

만성 신부전증 환자의 중증 고혈당에 따른 의식변화 결핍에 대한 연구

한양대학교 의과대학 구리병원 내과, 전북대학교 의과대학 내과학교실*,
경희대학교 의과대학 내과학교실†

위형중 · 이창범 · 박성광* · 강성귀* · 임천규†
박은주 · 윤경택 · 한상웅 · 안유현 · 김호중

〈요 약〉

임상에서 혈액투석 중인 당뇨병성 만성 신부전증 환자는 고혈당 상태에서도 의식의 변화를 보이지 않는데, 중증의 고혈당 상태에서 의식변화에 영향을 주는 인자를 알아보고자 중증의 고혈당 상태인 당뇨병성 만성 신부전증 환자와 정상 신기능을 가진 비케톤성 고삼투압성 상태에 빠진 환자들을 비교하였다. 당뇨병성 만성 신부전증 환자군에서 의식변화는 나타나지 않았고, 정상 신기능을 가진 군에 비해 높은 혈당을 보인 반면, 교정 나트륨치와 실질 삼투압은 낮았다($p < 0.05$). 따라서, 삼투성 이뇨가 불가능한 만성 신부전증 환자의 중증 고혈당 상태에서 의식변화에 영향을 주는 인자는 혈당 증가 보다 교정 나트륨치와 혈청 실질 삼투압인 것으로 사료된다. 또한 이 환자군에서 24시간 동안 치료에 사용된 총 수액량, 인슐린량과 칼륨량은 의미 있게 적었다.

서 론

비케톤성 고삼투압성 혼수는 당뇨병환자에서 흔히 발생하는 급성 대사성 합병증이다. 당뇨병환자에서 이러한 혼수는 산성화나 케톤혈증 없이도 중증 고혈당 및 심한 탈수와 연관되어 발생한다^{1,3)}. 이러한 합병증은 특히 나이가 많은 인슐린 비의존형 당뇨병 환자에서 호발되며, 또한 임상양상은 당뇨병성 케톤산증에 비해 서서히 진행되며 혼수와 같은 중추신경계 증상 및 징후, 심한 탈수, 신기능 장애 등이 동반되어 높은 사망률을 보인다. 당뇨병의 치료에 인슐린이 사용되기 이전에는 혼수와 같은 신경계 증상이 많았지만 현재는 의식의 장애를 보이는 경우가 약 10% 정도로 감소되고 있다.

신부전은 인슐린 비의존형 당뇨병 환자의 주요 사망원인이며, 이환율의 주요원인이기도 하다. 이러한

신부전 환자에서의 당대사는 정상인과는 다른 특징을 갖고 있다. 즉, 신부전 환자의 50% 이상에서 내당능이 관찰되며, 공복시 고혈당이나 저혈당이 발생할 수 있고, 신부전이 진행되면서 인슐린 요구량이 감소하기도 한다⁹⁻¹²⁾. 신부전 환자에서도 비케톤성 고삼투압성 상태는 발생할 수 있는데, 임상에서 혈액 투석 중인 당뇨병성 만성 신부전증 환자는 진단기준치 이상의 고혈당 상태에서도 의식의 변화를 보이지 않는 경우가 많다¹⁾. 이에 저자 등은 중증의 고혈당 상태에서 의식 변화에 영향을 줄 수 있는 인자를 알아보고자, 중증의 고혈당 상태인 당뇨병성 만성 신부전증 환자들과 기존에는 정상 신기능이었으나 비케톤성 고삼투압성 상태에 빠진 환자들을 비교하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

대상은 최근 5년간 3개의 공동연구 대학병원(한양대학교 구리병원, 전북대학교, 경희대학교)에 내원한 환자로, 중증 고혈당 즉, 750mg/dL 이상의 혈당을 가진 당뇨병성 만성 신부전증 환자 10명으로, 이들의 평

* 이 논문은 1999년 대한신장학회 춘계학술대회에 발표되었음.

