

한국인의 비전형성 당뇨병

한양의대 내분비내과
박용수

Clinical Heterogeneity of Diabetes in Young Korean Patients

Yongsoo Park

Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Abstract

Diabetes among young patients in Korea is caused by a complex set of factors. In addition to the typical T1aD and T2D patients, there is a variable incidence of cases of non-autoimmune types of T1D associated with insulin deficiency (T1b), such as fulminant T1D (FT1D). Although T1a is the major type of childhood diabetes, FT1D exists as a hyper-acute subtype of T1D that affects older children, without causing autoimmunity. They showed a complete loss of β -cell secretory capacity without evidence of recovery, necessitating long-term treatment with insulin. In addition, latent autoimmune diabetes in adults (LADA) is a form of autoimmune-mediated diabetes, usually diagnosed based on GAD autoantibody positivity. Although many epidemiological surveys of LADA have been conducted in Caucasian and Asian populations, their reported prevalence rates vary due to the use of different diagnostic criteria. In a recent study with a comparable design and valid methodology, the prevalence of LADA using GAD autoantibody positivity as the diagnostic criterion was higher (4.4%) than the previously reported prevalence of 1.7% in a population-based T2D survey. After 36 months of follow-up, only 3 of the 39 patients initially diagnosed with LADA had become insulin-dependent, and they were all positive for multiple autoantibodies (GAD, IA-2 and ZnT8 antibody). This demonstrates that true insulin dependency, which was initially indicated by multiple antibody positivity, has not increased in the Korean population. Therefore, despite etiological heterogeneity, in the clinical setting, early diagnosis and classification of patients with diabetes relying on clinical grounds without measuring autoantibodies could be a possible method to minimize complications. (J Korean Diabetes 2014;15:190-195)

Keywords: Genetic heterogeneity, Diabetes mellitus type 1, Latent autoimmune diabetes in adults, Autoantibodies

서론

당뇨병은 모두 만성 고혈당을 나타내지만, 유전적으로 또 임상적으로 다양한 군의 집합체이다. 크게 당뇨병은 원인 및 자연경과가 다른, 제1형 당뇨병 및 제2형 당뇨병으로 나누게 되는데, 제1형 당뇨병은 인슐린 분비의 장애에서 비롯하는데 갑작스런 당뇨병 증세의 발현, 인슐린의 절대 부족으로 인한 심한 체중감소, 삶을 영위하기 위해 인슐린 주사의 필요, 인슐린 주사를 시

행하지 않을 경우 짧은 기간 내에 급성 합병증인 케톤산증이 나타나는 소견을 특징으로 한다. 이를 세분하여 자가항체 등 췌도의 면역성 파괴의 증거가 나타나는 자가면역성 제1형 당뇨병(Type 1a) 및 그 원인을 알 수 없는 원발성 제1형 당뇨병으로 분류하고 있다(Type 1b)[1]. 제1형 당뇨병 환자의 전형적인 형태는 주로 유년기에 나타나는 것으로 알려지고 있으나 최근 성인에서도 인슐린 요구형(insulin-requiring) 당뇨병의 증가가 보고되고 있다. 성인에서 발생하는 인슐린 요구형

교신저자: 박용수, 서울시 성동구 왕십리로 222-1 한양대학교병원 내분비내과, E-mail : parkys@hanyang.ac.kr

당뇨병은 제2형 당뇨병과는 임상적으로 서로 다르며, 다른 질병 경과를 밟는 비전형성 당뇨병으로 생각되어진다. 그 발병 원인은 정확히 모르지만 감수성 유전자가 전형적인 유년기 발생 제1형 당뇨병과는 차이가 있고, 또 최근 원인이 밝혀지고 있는 여러 가지의 유전질환과 당뇨병의 병발이 알려지고 있다.

