

당뇨병성 신장병과 사구체여과율

가톨릭대학교 내과학교실

손태서

Diabetic Nephropathy and Glomerular Filtration Rate

Tae Seo Sohn

Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea

당뇨병성 신장병증은 신 대체 치료를 시작하는 환자의 가장 흔한 만성 신장질환 원인이며 심혈관질환으로 인한 사망의 위험을 증가시킨다¹⁾. 당뇨병성 신장병증은 과거에는 24시간 소변에서 단백질이 0.5 g 초과하는 단백뇨가 있을 경우로 정의하였었고, 이 상태는 임상적 신장병증, 단백뇨 혹은 거대알부민뇨(macroalbuminuria) 등으로 명명되었었다. 하지만 1980년 초에 소변에서 일반적인 방법으로 검출되지 않는 미세한 양의 알부민이 제1형 및 제2형 당뇨병환자에서 이후 단백뇨 발생을 예측할 수 있다는 것이 밝혀졌고, 이 상태를 미세알부민뇨(microalbuminuria) 혹은 초기 신장병증으로 명명하였다^{2,3)}.

제1형 당뇨병환자를 18년간 추적 조사하였을 때 미세알부민뇨의 누적 발생률은 33%에 이르렀고⁴⁾, 제2형 당뇨병환자의 경우 미세알부민뇨는 매년 2%에서 발생하며 당뇨병진단 10년 후 약 25%의 유병률을 나타내는 것으로 알려져 있다⁵⁾.

미세알부민뇨는 당뇨병성 신장병증 발생, 관상동맥질환 발생 및 사망의 독립적인 위험 인자로서 당뇨병환자에서 미세알부민뇨의 발생을 예방하고 조기 발견하는 것이 매우 중요하다^{6,7)}. 제2형 당뇨병환자에서는 당뇨병 진단 당시 약 7%에서 이미 미세알부민뇨가 있어 당뇨병이 진단되면 바로 신장병증에 대한 선별검사를 하고 제1형 당뇨병환자의 경우에는 진단 5년 후 선별검사를 시작하는 것이 권고되고 있다⁸⁾. 하지만 혈당과 지질 조절이 불량한 제1형 당뇨병환자에서는 당뇨병 진단 후 5년 이내에 미세알부민뇨의 유병률이 18%에 이르고 청소년 시기가 미세알부민뇨의 독립적인 인자이므로^{9,10)}, 혈당 조절이 불량하고 청소년기 이후인 제1형 당뇨병환자에서는 당뇨병 진단 1년 이후부터 미세알부민뇨에 대한 선별검사를 시작한다.

당뇨병성 신장병증의 선별검사는 아침 첫 소변 또는 무작위 소변에서 알부민 양을 측정한다⁸⁾. 24시간 소변이나 정

해진 일정 시간 동안 모으는 소변은 환자가 불편할 뿐만 아니라 소변을 모으는 방법 혹은 시간 측정에 오류를 범할 수 있어 선별검사 방법으로 추천되지 않는다. 일회 소변에서의 알부민양은 뇨 알부민 농도(mg/dL) 혹은 뇨 알부민-크레아티닌 비(mg/g)으로 표시한다. 미세알부민뇨는 소변 알부민 양이 20~199 ug/min, 30~299 mg/24hr, 30~299 mg/g일 때이고 이 이상이면 거대알부민뇨로 정의한다. 뇨 알부민 배출량(urinary albumin excretion, UAE)은 일일 변동이 있기 때문에 3~6개월 사이에 3번의 검체에서 2번 이상 이상이 있어야 한다. UAE를 증가시킬 수 있는 상태인 요로 감염, 혈뇨, 급성 발열 질환, 심한 운동, 단기간 심한 고혈당, 조절되지 않는 고혈압, 심부전 등이 있는 경우에는 선별검사를 시행하지 않도록 한다¹¹⁾.

당뇨병성 신장병증 진단에 있어 UAE를 측정하는 것이 매우 중요하지만, 제1형 및 제2형 당뇨병환자 일부에서는 UAE가 정상임에서 사구체여과율(Glomerular filtration rate, GFR)이 감소되어 있는 경우가 있다^{12,13)}. 제1형 당뇨병환자에서 UAE가 정상임에서 사구체여과율이 감소되어 있는 경우는 긴 당뇨병 유병기간, 고혈압, 망막병증이 있는 여성에서 흔하며¹²⁾, 미세 혹은 거대알부민뇨와 망막병증이 없는 제2형 당뇨병환자의 약 30%에서 사구체여과율이 60 mL/min/1.73m² 미만이었다¹⁴⁾. 신장 생검으로 증명되지는 않았지만 이런 상태는 전형적인 당뇨병성 사구체경화증이 아닌 신장 실질 질환(renal parenchymal disease)과 관련 있을 가능성이 있다¹⁵⁾. 이들 연구 결과를 보면 당뇨병환자에서 정상알부민뇨를 보인다고 해서 사구체여과율이 정상이라고 할 수 없다. 따라서 당뇨병성 신장병증을 적절하게 선별검사하는 데 있어 UAE를 검사하는 것 외에 사구체여과율을 측정하는 것이 매우 중요하다¹⁵⁾.

