

## Double Diabetes

국방부 근무지원단 의무실 내과<sup>1</sup>, 경희대학교 의과대학 내분비대사내과<sup>2</sup>, 경희대학교 내분비 연구소<sup>3</sup>

이상열<sup>1,3</sup> · 김영설<sup>2,3</sup>

### Double Diabetes

Sang Youl Rhee<sup>1,3</sup>, Young Seol Kim<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Service Support Group, Ministry of National Defense of Korea, Seoul,

<sup>2</sup>Department of Endocrinology and Metabolism, <sup>3</sup>Research Institute of Endocrinology,

Kyung Hee University School of Medicine, Seoul, Korea

### Abstract

Generally, most cases of diabetes mellitus (DM) are classified as either type 1 DM or type 2 DM based on their pathophysiologic features. However, it is not always possible to classify this disease clearly according to current diagnostic criteria. Recently, the existence of non-typical diabetes has been found in patients with simultaneous features of both type 1 and type 2 DM. In these patients, obvious evidence of insulin resistance, positivity of islet autoantibody, and progressive beta cell loss are observed concurrently. Moreover, this non-typical diabetes that usually occurs among children and adolescents has been defined as 'double diabetes', and its worldwide incidence has been on the increase as of late. Thus, there has been heightened interest among researchers about this ambiguous condition. (Korean Diabetes J 33:1-8, 2009)

**Key words:** Autoimmunity, Biological Markers, Diabetes Mellitus, Genetic Predisposition to Disease

## 서 론

일반적으로 당뇨병은 그 병인론적 특성에 근거하여 '1형 당뇨병' 그리고 '2형 당뇨병' 등으로 분류된다<sup>1)</sup>. 1형 당뇨병은 자가면역기전에 의한 췌장 베타세포의 파괴에 의해 발생하는 것으로 알려져 있으며, 2형 당뇨병은 인슐린저항성의 증가에 대한 보상적 인슐린 분비의 장애에 기인하며 서구화된 생활양식과 관련되어 전 세계적으로 그 유병률이 급격히 증가하는 것으로 알려져 있다<sup>2,3)</sup>.

하지만, 임상적으로 1형 당뇨병과 2형 당뇨병을 항상 명확하게 구분할 수 있는 것은 아니다<sup>4,5)</sup>. 실제, 가장 훌륭하다는 1형 당뇨병의 동물 모델인 non-obese diabetic (NOD) mouse에서도 2형 당뇨병의 병태생리적 특성을 일부 공유하고 있음을 확인할 수 있다. NOD mouse의 자연사를 관찰하면 아직 베타세포의 파괴가 진행되지 않아 혈당의 증가가 일어나지 않은 상태임에도 2형 당뇨병의 특징인 인슐린저항

성의 증가가 선행한다<sup>6)</sup>. 이러한 현상은 당뇨병의 진행에 있어 인슐린저항성 증가와 같이 자가면역과는 독립적인 요인들이 베타세포의 파괴와 관련된 일련의 과정들에 있어서도 중요한 영향을 미칠 수 있음을 의미하는 것이다.

사람에게서도 인슐린저항성 증가와 같이 2형 당뇨병의 증후가 분명하면서도 1형 당뇨병의 특징인 췌장 베타세포에 대한 자가면역 표지자 양성으로 점진적인 베타세포의 기능 저하가 발생하는 비전형적 당뇨병환자들의 존재가 보고되고 있다<sup>7)</sup>. 특히 어린이와 청소년들에게 발병하는 이러한 비전형적 당뇨병을 일컬어 'Double Diabetes (DD)'이라 정의하는데, 서구의 여러 나라들에서 그 유병률이 꾸준한 증가세를 보이는 것으로 알려져 있어 향후 보건의료상의 중요한 문제가 될 것으로 전망된다<sup>8)</sup>.

이러한 DD의 증가에 있어 다양한 유전적, 환경적 요인들이 영향을 미칠 것으로 추정된다. 하지만 DD의 역학, 병태생리, 임상 경과 등에 대해 아직 정확하게 알려진 바가 많지

않은 실정으로 이의 정확한 진단과 치료를 위해 좀 더 많은 연구들이 진행되어야 할 것으로 보인다. 특히, 관련 전문가들의 견해에 의하면, 1형 당뇨병의 유병률이 상당히 낮은 것으로 알려진 우리나라에서도 최근 1형과 2형 당뇨병의 특징을 공유하는 비전형적 당뇨병의 증례가 지속적으로 증가하는 추세를 보이는 것으로 전망되고 있어 이에 대한 주의가 필요할 것으로 판단된다(personal communication, 한양 의대 박용수 교수, 2009년 2월). 이에 저자들은 최근 주목을 받기 시작한 이 새로운 형태의 당뇨병에 대해 간단히 살펴 보고자 한다.

