

Frequencies and Related Factors for Microvascular Complications in Patients with Type 1 Diabetes

Ah Reum Kwon, M.D.¹,
Seul Lee, M.D.¹,
Hyun Wook Chae, M.D.¹,
Duk Hee Kim, M.D., Ph.D.²
and Ho-Seong Kim, M.D.,
Ph.D.¹

Department of Pediatrics¹,
Severance Children's Hospital,
Yonsei University College of
Medicine, Sowha Children's
Hospital², Seoul, Korea

Purpose: We observed the frequencies of microvascular complications and their related factors in patients with type 1 diabetes.

Methods: Two hundred seventy one patients (111 males and 160 females, mean age 21.9 ± 5.8 years) with type 1 diabetes were included. Subjects were all at least 10 years old and had diabetes for at least two years. Three types of microvascular complications (diabetic nephropathy, retinopathy, and neuropathy) were evaluated, and their frequencies and risk factors were analyzed.

Results: The overall prevalence of microvascular disease was 83/271 (30.6%). Microalbuminuria had developed in 39 patients (14.4%), persistent microalbuminuria in 31 patients (11.4%), and proteinuria in 12 (4.4%). Diabetic retinopathy had developed in 35 patients (12.9%) and neuropathy in 39 patients (13.7%). The mean HbA1c for 10 years was significantly higher in the patients with microvascular complications ($10.5 \pm 2.8\%$ vs. $8.4 \pm 1.4\%$). The rate of intensive management in the non-complication group was higher than in the microvascular complication group. The incidence of microalbuminuria was greater in males than females, but there were no gender differences in either diabetic retinopathy or neuropathy. Puberty and the duration of diabetes may be associated with microvascular complications.

Conclusion: The incidence of microvascular complications in type 1 diabetes is declining. Sex, puberty, and the duration of diabetes as well as prolonged hyperglycemia are all related to microvascular complications. Therefore, intensive insulin management and regular screening for microvascular complications should be performed in patients who have either entered into puberty or have had diabetes for more than 5 years.

Key Words: Diabetes complications; Diabetes mellitus, type 1; Incidence; Risk factors

Received: 13 November, 2011
Revised: 25 January, 2012
Accepted: 24 February, 2012

Address for correspondence:
Ho-Seong Kim, M.D., Ph.D.
Department of Pediatrics,
Severance Children's Hospital,
Yonsei University College
of Medicine, 50 Yonsei-ro,
Seodaemun-gu, Seoul 120-752,
Korea
Tel: +82.2-2228-2050
Fax: +82.2-393-9118
E-mail: kimho@yuhs.ac.kr

Introduction

1995년부터 2000년까지 전국의 15세 미만의 소아들을 대상으로 조사한 바에 의하면 국내 1형 당뇨병의 발생률은 10만 명 당 1.36명이었으며¹⁾, 이는 전세계적으로 볼 때 낮은 유병률이다. 하지만, 1980년대 조사된 국내 1형 당뇨병의 발생률이 인구 10만 명 당 0.7명이었던 것을²⁾ 볼 때, 1형 당뇨병의 발생률은 점차적으로 증가하고 있는 추세이다. 이렇게 증가하는 발생률과 더불어 인류의 수명 연장 등으로 인해 당뇨병의 만성 합병증의 유병률도 증가하였으며, 이러한 만성 합병증들의 발생을 예방하고, 진행을 억제하는 것이 1형 당뇨병 치료의 가장 중요한 목표가 되었다. 대표적인 당뇨병의 만성 합병증으로는 크게 미세혈관 합병증(당뇨병성 신병증, 당뇨병성 망막병증, 당뇨병성 신경병증)과 대혈관병증(심혈관 질환, 뇌혈관 장애, 말초 혈관 장애)으로 나눌 수 있으며, 특히 미세혈관 합병증은 당뇨병으로 인한 주요 사망의 원인이 되고, 삶의 질에도 큰 영향을 미친다. 1990년대 초까지 발표된 연구에 의하면 1형 당뇨병 환자에서 미세혈관 합병증의 발생률

은 당뇨병성 신병증이 30–40%였고^{3, 4}, 당뇨병성 망막병증은 1형 당뇨병 발병 후 5년이 지나면 17%, 15년이 지나면 97.5%의 환자에서 발생하였으며⁵, 당뇨병성 신경병증은 진단방법에 따라 차이가 있지만 30–72%에서 발생하였다^{6, 7}. 이러한 미세혈관 합병증의 발생과 관련된 가장 중요한 위험 인자는 혈당 조절 정도 및 당뇨병의 유병기간이었으며, 사춘기나 당뇨병 발병 나이 등도 미세혈관 합병증 발생에 영향을 미치는 것으로 나타났다^{8, 9}. 하지만, 적극적 인슐린 치료법의 개발 및 자가 혈당 기계의 보급, 당화혈색소 검사 등을 통해 철저한 혈당 관리가 가능해졌고, 동반 질환의 적절한 치료 등으로 인해 1형 당뇨병 환자의 미세혈관 합병증 발생률을 감소시키게 되었다^{10, 11}. 현재 국내에서는 1형 당뇨병 환자에서 미세혈관 합병증의 발생과 관련된 연구는 2001년도와 2002년도에 발표된 연구^{12, 13} 외에 없어, 미세혈관 합병증의 발생 빈도와 위험인자 등에 대한 연구 결과가 부족한 실정이다. 따라서, 본 연구에서는 이전에 발표된 연구 결과보다 많은 환자를 대상으로 좀 더 장기간의 유병 기간 동안 국내의 1형 당뇨병 환자에서 발생한 미세혈관 합병증의 발생 빈도와 연관된 위험인자에 대하여 알아보고자 한다.

Materials and Methods

1. 대상

1984년 5월부터 2011년 8월까지 연세대학교 세브란스병원에 내원한 1형 당뇨병 환자 중, 미세혈관 합병증 검사를 시행한 환자 271명(남 111명, 여 160명)을 대상으로 하여 후향적으로 조사하였다.

2. 방법

대상 환자들은 3개월에서 6개월 간격으로 당화혈색소를 검사하였고, 미세혈관 합병증 검사는 10세 이상의 환자 중 발병 후 2년이 경과한 환자를 대상으로 진행하였다¹⁴. 당뇨병성 신병증의 선별검사로 24시간 소변에서의 알부민양을 측정하여, 6개월 간격으로 2회 이상 연속으로 30–300 mg/day 인 경우 미세알부민뇨로, 300 mg/day 이상인 경우를 단백뇨로 정의하였으며, 두 경우 모두 미세혈관 합병증이 발생한 군으로 분류하였다. 당뇨병성 망막병증을 진단하기 위해서 안과에 의뢰하여 1년 간격으로 망막 검사를 시행하였고, 미세혈관류, 망막출혈, 경성삼출물, 황반부종 등이 관찰될 때는 비증식성 망막병증으로, 신생혈관증식, 초자체 출혈, 망막박리가 동반된 경우에는 증식성 망막병증으로 분류하였으며, 두 경우 모두 미세혈관 합병증군으로 분류하였다. 당뇨병성 신경병증은 5년마다 시행한 신경전도속도 검

