

경구혈당강하제에 이차성 실패를 보이는 제2형 당뇨병환자에서의 GAD항체 및 취장소도 세포질항체(ICA)

영남대학교 의과대학 내분비내과

오정현 · 윤지성 · 원규장 · 이형우

Antibodies to GAD and ICA in Type 2 DM with Secondary Failure of Oral Hypoglycemic Therapy

Jung Hyun Oh, Ji Sung Yoon, Kyu Chang Won, Hyoung Woo Lee

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Yeungnam University

Abstract

Background: Secondary failure of oral hypoglycemic agents is defined as that blood glucose is no longer controlled with sulfonylurea after a proven period of good glycemic control. There are many causes of secondary failure, including that drug problem, acute illnesses, inappropriate drug dosages, oxidative stress & glucose toxicity of β -cell, etc. And many studies have suggested role of immunologic process such as islet cell antibody (ICA) and/or glutamic acid decarboxylase antibody (GADA) for the causes of secondary failure. So we evaluated the prevalence of ICA & GADA in type 2 diabetes with secondary failure of oral hypoglycemic agents and the pathogenesis of the secondary failure.

Methods: We studied 267 patients with type 2 diabetes. We regarded 84 patients who could not control HbA1c less than 8% after good glycemic control for at least 1 year as secondary failure group (group 1) and regarded the other 183 patients as group 2. We measured GADA in both group, and measured the prevalence of GADA and ICA in secondary failure group who were especially divided into obese group and nonobese group according to BMI and were divided into insulin deficiency group and noninsulin deficiency group according to fasting C-peptide level.

Results: The prevalence of GADA in all subjects was 4.1%, which was 9.5% in group 1 and 1.6% in group 2 ($P < 0.05$). Among 35 patients of the group 1 who could be checked ICA, the prevalence of GADA & ICA were 33% & 25% in insulin deficiency group and 4.3% & 0% in non-insulin deficiency group, respectively ($P < 0.05$). The prevalence of GADA & ICA were none in obese group and 33.3% & 20% in nonobese group, respectively ($P < 0.05$). The prevalence of GADA & ICA were 36.4% & 27.3% in nonobese and insulin deficiency, 4.2% & 0% in obese and non-insulin deficiency.

Conclusion: We suggest that autoimmune mechanism is associated with increased risk for secondary failure of oral hypoglycemic agents in type 2 diabetes, so the measurement of GADA and ICA could help to predict the potential risk and insulin treatment. (J Kor Diabetes Assoc 31:402~409, 2007)

Key words: GADA, ICA, Oral hypoglycemic therapy, Secondary failure

서 론

경구혈당강하제의 이차성 실패(secondary failure)는 제2형

당뇨병환자에서 경구혈당강하제로 일정기간동안 혈당이 잘 조절되다가 혈당조절에 실패를 보이고 궁극적으로는 인슐린 치료를 필요로 하게 되는 현상으로 알려져 있다¹⁾. 경구혈당강

하제의 이차성 실패는 연간 5~7%로 추정하고 있으며^{2,3)}, 관련 인자로는 환자의 체중변화, 식이조절의 실패, 진단시 나이, 인슐린감수성의 변화, 자가 항체 및 췌장 베타세포에서의 인슐린분비 감소 등이 있다^{3,4)}. 몇몇 연구에서는 톨부타미드(tolbutamide)나 클로르프로파마이드(chlorpropamide)로 혈당 조절에 실패한 환자에 글리피자이드(glipizide) 또는 글리벤클라마이드(glibenclamide)를 투여하여도 효과가 없다고 하였고^{5,6)}, 다른 연구에서는 설폰닐우레아를 복합 투여하여도 단일 설폰닐우레아보다 혈당 조절이 더 잘되는 것이 아니라고 보고하여⁷⁾ 이차적 실패는 약보다는 환자 또는 질병과 관계된 요인임을 시사하였다. 질병과 관련된 요인으로는 설폰닐우레아에 의한 과도한 베타세포의 자극^{8,9)}, 베타세포의 산화 스트레스¹⁰⁾ 및 포도당 독성¹¹⁾, IL-1 β 생성¹²⁾, 인슐린수용체기질-1 (IRS-1) 변형¹³⁾ 등의 인슐린분비 감소와 관련된 요인과 HLA 표현형(DR3, DR3/DR4)^{14,15)} 세포성 및 체액성 자가면역¹⁶⁾ 등의 면역학적 요인 등이 있다. Irvine 등¹⁷⁾은 췌장소도 세포질 항체(cytoplasmic islet cell antibodies, ICA)가 설폰닐우레아의 이차성 실패를 보이는 일부의 환자에서 발견되고 이런 환자는 제1형 당뇨병의 성향을 가져 결국 인슐린치료를 필요로 하는 경우가 많다고 하였고, 그 외 다수의 보고에서 GAD (glutamic acid decarboxylase)항체가 일부 제2형 당뇨병으로 진단된 환자에서도 존재하며¹⁸⁾, GAD 항체 양성인 환자는 비비만형이면서 인슐린분비장애를 가지고, 혈당강하제의 효과가 상대적으로 낮음이 보고되어⁴⁾ ICA와 GAD항체가 이차성 실패와 관계가 있는 것으로 여겨지고 있다.

