

한국인 성인 당뇨병환자에서 항 GAD 항체 양성률

울산대학교 의과대학 서울아산병원 내분비내과

이상아 · 김의영 · 김은희 · 정지윤 · 정은희 · 김동우 · 조은희 · 고은희 · 김민선 · 박종열 · 이기업

Anti-GAD Antibody in Patients with Adult-Onset Diabetes in Korea

Sang Ah Lee, Eui Young Kim, Eun Hee Kim, Ji Yun Jeong, Eun Heui Jeong, Dong Woo Kim, Eun Hee Cho, Eun Hee Koh, Min Seon Kim, Joong Yeol Park, Ki-Up Lee

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

Abstract

Background: It is well known that the clinical characteristics of diabetes mellitus in Korean people are different from those of Western people. The purpose of this study was to investigate the prevalence of the anti-GAD antibody (GADA) in a large number of Korean patients with adult-onset diabetes.

Methods: The GADA was measured by radioimmunoassay for 11,472 adult-onset diabetic patients who visited the Asan Medical Center from 1998 to 2007. According to the fasting C-peptide levels, we classified the patients into an insulin dependent diabetes mellitus group (IDDM; C-peptide < 0.6 ng/mL) and non-insulin dependent diabetes mellitus group (NIDDM; C-peptide \geq 1.0 ng/mL). Other clinical and laboratory data were obtained from medical records.

Results: Among the 11,147 diabetic patients, 9,250 patients were classified as NIDDM, 922 patients were classified as IDDM and 975 patients excluded. Within the latter group 472 patients were to absolute insulin deficient (C-peptide < 0.1 ng/mL). The prevalence of GADA was 22.0% in the IDDM group and 4.7% in the NIDDM group. GADA was more prevalent in younger-onset NIDDM patients (25~40 years of age; 12.4%) than in older-onset NIDDM patients (\geq 40 years of age; 3.8%). The GADA-positive NIDDM patients had lower C-peptide and BMI levels, and higher rates of typical diabetic symptoms and insulin treatment.

Conclusion: The prevalence of GADA in Korean patients with IDDM and NIDDM was lower than that reported in Western populations. It is thus suggested that autoimmunity is a rarer cause of diabetes in Korean people. However, since over 10% of younger-onset NIDDM patients were positive for GADA, routine GADA measurement in such patients is recommended. (Korean Diabetes J 33:16-23, 2009)

Key words: Diabetes mellitus, Glutamic acid decarboxylase, Korea, Prevalence

서 론

1997년 미국당뇨병학회는 베타세포 파괴로 인한 당뇨병을 제1형 당뇨병으로, 인슐린저항성과 상대적 인슐린 분비의 감소를 특징으로 하는 당뇨병을 제2형 당뇨병으로 명명

하였다¹⁾. 제1형 당뇨병은 다시 면역학적 병인에 의한 것(type 1A)과 비 면역학적 병인에 의한 것(type 1B)으로 나누는데 면역학적 병인과 관련된 자가항체로는 췌도 세포질 항체(islet cell autoantibody, ICA)²⁾, 항 인슐린 자가항체(insulin auto-antibody, IAA)³⁾, 항 GAD (glutamic acid

접수일자: 2008년 6월 16일, 통과일자: 2008년 8월 19일

교신저자: 이기업, 울산대학교 의과대학 내과학교실, E-mail: kulee@amc.seoul.kr

decarboxylase) 항체⁴⁾ 등이 알려져 있다. 이 중 췌도세포질 항체는 췌장 베타세포의 파괴가 진행되어 인슐린분비능이 감소할수록 양성률이 낮아지지만 항 GAD 항체는 인슐린분비능과 관계없이 비교적 오랜 기간 지속적인 양성률을 보이는 것으로 보고되었다⁵⁾. 한편 임상상이나 혈액 내 C-peptide 농도로 판단할 때 인슐린 결핍을 보이지 않는 인슐린비의존형 당뇨병환자 중에도 자가면역 기전에 의한 소위 지진형인슐린의존형(slowly progressive insulin dependent diabetes mellitus, SPIDDM)⁶⁾이나 latent autoimmune diabetes in adults (LADA)⁷⁾에 속하는 당뇨병이 일부 있다는 것이 알려졌고, 특히 항 GAD 항체가 있는 환자에서는 인슐린의존형 당뇨병으로의 진행이 유의하게 증가한다고 보고되었다^{8,9)}.

