

## 성인 당뇨병환자에서 GAD 자가항체 유무와 만성 합병증과의 관계

전남대학교 의과대학 내과학교실

정진욱 · 조동혁 · 정동진 · 정민영

### Chronic Complications in Adult Diabetic Patients with and without GAD Antibody

Jin Ook Chung, Dong Hyeok Cho, Dong Jin Chung, Min Young Chung

Department of Internal Medicine, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

#### Abstract

**Background:** Although the majority of diabetes mellitus (DM) patients diagnosed as adults have non-autoimmune forms of the disease, islet autoimmunity is encountered in some patients initially thought to have type 2 DM. The phenotype of DM patients with glutamic acid decarboxylase (GAD) antibodies is different from that of patients with GAD antibody-negative type 2 DM, with features such as relative leanness and hyperglycemia which may influence the development of complications. We sought to compare the prevalence of chronic complications in patients with and without the GAD antibody.

**Methods:** We recruited 427 patients (M: 218, F: 209) that were clinically diagnosed with type 2 DM after the age of 35 years. We measured GAD antibody and assessed the factors associated with chronic microvascular and macrovascular complications.

**Results:** Of these patients, 26 were GAD antibody-positive. The patients with GAD antibody had lower systolic blood pressure, higher high-density lipoprotein cholesterol value, and lower level of fasting and stimulated C-peptide than patients without GAD antibody ( $P < 0.05$ ). Also, the patients with GAD antibody had lower prevalence of retinopathy compared with the patients without GAD antibody (19.2 vs. 47.9%;  $P < 0.05$ ). The prevalence of nephropathy, peripheral neuropathy and cardiovascular autonomic neuropathy did not differ between the groups. In addition, the prevalence of coronary heart disease, cerebrovascular disease and peripheral arterial disease did not differ between the two groups.

**Conclusion:** This study suggests that diabetic patients with GAD antibody have a lower risk for the development of retinopathy compared with patients without GAD antibody. (Korean Diabetes J 33:124-133, 2009)

**Key words:** Diabetes Complications, Diabetes Mellitus, Glutamate decarboxylase

## 서 론

제2형 당뇨병환자에서 인슐린저항성과 베타세포 기능부전은 당뇨병 발생의 주된 요인이며, 자가면역기전에 의한 베타세포의 선택적 파괴는 제1형 당뇨병에서 당뇨병 발생의 주된 요인으로 알려져 있다. Islet cell cytoplasmic antigen

(ICA)나 Glutamic acid decarboxylase (GAD)에 대한 자가항체는 자가면역기전에 의한 베타세포 파괴를 나타내는 면역 표지자로서 질병초기에 제1형 당뇨병을 가지는 환자의 대부분에서 발견된다<sup>1)</sup>. 이에 반해 성인에서 진단되는 제2형 당뇨병환자의 대부분은 비면역학적 기전에 의해 발생하며, 초기에 제2형 당뇨병으로 진단되었던 일부 환자에서 GAD

접수일자: 2009 2월 02일, 통과일자: 2009년 4월 06일

교신저자: 정민영, 전남대학교 의과대학 내과학교실, E-mail: mychung@chonnam.ac.kr

에 대한 항체를 가지고 있다<sup>2)</sup>. 이러한 항체가 발견되는 환자는 경구혈당강하제로 혈당 조절이 가능한 전형적인 제2형 당뇨병환자와는 달리 인슐린 결핍으로 인해 조기에 인슐린 치료를 필요로 하거나 혈당강하제의 효과가 상대적으로 낮은 것으로 알려져 있다<sup>2-4)</sup>.

당뇨병환자에서 만성적인 고혈당은 당뇨병성 미세혈관 합병증의 발생위험을 증가시키며, 고혈당 이외에도 당뇨병 유병기간, 고혈압, 고지혈증, 체질량지수 등 여러 요인들이 미세혈관 합병증의 발생에 영향을 미칠 수 있다<sup>5)</sup>. 또한 당뇨병환자에서 심혈관 합병증의 발생 위험이 증가함이 알려져 있다<sup>6)</sup>. 제2형 당뇨병환자에서 인슐린저항성이 심혈관계 질환의 위험성을 증가시킬 수 있다고 보고되었으며<sup>7)</sup>, Lehto 등은 인슐린 치료를 받지 않고 있는 제2형 당뇨병환자를 대상으로 한 연구에서 공복 고인슐린혈증이 심혈관계 질환으로 인한 사망의 위험을 증가시킨다고 보고하였다<sup>8)</sup>. 또한 임상적으로 제2형 당뇨병으로 진단되는 환자들을 대상으로 GAD 자가항체 유무에 따른 특성을 비교한 기존의 연구들에 의하면, GAD 자가항체 양성 환자에서는 자가항체 음성 환자에 비해 베타세포 기능 감소가 더 현저하며 다른 체형 및 고혈당의 빈도가 더 높다고 하였으며<sup>9)</sup> Zinman 등은 공복 인슐린과 Homeostasis model assessment insulin resistance (HOMA-IR)를 토대로 GAD 자가항체를 가진 환자에서 자가항체 음성 환자에 비해 인슐린저항성이 더 낮았다고 보고하였다<sup>10)</sup>. 따라서 이러한 점들은 임상적으로 제2형 당뇨병으로 진단되는 GAD 자가항체 양성 환자는 만성 미세혈관 합병증이나 대혈관 합병증의 발생에 있어서 GAD 자가항체 음성을 보이는 제2형 당뇨병환자와는 다른 양상을 보일 수 있을 것으로 생각된다. GAD 자가항체를 가지는 제2형 당뇨병환자에서 만성 미세혈관 합병증과 대혈관 합병증에 관한 외국의 일부 연구가 있으나 서로 다른 결과들이 보고되고 있고<sup>11-13)</sup>, 국내에서는 제2형 당뇨병으로 진단된 환자에서 GAD 자가항체를 가진 환자의 유병률이나 인슐린 결핍으로 인한 치료의 차이점 등에 관한 보고가 있었으나<sup>14,15)</sup> GAD 자가항체를 가진 성인 당뇨병환자에서 미세혈관 합병증과 대혈관 합병증에 관련된 국내 연구는 아직 부족한 실정이다.

