

비만하지 않은 한국인 성인 제2형 당뇨병 환자의 항GAD 항체 양성률과 항체 유무에 따른 임상적, 생화학적 특성

연세대학교 의과대학 내분비대사내과

김철식 · 박진아 · 조민호 · 박종숙 · 남주영 · 김돌미 · 안철우 · 차봉수 · 임승길 · 김경래 · 이현철

The 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

Chul Sik Kim, Jina Park, Min Ho Cho, Jong Suk Park, Joo Young Nam, Dol Mi Kim,
Chul Woo Ahn, Bong Soo Cha, Sung Kil Lim, Kyung Rae Kim, Hyun Chul Lee

Department of Endocrinology and Metabolism, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

- Abstract -

Background: Some of the characteristic features of diabetes mellitus in Korea are that 70-80% of patients are non-obese or adult-onset type, and type 1 diabetes is very rare. Occasionally, autoantibodies to glutamic acid decarboxylase (GAD) are found in typical, type 2 diabetes mellitus patients (T2DM). The role of the autoantibody to GAD in T2DM is unknown. The aim of this study was to determine the clinical and biochemical characteristics between GAD-positive and GAD-negative non-obese, adult-onset diabetics in Korea.

Methods: A cohort of 428 type 2 diabetes patients was included. The measured autoantibodies to GAD were measured, and the C-peptide and HbA1c levels, anthropometric data (weight, height, body mass index and waist circumference), blood pressure and lipid profiles compared between the two groups.

Results: Compared to the antibody-negative group (n=374; 87.4%), patients with the anti-GAD antibody (n=54; 12.6%) had significantly lower C-peptide levels and were significantly younger. The anti GAD-positive group had a lower BMI, more frequently needed insulin supplements, and a lower prevalence of hypertension. There were no significant differences in gender and family history of diabetes between the two groups.

접수일자: 2003년 12월 8일, 통과일자: 2004년 4월 10일, 책임저자: 장수미, 일리노이대학교

* 본 연구는 대한당뇨병학회 제1회 당뇨병교육자 연구비 지원에 의해 시행되었음.

drinking problems at an early stage. We suggested further studies on developing a new program in order to intervene diabetics with alcohol drinking problems effectively (J Kor Diabetes Assoc 28:~, 2004).

Key Words: Alcohol drinking problems, Diabetes self-care, Male diabetics

서 론

제2형 당뇨병 환자의 일부에서는 췌장소도 세포질 항체 (islet cell cytoplasmic antigen, ICA) 및 글루탐산 탈카르복실효소에 대한 항체 (glutamic acid decarboxylase, GAD)에 대한 항체를 가지고 있다^{1~7)}. 또한 여러 연구에서 ICA 또는 GAD에 대한 항체를 갖는 경우 인슐린 결핍 및 상대적인 인슐린 요구량이 많아진다고 보고하였으며^{8,9)} Niskanen 등¹⁰⁾은 glucagon을 이용한 C-peptide 자극검사를 통해, 항GAD 항체 음성인 당뇨병 환자 경우 10년 뒤에 약 3%에서 상대적인 인슐린 결핍이 오는 반면에 항GAD 항체 양성인 당뇨병 환자에서는 약 50%에서 상대적인 인슐린 결핍이 발생한다고 하였으며 United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)에서는 항GAD 항체 양성인 당뇨병 환자의 52%에서 6년 후에 인슐린치료가 필요했음이 보고되었다⁷⁾. 이러한 현상을 설명하기 위하여 항체가 존재하는 환자들이 췌장의 베타세포에 대한 자가면역성 파괴가 오랜 기간에 걸쳐 서서히 진행되어 나타나는 경우를 latent autoimmune diabetes in adults (LADA)이라는 가능성이 제기되었으며⁵⁾ 이후 이 명칭은 WHO 당뇨병 분류에 포함이 되었다¹¹⁾.

우리나라에서의 제 1형 당뇨병의 발생률은 세계적으로 매우 낮은 빈도를 보이며, 약 반수의 환자에서는 질병 초반에 제 1형 당뇨병으로 진단받으나 나머지 환자들에서는 다양한 기간의 인슐린 의존기를 거쳐 제 1형 당뇨병으로 발현하는 양상을 보인다¹²⁾. 일부 제2형 당뇨병 환자에서 항GAD 항체가 발견되어 한국인 제2형 당뇨병의 일부가 병인론적으로는 자가면역성 당뇨병일 가능성을 시사하나 제2형 당뇨병에서의 항GAD 항체의 역할에 대해서는 별로 연구된 바가 없다.

