당뇨병성 신증에 대한 진단 및 검사

고려대학교 의과대학 내과학교실

강영선 · 차대룡

Diagnosis and test for diabetic kidney disease

Young Sun Kang, M.D., and Dae Ryong Cha, M.D.

Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, Ansan, Korea

Diabetic kidney disease, as one of the important diabetic complication, developed in 20% to 40% of patients with diabetes and is now the most common cause of end-stage renal disease. Although it has been recommended that annual screening of renal function including microalbuminuria in diabetic patients, many patients are currently under-diagnosed state. Early recognition of diabetic renal complication has a pivotal role in the management of diabetic patients for improvement of patient's prognosis. The detection of microalbuminuria is particularly important as a marker of early diabetic kidney disease, and is related with an elevated cardiovascular complications. Like other chronic renal disease, diabetic kidney disease has characteristic to show a progressive decline in renal function, but significantly increased cardiovascular mortality even in the early stage of diabetic kidney disease. Therefore, more aggressive trials for detection of the presence of diabetic kidney disease and comorbid cardiovascular disease and management for cardiovascular risk factor reduction and adequate therapeutic intervention for slowing the progression of renal disease is essential to proper management for patients with diabetic kidney disease. (Korean J Med 77:678-685, 2009)

Key Words: Diabetic kidney disease; Diabetic nephropathy; Microalbuminuria; Diabetic retinopathy; Cardiovascular disease

서 론

당뇨병은 평균 수명의 연장, 의료기술의 발달, 식습관 및 생활 습관의 변화로 인해 지속적으로 증가하는 추세로 이에 따른 당뇨병의 합병증인 당뇨병성 신증은 꾸준히 증가하여 현재 전 세계적으로 말기 신부전의 가장 흔한 원인 질환이다^{1,2)}. 현재 국내에서 가장 많은 제2형 당뇨 환자의 경우 제1형 당뇨 환자와 다르게 이미 초기 진단 시에 약 50% 환자에서 당뇨병성 혈관 합병증이 동반되어 있어 환자의 사망률은 더욱 높은 것으로 알려져 있다. 당뇨병성 신장 질환(Diabetic kidney disease)의 정의는 다른 신장 질환이 없이 당뇨에 의해 신장이 손상된 것으로 소변 내 단백의 증가를 확인함으로써 진단한다¹⁾. 최근 미국 신장협회(KDOQI) 권고에 의하

면 당뇨병성 신증(Diabetic nephropathy)이라는 용어는 신장 조직검사를 통해 당뇨병에서 관찰되는 사구체 기저막의 비후 및 혈관사이질의 증식 등과 같은 특징적인 병리 변화가 확인되고 하루 요단백이 500 mg 이상의 macroalbuminuria 가 동반된 경우 사용할 것을 권장하고 있다¹⁾.

미국 당뇨병 학회(ADA) 및 신장협회에서는 당뇨 진단 후에 매년 정기적으로 알부민뇨(albuminuria)와 신기능 지표인 혈청 크레아티닌을 측정할 것을 권장하지만 아직도 많은 당뇨 환자들이 신장 합병증에 대한 검사가 제대로 이루어지지 않고 있는 실정이다^{3,4)}. 당뇨병의 형태에 따른 차이를 살펴보면 1형 당뇨 환자의 경우 유럽의 연구결과에서는 약 7년 이상 경과할 경우 미세단백뇨(microalbuminuria)는 약 12.6%, 18년 후에 약 33%에서 발생한다고 보고되었다^{5,6)}. 제2형 당뇨

환자의 경우는 영국의 연구 결과 진단 후 10년에 약 25% 환자에서 미세단백뇨 소견을 보이고 매 10년마다 약 2% 정도의 발생률이 증가함이 보고되었다⁷⁾. Macroalbuminuria는 1형 당뇨 환자에서 15~40%가 진단 후 약 15~20년 후에 발생하고 2형 당뇨 환자의 경우는 다양하여 5~20%의 발생 빈도가 보고되었다^{8,9)}.

당뇨 환자에서 미세단백뇨의 측정은 당뇨로 인한 신장 합병증의 진단에 가장 중요한 검사로서 이는 일반 소변 검사에서 측정되지 않는 미세단백뇨의 검출은 신장 합병증의 초기에 나타나는 것으로 향후 신장 합병증의 진행을 예견하는 인자이기 때문이다. 미세단백뇨의 임상적인 의의는 당뇨 환자의 치료에서 대단히 중요한 의미를 지니는데 이는 미세단백뇨가 검출되는 환자의 경우 순환기계 합병증의 빈도가 증가하기 때문에 보다 철저한 신기능 예방 치료와 함께 순환기계 합병증에 대한 예방적인 치료가 필요하기 때문이다¹⁰⁻¹²⁾. 미세단백뇨의 위험인자로는 고혈당과 고혈압을 들 수 있는데 일부의 연구에서는 고혈압은 미세단백뇨가 발생하기 이전 혹은 미세단백뇨의 출현과 동시에 유발된다고 보고되었다^{13,14)}. 1형 당뇨 환자를 대상으로 한 연구에 의하면 미세단백뇨를 동반한 당뇨 환자들의 평균 혈압은 고혈압 전 단계인 120~139/80~89 mmHg 수준을 보이다가 단백뇨의 진행에 비례하여 혈압은 지속적으로 증가하며, 고혈압의 발생은 향후 미세단백뇨의 발생과도 밀접한 연관이 있다^{15,16)}.