이에 본 연구는 임상적으로 제2형 당뇨병으로 진단되는 성인 당뇨병환자에서 GAD 자가항체 유무와 당뇨병성 만성 미세혈관 합병증 및 대혈관 합병증의 발생과의 관련성을 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구대상

2007년 1월부터 2008년 1월 사이에 전남대학교병원 내 분비내과내과에 방문하여 임상적으로 제2형 당뇨병으로 진단되어 치료 중인 환자들 중에서 GAD 자가항체 측정과 당뇨병성 합병증에 관한 평가가 이루어진 환자 427명을 대상으로 단면적 분석을 실시하였다. 분석을 위해 제2형 당뇨병으로 임상적 진단을 받고 치료 중인 환자들을 GAD 자가항체 유무에 따라 두 군으로 나누어 분류하였다. 또한 제1형 당뇨병을 배제하기 위해 당뇨병 진단 당시 연령이 35세 이상인 환자를 대상으로 하였고 당 대사에 영향을 미칠 수 있는 심한 전신질환이나 스테로이드 등의 약물을 복용하고 있는 환자들은 제외하였다.

### 2. 신체 계측 및 생화학적 검사

환자의 신체지표로 신장, 체중, 체질량지수( $\text{kg/m}^2$ ) 및 허리둘레를 측정하였다. 혈압은 5분 이상 안정을 취한 후 앉은 상태에서 우측 상완 동맥에서 수축기 혈압과 이완기 혈압을 측정하였으며 2회 측정하여 두 값의 평균값을 사용하였다. 고혈압의 진단은 각각 다른 날에 2회 이상 측정한 수축기 혈압이 140 mm Hg 이상인 경우와 이완기 혈압 평균이 90 mm Hg 이상인 경우로 하였고 본원에 방문하기 전에 이미 고혈압을 진단받고 항고혈압제를 복용 중인 환자를 고혈압환자로 간주하였다.

대상환자를 10시간 이상 금식시킨 후 아침 공복 시에 채혈하여 혈장 혈당, C-펩티드(RIA법: Biosource Europe S.A., Nivelles, Belgium), GAD 자가항체(IRMA법: RSR, Cardiff, United Kingdom), 인슐린 농도(IRMA법: DAINABOT, Japan), 당화혈색소, 총 콜레스테롤, 중성 지방, 고밀도지단백 콜레스테롤, 저밀도지단백 콜레스테롤, 유리지방산(ACS-ACOD법: Wako Pure Chemical Industries Ltd., Japan)을 측정하였다. GAD 자가항체의 측정은 영국 RSR사의 <sup>125</sup>I-labelled human GAD kit를 사용하였으며 정상치의 상한선인 평균 +2 표준편차인 0.9 U/mL를 초과하는 경우 GAD 자가항체 양성으로 정의하였다. 이 측정 키트는 2005 Diabetes Antibody Standardization Programme (DASP) antibody workshop에서 특이도 95%, 민감도 84%를 보였다. 베타세포의 기능 평가를 위해 공복 C-펩티드 측정과 표준 당뇨식이 2시간 후 채혈을 하여 식후 C-펩티드를 측정하였다.

### 3. 당뇨병성 합병증 검사

당뇨병성 미세혈관합병증에 대한 평가를 위해서 안저촬영

영, 진동감각 역치 검사, 신경전도 검사 및 미세알부민뇨 검사를 실시하였다. 당뇨병성 망막증의 평가를 위해 안저검사를 하였으며 혈관투과성, 미세동맥류, 미세경색, 점상출혈, 면화반, 신생혈관, 망막박리 등의 소견이 있는 경우 당뇨병성 망막병증으로 진단하였으며 비증식성 망막증과 증식성 망막증의 분류는 하지 않았다. 당뇨병성 신경병증 유무는 신경전도검사와 진동감각역치검사를 통하여 실시하였으며 신경전도검사는 양측 정중, 척골, 장딴지 및 종아리신경에서 시행하여 말초신경병증의 증거가 나타나거나 양측 족부의 무지(hallus)에서 biothesiometer (Biomedical Instrument, Newbury, OH)를 이용하여 2회 측정된 진동감각역치의 평균값이 25 V 이상인 경우를 신경병증이 있는 것으로 정의하였다. 심혈관계 자율신경병증의 평가를 위해 Monitor one nDx (QMed, Inc. Entontown, NJ) 기계를 이용하여 반복적인 심호흡 호기와 흡기 시(E/I 비), 체위변화 시(30: 15 비), 발살바 수기 시 심박동수 변화를 측정하였다. E/I 비는 연령과 관련된 참고치를 이용하였고, 30:15 비는 1.03 미만, 발살바 비는 1.2 미만일 때를 비정상적으로 정의하였으며 각 세 가지 항목 중 2가지 이상이 비정상인 경우 심혈관계 자율신경병증으로 정의하였다. 당뇨병성 신증의 평가를 위해 수시뇨(spot urine)에서 미세알부민뇨를 측정하였고 미세알부민뇨는 아침에 기상 후 배뇨한 요에서 알부민과 크레아티닌을 측정하여 요에서 알부민 대 크레아티닌 비[urinary albumin-to-creatinine ratio: UAE (mg/g of creatinine)]를 구하였다. UAE가 30 mg/gCr를 넘는 경우를 당뇨병성 신증으로 정의하였다.

대혈관 합병증의 유무를 확인하기 위해 관상동맥질환, 허혈성 뇌혈관질환 및 말초동맥혈관질환을 평가하였다. 관상동맥질환은 안정 시 심전도, 운동심부하검사, 64-다편절 심장 전산화단층촬영이나 관상동맥 혈관조영술에서 관상동맥 질환이 증명된 경우로 하였다. 허혈성 뇌혈관질환은 뇌경색의 병력을 가지고 있거나 뇌 전산화단층촬영, 뇌 자기공명 영상촬영에서 뇌경색이 있거나 대뇌동맥의 협착이 있는 경우로 하였다. 말초동맥혈관질환은 VaSera VS-1000 (Fukuda Denshi, Co. Ltd, Tokyo, Japan)을 이용한 진동법(oscillometric method)으로 상하지 혈압을 측정하여 ankle-brachial pressure index (ABPI)를 구하였으며 ABPI가 0.9 미만인 경우로 하였다.

