

당뇨병성 신증의 임상상

단국대학교 의과대학 내과학교실

윤 성 철

Clinical Manifestation of Diabetic Nephropathy

Sung-Chul Yun, M.D.

Department of Internal Medicine, Dankook University Medical College, ChonAn, Korea

서 론

사회경제적 변천에 따른 개인 생활방식의 전환과 함께 점점 더 그 발생빈도가 증가되는 당뇨병성 신증은 우리나라에서 보고된 바에 의하면¹⁾, 혈액투석 및 복막투석 치료를 받는 만성신부전 환자 원인질환의 약 20% 이상(1994년 대한신장학회지 보고, 신판 Cecil 36.7%로 보고) 차지하여, 가장 빈도 높은 유발질환으로 알려지고 있으며 당뇨병성 신질환인 경우 연간 사망율이 19.3%로 비당뇨병성 환자보다 2배 이상이었다. 유전적인 배경을 갖고있는 제 1형 당뇨병의 말기 신부전으로의 진행은 과거로부터 그 빈도가 약 30%로 알려져 있고^{2, 3)}, 최근 칼로리 섭취의 증가 및 운동량의 부족으로 증가되고 있는 제 2형 당뇨병에서 말기신부전으로의 진행은 고혈압 및 단백뇨가 동반된 경우에 약 50% 정도까지 외국에서 보고³⁾ 되면서 전체적으로는 두 군간에 당뇨병성 신질환의 발생율은 최근 보고에서 비슷하다고 하였다¹⁰⁾. 이에 비해 우리나라에서는 1992년 하 등⁴⁾의 보고에서 제 1형 당뇨병에서 제 2형에 비해 당뇨병성 신증이 더 높은 빈도로 발생한다하여 더 객관적이고 규모있는 연구가 향후 요구된다 할 것이다. 당뇨병성 신증은 당뇨병 진단후 약 15년 경과한 후 발생하는 것으로 알려져 있으며 이 단계를 지나면 현재의 치료 방법은 불충분하여 대사적 이상상태의 악화를 지연시킬 수는 있되, 치료할 수 없어서 결국 회복불가능한 신부전으로 발전된다. 따라서 당뇨병성신증의 임상상중 특히 제 2형 당뇨병에서 초래된 신증의 임상경로와 특징을 제 1형 당뇨병에서의

경우와 비교하며 파악해 보는 것은 향후 당뇨병성 신증치료에 좋은 참고가 될 것으로 생각한다.

당뇨병성 신증의 정의

십년 이상의 당뇨병 과거력을 가진 환자가 24시간 뇨중 0.5g 이상의 지속적 단백뇨가 관찰되고 당뇨병성 망막증 및 고혈압이 동반되어 있고 뇨도감염, 다른 신질환, 심부전, 케톤증 등이 동반되어 있지 않을때 임상적으로 당뇨병성 신증이라고 정의할 수 있으며 대개는 심한 단백뇨, 신부전과 고혈압(arterial hypertension)이 동반된 임상증후군이다.

당뇨병성 신증의 진단

일반적으로 위 정의에 따라 인슐린 의존성 당뇨병인 경우 약 94%에서 당뇨병성 신증을 진단할 수 있으나 경우에 따라서는 임상경과가 너무 빠르거나, 당뇨병성 망막증이 관찰되지 않거나, 혈청 및 혈액검사 소견이 다른 질환을 암시하거나, 신장크기가 대칭적이지 않거나 뇨검사상 적혈구 원주세포 등이 관찰되면 다른 신질환과의 감별위해 신조직검사를 진단을 위해 시행할 수도 있다. 인슐린 비의존성 당뇨병인 경우에는 망막증이 동반되어 있지 않은 빈도가 높고 비당뇨병성 다른 신병증이 25%-30% 관찰되어 신조직검사가 더 중요한 진단적의의를 가진다. 24시간 뇨에서의 단백량 측정은 환자의 운동 및 활동상황과 대사성 조절과 알부민의 정맥내 투여 등에 의해 변동될 수 있으므로 유의해야 할 것이지만, 이러한 문제점을 최소