사에서 이상소견을 보인 경우에 진단하였고, 역시 미세혈관 합병증군으로 분류하였다. 또한, 세가지 미세혈관 합병증 검사에서 모두 정상소견을 보이는 환자들을 대조군으로 하였다. 미세혈관 합병증이 발생한 환자들에서는 합병증이 발생한 시점으로부터 과거 10년간의 평균 당화혈색소 농도 및 중성지방 수치를, 대조군에서는 최근 10년간의 평균 당화혈색소 농도 및 중성지방 수치를 1년 단위로 조사하였으며, 이들 각 군간에 연령, 성비, 진단 시 연령, 당뇨병의 유병기간, 다른 미세혈관 합병증의 발생률, 평균 당화혈색소 농도, 중성지방 수치 등을 비교하였다. 또한, 미세혈관 합병증이 발생한 군에서 연령에 따른 합병증의 누적 발생률과 유병기간에 따른 누적 발생률을 분석하였다. 사춘기에 따른 미세혈관 합병증의 발생 양상을 알아보기 위하여, 환자들을 발병 시 연령에 따라 여아는 만 10세를, 남아는 만 11세를 기준으로, 사춘기 시작 전 발병군과 사춘기 시작 후 발병군으로 분류하였다. 여아에서 만 10세를, 남아에서 만 11세를 경계 연령으로 삼은 것은, 기록을 바탕으로 한 후향적 연구이기 때문에, 환자들의 정확한 성성숙도를 모두 알 수 없어, 사춘기 시작 연령 기준을 임의적으로 정한 것이다. 남아에서는 한국 남아에서 고환 용적이 4 mL가 되는 평균 연령인 만 11세를¹⁵ 기준으로 하였고, 여아에서는 국내 여아의 사춘기 발현 시기에 대한 최근 연구 결과를 종합하여 만 10세를 기준으로 하였다^{16, 17}. 각 군에서 연령, 성비, 진단 시 연령, 평균 당화혈색소 농도, 미세혈관 합병증 발생률, 합병증이 발생하기까지의 유병 기간 등을 비교하였다. 마지막으로 인슐린 투여 횟수 및 종류에 따라 하루 3회 이상 인슐린을 투여하면서 지속형과 초속효성 인슐린으로 조절하는 군을 적극적 치료군으로, 하루 2회 이하로 인슐린을 투여하면서 중간형과 속효성 인슐린으로 조절하는 군을 고전적 치료군으로 분류하여, 두 군간의 합병증 발생 유무 및 평균 당화혈색소 차이 등을 비교하였다.

3. 통계

결과는 평균, 표준편차로 표시하였고, 각 군 사이의 평균 비교는 *t* test 또는 ANOVA를 이용하였으며, $P < 0.05$ 인 경우에 통계적 유의성이 있다고 판단하였다. 각 군 사이의 성비 및 합병증 발생률 비교는 카이 제곱검정을 이용하였으며, 역시 $P < 0.05$ 인 경우를 통계적 유의성이 있다고 판단하였다. 연령의 증가와 유병 기간의 증가에 따른 누적 발생률은 생명표법(life table method)를 이용하여 평가하였으며, 모든 통계 분석은 SPSS for Windows (version 18.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였다.

Results

1. 대상군의 특성

전체 271명의 환자의 평균 연령은 21.9 ± 5.8 세(범위 10.4–39.8세), 1형 당뇨병의 발병 나이는 8.8 ± 3.9 세(범위 0.5–17.3세)였으며, 평균 당뇨병 유병 기간은 13.1 ± 5.5 년(범위 2.0–27.0년)이었고, 평균 당화혈색소는 $9.05 \pm 2.15\%$ (범위 5.8–22.0%), 평균 중성지방 농도는 87.6 ± 42.9 mg/dL(범위 37.0–384.0 mg/dL)였다. 이들 중, 고전적 치료군은 182명(67.2%)였고, 적극적 치료군은 89명(32.8%)이었으며, 적극적 치료군 중 인슐린 펌프를 사용하는 환자는 4명이었다. 전체 환자 가운데 합병증이 발생하지 않은 대조군에 포함된 환자는 188명(69.4%), 미세혈관 합병증군은 83명(30.6%)이었다. 두 군의 임상적 특징을 비교한 결과는 Table 1과 같다. 미세혈관 합병증군과 대조군간의 성비 및 발병 시 나이는 통계적으로 유의한 차이가 없었고, 현재 나이는 미세혈관 합병증군이 25.3 ± 6.1 세(범위 12.9–39.8세)로 대조군(20.3 ± 5.0 세, 범위 10.4–33.0세)에 비해 더 많았다($P < 0.001$). 당뇨병 유병 기간도 미세혈관 합병증군에서 대조군에 비해 더 길었으며(각각 15.9 ± 5.4 년, 범위 3.0–27.0년 vs. 11.8 ± 5.1 년, 범위 2.0–23.0년, $P < 0.001$), 10년 동안의 평균 당화혈색소 값 역시 미세혈관 합병증군이 $10.5 \pm 2.8\%$ (범위 6.4–22.0%)로 대조군($8.4 \pm 1.4\%$, 범위 5.8–14.1%)에 비해 더 높았다($P < 0.001$). 반면, 10년 동안의 평균 중성지방 농도는 미세혈관 합병증군에서 85.2 ± 46.2 mg/dL(범위 37.0–384.0 mg/dL), 대조군에서 88.7 ± 41.5 mg/dL(범위 39.0–306.0 mg/dL)로 두 군 간의 차이는 없었고($P = 0.561$), 고중성지방혈증이 있는 환자들도

미세혈관 합병증군에서 2명(2.4%), 대조군에서 4명(2.1%)로 두 군간의 차이를 보이지 않았다($P = 0.837$). 인슐린 치료 방법에서는 두 군 모두 적극적 치료법보다 고전적 치료법이 더 많이 사용되고 있으나, 미세혈관 합병증군에서 고전적 치료법의 비율이 더 높았으며, 이는 통계학적으로 유의하였다($P = 0.002$). 미세혈관 합병증군에서 합병증이 발생하는 평균 나이는 21.8 ± 5.9 세(범위 10.6–33.5세)였으며, 당뇨병 발병 이후부터 합병증 발생까지의 평균 유병기간은 12.3 ± 5.6 년(범위 0.9–25.4년)이었다.

2. 미세혈관 합병증에 따른 대상군의 특성

미세혈관 합병증 중 미세알부민뇨가 발생한 환자는 39명으로 14.4%에 해당하며, 이 중 2년 이상 미세알부민뇨가 지속된 지속성 미세알부민뇨 발생 환자는 19명(7.0%)이었고, 현성 단백뇨까지 진행된 환자는 12명(4.4%)이었다. 당뇨병성 망막병증이 발생한 환자는 35명(12.9%), 당뇨병성 신경병증은 39명(13.7%)에서 발생하였고(Table 2), 세 가지 중 두 가지 합병증이 있었던 환자는 12명으로 4.4%였고, 세 가지 합병증이 모두 발생한 환자는 8명(3%)가 있었다(Fig. 1). 남, 여 성비에서는 당뇨병성 망막병증 및 당뇨병성 신경병증은 성별에 따라 발생 빈도의 차이를 보이지 않았으나(각각 $P = 0.623$, $P = 0.439$), 미세알부민뇨는 성비가 1:0.63으로 남성에서 더 많이 발생하였으며, 이는 통계적으로 유의하였다($P = 0.036$) (Table 2). 또한 최근 10년 동안의 평균 당화혈색소는 남자에서 $8.8 \pm 2.2\%$, 여자에서 $9.2 \pm 2.1\%$ 로($P = 0.096$) 통계적으로 유의하지는 않았지만, 여자에서 오히려 더 높았고, 당뇨병의 유병기간도 남자에서 13.2 ± 5.5 년, 여자에서 12.9 ± 5.5 년으로($P = 0.684$) 성별에 따라 차이를 보이지 않았음에도 불구하고, 남성이 여성보다 미세알부

Table 1. Characteristics of subjects in the complication and non-complication group in type 1 diabetes

