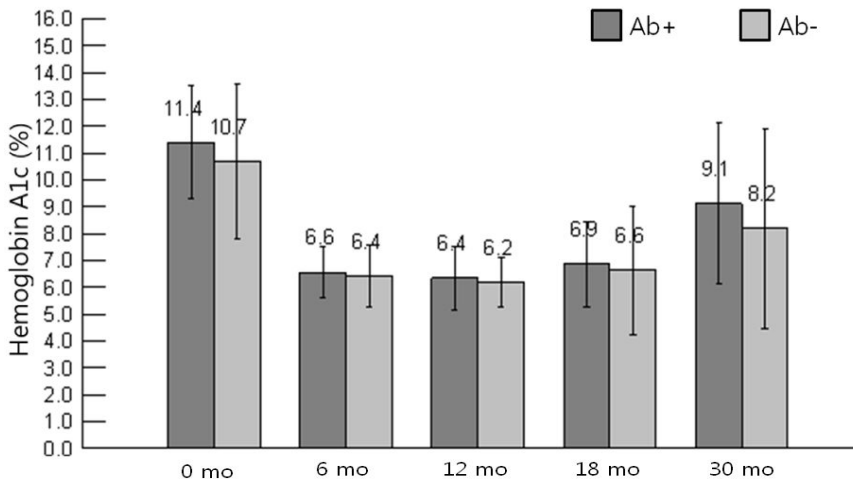


Fig. 2. Hemoglobin A1c levels at diagnosis, 6 months, 12 months, 18 months and 30 months by autoantibody status. Hemoglobin A1c levels were higher in autoantibody-positive patients compared with autoantibody-negative patients. The differences were not statistically significant.

고 찰

2형 당뇨병의 병태생리에 있어 인슐린 저항성이 중심적인 역할을 하며 이와 함께 자가면역 기전에 의한 췌장 베타세포의 점진적인 파괴 및 이로 인한 인슐린 분비능의 저하가 다양한 정도로 당뇨병의 진행에 영향을 주고 있음이 알려져 있다. 췌장 베타세포에 대한 자가항체의 존재여부는 이전에는 새로 당뇨병을 진단받은 환자에서 당뇨병의 병형을 판단하는 주요한 근거 중의 하나로 여겨지기도 하였으나 근래의 연구에 따르면 2형 당뇨병 환자에서도 상당수에서 자가항체가 양성으로 나오고 있다⁷⁻¹⁰⁾. Gilliam 등¹⁵⁾이 보고한 바에 따르면

당뇨병의 병형에 관계없이 자가항체와 같은 자가면역 기전의 존재여부는 추후 임상경과 및 인슐린 치료 필요여부를 예측하는 지표가 될 수 있다. 본 연구에서는 소아청소년기에 발생한 2형 당뇨병의 임상적 특성을 분석하고 항 GAD 항체, IAA와 같은 항체도 자가항체의 존재여부에 따른 임상 양상의 차이를 조사하였다. 2형 당뇨병 환자는 1형 당뇨병 환자와 비교했을 때, 발병 연령, 체질량지수, C-peptide 농도가 높았으며 가족력이 있는 경우가 더 많았고 체중감소, 다음, 당뇨와 같은 증상을 동반한 경우보다는 무증상 당뇨로 우연히 발견된 경우가 상대적으로 더 많았는데 이는 2000년 및 2002년 본 기관에서 시행한 연구를 비롯하여 기존의 다른 연구들

과 유사한 결과이다^{13, 16)}.