Table 1. 신손상의 단계 및 특징

신손상단계	단백뇨	Tx*	GFR*	조직소견	고혈압	예후	시기(Y)
1	정상	+	↑↑	사구체비후	-	?	진단시기
2	정상	+	↑	GBM* 비후	-	Good	2-3
3	미세단백뇨	+ ~ ±	↑ ~ N	GMB 비후 M. E.*	- ~ ±	risky	>7
4	명백한 단백뇨, 신증후군	-	↓	G. C*	± ~ +	poor	15-18
5	말기신부전	-	↓↓	G. C ↑	+	fatal	>25

Tx : reversability during treatment
GFR : glomerular filtration rate
GBM : glomerular basement membrane

M. E. : mesangial expansion
G. C : glomerular closure

화시키기 위해서 밤사이 뇨수집을 하여 측정하는 것이 적절한 방법이 될 것이다. 임상적으로 당뇨병성 신증이라 함은 앞서 기술한 바와같이 24시간 뇨중 단백량이 500mg을 넘는 경우로 이를 macroalbuminuria라 하고 이 단백량보다 적은 30mg에서 300mg에 해당하는 경우를 미세단백뇨(microalbuminuria)라 하며 radioimmunoassay 방법으로 측정한다. 따라서 당뇨병과 단백뇨가 있으면, 당뇨병성 신증을 생각할 수 있으나 확정적인 진단을 위해서는 신증후군 영역의 단백뇨, 신부전 및 미세동맥류 안저소견과 결절성병변의 신장조직 소견이 관찰되어야 한다. 이때 신생검상 미만성병변이나 삼출성병변이 관찰되면 당뇨병성 신증의 특이소견은 아니지만, 비특이적으로 관찰될 수 있는 소견이다.

신손상의 단계¹⁹⁾

당뇨병 진단당시 단계를 1단계라면, 진단후 2-3년 지나 사구체 기저막의 경미한 비후등 조직적변화 있지만 알부민의 뇨배설은 정상일때가 제 2단계이고, 지속적인 미세단백뇨가 관찰될때 제 3단계, 당뇨병 진단후 15내지 18년이 지나 명백한 단백뇨가 동반될때 제 4단계, 제 5단계는 진단후 대개 25년이 지난후 말기신부전에 빠질 시기가 이에 해당한다(Table 1).

당뇨병성 신증의 역학

1. 인슐린 의존성 당뇨병

지속적이고 임상적인 신증의 이환율은 당뇨병 이환기간이 20년에서 25년 정도 경과할시 약 21%로 점점

에 도달되나 이후 감소하여 40년정도 당뇨병을 앓아온 환자들인 경우 약 10%까지 감소한다. 또한 과거에 비해 최근에 올수록 식이요법의 발전 및 조기에 고혈압 치료를하여 당뇨병성 신증의 발병율은 감소하고 있지만, 당뇨병 진단후 25년에서 30년 경과동안 단백뇨 및 만성신부전의 누적발병율은 50-60%에 이른다(Fig. 1). 남성이 여성에 비해 약 1.7배 더 많이 관찰되고, 당뇨병성 신증의 발생빈도는 18세에서 35세 사이에서 가장 높고, 이후 급속히 감소하는 것으로 보고⁵⁾되고 있으며, 10세 이전에 당뇨병이 발생했을때 그 이후의 연령에 발생했을 경우에 비해 신증의 발병이 늦고 위험도도 떨어져 당뇨병 발생시기가 신증발생에 연관성이 있는 것으로 알려져 있다. 만성신부전으로 이행되는 것도 사춘기전에 진단받은 당뇨병 환자에서 더 긴시간 경과가 요하는데, 즉 지속적 단백뇨가 발생된후 말기신부전까지의 평균경과 시간이 12세 이전에 발병한 경우 14년 걸렸고 12세에서 20세 사이에 발병한 경우는 8년정도 경과하였다⁶⁾. 최근 논문들은 더욱 효율적인 항고혈압요법으로 당뇨병성 신증의 예후가 호전되어 10년 생존율이 30-50%, 심지어 80%까지 보고하고 있다.

