

1형 당뇨병 환자의 성장과 미세혈관 합병증 발생에 대한 연구

서울대학교 의과대학 소아과학교실

이영아 · 윤경아 · 신충호 · 양세원

A study and the growth and the development of microvascular complications in patients with type 1 diabetes mellitus

Young Ah Lee, M.D., Kyong-Ah Yun, M.D., Choong Ho Shin, M.D. and Sei Won Yang, M.D.

Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose : Reduced growth and microvascular complications have been recognized as consequences of type 1 diabetes mellitus (T1DM). We assessed the effect of T1DM on growth and factors associated with the development of microvascular complications.

Methods : We conducted a retrospective longitudinal evaluation of 154 patients above 16 years of age. We analyzed factors which affect final height standard deviation scores (SDS) and development of microvascular complications.

Results : Final height SDS was -0.11 ± 1.15 (-0.26 ± 1.33 in females, 0.04 ± 0.91 in males). Final height SDS was significantly lower than midparental height SDS and height SDS at diagnosis. There was no difference in final height SDS according to age at onset, existence or nonexistence of complications, or average HbA_{1C}. Height SDS at onset of puberty, midparental height SDS and pubertal growth gain affected final height SDS. The number of patients with complications was 37 (24 percent). Microvascular complications developed at a younger age and after longer duration of diabetes in patients with a prepubertal onset of T1DM compared to patients with pubertal onset. Patients with complications had a higher level of average HbA_{1C} than patients without complications. Patients whose microalbuminuria regressed had lower levels of average HbA_{1C}, systolic BP, second 24h urine microalbumin than patients with persistent or progressed microalbuminuria.

Conclusion : The results suggest that degrees of glycemic control don't affect final height, but various factors associated with T1DM can impair growth potential. Additionally, the degrees of glycemic control and puberty affect the development of microvascular complications. (*Korean J Pediatr* 2007;50:190-197)

Key Words : Type 1 diabetes mellitus, Final height standard deviation score, Microvascular complications, HbA_{1C}, Puberty, Microalbuminuria

서 론

1형 당뇨병 소아, 청소년에서 혈당 조절이 불량하면 만성 합병증의 위험이 증가하며 성장 장애의 발생 가능성이 있다. 1형 당뇨병이 성인기에 부정적인 영향을 미친다는 보고¹⁻⁵⁾뿐만 아니라 영향이 없다는 보고도 있어⁶⁻⁸⁾ 아직까지 확실한 결론을 내리기는 어려우며, 또한 외국과는 다른 환경에서 혈당 관리를 하는

국내 청소년에서의 최종 성인기에 대해서는 알려진 바 없다.

1형 당뇨병에서 미세혈관 합병증이 장기적인 예후를 결정하기 때문에 합병증 발생과 관련된 인자를 파악하여 합병증을 예방하고, 합병증이 발생하더라도 진행을 최대한 늦추는 것이 중요하다. 현재까지의 연구에 의하면 미세혈관 합병증의 발생은 혈당 조절 정도, 당뇨병 이환 기간, 사춘기와 관련이 있다⁹⁻¹⁶⁾.

저자들은 성인기에 들어선 1형 당뇨병 환자들에서 성장과 최종 성인기에 영향을 미치는 요인을 파악하고, 또한 당뇨병성 신병증과 망막병증의 발병 빈도와 위험 인자들에 관하여 알아보기 위하여 본 연구를 시행하였다.

접수 : 2006년 9월 15일, 승인 : 2006년 12월 15일
 책임저자 : 신충호, 서울대학교 의과대학 소아과학교실
 Correspondence : Choong Ho Shin, M.D.
 Tel : 02)2072-3357 Fax : 02)743-3455
 E-mail : chshinpd@snn.ac.kr

대상 및 방법

1. 대상

1981년 2월부터 2006년 6월까지 서울대학교 병원 소아과에서 1형 당뇨병으로 진단 받고 추적중인 16세 이상의 154명 환자들의 의무기록을 후향적으로 분석하였다.

2. 방법

최종 성인키에 도달한 환자들의 키, 몸무게, 성장속도와 당화혈색소(HbA_{1c}) 변화를 발병시부터 추적 조사하였다. 사춘기 시작은 여아에서 가슴 몽우리가 있을 때, 남아에서 고환의 크기가 4 mL 될 때로 정의하였다. 골연령이 남아에서 17세 이상, 여아에서는 15세 이상이면서, 성장속도가 연간 1 cm 미만이면 최종 성인키에 도달한 것으로 정의하였다. 중간부모키(midparental height)는 평균 부모 키에서 6.5 cm를 남아에서는 더하고, 여아에서는 빼서 계산하였다. 성장 평가는 진단시 키, 사춘기 시작시 키, 성인키, 중간부모키의 표준편차점수(standard deviation score, SDS)로 평가하였으며, 키 표준편차점수는 1998년 한국 소아 발육 표준치를 기준으로 계산하였다. 성인키 ΔSDS는 성인키 SDS와 중간부모키 SDS의 차, 사춘기 성장(pubertal growth gain)은 성인키와 사춘기 시작시 키의 차로 계산하였다. 혈당 조절 정도는 정기적으로 측정된 당화혈색소의 평균(average HbA_{1c})을 내어 판정하였으며, 2년 동안 2회/년 미만으로 측정된 경우에는 분석에서 제외하였다. 성장과 최종 성인키에 대한 분석은 성인키에 도달한 환자 중에서 갑상샘 기능 이상이나 성장 장애를 초래하는 증후군과 만성질환이 동반된 경우를 제외한 124명에서 시행하였다.