서구인에서와는 달리 한국인에서의 인슐린비의존형 당뇨병환자들 중 비만형보다 비 비만형이 더 많다는 것은 잘 알려진 사실이다¹⁰⁻¹²⁾. 이와 같은 사실에 근거하여 한국인 인슐린비의존형 당뇨병환자 특히 비 비만환자 중에서 지진형인슐린의존형 당뇨병(SPIDDM)이 흔하지 않을까 하는 생각에 베타세포 자가항체를 측정하는 연구가 수행되었다. 그렇지만 이제까지 발표된 대부분의 국내 연구에 따르면 인슐린비의존형 당뇨병에서의 자가면역 항체 양성률은 1.7~5% 정도로 서구인에 비해 낮은 경향을 보인다¹³⁻¹⁷⁾.

한편 본 교실에서는 한국인의 경우 인슐린의존형 당뇨병환자의 경우에도 베타세포 자가항체 양성률이 서구인에 비해 매우 낮음을 보고한 바 있다¹⁸⁾. 즉 한국인에서는 제1형 당뇨병 중에 자가면역 기전에 의한 1A형 이외에 비 자가면역 기전의 1B형이 다수 있으며, 특히 미토콘드리아 DNA 3,243점 돌연변이가 최소한 1년 이상 인슐린 치료가 필요하지 않았던 비전형적 인슐린의존형 당뇨병환자 중 10% 정도에서 발견되었다¹⁸⁾. 그러나 이 연구에서는 소아 연령에서 발병한 환자까지 포함된 인슐린의존형 환자를 대상으로 하였기 때문에 성인에서 발생하는 인슐린의존형 당뇨병에서 자가면역학적 요인에 의한 당뇨병이 얼마나 되는지는 정확히 알 수 없었다.

본 연구에서는 이제까지 국내 보고 중 가장 많은 환자를 대상으로 성인 당뇨병환자에서 임상형에 따른 항 GAD 항체 발현율을 조사하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

1998년 8월부터 2007년 8월까지 10년간 울산의대 서울아산병원 내분비내과를 방문한 당뇨병환자를 대상으로 하였

다. 환자들은 25세 이후에 당뇨병을 진단 받은 사람들로서 이들 중 Child-Pugh score C 이상의 간질환, 만성 신부전, 만성 췌장염, 췌장적출술, 다른 내분비질환에 의해 유발된 당뇨, 암 및 장기 이식 이후에 발생한 경우 등의 2차성 원인에 의한 당뇨병환자는 제외하였다.

인슐린비의존형 당뇨병환자 중 항 GAD 항체 양성인 환자의 임상적 특징을 알아보기 위해 양성 환자 5명 중 1명을 엑셀의 표본 추출 방법을 이용하여 임의 선택하였고, 이 환자와 나이와 성별이 같은 인슐린비의존형 당뇨병환자를 항 GAD 항체 음성군에서 두 배수로 추출하였다

2. 연구방법

1) 병력 및 신체검사

본 연구의 자료는 의무 기록 검색을 통하여 얻어졌다. 처음 내원 당시 인슐린과 경구혈당강하제 중 어떤 치료를 하고 있는지와, 당뇨병을 진단받은 시기, 진단 당시 다음, 다뇨, 다식과 같은 증상의 유무, 발병 당시 2 kg 이상의 체중 감소 유무에 대해 조사 하였다. 가벼운 옷차림에 신발을 벗은 상태에서 체중과 키를 잴고 체질량지수(body mass index, BMI)는 체중(kg)을 키의 제곱(m²)으로 나누어 계산하였다.

2) 혈청학적 검사

환자들은 밤 12시 이전부터 금식한 후 다음날 아침에 공복 시 C-peptide와 항 GAD 항체 및 다른 화학적 검사 및 당화혈색소를 검사하였다. C-peptide는 방사 면역 측정법(RIA kit, TFB, Tokyo, Japan)을 이용하여 측정하였다. 공복 시 C-peptide가 1.0 ng/mL 이상인 환자들은 인슐린비의존형 당뇨병으로, 0.6 ng/mL 미만인 경우는 인슐린의존형 당뇨병으로 정의하였고^{19,20)}, 이 중 0.1 ng/mL 미만인 경우는 절대적 인슐린 결핍이 있는 인슐린의존형 당뇨병이라고 정의하였다. C-peptide가 0.6 ng/mL 이상 1 ng/mL 미만인 경우는 분석에서 제외하였다.

3) 항 GAD 항체의 측정

혈액 내 항 GAD 항체 농도는 RSR사(London, United Kingdom)의 항 GAD 항체 키트를 이용하여 방사 면역 침전법으로 측정하였다. 양성 판정은 reference value에 따라서 1 IU/mL 이상으로 정의 하였다.