이에 저자 등은 제2형 당뇨병환자에서 경구혈당강하제의 이차성 실패와 GAD 항체 및 ICA의 연관성을 알아보고 또한 인슐린결핍여부와 체질량지수(body mass index, BMI)에 따른 자가항체의 유병률을 측정하여 이차성 실패 발생과의 관계를 알아보기 위하여 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

1994년부터 1998년까지 영남대학교 의료원을 방문한 제2형 당뇨병환자 267명을 대상으로 의무기록을 검토하여, 최소한 1년 이상 경구혈당강하제에 혈당조절이 잘 되었으나 이후 최대량의 설폰닐우레아제의 처방에도 불구하고 당화혈색소가 8% 이상이면서 인슐린치료를 필요로 했던 84명을 이차성실패군인 group 1으로 하였고, 그 외 식이 및 운동요법, 경구혈당강하제로 지속적인 혈당 유지가 가능했던 183명을 비이차성실패군인 group 2로 하였다. 특히 group 1에서는 체질량지수에 따라 25 kg/m² 이상인 환자를 과체중군으로, 25 kg/m² 이하인 환자를 비과체중군으로 나누었고 공복 시 C-peptide에 따라 0.6 nmol/L 미만인 환자를 인슐린결핍군

으로, 0.6 nmol/L 이상인 환자를 인슐린비결핍군으로 나누어 각각 GAD항체와 ICA를 측정하였다

2. 연구 방법

환자의 임상적 특징을 보기 위하여 당화혈색소와 공복 C-peptide를 측정하였는데 당화혈색소는 HPLC (high performance liquid chromatography)로, 공복 C-peptide는 RIA kit를 이용하여 측정하였다.

1) GAD 항체의 측정

영국 RSR 사의 ¹²⁵I-labelled human GAD kit를 사용하였다. 혈청 20 μ L와 eukaryocytic recombinant production system을 이용하여 만든 ¹²⁵I-labelled GAD 50 μ L를 혼합하여 실온(20~25°C)에서 2시간 배양 후 solid phase protein A 50 μ L를 추가하여 실온에서 1시간 더 배양하였다. 2~8°C 사이의 assay buffer 1 mL를 첨가한 후 4°C에서 1,500 \times g로 30분간 원심 분리하여 상층액을 제거하고 감마카운터로 1분 정도 ¹²⁵I를 측정하였다. 2.7 U/mL 이상인 경우를 양성으로 판정하였다.

2) ICA의 측정

췌장 질환이 아닌 다른 질환으로 인해 췌장을 절제해야 하는 O형 혈액형을 가진 환자로부터 얻은 사람의 췌장을 절제한 후 즉시 액체질소를 이용하여 냉동보관하고, 필요할 때마다 동결절편기를 이용하여 4 μ m의 두께로 깎아 poly-L-lysine으로 처리한 슬라이드에 붙였다. 환자 혈청 200 μ L에 rat liver acetone powder를 첨가한 후 원심분리 시키고 그 상층액을 취하였다. working solution [aprotinin + 0.5% HSA (human serum albumin) in phosphate buffered saline]으로 1:4 및 1:16으로 희석시킨 환자의 혈청 50 μ L를 슬라이드에 떨어뜨리고 4°C에서 16~18시간 배양시켰다. 배양 슬라이드를 PBS로 3회 세척 후 이 슬라이드에 1:80으로 희석한 FITC-conjugated goat anti-human IgG (Sigma) 50 μ L를 떨어뜨리고 상온의 밀폐된 습한 용기 내에서 30분간 배양시켰다. 이를 다시 PBS에 3회 세척 후 형광현미경 하에서 관찰하였다. 매 측정 시마다 췌장소도 세포질항체 양성 및 음성의 표준혈청을 지표로 사용하였으며, 판정은 2명의 검사자에 의해 각각 양성 또는 음성으로 하였다. ICA의 역가는 단계적 희석법으로 측정한 수치를 JDF reference (80 JDF units)를 사용한 standard curve를 이용하여 얻어 8 JDF units 이상을 양성으로 하였다.

3. 통계적 분석

결과는 평균 \pm 표준편차로 표시하였으며 각 군 간의 평균의 비교는 SPSS의 student t-test와 chi-square test를 이용하였으며 각 결과 간의 상관관계는 Pearson's correlation을

이용하였다. 통계학적 유의 수준은 P 값 0.05 미만으로 하였다($P < 0.05$).

결 과

대상군 267명 중 group 1은 84명, group 2는 183명이었고 평균 연령은 각각 58세와 56세, 당뇨병을 진단받은 평균 연령은 각각 49세와 47세, 체질량지수는 21.0 kg/m^2 와 22.6 kg/m^2 이었고 공복 시 C-peptide는 두 군 모두 0.7 nmol/L 로 유의한 차이는 없었다(Table 1). 84명의 이차성 실패군에서 이차성 실패의 원인은 원인 불명이 73%, 요로감염, 폐렴과 같은 급성질환이 15%, 식이 요법에 문제가 있었던 경우가 7%, 혈당강하제의 낮은 복용 순응도 및 혈당을 상승시킬 수 있는 약제의 동시 복용 등 약제에 문제가 있었던 경우가 5%이었다(Fig. 1).