#### 4. 통계 분석

통계분석은 SPSS version 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL)을 이용하였고, 측정값은 평균  $\pm$  표준편차로 표시하였다. 두 군 사이에 연속 변수의 비교는 Student's T-test 또는

Mann-Whitney test를 이용하였고, 범주형 변수의 비교는 카이제곱검정 또는 피셔의 정확성 검정을 이용하였다.  $P < 0.05$ 인 경우에 통계적으로 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

## 결 과

### 1. GAD 자가항체 유무에 따른 임상 및 생화학적 특성

총 427명의 환자 중 GAD 자가항체 양성인 환자는 26명이었으며 GAD 자가항체 음성인 환자는 401명이었다. GAD 자가항체 양성 환자의 평균 나이는  $53.8 \pm 13.1$ 세, GAD 자가항체 음성 환자의 평균 나이는  $59.6 \pm 12.5$ 세로 두 군 사이에 유의한 차이는 없었다. GAD 자가항체 양성 환자의 평균 허리둘레가 남자  $85.9 \pm 11.1$  cm, 여자  $82.8 \pm 8.2$  cm, 평균 체질량지수  $21.5 \pm 2.8$  kg/m<sup>2</sup>로 GAD 자가항체 음성 환자의 평균 허리둘레 남자  $90.2 \pm 8.7$  cm, 여자  $89.9 \pm 14.2$  cm, 평균 체질량지수  $25.1 \pm 20.6$  kg/m<sup>2</sup>에 비해 낮은 경향을 보였으나 두 환자 사이에 유의한 차이는 없었다(Table 1).

수축기 및 이완기 혈압을 각각 비교하였을 때 GAD 자가항체 양성 환자에서 GAD 자가항체 음성 환자에 비해 수축기 혈압( $121.8 \pm 27.5$  mm Hg vs.  $131.8 \pm 19.0$  mm Hg,  $P = 0.014$ )이 유의하게 낮았으나 이완기 혈압은 차이를 보이지 않았다. GAD 자가항체 양성 환자에서 GAD 자가항체 음성 환자에 비해 고밀도지단백 콜레스테롤( $53.5 \pm 15.1$  vs.  $45.3 \pm 15.9$  mg/dL,  $P = 0.011$ )이 유의하게 높았으나 총 콜레스테롤, 중성지방 및 저밀도지단백 콜레스테롤 수치에서는 유의한 차이가 없었다. GAD 자가항체 양성 환자에서 공복 C-펩티드  $1.30 \pm 1.20$  ng/mL, 식후 C-펩티드  $1.66 \pm 1.58$  ng/mL였고, GAD 자가항체 음성 환자에서 공복 C-펩티드  $2.99 \pm 3.17$  ng/mL, 식후 C-펩티드  $5.06 \pm 4.28$  ng/mL로 공복 및 식후 C-펩티드 모두 GAD 자가항체 양성 환자에서 음성 환자에 비해 유의하게 낮았다( $P < 0.001$ ). 두 군 사이에 혈당조절 방법을 비교하였을 때 GAD 자가항체 양성 환자에서 경구혈당강하제 38.5%, 인슐린 단독요법이나 경구혈당강하제와 인슐린의 병합요법 61.5%였으며 GAD 자가항체 음성 환자에서는 식이요법 8.0%, 경구혈당강하제 63.6%, 인슐린 단독요법이나 경구혈당강하제와 인슐린의 병합요법 28.4%로 GAD 자가항체 양성 환자에서 인슐린 치료 비율이 높았다( $P = 0.001$ ). 그 외 당뇨병 가족력, 당뇨병 유병기간, 당화혈색소, 유리지방산, 공복 혈당 수치, 고지혈증 치료 및 고혈압 치료 여부는 GAD 자가항체 양성 환자와 음성 환자 사이에 유의한 차이는 없었다(Table 1).

**Table 1.** Clinical characteristics of the subjects

	GAD antibody-negative	GAD antibody-positive	P-value
Number	401	26	-
Age (years)	59.6 ± 12.5	53.8 ± 13.1	0.58
Family history (n)	217 (54.1)	12 (46.2)	0.43*
DM duration (years)	9.6 ± 7.8	7.8 ± 7.1	0.23
WC (cm)			0.39
Male	90.2 ± 8.7	85.9 ± 11.1	0.212
Female	89.9 ± 14.2	82.8 ± 8.2	0.24
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.1 ± 20.6	21.5 ± 2.8	0.398
SBP (mm Hg)	131.8 ± 19.0	121.8 ± 27.5	0.014
DBP (mm Hg)	82.7 ± 11.4	83.1 ± 14.6	0.862
HbA <sub>1c</sub> (%)	9.2 ± 11.0	9.7 ± 2.8	0.819
TC (mg/dL)	181.9 ± 54.9	183.0 ± 52.3	0.913
HDL-C (mg/dL)	45.3 ± 15.9	53.5 ± 15.1	0.011
LDL-C (mg/dL)	115.7 ± 47.6	109.2 ± 44.7	0.483
TG (mg/dL)	161.7 ± 126.3	156.2 ± 111.0	0.816
FFA (μEq/L)	707.7 ± 406.3	709.1 ± 257.6	0.989
FBS (mg/dL)	164.4 ± 91.7	171.7 ± 101.4	0.715
Fasting C-peptide (ng/mL)	2.99 ± 3.17	1.30 ± 1.20	< 0.001
Stimulated C-peptide (ng/mL)	5.06 ± 4.28	1.66 ± 1.58	< 0.001
Treatment (n)			
Diet/OHA/insulin-based	32 (8.0) / 255 (63.6) / 114 (28.4)	0 (0) / 10 (38.5) / 16 (61.5)	0.001*
No/antihyperlipidemic	301 (75.1) / 100 (24.9)	18 (62.9) / 8 (30.8)	0.507*
No/antihypertensive	290 (72.3) / 111 (27.7)	21 (80.8) / 5 (19.2)	0.348*

Data are mean ± standard deviation. Number in parenthesis is percentage. \* Analyzed by Student's T-test or by  $\chi^2$  test. BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure; DM, diabetes mellitus; FBS, fasting blood glucose; FFA, free fatty acid; GAD, glutamic acid decarboxylase; GAD antibody-negative, patients without GAD antibody; GAD antibody-positive, patients with GAD antibody; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; insulin-based, insulin based treatment including insulin treatment and the combination treatment of insulin and OHA; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; OHA, oral hypoglycemic agent; SBP, systolic blood pressure; TC, total cholesterol; TG, triglyceride; WC, waist circumference.