## Double Diabetes의 정의

DD는 인슐린저항성의 증가와 같이 2형 당뇨병의 특징이 비교적 뚜렷한 환자들에 있어 글루탐산탈수소효소(glutamic acid decarboxylase, GAD) 항체, 티로신 인산분해효소(insulinoma associated-2, IA-2) 항체, 그리고 인슐린자가항체(insulin autoantibody, IAA) 등 췌장 베타세포에 대한 특징적인 자가면역 표지자가 존재하는 경우로 정의된다<sup>9,10</sup>. 현재의 당뇨병 분류로는, 이러한 DD를 앓고 있는 환자들에 대해 당뇨병의 병형을 명확하게 구분하는 것이 불가능한데, 이들이 2형 당뇨병으로 분류될 수 있는 반면 베타세포에 대한 자가면역 항체가 존재하기 때문에 1형 당뇨병으로도 분류될 수 있기 때문이다<sup>11</sup>.

‘Double Diabetes’라는 용어는 지난 2003년 Libman과 Becker 등이 1형과 2형 당뇨병의 특징을 공유하는 비전형적 당뇨병의 증례를 기술하기 위해 최초로 사용한 것으로 알려져 있다<sup>7,11</sup>. 일반적으로는 어린이나 청소년들에게 발생하는 경우에 주로 사용되며, ‘잡종(Hybrid) 당뇨병’, ‘1.5형 당뇨병’, 또는 ‘유년기 잠재성 자가면역 당뇨병’(latent autoimmune diabetes in youth, LADY) 등의 용어들이 혼용되기도 한다<sup>5</sup>.

한편, 이러한 비특이적 형태의 당뇨병이 성인들에게 발생하는 경우도 존재하는데 통상 ‘성인기 잠재성 자가면역 당뇨병(latent autoimmune diabetes in adulthood, LADA)’ 이라는 용어를 사용한다<sup>12</sup>. LADA는 서서히 진행되는 1형 당뇨병(slowly progressive insulin dependent diabetes mellitus, SPIDDM), 잠복성 당뇨병, 후발성 1형 당뇨병, 항체 양성 2형 당뇨병 등의 용어로도 기술되며, 통상적으로 발병 시 연령이 35세 이상이고, 베타세포에 대한 자가항체가 양성이며, 고혈당의 진단 후에도 적어도 6개월 이상 인슐린 치료를 필요로 하지 않는 등의 임상적 특징들에 근거하여 정의된다<sup>13</sup>. 관련 문헌들에 의하면 2형 당뇨병환자들의 10~15% 미만에

서 LADA가 확인되는 것으로 알려져 있다<sup>14,15</sup>.

## Double Diabetes의 병태생리

### 1. 자가면역

통상적으로 DD에는 여러 가지의 자가항체가 아닌 한 가지 자가항체만이 존재하는 것으로 알려져 있는데, 이는 DD에서의 베타세포 파괴가 전형적인 1형 당뇨병에 비해 서서히 일어나는 것을 의미한다<sup>16</sup>. 베타세포 파괴 과정에 중요한 역할을 하는 T 세포 매개 면역 반응에 있어서도, DD 환자들은 1형 당뇨병에서 관찰되는 것에 비해 현저히 낮은 T 세포 반응을 보이는 것으로 알려져 있다<sup>16,17</sup>. 베타세포 파괴의 예측과 관련하여 DD 환자들의 항원에 대한 T 세포 반응의 강도가 1형 당뇨병에서 관찰되는 것과 어느 정도의 차이가 있는가에 대하여 아직 정확하게 알려져 있지는 않다.

일반적으로 1형 당뇨병의 진행을 예측하기 위해서는 췌도세포에 대한 자가항체와 C-펩티드의 분비 감소를 평가하는 방법이 주로 사용된다. 문헌에 따르면 GAD, IA-2, IAA 세가지 자가항체의 조합으로 5년 내 거의 모든 1형 당뇨병의 발생을 예측할 수 있는 것으로 알려져 있다<sup>18,19</sup>. 한편, 한 가지의 자가항체만으로 1형 당뇨병에 대한 진단 예측도를 개선시키기 위해서는 자가항체의 친화도 혹은 항원결정기(epitope)의 3차원 구조에 대한 분석이 도움이 되는 것으로 알려져 있다<sup>20,21</sup>. 1형 당뇨병 진단 시 대부분의 GAD 항체 양성 혈청은 GAD 분자의 중간부 또는 C말단부에 위치한 구조 의존성(conformation-dependent) 항원결정기를 인지하는 반면, N 말단부는 거의 인지하지 못한다. 1형 당뇨병 고위험군에 있어, 장기적으로 구조 의존성 항원결정기에 특이적인 GAD 항체가 출현하는 것으로 알려져 있다. 1형 당뇨병 고위험군 아동들에 있어 중간부 항원결정기에 결합하는 GAD 항체는 70% 이상에서 관찰되는데 이들 중 40% 이상이 관찰기간 동안 당뇨병에 이환된다. 반면 1형 당뇨병으로 진행되지 않은 약 10%의 아동들에서 이 항원결정기에 대한 구조 변화가 관찰되었으며, 이 결과에 근거한 1형 당뇨병의 양성 예측율은 80%에 육박하였다<sup>22</sup>. 하지만, 1형 당뇨병에서 관찰되는 이러한 항원결정기의 구조 변화와 관련된 질병 발생의 상관 관계가 DD에서도 유사한 경향을 보일지에 대하여 아직 정확하게 알려져 있지는 않다.

