

소아청소년기 당뇨병성 신병증(I); 임상 소견을 중심으로

충북대학교 의과대학 소아과학교실

하 태 선

= Abstract =

Diabetic Nephropathy in Childhood and Adolescence (I) : Clinical Features

Tae-Sun Ha, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Chungbuk National University, Cheongju, Korea

Type 1 diabetes mellitus commonly occurs in childhood and adolescence, although the prevalence of type 2 diabetes mellitus in these age groups is now being increased in the western world and Korea. Diabetic nephropathy developing in 15-25% of subjects with type 1 diabetes mellitus and in similar or higher percentage of type 2 diabetes mellitus patients is the leading cause of end-stage renal disease worldwide. Although prepubertal diabetic duration may contribute less to the development of microvascular complications than pubertal and postpubertal duration, diabetic nephropathy in susceptible patients almost certainly begins soon after disease onset and may accelerate during adolescence, leading to microalbuminuria or incipient DN. Type 1 diabetes is commonly associated with a period of hyperfiltration followed by the development of persistent microalbuminuria after as little as 7-10 years of type 1 diabetes. Microalbuminuria is associated with pathologic lesions that are so advanced as to overlap with those seen in patients with overt proteinuria and declining kidney function, therefore, microalbuminuria currently considered the best clinical indicator of overt diabetic nephropathy risk. This review covers the natural history and renal manifestations of diabetic nephropathy in children and adolescents. (*J Korean Soc Pediatr Nephrol 2009;13:1-13*)

Key Words : Adolescence, Childhood, Diabetic nephropathy, Microalbuminuria

서 론

당뇨병은 인슐린 분비부족이나 작용의 결함으로

인한 지속적 고혈당증과 단백질, 지질대사이상에 의해 생기는 대사성 질환이다[1, 2]. 당뇨병은 다양한 유형을 포함하는 증후군으로서, 과거에는 임상 양상에 따라 인슐린 의존성 당뇨병(insulin-dependent diabetes mellitus, IDDM)과 인슐린 비 의존성 당뇨병(noninsulin-dependent diabetes mellitus, NIDDM)으로 분류하였으나[3], 이러한 임상적 소견에 따른 분류에는 많은 문제점이 있었고, 이후 당뇨병의 병인에 대한 연구가 활발히 진행됨에 따라, 1997년 미국 당뇨병학회(American diabetes association, ADA) [4]

접수 : 2009년 4월 17일, 승인 : 2009년 4월 18일

책임저자 : 하태선, 충북 청주시 흥덕구 개신동 12

충북대학교 의과대학 소아과학교실

Tel : 043)269-6374 Fax : 043)264-6620

E-mail : tsha@chungbuk.ac.kr

이 논문은 2007년도 정부(과학기술부)의 재원으로 한국과학재단의 지원을 받아 수행된 연구임(R01-2007-000-20856-0).

와 1999년 WHO [5]에 의해 당뇨병의 원인적인 특성에 따라 당뇨병을 제1형, 제2형, 기타 특이형태의 당뇨병(2차성 당뇨병), 임신성 당뇨병 등으로 분류한 방법이 널리 사용되고 있다.

1. 제1형 당뇨병

제1형 당뇨병은 인슐린 의존형 당뇨병의 병인론적인 명칭으로, 인슐린을 만들어내는 췌장의 베타세포가 파괴되어 생기는데, 췌장의 베타세포가 파괴되는 원인은 주로 자가 면역 반응에 의하나 특발성으로 나타나기도 한다. 제1형 당뇨병은 대부분 20세 이전의 청소년기에 생기지만 어느 연령층에서나 발병할 수 있다.

2. 제2형 당뇨병

제2형 당뇨병은 과거에 인슐린 비의존형 당뇨병, 성인형 당뇨병, 비만형 당뇨병 등으로 부르던 형태의 당뇨병이며, 췌장에서 나오는 인슐린은 충분하거나 심지어 정상보다 더 많은데도 불구하고 말초조직에서의 인슐린 작용감소(인슐린 저항성)와 췌장에서 필요한 것보다 적은 양의 인슐린만이 분비되어서(상대적 인슐린 부족) 혈당이 올라간다. 제2형 당뇨병의 대다수는 40세 이후의 성인에 잘 생긴다.

3. 기타 특이형태의 당뇨병

특정한 원인인자 또는 특정질환에 의하여 발생하는 당뇨병으로서 이러한 당뇨병의 치료에는 당뇨병과 함께 원인 질환의 치료가 선행되어야 한다.

4. 임신성 당뇨병

당뇨병은 임신 중에 처음 발견되었거나 이 때 발생한 내당능 장애를 말하며 임신 중에 당뇨병이 처음 생긴 임신성 당뇨병 환자의 대부분은 아기를 낳은 후

에는 당뇨병이 없어지지만 임신성 당뇨병환자의 40-60%에서 5-15년 후에 제2형 당뇨병이 생길 수 있다.

본 논문에서는 소아청소년기 당뇨병성 신병증(diabetic nephropathy)을 중심으로 이의 임상상과 발병기전 그리고 이에 따른 치료를 중심으로 2회에 걸쳐 정리하고자 한다.

소아 당뇨병의 역학

당뇨병은 전 세계적으로 1997년 기준으로 약 1억2천만 명의 환자가 있으며, 생활 양식의 서구화와 비만 인구의 증가로 2010년 경에는 대략 2배로 환자가 증가하여 2억 2천만 명에 이를 것으로 예상되고 있고, 이들 환자의 약 95%가 제2형 당뇨병으로 예상된다[6]. 한국인의 당뇨병은 서구와는 다른 특성을 보는 것으로 알려져 있다[7-9]. 한국인에서 제1형 당뇨병 발생률은 코카시아에 비해 매우 낮고[8], 자가 항체의 발현빈도도 서양인에 비해 적으며[10], 제1형 당뇨병의 전형적 특성을 보이는 경우는 드물며[11], 생활 양식의 서구화와 비만 인구의 증가로 한국인에게도 젊은 성인 및 청소년에서의 제2형 당뇨병의 발생률과 유병률이 증가되는 추세이다[7].

