

췌장 자가 항체 유무에 따른 제 1형 당뇨병의 임상 및 검사 소견의 비교

전북대학교 의학전문대학원 소아과학교실, 전남대학교 의학전문대학원 소아과학교실*
원광대학교 의과대학 소아과학교실†

최지혜 · 김민선 · 김찬종* · 김종덕† · 이대열

= Abstract =

Comparison of clinical and laboratory characteristics in children with type 1 diabetes according to pancreatic autoantibodies

Ji Hae Choi, M.D., Min Sun Kim, M.D., Chan Jong Kim, M.D.*
Jong Duk Kim, M.D.† and Dae-Yeol Lee, M.D.

Department of Pediatrics, Chonbuk National University Medical School, Jeonju
Department of Pediatrics*, Chonnam National University Medical School, Gwangju
Department of Pediatrics†, Wonkwang University School of Medicine, Iksan, Korea

Purpose: The purpose of this study was to determine whether there is any difference in the clinical and laboratory characteristics of patients with autoantibody-positive and patients with autoantibody-negative type 1 diabetes at initial presentation.

Methods: We analyzed 96 patients under 18 years of age with newly diagnosed type 1 diabetes. One or both of the pancreatic autoantibodies-glutamic acid decarboxylase autoantibodies (GADA) and insulin autoantibody (IAA)-were measured in all patients, and we reviewed clinical and laboratory characteristics according to the presence of these autoantibodies.

Results: GADA was examined in 48 of 87 patients, and 55.2% of patients were positive. IAA was checked in 88 patients, and 39.8% were positive. Both GADA and IAA were measured in 83 patients, and 22.8% had both antibodies. The patients who had one or both autoantibodies (autoantibody-positive group) were younger than those not having any autoantibody (autoantibody-negative group). The autoantibody-positive group had lower BMI, corrected sodium level, and serum effective osmolarity, compared to the autoantibody-negative group ($P<0.05$). Similar differences were found between the GADA-positive and GADA-negative groups. However, there were no significant differences between the IAA-positive and IAA-negative groups.

Conclusion: The prevalence of pancreatic autoantibodies was significantly higher in the under-6 years age group than in the other age groups. These findings suggest that measurement of autoantibodies at the initial diagnosis of diabetes is very useful for detecting immune-mediated type 1 diabetes and providing intensive insulin therapy, especially in younger children. (Korean J Pediatr 2010;53:414-419)

Key Words: Type 1 diabetes, Children, Autoantibody

서 론

자가 면역성 제 1형 당뇨병은 자가 항체와 같은 면역학적 작용에 의해 유전적 감수성이 있는 췌장 베타 세포가 선택적으로 파괴되어 인슐린 분비가 되지 않는 질환으로 환경적 인자, 환자

의 연령, 지역학적 차이, 유병 기간 등이 영향을 주는 것으로 알려져 있다¹⁻³⁾. 제 1형 당뇨병은 대부분 소아기에 발생하게 되는데, 이를 유발시키는 유전자로 HLA 복합체 특히 DQ를 구성하는 유전자들이 중요하게 작용하는 것으로 알려져 있다⁴⁻⁷⁾. 이외에도 인슐린 유전자의 promoter 부위의 다양한 변이, cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4 (CTLA-4) 유전자의 다형성 등이 관여하여 다양한 발병 양상을 야기하게 된다^{8, 9)}. 이러한 유전적 성향을 갖는 고 위험군에서 췌장과 관련된 여러 자가 항체가 형성되고 질환이 진행되므로 이러한 자가 항체는 제 1형 당뇨병의 진행을 예측할 수 있는 중요 인자로 생각되고 있다¹⁰⁾.

진단 당시 발견되는 췌장 관련 자가 항체로는 insulin autoantibody (IAA), glutamic acid decarboxylase autoantibody

Received : 5 November 2009, Revised : 13 January 2010

Accepted : 18 February 2010

Address for correspondence : Dae Yeol Lee, M.D.