대상 환자의 GAD항체의 양성률은 전체적으로는 4.1% ($n = 11$)로 group 1에서 9.5% ($n = 8$), group 2에서는 1.6% ($n = 3$)로 이 두 군 간에 유의한 차이가 있었다(Fig. 2). 경구혈당강하제에 이차성 실패를 보이는 환자 중에서 GAD항체에 양성을 보이는 군과 GAD항체에 음성을 보이는 군과의 임상적 특징을 비교해 보면 당화혈색소(HbA1c)는 각각 11.1%, 12.1%, 체질량지수는 각각 19.3 kg/m^2 , 21.5 kg/m^2 이었고, 공복 시 C-peptide는 GAD항체 음성인 군이 0.66 nmol/L 인 것에 비하여 GAD항체 양성인 군은 0.35 nmol/L 로 낮았으나 유의한 차이는 없었고 그 외에도 공복 혈당, 혈압, 콜레스테롤도 두 군 간에 유의한 차이가 없었다(Table 2).

이차성 실패를 보이는 환자군 중 ICA를 측정할 수 있었던 35명에서 인슐린결핍에 따른 GAD항체의 양성률은 인슐린결핍군($n = 12$)에서는 33%, 인슐린비결핍군($n = 23$)에서는 4.3%의 양성률을 보여 두 군 간에 유의한 차이가 있었고(Fig. 3A), ICA의 양성률은 인슐린결핍군에서는 25%, 인슐린비결핍군에서는 0%로 유의한 차이가 있었다(Fig. 3B). 동일군의 체질량지수에 따른 GAD 항체의 양성률은 과체중군($n = 20$)에서는 0%, 비과체중군($n = 15$)에서는 33.3%로 두 군 간에는 유의한 차이가 있었고(Fig. 3C), ICA항체는 과체중군에서는 모두 음성, 비과체중군에서는 20%에서 양성을 보여 두 군 간에 유의한 차이가 있었다(Fig. 3D). 또한 비과체중이면서 동시에 인슐린결핍을 보이는 군($n = 11$)에서 GAD항체는 36.4%, 과체중이면서 인슐린비결핍을 보이는 군($n = 24$)에서는 4.2%이었고(Fig. 4A), ICA 양성률은 각각 27.3%, 0%로 유의한 차이가 있었다($P < 0.05$)(Fig. 4B).

고 찰

제2형 당뇨병의 치료에 1세대 설폰제가 도입된 이후로

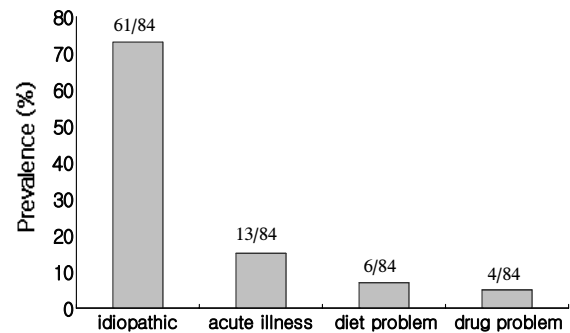


Fig. 1. Causes of secondary failure.

Table 1. Clinical characteristics of subjects

	Group 1	Group 2
Number	84	183
Sex (M:F)	37:47	97:86
Mean age (yrs)	58 ± 15	56 ± 14
Mean diagnosis age (yrs)	49 ± 17	47 ± 14
BMI (kg/m^2)	21.0 ± 4.1	22.6 ± 3.6
Fasting C-peptide (nmol/L)	0.7 ± 0.8	0.7 ± 0.5

Group 1, Secondary failure group; Group 2, Non-secondary failure group.

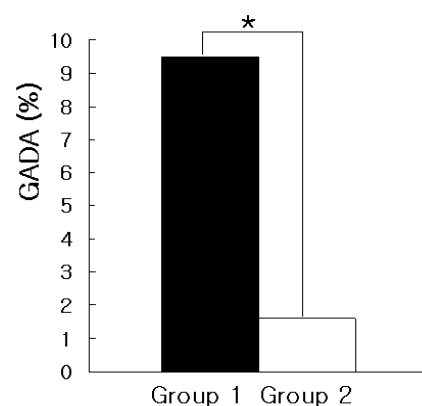


Fig. 2. The prevalence of GADA in group 1 (8/84, 9.5%) and in group 2 (3/183, 1.6%). * $P < 0.05$

일부 환자에서는 수개월 내지는 수년 동안에는 혈당조절이 잘 되다가 실패하고 인슐린을 투입하여야 하는 경우들이 생기면서 설폰제에 대한 이차성 실패라는 개념이 도입되게 되었다¹⁾. 본 연구에서는 적어도 1년간 경구혈당강하제로 치료 하였음에도 당화혈색소가 8% 이상이고 결국에는 인슐린치료를 필요로 했던 환자를 이차성 실패 환자로 정의하였다. 1960년대 초의 여러 연구들에서는 이차성 실패의 발생률이 연간 10~36%까지 이른다고 하였는데 당시 사용되었던 약은 톨부타마이드, 펜포르민 정도이고^{1,19)}, 제1형 당뇨병과