Characteristics	Complication group	Non-complication group	P value
No.	83	188	
Sex ratio (male/female)	1/1.08	1/1.65	0.108
Age (yr)	25.3 ± 6.1 (12.9–39.8)	20.3 ± 5.0 (10.4–33.0)	< 0.001
Age at onset (yr)	9.5 ± 3.8 (1.0–17.3)	8.5 ± 3.9 (0.5–16.0)	0.05
Duration (yr)	15.9 ± 5.4 (3.0–27.0)	11.8 ± 5.1 (2.0–23.0)	< 0.001
Mean HbA1c (%)	10.5 ± 2.8 (6.4–22.0)	8.4 ± 1.4 (5.8–14.1)	< 0.001
Mean triglyceride (mg/dL)	85.2 ± 46.2 (37.0–384.0)	88.7 ± 41.5 (39.0–306.0)	0.561
Hypertriglyceride	2 (2.4)	4 (2.1)	0.837
Insulin regimen			0.002
Conventional therapy	68 (82)	114 (60.6)	
Intensive therapy	15 (18)	74 (39.4)	
Age at complication onset (yr)	21.8 ± 5.9 (10.6–33.5)		
Duration until complication onset (yr)	12.3 ± 5.6 (0.9–25.4)		

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

Table 2. Characteristics of subjects with microvascular complications in type 1 diabetes

Characteristics	Microalbuminuria	Retinopathy	Neuropathy	P value
No.	39	35	37	
Sex ratio (male/female)	1:0.63	1:1.69	1:1.85	0.036
Age (yr)	26.0 ± 6.7 (12.9-39.8)	29.3 ± 4.1 (22.9-39.8)	25.0 ± 6.5 (13.0-36.6)	0.009
Age at onset (yr)	9.8 ± 3.5 (1.3-17.3)	10.6 ± 3.6 (1.0-17.3)	8.8 ± 4.2 (1.0-17.3)	0.109
Duration (yr)	16.2 ± 5.5 (3.0-27.0)	18.6 ± 4.1 (9.0-27.0)	16.3 ± 6.0 (4.0-27.0)	0.092
Mean HbA1c (%)	11.5 ± 3.3 (6.8-22.0)	11.3 ± 3.1 (7.0-22.0)	10.8 ± 3.1 (6.3-22.0)	0.579
Mean triglyceride (mg/dL)	91.5 ± 61.1 (46.0-384.0)	93.2 ± 61.3 (48.0-384.0)	97.3 ± 62.2 (37.0-384.0)	0.107
Insulin regimen				0.920
Conventional therapy	33	29	30	
Intensive therapy	6	6	7	
Age at complication onset (yr)	19.4 ± 5.5 (10.6-29.2)	25.6 ± 4.4 (15.0-32.2)	22.1 ± 5.2 (12.3-33.5)	< 0.001
Duration until complication onset (yr)	9.6 ± 4.8 (0.9-21.5)	15.0 ± 5.0 (1.3-23.5)	13.4 ± 5.3 (3.5-25.4)	< 0.001

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

Total n=271

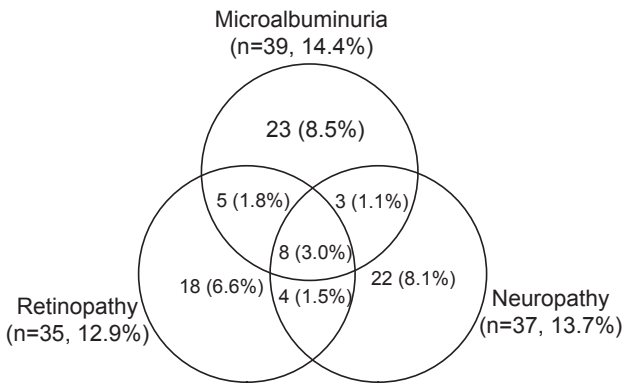


Fig. 1. Frequencies of microvascular complications in type 1 diabetes.

민노가 발생할 위험도가 4.29배($P=0.001$) 높은 것으로 나타났다(Table 3). 세 가지 미세혈관 합병증 모두 각각의 합병증이 발생하지 않은 환자들보다 나이가 많았고($P<0.001$), 발병 시 나이는 세 군 간의 차이는 없었으며($P=0.109$), 당뇨병 유병 기간도 세 군 간의 차이는 없었다($P=0.092$). 합병증 발생 나이는 당뇨병성 망막병증이 25.6 ± 4.4 세(범위 15.0–32.2세)로 미세알부민노가 19.4 ± 5.5 세(범위 10.6–29.2세), 신경병증이 22.1 ± 5.2 세(범위 12.3–33.5세)인 것에 비해 늦게 발생하였으며($P<0.001$), 당뇨병 발병 이후부터 합병증 발생까지의 평균 유병기간은 미세알부민노에서 9.6 ± 4.8 년(범위 0.9–21.5년)으로, 당뇨병성 망막병증 15.0 ± 5.0 년(범위 1.3–23.5년), 신경병증 13.4 ± 5.3 년(범위 3.5–25.4년)에 비해 더 짧게 나타났다($P<0.001$). 세 군 간의 인슐린 치료 방법의 차이는 없었다($P=0.920$) (Table 2).

3. 당화혈색소에 따른 대상군의 특성 및 합병증 발생 빈도

전체 대상군을 10년 동안의 평균 당화혈색소 값에 따라

Table 3. Multiple logistic regression analysis in type 1 diabetes with microalbuminuria

	Microalbuminuria		
	OR	95% CI	P value
Male sex	4.29	1.77-10.42	0.001
Age	1.01	0.94-1.08	0.837
Age at onset	1.08	0.97-1.21	0.175
Duration of DM	1.10	1.01-1.20	0.025
Mean HbA1c	1.79	1.42-2.25	< 0.001
Mean triglyceride	1.0	0.98-1.01	0.577
Insulin regimen	1.51	0.55-4.16	0.426

OR and 95% CIs are given for relevant confounders of microalbuminuria risk. Abbreviations: OR, odds ratio; CI, confidence interval; DM, diabetes mellitus.

7%이하인 군과, 7–9% 사이인 군, 9% 이상인 군으로 나누었을 때, 7% 이하인 군은 30명(11.1%)였고, 7–9% 사이인 군이 127명(46.9%)으로 가장 많았다(Table 4). 또한, 7% 이하인 군의 남녀 성비는 1:0.36으로 7% 미만인 군에서 남자의 비율이 더 높았고 이는 통계적으로 유의한 차이를 보였다($P=0.001$). 한편, 각 군의 환자들의 현재 나이 및 발병 시 나이, 평균 중성지방 농도, 당뇨병 유병 기간은 차이를 보이지 않았으며, 합병증 발생 나이 및 당뇨병 발병 이후부터 합병증 발생까지의 유병기간도 세 군에서 유의한 차이를 보이지 않았다. 반면, 인슐린 치료 방법에 있어서는 평균 당화혈색소 값이 낮은 군에서 적극적 치료법의 비율이 더 높았고, 이는 통계적으로 유의한 차이를 보였다($P=0.019$). 미세혈관 합병증도 세가지 합병증 모두 평균 당화혈색소 수치가 7% 이하인 군에서 발생 빈도가 가장 낮았고, 그 다음으로 7–9% 사이였으며, 9% 이상인 군에서 가장 발생 빈도가 높았다. 이 중, 평균 당화혈색소 수치가 7% 이하인 군에서 미세혈관 합병증이 발생한 환자는 총 4명으로, 4명 모두 남성이었으며, 미세알부민노가 1명, 당뇨병성 신경병증이 3명 이었다. 미세알부민노가 발생한 환자는 현재 나이 17.6세이며, 당뇨병

Table 4. Characteristics of subjects and frequencies of microvascular complication according to mean level of HbA1c in type 1 diabetes