책임저자: 김호중 경기도 구리시 교문동 249-1
한양대학교 구리병원 내과

Tel: 031)560-2230, Fax: 031)553-7369

군 연령은 55.7±9.1세이고 모두 혈액투석 중이었고 남녀 각각 5명이었다. 대조군 또한 무작위 추출된 자료, 정상 신기능을 가진 비케톤성 고삼투압성 상태의 10명으로, 평균 연령은 43.1±25.3세였으며, 남녀 각각 5명이었다. 이 연구에서 대조군인 정상 신기능 당뇨병 환자의 기준은 퇴원시에 Creatinine을 기준으로 하였으며, 이 군에서도 입원 당시의 Creatinine은 최고 4.4까지 관찰되었다. 그러나 적절한 수액 요법 등으로 정상화되었다.

2. 방법

이 양군간에 초기의 혈당, 교정 나트륨치, 산출된 삼투압, 실질 삼투압의 차이와 함께 24시간 동안 치료에 사용된 총 수액량, 인슐린량, 칼륨량을 비교하였다. 교정 나트륨치는 1973년 Katz에 의해 제안된 방법으로 구하였다. 즉, 혈당이 100mg/dL이상 증가할 때마다 혈청 나트륨치는 1.6mEq/L씩 감소한다는 것으로 공식은 [(s-glucose-100)/100×1.6+s-Na]이다^{1,6)}. 산출된 삼투압은 Emmett and Narins 1977년에 제안된 공식에 따라 구하였으며 [2×s-Na+s-glucose/18+BUN/2.8]이다^{1,8)}. 세포 내외간에 수분의 이동을 유발하는 비투과성 용질에 의해 결정되는 계산된 실질 삼투압은 urea가 수시간 내에 세포내로 이동하여 단지 일시적인 삼투압을 나타내므로 제외하여 계산한 식 즉, [2×s-Na+s-glucose/18]으로 구하였다^{1,4)}.

3. 통계처리

양군간의 비교는 Mann-Whitney 비모수 검정법을 이용하였으며 유의 수준은 0.05 미만을 의미 있는 것으로 정의하였다.

결 과

양군간의 임상적 특성을 살펴보면 정상 신기능 환자와 당뇨병성 만성 신부전증 환자의 나이는 각각 51.1세와 54.7세이며 체중은 각각 51.7kg와 47.3kg로 통계학적 유의성은 없으며, 두 군에서 그 동안 치료받았던 약물도 정상 신기능 환자에서는 인슐린이 2명, 경구 혈당강화제 복용이 7명, 식이요법으로 치료한 경우도 1명이었던 반면, 당뇨병성 만성 신부전증 환자에서는 전부 인슐린으로 조절하고 있었다. 당뇨 유형기

간은 각각 10.5년과 21.6년으로 차이를 보였다. 이는 당뇨병 발생 10년 후에 만성신부전이 발생하는 것과 관련 지을 수 있겠다. 특히 유의해서 관찰해야 할 것은 의식 변화로, 정상 신기능 환자군과 만성 신부전증 환자군에서 각각 8/10(80%)과 0/10(0%)명이 관찰되어, 혈액 투석 중인 당뇨병성 만성 신부전증 환자군에서는 전혀 관찰되지 않았다. 반면, 정상 신기능 환자군에서의 의식 변화는 80%가 기면상태 이상이었으며 나머지 2명에서도 현훈 등을 호소하였다(Table 1).

양 군간의 혈당치는 정상 신기능 환자군은 평균 869.5±231.1mg/dL이었으며, 당뇨병성 만성 신부전증 환자군은 평균 998.9±202.9mg/dL으로 양 군 모두 심한 고혈당 상태였으며, 통계학적 의미는 없었으나 (p>0.05) 의식저하의 빈도가 낮았던 당뇨병성 만성 신부전증 환자군에서 평균치가 오히려 높게 나타났다 (Fig. 1). 그러나 양군의 혈청 나트륨치의 평균은 각각 134.8±6.8mEq/L와 123.8±3.9mEq/L (p>0.05)로 모두 높지 않았으나, 교정 나트륨치=[(혈당-100)/100×1.6+혈청 나트륨]의 평균은 각각 149.1±9.3

Table 1. Characteristics of Patients of Two Groups

	Normal renal function	CRF
No	10	10
Age	51.1±15.2	54.7±9.1
Bwt	51.7±8.1	47.3±9.9*
Duration of DM(yr)	10.5±8.5	21.6±19.2
Insulin/OHA	2/7	10/0
Neurological deficit	8(80%)	0(0%)

