미세 단백뇨기의 당뇨병 환자에서 ^{99m}Tc-DMSA 신섭취율은 감소하는가?

부산대학교병원 핵의학과

김성장 · 김인주 · 김용기

Is the Renal Uptake of ^{99m}Tc-DMSA Decreased in Microalbuminuric Diabetic Patient?

Seong Jang Kim, M.D., **In Ju Kim,** M.D. and **Yong Ki Kim,** M.D.

Department of Nuclear Medicine, Pusan National University Hospital, Pusan, Korea

Abstract

Purpose: Diabetic nephropathy is the most common cause of end stage renal disease and the incidence is progressively increasing. The aim of this study was to investigate the differences of ^{99m}Tc-DMSA renal uptake among diabetic patients with normoalbuminuria, microalbuminuria and overt proteinuria, and then to determine the clinical usefulness of ^{99m}Tc-DMSA in predicting early diabetic nephropathy. **Materials and Methods:** ^{99m}Tc-DMSA scan was performed and a total renal uptake of ^{99m}Tc-DMSA was measured in 145 diabetic patients. Patients were divided into 3 groups according to the amount of 24 hour urinary albumin excretion as Group I (normoalbuminuria, 74 cases), Group Ⅱ (microalbuminuria, 39 cases), and Group Ⅲ (overt proteinuria, 32 cases). The differences of ^{99m}Tc-DMSA renal uptake among the 3 groups and the correlation between the renal uptake of ^{99m}Tc-DMSA and other clinical parameters were analyzed. **Results:** The total renal uptake of ^{99m}Tc-DMSA of Group Ⅱ (40.8±11.0%) was significantly lower than that of Group I (54.4±6.3%, $p<0.001$). The uptake of Group Ⅲ (27.7±12.0%) was significantly lower than those of both Group I and Group II ($p<0.001$). ^{99m}Tc-DMSA total renal uptakes correlated negatively with serum creatinine level ($r=-0.629$, $p<0.001$) and positively correlated with creatinine clearance rate ($r=0.702$, $p<0.001$). **Conclusion:** ^{99m}Tc-DMSA total renal uptake of diabetic patients with microalbuminuria was significantly decreased compared with that of patients of normoalbuminuria. Therefore, ^{99m}Tc-DMSA scan can be used as a diagnostic study for early detection of the diabetic nephropathy. **(Korean J Nucl Med 1999;33:398-404)**

Key Words : Diabetic nephropathy, Microalbuminuria, Tc-99m DMSA

서 론

당뇨병성 신증은 단백뇨를 특징으로 하며, 정상 단백뇨에서 시작하여 미세단백뇨 시기를 거쳐 일반 요검사에서 단백이 검출되는 현성단백뇨가 나타나고 말기 신부전증으로 진행한다. 미세단백뇨는 당뇨

Received Jan. 8, 1999; revision accepted Jun. 23, 1999.
Corresponding Author: Kim Seong Jang, M.D., Department of Nuclear Medicine, Pusan National University Hospital, 1 Ga 10, Ami-Dong, Seo-Gu, Pusan, Korea.
Tel: 82-51-240-7389, Fax: 82-51-254-3237,
E-mail: growthkim@hanmail.net.

병성 신증의 발생과 진행을 예측할 수 있다고 알려져 있으며, 특히 인슐린 의존형 당뇨병 환자에서 당뇨병성 신증의 조기 인자로 잘 알려져 있고, 인슐린 비의존형 당뇨병에서는 미세단백뇨가 심혈관 질환으로 인한 사망률과도 연관되어 있다.[1-5]

미세단백뇨는 24시간 소변으로 측정하는 것이 가장 정확하지만 검체 채취에 따른 어려움과 불편함이 있고 검체 보관상에도 많은 문제점이 있어 손쉽게 시행하기는 힘들다. 그 외 신기능을 평가할 수 있는 방법 중에서 혈장 크레아티닌치는 신증의 초기에 사구체 여과율을 반영하지 못하고 사구체 여과율이 50~70%로 감소해야만 상승하는 단점이 있으며, ^{99m}Tc-DTPA나 ^{51}Cr-EDTA를 이용한 사구체 여과율의 측정은 정확하기는 하나 환자의 협조가 필요하고, 여러 번 채혈해야 하기 때문에 광범위하게 적용하기는 힘들다.