Characteristics	Mean HbA1c (%)			P value
	≤ 7.0	7.0-9.0	> 9.0	
No.	30 (11.1)	127 (46.9)	114 (42.0)	
Sex ratio (male/female)	1/0.36	1/1.70	1/1.71	0.001
Age (yr)	21.2 ± 5.5 (12.5-34.7)	21.2 ± 5.4 (10.4-34.8)	21.9 ± 5.8 (11.3-39.8)	0.061
Age at onset (yr)	8.3 ± 3.7 (2.4-15.1)	8.8 ± 3.9 (0.5-16.0)	9.0 ± 4.0 (1.0-17.3)	0.610
Duration (yr)	12.9 ± 5.1 (4.0-25.0)	12.4 ± 5.4 (2.0-27.0)	13.8 ± 5.6 (2.0-27.0)	0.126
Mean triglyceride (mg/dL)	89.5 ± 36.4 (37.0-128.0)	86.5 ± 42.8 (43.0-188.0)	88.5 ± 44.8 (39.0-384.0)	0.906
Insulin regimen				0.019
Conventional therapy	14	84	84	
Intensive therapy	16	43	30	
Microvascular complication				
Microalbuminuria	1 (3.3)	8 (6.3)	30 (26.3)	< 0.0001
Retinopathy	0 (0.0)	8 (6.3)	27 (23.7)	< 0.001
Neuropathy	3 (10.0)	7 (5.5)	27 (23.7)	< 0.001
Age at complication onset (yr)	21.8 ± 8.0 (12.4-33.5)	21.1 ± 6.7 (9.8-32.2)	22.1 ± 5.2 (10.6-32.0)	0.779
Duration until complication onset (yr)	14.8 ± 5.8 (3.6-23.2)	12.3 ± 7.0 (1.3-25.4)	12.5 ± 5.1 (0.9-23.5)	0.714

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

발병나이는 2.4세였고, 미세알부민뇨가 발생하기까지의 유병기간은 12.3년이었다. 당뇨병성 신경병증이 발생한 환자들의 현재 나이는 각각 20.1세, 20.5세, 34.7세로 모두 20세가 넘었고, 발병시 나이는 각각 6.8세, 9.8세, 10.3세로 모두 사춘기 이전에 발병하였으며, 당뇨병성 신경병증이 발생하기까지의 유병기간은 각각 13.2년, 10.3년, 23.2년으로 모두 10년 이상의 유병기간을 가졌다. 10년 동안의 평균 당화혈색소를 7% 이하부터 1% 단위로 나누어 미세혈관 합병증의 발생 빈도를 살펴보면, 당화혈색소가 7% 미만인 경우 미세혈관 합병증의 발생률은 13.3%인 반면, 7-10% 사이에서는 1/4의 환자에서 미세혈관 합병증이 발생하였고, 10-12% 사이에서는 50%의 환자에서, 12% 이상에서는 90% 이상의 환자에서 미세혈관 합병증이 발생하였다(Fig. 2).

4. 발병 시기에 따른 대상군의 특성 및 합병증 발생 빈도

당뇨병 발병 시기에 따라 남자는 만 11세를 기준으로, 여자는 만 10세를 기준으로 사춘기 전 발병군 및 사춘기 후 발병군으로 나누었을 때, 현재 나이 및 남녀 성비는 두 군에서 차이를 보이지 않았다(Table 5). 또한, 평균 당화혈색소 값 및 평균 중성지방 농도, 인슐린 치료법에서도 두 군 간의 차이를 보이지 않았으며, 미세알부민뇨 및 당뇨병성 신경병증의 발생률도 두 군 간의 차이를 보이지 않았으나, 당뇨병성 망막병증은 사춘기 후 발병군에서 더 많이 발생하는 것으로 나타났다($P=0.004$). 그리고, 미세혈관 합병증의 발생 시기도 사춘기 전 발병군에서 더 어린 나이에 발생하는 것으로 나타났으며($P<0.001$), 성별 및 평균 당화혈색소를 통제한 경우 당뇨병의 발병 나이가 어릴수록 미세혈관 합병증이 더

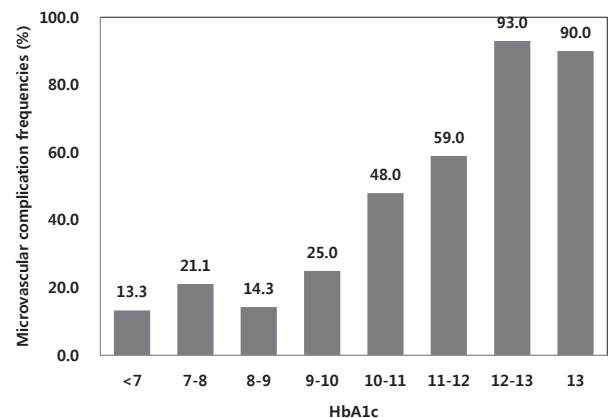


Fig. 2. Frequencies of microvascular complications according to hba1c in type 1 diabetes.

빨리 발생하였다($r=0.422$, $P<0.001$). 당뇨병 발병 이후부터 합병증 발생까지의 유병기간은 두 군에서 차이를 보이지 않았다($P=0.250$).

5. 미세혈관 합병증의 누적 발생률

미세혈관 합병증이 발생한 가장 어린 연령은 10.6세였으며, 미세알부민뇨가 발생하였다. 이 환자의 당뇨병 발병 나이는 1.3세였고, 합병증이 발생하기까지의 당뇨병 유병기간은 9.3년이었으며, 평균 당화혈색소는 11.3%였다. 발병 후 가장 짧은 기간에 미세혈관 합병증이 발생한 환자는 당뇨병 발병 후 1.3년 만에 미세알부민뇨가 발생하였으며, 발병시 나이는 14.6세, 합병증 발생 나이는 15.9세였고, 평균 당화혈색소는 14.3%였다. 연령에 따른 미세혈관 합병증의 누적 발생률을 보면, 10세 이전까지는 미세혈관 합병증의 발

Table 5. Characteristics of subjects and frequencies of microvascular complication according to onset of diabetes before or after puberty in type 1 diabetes

Characteristics	Pre-pubertal onset	Post-pubertal onset	P value
No.	164 (60.5)	107 (39.5)	
Sex ratio (male/female)	1:1.31	1:1.68	0.334
Age (yr)	21.4 ± 5.6 (10.4-36.1)	22.7 ± 6.0 (14.3-39.8)	0.065
Age at onset (yr)	6.3 ± 2.8 (0.5-10.8)	12.6 ± 1.5 (10.0-17.3)	< 0.001
Duration (yr)	14.1 ± 5.2 (3.0-27.0)	11.5 ± 5.5 (2.0-27.0)	< 0.001
Mean HbA1c (%)	8.9 ± 2.0 (5.8-22.0)	9.3 ± 2.3 (6.5-19.3)	0.159
Mean triglyceride (mg/dL)	86.6 ± 44.3 (37.0-384.0)	89.2 ± 40.7 (39.0-261.0)	0.630
Insulin regimen			0.763
Conventional therapy	109	73	
Intensive therapy	55	34	
Microvascular complication			
Microalbuminuria	24 (14.6)	15 (14.0)	0.888
Retinopathy	13 (7.9)	22 (20.6)	0.004
Neuropathy	24 (14.6)	13 (12.1)	0.560
Age at complication onset (yr)	19.7 ± 5.5 (9.8-33.5)	24.3 ± 5.4 (13.1-32.2)	< 0.001
Duration until complication onset (yr)	12.9 ± 5.9 (2.5-25.4)	11.5 ± 5.2 (0.9-21.3)	0.250

Values are presented as mean ± SD (range) or number (%). The criteria for the onset of puberty: age at 11 in male; age at 10 in female.

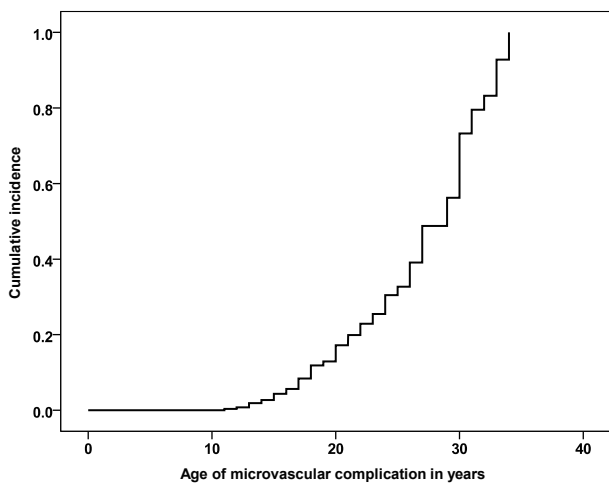


Fig. 3. Cumulative incidence of developing microvascular complication by age in type 1 diabetes.