2. 인슐린 비의존성 당뇨병

40세 이후 전반적인 단백뇨의 이환율은 약 12-16%이고 남성이(19%) 여성보다(4%) 더 빈발하며, 인슐린 의존성 당뇨병과는 달리 당뇨병의 이환기간이 길수록 더 증가된다. 즉 5년이하인 경우 7-10%, 20년에서 25년 경과된 환자에서는 20-35% 이상 관찰된다⁷⁾. 인종별로 유럽계에서 발생율이 높지만, 최근 비유럽계 인종들에서도 당뇨병 이환기간에 따른 단백뇨의 발병

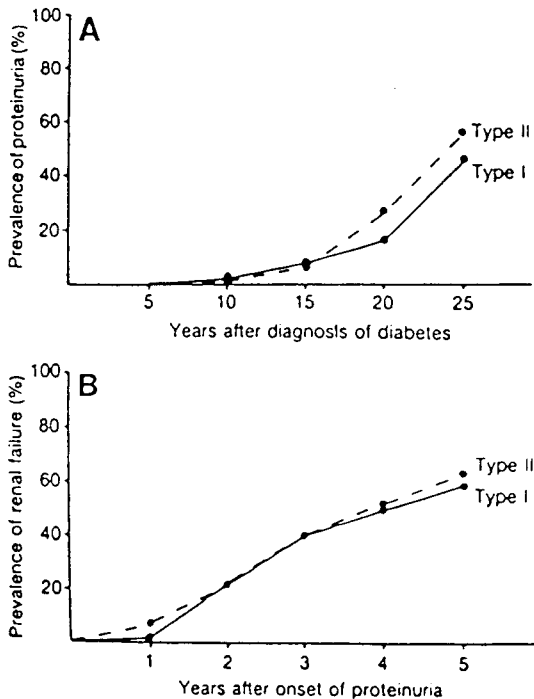


Fig. 1. (A) 지속적단백뇨 환자의 누적발병율
(B) 단백뇨 환자에서 신기능부전 환자의 누적 발병율. (Data: Hasslacher⁸⁾ et al)

Table 2. 단백뇨를 갖는 당뇨병 환자의 사망율¹⁶⁾

그 룹	연도별 사망율(%)	
	5년	10년
당뇨병, 단백뇨(+)	35	72
당뇨병, 단백뇨(-)	27	54
건강인	17	38

율이 증가하고 있다. 단백뇨가 있는 환자에서 말기신부전으로의 이행은 다양한 양상을 보이나, 인슐린의존성 당뇨병 환자들에 비해 빈도가 적다고 알려져 왔으나 최근 보고에서는 큰 상이한 점이 관찰되지 않고있다⁸⁾(Fig. 1). 503명의 인슐린 비의존성 당뇨병 환자의 전향적 연구에서 단백뇨가 심한 경우 10년 생존율이 의미있게 감소하여 30% 정도인데 비해 정상 범위의 단백뇨 환자는 55%정도 이었다(Table 2). 사망자의 대부분이 심혈관계 질환이 원인이었고 단지 3%만이 뇨독증에 의한 것이었다⁹⁾.

