

소아 연령에 발병한 당뇨병환자에서
만성합병증의 빈도 및 특성

연세대학교 대학원

의 학 과

유 은 경

소아 연령에 발병한 당뇨병 환자에서
만성합병증의 빈도 및 특성

지도교수 김 덕 희

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2002년 6월 일

연세대학교 대학원
의 학 과
유 은 경

유은경의 석사 학위논문을 인준함

심사위원_____인

심사위원_____인

심사위원_____인

연세대학교 대학원

2002년 6월 일

감사의 글

본 논문을 완성하기까지 항상 세심한 지도와 격려를 주신 김 덕희 교수님, 아낌없는 조언을 해주신 이 현철 교수님, 차 봉수 교수님, 안 철우 교수님께 깊은 감사를 드립니다. 또한 모든 안과 검진을 시행하여 주신 이 성철 교수님, 경동맥 초음파 및 자율신경 검사 진행에 많은 도움을 주신 당뇨병 센터 과 정영 선생님과 소아과 의국원 여러분께도 감사드립니다.

항상 변함없는 사랑으로 뒷바라지 해주시는 할머니, 부모님과 부족한 며느리를 언제나 너그러이 감싸주시는 시부모님께 감사드리며, 격려와 협조를 아끼지 않은 남편과 사랑하는 딸 지원과 기쁨을 함께 하고 싶습니다.

저자 씀

차 례

국문요약	1
I. 서론	5
II. 대상 및 방법	10
1. 연구대상	10
2. 연구방법	10
가. 미세알부민뇨 정량	11
나. 망막병증에 대한 검사	11
다. 신경병증에 대한 검사	11
(1) 신경전달속도	11
(2) 심혈관계 자율신경 기능검사	12
라. 경동맥 내막-중막 두께	13
마. 혈액검사	14
바. 통계학적 분석	14
III. 결과	16
1. 대상 환자들의 특성	16
2. 미세알부민뇨	17
3. 당뇨병성 망막증	19
4. 당뇨병성 신경병증	21
가.신경전달속도	21
나.심혈관계 자율신경 기능검사	24
5. 경동맥 내막-중막 두께	26
6. 혈청 지질 검사	29
IV. 고찰	31
V. 결론	41
참고문헌	42
영문요약	52

그림 차례

Fig 1. Prevalence of chronic complications in patients with childhood-onset diabetes mellitus	17
Fig 2. Frequencies of abnormal or borderline autonomic function	25

표 차례

Table 1. Clinical characteristics of diabetic patients	16
Table 2. Logistic regressions for microalbuminuria with age of onset, duration of diabetes and HbA1c as independent variables	18
Table 3. Logistic regressions for retinopathy with age of onset, duration of diabetes and HbA1c as independent variables	20
Table 4. Correlation coefficients of peripheral nerve conduction velocities	23
Table 5. Correlation coefficients of cardiovascular autonomic function tests	24
Table 6. Baseline characteristics of subjects in intima-media thickness test group	26
Table 7. Serum lipid profiles of diabetic subjects in intima-media thickness test group	27
Table 8. Intima-media thickness of diabetic and normal subjects	27
Table 9. Regression coefficients of intima-media thickness	28
Table 10. Serum lipid profiles of diabetic subjects	29
Table 11. Correlation coefficients between lipid profiles and clinical data	30

국문요약

소아 연령에 발병한 당뇨병 환자에서 만성 합병증의 빈도 및 특성

최근 당뇨병 치료의 발달로 당뇨병으로 인한 사망은 급성 합병증보다는 만성 합병증에 의한 경우가 대부분이며, 이러한 당뇨병의 만성 합병증들은 삶의 질을 심각하게 저하시키기도 한다. 본 연구에서는 소아연령에서 발병한 당뇨병 환자에서 만성 합병증의 동반 빈도 및 이에 영향을 미치는 인자를 알아보려고 하였다.

세브란스 병원에서 치료중인 8-28 (16.8 ± 4.4)세의 당뇨병 환자 163명 (남자 59명, 여자 104명)을 대상으로 망막검사를 시행하였고, 소변내 알부민을 정량 측정하였으며, 말초신경전달속도 및 심혈관계 자율신경기능 검사를 시행하였으며, 혈액에서 Lipoprotein(a) (Lp(a))와 총 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도지단백 (high density lipoprotein, HDL) 콜레스테롤, 저밀도지단백 (low density lipoprotein, LDL) 콜레스테롤, 당화혈색소를 측정하였다. 경동맥 내막-중막 두께(intima-media thickness, IMT)는 45명의 1형 및 9명의 2형 당뇨병 환자에서 측정하여 24명의 정상 청소년에서 측정한 값과 비교하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 163명중 141명 (87%)은 1형 당뇨병이었고 나머지 22명 (13%)은 2형 당뇨병이었다. 1형의 경우 8.7 ± 4.1 세에 발병하였고 평균 유병기간은 8.1 ± 3.4 년이었으며, 2형은 12.8 ± 1.5 세에 발병하였고 유병기간은 5.5 ± 3.9 년이었으며, 6개월 간격으로 3회 측정한 평균 당화혈색소는 1형과 2형에서 각각 9.4 ± 2.4 , $10.3 \pm 2.3\%$ 였다.
2. 임상적 알부민뇨를 포함한 미세알부민뇨는 1형의 14.2%에서, 2형의 22.7%에서 동반되었으며, 미세알부민뇨가 동반된 환자들의 평균 유병기간은 1형, 2형에서 각각 9.8 ± 4.9 (3.3-18.9)년, 7.4 ± 3.9 (2.3-11.2)년이었고, 유

병기간이 5년 이상이더라도 검사시 11세 미만에서는 미세알부민뇨가 동반되지 않았다. 1형 당뇨병에서 미세알부민뇨 및 알부민뇨는 유병기간이 길수록 ($p<0.01$), 발병연령이 높을수록 ($p<0.01$), 당화혈색소가 높을수록 ($p<0.05$) 많이 동반되었다.

3. 당뇨병성 망막증은 1형의 7.8% (8/102)에서 있었고, 2형의 33.3% (5/15)에서 동반되어 있었으며 1형에서 유병기간 7년 미만, 2형에서 9년 미만에서는 동반되지 않았고, 검사당시 연령 14세 미만에서는 관찰되지 않았다. 1형 당뇨병에서 망막증은 유병기간이 길수록 ($p<0.01$), 발병연령이 높을수록 ($p<0.01$) 자주 관찰되었다.

4. 1형 당뇨병에서 당화혈색소는 신경전달속도 지연의 의미있는 예측인자였고 ($n=126$, $p<0.05$), 1형과 2형 전체를 대상으로 하였을 때 자율신경기능 이상은 유병기간이 길수록 많이 나타났으나 ($n=93$, $p<0.05$), 당화혈색소와는 의미있는 상관관계를 보이지 않았다.

5. 좌측 및 우측 경동맥의 IMT는 2형 당뇨병 환자에서 정상 및 1형 당뇨병군 (우측 평균값 제외)에 비해 증가되어 있었으나, 1형 환자에서는 우측 최대값만 정상 대조군과 의미있는 차이를 보였으며, 당뇨병 및 대조군에서 IMT는 체질량지수가 높을수록 증가하였다.

6. 1형 과 2형 당뇨병에서 혈당 조절상태는 두 군간에 차이가 없었으나, 혈청 지질 검사상 총 콜레스테롤, 중성지방, LDL 콜레스테롤은 2형에서 더 높았으며, HDL 콜레스테롤은 2형에서 1형에 비해 감소되어 있었다. Lp(a)는 두 군간에 차이를 보이지 않았다.

이와 같이 소아연령에서 발병한 당뇨병환자에서 청소년 및 성인초기에 당뇨병의 만성합병증 및 그 위험인자들이 관찰되었으며, 당뇨병의 이환기간이 길수록, 혈당조절상태가 불량한 경우에 발생 가능성이 증가되었다. 1형 당뇨병에서 미세혈관 합병증의 위험은 발병연령이 높을수록 증가하였으며,

유병기간에 관계없이 사춘기 이전 연령에서는 관찰되지 않아, 사춘기가 합병증의 발생에 미치는 영향에 대해 향후 추가연구가 필요하며, 2형 당뇨병에서는 보다 조기에 합병증이 발생하는 경향을 보였으며 그 기전에 대한 추가연구가 필요하리라 사료된다.

핵심되는 말 : 당뇨병, 만성 합병증, 신증, 신경병증, 망막증, 자율신경병증, 경동맥 내막-중막 두께

소아 연령에 발병한 당뇨병 환자에서 만성 합병증의 빈도 및 특성

<지도교수 김덕희>

연세대학교 대학원 의학과

유 은 경

I. 서 론

소아연령에 발병된 당뇨병 환자는 당뇨병에 이환된 상태에서 평생을 살아야 하기 때문에 당뇨병성 신증, 망막증과 같은 미세혈관 합병증 및 신경병증과 대혈관 합병증 등 여러가지 만성합병증을 동반하게 되는 경우가 많다. 이러한 만성합병증들은 환자의 삶의 질을 심각하게 위협할 뿐 아니라 사망까지도 초래할 수 있으며, 또한 최근 당뇨병 치료의 발달로 당뇨병으로 인한 사망은 급성 대사성 합병증보다는 만성 합병증에 의한 경우가 대부분이다^{1,2)}. 성인 연령에서는 당뇨병 합병증에 관해서 많은 연구가 있었으나 소아 연령에서 발병된 당뇨병의 합병증에 관한 국내보고는 거의 없는 실정이다.

