

당뇨병성 신경병증의 임상적 중요성

박태선^{1,2}

전북대학교 의과대학 내과학교실 내분비대사내과¹, 전북대학교 임상의학연구소-전북대학교병원 의생명연구원²

Clinical Importance of Diabetic Neuropathy

Tae Sun Park^{1,2}

¹Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Chonbuk National University Medical School,

²Research Institute of Clinical Medicine of Chonbuk National University-Biomedical Research Institute of Chonbuk National University Hospital, Jeonju, Korea

Abstract

Diabetic neuropathy is a complex and common disorder with multiple etiologies and affects about 43.1% of the Korean diabetes population. Good glycemic control slows progression of diabetic neuropathy in subjects with type 1 diabetes but seems to provide little benefit in subjects with type 2 diabetes. Moreover, neuropathy has been shown to develop in humans at stages of prediabetes and in the absence of overt hyperglycemia. Given the increasing incidence of both type 1 and type 2 diabetes and obesity and the impact of diabetic neuropathy on the quality of life of patients, a strategy for early diagnosis and discovery of an effective treatment is important for prevention and progression of diabetic neuropathy. Approximately 14.4% of Korean diabetics with neuropathy have associated pain, and management of this pain has been unsuccessful for many clinicians and patients. Choice of the correct drug(s), dosage, and patient management seems to be based on individualized conditions and needs. Overall, for good management and prevention for diabetic foot morbidities, early and proper diagnosis of diabetic neuropathy is essential, and simple and precise diagnostic methods must be developed.

Keywords: Diabetic neuropathy, Glycemic control, Pain management

Corresponding author: Tae Sun Park

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Chonbuk National University Medical School, 20 Geonji-ro, Deokjin-gu, Jeonju 54907, Korea, E-mail: pts@jbnu.ac.kr

Received: Jul. 30, 2018; Accepted: Aug. 13, 2018

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2018 Korean Diabetes Association

서론

당뇨병성 신경병증은 제1형 당뇨병과 제2형 당뇨병 모두에서 평생 동안 유병률이 60% 정도 되는 가장 흔한 합병증이다[1,2]. 당뇨병성 신경병증은 널리 유행하는 합병증임에도 불구하고 이를 정의할 수 있는 단일한 기준이 없고, 연구 비용이 많이 들어 대규모 연구가 지연되어 왔다. 1988년에 야 미국당뇨병학회와 미국신경과학회 전문가들이 모여서 당뇨병성 신경병증의 표준명칭과 진단기준을 정하였다[3]. 이들은 불현성 신경병증과 임상적 신경병증으로 구분하였는데, 불현성 신경병증은 임상적 증상과 증후가 없으면서 비정상적 전기적 진단검사, 정량적 감각역치 검사 및 자율신경검사의 이상소견이 있는 경우로 정의하였고 임상적 신경병증은 증상과 증후가 모두 있거나 증상 또는 증후가 있으면서 비정상적 검사결과가 동반되는 경우로 정의하였다. 이 기준은 임상적응에 비용이 많이 들거나 시간이 많이 걸리는 단점이 있어서 임상시험에 적용하기가 어려웠고 많은 임상연구들에서 각기 다른 결과변수를 사용하여 결과의 비교에 어려움이 많았다. 이러한 문제로 2011년 토론토 전문가 패널로 알려진 내분비내과와 신경과 전문가 그룹에 의해 개정된 기준이 출판되었다[4]. 개정된 기준에서 당뇨병성 말초신경병증은 가능한(possible), 유력한(probable), 확진된 임상적 신경병증과 불현성 신경병증의 4가지로 구분하였다(Table 1).

개정된 기준은 이전의 기준보다 덜 복잡하고 새로우며 널리 수용할 수 있는 기준을 제시하였고, 단계별 접근법을 사용하거나 지속적으로 신경병증성 증후를 측정하여 비교하

는 당뇨병성 신경병증의 중증도 평가 기준도 제시하였다.