^{99m}Tc-DMSA는 근위세뇨관 주위 신피질 세포에 섭취되며 섭취정도는 기능이 살아 있는 신피질량과 매우 밀접한 관계가 있어[6] 신기능을 평가할 수 있다고 알려져 있다. 하지만 신기능에 영향을 미치는 전신적 질환에서 ^{99m}Tc-DMSA의 신장 섭취의 변화에 대한 연구는 찾아보기 힘들다. 따라서 본 연구에서는 당뇨병 환자에서 ^{99m}Tc-DMSA 신섭취율을 측정하고 당뇨병성 신증에 따른 차이를 분석하여 당뇨병성 신증의 진단에서 ^{99m}Tc-DMSA 스캔의 유용성을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

당뇨병 환자 145명(남자: 64, 여자: 81)을 24시간 소변의 알부민 배설량에 따라 30 mg 이하인 경우를 정상단백뇨군(normoalbuminuria, 1군), 30~300 mg인 경우를 미세단백뇨군(microalbuminuria, 2군), 300 mg 이상인 경우를 현성단백뇨군(overt proteinuria, 3군)으로 구분하여 조사하였다. ^{99m}Tc-DMSA 스캔상 신피질에 섭취 결손이나 반흔이 관찰되는 경우 또는 당뇨병성 신증 이외에 다른 신질환이 동반된 환자들은 연구 대상에서 제외하였다.

2. ^{99m}Tc-DMSA 신섭취율의 측정

^{99m}Tc-DMSA 185 MBq (5 mCi)를 정주하고 3시간 후에 ADAC사의 Vertex 감마 카메라를 환자의 복부뒤에 위치시켜 400,000 방사능 계수의 영상을 획득하였다. 신장의 신섭취율은 이 등[7]이 제시한 방법에 따라 각 신장에 설정한 관심 영역의 방사능 계수치에서 신장의 하외방에 설정한 배후 관심영역의 방사능 계수치를 감산한 값의 400,000 계수에 대한 백분율로 계산하였고, 좌우 신장의 섭취율의 합을 총 신섭취율(total renal uptake rate; TRUR)로 정의하였다.

3. 통계분석

통계분석은 SAS를 이용하였으며 측정값들은 평균값±표준편차로 표시하였다. ANOVA를 이용하여 임상적 지표의 차이를 분석하였다. ^{99m}Tc-DMSA 신섭취율 차이는 Duncan's multiple range test를 이용하여 각 환자군에서 차이를 분석하였다. 혈청 크레아티닌, 크레아티닌 제거율이 ^{99m}Tc-DMSA 신섭취율에 미치는 영향을 제거하기 위해 혈청 크레아티닌, 크레아티닌 제거율을 공변량(covariates)으로 고려하여 공분산분석(ANCOVA)을 이용하여 혈청 크레아티닌, 크레아티닌 제거율의 영향을 배제하고 각 환자군에서의 ^{99m}Tc-DMSA 신섭취율 차이를 분석하였다. 상관관계는 Pearson 상관계수를 구하였다. p값이 0.05 미만인 경우에 통계학적으로 유의한 것으로 판단하였다.

결 과

1. 대상 환자의 분류 및 임상적 특성의 비교 (Table 1)

정상 단백뇨를 보인 환자(1군)는 74명, 미세단백뇨군(2군)은 39명 및 현성단백뇨군(3군)은 32명이었다. 각 군 간의 성별과 연령, HbA_{1c}, 공복시 혈당치, 당뇨병 이환기간 및 혈중요소질소치에는 통계학적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았다. 혈청 크레아티닌의 농도는 3군에서 1.8±1.2 mg/dL로 1군의 0.79±0.16 mg/dL, 2군의 0.99±0.29 mg/dL보다 의

미있게 높았으나(p<0.001), 1군과 2군 사이에는 유의한 차이를 보이지 않았다. 크레아티닌 제거율은 1군이 85.7±27.1 ml/min로 2군과 3군의 65±27.6 ml/min 및 30±28.3 ml/min보다 유의하게 높았다 (p<0.001).