생이 없다가 11세에 1%, 16세에 8%의 누적 발생률을 보이고, 이후 해마다 약 3-4%씩 상승하여 22세에는 25%의 누적 발생률을 보였으며, 28세에는 50%의 누적 발생률을 보였다 (Fig. 3). 당뇨병의 유병기간에 따른 미세혈관 합병증의 누적 발생률을 보면, 유병기간 1,3년 만에 첫 미세혈관 합병증이 발생하였고, 유병기간 5년에 3%, 8년에 9%였으며, 이후 급격히 증가하여 10년에 18%, 13년에 29%의 누적 발생률을 보였고, 19.1년에는 50%의 누적 발생률을 보였다 (Fig. 4).

Discussion

1950년대에서 1970년대 사이에 1형 당뇨병이 발생한 환

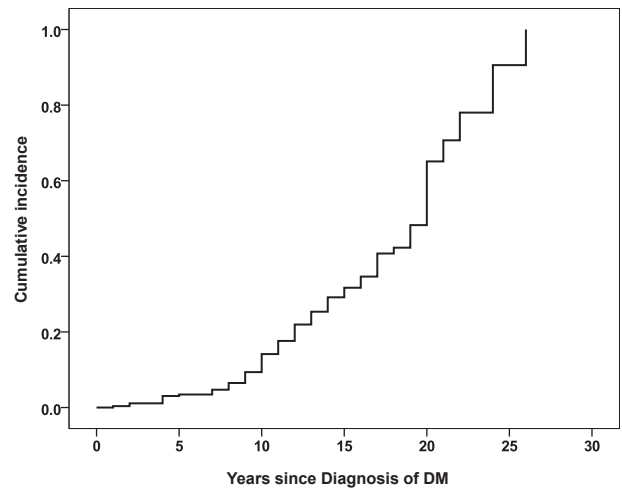


Fig. 4. Cumulative incidence of developing microvascular complication by duration of diabetes mellitus (DM) in type 1 diabetes.

자들의 미세혈관 합병증의 발생 빈도를 살펴보면, 당뇨병성 망막병증은 당뇨병 발병 25년간의 누적 발생률이 40-53%였으며¹⁸⁻²⁰⁾, 당뇨병성 신증은 35%였던¹⁹⁾ 반면, 1980년대에 1형 당뇨병이 발생한 환자를 대상으로 한 Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)의 연구 결과에 따르면, 1형 당뇨병 환자들의 25년간 당뇨병성 망막병증의 누적 발생률은 30%, 당뇨병성 신증의 누적 발생률은 12%로 감소하였다²¹⁾. 본 연구에서는 국내의 1형 당뇨병으로 진단받은 총 271명의 환자를 대상으로 평균 13.1년간의 유병기간 동안 미세혈관 합병증의 발생 빈도를 조사하였고, 그 결과 미세알부민뇨는 14.4%에서 발생하였고, 이 중에서 지속적 미세알부민뇨는 7.0%에서 발생하였으며, 현성 단백뇨까지 진

행된 환자는 4.4%였으며, 당뇨병성 망막병증은 12.9%, 당뇨병성 신경병증은 13.7%에서 발생하였다. 국내의 다른 연구 결과들을 살펴볼 때, 10년 전 1형 당뇨병 환자 72명(평균 유병기간 8.4년)을 대상으로 진행된 미세알부민뇨의 발생 빈도를 조사한 연구에서¹²⁾ 미세알부민뇨가 41.7%에서, 지속적 미세알부민뇨가 26.4%에서 발생한 것으로 나타났고, 비슷한 시기에 29명의 1형 당뇨병 환자(평균 유병기간 8.0년)을 대상으로 미세혈관 합병증의 발생 빈도를 조사한 연구에서는¹³⁾ 미세알부민뇨는 24.1%에서, 당뇨병성 망막병증은 10.3%, 당뇨병성 신경병증은 17.2%로 나타난 것으로 볼 때, 미세혈관 합병증은 점차적으로 감소하고 있으며, 이는 국내의 미세혈관 합병증의 발생률도 세계적인 추세를 반영함을 나타내고 있다. 이렇게 미세혈관 합병증 발생률이 감소하는 이유를 DCCT연구자들은 고전적 치료법에서 적극적 치료법으로의 변화 때문이라고 결론 지었다²¹⁾. 적극적 치료법을 통해 보다 철저히 혈당을 조절할 수 있게 되었고, 당화혈색소 수치도 떨어졌기 때문이다. 본 연구에서도 미세혈관 합병증이 발생한 군과, 발생하지 않은 군 모두 고전적 치료법이 더 많이 사용되고 있기는 했으나, 고전적 치료법의 비율이 미세혈관 합병증군에서 더 높았고, 평균 당화혈색소 수치도 고전적 치료법을 사용하고 있는 환자들이 적극적 치료법을 사용하고 있는 환자에 비해 더 높았다. 또한, 10년간의 평균 당화혈색소 수치로 7% 미만과 7-9%, 9% 이상인 세 그룹으로 나누었을 때에도, 7% 미만인 그룹에서 7-9%, 9% 이상인 두 그룹보다 적극적 치료법이 더 많이 사용되고 있었다. 따라서 본 연구에서도 기존의 연구 결과와 같이 적극적 치료법이 평균 당화혈색소를 낮추는 것뿐만 아니라, 장기적인 관점에서 미세혈관 합병증의 발생을 줄일 수 있다는 결과를 얻을 수 있었다.

이와 관련한 미세혈관 합병증 발생의 위험인자 중, 장기간의 고혈당이 미세혈관 합병증의 발생 및 진행에 가장 밀접한 관련이 있는 것은 이미 잘 알려져 있고, 따라서 혈당 조절의 가장 객관적인 지표로 현재 당화혈색소 농도를 측정하고 있다. 본 연구에서는 1형 당뇨병 환자들의 10년 동안의 평균 당화혈색소 값을 조사하였는데, 미세혈관 합병증군에서 당화혈색소의 평균이 대조군에 비해 더 높았고, 평균 당화혈색소 값이 7% 미만인 군과 7-9% 사이인 군, 9% 이상인 군으로 나누었을 때에도, 7% 미만인 군에서 합병증 발생률이 가장 낮았다. 10년 동안의 평균 당화혈색소를 7% 이하부터 1% 단위로 나누어 미세혈관 합병증의 발생 빈도를 살펴보면, 당화혈색소가 7% 미만인 경우 미세혈관 합병증의 발생률은 약 1/8인 반면, 7-10% 사이에서는 1/4의 환자에서 미세혈관 합병증이 발생하였고, 10-12% 사이에서는 1/2의 환자에서, 12% 이상에서는 90% 이상의 환자에서 미세혈관 합병증이 발생하였다.

이렇게 장기적인 고혈당이 어떻게 미세혈관, 특히 망막이나 사구체 간질, 말초 신경 세포에 손상을 주는지에 대해 아직 명확히 밝혀지진 않았다. 최근의 연구 결과들에 따르면, 망막 미세혈관의 내피세포 및 사구체의 혈관사이세포, 말초 신경의 슈반세포는 다른 세포들에 비해 고혈당에 취약한데, 그 이유는 다른 세포들에 비해 글루코스의 세포 내 이동을 적절히 조절하지 못하여, 세포 내 고혈당을 유발하기 때문이다²²⁾. 이렇게 유발된 세포 내 고혈당은 당분해 효소인 glyceraldehydes-3-phosphate dehydrogenase (GADPH)의 활성을 감소시켜 글루코스의 이화작용을 억제하고, 이로 인해 미토콘드리아의 전자수송 사슬에서 활성 산소가 다량으로 만들어지게 되어, 세포 기능 장애나 세포 고사가 발생한다. 내피 세포의 기능 장애나 고사는 백혈구의 응집 및 싸이토카인의 분비를 유발하고, 결국 혈관 내 염증 및 폐색, 혈관 투과도의 증가로 신생 혈관이 생기게 되면서 미세혈관 합병증이 발생하게 되는 것이다^{22, 23)}. 이러한 미세혈관 합병증 발생 과정 중 중간 단계를 차단하여 합병증 발생을 억제하는 것에 대한 연구는 아직 임상적으로 응용하기에 미흡하다. 따라서, 현재로서는 혈당 조절을 철저히 하는 것이 미세혈관 합병증 발생을 최대한 줄일 수 있는 최선이다.