Department of Pediatrics, Chonbuk National University Medical School

634-18, Keumam-dong, Jeonju 561-712, Korea

Tel : +82.63-250-1469, Fax : +82.63-250-1464

E-mail : leedy@chonbuk.ac.kr

(GADA), protein tyrosine phosphatase related molecule IA-2 (IA-2A), cytoplasmic islet cell (ICA), ICA 512 등이 알려져 있고 이러한 자가 항체는 제 1형 당뇨병의 고 위험군에서 추적, 질환 발현의 여제 및 치료에 이용되고 있다¹¹⁾. 제 1형 당뇨병 환자에서 자가 항체의 양성율은 다양한데 임상 증상이 발현되어 처음으로 진단된 환자에서 GADA는 80% 이상, IA-2A는 70%, IAA는 60%의 항체 양성율을 보이고 있다⁴⁾. 또한 췌장 관련 자가 항체는 동시에 또는 시기를 달리하여 발현되기도 하는데 최근에 자가 항체가 없으면서 급격한 인슐린 분비 능력 저하를 보이는 제 1형 당뇨병의 아형으로 1B형 당뇨병이 보고되기도 하였다^{5, 6)}.

본 연구는 제 1형 당뇨병을 진단받을 당시에 췌장 베타 세포의 파괴를 반영하는 췌장과 관련된 자가 항체를 갖는 환자군과 자가 항체가 없는 환자군에서 임상 및 검사 소견이 다를 것 이라는 가설을 설정하고 검사 항체 항목에 따라 이들 소견을 비교 분석 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1999년 4월부터 2008년 3월까지 호남 지역에 위치한 3개 대학병원(전북대학교 병원, 원광대학교 병원, 전남대학교 병원)에 내원하여 다음, 다뇨, 다식, 체중 감소 등의 증상이 있으면서 소변에서 당과 케톤이 확인되며, 임의 혈당이 200 mg/dL 이상을 보여 제 1형 당뇨병을 진단 받은 18세 미만의 환아를 대상으로 하였다. 또한 이들은 1년 이상 추적 관찰하는 동안 2형 당뇨병으로 전환된 경우, 다른 원인에 의한 발병인 경우 그리고 1일 평균 주입되는 인슐린 요구량이 0.8 U/kg 미만을 보인 경우는 제외 하였다. 연구 기간 동안의 총 환자수는 132명이었으며, 이 중 GADA 혹은 IAA가 검사 되지 않은 15명, 추적 관찰 기간이 1년 미만이었던 6명, 제 2형 당뇨병으로 전환 된 4명, 추적 관찰이 되지 않은 4명, 청년기 당뇨병(maturity onset diabetes of youth)의 임상 양상을 보인 3명, 1일 평균 주입되는 인슐린 요구량이 0.8 U/kg 미만을 보인 2명, 신생아 당뇨병 1명 그리고 전격성 제 1형 당뇨병 1명을 제외한 96명을 대상으로 후향적으로 의무기록을 분석하였다.

2. 방 법

처음 진단 시 체중과 신장을 측정하여 체질량 지수(body mass index, BMI)를 구하였고, 혈액을 채취하여 통상의 방법에 준하여 혈청 pH, 혈청 Na, 혈청 오스몰농도, 당화 혈색소(HbA1c), 혈청 c-peptide, 혈청 인슐린을 측정하였다. 췌장 관련 자가 항체 중 GADA는 immunoradiometric assay (IRMA)를 이용하여 측정하였고 측정값이 0.9 U/mL 이상인 경우를 양성으로 판정하였다. IAA 또한 IRMA 방법으로 측정하였으며 측정값이 7%

이상을 양성으로 하였다. 대상 환자 96 명 중 항체 음성군은 두 가지 항체를 모두 검사한 환자 중에서 검사 결과가 모두 음성인 경우로, 항체 양성군은 두 가지 중 하나 이상의 항체 검사를 시행한 환자 중에서 한 가지 이상의 항체에 양성을 보인 경우로 분류하여 두 군에서 평균 연령, 성비, 혈청 pH, 혈청 Na, 혈청 오스몰 농도, HbA1c, 혈청 c-peptide, 혈청 인슐린 수치에 차이가 있는지를 비교 분석하였다.

3. 통계적 방법

SPSS for Windows (version 12.0, SPSS, Chicago, IL, USA) 통계 프로그램을 사용하여 통계 처리와 자료 분석을 시행하였다. 각 수치의 평균 값의 비교 및 연령에 따른 항체가 변화와 관련 여부를 확인하는데 chi-square test, Fisher's exact test, linear by linear association을 이용하여 분석하였고, 3개 이상의 항체군의 비교는 one-way Anova를 이용하였다. *P* 값은 0.05 미만일 때 통계학적으로 유의성이 있는 것으로 판단하였다.

