

청소년기 당뇨병 환자의 자율신경계 합병증에 관한 연구

연세대학교 의과대학 소아과학교실

유은경 · 안선영 · 김덕희

Autonomic Neuropathy in Adolescents with Diabetes Mellitus

Eun-Gyong Yoo, M.D., Sun-Young Ahn, M.D. and Duk Hee Kim, M.D.

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

Purpose : This study is designed to determine the prevalence of cardiovascular autonomic neuropathy and its relationship to risk factors in adolescents with diabetes mellitus(DM).

Methods : Ninety-two diabetic patients(80 with type 1 DM and 12 with type 2 DM), ranging from eight to 26 years of age, were studied for cardiovascular autonomic function, and the relationship to age, duration of diabetes, glycated hemoglobin(HbA1c), urinary albumin excretion, and the presence of diabetic retinopathy and abnormal nerve conduction velocities(NCV) were analysed. Autonomic function was assessed by measuring heart rate variation during valsalva manoeuvre, deep breathing and standing from a lying position(30 : 15 ratio), and postural hypotension.

Results : Among patients with type 1 DM, 22.5% had early, 8.7% had definite, and 1.3% had severe autonomic dysfunction, and among patients with type 2 DM, 16.7% had early, 8.3% had definite, and 8.3% had severe autonomic dysfunction. On logistic regression analysis including both type 1 and type 2 diabetic patients, the age of the patient(OR=1.133(1.003-1.279), $P<0.05$) and duration of diabetes(OR=1.148(1.009-1.307), $P<0.05$) significantly predicted cardiovascular autonomic dysfunction while HbA1c, blood pressure, urinary albumin excretion, and presence of diabetic retinopathy and abnormal NCV did not. The valsalva ratio was borderline or abnormal in 31.5% of patients, the heart rate variation on deep breathing in 41.3%, the 30 : 15 ratio in 14.1%, and postural hypotension in 9.8% of patients. The valsalva ratio and the heart rate variation on deep breathing significantly predicted cardiovascular autonomic dysfunction, but the 30 : 15 ratio and postural hypotension did not.

Conclusion : Cardiovascular autonomic dysfunction was found in 32.6% of diabetic patients and 10.8 % of patients had definite or severe involvement. The risk of cardiovascular autonomic dysfunction increased with the patient's age and the duration of DM. This study suggests that the valsalva ratio and the heart rate variation on deep breathing are the most useful tests in evaluating the cardiovascular autonomic function in children and adolescents with DM. (*J Korean Pediatr Soc* 2003;46: 585-590)

Key Words : Diabetes mellitus, Autonomic neuropathy, Adolescents

서 론

당뇨병성 자율신경병증은 장기간 계속되는 고혈당에 의해 초래되는 당뇨병성 신경병증의 한가지 형태로, 임상적으로는 기립성 저혈압이나, 하지의 발한 감소, 성기능장애, 소화관과 비뇨기

계의 운동 장애 및 길항호르몬 부족으로 의한 심한 저혈당증 등으로 나타날 수 있다¹⁾. 당뇨병성 자율신경병증의 가장 치명적인 결과는 심장 교감신경계 이상으로 인한 돌발성 부정맥 및 돌연사인데¹⁻³⁾, 다른 합병증이 동반되지 않은 1형 당뇨병 환자에서 자율신경 기능이 정상인 경우와 비정상인 경우 8년 생존율이 각각 97%와 77%로 크게 차이가 있다는 보고도 있다³⁾.

성인뿐만 아니라 청소년 연령에서도 당뇨병의 만성합병증은 이미 상당수에서 동반되며, 연구자 및 검사 방법에 따른 차이는 있으나 7.7-28%의 청소년기 당뇨병 환자에서 자율신경 기능이상이 동반되고 이들 대부분이 무증상인 것으로 보고되고 있어⁴⁻⁶⁾ 효율적인 선별검사 방법의 필요성은 더욱 강조된다.

본 연구는 2001년도 연세대학교 의과대학 강사연구비를 수혜받아 진행되었음.