2. ^{99m}Tc-DMSA 신섭취율의 비교

대상 환자 모두에서 좌우신장 사이에 신섭취율의 차이는 없었으며, 총 신섭취율(TRU)은 2군에서 40.8±11%로 1군의 54.4±6.3%보다 의미 있게 낮았고, 3군의 27.7±12%보다 유의하게 높게 나타났

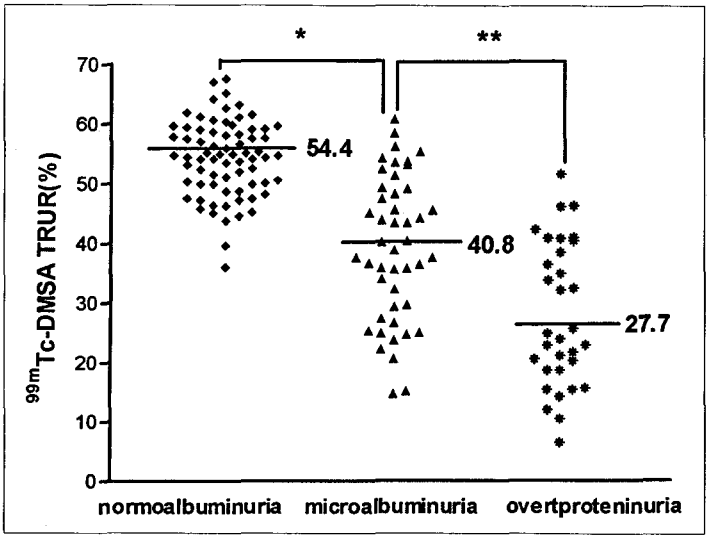

Fig. 1. Total renal uptake rates (TRUR) of ^{99m}Tc-DMSA was significantly lower in patients with microalbuminuria (p<0.001*), and higher than that of overtproteinuria (p<0.001**).

Table 1. Clinical Characteristics of Diabetes Patients Who underwent ^{99m}Tc-DMSA Scintigraphy

	Patients group according to 24-hour urine albumin		
	Normal	Microalbuminuria	Overt proteinuria
Number	74	39	32
Mean age (year)	53.3±11.2	54.5±13.9	60.3±9.1
Sex (M/F)	33/41	16/23	15/17
DM duration (year)	8.3±4.9	11.1±4.9	6.2±6.5
HbA_{1c} (%)	8.7±2.1	9.2±2.6	8.7±2.4
FBS (mg/dL)	230±60	225±65	224±89
BUN (mg/dL)	18±6.1	22±9.2	30±19
Creatinine (mg/dL)	0.79±0.16	0.99±0.29	1.8±1.2*
Ccr (ml/min)	85.7±27.1	65±27.6†	38.7±21.9‡

Data are expressed as mean±SD.

* Overt proteinura vs Normal or Microalbuminuria, p<0.001.

† Microalbuminuria vs Normal, p<0.001.

‡ Overt proteinuria vs Microalbuminuria, p<0.001.