미세단백뇨와 밀접한 연관이 있는 임상 증세로는 표 1에 기술한 것과 같이 다양한 심혈관계 합병증과 연관된 질환들이 알려져 있다.

따라서 기타 신장 질환과 달리 당뇨병성 신증 환자의 사망률은 동반되는 순환기계 합병증에 의해 월등히 증가하는데, 특히 신장기능이 감소되기 시작하면 사망률은 급증한

다^{12,17-19)}. 즉 신장기능이 만성 신장 질환 3기(stage 3 CKD)가 넘어서는 단계(사구체여과율이 60 mL/min 이하)에서는 일반인에 비해 사망률은 약 3.5배 증가하고, 5기인 말기 신부전 상태에서는 사망률은 약 6배 이상 증가함으로써¹²⁾ 당뇨 환자에서 신장 기능의 진행의 평가는 대단히 중요한 의미를 지닌다.

미세단백뇨의 측정

미세단백뇨의 측정은 일정기간 수집한 소변(24시간 소변 혹은 overnight collected urine) 및 일회성 소변(spot urine)을 통해 평가가 가능하다. 당뇨 환자에서 단백뇨의 평가에서 일반적인 소변검사인 dipstick test는 권장되지 않는데, 미세단백뇨는 dipstick test로 검출되지 않고 단백뇨의 정량에도 환자의 수분상태 및 여러 인자에 의해 결과가 달라지므로 정확한 단백뇨 측정이 정확하지 않기 때문이다²⁰⁾. 일반적으로 24시간 소변을 통한 단백뇨의 정량분석이 가장 보편화된 방법이지만 소변 수집의 번거로움과 소변 수집의 정확성에 문제가 있다. 이러한 단점을 보완하는 대체 방법으로 overnight timed urine collection을 사용할 수 있으나 소변의 수집기간이 짧은 단점으로 인해 단백뇨 정량의 민감도는 낮은 단점이 있다²¹⁾.

이러한 여러 가지 문제점으로 인해 미국 당뇨병 학회 및 신장협회에서는 spot urine을 이용한 소변 내 albumin/creatinine ratio (spot urine ACR)를 사용할 것을 권장하고 있다²⁰⁾. 이미 많은 연구에서 24시간 소변 검사를 통한 단백뇨의 정량분석과 spot urine ACR이 상당히 연관성이 높다는 연구 결과들이 있는데 이는 소변 내 albumin과 creatinine 모두 수용성이고 환자의 체액상태와 무관하게 albumin 및 creatinine이 유사하게 변하기 때문이다²²⁻²⁴⁾. 그러나 spot urine ACR을 평가할 때 주의 사항으로는 일시적으로 요단백의 배설이 증가되는 상황인 소변 검사 24시간 이전에 심한 운동, 고열, 요로 감염, 울혈성 심부전, 심한 고혈당, 조절되지 않는 고혈압 및 다량의 단백질 섭취 시에 거짓 양성 결과를 얻을 수 있으므로 주의를 요한다²⁵⁾. 또 다른 단점으로는 동일 환자에서도 spot urine ACR은 개체 내 변이(variation)가 약 40%에 육박하므로²⁶⁾ first morning voided urine을 이용한 ACR 측정이 권장되고 3~6개월에 서로 다른 시기에 측정한 spot urine ACR이 최소한 2회 이상 상승되어 있을 때 진단적 의의를 지닌다^{1,20)}.

또한 최근에는 spot urine의 microalbumin 값만을 이용하여도 미세단백뇨의 진단에는 문제가 없어 spot urine micro-

Table 1. Commonly associated diseases with microalbuminuria

Elevated blood pressure
Dyslipidemia
Elevated fibrinogen and plasminogen activator inhibitor 1
Increased insulin resistance
Increased sodium disorders and related disorders
Increased transcapillary escape rate of albumin
Impaired basal endothelium-dependent vasorelaxation
Increased left ventricular volume
Diabetic retinopathy
Diabetic neuropathy
Peripheral vascular disease
Silent ischemic heart disease

Table 2. Stage of diabetic nephropathy: cutoff value of urine albumin and clinical characteristics in each stage

Stages	Urine sample	Albuminuria cutoff values	Clinical characteristics
Microalbuminuria	Timed urine	20~199 µg/min	Abnormal nocturnal decrease of blood pressure and increased blood pressure levels
	24 hr urine	20~299 mg/24 h	Increased triglycerides, total and LDL cholesterol, and saturated fatty acids
	Spot urine	30~299 mg/g	Increased frequency of metabolic syndrome components Endothelial dysfunction Association with diabetic retinopathy, amputation, and cardiovascular disease Increased cardiovascular mortality Stable GFR
Macroalbuminuria	Timed urine	≥200 µg/min	Hypertension
	24 hr urine	≥300 mg/24 h	Increased triglycerides and total and LDL cholesterol
	Spot urine	>300 mg/g	Asymptomatic myocardial ischemia Progressive GFR decline

albumin값이 17 mg/L 이상일 경우 미세단백뇨 진단의 sensitivity는 100%, specificity는 80%로 보고되었고, 유럽당뇨학회에서는 20 mg/L 이상을 사용할 것을 권장하고 있다²⁷⁾. 미세단백뇨의 측정에는 현재 immunoassay 기법을 많이 사용하지만 immunoassay 기법은 sensitivity가 낮고 HPLC 기법이 우월한 것으로 알려져 있다²⁸⁾. 표 2는 서로 다른 소변 검체를 이용하여 측정된 결과에 따른 단백뇨의 정의 및 각 시기별 임상적 특징을 요약한 것이다.