미세단백뇨의 측정 및 임상적 의의

미세단백뇨는 임상적으로 심한 단백뇨, 고혈압 및 신기능 감소가 동반된 overt diabetic nephropathy 발생의 주요 예측지표가 된다. 당뇨병 이환기간이 7년 이상 경과되어야 관찰되고 5내지 10년정도 이 상태가 지속될 수 있다. 그러나 초기단계에서 사구체내의 압력이나 투과력의 변화로 관찰되는 미세단백뇨는 대사 적교정 및 혈액학적 조절에 의해 신속히 가역적으로 회복되지만 지속적인 미세단백뇨 환자는 당뇨병성 신증의 위험군으로 간주된다. 지속적 미세단백뇨는 6개월내 1달 이상의 간격으로 뇨검사를 3번 시행하여 2번이상 30-300mg/일 사이의 양을 확인하였을때의 말하는 만큼, 일시적인 미세단백뇨를 잘 구별해야 한다. 최근의 연구에서는 미세단백뇨가 당뇨병에서의 인슐린 저항성과 관련이 깊다는 사실을 밝힌바 있어 고인슐린 혈증으로 대변되는 인슐린 저항성 증후군 즉, syndrome X의 한 대사이상으로 이해하려는 경향이 있다¹⁰⁾. 특히 인슐린 비의존성 당뇨병에서는 미세단백뇨가 당뇨병성 신증을 조기예측하기도 하지만, 인슐린 의존성 당뇨병에서와 같이 예측되는 소견이 일관되지는 않아 그 임상적 의의는 당뇨병성 신증의 조기예측보다는 심혈관질환의 위험인자로써 더 강조되고 있다¹¹⁾. 지속적 미세단백뇨 환자는 임상적으로 심한 단백뇨 환자의 발생기전과 같은지는 아직 분명치는 않으나, 이 환자군은 초여과(hyperfiltration)와 동반되어 있고 말초 모세혈관의 변화와 관련성이 있는 것으로 보고되고 있다⁴⁾.

당뇨병성 신증의 임상적 의의

인슐린 의존성인 경우 계속적인 단백뇨는 신부전 및 치사율에 밀접한 관련성이 있는데 생존기간은 다양하며 1년에서 24년이나, 대개 평균 7년에서 10년으로 보고되고 있다. 40년이 지난 경우 10%만이 생존하고 있으나 단백뇨가 없는 환자는 좋은 신기능을 유지하면서 70% 이상이 생존하면서(Table 2) 임상적으로 모 든면에서 양호하고 10%에서만 시력소실, 관절절단, 뇌졸중 등의 심각한 후유증이 관찰되었다²¹⁾. 이외에도 지속적 단백뇨가 계속되면, 심혈관계 질환에 의해 초

기에 사망할 수 있는 가능성이 9배 정도 높아진다는 것은 일반적으로 동의되고 있는 사실인데, 이와 유사하게 보고서에 따라서는 관상동맥 질환이 15배 증가한다고 하였고, Jensen 등도 단백뇨 발생후 5년 경과하는 동안 축적된 심혈관계 질환 발생빈도는 신질환이 없는 대조군보다 8배나 된다고 보고하였다. 어쨌든 일반적으로 당뇨병 환자가 단백뇨가 없는 경우 비당뇨병 대상군에 비해 2배정도 치사율이 높는데, 45세까지 단백뇨의 소견을 보이는 인슐린 의존성 당뇨병 환자는 단백뇨가 없는 환자에 비해 모든 사망원인을 포함한 경우 치사율이 20내지 40배 된다고 보고되고 있다¹³⁾. 인슐린 비의존성 당뇨병에서의 단백뇨는 혈압 및 혈당 조절과 유의한 관계가 있어 단백뇨가 관찰된 군에서 고혈압의 빈도가 높는데, 단백뇨 발생전에도 즉 미세단백뇨군에서도 대혈관병증 및 고혈압이 빈도가 높았다¹¹⁾. 따라서 30-40%에서 발생되는 모든 당뇨병 환자의 당뇨병성 신증의 임상적인 중요한 의미는 당뇨병에서의 신부전과 사망율에 주요원인이 된다는 점과 단백뇨는 미세혈관 합병증의 결과일 뿐만 아니라 또 다른 주요 사망원인이 하나인 심혈관질환의 한 지표가 된다는 점이다.

