

소아의 1형 및 2형 당뇨병 감별에 있어서 임상적 특징 및 자가 항체 검사의 유용성

단국대학교 의과대학 소아청소년과학교실

박지윤 · 오종석 · 유지숙

Autoantibody Positivity and Clinical Characteristics of Diabetes Mellitus in Childhood

Jiyun Park, M.D., Jongseok Oh, M.D. and Jeeseuk Yu, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Dankook University, Cheonan, Chungnam, Korea

Purpose: Most childhood diabetes mellitus (DM) is usually thought of as type 1 DM (T1DM), but the incidence of type 2 DM (T2DM) in childhood is increasing. Sometimes, it might not be easy to determine which type of DM a patient has and to choose the best treatment. The purpose of this study is to evaluate the usefulness of autoantibody test and clinical characteristics for the specific diagnosis of DM in childhood.

Methods: In this study, we retrospectively reviewed the medical records of 42 patients who were diagnosed with DM and followed at the department of pediatrics, Dankook University Hospital from January 2002 to October 2010.

Results: The patients were grouped as T1DM, T2DM, or T1.5DM (unclassified) according to the clinical and laboratory findings. T1DM had an earlier onset age compared to T2DM. Diabetic ketoacidosis (DKA) was the presenting symptom in 57% of T1DM, but there was no DKA in T2DM. Initial serum insulin and C-peptide levels were lower in T1DM than T2DM. Thirty nine percent and 70% of the patients had a family history of DM, respectively. The average body mass index (BMI) in T2DM was higher than that in T1DM. At least one of autoantibodies was positive in 80% of T1DM. But no autoantibody was detected in T2DM. During follow up, higher levels of HbA1c and more frequent microalbuminuria were detected in the female adolescents.

Conclusion: We can confirm that the autoantibody test is very valuable in diagnosing specific types of DM. And adolescent period was thought as a very vulnerable period to manage the diabetes requiring more intensive emotional support including family cooperation. (*J Korean Soc Pediatr Endocrinol* 2011;16:119-127)

Key Words: Diabetes mellitus; Child; Adolescent; Autoantibodies

서 론

당뇨병은 췌장 베타세포의 파괴가 원인인 제1형 당뇨병과 인슐린 저항성 및 상대적인 인슐린 분비의 감소가 특징인 제2형 당뇨병으로 나뉘어진다¹⁾. 과거에는 대부분의 소아 당뇨

병이 1형이었으나, 최근 소아에서의 2형 당뇨병 또한 늘어나는 추세이며 임상 양상도 다양하여 발병 시기의 임상적 특성만으로는 1형 당뇨병과 구분하기가 어려워 적절한 치료법을 선택하기가 어려운 경우도 있다²⁾. 이에 임상적인 특성 뿐 아니라 췌장 베타세포에 대한 자가 항체의 존재가 병형을 결정하는 기준으로 사용되기도 하였다. 하지만 현재까지 국내에서 소아 및 청소년기 당뇨병 환아를 대상으로 자가 항체 유무에 따른 임상적인 특징 및 질병의 경과를 보고한 연구가 없는 실정이다. 따라서 본 연구는 소아 및 청소년기 당뇨병 환아들을 대상으로 췌장 베타세포에 대한 자가 항체의 유무 및 임상적 특징과 당화혈색소(HbA1c)의 변화를 추적 관찰하여 당

The present research was conducted by the research fund of Dankook University in 2010.
Received: 2 August, 2011, Revised: 12 August, 2011
Accepted: 25 August, 2011
Address for correspondence: Jeeseuk Yu, M.D., Ph.D.
Department of Pediatrics, Dankook University College of Medicine,
Anseo-dong, dongnam-gu, Cheonan 330-714, Korea
Tel: +82,41,550-3938, Fax: +82,41,565-6167
E-mail: dryujs@yahoo.co.kr

노병형 결정 및 진료 방향 결정에 임상적 도움을 받고자 하였다. 또한 소아 청소년 연령에서의 당뇨병의 증가는 장차 청소년 및 젊은 성인층에서 당뇨병으로 인한 합병증의 이환율의 증가로 이어질 수 밖에 없는 점을 고려하여, 본 연구에서는 대상 환아들의 합병증에 대한 조사도 함께 시행하여 이를 통해 당뇨병 환아들의 치료와 예후 관리에 도움을 주고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2002년 1월부터 2010년 10월까지 단국대학교병원 소아청소년과에서 6개월 이상 치료 중인 당뇨병 환자 42명을 연구 대상으로 하였다. 대상 환아에는 타병원에서 진단 후 본원에서 6개월 이상 추적 관찰 중인 환자 7명도 연구 대상으로 포함되었다. 당뇨병의 진단 기준은 전형적인 당뇨 증상(다음, 다식, 다뇨)이 있으면서 임의 혈당이 200 mg/dL 이상이거나, 공복시 혈당이 126 mg/dL 이상이거나, 경부 당부하검사상 2시간째 혈당이 200 mg/dL 이상인 경우로 하였다³⁾. 당뇨병의 분류 기준은 케톤산증이 있거나 공복시 혈청 C-peptide가 0.6 ng/mL 미만인 경우 또는 혈청 C-peptide가 0.6 ng/mL 이상이더라도 인슐린을 매일 체중 당 0.5 Unit 이상 투여받지 않고는 혈당을 유지할 수 없는 경우를 1형 당뇨병으로 하였고, 그 외에는 2형으로 하였으며, 임상 양상으로는 2형 당뇨병으로 분류될수 있으나 자가 항체 검사가 적어도 한 가지 이상 양성인 경우를 1.5형으로 분류하였다^{4,6)}.