당뇨병성 신경병증은 말초신경섬유의 길이에 의존적이고, 원위부에서 근위부로 말초신경 축삭의 소실이 일어나서 신경의 기능이 없어지는 특징을 가진다. 오랫동안 제1형 당뇨병과 제2형 당뇨병의 병인론적 기전은 분명히 다르지만, 두 유형 모두 고혈당에 의한 손상 때문에 신경병증이 발생한다는 것이 일반적인 견해였다[2,5,6]. 최근 들어 이러한 생각에 대해 의문을 품게 되었고 여러 임상연구 결과 제1형 당뇨병 환자에서 엄격한 혈당 조절이 제2형 당뇨병 환자에서보다 신경병증 예방에 더 중요하다는 것이 밝혀졌다[6]. 제1형 당뇨병 환자들은 혈당조절로 신경병증을 78% 정도 감소시킬 수 있지만 제2형 당뇨병에서는 5~9% 정도만 감소시킬 수 있다고 알려져 있다. 이러한 차이는 동반된 질환들과 관계가 있을 것으로 생각되는데 최근 제2형 당뇨병에서 혈당뿐만 아니라 비만, 고혈압, 이상지질혈증, 염증 및 인슐린 저항성이 당뇨병성 신경병증의 기여인자라는 사실이 밝혀졌다.

아직 논란이 많지만, 당뇨병성 신경병증은 당뇨병 환자들뿐만 아니라 당뇨병 전 단계인 당내인성장애 환자들에서도 8~30%까지 발생한다고 알려져 있다[2]. 당내인성신경병증은 당뇨병성 신경병증과 같은 경과를 나타낸다. 당내인성신경병증과 새로 발생한 당뇨병성 신경병증은 원위부 발 통증과 작은 유수신경과 무수신경의 초기 손상을 반영하는 온도감수성변화의 초기 증후로 시작하여 큰 유수신경 소실에 따른 발 감각마비와 고유감각 소실로 진행하고 결국 무감각 발로 진행한다. 이후 낙상과 궤양, 절단에까지 이르게 되어

Table 1. Diagnostic criteria of diabetic neuropathy

	Possible DN	Probable DN	Confirmed DN	Subclinical DN
Symptoms	+/-	+	+ or -	-
Signs	-/+	+	- or +	-
QSTs	+	+	+	+
NC abnormality	-	-	+	+

DN, diabetic neuropathy; QSTs, quantitative sensory tests; NC, nerve conduction.

결국은 삶의 질이 악화되는 단계로 진행하여 삶을 마치게 된다. 이렇게 무증상 상태에서 방치되다가 결국은 삶의 질에 영향을 미치는 당뇨병 신경병증의 임상적 의미를 살펴보기로 한다.

본론

1. 한국인 당뇨병성 신경병증의 역학

우리나라에서 당뇨병 유병률은 지난 40년 동안 1.5%에서 9.9%로 급격하게 증가하고 있다[7]. 당뇨병의 주요한 결과는 만성합병증이 발생하고 이로 인한 삶의 질 저하와 더불어 보건의료비용의 증가 및 당뇨병으로 인한 사망의 증가로 귀결된다[8]. 특히 당뇨병성 신경병증은 족부궤양과 하지 절단을 초래하여 많은 기능손상을 일으킨다[9,10]. 당뇨병 환자에서 당뇨병성 신경병증이 병발하면 의료비 증가와 육체적 장애로 사회경제적 불이익을 받게 된다. 우리나라에서 당뇨병성 신경병증의 유병률은 연구에 따라 다르나 13.1%에서 61.8%까지 매우 다양하다[11]. 이러한 편차는 연구방법, 대상자 선택, 진단기준, 당뇨병 유병기간 차이 등으로 설명할 수 있다. 당뇨병성 신경병증 연구회에서는 33.5%로 보고하고 있는데[12], 이는 서태평양 아시아 지역의 신경병증 발생률을 평가한 국제 당뇨병연맹의 메타분석에서 보고한 9~45%와 비슷하다[13]. 또한 당뇨병성 신경병증 연구회에서는 지난 48시간 동안 지속된 다리, 발 또는 손의 통증 강도가 4 이상의 중등도 또는 강한 통증을 가진 경우로 정의한 통증성 당뇨병성 신경병증의 유병률을 당뇨병성 신경병증 환자의 43.1%, 전체 제2형 당뇨병 환자의 14.4%라고 보고하였다[14]. 우리나라 통증성 신경병증의 유병률은 서양의 보고와 거의 비슷하다[15].