본 연구에서는 우리나라의 비만하지 않은 성인 제2형 당뇨병 환자들을 대상으로 항GAD 항체의 존재 유무에 따른 임상적, 생화학적 특성을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

연세대학교 의과대학 세브란스병원에서 치료 받고 있는 당뇨병 환자 중 제1형 당뇨병을 시사하는 소견들인 공복 시 혈청 C-peptide가 0.5 ng/mL 미만인 경우나 당뇨병 발생 당시 나이가 25세 미만인 경우 및 당뇨병성 케톤산증 병력이 있는 환자는 제외하였다. 또한 비만하지 않은 환자를 대상으로 하기 위하여 체질량지수 (BMI)가 25 kg/m²를 초과하는 경우도 연구에서 제외시켜 총 428명을 연구 대상으로 하였다.

2. 연구방법

1) 신체계측 및 혈압 측정

모든 수검자는 가벼운 옷을 착용한 상태로 신체계측을 하였다. 신장과 체중을 측정하고, 체중 (kg)을 신장의 제곱 (m²)으로 나누어 체질량지수를 계산하였다. 허리둘레는 수검자가 평평한 바닥에 다리를 30 cm 정도 벌리고 서있는 상태에서 줄자를 이용하여 가장 낮은 늑골과 장골능선 사이에서 측정하였으며 엉덩이둘레는 엉덩이의 가장 돌출된 부위를 측정하여 허리 대 엉덩이 둘레비를 산출하였다.

혈압은 수검자가 5분 이상 안정을 취한 상태에서 의자에 앉아 표준화된 수은혈압기를 이용하여 우측 팔에서 최소 1분 이상 간격을 두고 두 차례 측정하여 평균하였다¹³⁾.

Table 1. Clinical Characteristics of GAD-Ab Positive and GAD-Ab Negative Patients

	GAD-Ab positive	GAD-Ab negative
Number	54	374
Sex (M/F)	25/29	209/165
Age at study (years)	48.2±14.3*	52.1±12.6
Age at onset (years)	40.0±11.0*	44.4±10.9
History of diabetes (years)	6.0±8.1	7.4±6.2
Family Hx of DM (%)	25 (46.3)	187 (50.0)
Fasting C-peptide (ng/mL)	1.1±0.6*	1.4±0.7
Anti GAD antibody (U/mL)	23.34±7.94*	0.70±0.18
Postprandial C-peptide (ng/mL)	1.3±0.4*	2.6±0.7
HbA _{1c} (%)	9.8±2.9*	8.8±2.8
Number of insulin treatment (%)	39 (72.2)*	116 (31.0)
Body mass index (kg/m ²)	20.2±2.4*	21.9±1.9
Waist-to-hip ratio	0.83±0.04*	0.89±0.05
Number of hypertension (%)	17 (31.5)*	176 (47.1)
Total cholesterol (mg/dL)	180.1±51.6*	199.1±43.9
Triglyceride (mg/dL)	118.0±98.6*	169.9±132.4
HDL-cholesterol (mg/dL)	55.2±18.9*	44.1±13.3

Values are the mean±SD except for the frequency data.

* significantly different from GAD Ab negative.

2) 채혈 및 혈청학적 검사

혈당, 혈청 인슐린, 총콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, 중성지방을 측정하기 위해 저녁 10시부터 금식한 후 다음날 아침 9시에 채혈하였다. 혈당은 glucose oxidase method (747 automatic analyzer, Hitachi, Tokyo, Japan)을 이용하여 측정하였고 혈청 총콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, 중성지방은 효소비색법 (enzymatic colorimetric method)을 이용한 자동분석기 (Au5200, Olympus, Tokyo, Japan)를 이용하여 측정하였다.

C-펩타이드는 방사면역측정법 (RIA kit, Daiichi, Japan)을 이용하여 측정하였으며 고혈당에 의하여 낮게 측정되지 않기 위하여 인슐린 또는 경구혈당강하제를 사용하여 식후 2시간 혈당은 200 mg/dL 이하, 공복 혈당은 140 mg/dL 이하 정도로 혈당을 조절한 후 측정을 하였다.