당뇨병 진단 후 5년 이상 경과하거나 사춘기가 시작되면, 매년 24시간 소변 미세알부민을 측정하였으며, 안저검사를 시행하였다. 당뇨병성 신경병증의 경우, 지각증상이 있는 환자들에게만 제한적으로 신경전도속도 검사를 시행하였기 때문에 본 연구에서는 제외하였다. 24시간 소변 미세알부민이 2회 이상 연속적으로 30-300 mg/일로 측정되면 미세알부민뇨 당뇨병성 신병증, 24시간 소변 미세알부민이 300 mg/일 이상으로 지속적으로 배설되면 현성 당뇨병성 신병증으로 정의하였다. 안저검사서 신생혈관증식, 초자체출혈, 망막박리가 있으면 증식성 망막병증, 이러한 조건 없이 미세 혈관류, 망막출혈, 경성 삼출물, 황반 부종이 있으면 비증식성 망막병증으로 정의하였다. 합병증의 발생 빈도와 진단 시 나이 및 사춘기 유무, 유병 기간, 당화혈색소가 합병증 발생에 미치는 영향에 대해 분석하였다.

3. 통계

모든 통계값은 평균±표준편차로 표시하였으며, SPSS(ver. 12.0)을 이용하여 *P*값이 0.05 미만이면 통계적으로 유의하다고 판정하였다. 각 그룹간의 평균치 비교는 student's *t*-test 또는

ANOVA를 시행하였으며, 정규분포를 따르지 않는 경우에는 Mann-Whitney 검사를 시행하였다. 시간에 따른 평균치 비교는 paired *t*-test를 사용하였으며 각 그룹 간에 발생률이 차이가 있는지 보기 위해서 Chi-square test를 시행하였다. 연속변수 사이의 상관성은 Pearson 상관분석을 이용하였으며, 변수들 간의 간섭을 배제하기 위하여 다중회귀분석(multiple regression analysis)을 시행하였다. 합병증 누적 발생률은 Kaphlan-Meier 방법을 이용하여 평가하였으며, 각 그룹간의 비교는 log rank 방법을 이용하여 분석하였다.

결 과

1. 대상군의 특성

154명의 진단시 연령은 여자 8.9±4.0세(n=75), 남자 9.1±4.1세(n=79)로 성별에 따른 차이는 없었다. 이 중 109명(70.8%)이 사춘기 전(7.1±3.1세), 37명(24%)이 사춘기 시작 후(13.8±1.8세)에 진단받았으며, 나머지 8명(5.2%)은 진단시 사춘기 유무가 불명확하였다. 진단시 당뇨병성 케톤산혈증은 38명(27.3%)에서 관찰되었다. 당뇨병의 가족력은 48명(31.2%)에서 있었으며, 형제가 1형 당뇨병인 경우는 2가족이었다. 갑상샘 자가항체는 28명(여 21, 남 7)에서 양성이었으며, 이 중 3명이 갑상샘항진증, 1명이 갑상샘저하증이었다.

2. 최종 성인키

성인키 SDS는 -0.11±1.15(여 -0.26±1.33, 남 0.04±0.91)였다(Table 1). 성인키 SDS는 중간부모키 SDS에 비하여 의미있게 작았다(여 0.66±0.59 vs. -0.08±1.29, *P*=0.001; 남 0.65±0.57 vs. 0.07±0.92, *P*=0.002, Fig. 1). 성인키 SDS는 진단시 키 SDS에 비하여 의미있게 작았다(여 0.33±1.14 vs. -0.39±1.44, *P*<0.001; 남 0.38±0.82 vs. 0.11±0.90, *P*=0.013, Fig. 2). 성인키 SDS, 성인키 ΔSDS는 합병증 유무, 진단시 사춘기 유무에 따른 차이가 없었다. 사춘기 전에 발병한 환자 54명에서 사춘기 시작시 키 SDS(*r*=0.61, *P*<0.001), 중간부모키 SDS(*r*=0.28, *P*=

Table 1. Clinical Characteristics of 124 Patients with Type 1 Diabetes Mellitus

	Female (n)	Male (n)
Age at diagnosis (yrs)	9.0±4.1 (63)	9.3±4.1 (61)
Age at onset of puberty (yrs)	10.8±0.8 (33)	13.0±0.8 (30)
Age at menarche (yrs)	12.8±1.2 (39)	
Age at final height(yrs)	16.9±1.4 (61)	17.7±1.3 (59)
Final height (cm)	159.1±6.2 (63)	172.0±5.4 (61)
Pubertal growth gain (cm)	17.72±4.41 (29)	19.73±4.88 (27)
Height SDS of diagnosis	0.33±1.14 (43)	0.38±0.82 (34)
Height SDS of onset of puberty	0.16±0.92 (32)	0.01±0.83 (38)
Final height SDS	-0.26±1.33 (63)	0.04±0.91 (61)
Midparental height SDS	0.66±0.59 (52)	0.65±0.57 (53)

0.01), 사춘기 성장($r=0.22$, $P=0.042$)이 성인키 SDS에 영향을 미쳤으며(Fig. 3), 당뇨병 이환 기간, 진단시 키 SDS, 진단 후 성인키 도달까지의 평균당화혈색소(average HbA_{1c}), 사춘기 시작 후 성인키 도달까지의 평균당화혈색소와는 관련이 없었다. 평균당화혈색소(진단 후 성인키 도달까지, 진단 후 사춘기 시작까지, 사춘기 후 성인키 도달까지)를 7% 미만, 7-8.9%, 9% 이상의 3군으로 나누어 비교하였을 때 성인키 SDS, 사춘기 성장의 차이는 없었다. 남녀 각각에서 평균당화혈색소(진단 후 사춘기 시작까지)를 7% 미만, 7-8.9%, 9% 이상의 3군으로 나누어 비교하였을 때 사춘기 시작 연령, 초경 연령과 사춘기 시작시 키 SDS의 차이도 없었다.