외국에서 정상 소아를 대상으로 한 연구에서 항 GAD 항체 양성률은 약 1.5% 정도로 보고된 바 있으며¹⁷⁾, 아직까지 국내에서 정상 소아의 항 GAD 항체 양성률은 보고된 바가 없다. 국내에서 소아청소년기 2형 당뇨병 환자를 대상으로 2002년 Lee 등¹⁸⁾이 시행한 연구와 2006년 Choi 등¹⁹⁾이 시행한 연구에서는 항 GAD 항체가 모두 음성이었으나, 본 연구에서는 항 GAD 항체 양성률이 25.0%였다. 국내 성인 2형 당뇨병 환자의 경우 연구자에 따라 1.7%에서 5.0%까지 보고하고 있는데^{8, 20-22)} 이에 비해서 높은 수치이다. Lee 등⁸⁾이 한 연구에 의하면 성인에서도 발병 연령이 40세 미만인 경우에는 12.4%에서 항 GAD 항체가 양성이었으며⁸⁾ 성인 대상의 외국 보고에서 발병연령이 낮은 군에서 상대적으로 항 GAD 항체 양성률이 높게 나타나고 있어¹¹⁾ 항 GAD 항체의 존재가 2형 당뇨병의 발병시기에 영향을 주고 있음을 추측할 수 있다. 소아청소년을 대상으로 한 외국의 연구에서 2형 당뇨병에서 베타세포에 대한 자가항체가 양성인 경우는 인종적 배경에 따라 10-74%로 나타났으며^{9, 10, 23)}, 본 연구에서 항 GAD 항체 혹은 IAA가 양성인 경우는 43.9%였다. 본 연구에서 ICA, 항 IA-2 항체에 대해서는 조사하지 않았으나 이들 항체의 경우 상대적으로 빈도가 낮고 그 양성여부는 항 GAD 항체의 양성 여부에 연관되어 있어 실제 베타 세포에 대한 전체 자가 항체의 양성률에 미치는 영향은 크지 않다고 생각된다.

일본에서의 연구에 의하면 2형 당뇨병 환자중에서 항 GAD 항체가 양성일 경우 발병시기가 빠르고 진단시 C-peptide 농도도 낮았으며^{24, 25)}, Lee 등⁸⁾의 성인을 대상으로 한 국내 연구에서 항 GAD 항체 양성군에서 C-peptide 농도 및 체질량지수가 대조군에 비해 유의하게 낮았다⁸⁾. 소아를 대상으로 한 Tfayli 등²⁶⁾의 연구에서도 자가 항체가 양성인 2형 당뇨병 환자에서 C-peptide 농도가 낮았으며²⁶⁾ Umpaichitra 등²³⁾의 연구에 의하면 젊은 성인 연령층의 2형 당뇨병 환자에서 자가항체 양성인 경우에 HbA1c가 높고 정상체중인 경우가 많았다²³⁾. 이와는 다르게 소아 2형 당뇨병 환자를 대상으로 자가 항체 양성군과 음성군간에 진단시 연령, 체질량지수, HbA1c, C-peptide의 유의한 차이를 보이지 않은 연구결과도 있었다²⁷⁾. 본 연구에서는 항 GAD 항체 양성군과 음성군 간에 진단시 연령, 체질량지수, C-peptide 농도, HbA1c, 가족력 여부는 유의한 차이를 보이지 않아 진단시 두 집단을 구별지을 수 있는 임상적인 특성의 차이는 없었고 IAA 양성군과 음성군 간에도 마찬가지로 임상적인 특성의 차이는 보이지 않았다.

국내에서 Kim 등²⁸⁾이 체질량지수가 25 kg/m² 미만인 2형 당뇨병 성인 환자를 대상으로 시행한 연구에 의하면 항 GAD 항체 양성률이 13.1%로 같은 연구에서 체질량지수가 25

kg/m²를 넘는 환자에서의 양성률 3.2%보다 높았고, 항 GAD 항체가 양성인 경우에 진단시 연령이 낮았고 C-peptide 농도는 낮았으며 HbA1c는 높아져 있었다. Lee 등⁸⁾의 연구에서 체질량지수가 25 kg/m² 미만인 성인 2형 당뇨병 환자의 경우 약 8.2%에서 항 GAD 항체가 검출되었으며 복미 및 유럽 성인 환자를 대상으로 한 연구에서도 체질량지수가 낮은 군에서 항 GAD 항체 양성률이 높았다²⁹⁾. 본 연구에서는 정상 체중, 과체중 및 비만한 환자군 간에 항 GAD 항체 양성률은 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았는데 추후 더 많은 환자들을 대상으로 비만도에 따른 자가항체의 빈도와 임상 양상에 미치는 영향을 분석할 필요가 있다고 생각된다.