비전형성 당뇨병의 존재

임상적으로 전형적인 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병 이외에 서로 감별이 어려운 비전형성 당뇨병이 서구인의 일부, 그리고 아프리카 유래 미국인, Hispanics 등, 그리고 최근에는 아시아인에도 널리 존재함이 보고되고 있다[2,3]. 서구인의 경우 발병 당시에는 제2형 당뇨병으로 진단받고 식사요법 또는 경구혈당강화제를 투여받고 있던 성인 환자들 중 약 10%는 췌도세포항체를 갖고 있으며, 이 환자들은 결국 인슐린 투여가 필요하게 되어 성인의 제2형 당뇨병 환자 중 약 10%의 환자가 소위 지진성 인슐린의존성 당뇨병(Slowly progressive type 1 diabetes, 제1.5형 당뇨병) 환자임을 시사하였다[4]. 이처럼 성인에서 발병하는 제2형 당뇨병으로 보이는 환자 중 상당수가 지진성 인슐린의존성 당뇨병의 임상 형태를 보이고 있음이 알려진 이래, 백인의 경우는 이러한 유형의 당뇨병의 임상적 특성, 면역학적 특성 및 유전학적 특성 등이 밝혀지고 있다. 지금까지의 연구결과는 백인의 경우 이들이 발병 시는 제2형 당뇨병과 임상적으로 차이가 없어 보이지만 궁극적으로 인슐린의존성과 케톤산증에 쉽게 이환되는 제1형 당뇨병의 병태생리를 가져 제1형 당뇨병의 비전형적 표현형으로 생각된다. 이러한 성인에서 발생하는 지진성 자가면역성 당뇨병을 LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults)라고 통일하여 부르고 있다[5]. 서구인에서는 성인 제2형 당뇨병 환자 중 약 10% 이상이 LADA이며 이들은 소아 연령의 제1형 당뇨병과 비슷하게 췌도세포항체가 양성이며, 제1형 당뇨병 감수성 유전자를 갖는 것으로 알려지고 있다[6]. 즉 자가면역 기전에 의해 췌도세포가 서서히 파괴되어, 수개월 내지 수년의 인슐린비의존성 기간을 거쳐 결국 인슐린 투여가 요구됨이 알려지고 있다. 이러한 병태생리를 바탕으로 최근에는 LADA를 초기에 발견하여 조기 인슐린 투여 및 면역학적 중재 등으로 당뇨병의 유병상태 및 합병증의 출현 빈도를 줄이고자 조기진단 방법에 많은 노력이 경주되고 있다.

같은 맥락에서 아프리카 유래 미국인, Hispanics, 그리고 아시아인에서는 다양한 유형의, 제1형 당뇨병 및 제2형 당뇨병으로 분류하기 어려운 비전형성 당뇨병 환자들이 보고되어 왔다[2,3]. 특히 아시아권에서는 젊은 연령에서 발생하는 당뇨병의 원인이 서구인에 비해 다양해서 전격

성 당뇨병, 제1.5형 당뇨병 및 바이러스 유발 당뇨병 등으로 불리우고 있는데, 이들은 모두 자가면역에 기인하지 않는, 미국당뇨병학회 분류의 type 1b에 해당되는 비전형성 당뇨병으로 생각되고 있다. 또 최근 소아비만 및 인슐린저항성에 기인되는 소아 연령의 제2형 당뇨병이 폭발적으로 증가되었는데 이들에게서 급격한 인슐린 결핍을 초래하는 손상이 있을 경우 인슐린저항성을 극복하지 못한다면 비전형성 당뇨병과 유사한 표현형으로 발생하는 경우가 있으리라 생각된다[7]. 그렇지만 우리나라를 비롯한 아시아권에서는 비전형성 당뇨병에 대한 연구가 부족하여 젊은 연령에서 발생하는 당뇨병의 분류 및 상대적인 분포, 발생률 등, 많은 것이 알려져 있지 않다. 이러한 비전형성 당뇨병의 하나로 이마가와 등은 일본인에서 자가면역의 활성화 증거가 관찰되지 않으면서 급격한 인슐린 분비능의 감소를 동반하는 비전형성 당뇨병을 전격성 당뇨병(fulminant diabetes)이라고 정의하여 그 존재를 보고하였고[8], 이어 이웃한 아시아 국가에서도 그 존재를 확인한 바 있다. 그렇지만 일본인 급성 당뇨병의 중요한(20% 이상 유병률) 당뇨병으로 보고된 전격성 당뇨병은 우리나라 등 일부 아시아권에서 증례보고들은 있었으나 추시가 많지 않은 상황이다. 최근 일본에서도 전국적으로 등록관리 중인 전격성 당뇨병 환자 코호트 중 상당수의 환자에서 췌도 특이 자가항체가 양성으로 나타나 처음 이마가와 등이 정의한 진단기준에 부합하지 않은 증례들이 많이 포함되어 진단기준이 모호해진 상황이다. 우리나라의 경우 비교적 나이드 소아 혹은 청장년에서 초급성(hyper-acute) 발병을 나타내며 췌도 특이 자가항체가 음성인 환자들로 전격성 당뇨병 정의에 부합하는 환자들을 추적한 자료에 의하면 이들은 초기에 소실된 인슐린 분비능이 회복되지 않아 장기적인 인슐린 투여가 필요하다고 보고된 바 있다[9]. 따라서 소아 및 청장년 연령에도 전형적인 자가면역성 제1형 당뇨병 이외에도 일부 비전형성 제1형 당뇨병(type 1b)이 존재하고 발병후 급, 만성 합병증 이환을 최소화할 조기 진단, 분류 및 적절한 치료 방침이 필요하다고 하겠다.