3. 통계분석

SPSS (Version 15)를 이용하였으며, 항 GAD 항체 유무에 따른 양 군 간의 특징을 비교하기 위해 두 군 간의 특징 비교는 Student's t test를 사용하였다. 군 간의 비율의 분석

은 카이제곱 검정을 사용하였고, P value가 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 항 GAD 항체 양성률

총 11,147명의 환자들 중 C-peptide가 1 ng/mL 이상으로 인슐린비의존형 당뇨병으로 분류된 환자는 9,250명이었고, C-peptide가 0.6 ng/mL 미만으로 인슐린의존형 당뇨병으로 분류된 경우는 922명이었다. 인슐린비의존형 당뇨병환자 중 항 GAD 항체 양성인 환자들은 9,250명 중 439명으로 4.7%였고 인슐린의존형 당뇨병환자는 922명 중 203명으로 22.0%의 양성률을 보였다. C-peptide가 0.1 ng/mL 미만으로 절대적 인슐린 결핍으로 진단된 환자에서의 항 GAD 항체 양성률은 26.9%이었다(Table 1). 성별에 따른 항 GAD 항체 양성률의 유의한 차이는 없었다. 하지만 인슐린 의존성 유무에 관계없이 모든 군에서 항 GAD 항체 양성인 경우 통계적으로 유의하게 환자의 연령이 낮았다. 또한 인슐린비의존형 당뇨병의 경우 항 GAD 항체 양성군에서 음성군에 비해 체질량지수가 유의하게 낮았다.

2. 발병 연령에 따른 항 GAD 항체 양성률

인슐린의존형 당뇨병의 경우 발병연령이 25세 이상 40세

미만에서 35.2%, 40세 이상에서 17.1%로 40세 미만군에서 40세 이상군에 비해 유의하게 항 GAD 항체 양성률이 높았다($P < 0.05$).

인슐린비의존형 당뇨병의 경우에도 발병연령이 25세 이상 40세 미만에서 12.4%, 40세 이상에서 3.8%로 40세 미만군에서 40세 이상군에 비해 유의하게 항 GAD 항체 양성률이 높았다($P < 0.05$) (Table 2).

한편 40세 미만 연령에서 발생한 인슐린비의존형 당뇨병 환자에서는 로그 변환을 하여 비교한 평균 항 GAD 항체 역가가 40세 이상군에 비해 유의하게 높았다($P < 0.05$) (Fig. 1). 그러나 인슐린의존형 당뇨병환자에서는 이와 같은 차이를 보이지 않았다.

3. 인슐린비의존형 당뇨병 중 항 GAD 항체 양성이었던 환자들의 임상적 특징

인슐린비의존형 당뇨병환자 중 무작위로 선택한 항 GAD 항체 양성 환자 87명과 음성 환자 중에서 나이와 성별을 맞춰서 선택한 대조군 환자 174명을 대상으로 임상적 특성을 비교하였다(Table 3). 항 GAD 항체 양성군에서 혈액 내 C-peptide 농도와 체질량지수가 대조군에 비해 유의하게 낮았으며, 발견 당시 당뇨병의 전형적인 증상이나 체중감소의 병력이 더 많았고, 내원 당시 인슐린을 사용하고 있는 경우가 더 많았다.

Table 1. Demographic characteristics of study subjects according to the status of Anti-GAD antibody

	NIDDM		IDDM			
	Positive	Negative	Positive	Negative	Absolute insulin insufficiency	
GAD Ab					Positive	Negative
Number (%)	439 (4.7%)	8,811	203 (22.0%)	719	127 (26.9%)	345
Sex (F/M)	197/243	3,533/5,278	85/118	299/490	62/65	145/200
Age (year)	49.3 \pm 14.3*	54.8 \pm 11.8	45.6 \pm 14.3*	50.2 \pm 13.8	44.1 \pm 13.9*	51.7 \pm 14.0
BMI (kg/m ²)	22.5 \pm 0.5*	24.6 \pm 0.5	22.4 \pm 0.5	22.5 \pm 0.4	22.4 \pm 0.4	22.3 \pm 0.3

The data represent the mean \pm SEM. * $P < 0.05$ vs. GAD Ab negative patients. BMI, body mass index; F, female; GAD Ab, Anti-GAD (glutamic acid decarboxylase) antibody; IDDM, insulin dependent diabetes mellitus; M, male; NIDDM, non-insulin dependent diabetes mellitus.