2. 한국인 당뇨병성 신경병증의 임상적 특징

당뇨병성 신경병증 연구회의 한국인 당뇨병성 신경병증의 특징에 대한 보고는 다음과 같다. 당뇨병성 신경병증과

관련된 독립적 인자들은 나이의 증가, 여성, 긴 당뇨병 유병기간, 낮은 당화혈색소, 당뇨병성 망막증의 존재, 뇌혈관 질환 기왕력, 말초동맥혈관 질환, 고혈압이나 이상지질혈증 동반, 경구혈당강하제나 인슐린 치료 및 족부 질환 병력 등이다[12]. 통증성 당뇨병성 신경병증을 가진 환자들은 당뇨병 유병기간이 길고, 고령 여성, 인슐린 사용, 다른 미세혈관 합병증의 발생률이 크고 고혈압을 많이 가지고 있었다[15]. 따라서 당뇨병성 신경병증의 고위험군은 효과적인 예방을 위해 더 집중적인 관리가 필요하다.

당뇨병성 신경병증이 육체적, 감정적, 사회적 기능에 해로운 영향을 미친다는 것은 잘 알려져 있다[16]. 많은 당뇨병성 신경병증 환자들은 통증이나 불편감, 불안, 우울 그리고 활동의 장애를 경험하며 직장을 쉬게 되고 생산성이 떨어지게 된다[17]. 당뇨병성 신경병증 연구회의 연구 결과 우리나라 통증성 당뇨병성 신경병증 환자들은 일상생활과 수면 동안 통증으로 고통 받고 삶의 질이 감소한다고 하였다[14,18]. 따라서 통증성 당뇨병성 신경병증을 가진 환자들의 통증에 대한 정서적 지지가 필요하다. 또한 당뇨병성 신경병증의 최종적인 결과인 절단을 예방하기 위해 정기적인 선별검사와 치료가 필요하다. 당뇨병성 신경병증 연구회 진료지침은 당뇨병을 가진 환자들은 매년 족부 검사를 시행하여 발과 발의 구조, 기능적 측면, 혈액순환, 피부상태에 있어서 적극적인 감각평가를 해야 한다고 권고하고 있다[19]. 당뇨병성신경병증 연구회의 연구에 따르면 당뇨병성 신경병증을 가진 환자의 70% 이상이 당뇨병성 신경병증에 대한 교육을 받았고 발 관리에 대해서 들었지만 그들의 상태에 대해 알고 있는 환자는 12.6%, 즉 8명 중 1명 정도에 불과하였다[12]. 당뇨병성 신경병증에 대한 인지도의 부족은 증상의 관리를 소홀히하고 불필요한 동반질환이 많이 발생하게 하여 입원율이 높아지고 의료비용의 증가를 가져오게 한다. 이러한 교육과 인지도 사이의 불연속성은 당뇨병성 족부합병증이 무증상이기 때문이기도 하다. 따라서 당뇨병 발이 발생하기 전에 당뇨병성 신경병증의 인지도를 증가시킬 수 있는 체계적인 프로그램을 일차진료에 정착시켜서 예방효과를 극대화해야 한다.

3. 당뇨병성 신경병증의 조기진단의 중요성

당뇨병성 신경병증의 효율적 관리를 위해 가장 필요한 것은 조기진단이다. 그 이유는 첫째, 당뇨병성 신경병증 환자의 절반은 무증상이며, 이를 설명하는 증상들이 많지 않다. 둘째, 당뇨병성 신경병증 또는 통증성 당뇨병성 신경병증이 육체적, 정신적 삶의 질에 부정적인 영향을 미친다. 셋째, 증상들의 발생 또는 악화를 확인하거나 예측할 수 있는 효과적 임상적 검사가 없다. 마지막으로, 당뇨병성 신경병증을 치료하기 위한 약물 사용의 세밀한 단계에 대한 합의가 없다. 이러한 당뇨병성 신경병증의 증상들이 가장 확실한 진단방법이라고 생각되는 전기생리학적 검사 결과와 일치하지 않는 것은 혼란을 더욱 가중시킨다. 당뇨병성 신경병

증이 진행되는 동안 증상들은 간헐적으로 발생하고 신경 기능의 정도와 일치하여 발생하지 않는다[20]. 특히 환자들이 주로 호소하는 통증은 신경변성 또는 재생손상으로 신경전도 검사결과와 관계없이 간헐적으로 나타났다가 사라지는 것을 반복하기 때문에 대부분의 환자들이 호전된 것으로 생각하고 치료를 멈추게 될 수 있다. 이러한 치료의 중단은 당뇨병성 신경병증이 진행하면서 감각 신경의 소실에 의한 무감각 발이 되고 결국 족부궤양으로 진행되는 것을 예방하는 시기를 놓치게 한다.