접수 : 2003년 1월 27일, 승인 : 2003년 4월 10일

책임저자 : 김덕희, 연세대학교 의과대학 소아과학교실

Tel : 02)361-5510 Fax : 02)393-9118

E-mail : dhkim3@yumc.yonsei.ac.kr

실험동물에서는 당뇨병성 신경병증의 초기에 polyol pathway 억제제나 myo-inositol 등을 투여하여 병변을 호전시켰다는 보고가 있었으나^{7,8)}, 실제 임상에서 환자가 증상을 호소할 때는 이미 병변이 진행되어 비가역적인 구조적 이상이 초래된 이후이므로 약물 치료에 잘 반응하지 않는다^{9,10)}. 따라서 무증상인 초기의 환자를 파악하여 예방 및 조기 치료에 대한 대책을 수립할 필요성이 절실하나 청소년 연령에서의 당뇨병성 자율신경병증에 대한 연구는 국내에선 현재까지 거의 없는 실정이다.

본 연구는 청소년기 당뇨병 환자에서 심혈관계 자율신경 기능 이상의 빈도 및 이의 발생에 영향을 미치는 요인들을 파악하여 당뇨병성 자율신경병증의 조기진단 및 치료에 도움이 되고자 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

세브란스병원 소아과에서 치료 중인 8-26세의 당뇨병 환자 92명(남자 31명, 여자 61명)을 대상으로 하였으며, 대상 환자들은 1형 당뇨병이 80명(남자 27명, 여자 53명), 2형 당뇨병이 12명(남자 4명, 여자 8명)이었다.

2. 방 법

자율신경 합병증의 측정은 Ewing 및 Clarke¹¹⁾ 방법에 따라 발살바 동작시 R-R 간격의 변화(발살바 비), 심호흡시 심박수의 변화, 기립시 R-R 간격의 변화(30:15 비), 기립성 저혈압의 4 가지 항목에 대하여 검사를 시행하여 환자의 연령, 유병기간, 당화혈색소, 소변 알부민 배설량, 신경전달속도 이상 및 당뇨병성 망막증 유무와의 연관성을 분석하였다.

검사 결과 한가지 이상의 항목이 비정상 소견을 보이거나 두 가지 이상의 항목이 경계역에 해당하는 경우 자율신경 기능 이상이 동반된 것으로 판정하였으며, 이는 다시 한가지 심박수 검사가 비정상이거나 두 항목이 경계역인 경우 조기 자율신경병증(early involvement)으로, 두가지 심박수 검사 항목이 비정상인 경우 중등도 자율신경병증(definite involvement)으로, 둘 이상의 심박수 검사 항목이 비정상인면서 혈압검사 항목이 경계역 또는 비정상인 경우 심한 자율신경병증(severe involvement)으로 분류하였다¹²⁾. Ewing 및 Clarke¹¹⁾에 의해 기술된 방법에는 5분간의 지속적 약력 운동시 이완기 혈압의 변화를 측정하는 항목이 포함되어 있으나, 환자의 협조가 만족스럽게 이루어지지 못하여 연구 결과에 포함시키지 않았다. 각 검사 항목의 구체적인 시행 방법은 아래와 같다.

1) 발살바 동작시 R-R 간격의 변화 (발살바 비)

수은 혈압계에 mouth piece를 연결하여 15초간 40 mmHg의 압력으로 숨을 내쉬게 한 다음 1분간 휴식하고 다시 15초간 내쉬는 동작을 3회 반복하면서 심전도를 기록하여 R-R 간격의 변화를 측정하여, 최대 R-R 간격과 최소 R-R 간격의 비가 1.21

이상인 경우를 정상, 1.11-1.20을 경계역, 1.10 이하를 비정상으로 보았다.

2) 심호흡시 심박수의 변화

심전도를 기록하면서 5초간 숨을 깊이 들이쉬고 5초간 길게 내쉬는 동작을 6회 반복하여, 최대 심박수와 최소 심박수의 차이가 15 이상이면 정상, 11-14는 경계역, 10 이하는 비정상으로 보았다.

3) 기립시 R-R 간격의 변화(30:15 비)

누운 자세에서 5분간 안정을 취한 후 갑자기 일어설 때 30번째 맥박 부근의 최대 R-R 간격과 15번째 맥박 부근의 최소 R-R 간격의 비를 구하여, 1.04 이상을 정상, 1.01-1.03을 경계역, 1.00 이하를 비정상으로 간주하였다.

4) 기립성 저혈압

누운 자세에서 5분간 안정을 취한 후 혈압을 측정하고 갑자기 일어설 때 혈압을 측정하여 수축기 혈압의 강하가 10 이하일 경우를 정상, 10-29를 경계역, 30 이상을 비정상으로 간주하였다.