Table 2. Prevalence of Anti-GAD antibody among patients with NIDDM and IDDM according to the onset-age

	25 \leq Onset age (year) < 40	Onset age (year) \geq 40
NIDDM	121/976 (12.4%)*	318/8,274 (3.8%)
IDDM	88/250 (35.2%)*	115/672 (17.1%)

* $P < 0.05$ vs. onset-age \geq 40. GAD, glutamic acid decarboxylase; IDDM, insulin dependent diabetes mellitus; NIDDM, non-insulin dependent diabetes mellitus.

Table 3. Clinical characteristics of anti-GAD antibody positive and negative NIDDM patients

	GAD Ab positive (n = 87)	GAD Ab negative (n = 174)	P value
Age (years)	53.6 ± 12.6	53.6 ± 12.5	NS
Sex (F)	37 (42%)	111 (42%)	NS
C-peptide (ng/mL)	2.0 ± 0.8	2.4 ± 1.5	0.003
HbA1c (%)	9.5 ± 2.8	9.5 ± 2.8	NS
BMI (kg/m ²)	24.1 ± 3.6	25.0 ± 3.2	0.027
Duration (years)	6.3 ± 7.2	7.2 ± 6.3	NS
Typical symptoms of DM (Yes)	43 (49.4%)	75 (28.7%)	< 0.001
Weight loss (Yes)	42 (46.2%)	68 (26.1%)	< 0.001
Insulin use (%)	17 (19.5)	4 (6.3)	0.041

The data represent the mean ± SEM. Ab, antibody; BMI, body mass index; DM, diabetes mellitus F, female; GAD, glutamic acid decarboxylase; HbA1c, hemoglobin A1c; NS, not significant.

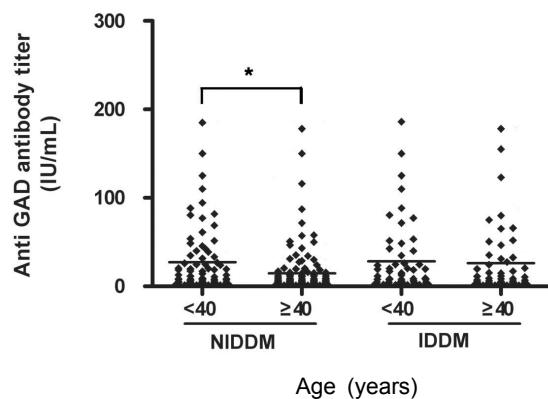


Fig. 1. Anti-GAD antibody titer in diabetic patients according to the onset-age. Among NIDDM patients, those who were diagnosed before 40 years of age had higher titer of Anti-GAD antibody than those diagnosed after 40 years of age. * $P < 0.05$. GAD, glutamic acid decarboxylase; IDDM, insulin dependent diabetes mellitus; NIDDM, non-insulin dependent diabetes mellitus.

고 찰

본 연구에서 성인 연령에 발생한 인슐린의존형 당뇨병환자 중 항 GAD 항체 양성률은 22.0%였다. 본 교실의 이전 연구에서는 인슐린의존형 당뇨병 56명 중 16명(28.5%)이 항 GAD 항체 양성이라고 보고한 바 있는데¹⁸⁾, 이 연구의 경우 본 연구와는 달리 소아 연령의 인슐린의존형 당뇨병이 포함되어 있었고, 공복 상태 C-peptide 농도 0.6 ng/mL 미만이면 glucagon stimulation test 6분 C-peptide가 1.0 ng/mL 미만인 군만을 대상으로 하였기 때문에 본 연구보다는 더 엄격한 진단 기준을 적용한 경우였다. 실제 본 연구에 참여한 환자들의 경우에도 공복 시 C-peptide 0.1 ng/mL 미

만의 절대적 인슐린 결핍 환자들의 경우 항 GAD 항체 양성률이 26.9%로 이전의 연구와 비슷한 유병률을 보인다. 한편 국내의 다른 연구들의 결과는 인슐린의존형 당뇨병환자에서의 항 GAD 항체 양성률을 17.6~75%로 보고하였는데 이들 논문 대부분은 소아 연령의 인슐린의존형 당뇨병환자들을 일부 포함한 집단을 대상으로 하였다^{13,16,18,21-23)}. 그렇다고 하여도 이와 같은 결과들은 서구인에서의 70~80% 양성률과 비교한다면 낮은 경향을 보이며, 특히 본 연구의 결과와 같이 성인연령에서 발병한 인슐린의존형 당뇨병에서 항 GAD 항체가 22.0%밖에 발견되지 않는다는 것은 특이한 것이다. 실제 우리나라 사람을 포함한 동양인에서의 인슐린 의존형 당뇨병의 발생률(incidence)은 서양인에 비해 매우 낮음이 알려져 있는데^{24,25)}, 이와 같은 현상은 동양인에서 인슐린의존형 당뇨병의 발생에는 서구에서 알려진 자가 항체 이외의 다른 면역학적 인자가 관여하거나, 면역학적 기전 이외의 다른 기전이 더 중요하게 작용할 가능성을 시사한다.

