

당뇨병성 신증에 관한 연구

전북대학교 의과대학 내과학교실

하 종 영·장 현 철*·최 은 영*
박 성 광·백 홍 선·강 성 귀

서 론

당뇨병은 신장은 물론 많은 신체 장기 조직의 심한 미세혈관병증을 초래한다. 당뇨병이 있는 환자는 여러가지 형태의 신장질환이 발생할 수 있는 위험이 증가하나, 말기 신장질환(end-stage renal disease)의 가장 중요한 원인이 되는 것이 당뇨병성 신증이다¹⁾. 당뇨병은 현재 세계적으로 말기신부전의 주 원인이 되고 있고, 그 빈도는 1973년²⁾ 10%에서 1987년³⁾ 30%로 증가추세에 있다⁴⁻⁶⁾. 특히 미국에서는 매년 새로 발병한 말기 신부전의 25%가 당뇨병성신증으로 인한 투석요법의 치료를 받는 이유인 것으로 밝혀졌다⁷⁾. 당뇨병성 신증은 다른 신장질환 없이 당뇨병 환자의 요검사상 지속적으로 알부민뇨가 양성으로 출현하거나 24시간 요에서 단백이 300 mg 이상 나타날때를 말한다. 인슐린의존 당뇨병 환자는 진단시에 거의 모두 신장의 크기가 커져 있고, 사구체 여과율이 증가되어 있으며⁸⁾, 사구체 용적과 모세혈관 표면적이 정상보다 커져 있다⁹⁾. 이런 현상은 사구체 모세혈관내 압력의 증가가 당뇨병성 신증으로의 시작과 진행에 중요한 역할을 한다^{10,11)}. 일단 당뇨병성 신증이 발생하면 인슐린의존형 당뇨병에서는 사구체 여과율이 평균 10 ml/min씩 지속적으로 매년 감소하게 된다^{9,12)}.

인슐린의존형 당뇨병은 미소알부민뇨(microalbuminuria)가 발생하여 신증후군으로의 경과를 밝다가 결국 말기 신부전으로 발전하게 된다. 즉, 임상적으로 발견할 수 없는 단백뇨는 당뇨병 발생후 14~19년 사이이며, 그후 4~6년에 고질소혈증이 발생하여 1년 이내에 말기신부전이 발생하게 된다^{4,5)}. 인슐린의존형 당뇨병이 인슐린 비의존형 당뇨병보다 훨씬 많은 신장질환을 유발

시킨다. 이처럼 당뇨병으로 인한 신병증 발생에 임상적으로 문제점이 많음에도 불구하고 그의 병인에 대한 것은 아직도 모르는 점이 많다.

최근 연구의 관점은 당대사의 조절과 혈압 조절로 당뇨병성 미세혈관증의 발생을 억제하는데 노력을 경주하고 있다. 현재 불행스럽게도 전 당뇨 환자에 대하여 정상 혈당치에 도달시키고, 이것을 유지시킨다는 것은 매우 어려운 일로 되어있다. 따라서 치료 방법은 동반된 위험인자들이 신병증을 가속화하기 때문에 이 위험인자들을 조절하는 것이 중요한 문제점으로 알려져 있다.

저자들은 그간의 당뇨병에 대한 임상적 관찰을 토대로 인슐린 의존형 당뇨병과 인슐린 비의존형 당뇨병성 신증의 발생빈도, 혈압변화, 중요검사소견, 합병증 그리고 치료와 이에 따른 임상경과 등을 관찰하여 그 결과를 발표하고자 한다.

대상 및 방법

1. 대 상

본 연구의 대상은 1986년 1월부터 1990년 12월까지 만 5년간 본원 내과에 입원 치료 받았던 총 당뇨병 환자는 722명으로서, 전체 내과 입원 환자의 6.2%를 차지하였고, 이들 722명중 추적 관찰이 가능하였던 환자는 247(34.2%)명으로 이중 98(39.7%)명에서 당뇨병성 신증(diabetic nephropathy)을 초래하여 이들을 대상으로 하였다(Fig. 4참조). 당뇨병성 신증의 진단의 기준은 다른 신장질환이 없이 소변검사상(Albustix colorimetric test strip법)단백뇨가 지속적이거나 최소한 2회 이상 양성으로 검출되고, 인슐린 치료로 단백뇨가 소실되는 간헐성의 단백뇨가 검출되며 혈청 creatinine치가 1.5 mg/dl 이상인 경우를 선정하였다.

당뇨병 유형 분류는 Cowie 등이¹³⁾ 제시한 기준에 의하

接 受 : 92년 4월 25일

*대학원 박사과정

었는데 즉, 제 1형 당뇨병 (insulin-dependent diabetes mellitus, IDDM)은 당뇨병 발생시기가 병력상 25세 이전이고, 당뇨병 진단후 지속적으로 인슐린 사용을 필요로 하였고, 당뇨병성 케토산혈증의 병력이 있었거나, 당뇨 진단시 또는 당뇨병 진단되고 말기신부전 (end-stage renal disease)이 발생하기전 1년 사이에 환자의 적절한 체중이 105 이하인 경우로 하였으며, 제 2형 당뇨병 (non-insulin-dependent diabetes mellitus, NIDDM)은 당뇨의 진단이 25세 이후이었고, 인슐린을 전연 사용하지 않았거나 지속적으로 인슐린을 사용하고 있는 후라도 최소한 3개월간 인슐린을 사용하지 않았던 환자라 당뇨병성 케토산혈증이 없었고, 또 당뇨 진단시 또는 당뇨병 진단과 말기 신부전이 발생하기전 1년 사이에 환자의 적절한 체중이 115이상인 경우로 각각 분류하였다.

2. 검사 방법

총 98예의 당뇨병성 신증 환자를 IDDM과 NIDDM으로 분류하였고, 각 환자의 혈압을 아침 8시에 10분간 안정후 누운 상태에서 간호사가 1회 측정하고 5분후 의사가 직접 측정하여 이를 평균하였다.