한국인 제1형 당뇨병의 특징

한국인에서는 서구인에 비해 제1형 당뇨병 발병률이 낮고, 제1형 당뇨병에 이환된 환자들도 케톤산증으로 발현하는 경우가 드물며, 감수성 유전자로 전형적 유전적 감수성(HLA DR3/DR4) 이외의 다른 감수성 유전자를 가지며, 발병시 췌도세포항체 유병률이 서구인에 비해 낮아 비교적 비전형적 제1형 당뇨병 환자가 많은 것으로 추정되었다[7,10]. 또 제2형 당뇨병에 이환된 환자들도 서구인에 비해 마른 체형을 가진 환자들도 많으며 경과 중 쉽게 인슐린분비능의 감소를 동반한 환자들도 상대적으로 많다.

제1형 당뇨병 환자의 근친 가족을 성인 연령까지 추적한 연구에서 보면 가족에서 발병률이 25% 전후로 당뇨병 환자의 가족이 가장 중요한 발병 고위험군으로 알려지고, 제1형 당뇨병 발병에 있어 유전적 감수성이 매우 중요하게 작용한다. 제1형 당뇨병 발병과 주요조직적합성복합체(HLA)와의 상관성은 잘 알려져 있는데, HLA 항원은 T림프구가 자가항원을 감지할 때 HLA형에 따라 제한적으로 감지되도록 작용한다. 그렇지만 제1형 당뇨병은 유전학적으로 다양한 질환이고 질환의 표현형의 발현은 HLA 이외에 여러 가지 감수성 유전자와 환경인자에 영향을 받는다. 한국인의 경우 HLA DR3는 서구인과 비슷한 위험도를 보이고 DR4는 증가된 위험도를 보이지 않지만, DR3/4는 12배 정도의 증가된 상대 위험도를 보인다. 또 HLA DR, DQ 유전자는 독립적으로 제1형 당뇨병 발병에 상관을 보이므로 DR-DQ 일배체형의 제1형 당뇨병 발병에 미치는 효과가 가장 중요한 유전학적 표지자로 알려졌다. 우리나라 제1형 당뇨병 환자의 경우 DR3, DRB1*0405 및 DR9이 감수성 유전자이고, DR5, DR2가 방어 유전자로 일반적으로 알려지고 있는데, 특히 DRB1*0405-DQB1*0302, DRB1*0405-DQB1*0401, DRB1*03-DQB1*0201 및 DRB1*09-DQB1*0303 일배체형이 감수성 유전자로, DRB1*1201-DQB1*0301, DRB1*1501-DQB1*0602와 DRB1*1502-DQB1*0601 일배체형이 방어 유전자로 밝혀졌다[7,11]. 일반인들에서 주요 유전자인 HLA 감수성 유전자는 발현 빈도가 서구인에 비해 낮고, 저항성 유전자는 빈도가 높아 제1형 당뇨병 발병률이 적다[10]. 실제 발병은 스칸디나비아인에서 매년 10만명당 29.5명의 제1형 당뇨병이 발생하지만 아시아인의 경우는 0.7명 의 환자가 발생한다. 이와 마찬가지로 아시아권에서 성인 연령에 발생하는 비전형성 제1형 당뇨병의 경우도 일반인의 HLA 감수성 유전자의 분포에 따라 적을 것으로 추정된다.