**Table 2.** The prevalence of chronic complications in diabetic patients with or without GAD antibody

		GAD antibody-negative (n = 401)	GAD antibody-positive (n = 401)	P-value
Retinopathy	Present	192 (47.9)	5 (19.2)	0.005
Nephropathy	Present	190 (47.4)	11 (42.3)	0.615
Polyneuropathy	Present	245 (61.1)	13 (50.0)	0.262
Autonomic neuropathy	Present	128 (31.9)	10 (38.5)	0.489
CHD	Present	45 (11.2)	2 (7.7)	0.755*
CVD	Present	33 (8.2)	3 (11.5)	0.472*
PAD	Present	25 (6.2)	3 (11.5)	0.238*

Number in parenthesis is percentage. \* Analyzed by  $\chi^2$  test or by Fisher's exact test. CHD, coronary heart disease; CVD, cerebrovascular disease; GAD, glutamic acid decarboxylase; GAD antibody-negative, patients without GAD antibody; GAD antibody-positive, patients with GAD antibody; PAD, peripheral arterial disease.

## 2. GAD 자가항체 유무에 따른 만성 합병증과의 관계

당뇨병성 미세혈관합병증의 유병률을 비교하였을 때 당뇨병성 망막병증은 GAD 자가항체 양성 환자가 19.2% (5/26),

GAD 자가항체 음성 환자가 47.9% (192/401)로 GAD 자가항체 양성 환자에서 유의하게 낮았다( $P = 0.005$ , Table 2). 당뇨병성 신증의 유병률은 GAD 자가항체 양성 환자에서 42.3% (11/26), GAD 자가항체 음성 환자에서 47.4% (190/401)

로 두 군 사이에 유의성은 없었다. 당뇨병성 말초신경병증은 GAD 자가항체 양성 환자에서 50% (13/26), GAD 자가항체 음성 환자에서 61.1% (245/401)로 두 군 사이에 유의성은 없었으며, 심혈관계 자율신경병증 또한 GAD 자가항체 양성 환자에서 38.4% (10/26), GAD 자가항체 음성 환자에서 31.9% (128/401)로 두 군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았다.

대혈관 합병증의 유병률을 비교하였을 때 관상동맥질환의 유병률은 GAD 자가항체 양성 환자에서 7.7% (2/26), GAD 자가항체 음성 환자에서 11.2% (45/401)로 두 군 사이에 유의한 차이는 없었다. 허혈성 뇌혈관질환의 유병률도 GAD 자가항체 양성 환자에서 11.5% (3/26), GAD 자가항체 음성 환자에서 8% (33/401)로 두 군 사이에 유의성은 없었으며, 말초동맥혈관질환의 유병률을 비교했을 때 또한 GAD 자가항체 양성 환자에서 11.5% (3/26), GAD 자가항체 음성 환자에서 6% (25/401)로 두 군 사이에 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

### 3. GAD 자가항체 유무에 따른 만성 합병증과 임상 및 생화학적 특성과의 관계

GAD 자가항체 양성 환자에서 당뇨병성 망막병증 유무에 따라 비교하였을 때 망막병증이 없는 환자에 비해 망막병증이 동반된 환자에서 당뇨병 유병기간이 더 길었으며,

GAD 자가항체 음성 환자에서는 망막병증이 동반될수록 당뇨병 유병기간, 총 콜레스테롤 및 저밀도지단백 콜레스테롤 수치가 더 높았다(Table 3). GAD 자가항체 양성 환자에서 당뇨병성 신증 유무에 따라 비교하였을 때 신증이 없는 환자에 비해 신증이 동반된 환자에서 식후 C-펩티드가 더 높았으며( $0.8 \pm 0.5$  vs.  $2.5 \pm 1.9$  ng/mL,  $P = 0.02$ ), GAD 자가항체 음성 환자에서는 당뇨병성 신증이 동반될수록 당뇨병 유병기간( $7.2 \pm 6.4$  vs.  $12.4 \pm 8.5$  years,  $P = 0.001$ ), 수축기혈압( $129.9 \pm 14.5$  vs.  $139.9 \pm 22.6$  mm Hg,  $P = 0.046$ ), 총 콜레스테롤( $176.5 \pm 44.1$  vs.  $188.6 \pm 65.1$  mg/dL,  $P = 0.036$ )이 더 높았다. GAD 자가항체 음성 환자에서 당뇨병성 말초신경병증 유무에 따라 비교하였을 때 말초신경병증이 없는 환자에 비해 신경병증이 동반될수록 당뇨병 유병기간( $6.6 \pm 6.9$  vs.  $11.6 \pm 7.9$  years,  $P = 0.001$ ), 수축기 혈압( $128.3 \pm 15.8$  vs.  $134.6 \pm 18.7$  mm Hg,  $P = 0.002$ ), 이완기 혈압( $81.2 \pm 9.9$  vs.  $83.8 \pm 10.6$  mm Hg,  $P = 0.024$ )이 더 높았으며, GAD 자가항체 양성 환자에서는 말초신경병증 유무에 따른 당뇨병 유병기간, 당화혈색소, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 지질 수치, 공복혈당 및 C-펩티드 등에 유의한 차이는 없었다.