3) 항GAD 항체의 측정

상품화된 항GAD 항체 측정키트 (RSR[®], United Kingdom)을 이용하였다. 환자의 혈청 20 µL가 담긴

시험관에 ¹²⁵I으로 표지된 사람재조합 GAD65 (MW 65,000) 50 µL를 첨가한 후 시험관을 강하게 흔든 후 상온에서 (20~25 °C) 2시간동안 보관하여 반응시키고 단백질A (Solid Phase Protein A) 50 µL를 첨가한 후 교반하고 상온에서 1시간 보관하여 항원-항체 결합체를 침전시켰다. 다음으로 차갑게 만든 (2~8 °C) GAD 항체 측정 완충액 1 mL를 섞은 후 4 °C에서 1500G로 30분간 원심분리하였다. 이후 상층액은 버리고 1분 가량 감마신틸레이션 카운터로 ¹²⁵I을 측정하였다. 정상치의 상한선인 평균 +2 표준편차인 1U / mL를 초과일 때 양성치로 판정하였다.

3. 통계분석

연구 대상의 항GAD 항체 유무에 따른 임상적·생화학적 특성과 인슐린 사용 유무에 따른 임상적·생화학적 특성을 비교하기 위해 Student's t test를 시행하였다. 통계분석은 SPSS for windows 11.5 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였고, p 값이 0.05 미만일 때 통계학적으로 유의하다고 평가하였다.

HDL-콜레스테롤은 높게 나타났다 (Table 1).

Table 2. Clinical Characteristics of Insulin Use Group and Insulin Non-use Group in GAD-Ab Positive Patients

	Insulin Use	Insulin Non-Use
Number	39	15
Sex (M/F)	18/21	7/8
Age at study (years)	44.1±2.1*	53.5±3.9
Age at onset (years)	37.5±2.8*	43.1±3.7
History of diabetes (years)	8.5±0.8*	5.7±1.7
Fasting C-peptide (ng/mL)	0.93±0.52*	1.52±0.69
Postprandial C-peptide (ng/mL)	1.31±0.49*	1.89±0.51
HbA _{1c} (%)	10.4±2.4	9.6±3.7
Body mass index (kg/m ²)	19.4±2.8*	22.3±3.4
Anti GAD antibody titer (U/ml)	30.5±10.3*	6.0±1.8

Values are the mean±SD except for the frequency data.

* significantly different from Insulin Non-Use Group.

결 과

1. 항GAD 항체 양성률

본 연구대상 428명 중 항GAD 항체를 갖은 환자는 54명 (12.6%)으로 나타났으며 남자에서 25명 (10.7%), 여자에서 29명 (14.9%)으로 여자에서 약간 높은 양성률을 보였으나 유의한 차이는 없었다 (Table 1).

2. 항GAD 항체 유무에 따른 신체계측치 및 임상적 특성 비교

본 연구 결과 항GAD 항체가 양성인 환자의 나이 및 발생 시기가 유의하게 낮은 것으로 나타났으나 유병 기간의 차이는 관찰되지 않았다. 양 군 간의 당뇨병 가족력 차이는 없었다.

항GAD 항체 유무에 따른 인슐린 결핍 여부를 관찰한 결과 양성인 환자들에게서 공복 및 식후 C-peptide의 농도가 낮게 나타났다. 당화혈색소는 항GAD 항체 양성인 환자에서 높게 나타났다.

대사증후군 구성 요소인 비만, 고혈압, 혈청 지질 등과 항GAD 항체와의 관계를 본 결과 항GAD 항체 양성인 군에서 체질량지수, 허리 대 엉덩이 비율이 음성인 환자에 비해 낮게 나타났다. 또한 항GAD 항체 양성인 군에서 총콜레스테롤 및 중성지방은 낮게,

3. GAD 항체 양성군에서 인슐린 사용 유무에 따른 특성

항GAD 항체가 양성인 환자에서 인슐린을 사용한 환자는 39명으로 사용하지 않은 환자 15명에 비해 많았다. 현재 나이 및 발병 당시 나이는 인슐린을 사용 중인 환자가 낮았으며 당뇨병의 유병 기간은 인슐린 치료를 하지 않는 환자들에 비해 길었다. 평균 당화혈색소 수치는 양 군 간에 차이가 없었다.

체질량지수는 인슐린을 사용 중인 환자에서 낮았으며 공복 및 식후 2시간 혈청 C-peptide 농도는 인슐린 사용 중인 환자에게서 유의하게 낮았다. 항GAD 항체 역가는 인슐린 사용 중인 환자에게서 유의하게 높았다 (Table 2).