당뇨병의 유병률은 1990년대 세계적으로 학동기 아동 1,000명중 약 2명으로 알려져 있으나[12], 민족에 따라 차이가 있어서, 핀란드와 이탈리아 사르디니아 지방이 매년 소아 인구 십만 명당 36명 이상의 높은 발병율을 보여 유럽에서는 상대적으로 높은 발병율을 보이고 있으며, 미국, 캐나다에서도 이보다는 약간 적지만 십만 명당 10명 이상의 발병율을 보이고 있다[12]. 그러나 동양인에서는 발병율이 상당히 낮아서 일본과 중국은 십만 명당 5명 이하의 발병율을 보인다[12, 13]. 전세계적으로 1990년대 매년 발병율은 2.8%이나 초기는 2.4%, 후기에는 3.4%로 증가하는 양상을 보이며[12], 2000년대 들어서도 지속적으로 증가하는 것으로 예상된다. 우리나라는 1994년에 시행한 조사에서 15세 미만의 소아인구 십만 명당 1.41명으로 서양에 비해 매우 낮다[1, 14]. 하지만, 현

제 소아 당뇨병의 발생은 전세계적으로 1년에 3%정도씩 증가하는 추세에 따라 발생율도 증가할 것으로 예상된다[12, 14].

소아 연령에서 각각 제1형과 제2형 당뇨병환자의 빈도는 각각 90%와 10% 정도로 알려져 있으나, 최근에는 소아 비만 등으로 인한 제2형 당뇨병이 현저히 증가되고 있는 추세이다. 그러나 실제로 임상에서 전형적인 제1형 또는 제2형 당뇨병의 전형적인 양상을 보이지 않는 경우가 상당수 있어서 분류하기 힘든 경우가 국내에서 많다[11, 15]. 국내에서는 Kang 등 [16]은 소아를 대상으로 한 연구에서는 제1형 당뇨병환자가 84%, 제2형 당뇨병 환자가 16%라고 보고하였으며, 이외 다른 보고들은 모두 20, 30대를 포함하여 소아청소년만의 빈도를 추론하기 힘들다.

당뇨병성 신병증의 역할

의학의 발달로 당뇨병의 급성 합병증으로 인한 사망은 감소하였으나 유병기간의 연장에 따른 만성 합병증의 빈도는 증가하고 있다. 따라서 당뇨병의 장기적인 예후는 만성 합병증의 발생 여부에 의해서 좌우되는데, 생존 기간에 관점을 두고 볼 때, 가장 심각한 합병증은 당뇨병성 신병증이다[17]. 당뇨병성 신병증은 지속적 알부민뇨를 특징으로 하고 사구체여과율의 감소와 혈압의 증가를 보인다[17]. 알부민뇨는 정도에 따라, 30-300 mg/일 정도의 미세알부민뇨(microalbuminuria)와 300 mg/일 이상의 거대알부민뇨(macroalbuminuria)로 나눌 수 있다[1, 17].

병원에서 관찰하는 제2형 당뇨병에서 미세알부민뇨는 약 13-27%, 거대알부민뇨는 평균 14%의 빈도에 25년간 25-31%의 누적빈도를 보인다. 이들의 인구에 따른 평균빈도는 각각 20%와 16%의 빈도를 보인다. 병원에서 관찰하는 제1형 당뇨병에서 미세알부민뇨는 약 9-20%, 거대알부민뇨는 8-22% (평균 15%)의 빈도에 25년간 28-34%의 누적빈도를 보인다. 즉, 전체적으로 두 형에서 비슷하게 약 30-35%의 알부민뇨를 보인다[17]. 제1형 당뇨병에서 장기간

(25-30년간)에 걸친 단백질의 누적빈도는 1942년 전에 진단받은 경우 40-50%이나, 1953년 이후 진단받은 15-30%로 현격히 감소하였다[18, 19]. 이는 당뇨관리기술의 발전으로 해석할 수 있다. 그러나 유럽지역 백인의 제2형 당뇨병에서는 이러한 감소가 보이지 않는다. 전체적으로, 제1형 당뇨병 환자에서는 5-15년 후 약 25-40%에서 미세알부민뇨가 발생하며, 20-30년 후에 전체 환자의 약 30-50%에서 말기신부전으로 진행되는 것으로 알려져 있다[20, 21]. 즉, 당뇨병 발병 후 10년까지는 대부분 환자에서 발생하지 않으므로 소아기 당뇨병환자에서 당뇨병성 신병증은 매우 드물며, 사춘기 전(prepubertal duration)보다 사춘기 이후에 발생이 증가하는 것으로 알려져 있다[22, 23].

당뇨병성 신병증은 최근 들어 말기 신부전을 일으키는 가장 많은 원인 질환이며, 미국의 경우 USRDS 자료에 의하면, 1999년도 이후 최근까지도 전체 말기 신부전 치료환자의 40% 이상으로 1990년도에 비해 200% 이상의 증가를 보이고 있으며[24, 25]. 다른 나라들의 경우, 2000년도와 2006년도 자료를 각각 열거하면, 네덜란드의 경우 14.6%, 16.0%, 오스트레일리아의 경우 22%, 32.4%, 스웨덴의 경우 25%, 26%, 제1형 당뇨병의 빈도가 많은 핀란드는 39.1%와 35.4%를 차지하고 있어 국가별로 다양하며 전반적으로 증가하고 있다[24-26]. 우리나라의 경우도 2006년 대한신장학회 등록위원회 보고에 따르면[27], 말기 신부전 치료환자의 42.3%가 당뇨병성 신병증에 의하며, 1999년도의 38.9%에 비하여 서서히 증가하고 있으며[28], 이것은 1994년도에 보고된 19.2%보다 2배 이상 증가한 숫자이다[29].

제1형 당뇨병 환자는 5-15년 후 약 25-40%에서 신병증 소견으로서 미세알부민뇨가 발생하며, 20-30년 후에 전체 환자의 약 30-50%에서 말기신부전으로 진행한다[20, 21]. 미국에서는 2005년 등록사업보고에서 전체 말기신부전의 원인으로서 제2형 당뇨병성 신병증은 40.5%, 제1형 당뇨병성 신병증은 4.3%를 차지한다고 보고하였다[30]. 이는 전체 당뇨병의

빈도상 제2형이 모든 연령대 환자에서 압도적으로 많으나 말기신부전의 원인 빈도로서는 상대적으로 더 많을 수 있음을 의미한다. 그러나 소아연령대에는 당뇨병의 임상경과기간 상 만성신부전이 생길 가능성은 거의 없다.

당뇨병성 신병증의 임상단계

1. 제1형 당뇨병성 신병증

제1형 당뇨병에서는 당뇨병성 신병증의 진행 과정이 비교적 잘 알려져 있으며 다음과 같이 5단계로 분류한다(Table 1, Fig. 1)[2, 31-33].