결 과

1. 자가 항체 양성군과 음성군의 임상 및 검사 소견의 비교

자가 항체 중 하나 이상의 항체가 양성인 환자는 64명(66.7%)으로 음성인 경우의 32명(32.3%)에 비해 항체 양성군이 2배 많았으며, 성비는 두 군 모두 여아의 비율이 62.5%로 남아에 비해 1.7배 많았다(Table 1). 1형 당뇨의 평균 발생 연령은 항체 양성군은 10.7세, 항체 음성군은 12.3세로 항체 양성군에서 음성군에 비해 유의하게 적었다($P < 0.05$). 진단 시 시행한 검사 소견 중에서는 혈청 오스몰농도, 혈청 Na 과 교정 Na 농도는 항체 양성군에서 음성군에 비해 유의하게 낮았다($P < 0.05$).

2. 자가 항체 종류에 따른 음성군과 양성군의 임상 및 검사 소견의 비교

대상 환자 96명 중 GADA 검사를 시행한 환자는 87명 이었고 이 중 양성군은 48명(55.2%), 음성군 39명(44.8%)이었다(Table 2). 성비는 두 군 모두에서 여아가 약간 많았고 발생 연령에서는 차이가 없었다. 체질량 지수는 음성군은 18.4 kg/m², 양성군은 16.5 kg/m²로 음성군에서 유의하게 높았다($P < 0.05$). 검사 소견에서는 혈청 오스몰농도와 혈청 Na치는 음성군에 비해 양성군에서 유의하게 감소되어 있었다($P < 0.05$).

IAA는 88명에서 측정하였고, 양성군 35명(39.8%), 음성군 53명(60.2%)으로 음성군이 2.5배 많았다(Table 2). 두 군에서 남녀 비는 각각 62.9%, 60.4%로 여아가 남아보다 많았다. 당뇨병 발생 연령은 항체 양성군에서 10.4세, 음성군에서는 12.2세로 양성군에서 의미있게 적었다($P < 0.01$). 또한 IAA 역가는 발생 연령이 낮을 수록 높아서 음의 상관관계를 보였다(Fig 1, $r^2 = 0.089$, $P < 0.05$). 그러나 GADA 양성군과 음성군에서 유의한 차

Table 1. Comparison of Clinical and Laboratory Characteristics between Autoantibody-positive and Autoantibody-negative Patient Groups

	Ab (-)		P-value	Total
	GADA and IAA (-)	≥1Abs (+)		
No. of patient	32 (33.3%)	64 (66.7%)		96 (100%)
Sex (M/F)	12/20	24/40		36/60
Onset Age (yr)	12.28±3.17	10.67±3.21	<0.05	11.10±3.42
Serum Na (mmol/L)	138.65±5.28	135.30±6.10	<0.05	136.38±6.03
Corrected Na (mmol/L)	142.57±5.47	139.71±6.21	<0.05	140.66±6.10
Serum osmolarity (mmol/kg)	308.06±15.50	298.31±17.26	<0.01	299.00±32.19
Serum insulin (μIU/mL)	4.64±2.66	3.72±2.32	n/s	4.00±2.45
HbA1c (%)	11.87±3.02	12.32±2.17	n/s	12.08±2.57
Serum c-peptide (ng/mL)	1.18±0.73	1.13±1.04	n/s	1.14±0.95
pH	7.29±0.15	7.28±0.17	n/s	7.29±0.17

Data are number of patients or means±SD
Abbreviation : n/s, non-significant

Table 2. Comparison of Clinical and Laboratory Characteristics between GADA- or IAA-positive and -negative Patient Groups

