

신기능 부전을 동반하지 않은 당뇨병에 있어서 빈혈과 Erythropoietin의 관계

연세대학교 의과대학 내과학교실

윤용석 · 김성철 · 유내춘 · 송영득 · 임승길 · 김경래 · 이현철 · 한지숙 · 허갑범

서 론

당뇨병은 신체 조직에 광범위한 손상을 야기하는 만성 대사성 질환으로, 혈구세포의 기능에도 적지 않은 이상을 초래한다. 현재까지 보고된 바에 의하면 백혈구의 주화성, 이동력 및 탐식력의 감소, 혈액 응고성과 혈소판 응집능의 증가, 적혈구 변형력 감소에 따른 적혈구 수명 단축 등이 알려져 있다¹⁾. 빈혈은 혈구조직의 질환 중 비교적 흔히 관찰되며, 원인은 철분결핍 등 비교적 가벼운 경우에서 악성종양과 같은 심각한 질환에 이르기까지 중증도가 다양하므로 철저한 감별이 필요하다. 일반적으로, 당뇨병 환자에서 발생하는 빈혈은 당뇨병성 신장합병증과 연관되어 발생하거나, 철분, 엽산, 비타민 B₁₂ 결핍, 만성질환 등 당뇨병 이외 독립적인 요인에 의한 것으로 생각되어 왔다. 최근 당뇨병 환자에서 원인이 명확하지 않은 빈혈이 종종 발견됨에 따라, 당뇨병 자체 또는 당뇨병과 연관된 비정상적인 대사상태가 빈혈과 관련이 있다는 가설이 조심스럽게 제시되었다²⁾. 또한, 당뇨병성 신장병증을 동반한 빈혈 환자에서 합성 erythropoietin (Epo) 치료가 긍정적인 결과를 보인 증례가 보고되어, 당뇨병 환자의 빈혈 치료에 합성 Epo 투여가 타당한지 여부에 관심이 집중되고 있다³⁾. 본 연구는 신기능 부전을 동반하지 않은 당뇨병 환자에서 원인이 명확치 않은 빈혈의

임상적 특성 및 당뇨병의 임상지표와의 관계를 평가하고 혈청 Epo 농도를 측정하여 상대적 감소 여부를 확인 하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1991년 1월부터 1995년 12월까지 연세대학교 의과대학 부속 세브란스병원 당뇨병클리닉에 내원한 당뇨병 환자중 빈혈을 동반하고 신장기능이 비교적 유지된 192예의 의무기록을 조사하여, 이중 빈혈에 대한 일련의 감별검사가 완료된 62예를 대상으로 빈혈의 원인을 판별하였다. 빈혈의 진단은 WHO 기준에 따라 남성은 혈색소 13 g/dL 이하, 여성은 12 g/dL 이하로 정의하였다. 빈혈에 대한 신장손상의 영향을 최소화하기 위하여 크레아티닌 청소율 30 mL/min/m² 이상 (79.8 ± 27.0 mL/min/1.73 m²), 혈청 크레아티닌 1.2 mg/dL 미만 (0.9 ± 0.3 mg/dL)인 환자를 대상으로 하였다. 그 외, 악성종양, 간질환 등을 동반한 경우도 대상에서 제외하였다.

빈혈의 원인이 명확하지 않은 당뇨병 환자 35예를 대상으로 혈청 Epo를 측정하여 대조군과 비교하였다. 총 35예 중 26예는 의무기록을 통한 후향적 조사에서 소집하였고, 9예는 1996년 1월에서 1996년 12월까지 본원에 내원한 당뇨병 환자에서 선별하였다. Epo 생성과 조혈기능에 영향을 미치는 요인을 배제하기 위하여 고혈압 및 신장질환의 병력이 있는 환자와 안지오텐신

접수일자: 1998년 11월 5일
 통과일자: 1999년 7월 23일
 책임저자: 윤용석, 연세대학교 의과대학 내과학교실

Table 1. The Clinical Characteristics of Diabetic Patients with Anemia in 62 Medical Records