주의 사항은 환자의 미세단백뇨 값이 정상 범위(normoalbuminuria)에 있더라도 비교적 높은 범위의 정상치(high normal) 값을 보일 경우 추후 당뇨병성 신증으로 진행할 위험성이 있으며, 순환기계 합병증의 경우 normoalbuminuria 범위에서도 상대적으로 높은 값을 지닐 경우 수치에 비례하여 위험성은 증가하므로 지속적으로 세심한 추적관찰이 요구된다²⁹⁻³¹⁾. 실제로 진단 초기에 미세단백뇨 값이 10 µg/min 이상인 환자의 경우 10년 후에 당뇨병성 신증으로 진행할 위험도는 약 30배 정도 높으며³⁰⁾, 따라서 최근에는 미세단백뇨의 기준치 설정을 바꾸어야 한다는 의견들이 꾸준히 제시되고 있다. 또한 당뇨병성 신증이 진단된 경우라 하더라도 매년 정기적인 추적관찰을 함으로써 당뇨병성 신증의 진행 정도 및 치료에 대한 반응을 평가하는데 중요하므로 모든 당뇨 환자는 주기적인 소변 내 미세단백뇨의 배설량에 대한 추적관찰이 요구된다. 당뇨 환자에서 당뇨병성 신증에 대한 검사는 2형 당뇨 환자의 경우 이미 약 7%의 환자에서 미세단백뇨를 보여 진단과 동시에 이에 대한 검사가 필요하다⁷⁾. 반면

1형 당뇨 환자에서는 초기 진단 후 5년이 경과할 경우 당뇨병성 신증에 대한 검사를 시행할 것을 권장하나²⁰⁾, 일반적으로 진단 후 혈당 및 혈압 관리가 잘 되지 않는 환자들의 경우 5년 이내에 약 18% 환자에서 미세단백뇨가 발생하고³²⁾ 사춘기 연령에서 발생 빈도가 급증하므로³³⁾ 1형 당뇨 환자의 경우에도 진단 후 1년 이내에 당뇨병성 신증에 대한 검사가 필요하다²⁰⁾.

환자의 예후와 관련된 당뇨 환자에서의 미세단백뇨의 임상적 의미는 제1형 당뇨 환자의 경우 macroalbuminuria는 신장의 조직소견과 연관성이 높아 만성 신기능 장애로 진행될 위험성이 높으며³⁴⁾, microalbuminuria의 경우는 신장의 조직학적 변화는 심하지 않으나 고혈압이 동반될 경우 역시 만성으로 진행할 위험도는 증가한다³⁵⁾. 그러나 제2형 당뇨 환자의 경우에는 microalbuminuria는 신장의 조직학적 변화와 연관성이 낮으며 미세단백뇨를 지닌 2형 당뇨 환자의 경우 실제 신장의 조직학적 변화는 30% 환자에서만 관찰된다³⁶⁾. 그러나 2형 당뇨 환자가 당뇨병성 망막변증(diabetic retinopathy) 소견을 동반하는 경우에는 미세단백뇨를 보이는 경우 만성으로 진행할 위험도는 높은 것으로 알려져 있으므로 제2형 당뇨 환자의 경우 망막변증의 확인을 위한 안저 검사(ophthalmoscopic examination)가 반드시 필요하다¹⁾. 그러나 2형 당뇨 환자의 경우 상당한 신기능 저하가 동반되어 있는 경우에도 약 30%의 환자에서는 당뇨병성 망막변증 및 단백뇨가 동반되어 있지 않을 수 있으므로 진단 시 주의를 요한다³⁷⁾.

미국 당뇨학회에서는 제2형 당뇨 환자의 경우 신장 기능의 평가를 위해 매년 미세단백뇨와 사구체 여과율(GFR)의 변화를 측정할 것을 권장한다¹⁾. 그러나 당뇨 환자의 경우 대부분이 다량의 단백뇨를 동반할 것으로 추측되지만, 많은 환자에서는 미세단백뇨가 없이 신기능만 저하된다는 조사결과가 최근 발표된 바 있다^{38,39)}. 단백뇨가 없이 신기능이 저하된 환자의 유병률에 대한 최근의 대규모 연구 결과에 의하면 제2형 당뇨 환자 중에서 GFR이 60 mL/min/1.73 m² 미만인 환자의 빈도는 23.1%로서 일반 국민에 비해 약 1.3배 이상의 높은 빈도를 보였고, 신기능이 저하된 당뇨 환자의 55% 환자에서 미세단백뇨가 없는 특징을 보였다⁴⁰⁾. 그러나 미세단백뇨를 동반하지 않는 신기능 저하 환자는 환자의 성별, 인종 및 당뇨의 유병기간에 상관없이 당뇨 환자에 비해 일반인에서 더욱 높은 빈도를 보였다. 미세단백뇨가 없이 신기능이 저하된 당뇨 환자의 원인으로는 몇 가지 가설이 제시되고 있다. 첫째로 대부분의 환자에서 사용 중인 레닌-안지오텐신(RAS) 차단제의 효과와 혈압 약제의 사용에 의한 혈압 조절 및 고지혈증 약제의 효과 등에 의해 단백뇨가 소실되었을 가능성이 있다. 또 다른 가능성으로는 당뇨의 합병증이 세뇨관 간질조직에서 주로 발생하는 경우와 당뇨와 같이 수반될 수 있는 비당뇨병성 신장 질환이 동반되었을 가능성, 수입소동맥을 침범하는 신장혈관의 질환 및 신장의 노화과정의 급속한 진행 등이 서로 복합적으로 작용하여 나타난다고 추정된다. 그러나 현재 이러한 환자들에 대한 병태생리학적 기전에 대한 연구가 전무하여 단백뇨를 수반하지 않는 당뇨병성 만성 신장 질환의 병태생리 및 치료에 대해 보다 적극적인 연구가 필요하며 당뇨로 진단된 환자에서는 미세단백뇨가 없더라도 신기능이 감소할 수 있으며 주기적인 GFR의 측정이 반드시 같이 시행되어야 한다.