Table 2. Clinical characteristics of secondary failure group by GADA

	GADA (+) (n = 8)	GADA (-) (n = 76)
Sex (M:F)	3:5	34:42
Mean age (yrs)	53.7 ± 14.0	56.0 ± 13.2
Diagnosis age (yrs)	43.6 ± 14.5	44.1 ± 12.9
HbA1c (%)	11.1 ± 1.9	12.1 ± 3.2
BMI (kg/m ²)	19.3 ± 3.4	21.5 ± 3.2
Fasting C-peptide (nmol/L)	0.35 ± 0.63	0.66 ± 0.58
Fasting glucose (mg/dL)	292 ± 112	239 ± 105 (n = 74)
Systolic BP (mmHg)	146 ± 22 (n = 6)	134 ± 19 (n = 70)
Diastolic BP (mmHg)	90 ± 16 (n = 6)	82 ± 12 (n = 70)
Total Cholesterol (mg/dL)	147 ± 37	194 ± 70 (n = 73)
HDL Cholesterol (mg/dL)	41 ± 17	42 ± 13 (n = 62)
Triglyceride (mg/dL)	116 ± 35	136 ± 77 (n = 62)

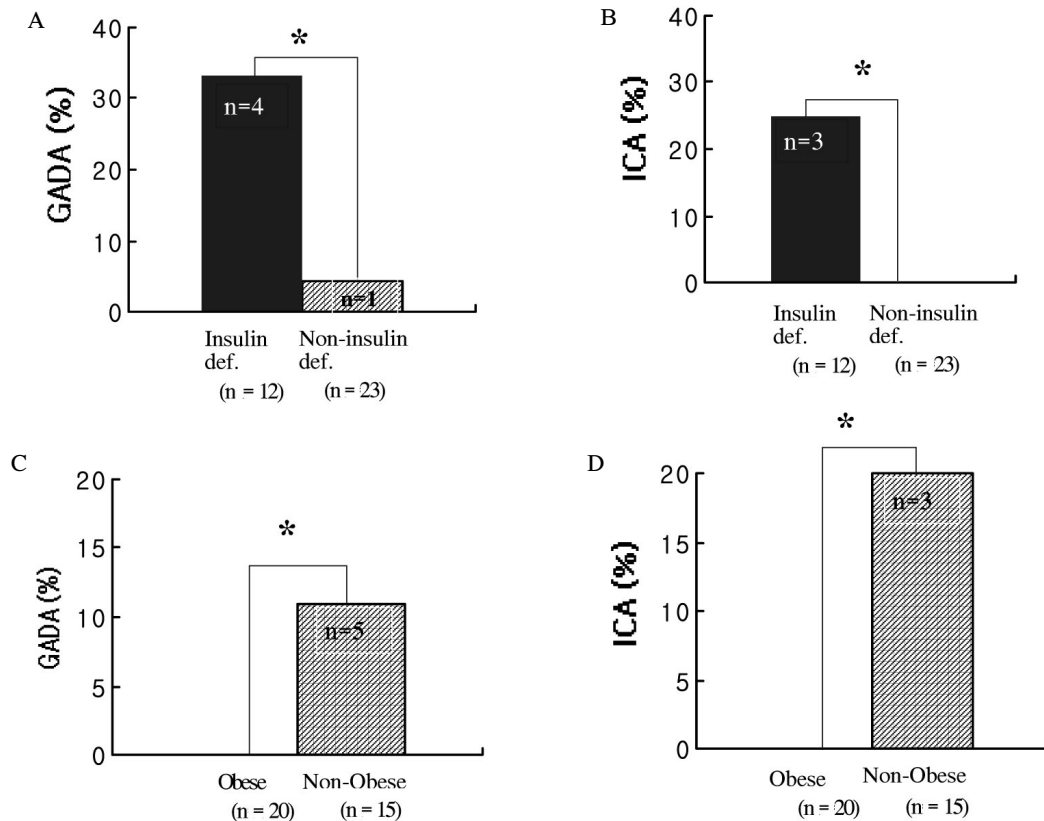


Fig. 3. The prevalence of GADA and ICA in secondary failure group. According to insulin deficiency, the prevalence of GADA (A) & ICA (B, in 35 patients of the group 1) were significantly different. According to BMI, the prevalence of GADA (C) & ICA (D, in 35 patients of the group 1) were significantly different. * $P < 0.05$

제2형 당뇨병을 구분하기 어려운 시기였기 때문에 정확한 진단의 부족, 약제에 대한 적응부족 등이 높은 발생률의 원인으로 여겨지고, 최근의 여러 연구에서는 연간 5~7%로 추정하고 있다^{2,3)}. 본 연구에서는 경구혈당강하제의 이차성 실패

패의 원인으로 원인 불명이 73%, 요로감염 또는 폐렴과 같은 급성질환이 15%, 음주 또는 식이 요법에 문제가 있었던 경우가 7%, 약제에 문제가 있었던 경우가 5%를 차지하였다. 환자와 관계된 요인에 대해서는 우선 체중을 들 수 있는

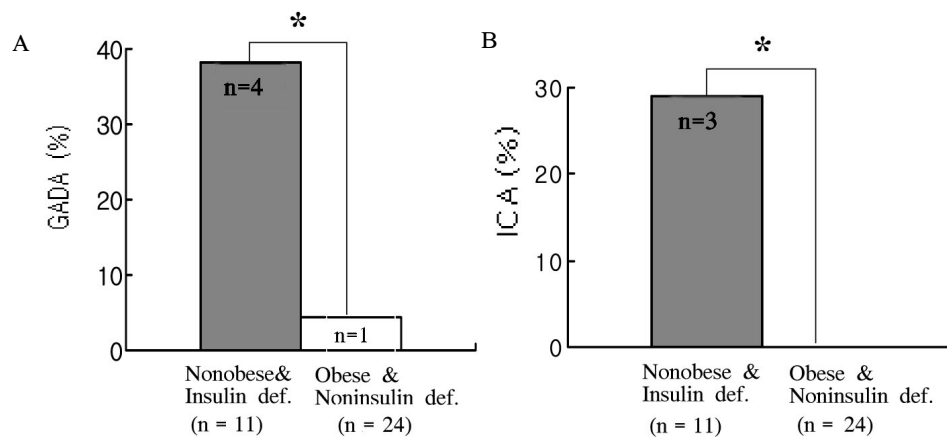


Fig. 4. The prevalence of GADA(A) and ICA(B) between nonobese & insulin deficient group and obese & noninsulin deficient group were significantly different. * $P < 0.05$