비전형성 당뇨병의 진단에 있어 자가항체와 인슐린 분비능 추적의 중요성

제1형 당뇨병의 발병은 오랜 기간 동안 서서히 진행되는 자가면역기전에 의한 췌장 베타세포의 선택적 파괴의 산물이다. 당뇨병이 발병되기전 소도염이 시작되면 다수의 췌장소도 특이, 혹은 소도 비특이 자가항원에 대한 자가항체 및 T림프구가 말초 혈중에 발견된다. 제1형 당뇨병 발병 및 경과를 관찰하는데 도움이 되는 자가항원은 인슐린, GAD65, IA-2, Zinc transporter 등이다. 이러한 자가항체들은 모두 췌도염이 시작된 뒤 출현하여 당뇨병 발병 시에도 검출되지만 곧 역가가 감소된다. 그렇지만 GAD65 자가항체는 발병 후에도 오래 지속되어 지진성 인슐린의 존성 당뇨병의 표지자로 사용되고 있다[12].

그렇지만 자가항체는 사람에 따라 다양하게 출현하고, 췌장 베타세포의 파괴가 진행되어 항원이 고갈된 경우 항체의 역가가 매우 감소되어 나타난다. 이에 따라 상당수의 환자가 발병 당시에 자가항체를 갖지 않는 경우도 있다. 이러한 자가항체들의 발현 빈도에 있어서 서구인과 한국인이 차이가 있으며, 종족간의 유전적인 차이가 자가항원에 대한 다양한 자가면역 현상에 관여하리라 추측하고 있다. 또 아시아권에서는 자가면역기전에 기인하지 않은 인슐린 분비능의 감소에 따른 Type 1b (비전형성 당뇨병) 환자들이 상당수 발견된다. 그렇지만 소아에서 발생하는 전형적 제1형 당뇨병의 경우는 임상상, 자가항체 유병률이 서구인과 비슷하다. 특히 GAD65, IA-2, Zinc transporter 자가항체가 한국인 제1형 당뇨병의 발병예측에 중요하다[7]. 이에 따라 대표성있는 한국인 일반인을 대상으로 자가항체를 사용하여 제1형 당뇨병 발병을 예측하려는 시도가 가능해졌다[13]. 제1형 당뇨병의 예측능은 여러 자가항체 중 특히 IA-2 자가항체가 양성인 경우 증가하고, 또 많은 수의 자가항체가 출현하였을 때 증가한다. 실제 젊은 연령에서 발생한 당뇨병의 경우 다수의 자가항체가 양성인 경우 쉽게 제1형 당뇨병 환자로 분류할 수 있다.

면역학적 표지자 이외에 대사적 표지자로 인슐린 분비능의 소실을 알아보기 위해 정맥 당부하검사 후 초기 인슐린 분비능 소실을 측정하는 방법이 있다. 이 검사는 재현성이 떨어지고, 많은 치험례를 대상으로 하는 임상시험에 사용하기에는 번거로운 점이 있다. 최근 대사적 보상 요구 정도가 과도할 때 증가하는 혈장 proinsulin 농도가 제1형 당뇨병 발병의 중요 표지자가 됨이 증명되었다. 그렇지만 현재로서는 임상가에서 흔히 시행될 수 있는 방법은 공복 c-펩타이드 혹은 글루카곤 자극 후 c-펩타이드 농도를 측정하는 것이다. 이와 같은 인슐린 분비능표지자를 이용하여 자가항체는 음성이더라도 인슐린 분비능이 소실된 환자들을 추적할 수 있다.