### 2. 유전자

1형과 2형 당뇨병의 발생을 설명하는 데 있어 여러 가지 다양한 유전적, 환경적 요인들이 관여하는 것으로 알려져

있다. 1형 당뇨병 발생과 관련된 대표적인 유전적 요인으로 는, 6번 유전자의 MHC (major histocompatibility complex) 영역이 널리 알려져 있으며 이외 인슐린 VNTR, PTPN22, CTLA-4 등의 유전자들이 알려져 있다<sup>23,24)</sup>. 2형 당뇨병에 있어서도 최근 APM1, PtdCho-1, TCF7L 등 여러 가지 유전자들의 관련성이 확인되고 있다<sup>25)</sup>. 하지만 2형 당뇨병에 있어 이러한 유전적 위험인자들은 과다한 영양 섭취, 좌식 생활, 그리고 비만 등과 같은 여러 가지 환경적 인자들에 비해 상대적으로 그 중요성이 높지 않은 것으로 알려지고 있다<sup>26,27)</sup>.

DD의 발생 및 진행에 있어서도 여러 가지 유전적 위험 인자들이 관여하는 것으로 알려져 있는데, 통상 1형 또는 2형 당뇨병과 관련된 것으로 알려진 여러 유전자들이 DD의 발생에 대해서도 영향을 미칠 것으로 추정되고 있다<sup>5)</sup>. 하지만, DD 환자들에게서 1형 당뇨병의 주요 감수성 유전자인 MHC보다는, 상대적으로 2형 당뇨병의 위험도와 관련되어 있는 유전자들이 좀 더 중요한 영향을 미칠 것으로 보인다<sup>5)</sup>.

흥미로운 것은 1형 그리고 2형 당뇨병 모두에서 질병 발생에 관여하는 것으로 추정되는 유전자들이 DD의 발생에 관여한다는 것이다. 이러한 유전자들 중 대표적인 것으로 IRS-1 (insulin receptor substrate-1) 그리고 PPAR $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ ) 유전자가 있다<sup>28,29)</sup>. IRS-1 유전자의 가장 흔한 돌연변이는 972번 코돈의 글리신이 아르기닌으로 치환된 Arg972인데 이러한 돌연변이는 2형 당뇨병의 특징인 인슐린저항성뿐만 아니라 1형 당뇨병과 관련된 베타세포의 세포자멸사와 관련되어 중요한 역할을 하는 것으로 생각되고 있다<sup>30,31)</sup>. 또한 PPAR $\gamma$ 는 지방세포의 분화와 인슐린감수성에 핵심적인 역할을 하는 전사인자로 알려져 있는데 이러한 PPAR $\gamma$  유전자에 대한 여러 가지 돌연변이들이 확인되고 있다. 이러한 돌연변이는 PPAR $\gamma$ 의 전사 활성도, 체질량지수, 공복 혈당 및 인슐린 농도, 그리고 인슐린감수성 등에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다<sup>32)</sup>.

### 3. 환경인자

1형 및 2형 당뇨병의 진행에 영향을 미치는 다양한 환경 인자들 역시 DD에 중요한 영향을 미칠 것으로 보인다. 일란성 쌍둥이를 대상으로 한 연구에서 1형 당뇨병에 대한 질병의 일치율이 30~50%에 불과하다는 사실이 잘 알려져 있는데 이는 1형 당뇨병의 발생 및 진행에 있어 환경적 요인이 매우 중요한 영향을 미친다는 것을 시사한다<sup>33)</sup>. DIAMOND project group의 연구 결과 지난 10여년간 전 세계적인 1형 당뇨병의 유병률이 지속적으로 증가하는 추세를 보여주고 있는데 이러한 짧은 기간에 걸친 1형 당뇨병 유병률의 변화

는 유전적요인의 영향이라기보다는 급변하는 환경 인자에 기인하는 결과라고 추정하는 것이 타당할 것이다<sup>8,34)</sup>.