당뇨병성 신경병증 환자들이 호소하는 증상은 양측 하지의 발끝에서 시작하는 통증이며 밤에 더 심한 통증을 호소한다. 이러한 통증은 통증이 있는 경우와 통증이 사라지는 경우로 나눌 수 있다(Table 2). 이러한 통증은 이전에 경험하

Table 2. Symptom-based classification of neuropathic pain

Positive sensory symptoms	Negative sensory symptoms
Paresthesia	Loss of sensory quality
Dysesthesia	Due to system involved: hypoesthesia, hypoalgesia, thermhypoesthesia, pallhypoesthesia
Spontaneous pain (burning ongoing pain, shock-like pain)	Bothersome, but not painful
Evoked pain (hyperalgesia, allodynia)	Mechanism: degeneration of a particular fiber system

Table 3. Possible causes of peripheral neuropathy [21]

Nerve compression (lumbar disc herniation, spinal stenosis, cancer, abscess)
Carpal tunnel syndrome, tarsal tunnel syndrome
Blood vessel insufficiency
Neurotoxic substance (alcohol, cigarette)
Vitamin deficiency particularly B ₁₂ and folate
Hypothyroidism
Uremic syndrome
Drugs (vincristine, isoniazid, phenytoin, D-penicillamine)
Transient ischemic attack, cerebrovascular accident
Cancer (paraneoplastic syndrome)
Raynaud's phenomenon

Adapted from the book of Korean Diabetes Association (Diabetic neuropathy management guidebook. 3rd ed.) [21] with original copyright holder's permission.

지 못한 낮은 통증으로 일반적 통증과 다른 표현을 하게 되므로 정확한 통증 양상을 우리말로 기록하고 대화하는 것이 환자의 정확한 진료와 감별진단에 도움을 줄 수 있다[19].

당뇨병성 신경병증의 진단에서 가장 주의를 기울여야 하는 것은 다른 모든 원인들을 배제해야 하는 것이다. 당뇨병성 신경병증이라는 진단명은 다른 모든 말초신경병증의 원인을 배제한 후에야 비로소 사용할 수 있기 때문이다. 실제로 당뇨병 환자들 가운데 약 10% 정도는 당뇨병이 아닌 다른 원인에 의해서 신경병증이 발병한다고 보고하고 있다. 특히 당뇨병으로 진단되기 전, 초기 당뇨병 상태에서 심한 신경병증 증상이 있을 때, 혈당조절이 양호함에도 증상이 진행될 때, 운동신경증상과 근위부 증상이 현저하거나 상지에서만 증상을 호소할 때, 그리고 증상이 급속하게 진행될 때에는 반드시 다른 원인에 의한 신경병증을 생각해 보아야 한다(Table 3) [21].

4. 당뇨병성 신경병증의 치료

조기에 당뇨병성 신경병증을 가진 환자를 진단해 적절한 약물을 사용하여 만족할 만한 효과를 얻는 것은 쉬운 일이 아니다. 당뇨병성 신경병증 관리에 가장 효과적인 예방과 치료법으로는 '엄격한 혈당조절'이 알려져 있다. 그러나 제2형 당뇨병 환자에서는 동반된 다른 위험인자들을 관리해야 원하는 효과를 얻을 수 있다. 그러나 환자들의 주 관심은 동반된 통증의 해결에만 쏠려 있다. 따라서 무증상 당뇨병성 신경병증은 관심 밖에 있고 오직 통증성 신경병증의 통증관리가 의사들과 환자들의 주 관심사이다. 통증성 신경병증에 대한 약물 치료 반응은 환자의 증상, 기전에 따라 확연히 다르므로 환자군의 특성에 따른 개별화가 필요하고, 이를 위해 진단 시에 자세한 문진과 검사를 실시하여 환자군의 속성에 따른 분류가 꼭 필요하다.

결론

당뇨병성 신경병증이 당뇨병을 가진 환자들에게 가장 흔

한 합병증이라는 사실은 잘 알려져 있다. 또한 당뇨병성 신경병증은 신경병증을 일으키는 다른 모든 원인을 배제해야만 사용할 수 있는 진단명이다. 하지만 아직도 당뇨병성 신경병증의 진단을 위해 가장 좋은 방법은 없고 여러 가지 문진법이나 검사법을 복합적으로 사용하여 진단하고 있다. 이러한 이유로 손발의 통증과 마비증상이 있는 환자들을 당뇨병성 신경병증이라고 진단해서 약물 투여를 하고 있는 경우가 많다. 하지만 진단 자체가 잘못된 경우 치료방법에 대한 반응이 없이 시간만 보내기도 한다. 따라서 당뇨병성 신경병증에 대한 주기적 선별검사, 그리고 이미 진단된 환자들의 증상호전 양상과 반응을 세밀하게 추적하여 치료약물, 용량 방법을 개별화해서 효과를 얻을 수 있도록 해야 한다. 뿐만 아니라 당뇨병성 신경병증에 대한 환자들의 인지도를 높여 일반적 통증과 구별해서 관리하고 가장 나쁜 결과인 절단에 의한 삶의 질이 손상 받지 않도록 체계적이고 정기적인 교육이 반드시 필요하다.