Age (years)	57.5 ± 11.2
Gender (female)	42 (67.7%)
Duration of diabetes (years)	10.2 ± 7.4
Glycated hemoglobin (%)	13.3 ± 4.3
BMI (kg/m ²)	30.0 ± 3.0
Hemoglobin (g/dL)	10.7 ± 1.4
Hematocrit (%)	31.8 ± 4.4
Red blood cell indices	
Mean corpuscular volume (μm ³)	91.8 ± 9.1
Mean corpuscular hemoglobin (pg/cell)	30.9 ± 3.6
Mean corpuscular hemoglobin concentration (g/dL)	33.6 ± 3.1
Absolute percentage of reticulocyte (%)	1.1 ± 1.5
Serum creatinine (mg/dL)	0.9 ± 0.3
Creatinine clearance (ml/min/1.73m ²)	74.8 ± 27.0
Microvascular complication (%)	
Retinopathy	25/62 (40.3%)
Neuropathy	37/62 (59.7%)
Nephropathy	25/62 (40.3%)

· Nephropathy : 24 hour urine albumin > 30mg

전환효소 억제제(angiotensin-converting enzyme inhibitors), 호르몬제, 철분 제제 등을 복용하는 경우는 대상에서 제외하였다. 대조군은 혈당이 정상이고 대상환자와 같은 정도의 혈색소 감소를 보이는 빈혈환자 20예로 하였다. 대조군의 경우, 빈혈의 원인은 철결핍, 골수부전, 만성 골수성 백혈병 등이었다.

2. 빈혈의 감별진단을 위한 검사

빈혈의 원인평가를 위한 검사로 일반혈액검사 및 적혈구지수, 망상구분율(absolute percentage of reticulocyte)을 측정하였고, 혈청 ferritin 농도와 transferrin 포화도를 측정하였다. 대변 잠혈반응으로 위장관내 출혈여부를 감별하였고, 혈청 비타민 B12와 엽산을 측정하였다. 그 외, 말초혈액 도말 검사, 골수검사, 직접 및 간접 Coombs test 및 혈청 haptoglobin은 필요에 따라 선택적으로 실시하였다. 이상의 검사에도 불구하고 빈혈의 원인이 명확치 않은 경우는 원인미상

의 빈혈로 분류하였다. 일반혈액검사로 적혈구수, 백혈구수, 혈소판수, 평균적혈구 용적(MCV, mean corpuscular volume), 평균적혈구 혈색소(MCH, mean corpuscular hemoglobin), 평균적혈구 혈색소 농도(MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration) 등은 자동혈구측정기(Sysmex 9000 automatic counter, Japan)로 계산하였고, 혈청철 농도와 철결합능은 colorimetry로, 혈청 ferritin 농도는 nephelometry (Array protein system, Beckman, USA)로 측정하였다. 혈청 비타민 B₁₂와 엽산은 방사면역법(Ortho-Clinic Diagnostics, Amersham, UK)으로 측정하였으며, 망상구분율은 자동 유세포분석기(Sysmex R-3000, Japan)로 측정한 뒤, supravital 염색으로 확인하여 계산하였다. 대상환자의 사구체 여과율은 24시간 소변내 크레아티닌 및 혈청 크레아티닌 농도, 신장, 체중으로 계산한 크레아티닌 청소율로 평가하였다. 크레아티닌 농도는 Jaffee 반응법(Hitach 747 automatic analyzer,

Table 2. The Causes of Anemia in 62 Diabetic Patients

	Male (n=20)	Female (n=42)	Total (n=62)
Causes undetermined (%)	9 (45.0)	19 (45.2)	28 (45.2)
Causes determined (%)	11 (55.0)	23 (54.8)	34 (54.8)
Iron deficiency (%)	2 (10.0)	13 (30.7)	15 (24.2)
Chronic disorder (%)	4 (20.0)	9 (21.4)	13 (21.0)
Folate deficiency (%)	2 (10.0)	1 (2.4)	3 (4.8)
Vitamin B ₁₂ deficiency (%)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
Hemolytic anemia (%)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
Aplastic anemia (%)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.6)