이러한 만성합병증의 가장 전형적인 병변은 망막과 신장의 미세혈관에서 발생하며 가장 중요한 인자인 고혈당에 의해 유발되는 비효소적 당화, 폴리올 경로, Diacylglycerol-Protein kinase C 활성화증가 및 세포 내 산화 스트레스 증가 등 여러 생화학적 경로를 통해 초기의 가역적인 변화를 거쳐 점차 비가역적으로 진행된다고 알려져 있으나, 관련 경로들의 구체적 연결고리나 최종적 공통경로는 아직 밝혀지지 않았다³⁾.

당뇨병성 신장합병증은 소아연령에서 발병한 당뇨병 환자의 30-50%에서 초래되는 것으로 보고되며^{1,3)} 발병 후 5년 이상 경과한 환자에서 연간 3% 정도씩 발생하여 15년 후에 최대로 발생하는 것으로 알려져 있으나⁴⁾, 발병 연령에 따라 차이가 있어 10세 이전에 당뇨병이 발병한 경우 비교적 늦게 발생하는 경향이 있으며 사춘기 이전의 유병 기간은 합병증의 발생과 무관하다는 보고도 있다^{5,6)}.

당뇨병성 망막증은 가장 흔한 만성합병증으로 발병 후 25-30년 후에는 90% 이상의 환자에서 망막에 병변을 동반하며, 증식성 망막증에 도달한 인슐린 의존형 당뇨병 환자의 40%에서 5년 이내에 실명하게 된다는 보고도 있어, 병변의 조기 발견 및 적절한 처치는 매우 중요하다^{7,8)}.

당뇨병성 신경병증은 말초 감각신경과 운동신경 뿐아니라 자율신경까지 포함하는 광범위한 이상소견을 나타내는 질환으로 환자의 삶의 질을 크게 위협하는 원인이 되며, 나아가서 족부궤양 및 괴저를 유발할 수 있고 당뇨병성 족부 병변은 비외상성 하지 절단 원인의 과반수를 차지한다⁹⁾. 검사 방법에 따라 차이가 있으나 청소년기 당뇨병 환자의 상당수에서 이미 이상소견이 동반되어 있으며, 특히 청소년기 당뇨병 환자의 7.7~28%에서 자율신경 기능이상¹⁰⁾이 동반되며 자율신경 기능이 정상인 경우와 비정상인 경우 8년 생존율이 각각 97%와 77%로 크게 차이가 있다는 보고도 있어¹¹⁾, 효율적인 선별검사의 필요성은 더욱 강조된다.

당뇨병 환자에서 경동맥 IMT는 2형 당뇨병 환자 및 심혈관계 위험인자를 갖는 환자들에서 동맥경화증으로 인한 대혈관 합병증의 위험을 예측할 수 있는 지표로서 많이 이용되고 있다¹²⁻¹⁴⁾. 그러나 1형 당뇨병 환자에서 이에 관한 보고는 많지 않으며 대부분 성인 환자를 대상으로 이루어진 경우로¹⁵⁾, 청소년기에 상당수의 당뇨병 환자에서 미세혈관 합병증이 발생하는 것으로 볼 때 청소년 당뇨병 환자를 대상으로 한 경동맥 IMT의 변화

에 관한 연구는 꼭 필요하다 하겠다.

Lp(a)는 저밀도지단백에 apo 지단백(a)가 결합된 거대입자로 apo 지단백(a)의 kringle이 plasminogen과 구조적 유사성을 가지며 직접 또는 응고계에 개입하여 동맥경화를 일으키는데 관여하는 물질로^{16,17)}, 인슐린 비의존형 당뇨병에서 Lp(a)가 증가된 경우 동맥경화성 심혈관 질환의 발생이 증가되는 것으로 보고되고 있으나¹⁸⁾, 1형 당뇨병 환자에서 연구된 결과는 거의 보고된 바 없다.

합병증의 발생은 혈당 조절 상태와 밀접한 관련을 가지며, 1993년 Diabetes Control and Complication Trial (DCCT)의 연구보고에 의하면 집중적 혈당 관리를 하였을 경우 고식적 혈당관리를 한 군에 비해 당뇨병성 망막증의 발생은 76%를, 기존의 망막 병변의 진행은 54%를 감소시켰으며, 알부민뇨의 발생은 54%에서, 임상적 신경합병증의 발생은 60%에서 감소시킨다고 하였다^{19,20)}.

그러나, 신장합병증을 동반한 1형 당뇨병 형제를 가진 당뇨병 환자의 83%에서 신장합병증이 있었으나, 신장합병증이 없는 1형 당뇨병 형제를 가진 당뇨병 환자의 17%에서만 신장합병증이 동반된다는 보고²¹⁾ 및 혈당 조절상태에 관계없이 50% 정도의 환자에서는 신장합병증이 발생하지 않는 점³⁾ 등으로 볼 때 고혈당에 의한 합병증의 발생에는 개개인의 유전적 요인이 상당한 영향을 미친다²²⁾.

이와 같이 당뇨병의 합병증은 유전성 및 발병시기에 따라 발생빈도 및 임상양상에 차이가 있어 임상연구 및 진료에 그 실태에 관한 국내 연구결과가 꼭 필요하나 아직 소아 및 청소년 연령에서 이에 관한 국내 연구보고가 미흡한 실정으로, 소아연령에 발병한 당뇨병 환자에서 만성합병증의 발생빈도 및 이에 영향을 미치는 인자를 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

II. 대상 및 방법

1. 연구대상

세브란스 병원 소아과에서 치료중인 8-28세의 당뇨병 환자 163명 (남자 59명, 여자 104명)을 대상으로 하였으며, 대상 환자들은 1형 당뇨병이 141명 (남자 51명, 여자 90명), 2형 당뇨병이 22명 (남자 8명, 여자 14명)이었다. 검사 당시 평균연령은 1형에서 16.6 ± 4.4 세, 2형에서 18.4 ± 4.3 세이었고, 당뇨병의 발병연령은 1형에서 8.7 ± 4.1 세, 2형에서 12.8 ± 1.5 세로, 평균 유병기간은 1형에서 8.1 ± 3.4 년, 2형에서 5.5 ± 3.9 년이었다.

1형 당뇨병 환자에서 처음 내원시 공복 C-peptide 농도는 64명 (45.4%)에서 0.6ng/ml 미만이었으며, 38명 (26.9%)에서는 공복시 C-peptide 농도는 0.6ng/ml 이상이었으나 식후 농도가 1.5ng/ml 미만이었고, 39명 (27.7%)에서는 발병시 C-peptide 농도는 정상이었으나 질병이 경과함에 따라 감소하였다. 2형 당뇨병 환자에서 처음 내원시 공복 C-peptide 농도는 모두 1.0ng/ml 이상이었고, 체질량지수는 $23.4 \pm 5.7 \text{ kg/m}^2$ 이었으며 ($n=13$), 합병증 검사시 체질량지수는 $24.3 \pm 4.5\text{kg/m}^2$ 이었다.

2. 연구방법

가. 미세알부민뇨 정량

무작위 요검사상 알부민/크레아티닌 비율이 0.02 이상이거나 12시간 모은 소변에서 알부민 배설량이 12mg 이상인 경우 3개월 이상 간격으로 다시 검사하여 알부민이 24시간당 30mg 이상 배설될 경우 미세알부민뇨로 진단하였으며, 검사 당일 급성 질환이 있거나 심한 운동을 하였을 때 또는 월

경중일 경우는 제외하였다.

나. 망막병증에 대한 검사

본원 안과에서 간접 검안경을 사용하여 안저 검진을 시행하였으며, 정도에 관계없이 망막증의 유무로 구분하였다.

다. 신경병증에 대한 검사

(1) 신경전달속도 (Nerve conduction velocity, NCV)

신경전달속도는 JAEGER사의 NEUROSCREEN[®]을 사용하여 우측 상·하지의 운동 및 감각신경 전달속도를 측정하였다. 운동신경은 정중신경 (팔꿈치-손목)과 비골신경 (무릎-발목)에서 검사하였으며, 감각신경은 정중신경 (엄지말단부-손목)과 비복신경 (비복근-외측복사)에서 전달 속도와 감각전위 진폭 (Sensory potential amplitude, SPA)를 측정하였다²³⁾. 세브란스 병원 당뇨병센터에서 14-84세의 정상인 242명을 대상으로 얻은 정상치와 비교하여 한가지 이상의 항목이 비정상 소견을 보일 경우 신경전달속도가 지연된 것으로 간주하였다.

(2) 심혈관계 자율신경 기능검사

아래와 같이 4개 항목에 대하여 검사를 시행하여 한가지 이상의 항목이 비정상 소견을 보이거나 두 가지 이상의 항목이 경계역에 해당하는 경우 자율신경계 합병증이 동반된 것으로 판정하였다²⁴⁾. Ewing 등²⁴⁾에 의해 기술된 방법에는 5분간의 지속적 악력 운동시 이완기 혈압의 변화를 측정하는 항목이 포함되어 있으나, 환자 협조가 어려워 본 연구에는 포함시키지 않았다.