3. 통계학적 분석

검사 결과는 평균±표준편차로 표시하였고 두 군간의 특성 비교는 연속형 변수의 경우 Student's t-test를 사용하였고 명목변수간의 비교는 χ^2 -test를 사용하였다. 또한 자율신경병증의 발생에 영향을 미치는 인자를 파악하기 위하여 각 임상적 특성 및 다른 합병증의 유무를 독립변수로, 자율신경병증 유무를 종속변수로 하여 로지스틱 회귀분석을 시행하였고 결과는 odds ratio (95% 신뢰구간) 및 그에 대한 P값으로 표시하였으며, 각 항목별 결과와 임상적 특성간의 상관관계를 알아보기 위하여 Pearson 상관분석을 시행하였다. 소변 알부민 배설량은 정규분포에 해당하지 않았으므로 통계 처리시 로그 치환한 값을 사용하였고, 통계학적 유의수준은 0.05로 하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특성

검사 당시 평균연령은 1형에서 15.8±3.8세, 2형에서 18.1±3.1세로 두 군간에 의미있는 차이가 없었고, 평균 유병기간도 1형에서 7.8±3.5년, 2형에서 5.8±3.4년으로 의미있는 차이는 없었다. 당뇨병의 발병연령은 1형에서 8.5±3.9세, 2형에서 12.7±1.8세로 2형에서 더 높았고($P<0.01$), 체질량지수는 1형에서 20.9±2.9 kg/m², 2형에서 25.8±4.3 kg/m²로 2형에서 의미있게 높았으며, 혈압 및 당화혈색소는 두 군간에 차이가 없었다(Table 1).

1형 당뇨병 환자에서 진단시 공복 C-peptide 농도는 40명(50%)에서 0.6 ng/mL 미만이었으며, 23명(28.8%)에서는 공복시 C-peptide 농도는 0.6 ng/mL 이상이었으나 식후는 1.5 ng/mL 미만이었으며, 17명(21.3%)에서는 발병시 C-peptide 농도는 정상이었으나 질병이 경과함에 따라 감소하였다. 2형 당뇨병 환자에

Table 1. Clinical Characteristics of Type 1 and Type 2 Diabetic Patients

	Type 1	Type 2
Number(M:F)	80(27:53)	12(4:8)
Age(yrs)	15.8±3.8	18.1±3.1
Age of onset(yrs)	8.5±3.9*	12.7±1.8
Duration(yrs)	7.8±3.5	5.8±3.4
BMI(kg/m ²)	20.9±2.9*	25.8±4.3
SBP(mmHg)	113.2±12.9	107.7±9.4
DBP(mmHg)	71.2±8.9	74.4±10.3
HbA1c(%)	9.7±2.7	10.6±2.0

*P<0.05 vs type 2

Abbreviations: BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure

서 공복 C-peptide 농도는 모두 1.0 ng/mL 이상(1.28-3.76 ng/mL)이었고, 식후 C-peptide 농도는 모두 2.0 ng/mL 이상(2.35-5.38 ng/mL)이었으며, 당뇨병 발병시 체질량지수는 23.4±5.7 kg/m²이었다.

미세알부민뇨는 1형 당뇨병 환자의 14.5%(11/76), 2형 당뇨병 환자의 36.4%(4/11)에서 동반되었으며, 당뇨병성 망막증은 1형의 12.9%(8/62), 2형의 30%(3/10)에서, 신경전달속도 이상은 1형의 9.1%(8/73), 2형의 16.7%(2/12)에서 동반되어 있었다.

2. 자율신경병증의 빈도 및 위험인자

심혈관계 자율신경 기능검사 결과, 1형 당뇨병 환자 중 54명(67.5%)에서는 정상이었으나 18명(22.5%)에서는 조기 자율신경병증, 7명(8.7%)에서는 중등도 자율신경병증, 1명(1.3%)에서는 심한 자율신경병증에 해당하였으며, 2형 당뇨병 환자의 경우 8명(66.7%)에서는 정상이었으나 2명(16.7%)에서는 조기 자율신경병증, 1명(8.3%)에서 중등도 자율신경병증, 다른 1명(8.3%)에서 심한 자율신경병증에 해당하였다. 전체적으로 볼 때, 심혈관계 자율신경 기능 이상은 1형의 32.5%(26/80)에서, 2형의 33.3%(4/12)에서 나타나 빈도에 있어서 두 군간에 차이는 보이지 않았다(Table 2).