2. 방법

대상 환자 42명의 의무기록을 후향적으로 검토하였으며, 인구통계학적 양상, 임상 양상, 검사실 소견, 치료 방법 및 경과, 합병증 등에 대하여 조사하였다. 조사항목은 성별, 진단 시 연령, 추적 관찰 기간, 진단시 체중 및 체질량 지수, 가족력, 진단시 혈당, 진단시 및 추적 관찰 기간의 당화혈색소, 진단시 C-peptide (혈청 및 24시간 요검체), 항체도 자가항체, 진단시 인슐린, 갑상선 기능 검사, 소변 케톤 유무, 케톤산증의 유무로 하였으며 합병증의 유무를 알아보기 위해 일부 환아에서 안과적 검사, 미세 알부민뇨, 혈청 지질농도(당뇨병이 조절된 후 측정) 등을 확인하였다. 체질량 지수는 2007년 발표된 소아청소년 표준성장도표의 성, 연령별 체질량지수를 기준으로 하여 85-94백분위수이면 과체중으로 95백분위수 이상인 경우를 비만으로 정하였다⁷⁾.

진단시 혈당은 내원 후 즉시 채혈한 초기 혈당 수치로 하

였으며 혈청 및 뇨 케톤 역시 내원 후 받은 첫 검체의 결과로 하였고 +1 이상을 양성으로 하였다. 항체도 자가항체를 보기 위해 인슐린 자가항체(insulin autoantibody, IAA), 항글루탐산 탈카르복실 효소항체(anti-glutamic acid decarboxylase antibody, Anti-GAD Ab), 췌도 세포 항체(islet cell antibody, ICA) 및 항 IA-2 항체(the intracellular portion of a protein tyrosine phosphatase antibody, anti IA-2 Ab)를 측정하였으며 anti-GAD Ab는 방사선 면역 측정 kit (Immunotech, Marseille, France)로 검사하였고 1.0 unit/mL 초과시 양성으로 판정하였으며 IAA는 효소 면역 측정 kit (BL-diagnostica, Mainz, Germany)를 사용한 경우에는 8.3% 이상을 양성으로 하였고, EIA를 사용한 경우에는 10 unit/mL을 넘는 경우를 양성으로 하였다. ICA는 면역형광 kit (SCIMEDX, Denville, NJ, USA)로 유무를 측정하였다. Anti IA-2 항체는 효소 면역 측정 kit (RSR limited, Cardiff, UK)로 측정하였으며 0.4 U/mL 초과시 양성으로 판정하였다. 당화혈색소는 진단시와 진단 후 3개월 값을 조사하였고 최근 1년 동안의 평균 수치도 함께 조사하였다. 이상지질혈증의 정의는 저밀도 지질단백 130 mg/dL 이상, 고밀도 지질단백 40 mg/dL 미만, 전체 콜레스테롤 수치 200 mg/dL 이상, 중성 지방 150 mg/dL 이상 중에서 하나라도 해당되는 경우로 하였다^{8, 9)}. 미세알부민뇨는 24시간 요 미세알부민이 30 mg (20 µg/min) 이상, 300 µg/mg (200 µg/min) 이거나 무작위로 채취한 소변에서 미세알부민/크레아티닌 비가 30 µg/mg 이상, 300 µg/mg 미만인 경우로 하였다^{9, 10)}.

3. 통계

통계적 처리는 SPSS for windows (version 19.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 사용하였고 *P* 값이 0.05 미만일 때 통계적으로 의미 있는 것으로 판정하였다. 연속형 범주의 분석은 student's *t* test와 Mann-Whitney *U* test를 이용하였고 범주형 변수는 chi-square test와 Fisher's exact test를 이용하여 분석하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특성

2002년 1월부터 2010년 10월까지 본원에서 소아 당뇨로 진단되어 6개월 이상 추적관찰 중인 환아를 대상으로 하였다. 총 42명이었으며, 타병원에서 진단 후 본원에서 6개월 이상 추적 관찰 중인 환자 7명이 포함되었다. 42명의 환자 중 남아가 20명, 여아가 22명으로 여아가 약간 많았으나 통계적으로 의미 있는 성비의 차이는 없었다. 진단시 평균 연령은

8.74±4.67세였으며 1형 당뇨 환자의 평균 발병 연령은 7.28±4.40세로, 평균 발병 연령이 10.89±3.69세인 2형 당뇨병에 비해 더 일찍 발병하는 것으로 나타났다($P=0.027$, Table 1). 좀 더 세분화해서 보면 1형 당뇨병은 6세 미만의 환아가 전체의 43%를 차지하였으나 2형 당뇨병은 6세 미만인 경우가 10%로 2형 당뇨병에서 의미있게 적음을 알 수 있었다 (Fig. 1). 모든 대상 환자의 평균 추적 관찰 기간은 4.49±3.35년이었다. 대상 환자를 당뇨병의 유형으로 구분하였을 때 1형 당뇨병은 28명, 2형 당뇨병이 10명, 1.5형 당뇨병이 4명으로 전체 당뇨병 환자의 67%가 1형 당뇨병인 것으로 나타났다.

2. 임상 양상

1) 비만도

대상 환자의 진단시 평균 체질량지수(body mass index, BMI)는 16.94±4.23 kg/m²이었고 이를 당뇨 유형으로 구분하였을 때 1형 당뇨병 환자 중에서 과체중은 1명(4%), 비만은 없었고, 2형 당뇨병에서는 과체중이 1명(10%), 비만이 3명(30%)으로 2형 당뇨병에서 과체중 이상의 환자 비율이 더 많았다(Fig. 2). 평균 체질량지수는 1형 군은 15.07±2.07 kg/m²이고 2형 군은 21.13±5.62 kg/m²으로 2형 군에서 의미 있게 높게 나타났다($P=0.008$, Table 1). 그리고 흑색극세포증

(acanthosis nigricans)이 관찰된 경우는 1형 당뇨병 환자에서는 없었고 2형 당뇨병에서는 4명(40%)이 관찰되었으며 이 환아들 모두 BMI가 85백분위수 이상이었다.

2) 가족력

대상 환자 42명 중 당뇨병의 가족력이 있었던 환아는 21명으로 전체 환자의 50%였다. 1형 당뇨병에서 당뇨병의 가족력이 있는 경우는 39%(11/28명)였는데 2형 당뇨병에서 당뇨병의 가족력은 70%(7/10명)로 2형 당뇨병에서 당뇨병의 가족력이 더 많은 것으로 나타났다(Table 1).