데 Pontiroli 등^{20,21)}에 의하면 이차성 실패의 연 발생률은 비만인 환자가 1.2~2.5%인 것에 비하여 비비만인 환자에서 6.2%를 보여 유의하게 높다고 하였고, Lyons 등²²⁾도 비비만인에서 인슐린분비가 더 낮고 비만인이 2년 동안 인슐린을 필요로 했던 것 보다 더 많은 양의 인슐린을 필요로 한다고 하였다. 그러나 비비만 환자에서 이차성 실패의 발생률이 더 높지는 않다고 보고된 연구들도 있다^{23,24)}. 본 연구에서는 체중에 따른 이차성 실패의 발생률을 조사하지는 않았는데, 이차성 실패를 보인 환자의 체질량지수는 $21.0 \pm 4.1 \text{ kg/m}^2$ 였고 이차성 실패를 보이지 않은 환자의 체질량지수는 $22.6 \pm 3.6 \text{ kg/m}^2$ 로 이차성 실패를 보인 환자의 체질량지수는 보다 낮은 경향을 보여주었다.

여러 연구에서는 HLA, 특히 DR3, DR3/DR4와의 연관성에 대하여 보고하였는데^{14,15,25)} 이는 모든 인종에 적용되지 못하는 한계점이 있다. 이 후 연구들에서는 세포성 면역 공격(cellular immune aggression)이 이차성 실패를 보인 환자에서 관찰되어 이차성 실패의 병인으로 세포성 자가면역 표지자가 연구되고 있고, ICA와 GAD항체 등의 체액성 자가면역 표지자도 이차성 실패 병인론에 중요한 역할을 할 것으로 알려져 있다²⁶⁻³¹⁾. 자가면역에 의한 β 세포의 파괴는 제1형 당뇨병의 주요원인으로 이러한 과정은 주로 소아기에 생기는 것으로 알려져 있으나 어떤 연령에서도 일어날 수 있다. ICA와 GAD항체는 β 세포의 자가면역 표지자로 인종에 따라 차이가 있지만 제1형 당뇨병의 70~80% 환자에서 존재하고³²⁻³⁴⁾ 이 항체들은 임상 증상이 발현되기 전부터 양성으로 나타날 수도 있다³⁴⁾. ICA와 GAD항체는 제2형 당뇨병 환자의 일부에서 발견되고 이런 환자들은 대개 현저한 고혈당을 보이거나 진단 초기 수개월에서 수년간의 경구혈당강하제 치료 후에 결국은 인슐린치료를 필요로 하게 된다. 이런 경우를 slowly progressive IDDM²⁵⁾, type 1.5³⁵⁾, 혹은 LADA (latent autoimmune diabetes in adults)²⁶⁾라 한다.

이처럼 성인에서 생기는 당뇨병은 다양한 발생연령과 표현형을 가지기 때문에 정확히 분류하는 것은 그리 쉽지 않으므로, 이에 제2형 당뇨병환자에서도 ICA, GAD항체 등의 자가 면역 표지자를 조사함으로써 당뇨병의 보다 정확한 분류와 향후 인슐린치료의 예측에 도움을 준다고 한다^{25,26)}. Irvine 등^{17,27)}은 경구혈당강하제에 대해 이차성 실패를 보이는 환자군 중 일부에서 ICA의 존재를 처음으로 보고하고 이런 환자들은 단기간 내 인슐린결핍이 나타날 위험이 높다고 하였으며, Gray 등³⁶⁾은 ICA가 있는 환자가 없는 환자보다 경구부하 포도당 자극성 인슐린의 분비능이 떨어진다고 하였다. 이러한 결과는 그 이후의 여러 연구들에서도 입증되었다^{23,25,28)}. GAD항체는 제1형 당뇨병의 진단과 예측에 유용한 표지자로 알려져 있는데³⁷⁾, Tuomi 등¹⁸⁾은 일부 제2형 당뇨병환자에서도 GAD항체가 존재하며 이들은 비교적 빠른 시일 내에 인슐린결핍을 나타낸다고 하였다. 본 연구에서는 이차성 실패군과 비이차성 실패군의 임상적 특징, 즉 성, 나이, 진단 시 평균 연령, 체질량지수, 공복 시 C-peptide를 비교해 보았을 때 유의한 차이를 발견할 수 없었다. 그리고 이차성 실패군 중에서 GAD항체 양성인 군과 GAD항체 음성인 군과의 임상적 특징을 비교해 보았을 때 공복 시 C-peptide는 GAD항체 양성인 군이 음성인 군에 비해 상대적으로 낮았으나 유의한 차이는 없었고 그 외 당화혈색소, 체질량지수, 공복 시 혈당, 혈압 및 콜레스테롤은 두 군 간에 유의한 차이가 없었다. 이러한 임상적 특징의 비교는 여러 연구에서도 비슷한 결과를 보여주고 있으며^{4,18)}, UKPDS 25에서는 연구대상을 연령별로 세 군으로 나누어 GAD항체, ICA를 측정하고 임상적인 특징을 비교하였는데 35세 미만인 군에서 ICA 또는 GAD항체 양성인 군은 음성인 군에 비하여 체질량지수는 24.9 kg/m^2 , 31.7 kg/m^2 , 당화혈색소는 9.7%, 8.7%로 유의한 차이가 있었으나 55세 이상인 군에서는 유의한 차이가 없었다고 하였다²⁹⁾. 본 연구는 체질량