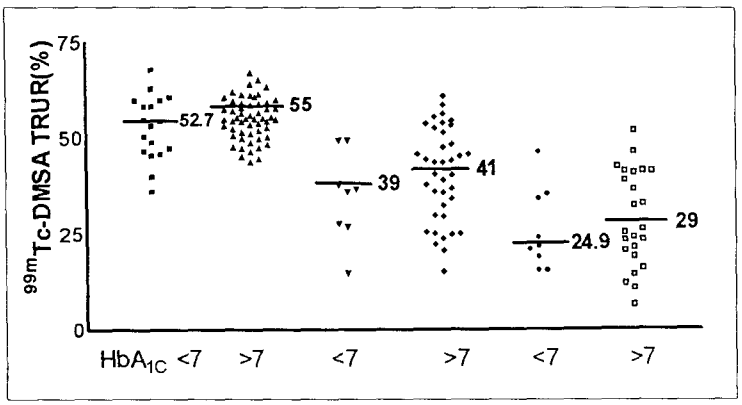

Fig. 2. Total renal uptake rates (TRUR) of ^{99m}Tc- DMSA were not different siginficantly according to serum HbA_{1c} level (p>0.05).

다(p<0.001)(Fig. 1).

3. ^{99m}Tc-DMSA 신섭취율과 다른 임상 지표와의 관계

혈중 요소질소농도는 전체 환자군에서 ^{99m}Tc-DMSA 신섭취율과 유의한 음의 상관관계를 보였다(r=-0.50, p<0.001). 군별로 1군에서는 의미 있는 관계가 없었으나, 2군과 3군에서는 의미 있는 음의 상관관계를 보였다(2군 r=-0.51, p<0.001; 3군 r=-0.45, p<0.05).

혈중 크레아티닌치 역시 전체 환자에서 ^{99m}Tc-DMSA 신섭취율과 의미 있는 음의 상관관계를 보였다(r=-0.62, p<0.001). 군별로 1군에서는 의미 있는 상관관계를 보이지 않았으나(r=-0.24, p>0.05), 2군과 3군에서는 유의한 음의 상관관계를 보였다(2군 r=-0.54, p<0.001; 3군 r=-0.62, p<0.001).

크레아티닌 제거율도 전체 환자에서 ^{99m}Tc-DMSA 신섭취율과 유의한 양의 상관관계를 보였다(r=0.70, p<0.001). 군별로 1군에서는 의미 있는 상관관계를 보이지 않았으나(r=0.42, p>0.05), 2군과 3군에서는 유의한 양의 상관관계를 볼 수 있었다(2군 r= 0.88, p<0.001; 3군 r=0.64, p<0.001).

^{99m}Tc-DMSA 신섭취율에 혈청 크레아티닌과 크레아티닌 제거율이 미치는 영향을 제거하기 위해 시행한 공분산분석에서도 ^{99m}Tc-DMSA 신섭취율은 혈청 크레아티닌과 크레아티닌 제거율의 증감과 관계없이 1군, 2군 및 3군 사이에 의미 있는 차이를 보였다(p<0.001).

당뇨병 이환기간은 전체 환자에서 ^{99m}Tc-DMSA 신섭취율과는 음의 상관을 보였고(r=-0.40, p<0.001), 각 군내에서는 유의한 상관관계를 보이지 않았다.

혈청 HbA_{1c}는 전체 환자 및 각 군별로도 ^{99m}Tc-DMSA 신섭취율과 유의한 관계를 나타내지 않았다.

혈청 HbA_{1c}의 농도를 혈당조절 목표치인 7를 기준으로 하여 대상 환자를 구분하였을 때, HbA_{1c}의 농도 7 이상 및 7 미만인 환자 사이에 ^{99m}Tc-DMSA 신섭취율의 차이는 없었다(Fig. 2).

고 찰

최근 당뇨병성 신증은 말기 신장질환의 가장 중요한 원인으로서 발생 빈도가 지속적으로 증가되고 있다.[8] 당뇨병 환자에서 정기적인 신장기능검사를 통하여 당뇨병성 신증의 유발과 진행 여부를 확인하는 것은 말기 신부전의 예방을 위한 치료방침 수립과 치료 효과 판정의 측면에서도 중요하다. 다른 신장질환의 증거가 없으면서 지속적으로 미세알부민뇨가 나타나거나, 24시간 소변의 단백배설량이 30 mg 이상인 경우에 당뇨병성 신증의 발생을 확인할 수 있다. 당뇨병성 신증의 발생과 경과에 영향을 미치는 인자들로는 유전적 요인, 당뇨병의 형태와 이환기간, 혈역학적 변화와 고혈당증, 고지질혈증 등과 연관되는 사구체의 조직 및 기능적 변화 등이 거론되고 있으나 병리기전이 아직 명확하게 규명되지

는 않았다.[9] 당뇨병성 신증이 유발되면 그 진행을 완전히 막을 수 있는 치료법은 없으며, 계속 진행되어 결국 말기 신부전에 이르게 된다고 알려져 있다.