고 찰

우리나라에서의 제1형 당뇨병의 발생률은 매우 낮은 빈도를 보이며, 약 반수의 환자에서는 질병 초반에 제2형 당뇨병으로 진단 받으나 나머지 환자들에서는 다양한 기간의 인슐린 비의존기를 거쳐 제1형 당뇨병으로 발현하는 양상을 보인다¹²⁾. 이러한 현상을 설명하기 위하여 췌장의 베타세포에 대한 자가항체가 존재

하는 환자들에게서 자가면역성 파괴가 오랜 기간에 걸쳐 서서히 진행되어 당뇨병이 나타나는 가능성이 제시되었으며 WHO는 당뇨병의 진단과 분류를 하는데 있어 서서히 진행되는 자가면역 기전에 의한 당뇨병을 급속히 진행되는 제 1형 당뇨병과 구별하여 latent autoimmune diabetes in adults (LADA)라고 하였다⁵⁾.

항GAD 항체는 Baekkeskov 등¹⁴⁾에 의해 당뇨병 환자 중에 췌장 소도세포의 질량 64,000의 단백에 반응하는 자가항체가 있음이 보고되어 64KD 항체로 명명되었으며, 이후 64KD 항체의 대응항원이 항GAD 항체로 규명되었다¹⁵⁾.

임상적으로 전형적인 제1형 당뇨병의 경과를 갖지 않는 LADA의 일부에서도 자가면역형상에 의한 베타 세포 파괴가 병인으로 작용할 것으로 추측되고 있는데 이의 진단이나 분류에 항GAD 자가항체가 이용될 수 있다¹⁶⁾. 또한 제2형 당뇨병 환자의 일부에서도 항GAD 항체가 발견되어 제2형 당뇨병의 일부도 병인론적으로 자가면역성 당뇨병일 가능성을 시사하고 있으나 우리나라에서는 아직까지 항GAD 항체에 대한 양성률이나 그 의미에 대하여서 확실한 결론이 나있지 않은 상태이다.

본 연구는 비만하지 않는 성인에게서 발견된 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 항GAD 항체에 대한 양성률을 조사하였는데 총 428명 중 54명 (13.1%)에서 항GAD 항체가 양성으로 확인되어 우리나라의 제 2형 당뇨병의 발생에 자가면역에 의한 병인을 갖는 부분이 상당히 많음을 보여 주었다.

제2형 당뇨병 환자에서의 항GAD 항체의 양성률에 대한 결과는 4~25%로 다양하게 보고되고 있으며 아직 그 차이에 대한 정확한 규명은 되어있지 않은 상태이다¹⁸⁾. 국내에서 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 항GAD 항체검사를 한 보고는 많지 않은데, 박 등¹⁷⁾이 1.7%로 보고하였고 김 등¹⁹⁾은 40명 중에서 2명 (5%), 이 등²⁰⁾은 33명 중 3%에서 항GAD항체가 양성으로 나왔다고 하였다. 또한 고 등²¹⁾이 한 연구에서는 진단 후 2년내 검사한 제2형 당뇨병 환자 245명 중 4%에서 항GAD항체가 나왔다고 보고한 바 있다.

본 연구에서는 13.1%의 항GAD 항체 양성률을 보였는데 이는 비슷한 외국의 연구 결과는 여럿이 있지만¹⁸⁾, 이제까지 국내에서 보고가 되었던 결과보다는

월등히 높게 수치이다. 그 이유로는 국내에서 보고된 연구에서는 주로 비만한 축에 속하는 당뇨병 환자들을 대상으로 하였기 때문에, 본 연구의 비비만형 당뇨병 환자와는 연구 대상에서 차이가 있는 것으로 생각된다. 즉, 김 등¹⁹⁾과 고 등²¹⁾이 보고한 논문의 제2형 당뇨병 환자의 평균 체질량지수는 24.6 kg/m²이었는데 이는 과체중군에 속하며 비만한 환자들이 상당히 포함되었을 것으로 생각된다. 본 연구는 한국인 당뇨병에서 70-80%를 차지하는 비비만 당뇨병환자를 대상으로 하였으며 이들의 평균 체질량지수는 21.6 kg/m²이었다. 본 연구에서 결과를 제시하지 않았으나 체질량지수가 25 kg/m²를 넘는 환자에서는 항GAD 항체 양성률이 3.2%에 불과했다. 또한 기존에 국내에서 보고된 제2형 당뇨병 환자에 관한 연구에서는 연구 대상의 인슐린 분비능이 정상인의 평균 이상이였다. 따라서 우리나라에서 많은 소위 1.5형 당뇨병 환자 및 인슐린요구형 환자들이 많은 부분 제외가 되었을 것으로 추측된다.