당뇨 환자에서 당뇨병성 신장 합병증의 정확한 진단은 환자의 치료에서 대단히 중요한 데, 단백뇨를 평가함과 동시에 다음과 같은 임상 소견을 보이는 경우에는 당뇨병성 신장 합병증 이외의 다른 질환이 숨겨 있을 확률이 높으므로 반드시 감별진단에 대한 검사를 시행해야 한다. 즉 당뇨병성 망막증이 없거나 GFR의 감소속도가 매월 1 mL/min/1.73 m² 이상으로 빠르게 진행되는 경우, 갑작스럽게 다량의 단백뇨가 관찰되는 경우, 혈압 약제에 잘 조절되지 않는 악성 고혈압이 발생하는 경우 및 RAS 차단제 사용 후 6개월 이내에 신장기능이 30% 이상으로 감소하는 경우에는 당뇨병성 신장 합병증 이외의 동반 가능한 다른 질환에 대한 검사가 필요하다.

신장 기능의 평가 및 추적관찰

이미 전술한 바와 같이 미국 당뇨병 학회에서는 당뇨병이 진단되면 1형 당뇨 환자의 경우 진단 후 5년에 미세단백뇨와 크레아티닌의 매년 주기적인 추적관찰을 권장하고, 2형 당뇨 환자의 경우는 진단과 동시에 검사를 진행할 것을 권장하고 있다¹⁾. 일단 당뇨병성 신장 질환이 진단되면 신기능 진행을 평가하기 위해 GFR을 매년 정기적으로 추적 관찰하는 것이 중요하며 이와 동시에 미세단백뇨의 변화에 대한 추적을 같이 시행하여야 한다. 주의할 점은 미세단백뇨의 변화보다는 GFR이 보다 정확한 신기능을 반영하므로 GFR의 변화 추이는 환자의 예후를 결정짓는 중요한 인자라는 사실이다. 제1형 및 2형 당뇨 환자 모두에서 여러 임상 결과에 의하면 특히 신장의 기능이 3기 이상인 환자들의 경우 초기 치료 후에 감소되는 요단백량은 향후 신장의 예후를 반영하는 좋은 지표로 되어 있으나, 신장 질환 초기인 만성 신장 질환 1, 2기의 환자들의 경우는 치료 후 초기 요단백감소가 신장의 장기적인 예후 인자는 아님이 알려져 있다. 따라서 초기 당뇨병성 신장 질환 환자의 치료 시에는 반드시 GFR에 대한 평가가 같이 이루어져야 한다.

당뇨 환자에서 신장의 기능에 대한 평가는 일반적인 크레아티닌 수치만으로 평가하는 것이 크레아티닌의 특성상 여러 가지 변수에 의해 변화될 수 있어 정확도가 많이 떨어지므로 추천되지 않는다^{10,21)}. 보다 정확한 신장 기능의 평가는 GFR을 측정함으로써 평가가 가능한데 GFR을 측정하는 방법은 여러 가지가 있어 각각의 장단점을 언급할 필요가 있다. 가장 간단한 방법으로 24시간 소변 내 크레아티닌 제거율을 측정하는 방법이 있는데, 이는 신기능 초기에는 GFR을 저평가하고 3기 이상의 만성 신장 질환 환자에서는 GFR을 과대평가하는 단점과 24시간 소변의 수집과정의 문제점으로 인해 정확도가 떨어지는 방법이다. 가장 정확한 GFR의 측정 은 신장의 사구체에서 100% 여과되고 세뇨관에서 재흡수 및 분비가 일어나지 않는 inulin 혹은 fructose의 제거율을 측정하는 것이 좋으나 검사 과정이 번거롭고 비용이 비싼 단점이 있어 임상에 적용하기 어려운 문제점이 있다. 이를 대체하는 방법으로 동위원소인 DTPA 혹은 iothalamate의 여과율을 측정하는 방법이지만 비용이 들고 정상인에서 GFR을 과대평가하는 문제가 있어 임상적으로 널리 사용되지는 않는다^{21,41)}.