핵의학적 방법으로 신장기능을 평가하는 방법으로는 ^{99m}Tc-DTPA를 이용하여 사구체 여과율을 측정하는 방법이 이용될 수 있으나 ^{99m}Tc-DTPA를 이용한 사구체 여과율은 검사 당시 환자의 수분 공급 상태에 따라 많은 영향을 받게 되며, 정상적으로 ^{99m}Tc-DTPA가 혈관내에서 단백질과 결합하므로 실제 사구체 여과율보다 낮게 측정되어, 특히 신기능에 장애가 있는 경우에는 사구체 여과율을 정확하게 반영하지 못한다.

당뇨병 환자에서 신장의 형태와 기능을 동시에 평가하기 위한 자기공명영상, 이중 도플러 초음파를 이용한 연구에서 명백히 당뇨병성 신증이 있는 환자에서는 피질대 수질비나 저항 계수치 등이 의미 있게 감소하였지만 미세단백뇨군의 환자에서는 감소가 없었으므로 당뇨병 환자에서 신장의 자기공명영상이나 이중 도플러 초음파는 당뇨병성 신증의 조기 진단에는 단서를 주지 못한다고 하였다.[10-12]

방사면역측정법을 이용하여 24시간 소변 알부민 배설량을 측정하여 미세단백뇨를 확인하는 것이 당뇨병성 신증의 조기 진단법으로 널리 인정되고 있으나 검체 채취와 보관에 번거러움이 따른다. 또한 미세단백뇨는 당뇨병성 신증 환자에서만 나타나는 것이 아니라 울혈성 심부전, 고혈압, 정상인 및 복부비만, 고지혈증, 고혈압 환자에서 나타날 수 있다. 특히 내당능장애 등을 보이는 증후군 X (Syndrome X)에서 초기에 관찰될 수 있는 비특이적 소견으로 알려져 있다.[13]

^{99m}Tc-DMSA는 Lin 등[14]에 의해 처음으로 소개되었다. ^{99m}Tc-DMSA는 정맥주사 후 초기에는 대부분이 혈장서 단백질과 결합하고 있다가 점차 세뇨관 주위 신피질 세포에 섭취되어 머무르고, 소변으로 배설되는 양과 간으로 섭취되는 양이 적으므로 신피질대 수질 및 신장대 배후 영역의 섭취비가 높아서 신장의 형태를 선택적으로 파악할 수 있는 방사성의약품으로 알려져 있다.[14,15] 또한 ^{99m}Tc-DMSA 신섭취율은 기능을 나타내는 신피질의 양과 비례하므로 혈청 요소질소농도, 크레아티닌 농도 측정보다 진단적 감수성이 높을 뿐 아니라 개별 신장기능을 평가할 수도 있어 ^{99m}Tc-DMSA 스캔은 신장의 기능과 형태를 동시에 관찰할 수 있는 장점을 가지므로 신장에 형태적인 병변을 유발하는 질환뿐만 아니라 기능적인 이상을 초래하는 질환에서도 유용하게 사용될 것으로 기대된다.[16]

본 연구에서 당뇨병 환자의 ^{99m}Tc-DMSA의 신섭취율은 단백뇨의 정도에 따라 차이를 나타내어, 정상단백뇨군, 미세단백뇨군 및 현성단백뇨군에서 54.4%, 40.8%, 27.7% 이었으며 이러한 결과는 ^{99m}Tc-DMSA 스캔이 신장의 기능에 이상을 초래하는 질환의 평가에도 유용할 것이라는 생각에 부합되는 소견으로 판단된다.