지수와 공복 시 C-peptide가 GAD양성인 군에서 낮았으나 유의성은 없었는데, 대상군들의 평균 연령이 55세 이상이었음이 이와 같은 결과에 영향을 주었을 것으로 생각되며 향후에는 연령대를 고려한 연구가 필요할 것이다. 또한 GAD항체 양성률이 이차성 실패군에서 9.5%, 비이차성 실패군에서는 1.6%로 유의한 차이가 있었고 전체적으로는 대상 환자의 4.1%에서 GAD항체 양성이었었는데, 여러 연구들의 제2형 당뇨병환자에서의 GAD 항체 양성률에(3.5~21%)^{4,29,30)} 차이가 나는 것은 당뇨병의 발병 시점 및 항체 측정시기의 차이에 의한 것으로 보이고 그 외에도 인종간의 면역학적 반응이나 유전적 요인 및 환경적 요인의 차이로 생각된다. 본 연구에서 이차성 실패를 보이는 환자군에서 GAD 항체의 양성률은 인슐린결핍군에서는 33%, 인슐린비결핍군에서는 4.3%로 유의한 차이가 있었고, 이차성 실패를 보이는 환자 84명 중 ICA를 측정할 수 있었던 35명을 대상으로 ICA의 양성률은 인슐린결핍군에서는 25%, 인슐린비결핍군에서는 0%로 유의한 차이가 있었다. Willis 등³⁰⁾이 25세에서 75세 사이의 최근에 진단된 84명을 대상으로 한 연구에서는 GAD항체 양성률이 인슐린결핍군에서 58%, 인슐린비결핍군에서 14%, ICA는 각각 58%와 3%로 유의한 차이가 있었고, GAD항체와 ICA 모두에 양성인 경우에 인슐린결핍에 대한 예민도와 양성 예측도(positive predictive value)는 99%라고 하였다. 그 외 여러 연구들에서도 GAD 항체 양성률과 인슐린결핍 사이에 유의한 관계가 있음이 보고되었다^{18,26,31)}. 본 연구에서 이차성 실패를 보이는 환자군 중 체질량지수에 따른 GAD 항체의 양성률은 과체중군에서는 음성, 비과체중군에서는 33.3%로 유의한 차이가 있었고, ICA항체도 과체중군에서는 음성, 비과체중군 20%에서 양성으로 유의한 차이가 있었다. 또한 이차성 실패를 보이는 환자군을 체질량지수와 인슐린결핍을 동시에 적용하여 GAD항체와 ICA의 유병률을 조사하였을 때 비과체중이면서 인슐린결핍이 있는 군과 과체중이거나 인슐린비결핍군 사이에 GAD항체의 유병률은 각각 36.4%, 4.2%로 유의한 차이가 있었고, 이차성 실패군 24명의 ICA항체 유병률은 비과체중이면서 동시에 인슐린결핍을 보이는 군에서는 27.3%에서 양성하였고, 과체중이거나 인슐린비결핍을 보이는 군에서는 음성으로 유의한 차이가 있었다. UKPDS^{25,29)}에서는 ICA와 GAD항체 양성군과 음성군을 각 연령군에 따라 나누어 6년 후 추적 검사상 인슐린치료를 필요로 하는 비율이 34세 이하군에서는 양성군이 94%, 음성군이 14%였고, 55세 이상군에서는 각각 77%와 5%이었다. 그리고 제2형 당뇨병의 청장년층에서는 ICA와 GAD항체 그리고 체질량지수와 당화혈색소등이 인슐린의존성 당뇨병에서 나타나는 양상과 비슷하고 이러한 인자들이 인슐린치료 예측에 도움이 된다고 한 반면 노년층에서는 ICA와 GAD항체의 유무와 체질량지수, 당화혈색소와 같은 임상적 특징은 별 차이가 없어서 ICA와

GAD항체의 존재 여부만이 인슐린치료 예측에 도움이 된다고 하였다. 각 연구 간 결과의 유의성과 빈도의 차이는 연구 대상의 인종 차이, 연구방법 차이(전향적 또는 후향적), GAD항체와 ICA 분석방법의 차이로 인한 것으로 생각되나 GAD항체와 ICA가 양성인 환자군에서 비과체중이고 인슐린분비능 이상이 동반될 가능성이 높고, 따라서 GAD항체와 ICA가 인슐린치료의 예측인자로서의 역할을 할 수 있을 것이라는 데에는 의견이 일치한다.