(가) 발살바 동작시 R-R 간격의 변화 (발살바 비)

수는 혈압계에 mouth piece를 연결하여 15초간 40mmHg의 압력으로

로 숨을 내쉬게 한 다음 1분간 휴식하고 다시 15초간 내쉬는 동작을 3회 반복하면서 심전도를 기록하여 R-R간격의 변화를 측정하여, 최대 R-R 간격과 최소 R-R 간격의 비가 1.21 이상인 경우를 정상, 1.11-1.20을 경계역, 1.10 이하를 비정상으로 보았다.

(나) 심호흡시 심박수의 변화

심전도를 기록하면서 5초간 숨을 깊이 들이쉬고 5초간 길게 내쉬는 동작을 6회 반복하여, 최대 심박수와 최소 심박수의 차이가 15 이상이면 정상, 11-14는 경계역, 10 이하는 비정상으로 보았다.

(다) 기립시 R-R 간격의 변화 (30:15 ratio)

누운 자세에서 5분간 안정을 취한 후 갑자기 일어설 때 30번째 맥박 부근의 최대 R-R 간격과 15번째 맥박 부근의 최소 R-R 간격의 비를 구하여, 1.04 이상을 정상, 1.01-1.03을 경계역, 1.00 이하를 비정상으로 간주하였다.

(라) 기립성 저혈압

누운 자세에서 5분간 안정을 취한 후 혈압을 측정하고 갑자기 일어설 때 혈압을 측정하여 수축기 혈압의 강하가 10 이하일 경우를 정상, 10-29를 경계역, 30 이상을 비정상으로 간주하였다.

라. 경동맥 내막-중막 두께 (Intima-media thickness, IMT)

10-23세의 당뇨병 환자 54명 (남자 20명, 여자 34명)과 10-21세의 정상 청소년 24명 (남자 12명, 여자 12명)에서 경동맥의 내막-중막 두께를 측정하였다. IMT의 측정은 Aloka사의 SSD-2000으로 7.5MHz linear transducer를 사용하여 숙련된 1명의 검사자가 시행하였고, 1주일 이상의 간격을 두고 2회 판독하여 그 평균값을 사용하였다. 평균 IMT는 경동맥 분지부를 중심으로 1cm 상방과 하방에서 측정하여 평균값을 구하였으며,

세 값 중 가장 높은 값을 최대 IMT로 정의하였다. 2회 판독치 간의 오차는 각각 좌측 평균값 $6.4 \pm 5.0\%$, 좌측 최대값 $7.3 \pm 5.1\%$, 우측 평균값 $6.7 \pm 5.2\%$, 우측 최대값 $7.5 \pm 6.0\%$ 이었다. 당뇨병 54명 중 1형 당뇨병은 45명, 2형 당뇨병이 9명이었으며, 평균 유병기간은 각각 7.4 ± 2.6 년, 5.3 ± 3.9 년이었다.

마. 혈액검사

밤동안 금식 후 아침 공복에 채혈한 혈액에서 당화혈색소, 총 콜레스테롤, 중성지방, HDL 콜레스테롤, Lp(a)를 측정하였고, LDL 콜레스테롤은 Friedewald 공식²⁵⁾을 이용하여 다음과 같이 계산하였다(단위 : mg/dl).

$$\text{LDL 콜레스테롤} = \text{총 콜레스테롤} - \text{HDL 콜레스테롤} - \text{중성지방}/5$$

바. 통계학적 분석

검사 결과는 평균±표준편차로 표시하였고 두 군간의 특성 비교는 연속형 변수의 경우 Student's t-test를 사용하였고 명목변수간의 비교는 χ^2 -test를 사용하였다. 또한 합병증의 발생에 영향을 미치는 인자를 파악하기 위하여 각 합병증의 유무를 종속변수로 하여 로지스틱 회귀분석을 시행하였고 결과는 odds ratio (95% 신뢰구간) 및 그에 대한 p 값으로 표시하였으며, 신경전달속도, IMT 및 혈청 지질 농도와 임상적 특성간의 관계를 알아보기 위하여 Pearson 상관분석 및 다중 선형 회귀분석을 시행하였다.

III. 결 과

1. 대상 환자들의 특성

163명중 1형 당뇨병은 141명 (87%), 2형 당뇨병은 22명 (13%)이었다. 검사 당시 연령은 두 군간에 의미있는 차이가 없었으나, 당뇨병의 발병연령은 1형에 비해 2형에서 더 높았으며, 유병기간은 1형에서 더 길었다. 체질량지수는 2형에서 더 높았으며, 수축기 및 이완기 혈압은 두 군간에 차이를 보이지 않았다. 최근 1년간 6개월 간격으로 3회씩 측정한 평균 당화혈색소는 1형, 2형에서 각각 9.4 ± 2.4 , $10.3\pm 2.3\%$ 로 두 군간에 차이를 보이지 않았다.

Table 1. Clinical characteristics of diabetic patients.

	Type 1	Type 2	Total	p value*
N (M:F)	141(51:90)	22 (8:14)	163(59:104)	
Age (yrs)	16.6 \pm 4.4	18.4 \pm 4.3	16.8 \pm 4.4	0.06
Age of onset (yrs)	8.7 \pm 4.1	12.8 \pm 1.5	9.3 \pm 4.1	<0.001
Duration (yrs)	8.1 \pm 3.4	5.5 \pm 3.9	7.7 \pm 3.6	0.001
BMI (kg/m ²)	20.8 \pm 4.5	24.3 \pm 3.1	21.3 \pm 3.5	<0.001
SBP (mmHg)	113.1 \pm 16.8	114.6 \pm 9.8	113.3 \pm 15.9	0.70
DBP (mmHg)	71.6 \pm 10.1	72.1 \pm 9.8	71.6 \pm 10.0	0.81
HbA1c (%) [†]	9.4 \pm 2.4	10.3 \pm 2.3	9.5 \pm 2.4	0.10

*between type 1 and type 2, [†]mean values of recent 3 tests at 6-month intervals, BMI: body mass index, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure

2. 미세알부민뇨

임상적 알부민뇨를 포함한 미세알부민뇨는 1형의 14.2% (20/141)에서, 2형의 22.7% (5/22)에서 동반되어 있었으며, 이들 중 1형 4명 (2.8%), 2형 1명 (4.5%)에서는 이미 임상적 알부민뇨기에 도달해 있었다 (Fig 1). 1형과 2형에서 미세알부민뇨가 동반된 환자들의 평균 유병기간은 각각 9.8 ± 4.9 (3.3~18.9)년, 7.4 ± 3.9 (2.3~11.2)년이었고 평균연령은 각각 20.0 ± 3.9 (11.3~28.4)세, 20.4 ± 3.6 (15.2~23.5)세였다. 1형 당뇨병 환자를 대상으로 신장 합병증의 유무를 종속변수로 하여 시행한 로지스틱 회귀분석 결과, 유병기간, 발병연령 및 당화혈색소가 의미있는 예측인자로 나타났으나, 2형 당뇨병 환자에서는 세 변수 모두 의미있는 상관관계를 보이지 않았다 (Table 2).

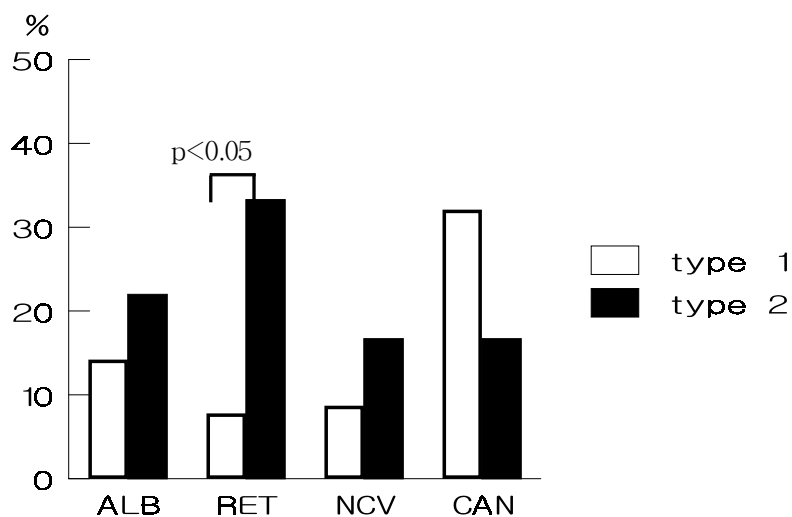


Fig 1. Prevalence of chronic complications in patients with childhood-onset diabetes mellitus.

ALB : microalbuminuria, RET : retinopathy, NCV : abnormal nerve conduction velocity, CAN : cardiovascular autonomic neuropathy

Table 2. Logistic regressions for microalbuminuria with age of onset, duration of diabetes and HbA1c as independent variables.