본 연구에 참여한 인슐린비의존형 당뇨병환자 중 항 GAD 항체 양성률은 4.7%로 이전의 보고¹³⁻¹⁷⁾와 비슷한 수치를 보이고 있다. 이제까지 나온 서구인에서의 보고에 의하면 인슐린비의존형 당뇨병환자에서 6~12% 정도까지 항 GAD 항체가 발견된다고 하기 때문에^{9,26-29)} 인슐린의존형 당뇨병과 마찬가지로 인슐린비의존형 당뇨병환자에서의 자가면역 항체 양성률이 서구에 비해 국내에서는 낮다고 추론할 수 있다. 한편 일본인에서의 항 GAD 항체 양성률 역시 3.8~4.3%^{30,31)}로 본 연구 결과와 비교적 비슷한 결과를 보였는데, 이와 같은 현상도 본 연구에서 시사하는 점, 즉 동양인에서 자가면역 기전에 의한 당뇨병이 드물다는 것을 지지하는 소견이다. 그러나, 김 등은 한국인 비비만형 제2형 당뇨병환자에서 항 GAD 항체 양성률은 12.6%로 기존의 자

료에 비해 높게 보고하고 있다³²⁾. 실제 본 연구의 대상 환자 중에서도 체질량지수 25 이하인 환자의 경우에는 8.2%에서 항 GAD 항체가 검출되었는데(data not shown), 서구인과 한국인에서 비만도에 따라 항 GAD 항체의 빈도가 어떻게 나타날지는 흥미로운 과제가 될 수 있을 것이라 생각된다.

본 연구에서 주목할 점은 임상적으로 인슐린비의존형 당뇨병으로 생각되는 환자라도 발병 연령이 40세 미만인 경우에는 12.4%에서 항 GAD 항체가 양성이었다는 점이다. 비록 서구인에서의 결과, 예를 들어 UKPDS-25에서 보고한 25세부터 34세까지 발병한 인슐린비의존형 당뇨병환자에서의 35%⁹⁾ 보다는 낮은 수치이지만 상당히 많은 수에서 항 GAD 항체가 검출됨을 알 수 있다. 또한 40세 미만에서 발병한 인슐린비의존형 당뇨병환자에서는 높은 항 GAD 항체 역가를 보이는 경우가 많았다. 이와 같은 연령에 따른 차이가 나타난 이유는 확실치 않지만, 이전의 연구들이 항 GAD 항체 역가가 높은 경우 인슐린의존형으로의 진행이 빠름을 보고하고 있기 때문에^{8,33)} 젊은 연령에서 발생한 당뇨병환자의 경우에는 그 임상형에 관계없이 항 GAD 항체 검사가 필요할 것으로 생각된다. 한편, 항 GAD 항체 양성인 인슐린비의존형 당뇨병환자들의 임상적 특징을 보면 전형적인 증상이 더 자주 나타나고 낮은 체질량지수를 보이며 공복 시 C-peptide 수치가 낮은 것으로 보아 간접적이기는 하나 췌장 베타세포의 파괴가 병인에 좀 더 깊게 관여하고 있음을 시사하고 있다.

본 연구에서는 미토콘드리아 DNA 돌연변이를 측정하지 않았다. 앞에서 기술한 바와 같이 본 교실의 이전 연구에서 비전형적인 인슐린의존형 당뇨병환자의 일부에서 미토콘드리아 DNA 3243 돌연변이가 관찰됨을 보고하였지만¹⁸⁾, 인슐린비의존형 당뇨병환자들 중에서는 이의 빈도가 매우 낮은 것으로 보고되었다³⁴⁾. 따라서 본 연구에서 미토콘드리아 DNA 돌연변이를 지닌 환자들을 제외하지 않았기 때문에 항 GAD 항체 유병률이 낮게 나왔을 가능성은 크지 않은 것으로 생각된다.