1명의 GAD 자가항체 양성 환자에서 관상동맥질환과 말초동맥혈관질환을 함께 가지고 있었으며 GAD 자가항체 음성 환자에서는 3명이 관상동맥질환과 말초동맥혈관질환, 3

**Table 3.** Comparison of clinical characteristics according to the presence of retinopathy in patients with or without GAD antibody

	GAD antibody-negative		GAD antibody-positive <sup>‡</sup>	
	Retinopathy (-) (n = 209)	Retinopathy (+) (n = 192)	Retinopathy (-) (n = 21)	Retinopathy (+) (n = 5)
Age (years)	58.2 ± 13.2	59.2 ± 11.9	53.1 ± 13.4	54.6 ± 15.8
DM duration (years)	6.6 ± 7.0	13.5 ± 7.8*	7.4 ± 6.5	16.7 ± 4.7 <sup>†</sup>
HbA <sub>1c</sub> (%)	10.0 ± 6.4	8.8 ± 2.0	9.8 ± 3.1	8.8 ± 2.2
SBP (mm Hg)	130.5 ± 15.9	134.6 ± 20.6	117.3 ± 32.5	125.0 ± 10.0
DBP (mm Hg)	81.7 ± 10.9	83.8 ± 10.8	83.0 ± 16.9	77.5 ± 5.0
TC (mg/dL)	171.9 ± 46.1	192.3 ± 63.7*	183.1 ± 49.7	199.2 ± 36.3
HDL-C (mg/dL)	44.5 ± 12.4	47.2 ± 18.9	57.3 ± 14.6	48.5 ± 15.3
LDL-C (mg/dL)	108.4 ± 39.2	122.3 ± 58.5*	106.4 ± 46.0	128.5 ± 32.7
TG (mg/dL)	161.7 ± 129.5	170.0 ± 146.3	133.1 ± 83.6	213.5 ± 146.4
FBS (mg/dL)	178.2 ± 121.3	163.8 ± 71.4	172.4 ± 120.2	178.0 ± 45.1
Fasting C-peptide (ng/mL)	3.03 ± 2.38	2.93 ± 4.29	1.37 ± 1.41	1.12 ± 0.58
Stimulated C-peptide (ng/mL)	5.50 ± 4.65	4.51 ± 4.38	1.90 ± 1.88	1.37 ± 0.66

Data are mean ± standard deviation. \*  $P < 0.05$  for retinopathy (-) vs. retinopathy (+) in patients without GAD antibody.

<sup>†</sup>  $P < 0.05$  for retinopathy (-) vs. retinopathy (+) in patients with GAD antibody. <sup>‡</sup> Analyzed by Student's T-test or by Mann-Whitney test. DM, diabetes mellitus; FBS, fasting blood glucose; GAD, glutamic acid decarboxylase; GAD antibody-negative, patients without GAD antibody; GAD antibody-positive, patients with GAD antibody; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; TC, total cholesterol; TG, triglyceride.

**Table 4.** Comparison of clinical characteristics according to the presence of macrovascular complications in patients with or without GAD antibody

	GAD antibody-negative		GAD antibody-positive*	
	Macrovascular (-) (n = 310)	Macrovascular (+) (n = 91)	Macrovascular (-) (n = 19)	Macrovascular (+) (n = 7)
Age (years)	57.9 ± 12.7	65.2 ± 10.2*	48.2 ± 12.1	61.6 ± 11.1†
DM duration (years)	8.7 ± 7.4	12.6 ± 8.5*	6.5 ± 6.4	11.4 ± 8.3
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.6 ± 23.5	23.7 ± 3.5	21.5 ± 3.0	21.4 ± 2.4
HbA <sub>1c</sub> (%)	9.5 ± 2.5	8.3 ± 1.8	10.1 ± 3.1	8.7 ± 1.7
SBP (mm Hg)	131.4 ± 18.7	133.2 ± 19.9	123.8 ± 13.7	116.7 ± 49.5
DBP (mm Hg)	82.5 ± 11.7	83.0 ± 10.4	80.5 ± 9.3	89.7 ± 23.1
TC (mg/dL)	184.9 ± 57.4	171.5 ± 44.5*	172.9 ± 53.1	210.5 ± 41.5
HDL-C (mg/dL)	45.6 ± 16.4	44.1 ± 14.2	52.3 ± 14.3	56.7 ± 17.7
LDL-C (mg/dL)	118.1 ± 48.7	107.5 ± 42.8	104.2 ± 43.7	122.8 ± 47.8
TG (mg/dL)	167.0 ± 133.1	144.0 ± 98.9	148.4 ± 109.0	176.4 ± 122.3
FBS (mg/dL)	166.0 ± 97.6	159.3 ± 69.8	173.3 ± 116.9	168.2 ± 59.3
Fasting C-peptide (ng/mL)	2.95 ± 3.35	3.12 ± 2.49	0.93 ± 0.64	2.30 ± 1.78‡
Stimulated C-peptide (ng/mL)	5.11 ± 4.52	4.87 ± 3.43	1.28 ± 1.05	2.73 ± 2.37

Data are mean ± standard deviation. Macrovascular complications include coronary heart disease, cerebrovascular disease and peripheral arterial disease. \*  $P < 0.05$  for macrovascular (-) vs. macrovascular (+) in patients without GAD antibody.

†  $P < 0.05$  for macrovascular (-) vs. macrovascular (+) in patients with GAD antibody. ‡ Analyzed by Student's T-test or by Mann-Whitney test. BMI, body mass index; DM, diabetes mellitus; FBS, fasting blood glucose; GAD, glutamic acid decarboxylase; GAD antibody-negative, patients without GAD antibody; GAD antibody-positive, patients with GAD antibody; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; macrovascular (-), patients without macrovascular complications; macrovascular (+), patients with macrovascular complications; TC, total cholesterol; TG, triglyceride.

명이 관상동맥질환과 허혈성 뇌혈관질환, 4명이 허혈성 뇌혈관질환과 말초동맥혈관질환을 함께 가지고 있었고 1명은 관상동맥질환, 허혈성 뇌혈관질환 및 말초동맥혈관질환을 모두 가지고 있었다. GAD 자가항체 양성 환자에서 대혈관 합병증 유무에 따라 비교하였을 때 대혈관 합병증이 동반된 환자에서 연령과 공복 C-펩티드가 높았으며, GAD 자가항체 음성 환자에서는 대혈관 합병증이 동반된 환자에서 연령, 당뇨병 유병기간이 높았고 총 콜레스테롤은 낮았다(Table 4).