당뇨병성 신증에서 나타나는 구조적인 변화는 사구체 경화증과 이차적인 신세뇨관 및 간질의 변성으로 요약된다. 미세단백뇨기의 당뇨병 환자에서도 신사구체의 구조 변화가 초래된다고 알려져 있다.[17] 최근 밝혀진 ^{99m}Tc-DMSA의 대사 과정은 단순히 신피질에 흡수되는 것만이 아니라 사구체 여과를 거쳐 근위세뇨관에서 재흡수되어 근위세뇨관 세포와 그 주변세포에 흡수된다고 알려졌으며, 사구체 여과가 약 1/3 정도의 역할을 한다고 한다.[18] 미세단백뇨기의 당뇨병 환자에서는 이미 존재하는 사구체의 병변 때문에 여과 과정의 장애가 유발되고 이차적으로 근위세뇨관에서 재흡수되는 양도 줄어들어 ^{99m}Tc-DMSA의 신섭취율이 감소되는 것으로 추론할 수 있지만, 아직 명확하게 규명되지는 못하였으며, 추후 밝혀야 할 과제로 생각된다.

혈당조절의 지표가 되는 HbA_{1c}의 농도 7%를 기준으로 구분하였을 때 ^{99m}Tc-DMSA 신섭취율은 HbA_{1c}의 농도에 따른 차이를 보이지 않았다. 이 결과는 ^{99m}Tc-DMSA 신섭취율은 당뇨병 환자에서 혈당조절 정도에 크게 영향을 받지 않으면서 당뇨병성 신증의 정도를 파악할 수 있는 검사로 유용할 것임을 시사하는 소견으로 받아들여진다.

^{99m}Tc-DMSA의 신섭취 정도는 기능이 살아 있는 신피질량을 반영하며 ^{99m}Tc-DMSA의 신섭취는 복합적 기전에 의해서 이루어지고, 섭취정도는 기능하는 신피질량과 비례하므로 신혈장 유통량, 사구체 여과율, 세뇨관 추출, 세뇨관 흡착 등의 여러 신기능

지표를 반영한다.[6,19] 따라서 ^{99m}Tc-DMSA의 신섭취율은 혈청 크레아티닌치 및 크레아티닌 제거율과 밀접한 상관관계를 보인다고 알려져 있다.[6,20] 저자들의 연구에서도 각 군에서 ^{99m}Tc-DMSA 신섭취율은 혈청 크레아티닌치와 의미 있는 음의 상관관계를 보였으며, 크레아티닌 제거율은 1군에서는 의미 있는 상관관계를 보이지 않았으나, 2군 및 3군에서는 유의한 양의 상관관계를 보였다.

본 연구에서 혈청 크레아티닌, 크레아티닌 제거율이 ^{99m}Tc-DMSA 신섭취율에 미치는 영향을 제거하기 위해 혈청 크레아티닌, 크레아티닌 제거율을 공변량(covariates)으로 고려하여 시행한 공분산분석(ANCOVA)의 결과상 미세단백뇨군과 현성단백뇨군의 ^{99m}Tc-DMSA 신섭취율이 정상뇨군 환자보다 혈청 크레아티닌, 크레아티닌 제거율의 영향에 관계없이 약 10%와 18% 정도 감소되는 것으로 나타났다.

특히 미세단백뇨군에서 혈청 크레아티닌치가 1이하인 군에서 ^{99m}Tc-DMSA 신섭취율이 43.8%로 1이상인 군의 35.9%보다 의미 있는 차이를 보였으며, 이는 혈청 크레아티닌치는 사구체 여과율이 50~70%정도 감소를 보여야만 상승하는 데 비해 ^{99m}Tc-DMSA 신섭취율은 신기능의 작은 변화에 따라 더 민감하게 변동한다는 것을 간접적으로 보여주는 소견으로 사료된다.