본 연구는 몇 가지 제한점을 가진다. 첫 번째는 본 연구가 한 대학병원을 방문한 환자들만을 대상으로 했기 때문에 우리나라의 전체 환자, 특히 개인병원을 다니는 좀 가벼운 환자들을 대변하지 못 한다는 것이다. 두 번째는 본 연구에서 서울아산병원을 방문한 모든 환자에서 항 GAD 항체를 켜 것이 아니라 선택된 사람에서만 측정되어 선택 편견(selection bias)이 있을 것이라는 점이다. 실제 우리나라에서는 인슐린의존형 당뇨병이 전체 환자의 2~3% 미만일 것으로 생각하고 있으나 본 연구에서는 전체 환자 중 약 10%

가 인슐린의존형 당뇨병으로 분류된 점으로 보아 임상적으로 좀 더 심한 환자들에서 항 GAD 항체가 재어졌을 가능성이 높다. 그러나 본 연구의 결과가 서구인 보다 우리나라 환자에서 항 GAD 항체 양성률이 낮다는 것을 주장하고 있기 때문에 이와 같은 선택 편견의 한계는 극복될 수 있으리라 생각한다. 세 번째는 본 연구에서 공복 시 혈청 C-peptide 만으로 인슐린의존형 당뇨병환자와 인슐린비의존형 당뇨병환자를 구분하였다는 것이다. 체내 인슐린분비능을 측정하는 가장 일반적인 방법은 glucagon을 정맥 주사한 후 혈액 내 C-peptide를 측정하는 것이다³⁵⁾. 그러나 이전 연구에서 공복 시 C-peptide와 glucagon-stimulated C-peptide 사이에 좋은 상관 관계를 보임이 보고되었고^{36,37)}, 특히 본 교실에서는 공복 시 C-peptide 0.6과 1.0을 기준으로 할 때 glucagon-stimulated C-peptide와 매우 좋은 상관성이 있으며 임상적으로 인슐린의존형 당뇨병환자와 인슐린비의존형 당뇨병환자를 비교적 명확히 구분할 수 있음을 보고한 바 있다³⁸⁾. 다만 이 방법의 경우 중간군인 공복 C-peptide 0.6~1.0군에서는 인슐린의존형, 인슐린비의존형을 명확히 구분하기 어렵다는 단점이 있고, 이에 따라 본 연구에서는 이 중간군을 배제하였다. 그러나 이들 중간군 환자를 제외함으로써 항 GAD 항체 양성률이 다른 논문들에 비해 낮아졌을 가능성은 있을 것으로 생각된다.

결론적으로 한국인에서는 인슐린의존형 당뇨병과 인슐린비의존형 당뇨병 모두에서 항 GAD 항체 양성률이 서양에 비해 낮음을 알 수 있었다. 특히 성인에서 발생한 인슐린 의존형 당뇨병의 경우에는 면역학적 기전보다 다른 원인에 의한 베타세포 기능 소실이 더 중요한 역할을 할 것이라는 것을 추측할 수 있다. 그러나 인슐린비의존형 당뇨병의 경우에도 앞으로 인슐린의존형 당뇨병으로의 진행을 미리 예측하기 위해 항 GAD 항체측정이 더 보편화되어야 할 것으로 생각되며, 특히 발병 연령이 40세 이전의 환자이거나 발병 당시 증상이 현저했던 환자의 경우에는 항 GAD 항체 측정을 일반화할 필요가 있을 것이다. 한편 항 GAD 항체 양성인 한국인 인슐린비의존형 당뇨병환자 중 어느 정도가 몇 년 안에 인슐린의존형 당뇨병으로 진행하는지에 대해서는 앞으로 더 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

연구배경: 한국인에서의 당뇨병환자들의 임상적인 특징이 서구인과 다르다는 것은 잘 알려진 사실이다. 본 연구는 성인 연령에 발생한 당뇨병에서 항 GAD 항체의 양성률을

알아 보기위해 시행되었다.

방법: 1998년부터 2007년까지 서울아산병원을 방문한 환자 중 성인연령에서 발생한 당뇨병환자 11,147명을 대상으로 항 GAD 항체를 측정하였다. 공복 시 C-peptide 결과에 따라 C-peptide 0.6 ng/mL 미만인 환자들은 인슐린의존형 당뇨병환자로 구분하였고, 1.0 ng/mL 이상인 환자들은 인슐린비의존형 당뇨병환자로 분류하였다. 다른 임상적 자료와 검사 자료들은 의무기록 검색을 통해 얻어졌다.