1) 제1기 : 초기 신비대 및 과여과

양측신장의 크기가 커지면서 사구체 여과율이 정

상에 비해 20-40% 증가(과여과, hyperfiltration)하는 시기로 인슐린 의존형 당뇨병 환자에서는 당뇨병 진단 시 거의 모든 환자에서 이미 제1기에 도달되어 있는 것으로 알려져 있다. 임상적으로 단백뇨 소견은 없으나 미세알부민뇨는 있을 수 있으며, 혈압도 정상이나 병리학적으로는 사구체 용적 및 사구체 내 모세혈관의 표면적이 증가되어 있다. 이러한 초기의 변화는 인슐린 치료로 혈당을 정상범위 내로 유지시킬 경우에는 가역화될 수도 있기 때문에 이 시기에는 당뇨의 진단과 동시에 철저한 혈당조절이 중요하다.

2) 제2기 : 임상소견이 없는 신 병변

당뇨병 진단 후 2-5년이 지나면 단백뇨 등의 임상소견은 없고 사구체 여과율은 제1기와 마찬가지로 증가되어 있으면서, 혈압은 정상 범주에 있으나, 당뇨조절이 불량한 경우 미세알부민뇨는 있을 수도 있다. 병리학적으로는 사구체 내 모세혈관 기저막의 비후가 생기고 혈관간 기질의 증가 소견이 나타난다. 이러한 혈관간 기질의 증가와 혈관간 세포의 증식이 진행하면 사구체 경화증으로 이행할 수 있다.

3) 제3기 : 잠복성 신병증(Incipient nephropathy)

미세알부민뇨가 이 시기의 특징이다. 미세알부민

Table 1. Stages of Diabetic Nephropathy in Type 1 Diabetes Mellitus

Stages	Main characteristics
1	Early glomerular hypertrophy & hyperfunction
2	Silent stage with glomerular lesions
3	Incipient nephropathy; Microalbuminuria
4	Overt diabetic nephropathy with macroalbuminuria
5	End-stage renal disease

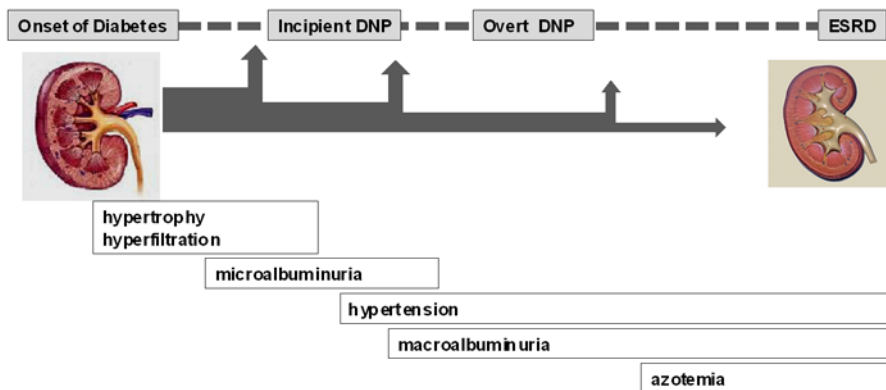


Fig. 1. Natural History of Diabetic Nephropathy. DNP, diabetic nephropathy; ESRD, end-stage renal disease.

뇨를 가진 환자는 대개 임상적인 신질환으로 계속 진행하기 때문에 이 시기를 잠복성 신병증(incipient nephropathy)이 있는 시기로 부른다. 이 시기에는 과여과와 신 비대와 함께 혈압은 대개 정상범위로 유지되다가 미세알부민뇨가 시작된 지 수년 후부터 혈압이 올라가기 시작한다(3 mmHg/년). 치료를 받지 않으면 전술한 2기의 병리소견이 좀더 진행되는 소견을 보인다.

4) 제4기 : 현성 당뇨병성 신병증(Overt diabetic nephropathy)

이 시기는 하루 300 mg 이상의 지속적인 현성 거대알부민뇨를 보이며, 당뇨 발병 15-25년 후 15-20% 정도에서 볼 수 있다[19, 34]. 혈압은 평균 3 mmHg/년 정도 올라가고, 사구체여과율은 평균 10 mL/min/년 정도로 감소한다. 요단백배설이 점차로 증가하면 부종, 저알부민혈증, 고콜레스테롤혈증 등을 동반하는 신증후군이 발생하기도 하며, 당뇨병에 의한 망막의 병변은 이 시기의 거의 모든 환자에서 동반된다. 또한, 고혈압과 관상동맥질환 등의 유병률과 사망률도 증가하게 된다. 치료를 받지 않으면 사구체 여과율이 점차 감소하며 10년 내 약 50%, 20년 내 75% 이상에서 제5기 만성신부전으로 진행한다. 단백뇨의 정도가 심할수록 사구체병변이 더 심해지는 연관성을 보인다.

5) 제5기 : 말기 신질환(End-stage renal disease)

이전 시기의 혈압의 지속적인 상승과 사구체여과율의 감소는 결국에는 단백뇨가 보인지 5년에서 10년 뒤 말기 신질환으로 진행하게 된다. 이외에 미세혈관병증, 말초신경병증, 자율신경병증 등이 당뇨병 자체와 이 시기의 요독증으로 보이게 된다.

병 시 고혈압이나 다른 신질환들을 동반하기도 하므로 제1형과 같이 전형적이지 않으나 비슷한 양상을 보인다[32, 35, 36]. 새로 진단 받은 제2형 당뇨병 환자의 30-40%가 이미 과여과 상태이며 당뇨병의 치료에 따라 정상화될 수 있으나 1/3에서는 이 상태가 지속된다[36, 37]. 사구체여과율은 단백뇨와 고혈압이 현저할 때까지는 안정될 수 있으나, 평균 5-11 mL/min/년 정도로 감소한다[36]. 단백뇨까지 이르는 속도는 10년에 10% 정도로, 전반적으로 신진행은 제1형 당뇨병성 신병증의 진행 속도와 유사하다[38].