자율신경 기능 이상이 동반된 환자들을 유병기간 별로 나누어 보았을 때 1형에서는 26명의 환자 중에서 5년 미만인 2명(7.7%), 5년 이상 10년 미만인 11명(42.3%), 10년 이상이 13명(50%)이었으며, 2형에서는 4명중에서 5년 이상 10년 미만인 2명(50%), 10년 이상이 2명(50%)이었다.

자율신경 기능검사 항목별 결과와 임상적 특성간의 상관관계를 알아보기 위하여 시행한 상관분석상, 1형에서는 발살바 비와 유병기간간에 의미있는 상관관계가 있었으며($r=-0.292, P<0.05$), 2형에서는 발살바 비와 연령($r=-0.769, P<0.05$), 심호흡시 심박수 변화와 당화혈색소($r=-0.839, P<0.01$), 기립성 저혈압과 유병기간($r=0.706, P<0.05$) 간에 의미있는 상관관계가 관찰되었다(Table 3).

1형과 2형 당뇨병 환자 전체를 대상으로 시행한 로지스틱 회

Table 2. Prevalence of Autonomic Neuropathy in Type 1 and Type 2 Diabetic Patients

	Type 1(%)	Type 2(%)
Normal	54(67.5)	8(66.7)
Early involvement	18(22.5)	2(16.7)
Definite involvement	7(8.7)	1(8.3)
Severe involvement	1(1.3)	1(8.3)

Table 3. Correlation Coefficients of Cardiovascular Autonomic Function Tests

	Type 1 DM			Type 2 DM		
	Age	Duration	HbA1c	Age	Duration	HbA1c
VR	-0.206	-0.292*	-0.180	-0.769*	-0.563	-0.338
DB	-0.218	-0.013	-0.235	-0.148	-0.085	-0.839 [†]
ST	-0.005	0.011	-0.116	-0.361	-0.162	-0.676
OH	-0.094	-0.151	-0.158	0.401	0.706*	-0.370

*P<0.05, [†]P<0.01,

VR: valsalva ratio, DB: heart rate variation on deep breathing, ST: heart rate variation on standing, OH: orthostatic hypotension

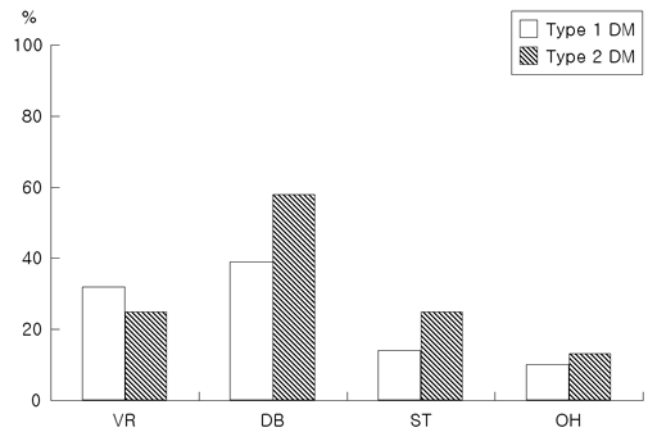


Fig. 1. Frequencies of abnormal or borderline autonomic function. VR: valsalva ratio, DB: heart rate variation on deep breathing, ST: heart rate variation on standing, OH: orthostatic hypotension.

귀분석상, 연령($OR=1.133(1.003-1.279), P<0.05$) 및 유병기간($OR=1.148(1.009-1.307), P<0.05$) 만이 자율신경 기능 이상의 의미있는 예측인자로 나타났으며, 당화혈색소, 혈압, 소변 알부민 배설량, 신경전달속도 이상 및 당뇨병성 망막증 유무와는 관련이 없는 것으로 나타났다. 1형 및 2형 당뇨병 각각을 대상으로 시행한 로지스틱 회귀분석에서는 모두 유의하지 않았다.

3. 자율신경 기능검사 항목별 비교

자율신경 검사항목 중 발살바 비는 31.5%(23/73)의 환자에서, 심호흡시 심박수의 변화는 41.3%(38/92)의 환자에서 경계역 또는 이상소견을 보인 반면, 기립성 심박수 변화 및 혈압변화는

각각 14.1%(13/92), 9.8%(9/92)에서 경계역 또는 이상조건을 보였다(Fig. 1).