임상경로¹⁴⁾ (Fig. 2 참조)

1. 초 기

약 25%의 환자에게 20-40%의 사구체 여과율의 상승과 9-14%의 신장내 혈장유통량(renal plasma flow)의 증가가 이 시기부터 일어나며 이는 신장크기의 증가와 관련이 있다. 이 시기는 미세단백뇨에 관한 관찰이 필요한 시기이며 이 미세단백뇨의 유병율은 인슐린 의존성인 경우 5-37%이며 남자에서 많다. 고혈당 조절이 알부민의 배설을 감소시키고, 심한 운동은 악화시키는데 이는 오랜동안 당뇨병을 앓아온 환자에서 뚜렷이 관찰된다. 인슐린 비의존성인 경우는 유럽에서 8-46% 미세단백뇨의 유병율을 보고하고 있으며 남녀에 따른 연관성은 없으나 확장기 혈압과 휴식시의 맥박수와는 관련성이 있다. 미세단백뇨의 존재는 인슐린 의존성인 경우 향후 명백한 단백뇨에로의 이행이란 예후판별에 중요성이 있고 더 심한 조직학적 병변을 예측케 한다. 인슐린 비의존성인 경우는 10년내지 14년 경과시 심혈관계에 합병증의 동반율이 증가됨은 앞서 기술한바와 같다. 이 시기는 혈당 및 고지혈증의 조절과 금연 등의 치료가 중요할 때이다.

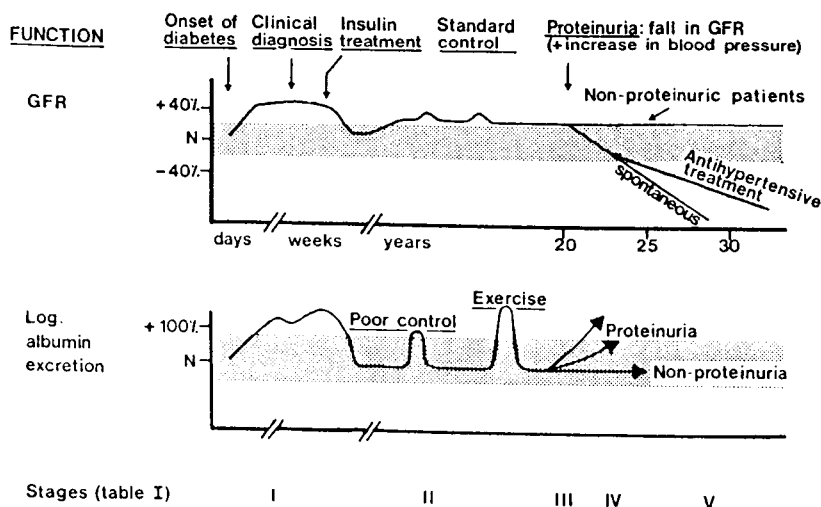


Fig. 2. 신손상 단계에 따른 신기능 및 알부민 배출의 변화.
(Data from Joslin¹⁵⁾)

2. 후 기

이 시기는 임상적으로 확인된 지속적 단백뇨의 단계로써, 이후 7년정도 지나면 말기신부전에 이르는 것으로 알려져 왔으나 최근에는 고혈압을 조기에 더 적극적으로 치료하고, 단백식이제한 등을 함으로써 말기신부전에 이르는 시간이 지연되어 두배에 이르는 것으로 보인다. 심한 단백뇨는 신장에 나쁜 영향을 미쳐, 단백뇨의 정도가 심할수록 사구체 병변이 더 심해지는 관련성이 있다. 당뇨병성 신증후군이 발생하였을 때 염분과 수분저류 때문에 10-20kg의 체중이 점차 증가함으로써 체액량이 증가한다. 이때 지나친 이뇨제 사용은 뇨독증을 악화시킬 수 있다.

3. 말기신부전

비교적 초기에 저알부민혈증이 없는 상태에서도 신기능의 감소로 인한 수분과 배설물질의 배뇨감소로 특히 얼굴부위에 부종이 나타나며, 심하면 폐부종으로 발전한다. hyporeninemic hypoaldosteronism의 결과로 고칼륨혈증이 발생하고 대사성산증이 악화될 수 있다. 말기신부전이 있는 환자는 대개 말초성 및 자율신경계 신경증이 동반되며 이때 관찰되는 신경성 방광증은 특히 다루기 어려운 합병증이다.