소아에서 발병한 제2형 당뇨병 환자에서 당뇨병성 신병증의 임상경과는 아직 확실하지 않다. 높은 제2형 당뇨병 유병율을 보이는 Pima 인디안 제2형 당뇨병 소아는 진단 시 높은 고혈압(18%)과 미세알부민뇨(22%) 발현율을 보이며, 이후 진행하면서 20-29세 사이에 60%가 미세알부민뇨를, 17%가 거대단백뇨(현성)를 보인다[39]. Pima 인디안에서 20세 이전 발병한 제2형 당뇨병은 이후 발병한 경우보다 25세에서 54세 사이에 말기 신질환의 위험성이 5배 정도 높다[40]. 캐나다 중부지역의 17세 이전에 발병한 제2형 당뇨병 소아는 15년 후 사망률(9%), 말기 신질환(6.3%), 임신실패(38%) 등의 높은 합병증을 비율을 보인다[41]. 일본에서도 30세 이전에 발병한 제2형 당뇨병 환자에서 평균 31세에 60%에서 신병증소견을 보이고, 평균 35세에서는 23%에서 말기 신질환으로 진행한다[42]. 대개 소아 제2형 당뇨병의 발병 5-10년 뒤 미세알부민뇨는 18-72%, 현성 신병증은 5-27%에서 보인다[32]. 따라서 소아에서 발병한 제2형 당뇨병은 이미 미세알부민뇨를 보이는 경우가 더 많고, 신진행도 더 빠른 것으로 생각된다. 향후 소아에서 제2형 당뇨병의 증가가 뚜렷한 상황에서 소아에서 발병한 당뇨병의 조기 치료와 관리가 더욱 절실히 요구된다.

2. 제2형 당뇨병성 신병증

당뇨병성 신병증의 신진행 위험인자

당뇨병 환자의 당뇨병성 신병증의 임상경과는 발

당뇨병 환자는 전술한대로 5-15년 후 약 25-40%

에서 미세알부민뇨가 발생하며, 20-30년 후에 전체 환자의 약 30-50%에서 말기신부전으로 진행한다 [20, 21]. 또한, 소아 제2형 당뇨병은 발병 5-10년 뒤 미세알부민뇨는 18-72%, 현성 신병증은 5-27%에서 보이므로[32], 이미 미세알부민뇨를 보이는 경우가 더 많고, 신진행도 더 빠르다. 따라서 소아연령대에는 당뇨병의 임상경과기간 상 만성신부전이 생길 가능성은 거의 없다. 그러나 장기간 치료관찰 시 성인 당뇨병에 비해 말기신부전으로의 진행이 현저하므로 소아에서 발병한 당뇨병의 조기 치료와 위험인자에 대한 관리가 절실히 요구된다. 소아에서 당뇨병성 신병증의 신진행 위험인자들은 제1형과 제2형 당뇨병에서 유사하며 다음과 같이 열거할 수 있다.

1. 당뇨조절

장시간에 걸친 고혈당조절이 당뇨병 환자의 합병증 발생에 있어서 가장 중요한 인자임은 많은 등록보고에서 확인되었다[24, 25, 30, 43-45]. DCCT 연구 [43-45]에서 고혈당조절의 단기예측검사인 HbA1c (당화혈색소) 수치가 제1형 당뇨병의 적극치료군과 일반치료군 사이에 의미있는 차이가 없다고 하였으나, 새로운 미세알부민뇨와 고혈압의 발생빈도는 적극치료군에서 적었다고 보고하였다. 청소년 당뇨병 환자에서도 유사한 결과를 보였으므로[46], 제1형 당뇨병에서 조기에 당뇨병에서 적극적인 고혈당의 조절은 매우 의미가 있다[32, 47]. 소아 제2형 당뇨병에서도 HbA1c 수치가 조기발병군에서 높으며 미세알부민뇨의 발생위험인자로서 중요하다[48-50]. Haslacher 등[51]의 보고에 의하면, 당뇨병의 유병 기간을 맞추어서 비교할 경우 제1형 및 제2형 당뇨병에서 신병증의 발생 및 진행은 유사하며, Humphrey 등 [52]의 보고에서도 두 형의 당뇨병에서 만성 신부전의 누적 발생률은 유사한 것으로 보고하였다. 그러나 일부 지역의 연구(스웨덴)에서는 제1형 당뇨병에서 신병증의 발생률이 감소하는 것으로 보고되었는데 그 이유는 장기간 혈당 조절을 잘한 결과로 보고 있

다[53].

2. 당뇨 기간

고혈당조절과 함께 장기간의 당뇨병 유병기간이 당뇨병성 신병증과 합병증 발생에 있어서 중요한 인자로 인식되고 있다. 그러나 제1형 당뇨병에서 유병기간과 미세알부민뇨과의 관련성은 다양한 결과를 보이고 있다. 유병기간이 길수록 미세알부민뇨의 발생이나 신병증이 증가한다는 보고[54-56]와 함께 관련성이 적다는 보고[51, 52, 57-59]도 상존하는데, 이와 함께 사춘기의 영향을 고려해야 한다는 의견이 제시되고 있다. 사춘기 전 당뇨병 유병기간이 길수록 미세알부민뇨의 위험성은 증가하지만[60, 61], 미세알부민뇨의 발생은, 특히, 당뇨병 유병기간이 길더라도 사춘기 전에는 드물며[62], 발병 시 나이가 어릴수록, 그리고 사춘기 전 당뇨병 유병기간이 길수록 미세알부민뇨나 후기 만성신질환의 발병시기를 늦춰진다는 사실[23, 59, 63, 64]은 사춘기 자체가 위험인자임을 의미한다[54, 57, 58, 60, 65]. 실제 Barkai 등 [66]은 초기 미세알부민뇨가 아직 발생하지 않은 당뇨병소아를 발병연령에 따라 사춘기 전, 사춘기, 사춘기 후, 세 그룹으로 나누어 당뇨병 유병기간과 장기간 혈당조절정도를 동일하게 하여 비교한 연구에서 후기 미세알부민뇨의 발생은 사춘기 전/후 그룹에 비하여 사춘기발병환자에서 의미 있게 높았다고 보고하였다. 또한, Schultz CJ 등[60]도 다른 위험인자들을 보정한 연구에서 사춘기 자체가 미세알부민뇨의 발생과 진행에 3-4배의 위험도를 지닌다고 하였다. 사춘기 시기에 이와 같이 위험성이 증가하는 기전으로는, 이 시기의 치료순응도 감소, 혈압증가, 성장호르몬/인슐린양 성장인자 축의 활성화, 성호르몬, 인슐린저항성의 증가 등과의 관련성이 제시된다 [67-70].

3. 미세알부민뇨 또는 단백뇨

당뇨병에서 신병증은 미세알부민뇨의 발생으로부터 시작하므로 미세알부민뇨 또는 단백뇨는 당뇨병성 신병증의 중요한 소견이면서, 지속적인 미세알부민뇨는 당뇨병성 신병증의 발병과 진행의 예측인자이자 위험인자로서 매우 중요하다[2, 14, 31, 32, 71].