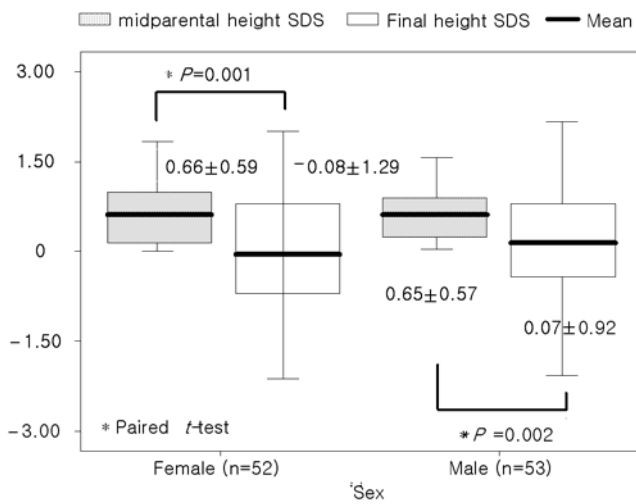


Fig. 1. Final height SDS is significantly lower than midparental height SDS (mean ± SD). Abbreviation : SDS, standard deviation score.

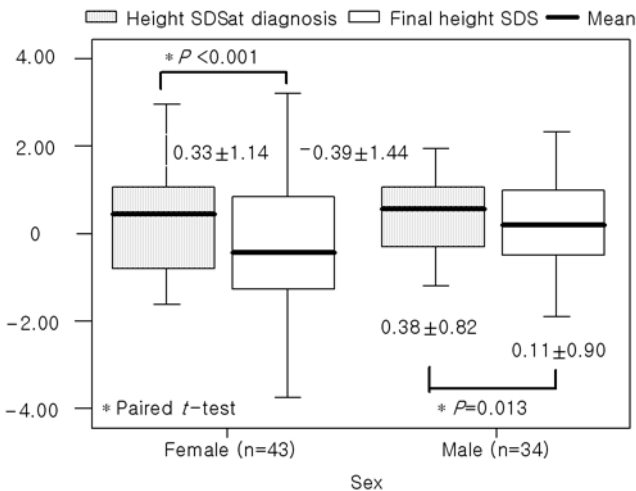


Fig. 2. Final height SDS is significantly lower than height SDS at diagnosis (mean ± SD). Abbreviations : SDS, standard deviation score.

3. 미세혈관 합병증

1) 빈도

미세혈관 합병증은 154명 중 37명(24%, 여 18, 남 19)에서 발생하였다. 이 중 신병증이 29명, 망막병증이 19명, 동반된 경

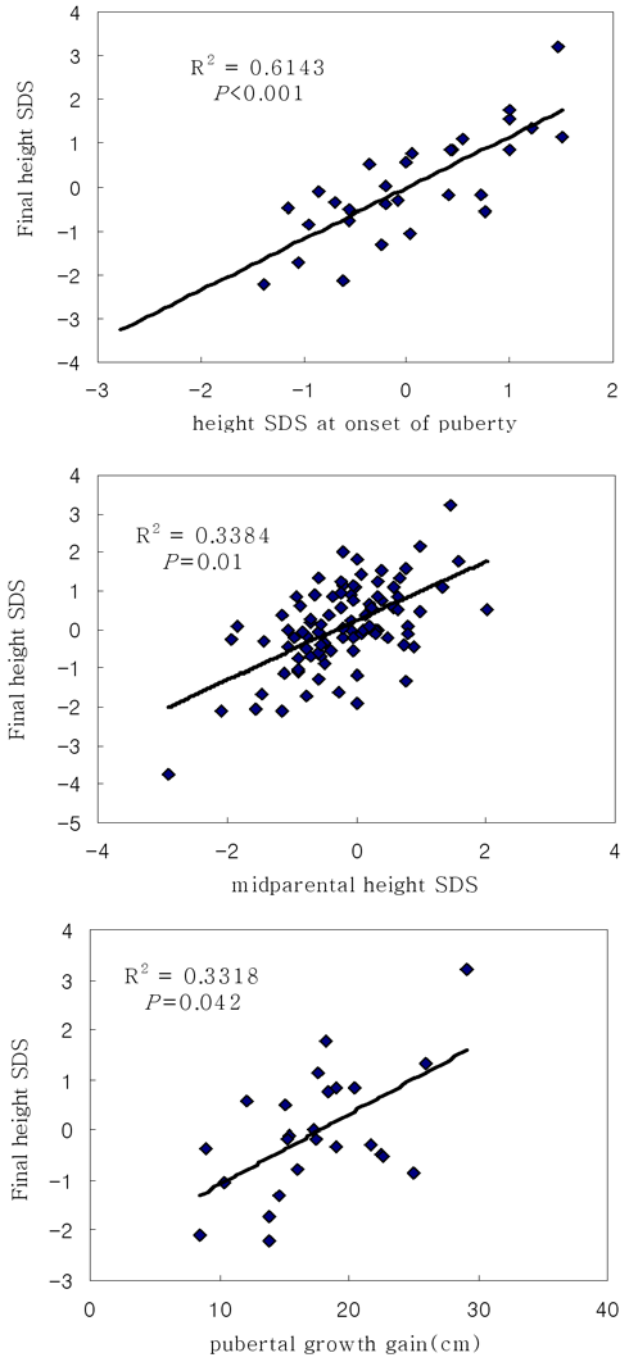


Fig. 3. Correlation between final height SDS and A) height SDS at onset of puberty, B) midparental height SDS, and C) pubertal growth gain. Abbreviation : SDS, standard deviation score.