당뇨병성 신증을 진행시키는 위험인자¹⁸⁾

유전적 배경, 혈당조절, 신장비대, 흡연은 제 1형이나 제 2형 당뇨병의 공통적인 위험인자이며 특히 제 2형의 경우는 고혈압, 고콜레스테롤증, 고령, 남성인 경우 및 망막증이나 관상동맥 질환이 동반된 경우 당뇨병성신증 발생의 위험이 크다고 할 수 있다. 이외에도 종족별로 관찰해 보면, 제 1형인 경우는 아프리카 미국인이 백인종보다 더 많고 제 2형인 경우는 미국원주민이 아프리카 미국인 및 백인종보다 신증의 발생빈도가 높은 양상을 보인다. 당뇨병성 신증은 일단 생기면, 말기신부전으로 진행되는 것으로 보기 때문에 신증 초기에 진행을 막는 예방 및 적극적인 치료가 필요하다. 따라서 위험인자들을 잘 파악하는 것은 신증으로 발전하기 쉬운 환자들을 관리하고 확인하는데 도움이 될 것이다.

당뇨병 제 1형 및 제 2형에서 초래된 당뇨병성 신증의 차이

제 1형이나 제 2형 당뇨병에서 당뇨병성신증 발생위험도는 과거에 다르다¹⁵⁾는 보고와 달리 최근에는 비슷하다는 보고¹⁶⁾가 압도적이다. 말기신부전에 도달된 후에 판단되는 임상적 상황도 유사하다. 그러나 말기신부전에 이르는 임상경로에서 여러면에서 다르게 판단해야 할 부분이 있다. 10년간 시행한 추적조사에서 미세단백뇨가 있는 경우 제 1형에서는 더 진행하는 위험도가 80%이고 제 2형에서는 22%로 비교되었다¹⁷⁾. Pugh 등¹²⁾은 제 1형 당뇨병에서는 말기신부전으로 진행되는 데 고혈당이 가장 중요한 역할을 하여 제 2형에서는 고혈압이라고 보고하고 있으며, 제 2형 당뇨병의 임상경로는 제 1형에 비해 변화불측하고 연구대상군(종족)이 달라 연구결과 보고도 상반되지만 만성신부전으로까지 진행되는 기간이 더 짧다고 하였고 Fabre 등⁷⁾은 단백뇨도 제 2형에서 더 짧은 기간내

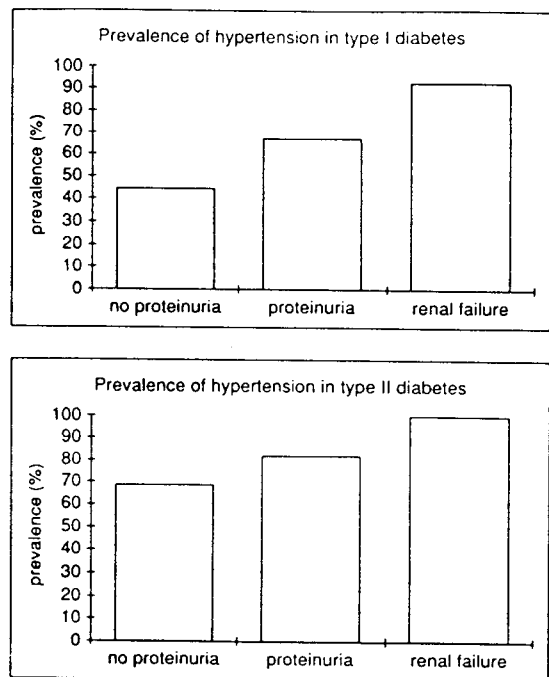


Fig. 3. 제 1형 및 제 2형 당뇨병에서 당뇨병성 신증의 단계에 따른 고혈압 발생빈도 (Data from Ritz²⁰⁾ et al)