2형 당뇨병을 진단받은 환자를 대상으로 C-peptide와 HbA1c를 추적관찰하였으며 자가항체 양성군과 음성군으로 나누어 진단시와 6개월, 12개월, 18개월 및 30개월 경과한 시점에서 측정된 수치를 비교하였다. 진단 후 기간이 경과함에 따라 항체 양성군과 음성군에서 모두 C-peptide 농도의 평균치가 점차 감소하였으며 각 시점에서 항체 양성군과 음성군 간에 C-peptide 농도를 비교하였을 때 통계학적으로 유의한 차이는 없었으나 진단시부터 지속적으로 항체 양성군에서 C-peptide 농도가 더 낮게 측정되었다. Jensen 등³⁰⁾이 병형에 관계없이 15-30세 사이의 새로 당뇨병을 진단받은 환자를 대상으로 시행한 연구에 따르면 베타세포에 대한 자가항체가 양성일 때 음성인 경우보다 베타세포의 점진적인 기능저하로 인해 추후 인슐린 치료를 필요로 할 위험성이 높았으며, 특히 두가지 이상의 자가항체가 양성인 경우에는 한가지 자가항체가 양성인 경우보다 이러한 위험성이 더욱 증가하였다³⁰⁾. 본 연구에서 추적관찰이 가능하였던 환자의 수가 제한적이었음을 감안할 때 장차 더 많은 환자들을 대상으로 연구가 진행된다면 자가항체 양성 여부와 인슐린 분비능 저하의 진행과의 관련성에 대해 의미있는 결과의 도출이 가능하리라 생각된다.

발병시에 2형 당뇨병으로 진단된 환자 중에서 2명은 추적관찰 기간동안 C-peptide 농도가 검사상에서 검출되지 않을 정도로 현저하게 감소하였으며 지진형 1형 당뇨병으로 재분류되었다. 이들의 진단시 식전 C-peptide 농도는 각각 2.30 ng/mL, 1.28 ng/mL였고 자가항체 역가는 각각 항 GAD항체 847 U/mL, IAA 1.0%와 항 GAD 항체 15.2 U/mL, IAA 32.0%였다. 진단시에는 경구용 혈당강하제로 혈당조절이 되었으나 유병기간이 경과함에 따라 C-peptide 농도가 감소하고 혈당조절을 위하여 인슐린 주사에 의존하게 되었다.

HbA1c를 추적관찰한 결과 진단 후 기간이 경과함에 따라 자가항체 양성군과 음성군 모두에서 점차 증가하였으며 통계학적으로 유의한 차이는 없었지만 항체 양성군에서 지속적

으로 음성군에 비해 높아져 있었다. Hamaguchi 등³¹⁾의 연구에서는 항 GAD 양성인 환자중에서도 항체 역가가 높은 경우에는 항체 역가가 낮은 경우에 비하여 인슐린 분비능이 저하되어 있고 따라서 인슐린 치료에 대한 의존도가 높았다. 본 연구에서도 항체 양성군에서 인슐린 분비능이 저하되면서 혈당 조절이 어려워져 HbA1c가 상대적으로 높은 것으로 여겨진다. 향후 베타세포에 대한 자가항체의 역가에 따른 임상적 특성의 분석 및 인슐린 분비능의 추적관찰이 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로 2형 당뇨병 환자의 일부에서 췌장 베타세포에 대한 자가 항체가 존재하고 이들 환자에서 발병 기간이 경과함에 따라 C-peptide 농도가 낮게 유지되고 HbA1c가 높아지는 경향이 있으며 추후 베타 세포의 기능 부전 및 일부에서 지진형 1형 당뇨병으로 재분류될 가능성이 있어 지속적이고 주의깊은 추적관찰이 필요하다.

요 약

목 적: 최근 들어 전세계적으로 소아청소년기에 2형 당뇨병의 발생이 증가하고 있으며 일부 환자에서 췌장 베타세포에 대한 자가항체가 존재하는 것으로 보고되고 있다. 자가면역기전의 존재 여부에 따라 임상적인 특성 및 질병 경과의 차이를 조사하고자 본 연구를 시행하였다.

방 법: 2000년 1월부터 2009년 7월까지 연세의료원 소아청소년과에 내원하여 당뇨병을 진단받은 162명을 대상으로 조사하였으며 1형 당뇨병 환자가 120명, 2형 당뇨병 환자가 42명이었다. 진단시 연령, 체질량지수, 가족력, C-peptide 농도, HbA1c, 케톤뇨증 여부, 당뇨병의 가족력, 체중감소, 다음 및 다뇨의 여부, 항 GAD 항체 및 IAA 양성 여부를 후향적으로 조사하였으며 자가항체 양성군과 음성군간에 차이를 비교하였다.