미국 당뇨병학회 및 신장학회에서는 혈청 크레아티닌을 이용한 단순화한 GFR 산출 공식을 이용한 MDRD 공식 혹

은 Cockcroft-Gault 공식을 이용한 GFR의 측정을 권장하고 있다¹⁾. 두 가지 방법에 의한 GFR의 측정은 환자의 연령, 성별 및 인종의 차이를 고려하여 산출한 공식으로 현재 가장 보편적으로 사용되고 있다. MDRD 공식에 의한 GFR의 평가는 Cockcroft-Gault 공식에 의한 GFR의 평가보다 신장 질환 초기에 보다 정확한 GFR을 반영하는 것으로 알려져 있으나 두 방법 모두 신장 질환 초기에는 진정한 GFR을 저평가하는 단점이 있으며⁴²⁾, 두 가지 방법 모두 당뇨병성 신증환자를 대상으로 GFR의 정확도를 비교한 대규모 연구가 없는 실정이다¹⁰⁾. 최근의 연구 결과에 의하면 두 공식 모두 미세단백뇨를 수반한 당뇨 환자에서 GFR을 저평가하고 신장 질환의 진행에서도 두 가지 방법을 사용할 경우 진정한 신장 질환의 진행을 저평가한다는 단점이 있다⁴²⁾. 한편 다양한 단백뇨를 보이는 2형 당뇨 환자를 대상으로 한 추적관찰 연구에서는 두 공식 모두 진정한 GFR을 저평가하는 단점이 있다고 보고되었으나, 신기능이 저하된 3기 이상의 환자에서는 MDRD 공식이 비교적 진정한 GFR의 변화를 반영한다고 보고되었다⁴³⁾.

당뇨 환자에서 두 가지 공식이 진정한 GFR을 저평가하는 이유는 아직 정확하지 않으나 환자의 연령, 성별, 인종, 체중, 근육량 및 식이단백 섭취 정도 등이 복합적으로 작용한다고 추정된다. 따라서 미국 신장협회에서는 신기능이 비교적 정상인 신기능 초기 당뇨 환자 중에서 고도의 비만 환자에서는 동위원소를 이용한 보다 정확한 GFR의 측정을 권장하고 있다. GFR을 반영하는 또 다른 검사 방법으로는 혈청 cystatin C 농도를 측정하는 방법이 있는데 cystatin C는 사구체에서 100% 여과되고 세뇨관에서 재흡수되어 대사되는 혈액 단백질로, 여러 임상연구에서는 신장 질환 초기의 GFR을 기타 방법보다는 비교적 정확하게 반영한다고 보고되었으나 현재 널리 임상에서 사용되지는 않고 있다. 그러나 최근 연구 결과에서는 혈청 cystatin C는 제2형 당뇨 환자에서 기타 방법에 비해 우수하게 진정한 GFR의 변화를 반영한다고 보고되어^{44,45)} 보다 많은 수의 환자를 대상으로 한 임상 연구가 필요한 실정이다.

당뇨병성 신증 환자의 평가

당뇨 환자에서 미세단백뇨 이상의 다량의 단백뇨가 관찰되면 다른 기저 신장 질환의 유무, 신장의 기능 및 기타 동반되는 당뇨 합병 질환의 유무에 대한 검사가 시행되어야 한다. 다른 기저 신장 질환에 대한 평가는 환자의 병력, 진찰

소견, 방사선 검사 및 혈청학적 검사 등을 통해 진단할 수 있다. 병력에서 1형 당뇨 환자의 경우 10년 이상의 당뇨의 경력이 있고 특히 당뇨병성 망막 합병증이 동반되는 경우 쉽게 당뇨병성 신증을 진단할 수 있다. 2형 당뇨 환자의 경우 유병기간을 모르더라도 다량의 단백뇨 소견을 보이고 특히 당뇨병성 망막병증 소견을 보이는 경우 쉽게 당뇨병성 신증이 진단된다. 그러나 다수의 2형 당뇨 환자의 경우는 당뇨의 유병 기간을 모르는 경우가 많고 약 30%의 환자에서는 당뇨병성 망막병증이 없기 때문에 당뇨병성 신증의 진단에 어려움이 있다⁴⁶⁾. 환자가 빈뇨 및 다뇨 등의 요로감염의 증세, 요로결석 시 동반되는 육안적 혈뇨 소견을 보이거나 피부부반점 혹은 관절통 등의 전신 질환을 암시하는 임상 증세를 보이는 경우 기타 동반 질환에 대한 검사가 필요하다. 과거 B 혹은 C형 간염의 병력, 성병의 기왕력, 임신 시 발생한 고혈압 및 단백뇨, 신장 질환의 가족력이 있을 경우 역시 다른 기저 사구체 질환 및 다낭신 등과도 감별이 필요하다. 특히 환자가 요로감염, 요로폐색, 요로결석 및 다낭신의 가족력이 있는 경우 방사선 검사 중 복부 초음파 검사를 통한 감별이 중요하다.

현재 당뇨 환자에서 신장조직 검사의 적응증은 아직 확립된 것은 없으나 1형 당뇨 환자가 당뇨의 유병 기간이 짧은 상태에서 다량의 단백뇨가 있거나 신장 질환의 진행 속도가 비정상적으로 빠르면서 당뇨병성 망막병증이 없을 경우 신장조직 검사가 필요하다⁴⁷⁾. 2형 당뇨 환자의 경우 신장조직 검사의 적응증은 더욱 복잡하여 임상 의사의 종합적인 판단이 중요하지만 일반적으로 2형 당뇨 환자에서 당뇨병성 망막병증을 수반하지 않는 환자에서 신장조직 검사를 시행할 경우 비 당뇨병성 신장 질환의 빈도는 백인의 경우 12% 정도로 낮은 빈도를 보여 당뇨병성 망막병증의 유무가 신장조직 검사를 결정하는데 중요한 지표로 사용될 수 있다. 그러나 동양인의 경우에서는 백인과 달리 2형 당뇨 환자에서 신장조직 검사를 시행할 경우 기타 신장 질환은 46%, 당뇨병성 신증과 기타 신장 질환이 동반되는 경우는 19%로 보고되어 동양인의 경우 약 60%의 환자에서는 다른 신장 질환이 동반될 확률이 높다고 보고되었다⁴⁸⁾. 따라서 동양인의 경우 2형 당뇨 환자에서 하루 단백뇨량이 1 g을 넘고 당뇨병성 망막병증이 없으며 설명할 수 없는 혈뇨 소견을 보이는 경우에는 신장조직 검사를 통한 확진이 필요하다.