모든 혈액검사는 최소한 8시간 공복상태에서 polystyrene 주사기로 채혈하여 heparinized tube인 SM-12 (녹십자)에 넣어 혈청 cholesterol, triglyceride, BUN, creatinine, high density lipoprotein (HDL) 및 low density lipoprotein (LDL) 등은 자동분석기 (Astrasyndchrone, As8, Beckman, USA)로 측정하였다. 기타 일반혈액 및 요검사, 공복시 혈당치 및 HbA1C

(Stanbio Lab, Inc. Texas USA) 등을 검사하였으며, 그외에도 흉부 X-선, 심전도 검사를 실시하였다. 이들 환자들에 대한 보존적 치료, 혈액투석, 복막투석 그리고 신장이식 등의 치료에 따르는 임상경과 등을 전향적으로

Table 1. Age and Sex Distribution in Total Diabetic Patients

	Male	Female	Total (%)
< 19	1	2	3 (1.2)
20 - 29	6	7	13 (5.3)
30 - 39	10	9	19 (7.7)
40 - 49	23	9	32 (13.0)
50 - 59	44	29	73 (29.6)
60 - 69	40	34	74 (30.0)
70 - 79	15	15	30 (12.2)
>80	1	23	3 (1.2)
Total	140	107	247 (100)

Table 2. Incidence of Diabetic Nephropathy

	IDDM (%) 72 cases (29.1)	NIDDM (%) 175 cases (70.9)	Total (%) 247 cases (100)
No Nephropathy	32 (44.4)	117 (66.9)	149 (60.3)
Diabetic Nephropathy	40 (55.5)	58 (33.1)	98 (39.7)

IDDM : Insulin dependent diabetes mellitus
NIDDM : Non-insulin dependent diabetes mellitus

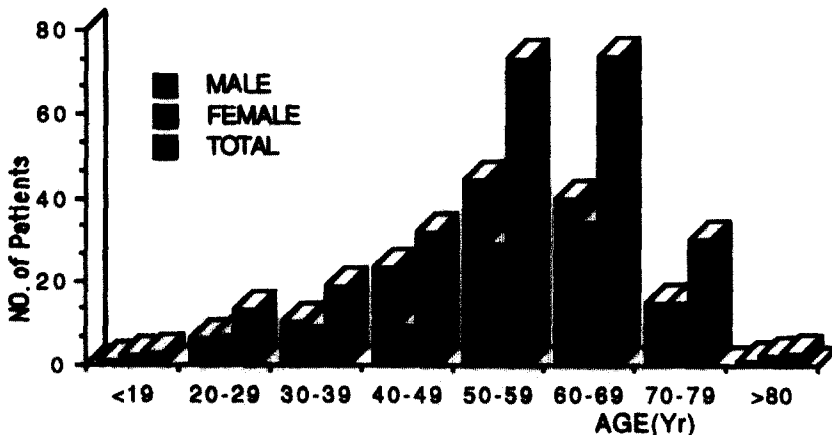


Fig. 1. Age & sex distribution in diabetic patients.

관찰하였다.

3. 통계 처리

모든 통계처리는 paired t-test로 하였으며, 유의성 검정은 $p < 0.05$ 로 하였다.

성 적

1. 총 당뇨병 환자의 연령 및 성별분포와 신증발생 빈도

총 당뇨병 환자의 입원 환자의 연령과 성별분포 및 당뇨병성신증 발생빈도를 보면 관찰대상 총 247예(남자 140, 여자 107명, 남녀비 1.3 : 1)의 당뇨병 환자에서 50~60대가 59.6%를 차지하였다. 247명 당뇨 환자중 당뇨병성 신증이 없었던 환자는 147명이고 신증이 있었던 경우는 98명으로써 전체 당뇨병 환자의 39.7%에서 당뇨병성 신증이 발생하였다. 그리고 전체 당뇨병 환자 247명중 IDDM이 72명으로 전체의 29.1%, NIDDM은 175명으로 70.9%를 차지하였다. Table 2에서 보는 바와 같이 IDDM환자 72명중 40예(55.5%)에서 그리고 NIDDM환자 175명중 58예(33.1%)에서, 당뇨병성 신증이 발생하여 IDDM환자에서 더 높은 빈도를 보였다 (Table 1, 2, Fig. 1).

2. 당뇨병성 신증의 발생연령 및 성별분포

당뇨병성 신증 98명의 연령 및 성별 분포는 남자 59명 (60.2%), 여자 39명(39.8%)로 남녀비는 1.5 : 1이었다. 연령분포는 20대가 3예(3.1%), 30대가 3예

(8.2%), 40대가 13예(13.3%), 50대가 33예(33.7%), 60대가 27예(27.6%) 그리고 70대가 14예(14.3%)로서, 50~60대가 전체 당뇨병성신증 환자의 61.3%로 가장 높은 빈도를 나타내었다 (Table 3, Fig. 2).

3. 당뇨병 진단 받은 후 신증 발생기간

당뇨병을 진단받은 시점에서 당뇨병성 신증을 진단받은 시점까지의 유병기간은 IDDM환자는 평균 16.5 ± 9 년이 걸렸고, NIDDM환자는 평균 9.5 ± 6 년이 걸렸다. IDDM경우 당뇨병성 신증은 당뇨 진단후 16~20년 사이에 발생하는 것이 35%로 가장 많았다. 한편 NIDDM 환자의 경우는 당뇨병 진단후 6~10년 사이에 당뇨병성 신증의 발생이 37.9%로 가장 많았다. 따라서 제 1형 (IDDM)과 제 2형 당뇨병(NIDDM)환자들에서 전체적으로 보았을때는 6~10년 사이에 신병증이 가장 많이 발생하였다 (Table 4, Fig. 3).

Table 3. Age and Sex Distribution in Diabetic Nephropathy (n=98)

	Male	Female	Total (%)
< 29	0	3	3 (3.1)
30 - 39	3	5	8 (8.2)
40 - 49	11	2	23 (13.3)
50 - 59	19	14	33 (33.7)
60 - 69	19	8	27 (27.6)
> 70	7	7	14 (14.3)
	59 (60.2)	39 (39.8)	98 (100)

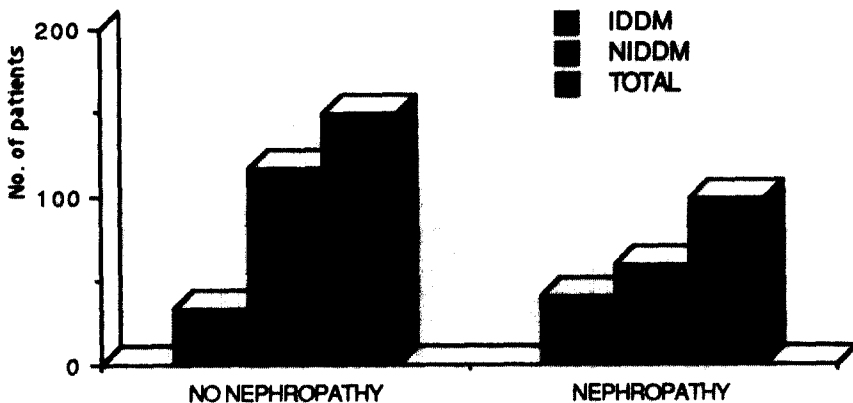


Fig. 2. Incidence of diabetic nephropathy.