또한 가장 유용한 검사 항목을 알아보기 위하여 자율신경 기능이상 유무를 종속변수로, 각 검사 항목들을 독립변수로 하여 시행한 로지스틱 회귀분석상, 발살바 비(OR=0.001(0.000-0.083), $P<0.01$)와 심호흡시 심박수의 변화(OR=0.840(0.754-0.934), $P<0.01$)는 의미있는 영향인자로 나타났으나, 기립성 R-R 간격 변화(30:15 비) 및 기립성 저혈압은 자율신경 기능검사 결과에 의미있는 영향을 미치지 못하였다.

고 찰

당뇨병성 신경병증은 말초 감각신경과 운동신경뿐만 아니라 자율신경까지 포함하는 광범위한 이상조건을 나타내는 질환으로, 장기간 지속되는 고혈당에 의해 신경세포 내 myo-inositol이 감소하고 phosphoinositol 대사가 감소하며 $Na^+ - K^+$ ATPase 활성이 저하되어, 결과적으로 세포내 에너지 대사에 이상이 초래되며 결국 신경의 기능이상뿐 아니라 구조적 이상까지 초래되어 발생하는 것으로 알려져 있다¹³⁻¹⁵.

당뇨병성 자율신경병증은 심혈관계를 비롯하여 비뇨생식계, 소화기계 등 다양한 기관을 침범할 수 있는데, 임상적으로는 기립성 저혈압이나, 하지의 발한 감소, 성기능 장애, 배뇨 이상, 연하장애, 소화불량, 변비, 설사 및 저혈당증 등으로 나타날 수 있다^{1, 16}. 당뇨병성 자율신경병증으로 인한 가장 치명적인 결과는 심장 교감신경계 이상으로 인한 Q-T 간격 연장과 이로 인한 돌발성 부정맥 및 돌연사인데¹⁻³, 자율신경병증은 대체로 당뇨병의 다른 만성 합병증들과 동시에 진행되며 주로 다른 합병증들에 의해 환자의 예후가 결정되는 것으로 알려져 있으나^{1, 6, 17}, 다른 합병증이 동반되지 않은 1형 당뇨병 환자에서 자율신경 기능이 정상인 경우와 비정상인 경우 8년 생존율이 각각 97%와 77%로 크게 차이가 있다는 보고도 있다³.

자율신경 기능이상은 소아 및 청소년기 당뇨병 환자의 7.7-28%에서 동반되는 것으로 보고되며^{4, 5}, Ewing 등¹²은 16-65세의 환자 774명 대상으로 검사한 결과 40%에서 뚜렷한 심혈관계 자율신경 기능 이상이 동반되어 있는 것을 보고한 바 있다. 본 연구에서도 1형과 2형 당뇨병 환자의 32.5%와 33.3%에서 각각 이상조건을 보였으며, 중등도 이상의 뚜렷한 심혈관계 자율신경병증도 각각 10.0%, 16.6%에서 관찰되었다.

심혈관계 자율신경 기능이상과 임상적 특성간의 관계는 연구자에 따라 크게 차이가 있어 연령, 유병기간, 소변 알부민 배설량, 당뇨병성 망막증 및 당화혈색소와 관련이 있다는 보고도 있으나 다른 연구자에 따르면 모두 무관하다는 보고도 있어, 자율신경병증의 발생에 영향을 미치는 인자에 관하여 아직은 정립된 의견이 없는 상태이다^{5, 6, 18-20}. 본 연구에서는 1형과 2형 전체를 대상으로 하였을 때 연령 및 유병기간 만이 자율신경병증의 의미있는 예측인자로 나타났으며, 당화혈색소는 2형 당뇨병 환자에서

서 심호흡시 심박수와 음의 상관관계를 보인 것 이외에는 통계학적으로 의미있는 관련성을 나타내지 못하여, 혈당 조절이 양호한 환자에서도 자율신경계 합병증의 가능성은 배제할 수 없으며 연령 및 유병기간이 증가할수록 그 위험은 더욱 증가함을 시사하였다.