	Type 1 DM		Type 2 DM	
	Odds ratio (95% CI)	p value	Odds ratio (95% CI)	p value
Onset age	1.206 (1.042 - 1.396)	0.012	1.149 (0.514 - 2.570)	0.735
Duration	1.269 (1.090 - 1.478)	0.002	1.146 (0.860 - 1.527)	0.352
HbA1c	1.225 (1.002 - 1.497)	0.048	1.293 (0.758 - 2.208)	0.346

3. 당뇨병성 망막증

당뇨병성 망막증 (n=118)은 1형의 7.8% (8/102), 2형의 33.3% (5/15)에서 동반되어, 1형보다 2형에서 망막증의 빈도가 더 높았다 (Fig 1). 1형과 2형에서 망막증이 동반되었던 환자들의 유병기간은 각각 12.6±3.1 (9.8~18.9)년, 10.7±2.4 (7.3~13.9)년이었고 검사 당시 연령은 23.2±5.3 (14.0~28.4)세, 23.6±3.1 (20.0~28.6)세였다.

전체 환자를 대상으로 시행한 로지스틱 회귀분석 결과, 미세알부민뇨 (OR=5.865(1.198-28.70), p<0.01), 유병기간 (OR=1.626(1.206-2.193), p<0.01), 및 발병연령 (OR=1.346(1.056-1.716), p<0.01)이 망막증의 예측인자로 나타났으며 미세알부민뇨를 변수에서 제외하였을 경우는 당화혈색소도 의미있는 예측인자로 나타났다(OR=1.337(1.005-1.775), p<0.05). 그러나 1형 환자만을 대상으로 분석한 경우, 망막증은 유병기간이 길수록, 발병연령이 높을수록 많이 발병하였으나, 당화혈색소와는 의미있는 상관관계를 보이지 않았으며, 2형 환자만을 대상으로 분석한 경우, 세 변수 모두 의미있는 상관관계를 보이지 않았다 (Table 3). 2형에서 망막증이 있는 군과

없는 군으로 나누어 비교하였을 때, 망막증이 있는 군에서 유병기간과 검사당시 연령은 더 많았으나 ($p < 0.01$), 당화혈색소는 두 군간에 차이가 없었다.

Table 3. Logistic regressions for retinopathy with age of onset, duration of diabetes and HbA1c as independent variables.

	Type 1 DM		Type 2 DM	
	Odds ratio (95% CI)	p value	Odds ratio (95% CI)	p value
Onset age	1.661 (1.236 - 2.232)	0.001	1.953 (0.288 - 13.23)	0.493
Duration	1.313 (1.019 - 1.692)	0.036	1.839 (0.871 - 3.882)	0.110
HbA1c	1.257 (0.905 - 1.747)	0.173	1.195 (0.616 - 2.316)	0.598

4. 당뇨병성 신경병증

가. 신경전달속도

신경전달속도는 1형의 8.7% (11/126), 2형의 16.7% (3/18)에서 지연되어 빈도에 있어서 두 군간에 의미있는 차이는 없었다 (Fig 1). 신경전달속도 지연의 유무를 종속변수로 하고, 발병연령, 유병기간 및 평균 당화혈색소를 독립변수로 하여 로지스틱 회귀분석을 각각 시행한 결과 1형에서는 당화혈색소가 유의한 영향인자였으며 ($OR=1.623(1.227\sim 2.145)$, $p < 0.01$), 2형에서는 세 변수 모두 유의한 영향을 미치지 않았다.

(1) 운동신경

(가) 정중신경 (팔꿈치-손목) 전달속도

정중신경 (팔꿈치-손목)의 NCV는 1형에서는 당화혈색소가 높을수록 감소

하였으나 유병기간 및 연령과는 의미있는 상관관계를 보이지 않았으며, 2형에서는 당화혈색소가 높을수록, 유병기간이 길수록, 연령이 높을수록 감소하였다 (Table 4).

(나) 비골신경 (무릎-발목) 전달속도

비골신경 (무릎-발목)의 NCV는 1형에서는 당화혈색소가 높을수록, 연령이 많을수록 감소하였으나 유병기간과는 의미있는 상관관계를 보이지 않았으며, 2형에서는 당화혈색소가 높을수록 감소하였으나, 유병기간 및 연령과는 의미있는 상관관계를 보이지 않았다 (Table 4).

(2) 감각신경

(가) 정중신경 (엄지말단부-손목) 전달 속도

정중신경 (엄지말단부-손목) NCV는 1형에서는 당화혈색소가 높을수록 감소하였으나 유병기간 및 연령과는 의미있는 상관관계를 보이지 않았으며, 2형에서는 당화혈색소, 유병기간 및 연령과 의미있는 상관관계를 보이지 않았다 (Table 4).

(나) 정중신경 (엄지말단부-손목) 감각전위 진폭 (SPA)

정중신경 (엄지말단부-손목) SPA는 1형에서는 당화혈색소가 높을수록 감소하였으나 연령 및 유병기간과는 의미있는 상관관계를 보이지 않았으며, 2형에서는 유병기간이 길수록, 연령이 높을수록 SPA는 감소하였다 (Table 4).

(다) 비복신경 (비복근-외측복사) 전달속도

비복신경 (비복근-외측복사) NCV는 1형에서는 당화혈색소가 높을수록, 연령이 많을수록 감소하였으며, 2형에서는 의미있는 상관관계를 보이지 않았다 (Table 4).

(라) 비복신경 (비복근-외측복사) SPA

비복신경 (비복근-외측복사) SPA는 1형, 2형 모두에서 당화혈색소가 높

을수록 감소하였으나 발병연령 및 유병기간과는 의미있는 상관관계를 보이지 않았다 (Table 4).

Table 4. Correlation coefficients of peripheral nerve conduction velocities.

	Type 1 DM			Type 2 DM		
	Age	Duration	HbA1c	Age	Duration	HbA1c
Median motor NCV	-0.05	-0.14	-0.56*	-0.58*	-0.62*	-0.63*
Peroneal NCV	-0.27*	-0.13	-0.56*	-0.31	-0.36	-0.66*
Median sensory NCV	0.16	-0.04	-0.34*	-0.32	-0.42	0.02
Median SPA	-0.09	-0.13	-0.25*	-0.50*	-0.48*	0.04
Sural NCV	-0.26*	-0.06	-0.45*	-0.11	-0.10	-0.28
Sural SPA	-0.04	0.08	-0.26*	-0.37	-0.42	-0.72*

*p<0.01, †p<0.05, NCV: nerve conduction velocity, SPA: sensory potential amplitude

나. 심혈관계 자율신경 기능검사

자율신경 기능검사상 이상소견은 1형의 32.1% (26/81)에서, 2형의 16.7% (2/12)에서 나타나 빈도에 있어서 두 군간에 의미있는 차이는 보이지 않았다 (Fig 1). 1형과 2형 전체를 대상으로 시행한 로지스틱 회귀분석상, 유병기간만이 유의한 예측인자로 나타났으며 (OR=1.223(1.041-1.437), p<0.05), 1형 또는 2형 각각을 대상으로 하였을 경우는 모두 유의하지 않았다. 상관분석상에서는 1형에서 발살바 비와 유병기간 간에 의미있는 상관관계가 있었으며, 2형에서는 발살바 비와 연령, 기립성 저혈압과 유병기간 간에 의미있는 상관관계가 관찰되었다 (Table 5).

Table 5. Correlation coefficients of cardiovascular autonomic function tests.

	type 1 DM			type 2 DM		
	Age	Duration	HbA1c	Age	Duration	HbA1c
VR	-0.14	-0.29*	-0.04	-0.75*	-0.56	-0.49
DB	-0.18	0.00	0.03	-0.21	-0.13	-0.27
ST	0.02	-0.01	-0.14	-0.36	-0.14	-0.33
OH	-0.08	-0.17	-0.11	0.41	0.71*	0.56

*p<0.05, VR: valsalva ratio, DB: heart rate variability on deep breathing, ST: heart rate variability on standing, OH: orthostatic hypotension

자율신경 검사항목 중 발살바 비는 30.6% (22/72)의 환자에서, 심호흡시 심박수의 변화는 40% (36/90)의 환자에서 경계역 또는 이상소견을 보인 반면, 기립시 심박수 변화 및 혈압변화는 각각 13.2% (12/91), 13.2% (12/91)에서 경계역 또는 이상소견을 보였다 (Fig 2). 또한 각 항목들을 독립변수로, 자율신경 기능검사의 이상 유무를 종속변수로 하여 시행한 로지스틱 회귀분석상, 발살바 비와 심호흡시 심박수의 변화는 의미있는 영향 인자로 나타났으나 (p<0.01), 기립시 심박수 변화 및 기립성 저혈압은 결과에 의미있는 영향을 미치지 않은 것으로 나타났다.