모든 당뇨 환자에서 평가해야 할 다른 검사로는 당뇨병성 망막병증의 유무에 대한 검사로서 이는 당뇨병성 신증의 진단에 중요하기 때문이다. 2형 당뇨 환자를 대상으로 시행한

전향적 연구에 의하면 당뇨병성 망막병증 소견을 보이는 환자들은 추후 당뇨병성 신증의 예측인자로서 이러한 결과는 두 질환 모두 당뇨 환자에서 관찰되는 미세혈관 합병증으로 공통적인 병태생리학적 기전에 기인하기 때문으로 추정된다⁴⁹⁾. 또한 모든 당뇨 환자는 자율신경병증(autonomic neuropathy) 및 말초신경병증(peripheral neuropathy)에 대한 검사가 필요한데 이는 당뇨병성 신경 합병증의 빈도도 당뇨병성 신증 환자에서 빈도가 높고, 신경 합병증을 지닌 환자들은 추후 사망률이 높기 때문이다^{50,51)}. 또한 당뇨병성 신증을 지닌 당뇨 환자들은 환자의 증상 유무와 상관없이 관상동맥 질환의 유무에 대한 평가가 필요하다. 이와 함께 당뇨병의 대형 혈관 합병증인 경동맥, 말초동맥 및 신장동맥 혈관상태에 대한 검사 등도 같이 추천되는 검사 항목이다. 그러나 검사 과정에서 사용되는 조영제의 신독성을 반드시 고려하여 예방 조치를 충분히 한 상태에서 검사를 진행할 필요가 있으며, 다수의 신기능 저하가 동반된 경우에는 환자의 임상 증상이 동맥 허혈 증세에 합당할 경우에는 신독성이 없는 기타 검사로 대체하여 평가할 필요가 있다.

실제로 고혈압이 있는 당뇨 환자에서 유의한 신동맥의 협착(>70% stenosis)은 약 17% 환자에서 관찰되고⁵²⁾ 이러한 허혈성 신장 질환(ischemic nephropathy) 환자의 경우 고혈압이 더욱 악화되어 신기능 저하 속도가 빨라진다는 문제점과 RAS 차단제 등의 혈압약제를 사용할 경우 신장의 급속한 악화를 유발한다는 사실을 고려하면 임상적으로 이에 대한 평가는 대단히 중요하다. 임상적으로 신동맥 협착의 존재를 암시하는 소견으로는 RAS 차단제 사용 후에 기존의 혈청 크레아티닌의 6개월 이내에 30% 이상 상승하거나, 다른 대형 혈관 질환(관상동맥, 경동맥 및 말초동맥)이 동반되어 있으면서 단백뇨가 경미하고 당뇨병성 망막병증이 없으며 양측 신장의 크기에 차이가 심하게 있는 경우 의심할 수 있다⁵³⁾. 당뇨 환자에서 신동맥 협착의 진단에 가장 좋은 검사로는 MR (magnetic resonance) angiography로 알려져 있으나 captopril renal scintigraphy, duplex doppler ultrasonography 등도 진단에 사용되는 검사 기법이다.

결 론

당뇨병성 신장 합병증은 당뇨 환자의 20~40%에서 발생하는 중대 합병증으로 만성 신부전의 가장 중요한 원인 질환이다. 당뇨 환자에서 매년 주기적인 신장기능의 평가가 권장되지만 아직도 많은 당뇨 환자에서 신장기능의 평가가 제대

로 시행되지 않고 있는 실정이다. 당뇨병성 신장 합병증은 특히 초기 진단이 중요하며 조기에 적극적인 치료를 함으로써 환자의 예후를 향상시킬 수 있다. 당뇨 환자에서 미세단백뇨는 신장 합병증의 초기에 관찰되는 중요한 검사 소견으로 미세단백뇨의 발생은 순환기계 합병증의 발생 빈도를 증가시킨다. 다른 기타 신장 질환과 마찬가지로 당뇨병성 신장 합병증은 대부분 지속적으로 진행하며 다른 신장 질환과 달리 신장 합병증의 초기 단계부터 순환기계 사망률은 증가되어 있다. 따라서 초기에 보다 적극적인 순환기계 합병증의 존재 유무를 확인하고 위험인자에 대한 보다 적극적인 대처가 필요하고, 신장의 기능이 감소될 경우 사망률은 급격한 증가를 보인다는 점을 고려할 때보다 초기에 당뇨병성 신장 합병증의 진단과 신장 기능의 진행에 대한 적극적인 평가가 요망된다.