결 과: 2형 당뇨병 환자는 진단시 연령, 평균 체질량지수, 진단시 C-peptide 평균 농도가 1형 당뇨병 환자에 비해서 유의하게 높았다. 가족력이 있는 경우는 2형 당뇨병 환자에서 유의하게 많았으며 케톤뇨증 및 증상이 있는 경우는 1형 당뇨병 환자에 비해 유의하게 적었다. 항 GAD 항체는 25.0%에서 양성되었고 인슐린 자가항체는 31.7%에서 양성이었다. 항 GAD 항체 양성군과 음성군간에 진단시 평균 연령, 평균 체질량지수, 진단시 C-peptide 평균 농도 및 HbA1c, 가족력에 있어 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. IAA 양성군과 음성군간에도 진단시 평균 연령, 평균 체질량지수, 진단시 C-peptide 평균 농도 및 HbA1c, 가족력 여부는 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 정상체중군, 과체중군, 비만군 간

에 자가항체 양성률은 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. C-peptide는 진단 후 기간이 경과함에 따라 통계학적으로 유의한 차이는 없었으나 자가항체 양성군에서 음성군에 비해 더 낮은 경향을 보였다. HbA1c는 조사 시점에서 모두 항체 양성군에서 항체 음성군보다 높게 측정되었으며 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

결 론: 2형 당뇨병 환자의 일부에서 췌장 베타세포에 대한 자가항체가 존재하며 이들 환자에서는 유병 기간이 경과함에 따라 베타세포의 기능 저하로 인해 인슐린 분비가 감소하면서 혈당조절이 어려워지고 일부에서 지진형 1형 당뇨병으로 재분류 될 가능성이 있어 지속적이고 주의 깊은 추적관찰이 필요하다.

References

- 1) Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, *Diabetes Care* 1997;20: 1183-97.
- 2) Dabelea D, Bell RA, D'Agostino RB Jr, Imperatore G, Johansen JM, Linder B, et al. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA* 2007;297:2716-24.
- 3) Cockram CS. The epidemiology of diabetes mellitus in the Asia-Pacific region. *Hong Kong Med J* 2000;6:43-52.
- 4) Arslanian SA. Type 2 diabetes mellitus in children: pathophysiology and risk factors. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13 Suppl 6:1385-94.
- 5) Kitagawa T, Owada M, Urakami T, Yamauchi K. Increased incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus among Japanese schoolchildren correlates with an increased intake of animal protein and fat. *Clin Pediatr (Phila)* 1998;37:111-5.
- 6) Gungor N, Hannon T, Libman I, Bacha F, Arslanian S. Type 2 diabetes mellitus in youth: the complete picture to date. *Pediatr Clin North Am* 2005;52:1579-609.
- 7) Tuomi T, Carlsson A, Li H, Isomaa B, Miettinen A, Nilsson A, et al. Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies. *Diabetes* 1999;48:150-7.
- 8) Lee SA, Kim EY, Kim EH, Jeong JY, Jeong EH, Kim DW, et al. Anti-GAD antibody in patients with adult-onset diabetes in Korea. *Korean Diabetes J* 2009;33:16-23.
- 9) Brooks-Worrell BM, Greenbaum CJ, Palmer JP, Pihoker C. Autoimmunity to islet proteins in children diagnosed with new-onset diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2222-7.
- 10) Hathout EH, Thomas W, El-Shahawy M, Nahab F, Mace JW. Diabetic autoimmune markers in children and adolescents with type 2 diabetes. *Pediatrics* 2001;107:E102.
- 11) Turner R, Stratton I, Horton V, Manley S, Zimmet P, Mackay IR, et al. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. *UK Prospective Diabetes*