4. 제 1형 (IDDM) 및 제 2형 (NIDDM) 당뇨병신증 시의 혈압

당뇨병신증 환자에서 혈압의 관찰은 "1988 Joint National Committee"¹³⁾에서 제시한대로 분류하였던 바, IDDM환자 40명 중에서 고혈압이 30예(75%)에서, NIDDM환자 58명중에서 고혈압은 47예(81%)에서 발생하였다. 전체 당뇨병 환자에서 고혈압의 빈도는 61.3% 이었고, 이중 신증의 경우 78.5%에서, 신증이 없는 당뇨병의 경우는 49.0%에서 고혈압이 발생되었는데 신증의 경우가 더 많았다(Table 5).

5. 당뇨병 신증시 검사실적 소견

제 1형 (IDDM) 및 제 2형 (NIDDM) 당뇨병성 신증시

Table 4. Duration from Onset of Diabetes to Nephropathy

Duration (Yr)	IDDM (%)	NIDDM (%)	Total (%)
- 1	0	6 (10.3)	6 (6.1)
2 - 5	5 (12.5)	12 (20.7)	17 (17.4)
6 - 10	10 (25.0)	22 (37.9)	32 (32.7)
11 - 15	2 (5.0)	11 (19.0)	13 (13.3)
16 - 20	14 (35.0)	5 (8.6)	19 (19.4)
21 - 25	3 (7.4)	2 (3.5)	5 (5.1)
- 26	6 (15.0)	0	6 (6.1)
	40 (100)	58 (100)	98 (100.0)

여러가지 검사실적 소견을 비교한 것은 공복시 혈당은 IDDM에서 $208.6 \pm 109 \text{ mg/dl}$ 이고, NIDDM에서는 $241.7 \pm 143.9 \text{ mg/dl}$ 로 NIDDM이 높은 값의 경향은 있으나 유의한 차이는 없었다. 혈청 creatinine치 및 creatinine 여과율은 각각 IDDM에서는 $4.6 \pm 4.0 \text{ mg/dl}$ 과 $39.6 \pm 47.2 \text{ ml/min}$ 이었고, NIDDM에서는 각각 $3.8 \pm 4.5 \text{ mg/dl}$ 과 $46.7 \pm 32.5 \text{ ml/min}$ 으로 두군간에 유의한 차이는 없었다. 혈청 triglyceride와 cholesterol치는 IDDM 환자에서 $151.9 \pm 80.8 \text{ mg/dl}$ 과 $219.9 \pm 95.4 \text{ mg/dl}$ 이고 NIDDM환자에서는 $138.0 \pm 68.8 \text{ mg/dl}$ 과 $203.4 \pm 63.9 \text{ mg/dl}$ 이었으며, LDL과 HDL은 각각 IDDM에서 $146.0 \pm 109.2 \text{ mg/dl}$ 과 $39.3 \pm 16.0 \text{ mg/dl}$ 이고 NIDDM에서는 $139.1 \pm 85.2 \text{ mg/dl}$ 과 $37.6 \pm 10.7 \text{ mg/dl}$ 로서 HDL는 NIDDM에서 낮고, LDL는 IDDM에서 높은 경향이 있었다. 혈액 HbA1C의 값은 NIDDM에서 $10.2 \pm 2.8\%$ 로 높은치를 나타내고 있었다 (Table 6).

6. 당뇨병성신증의 합병증

당뇨병성신증과 밀접한 관계가 있는 미세혈관 합병증인 망막증이 동반된 경우는 IDDM환자 31명 검사중 23예(74.2%), NIDDM환자 35명 검사자중 17예(51.4%)가 있었다. 케토산증은 1명(2.5%)이 IDDM에서 있었고 전체의 25명(25.5%)에서 신장 이외의 다른 합병증이 없었다(Table 7).

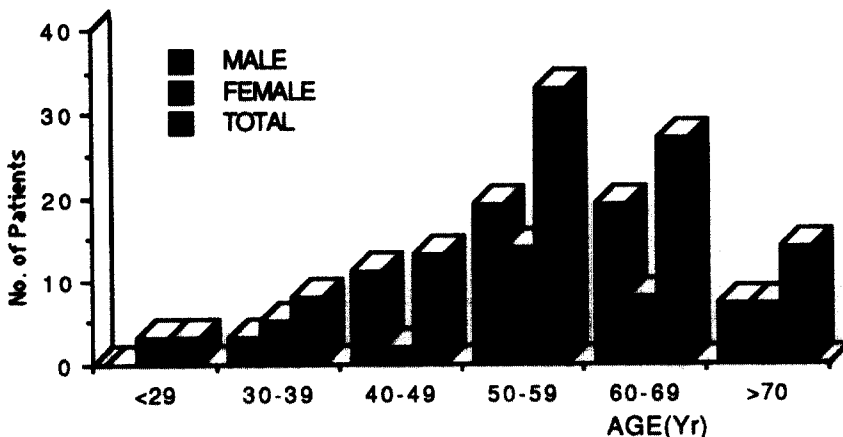


Fig. 3. Age & Sex distribution of diabetic nephropathy.

Table 5. Comparison of Blood Pressure in Diabetic Nephropathy

Type of Diabetics BP range (mmHg)	With Nephropathy		Without Nephropathy	
	IDDM (N=40)	NIDDM (N=58)	IDDM (N=40)	NIDDM (N=58)
Diastolic BP*				
< 85	10	11	20	56
85 – 89	0	0	0	0
90 – 104	19	29	7	38
>115	7	5	2	13
Systolic BP** when diastolic BP 90				
< 140				
140 – 159	1	9	3	3
> 160	0	1	0	2
Hypertension	30 (75.0)	47 (81.0)	12 (37.5)	61 (52.13)
Total patients	40	58	32	117

BP : blood pressure

* < 85 mmHg, normal BP ; 85–89 mmHg, high-normal BP ; 90–104 mmHg ; mild hypertension ; 105–114 mmHg, moderate hypertension ; > 115 mmHg, severe hypertension

** < 140 mmHg, normal BP ; 140–159 mmHg, borderline isolated systolic hypertension ; > 160 mmHg, isolated systolic hypertension