3) 발병 당시의 증상

내원 당시 증상은 1형 당뇨병에서는 다음, 다뇨, 다식의 이른바 3가지 주요 증상이 있었던 경우가 75%(21/28명)로 가장 많고 체중 감소가 57%(16/28명)에서 동반되었으며 그 외에 복부 증상(구토, 복통) 21%(6/28명) 및 의식의 변화 21%(6/28명) 등이 있었다. 진단시 당뇨병성 케톤산증(diabetic ketoacidosis)이 동반된 경우는 1형 당뇨 전체의 57%(16/28명)였으며 2형 당뇨병에서는 없었다. 2형 당뇨병에서는 증상 없이 내원한 경우가 20%(2/10)였으며 3가지 주요 증상이 있었던 경우가 70%(7/10명)였고 복부 증상이나 의식저하가 동반된 경우는 없었다(Table 1).

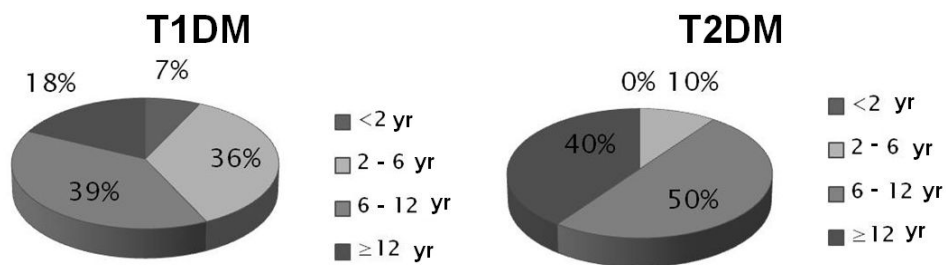


Fig.1. Age distribution at diagnosis. The average age of onset is younger in type 1 diabetes mellitus (T1DM) than type 2 diabetes mellitus (T2DM).

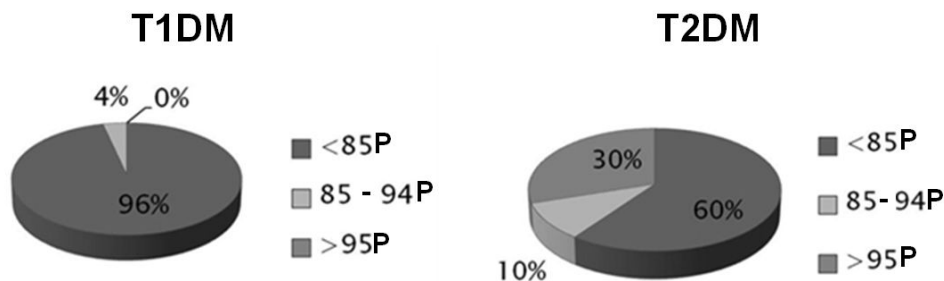


Fig.2. Distribution of body mass index percentile according to type of diabetes. Body mass index was higher in type 2 diabetes mellitus (T2DM) than type 1 diabetes mellitus (T1DM).

Table 1. Clinical parameters of the subjects

	Total	Type 1 diabetes	Type 2 diabetes	Type 1,5 diabetes
No. (%)	42	28 (67)	10 (24)	4 (9)
Male/Female	20/22	12/16	4/6	4/0
Age of onset (yr)	8.74 ± 4.67 (0.85-18.32)	7.28 ± 4.40* (0.85-18.03)	10.89 ± 3.69 (2.13-14.86)	13.54 ± 4.04 (8.49-18.32)
BMI (kg/m ²)	16.94 ± 4.23 (11.72-28.45)	15.07 ± 2.07* (11.72-19.79)	21.13 ± 5.62 (13.58-28.45)	19.09 ± 3.39 (14.07-21.14)
Family history	21 (50)	11 (39)	7 (70)	3 (75)
Symptom at diagnosis				
No symptom	2 (5)	0 (0)	2 (2)	0 (0)
3P symptom	31 (74)	21 (75)	7 (7)	3 (75)
Weight loss	25 (59)	16 (57)	5 (5)	4 (100)
GI symptom	6 (14)	6 (21)	0 (0)	0 (0)
Mental change	6 (14)	6 (21)	0 (0)	0 (0)
DKA	16 (38)	16 (57)	0 (0)	0 (0)
Acanthosis nigricans	4 (9.5)	0 (0)	4 (40)	0 (0)

Values are presented as mean ± SD (range) or number (%).

Abbreviations: BMI, body mass index; 3P, polyuria polydipsia polyphagia; GI, gastrointestinal; DKA, diabetic ketoacidosis.

* $P < 0.05$ vs. type 2 diabetes group.

4) 동반 질환

당뇨병 환아들이 함께 가지고 있었던 동반 질환은 다양하였는데 Prader Willi 증후군, 고환 기형종(testicular teratoma), 콩팥 기형, 일차성 신중후군 및 정신과적 치료를 요하는 우울증 등이 각각 1명씩 있었다.

3. 진단시 검사실 소견

대상 환아들의 진단시 혈당은 평균 407.26 ± 236.99 (93-1,236) mg/dL였고 진단시 당화혈색소(HbA1c)는 12.21 ± 2.12 (6.90-16.60)%였으며 진단시 혈청 인슐린은 7.71 ± 8.43 (0.10-36.37) μ U/mL이었고 혈청 C-peptide는 평균 1.16 ± 1.39 (0.04-6.60) ng/mL였다. 이를 당뇨병형으로 구분하여 비교하면 진단시 혈당은 1형 당뇨병 환아군에서 높았으나 통계적으로 의미가 있지는 않았다($P=0.070$). 진단시 혈청 인슐린은 1형 당뇨병군이 평균 4.27 ± 3.16 μ U/mL로 의미 있게 낮았다($P=0.039$). 혈청 C-peptide도 1형 당뇨병이 2형 당뇨병에 비해 의미 있게 낮음을 알 수 있었으며($P=0.002$) 24시간 소변 C-peptide (정상치 44-116 μ g/day) 역시 1형 당뇨병군의 평균 수치는 1.51 ± 2.24 μ g/day로 평균 수치가 17.34 ± 29.95 μ g/day인 2형에 비해 의미 있게 낮았다($P=0.007$). 진단시 소변 케톤이 양성인 환아는 1형에서는 22/25명(88%)이 있었고, 2형에서도 4/8명(50%)이 있었으며 통계적으로는 1형에서 유의하게 많은 것으로 나타났다($P=0.042$). 자가 항체에 대한 검사에서 1형 당뇨병 환아에서는 anti GAD Ab가 78%로 가장 높은 양성률을 보였으며 그 밖에 anti IA-2 Ab 53%, insulin auto-antibody 36%, islet cell Ab 6% 등의 양성률을 보였고 2형 당

뇨병에서는 항체 검사는 모두 음성이었다. 그 이외에 진단시 혈당 수치, 진단시 당화혈색소 수치 등은 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 2).