	GADA (n=87)			IAA (n=88)		
	(-)	(+)	P-value	(-)	(+)	P-value
No. of patient	39 (44.8%)	48 (55.2%)		53 (60.2%)	35 (39.8%)	
Sex (M/F)	16/23	18/30		21/32	13/22	
Age (yr)	11.78±3.32	10.64±3.21	n/s	12.16±3.05	10.40±2.96	<0.01
Body mass index (kg/m ²)	18.36±3.91	16.48±3.03	<0.05	18.27±3.49	16.96±2.80	n/s
Serum osmolarity (mmol/kg)	306.80±15.61	298.95±14.97	<0.05	303.87±15.18	299.78±21.00	n/s
Serum Na (mmol/L)	138.74±5.55	134.87±6.27	<0.01	137.35±5.46	136.34±6.21	n/s
Corrected Na (mmol/L)	142.17±5.80	139.67±6.41	n/s	141.34±5.42	140.27±7.22	n/s
Serum insulin (μIU/mL)	4.19±2.59	3.96±2.40	n/s	4.39±2.48	3.68±2.44	n/s
HbA1c (%)	12.18±2.77	12.33±2.18	n/s	12.18±2.77	12.44±2.11	n/s
Serum c-peptide (ng/mL)	1.17±0.70	1.11±1.10	n/s	1.32±1.10	1.01±0.73	n/s
pH	7.28±0.18	7.31±0.15	n/s	7.31±0.14	7.25±0.20	n/s

Data are number of patients or means±SD
Abbreviations : n/s, non-significant; IAA, insulin autoantibody; GADA, glutamic acid decarboxylase autoantibody

이를 보였던 체질량 지수, 혈청 오스몰농도 및 혈청 Na치와 다른 검사 조건에서는 두 군에서 유의한 차이를 볼 수 없었다.

3. GADA와 IAA 모두 양성인 군의 임상과 검사 소견의 특징

GADA와 IAA 모두를 측정환 환자 79명을 두 가지 항체에 모두 음성인 경우를 I군, 하나의 항체에 양성인 경우를 II군, 두 가지 항체에 모두 양성인 경우를 III군으로 분류하여 특징을 비교하였다(Table 3). 총 83명의 환자 중 두 가지 항체에 모두 양성인 I군 32명(38.6%), II군 32명(38.6%), III군 19명(22.8%)으로 III 군이 가장 적었다(Table 3). 당뇨병 발생 연령은 항체 음성군인 I군이 12.3세, II군이 10.9세, III군이 10.1세로 두 가지 항체에 모두 양성인 III군에서 유의하게 낮았다($P<0.05$). 이외에도 체질량 지수, 혈청 오스몰농도, 혈청 Na치도 III군에서 유의하게 낮았다($P<0.05$). 그러나 당화 혈색소, 혈청 c-peptide, 혈청 인슐린, pH 등은 차이가 없었다.

4. 당뇨병 발생 연령에 따른 항체 양성율의 비교

당뇨병 발생 연령에 따른 여러 자가 항체에 대한 양성율에 차이가 있는지를 알아보기로 대상 환자를 6세 미만, 6-12세, 12세 이상으로 분류하여 항체 양성율을 비교 분석하였다. 항체 양성율은 6세 미만 환자군에서 다른 연령군에 비해 높은 경향을 보였고, 특히 IAA 양성율은 타 연령 군에 비해 유의하게 높았다(Fig. 2).

고찰

제 1형 당뇨병은 진단 당시에 췌장 관련된 자가 항체의 양성을 보이는 항목과 수치에 따라 서로 다른 임상 경과를 보이는 것으로 알려져 있다¹²⁾. 다양한 자가 항체를 갖는 경우에는 더욱 빠른 췌장의 베타 세포의 소실과 경과를 보이며 더 많은 인슐린 요구량이 필요한 것으로 알려져 있다¹³⁾. 다양한 소도 세포 자가 항

Table 3. Comparison of Clinical and Laboratory Characteristics among 3 Patient Groups according to GADA and IAA

	Group I	Group II	Group III	P-value ¹⁾
	GADA and IAA (-)	GADA (+) and IAA (-) /GADA (-) and IAA (+)	GADA and IAA (+)	
No. of patient (83, 100%)	32 (38.6%)	32 (38.6%)	19 (22.8%)	
Onset Age (yr)	12.28±3.17*	10.91±3.42* [†]	10.11±2.67 [†]	<0.05
GADA level (U/mL)	0.19±0.18*	19.75±31.57 [†]	26.03±25.56 [†]	<0.01
IAA level (%)	3.89±2.49*	9.00±10.32*	18.28±9.93 [†]	<0.01
Serum osmolarity (mmol/kg)	308.06±15.50*	296.48±16.35 [†]	302.63±19.00* [†]	<0.05
Body mass index (kg/m ²)	18.69±3.85*	16.73±3.28* [†]	16.65±2.55 [†]	<0.05
Serum Na (mmol/L)	138.65±5.28*	134.93±5.78 [†]	136.16±6.87 [†]	<0.05
Corrected Na (mmol/L)	142.57±5.47	139.32±5.10	140.65±8.38	n/s
HbA1c (%)	11.87±3.02	12.20±2.22	12.59±2.08	n/s
Serum c-peptide (ng/mL)	1.18±0.73	1.35±1.17	0.86±0.59	n/s
Serum insulin (μIU/mL)	4.64±2.66	3.49±2.12	4.18±2.68	n/s
pH	7.29±0.15	7.29±0.17	7.27±0.18	n/s