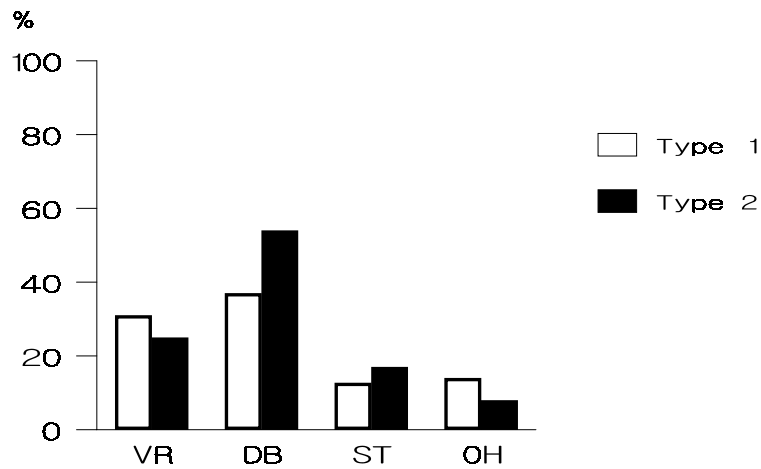


Fig 2. Frequencies of abnormal or borderline autonomic function.
 VR: valsalva ratio, DB: heart rate variability on deep breathing,
 ST: heart rate variability on standing, OH: orthostatic hypotension

5. 경동맥 내막-중막 두께

대상 환자들은 1형 당뇨병 45명, 2형 당뇨병 9명, 정상 대조군 24명으로, 연령 및 혈압은 세 군간에 의미있는 차이를 보이지 않았으나, 체질량지수는 2형에서 1형 및 대조군에 비해 유의하게 높았다 (Table 6). 1형 당뇨병에서 2형에 비해 유병기간이 더 길었으며, HDL 콜레스테롤은 2형에서 더 낮았고, 총 콜레스테롤, 중성지방, LDL 콜레스테롤 및 당화혈색소는 두 군간에 차이를 보이지 않았다 (Table 7).

Table 6. Baseline characteristics of subjects in intima-media thickness test group.

	Type 1 DM	Type 2 DM	Total	Control
N (M:F)	45 (14:31)	9 (6:3)	54 (20:34)	24 (12:12)
Age (yrs)	16.2±3.5	18.7 ±4.3	16.6 ±3.7	15.9 ±3.4
BMI (kg/m ²)	21.0±3.0	26.5 ±5.2*	21.9 ±3.8	20.9 ±3.2
SBP (mmHg)	114.6±14.7	117.2 ±12.8	115.2 ±14.0	115.1 ±13.5
DBP (mmHg)	71.7±9.2	70.2 ±13.7	71.8 ±9.7	72.3 ±9.0

*p<0.01 vs type 1 and control group, BMI: body mass index, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure

경동맥의 IMT는 2형 당뇨병 환자에서 좌측 및 우측 평균값과 최대값 모두 대조군에 비해 증가되어 있었고, 좌측 평균값, 최대값 및 우측 최대값이 1형 당뇨병에 비해 증가되어 있었으나, 1형 당뇨병 환자에서는 우측 최대값만 대조군과 유의한 차이를 보였다 (Table 8).

Table 7. Serum lipid profiles of diabetic subjects in intima-media thickness test group.

	Type 1 DM	Type 2 DM
Duration (yrs)	7.4 ±2.6	5.3 ±3.9*
Total cholesterol (mg/dL)	182.2 ±31.7	190.4 ±53.1
Triglyceride (mg/dL)	91.9 ±42.7	116.9 ±54.5
HDL-cholesterol (mg/dL)	61.8 ±13.8	51.4 ±13.2*
LDL-cholesterol (mg/dL)	102.1 ±26.2	115.6 ±44.2
Lipoprotein(a) (mg/dL)	21.4 ±21.4	13.7 ±7.9
HbA1c (%)	9.6 ±2.8	9.8 ±2.3

*p<0.05

Table 8. Intima-media thickness of diabetic and normal subjects.

	Type 1 DM	Type 2 DM	Control
Lt. mean IMT	0.37 ±0.06*	0.44 ±0.10 [‡]	0.36 ±0.04
Lt. max IMT	0.41 ±0.07*	0.49 ±0.10 [‡]	0.39 ±0.05
Rt. mean IMT	0.36 ±0.05	0.40 ±0.08 [‡]	0.35 ±0.03
Rt. max IMT	0.41 ±0.06* [‡]	0.46 ±0.12 [‡]	0.38 ±0.04

*p<0.05 between type 1 and type 2, [‡]p<0.05 between type 1 and control,

[‡]p<0.05 between type 2 and control, max: maximum

당뇨군 및 대조군 전체를 대상으로 하여 각 IMT 측정값을 종속변수로, 체질량지수, 수축기 및 이완기 혈압, 연령을 독립변수로 하여 다중 선형 회귀분석을 시행한 결과, 체질량지수만 IMT에 영향을 미치는 인자로 나타났다 (Table 9).

Table 9. Regression coefficients of intima-media thickness.

	Age	BMI	SBP	DBP
Lt. mean IMT	-0.066	0.539*	-0.165	-0.123
Lt. max IMT	-0.067	0.509*	-0.188	-0.108
Rt. mean IMT	-0.016	0.323*	-0.099	0.046
Rt. max IMT	0.030	0.318*	-0.145	0.077

*p<0.01, [‡]p<0.05, BMI: body mass index, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure

1형 당뇨병에서는 유병기간, 당화혈색소, 혈청 지질 모두 IMT와 의미있는 상관관계를 보이지 못하였으나, 2형 당뇨병 환자만을 대상으로 하였을 경

우 총 콜레스테롤 및 LDL 콜레스테롤과 우측 평균 IMT간에, 그리고 총 콜레스테롤, 중성지방 및 LDL 콜레스테롤과 우측 최대 IMT간에 의미있는 상관관계를 보였다 ($p<0.05$).

6. 혈청 지질 검사

1형 과 2형 당뇨병에서 혈당 조절상태는 두 군간에 차이가 없었으나, 혈청 지질 검사상 총 콜레스테롤, 중성지방, LDL 콜레스테롤은 2형에서 더 높았으며, HDL 콜레스테롤은 2형에서 더 낮았다. Lp(a)는 두 군간에 차이를 보이지 않았다 (Table 10).

1형 당뇨병 환자에서는 총 콜레스테롤, 중성지방 및 LDL 콜레스테롤은 당화혈색소와 양의 상관관계를 보였으며 ($p<0.01$), LDL 콜레스테롤은 이완기 혈압과 양의 상관관계를 보였다 ($p<0.05$). 2형 당뇨병에서는 총 콜레스테롤과 당화혈색소 및 이완기 혈압간에, 그리고 LDL 콜레스테롤과 이완기 혈압간에 양의 상관관계가 나타났다 ($p<0.05$) (Table 11).

Table 10. Serum lipid profiles of diabetic subjects.

	Type 1 DM				Type 2 DM			
	BMI	HbA1c	SBP	DBP	BMI	HbA1c	SBP	DBP
TC	0.09	0.36*	-0.99	0.03	0.00	0.47 [†]	0.15	0.56 [†]
TG	0.11	0.28*	0.01	0.07	-0.03	0.14	-0.11	0.14
HDL-C	0.00	-0.13	-0.12	-0.07	-0.19	-0.17	0.27	0.24
LDL-C	0.16	0.39*	0.03	0.21 [†]	0.45	0.48	-0.10	0.54 [†]
Lp(a)	0.10	0.11	-0.06	-0.14	-0.06	0.04	-0.10	-0.01

[†] $p<0.05$ between type 1 and type 2, * $p<0.01$ between type 1 and type 2

Table 11. Correlation coefficients between lipid profiles and clinical data.

	Type 1 DM	Type 2 DM
Total cholesterol (mg/dL)	178.9±32.0 [†]	197.2±40.0
Triglyceride (mg/dL)	91.8±50.2 [*]	163.0±134.9
HDL-cholesterol (mg/dL)	61.2±13.2 [*]	47.1±11.7
LDL-cholesterol (mg/dL)	99.2±26.5 [*]	117.4±34.2
Lipoprotein(a) (mg/dL)	22.3±19.8	17.3±13.7

p<0.01, [†] p<0.05, BMI : body mass index, SBP : systolic blood pressure, DBP : diastolic blood pressure, TC : total cholesterol, TG : triglyceride, HDL-C : HDL cholesterol, LDL-C : LDL cholesterol, Lp(a) : lipoprotein(a)

IV. 고찰

소아 연령에 발병한 당뇨병은 성인기에 여러 가지 만성합병증들을 초래하여 장애 또는 조기 사망에 이르게 하는 원인이 될 수 있으며, 또한 최근 당뇨병 치료의 발달로 당뇨병으로 인한 사망은 급성 대사성 합병증보다는 만성합병증에 의한 경우가 대부분이다^{1,2)}.

만성합병증으로 인한 심각한 임상 증상은 대개 발병 후 15~30년 경과한 후에 나타나나, 이로 인한 초기 징후는 청소년기에 이미 나타날 수 있으며, 엄격한 혈당조절과 함께 조기에 이와 같은 소견들을 발견하여 적절히 대처할 경우 합병증으로 인한 심각한 후유증 및 장애를 상당부분 예방하거나 지연시킬 수 있음은 몇몇 대규모 역학조사를 통하여 이미 보고된 바 있다^{19,20)}.

최근 소아 및 청소년에서 2형 당뇨병의 발생이 급증하면서 이에 대한 관심이 집중되고 있으며²⁶⁾, 본 연구에서는 검사 대상 중 13%의 환아가 2형 당뇨병으로, 유병기간은 1형에 비해 더 짧았지만 합병증의 빈도는 유사하거나 더 높아, 2형에서 보다 조기에 만성합병증이 동반될 수 있음을 시사하였는데, 2형 당뇨병에서는 임상적 진단 이전 이미 상당기간 고혈당이 지속되었을 수 있음을 고려하여 조기에 합병증에 대한 선별 검사를 시행하여야 할 것이다²⁶⁾.