소아와 청소년 제1형 당뇨병환자에서 미세알부민뇨의 유병률은 4-25% 정도로 다양하게 보고되었다[65, 72-74]. 발병율의 차이는 전술한 당뇨병 조절과 유병기간, 사춘기 시기, 인종적 차이 등이 관여할 것으로 생각된다. 미세알부민뇨는 계속 진행하여 현성 거대미세알부민뇨로 진행하기도 하지만, 저절로 혹은 조기치료에 의해 호전되기도 한다. 소아청소년 제1형 당뇨병환자의 미세알부민뇨는 발생 10년 뒤 진행(progression)이 30-45%로 보고되며[38, 75, 76], 장기간 관찰 시 40-59%에서 자연적으로 혹은 조기치료에 의해 호전되고, 약 반에서는 진행 혹은 유지되며[77-80], 이는 이전에 비해 치료방법 등의 발전으로 예후가 상당히 좋아졌음을 의미한다. Perkins 등[78]에 의하면, 제1형 당뇨병에서 미세알부민뇨가 정상 알부민뇨 상태로 호전되는 것에는 미세알부민뇨의 기간, 적정 수준 이하의 HbA1c 유지, 수축기 혈압의 조절, 콜레스테롤과 트리글리세라이드의 수준이 각각 독립적으로 영향을 미친다고 보고하였다.

지속적 미세알부민뇨를 보이는 환자는 그렇지 않은 환자에 비해 단백뇨와 말기 신부전에 이르는 위험이 3-4배 높다[81]. 또한, 미세알부민뇨는 심혈관 질환과 조기 사망의 위험이 증가하는 것과도 관련이 있다[82, 83]. 제1형 당뇨병 환자군의 사망률도 10년 추적연구에서 초기 검사 시 정상알부민뇨를 보인 환자군, 미세알부민뇨가 동반된 환자군, 거대알부민뇨가 동반된 환자군의 사망률은 각각 15, 25, 44%로 알부민뇨의 정도에 비례하여 증가한다[82]. 따라서 미세알부민뇨는 장기간 당뇨병에 의한 미세혈관과 신장합병증의 위험예측으로서 매우 중요하다[17].

소아청소년에 발병한 제2형 당뇨병환자는 같은 또래의 제1형 당뇨병환자에 비해 짧은 유병기간에도 불구하고 미세알부민뇨의 빈도가 훨씬 높다[84]. 또한, 10-20년 후에도 당뇨병 신병증으로의 진행이 더 많고 심하다[50, 85]. 그러나 제2형 당뇨병환자에서는 제1형 보다 미세알부민뇨의 당뇨병성 신병증발생 예측도는 떨어진다[86]. 이는 환자는 제2형 당뇨병환자에서는 상대적으로 고혈압과 같은 다른 위험인자의 역할도 중요함을 의미한다.

4. 고혈압

당뇨병 환자에서 미세알부민뇨가 나타난 후 사구체 여과율이 감소하기 전에 혈압이 증가하므로 임상적으로 당뇨병성 신병증으로 진행한 환자들은 대개 고혈압을 동반한다. 제1형과 제2형 당뇨병 환자에서 고혈압은 신부전증의 위험을 더욱 증가시키는 것으로 알려져 있다[17, 32, 48, 75]. 또한, 고혈압은 소아와 성인에서 미세알부민뇨를 증가시키며, 반대로 미세알부민뇨를 지닌 환자에서 혈압이 더 높다[87, 88]. 당뇨병 환자의 60-65%는 고혈압을 동반한다[32, 89, 90]. 이들 환자에서 안지오텐신 전환효소 억제제 또는 안지오텐신 수용체 차단제를 이용하여 고혈압을 조절하면, 단백뇨가 감소하는 경향을 보이고 혈청 크레아티닌이 두 배로 되는 시기와 현성 단백뇨의 발생 시기가 유의하게 늦출 수 있다[91-94].

5. 고지혈증

만성 신질환에서 지질대사이상은 자주 볼 수 있는 소견이며, 반대로 지질대사이상에 의해 신질환이 진행/악화될 수 있다[95]. 제2형 당뇨병 환자에서 지질대사이상은 흔히 볼 수 있으나, 제1형 당뇨병의 경우에 지질대사이상이 비교적 낮은 것으로 알려져 있으며, 그 이유로는 대상 환자들의 나이가 어리고, 혈당 조절을 위해 적절한 식이와 운동을 하고 있으며, 간에서 콜레스테롤 합성이 감소되어 있다는 점 등이 거

론되고 있다[96]. 이상지질혈증은 제1형 당뇨병의 경우에 유병률은 낮으나 존재할 경우, 당뇨병성 신병증과 같은 미세혈관합병증 외에도 관상동맥의 동맥경화증과 같은 큰 혈관의 합병증 발생을 높일 수 있다 [96, 97]. Hussain 등[98]은 제1형 당뇨병으로 진단받고 추적관찰 중인 2세에서 19세 사이의 환자 147명을 대상으로 하여 22명의 환자(14.9%)에서 고지질혈증이 관찰되었고 그 중 95%인 21명에서 혈당 조절이 불량하였음을 보고하였다. 많은 실험적, 임상적 당뇨병성 신병증에서 고지혈증은 관상동맥질환의 발생을 증가시킬 뿐 아니라, 만성신부전으로의 진행을 촉진시키는 것으로 알려져 있으며[35, 99]. 미세알부민뇨와 고콜레스테롤혈증을 동반한 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 1년간 simvastatin을 투여하였을 때, 알부민 배설량을 25%까지 감소시켰다는 보고[100]는 지질대사이상이 당뇨병성 신병증의 발생요인임을 의미한다.

6. 유전적 요인

제1형과 제2형 당뇨병 환자에서 일부에서는 아무리 혈당조절을 잘 하여도 당뇨병성 신병증이 발생하며, 이들은 가족 내 집단발병을 하는 경향을 보인다 [101, 102]. 당뇨병을 지닌 형제에서 당뇨병이 생길 가능성은 형제 중에 당뇨병이 없는 경우에 비해 3-4배 높다[103, 104]. 당뇨병성 신병증의 위험유전자로는 renin-angiotensin system 관련 유전자가 주목받고 있는데, I/D ACE 유전자의 DD allele가 제1형과 제2형 당뇨병성 신병증의 위험인자로 알려져 있다[105-107].