*. †. ‡Statistical significances were tested by one way analysis of variances among groups. The same markers indicate non-significant difference between groups based on Tukey's multiple comparison test

Data are number of patients or means±SD

Abbreviations : n/s, non-significant; IAA, insulin autoantibody; GADA, glutamic acid decarboxylase autoantibody

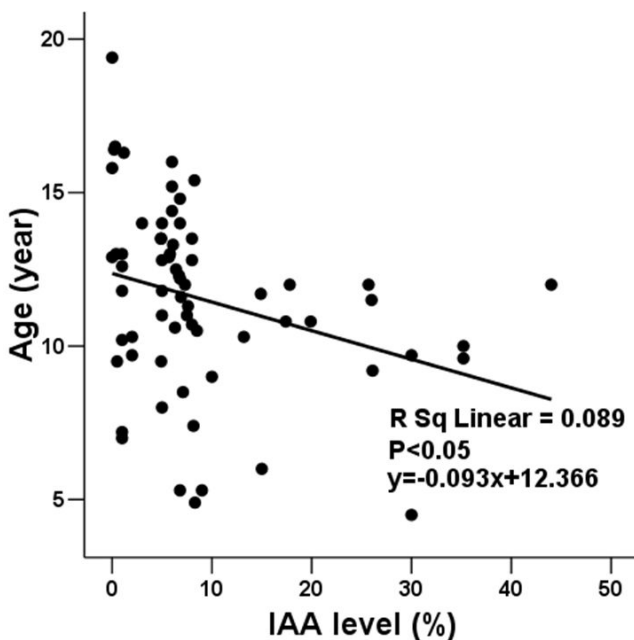


Fig. 1. Relationship between IAA level and ages at initial diagnosis (years). Abbreviation : IAA, insulin autoantibody.

체는 생후 2년 이내에 생성되기 시작하여 질병으로 진행될 수 있는데 이 경우에는 빠른 진행을 보이고, 2세 이후에 자가 항체를 보이는 경우는 비교적 완만한 진행 속도를 보고 하기도 하였다¹⁴⁾. 또한 최근에는 이러한 자가 항체를 조절함으로써 제 1형 당뇨병의 진행을 지연시키거나 치료가 가능할 것으로 기대되는 연구들이 진행되고 있다¹⁵⁾.

본 연구에서는 새로 진단받은 18세 미만의 제 1형 당뇨병 환자에서 항체 양성율과 항체 유무에 따른 임상 증상이나 검사 소

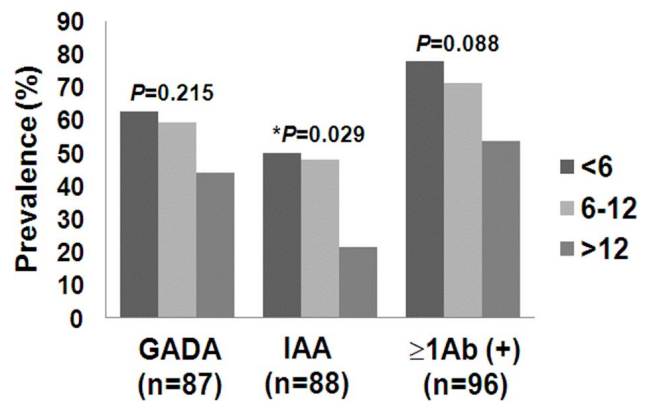


Fig. 2. Prevalence rate (%) of GADA and IAA in 3 different age groups. The patients under the age of 6 showed more positive rate compared to patients older than age 12 in IAA. Abbreviations : IAA, insulin autoantibody; GADA, glutamic acid decarboxylase autoantibody; Ab, antibody.