특히, 최근 들어 전 세계적으로 급격한 증가세를 보이고 있는 비만 및 과체중은 1형 당뇨병 그리고 DD의 발생에 가장 중요한 역할을 하는 환경적 요인으로 추정된다. 비만이 2형 당뇨병의 발생에 어떠한 영향을 미치는가에 대해서는 비교적 잘 알려져 있다. 하지만, 이러한 요인들이 어떻게 1형 당뇨병에서 베타세포의 파괴를 초래하는가에 대하여 아직 명확하게 알려져 있지 않다. 이와 관련되어 최근 아동기에 비만 또는 과체중을 경험한 경우에 있어 1형 당뇨병의 발생 위험도가 증가한다는 ‘가속기(accelerator) 가설’이 제기되고 있다<sup>35,36)</sup>.

‘가속기 가설’은 인간의 전 생애에 걸쳐 베타세포 기능부전과 관련된 몇 가지 ‘가속 인자’들이 존재한다고 주장하는데, 비만이 이러한 ‘가속 인자’의 하나로 자가면역 과정에 깊이 관련되어 실질적인 베타세포의 파괴를 유발하고 1형 당뇨병의 발생을 촉진한다는 것이다<sup>35,36)</sup>. 이러한 가설은 DD의 병태생리와도 밀접하게 관련되어 있는데 DD 환자들이 비만하며 인슐린저항성이 높은 상태임에 반해 전형적인 1형 당뇨병에 비해 자가면역 표지자 및 T 세포 매개 반응의 활성이 낮기 때문이다.

### 4. 인슐린저항성과 염증 표지자

1형 당뇨병의 고위험군에서 체질량지수와 인슐린저항성의 증가는 염증 또는 면역 기능의 조절에 관여하는 여러 가지 비만 관련 사이토카인들의 분비를 촉진시켜 베타세포의 파괴를 유발하는 것으로 추정된다<sup>37)</sup>. 이러한 효과는 Th1/Th2 임파구의 비율 혹은 T세포 제어 기능을 변화시켜 자가면역 반응을 촉진하는 것으로 알려져 있다. 이와 같은 작용에 있어 체내 총 지방량을 직접적으로 반영하는 것으로 알려진 렙틴이 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 렙틴은 세포 매개 면역 반응을 조절하고 여러 가지 자가면역질환의 발생에 관여하는 것으로 알려져 있다<sup>38)</sup>. 1형 당뇨병에 있어서도 렙틴이 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있는데, 렙틴을 주사한 NOD mice에서 췌도세포의 조기 염증 침윤이 증가되고, T세포에 의한 interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )의 생산을 증가시켜, 1형 당뇨병의 발생을 촉진시키는 것으로 알려져 있다<sup>39,40)</sup>.

고렙틴혈증 이외에도, 비만은 지방세포 내로의 대식세포 침윤과 같이 특징적인 염증반응을 유발하는데, 이러한 염증 세포들은 지방세포의 렙틴 및 기타 사이토카인의 분비를 촉진하는 전염증성(pro-inflammatory) 사이토카인인 tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin (IL) 1 $\beta$  그리고 IL-6 등을 분

비한다<sup>41,42)</sup>. 더욱이, 염증세포들은 그들 스스로 렙틴을 분비하며, 이에 따라 염증 반응을 유지하고 증강시킬 수 있는 것으로 알려져 있다<sup>43,44)</sup>. 이외에도 GAD 자가항체의 역가(titer)가 체질량지수의 증가와 양의 상관성을 갖는다는 연구 결과가 최근 보고된 바 있는데, 이는 자가면역반응을 증가시키는 췌도세포에서의 IL-1, IFN- $\gamma$ , 그리고 TNF- $\alpha$ 의 분비가 베타세포에 대한 자가항원발현에 영향을 미치기 때문인 것으로 추정된다<sup>45,46)</sup>.

## Double Diabetes의 진단

비만한 어린이 또는 청소년에게서 고혈당이 발생하였을 때, 당뇨병의 병형을 정확하게 구별하는 것은 환자의 치료 방침을 결정하는데 있어 매우 중요한 문제이다. 일반적인 1형 당뇨병에 비해 DD 환자에서는 인슐린저항성과 같은 ‘대사적 부담’이 증가되어 있는 반면 ‘자가면역 부담’은 감소되어 있다고 할 수 있다<sup>5)</sup>. 다음과 같은 임상적, 생화학적 지표들을 통해 DD를 진단할 수 있다.