본 연구 결과 항GAD 항체가 양성인 환자들이 음성인 환자들에 비해 공복 및 식후 2시간 C-peptide 수치가 낮고 인슐린 치료를 하고 있는 환자들이 많은 것으로 나타났다. 이는 항GAD 항체 양성인 경우 자가면역에 의한 췌장 베타세포의 파괴에 의한 인슐린 결핍이 생겨 이에 대한 치료로 인슐린이 요구된다는 다른 연구들과 비슷한 결과이다^{9,22~24)}. 제2형 당뇨병 환자에서 GAD 항체가 양성인 경우 자가면역기전에 의한 베타 세포의 파괴가 서서히 일어나서 초기에는 제2형 당뇨병의 양상을 보이지만 1년 이상 경과 후 인슐린의존형으로 된다는 지진형 인슐린의존성 당뇨병 (slowly progressive insulin dependent diabetes mellitus, SPIDDM) 또는 LADA에 해당된다고 인식되고 있다^{18,25)}. Fukui 등²⁶⁾에 의하면 일본의 제2형 당뇨병으로 진단된 노인환자 (65세이상, 평균 72.3세) 183명중 10명 (5.5%)에서 항GAD 항체가 양성이었었는데, 이 중 인슐린이 요구되는 환자 76명 중 7명에게서 (9.2%) 인슐린을 사용하고 있었고, 인슐린을 사용하지 않은 환자는 107명 중 3명만이 (2.8%) 항GAD 항체양성이어서 젊은 환자의 경우와 마찬가지로 항GAD 항체가 인슐린 결핍으로 진행하는 유용한 예측인자가 되고 인슐린 투여의 적절한

시기를 설정하는데 도움이 된다고 하였다. 본 연구에서도 항GAD 항체가 양성인 환자는 72.2%에서 인슐린을 사용하고 있는 것으로 보아 항GAD 양성은 췌장 베타세포의 파괴에 의한 인슐린 결핍을 반영한다고 생각된다. 즉, 항GAD 항체는 베타세포의 자가면역관련 파괴정도를 반영한다고 보여지며, 양성인 경우 초기에는 제2형 당뇨병의 임상 양상을 보이더라도 결국 제1형 혹은 인슐린 요구형으로 진행될 가능성이 높다고 판단된다.

하지만 본 연구에서 항GAD 항체 양성이라고 하더라도 27.8%의 환자에서는 인슐린을 사용하지 않고 있었으며, 이들의 인슐린 분비능은 항GAD 항체 음성인 환자와 비슷한 수준을 유지하고 있었다. 따라서 항GAD 항체가 양성이라 하더라도 인슐린 분비가 모두 절대적으로 감소하는 것은 아니라고 생각한다. LADA 환자와는 달리 초기에 베타세포의 파괴가 있었으나 이후 지속적으로 파괴가 일어나지 않는 환자가 있을 가능성이 있으며, 여러 자극에 의해서 항GAD 항체가 생성되어 궁극적으로 베타세포가 자가면역 기전으로 완전히 파괴되는 것 외에, 어떠한 자극에 의해 일단 항GAD 항체가 생성이 되지만 일련의 자가면역 반응까지는 연결이 되지 않을 가능성도 추측할 수 있겠으나 이에 대해서는 향후 많은 연구가 있어야 할 것으로 생각한다.

이러한 항GAD 항체 유무에 따른 임상양상이 일치하지 않는 이유에 대한 답으로는 유전학적인 소인을 제시 수 있다. Fukui 등³¹⁾은 항GAD 항체 양성 단독으로는 인슐린 결핍의 위험요인이 아니고 특정한 유전적 소인이 동반되는 경우 인슐린 결핍이 생기게 된다고 주장을 하였다. 이러한 결과는 항GAD 항체의 존재 외에도 당뇨병에 대한 유전적인 감수성에 따라 차후 자가면역에 의한 인슐린 결핍의 정도가 정해질 수 있음을 시사한다.