견의 차이가 있는지를 알아보았다. 대상 환자 96명 중 진단 당시의 하나 이상의 항체에 양성인 경우는 66.7% 이었고, GADA 양성율은 55.2%, IAA 양성율은 39.8%로 기존의 다른 보고에 비하면 낮은 양성율을 보였다^{4, 11)}. 이러한 차이는 첫째 다기관적 후향적 연구이고, 둘째 처음 진단 시 항체 검사를 시행하지 못한 경우에는 대상에서 제외하였고, 셋째 대상 환자수가 비교적 적고, 넷째 연구 기간이 10년 동안으로 비교적 길어서 항체 검사 방법의 민감도 등의 시대적 차이가 있을 수 있는 것으로 사료되었다. 이외에도 본 연구 대상의 환자에서는 당뇨병 발생에 면역학적 요인 이외에 다른 요인이 더 작용되었을 가능성을 시사해 준 것으로 보인다. 채장과 관련된 자가 항체 양성율은 검사한 항체 종류에 따라 차이가 있는데 GADA는 1형 당뇨병을 확인하는 데에 가

장 민감한 표지자로 임상적 발병 이전에 확인할 수 있다고 알려져 있다¹⁶⁾. 본 연구의 GADA 유무에 따른 비교 분석에서는 양성인 군에서 체질량 지수가 유의하게 낮았고, 혈청 오스몰농도와 혈청 Na치가 낮은 반면에 혈청 인슐린, 당화 혈색소, 혈청 c-peptide 등은 별다른 차이를 보이지 않았다. 그러나 Hur 등¹⁷⁾은 GADA 양성군에서 혈청 c-peptide가 의미 있게 낮음을 보고하였다.

IAA는 당뇨병 발생 연령이 비교적 어린 10세 이하에서 진단적 민감도를 비교적 높게 보이는 것으로 알려져 있다¹⁵⁾. 저자들의 연구에서는 IAA 가 양성인 환자군에서 음성군에 비해 더 어린 연령에 당뇨병이 발생하였으나 다른 임상적 특징이나 검사 소견 상 특별한 차이를 보이지는 않았다. Sabbah 등¹¹⁾은 본 연구와 약간 다르게, IAA 음성군에서 당화 혈색소가 의미있게 더 적었고, 진단 당시 GADA 항체가 높은 경우에 췌장의 베타 세포의 파괴가 더욱 빨리 진행 하였고, 모든 자가 항체 음성군에서 더 높은 혈청 c-peptide 수치를 보인다고 하였다. 그러나 본 연구에서는 이와 비슷한 차이를 보였으나 통계적인 의미는 없었다.

여러 자가 항체 양성율은 제 I형 당뇨병의 발생 연령에 따라 차이가 있는 것으로 보고되고 있다^{12, 17, 18)}. 본 연구에서도 GADA 나 IAA의 양성율은 연령에 따라 유의한 차이를 보였는데 발병 연령이 어릴수록 자가 항체 양성율이 높았으며, 자가 항체도 높았다. 특히 6세 미만의 소아에서는 환아수가 5명으로 적으나 IAA의 정상 범위인 7%를 넘는 양성율이 가장 높았고, 통계적으로 유의한 차이는 없었으나 GADA 또한 해당 연령에서 가장 높은 양성율을 보여 다른 보고와 비슷하였다^{12, 17)}. 그러나 최근에 Urakami 등¹⁸⁾은 5세 이하의 당뇨병 발생 환자에서 자가 항체 양성율이 적음을 보고하였고, 이는 해당 연령에서 면역 작용에 의한 췌장 베타 세포의 파괴가 청소년기나 성인 연령에 발병한 경우보다 적고, 기타 환경이나 감염 등에 의한 요인이 당뇨 발생에 더 크게 작용할 것임을 의미한다고 주장하여 본 연구와는 상반된 결과를 보고한 바 있어 해당 연령의 더 많은 환아군을 대상으로 비교 연구가 필요할 것으로 생각된다.