- 1) 체중 감소, 다뇨, 다음, 그리고 케톤산증 등 전형적인 1형 당뇨병과 관련된 임상적 특성이 뚜렷하지 않으며 혈당의 조절을 위해 인슐린 이외의 다른 약물의 사용이 가능하다.
- 2) 전형적인 1형 당뇨병환자들과 비교하여 고혈압, 이상 지질혈증, 심혈관질환 위험의 증가 및 체질량지수의 증가 등이 존재한다. 부가적으로 2형 당뇨병 그리고 1형 당뇨병의 가족력이 존재할 수 있다.
- 3) 췌도세포에 대한 자가항체가 존재하지만 1형 당뇨병에 비해 그 수와 항체 역가가 감소되어 있으며 1형 당뇨병 환자들에 비해 특정 MHC 유전자형과 관련된 위험 역시 감소되어 있다. 전형적인 1형 당뇨병에 비해 DD는 거의 항상 비만한 표현형을 보이며 베타세포에 대한 추가적인 자가면역성이 존재하는 것이 특징이다.

## Double Diabetes의 치료

DD의 발생과 진행에 있어 인슐린저항성과 자가면역기전이라는 두 가지 원인이 모두 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으므로 이에 대한 치료에 있어서도 두 가지 기전을 모두 고려한 종합적인 치료가 시행되어야 한다. 특히 대부분의 DD 환자들이 비만과 관련되어 있고 이러한 비만이 자가면역과 관련된 베타세포 기능 악화에도 중요한 영향을 미치는 것으로 알려져 있으므로 식사 및 운동요법과 같은 생활습관의 개선을 통한 체중 관리가 치료의 중요한 목표로

다루어져야 할 것이다.

이미 diabetes prevention program (DPP), Finnish DPP, DaQing study 등의 여러 연구들을 통해 2형 당뇨병 고위험 군들에게 생활습관 개선이 현성 당뇨병으로의 진행을 현저하게 늦추거나 정지시킬 수 있음이 잘 알려져 있다<sup>47-49)</sup>. 이러한 중재술의 효과는 주로 인슐린저항성의 개선과 관련된 것으로 생각되고 있으므로 DD의 치료에 있어서도 유용할 것으로 보인다. 하지만, 이러한 중재술의 효과가 DD 환자들을 대상으로 아직 정확하게 증명된 것은 아니다. 게다가, 성장기 아동이나 청소년들에게 과도한 열량 제한을 실시하는 것은 합리적이지 않으므로 규칙적인 운동 요법을 통한 체중 조절이 일차적으로 시행되어야 할 것이다.

만일 식사 조절 및 운동 요법만으로 DD의 조절이 어렵다면 약물 치료가 시행되어야 한다. 일반적으로 젊은 2형 당뇨병환자들에게서 사용되는 메트포민, 설폰요소제, 글루코시다제 억제제, 티아졸리디네돈, 글로카곤양 펩티드-1, 그리고 인슐린 등의 약물들이 모두 DD의 치료를 위해 사용할 수 있다<sup>50)</sup>. 특히, 인슐린의 경우 최근의 Tokyo study 결과 spIDDM 환자에서 베타세포의 기능을 보호하고 인슐린 의존성의 진행을 늦추는 효과가 있는 것으로 알려져 일차 선택약제로 권장될 것으로 전망된다<sup>51)</sup>. 하지만, DD 환자들에게서 경구약제에 대한 치료 효과들이 모두 검증된 것은 아니며, 어린이 또는 청소년들에게 잠재적인 부작용을 유발할 가능성을 배제할 수 없으므로 이러한 환자들에 대한 적절한 치료 프로토콜이 새로이 정립되어야 할 것이다.

한편, 베타세포의 점진적인 기능 상실을 예방하기 위해 1형 당뇨병환자들을 대상으로 시행된 여러 임상 연구들은 대부분 성공적인 결과를 보여주지 못했다. 하지만, DD의 임상적 특징상 당뇨병 진단 시에도 어느 정도의 베타세포 기능이 잔존하며, 베타세포 기능 감소의 정도가 전형적인 1형 당뇨병에 비해 비교적 천천히 진행되는 것으로 알려져 있어, 면역기능의 조절과 같이 1형 당뇨병에서 베타세포의 기능을 보존하기 위해 시도되었던 여러 중재술을 적용하고자 하는 시도들이 진행 중에 있다<sup>52)</sup>. 최근 초기 1형 당뇨병환자들에게서 recombinant human GAD이 비교적 성공적인 베타세포 기능보존 효과를 보였다는 연구가 발표되어 향후 그 효과가 주목되고 있다<sup>53)</sup>.