중심 단어: 당뇨병성 신장 질환; 당뇨병성 신증; 미세단백뇨; 당뇨병성 망막병증; 순환기계 질환

REFERENCES

- 1) KDOQI. *KDOQI Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. Am J Kidney Dis* 49(Suppl 2):S12-S154, 2007
- 2) Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, van Lente F, Levey AS. *Prevalence of chronic kidney disease in the United States. JAMA* 298:2038-2047, 2007
- 3) Middleton RJ, Foley RN, Hegarty J, Cheung CM, McEluff P, Gibson JM, Kalra PA, O'Donoghue DJ, New JP. *The unrecognized prevalence of chronic kidney disease in diabetes. Nephrol Dial Transplant* 21:88-92, 2006
- 4) McClellan WM, Knight DF, Karp H, Brown WW. *Early detection and treatment of renal disease in hospitalized diabetic and hypertensive patients: important differences between practice and published guidelines. Am J Kidney Dis* 29:368-375, 1997
- 5) Chaturvedi N, Bandinelli S, Mangili R, Penno G, Rottiers RE, Fuller JH. *Microalbuminuria in type 1 diabetes: rates, risk factors and glycemic threshold. Kidney Int* 60:219-227, 2001
- 6) Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Jensen BR, Graae M, Torp I, Binder C, Parving HH. *Predictors of the development of microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 1 diabetes: inception cohort study. BMJ* 328:1105, 2004
- 7) 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* 63:225-232, 2003
- 8) Andersen AR, Christiansen JS, Andersen JK, Kreiner S, Deckert

- T. *Diabetic nephropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes: an epidemiological study.* *Diabetologia* 25:496-501, 1983
- 9) Wong TY, Shankar A, Klein R, Klein BE. *Retinal vessel diameters and the incidence of gross proteinuria and renal insufficiency in people with type 1 diabetes.* *Diabetes* 53:179-184, 2004
 - 10) Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G. *National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification.* *Ann Intern Med* 139:137-147, 2003
 - 11) Weiner DE, Tighiouart H, Stark PC, Amin MG, MacLeod B, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, Sarnak MJ. *Kidney disease as a risk factor for recurrent cardiovascular disease and mortality.* *Am J Kidney Dis* 44:198-206, 2004
 - 12) Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY, Tan M, Knowler WC, Mitch WE, Hirschman GH, Myers BD. *Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization.* *N Engl J Med* 351:1296-1305, 2004
 - 13) Nelson RG, Bennett PH, Beck GJ. *Development and progression of renal disease in Pima Indians with noninsulin-dependent diabetes mellitus.* *N Engl J Med* 335:1636-1642, 1996
 - 14) Poulsen PL, Hansen KW, Mogensen CE. *Ambulatory blood pressure in the transition from normo- to microalbuminuria: a longitudinal study in IDDM patients.* *Diabetes* 43:1248-1253, 1994
 - 15) Microalbuminuria Collaborative Study Group, United Kingdom. *Risk factors for development of microalbuminuria in insulin dependent diabetic patients: a cohort study.* *BMJ* 306:1235-1239, 1993
 - 16) Nelson RG, Pettitt DJ, Baird HR, Charles MA, Liu QZ, Bennett PH, Knowler WC. *Pre-diabetic blood pressure predicts urinary albumin excretion after the onset of type 2 (non-insulindependent) diabetes mellitus in Pima Indians.* *Diabetologia* 36:998-1001, 1993
 - 17) 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* 110:32-35, 2004
 - 18) Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, Halle JP, Young J, Rashkow A, Joyce C, Nawaz S, Yusuf S. *Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals.* *JAMA* 286:421-426, 2001
 - 19) Dinneen SF, Gerstein HC. *The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a systematic overview of the literature.* *Arch Intern Med* 157:1413-1418, 1997
 - 20) American Diabetes Association. *Standards of medical care in diabetes: 2007.* *Diabetes Care* 30(Suppl 1):S4-S41, 2007
 - 21) Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). *K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease.* *Am J Kidney Dis* 43(Suppl 1):S1-S290, 2004
 - 22) Ahn CW, Song YD, Kim JH, Lim SK, Choi KH, Kim KR, Lee HC, Huh KB. *The validity of random urine specimen albumin measurement as a screening test for diabetic nephropathy.* *Yonsei Med J* 40:40-45, 1999
 - 23) Nathan DM, Rosenbaum C, Protasowicki VD. *Single-void urine samples can be used to estimate quantitative microalbuminuria.* *Diabetes Care* 10:414-418, 1987
 - 24) Zelmanovitz T, Gross JL, Oliveira JR, Paggi A, Tatsch M, Azevedo MJ. *The receiver operating characteristics curve in the evaluation of a random urine specimen as a screening test for diabetic nephropathy.* *Diabetes Care* 20:516-519, 1997
 - 25) Mogensen CE, Vestbo E, Poulsen PL, Christiansen C, Damsgaard EM, Eiskjaer H, Froland A, Hansen KW, Nielsen S, Pedersen MM. *Microalbuminuria and potential confounders: a review and some observations on variability of urinary albumin excretion.* *Diabetes Care* 18:572-581, 1995
 - 26) Feldt-Rasmussen B. *Microalbuminuria and clinical nephropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: pathophysiological mechanisms and intervention studies.* *Dan Med Bull* 36:405-415, 1989
 - 27) European Diabetes Policy Group 1999. *A desktop guide to type 2 diabetes.* *Diabet Med* 16:716-730, 1999
 - 28) Comper WD, Osicka TM, Clark M, MacIsaac RJ, Jerums G. *Earlier detection of microalbuminuria in diabetic patients using a new urinary albumin assay.* *Kidney Int* 65:1850-1855, 2004
 - 29) Forsblom CM, Groop PH, Ekstrand A, Totterman KJ, Sane T, Saloranta C, Groop L. *Predictors of progression from normoalbuminuria to microalbuminuria in NIDDM.* *Diabetes Care* 21:1932-1938, 1998
 - 30) Murussi M, Baglio P, Gross JL, Silveiro SP. *Risk factors for microalbuminuria and macroalbuminuria in type 2 diabetic patients: a 9-year follow-up study.* *Diabetes Care* 25:1101-1103, 2002
 - 31) The Microalbuminuria Collaborative Study Group. *Predictors of the development of microalbuminuria in patients with type 1 diabetes mellitus: a sevenyear prospective study.* *Diabet Med* 16:918-925, 1999
 - 32) 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* 8:166-173, 1994
 - 33) 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