Table 6. Laboratory Findings of Nephropathy Patients with IDDM and NIDDM

Lab. Data	IDDM (N=40)	NIDDM (N=58)
Hb (g/dL)	10.29 ± 3.20	11.08 ± 2.37
BUN (mg/dL)	43.39 ± 25.84	42.93 ± 33.03
Creatinine (mg/dL)	4.57 ± 4.04	3.79 ± 4.54
GFR (ml/min)	39.55 ± 47.19	46.70 ± 32.47
Na (mEq/L)	147.17 ± 42.92	140.01 ± 5.81
K (mEq/L)	4.59 ± 1.18	4.43 ± 0.76
TG (mg/dL)	163.95 ± 81.98	142.13 ± 68.83*
Cholesterol (mg/dL)	218.15 ± 106.46	207.34 ± 90.16*
LDL (mg/dL)	146.03 ± 109.16	139.13 ± 85.15
HDL (mg/dL)	39.33 ± 16.02	39.75 ± 10.71
Glucose (mg/dl)	208.58 ± 110.98	241.72 ± 143.89
HbA _{1c} (%)	9.34 ± 1.83	10.17 ± 2.77

Hb : Hemoglobin ; BUN : Blood urea nitrogen ; TG : Triglyceride ; HDL : High density lipoprotein ; HbA_{1c} : Hemoglobin A_{1c} ; Ccr : Creatinine clearance ; LDL : Low density lipoprotein

* P > 0,05

Table 7. Complications in Diabetic Nephropathy

with complications	IDDM (%) (N=40)	NIDDM (%) (N=58)
Retinopathy	*23 (74.2)	**17 (51.4)
Neuropathy	7 (17.5)	17 (29.3)
Cataract	5 (12.5)	3 (5.2)
DKA or hyperosmolarcoma	1 (2.5)	4 (6.9)
Foot ulcer	1 (2.5)	5 (8.6)
Cellulitis		1 (1.7)
Pulmonary tbc	3 (7.5)	4 (6.9)
Pneumonia	3 (7.5)	2 (3.4)
UTI	2 (5.0)	
Renal stone	1 (2.5)	2 (3.5)
Ischemic heart disease	1 (2.5)	
Cerebral thromboembolism		1 (1.7)
CHF	5 (12.5)	2 (3.5)

UTI : urinary tract infection, DKA : diabetic ketoacidosis, CHF : congestive heart failure

* 31 Patients examination

** 35 Patients examination

7. 당뇨병성신증의 경과

총 당뇨병환자 247명중 말기신부전증으로 진행하여 투석(혈액 및 복막)또는 신이식을 받은 경우는 IDDM 72명중 19예(26.4%)그리고 NIDDM 175명중 18예

(10.3%)로써 IDDM 경우가 NIDDM보다 2배 이상의 높은 빈도를 나타내었다. 당뇨병성신증 환자들의 치료와 경과는 혈액투석을 받은 13명중 IDDM 5예(12.5%), NIDDM 8명(13.8%)있었고, continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD)을 받은 환자

Table 8. Management and Outcome in Diabetic Nephropathy

	No. of Cases	IDDM (%)		NIDDM (%)	
		Total	Expired*	Total	Expired*
Hemodialysis	13	5 (12.5)	2 (40.0)	8 (13.8)	3 (37.5)
CAPD	20	12 (30.0)	5 (41.7)	8 (13.8)	3 (37.5)
Transplantation	4	2 (5.0)	—	2 (3.5)	—
Conservative	61	21 (52.5)	—	40 (68.9)	—
	98	40 (100)	7 (17.5)	58 (100)	6 (10.3)

CAPD : continous ambulatory peritoneal dialysis

* Causes of death : Hemodialysis (1 pneumonia, 1 unknown in IDDM ; 2 CVA, 1 minutrition in NIDDM), CAPD (2 sepsis, 1 pneumonia, 1 malnutrition, lunknown in IDDM ; 3 sepsis in NIDDM)

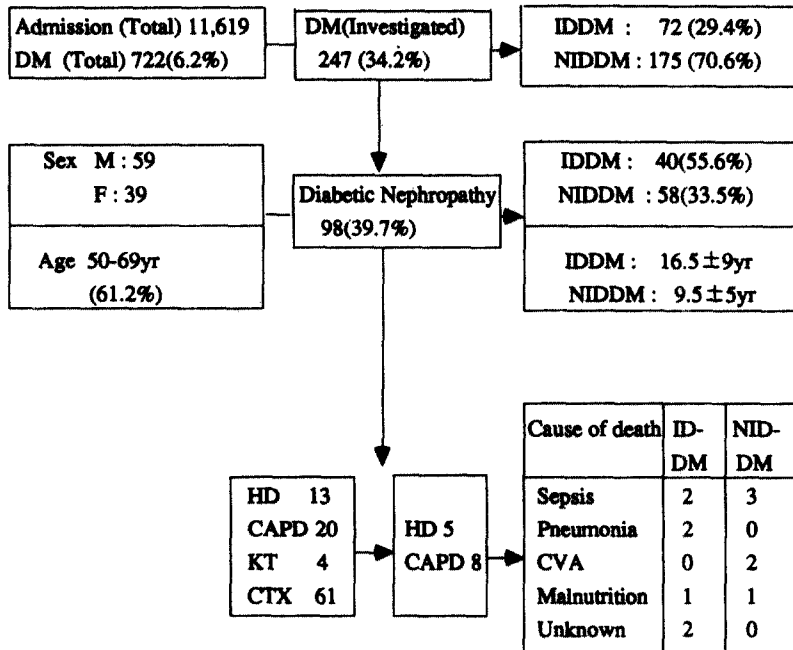


Fig. 4. Summary of total diabetes and diabetic nephropathy.

IDDM: Insulin-dependent diabetes mellitus;
 NIDDM: Noninsulin-dependent diabetes mellitus;
 HD: Hemodialysis; CAPD; Continous ambulatory peritoneal dialysis;
 KT: Kidney transplantation; CVA: Cerebrovascular accident
 CTX: conservative treatment

는 IDDM 17예(42.5%)와 NIDDM 16예(27.6%)로써 IDDM 환자에서 더 높은 빈도로 투석을 받았었다 (Table 8, 9, Fig. 4).