우는 11명이었으며, 첫 합병증으로는 신병증이 24명, 망막병증이 12명, 동반된 경우가 1명이었다.

신병증 29명 중에서 진단시 미세알부민뇨 신병증인 25명 중 5명이 현성 신병증으로 진행하였고, 진단시부터 현성 신병증은 4명이었다. 망막병증 19명 중에서 진단시 비증식성 망막병증인 17명 중 3명이 증식성 망막병증으로 진행하였고, 진단시부터 증식성 망막병증은 2명이었다.

29명은 사춘기 전에, 8명은 사춘기 시작 후에 당뇨병으로 진단받았다. 첫 합병증 발생자는 17.5-20세에 가장 많았다. 합병증이 발생한 환자의 가장 어린 연령은 9.8세로 유일하게 사춘기 전에 합병증이 발생하였는데, 당뇨병 진단받은 지 5.5년 후에 미세알부민뇨 신병증이 발생하였다.

2) 진단 시기에 따른 차이

합병증은 사춘기 전에 발병한 환자의 26.7%, 사춘기에 발병

한 환자의 21.6%에서 발생하였다($P>0.05$). 진단시 사춘기 유무에 상관없이, 합병증이 발생한 환자들과 당뇨병 진단시 연령과 합병증 발생까지의 유병 기간은 합병증이 없는 환자들과의 진단시 연령 및 추적 기간과 차이가 없어서 당뇨병 노출기간이 같은 상태였는데 합병증이 발생한 환자에서 평균 당화혈색소가 유의하게 높았다(Table 2). 사춘기 전에 발병한 경우, 평균당화혈색소가 높은 군에서 미세혈관 합병증의 발생 빈도가 높았는데 평균 당화혈색소가 9% 이상이면 35%에서 합병증이 발생하였으며, 사춘기에 발병한 경우에는 합병증이 발생한 환자 모두 평균 당화혈색소가 9% 이상이였다(Table 3).

합병증 누적 발생률을 비교하였을 때 사춘기 시작 전에 발병한 환자들과 사춘기에 발병한 환자들에 비해 첫 합병증이 발생한 연령은 더 낮았으나 첫 합병증 발생까지의 유병기간은 더 길었다($P<0.001$, Fig. 4). 하지만 사춘기 전에 발병한 환자들은 사

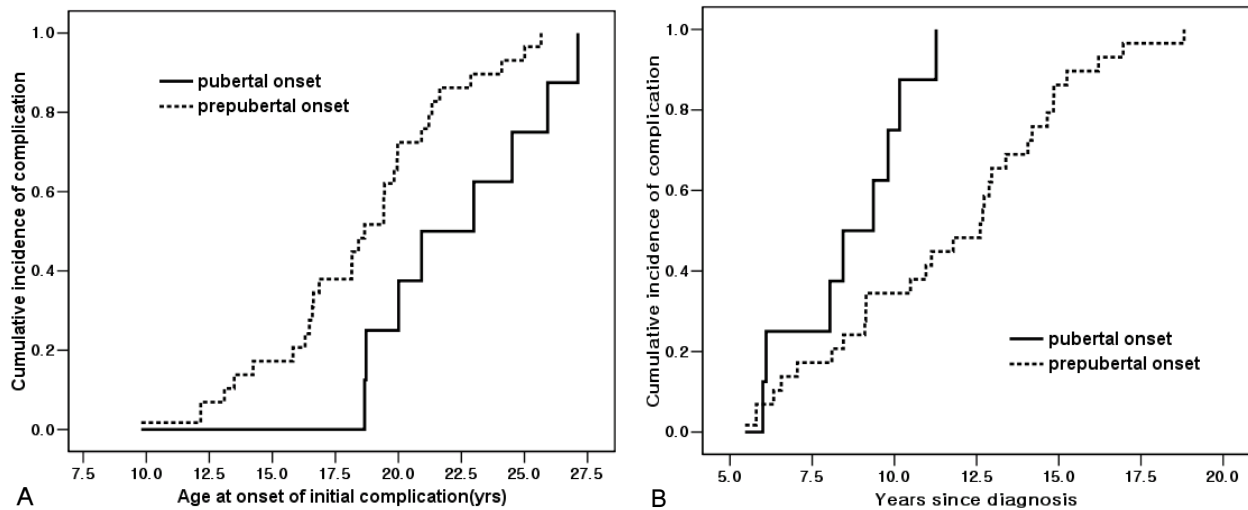


Fig. 4 A) Cumulative incidence of microvascular complications according to age at onset of initial microvascular complication. Microvascular complications developed at younger age in patients with prepubertal onset of T1DM compared to patients with pubertal onset. B) Cumulative incidence of microvascular complications according to years since diagnosis of T1DM. Microvascular complications developed after longer duration of diabetes in patients with prepubertal onset of T1DM compared to patients with pubertal onset. Abbreviation : T1DM, type 1 diabetes mellitus.