이상의 결과에서 경구혈당강하제 치료에 이차적인 실패를 나타낸 환자군에서 GAD항체와 ICA의 측정이 제2형 당뇨병환자에서 인슐린치료의 필요성 예측과 제2형 당뇨병의 정확한 진단에 도움이 될 수 있을 것으로 보이며 경구용 혈당 강하제 치료의 이차성 실패의 원인에 있어 자가 면역 기전도 한 역할을 할 것으로 생각된다.

요 약

연구배경: 경구혈당강하제의 이차성 실패는 제2형 당뇨병을 가진 환자에서 경구혈당강하제로 일정기간동안 혈당이 잘 조절되다가 혈당조절에 실패를 보이는 현상으로 그 원인은 부적절한 용량, 당뇨병 유발 약제의 사용, 치료 중단 등의 약제와 관련된 문제, 급성질환, 포도당 독성, 유전적, 또는 면역학적인 원인 등이 제시되고 있다. 여러 연구에서 이차성 실패를 보이는 환자에서 ICA와 GAD항체의 존재를 보고하였지만 국내에서는 소수의 보고만 있어 저자 등은 경구혈당강하제의 이차성 실패를 보이는 제2형 당뇨병환자에서 GAD항체와 ICA의 유병률을 측정하고 이차성 실패의 원인을 알아보기 위하여 본 연구를 시행하였다.

방법: 제2형 당뇨병환자 267명을 대상으로 최소한 1년 이상 경구혈당강하제에 혈당조절이 잘 되었으나 이후 최대량의 실폴요소제의 처방에도 불구하고 당화혈색소가 8%이상이면 인슐린치료를 필요로 했던 84명을 이차성 실패군(group 1)으로 하고, 경구혈당강하제로 지속적인 혈당유지가 가능했던 183명을 비이차성 실패군(group 2)로 하여 각각 ICA 및 GAD항체를 측정하였다. 특히 이차성 실패군에서는 체질량지수(BMI)에 따라 과체중군, 비과체중군으로 나누었고 공복 C-peptide에 따라 인슐린결핍군과 인슐린비결핍군으로 나누어 각각 GAD항체와 ICA를 비교하였다.

결과: GAD항체 양성률은 전체적으로는 4.1%이었고, group 1에서는 9.5%, group 2에서는 1.6%로 두 군 간에 유의한 차이가 있었다. 이차성 실패를 보이는 환자군 중 ICA를 측정할 수 있었던 35명에서 GAD 항체 및 ICA의 양성률은 인슐린결핍군에서는 각각 33%, 25%였고, 인슐린비결핍군에서는 4.3%, 0%이었다($P < 0.05$). 체질량지수에 의한 과체중군에서는 GAD 항체 및 ICA는 모두 음성하였고, 비과체중군에서는 33.3%, 20%이었다($P < 0.05$). 비과체중이

면서 동시에 인슐린결핍을 보이는 군과 과체중이거나 인슐린비결핍을 보이는 군의 GAD항체의 양성률은 각각 36.4%, 4.2%였고, ICA의 양성률은 각각 27.3%, 0%로 유의한 차이가 있었다.

결론: 경구혈당강하제에 이차성 실패를 나타낸 환자군에서 GAD항체와 ICA의 측정이 제2형 당뇨병환자의 인슐린치료의 필요성 예측에 유의할 것으로 보이며 이차성 실패의 원인에 있어 자가 면역 기전도 한 역할을 할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- DeLawter DW, Moss JM, Tyroler S, Canary JJ: Secondary failure of response to tolbutamide treatment. *JAMA* 171:1786-92, 1959
- U.K. Prospective Diabetes Study Group: U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 44: 1249-58, 1995
- Matthews DR, Cull CA, Stratton IM, Holman RR, Turner RC: UKPDS 26: Sulphonylurea failure in non-insulin-dependent diabetic patients over six years. *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Diabet Med* 15:297-303, 1998
- Fukui M, Nakano M, 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
- Retiene K, Petzoldt R, Althoff-Zucher C, Beyer J, Schoffling K: Clinical studies on glibenclamide. *Horm Metab Res* 1(Suppl):5-60, 1969
- Shuman CR: Glipizide: an overview. *Am J Med* 75:55-9, 1983
- Salo S, Groop L: Combination of two sulfonylureas. Does it make sense? *Diabetes Care* 11:751-3, 1988
- Stenman S, Melander A, Groop PH, Groop LC: What is the benefit of increasing the sulfonylurea dose? *Ann Intern Med* 118:169-72, 1993
- Rustenbeck I: Desensitization of insulin secretion, *Biochem Pharmacol* 63:1921-35, 2002
- Krauss S, Zhang CY, Scorrano L, Dalgaard LT, St-Pierre J, Grey ST, Lowell BB: Superoxide-mediated activation of uncoupling protein 2 causes pancreatic beta cell dysfunction. *J Clin Invest* 112:1831-42, 2003
- Yki-Jarvinen H: Glucose toxicity. *Endocr Rev* 13:415-31, 1992
- Maedler K, Sergeev P, Ris F, Oberholzer J, Joller-Jemelka HI, Spinas GA, Kaiser N, Halban PA, Donath MY: Glucose-induced beta cell production of IL-1beta contributes to glucotoxicity in human pancreatic islets. *J Clin Invest* 110:851-60, 2002
- Sesti G, Marini MA, Cardellini M, Sciacqua A, Frontoni S, Andreozzi F, Irace C, Lauro D, Gnasso A, Federici M, Perticone F, Lauro R: The Arg972 variant in insulin receptor substrate-1 is associated with an increased risk of secondary failure to sulfonylurea in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27:1394-8, 2004
- Groop L, Miettinen A, Groop PH, Meri S, Koskimies S, and Bottazzo GF: Organ-specific autoimmunity and HLA-DR antigens as markers for β -cell destruction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 37:99-103, 1988
- Pittman WB, Acton RT, Barger BO, Bell DS, Go RCP, Murphy CC: HLA-A, -B, and -DR associations in type 1 diabetes mellitus with onset after age forty. *Diabetes* 31:122-5, 1982
- Zavala AV, Fabiano de Bruno LE, Cardoso AI, Mota AH, Capucchio M, Poskus E, Faiunboim L, Basabe JC: Cellular and humoral autoimmunity markers in type 2(non-insulin-dependent) diabetic patients with secondary drug failure. *Diabetologia* 35:1159-64, 1992
- Irvine WJ, McCallum CJ, Gray RS, Duncan LJP: Clinical and pathogenic significance of pancreatic-islet-cell antibodies in diabetics treated with oral hypoglycemic agents. *Lancet* 1:1025-7, 1977
- 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
- Krall LP, Bradley RF: "Secondary failure" in the treatment of diabetes mellitus with tolbutamide and with phenformin. *Diabetes* 11(Suppl):88-93, 1962
- Pontiroli AE, Calderara A, Maffi P, Bonisolli L, Carenini A, Piatti PM, Monti LD, Gallus G, Pozza G, Illeni MT: Secondary failure to oral hypoglycaemic agents in non-obese patients with non-insulin-dependent diabetes is related to reduced insulin release. *Diabetes Metab* 15:79-84, 1989
- Pontiroli AE, Calderara A, Pozza G: Secondary failure of oral hypoglycemic agents: frequency, possible causes,