## 고 찰

본 연구에서 GAD 자가항체 음성 환자와 비교하여 GAD 자가항체 양성인 환자에서 고밀도지단백 콜레스테롤이 더 높았으며 수축기 혈압, 공복 및 식후 C-펩티드는 더 낮았고, 만성 합병증 중 당뇨병성 망막증의 유병률이 더 낮았다. 하지만 그 외 다른 만성 미세혈관 합병증과 대혈관 합병증의 유병률의 차이는 없었다.

GAD 자가항체는 췌장 소도세포의 질량 64,000의 단백에 반응하는 자가항체로 새로 진단되는 제1형 당뇨병환자의

약 50~80%에서 관찰되는 것으로 알려져 있다<sup>16)</sup>. 국내 보고에 의하면 초기에 제2형 당뇨병으로 진단된 환자에서도 약 3~13%에서 GAD 자가항체가 발견된다<sup>14,17)</sup>. 자가면역기전에 의해 당뇨병이 급속히 진행되는 제1형 당뇨병과는 달리 제2형 당뇨병환자에서 GAD 자가항체가 양성인 경우 자가면역기전에 의한 베타세포의 파괴가 서서히 일어나서 초기에는 제2형 당뇨병의 양상을 보이지만 시간이 경과하면서 인슐린의존형으로 되며 이러한 환자들을 latent autoimmune diabetes in adults (LADA)로 정의하기도 한다<sup>2)</sup>. 본 연구에서 GAD 자가항체 양성 환자에서 GAD 자가항체 음성 환자 보다 공복 및 식후 C-펩티드가 더 낮아 GAD 자가항체를 가지고 있는 환자의 경우 베타세포의 기능 감소가 더 현저함을 알 수 있었다. 이러한 결과는 GAD 자가항체 양성인 환자는 상대적인 인슐린 결핍을 보였다는 다른 연구들과 비슷한 결과를 보였다<sup>18,19)</sup>. Littorin 등은 제2형 당뇨병으로 진단된 환자에서 진단 당시에 GAD 자가항체의 존재는 향후 인슐린 치료에 대한 필요성을 예측할 수 있다고 보고하였으며<sup>20)</sup>, Niskanen 등은 새로 진단된 GAD 자가항체 양성 당뇨병환자는 약 50%에서 글루카곤 자극 시 C-펩티드가 0.7 nmol/L를 보였으며 GAD 자가항체 음성인 환자에서는 약

3%에서 C-펩티드가 0.7 nmol/L 미만을 보였다고 보고하였다<sup>21)</sup>. 따라서 이러한 결과들은 GAD 자가항체를 가지고 있는 환자에서는 자가항체 음성인 제2형 당뇨병과 달리 인슐린저항성보다 인슐린 결핍이 당뇨병 발병의 더 주된 요인이 될 수 있음을 시사한다.

GAD 자가항체 음성인 환자보다 GAD 자가항체 양성인 환자에서 더 마른 체형을 보였다는 Tuomi 등의 보고<sup>9)</sup>와는 달리 본 연구에서는 GAD 자가항체 양성 환자에서 GAD 자가항체 음성 환자보다 허리둘레와 체질량지수가 더 낮은 경향은 보였으나 유의한 차이를 보이지 않았다. 이는 서구 환자들에서 제2형 당뇨병이 국내의 환자보다 비만한 경우가 많으며 국내 환자들의 경우는 비만하지 않은 환자에서도 당뇨병 이환율이 높다는 것과 관련될 것으로 생각된다<sup>22)</sup>.

GAD 자가항체를 가진 당뇨병환자에서 당뇨병성 미세혈관 합병증에 관한 몇 개의 연구결과들이 보고되고 있다. Owen 등은 45세 이하의 비교적 젊은 제2형 당뇨병환자를 대상으로 비교하였을 때 GAD 자가항체 양성과 음성 환자에서 망막병증과 미세알부민뇨의 유병률은 차이가 없었다고 보고하였다<sup>23)</sup>. Baum 등은 5년 이내의 비교적 젊은 당뇨병 유병기간을 가진 제2형 당뇨병환자를 대상으로 한 연구에서 GAD 자가항체 양성 환자가 GAD 자가항체 음성인 환자에 비해 말초 신경병증과 자율신경병증의 발생이 더 적다고 보고 하였으나<sup>24)</sup>, Vinik 등은 GAD 자가항체 역가와 당뇨병성 신경병증의 정도와는 관련성이 없다고 하였다<sup>25)</sup>. 본 연구에서 만성 미세혈관 합병증을 비교하였을 때 말초신경병증, 심혈관계 자율신경병증 및 신증의 유병률은 두 군 사이에 유의한 차이가 없었지만 GAD 자가항체 양성 환자에서 망막병증의 유병률은 19.2%로 GAD 자가항체 음성 환자의 47.9%에 비해 유의하게 낮았다. 또한 당뇨병 유병기간이 길수록 당뇨병성 망막병증의 위험이 증가하는 경향을 보였다. 본 연구 결과와 유사하게 문 등은 제1형 당뇨병과 LADA 환자를 대상으로 한 연구에서 GAD 자가항체 양성인 환자에서 GAD 자가항체 음성인 환자에 비해 당뇨병성 망막병증의 유병률이 낮음을 보고하여 GAD 자가항체가 당뇨병성 망막병증의 발생에 있어 예방적 역할을 할 수 있을 것으로 제안하였다<sup>26)</sup>. 이에 반하여 본 연구 결과와 다르게 Balme 등은 제2형 당뇨병환자에서 GAD 자가항체 음성 환자보다 GAD 자가항체 양성 환자에서 당뇨병성 망막병증의 유병률이 더 높다고 보고하였다<sup>12)</sup>. 하지만 이러한 결과는 두 군 사이에 혈당 조절 상태에 차이가 없었던 본 연구와 달리 GAD 자가항체 음성 환자보다 양성 환자에서 더 높았던 혈당 상태가 영향을 미쳤을 것으로 생각된다.