Table 2. Comparison between Patients with Microvascular Complications and Patients without Microvascular Complications

	Prepubertal onset of T1DM		Pubertal onset of T1DM	
	With complications	Without complications	With complications	Without complications
Patients (n)	29 (26.7%)	80	8 (21.6%)	29
Age at diagnosis of DM (yrs)	6.9±3.4	7.2±2.9	13.7±2.5	13.8±1.9
Follow up duration (yrs)*	11.6±3.6	12.9±4.2	8.7±1.9	9.2±3.8
Duration after onset of puberty (yrs)	6.6±3.6 [†]	8.0±2.7		
Average HbA _{1C} (%)	10.45±1.49 [‡]	8.64±1.07	10.66±0.92 [‡]	8.10±1.35

*Follow up duration until development of complication in patients with complications and until last follow up in patients without complication

[†] $P<0.01$ compared to follow up duration of pubertal onset T1DM patients with complications

[‡] $P<0.01$ between average HbA_{1C} until development of complication and until last follow up

Abbreviation : T1DM, type 1 diabetes mellitus

춘기에 발병한 환자에 비해 사춘기 시작부터 합병증 발생까지의 유병 기간은 더 짧았다(6.6±3.6년 vs. 8.7±1.9년, $P<0.0001$, Table 3).

3) 당뇨병성 신병증의 지속 또는 진행과 관련된 요인

미세알부민뇨 신병증 진단 후 2년 이상 경과한 24명 중에서 16명은 미세알부민뇨가 소실, 3명은 지속되었으며 5명은 현성 신병증으로 진행하였다. 미세알부민뇨가 소실된 환자들은 지속되거나 현성 신병증으로 진행한 환자들에 비해 합병증 발생 전의 평균당화혈색소($P<0.01$), 합병증 발생 후의 평균당화혈색소($P<0.0001$), 수축기 혈압($P=0.01$), 두 번째 측정된 24시간 소변 미세알부민 수치($P<0.01$)가 더 낮았고, 망막병증의 동반이 더 적었다($P=0.001$, Table 4).

고 찰

본 연구에서 성인키 SDS는 중간부모키 SDS보다 작았고, 진단시 키 SDS에 비해 감소하여, 당뇨병으로 인하여 성장 소실이 있었음을 알 수 있었다. 1975년 이전에는 1형 당뇨병이 심한 저신장을 초래한다고 보고하였지만^{1, 2)} 혈당조절에 관한 다양한 방법이 도입되면서 최근에는 당뇨병 환자의 성장에 대해서 다양한

결과가 나오고 있다³⁻⁸⁾. 1형 당뇨병에서 성장 장애는 인슐린양 성장인자-I(insulin-like growth factor-I, IGF-I)와 IGF 결합단백-3(IGFBP-3)의 감소, 결합조직 이상, 관절운동 제한, 소변으로의 칼슘, 인의 소실 등으로 인해 발생할 수 있다^{6, 17)}, 긴 이환기간과 불량한 혈당 조절에 따른 성장 장애를 예상할 수 있다.

본 연구에서 당뇨병이 없는 일반인과 마찬가지로, 1형 당뇨병 환자들에서도 성인키 SDS는 사춘기 시작시 키 SDS, 중간부모키 SDS, 사춘기 성장에 의해 영향을 받았으며, 사춘기 시작시 키 SDS가 가장 중요하였다. 그러나 진단시 사춘기 유무나 발병연령에 따른 성인키 SDS, 성인키 Δ SDS는 차이가 없었다. 실제 발병 연령, 진단시 사춘기 유무, 이환 기간이 성장에 영향을 미친다는 보고도 있으나 관계가 없다는 보고도 많다^{3, 4, 6, 18, 19)}.

혈당 조절이 불량할수록 성인키에 부정적일 것으로 생각되나^{3, 5, 6, 18)}, 본 연구에서는 사춘기 전까지와 사춘기 이후 혈당 조절 정도 모두 성인키에 영향을 미치지 않았으며, 이처럼 혈당 조절 정도가 성장과 무관하다는 보고도 많다^{7, 8, 20)}. 성인키와 가장 관련이 높은 사춘기 시작시 키도 사춘기 전까지의 혈당 조절 정도에 영향을 받지 않았다. 또한 미세혈관 합병증이 있으면 성인키가 작다는 다른 연구⁵⁾와는 달리 본 연구에서는 차이가 없었다.

사춘기 전에 진단받은 청소년과 초기 성인 환자들에서 사춘기

Table 3. Frequencies of Microvascular Complications in Relation to Average HbA_{1C}

		Average HbA _{1C}				P-value
		<7%	7-8.9%	≥9%	Missing*	
Prepubertal onset	Total	7	34	37	31	0.02
	Complication	0	4 (11.7%)	13 (35%)	12	
	No complication	7	30	24	19	
Pubertal onset	Total	4	10	5	18	0.012
	Complication	0	0	5 (100%)	3	
	No complication	4	10	0	15	

*Patients were excluded when HbA_{1C} was checked less than twice per year for 2 years

Table 4. Comparison between Patients whose Microalbuminuria Regressed and and Patients whose Microalbuminuria Persisted or Progressed