지속적인 미세알부민뇨는 임상적 알부민뇨 및 심혈관계 합병증의 발생을 예견할 수 있는 중요한 소견이나²⁷⁾, 모든 환자에서 알부민뇨가 계속 진행하는 것은 아니며, 5~50%의 환자에서 일시적 또는 간헐적 미세알부민뇨를 보일 수 있다는 점을 염두에 두고 장기적인 안지오텐신 전환효소 억제제 투여 시작을 결정하여야 한다²⁸⁻³¹⁾. 당뇨병의 이환기간이 5~10년 이상인 청소년 및 젊은 성인의 10~20%에서 미세알부민뇨가 동반된다고 보고

되며²⁸⁻³⁰⁾, 본 연구에서도 임상적 알부민뇨의 빈도는 1형, 2형 모두에서 5% 미만이었으나, 미세알부민뇨는 각각 14.2%, 22.7%에서 나타났다.

일반적으로 유병기간 5년 미만인 환자에서는 미세알부민뇨가 거의 나타나지 않는 것으로 알려져 있으나 5년 미만에서도 일부에서 나타날 수 있다는 보고가 있으며^{32,33)}, 본 연구에서도 1형과 2형에서 각각 3.3년(17.7세 발병), 2.3년(16.1세 발병)의 유병기간을 가진 환자에서도 지속적 미세알부민뇨가 관찰되었다. 그러나 1형 당뇨병에서 유병기간 5년 이내에 나타는 미세알부민뇨는 일시적이거나 가역적일 가능성이 보다 높다는 보고도 있어³²⁾ 그 의의에 관해서는 추가 검증이 필요하리라 생각된다.

사춘기가 합병증의 발생에 미치는 영향에 관하여, 당뇨병 실험동물에서 사춘기에 도달하면 신장내 transforming growth factor- β 1의 발현이 증가되며³⁴⁾, 성호르몬 분비 증가로 인해 폴리올 대사산물 축적과 콜라겐 cross-linking 및 혈관투과도 증가와 같은 당뇨병 합병증과 관련된 변화가 나타난다는 보고가 있으나³⁵⁾, 그 정확한 기전은 아직 밝혀지지 않았다.

본 연구에서는 환자들의 사춘기 징후가 시작된 시기에 관한 정확한 정보를 얻을 수 없어 이에 대한 연구는 시행하지 못하였는데, 기존의 연구에 따르면 사춘기 이후 유병기간이 길수록 미세알부민뇨의 빈도가 증가하며³⁶⁾ 사춘기 이전의 유병기간은 합병증의 발생에 거의 영향을 미치지 못하며 사춘기 이후의 유병기간이 합병증의 발생을 예측하는 유용한 지표라는 보고도 있어⁶⁾, 사춘기가 합병증의 발생에 중요한 역할을 하는 것은 더 이상 논란의 여지가 없는 것으로 사료되나, 사춘기 이전의 유병기간 또한 합병증의 발생에 영향을 미친다는 견해가 일반적이다²⁸⁾.

또한 당뇨병의 이환기간이 5년 이상이라도 사춘기 연령에 이르기 전에는 미세알부민뇨가 거의 나타나지 않다가 사춘기에 들어서면서 그 빈도가 급격히 증가하는 것으로 보고되며^{29,33)} 본 연구에서도 1형과 2형에서 미세

알부민뇨를 보인 가장 어린 연령은 각각 11.3세, 15.2세로 나타나, 사춘기 연령에 발병한 환자에서는 유병기간이 2년 이상 경과하면 정기적인 소변 알부민 정량검사를 시행하는 것이 바람직하리라 사료된다. 본 연구에서 1형에서는 유병기간과 당화혈색소 농도가 미세알부민뇨의 발생에 독립적인 영향인자로 증명되었으며, 발병연령이 높을수록, 즉 사춘기 이전에 발병한 경우보다 사춘기 연령에 발병한 경우 합병증이 보다 잘 발생하여 기존의 보고^{5,6,19,20)}와 일치하는 결과를 보였으나, 2형에서는 대상 환자군의 수가 작아 의미있는 결과를 도출할 수 없었다.

당뇨병성 망막증은 가장 흔한 만성합병증으로 발병 후 25~30년 후에는 90% 이상의 환자에서 망막에 병변을 동반하는 것으로 보고된다. 당뇨병성 망막증의 초기 소견을 객관적이고 정밀하게 진단하기 위해서는 형광 혈관 조영술 또는 안저촬영을 시행하여야 하나²⁸⁾ 현실적으로 모든 환자에 적용하기는 어렵고, 임상적인 중재를 필요로 하는 망막증을 검출하기 위한 1차 선별검사로는 간접검안경 검사가 적절하다고 판단되어 본 연구에서는 동공을 산동시킨 후 간접검안경을 이용한 안저 검진을 시행하고 필요시 형광 혈관조영술을 시행하였다.

망막증 또한 전체를 대상으로 하였을 때는 기존의 보고^{19,20)}와 일치되는 소견으로 유병기간 및 발병연령에 비례하여 빈도가 증가하였으며, 당화혈색소와도 의미있는 인과관계를 보였으나, 대상 환자군의 수가 충분하지 않아 1형 및 2형 각각의 군에 대하여는 통계적으로 만족스러운 결과를 얻지 못한 것으로 사료된다.

성장호르몬 결핍증이 동반된 당뇨병 환자에서는 심한 망막병변이 동반되지 않으며³⁷⁾, 사춘기 이전에 발병한 경우 비증식성 망막증이 보다 늦게 발생하고³⁸⁾, 사춘기 이후의 유병기간이 망막증 발생에 보다 중요한 영향인자라는 보고³⁹⁾와 같이 본 연구에서도 망막증은 발병연령이 높을수록 잘 나타

났고, 유병기간이 5년 이상이더라도 14세 이전에서는 나타나지 않았다. 또한 당뇨병성 망막증은 미세알부민뇨와 달리 사춘기 이전의 환자에서도 빈도는 낮으나 보고되었으며^{40,41)}, 본 연구에서도 기존의 보고와 같이 망막촬영을 시행하여 미세한 변화까지 관독하였다면 사춘기 이전의 환자에서도 망막증이 나타났을 가능성을 배제할 수 없을 것이다.

그러나 기존의 보고와는 달리 12세 이전에 발병한 1형 당뇨병환자에서 12세 이후 발병한 환자에 비해 증식성 망막증으로 진행할 위험이 더 높다는 최근보고도 있어⁴²⁾ 사춘기와 망막증의 발생 및 진행의 관계에 대해서는 보다 자세한 추가 연구가 있어야 할 것으로 생각된다.

당뇨병성 신경병증은 말초 감각신경과 운동신경 뿐만아니라 자율신경까지 포함하는 광범위한 이상소견을 나타내는 질환으로 문진과 심부건반사, 진동감각 역치 및 monofilament를 이용한 말초감각역치 등의 소견으로도 중요한 정보를 얻을 수 있으나^{9,10)}, 객관화 및 재연성의 문제로 인해 본 연구에서는 말초신경 전달속도(NCV)와 감각전위역치(SPA) 및 심장혈관계 자율신경기능을 측정하였다. 기존의 보고에서는 검사 방법 및 대조군에 따라 유병률에 크게 차이가 있어 청소년기 당뇨병 환자의 5-75%에서 이상소견이 동반된다고 보고되며, 혈당조절 상태 및 환자의 연령, 유병기간과 상관관계를 보이는 것으로 보고된다^{23,43-45)}. 본 연구에서 1형에서는 당화혈색소가 신경전달속도 지연의 유의한 예측인자로 나타났으며, 유병기간과는 유의한 상관관계를 보이지 않아 유병기간 보다는 혈당 조절상태가 중요한 소견임을 알 수 있었고, 2형에서는 유병기간, 연령 및 당화혈색소와 NCV가 의미있는 상관관계를 보였다.

자율신경 기능이상은 청소년기 당뇨병 환자의 7.7~28%에서 동반되는 것으로 보고되며^{46,47)}, 본 연구에서도 1형과 2형에서 각각 32.1%와 16.7%에서 동반되었는데, 유병기간이 길수록 빈도가 증가하였으나 혈당 조절상태

와는 관련이 없는 것으로 나타나, 혈당 조절이 양호한 환자에서도 자율신경계 합병증의 가능성은 항상 염두에 두어야 함을 시사하였다.

심혈관계 자율신경 기능이상이 동반된 환자의 대부분은 무증상이나^{10,46)}, 이들에서 급사 및 무통성 심근 경색의 위험이 증가한다는 보고가 있어^{11,48,49)} 적절한 선별검사가 필요한데, 현재까지 가장 고전적인 방법은 Ewing 등²⁴⁾에 의한 5가지 항목으로, 검사에만 30분 이상 소요되며, 환자의 상당한 노력을 필요로 하고, 증식성 망막증이 동반된 환자에서는 발살바비와 지속적 악력운동은 금기가 되며, 판독 방법도 복잡하여 보편적으로 적용하기에는 어려움이 있다. 최근 24시간 심전도를 기록하여 R-R 간격의 변이성을 측정하는 방법이 보고되나⁵⁰⁾ 국내에서는 비용-효과를 감안할 때 이 또한 쉽게 적용하기 어려우리라 사료된다. 본 연구의 결과는 발살바비와 심호흡시 심박수의 변화가 여러 항목 중 가장 유용한 지표로 사용될 수 있음을 시사하며 향후 이에 대한 추가 검증이 필요할 것이다.