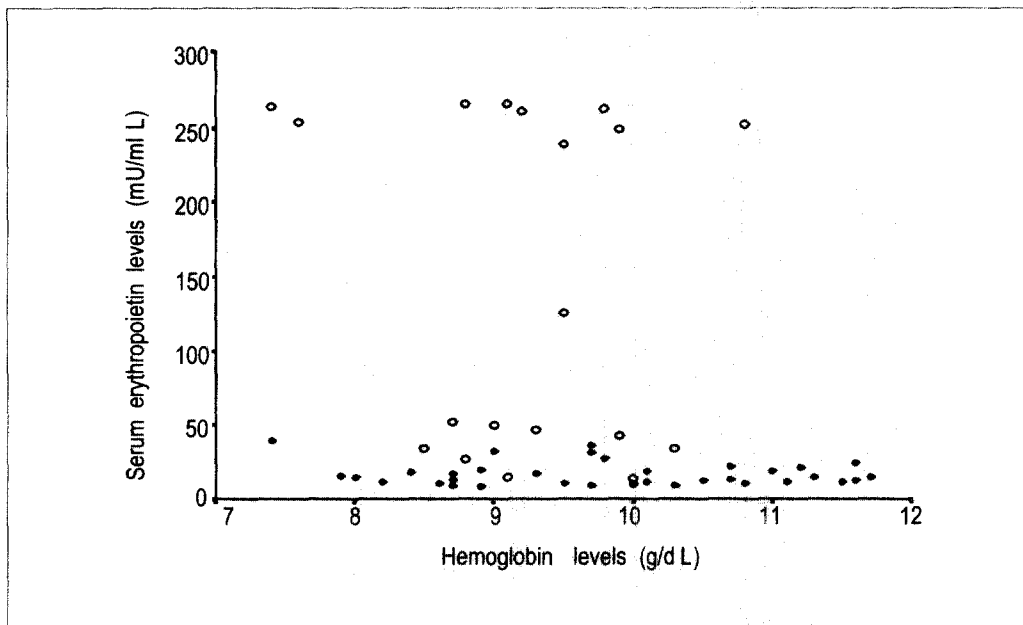


Fig. 1. The serum erythropoietin and hemoglobin levels of diabetic patients with anemia of uncertain causes (●) and non-diabetic patients with similar degree of anemia (○)

Japan)으로, 24시간 소변내 알부민 양은 nephelometry (Boehring nephelometer analyser II, Germany)로 측정하였다.

혈청 Epo는 Epo-TrancTM RIA kit (23200, INCSTAR Corporation Stillwater, Minnesota, U.S.A)를 이용한 방사면역법으로 측정하였고 단위는 mIU/mL로 표시하였다.

3. 통계처리

결과는 평균 ± 표준편차로 표시하였다. 당뇨병 환자의 임상지표와 혈색소와의 관계를 평가하기 위하여 Pearson's rank correlation analysis를 시행하였으며, 빈혈의 원인이 분명치 않은 당뇨병 환자와 대조군간의 혈청 Epo는 Mann-Whitney test로 비교하였다. 통계처리는 SPSS/PC+ 통계프로그램을 이용하였으며, 결과

Table 3. The Clinical Characteristics of Diabetic Patients with Anemia of Uncertain Causes and Non-Diabetic Control Group

	Diabetes group (n=35)	Control group (n=20)
Age (years)	57.4 ± 13.4	39.8 ± 11.7***
Gender (female) (%)	23(65.7)	4(20)***
Hemoglobin (g/dL)	9.8 ± 1.1	9.2 ± 0.8
Transferrin saturation	0.21 ± 0.11	0.50 ± 0.12***
Serum ferritin (ng/ml)	198.5 ± 122.9	176.1 ± 31.8
Erythrocyte indices		
Mean corpuscular volume(μm^3)	87.3 ± 5.5	93.1 ± 6.1**
Mean corpuscular hemoglobin (pg/cell)	29.0 ± 2.0	30.1 ± 1.5*
Mean corpuscular hemoglobin concentration (g/dL)	33.4 ± 1.6	34.7 ± 1.7**
Absolute percentage of reticulocyte (%)	0.5 ± 0.4	2.2 ± 0.7***
Serum Erythropoietin (mIU/mL)	17.6 ± 8.1	144.9 ± 108.0***
Serum creatinine (mg/dL)	1.0 ± 0.1	0.8 ± 0.2**
Creatinine clearance (mL/min/1.73m ²)	58.8 ± 23.0	103.5 ± 20.5***
Duration of diabetes (years)	13.4 ± 7.6	-
Glycated hemoglobin (%)	12.7 ± 2.6	-
Microvascular complication (%)		
Retinopathy	28(80.0)	-
Neuropathy	29(82.9)	-
Nephropathy	28(80.0)	-