LADA 진단과 인슐린 투여의 필요성

성인에서 발생하는 지진성 자가면역성 당뇨병을 칭하는 LADA의 진단은 35세 이상의 성인에서 발병 후 6개월 이상의 인슐린 비의존성 기간이 있으며 자가항체가 양성인 경우 진단할 수 있다[12-14]. 주로는 GAD65 자가항체를 이용하지만, 그 외 다른 자가항체들이 진단에 도움이 된다. 그렇지만 자가항체 양성인 환자들 중 얼마나 인슐린의존성을 갖게 되는지 분명하지 않아, 제1형 당뇨병의 유전적 감수성이 상대적으로 낮은 아시아권에서는 LADA 발병률 및 유병률에 대해 다양한 자료들이 보고되어 왔다(Table 1, Table 2)[15]. 그간 진단

Table 1. Varying selection criteria for LADA

Study name	Age criteria	Onset diagnosis	Autoimmune evidence	C-peptide	History of ketoacidosis	Comments
Sweden (Agardh, 2005)	30-70 yr	Type 2	GAD antibody positivity	Detectable C-peptide	Not specifically mentioned	Diagnosed within past 5 years and not requiring insulin
Cuba (Cabrera-Rode, 2002)	None given	Type 2	GAD and ICA positive	-	No ketoacidosis (in one month) treated with insulin and sulfonylureas	Divided into disease durations of up to 3 years and 3+ years
Japan (Kobayasahi, 1996)	None given	Type 2	ICA positive	-	No ketoacidosis or initial need for insulin	
Japan (Maruyama, 2003)	None given	Diabetes not treated with insulin	GAD positive	-	No ketoacidosis	Not treated with insulin for at least 6 months after diagnosis. Disease duration less than 10 years
China (Zhou, 2005)	Over 25 yr	Diabetes	GAD positive	Fasting C-peptide of 0.3 mmol/L or more	No ketoacidosis within 6 months of diagnosis	Disease duration less than 5 years
Sweden (Thunander, 2010)	Over 30 yr	Type 2	GAD or ICA positive	-	Not specifically mentioned	Not insulin requiring at onset
China (Zhou, 2010)	25-70 yr	Diabetes	GAD positive	Fasting C-peptide level of 0.2 nmol/L or more	No ketoacidosis within the first 6 months after diagnosis of diabetes	Disease duration less than 3 yr. Fasting C-peptide of 0.2 mmol/L or more

LADA, latent autoimmune diabetes in adults; GAD, glutamic acid decarboxylase; ICA, islet cell antibody.

Table 2. Comparison of different treatments for LADA

Study name	Comparison of treatments	No.	HbA1c at 0 to 12 months ^a	Fasting c-peptide at 0 to 12 months ^a	Comments
UK (Davis, 2005)	Insulin vs. sulfonylurea (FBG < 15 mmol/L)	235 (all patients type 2 and LADA)	0.4%	-	CI cannot be calculated
Sweden (Agardh, 2005)	Diamyd (GAD65) (20 ug or 100 ug or 500 ug) vs. Placebo/ 4 ug diamyd	47	0.08% (0.4 to 0.7)	-	
Japan (Maruyama, 2008)	Insulin vs. sulfonylurea	60	-0.5 (-1.33 to 0.33)	-	
China (Yang, 2009)	Insulin vs. insulin + rosiglitazone (GAD Ab > 175 U/mL and fasting c-peptide > 3 nmol/L)	24	2.01 (0.15 to 3.87)	-	
China (Zhou, 2005)	Insulin vs. insulin + rosiglitazone	17	+1.2%	-0.4	Estimates based on median values
China (Li, 2009)	Insulin vs. insulin + vitamin D	35	-	100 pmol/L	CI cannot be calculated
Sweden (Thunander, 2010)	Insulin vs. diet +/- metformin and/or sulfonylurea	37	0.4 (-0.38 to 1.18)	-	Stimulated C-peptide only reported
China (Zhou, 2010)	Insulin vs. insulin + sitagliptin	30	No change	110 pmol/L	

^aDifference in means between groups at study end.

LADA, latent autoimmune diabetes in adults; FBG, fasting blood glucose; CI, confidence interval; GAD, glutamic acid decarboxylase.