심혈관계 자율신경 기능 이상이 동반된 환자의 대부분은 무증상이나^{4, 21} 이들에게서 급사 및 무통성 심근 경색의 위험이 증가한다는 보고가 있어^{2, 3, 22} 이에 대한 적절한 선별검사가 꼭 필요하다. 심혈관계 자율신경 기능을 객관적으로 평가하기 위한 가장 교과서적인 방법은 Ewing 및 Clarke¹¹에 의한 5가지 항목으로, 이것은 부교감신경 기능을 평가하는 세가지 항목, 즉 발살바 비와 심호흡시 심박수의 변화, 기립성 R-R 간격의 변화(30:15 비)와 교감신경 기능을 평가하는 두가지 항목, 즉 기립성 저혈압과 지속적 악력운동시 이완기 혈압변화로 이루어져 있는데, 대부분의 환자에서 부교감신경 기능 이상이 교감신경 기능 이상보다 먼저 초래되는 것으로 알려져 있다^{1, 12}.

그러나 임상에서 실제 활용할 경우, 발살바 비의 경우는 3회 반복, 심호흡은 6회 반복하도록 되어 있는 등 검사시간이 30분 이상 소요될 뿐 아니라 환자의 상당한 협조와 노력을 필요로 하고, 증식성 망막증이 동반된 환자에서는 발살바 비와 지속적 악력운동은 금기가 되며, 판독 방법도 복잡하여 보편적으로 적용하기에는 어려움이 있다. 이에 O'Brien 등은 휴식시 심박동수를 포함시키고 검사방법을 간략화하여 5분만에 시행할 수 있는 방법을 제안하였고²³ 1992년 미국당뇨학회에서는 심혈관계 자율신경 기능의 평가로 R-R 변화, 발살바 비 및 기립성 혈압변화를 사용하도록 제안하였으나²⁴ 그 이후에도 연구자에 따라 임의대로 두세가지 항목을 조합하여 사용하는 등 검사 방법이 통일되지 않고 있다^{4-6, 25}. 최근 24시간 심전도를 기록하여 R-R 간격의 변이성을 측정하는 방법이 보고되나^{19, 26} 국내에서는 비용-효과를 감안할 때 이 또한 쉽게 적용하기 어려우리라 사료된다.

본 연구에서는 Ewing 및 Clarke¹¹에 의한 5가지 항목 중 지속적 악력운동시 혈압 변화는 대상환자들이 5분간 지속적으로 협조하지 못하는 경우가 많아 제외하였고, 나머지 네가지 항목 중에서 발살바 비와 심호흡시 심박수의 변화가 결과에 의미있는 영향을 미치는 것으로 나타나, 조기 자율신경병증의 진단에 있어 부교감 신경 기능검사의 중요성을 강조하는 기존의 보고들과 일치하였으며^{12, 27, 28}, 이들 항목이 소아 및 청소년기 당뇨병 환자에서 자율신경병증의 선별검사에 유용하게 사용될 수 있음을 시사하였다.

결론적으로, 심혈관계 자율신경 기능 이상은 소아 및 청소년 당뇨병 환자의 32.6%에서 동반되었으며, 중등도 이상의 뚜렷한 자율신경 기능 이상도 10.8%에서 관찰되었다. 혈당 조절이 양호한 환자에서도 자율신경계 합병증의 가능성은 배제할 수 없으며 연령 및 유병기간이 증가할수록 그 위험은 더욱 증가하였다. 소아 및 청소년기 당뇨병 환자에서 자율신경 기능검사시, 발살바 비와 심호흡시 심박수의 변화가 가장 유용한 검사 항목으로 사

료된다.

요 약

목적 : 심혈관계 자율신경 기능이상은 청소년기 당뇨병 환자의 7.7-28%에서 동반되며, 당뇨병성 자율신경병증은 심장 교감신경계 이상으로 인한 돌발성 부정맥 및 돌연사를 초래할 수 있는 것으로 보고되었다. 본 연구는 소아 및 청소년기 당뇨병 환자에서 심혈관계 자율신경 기능 이상의 빈도 및 이에 영향을 미치는 인자들을 파악하여 당뇨병성 자율신경병증의 조기진단 및 치료에 도움이 되고자 시행하였다.

방법 : 8-26세의 1형 당뇨병 환자 80명(남자 27명, 여자 53명)과 2형 당뇨병 환자 12명(남자 4명, 여자 8명)을 대상으로, 발살바 동작시 R-R 간격의 변화(발살바 비), 심호흡시 심박수의 변화, 기립시 R-R 간격의 변화(30:15 비), 기립성 저혈압의 4 가지 항목에 대하여 검사를 시행하여 환자의 연령, 유병기간, 당화혈색소, 소변 알부민 배설량, 신경전달속도 이상 및 당뇨병성 망막증 유무와의 연관성을 분석하였다.