췌장과 관련된 여러 자가 항체 중 하나만 측정하는 경우 항체에 대한 양성율이 53-87%로 매우 다양하므로 1형 당뇨병을 진단 당시에 여러 자가 항체를 측정하는 것은 단일 항체를 측정하는 것보다 진단과 예후를 추정하는데 정확성을 높일 수 있다¹⁹⁾. 따라서 일부 연구에서는 1차 검사로 가격 및 효능 대비 GADA와 ICA 혹은 IAA를 추천하고 있고, IA-2A는 1차 검사에서 음성이 나온 경우 2차로 확인 할 것을 권하고 있다^{19, 20)}. 1형 당뇨병에서 자가 항체와 임상 발현 양상은 매우 다양하지만 진단 당시 혹은 임상 발현 이전에 자가 항체를 확인함으로써 이 질환의 진행을 확인할 수 있고, 최근에 시도되는 면역 치료 등의 예방 치료를 시도해 볼 수 있는 기회를 가질 수 있을 것으로 생각 된다¹⁸⁾.

결과적으로 본 연구에서는 진단 당시에 연령에 따라 자가 항체에 대한 양성율에는 차이가 있으나 항체 유무에 따른 검사 소견에서의 현저한 차이를 발견할 수 없었다. 이상의 결과로 베타 세

포와 관련된 자가 항체에 의한 면역 작용은 진단 당시의 당뇨병의 임상 소견과 검사 소견에 큰 영향을 미치지 않는 것으로 생각 된다. 그러나 어린 연령에 발생한 당뇨병의 경우에는 자가 항체를 처음 당뇨병 진단 시에 측정하여 향후 베타 세포 기능의 빠른 저하를 유도할 수 있는 항체와 항체가를 확인함으로써 집중적인 인슐린 치료에 임하여 긍정적인 예후를 유도할 수 있을 것으로 생각된다.

요 약

목적: 제 1형 당뇨병에서 보이는 자가 항체와 질환의 진행에 따른 변화와의 관계는 여러 연구에서 보고되었고, 항체가가 높을수록 진행의 정도가 급격하였다. 따라서 진단 당시에 시행한 자가 항체의 발현 여부에 따라 임상 발현 정도가 다를 것으로 생각하여, 자가 항체 유무에 따라 임상 양상과 검사 소견의 차이가 있는지를 확인하고자 하였다.

방법: 1999년 4월부터 2008년 3월까지 3개 대학병원에 내원하여 제 1형 당뇨병으로 진단받은 18세 미만 환자 중 처음 진단 당시에 췌장 자가 항체인 GADA 혹은 IAA의 검사를 시행하였던 96명에서 진단 당시 시행한 혈액 검사 및 임상 양상을 항체 그룹에 따라 나누어 비교 분석하였다.

결과: GADA는 87명의 환자에서 검사가 이루어 졌고, 이 중 48명(55.2%)에서 양성을 보였다. IAA는 88명 중 35명(39.8%)이 양성을 보였다. 두가지 항체를 모두 검사한 환자는 83명이었고, 이 중 22.8%에서 두 항체가 모두 검출되었고, 38.6%에서는 모두 음성을 보였다. 1가지 이상의 항체를 갖는 환자군에서는 음성군에 비해 비교적 어린 나이에 당뇨병이 발생하였고, 낮은 BMI, 낮은 혈청 교정 Na 수치 및 낮은 혈청 오스몰농도를 보였다($P < 0.05$). 자가 항체 중 GADA 양성군과 음성군 사이의 검사 소견 상에서도 같은 차이를 보였다. 그러나 IAA 항체 유무에 따른 비교에서는 발생 연령이외는 두 군사이에 임상 및 검사소견상 유의한 차이를 볼 수 없었다.

결론: 항체 양성군과 음성군 사이에서 보이는 대사적 결과의 차이는 비교적 적었으나 GADA와 IAA 항체의 양성율은 어린 연령에서 높았다. 따라서 비교적 어린 연령에 발생하는 1형 당뇨병에서는 질환을 처음으로 진단할 때자가 항체 유무를 확인하고, 만약 항체가 확인되면 향후 집중적인 인슐린 치료를 시행하여 보다 좋은 예후를 유도하는데 도움이 될 수 있을 것이다.