당뇨병성신증 환자로서 신장이식을 받았던 경우는 IDDM 2명(5.0%), NIDDM 2명(3.5%)으로 IDDM 환자에서 더 많은 신이식을 받는 것으로 나타났다. 당뇨병성신증 환자 98명중 61예(62.2%)에서 보존적 치료를 받고 있었다. 보존적 치료 및 신장이식 환자에서 현재까지는 사망한 예는 없었으나 혈액투석을 받고 있는 IDDM 5명중 2예(40%)와 NIDDM 8명중 3예(37.5%) 즉, 혈액투석 13명중 5명이 사망하여 38.5%의 사망율을 나타내었고, CAPD는 20명중 IDDM 12명에서 5예(41.7%)와 NIDDM 8명중 3예(37.5%)가 사망하여 40%의 사망율을 나타내었다. 전체사망율은 당뇨병성신증 98예중 13예가 사망하여 13.3%이었다. 사망원인은 제 9 표에서 보는바와 같이 혈액투석의 경우 IDDM은 폐염 1예, 원인불명 1예이었으며 NIDDM은 뇌졸중 2예 및 영양실조 1예가 있었다. 복막투석의 경우 IDDM은 폐혈중 2예, 폐염 1예, 영양실조 1예 그리고 원인불명 1예가 있었고, NIDDM은 폐혈중 2에서 사망하였다.

이상의 결과를 종합적으로 정리하여 그 결과를 Fig. 4에 나타내었다.

고 안

당뇨병성신증은 당뇨병에 의한 미세혈관병으로 인하여 초래되는 합병증으로써, 초기에 고혈당 및 고혈압 등의 위험인자들을 조절함으로써 그 진행을 늦출수는 있다고는 하지만, 현재로써 그 진행을 완전히 막을 수 있는

특별한 치료 방법이 없고, 일단 진행하게 되면 말기신부전으로 이행한다. 당뇨병성신증 환자들은 혈액투석중이나 신장이식후에도 여러가지 합병증으로 인한 유병율이 높고 같은 연령의 비당뇨병성 신부전 환자들에 비하여 사망율이 높다. 당뇨병으로 인한 신병증은 세계적으로 말기 신부전의 주요 원인이 되고 있으며 그 빈도는 증가 추세에 있는데⁴⁾, 당뇨병성신증이 우리나라에서는 4.1~11.7로, 일본에서는 20~40%로 보고되고 있는데 (이¹⁴⁾에서 인용), 저자들의 경우 39.7%이었다. 그러나 당뇨병성신증에 대한 병인에 대해서는 아직도 많은 부분을 모르고 있으며, 최근에 연구의 관점은 당대사와 혈압 조절 그리고 당뇨병성 미세혈관병증의 발생과의 상호관계를 알아내는데 노력이 경주되고 있다. 당뇨병성신증의 발생 및 경과에 영향을 미치는 인자들^{15~17)}은 유전적 소인, 종족, 당뇨병의 형태, 당뇨병의 이환기간 그리고 고혈압등의 혈액학적 변화 및 고혈당증 그리고 고지질혈증 등의 대사장애, catecholamine, renin, angiotensin II, glucagon, growth hormone 등의 영향과 사구체 기저막 구성등의 변화등을 논의하고 있으나, 확실하게 규명되어 있지 않다. 임상적 당뇨병성신증의 빈도는 제 1형 당뇨병시 40~50%, 제 2형 당뇨병시에는 10~20%에서 발생하나^{17~19)}, 제 2형 당뇨병의 유병율이 제 1형보다 더 높기 때문에 각각에서 말기신부전이 발생하는 환자의 절대적인 수는 거의 동일하다⁴⁾. 미국에서는 제 1형 당뇨병의 35~40%, 제 2형 당뇨병에서 15~40%로 신증이 발생한다¹⁸⁾. 저자들의 경우는 제 1형이 55.6%, 제 2형이 33.1%로써 높은 빈도를 보였는데, 이 이유에 대해서는 좀더 많은 분석이 필요하리라 사료된다.

제 1형 및 제 2형 당뇨병 환자의 신증의 조직병리학적 소견은 동일하나 당뇨병성신증의 임상적 경과는 상당히 다르다. 즉, 제 2형 당뇨병시 단백뇨가 제 1형보다 더 초기에 발생하지만 신증후군의 발생이 적고, 신부전으로 진행이 서서히 일어난다¹⁹⁾. 당뇨병 경과중 미소알부민이 15~150 $\mu\text{g}/\text{min}$ (25~250 $\text{mg}/24\text{hr}$) 이상으로 요배설이 증가한다는 것은 신병증으로 진행하고 있다는 신호인데, 혈당조절을 엄격히 하면 미소알부민뇨가 정상으로 된다. 이런 사실은 미소알부민뇨가 신장의 구조적 결함이라기 보다는 기능적 변화를 암시하고 있는데, 초기 당뇨병의 미소알부민뇨는 사구체 모세혈관벽을 보다 쉽게 통과하나 음이온 입자들은 같은 크기의 중성입자들보다 쉽게 통과하지 못한다. 사구체 pore radius가 이병

Table 9. Causes of Death in Dialyzed Patients

	IDDM		NIDDM	
	HD	CAPD	HD	CAPD
Sepsis	0	2	0	3
Pneumonia	1	1	0	0
CVA	0	0	2	0
Malnutrition	0	1	1	0
Unknown	1	1	0	0
	2	5	3	3

기간이 짧은 제 1형 당뇨병에서는 54-44A°의 크기이다. 이는 비당뇨병의 pore크기와 비슷하다. 인간에서 알부민 분자 크기는 사구체 모세혈관벽의 pore 크기보다 더 작으나 알부민이 음이온으로 하전되어 있기 때문에 사구체 기저막이 정상적으로 음이온으로 하전되어 있으므로 정전기적으로 반발하게 된다.

Heparan sulfate proteoglycan이 사구체 기저막에 음전하를 형성하고 있기 때문에 이 물질의 감소가 사구체기저막의 정전기적인 성질의 변조를 야기하여 단백뇨를 일으킬 수 있다¹⁰. 실험적으로 rat glomerular basement membrane (GBM)으로부터 heparinase로 heparan sulfate를 제거했을 때 알부민의 투과성을 증가시킨다²⁰. 당뇨병성 신증에서는 조기에 사구체 기저막에 음전하 입자들이 감소하거나 없어지고 물리적 손상이 겹치게 되기에 알부민이 GBM에서 빠져 나온다. 당뇨병이 10~15년 경과된 경우 일상의 요점사에서 단백뇨를 알아낼 수 있고, 지속적으로 나타나는 요단백은 인슐린 치료 20년째까지 당뇨 환자의 50%에서 출현한다. 제 1형 당뇨병 환자에서 지속적으로 요단백이 있는것은 1~5년 이내에 azotemia가 임박했다는 예고이다. Mogensen 등²¹은 7~14년 동안 43명 당뇨병 환자들을 추적 관찰한 바로는 당뇨 진단 당시에 미소알부민뇨가 있었던 환자 14명중 12명은 임상적으로 알부민뇨가 생겼고, 이들은 지속적 단백뇨로 진행되었다.