Transferrin saturation : serum iron ($\mu\text{g/dL}$) / total iron binding capacity ($\mu\text{g/dL}$)

24 hour urine albumin > 30 mg

*:p < 0.05, **:p < 0.01, ***:p < 0.001

의 유의수준은 0.05 미만으로 하였다.

결 과

1. 당뇨병 환자에서 빈혈의 원인 및 임상적 특성

빈혈을 동반한 당뇨병 환자 62예의 임상적 특성은 다음과 같다(Table 1). 혈색소는 56 (90.3%)예에서 9.0 g/dL 이상으로 대다수가 경도의 빈혈을 보였으며, 망상구분율은 $1.1 \pm 1.5\%$ 로 혈색소 감소에 따른 증가가 미흡하였다. 빈혈의 원인은 철 결핍이 15예, 만성질환에 의한 빈혈은 13예(결핵 10예, 류마치스성 관절염 2예,

전신성 홍반성 낭창 1예)였으며, 28 (45.2%)에는 빈혈의 원인이 명확하게 밝혀지지 않아 원인 미상의 빈혈로 분류하였다(Table 2).

2. 당뇨병 환자에서 원인 미상의 빈혈과 혈청 Erythropoietin 농도

원인미상인 빈혈환자 35예의 혈색소는 9.8 ± 1.1 g/dL이었고, 적혈구 용적은 30예에서 정상($86 \sim 98 \mu\text{m}^3$), 5예에서 소구성으로 관찰되었다. 망상구분율은 $0.5 \pm 0.4\%$ 로 빈혈에 대한 보상적 증가가 부족하였다(Table 3). 혈색소는 크레아티닌 청소율, 혈청 크레아티닌 및

24시간 소변 알부민뇨양과 유의한 상관관계를 보였고 연령, 당뇨병의 유병기간, 당화혈색소 등과는 유의한 관계를 보이지 않았다(Table 4). 혈청 Epo는 17.6 ± 8.1 mIU/mL (9.0~40.1 mIU/mL)로 대부분 정상범위 (9.1~30.8 mIU/mL) 또는 미소한 증가를 보였으며, 같은 정도의 빈혈을 동반한 비당뇨병 대조군(144.9 ± 108.0 mIU/mL)에 비해 매우 낮은 값을 나타냈다 ($p < 0.001$)(Table 3)(Fig. 1).

고 찰

신기능저하에 의한 빈혈은 주로 사구체여과율이 정상 30% 미만인 만성 신기능부전, 급성 세뇨관괴사, 급성 진행성 사구체신염 등에서 발생하며, 신장의 세뇨관 간질성 손상(tubulointerstitial damage)에 의한 Epo의 감소가 주요 원인이다^{4,5}. 이미 선행연구^{6~8})에서 Epo의 주요 생성장소는 신세뇨관 주위 간질조직내 제1형 섬유아세포 간질세포(fibroblast type 1 interstitial cell)임이 확인되었다. 당뇨병성 신증의 주요 병변은 신 간질보다는 사구체 손상이므로, 신 기능이 비교적 유지된 환자에 동반된 빈혈의 원인은 다른 독립적인 요인에 의한 것으로 추정되어 왔다. 본 연구의 예비조사(preliminary study)로 사구체여과율이 $30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 이상이며, 빈혈을 동반한 당뇨병 환자 192예의 의무기록을 조사한 결과 환자의 혈색소가 당뇨병의 유병기간, 혈청 크레아티닌, 사구체 여과율, 24시간 소변으로 측정된 알부민 양과 유의한 상관관계가

있음 발견하였다. 192예의 의무기록은 무작위적 선택 표본이 아니고 빈혈의 원인 또한 다양하여 당뇨병의 임상적 지표와 빈혈의 관계를 설명하는데 있어 대표성에 문제가 있지만, 신기능이 비교적 유지된 환자임에도 불구하고 빈혈과 신손상이 관련이 있음을 의심하게 하였다.