기준, 자가항체 측정법 및 대상 집단의 대표성 등의 차이로 인해 LADA 발병률 및 유병률이 왜곡되어 왔으나 한국지역사회의 대표성있는 표본에서 새로 진단된 성인 당뇨병 중 LADA의 유병률은 1.7%로 나타나 제1형 당뇨병과 비슷하게 LADA 유병률도 낮을 것으로 생각되었다[13]. 최근 서구인과 똑같은 진단기준을 이용하여 193명의 이태리 LADA 환자와 39명의 한국인 LADA 환자를 검출해 낸 단면적 연구 결과 한국인에서도 증가된 4.4% 유병률 결과를 확인한 바 있으나 이때 GAD 항체 양성인 환자 모두 affinity 및 역가가 낮고, IA-2 항체 및 Zinc transporter 항체 모두 음성이어서 자가항체 양성이 인슐린 사용을 예측하는 지표가 될 것인지는 분명하지 않았다. 이들을 36개월 동안 추적한 전향적 연구에서 39명 중 단지 3명만이 추후 인슐린 투여가 필요하여 한국인에서 진정한 의미의 지진성 인슐린의존성 당뇨병 발병률은 매우 낮다고 할 수 있었다. 인슐린 투여가 필요했던 3명 모두 GAD 자가항체 역가가 높고 GAD 항체 이외에 IA-2 항체 및 Zinc transporter 항체 모두 양성이어서 적어도 한국인에서는 LADA 환자의 진단에 GAD65 항체 이외에도 IA-2 및 Zinc

transporter 항체의 측정이 필요하리라 생각되었다[16].

결론

일반적으로 우리나라를 위시한 아시아권에서는 당뇨병이 처음 발병하였을 때, 당뇨병을 제1형 당뇨병과 제2형 당뇨병으로 분류하는데 어려움이 있다. 특히 인슐린을 투여하고 있는 마른 체구의 제2형 당뇨병 환자는 종종 제1형 당뇨병 환자처럼 보인다. 분류를 위해 모든 환자들을 대상으로 체도특이 자가항체나 인슐린 분비 정도를 측정할 필요는 없다. 인슐린 분비능 검사로 공복 및 자극후 혈장 C-펩타이드의 측정이 사용되지만 유용한 분류 방법으로서 증명되지는 못하고 있다. 자가항체의 측정이 당뇨병 분류에 있어서 유용할 수 있겠지만 모든 병원에서 가능하진 않다. 현재로서는 우리나라에서 유병기간이 오래된 환자나 성인 연령의 환자들의 진료를 위해서는 케톤산혈증의 병력이나 고혈당과 동반된 산혈증의 존재 하에 혈장 및 요중케톤의 검출이 제1형 당뇨병의 진단에 가장 유용한 지침이다. 실제 젊은 연령의 당뇨병 환자를 만났을 때 유용한 지침을 Fig. 1에