4. 갑상선 기능 검사

진단시 비정상적인 갑상선 기능 검사 수치를 보인 경우가 9명(23%)이 있었는데 그 중 7명은 추적 검사에서 정상화되었다. 남은 2명 중 1명은 지속적인 thyroid stimulation hormone (TSH) 증가를 보여 levothyroxine을 복용하였고 다른 1명은 갑상선 자가 항체 양성 (anti TPO 및 anti Tg 양성) 및 낮은 T₃ (triiodothyronine) 수치를 나타냈다(Table 2).

5. 치료 방법

치료는 진단시 1형 당뇨병으로 분류되었던 환아는 모두 인슐린 치료를 하였으며 진단시 혈당 조절을 위해 하루에 필요했던 인슐린량은 평균 0.87 ± 0.39 (0.20-2.37) Unit/kg/day였으며 최근 필요량은 0.80 ± 0.21 (0.35-1.26) Unit/kg/day로 큰 차이는 없었다. 그리고 하루 2회 요법으로 인슐린을 주사하는 경우는 15명(54%)이었으며, 강화 요법으로 3회 이상 주사하는 경우는 13명(46%)이었고 두 군 간의 최근 1년간의 당화혈색소 수치의 의미 있는 차이는 없었다($P=0.188$, 8.12 ± 1.65 vs 9.24 ± 2.67). 2형 당뇨병으로 분류되었던 환아 열명 중 초기에는 3명은 인슐린만, 4명은 경구 혈당강하제만을 사용하였으며 2명은 인슐린과 경구 혈당강하제를 함께 사용하였고 한명은 운동과 식이요법만으로 혈당이 조절하였다. 이후 인슐린만 쓰던 환아 3명은 현재는 경구 혈당강하제와의 혼

Table 2. Laboratory findings of the subjects

	Total	Type 1 diabetes	Type 2 diabetes	Type 1,5 diabetes
Initial serum C-peptide (ng/mL)	1,16 ± 1,39 (0,04-6,60)	0,37 ± 0,24* (0,04-0,89)	2,71 ± 1,73 (0,45-6,60)	1,40 ± 0,93 (0,1-2,16)
Initial 24hr urine C-peptide (µg/day)	5,68 ± 16,19 (0,01-88,50)	1,51 ± 2,24* (0,01-8,27)	17,34 ± 29,95 (0,29-88,50)	2,20 ± 3,20 (0,20-6,93)
Initial serum Insulin (µU/mL)	7,71 ± 8,43 (0,10-36,37)	4,27 ± 3,16* (0,10-12,47)	14,83 ± 12,79 (2,00-36,37)	11,66 ± 5,76 (5,46-16,86)
Initial blood glucose (mg/dL)	407,26 ± 236,99 (93,0-1,236)	463,20 ± 263,48 (132,0-1236)	297,70 ± 142,04 (93-480)	331,5 ± 147,49 (120-455)
Urine ketone positivity	28/37 (75)	22/25 (88)*	4/8 (50)	2/4 (50)
HbA1c at diagnosis (%)	12,21 ± 2,12 (6,90-16,60)	12,31 ± 2,06 (6,90-16,60)	12,38 ± 2,22 (9,20-15,30)	11,12 ± 2,52 (8,40-14,20)
At 3 month later	7,25 ± 1,48 (5,30-11,60)	7,47 ± 1,39 (5,60-11,30)	6,98 ± 1,81 (5,30-11,60)	6,50 ± 1,09 (5,60-8,10)
At recent 1yr	8,31 ± 2,26 (5,3-14,52)	8,64 ± 2,22 (5,76-14,52)	7,39 ± 2,40 (5,35-13,47)	8,31 ± 2,13 (6,56-10,96)
Autoantibody positivity				
Anti GAD Ab	21/37 (57)	18/23 (78)	0/10 (0)	3/4 (75)
ICA	2/27 (7)	1/17 (6)	0/6 (0)	1/4 (25)
IAA	9/36 (35)	8/22 (36)	0/10 (0)	1/4 (25)
Anti IA-2 Ab	12/25 (48)	8/15 (53)	0/6 (0)	4/4 (100)
Abnormal TFT	9/39 (23)	7/25 (28)	2/10 (20)	0/4 (0)

Values are presented as mean ± SD (range) or number (%).

Abbreviations: GAD, glutamic acid decarboxylase; ICA, islet cell antibody; IAA, insulin autoantibody; IA-2, the intracellular portion of a protein tyrosine phosphatase; TFT, thyroid function test.

*P < 0,05 vs. type 2 diabetes group.

Table 3. Treatment

	Total (n = 42)	Type 1 diabetes (n = 28)	Type 2 diabetes (n = 10)	Type 1,5 diabetes (n = 4)
Insulin requirement (U/kg/day)	0,68 ± 0,46 (0,0-2,37)	0,87 ± 0,39* (0,20-2,37)	0,33 ± 0,40 (0,0-0,91)	0,31 ± 0,37 (0,0-0,74)
Initial	0,61 ± 0,35 (0,0-1,26)	0,80 ± 0,21* (0,35-1,26)	0,24 ± 0,31 (0,0-0,92)	0,25 ± 0,18 (0,0-0,45)
Recent				
Treatment, n				
Initial	33:6:2:1 (insulin:OHA:both:none)	28:0:0:0	3:4:2:1	2:2:0:0
Recent	28:6:8:0 (insulin:OHA:both:none)	28:0:0:0	0:5:5:0	0:1:3:0

Values are presented as mean ± SD (range).