- Study Group. *Lancet* 1997;350:1288-93.
- 12) Tfayli H, Bacha F, Gungor N, Arslanian S. Phenotypic type 2 diabetes in obese youth: insulin sensitivity and secretion in islet cell antibody-negative versus -positive patients. *Diabetes* 2009;58:738-44.
 - 13) Yoo EG, Shin HJ, Kim DH. The clinical types and characteristics of diabetes mellitus in Korean children. *J Korean Pediatr Soc* 2000;43:1591-8.
 - 14) Korea Center for Disease Control and Prevention, The Korean Pediatric Society, The Committee for the Development of Growth Standard for Korean Children and Adolescents. 2007 Korean children and adolescents growth standard (commentary for the development of 2007 growth chart) [Internet]. Seoul: Division of Chronic Disease Surveillance; 2008 [cited 2010 Jul 20]. Available from: http://www.cdc.go.kr/kcdchome/FileDownload.do?file=/board/171/2008082118571029_20915_1.pdf
 - 15) Gilliam LK, Brooks-Worrell BM, Palmer JP, Greenbaum CJ, Pihoker C. Autoimmunity and clinical course in children with type 1, type 2, and type 1.5 diabetes. *J Autoimmun* 2005;25:244-50.
 - 16) Park JM, Yoo EG, Kim DH. Type 2 diabetes mellitus in children. *J Korean Pediatr Soc* 2002;45:646-53.
 - 17) Schlosser M, Strebellow M, Wassmuth R, Arnold ML, Breunig I, Rjasanowski I, et al. The Karlsburg type 1 diabetes risk study of a normal schoolchild population: association of beta-cell autoantibodies and human leukocyte antigen-DQB1 alleles in antibody-positive individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2254-61.
 - 18) Lee SY, Shin CH, Yang SW. Clinical characteristics of type 2 diabetes in children and adolescents. *J Korean Pediatr Soc* 2002;45:754-63.
 - 19) 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.
 - 20) Park Y, Lee H, Koh CS, Min H, Rowley M, Mackay IR, et al. The low prevalence of immunogenetic markers in Korean adult-onset IDDM patients. *Diabetes Care* 1996;19:241-5.
 - 21) Lee HH, Shin YG, Kim HS, Kim CY, Jeong YS, Kim HS, et al. Measurement of anti-GAD antibody by EIA and RIA methods in Korean diabetic patients: study for pathogenesis of slowly progressive IDDM. *J Korean Diabetes Assoc* 1997;21:231-42.
 - 22) Ko KS, Hong SK, Lee KU, Kim NH, Choi DS, Ihm SH, et al. The frequency of ICA and anti-GAD antibody in Korean IDDM and NIDDM patients. *J Korean Diabetes Assoc* 1998;22:312-9.
 - 23) Umpaichitra V, Banerji MA, Castells S. Autoantibodies in children with type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15 Suppl 1:525-30.
 - 24) Abiru N, Takino H, Yano M, Kawasaki E, Yamasaki H, Yamaguchi Y, et al. Clinical evaluation of non-insulin-dependent diabetes mellitus patients with autoantibodies to glutamic acid decarboxylase. *J Autoimmun* 1996;9:683-8.
 - 25) Kasuga A, Maruyama T, Ozawa Y, Takei I, Falorni A, Lernmark A, et al. Antibody to the M(r) 65,000 isoform of glutamic acid decarboxylase are detected in non-insulin-dependent diabetes in Japanese. *J Autoimmun* 1996;9:105-11.
 - 26) Tfayli H, Bacha F, Gungor N, Arslanian S. Islet cell antibody-positive versus -negative phenotypic type 2 diabetes in youth: does the oral glucose tolerance test distinguish between the two? *Diabetes Care* 2010;33:632-8.
 - 27) Reinehr T, Schober E, Wiegand S, Thon A, Holl R. Beta-cell autoantibodies in children with type 2 diabetes mellitus: subgroup or misclassification? *Arch Dis Child* 2006;91:473-7.
 - 28) Kim CS, Park J, Cho MH, Park JS, Nam JY, Kim DM, et al. Frequency of anti-GAD antibody in non-obese, adult-onset type 2 diabetes in Korea and clinical and biological characteristics according to anti-GAD antibody. *J Korean Diabetes Assoc* 2004;28:66-74.
 - 29) Zinman B, Kahn SE, Haffner SM, O'Neill MC, Heise MA, Freed MI. Phenotypic characteristics of GAD antibody-positive recently diagnosed patients with type 2 diabetes in North America and Europe. *Diabetes* 2004;53:3193-200.
 - 30) Jensen RA, Gilliam LK, Törn C, Landin-Olsson M, Karlsson FA, Palmer JP, et al. Multiple factors affect the loss of measurable C-peptide over 6 years in newly diagnosed 15- to 35-year-old diabetic subjects. *J Diabetes Complications* 2007;21:205-13.
 - 31) Hamaguchi K, Kimura A, Kusuda Y, Yamashita T, Yasunami M, Takahashi M, et al. Clinical and genetic characteristics of GAD-antibody positive patients initially diagnosed as having type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;66:163-71.