- and management. *Diabetes Metab Rev* 10:31-43, 1994
22. Lyons TJ, Kennedy L, Atkinson AB, Buchanan KD, Hadden DR, Weaver JA: *Predicting the need for insulin therapy in late onset (40-69 years) diabetes mellitus. Diabet Med* 1:105-7, 1984
 23. Di Mario U, Irvine WJ, Borsey DQ, Kyner JL, Weston J, Galfo C: *Immune abnormalities in diabetic patients not requiring insulin at diagnosis. Diabetologia* 25:392-5, 1983
 24. Niskanen LK, Karjalainen J, Sarlund H, Siitonen O, Uusitupa M: *Five-year follow-up of islet cell antibodies in type 2(non-insulin dependent) diabetes mellitus. Diabetologia* 34:402-8, 1991
 25. Groop LC, Groop PH, Koskimies S: *Relationship between β -cell function and HLA antigens in patients with type 2(non-insulin-dependent) diabetes. Diabetologia* 29:757-60, 1986
 26. 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
 27. Irvine WJ, Sawers JSA, Feck CM, Prescott AJ, Duncan LJP: *The value of islet cell antibody in predicting secondary failure of oral hypoglycemic agent therapy in diabetes mellitus. J Clin Lab Immunol* 2:23-6, 1979
 28. Gleishmann H, Zorcher B, Greulich B, Gries FA, Henrichs HR, Bortrams J, Kolb H: *Correlation of islet cell antibodies and HLA-DR phenotype with diabetes mellitus in adults. Diabetologia* 27:90-2, 1984
 29. 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. Lancet* 350:1288-93, 1997
 30. Willis JA, Scott RS, Brown LJ, Fobes LV, Schidli RS, Zimmet PZ, Mackay IR, Rowley MJ: *Islet cell antibodies and antibodies against glutamic acid decarboxylase in newly diagnosed adult-onset diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract* 33:89-97, 1996
 31. Gottsäter A, Landin-Olsson M, Lernmark A, Fernlund P, Sundkvist G, Hagopian WA: *Glutamate decarboxylase antibody levels predict rate of β -cell decline in adult-onset diabetes. Diabetes Res Clin Pract* 27: 133-40, 1995
 32. 이형우, 원규장: 소아 제1형 당뇨병환자에서 췌장 소도 세포질 항체와 Glutamic Acid Decarboxylase 항체. *당뇨병* 22(2):145-54, 1998
 33. Bonifacio E, Genoverse S, Braghi S: *Islet autoantibody markers in IDDM: risk assessment strategies yielding high sensitivity. Diabetologia* 38:816-22, 1995
 34. Riley WJ, Maclaren NK, Krischer J: *A prospective study of the development of diabetes in relatives of patients with insulin-dependent diabetes. N Engl J Med* 323: 1167-72, 1990
 35. No authors listed: *Insulin-dependent? Lancet* 2: 809-10, 1985
 36. Gray RS, Irvine WJ, Cameron EHD, Duncan LJP: *Glucose and insulin responses to oral glucose in over non-insulin-dependent diabetic subjects with and without the islet cell antibody. Diabetes* 29:312-6, 1980
 37. Tuomilehto J, Zimmer P, Mackay R, Koskela P, Vidgren G, Toivanen L, Tuomilehto-Wolf E, Kohtamaki K, Stengard J, Rowley MJ: *Antibodies to glutamic acid decarboxylase as predictors of insulin-dependent diabetes mellitus before clinical onset of disease. Lancet* 343:1383-5, 1994