Abbreviations: OHA, oral hypoglycemic agent.

*P < 0,05 vs. type 2 diabetes group.

합 요법으로 치료 방법을 변경하였다. 2형 당뇨병 환자들이 진단시 필요했던 인슐린 양은 평균 0.33±0.40 U/kg/day로 1형 당뇨병 환아들에 비해 의미 있게 적었으며(P=0.001), 최근 필요량 역시 0.24±0.31 U/kg/day로 의미 있게 적었다(P<0.001, Table 3).

6. 합병증

대상 환아 42명 중 이상지질혈증에 해당하는 환아는 총 13

명(32%)으로 1형 당뇨병군에서는 8/27명(29%), 2형 당뇨병군에서는 5/10명(50%)이었다. 미세알부민뇨에 해당하는 환아는 총 8명(20%)으로 1형에서 6/25명(24%), 2형에서 2/10명(20%)이 있었으며 1형 당뇨병 환아 1명에서 거대알부민뇨가 관찰되었다(Table 4).

7. 혈당 조절이 잘 이루어지지 않는 환아 군의 특성

최근 1년의 치료 기간 동안에 혈당 조절이 잘 된 환아, 즉

Table 4. Complications

	Total (n = 42)	Type 1 diabetes (n = 28)	Type 2 diabetes (n = 10)	Type 1.5 diabetes (n = 4)
Dyslipidemia	13/21 (32)	8/27 (29)	5/10 (50)	0/4 (0)
Microalbuminuria	8/39 (20)	6/25 (24)	2/10 (20)	0/4 (0)
Macroalbuminuria	1/39 (2.5)	1/25 (4)	0/10 (0)	0/4 (0)
Albumin/creatinine ratio (µg/mg)	31.97 ± 56.67 (2.30-283.8)	36.34 ± 59.13 (3.5-283.8)	31.27 ± 62.34 (2.30-207.1)	6.45 ± 3.77 (2.5-11.1)

Data are expressed as mean ± SD (range) or number (%).

Table 5. Comparison of the clinical and laboratory Data on the basis of the HbA1c at recent 1 Year

HbA1c	< 8%	8-10%	> 10%
No. (%)	23 (55)	12 (29)	7 (17)
Male:Female	15:8*	4:8	1:6
DM type (T1:T2:T1.5)	14:7:2	9:2:1	5:1:1
Age of onset (yr)	8.61 ± 5.27 (0.85-18.32)	8.30 ± 4.35 (1.48-14.98)	9.88 ± 3.15 (5.62-14.20)
Recent age (yr)	12.49 ± 4.60* (5.88-21.18)	12.33 ± 4.30 (4.94-18.32)	17.23 ± 2.34 (13.83-20.0)
Follow up duration (yr)	3.87 ± 3.31* (0.52-11.08)	4.02 ± 2.06 (0.55-6.72)	7.34 ± 4.21 (2.70-13.50)
Initial blood glucose (mg/dL)	392 ± 262 (93-1,236)	463 ± 247 (270-1,194)	353 ± 122 (195-500)
Initial HbA1c (%)	11.77 ± 2.33 (6.90-15.50)	11.98 ± 1.17 (10.0-14.40)	13.82 ± 2.20 (9.90-16.6)
Initial Insulin (µU/mL)	9.29 ± 11.13 (0.10-36.37)	6.27 ± 4.71 (0.10-16.86)	5.83 ± 3.05 (1.76-9.30)
BMI at diagnosis (kg/m ²)	17.19 ± 4.13 (12.50-28.15)	15.90 ± 3.77 (12.30-25.84)	18.29 ± 5.27 (11.72-28.45)
Recent ACR (µg/mg)	14.21 ± 17.80* (2.3-65.1)	37.70 ± 59.66 (3.5-207.1)	82.66 ± 104.02 (4.4-283.8)
Dyslipidemia	7/22 (30)	3/12 (25)	3/7 (42)
Auto Antibody positivity	12/21 (57)	9/12 (75)	4/7 (57)
Insulin requirement (U/kg/day)			
Initial	0.63 ± 0.53 (0.0-2.37)	0.72 ± 0.36 (0.0-1.12)	0.79 ± 0.40 (0.20-1.43)
Recent	0.48 ± 0.32* (0.0-1.08)	0.72 ± 0.31 (0.0-1.08)	0.87 ± 0.31 (0.25-1.26)

Values are presented as mean ± SD (range) or number (%).

Abbreviations: DM, diabetes mellitus; ACR, albumin creatinine ratio.

*P < 0.05 vs. HbA1c > 10% group.

HbA1c의 1년 평균이 8% 미만인 군과 8-10%인 군, 그리고 10%가 넘는 군으로 나누어 그 차이가 무엇인지 비교하였는데 10%가 넘는 군(혈당 조절이 잘 안된 군)에서는 여아가 의미 있게 많았고(P=0.031), 최근 연령이 평균 17.23±2.34세로 의미 있게 높았으며(P=0.002), 추적 관찰 기간도 평균 7.34년으로 혈당 조절이 잘 이루어지는 환자 군에 비해 더 길었다. 또한 혈당 조절이 잘 이루어지지 않기 때문에 혈당 조절을 위해 필요로 하는 인슐린의 양도 의미 있게 높았다. 합병증을 비교한 자료에서는 이상지질혈증은 두 군에서 큰 차이가 없었으나 최근 평균 알부민 크레아티닌 비(albumin creatinine ratio, ACR)는 당뇨 조절이 잘 되지 않는 군에서 평균 82.66±104.02 µg/mg으로 의미 있게 높아 미세알부민뇨의 합병증이 더 높은 것으로 나타났다(Table 5).