	Microalbuminuria (n=24)			P value
	Regress	Persist	Progress	
Patients (n)	16	3	5	
No. of patients with combined retinopathy	2		7	P=0.001
Age at onset of complication (yrs)	18.9±4.1		18.5±5.3	NS
Years since diagnosis of T1DM (yrs)	10.6±3.4		11.7±3.6	NS
First 24h urine microalbumin (mg/day)	75.6±45.4		156.6±183.5	NS
Second 24h urine microalbumin (mg/day)	78.5±42.6		189.9±125.8	P<0.01
Average HbA _{1C} before complication (%)	9.54±1.26		11.67±0.54	P<0.01
Average HbA _{1C} after complication (%)	8.42±1.00		11.99±2.28	P<0.0001
Systolic BP (mmHg)	121.3±12.3		134.4±11.5	P=0.01
Patients treated with ACE inhibitor(n)	13		8	

Abbreviations : ACE inhibitor, angiotensin converting enzyme inhibitor; NS, not significant

시작 후 발병한 환자들에 비하여 미세혈관 합병증의 발생률이 더 높지 않으며, 합병증 발생까지 더 긴 이환 기간을 보여, 합병증의 발생에 사춘기가 관여하는 것을 알 수 있었다. 일반적으로 사춘기 시기에 나타나는 성장호르몬, IGF-I, 성호르몬과 성호르몬 결합단백 변화가 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다^{14-16, 21-24}. 사춘기 시기의 내분비 환경의 변화가 인슐린 저항성을 유발하여 혈당 조절을 방해하기 때문에 미세혈관 합병증의 위험인자가 되지만, 당화혈색소라는 변수를 통제해도 사춘기 시작 후 신병증이나 망막병증이 증가하는 것으로 보아 다른 추가적인 기전이 있을 것이다^{9, 14-16}. 미세알부민뇨 신병증이 있는 경우에는 없는 경우에 비하여 성장호르몬 수치가 높고, IGF-I과 성호르몬 결합단백이 낮는데²³ IGF-I 감소에 의하여 성장호르몬이 과다하게 분비되고, 이로 인해 고혈당과 함께 이차적으로 신장 등 말초 조직에서 IGF-I 생성이 촉진되어 신병증 등의 발생에 추가적으로 관여한다²⁴. 소변 IGF-I과 사구체비대를 반영하는 신장용적 변화와의 관련성, 소변 IGF-I 및 성장호르몬 수치와 미세알부민뇨의 관련성은 이를 시사한다²⁴. 또한 성호르몬은 인슐린 저항성을 유도할 뿐 아니라, 당뇨병에 걸린 쥐를 거세하였더니 미세혈관 합병증과 관련된 것으로 알려진 혈관투과도 증가 및 polyol 대사를 예방할 수 있어 사춘기의 급격한 성호르몬이 미세혈관 합병증에 추가적으로 영향을 미치는 것으로 보인다²⁵.

미세혈관 합병증은 당화혈색소가 높게 유지될수록, 당뇨병 이환 기간이 길수록, 혈압과 총 콜레스테롤이 높을수록, 가족력이 있을수록 잘 발생한다¹⁰⁻¹³. 당뇨병성 신병증의 경우 24시간 소변 미세알부민 수치가 높을수록, 망막병증을 동반할수록 발생률이 높았다^{26, 27}. 본 연구에서 미세혈관 합병증이 발생한 환자들은 평균당화혈색소가 더 높았고, 평균당화혈색소가 높은 군에서 합병증 발생이 유의하게 많았다. 혈압이나 콜레스테롤에 대해서는 자료가 부족하여 조사하지 못하였다.

특별한 치료를 하지 않았던 과거에는 미세알부민뇨 신병증 환자의 85%가 수년 내에 현성 신병증으로 진행한다고 알려졌으나²⁸, 철저한 혈당 조절과 안지오텐신 전환효소 억제제의 도입과 혈압조절을 통해 이 비율이 20-30%로 감소하였다²⁹⁻³¹. 혈당, 혈압과 콜레스테롤 조절, 안지오텐신 전환효소 억제제 사용 등으로 미세알부민뇨가 소실될 수 있으나^{29, 32, 33}, 진단시 24시간 소변 미세알부민 수치가 높으면 현성 신병증으로 진행할 위험이 있다³⁴. 안지오텐신 전환효소 억제제는 혈압을 낮추는 효과 외에도 신장보호효과를 통해 사구체의 구조적인 손상이 진행되는 것을 늦추기 때문에 혈압이 정상인 환자에서도 사용하며 망막병증의 진행도 막을 수 있다³⁵⁻³⁷. 본 연구에 의하면 미세알부민뇨 신병증이 소실된 환자들은 망막병증의 동반이 적었고, 진단시 두 번째로 측정된 24시간 소변 미세알부민의 배설량이 적었으며, 미세알부민뇨 신병증 발생 전후의 평균당화혈색소가 낮았고, 수축기 혈압이 낮았다. 미세알부민뇨가 소실된 16명 중 3명은 안지오텐신 전환효소 억제제 복용 없이 저절로 소실되는데 이들은 모두 24시간 소변 미세알부민이 100 mg/일 미만이었다. 24시간

소변 미세알부민이 100 mg/일 미만인 경우 철저한 혈당 조절만으로도 미세알부민뇨가 소실되어 ACE억제제의 투여를 6-12개월 늦출 수 있었다는 보고가 있다^{36, 38}. 일반적으로 미세알부민뇨 신병증이 있으면 안지오텐신 전환효소 억제제를 권장하지만, 혈당조절과 안지오텐신 전환효소 억제제 투여를 동시에 하느냐, 혹은 혈당 조절 후에도 미세알부민뇨가 지속될 때 추가하느냐에 대해서는 아직까지 정해진 결론은 없다. 현성신병증으로의 진행을 막기 위해서는 혈당과 혈압을 철저히 조절하고, 안지오텐신 전환효소 억제제를 사용하는 것이 바람직하다.