대상환자 62예 중 28 (45.2%)예에서 빈혈의 명확한 원인을 확인할 수 없었다. 본 연구에서 시행한 빈혈의 감별 검사는 철 결핍, 출혈, 용혈, 비타민 B₁₂ 및 엽산 결핍, 만성질환 등 빈혈을 야기하는 대표적인 요인이 포함되어 있으므로 이를 배제한 빈혈의 병인에 접근하는 것은 쉽지 않은 일이다. 물론, 대상환자를 선택하는 조건을 감별검사를 완료한 경우로 하였으므로 원인 미상의 빈혈 환자가 전체 빈혈 환자에서 차지하는 비율을 추정할 수는 없으나, 당뇨병 환자에서 병인이 분명치 않은 빈혈이 적지 않음을 확인할 수 있었다.

원인불명의 빈혈환자는 비교적 낮은 망상구분율⁹⁾을 보였고, 혈색소는 크레아티닌 청소율, 혈청 크레아티닌, 24시간 소변 알부민양과 유의한 상관관계를 보여 예비연구에서 관찰되었던 신장손상과의 연관성을 의심하게 하였다. Fioretto 등¹⁰⁾은 신기능이 정상이고 단백뇨가 없거나 미세단백뇨를 보이는 초기 당뇨병성 신증의 신장조직 유형을 분석한 결과 대다수에서 신간질에 병변이 발견됨을 보고하여, 당뇨병성 신증의 초기에도 신사구체 병변과 더불어 간질조직의 병변이 진행됨이 확인되었다. 이는 신기능이 비교적 유지되는 당뇨병성 신증 초기에 간질조직 병변에 의하여 빈혈이

Table 4. Relationship Between Hemoglobin Levels and Clinical Factors in Diabetic Patients with Anemia of Uncertain Cause

	Anemia with uncertain causes (n=35)	
	correlation coefficient (r)	p-value
Age (years)	0.01	0.95
Duration of diabetes (years)	0.20	0.26
Glycated hemoglobin (%)	0.22	0.21
Serum creatinine (mg/dL)	- 0.49	0.003
Creatinine clearance (mL/min/1.73m^2)	0.34	0.03
Albumin excretion rate (mg/24hour)	- 0.44	0.009

야기될 가능성이 있음을 짐작하게 한다.

혈청 Epo는 체내 산소 요구량 및 혈액소 감소의 되먹임 작용에 따라 조절된다. 혈청 농도는 정상 혈액소에서 10~12 mIU/mL이나 심한 빈혈이 동반된 경우 100~1000 mIU/mL까지 증가 하며, 말기신부전증 환자도 빈혈에 대한 보상으로 정상보다 높은 값을 보이는 경우가 흔하다^{5,11)}. 원인불명의 빈혈을 동반한 당뇨병 환자 35명과 비당뇨병 대조군 20명의 혈청 Epo를 측정된 결과 당뇨병 환자의 Epo는 17.6 ± 8.1 mIU/mL로 비당뇨군의 144.9 ± 108.0 mIU/mL에 비해 매우 낮았고, 정상범위(9.1~30.8 mIU/mL)이거나, 소량의 증가를 보여 혈액소 감소에 대한 Epo의 반응이 부족함을 확인할 수 있었다. 일부 노령층의 빈혈에 대한 연구에서 혈청 Epo가 젊은 층에 비하여 낮은 것이 확인되어, 노화에 따른 Epo의 감소가 빈혈의 원인일 가능성이 제시되었다¹²⁾. 본 연구에서 대조군과 당뇨병 환자군의 연령에 차이가 있음을 감안하여야 하나, 당뇨병 환자의 Epo 농도가 대조군에 비해 현저히 감소되고 있으며, 노령인구의 빈혈에 대한 선행연구¹³⁾에서 대상 환자가 70세 이상의 고령층임을 고려하면 Epo농도의 감소를 정상적인 노화과정만으로 평가하기는 어려울 것으로 생각한다. 이러한 결과는 신기능 저하가 현저하지 않은 당뇨병 환자에서 빈혈에 대한 신손상의 영향이 과소평가 되었을 가능성을 시사한다.