요 약

소아청소년기의 당뇨병은 대부분 제1형 당뇨병이나 최근 우리나라를 포함한 서구 사회에서는 제2형 당뇨병의 빈도가 증가하고 있다. 임상소견 상 제1형 당뇨병은 여러 위험인자에 의하여 비교적 전형적인

단계를 거치면서 미세알부민뇨와 당뇨병성 신병증으로 진행하면서 만성 신질환으로 발전하게 되며, 제2형 당뇨병은 비전형적 임상경과를 거치나 신병증 진행율이 높아서, 실제로 당뇨병성 신병증은 전세계 신장대체요법이 필요한 말기 신질환의 가장 많은 원인이며 국내에서도 꾸준히 원인 질환으로서 증가 중이다. 당뇨병이 사춘기 전에 발생하는 경우보다 사춘기나 그 이후에 발생하는 경우에 혈관합병증의 발생이 증가하므로, 사춘기가 위험인자로 작용하며, 이것은 유병기간과 함께 사춘기 전에 소아 당뇨병성 신병증이 발생하는 경우는 매우 드문 이유이다. 제1형과 제2형 당뇨병에서 신병증은 비슷하게 15-25%에서 발병하며, 당뇨병성 신병증과 만성 신질환으로 진행되는 과정 중에 가장 중요한 표식자인 미세알부민뇨는 위험인자이고 병리학적 소견과 관련이 있다.

References

- 1) Ahn HS. Pediatrics. 9th ed. Seoul: Daehan Textbook Co, 2007:965-78.
- 2) Feld LG. Diabetic nephropathy. In: Avner ED eds. Pediatric Nephrology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004:931-9
- 3) National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes 1979; 28:1039-57.
- 4) The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1997;20:1183-97.
- 5) World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Geneva: World Health Organization 1999
- 6) Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complication: Estimates and projections to the year 2010. Diabetic Med 1997;14(Suppl 5):S7-85.
- 7) Rhee BD. Epidemiological characteristics of

- diabetes mellitus among Korean population. *J Korean Diabetes Assoc* 2003;27:173-8.
- 8) Yoon KH. Pathogenesis of type 2 diabetes in Korea. *J Korean Diabetes Assoc* 2002;24:397-403.
 - 9) Park SW, Yun YS, Song YD, Lee HC, Huh KB. Pathogenetic heterogeneity of type 2 diabetes mellitus in Korea. *J Korean Diabetes Assoc* 1999;23:62-9.
 - 10) Ko KS, Hong SK, Lee KU, Kim NH, Choi DS, Ihm SH, et al. The frequency of ICA and anti-GAD antibody in Korean IDDM and NIDDM patients. *J Korean Diabetes Assoc* 1998;22:312-9.
 - 11) Min HK. Clinical characteristics of diabetes in Korea. *J Korean Diabetes Assoc* 1992;16:163-74.
 - 12) DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med* 2006;23:857-66
 - 13) Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchnova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of type I diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. *Diabetes Care* 2000;23:1516-26.
 - 14) The Korean Society of Pediatric Endocrinology. *Pediatric Endocrinology*. Seoul: Kwangmoon Press, 1996;239-42.
 - 15) Kim HK, Kim JY, Park JY, Yoo B, Lee KU, Kim GS, et al. Clinical typing and characterization of youth-onset diabetic patients in Korea. *J Korean Diabetes Assoc* 1995;19:202-7.
 - 16) Kang DC, Yoo EG, Kim DH. Growth status in children with type 1 and 2 diabetes mellitus. *J Korean Soc Pediatr Endocrinol* 2003;7:61-8.
 - 17) Parving H-H, Mauer M, Ritz E. Diabetic nephropathy. In: Brenner BM ed. *The Kidney*. WB Saunders, Philadelphia, PA: 2008;1265-98
 - 18) Rossing P. The changing epidemiology of diabetic microangiopathy in type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2005;48:1439-44.
 - 19) Hovind P, Tarnow L, Rossing K, Rossing P, Eising S, Larsen N, et al. Decreasing incidence of severe diabetic microangiopathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1258-64.
 - 20) Andersen AR, Christiansen JS, Andersen JK, Kreiner S, Deckert T. Diabetic nephropathy in Type 1 (insulin-dependent) diabetes: and epidemiological study. *Diabetologia* 1983;25:496-501.
 - 21) Breyer JA. Diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *Am J Kidney Dis* 1992;20:533-47.
 - 22) Olsen BS, Sjølie 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.
 - 23) Svensson M, Nyström L, Schön S, Dahlquist G. Age at onset of childhood-onset type 1 diabetes and the development of end-stage renal disease. *Diabetes Care* 2006;29:538-42.
 - 24) United States Renal Data System: Excerpts from the USRDS 2001 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 2001;38(suppl 3):S1-248.
 - 25) US Renal Data System: USRDS 2008 Annual Data Report. Bethesda MD, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases 2007
 - 26) Stengel B, Billon S, Van Dijk PC, Jager KJ, Dekker FW, Simpson K, et al. Trends in the incidence of renal replacement therapy for end-stage renal disease in Europe. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1824-33.
 - 27) ESRD Registry Committee, Korean Society of Nephrology. Current renal replacement therapy in Korea. *Korean J Nephrol (Abstract)* 2007;26:459-81.
 - 28) ESRD Registry Committee, Korean Society of Nephrology. Current renal replacement therapy in Korea. *Korean J Nephrol* 1999;3(Suppl 8):S343-54.
 - 29) ESRD Registry Committee, Korean Society of Nephrology. Current renal replacement therapy in Korea. *Korean J Nephrol* 1994;13(Suppl 8):S1-16.
 - 30) US Renal Data System: USRDS 2006 Annual Data Report. Bethesda MD, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and