결론적으로 1형 당뇨병 환자의 성인키는 중간부모키, 진단시 키에 비해 감소하여 성장 소실이 있었으며 이는 당뇨병과 관련된 여러 인자들이 성장을 억제할 수 있다는 것을 시사한다. 또한 성인키에 영향을 미치는 요인은 당뇨병이 없는 일반인과 같았다. 혈당 조절 정도가 성장에는 영향을 미치지 않았으나 미세혈관 합병증의 발생과는 관련이 있으므로 철저한 혈당 조절이 중요하며, 미세혈관 합병증의 발생은 사춘기와 연관이 있으므로 사춘기가 시작되면 선별 검사를 시행해야 한다. 그리고 당뇨병성 신병증의 지속 또는 진행과 관련이 있는 혈당, 혈압을 잘 조절하는 것이 당뇨병 환자의 장기적인 예후를 결정한다고 볼 수 있겠다.

요 약

목적 : 1형 당뇨병 소아, 청소년에서 혈당 조절이 불량하면 성장 장애와 미세혈관 합병증이 발생할 수 있다. 1형 당뇨병이 성장에 미치는 영향과 미세혈관 합병증(당뇨병성 신병증 또는 망막병증) 발생과 관련된 요인을 파악하고자 하였다.

방법 : 서울대병원에서 추적 중인 16세 이상의 154명 환자들의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 성인키 SDS(standard deviation score)에 영향을 미치는 요인을 분석하였고 합병증 유무, 미세알부민뇨의 경과에 따라 군을 나누어 특징을 비교하였다.

결과 : 성인키 SDS는 -0.11 ± 1.15 (여 -0.26 ± 1.33 , 남 0.04 ± 0.91)였다. 성인키 SDS는 중간부모키 SDS에 비해 작았고(여 $P=0.001$, 남 $P=0.002$), 진단시 키 SDS에 비해서도 유의하게 감소하였다(여 $P<0.001$, 남 $P=0.013$). 진단시 사춘기 유무, 합병증 유무, 혈당 조절 정도, 이환 기간은 성인키 SDS에 영향을 미치지 않았다. 사춘기 시작시 키 SDS, 중간부모키 SDS, 사춘기 성장이 성인키 SDS에 영향을 미치는 요인이었다. 합병증이 발생한 37명(24%) 중에서 신병증은 29명, 망막병증은 19명, 동반된 경우는 11명이었다. 사춘기 전에 발병한 환자들은 사춘기에 발병한 환자들에 비해 첫 합병증이 발생한 연령은 더 낮았으나 첫 합병증 발생까지의 유병 기간은 더 길었다. 합병증이 발생한 그룹은 합병증이 없는 그룹보다 평균당화혈색소가 더 높았다. 미세알부민뇨가 소실된 환자들은 미세알부민뇨가 지속되거나 현성 신병증으로 진행한 환자들에 비해 평균당화혈색소, 수축기 혈압,

두 번째 측정된 24시간 소변 미세알부민 수치가 더 낮았다.

결론: 1형 당뇨병 환자의 성인키는 혈당 조절 정도의 영향을 받지 않았지만, 중간부모키, 진단시 키에 비해 감소하여 당뇨병의 여러 요인에 의해 성장소실이 가능함을 알 수 있었다. 미세혈관 합병증 발생을 예방하기 위해서는 철저한 혈당 조절이 필요하다. 혈당 조절이 불량하거나 사춘기가 시작되면 미세혈관 합병증에 대한 선별검사를 시행해야 한다.