Epo의 상대적인 부족은 만성 염증성 질환, 악성종양 등 만성질환에 의한 빈혈(anemia of chronic disease)의 특징적인 소견이기도 하다^{14,15)}. 만성질환에 의한 빈혈의 기전은 증가된 tumor necrosis factor, interleukin-1 등의 사이토카인이 신장의 Epo 생성 및 골수내 Epo 조절기능을 억제하여 발생하는 것으로 알려져 있다¹⁶⁾. 그러나 현재, 당뇨병을 비롯한 내분비질환은 만성질환에 의한 빈혈의 원인질환에서 제외되어 있다. 또한 당뇨병에 따른 일부 사이토카인들의 활성화가 빈혈과 연관되어 있는지 여부가 알려지지 않아 이를 만성질환에 의한 빈혈로 포함시키는 것은 적절치 않다.

Kojima³⁾ 등은 현저한 당뇨병성 자율신경계 합병증의 증후를 동반한 환자에서 신장기능이 정상임에도 불구하고 Epo의 상대적 감소와 함께 빈혈이 발견된 증

례를 보고하여, 당뇨병성 자율신경병증이 Epo의 조절 장애를 야기 할 수 있음을 암시하였다. Epo의 조절 기전은 아직 정확히 밝혀져 있지 않으나, nitric oxide, adenosine, eicosanoid 및 β_2 교감신경계가 매개하는 것으로 알려져 있다. 그러나, 심한 자율신경계 합병증을 동반한 당뇨병 환자는 대다수가 신장합병증을 동반하며, 본 연구에서와 같이 신기능이 비교적 유지된 경우에도 Epo의 상대적 감소가 발생함을 고려하여야 하겠다. 본 연구에서도, 원인불명의 빈혈이 동반된 당뇨병 환자에서 기립성 저혈압, 당뇨병성 말초신경병증의 유무, 신경성 방광 여부를 측정하여, 35예중 29 (82.9%)에서 신경합병증이 동반되었음을 확인하였으나, Epo 조절기능을 평가할 적절한 신경검사가 정립되어 있지 않아 이를 확증할 수 없었다.

Inomato 등¹⁷⁾은 당뇨병성 신증 초기에 관찰되는 혈청 Epo농도의 감소는 신간질 병변의 진행을 의미하며, 다른 환자에 비하여 신장손상이 빠른 진행을 보여 초기에 말기 신부전으로 악화될 가능성이 크다고 지적하였다. 이는 원인이 명확치 않은 빈혈을 동반한 당뇨병 환자에서 엄격한 혈당 및 혈압조절과, 신기능 추적 관찰에 주위 깊은 관심이 요구됨을 시사한다.

위와 같은 빈혈의 치료 방법으로 합성 Epo의 투여를 고려할 수 있으나, 다른 원인에 대한 면밀한 검토, 치료효과, 환자의 만족도, 가격에 비한 효율 등을 고려하며 신중히 결정하여야 하겠다. Richey 등¹⁸⁾은 지속적 인슐린 주입법으로 혈당을 엄격히 조절한 경우 골수내 적혈구 모세포 증식과 Epo에 대한 조혈모세포의 반응이 증가함을 보고하여 고혈당과 관련된 대사의 변화가 Epo에 대한 골수세포의 반응에 영향을 미치는 것으로 보고하였다. 이와 같은 결과는 당뇨병 환자의 빈혈치료에 엄격한 혈당조절이 반드시 수반되어야 함을 강조하고 있다.

당뇨병 환자에서 발생한 원인이 명확치 않은 빈혈은 신기능이 비교적 유지된 경우에도 신기능 및 Epo의 상대적인 감소와 연관되어 있음을 알 수 있었다. 결과적으로 임상에서 신기능 저하가 진행되지 않은 당뇨병 환자에서 신장손상에 의한 빈혈의 존재를 너무 낮게 평가해온 것으로 생각되며, 향후 이에 대한 관심과 정확한 기전을 밝히기 위한 적절한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

연구배경: 최근 당뇨병 환자에서 빈혈의 원인이 명확하지 않은 경우가 종종 발견되어 이의 기전 및 치료 방침에 대한 관심이 증가하고 있다. 본 연구는 신기능 부전을 동반하지 않은 당뇨병 환자에서 원인이 명확하지 않은 빈혈의 임상적 특성을 평가하고, 혈청 erythropoietin (Epo) 농도의 상대적 저하 여부를 평가하고자 하였다.