발생한다고 하였다. 이러한 사실들은 당뇨병성 신증을 위한 치료상의 비중에 대한 정보를 제공해주며, 또한 역학적으로 제 2형 당뇨병성 신증인 경우 단백뇨 출현후 신부전까지 진행되는 시간이 제 1형에 비해 더 늦다는 보고도 있는만큼 이 신증을 예방하기 위해서는 임상적으로 발견되는 훨씬전부터 신증이 시작한다는 개념을 가지고, 더 이른시기에 위험군에 대한 감시와 조기진단이 필요할 것이라는 생각을 해보게한다. 당뇨병성 망막증은 당뇨병성 신증과 특히 제 1형인 경우는 밀접한 상관관계가 있으나 제 2형 당뇨병에서는 그 동반율이 유의하게 떨어져 있고, 더군다나 당뇨병 환자에서 비당뇨성 신증이 동반될 비율이 제 2형인 경우 30%로써 제 1형인 5%에 비해 훨씬 더 큰비율로 보고되고 있으므로 제 2형인 당뇨병성 신증이 의심되는 경우 당뇨병성 망막증이 동반되어 있지 않으면, 확진을 위해서는 신생검이 필요할 수도 있을 것이다. 그리고 제 2형 당뇨병은 대개 고령에 발병하므로 고령이라는 자체가 당뇨병성 신증으로 진행하는데 임상적으로 가능성이 적고, 특징적인 당뇨병성 결절성 사구체경화증이 관찰되기 보다는 동맥경화증에 의한 허혈성 변화가 다수 발견되므로 비당뇨성 신질환의 가능성에 대한 사전예측이 필요하다. 제 2형 당뇨병에서는 처음 질환이 발견될 당시에 약 50%에서 단백뇨가 관찰되고, 질환초기에도 단백뇨의 유병율은 제 1형에 비해 훨씬 높는데, 이것은 심혈관계 질환의 동반비율이 더 높은것을 의미하며, 따라서 제 2형에서는 제 1형에 비해 협심증 등에 대한 임상적 의심이 더 요구된다. 그리고 고혈압도 제 1형에 비해 동반율이 높는데 이는 제 2형이 인슐린의 저항성 및 본태성고혈압과도 더 높은 관련성이 있는 것으로 생각되고 있다(Fig. 3). 부검례 조사에서 말기신부전으로 사망한 환자는 제 1형 당뇨병의 30-50%, 제 2형에서는 5-10%로 확인되고 있는데, 이는 제 2형 당뇨병에서 다른 합병증으로 더 많이 사망하는 것을 의미한다. 즉 제 2형 당뇨병 환자는 심부전 및 허혈성심질환 등으로 더 많이 사망하고 제 1형 당뇨병은 미세혈관성 합병증인 망막증, 신경증 및 위기능저하증 등이 더 많이 동반한다.

결 론

당뇨병 제 1형 및 제 2형에 따른 단백뇨의 발생시

기 및 빈도와 단백뇨가 있는 환자에서 신부전의 발생 시기 및 빈도는 보고자마다 다르고 인종과 지역에 따라서도 달라서 일관성 있게 기술하기 어려웠다. 뿐만 아니라 당뇨병의 이환기간이 길어질수록 고령에서 당뇨병과 상관없이 출현할 수 있는 단백뇨와 비당뇨성 신질환의 동반 및 단백뇨의 실제 발생시기와 검사에서 발견된 시기의 차이, 그리고 인슐린을 쓰고 있으면 인슐린비의존성 당뇨병인데도 인슐린의존성으로 분류되었던 점등은 혼돈을 일으키는 요소로 작용되어, 여러 문헌을 검색하였지만 통일된 자료수치를 제시하기가 어려웠다. 당뇨병의 약 85%에 해당하는 제 2형 당뇨병은 최근 사회경제적 여건에 따라 그 빈도는 높아지고 우리나라 뿐만 아니라 미국에서도 신증을 유발하는 중요한 보건문제로써 그리고 일반적으로 환자의 유병률 및 사망율에 큰 영향을 미치는 원인질환으로써 부각되고 있다. 이 경우 고혈압과 같은 위험요소를 철저히 치료해 나가는 것이 신증의 발생빈도 및 진행을 지연시키고 심혈관계질환 같은 합병증의 발생을 예방하는 가장 잘 알려져 있는 최선책이다.