결과: 상기 환자 중 인슐린비의존형 당뇨병으로 분류된 환자는 9,250명이었고, 922명은 인슐린의존형으로 분류되었다. 항 GAD 항체 양성률은 인슐린의존형 당뇨병환자에서 22.0%, 인슐린비의존형 당뇨병환자에서 4.7%를 보였다. 인슐린비의존형 당뇨병환자에서 항 GAD 항체 양성률은 발병 연령이 어릴수록 더 높게 나타났다(40세 미만에서 12.4%, 40세 이상에서 3.8%). 항 GAD 항체 양성인 인슐린비의존형 당뇨병환자는 음성인 환자에 비해 낮은 C-peptide와 체질량지수를 보였으며, 전형적인 당뇨병 증상을 더 빈번하게 경험하였다.

결론: 우리나라 인슐린의존형 당뇨병환자 및 인슐린비의존형 당뇨병환자 모두에서 항 GAD 항체 양성률은 서구인에 비해 낮음을 알 수 있었다. 한국인에서 인슐린의존형 당뇨병 발생률이 서구인에 비해 낮다는 사실과 같이 생각할 때 본 연구결과는 우리나라에서 자가면역학적 기전에 의한 당뇨병이 드물다는 것을 시사한다. 그러나, 40세 미만인 젊은 연령에서 발생한 인슐린비의존형 당뇨병환자들 중에서는 항 GAD 항체가 양성인 환자가 자주 발견되기 때문에 이들 환자들에서는 항 GAD 항체 측정을 더 보편화 시킬 필요가 있을 것이다.

참 고 문 헌

1. The Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus: *Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus*. *Diabetes Care* 20:1183-97, 1997
2. Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Doniach D: *Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies*. *Lancet* 2:1279-83, 1974
3. Palmer JP, Asplin CM, Clemons P, Lyen K, Tatpati O, Raghu PK, Paquette TL: *Insulin antibodies in insulin-dependent diabetics before insulin treatment*. *Science* 222:1337-9, 1983

4. Baekkeskov S, Aanstoot HJ, Christgau S, Reetz A, Solimena M, Cascalho M, Folli F, Richter-Olesen H, De Camilli P: *Identification of the 64k autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase*. *Nature* 347: 151-6, 1990
5. Borg H, Gottsater A, Fernlund P, Sundkvist G: *A 12-year prospective study of the relationship between islet antibodies and beta-cell function at and after the diagnosis in patients with adult-onset diabetes*. *Diabetes* 51:1754-62, 2002
6. Kobayashi T, Tamemoto K, Nakanishi K, Kato N, Okubo M, Kajio H, Sugimoto T, Murase T, Kosaka K: *Immunogenetic and clinical characterization of slowly progressive IDDM*. *Diabetes Care* 16:780-8, 1993
7. 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
8. Rosario PW, Reis JS, Fagundes TA, Calsolari MR, Amim R, Silva SC, Purisch S: *Latent autoimmune diabetes in adults (LADA): Usefulness of anti-gad antibody titers and benefit of early insulinization*. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 51:52-8, 2007
9. Turner R, Stratton I, Horton V, Manley S, Zimmet P, Mackay IR, Shattock M, Bottazzo GF, Holman R: *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* 350:1288-93, 1997
10. Rhee BD: *The etiological heterogeneity and clinical characteristics of adult-onset diabetes mellitus in Korea*. *Inje Medical Journal* 12:69-79, 1990
11. Min HK: *Clinical characteristics of diabetes in Korea*. *J Korean Diabetes Assoc* 16:163-9, 1982
12. Lee KU, Lyu JS, Kim YT, Song YG, Kim GS, Lee MH, Park SU: *Clinical characteristics of Korean diabetic patients classified by fasting plasma C-peptide level and degree of obesity*. *The Korean Journal of Internal Medicine* 42:315-21, 1992