*p>0.05

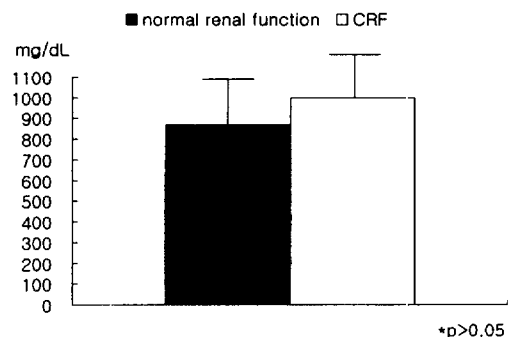


Fig. 1. Blood glucose level of severe hyperglycemic patients with normal renal function and CRF.

mEq/L와 $133.5 \pm 4.5 \text{ mEq/L}$ ($p < 0.05$)로 정상 신기능 환자군에서 높게 나타났다(Fig. 2). 산출된 삼투압[$= 2 \times \text{혈청 나트륨} + \text{혈당}/18 + \text{BUN}/2.8$]의 평균은 각각 335.1 ± 21.0 , $318.2 \pm 9.3 \text{ mosm/kg}$ ($p < 0.05$)이었고, 실질 삼투압[$= 2 \times \text{혈청 나트륨} + \text{혈당}/18$]의 평균은 각각 322.0 ± 23.3 , $299.2 \pm 11.4 \text{ mosm/kg}$ ($p < 0.05$)로 나타나

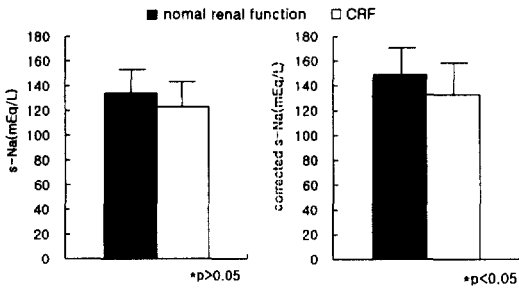


Fig. 2. Serum Na and corrected serum Na levels of severe hyperglycemic patients with normal renal function and CRF.

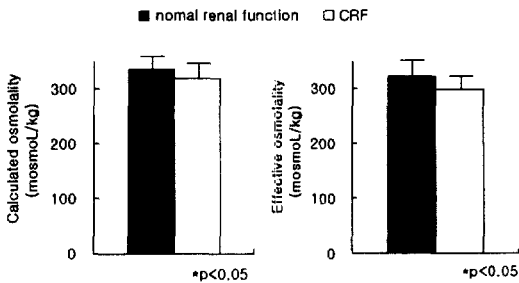


Fig. 3. Calculated osmolality and effective osmolality of severe hyperglycemic patients with normal renal function and CRF.

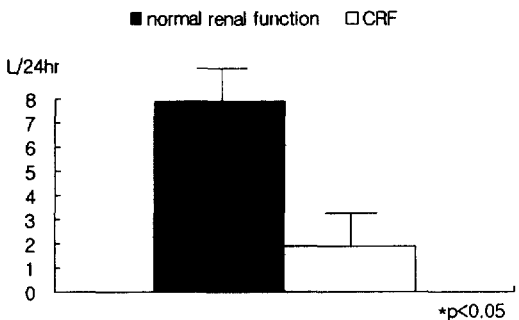


Fig. 4. The amount of fluid required for the treatment during 24hrs in severe hyperglycemic patients with normal renal function and CRF.

의식저하 빈도가 높았던 정상 신기능 환자군에서 높게 나타났다(Fig. 3). 의식변화가 없었던 정상 신기능 환자 2명의 교정 나트륨 농도는 각각 130, 137mEq/L이었으며, 실질 삼투압은 276, 290mosm/kg로 의식변화가 있었던 환자들에 비해 낮게 측정되었다.