본 연구에서 항GAD 항체가 양성인 환자들에게서 인슐린을 사용하고 있는 환자와 사용하고 있지 않은 환자들의 항GAD 항체 역가를 비교해 보았다. 결과는 인슐린을 사용하고 있는 환자들의 항GAD 항체 역가가 인슐린을 사용하고 있지 않은 환자들보다 더욱 높게 나타났다. 이는 Tuomi 등²⁷⁾이 항GAD 항체가 양성

인 경우라도 역가가 높게 나오는 경우에 인슐린 결핍이 온다고 한 바와 유사한 결과이며 다른 연구에서도 비슷한 결과를 나타냈다^{10,28)}. 따라서 항GAD 항체가 양성으로 나오면서 역가가 높은 경우 인슐린을 사용해야 하는 좋은 예측 지표라 할 수 있겠다. 특히 인슐린은 남은 베타세포의 기능을 보호하고 고혈당독성을 줄이거나, 혹은 자가면역과괴의 진행을 더디게 한다고 알려져 있으므로^{29,30)} 당뇨병 및 진단 시에 항체검사를 실시하여 항GAD 항체 역가가 높으면 조속히 인슐린 치료를 시행하는게 남은 베타세포 기능을 보존하는데 도움을 주지 않을까 생각한다.

인슐린 저항성에 의한 대사증후군은 제2형 당뇨병에서 흔히 관찰된다. 비만, 혈압, 혈당, 총콜레스테롤 및 HDL-콜레스테롤에 대한 비교를 한 결과 항GAD 항체 양성 환자들에게서 체질량지수, 허리 대 엉덩이 비율, 고혈압, 총콜레스테롤이 높게 나타났으며 HDL-콜레스테롤은 낮게 나타났다. 이러한 결과는 Tuomi 등⁵⁾의 결과와도 비슷하며 항GAD 음성인 환자의 경우 자가면역기전에 의한 췌장 베타세포의 파괴가 당뇨병 발생에 중요한 병리로 작용하기보다는 인슐린저항성이 의한 당뇨병 발생의 중요한 고리임을 다시 한 번 보여준 결과이다.

본 연구 결과, 우리나라에서 항GAD 항체는 성인에서 발생한 비비만형 당뇨병 환자들에게서 초기에 LADA를 발견하기 위한 좋은 검사이며 진단 후 치료에 인슐린 치료가 필요한 지를 가름하는 좋은 기준이 될 것으로 사료된다. 향후 우리나라 제2형 당뇨병 환자들에게서 항GAD 역가에 따른 인슐린 결핍 정도 및 유전적 소인에 따른 인슐린 결핍의 위험도 등에 대한 연구가 필요하리라 생각한다.

요 약

연구배경: 우리나라에서의 제1형 당뇨병의 발생률은 매우 낮은 빈도를 보이며, 질병 초기에 제2형 당뇨병으로 진단받으나 다양한 시간이 지난 후 제1형 당뇨병으로 발현하는 양상을 보인다. 제2형 당뇨병 환자에게서도 췌장 베타세포의 자가항체인 항GAD 항체가 발견되는데 그 역할에 대해서는 별로 연구된 바가 없

다. 따라서 본 저자들은 비만하지 않은 한국인 성인 제 2형 당뇨병에서 항GAD 항체 유무에 따른 임상적·생화적 특성을 파악하는데 있다.

방법: 비만하지 않은 428명의 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 하였다. 이들의 임상적 특징을 조사하였으며 C-peptide, 항GAD 항체 및 신체 계측치를 측정하였고 대사증후군 구성 요소인 고혈압, 혈청 지질 등에 대해서도 측정을 하였으며 항GAD 양성인 환자 중 인슐린 사용 유무에 따라 임상적·생화학적 특성을 비교하였다.

결과: 1) 비만하지 않은 성인형 제2형 당뇨병 환자 중 12.6%에서 항GAD 항체가 양성으로 나왔다. 2) 남녀간, 가족력, 그리고 유병 기간에서 유의한 차이는 없었으나 현재 나이 및 발병 나이가 항GAD 항체 양성인 환자에게서 유의하게 낮았다. 3) 항GAD 항체 양성인 환자가 유의하게 C-peptide치가 낮았으며, 인슐린 치료를 하는 경우가 많았다. 4) 항GAD 항체 양성인 환자가 낮은 체질량지수를 보이고 지질대사가 양호하였다. 또한 낮은 고혈압 유병률을 보였다. 5) 항GAD 항체 양성인 환자 중 인슐린 치료를 하는 환자의 항체 역가가 높았으며 인슐린 결핍 정도가 더 심하였다.