방법: 1991년 1월부터 1995년 12월까지 연세대학교 의과대학 부속 세브란스병원 당뇨병클리닉에 내원한 당뇨병 환자로 빈혈을 동반하고 신장기능이 비교적 유지된 192예 중 빈혈에 대한 감별검사가 완료된 62예의 의무기록을 대상으로 하였다. 또한, 원인이 명확하지 않은 빈혈환자 35예를 소집하여 혈청 Epo 농도를 측정하고 대조군과 비교하였다.

결 과: 1) 빈혈환자의 평균 혈색소는 10.7 ± 1.4 g/dL, 망상구분율은 $1.1 \pm 1.5\%$ 였고, 확인된 빈혈의 원인은 철 결핍 15예, 만성질환 13예, 엽산결핍 3예, vitamin B₁₂ 결핍, 골수부전, 용혈성 빈혈 각각 1예였으며, 28예에서 (45.2%)에서 빈혈의 원인을 명확히 알 수 없었다.

2) 원인미상의 빈혈환자 35예의 평균 혈색소는 9.8 ± 1.1 g/dL였고 망상구분율은 $0.5 \pm 0.4\%$ 로 비교적 낮았으며, 혈색소는 크레아티닌 청소율 ($r=0.34$, $p=0.03$), 혈청 크레아티닌 ($r=-0.49$, $p=0.003$) 및 24시간 소변 알부민뇨의 양 ($r=-0.44$, $p=0.009$)과 유의한 상관관계를 보였다.

3) 원인미상의 빈혈환자의 Epo 농도는 17.6 ± 8.1 mIU/mL로 같은 정도의 빈혈을 동반한 비당뇨병 대조군 (144.9 ± 108.0 mIU/mL)에 비해 매우 낮은 값을 보였다 ($p<0.001$).

결 론: 당뇨병 환자에서 발생한 원인이 명확하지 않은 빈혈은 신기능 및 Epo의 상대적 감소와 관련이 있음을 알 수 있으며, 향후 정확한 기전 및 적절한 치료 방침에 대한 연구가 계속되어야 하겠다.

Reduced Erythropoietin Responsiveness to Anemia in Diabetic Patients before Advanced Diabetic Nephropathy

Yong Seok Yun, M.D., Sung Cheol Kim, M.D., Nae chun Yoo, M.D., Young Duk Song, M.D., Sung Kil Lim, M.D., Kyung Rae Kim, M.D., Hyun Chul Lee, M.D., Jee Sook Hahn, M.D., and Kap Bum Huh, M.D.

*Department of Internal Medicine,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Background: We have often encountered some diabetic patients, in whom the causes of anemia were not clearly identified, despite differential hematologic studies. We, therefore, studied the clinical and biochemical characteristics of diabetic patients with anemia of uncertain cause. The study measured erythropoietin levels in diabetic subjects without significant diabetic renal disease.

Methods: Among 62 medical records of diabetic patients with anemia, showing no evidence of advanced diabetic nephropathy (creatinine clearance > 30 mL/min/1.73m²), the causes of the anemia were evaluated. In addition, we recruited 35 diabetic patients with uncertain causes of anemia, in order to evaluate the serum erythropoietin (Epo) responsiveness. Also, we compared their Epo levels to a group of non-diabetic subjects with similar degree of anemia.

Results: The causes of anemia were not able to be identified in 28 (45.2%) of 62 patients. The serum Epo levels of diabetic patients with anemia of uncertain cause (17.6 ± 8.1), were significantly lower than those of non-diabetic patients with the same degree of decrease in hemoglobin levels (144.9 ± 108.0 mIU/mL, $p<0.001$). The hemoglobin levels of

diabetic patients were correlated with creatinine clearance ($r=0.34$, $p=0.03$), serum creatinine levels ($r=-0.49$, $p=0.003$), and albumin excretion rate ($r=-0.44$, $p=0.009$). But, showed no relation with age, duration of diabetes, glycated hemoglobin, presence of retinopathy or neuropathy.