- Digestive and Kidney Diseases 2005
- 31) Mathiesen ER, Ronn B, Storm B, Foght H, Deckert T. The natural course of microalbuminuria in insulin-dependent diabetes: A 10-year prospective study. *Diabet Med* 1995;12:482-7.
 - 32) Bogdanović R. Diabetic nephropathy in children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 2008;23:507-25.
 - 33) Ha SK. Epidemiology and clinical course of diabetic nephropathy; Is there any differences in prevalence and incidence of diabetic nephropathy between type 1 and type 2 diabetes mellitus? *Korean J Nephrol* 2005;24:865-71.
 - 34) Harvey JN, Rizvi K, Craney L, Messenger J, Shah R, Meadows PA. Population-based survey and analysis of trends in the prevalence of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabet Med* 2001;18:998-1002
 - 35) Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. Enhancing the predictive value of urinary albumin for diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:339-52
 - 36) Ibrahim HAA, Vora JP. Diabetic nephropathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 1999;13:239-64.
 - 37) Vora JP, Dolben J, Dean JD, Thomas D, Williams JD, Owens DR, et al. Renal hemodynamics in newly presenting non-insulin dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 1992;41:829-35.
 - 38) Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. The need for early predictors of diabetic nephropathy risk. *Diabetes* 2000;49:1399-408.
 - 39) Fagot-Campagna A, Knowler WC, Pettitt DJ. Type 2 diabetes in Pima Indian children: cardiovascular risk factors at diagnosis and 10 years later. *Diabetes* 1998;47(Suppl 1):A155 (abstract).
 - 40) Pavkov ME, Bennett PH, Knowler WC, Krakoff J, Sievers ML, Nelson RG. Effect of youth-onset type 2 diabetes mellitus on incidence of end-stage renal disease and mortality in young and middle-aged Pima Indians. *JAMA* 2006;296:421-6.
 - 41) Dean H, Flett B. Natural history of type 2 diabetes diagnosed in childhood: Long term follow-up in young adult years. *Diabetes* 2002;51(Suppl 2):A25-6.
 - 42) Yokoyama H, Okudaira M, Otani T, Takaike H, Miura J, Saeki A, et al. Existence of early-onset NIDDM Japanese demonstrating severe diabetic complications. *Diabetes Care* 1997;20:844-7.
 - 43) DCCT/EDIC Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000;342:381-9.
 - 44) DCCT/EDIC Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 2002;287:2563-9.
 - 45) DCCT/EDIC Research Group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy. *JAMA* 2003;290:2159-67.
 - 46) DCCT/EDIC Research Group. Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: Outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *J Pediatr* 2001;139:804-12.
 - 47) Bangstad HJ, Osterby R, Dahl-Jorgensen K, Berg KJ, Hartmann A, Hanssen KF. Improvement of blood glucose control in IDDM patients retards the progression of morphological changes in early diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1994;37:483-90.
 - 48) Yokoyama H, Okudaira M, Otani T, Watanabe C, Takaike H, Miura J, et al. High incidence of diabetic nephropathy in early-onset Japanese NIDDM patients. *Diabetes Care* 1998;21:1080-5.
 - 49) Eppens MC, Craig ME, Cusumano J, Hing S, Chan AK, Howard NJ, et al. Prevalence of diabetes complications in adolescents with type 2 compared with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1300-6.
 - 50) Svensson M, Sundkvist G, Arnqvist H, Bjork E, Blohme G, Bolinder J, et al. Signs of nephropathy may occur early in young adults with diabetes despite modern diabetes management. *Diabetes Care* 2003;26:2903-9.

- 51) Hasslacher CH, Ritz E, Wahl P, Michael C. Similar risks of nephropathy in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 1989;4:859-63.
- 52) Humphrey LL, Ballard DJ, Frohnert PP, Chu CP, O'Fallon WM, Palumbo PJ. Chronic renal failure in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a population-based study in Rochester, Minnesota. *Ann Intern Med* 1989;111:788-96.
- 53) Bojestig M, Arnqvist HJ, Hermansson G, Karlberg BE, Ludvigsson J. Declining incidence of nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1994;330:15-28.
- 54) Harvey JN, Allagoa B. The long-term renal and retinal outcome of childhood-onset type 1 diabetes. *Diabet Med* 2004;21:26-31.
- 55) Jones CA, Leese GP, Kerr S, Bestwick K, Isherwood DI, Vora JP, et al. Development and progression of microalbuminuria in a clinic sample of patients with insulin dependent diabetes mellitus. *Arch Dis Child* 1998;78:518-23.
- 56) Rudberg S, Ullman E, Dahlquist G. Relationship between early metabolic control and the development of microalbuminuria - a longitudinal study in children with type-1 (insulindependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993;36:1309-14.
- 57) Twyman S, Rowe D, Mansell P, Schapira D, Betts P, Leatherdale B. Longitudinal study of urinary albumin excretion in young diabetic patients-Wessex diabetic nephropathy project. *Diabet Med* 2001;18:402-8.
- 58) Olsen BS, Sjolie AK, Hougaard P, Johannesen J, Marinelli K, Jacobsen BB, Mortensen HB; Danish Study Group of Diabetes in Childhood. The significance of the prepubertal diabetes duration for the development of retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes. *J Diabetes Compl* 2004;18:160-4.
- 59) Svensson M, Eriksson JW, Dahlquist G. Early glyceic control, age at onset, and development of microvascular complications in childhood-onset type diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:955-62.
- 60) 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. Oxford Regional Study Group. *Diabetes Care* 1999;22:495-502.
- 61) Holl W, Grabert M, Thon A, Heinze E. Urinary excretion of albumin in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1555-60.
- 62) Sochett E, Daneman D. Early diabetes-related complications in children and adolescents with type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;128:865-82.
- 63) Donaghue KC, Fairchild JM, Craig ME, Chan AK, Hing S, Cutler LR, et al. Do all prepubertal years of diabetes duration contribute equally to diabetes complications? *Diabetes Care* 2003;26: 1224-9.
- 64) Gallego PH, Bulsara MK, Frazer F, Lafferty AR, Davis EA, Jones TW. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a population-based sample of children and adolescents with T1DM in Western Australia. *Pediatr Diabetes* 2006;7:165-72.
- 65) Lawson ML, Sochett EB, Chait PG, Balfe JW, Daneman D. Effect of puberty on markers of glomerular hypertrophy and hypertension in IDDM. *Diabetes* 1996;45:51-5.
- 66) Barkai L, Vamosi I, Lukacs K. Enhanced progression of urinary albumin excretion in IDDM during puberty. *Diabetes Care* 1998;21: 1019-23.
- 67) Lane PH. Diabetic kidney disease: impact of puberty. *Am J Physiol* 2002;283:589-600.
- 68) Amin R, Schultz C, Ong K, Frystyk J, Dalton RN, Perry L, et al. Low IGF-I and elevated testosterone during puberty in subjects with type 1 diabetes developing microalbuminuria in comparison to normoalbuminuric control subjects. *Diabetes Care* 2003;26:1456-61.
- 69) Amin R, Williams RM, Frystyk J, Ummpleby M, Matthewst D, Orskov H, et al. Increasing urine albumin excretion is associated with growth hormone hypersecretion and reduced clearance of insulin in adolescents and young adults with type 1 diabetes: The Oxford Re-