References

- 1) Gale EA. Spring harvest? Reflections on the rise of type 1 diabetes. *Diabetologia* 2005;48:2445-50.
- 2) Dahlquist G. Can we slow the rising incidence of childhood-onset autoimmune diabetes? The overload hypothesis. *Diabetologia* 2006;49:20-4.
- 3) Holmberg H, Vaarala O, Sadauskaite-Kuehne V, Ilonen J,

- Padaiga Z, Ludvigsson J. Higher prevalence of autoantibodies to insulin and GAD65 in Swedish compared to Lithuanian children with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 72:308–14.
- 4) Knip M. Etiopathogenic aspects of type 1 diabetes. In : Chiarelli F, Dahl-Jorgensen K, Keiss W, editors. *Diabetes in childhood and adolescence*. Philadelphia: Karger Co, 2005:1–27.
 - 5) 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* 1998;21(1 Suppl):5S–19S.
 - 6) Murase Y, Imagawa A, Hanafusa T, Iwahashi H, Uchigata Y, Kanatsuka A, et al. Fulminant type 1 diabetes as a high risk group for diabetic microangiopathy—a nationwide 5-year-study in Japan. *Diabetologia* 2007;50:531–7.
 - 7) Hermann R, Turpeinen H, Laine AP, Veijola R, Knip M, Simell O, et al. HLA DR–DQ–encoded genetic determinants of childhood-onset type 1 diabetes in Finland: an analysis of 622 nuclear families. *Tissue Antigens* 2003;62:162–9.
 - 8) Bennett ST, Lucassen AM, Gough SC, Powell EE, Undlien DE, Pritchard LE, et al. Susceptibility to human type 1 diabetes at IDDM2 is determined by tandem repeat variation at the insulin gene minisatellite locus. *Nat Genet* 1995;9:284–92.
 - 9) Ronningen KS, Keiding N, Green A. Correlations between the incidence of childhood-onset type I diabetes in Europe and HLA genotypes. *Diabetologia* 2001;44 Suppl 13:S51–9.
 - 10) Kimpimaki T, Kulmala P, Savola K, Kupila A, Korhonen S, Simell T, et al. Natural history of beta-cell autoimmunity in young children with increased genetic susceptibility to type 1 diabetes recruited from the general population. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4572–9.
 - 11) Sabbah E, Savola K, Kumala P. Diabetes-associated autoantibodies in relation to clinical characteristics and natural course in children with newly diagnosed type 1 diabetes. The Childhood Diabetes In Finland Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1534–9.
 - 12) Komulainen J, Kulmala P, Savola K, Lounamaa R, Ilonen J, Reijonen H, et al. Clinical, autoimmune, and genetic characteristics of very young children with type 1 diabetes. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *Diabetes Care* 1999;22:1950–5.
 - 13) Knip M, Vähäsalo P, Karjalainen J, Lounamaa R, Akerblom HK. Natural history of preclinical IDDM in high risk siblings. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Diabetologia* 1994;37:388–93.
 - 14) Achenbach P, Bonifacio E, Koczwara K, Ziegler AG. Natural history of type 1 diabetes. *Diabetes* 2005;54 Suppl 2:S25–31.
 - 15) Pihoker C, Gilliam LK, Hampe CS, Lernmark A. Autoantibodies in diabetes. *Diabetes* 2005;54 Suppl 2:S52–61.
 - 16) Purohit S, She JX. Biomarkers for type 1 diabetes. *Int J Clin Exp Med* 2008;1:98–116
 - 17) Hur J, Lee HS, Hwang JS. Clinical characteristics of type 1 diabetes mellitus at initial diagnosis. *J Korean Pediatr Endocrinol* 2006;11:177–84.
 - 18) Urakami T, Suzuki J, Yoshida A, Saito H, Wada M, Takahashi S, et al. Autoimmune characteristics in Japanese children diagnosed with type 1 diabetes before 5 years of age. *Pediatr Int* 2009;51:460–3.
 - 19) Betterle C, Fusari A, Presotto F, Dal Pra C, Pedini B, Lazzarotto F, et al. Pancreatic autoantibodies in Italian patients with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus under the age of 20 years. *Ann N Y Acad Sci* 2002;958:271–5.
 - 20) Fakhfakh R, Haddouk S, Hadj Hamida YB, Kamoun T, Ayed MB, Hachicha M, et al. Pancreatic autoantibodies in Tunisian children with newly diagnosed type 1 diabetes. *Pathol Biol (Paris)* 2008;56:130–2.