Conclusion: We concluded that reduced Epo responsiveness to anemia could explain the anemia present in diabetic patient but without advanced diabetic nephropathy. This may reflect early renal interstitial damage.

Key Words: Erythropoietin, Anemia, Diabetes mellitus

참 고 문 헌

1. Robert LJ, Charles MP: *Hematologic alterations in diabetes mellitus. Am J Med* 70:339-352, 1981
2. Peterson CM, Jones RL, Koenig RJ, Melvin ET, Lehrman ML: *Reversible hematologic sequelae of diabetes mellitus. Ann Int Med* 425-429, 1986
3. Kojima K, Totsuka Y: *Anemia due to reduced serum erythropoietin concentration in non-uremic diabetic patients. Diabetes Res Clin Pract* 27:229-233, 1995
4. Erslew AJ, Wilson J, Caro J: *Erythropoietin titers in anemic, non-uremic patients. J Lab Clin Med* 109:429-433, 1987
5. Heinz WR, Claussner A, Erbes PM, Scheuermann EH, Schoeppe W, Koch KM: *Serum erythropoietin concentration in chronic renal failure: relationship to degree of anemia and excretory renal function. Blood* 54: 877-884, 1979
6. Maxwell PH, Osmond MK, Pugh CW, Heryet A, Nicholls LG, Tan GC, Doe BG, Ferguson DJP, Johnson MH, Ratcliffe PJ: *Identification of the*

- renal erythropoietin-producing cells using transgenic mice. Kidney Int* 44:1149-1162, 1993
7. Kaissiling B, Le Hir M: *Characteristics and distribution of interstitial cell types in the renal cortex of rats. Kidney Int* 45:709-720, 1994
8. Lacombe C, Dasilra JL, Bruneval P, Fourdier JG, Wendling F, Casaderall N, Camiller JP, Bariety J, Varet B, Tambourin P: *Peritubular cells are the site of erythropoietin synthesis in the murine kidney. J Clin Invest* 81:620-623, 1988
9. Friedman EW: *Reticulocyte counts: How to use them, what they mean. Diagn Med* 7:29-35, 1984
10. Fioretto P, Mauer M, Brocco E, Velussi M, Frigato F, Muollo B, Sambataro M, Abaterusso C, Baggio B, Crepaldi G, Nosadini R: *Patterns of renal injury in NIDDM patients with micro-albuminuria. Diabetologia* 39:1569-76, 1996
11. Schwster SJ, Wilson JH, Ersler AJ, Coro J: *Physiologic regulation and tissue localization of renal erythropoietin messenger RNA. Blood* 70:316-318, 1987
12. Nafziger J, Pailla K, Luciani L, Andreux JP, Jean OS, Casaderall N: *Decreased erythropoietin response to iron deficiency anemia in the elderly. Am J Hematol* 43:172-176, 1993
13. Power JS, Scanford BK, Collins JC, Meurer K, Failing A, Buchholz T, Blank M, Spivak J, Hochberg M, Baer A, Cotes M, Goidwasser E : *Erythropoietin response to anemia as a function of age. J Am Geriatric Soc* 39:30-32, 1991
14. Cartwright GE: *The anemia of chronic disorders. Semin Hematol* 3:3351-375, 1996
15. Boyd HK, Lappin TRJ: *Erythropoietin deficiency in the anemia of chronic disorder. Eur J Hematol* 46:198-201, 1991
16. Camacho J, Arnalich F, Zamorano AF, Vazquez JJ: *Serum erythropoietin levels in the anemia of*

- chronic disorders. J Int Med* 229:49-54, 1991
17. Inomato S, Itoh M, Imai H, Sato T: *Serum levels of erythropoietin as a novel marker reflecting the severity of diabetic nephropathy. Nephron* 75:426-430, 1997
18. Ritchey AK, Tamborlane WV, Gertner J: *Improved diabetic control enhances erythroid stem cell proliferation in vitro. J Clin Endocrinol Metab* 60: 1257-1260, 1984