결과 : 검사 당시 연령 및 평균 유병기간은 1형과 2형 당뇨병 환자간에 의미있는 차이가 없었으나, 당뇨병의 발병연령은 2형에서 더 높았다. 체질량지수는 1형에 비해 2형에서 의미있게 높았으며, 혈압 및 당화혈색소는 두 군간에 차이가 없었다. 1형 당뇨병 환자의 22.5%에서 조기, 8.7%에서 중등도, 1.3%에서 심한 자율신경병증에 해당하였으며, 2형의 경우 16.7%에서는 조기, 8.3%에서 중등도, 8.3%에서 심한 자율신경병증에 해당하였다. 전체적으로, 심혈관계 자율신경 기능 이상은 1형의 32.5%에서, 2형의 33.3% 에서 나타나 빈도에 있어서 두 군간에 차이는 보이지 않았다. 1형에서는 발살바 비와 유병기간 간에 의미있는 상관관계가 있었으며, 2형에서는 발살바 비와 연령, 심호흡시 심박수 변화와 당화혈색소, 그리고 기립성 저혈압과 유병기간 간에 의미있는 상관관계가 관찰되었다. 1형과 2형 당뇨병 환자 전체를 대상으로 시행한 로지스틱 회귀분석상, 연령(OR=1.133(1.003-1.279), $P<0.05$) 및 유병기간(OR=1.148(1.009-1.307), $P<0.05$)만이 자율신경 기능 이상의 의미있는 예측인자로 나타났으며, 당화혈색소, 혈압, 소변 알부민 배설량, 신경전달속도 이상 및 당뇨병성 망막증 유무와는 관련이 없었다. 검사항목 중 발살바 비는 31.5%의 환자에서, 심호흡시 심박수의 변화는 41.3%의 환자에서 경계역 또는 이상소견을 보인 반면, 30:15 비 및 혈압변화는 각각 14.1%, 9.8%에서 경계역 또는 이상소견을 보였다. 발살바 비(OR=0.001(0.000-0.083), $P<0.01$)와 심호흡시 심박수의 변화(OR=0.840(0.754-0.934), $P<0.01$)는 자율신경 기능이상 유무에 의미있게 영향을 미쳤으나, 30:15 비 및 기립성 저혈압은 영향을 미치지 못하였다.

결론 : 심혈관계 자율신경 기능이상은 소아 및 청소년 당뇨병 환자의 32.6%에서 동반되었으며, 중등도 이상의 뚜렷한 자율신경 기능이상도 10.8%에서 관찰되었다. 혈당 조절이 양호한 환

자에서도 자율신경계 합병증의 가능성은 배제할 수 없으며 연령 및 유병기간이 증가할수록 그 위험은 더욱 증가하였다. 소아 및 청소년기 당뇨병 환자에서 자율신경 기능검사시, 발살바 비와 심호흡시 심박수의 변화가 가장 유용한 검사 항목으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Unger RH, Foster DW. Diabetes mellitus. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, editors. Williams Textbook of Endocrinology, 9th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 1998:1024-6.
- 2) Weston PJ, Gill GV. Is undetected autonomic dysfunction responsible for sudden death in Type 1 diabetes mellitus? the 'dead in bed' syndrome revisited. Diabet Med 1999;16:626-31.
- 3) Rathmann W, Ziegler D, Jahnke M, Haastert B, Gries FA. Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy. Diabet Med 1993;10:820-4.
- 4) Karavanaki K, Baum JD. Prevalence of microvascular and neurologic abnormalities in a population of diabetic children. J Pediatr Endocrinol Metab 1999;12:411-22.
- 5) Donaghue KC, Bonney M, Simpson JM, Schwingshandl J, Fung AT, Howard NJ, et al. Autonomic and peripheral nerve function in adolescents with and without diabetes. Diabet Med 1993;10:664-71.
- 6) Young RJ, Macintyre CC, Martyn CN, Prescott RJ, Ewing DJ, Smith AF, et al. Progression of subclinical polyneuropathy in young patients with type 1 (insulin dependent) diabetes: associations with glycaemic control and microangiopathy(microvascular complications). Diabetologia 1986; 29:156-61.
- 7) Greene DA, De Jesus PV Jr, Winegrad AI. Effects of insulin and dietary myoinositol on impaired peripheral motor nerve conduction velocity in acute streptozotocin diabetes. J Clin Invest 1975;55:1326-36.
- 8) Yue DK, Hanwell MA, Satchell PM, Turtle JR. The effect of aldose reductase inhibition on motor nerve conduction velocity in diabetic rats. Diabetes 1982;31:789-94.
- 9) Lewin IG, O'Brian IA, Morgan MH, Corral RJ. Clinical and neurophysiological studies with the aldose reductase inhibitor, sorbinil, in symptomatic diabetic neuropathy. Diabetologia 1984; 26:445-8.
- 10) Fagius J, Brattberg A, Jameson S, Berne C. Limited benefit of treatment of diabetic polyneuropathy with an aldose reductase inhibitor: a 24-week controlled trial. Diabetologia 1985;28:323-9.
- 11) Ewing DJ, Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. Br Med J 1982;285:916-8.
- 12) Ewing DJ, Martin CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. Diabetes Care 1985;8:491-8.
- 13) Finegold D, Lattimer SA, Nolle S, Bernstein M, Greene DA. Polyol pathway activity and myo-inositol metabolism: a suggested relationship in the pathogenesis of diabetic neuropathy. Diabetes 1983;32:988-92.
- 14) Greene DA, Lattimer SA, Sima AA. Are disturbances of