13. Lee HH, Shin YG, Kim HS, Kim CY, Jeong YS, Kim HS, Park DW, Yoon KJ, Chung CH: *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* 21:231-42, 1997
14. 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
15. Ko KS, Hong SK, Lee KU, Kim NH, Choi DS, Ihm SH, Park SW, Kim CH, Byun DW, Suh KI, Chang HC, Rhee BD: *The frequency of ICA and anti-GAD antibody in Korean IDDM and NIDDM patients. J Korean Diabetes Assoc* 22:312-9, 1998
16. 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* 22:482-90, 1998
17. Lee KS, Choi YG, Kang YH, Son SM, Kim YJ, Kim YK, Lee KJ, Son SP, Jeong CH: *Prevalence of anti GAD antibodies of adult onset diabetes mellitus in Pusan. J Korean Diabetes Assoc* 20(suppl 1):S73, 1996
18. Lee WJ, Lee HW, Palmer JP, Park KS, Lee HK, Park JY, Hong SK, Lee KU: *Islet cell autoimmunity and mitochondrial DNA mutation in Korean subjects with typical and atypical type I diabetes. Diabetologia* 44:2187-91, 2001
19. Gjesing HJ: *C-peptide measurement in the classification of diabetes mellitus and in the assessment of requirements for insulin treatment. Ugeskr Laeger* 152:588-93, 1990
20. Hother-Nielsen O, Faber O, Sorensen NS, Beck-Nielsen H: *Classification of newly diagnosed diabetic patients as insulin-requiring or non-insulin-requiring based on clinical and biochemical variables. Diabetes Care* 11:531-7, 1988
21. Lee HC, Song MK, Cha BS, Song YD, Lim SK, Kim KR, Huh KB, Kim DH: *The clinical and immunogenetic characteristics of adult-onset insulin-dependent diabetes mellitus in Korea. The Korean Journal of Internal Medicine* 56:47-65, 1999
22. Park YS, Shin JH, Kim JB, Choi WH, Ahn YH, Kim TW, Kim MH, Yang SW, Hwang SD, Rhee HB: *Prevalence of ICA and anti-GAD, HLA DRB1/ DQA1/ DQB1 polymorphism in Korean IDDM patients. J Korean Diabetes Assoc* 21:289-99, 1997
23. Park YS, Lee SH, Kim TH, Kim MH, Hong KM, Yang HJ, Chung JY, Yang SW, Ko KS: *Measurement of anti-glutamic acid decarboxylase autoantibodies in Korean patients with insulin-dependent diabetes mellitus and their first degree relatives. J Korean Diabetes Assoc* 20:134-44, 1996
24. Abiru N, Kawasaki E, Eguchi K: *Current knowledge of Japanese type 1 diabetic syndrome. Diabetes Metab Res Rev* 18:357-66, 2002
25. Ko KW, Yang SW, Cho NH: *The incidence of IDDM in Seoul from 1985 to 1988. Diabetes Care* 17:1473-5, 1994
26. Castleden HA, Shields B, Bingley PJ, Williams AJ, Sampson M, Walker M, Gibson JM, McCarthy MI, Hitman GA, Levy JC, Hattersley AT, Vaidya B, Pearson ER: *GAD antibodies in probands and their relatives in a cohort clinically selected for type 2 diabetes. Diabet Med* 23:834-8, 2006
27. 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
28. Tuomi T, Carlsson A, Li H, Isomaa B, Miettinen A, Nilsson A, Nissen M, Ehrnstrom BO, Forsen 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
29. Romkens TE, Kusters GC, Netea MG, Netten PM: *Prevalence and clinical characteristics of insulin -treated, anti-GAD-positive, type 2 diabetic subjects in*

- an outpatient clinical department of a dutch teaching hospital. Neth J Med 64:114-8, 2006*
30. 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*
 31. Tsuruoka A, Matsuba I, Toyota T, Isshiki G, Nagataki S, Ikeda Y: *Antibodies to GAD in Japanese diabetic patients: A multicenter study. Diabetes Res Clin Pract 28:191-9, 1995*
 32. 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*
 33. Hamaguchi K, Kimura A, Kusuda Y, Yamashita T, Yasunami M, Takahasi M, Abe N, Yoshimatsu H: *Clinical and genetic characteristics of GAD-antibody positive patients initially diagnosed as having type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 66:163-71, 2004*
 34. Kim SK, Park KS, Shin CS, Kim SY, Cho BY, Lee HK, Koh CS: *Mitochondrial DNA point mutation in Korean NIDDM patients. J Korean Diabetes Assoc 21:147-55, 1997*
 35. Vague P, Nguyen L: *Rationale and methods for the estimation of insulin secretion in a given patient: From research to clinical practice. Diabetes 51 (suppl 1):S240-4, 2002*
 36. Gjessing HJ, Matzen LE, Faber OK, Froland A: *Fasting plasma C-peptide, glucagon stimulated plasma C-peptide, and urinary C-peptide in relation to clinical type of diabetes. Diabetologia 32:305-11, 1989*
 37. Gjessing HJ, Matzen LE, Froland A, Faber OK: *Correlations between fasting plasma C-peptide, glucagon-stimulated plasma C-peptide, and urinary C-peptide in insulin-treated diabetics. Diabetes Care 10:487-90, 1987*
 38. Kim YT, Shong YK, Song JH, Lee KU, Lee MH: *Fasting serum C-peptide, glucagon stimulated serum C-peptide and urinary C-peptide in clinical classification of diabetes. J Korean Diabetes Assoc 14:185-9, 1990*