인슐린저항성에 의해 발생하는 고혈당, 고혈압, 고지혈증, 비만의 각 인자들이 한 개체에서 동시에 군집해서 발생하여 심혈관계 발생 위험을 증가시키는 것을 대사증후군이라 명명하며 인슐린저항성이 중심적 역할을 하는 것으로 알려져 있다<sup>27)</sup>. 대사증후군은 제2형 당뇨병에서 흔히 관찰되며, 대사증후군이 동반되지 않은 경우보다 당뇨병과 대사증후군이 동반되는 경우 심혈관질환 발생의 위험이 더 증가한다고 보고되었다<sup>28)</sup>. 따라서 본 연구에서는 GAD 자가항체 양성 환자와 GAD 자가항체 음성 환자에서의 대혈관 합병증의 유병률을 비교 하였다. 대혈관 합병증의 발생과 관련하여 Myhill 등은 1,294명을 대상으로 한 전향적 연구에서 GAD 자가항체 양성인 환자와 음성인 환자에서 관상동맥질환과 뇌혈관질환의 발생에서 차이가 없었다고 보고하였다<sup>13)</sup>. 본 연구에서도 관상동맥질환, 허혈성 뇌혈관질환 및 말초동맥혈관질환의 유병률을 비교하였을 때 GAD 자가항체 유무에 따른 차이는 관찰되지 않았다. 수축기 고혈압과 고밀도지단백 콜레스테롤 이외에도 통계학적 유의성은 없었으나 대사증후군의 관련인자들인 허리둘레, 체질량지수, 중성지방이 GAD 자가항체 양성 환자에서 더 좋은 경향을 보였으나 심혈관질환의 유병률은 차이가 없었다. 따라서 본 연구결과는 GAD 자가항체 양성 환자에서 대사증후군에 관련된 인자 이외에도 심혈관질환을 예방하기 위해서 다양한 심혈관질환의 위험인자에 대한 집중적인 관리가 필요함을 시사한다.

본 연구에서 GAD 자가항체 양성인 환자에서 GAD 자가항체 음성인 환자에 비해 당뇨병성 망막병증의 유병률이 더 낮았으나 그 외 미세혈관합병증 및 대혈관 합병증의 유병률은 차이를 보이지 않았다. 이는 GAD 자가항체 양성인 환자에서 당뇨병성 망막병증의 발생위험이 더 낮다는 것을 시사한다. 그러나 단면적 연구였다는 점과 GAD 자가항체 음성 환자 군에 비해 상대적으로 GAD 자가항체 양성 환자군이 적었다는 점을 본 연구의 한계점으로 들 수 있다. 따라서 GAD 자가항체 양성 환자에서 자가항체 음성 환자에 비해 망막병증이 더 낮게 발생하는 요인에 대해서 더 많은 환자군을 대상으로 한 전향적 연구가 필요할 것으로 사료된다.

## 요 약

**연구배경:** 제2형 당뇨병환자의 대부분은 비면역학적 기전에 의해 발생하지만 초기에 제2형 당뇨병으로 진단되었던 일부 환자에서는 GAD에 대한 항체를 지니고 있다. 이러한 환자에서는 베타세포 기능 감소가 더 현저하며 마른 체형 및 고혈당의 빈도가 더 높다고 보고된다. 따라서 이러한 점

들은 만성 미세혈관 합병증이나 대혈관 합병증의 발생에 있어서 인슐린저항성을 특징으로 하는 전형적인 제2형 당뇨병과는 다른 양상을 보일 수 있을 것으로 생각된다. 본 연구는 성인 당뇨병환자에서 GAD 자가항체 유무와 당뇨병성 만성 미세혈관 합병증 및 대혈관 합병증 발생과의 관련성을 알아보고자 하였다.

**방법:** 35세 이후에 임상적으로 제2형 당뇨병으로 진단된 환자들 중 GAD 자가항체 측정과 당뇨병성 합병증에 대한 평가가 이루어진 환자들을 대상으로 단면적 분석을 실시하였다. 신장, 체중, 체질량지수 및 허리둘레를 측정하였고, 혈장 혈당, C-펩티드, GAD 자가항체, 인슐린 농도, 당화혈색소, 총 콜레스테롤, 중성 지방, 고밀도지단백 콜레스테롤, 저밀도지단백 콜레스테롤, 유리지방산을 측정하였다. GAD 자가항체는 0.9 U/mL를 초과하는 경우 GAD 자가항체 양성으로 정의하였다. 당뇨병성 미세혈관합병증에 대한 평가를 위해서 안저촬영, 진동감각 역치 검사, 신경전도 검사 및 미세알부민뇨검사를 실시하였다. 대혈관 합병증의 유무를 확인하기 위해 관상동맥질환, 허혈성 뇌혈관질환 및 말초동맥혈관질환을 평가하였다.

**결과:** 총 427명의 환자 중 GAD 자가항체 양성인 환자는 26명이었으며 GAD 자가항체 음성인 환자는 401명이었다. GAD 자가항체 양성 환자에서 수축기 혈압이 낮았으며 고밀도지단백 콜레스테롤은 높았다( $P < 0.05$ ). 또한 GAD 자가항체 양성 환자에서 공복 C-펩티드와 식후 C-펩티드 모두 유의하게 낮았다( $P < 0.001$ ). 당뇨병성 미세혈관합병증의 유병률을 비교하였을 때 당뇨병성 망막병증은 GAD 자가항체 양성 환자가 19.2%, GAD 자가항체 음성 환자가 47.9%로 GAD 자가항체 양성 환자에서 유의하게 낮았다( $P < 0.05$ ). 그 외 신증, 말초신경병증 및 심혈관계 자율신경병증은 두 군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았다. 대혈관 합병증의 유병률을 비교하였을 때 관상동맥질환의 유병률은 GAD 자가항체 양성 환자에서 7.7%, GAD 자가항체 음성 환자에서 11.2%로 두 군 사이에 유의한 차이는 없었다( $P = 0.755$ ). 또한 허혈성 뇌혈관질환 및 말초동맥혈관질환의 유병률을 비교했을 때 두 군 사이에 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

**결론:** GAD 자가항체 양성인 환자에서 자가항체 음성 환자에 비해 당뇨병성 망막병증의 유병률이 더 낮았으나 그 외 미세혈관 합병증과 대혈관 합병증의 유병률의 차이는 없었다. 따라서 GAD 자가항체 양성 환자에서 자가항체 음성 환자에 비해 망막병증이 더 낮게 발생하는 요인에 대해서 더 많은 환자 군을 대상으로 한 전향적 연구가 필요할 것으

로 사료된다.