- sorbitol, phosphoinositide, and $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase regulation involved in pathogenesis of diabetic neuropathy? *Diabetes* 1988;37:688-93.
- 15) Greene DA, Lattimer SA, Sima AA. Pathogenesis and prevention of diabetic neuropathy. *Diabetes Metab Rev* 1988;4: 201-21.
 - 16) Hosking DJ, Bennett T, Hampton JR. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes* 1978;27:1043-55.
 - 17) Sampson MJ, Wilson S, Karagiannis P, Edmonds M, Watkins PJ. Progression of diabetic autonomic neuropathy over a decade in insulin-dependent diabetics. *Q J Med* 1990;278: 635-46.
 - 18) Ringel RE, McLaughlin J, Charlew SA, McCarter RJ, Armour KA, Kramer WE. Cardiovascular reflex abnormalities in children and adolescents with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993;16:734-41.
 - 19) Massin M, Ernould C, Derkenne B, Lebrethon MC, Tall-sund M, Bourguignon JP, et al. Cardiac autonomic dysfunction in diabetic children. *Diabetes Care* 1999;22:1845-50.
 - 20) Donaghue KC, Fung AT, Fairchild JM, Howard NJ, Silink M. Prospective assessment of autonomic and peripheral nerve function in adolescents with diabetes. *Diabet Med* 1996;13:65-71.
 - 21) Neil HA, Thompson AV, John S, McCarthy ST, Mann JI. Diabetic autonomic neuropathy: the prevalence of impaired heart rate variability in a geographically defined population. *Diabet Med* 1989;6:20-4.
 - 22) O'Sullivan JJ, Conroy RM, MacDonald K, McKenna TJ, Maurer BJ. Silent ischemia in diabetic men with autonomic neuropathy. *Br Heart J* 1991;66:313-5.
 - 23) O'Brien IA, Corral RJ. Cardiovascular autonomic function testing: an automated method for measuring heart rate variation. *Diabet Med* 1985;2:143-4.
 - 24) American Diabetes Association. Autonomic nervous system testing. *Diabetes Care* 1992;3:1095-103.
 - 25) Ziegler D, Mayer P, Muhlen H, Gries FA. The natural history of somatosensory and autonomic nerve dysfunction in relation to glycaemic control during the first 5 years after diagnosis of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1991;34:822-9.
 - 26) Donaghue KC. Autonomic neuropathy: diagnosis and impact on health in adolescents with diabetes. *Horm Res* 1998;50: 33-7.
 - 27) May O, Arildsen H. Assessing cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes mellitus: how may tests to use? *J Diabetes Complications* 2000;14:7-12.
 - 28) Berglund B, Wajngot A, Freyschuss U, Milentiev G, Efendic S. Cardiovascular reflexes in short-term diabetics with normal physical working capacity. *Scand J Clin Lab Invest* 1980;40:749-53.