References

- 1) Boyd JD, Kantrow AH. Retardation of growth in diabetic children. *Am J Dis Child* 1938;55:460-71.
- 2) Tattersall RB, Pyke DA. Growth in diabetic children. Studies in identical twins. *Lancet* 1973;2:1105-9.
- 3) Wise JE, Kolb EL, Sauder SE. Effect of glycemic control on growth velocity in children with IDDM. *Diabetes Care* 1992;15:826-30.
- 4) Salerno M, Argenziano A, Di Maio S, Gasparini N, Formicola S, De filippo G, et al. Pubertal growth, sexual maturation, and final height in children with IDDM. effects of age at onset and metabolic control. *Diabetes care* 1997;20:721-4.
- 5) Penford J, Chase HP, Marshall G, Walravens CF, Walravens PA, Garg SK. Final adult height and its relationship to blood glucose control and microvascular complications in type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1995;12:129-33.
- 6) Holl RW, Grabert M, Heinze E, Sorgo W, Debatin KM. Age at onset and long term metabolic control affect height in type 1 diabetes mellitus. *Eur J Ped* 1998;157:972-7.
- 7) Salardi S, Tonioli S, Tassoni P, Tellarini M, Mazzanti I, Cacciari E. Growth and growth factors in diabetes mellitus. *Arch Dis Child* 1987;62:57-62.
- 8) Lebl J, Schober E, Zidek T, Baldis S, Rami B, Pruhova S, et al. Growth data in large series of 587 children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Endocr Regul* 2003; 37:153-61.
- 9) Min Ho Jung, Pei Tai Wang, Choong Ho Shin, Sei Won Yang. Factors related to the development of microalbuminuria in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Korean Pediatr Soc* 2001;44:577-86.
- 10) Donaghue KC, Fairchild JM, Chan A, Hing SJ, Howard NJ, Silink M. Diabetes complication screening in 937 children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999;12:185-92.
- 11) The microalbuminuria collaborative study group. Predictors of the development of microalbuminuria in patients with type 1 diabetes mellitus: a seven-year prospective study. *Diabetes Med* 1999;16:918-25.
- 12) Olsen BS, Sjolie AK, Hougaard P, Johannesen J, Marinelli K, Jacobsen BB, et al. The significance of the prepubertal diabetes duration for the development of retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications* 2004;18:160-4.
- 13) Holl RW, Lang GE, Grabert M, Heinze E, Lang GK, Debatin KM. Diabetic retinopathy in pediatric patients with type 1 diabetes: effect of diabetes duration, perpubertal and pubertal onset of diabetes, and metabolic control. *J pediatr* 1998;132: 790-4.
- 14) Haffner SM, Klein R, Moss SE, Klein BE. Sex hormones and the incidence of severe retinopathy in male subjects with type 1 diabetes. *Ophthalmology* 1993;100:1782-6.
- 15) Rogers DG, White NH, Shalwitz RA, Palmberg P, Smith ME, Santiago JV. The effect of puberty on the development of early diabetic microvascular disease in insulin-dependent diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 1987;3:39-44.
- 16) 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. *Diabetes care* 1999;22:495-502.
- 17) Danne T, Kordonouri O, Enders I, Weber B. Factors influencing height and weight development in children with diabetes. results of the Berlin Retinopathy Study. *Diabetes Care* 1997;20:281-5.
- 18) Jos J, Meteyer I, Farkas D, Oberkampf B. Growth of children with insulin dependent diabetes. Study of 104 cases. *Arch Pediatr* 1996;3:218-26.
- 19) d'Annunzio G, Cortona L, Vitali L, Pessino P, Lorini R. Final height attainment in girls and boys with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1994; 24:187-93.
- 20) Kanumakala S, Dabadghao P, Carlin JB, Vidmar S, Cameron FJ. Linear growth and height outcomes in children with early onset type 1 diabetes mellitus- a 10-yr longitudinal study. *Pediatr Diabetes* 2002;3:189-93.
- 21) Merimee TJ. A follow up study of vascular disease in growth hormone deficient dwarfs with diabetes. *N Engl J Med* 1978;298:1217-22.
- 22) Acerini CL, Williams RM, Dunger DB. Metabolic impact of puberty on the course of type 1 diabetes. *Diabetes Metab* 2001;27:19-25.
- 23) Laszlo B, Adrienn T. Alterations in insulin like growth factor binding protein-1 and sex hormone binding globulin levels in type 1 diabetic adolescents with microalbuminuria. *Diabetes care* 2001;24:605-6.
- 24) Cummings EA, Sochett EB, Dekker MG, Lawson ML, Daneman D. Contribution of Growth hormone and IGF-1 to early diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes* 1998; 47:1341-6.
- 25) 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.
- 26) Olsen BS, Sjolie A, Hougaard P, Johannesen J, Borch-Johnsen K, Marinelli K, et al. A 6-year nationwide cohort study of glycaemic control in young people with type 1 diabetes risk markers for the development of retinopathy, nephropathy, and neuropathy. Danish Study Group of Diabetes in Childhood. *J Diabetes Complications* 2000;14:295-300.
- 27) Peter R, Philip H, Hans-Henrik P. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients. A 10-year prospective observational study. *Diabetes Care* 2002;25:859-64.
- 28) Mogensen CE, Christensen CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin dependent patients. *N Engl J Med* 1984; 311:89-93.

- 29) Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, Finkelstein DM, Warram JH, Krolewski AS. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:2285-93.
- 30) Rudberg S, Dahlquist G. Determinants of progression of microalbuminuria in adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1996;19:369-71.
- 31) Tabaei BP, Al-Kassab AS, Ilag LL, Zawacki CM, Herman WH. Does microalbuminuria predict diabetic nephropathy? *Diabetes care* 2001; 24:1560-6.
- 32) Remuzzi AE, Ruggenenti P, Benigni A. Understanding the nature of renal disease progression. *Kidney Int* 1997;51:2-15.
- 33) Raptis AE, Viberti G. Pathogenesis of diabetic nephropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109:424-37.
- 34) Giorgino F, Laviola L, Cavallo Perin P, Solnica B, Fuller J, Chaturvedi N. Factors associated with progression to macroalbuminuria in microalbuminuric type 1 diabetic patients: the EURODIAB prospective complications study. *Diabetologia* 2004;47:1020-8
- 35) Verrotti A, Catino M, Di Ricco L, Casani A, Chiarelli F. Prevention of microvascular complication in diabetic children and adolescents. *Acta Paediatr suppl* 1999;88:35-8.
- 36) Chiarelli F, Casani A, Verrotti A, Morgese G, Pinelli L. Diabetic nephropathy in children and adolescents: a critical review with particular reference to ACE inhibitors. *Acta Paediatr* 1998;425:42-5.
- 37) Rudberg J, Aperia A, Freyschuss U, Persson B. Enalapril reduces microalbuminuria in young normotensive type 1 diabetic patients irrespective of its hypotensive effect. *Diabetologia* 1990;33:470-6.
- 38) Vilarrasa N, Soler J, Montanya E. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetic patients: results of a sequential intervention with improved metabolic control and ACE inhibitors. *Acta Diabetol* 2005;42:87-94.