단백뇨가 하루 300~500 mg 이상으로 발생하는데는 제 1형 당뇨병에서는 평균 16~17년¹⁷⁻¹⁸, 제 2형 당뇨병은 10~12년이 걸린다¹⁸. 저자들의 경우는 당뇨병성 신증이 발생되기까지는 제 1형이 평균 16년, 제 2형이 평균 9년으로 외국 보고와 거의 유사하였다. 일단 임상적으로 제 1형 당뇨병시 지속적인 많은 단백뇨가 발생하면 사구체 여과율은 일정한 비율로 평균 1 ml/min/month (0.6~2.5 ml/min/month)로서 감소한다^{17,22}.

제 1형은 당뇨병성신증의 임상적 경과는 높은 사구체 여과율 (supernormal GFR)를 가지는 긴 잠복기간이 있는 점이 특이한데 이런 높은 사구체여과율은 초여과 (hyperfiltration) 때문이다¹⁷. 이런 초여과의 원인에 대해서는 알려진바 없는데 고혈당 그 자체의 결과라고 보이지 않는 이유는 제 2형 당뇨병에서는 높은 사구체여과율이 일어나지 않기 때문이다^{17,23}. 인슐린부족과 고혈당 혈증은 당뇨병성신증의 발생이나 진행에 단순한 결정인자는 아니고 변화된 사구체내 혈역학의 중요한 역할을

하는 것으로, 최근 임상적 및 실험적 사실들로 밝혀졌다. 즉, 사구체 관류압의 증가는 사구체경화를 점진적으로 일으키는 원인이 되고, 또 어떤 원인으로 신부전이 오면 신기능의 상실을 악화시킨다고 한다²⁴. 이런 소견을 지지하는 것은 정상 rat에서 5/6 신절제후 잔여 신장에서 보이는 이상적인 변화가 streptozotocin으로 유발한 당뇨병 rat에서 관찰된 소견과 아주 비슷하다는 점이다²⁵. 당뇨병성신증 발생에 유전적 소인²⁶이 알려졌는데, 이는 type IV collagen의 gene coding과 고혈압의 결정인자와 관련이 있다고 한다^{27,28}. 제 1형 당뇨병시 신증발생에 고혈압의 유전적소인²⁹의 역할에 대해 논란이 되고 있으며, 환자의 40%는 지속적 단백뇨를 가지고 있기전 고혈압을 가지고 있는 반면 지속적 단백뇨가 없는 제 2형 당뇨 환자의 대부분은 고혈압이 있다. 이에 대한 최근의 연구에 의하면 비만형 제 2형 당뇨병에서 고혈압의 비율이 높은 것은 당내성에 장애가 있고, 인슐린에 대한 저항과 고인슐린 혈증이 혈압을 올리는데 관여한다고 하였다^{30,31}. 실제로 인슐린의 영양하에 신세포관에서 Na 재흡수가 강화된다는 것³²과 교감신경 활성화가 증가한다³³는 것이 혈압상승의 기전으로 설명하고 있다. 고혈압은 제 1형과 제 2형 당뇨병에서 신증의 발생 및 그 진행에 관련이 있는 것으로 되어 있으며, 특히 미소알부민뇨의 발생 이후에는 제 1형과 제 2형에서 알부민 배설율과 아주 밀접한 관계가 있고 신증발생을 예측할 수 있는 지표가 된다³⁵고 하며, 이 시기에 혈압을 잘 조절하면 단백뇨를 감소시킬 수 있어서 당뇨병성신증의 예방에 중요하리라 사료된다. 저자들의 성적으로는 신증이 없는 당뇨병 환자의 고혈압 발생이 40.0%인데 반하여 당뇨병성 신증시에는 78.6%에서 고혈압이 발생하였으며, 이중 제 1형은 75%, 제 2형은 81.0%에서 고혈압이 관찰되었다.

당뇨병성신증의 위험인자 가운데 지질대사의 이상은 Moorhead¹⁶에 의하면, 지질은 혈관내피세포에 직접적인 독성을 가지고 있으며 mesangium 세포의 증식을 자극한다고 한다. 비만 Zucker rat를 이용한 실험에서 약물 치료로 혈중 triglyceride와 cholesterol치를 낮춤으로써 단백뇨와 mesangium 기질 증식을 유의하게 감소시켰다고 한다¹⁶. 저자들의 경우 제 1형에서 제 2형보다 triglyceride와 cholesterol이 높은 경향을 보였다. Low density lipoprotein치 또한 제 1형에서 높은 경향이 있었다.

당뇨병의 합병증중 신증과 가장 밀접한 관련이 있는 것은 망막증으로서, 제 1형 당뇨병신증을 가진 환자는 대부분 망막증을 동반한다. 단백뇨가 있는 당뇨병 환자에서 망막증을 동반하지 않은 경우 다른 신장질환을 의심해 보아야 한다^{16,34}). 저자들의 경우 망막증의 빈도는 제 1형 당뇨병시 74.2%, 제 2형에서는 51.4%로 제 1형에서 높은 빈도를 나타내었는데 문헌과 비교할때 예상보다 낮은 이유는 제 1형 당뇨병 환자중 HLA-DR3가 양성인 경우는 증식성 망막증과 연관성이 있으나 HLA-DR4가 양성인 경우는 증식성과 관계가 없는 heterogenetiy가 있기 때문인데³⁵), 저자들의 경우 제 1형 당뇨 환자중 HLA-DR4 양성 환자의 비율이 높는데 기인한 것으로 사료되나 HLA typing을 하지 않았기 때문에 단정할 수는 없어서 이에 대한 추후 연구를 할 계획이다.

당뇨병성신증 의한 말기신부전의 치료방법은 투석과 신장이식의 방법이 있는데, 혈액투석을 가장 많이 시행하고 있으며 1970년대에는 제 1형 당뇨병의 경우 연간 사망율이 60%를 넘었으나 최근에는 약 50%가 최소한 3년간 생존할 수 있을 정도로 생존율이 증가되었다¹⁶). 혈액투석 요법은 당뇨병 환자의 심혈관 합병증 때문에 복막투석보다는 좋지 않다. Marks³⁷) 보고로는 당뇨병성 신증으로 사망한 것은 8.9%인데, 저자들의 경우 13.2%로 좀더 많은 사망율을 나타내었다.