- 34) Caramori ML, Kim Y, Huang C, Fish AJ, Rich SS, Miller ME, Russell G, Mauer M. *Cellular basis of diabetic nephropathy: 1. study design and renal structural-functional relationships in patients with long-standing type 1 diabetes. Diabetes* 51:506-513, 2002
- 35) Basi S, Lewis JB. *Microalbuminuria as a target to improve cardiovascular and renal outcomes. Am J Kidney Dis* 47:927-946, 2006
- 36) Dalla Vestra M, Saller A, Bortoloso E, Mauer M, Fioretto P. *Structural involvement in type 1 and type 2 diabetic nephropathy. Diabetes Metab* 26(Suppl 4):8-14, 2000
- 37) 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* 289:3273-3277, 2003
- 38) Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. *Low glomerular filtration rate in normoalbuminuric type 1 diabetic patients: an indicator of more advanced glomerular lesions. Diabetes* 52:1036-1040, 2003
- 39) 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
- 40) Thomas MC, MacIsaac RJ, Jerums G, Weekes A, Moran J, Shaw JE, Atkins RC. *Nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetic patients and in the general population (national evaluation of the frequency of renal impairment co-existing with NIDDM [NEFRON] 11). Diabetes Care* 32:1497-1502, 2009
- 41) Perrone RD, Steinman TI, Beck GJ, Skibinski C, Royal HD, Lawlor M, Hunsicker LG. *Utility of radioisotopic filtration markers in chronic renal insufficiency: simultaneous comparison of 125I-iothalamate, 169Yb-DTPA, 99mTc-DTPA, and inulin. The Modification of Diet in Renal Disease Study. Am J Kidney Dis* 16:224-235, 1990
- 42) Rossing P, Rossing K, Gaede P, Pedersen O, Parving HH. *Monitoring kidney function in type 2 diabetic patients with incipient and overt diabetic nephropathy. Diabetes Care* 29:1024-1030, 2006
- 43) Fontserè N, Salinas I, Bonal J, Bayes B, Riba J, Torres F, Rios J, Sanmarti A, Romero R. *Are prediction equations for glomerular filtration rate useful for the long-term monitoring of type 2 diabetic patients? Nephrol Dial Transplant* 21:2152-2158, 2006
- 44) Mussap M, Dalla Vestra M, Fioretto P, Saller A, Varagnolo M, Nosadini R, Plebani M. *Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients. Kidney Int* 61:1453-1461, 2002
- 45) Perkins BA, Nelson RG, Ostrander BE, Blouch KL, Krolewski AS, Myers BD, Warram JH. *Detection of renal function decline in patients with diabetes and normal or elevated GFR by serial measurements of serum cystatin C concentration: results of a 4-year follow-up study. J Am Soc Nephrol* 16:1404-1412, 2005
- 46) Christensen PK, Larsen S, Horn T, Olsen S, Parving HH. *Renal function and structure in albuminuric type 2 diabetic patients without retinopathy. Nephrol Dial Transplant* 16:2337-2347, 2001
- 47) Mauer M, Fioretto P, Woredekal Y, Friedman EA. *Diabetic nephropathy. In: Diseases of the kidney and urinary tract. 7th ed. p. 2083-2116, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001*
- 48) Wong TY, Choi PC, Szeto CC, To KF, Tang NL, Chan AW, Li PK, Lai FM. *Renal outcome in type 2 diabetic patients with or without coexisting nondiabetic nephropathies. Diabetes Care* 25:900-905, 2002
- 49) 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* 314:783-788, 1997
- 50) Gross JL, Stein AC, Beck MO, Fucks SC, Silveiro SP, Azevedo MJ, Friedman R. *Risk factors for development of proteinuria in type II (non-insulin dependent) diabetic patients. Braz J Med Biol Res* 26:1269-1278, 1993
- 51) Parving HH, Gall MA, Skott P, Jorgensen HE, Lokkegaard H, Jorgensen F, Nielsen B, Larsen S. *Prevalence and causes of albuminuria in non-insulin-dependent diabetic patients. Kidney Int* 41:758-762, 1992
- 52) Valabhji J, Robinson S, Poulter C, Robinson AC, Kong C, Henzen C, Gedroyc WM, Feher MD, Elkeles RS. *Prevalence of renal artery stenosis in subjects with type 2 diabetes and coexistent hypertension. Diabetes Care* 23:539-543, 2000
- 53) Nicholls AJ. *The impact of atherosclerotic renovascular disease on diabetic renal failure. Diabet Med* 19:889-894, 2002