하지만, 장기간의 고혈당이나 높은 당화혈색소만이 미세혈관 합병증의 위험인자가 되는 것은 아니다. 본 연구에서는 최근 10년 동안의 평균 당화혈색소가 남자에서 $8.8 \pm 2.2\%$, 여자에서 $9.2 \pm 2.1\%$ 로($P=0.096$) 통계적으로 유의하지는 않았지만, 여자에서 더 높았고, 당뇨병의 유병기간도 남자에서 13.2 ± 5.5 년, 여자에서 12.9 ± 5.5 년으로($P=0.684$) 성별에 따라 차이를 보이지 않았음에도 불구하고, 미세알부민뇨 발생이 남자에서 더 높았고, 여자보다 남자에서 미세알부민뇨 발생 위험이 4.29배 더 높았다. 평균 20년의 당뇨병 유병기간을 가진 1형 당뇨병 환자들 657명을 대상으로 조사한 다른 연구에서도 미세알부민뇨의 유병률이 본 연구결과처럼 여자보다 남자에서 약 3배 정도 높았으며²⁴⁾, 당뇨병성 신증도 여자에 비해 남자에서 더 많이 발생하는 것으로 조사되었다³⁾. 또한, 27,805명의 1형 당뇨병 환자들을 대상으로 당뇨병성 신증의 위험인자를 조사한 대규모 연구에서도 남성이 당뇨병성 신증의 위험인자로 나타났다²⁵⁾. 따라서, 이전의 연구 결과들을 종합하여 볼 때, 장기간의 당뇨병 유병기간 동안에는 미세알부민뇨나 당뇨병성 신증이 발생할 가능성이 여자보다 남자에서 더 높은 것으로 생각할 수 있으며, 이는 아마도 성호르몬의 영향 때문이라고 생각된다. 대표적인 성호르몬인 에스트라디올 및 테스토스테론의 대부분은 성호르몬 결합글로불린(sex hormone-binding globulin, SHBG)와 가역적으로 결합되어 있으며, 이 글로불린과 결합되어 있지 않은 2-3%의 성호르몬만이 생물학적으로 활성도를 가지고 있다²⁶⁾. 이 성호르몬 결합글로불린은 특히

에스트라디올보다 테스토스테론에 더 결합력이 강한 것으로 알려져 있는데²⁷⁾, 성호르몬 결합글로불린의 농도가 높으면 성호르몬과의 결합력이 높아지기 때문에 성호르몬의 활성도가 낮아진다. 1형 당뇨병 환자 중 남성에서 이러한 성호르몬 결합글로불린의 농도가 감소되어 있다는 연구 결과가 있었으며²⁸⁾, 미세알부민뇨가 있는 1형 당뇨병 환자들의 테스토스테론 농도를 측정할 때 다른 연구에서는, 미세알부민뇨가 있는 1형 당뇨병 여성에서 미세알부민뇨가 없는 환자들에 비해 테스토스테론 농도 및 안드로젠 자유지표(free androgen index, FAI)가 높은 것으로 나타났다²⁹⁾. 또한, 당뇨병성 신증의 초기 단계에서 고혈당이 신장 혈류역학에 미치는 영향에 대한 연구의 결과를 보면, 남성에서는 신장 혈류의 변화가 없지만, 여성에서는 신장 혈류가 감소하고, 신장 혈관 저항성이 감소하는 것으로 나타났다³⁰⁾. 이는 고혈당에 노출되었을 때 여성에서는 신장 혈류 감소 및 혈관 저항성의 감소로 당뇨병성 신증으로의 진행을 방어한다고 해석할 수 있다. 따라서 이전의 연구 결과들을 종합하여 볼 때, 정확한 기전은 알 수 없지만, 테스토스테론 혹은 안드로젠이 장기적인 관점에서는 미세알부민뇨 혹은 당뇨병성 신증의 발생 및 진행에 위험인자가 될 것으로 생각된다.

한편, 1형 당뇨병 환자 334명을 대상으로 당뇨병성 망막병증의 발생을 10년간 추적 관찰한 연구에서 당뇨병 유병기간, 높은 당화혈색소, 고혈압, 당뇨병성 신증이 당뇨병성 망막병증의 위험인자이나, 성별은 당뇨병성 망막병증에 영향을 미치지 않는다고 하였다³¹⁾. 또한, 25년간 1형 당뇨병 환자를 추적할 때 다른 연구에서도 오히려 여성에서 증식성 당뇨병성 망막병증을 더 잘 진행한다고 하였으며, 당뇨병성 망막병증의 발생 및 진행에는 성별보다는 당뇨병성 신증 및 고혈압이 가장 중요한 위험인자가 되고 있다고 하였다³²⁾. 본 연구에서도 당뇨병성 망막병증에서는 성별의 차이를 나타내지 않고 있고, 35명의 당뇨병성 망막병증의 환자 중 13명(37.1%)에서 미세알부민뇨를 동반하고 있으며, 그 중 11명에서 당뇨병성 망막병증보다 미세알부민뇨가 선행하기 때문에, 성별보다는 미세알부민뇨가 당뇨병성 망막병증의 발생에 더 영향을 미칠 것으로 생각된다. 또한 Romero 등이 112명의 1형 당뇨병 환자를 대상으로 당뇨병성 망막병증과 미세알부민뇨 발생에 대한 추적 관찰을 한 연구에서도 미세알부민뇨와 증식성 당뇨병성 망막병증과 상관관계가 있다는 비슷한 결과를 얻은바 있다³¹⁾. 하지만, 미세알부민뇨가 당뇨병성 망막병증의 독립된 위험인자인지 대해서는 아직 불명확하며, 그 보다는 당뇨병의 유병기간이 더 중요한 위험인자로 생각된다. 한편, 많은 연구에서 제시되었던 당뇨병성 망막병증 및 신증의 위험인자인 고혈압에 대해서는 본 연구에서는 결과를 확인할 수 없었다. 본 연구는 10년간의 기록을 후향적으로 조사하여 연구를 진행하였기 때문에, 각 환

자들의 혈압에 대한 기록이 충분하지 않았기 때문이다. 따라서, 본 연구에서는 혈압이 미세혈관 합병증에 미치는 영향을 확인할 수 없었지만, 이에 대해 향후 추가적인 검토 및 연구가 반드시 필요하다고 생각된다.