본 연구가 가지는 제한점은 절대적인 신섭취율 대신 상대적 신섭취율을 구한 것이다. 이 등[7]의 연구에서는 보인 바와 같이 절대적 신섭취율과 사이의 관계는 높은 상관 관계를 보였으므로(정량 신섭취율=0.841단순 신섭취율-4.5746, $p<0.005$, $r=0.946$) 임상적으로 손쉽게 구한 상대적 신섭취율을 이용하더라도 신기능의 평가가 가능하다고 하나 절대적인 신기능을 대변할 수는 없을 것으로 여겨지며 앞으로 연구과제라면 당뇨병 환자에서 ^{99m}Tc-DMSA의 절대 신섭취율과 단순 신섭취율의 관계를 밝히는 것이 필요하리라 여겨진다.

결론적으로 비록 절대적인 신기능을 대표하지는 못하나 손쉽게 측정 가능한 ^{99m}Tc-DMSA 단순 신섭취율이 미세단백뇨 시기의 당뇨병 환자에서 정상 단백뇨의 당뇨병 환자보다 의미 있게 감소되어 있었다. 따라서 ^{99m}Tc-DMSA 스캔은 미세단백뇨 시기의 당뇨병성 신증을 진단할 수 있는, 당뇨병성 신증의 객관적이고 간편한 검사법의 하나로서뿐만 아니라 신장의 기능에 이상을 초래할 수 있는 다른 전신적 질환에서도 신장 침범의 여부를 확인할 수 있는 검사로서도 유용하게 사용될 수 있다고 여겨진다.

요 약

목적: 당뇨병성 신증은 말기 신부전증의 가장 흔한 원인으로서 그 빈도가 증가되고 있다. ^{99m}Tc-DMSA는 신피질용 방사성 의약품으로 개발되었으며 신피질의 기능 손상 유무를 형태적으로 관찰하기가 용이하다. 저자들은 ^{99m}Tc-DMSA 신섭취율이 당뇨병 환자에서 단백뇨의 정도에 따라 차이가 있는지를 확인하고, 당뇨병성 신증의 조기 예측인자로서 유용한지를 알아보고자 하였다. **대상 및 방법**: 1996년 1월부터 1997년 12월까지 당뇨병으로 본원에 입원한 145명(남자 64, 여자 81, 평균연령 56세)의 환자를 대상으로 ^{99m}Tc-DMSA 신스캔을 시행하고 신섭취율을 구하였다. 환자를 24시간 소변의 단백배설량에 따라 정상 단백뇨군(1군), 미세단백뇨군(2군), 현성단백뇨군(3군)으로 구분하여 ^{99m}Tc-DMSA 신섭취율의 차이 및 ^{99m}Tc-DMSA 신섭취율과 다른 임상지표들과의 관계를 비교, 분석하였다. **결과**: ^{99m}Tc-DMSA 신섭취율은 2군에서 40.8±11.0%로 1군의 54.4±6.3%보다 의미 있게 낮았으며($p<0.001$), 3군의 27.7±12.0%보다는 유의하게 높았다($p<0.001$). 각 군에서 ^{99m}Tc-DMSA 신섭취율은 혈청 크레아티닌치와는 유의한 음의 상관이 있었으며($r=-0.62$, $p<0.001$), 크레아티닌 제거율과는 의미 있는 양의 상관관계를 나타내었다($r=0.70$, $p<0.001$). **결론**: 미세단백뇨기 당뇨병 환자의 ^{99m}Tc-DMSA 신섭취율은 정상 단백뇨를 보인 당뇨병 환자에서보다 유의하게 감소되어 있었으며, 현성단백뇨기의 환자보다 유의하게 높은 것으로 관찰되었다. 따라서 ^{99m}Tc-DMSA 스캔은 당뇨병 환자에서 당뇨병성 신증을 조기에 진단할 수 있는 객관적인 검사방법으로 유용하다고 생각된다.

감사의 글

^{99m}Tc-DMSA 스캔의 시행과 영상처리에 많은 도움을 준 손치현, 임영현, 이효영 선생님들께 감사 드립니다.