또한 첫 24시간 동안 환자의 치료에 사용된 총 수액량은 정상 신기능 환자군과 당뇨병성 만성 신부전증 환자군에서 각각 $7,936.9 \pm 2,067.2 \text{ mL}$, $1,985.6 \pm 794.4 \text{ mL}$ ($p < 0.05$, Fig. 4)으로, 약 5,000mL 이상의 많은 수액이 정상 신기능 환자군에서 사용되었다. 그리고, 사용된 총 인슐린량은 각각 $85.1 \pm 34.6 \text{ U}$, $35.8 \pm 34.4 \text{ U}$ ($p < 0.05$, Fig. 5)로 당뇨병성 만성 신부전증 환자군에서 훨씬 적게 사용되었고, 치료에 사용된 총 potassium량은 각각 $171.7 \pm 75.2 \text{ mEq/L}$, $12.4 \pm 37.8 \text{ mEq/L}$ ($p < 0.05$)로 의미 있는 차이를 보여 주었다(Fig. 6).

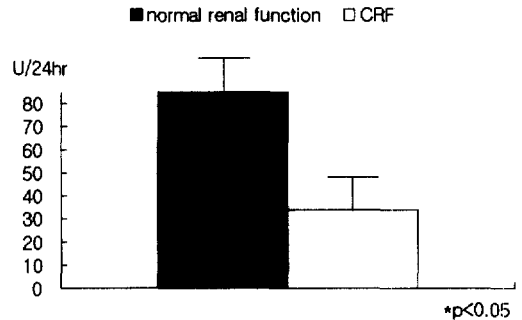


Fig. 5. The amount of insulin required for treatment during 24hrs in severe hyperglycemic patients with normal renal function and CRF.

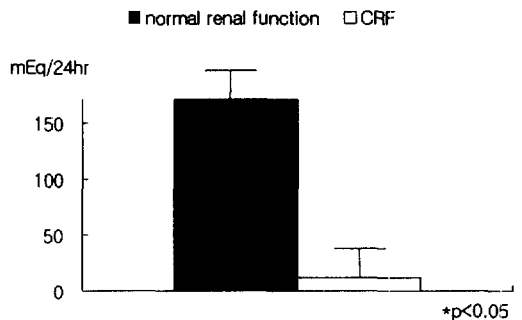


Fig. 6. The amount of K^+ required for treatment during 24hrs in severe hyperglycemic patients with normal renal function and CRF.

고 찰

1972년에 Arieff와 Carroll이 케톤혈증 없이 의식저하를 갖는 중증 고혈당 환자 33명을 보고하였다. 그들의 평균 혈당치는 1,166mg/dL, 평균 혈청 나트륨은 144mEq/L, 실질 삼투압은 353mosm/kg이었다. 당시 이들의 의식변화가 혈청 삼투압의 증가에 기인한다고 하였으며, 산출된 삼투압이 350mosm/kg 이상일 때 의식변화가 온다고 제시하였다. 1977년에는 Urea를 제외한 실질 삼투압이 320mosm/kg 이상일 때 의식변화가 온다고 제시한 바 있다³⁾.

이 연구에서도 의식저하가 있었던 정상 신기능 환자군에서 평균 혈당치와 실질 삼투압은 각각 998.9 mg/dL와 322.0mosm/kg로, 인용된 이전 연구결과와 대동소이하게 관찰되었다.

그러면 당뇨병성 만성 신부전증 환자에서 중증 고혈당에도 불구하고 의식저하 빈도가 낮았던 이유는 무엇일까? 이는 두 군의 결과에서 분명해진다.

즉, 의식저하 빈도가 높았던 정상 신기능 당뇨병 환자에서 현저하게 교정 나트륨, 산출된 삼투압, 실질 삼투압이 높은 것으로 보아 이것으로 의식변화의 빈도 차이를 설명할 수 있을 것 같다. 혈청 나트륨 치는 통계학적 의미는 없지만 정상 신기능 환자군에서 높았고 혈당치에 따라 교정한 나트륨치도 의미 있게 높았다. 그렇다면 왜 만성 신부전증 환자가 중증 고혈당 상태에서 교정 나트륨, 산출된 삼투압, 실질 삼투압이 낮은가? 이는 삼투성 이뇨가 없는 데에서 원인을 찾을 수 있을 것 같다^{1, 2)}. 혈액 투석 중인 당뇨병성 만성 신부전증 환자에서는 삼투성 이뇨가 감소되어 있거나 전혀 없다.