## 참 고 문 헌

1. Landin-Olsson M, Palmer JP, Lernmark A, Blom L, Sundkvist G, Nyström L, Dahlquist G: *Predictive value of islet cell and insulin autoantibodies for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in a population-based study of newly-diagnosed diabetic and matched control children. Diabetologia* 35:1068-73, 1992
2. 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
3. UK Prospective Diabetes Study Group: *UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. Lancet* 350:1288-93, 1997
4. 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
5. Skyler JS: *Diabetic complications. The importance of glucose control. Endocrinol Metab Clin North Am* 25:243-54, 1996
6. Wagenknecht LE, D'Agostino RB Jr, Haffner SM, Savage PJ, Rewers M: *Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes, and carotid wall thickness: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Diabetes Care* 21:1812-8, 1998
7. Birkeland KI, Kilhovd B, Thorsby P, Torjesen PA, Ganss R, Vaaler S, Hanssen KF: *Heterogeneity of non-insulin-dependent diabetes expressed as variability in insulin sensitivity, beta-cell function and cardiovascular risk profile. Diabet Med* 20:37-45, 2003
8. Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M: *Cardiovascular risk factors clustering with endogenous*



- hyperinsulinaemia predict death from coronary heart disease in patients with Type II diabetes. Diabetologia 43:148-55, 2000*
9. Tuomi T, Carlsson A, Li H, Isomaa B, Miettinen A, Nilsson A, Nissén M, Ehrnström BO, Forsén B, Snickars B, Lahti K, Forsblom C, Saloranta C, Taskinen MR, Groop LC: *Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies. Diabetes 48:150-7, 1999*
10. 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 53:3193-200, 2004*
11. Arikian E, Sabuncu T, Ozer EM, Hatemi H: *The clinical characteristics of latent autoimmune diabetes in adults and its relation with chronic complications in metabolically poor controlled Turkish patients with Type 2 diabetes mellitus. J Diabetes Complications 19:254-8, 2005*
12. Balme M, McAllister I, Davis WA, Davis TM: *Retinopathy in latent autoimmune diabetes of adults: the Fremantle Diabetes Study. Diabet Med 19:602-5, 2002*
13. Myhill P, Davis WA, Bruce DG, Mackay IR, Zimmet P, Davis TM: *Chronic complications and mortality in community-based patients with latent autoimmune diabetes in adults: the Fremantle Diabetes Study. Diabet Med 25:1245-50, 2008*
14. Kim CS, Park JA, Cho MH, Park JS, Nam JY, Kim DM, Ahn CW, Cha BS, Lim SK, Kim KR, Lee HC: *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. J Korean Diabetes Assoc 28:66-74, 2004*
15. Oh JH, Yoon JS, Won KC, Lee HW: *Antibodies to GAD and ICA in type 2 DM with secondary failure of oral hypoglycemic therapy. J Korean Diabetes Assoc 31:402-9, 2007*
16. Leslie RD, Atkinson MA, Notkins AL: *Autoantigens IA-2 and GAD in Type I (insulin-dependent) diabetes. Diabetologia 42:3-14, 1999*
17. Kim KA, Ahn KJ, Chung JH, Min YK, Lee MK, Oh PS, Jin DK, Kim BT, Park HJ, Kim KW, Lee MS: *Combined measurements of anti - ICA512 and anti - GAD antibodies in insulin - dependent diabetes mellitus and slowly progressive insulin - dependent diabetes mellitus in Korea. J Korean Diabetes Assoc 22:482-91, 1998*
18. Takino H, Yamasaki H, Abiru N, Sera Y, Abe T, Kawasaki E, Yamaguchi Y, Eguchi K, Kanazawa Y, Nagataki S: *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*
19. 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*
20. Littorin B, Sundkvist G, Hagopian W, Landin-Olsson M, Lernmark A, Ostman J, Arnqvist HJ, Blohmé G, Bolinder J, Eriksson JW, Lithner F, Scherstén B, Wibell L: *Islet cell and glutamic acid decarboxylase antibodies present at diagnosis of diabetes predict the need for insulin treatment. A cohort study in young adults whose disease was initially labeled as type 2 or unclassifiable diabetes. Diabetes Care 22:409-12, 1999*
21. 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*
22. Song TH, Choi BR, Tak SM, Kang JW, Kim CE, Moon FC, Woo JT, Kim EJ: *A retrospective study on body weight of diabetes in Korea. J Korean Diabetes Assoc 14:229-34, 1990*
23. Owen KR, Stride A, Ellard S, Hattersley AT: *Etiological investigation of diabetes in young adults presenting with apparent type 2 diabetes. Diabetes Care 26:2088-93, 2003*
24. Baum P, Hermann W, Verlohren HJ, Wagner A,

- Lohmann T, Grahmann F: *Diabetic neuropathy in patients with "latent autoimmune diabetes of the adults" (LADA) compared with patients with type 1 and type 2 diabetes. J Neurol* 250:682-7, 2003
25. Vinik AI, Leichter SB, Pittenger GL, Stansberry KB, Holland MT, Powers AC, Suwanwalaikorn S: *Phospholipid and glutamic acid decarboxylase autoantibodies in diabetic neuropathy. Diabetes Care* 18:1225-32, 1995
26. Moon SJ, Lee CH, Moon JS, Moon HJ, Lee JE, Chun KA, Yoon JS, Cho IH, Won KC, Lee HW: *Prevalence of diabetic retinopathy in diabetics who are positive for GAD autoantibody. J Korean Diabetes Assoc* 31:429-34, 2007
27. Zimmet P: *Addressing the insulin resistance syndrome: a role for the thiazolidinediones. Trends Cardiovasc Med* 12:354-62, 2002
28. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM; Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III); National Cholesterol Education Program (NCEP): *NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. Diabetes* 52:1210-4, 2003