고 찰

당뇨병은 인슐린 분비의 장애 또는 인슐린 작용의 장애로

인해 발생하는 대사질환으로서 고혈당이 특징이며 당, 단백질 및 지질 대사의 장애가 동반된다¹¹⁾. 소아 연령층의 당뇨병은 최근 전세계적으로 꾸준히 증가하는 추세에 있으며, 대부분이 1형 당뇨병이었으나 최근에는 소아의 2형 당뇨병의 발생이 증가하고 있으며 이는 식습관 및 생활 습관의 변화로 이 시기의 2형 당뇨병 발생이 증가하는 것으로 여겨지고 있다^{2, 11)}. 본 연구에서도 2형 당뇨병 환자들은 발병 당시 체질량 지수가 85백분위수 이상인 환자가 전체 환자의 40%였다. 그러나 비만이 아닌 2형 당뇨병 환자도 60%로, 이는 성인의 2형 당뇨병과는 다른 특징으로 소아에서는 비만하지 않다고 해서 2형 당뇨병을 배제할 수는 없다는 것을 알 수 있다. 당뇨병의 가족력이 있는 것은 당뇨병의 위험인자 중의 하나이며 소아의 2형 당뇨병에서는 가족력이 있는 경우가 75% 이상이라고 알려져 있으며 본 연구에서도 가족력이 있는 경우가 70%로 기존 연구들의 보고와 비슷하였다¹²⁾.

소아 청소년 연령층의 당뇨병의 임상 양상은 증상이 거의

없는 경우부터 케톤산증을 동반하는 경우까지 매우 다양하다. 본 연구에서도 2명(전체 당뇨병 환자의 5%)의 환자는 진단시 무증상이었고 이들은 모두 2형으로 진단되었으며 16명(전체 당뇨병 환자의 38%)의 환자가 첫 진단시 케톤산증을 동반하였는데 이 환자들은 모두 1형 당뇨병으로 진단되었다. 실제 임상에서 당뇨병형은 대상 환자의 진단 당시의 주증상, 케톤산증의 유무, 비만의 정도, 다른 자가면역 질환의 유무, 치료시 인슐린의 필요 정도, 발병 연령 등에 따라 결정된다⁶⁾. 본 연구에서는 발병 연령, 체질량지수, 케톤산증의 유무, 소변 케톤 유무, 혈청 인슐린, 혈청 및 소변 C-peptide, 초기 혈당 조절을 위한 인슐린의 필요 정도가 1형과 2형을 구분해주는 인자인 것으로 확인되었다. 그러나 이러한 발병시기의 임상적 특성만으로는 1형과 2형을 구분하는 것이 어려운 경우도 있어 임상적 특성 외에 췌장 베타 세포에 대한 자가항체 검사를 시행하여 이를 당뇨병의 분류와 진단 기준 및 치료에 이용하게 된다¹³⁻¹⁷⁾. 본 연구의 대상 환자 중에서도 1형 당뇨병에 해당하여 인슐린 치료를 하던 중 간간히 저혈당과 고혈당이 반복되어 자가 항체 검사를 추가로 시행하였는데 음성임을 확인하였고 이후 치료를 인슐린과 경구용 혈당 강하제 혼합치료로 변경한 후 저혈당 없이 혈당이 더 안정적으로 유지되었으며 혈당 유지를 위한 인슐린 필요량도 0.76 Unit/kg/day에서 0.33 Unit/kg/day로 감소하였다. 이는 췌장 베타 세포에 대한 자가항체 검사가 당뇨병형 및 치료 결정에 유용한 검사의 하나임을 나타낸다고 할 수 있겠다. 당뇨병 환자의 췌장 세포에 대한 자가 항체의 양성률은 진단 당시 50-70%이며 당뇨병이 경과함에 따라 감소하는 것으로 알려져 있는데^{13, 15)} 본 연구에서도 1형 당뇨병 환자 중 진단 당시의 검사에서 적어도 한 가지 이상의 항체가 양성인 경우의 비율이 80%였다. 이 중 예민도, 특이도 및 예후 예측인자로 가치가 높은 GAD Ab는 백인의 경우 63-84%, 아시아인은 5-50%의 양성률이 보고되고 있으며 기존의 국내 소아를 대상으로 한 연구에서도 50-57%정도의 양성률을 보고하였는데 본 연구에서는 78%의 양성률을 보여 기존의 보고에 비해 높은 양성율을 보여주었다^{13, 15, 18)}. IAA는 39-70%정도의 양성률이 보고되고 있는데 본 연구에서도 36%로 거의 유사한 양성률을 보였다. ICA는 시간이 경과함에 따라 항체 양성률이 감소함에 따라 25-85%까지 다양한 양성률이 보고되었는데¹³⁾ 본 연구에서는 6%로 기존의 보고들에 비해 다소 낮게 나왔으나 최근의 국내 보고 자료(6.3%)¹⁵⁾와는 유사한 양성률을 보였다. IA-2 Ab는 기존의 보고 자료가 많지 않으나 53%의 비교적 높은 양성률을 보여 anti GAD Ab와 더불어 진단적 가치가 있는 자가항체라 생각된다. 그러나 2형 당뇨병의 임상 양상을 보이면서도 자가 항체가 양성이거나 1형 당뇨병의 임상 양상을 보이면서도

지속적으로 자가 항체가 음성인 경우도 보고되고 있어 이러한 베타세포에 대한 자가항체와 임상 양상과의 관련성을 분석하고자 하는 다양한 연구들이 진행되고 있다^{6, 19-22)}. 본 연구에서도 1.5형으로 분류된 환자들이 임상적으로는 2형에 속하지만 자가항체가 양성으로 나온 경우로 이러한 유형에 대해서 기존의 논문에서는 이 유형에 대해 latent autoimmune diabetes in adult (LADA), slowly progressive type 1 diabetes, latent type 1 diabetes, type 1^{1/2} diabetes, Ab(+) type 2 diabetes 등으로 서술하고 있으나 아직 어떤 명칭이 적합한지에 대해서는 논란의 여지가 있다^{6, 21-25)}. 하지만 공통적인 것은 베타 세포에 대한 자가항체가 양성일 때 음성인 경우보다 베타 세포의 점진적인 기능 저하로 인해 추후 인슐린 치료를 필요로 할 가능성이 높다는 것이었다. 본 연구에서 이 유형에 해당하는 환자는 4명으로 이들 중 한명은 경구혈당 강하제만으로, 3명은 인슐린 기저 주사 및 경구혈당 강하제로 현재는 혈당이 조절되지만 향후 C-peptide를 비롯한 추적 관찰이 필요할 것으로 생각된다.