CAPD은 1982년 초까지만해도 일년 생존율이 약 20~50%이었으나 최근에는 80%까지 증가되어 당뇨병 신증 환자의 경우 가장 좋은 투석요법으로 제시되고 있다¹⁷). 신이식은 living-related donor가 있는 젊은 당뇨병성신증 환자에게는 가장 먼저 선택해야 할 방법으로 추천되고 있는 실정이다. 저자들의 경우 혈액투석 35.1%, CAPD 54.1%로 복막투석을 더 많이 시행하고 있으며, 사망율이 혈액투석 38.5%, 복막투석 40.0%로 차이가 없었다. 당뇨병성신증으로 인한 신장이식은 4예로써 모두 현재 생존해 있고, 앞으로 더 많은 예를 경험하여 계속 추구해볼 계획이다. 합병증의 발생을 좀더 빨리 발견하여 당뇨병의 적극적인 치료를 계속함으로써 당뇨병성신증을 감소시킬 수도 있을 것이다.

요 약

연구배경 : 투석이나 신이식 이전에는 신부전이 당뇨

병 환자 사망의 주 원인이 되었다. 최근에 당뇨병성 신부전이 증가하고 있어, 당뇨병 환자에서 신손상을 예방하려는 연구가 활발히 진행되고 있다. 이에 저자들은 당뇨병성신증의 임상적 경과와 문제점들을 알아보려고 하였다.

방법 : 연구대상은 1986년부터 1990년까지 5년간 전북 대학교 병원에 입원 치료 받은 722명의 당뇨병 환자중 추적관찰이 가능하였던 247명 환자 가운데서 Cowie 등³⁶)의 분류 방법으로 당뇨병을 분류하여 당뇨병성 신증으로 진단되었던 98명을 대상으로 당뇨병성신증 발생빈도, 당뇨병의 유형에 따른 신증 발생 빈도, 그리고 당뇨병성 신증시 고혈압과, 고지질혈의 유병율 및 신증의 임상경과등을 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

결과 : 총 247명 당뇨병 환자중 당뇨병이 50~60대 (59.5%)에서 가장 많았고, 제 1형 당뇨병은 29.2%, 제 2형 당뇨병은 70.9%으로, 이들중 39.7%에서 당뇨병성 신증이 관찰되었다. 당뇨병성 신증은 제 1형 당뇨병에서 55.6%, 제 2형 당뇨병에서 33.1%가 발생하여, 제 1형 당뇨병이 제 2형보다 높은 빈도를 나타내었다.

당뇨병 진단후 당뇨병성신증이 발생하기까지의 평균 유병기간은 제 1형이 16.5±9년이고, 제 2형은 9.5±5년이었다. 제 1형이 제 2형보다 신증 발생기간이 더 오래 걸린 것으로 나타났다.

당뇨병성 신증시 고혈압의 빈도는 78.6%이었고, 제 1형에서 고혈압의 빈도는 75%, 제 2형에서는 81.0%로써 제 2형에서 고혈압이 더 잘 발생하였다. 혈장 triglyceride와 cholesterol치는 제 1형 당뇨병성신증에서 제 2형보다 높은 경향을 보였으나 유의한 차이는 없었고, low density lipoprotein은 제 1형에서 높고 high density lipoprotein은 제 2형보다 낮았다.

당뇨병성신증에 동반된 망막증은 제 1형이 74.2%, 제 2형은 51.4%로서 제 2형보다 제 1형에서 높은 빈도를 보였다. 당뇨병성신증으로 말기신부전이 발생한 것은 제 1형은 26.4%, 제 2형은 10.4%로 제 1형이 2배 이상 높았다. 투석 치료과정에서 사망율은 혈액투석은 38.5%, CAPD은 40%로 투석의 방법상의 차이는 없었고, 전체 사망율은 13.3%이었다.

결론 : 이상의 연구를 통하여 당뇨병시 당뇨병성 신증으로의 발생은 제 1형 당뇨병에서 잘 발생하는 것으로 사료되고, 제 1형 당뇨병은 고혈압과 고지질혈증이 높은 빈도로 나타남을 알 수 있었으며, 따라서 적극적인

조기 진단 및 치료가 중요한 것으로 사료되었다.

Acknowledgement

The authors wish to thank Chang-Hoon Park, M. D. for data analysis and collection.

= Abstract =

A Study on Diabetic Nephropathy

Chong Y. Ha, M.D., Hyun C. Jhang, M.D.

Eun Y. Choi, M.D., Sung K. Pak, M.D.

Hong S. Baek, M.D. and Sung K. Kang, M.D.

Department of Internal Medicine, Chonbuk National University Medical School, Chonju, Korea

Background: About one-half of type 1 diabetics, develop renal failure in a mean of 20 years. Before the advent of dialysis and transplantation, renal failure was the leading cause of death in patients with diabetes. Even now, renal failure remains a major cause of death in diabetic patients. Extensive efforts are therefore being made to prevent kidney damage in diabetic patients. A major goal of physician working in this area has been to understand the natural history of diabetic nephropathy.

Methods: Among 722 patients with diabetes mellitus (DM) who were admitted to the Chonbuk National University Hospital during the period of 5 years from 1986 to 1990, 98 patients with diabetic nephropathy that were able to follow up were studied clinically concerning incidence of diabetic nephropathy, and prevalence of hyperlipidemia, hypertension, and clinical course in insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) and noninsulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM), respectively.

Results: In 247 cases of diabetic patient 59.5% was from 50 to 60 years old. Among them IDDM was 29.2%, NIDDM was 70.9%. Diabetic nephropathy developed in 55.6% of patient with IDDM, 33.1% of patients with NIDDM, suggesting IDDM may be more frequent than NIDDM in the development of diabetic nephropathy.

In distribution by age, 61.2% was in 50 to 60 years. During from onset of DM to diabetic nephropathy was 16.5±9years in IDDM, 9.5±5years in NIDDM. Especially 35% of diabetic nephropathy was occurred from 16 to 20 years in IDDM, 37.9% from 6 to 10 years in NIDDM, respectively. Frequency of hypertension as-

sociated with diabetic nephropathy was in 75.0% IDDM and 81.0% in NIDDM, respectively.

In laboratory finding values for plasma triglyceride, cholesterol and glucose showed no significant difference between IDDM and NIDDM. Frequency of diabetic retinopathy associated with diabetic nephropathy showed 74.2% in IDDM, and 51.4% in NIDDM, suggesting IDDM may be more frequent than that of NIDDM. Frequency of chronic renal failure after diabetic nephropathy was 26.4% in IDDM and 10.4% in NIDDM, suggesting IDDM may be twice as frequent as NIDDM. Mortality rate showed 38.5% in hemodialysis and 40% in continuous ambulatory peritoneal dialysis. Difference by dialysis method in the mortality rate was not significant. Overall mortality rate showed 13.3%.