경동맥 내막-중막 두께(Intima-media thickness, IMT)는 2형 당뇨병 환자 및 심혈관계 위험인자를 갖는 환자들에서 동맥경화증으로 인한 대혈관 합병증의 위험을 조기에 예측할 수 있는 지표로서 많이 이용되고 있으며¹²⁻¹⁴⁾, 1형 당뇨병을 가진 소아 및 청소년에서 IMT가 대조군에 비해 증가되어 있으며 유병기간, 연령, 혈압, 혈청 지질 및 알부민 배설량과 연관을 갖는다고 보고된 바 있으나^{15,51,52)} 2형 당뇨병을 가진 소아 및 청소년에서는 보고된 결과가 거의 없다. 본 연구에서 2형 환자에서는 좌측과 우측의 IMT 모두 1형 (우측 평균 IMT는 제외) 및 대조군에 비해 증가되어 있었고, 1형에서도 대조군에 비해 증가된 경향을 보였으나 우측 최대값만 정상군에 비해 통계적으로 의미있는 차이를 보였는데, 기존의 보고^{51,52)}와 본 연구 모두 비교적 적은 수의 환자를 대상으로 이루어졌기 때문에 향후 보다 많은 수의 환자를 대상으로 하여 이에 대한 검증이 시행되어야 하리라 생

각된다. 또한 본 연구에서는 체질량지수가 의미있는 영향인자로 나타났으나 유병기간이나 당화혈색소와는 연관성을 보이지 않아, IMT가 고혈당 자체보다 비만도의 영향을 더 받을 가능성을 시사하였으며, 2형 당뇨병 환자만을 대상으로 하였을 경우 혈청지질과 IMT간에 의미있는 상관관계를 보여 2형 당뇨병을 가진 소아에서 비만과 이상지질혈증이 IMT를 증가시키는 기전에 관여하리라 추정된다.

당뇨병 환자에서 고지혈증은 동맥경화를 촉진하여 대혈관 합병증의 발생을 증가시키는 위험인자로 잘 알려져 있다^{1,53)}. 본 연구에서 2형 당뇨병 환자에서 1형에 비해 혈청 지질농도 이상이 자주 관찰되었고 특히 중성지방이 뚜렷한 차이를 보였는데, 성인에서와 같이 소아에서 발병한 2형 당뇨병에서도 지질 대사 이상이 당뇨병 환자의 유병율을 증가시키는 주요한 위험인자로 작용할 수 있음을 시사하였다.

또한 전체 환자를 대상으로 하였을 때 BMI가 증가할수록 중성지방과 저밀도콜레스테롤은 증가하였으며, 고밀도 콜레스테롤은 감소하여 비만과 지질 이상의 연관성을 확인할 수 있었으며, 당화혈색소가 증가함에 따라 지질 이상이 증가하는 소견을 보여 혈당 및 비만의 조절이 대혈관 합병증의 예방에 도움이 될 수 있음을 시사하였다.

Lp(a)는 저밀도지단백에 apo 지단백(a)가 결합된 거대입자로, 동맥경화성 혈관 병변에서 발견되며, 동맥경화성 심혈관계 질환의 위험을 예측할 수 있는 지표로 보고되고 있다^{16,17)}. 또한 고혈당에 의해 Lp(a)가 당화될 경우 혈액 응고 조절인자의 생성에 미치는 영향이 더욱 증가되는 것으로 보고되고 있어 당뇨병 환자에서 유용한 지표로 사용될 수 있으리라 사료된다⁵⁴⁾. 당뇨병 환자에서 보고된 Lp(a)와 심혈관 질환의 관계는 대부분 2형 당뇨병에서 연구된 결과이지만, 합병증의 발생은 1형과 2형에서 공통적인 경로를 통하여 이루어지는 것으로 추정되므로^{2,9)} 1형에서도 의미있는 지표로 사용

될 가능성이 있으며¹⁵⁾, 향후 이에 대한 검증이 이루어져야 할 것이다. 본 연구에서도 환자의 연령이나 비만도, 혈당 조절상태와 Lp(a) 농도는 무관한 것으로 나타났으며, 1형과 2형에서도 농도에 차이가 없는 것으로 나타났다. 혈중 Lp(a) 농도는 주로 apo 지단백(a) 표현형에 의해 결정되는 것으로 알려져 있으며⁵³⁾, 유전적으로 대혈관 합병증의 위험이 높은 환자군을 감별하는데 Lp(a)가 도움이 될 수 있으리라 사료된다.

또한 본 연구에서는 IMT와 Lp(a)농도 간에도 의미있는 상관관계가 관찰되지 않았는데, 청소년기 당뇨병환자에서 이 두 가지 인자가 성인에서와 같이 대혈관 합병증의 위험을 나타내는 지표로 유용할지 여부에 관하여는 보다 많은 수의 환자를 대상으로 한 추가 연구가 이루어져야 할 것이다.

V. 결 론

소아연령에서 발병한 당뇨병환자에서 청소년 및 성인초기에 당뇨병의 만성합병증 및 그 위험인자들이 관찰되었으며, 당뇨병의 이환기간이 길수록, 혈당조절상태가 불량한 경우에 발생 가능성이 증가되었다. 1형 당뇨병에서 미세혈관 합병증의 위험은 발병연령이 높을수록 증가하였고, 사춘기 이전 연령에서는 유병기간에 관계없이 미세혈관 합병증이 관찰되지 않아, 사춘기가 합병증의 발생에 미치는 영향에 대해서는 향후 추가연구가 필요하며, 2형 당뇨병에서는 보다 조기에 합병증이 발생하는 경향이 있어 그 이전에 대한 추가연구가 필요하리라 생각된다.

참고문헌

1. Unger RH, Foster DW. Diabetes mellitus In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, editors. Williams Textbook of Endocrinology, 9th ed. Philadelphia: W.B Saunders Co; 1998. p1013-27.
2. Marks HH. Longevity and mortality of diabetics. Am J Public Health 1965; 55:416-423.
3. 임성희. 당뇨병의 미세혈관 합병증 (신증 및 망막증). 당뇨병 2001;25 (suppl 5): 9-19.
4. Bojestig M, Arnqvist HJ, Hermansson G, Karlberg BE, Ludvigsson J. Declining incidence of nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1994;330:15-18.
5. Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR, Busick EJ, Kahn CR. The changing natural history of nephropathy in type 1 diabetes. Am J Med 1985;78:785-94.
6. Kostraba JN, Dorman JS, Orchard TJ, Becker DJ, Ohki Y, Ellis D, et al. Contribution of diabetes duration before puberty to development of microvascular complications in IDDM subjects. Diabetes Care 1989;12:686-93.
7. Burditt AF, Caird FI, Draper GJ. The natural history of diabetic retinopathy. Q J Med 1968;37:303-317.
8. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy II: Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. Arch Ophthalmol 1984;102:520-526.

9. 박태선. 당뇨병성 신경병증. 당뇨병 2001;25(suppl5):21-33.
10. Karavanaki K, Baum JD. Prevalence of microvascular and neurologic abnormalities in a population of diabetic children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999;12:411-22.
11. Rathmann W, Ziegler D, Jahnke M, Haastert B, Gries FA. Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabet Med* 1993;10:820-4.
12. Simons PCG, Algra A, Bots ML, Grobbee DE, Graff YVD; For the SMART study group. Common carotid intima-media thickness and arterial stiffness. *Circulation* 1999;100:951-7.
13. Guvener N, Tutuncu NB, Oto A, Erbas T. Major determinants of the carotid intima-media thickness in type 2 diabetic patients: age and body mass index. *Endocr J* 2000;47:525-33.
14. Yamasaki Y, Kodama M, Nishizawa H, Sakamoto K, Matsuhisa M, Kajimoto Y, et al. Carotid intima-media thickness in Japanese type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2000;23:1310-5.
15. Frost D, Beischer W. Determinants of carotid artery wall thickening in young patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabet med* 1998;15:851-7.
16. 이귀녕, 이종순. 임상병리과일. 제 2판: 의학문화사; 1996. p.143-6.
17. Kunihiisa M, Keito N. Risk factors that discriminate 'high risk' from 'low-risk' Japanese patients with coronary artery disease. *Jpn Circ J* 2000;64:825-30.
18. Hiraga T, Kobayashi T, Okubo M, Nakanishi K, Sugimoto T, Ohashi Y, et al. Prospective study of lipoprotein(a) as a risk factor

- for atherosclerotic cardiovascular disease in patients with diabetes. *Diabetes Care* 1995;18:241-4.
19. The Diabetes Control and Complication Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977-86.
 20. The Diabetes Control and Complication Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1994;125(2):177-88.
 21. Seaquist ER, Goetz FC, Rich S, Barbosa J. Familial clustering of diabetic kidney disease: evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1989;320:1161-1165.
 22. Quinn M, Angelico MC, Warram JH, Krolewiski AS. Familial factors determine the development of diabetic nephropathy in patients with IDDM. *Diabetologia* 1996;39:940-5.
 23. Young J, Ewing DJ, Clarke BF. Nerve function and metabolic control in teenage diabetics. *Diabetes* 1983;32:142-7.
 24. Ewing DJ, Martin CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes care* 1985;8:491-8.
 25. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson textbook of pediatrics*. 16th ed. W.B Saunders Co; 2000. p.390.
 26. Rosenbloom A, Arslanian SA, Brink S, Conschafter K, Jones KL, Klingensmith G, et al. Type 2 diabetes in children and adolescents.