- gional Prospective Study. *Clin Endocrinol* 2005; 62:137-44.
- 70) Stone ML, Craig ME, Chan AK, Lee JW, Verge CF, Donaghue KC. Natural history and risk factors for microalbuminuria in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29: 2072-7.
- 71) Gilbert RE, Cooper ME, McNally PG, O'Brien RC, Taft J, Jerums G. Microalbuminuria: Prognostic and therapeutic implications in diabetes mellitus. *Diabet Med* 1994;11:636-45.
- 72) Salardi S, Cacciari E, Pascucci MG, Giambiasi E, Tacconi M, Tazzari R, et al. Microalbuminuria in diabetic children and adolescents : Relationship with puberty and growth hormone. *Acta Paediatr Scand* 1990;79:437-43.
- 73) Quattrin T, Waz WR, Duffy LC, Sheldon MW, Campos SP, Albini CH, et al. Microalbuminuria in an adolescent cohort with insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Pediatr(Phila)* 1995;34:12-7.
- 74) Moore TH, Shield JP; Microalbuminuria in Diabetic Adolescents and Children (MIDAC) Research Group. Prevalence of abnormal urinary albumin excretion in adolescents and children with insulin dependent diabetes: The MIDAC study. *Arch Dis Child* 2000;83:239-43.
- 75) Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Jensen BR, Graae M, Torp I, et al. Predictors for the development of microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 1 diabetes: inception cohort study. *BMJ* 2004;328:1105-9.
- 76) Rossing P, Hougaard P, Parving HH. Progression of microalbuminuria in type 1 diabetes: ten year prospective observational study. *Kidney Int* 2005;68:1446-50.
- 77) Dahlquist G, Stattin EL, Rudberg S. Urinary albumin excretion rate in the prediction of diabetic nephropathy; a longterm follow-up study of childhood onset type-1 diabetic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1382-6.
- 78) 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.
- 79) Tabaei BP, Al-Kassab AS, Ilag LL, Zawacki CM, Herman WH. Does microalbuminuria predict diabetic nephropathy? *Diabetes Care* 2001; 24:1560-6.
- 80) 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.
- 81) Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease: The modification of Diet in Renal Disease study. *Ann Intern Med* 1995;123:754-62.
- 82) Rossing P, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving HH. Predictors of mortality in insulin dependent diabetes : 10 year observational follow up study. *BMJ* 1996;313:779-84.
- 83) Borch-Johnsen K, Anderson PK, Deckert T. The effect of proteinuria on relative mortality in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1985;28:590-6.
- 84) Eppens MC, Craig ME, Cusumano J, Hing S, Chan AK, Howard NJ, et al. Prevalence of diabetes complications in adolescents with type 2 compared with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1300-6.
- 85) Yokoyama H, Okudaira M, Otani T, Sato A, Miura J, Takaike H, et al. Higher incidence of diabetic nephropathy in type 2 than in type 1 diabetes in early-onset diabetes in Japan. *Kidney Int* 2000;58:302-11.
- 86) Parving HH, Chaturvedi N, Viberti G, Mogensen CE. Does microalbuminuria predict diabetic nephropathy? *Diabetes Care* 2002;25:406-7.
- 87) Mortensen HB, Marinelli K, Norgaard K, Main K, Kastrup KW, Ibsen KK, et al. A nationwide crosssectional study of urinary albumin excretion rate, arterial blood pressure and blood glucose control in Danish children with type 1 diabetes mellitus. Danish Study Group on Diabetes in Childhood. *Diabet Med* 1990;7:887-97.
- 88) Norgaard K, Feldt-Rasmussen BF, Borch-John-

- sen K, Saelan H, Deckert T. Prevalence of hypertension in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1990;33:407-10.
- 89) Christensen PK, Rossing P, Nielsen FS, Parving HH. Natural course of kidney function in type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabet Med* 1999;16:388-94.
- 90) Keller CK, Bergis KH, Fliser D, Ritz E. Renal findings in patients with short-term type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:2627-35.
- 91) Mogensen CE. Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *Br Med J* 1982;285:685-8.
- 92) Parving HH, Anderson AR, Smidt UM, Svendsen PA. Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet* 1983;1:1175-9.
- 93) UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *BMJ* 1998;317:703-13.
- 94) Jung H, Song YS, Chung H, Kim M, Park J, Shin GT, et al. Progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetes in Korea. *Korean J Nephrol* 2005;24:873-83.
- 95) Cases A, Coll E. Dyslipidemia and the progression of renal disease in chronic renal failure patients. *Kidney Int* 2005;(Suppl 99):S87-93.
- 96) Wadwa RP, Kinney GL, Maahs DM, Snell-Bergeon JK, Hokanson JE, Garg SK, et al. Awareness and treatment of dyslipidemia in young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1051-6.
- 97) Thomas MC, Rosengard-Barlund M, Mills V, Rnnback M, Thomas S, Forsblom C, et al. Serum lipids and the progression of nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:317-22.
- 98) Hussain T, Bagnall A, Agwu JC. NICE guidelines for hyperlipidemia in children and young people with type 1 diabetes: time for a rethink? *Arch Dis Child* 2006;91:545.
- 99) Jenkins AJ, Lyons TJ, Zheng D, Otovous JD, Lackland DT, McGee D, Garvey WT, Klein BL, DCCT/EDIC Research Group. Lipoproteins in the DCCT/EDIC cohort: Associations with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2003;64:817-28.
- 100) Tonolo G, Ciccarese M, Brizzi P, Puddu L, Secchi G, Calvia P, et al. Reduction of albumin excretion rate in normotensive microalbuminuric type 2 diabetic patients during long-term simvastatin treatment. *Diabetes Care* 1997;20:1891-5.
- 101) Rich SS. Genetics of diabetes and its complications. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:353-60.
- 102) Rippin JD, Patel A, Bain SC. Genetics of diabetic nephropathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001;15:345-58.
- 103) Seaquist ER, Goetz FC, Rich S, Barbosa J. Familial clustering of diabetic kidney disease. Evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1989;320:1161-5.
- 104) Quinn M, Angelico MC, Warram JH, Krolewski AS. Familial factors determine the development of diabetic nephropathy in patients with IDDM. *Diabetologia* 1996;39:940-5.
- 105) Fujisawa T, Ikegami H, Kawaguchi Y, Hamada Y, Vesta H, Shintani M, et al. Meta-analysis of association of insertion/deletion polymorphism of angiotensin I-converting enzyme gene with diabetic nephropathy and retinopathy. *Diabetologia* 1998;41:47-53.
- 106) Hadjadj S, Belloum R, Bouhanick B, Gallois Y, Guilloteau G, Chatellier G, et al. Prognostic value of angiotensin-I converting enzyme I/D polymorphism for nephropathy in type I diabetes mellitus: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:541-9.
- 107) Solini A, Dalla Vestra M, Saller A, Nosadini R, Crepaldi G, et al. The angiotensin-converting enzyme DD genotype is associated with glomerulopathy lesions in type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:251-5.