REFERENCES

- 1) 대한신장학회: 우리나라 신대체요법의 현황, 대한신장학회 13권 2호 201-213, 1994
- 2) C.Catalano, Marshall SM: *Epidemiology of end-stage renal disease in patients with diabetes mellitus: from the dark ages to the middle ages.* Nephrol Dial Transplant 7:181, 1992
- 3) Gall MA, Nielsen FS, Smidt UM, Parving HH: *The course of kidney function in type 2(non-insulin dependent) diabetic patients with diabetic nephropathy.* Diabetologia 36:1071, 1993
- 4) Vernier GC, Vergani D: *Cytochemical studies of the anionic charges in the kidney in type I diabetes mellitus.* Diabetic Nephropathy 5:15, 1986
- 5) Derby L, Krolewski AS: *Risk of diabetic nephropathy declines with age in type I diabetes.* Diabetologia 31:485, 1988
- 6) Krolewski AS, Warram JH, et al.: *The changing natural history of nephropathy in type I diabetes.* American Journal of Medicine 78:785, 1985
- 7) Fabre J, Balant LP, et al.: *The kidney in maturity onset diabetes mellitus: A Clinical study of 510 patients.* Kidney International 21:730, 1982

- 8) Hasslacher C, Ritz E, Wihl P, Michael C: *Similar risks of nephropathy in patients with type I or type II diabetes mellitus. Nephrology Dialysis and Transplantation* 4:859, 1989
- 9) Schmit A, Vaeth M: *Microalbuminuria: A major risk factor in non-insulin dependent diabetes, A 10year follow-up study of 503 patient. Diabetic Medicine* 5:126, 1988
- 10) 송기호 외 10인: 인슐린 비의존형 당뇨병에서 당뇨병성 신증의 진행에 관련된 인자들. *당뇨병* 19(11):27, 1995
- 11) 권혁호 외 11인: 인슐린 비의존성 당뇨병 환자에서 미세단백뇨, 단백뇨의 빈도와 고혈압 및 만성 당뇨병성 혈관합병증과의 관계. *당뇨병* 16(4):317, 1992
- 12) Pugh JA, Medina R, Ramirez M: *Comparison of the course to end-stage renal disease of type 1 and type 2 diabetic nephropathy. Diabetologia* 36:1094, 1993
- 13) *Oxford textboak of clinical Nephrology* 1:505, 1992
- 14) *Joslin's Diabetes Mellitus* 13nded:691, 1994
- 15) 강성귀: *신장학* 1sted 249, 1993
- 16) Biesenbach G, Janko O, Eazgornik J: *Similar rate of progression in the predialysis phase in type I and type II diabetes mellitus. Nephrol Dial Transplant* 9:1097, 1994
- 17) Mogensen CE: *Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy. Kidney Int* 31:673, 1987
- 18) Jacobson, Striker, Klahr: *the principles and practice of Nephrology* 2nded 330, 1995
- 19) Mauer SM, Mogensen CE, Kjellstrand CM: *Diabetic Nephropathy. Diseases of the kidney, 5th ed, vol III* 2153, 1992
- 20) Ritz E, Stefanski A: *Diabetic nephropathy in type II diabetes. American Journal of Kidney Diseases* 27(2):167, 1996
- 21) Andersen AR, Christiansen JS, Andersen JK, Kreiner S, Deckert T: *Diabetic nephropathy in type I diabetes; epidemiologic study. Diabetologia* 25:496, 1983