## 결론

최근, 인슐린저항성 증가와 같이 2형 당뇨병의 증후가 분명한면서도 1형 당뇨병의 특징인 췌장 베타세포에 대한 자

가면역 표지자가 양성으로 점진적인 베타세포의 기능 저하를 보이는 비전형적 당뇨병의 유병률이 증가하고 있다. 특히 어린이와 청소년들에게 발생하는 이러한 당뇨병을 DD라고 정의하며, 다양한 환경적 인자, 특히 비만과 관련된 문제들이 매우 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. SEARCH (Search for Diabetes in Youth Study) 연구에 의하면, 20세 미만의 어린 나이에 당뇨병에 이환된 환자들은 여러 가지 심혈관질환의 위험인자를 가지고 있는 것으로 알려져 있다<sup>54)</sup>. 따라서, 이러한 환자들에 대한 적극적인 당뇨병 조절 및 심혈관질환의 발생을 예방하기 위한 다양한 생활습관 중재술이 시행되어야 할 것이다.

그동안 DD와 관련하여 많은 연구들이 진행되어 왔음에도 불구하고 아직 그 실체에 대하여 자세히 알려져 있지는 않은 실정이다. 향후 DD에 대한 인종 간의 특성을 파악하기 위한 연구에서부터 베타세포 기능부전 및 만성합병증을 예방하기 위한 중재연구에 이르기까지 다양한 후속 연구들이 진행되어야 할 것이다. 특히, 자가항체 양성인 DD 환자들이 자가항체 음성이고 그 연령대가 유사한 2형 당뇨병환자들에 비해 베타세포의 기능 저하가 좀 더 급격하게 진행하는지에 대한 연구들이 반드시 진행되어야 할 것이다. 게다가, 1형 당뇨병의 유병률이 낮은 것으로 알려져 있는 우리나라에서도 청소년 및 청소년기 비만 유병률의 증가에 의한 DD, LADA 등 비전형적 당뇨병 유병률의 변화 양상이 어떠한가에 대해 좀 더 자세한 조사가 시행되어야 할 필요성이 있다.

## 감사의 글

1. 본 연구는 보건복지부 보건 의료기술진흥사업의 지원 (과제고유번호: A050463)에 의하여 이루어졌다.
2. 본 논문 작성에 많은 자문을 해주신 한양의대 박용수 교수님께 감사드립니다.

## 참 고 문 헌

1. American Diabetes Association: *Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care* 32 (suppl 1):S62-7, 2009
2. Atkinson MA, Maclaren NK: *The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med* 331:1428-36, 1994
3. DeFronzo RA: *Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus.*

*Med Clin North Am* 88:787-835, 2004

4. Kolb H, Mandrup-Poulsen T: *An immune origin of type 2 diabetes? Diabetologia* 48:1038-50, 2005
5. Pozzilli P, Buzzetti R: *A new expression of diabetes: double diabetes. Trends Endocrinol Metab* 18:52-7, 2007
6. Donath MY, Ehses JA: *Type 1, type 1.5, and type 2 diabetes: NOD the diabetes we thought it was. Proc Natl Acad Sci U S A* 103:12217-8, 2006
7. Libman IM, Becker DJ: *Coexistence of type 1 and type 2 diabetes mellitus: "double" diabetes? Pediatr Diabetes* 4:110-3, 2003
8. Pozzilli P, Guglielmi C, Pronina E, Petraikina E: *Double or hybrid diabetes associated with an increase in type 1 and type 2 diabetes in children and youths. Pediatr Diabetes* 8(suppl 9):S88-95, 2007
9. 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* 25:244-50, 2005
10. 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* 91:473-7, 2006
11. Libman IM, Pietropaolo M, Arslanian SA, LaPorte RE, Becker DJ: *Evidence for heterogeneous pathogenesis of insulin-treated diabetes in black and white children. Diabetes Care* 26:2876-82, 2003
12. Palmer JP, Hirsch IB: *What's in a name: latent autoimmune diabetes of adults, type 1.5, adult-onset, and type 1 diabetes. Diabetes Care* 26:536-8, 2003
13. Leslie RD, Williams R, Pozzilli P: *Clinical review: Type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults: one end of the rainbow. J Clin Endocrinol Metab* 91:1654-9, 2006
14. Kobayashi T, Nakanishi K, Okubo M, Murase T, Kosaka K: *GAD antibodies seldom disappear in slowly progressive IDDM. Diabetes Care* 19:1031, 1996
15. Pozzilli P, Di Mario U: *Autoimmune diabetes not requiring insulin at diagnosis (latent autoimmune diabetes of the adult): definition, characterization, and potential prevention. Diabetes Care* 24:1460-7, 2001