REFERENCES

- Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States, 2011. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2011.
- Vincent AM, Callaghan BC, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets. *Nat Rev Neurol* 2011;7:573-83.
- American Diabetes Association, American Academy of Neurology. Consensus statement: Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1988;11:592-7.
- Dyck PJ, Albers JW, Andersen H, Arezzo JC, Biessels GJ, Bril V, Feldman EL, Litchy WJ, O'Brien PC, Russell JW; Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy.

- Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes Metab Res Rev* 2011;27:620-8.
5. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RA. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(6):CD007543.
6. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol* 2012;11:521-34.
7. Kim DJ. The epidemiology of diabetes in Korea. *Diabetes Metab J* 2011;35:303-8.
8. U.K. Prospective Diabetes Study Group. Quality of life in type 2 diabetic patients is affected by complications but not by intensive policies to improve blood glucose or blood pressure control (UKPDS 37). *Diabetes Care* 1999;22:1125-36.
9. Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM. Pathways to diabetic limb amputation: basis for prevention. *Diabetes Care* 1990;13:513-21.
10. Task Force Team for Basic Statistical Study of Korean Diabetes Mellitus of Korean Diabetes Association, Park IeB, Kim J, Kim DJ, Chung CH, Oh JY, Park SW, Lee J, Choi KM, Min KW, Park JH, Son HS, Ahn CW, Kim H, Lee S, Lee IB, Choi I, Baik SH. Diabetes epidemics in Korea: reappraise nationwide survey of diabetes "diabetes in Korea 2007". *Diabetes Metab J* 2013;37:233-9.
11. Won JC, Kim SS, Ko KS, Cha BY. Current status of diabetic peripheral neuropathy in Korea: report of a hospital-based study of type 2 diabetic patients in Korea by the diabetic neuropathy study group of the Korean Diabetes Association. *Diabetes Metab J* 2014;38:25-31.
12. Won JC, Kwon HS, Kim CH, Lee JH, Park TS, Ko KS, Cha BY. Prevalence and clinical characteristics of diabetic peripheral neuropathy in hospital patients with Type 2 diabetes in Korea. *Diabet Med* 2012;29:e290-6.
13. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF Diabetes Atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;94:311-21.
14. Kim SS, Won JC, Kwon HS, Kim CH, Lee JH, Park TS, Ko KS, Cha BY. Prevalence and clinical implications of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes: results from a nationwide hospital-based study of diabetic neuropathy in Korea. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;103:522-9.
15. Daousi C, MacFarlane IA, Woodward A, Nurmikko TJ, Bundred PE, Benbow SJ. Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community: a controlled comparison of people with and without diabetes. *Diabet Med* 2004;21:976-82.
16. Jensen MP, Chodroff MJ, Dworkin RH. The impact of neuropathic pain on health-related quality of life: review and implications. *Neurology* 2007;68:1178-82.
17. Gore M, Brandenburg NA, Hoffman DL, Tai KS, Stacey B. Burden of illness in painful diabetic peripheral neuropathy: the patients' perspectives. *J Pain* 2006;7:892-900.
18. Kim SS, Won JC, Kwon HS, Kim CH, Lee JH, Park TS, Ko KS, Cha BY. Validity of the medical outcomes study sleep scale in patients with painful diabetic peripheral neuropathy in Korea. *J Diabetes Investig* 2013;4:405-9.
19. Korean Diabetes Association. Treatment guideline for diabetes. 5th ed. Seoul: Korean Diabetes Association; 2015. p109-10.
20. Yagihashi S, Yamagishi S, Wada R. Pathology and pathogenetic mechanisms of diabetic neuropathy: correlation with clinical signs and symptoms. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;77 Suppl 1:S184-9.
21. Korean Diabetes Association. Diabetic neuropathy management guidebook. 3rd ed. Seoul: Korean Diabetes Association; 2011. p17.