사구체여과율은 inulin 청소율, ⁵¹Cr-EDTA, ¹²⁵I-iothalamate,

iohexol 등을 이용하여 측정할 수 있지만 내인성 크레아티닌 청소율이 흔히 사용되고 있다. 하지만 크레아티닌 청소율은 제한점이 많아 National Kidney Foundation에서는 혈청 크레아티닌, 나이, 성별, 종족, 신체 크기 등을 고려한 MDRD (Modified Diet in Renal Disease) 공식을 권고하고 있다: $GFR (mL/min/1.73m^2) = 186 \times [혈청\ 크레아티닌 (mg/dL)^{-1.154} \times 나이 (년)^{-0.203} \times (0.742 (여성)) \times (1.210 (아프리카계\ 미국인))]$ ¹⁶⁾. Cockcroft-Gault 공식을 이용한 크레아티닌 청소율은 다음과 같으나 사구체여과율을 평가하는데 정확하지 않다고 알려져 있다. $크레아티닌\ 청소율 (mL/min) = [(140 - 나이 (년)) \times 체중 (kg) / [72 \times 혈청\ 크레아티닌 (mg/dL) \times (0.85 (여성))]$ ¹⁶⁾. 사구체여과율이 3개월 이상 60 mL/min/1.73m² 미만이거나 신장 손상이 있을 경우 만성신장병 (chronic kidney disease, CKD)이라 정의한다¹⁷⁾.

본 학회지에 게재된 이 등의 연구에서는 미세알부민뇨가 없는 제2형 당뇨병환자를 대상으로 사구체여과율에 따라 5군으로 분류한 다음, 사구체여과율이 감소된 군의 임상적인 특징과 향후 알부민뇨 발생예측인자를 분석하였다. 본 연구에서는 사구체여과율이 감소된 군에서 4년 후 미세알부민뇨 이상의 당뇨병성 신장병증의 발생이 유의하게 증가하였고, 사구체여과율이 감소된 군일수록 나이가 많아 고령의 당뇨병환자일수록 신장병의 진행에 있어 알부민뇨 검출보다는 사구체여과율의 감소가 먼저 나타남을 알 수 있었다. 본 연구의 의미는 당뇨병환자의 신장병증을 평가하고 추적관찰할 때 미세알부민뇨뿐만 아니라 사구체여과율도 평가해야 한다는 의미를 제시한 점이다. 하지만 본 연구에서 사구체여과율 측정에 있어 부정확한 크레아티닌 청소율을 사용한 점, 저자들이 기술한 바와 같이 사구체여과율이 감소된 환자가 적었던 점, 변동이 많은 뇨 알부민 배출량으로 당뇨병성 신장병증을 정의한 점 등이 당뇨병성 신장병증을 평가하는 데 한계가 있었을 것으로 판단된다.

앞으로 미세알부민뇨 없이 사구체여과율이 감소된 보다 많은 대상자들에서 이들의 임상적인 특징, 사구체여과율과 다른 당뇨병성 합병증과의 관련성, 근본적인 원인 규명, 그리고 향후 신장 기능에 미치는 인자들에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Klein BE: *The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus*. Arch Intern Med 160:1093-100, 2000
2. Mogensen CE, Christensen CK: *Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients*. N Engl J Med 311:89-93, 1984
3. Mogensen CE: *Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes*. N Engl J Med 310:356-60, 1984
4. Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Jensen BR, Graae M, Torp I, Binder C, Parving HH: *Predictors for the development of microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 1 diabetes: inception cohort study*. BMJ 328:1105-8, 2004
5. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR: *Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64)*. Kidney Int 63:225-32, 2003
6. Gall MA, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving HH: *Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study*. BMJ 314:783-8, 1997
7. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Jensen G, Clausen P, Scharling H, Appleyard M, Jensen JS: *Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes*. Circulation 110:32-5, 2004
8. American Diabetes Association: *Standards of medical care in diabetes-2008*. Diabetes Care 31:S12-54, 2008
9. Stephenson JM, Fuller JH: *Microalbuminuria is not rare before 5 years of IDDM: EURODIAB IDDM Complications Study Group and the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes Study Group*. J Diabetes Complications 8:166-73, 1994
10. Schultz CJ, Konopelska-Bahu T, Dalton RN, Carroll TA, Stratton I, Gale EA, Neil A, Dunger DB: *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 22:495-502, 1999*
11. Mogensen CE, Vestbo E, Poulsen PL, Christiansen C, Damsgaard EM, Eiskjaer H, Frøland A, Hansen KW, Nielsen S, Pedersen MM: *Microalbuminuria and potential confounders. A review and some observations on variability of urinary albumin excretion. Diabetes Care 18:572-81, 1995*
 12. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M: *Low glomerular filtration rate in normoalbuminuric type 1 diabetic patients: an indicator of more advanced glomerular lesions. Diabetes 52:1036-40, 2003*
 13. MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, Smith TJ, McNeil KJ, Jerums G: *Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. Diabetes Care 27:195-200, 2004*
 14. Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu CY: *Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. JAMA 289:3273-7, 2003*
 15. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T: *Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. Diabetes Care 28:164-76, 2005*
 16. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G: National Kidney Foundation: *National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Ann Intern Med 139:137-47, 2003*
 17. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS: *Assessing kidney function-measured and estimated glomerular filtration rate. N Engl J Med 354:2473-83, 2006*