16. Brooks-Worrell BM, Greenbaum CJ, Palmer JP, Pihoker C: *Autoimmunity to islet proteins in children diagnosed with new-onset diabetes. J Clin Endocrinol Metab* 89:2222-7, 2004
17. Bisikirska BC, Herold KC: *Regulatory T cells and type 1 diabetes. Curr Diab Rep* 5:104-9, 2005
18. Verge CF, Stenger D, Bonifacio E, Colman PG, Pilcher C, Bingley PJ, Eisenbarth GS: *Combined use of autoantibodies (IA-2 autoantibody, GAD autoantibody, insulin autoantibody, cytoplasmic islet cell antibodies) in type 1 diabetes: Combinatorial Islet Autoantibody Workshop. Diabetes* 47:1857-66, 1998
19. Barker JM, Barriga KJ, Yu L, Miao D, Erlich HA, Norris JM, Eisenbarth GS, Rewers M: *Prediction of autoantibody positivity and progression to type 1 diabetes: Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). J Clin Endocrinol Metab* 89:3896-902, 2004
20. Schlosser M, Koczwara K, Kenk H, Strebelow M, Rjasanowski I, Wassmuth R, Achenbach P, Ziegler AG, Bonifacio E: *In insulin-autoantibody-positive children from the general population, antibody affinity identifies those at high and low risk. Diabetologia* 48:1830-2, 2005
21. Achenbach P, Koczwara K, Knopff A, Naserke H, Ziegler AG, Bonifacio E: *Mature high-affinity immune responses to (pro)insulin anticipate the autoimmune cascade that leads to type 1 diabetes. J Clin Invest* 114:589-97, 2004
22. Schlosser M, Banga JP, Madec AM, Binder KA, Strebelow M, Rjasanowski I, Wassmuth R, Gilliam LK, Luo D, Hampe CS: *Dynamic changes of GAD65 autoantibody epitope specificities in individuals at risk of developing type 1 diabetes. Diabetologia* 48:922-30, 2005
23. Laine AP, Nejentsev S, Veijola R, Korpinen E, Sjoröos M, Simell O, Knip M, Akerblom HK, Ilonen J: *A linkage study of 12 IDDM susceptibility loci in the Finnish population. Diabetes Metab Res Rev* 20:144-9, 2004
24. Barker JM: *Clinical review: Type 1 diabetes- associated autoimmunity: natural history, genetic associations, and screening. J Clin Endocrinol Metab* 91:1210-7, 2006
25. Freeman H, Cox RD: *Type-2 diabetes: a cocktail of genetic discovery. Hum Mol Genet* 15 (Spec No 2):R202-9, 2006
26. Lyssenko V, Jonsson A, Almgren P, Pulizzi N, Isomaa B, Tuomi T, Berglund G, Altshuler D, Nilsson P, Groop L: *Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes. N Engl J Med* 359:2220-32, 2008
27. Meigs JB, Shrader P, Sullivan LM, McAteer JB, Fox CS, Dupuis J, Manning AK, Florez JC, Wilson PW, D'Agostino RB, Sr., Cupples LA: *Genotype score in addition to common risk factors for prediction of type 2 diabetes. N Engl J Med* 359:2208-19, 2008
28. Sigal RJ, Doria A, Warram JH, Krolewski AS: *Codon 972 polymorphism in the insulin receptor substrate-1 gene, obesity, and risk of noninsulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab* 81:1657-9, 1996
29. Sesti G, Federici M, Hribal ML, Lauro D, Sbraccia P, Lauro R: *Defects of the insulin receptor substrate (IRS) system in human metabolic disorders. FASEB J* 15:2099-111, 2001
30. Federici M, Hribal ML, Ranalli M, Marselli L, Porzio O, Lauro D, Borboni P, Lauro R, Marchetti P, Melino G, Sesti G: *The common Arg972 polymorphism in insulin receptor substrate-1 causes apoptosis of human pancreatic islets. FASEB J* 15:22-4, 2001
31. Federici M, Petrone A, Porzio O, Bizzarri C, Lauro D, D'Alfonso R, Patera I, Cappa M, Nistico L, Baroni M, Sesti G, di Mario U, Lauro R, Buzzetti R: *The Gly972-->Arg IRS-1 variant is associated with type 1 diabetes in continental Italy. Diabetes* 52:887-90, 2003
32. Altshuler D, Hirschhorn JN, Klannemark M, Lindgren CM, Vohl MC, Nemesh J, Lane CR, Schaffner SF, Bolk S, Brewer C, Tuomi T, Gaudet D, Hudson TJ, Daly M, Groop L, Lander ES: *The common PPARgamma Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. Nat Genet* 26:76-80, 2000
33. Metcalfe KA, Hitman GA, Rowe RE, Hawa M, Huang X, Stewart T, Leslie RD: *Concordance for*