합병증을 비교한 자료에서는 이상지질혈증은 두 군에서 큰 차이가 없었으나 최근 평균 알부민 크레아티닌 비는 당뇨 조절이 잘 되지 않는 군에서 평균 82.66 µg/mg으로 의미 있게 높았다. 스웨덴에서 소아의 1형 당뇨병에서 미세알부민노 발생과 혈당 조절과의 관계를 조사한 연구에 따르면 미세알부민노의 15년 동안의 누적 발생률은 24.2%였으며 미세알부민노를 보인 군의 첫 5년간의 평균 HbA1c는 8.4±1.3%로 미세알부민노가 없는 군의 7.2±1.1%에 비해 높았다²⁶⁾. 즉 첫 5년간의 평균 HbA1c가 미세 알부민노 발생의 유일한 예견인자라고 할 수 있으며 이는 5년 동안 혈당 조절이 잘 될수록 미세알부민노의 발생을 늦출 수 있다는 것을 의미한다. 따라서 소아 당뇨병 환자들, 특히 치료에 대한 순응도가 떨어지는 환자 군일수록 미세알부민노에 대한 가능성이 높으므로 이에 대한 추적관찰이 꼭 필요하다고 하겠다. 실제 International Society for Pediatric and Adolescent Diabetology (ISPAD)나 American Diabetes Association에서는 발병 후 5년이 경과하거나 역연령이 11세가 넘는 모든 환자들에 대하여 미세알부민노에 대한 선별검사를 시행할 것을 권장하고 있다^{12, 27)}. 소아 1형 당뇨병에서는 발병 5-15년 후에 약 25-40%에서 미세알부민노가 발생하며 20-30년 후에 전체 환자의 약 30-50%가 말기 신부전으로 진행되는 것으로 알려져 있으며 소아 2형 당뇨병에서는 발병 5-10년 뒤 미세알부민노는 18-72%, 현성 신병증은 5-27%에서 보인다고 보고하고 있다²⁸⁾. 본 연구에서 외래 관찰 중인 환자의 8/39명(20%)에서 미세혈관 합병증인 미세알부민노가 발생하였는데 특히 2형 당뇨병의 경우에는 진단 당시부터 발견되는 경우(1/10명)도 있어 주의를 요한다²⁹⁾.

당뇨병의 장기 합병증은 유전인자와 환경인자의 상호작용에 의해 발생한다. 높은 당화혈색소 수치, 고혈압, 유전적 경향, 이상 지혈증, 비만 등이 당뇨병성 신증의 위험인자이다. 따라서 만성적인 합병증을 예방하기 위해서 적절한 혈당 조절 및 체중 감량 등이 필요할 것으로 생각된다. 소아 청소년의 당뇨병의 증가는 장차 청소년 및 젊은 성인 층에서 당뇨병으로 인한 합병증의 이환율의 증가로 이어질 수밖에 없다. 따라서 당뇨병 환아들의 당뇨병 합병증에 대한 적절한 관리 및 체계적인 혈당 조절이 필요하다. 본원에서 당뇨 치료를 받고 환아들 중 혈당 조절이 잘 되지 않는 군의 특징을 살펴 보면, 여아의 숫자가 의미 있게 많았고 최근 연령이 10대 후반에 해당하는 환아들이 대부분이었으며 추적 관찰 기간이 평균 7.34년으로 혈당 조절이 잘 이루어지는 군의 평균 3.87년에 비해 의미 있게 길었다. 이는 소아 청소년의 경우 유병 기간이 길어짐에 따라 혈당 조절이 더 어려움을 시사하며 특히 사춘기 여아들이 당뇨 조절의 취약 그룹임을 나타낸다고 하겠다. 따라서 이 시기의 환아들에게는 환아 개인에 대한 철저한 교육 뿐 아니라 환아의 가족 및 의료진의 세심한 관심과 배려가 필요하며, 이러한 노력들을 통해 향후 소아 당뇨병 관리에 더 나은 결과를 얻을 수 있을 것으로 기대한다.

요 약

목적: 과거에는 대부분의 소아 당뇨병은 1형이었으나, 최근 소아에서의 2형 당뇨병 또한 늘어나는 추세이며 임상 양상도 다양하여 발병 시기의 임상적 특성만으로는 1형 당뇨병과 구분하기가 어려워 적절한 치료법을 선택하기가 어려운 경우도 있다. 따라서 본 연구는 소아의 당뇨병의 병형 구분에 있어서 임상적 특징과 자가 항체 검사의 유용성에 대해 평가해 보고자 하였다.

방법: 2002년 1월부터 2010년 10월까지 단국대학교병원 소아청소년과에서 당뇨병으로 치료 중인 환아 42명을 연구 대상으로 하였으며 의무기록을 후향적으로 검토하였다.

결과: 대상 환아를 임상적 특징 및 혈청학적 특징에 따라 제 1형 당뇨병, 제 2형 당뇨병, 제 1.5형 당뇨병으로 분류하였다. 1형 당뇨병은 발병 연령이 더 어렸고, 진단시 케톤산혈증이 동반되는 경우가 57%로 많았다. 검사실 소견으로는 진단시 혈청 인슐린 수치와 C-peptide가 낮았고 2형은 1형에 비해 가족력이 더 많았으며(70% vs. 39%), 평균 체질량지수가 높고 비만에 해당하는 환아 수의 비가 의미 있게 높았다. 1형 당뇨병의 항체 양성률은 80%로 비교적 높은 양성률을 보였다. 또한 최근 1년 평균 당화혈색소를 기준으로 당뇨 조절이 잘 이루어지지 않는 군의 특성을 확인한 결과 사춘기 여아가 대부

분이었으며 미세아부민뇨의 비율이 더 높았다.