참 고 문 헌

1) Parving HH, Oxenboll B, Svendsen PA, Christiansen JS, Andersen AR. Early detection of patients at risk of developing diabetic nephropathy. A longitudinal study of urinary albumin excretion. *Acta Endocrinol* 1982;100:550-5.
2) Mathiesen ER, Oxenboll B, Johansen K, Svendsen PA, Deckert T. Incipient nephropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1984; 26:406-10.
3) Mogensen CE, Christensen CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Engl J Med* 1984;311:89-93.
4) Nelson RG, Pettitt DJ, Carraher MJ, Baird HR, Knowler WC. Effect of proteinuria on mortality in NIDDM. *Diabetes* 1988;37:1499-504.
5) Damsgaard EM, Froland A, Jorgensen OD, Mogensen CE. Eight to nine year mortality in known non-insulin dependent diabetics and controls. *Kidney Int* 1992;41:731-5.
6) Kawamura J, Hosokawa S, Yoshida O, Fujita T, Ishii Y, Torizuka K. Validity of ^{99m}Tc-dimercaptosuccinic acid renal uptake for an assessment for individual renal function. *J Urol* 1978;119: 305-9.
7) Lee JH, Choi MY, Moon TY, Kim BS. Quantitative analysis of renal function measured by simple renal uptake rate of ^{99m}Tc-DMSA scintigram. *J Kor Radio Soc* 1991;27:727-31.
8) Andersen AR, Christiansen JS, Andersen JK, Kreiner S, Deckert T. Diabetic nephropathy in type 1 (insulin dependent) diabetes: An epidemiological study. *Diabetologia* 1983;25:496-501.
9) Friedman EA. Diabetic nephropathy; strategies in prevention and management. *Kidney Int* 1982;21: 780-91.
10) Mangili R, Sironi R, Rankel G, Makarovic M, Zerbini G, Del Mashio A, et al. Magnetic resonance imaging of the kidney in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1992; 35:1002-8.
11) Platt JF, Rubin JM, Ellis JH. Diabetic nephropathy; evaluation with renal duplex doppler US. *Radiology* 1994;190:343-6.
12) Sperandeo M, D'Amico G, Varriale A, Sperandeo G, Annese MA, Correra M. Pulsed-wave color doppler echography of the intrarenal vessels in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and incipient nephropathy. *Arch Ital Urol Androl* 1996;68:183-7.
13) Spangler JG, Konen JC. Hypertension, hyperlipidemia, and abdominal obesity and the development of microalbuminuria in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Board Fam Prac* 1996;9:1-6.
14) Lin TH, Khentigan A, Winchell HS. A ^{99m}Tc-chelate substitute for organoradiomercurial renal agents. *J Nucl Med* 1974;15:34-5.
15) Talyor A Jr, Lallone RL, Hagan PL. Optimal handling of dimercaptosuccinic acid for quantitative renal scanning. *J Nucl Med* 1980;21:1190-3.
16) Moon TY. Clinical evaluation of renal function using ^{99m}Tc-DMSA renal scintigram. *J Kor Radiol Soc* 1991;27:732-9.
17) Mogensen CE, Osterby R, Hansen KW, Damsgaard EM. Blood pressure elevation versus abnormal albuminuria in the genesis and prediction of renal disease in diabetes. *Diabetes Care* 1992; 15:1192-204.
18) De Lange MJ, Piers DA, van Luijk WHJ, Meijer S. Renal handling of Tc-99m DMSA: peritubular uptake or glomerular filtration and reabsorption?. *J Nucl Med* 1988;29:778.
19) Peters AM, Jones DH, Evans K, Gordon I. Two routes for ^{99m}Tc-DMSA uptake into the renal cortical tubular cell. *Eur J Nucl Med* 1988;14: 555-61.
20) Groshar D, Frankel A, Iosilevsky G, Israel O, Moskovitz B, Levin DR, et al. Quantitation of renal uptake of technetium-99m DMSA using SPECT. *J Nucl Med* 1989;30:246-50.