- type 1 diabetes in identical twins is affected by insulin genotype. Diabetes Care* 24:838-42, 2001
34. DIAMOND project group: *Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. Diabet Med* 23:857-66, 2006
35. Wilkin TJ: *The accelerator hypothesis: weight gain as the missing link between Type I and Type II diabetes. Diabetologia* 44:914-22, 2001
36. Dabelea D, D'Agostino RB Jr, Mayer-Davis EJ, Pettitt DJ, Imperatore G, Dolan LM, Pihoker C, Hillier TA, Marcovina SM, Linder B, Ruggiero AM, Hamman RF, SEARCH for Diabetes in Youth Study Group: *Testing the accelerator hypothesis: body size, beta-cell function, and age at onset of type 1 (autoimmune) diabetes. Diabetes Care* 29:290-4, 2006
37. Aldhahi W, Hamdy O: *Adipokines, inflammation, and the endothelium in diabetes. Curr Diab Rep* 3:293-8, 2003
38. Lord G: *Role of leptin in immunology. Nutr Rev* 60:S35-8, 2002
39. Matarese G, Sanna V, Lechler RI, Sarvetnick N, Fontana S, Zappacosta S, La Cava A: *Leptin accelerates autoimmune diabetes in female NOD mice. Diabetes* 51:1356-61, 2002
40. Matarese G, Moschos S, Mantzoros CS: *Leptin in immunology. J Immunol* 174:3137-42, 2005
41. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW, Jr.: *Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. J Clin Invest* 112:1796-808, 2003
42. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Wolk R, Svatikova A, Phillips BG, Davison DE, Berger PB, Somers VK: *Independent association between plasma leptin and C-reactive protein in healthy humans. Circulation* 109:2181-5, 2004
43. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, Sole J, Nichols A, Ross JS, Tartaglia LA, Chen H: *Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. J Clin Invest* 112:1821-30, 2003
44. Sanna V, Di Giacomo A, La Cava A, Lechler RI, Fontana S, Zappacosta S, Matarese G: *Leptin surge precedes onset of autoimmune encephalomyelitis and correlates with development of pathogenic T cell responses. J Clin Invest* 111:241-50, 2003
45. Rolandsson O, Hägg E, Hampe C, Sullivan EP Jr, Nilsson M, Jansson G, Hallmans G, Lernmark A: *Glutamate decarboxylase (GAD65) and tyrosine phosphatase-like protein (IA-2) autoantibodies index in a regional population is related to glucose intolerance and body mass index. Diabetologia* 42:555-9, 1999
46. Wachlin G, Augstein P, Schroder D, Kuttler B, Kloting I, Heinke P, Schmidt S: *IL-1beta, IFN-gamma and TNF-alpha increase vulnerability of pancreatic beta cells to autoimmune destruction. J Autoimmun* 20:303-12, 2003
47. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM: *Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med* 346:393-403, 2002
48. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M: *Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med* 344:1343-50, 2001
49. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, Hu ZX, Lin J, Xiao JZ, Cao HB, Liu PA, Jiang XG, Jiang YY, Wang JP, Zheng H, Zhang H, Bennett PH, Howard BV: *Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. Diabetes Care* 20:537-44, 1997
50. Miller JL, Silverstein JH: *The treatment of type 2 diabetes mellitus in youth : which therapies? Treat Endocrinol* 5:201-10, 2006
51. Maruyama T, Tanaka S, Shimada A, Funae O, Kasuga A, Kanatsuka A, Takei I, Yamada S, Harii N, Shimura H, Kobayashi T: *Insulin intervention in slowly progressive insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab* 93:2115-21, 2008
52. Pozzilli P, Guglielmi C: *Immunomodulation for the*

- prevention of SPIDDM and LADA. Ann N Y Acad Sci 1079:90-8, 2006*
53. Ludvigsson J, Faresjo M, Hjorth M, Axelsson S, Cheramy M, Pihl M, Vaarala O, Forsander G, Ivarsson S, Johansson C, Lindh A, Nilsson NO, Aman J, Orqvist E, Zerhouni P, Casas R: *GAD treatment and insulin secretion in recent-onset type 1 diabetes. N Engl J Med 359:1909-20, 2008*
54. Rodriguez BL, Fujimoto WY, Mayer-Davis EJ, Imperatore G, Williams DE, Bell RA, Wadwa RP, Palla SL, Liu LL, Kershner A, Daniels SR, Linder B: *Prevalence of cardiovascular disease risk factors in U.S. children and adolescents with diabetes: the SEARCH for diabetes in youth study. Diabetes Care 29:1891-6, 2006*