- Diabetes care 2000;23:381-9.
27. Mennent JWC, Elliott TG, Hill RD, Jarrett J, Keen H, Viberti G. Prognostic significance of microalbuminuria in insulin dependent diabetes: A twenty-three year follow-up study. *Kidney Int* 1992;41:836-9.
 28. Danne T, Kordonouri O, Hovener G, Weber B. Diabetic angiopathy in children. *Diabet med* 1997;14:1012-25.
 29. Mathiesen ER, Saurbrey N, Hommel E, Parving HH. Prevalence of microalbuminuria in children with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1986;29:640-3.
 30. Shield JPH, Hunt LP, Karachaliou F, Karavanaki K, Baum JD. Is microalbuminuria progressive? *Arch Dis Child* 1995;73:412-4.
 31. Rudberg S, Dahlquist G. Determinants of progression of microalbuminuria in adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1996;19:369-71.
 32. Stephenson JM, Fuller JH, EURODIAB IDDM. Microalbuminuria is not rare before 5 years of IDDM. *J Diabet Complications* 1994;8:166-73.
 33. Janner M, Knill SE, Diem P, Zuppinger KA, Mullis PE. Persistent microalbuminuria in adolescents with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus is associated early rather than late puberty. Results of a prospective longitudinal study. *Eur J pediatr* 1994;153:403-8.
 36. Lawson ML, Sochett EB, Chait PG, Balfe JW, Daneman D. Effect of puberty on markers of glomerular hypertrophy and hypertension in IDDM. *Diabetes* 1996;45:51-5.

34. Lane PH, Snelling DM, Hollman A, Langer WJ. Puberty permits increased expression of renal transforming growth factor- β 1 in experimental diabetes. *Pediatr Nephrol* 2001;16:1033-9.
35. Williamson JR, Rowold E, Chang K, Marvel J, Tomlinson M, Sherman WR, et al. Sex steroid dependency of diabetes-induced changes in polyol metabolism, vascular permeability, and collagen cross-linking. *Diabetes* 1986;35:20-7.
36. Azaid AA, Dinneen SF, Melton LJ, Rizza RA. The role of growth hormone in the development of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1994;17:531-4.
37. Kalter-Leibovici O, Leibovici L, Loya N, Kremer I, Axer-Siegel R, Karp M, et al. The development and progression of diabetic retinopathy in type 1 diabetic patients: a cohort study. *Diabet Med* 1997;14:858-66.
38. Klein BEK, Moss SE, Klein R. Is menarche associated with retinopathy? *Diabetes Care* 1990;13:1034-8.
39. Bognetti E, Calori G, Meschi F, Macellaro P, Bonfanti R, Chiumello G. Prevalence and correlations of early microvascular complications in young type 1 diabetic patients: role of puberty. *J Pediatr Endocrinol* 1997;10:587-92.
40. Kernell A, Dedorsson I, Johansson B, Wickstrom CP, Ludvigsson J, Tuvemo T, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in children and adolescents with IDDM. *Diabetologia* 1997;40:307-10.
41. Porta M, Sjoelie AK, Chaturvedi N, Stevens L, Rottiers R, Veglio M, et al. Risk factors for progression to proliferative diabetic

- retinopathy in the EURODIAB prospective complications study. *Diabetologia* 2001;44:2203-9.
42. Karavanaki K, Baum JD. Prevalence of microvascular and neurologic abnormalities in a population of diabetic children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999;12:411-22.
43. Ziegler D, Mayer P, Muhlen H, Gries FA. The natural history of somatosensory and autonomic nerve dysfunction in relation to glycemic control during the first 5 years after diagnosis of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1991;34:822-9.
44. Braune HJ. Early detection of diabetic neuropathy: a neurophysiological study on 100 patients. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 1997;37:399-407.
45. Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM, Fuller JH, Plater M, Ionescu-Tirgoviste C, et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycemic and potential risk factors: the EURODIAB IDDM complication study. *Diabetologia* 1996;39:1377-84.
46. Neil HAW, Thompson AV, John S, McCarthy ST, Mann JI. Diabetic autonomic neuropathy: the prevalence of implicated heart rate variability in a geographically defined population. *Diabet med* 1989;6:20-4.
47. O'Sullivan JJ, Conroy RM, MacDonald K, McKenna TJ, Maurer BJ. Silent ischemia in diabetic men with autonomic neuropathy. *Br Heart J* 1991;66:313-5.
48. Donaghue KC, Bonney M, Simpson JM, Schwingshandl J, Fung ATW, Howard NJ, et al. Autonomic and peripheral nerve function in

- adolescents with and without diabetes. *Diabet med* 1993;10:664-71.
49. Weston PJ, Gill GV. Is undetected autonomic dysfunction responsible for sudden death in type 1 diabetes mellitus? The 'dead in bed' syndrome revisited. *Diabet med* 1999;16:626-31.
50. Massin M, Ernould C, Derkenne B, Lebrethon MC, Tallsund M, Bourguignon JP, et al. Cardiac autonomic dysfunction in diabetic children. *Diabetes care* 1999;22:1845-50.
51. Yamasaki Y, Kawamori R, Matsushima H, Nishizawa H, Kodama M, Kajimoto Y, et al. Atherosclerosis in carotid artery of young IDDM patients monitored by ultrasound high-resolution B-mode imaging. *Diabetes* 1994;43:634-9.
52. Jarvisalo MJ, Putto-Leurila A, Jartti L, Lehtimäki T, Solakivi T, Ronnema T, et al. Carotid artery intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Diabetes* 2002;51:493-8.
53. Yushino G, Hirano T, Kazumi T. Dyslipidemia in diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1996;33:1-14.
54. Zhang J, Ren S, Shen GX. Glycation amplifies lipoprotein(a)-induced alterations in the generation of fibrinolytic regulators from human vascular endothelial cells. *Atherosclerosis* 2000;150:299-308.

Abstract

Chronic complications in patients with childhood-onset diabetes mellitus

Eun Gyong Yoo

Department of Medicine

The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Duk Hee Kim)

This study is designed to determine the prevalence of chronic complications and the relationships between risk factors and complications in patients with childhood-onset diabetes mellitus (DM). One hundred sixty three patients (59 males and 104 females), ranging from 8 to 28 years of age, were evaluated for urinary albumin excretion, retinal pathology, nerve conduction velocities (NCV), and cardiovascular autonomic function test. Their blood samples were obtained for measurement of HbA1c, total cholesterol, triglyceride, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol and lipoprotein(a) levels. Carotid intima-media thickness (IMT) were measured in 54 diabetics, and were compared with values from 24 healthy adolescents.

1. Among the 163 patients, 141 had type 1 DM and 22 had type 2 DM. The mean age of onset was 8.7 ± 4.1 in type 1 and 12.8 ± 1.5 years in type 2, and mean duration of DM was 8.1 ± 3.4 years and 5.5 ± 3.9 years, respectively. Mean HbA1c levels of recent 3 measurements at 6 month-intervals were 9.4 ± 2.4 , and $10.3\pm 2.3\%$, respectively.

2. Microalbuminuria including clinical albuminuria were observed in

14.2% of type 1, and 22.7% of type 2 diabetics, and none were microalbuminuric before the age of 11. In type 1 DM, the logistic regression analysis revealed that duration of diabetes, age of onset, and HbA1c levels were significant predictors of microalbuminuria.

3. Diabetic retinopathy were observed in 7.8%(8/102) of type 1 and 33.3%(5/15) of type 2 diabetic patients, and it was not observed before 7 years of diabetes. In type 1 DM, duration of diabetes and age of onset were significant predictors of diabetic retinopathy.

4. HbA1c was significant predictor of prolonged NCV in type 1 DM(n=126, $p<0.05$). Autonomic dysfunction increased with longer duration of diabetes(n=93, $p<0.05$), but it did not correlate with levels of HbA1c.

5. In type 2 DM, the mean and maximal IMT of both carotid arteries were higher than those of type 1 (except for right mean IMT) or healthy subjects, but in type 1, only the maximal IMT of right carotid artery was higher than those of healthy subjects. IMT correlated significantly with body mass index.

6. In type 2 DM, total cholesterol, triglyceride and LDL-cholesterol levels were higher and HDL-cholesterol levels were lower than in type 1 DM, whereas HbA1c levels were not significantly different in these two groups.

In conclusion, our observation suggests that chronic complications of DM can be developed even during adolescence and young adulthood, and duration of diabetes and glycemic control are their predictors. In type 1 DM, the risk of microvascular complications increased with older

age of onset and they were not observed during prepubertal period, suggesting that puberty precipitates the development of microvascular complications. Chronic complications tend to develop with shorter duration of diabetes in type 2 DM, and further studies are required to reveal their metabolic interactions.

key words : diabetes mellitus, complication, nephropathy, retinopathy, neuropathy, autonomic neuropathy, carotid intima-media thickness