결과적으로 고혈당에 의해 유발된 세포내 수분의 세포의 공간으로의 이동과 삼투성 이뇨로 수분의 신장으로 배설이 함께 일어나지는 않는다. 따라서 희석된 저나트륨 혈증이 나타나게 된다. 반면, 경한 신부전 환자에서는 삼투성 이뇨가 정상 보다는 적지만 발생하게 된다. 삼투성 이뇨의 정도에 따라서 중증 고혈당을 갖는 환자는 낮거나 정상이거나 심지어 약간 증가된 혈중 나트륨치를 갖게 된다. 저나트륨증을 유발할 수 있다고 생각되어지는 다른 인자들은 환자들이 먹고 있는 이뇨제 등으로, 이는 원치 않는 저나트륨증을 유발할 수 있다. 게다가 갈증이나 또 다른 요인에

의한 수분섭취 증가 등이 혈중 나트륨치를 감소시킬 수도 있다. 당뇨병성 만성 신부전증 환자에서 혈청 저나트륨치의 원인과 무관하게 중요한 것은 모든 환자들에게서 중증 고혈당 상태에도 불구하고, 신경학적 증상이나 징후가 없었다는 것이다. 이들 환자에서 고혈당이 갑자기 발생한 것이 아니었기 때문에 혈중에 당이 뇌세포내로 부분적으로 들어갈 충분한 시간이 있었을 것이며, 또한 뇌세포가 그들의 용적을 유지하기 위해서 idiogenic osmoles와 전해질을 축적할 만한 충분한 시간을 갖고 있게 된다. 이러한 삼투성 내용물의 빠르지 않은 보상성 증가의 결과로 뇌세포에 탈수를 유발하는 고나트륨증에도 불구하고 뇌부종이 유발되지 않는 이유이다. 이러한 점에서 고혈당과 고삼투압성이 중요한 급성 임상상황에서 뇌기능 장애를 유발하는데 고나트륨증이 고혈당 보다 더 중요한 것으로 생각된다²⁾.

우리 결과의 또 다른 차이는 치료에서 현저하게 나타나는 인슐린량, 수액량, potassium량에서 나타난다. 여기에서 수액량과 potassium량의 차이는 역시 삼투성 이뇨로 설명할 수 있겠으나 인슐린량의 차이는 설명이 간단하지는 않다. 이는 삼투성 이뇨, 인슐린 저항성 등이 관여되어 있을 것으로 보인다. 신경학적 증상을 보이지 않는 고혈당 환자에서 고혈당과 저나트륨은 공격적인 치료를 필요치 않는다. 따라서 인슐린은 급작스런 고혈당과 저나트륨 혈증의 교정이 일어나지 않도록 현명하게 사용되어야 한다. 고혈당의 완만한 교정은 수분의 세포의 공간에서 세포내로의 점차적인 이동과, 저나트륨치 혈증의 점차적 교정을 유발한다. 반면에 고혈당의 빠른 교정은 뇌부종의 위험과 세포의 수분의 고갈을 야기한다. 따라서 탈수의 임상징후가 없는 경우에는 정맥내 수액의 과도한 투여는 필요하지 않는다고 믿는다.

그러나, 탈수는 때때로 고혈당이 교정된 이후에야 분명해지는 경우가 있는데, 이 탈수는 고혈당이 완화되면서 세포의 수분이 세포내로 이동하면서 생기는 것이다. 따라서 세포의 수분의 삼투압을 떨어뜨린다. 그런 상황에서는 생리식염수의 투여가 바람직하다.

이 연구에서 치료의 기준을 24시간으로 정한 이유는 다음과 같다.

당뇨병성 케톤산증에서 치료기준은 명확하게 있다. 즉, pH와 Anion gap이다. 그러나 비케톤성 고삼투압성 상태의 치료기준은 무엇일까? 이에 대한 기준은

아직 없다. 단지 탈수와 신경학적 증상의 회복, 혈당의 정상화 등으로 기준을 잡는다. 본 연구에서는 24시간이면 이들이 정상화되어, 24시간을 치료의 기준으로 삼았다.