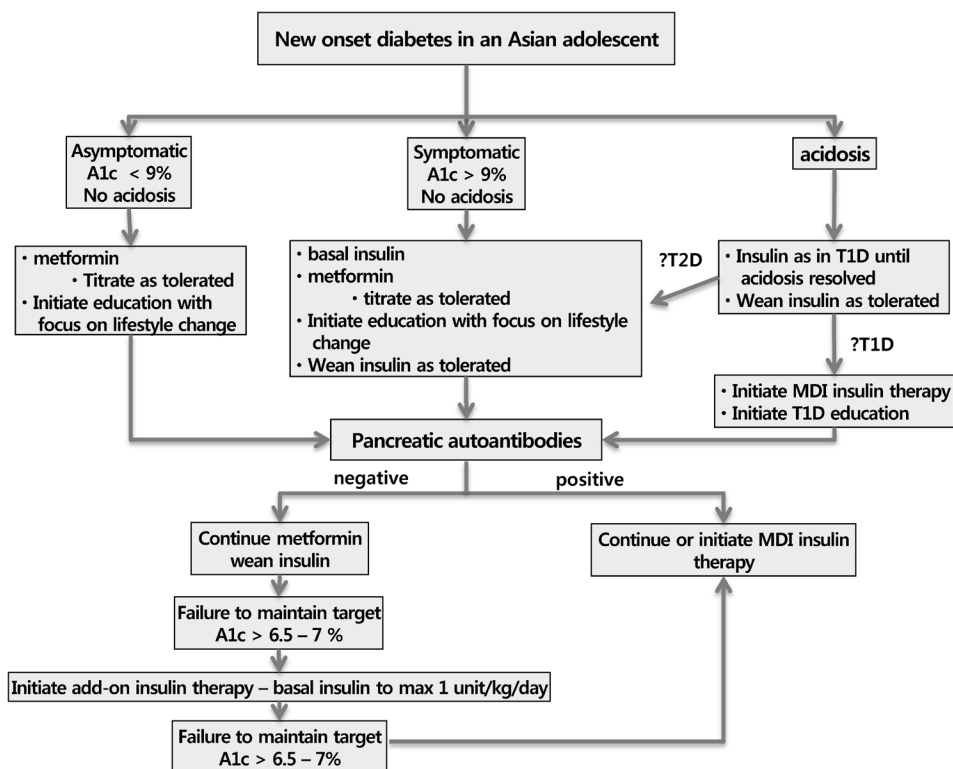


Fig. 1.

Approach to the treatment of the Asian adolescent with diabetes.

정리하였다. 일부 환자의 분류상 문제점이 있기는 하지만, 치료의 목적은 항시 정상 혈당치의 달성이다.

참고문헌

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006;29 Suppl 1:S43-8.
2. Balasubramanyam A, Nalini R, Hampe CS, Maldonado M. Syndromes of ketosis-prone diabetes mellitus. *Endocr Rev* 2008;29:292-302.
3. Park Y, Eisenbarth GS. Genetic susceptibility factors of Type 1 diabetes in Asians. *Diabetes Metab Res Rev* 2001;17:2-11.
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* 1994;11:299-303.
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* 1993;42:359-62.
6. Maioli M, Pes GM, Delitala G, Puddu L, Falorni A, Tolu F, Lampis R, Orrù V, Secchi G, Cicalò AM, Floris R, Madau GF, Pilosu RM, Whalen M, Cucca F. Number of autoantibodies and HLA genotype, more than high titers of glutamic acid decarboxylase autoantibodies, predict insulin dependence in latent autoimmune diabetes of adults. *Eur J Endocrinol* 2010;163:541-9.
7. Park Y. Type 1 diabetes (T1D) genetic susceptibility markers and their functional implications. *J Genetic Med* 2014;11:1-10.
8. Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, Matsuzawa Y. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. Osaka IDDM Study Group. *N Engl J Med* 2000;342:301-7.
9. Cho YM, Kim JT, Ko KS, Koo BK, Yang SW, Park MH, Lee HK, Park KS. Fulminant type 1 diabetes in Korea: high prevalence among patients with adult-onset type 1 diabetes. *Diabetologia* 2007;50:2276-9.
10. Park Y. Why is type 1 diabetes uncommon in Asia? *Ann NY Acad Sci* 2006;1079:31-40.
11. Park Y, She JX, Wang CY, Lee H, Babu S, Erlich HA, Noble JA, Eisenbarth GS. Common susceptibility and transmission pattern of human leukocyte antigen DRB1-DQB1 haplotypes to Korean and Caucasian patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4538-42.
12. Hawa MI, Kolb H, Schloot N, Beyan H, Paschou SA, Buzzetti R, Mauricio D, De Leiva A, Yderstraede K, Beck-Neilsen H, Tuomilehto J, Sarti C, Thivolet C, Hadden D, Hunter S, Scherthaner G, Scherbaum WA, Williams R, Brophy S, Pozzilli P, Leslie RD; Action LADA consortium. Adult-onset autoimmune diabetes in Europe is prevalent with a broad clinical phenotype: Action LADA 7. *Diabetes Care* 2013;36:908-13.
13. 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* 1996;19:241-5.
14. Trabucchi A, Faccinetti NI, Guerra LL, Puchulu FM, Frechtel GD, Poskus E, Valdez SN. Detection and characterization of ZnT8 autoantibodies could help to screen latent autoimmune diabetes in adult-onset patients with type 2 phenotype. *Autoimmunity* 2012;45:137-42.
15. Brophy S, Davies H, Mannan S, Brunt H, Williams R. Interventions for latent autoimmune diabetes (LADA) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(9):CD006165.
16. Park Y, Hong S, Park L, Woo J, Baik S, Nam M, Lee K, Kim Y; KNDP collaborative Group. LADA prevalence estimation and insulin dependency during follow-up. *Diabetes Metab Res Rev* 2011;27:975-9.