결론: 우리나라에서 항GAD 항체의 존재는 췌장의 베타세포 기능의 파괴정도를 반영하며, 제2형 당뇨병 환자이더라도 항GAD 항체가 양성인 경우, 특히 항GAD 항체 역가가 높은 환자에게서는 인슐린 치료를 하게 될 가능성이 높으며 비만, 고혈압 등과의 동반은 적은 것으로 나타났다.

참 고 문 헌

1. Irvine WJ, McCallum CJ, Gray RS, Duncan LJ: *Clinical and pathogenic significance of pancreatic-islet-cell antibodies in diabetics treated with oral hypoglycemic agents. Lancet* 14;1(8020):1025-7, 1977
2. Groop LC, Bottazzo GF, Doniach D: *Islet cell antibodies identify latent type 1 diabetes in patients aged 35-75 years at diagnosis. Diabetes* 35:237-41, 1986
3. Landin-Olsson M, Nilsson KO, Lernmark A,

- Sundkvist G: *Islet cell antibodies and fasting C-peptide predict insulin requirement at diagnosis of diabetes mellitus. Diabetologia* 33:561-8, 1990
4. Gottsater A, Landin-Olsson M, Fernlund P, Lernmark A, Sundkvist G: *Beta-cell function in relation to islet cell antibodies during the first 3 yr after clinical diagnosis of diabetes in type II diabetic patients. Diabetes Care* 16:902-10, 1993
5. Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, Rowley MJ, Knowles W, Mackay IR: *Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non insulin dependent onset of disease. Diabetes* 42:359-62, 1993
6. Hagopian WA, Karlson AE, Gottsäter A, Landin-Olsson M, Grubin CE, Sundkvist G, Petersen JS, Boel E, Dyrberg T, Lernmark Å: *Quantitative assay using recombinant human islet glutamic acid decarboxylase (GAD65) shows that 64K autoantibody positivity at onset predicts diabetes type. J Clin Invest* 91:368-74, 1993
7. Turner R, Stratton I, Horton V, Manley S, Zimmet P, Mackay IR, Shattock M, Bottazzo GF, Holman R, for UK: *Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: UKPDS 25: autoantibodies to islet cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. Lancet* 350:1288-93, 1997
8. Abiru N, Takino H, Yano M, Kawasaki E, Yamasaki H, Yamaguchi Y, Akazawa S, Nagataki S: *Clinical evaluation of non-insulin-dependent diabetes mellitus patients with autoantibodies to glutamic acid decarboxylase. J Autoimmun* 9: 683-8, 1996
9. Fukui M, Nakano K, Shigeta H, Yoshimori K, Fujii M, Kitagawa Y, Mori H, Kajiyama S, Nakamura N, Abe N, Obayashi H, Fukui I, Ohta K, Ohta M, Kondo M: *Antibodies to glutamic acid decarboxylase in Japanese diabetic patients*