결론적으로, 중증 고혈당 환자에서 삼투성 이뇨에 의해 유발된 고나트륨 혈증의 결과로 비케톤성 고삼투압성 상태를 갖는 환자에서는 뇌 탈수가 일어나게 되어 신경학적 이상이 발생한다. 대조적으로, 고혈당과 저나트륨 혈증을 갖는 만성 신부전증 환자에서의 정상 신경기능의 유지는 고나트륨 혈증에 의한 뇌세포 기능저하가 없는 것으로 설명할 수 있을 것이다. 따라서, 중증의 고혈당 환자에서 의식변화에 영향을 주는 중요 인자는 혈당 증가 보다 교정 나트륨치와 혈청 삼투압인 것으로 사료되며, 만성 신부전증 환자의 중증 고혈당의 치료시에는 정상 신기능 비케톤성 고삼투압성 상태와는 다른 치료지침이 세워져야 하겠다.

= Abstract =

Study for the Lack of Mental Changes to Severe Hyperglycemia in Diabetic Patients with Renal Failure

Hyung-Jung Wi, M.D., Chang-Bum Lee, M.D.
Sung-Kwang Park, M.D.*

Sung-Kyew Kang, M.D.*, Chun-Gyu Lim, M.D.†
Kyung-Taek Yun, M.D., Eun-Joo Park, M.D.
Sang-Woong Han, M.D., You-Hern Ahn, M.D.
and Ho-Jung Kim, M.D.

Departments of Internal Medicine,
Hanyang University Kuri Hospital,
Chonbuk National University*,
Kyunghee University†, Korea

In diabetic patients who were being treated with hemodialysis, coma and other neurological deficits did not occur in spite of extremely elevated serum glucose levels. In this report, we compared diabetic patients with renal failure in severe hyperglycemia with nonketotic hyperosmolar coma patients with normal renal function to know what affect mental changes. Mental changes were not present in diabetic patients with renal failure. These patients with renal failure showed more severe hyperglycemia, but corrected serum sodium concentration and calculated effective serum osmolality were low. So it is suggested that corrected serum sodium concentration and effective

serum osmolality are more important factor affecting mental changes than high blood glucose levels in diabetic patients with renal failure, due to absence of osmotic diuresis.

Key Words : Hyperglycemia, Mental changes, Renal failure, Osmotic diuresis

참 고 문 헌

- 1) Al-Kudsi RR, Daugirdas JT, Ing TS, Kheirbex AO, Popli S, Hano JE and Gandhi VC : Extreme hyperglycemia in dialysis patients. *Clinical Nephrology*, Vol. 17, No. 5, 1982
- 2) Popli S, Leehey DJ, Daugirdas JT, Bansal VK, Ho DS, Hano JE, Ing TS : Asymptomatic, nonketotic, severe hyperglycemia with hyponatremia. *Arch Intern Med*, Vol. 150-9, 1990
- 3) Arieff AI, Carroll HJ : Nonketotic hyperosmolar coma with hyperglycemia : Clinical features, pathophysiology, renal function, acid-base balance, plasma-cerebrospinal fluid equilibria and the effects of therapy in 37 cases. *Medicine* 51, 73, 1972
- 4) Arieff AI, Guisado R, Lazarowitz VC : Pathophysiology of hyperosmolar states. In disturbances in body fluid osmolality, edited by Andreoli TE, Grantham JJ, Rector FC Jr, American Physiological Society, Bethesda, 1977, p227
- 5) Carroll HJ, Oh MS : Water, Electrolyte, and Acid-Base Metabolism, J. B. Lippincott Company, Philadelphia, 1978
- 6) Katz MA : Hyperglycemia-induced hyponatremia—calculation of expected serum sodium depression. *New Engl. J Med* 289, 843, 1973
- 7) Robin AP, Ing TS, Lancaster GA, Soung LS, Sparagana M, Geis WP, Hano JE : Hyperglycemia-induced hyponatremia. *A fresh look Clin Chem* 25, 496, 1979
- 8) Emmett M, Narins RG : Clinical use of the anion gap. *Medicine* 56, 38, 1977
- 9) Jurgen F, Peter S, and Wolfgang G : Carbohydrate metabolism in renal failure. *The American Journal of Clinical Nutrition* 3, September 1978
- 10) Robert HKM, Ralph AD : Glucose and Insulin Metabolism in Uremia. *Nephron* 61, 1992
- 11) Janet AA and Irwin K : Diabetic Management in Patients with Renal Failure. *Diabetes Care*, Vol. 4, No. 3, 1981
- 12) Sheldon R and Alan JG : Abnormal Carbohydrate Metabolism in Chronic Renal Failure. *J Clin Invest*, 1978