사춘기 또한 미세혈관 합병증의 위험인자로 알려져 있다. 본 연구의 나이에 따른 미세혈관 합병증의 누적 발생률을 살펴보면, 만 10세 이전에는 미세혈관 합병증이 발생하지 않다가, 10세 이후부터 미세혈관 합병증의 누적 발생률이 급격히 증가하였다. 이는 사춘기 이전에 미세혈관 합병증이 거의 발생하지 않는다는 다른 연구 결과들과 비슷한 결과를 보인다^{8, 33, 34)}. 물론 사춘기 전 단계에서는 당뇨병의 유병기간이 비교적 짧기 때문에 미세혈관 합병증 발생이 적을 수 있지만, 본 연구에서 미세혈관 합병증이 발생한 가장 짧은 유병기간이 1.3년이고, 사춘기 시기에(15.9세, 남아) 미세혈관 합병증이 발생한 반면, 사춘기 전 단계에 당뇨병이 발병한 환자들의 평균 발병 나이가 6.3세임에도 사춘기 전에 당뇨병의 합병증이 발생한 환자가 한 명도 없다는 것을 볼 때, 사춘기가 미세혈관 합병증 발생에 영향을 미칠 수 있다고 생각된다. 사춘기가 미세혈관 합병증의 발생에 영향을 미치는 이유는 아마도 사춘기 시기에 인슐린 작용의 감수성이 떨어지면서 혈당 조절이 잘 되지 않기 때문이기도 하지만³⁵⁾, 당화혈색소라는 위험인자를 배제하고도 사춘기가 미세혈관 합병증의 위험을 3배 증가시킨다는 연구 결과를 볼 때⁸⁾, 혈당 조절 외에도 다른 원인이 있을 것으로 생각된다. 이와 관련된 연구로 1형 당뇨병 들쥐를 거세시킨 뒤 미세혈관 합병증과 관련된 것으로 알려진 혈관 투과도 및 폴리올(polyol)의 대사를 측정할 결과, 혈관 투과도 감소 및 폴리올의 대사가 감소하였다는 결과를 얻었다³⁶⁾. 즉, 사춘기에 급격히 증가하는 성호르몬이 미세혈관 합병증의 발생에 영향을 미칠 것이라고 생각된다.

그 밖에 당뇨병의 유병기간도 미세혈관 합병증의 발생에 영향을 미쳐, 유병기간이 길수록 미세혈관 합병증의 발생이 증가한다. 본 연구에서도 당뇨병의 유병기간이 5년인 경우 3%의 환자에서 미세혈관 합병증이 발생하였고, 8년에는 9%, 이후에는 급격히 증가하여 10년에 18%, 19.1년에는 50%의 누적 발생률을 보였다. 또한, 10년간의 평균 당화혈색소가 7% 이하였음에도 불구하고 미세혈관 합병증이 발생한 환자는 총 4명이었는데, 미세혈관 합병증이 발생하기까지의 당뇨병의 유병기간이 모두 10년 이상이었던 점으로 볼 때, 적절한 혈당 조절 외에도 당뇨병의 유병기간이 미세혈관 합병증 발생의 중요한 영향을 미치는 것을 알 수 있었다. 합병증이 발생하는 연령도 만 11세부터 시작하여 만 16세에는 8%에서 미세혈관 합병증이 발생하였고, 만 22세에서는 4명 중 1명에서, 만 28세에서는 2명 중 1명에서 미세혈관 합병증이 발생하였다. 따라서 당뇨병의 유병기간이 8년이 넘

는 경우 혹은 실제 나이가 만 16세가 넘는 경우에는 10명 중 1명에서 미세혈관 합병증이 발생하고 있기 때문에, 그 보다 먼저 미세혈관 합병증에 대한 선별 검사가 필요하고, 또한 앞에서 언급하였듯이 사춘기 혹은 성호르몬도 미세혈관 합병증 발생에 영향을 미치므로, 1형 당뇨병 환자들에서 사춘기 연령 혹은 당뇨병 유병기간이 5년이 넘는 환자들에게는 미세혈관 합병증에 대한 선별검사를 시행하는 것이 필요하다.

한편, 최근 연구에 따르면, 지질대사이상도 당뇨병성 만성합병증의 위험인자로 추측되고 있다. 1형 당뇨병 환자에서 혈당 조절이 잘 되지 않거나, 당화혈색소가 높은 환자들은 중성지방이나 총 콜레스테롤, 저밀도 지질 단백질의 농도가 높은 것으로 나타났고^{37, 38)}, 혈당 조절이 잘 되지 않았던 환자들을 집중 관리하여 철저히 조절하게 한 뒤 중성지방 및 총 콜레스테롤 농도가 감소한 것으로 나타났다³⁹⁾. 또한 DCCT 연구 결과에 따르면, 중성지방 및 총 콜레스테롤, 저밀도 지질 단백질의 농도와 미세알부민뇨가 연관이 있으며⁴⁰⁾, 당뇨병성 망막병증 심각성의 정도도 중성지방의 농도와 연관이 있다고 하였다⁴¹⁾. 본 연구에서는 1형 당뇨병 환자들의 최근 10년 동안의 중성지방 농도를 조사하여 미세혈관 합병증과의 연관성을 살펴보았는데, 본 연구에서는 중성지방의 농도와 미세혈관 합병증과의 연관성을 확인할 수 없었다. 그 이유는 아마도 본 연구의 대상 환자들 중, 고중성지방혈증에 해당하는 환자는 2.2% 밖에 없었고, 연령이 평균 21.9세로 다른 연구들에 비해 젊기 때문에, 지질대사이상의 유병률이 확률적으로 낮았기 때문으로 생각된다. 따라서, 이에 대해서는 본 연구에서 결론을 짓기 보다는 향후 좀 더 장기간의 연구가 필요하다고 판단된다.

결론적으로, 1형 당뇨병 환자에서 미세혈관 합병증의 발생률은 점차적으로 감소하고 있으나, 장기간의 지속적인 고혈당, 성별, 사춘기, 당뇨병의 유병기간 등이 미세혈관 합병증의 위험이 될 수 있으므로, 고전적 치료법보다는 적극적인 인슐린 치료법을 통해 혈당 조절을 철저히 하여 합병증을 예방하는 노력을 할 뿐 아니라, 사춘기 연령 혹은 당뇨병의 유병기간이 5년을 넘은 환자들에게 미세혈관 합병증의 선별검사를 정기적으로 시행하는 것이 바람직하다.

References

- 1) Shin CH. Type 1 diabetes mellitus. J Korean Pediatr Soc 2002;45:1181-91.
- 2) Ko KW, Yang SW, Cho NH. The incidence of IDDM in Seoul from 1985 to 1988. Diabetes Care 1994;17:1473-5.
- 3) Andersen AR, Christiansen JS, Andersen JK, Kreiner S, Deckert T. Diabetic nephropathy in Type 1 (insulindependent) diabetes: an epidemiological study. Diabetologia 1983;25:496-501.
- 4) Breyer JA. Diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. Am J Kidney Dis 1992;20:533-47.
- 5) Klein R, Klein BE, 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;102:520-6.
- 6) Young RJ, Ewing DJ, Clarke BF. Nerve function and metabolic control in teenage diabetics. Diabetes 1983;32:142-7.
- 7) Ludvigsson J, Johannesson G, Heding L, Häger A, Larsson Y. Sensory nerve conduction velocity and vibratory sensibility in juvenile diabetics. Relationship to endogenous insulin. Acta Paediatr Scand 1979;68:739-43.
- 8) Schultz CJ, Konopelska-Bahu T, Dalton RN, Carroll TA, Stratton I, Gale EA, et al. Microalbuminuria prevalence varies with age, sex, and puberty in children with type 1 diabetes followed from diagnosis in a longitudinal study. Oxford Regional Prospective Study Group. Diabetes Care 1999;22:495-502.
- 9) Adcock CJ, Perry LA, Lindsell DR, Taylor AM, Holly JM, Jones J, et al. Menstrual irregularities are more common in adolescents with type 1 diabetes: association with poor glycaemic control and weight gain. Diabet Med 1994;11:465-70.
- 10) Bojestig M, Arnqvist HJ, Hermansson G, Karlberg BE, Ludvigsson J. Declining incidence of nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1994;330:15-8.
- 11) Mohsin F, Craig ME, Cusumano J, Chan AK, Hing S, Lee JW, et al. Discordant trends in microvascular complications in adolescents with type 1 diabetes from 1990 to 2002. Diabetes Care 2005;28:1974-80.
- 12) 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 Pediatr Soc 2001;44:577-86.
- 13) Lim MR, Shin YL, Yoo HW. Frequencies and risk factors for microvascular complications in patients with type 1 diabetes mellitus. J Korean Soc Pediatr Endocrinol 2002;7:69-76.
- 14) Donaghue KC, Chiarelli F, Trotta D, Allgrove J, Dahl-Jorgensen K. Microvascular and macrovascular complications associated with diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes 2009;10 Suppl 12:195-203.
- 15) Song JE, Yi YY, Hwang IT, Lee HR, Lim JS, Yang S. Testicular Volume in Korean Boys. J Korean Soc Pediatr Endocrinol 2010;15:14-8.
- 16) Park YJ, Moon CM, Yoo HJ. A study of factors influencing advanced puberty. Korean J Pediatr 2010;53:146-51.
- 17) Park MJ, Lee IS, Shin EK, Joung H, Cho SI. The timing of sexual maturation and secular trends of menarchial age in Korean adolescents. Korean J Pediatr 2006;49:610-6.
- 18) Klein R, Klein BE, Moss SE. Epidemiology of proliferative

- diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1992;15:1875-91.
- 19) Hovind P, Tarnow L, Rossing K, Rossing P, Eising S, Larsen N, et al. Decreasing incidence of severe diabetic microangiopathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26: 1258-64.
 - 20) Nordwall M, Bojestig M, Arnqvist HJ, Ludvigsson J; Linköping Diabetes Complications Study. Declining incidence of severe retinopathy and persisting decrease of nephropathy in an unselected population of Type 1 diabetes-the Linköping Diabetes Complications Study. *Diabetologia* 2004;47:1266-72.
 - 21) Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group, Nathan DM, Zinman B, Cleary PA, Backlund JY, Genuth S, et al. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-2005). *Arch Intern Med* 2009;169:1307-16.
 - 22) Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001;414:813-20.
 - 23) Hammes HP, Du X, Edelstein D, Taguchi T, Matsumura T, Ju Q, et al. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. *Nat Med* 2003;9:294-9.
 - 24) Orchard TJ, Dorman JS, Maser RE, Becker DJ, Drash AL, Ellis D, et al. Prevalence of complications in IDDM by sex and duration. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study II. *Diabetes* 1990;39:1116-24.
 - 25) Raile K, Galler A, Hofer S, Herbst A, Dunstheimer D, Busch P, et al. Diabetic nephropathy in 27,805 children, adolescents, and adults with type 1 diabetes: effect of diabetes duration, A1C, hypertension, dyslipidemia, diabetes onset, and sex. *Diabetes Care* 2007;30:2523-8.
 - 26) Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3666-72.
 - 27) Rosner W. The functions of corticosteroid-binding globulin and sex hormone-binding globulin: recent advances. *Endocr Rev* 1990;11:80-91.
 - 28) Danielson KK, Drum ML, Lipton RB. Sex hormone-binding globulin and testosterone in individuals with childhood diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:1207-13.
 - 29) Amin R, Schultz C, Ong K, Frystyk J, Dalton RN, Perry L, et al. Low IGF-I and elevated testosterone during puberty in subjects with type 1 diabetes developing microalbuminuria in comparison to normoalbuminuric control subjects: the Oxford Regional Prospective Study. *Diabetes Care* 2003;26: 1456-61.
 - 30) Cherney DZ, Sochett EB, Miller JA. Gender differences in renal responses to hyperglycemia and angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetes. *Kidney Int* 2005; 68:1722-8.
 - 31) Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Fernandez-Ballart J, Plana-Gil N, Soler-Lluis N, Mendez-Marin I, et al. Ten-year incidence of diabetic retinopathy and macular edema. Risk factors in a sample of people with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;94:126-32.
 - 32) Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BE. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XXII the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology* 2008;115: 1859-68.
 - 33) Lane PH. Diabetic kidney disease: impact of puberty. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002;283:F589-600.
 - 34) Mauer M, Drummond K. The early natural history of nephropathy in type 1 diabetes: I. Study design and baseline characteristics of the study participants. *Diabetes* 2002;51: 1572-9.
 - 35) Yip J, Mattock MB, Morocutti A, Sethi M, Trevisan R, Viberti G. Insulin resistance in insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Lancet* 1993;342:883-7.
 - 36) 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.
 - 37) Taskinen MR. Quantitative and qualitative lipoprotein abnormalities in diabetes mellitus. *Diabetes* 1992;41 Suppl 2:12-7.
 - 38) Caixàs A, Ordóñez-Llanos J, de Leiva A, Payés A, Homs R, Pérez A. Optimization of glycemic control by insulin therapy decreases the proportion of small dense LDL particles in diabetic patients. *Diabetes* 1997;46:1207-13.
 - 39) Pérez A, Wägner AM, Carreras G, Giménez G, Sánchez-Quesada JL, Rigla M, et al. Prevalence and phenotypic distribution of dyslipidemia in type 1 diabetes mellitus: effect of glycemic control. *Arch Intern Med* 2000;160:2756-62.
 - 40) Jenkins AJ, Lyons TJ, Zheng D, Otvos JD, Lackland DT, McGee D, et al. Lipoproteins in the DCCT/EDIC cohort: associations with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2003;64: 817-28.
 - 41) Lyons TJ, Jenkins AJ, Zheng D, Lackland DT, McGee D, Garvey WT, et al. Diabetic retinopathy and serum lipoprotein subclasses in the DCCT/EDIC cohort. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:910-8.

1형 당뇨병 환자에서 미세혈관 합병증의 발생 빈도와 위험 인자

권아름¹ · 이슬¹ · 채현욱¹ · 김덕희² · 김호성¹

연세대학교 의과대학 세브란스 어린이병원 소아과학교실¹, 소화아동병원²

목적: 본 연구에서는 1형 당뇨병 환자를 대상으로 미세혈관 합병증의 발생 빈도와 이와 관련된 인자들을 알아보고자 한다.

방법: 연세대학교 세브란스 병원에서 1형 당뇨병으로 진단받는 환자들 중, 만 10세가 넘고 당뇨병 유병기간이 적어도 2년이 넘는, 총 271명의 1형 당뇨병 환자(남자 111명, 여자 160명, 평균 나이 21.9 ± 5.8 세)를 대상으로 당뇨병성 신증, 망막병증, 신경병증의 세가지 미세혈관 합병증을 조사하고, 이와 관련된 인자들을 분석하였다.

결과: 미세혈관 합병증은 전체 271명 중 83명(30.6%)에서 발생하였다. 미세알부민뇨는 39명(14.4%)에서, 지속성 미세알부민뇨는 31명(11.4%)에서 발생하였으며, 단백뇨는 12명(4.4%)에서 발생하였다. 또한, 당뇨병성 망막병증은 35명(12.9%)의 환자에서, 신경병증은 39명(13.7%)의 환자에서 발생하였다. 10년 동안의 평균 당화혈색소는 미세혈관 합병증이 있는 군에서 합병증이 없는 군보다 더 높았다($10.5 \pm 2.8\%$ vs. $8.4 \pm 1.4\%$). 또한 인슐린 치료법 중 적극적인 치료법의 비율은 미세혈관 합병증이 없는 군에서 미세혈관 합병증이 있는 군보다 더 높았다. 미세알부민뇨는 여자보다 남자에서 더 많이 발생하였으나, 당뇨병성 망막병증이나 신경병증에서는 성별의 차이를 보이지 않았다. 또한, 사춘기 및 당뇨병의 유병기간도 미세혈관 합병증의 위험인자로 생각된다.

결론: 1형 당뇨병 환자에서 미세혈관 합병증의 발생률은 점차적으로 낮아지고 있다. 하지만, 지속적인 고혈당뿐만 아니라 성별, 사춘기, 당뇨병의 유병기간도 미세혈관 합병증 발생과 연관된 위험인자이기 때문에, 적극적 인슐린 치료법을 통해 철저히 혈당을 관리하고, 사춘기 연령이거나 당뇨병의 유병기간이 5년이 넘는 환자에서는 미세혈관 합병증에 대한 정기적인 선별검사가 필요하다.