- with secondary failure of oral hypoglycaemic therapy. *Diabet Med* 14:148-52, 1997
10. Niskanen LK, Tuomi T, Karjalainen J, Groop LC, Uusitupa MI: *GAD antibodies in NIDDM: ten-year follow-up from the diagnosis. Diabetes Care* 18:1557-65, 1995
 11. Alberti K, Zimmet PZ, Consultation W: *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. Diabet Med* 15: 539-53, 1998
 12. Lee KU, Kim SW, Park JY, Ko KS, Rhee BD, Min HK: *Clinical heterogeneity of insulin dependent diabetes mellitus in Korea. Diabetes Res Clin Prac* 27:159-62, 1995
 13. Hypertension Detection and Follow-up program Cooperative Group: *The hypertension detection and follow-up program. Prev Med* 5:207-15, 1976
 14. Baekkeskov S, Nielsen JH, Marnier B, Bilde T, Ludvigsson J, Lernmark A: *Autoantibodies in newly diagnosed diabetic children immunoprecipitate specific human pancreatic islet cell proteins. Nature* 298:167-9, 1982
 15. Baekkeskov S, Aanstoot H-J, Christgau S, Reetz A, Solimena S, Cascalho M, Folli F, Richter-Oslen H, DeCamilli: *Identification of the 64K autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. Nature* 347:151-6, 1990
 16. 민현기: *한국인 당뇨병의 임상적 특성. 당뇨병* 16:163-74, 1992
 17. Park Y, Lee H, Koh CS, Min H, Rowley M, Mackay IR, Zimmet P, McCarthy B, McCanlies E, Dorman J, Trucco M: *The low prevalence of immunogenetic markers in Korean adult-onset IDDM patients. Diabetes Care* 19:241-5, 1996
 18. Zimmet PZ, Tuomi T, Mackay IR, Rowley MJ, Knowles W, Cohen M, Lang DA: *Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. Diabet Med* 11:299-303, 1994
 19. 김경아, 안규정, 정재훈, 민용기, 이문규, 오필수, 진동규, 김병태, 박해준, 김광원, 이명식: *한국인인슐린의존형 및 지진형 인슐린의존형 당뇨병에서 항ICA512항체와 항GAD항체의 측정: 당뇨병* 22: 484-5, 1998
 20. 이한효, 신영구, 김희선, 김장영, 정연수, 김홍승, 박덕우, 윤갑준, 정춘희: *한국인 당뇨병 환자에서 효소면역법과 방사면역법에 의한 항GAD항체 측정 -지진형 인슐린의존형 당뇨병 환자의 병인에 관한 연구: 당뇨병* 21:234-5, 1997
 21. 고경수, 홍성관, 이기업, 김난희, 최동섭, 임성희, 박성우, 김철희, 변동원, 서교일, 장학철, 이병두: *한국인 인슐린의존형 및 인슐린비의존형 당뇨병 환자에서 췌장소도세포 세포질 항체와 항GAD항체 양성률. 당뇨병* 22:313-4, 1998
 22. Takino H, Yamasaki N, Abiru Y, Sera T, Abe E, Kawasaki Y, Yamaguchi K, Eguchi Y, Kanazawa S, Nagataki N: *Antibodies to GAD in Japanese patients classified as Type 2 diabetes at diagnosis. High titre of GAD Ab is a predictive marker for early insulin treatment report of west Japan (Kyushu, Yamaguchi, Osaka) study for GAD Ab(+) diabetes. Diabet Med* 19:730-4, 2002
 23. Rattarasarn C, Aguilar Diosdado M, Soonthornpun S: *Glutamic acid decarboxylase antibodies in non-insulin-dependent diabetes patients with secondary sulfonylurea failure in Thailand. Diabetes Res Clin Pract* 37:193-7, 1997
 24. Gambelunghe G, Forini F, Laureti S, Murdolo G, Toraldo G, Santeusano F, Brunetti P, Sanjeevi CB, Falorni A: *Increased risk for endocrine autoimmunity in Italian type 2 diabetic patients with GAD65 autoantibodies. Clin Endocrinol*

- 52:565-73, 2000
25. Kobayashi T, Itoh T, Kosaka K, Sato K, Tsuji K: *Time course of islet cell antibodies and beta-cell function in non-insulin-dependent stage of type 1 diabetes*, *Diabetes* 36:510-7, 1987
 26. Fukui M, Nakamura N, Nakano K, Aoji O, Obayashi H, Shigeta H, Kondo M: *Antibodies to GAD in Elderly Patients with Previously Diagnosed NIDDM*. *Diabetes Care* 21:675-81, 1998
 27. Tuomi T, Carlsson Å, Li H, Isomaa B, Miettinen A, Nilsson A, Nissén M, Ehrnström B, Forsén B, Snickars B, Lahti K, Forsblom C, Saloranta C, Taskinen M, Groop L: *Clinical and Genetic Characteristics of Type 2 Diabetes With and Without GAD Antibodies*, *Diabetes*, 48:150-7, 1999
 28. Takeda H, Kawasaki E, Shimizu I, Konoue E, Fujiyama M, Muraio S, Tanaka K, Mori K, Tarumi Y, Seto I, Fujii Y, Kato K, Kondo S, Takada Y, Kitsuki N, Kaino Y, Kida K, Hashimoto N, Yamane Y, Yamawaki T, Onuma H, Nishimiya T, Osawa H, Saito Y, Makino H: *Clinical, Autoimmune, and Genetic Characteristics of Adult-Onset Diabetic Patients With GAD Autoantibodies in Japan (Ehime Study)*, *Diabetes Care* 25:995-1001, 2002
 29. Leslie RDG: *Intervention in patients with type 1 diabetes masquerading as type 2*. *Diabetes Nutr Metab* 9:319-24, 1996
 30. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: *Effect of intensive therapy on residual B-cell function in patients with type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial: a randomized, controlled trial*. *Ann Intern Med* 128:517-23, 1998
 31. Fukui M, Kitagawa Y, Nakamura N, Yoshikawa T: *Clinical Heterogeneity of Patients With Adult-Onset Diabetes and GAD Autoantibodies*. *Diabetes Care* 25:2363-4, 2002