Conclusion: These observation strongly indicate that diabetic nephropathy may be more frequent in IDDM and early diagnosis and treatment may be very important in IDDM.

Key Words: Insulin dependent diabetes, Insulin independent diabetes, Nephropathy

REFERENCES

- 1) Friedman EA: *Diabetic renal disease. In; Ellenberg M, Rifkin H, eds. Diabetes mellitus; Therapy and practice. New York, NY: Medical Examination Publishing Co Inc 759:7776, 1983*
- 2) Sugimoto T, Rosansky SJ: *The incidence of treated end-stage renal disease in the eastern united states; 1973-1979. Am J Public Health 74:14, 1984*
- 3) US Renal Data System. 1989 Annual Data Report. Bethesda, Md: *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases 1989*
- 4) Krolewski AS, Warram JH, Rand LI, Kahn CR: *Epidemiologic approach to the etiology of type I diabetes mellitus and its complication. N Engl J Med 317:1390, 1989*
- 5) Andersen AR, Christiansen JS, Andersen JK, Deckert T: *Diabetic nephropathy in type insulin dependent diabetes mellitus; An epidemiologic study. Diabetologia 25:496, 1983*
- 6) Retig B, Teutsch SM: *The incidence of end-stage renal diseases in type I and type II. Diabetes mellitus. Diabetic nephropathy 3:26, 1984*
- 7) Herman WH, Teutsch SM: *Kidney diseases associated with diabetes. In Harris MI, ed. Diabetes in America. National Diabetes Data Group;1985;14:1-*

31. Washington. DC; National institutes of Health Publication 85:1468
- 8) Mogensen CE: Renal function changes in diabetes. *Diabetes* 25 (Suppl 2):872, 1976
- 9) Osterby R, Gundersen HJG: Glomerular size and structure in diabetes mellitus, I; Early abnormalities. *Diabetologia* 11:225, 1975
- 10) Hostetter TH, Rennke HG, Brenner BM: The case for intrarenal hypertension in the initiation and progression of diabetic and other glomerulopathies. *Am J Med* 72:375, 1982
- 11) Anderson S, Brenner BM: Influence of antihypertensive therapy on development and progression of diabetic glomerulopathy. *Diabetes care* 11:846, 1988
- 12) Parving HH, Andersen AS, Smidt UM, Christensen JS, Oxenboll B, Svendsen PAA: Diabetic nephropathy and arterial hypertension; the effect of antihypertensive treatment. *Diabetes*. 32(Suppl 2):83, 1983
- 13) Chobanian AV: The 1988 report of the joint national committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Arch Int Med* 148: 1.23, 1988
- 14) 이태희 : 당뇨병성신증, 대한내과학회잡지 23:455, 1980
- 15) Jeseph VS, Fitzsimmons SC: The national history and epidemiology of diabetic nephropathy. *JAMA* 263:14, April 11, 1900
- 16) Reddi AS: Diabetic nephropathy. An update. *Arch Int Med* 150:Jan, 1990
- 17) Friedman EA: Diabetic nephropathy; Strategies in prevention and management. *Kidney Int* 21:780, 1982
- 18) Goldstein DA, Massry SG: Diabetic nephropathy; Clinical course and effect of hemodialysis. *Nephron* 20:286, 1978
- 19) Fabre J, Balant LP, Dayer PG: The kidney in maturity onset diabetes mellitus. A clinical study of 510 patients *Kidney Int* 21:730, 1982
- 20) Alluru SR, Rafael ACD: Diabetic nephropathy. *Arch Int Med* 150:31, 1990
- 21) Mogensen CE, Christensen CK: Predicting diabetic nephropathy in insulin dependent patients. *N Engl J Med* 311:89, 1984
- 22) Viberti GC, Bilous RW, Mackintosh D: Monitoring glomerular function in diabetic nephropathy; a prospective study. *Am J Med* 74:256, 1983
- 23) Mogensen CE, Osterby R, Gundersen HIG: Early functional and morphologic vascular renal consequences of the diabetic state. *Diabetologia* 17:71, 1979
- 24) Meyer TW, Anderson S, Brenner BM: Dietary protein intake and progressive glomerular sclerosis. The role of capillary hypertension and hyperperfusion in the progression of renal disease. *Ann Intern Med* 95:832, 1983
- 25) Zatz R, Dunn RB, Meyer TW, Aderson S, Rennke HG, Brenner BM: Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest* 77:1925, 1986
- 26) Krolewski AS, Canessa M, Warram JH: Predisposition to hypertension and susceptibility to renal disease in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 318:140, 1988
- 27) Seaquist ER, Goetz FC, Rich S, Barbosa J: Familial clustering of diabetic kidney disease. Evidence for genetic susceptibility of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 320:1161, 1989
- 28) Krolewski A, Tryggvason K, Warram JH, Leffel L, Housman D: Diabetic nephropathy and polymorphism in the gene coding for the alpha 1 chain of collagen IV. *Kidney Int* 37:510a, 1990
- 29) Mangili R, Bending JJ, Scott G, Li LK, Gupta A, Viberti GC: Increased sodium lithium counter-transport activity in red cells of patients with insulin dependent diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 318:146, 1988
- 30) Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna B: Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 317:350, 1987
- 31) Modan M, Halking H, Almong S: Hyperinsulinemia. A link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 75:809, 1985
- 32) Baum M: Insulin stimulates volume absorption in the rabbit proximal convoluted tubule. *J Clin Invest* 79: 1104, 1987
- 33) Rowe JW, Young JB, Minaker KL, Stevens AL, Pallotta J, Landsberg C: Effect of insulin and glucose infusion on sympathetic nervous system activity in normal man. *Diabetes* 30:219, 1981
- 34) Tuttle KR: The natural history of diabetic nephropathy; Seminars in nephropathy. 10:3, 184-193, May 1990
- 35) Viberti GC: Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin dependent diabetes mellitus. *Lancet* June 26, 1982

- 36) Rotter J, Rimoin D: *The genetics of diabetes. Hosp Pract* 22:79-188, 1987
- 37) Marks HH, Krall LP: *Onset, course, prognosis and mortality in diabetes mellitus. In Joslin's diabetes mellitus. 2nd ed edited by Marble a, White P, Bradley RF, Krall SP. Philadelphia, Lea and Febiger, p209, 1971*