결론: 소아 청소년의 당뇨병형 및 치료 방향 결정에 있어서 자가 항체 검사는 진단적 가치가 높은 것으로 나타났다. 또한 소아 당뇨관리의 취약군은 추적 관찰 기간이 사춘기 여아들로, 이들은 미세아부민뇨 등 만성 합병증의 위험률도 높은 것으로 나타나 이 시기의 환아들에 대한 철저한 혈당 조절을 위해 가족의 협조 등 정서적 지지 또한 필요하다고 본다.

References

- 1) 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* 2003;26 Suppl 1:S5-20.
- 2) D'Adamo E, Caprio S. Type 2 diabetes in youth: epidemiology and pathophysiology. *Diabetes Care* 2011;34 Suppl 2: S161-5.
- 3) American Diabetes Association. Executive summary: standards of medical care in diabetes-2011. *Diabetes Care* 2011;34 Suppl 1:S4-10.
- 4) Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes* 1979;28:1039-57.
- 5) Yoo EG, Shin HJ, Kim DH. The clinical types and characteristics of diabetes mellitus in Korean children. *J Korean Pediatric Soc* 2000;43:1591-8.
- 6) Juneja R, Hirsch IB, Naik RG, Brooks-Worrell BM, Greenbaum CJ, Palmer JP. Islet cell antibodies and glutamic acid decarboxylase antibodies, but not the clinical phenotype, help to identify type 1(1/2) diabetes in patients presenting with type 2 diabetes. *Metabolism* 2001;50:1008-13.
- 7) Korea Centers for Disease Control and Prevention, CDC: the committee for the development of growth standard for Korean children and adolescents growth standard (commentary for the development of 2007 growth chart). Government report online [Internet]. Seoul: Division of Chronic Disease Surveillance; 2007 [cited 2010 Nov. 20]. Available from: <http://www.cdc.go.kr>.
- 8) Hur J, Lee HS, Hwang JS. Clinical characteristics of type 1 diabetes mellitus at initial diagnosis. *J Korean Soc Pediatr Endocrinol* 2006;11:177-84.
- 9) Kwak BO, Lee ST, Chung S, Kim KS. Microalbuminuria in normal Korean children. *Yonsei Med J* 2011;52:476-81.
- 10) Jung MH, Wang PT, Shin CH, Yang SW. Factors related to the development of microalbuminuria in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Korean Pediatric Soc* 2001;44:577-86.
- 11) Shin CH. Type 1 diabetes mellitus. *J Korean Pediatric Soc* 2002;45:1181-91.
- 12) Rosenbloom AL, Silverstein JH, Amemiya S, Zeitler P, Klingensmith GJ. Type 2 diabetes in children and adolescents.

- Pediatr Diabetes 2009;10 Suppl 12:17-32.
- 13) Lee CW, Shin HJ, Kim DH. Prevalence of autoimmune antibodies in type I diabetic children and their siblings. *J Korean Soc Pediatr Endocrinol* 1999;4:78-87.
 - 14) Ludvigsson J, Faresjö M, Hjorth M, Axelsson S, Chéramy M, Pihl M, et al. GAD treatment and insulin secretion in recent-onset type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1909-20.
 - 15) Hong EH, Park JS, Lee HS, Cho MH, Ko CW. Clinical characteristics and laboratory findings of children who were newly diagnosed with diabetes mellitus (from 2001 to 2008). *J Korean Soc Pediatr Endocrinol* 2009;14:110-5.
 - 16) Franke B, Galloway TS, Wilkin TJ. Developments in the prediction of type 1 diabetes mellitus, with special reference to insulin autoantibodies. *Diabetes Metab Res Rev* 2005;21:395-415.
 - 17) Sabbah E, Savola K, Kulmala P, Veijola R, Vähäsalo P, Karjalainen J, et al. 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.
 - 18) Yu J, Shin CH, Yang SW, Park MH, Eisenbarth GS. Analysis of children with type 1 diabetes in Korea: high prevalence of specific anti-islet autoantibodies, immunogenetic similarities to Western populations with "unique" haplotypes, and lack of discrimination by aspartic acid at position 57 of DQB. *Clin Immunol* 2004;113:318-25.
 - 19) Hathout EH, Thomas W, El-Shahawy M, Nahab F, Mace JW. Diabetic autoimmune markers in children and adolescents with type 2 diabetes. *Pediatrics* 2001;107:E102.
 - 20) Hameed S, Ellard S, Woodhead HJ, Neville KA, Walker JL, Craig ME, et al. Persistently autoantibody negative (PAN) type 1 diabetes mellitus in children. *Pediatr Diabetes* 2011;12(3 Pt 1):142-9.
 - 21) Ji MC, Chae HW, Kim HS, Kim DH. The clinical characteristics of type 2 diabetes mellitus with and without beta-cell autoantibody in children and adolescents. *J Korean Soc Pediatr Endocrinol* 2010;15:93-9.
 - 22) Klingensmith GJ, Pyle L, Arslanian S, Copeland KC, Cuttler L, Kaufman F, et al. The presence of GAD and IA-2 antibodies in youth with a type 2 diabetes phenotype: results from the TODAY study. *Diabetes Care* 2010;33:1970-5.
 - 23) Zimmet PZ, Tuomi T, Mackay IR, Rowley MJ, Knowles W, Cohen M, et al. 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.
 - 24) Kobayashi T, Tamemoto K, Nakanishi K, Kato N, Okubo M, Kajio H, et al. Immunogenetic and clinical characterization of slowly progressive IDDM. *Diabetes Care* 1993;16:780-8.
 - 25) Groop LC, Bottazzo GF, Doniach D. Islet cell antibodies identify latent type I diabetes in patients aged 35-75 years at diagnosis. *Diabetes* 1986;35:237-41.
 - 26) Rudberg S, Ullman E, Dahlquist G. Relationship between early metabolic control and the development of microalbuminuria--a longitudinal study in children with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993;36:1309-14.
 - 27) American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011;34 Suppl 1:S62-9.
 - 28) Ha TS. Diabetic nephropathy in childhood and adolescence (I): clinical features. *J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2009;13:1-13.
 - 29) Yun KA, Lee YA, Shin CH, Yang SW. Clinical course of childhood and adolescence onset type 2 diabetes mellitus. *J Korean Soc Pediatr Endocrinol* 2009;14:19-24.