

# 당뇨병 유병기간에 따른 당뇨병 환자의 심혈관 위험 인자: 국민건강영양조사 6기 자료 이용

## Cardiovascular Risk Factors in Diabetic Patients according Duration of Diabetes Mellitus: The Sixth Korea National Health and Nutrition Examination Survey

김희성

단국대학교 의과대학 제일병원 진단검사의학과

Hee Sung Kim(praylake7@gmail.com)

### 요약

당뇨병 유병기간에 따른 심혈관 질환의 혈청학적, 합병증의 양상을 국민건강영양조사 6기(2013-2015)의 모든 가용 데이터를 사용하여 당뇨병 환자의 치료뿐 아니라 향후 관리에 대한 정보를 제공함에 목적을 두고 있다. 국민건강영양조사는 건강 설문, 검진, 영양조사로 이루어져 있으며, 18~80세 미만으로 나이를 제한하였고, 당뇨병 유병기간을 응답한 1,316명을 조사 대상으로 하였다. 당뇨병 유병기간에 따라 0-5, 6-10, 11-15, 16-20, 20년 이상으로 구분하였다. 당뇨병 유병기간이 길어질수록 나이는 많아지고, BMI는 낮고, 흡연자의 비율은 떨어지며, HbA1c는 상승하고 사구체 여과율은 낮아졌다. 총 콜레스테롤, LDL-C, 중성지방 수치는 낮고, HDL-C 수치는 비슷하였다. 인슐린 및 경구용 항고혈당제제를 치료 받는 환자의 비율은 증가하였다. 당뇨병 기간이 길수록 혈당 조절이 악화되었고, 미세혈관 및 대혈관합병증의 위험도는 상승하였다. 이러한 합병증을 예방하기 위해 집중적인 치료와 모니터링으로 위험요인을 통제해야 할 것이다.

■ 중심어 : | 당뇨병 합병증 | 심혈관질환 위험인자 | 당뇨병유병기간 |

### Abstract

The purpose of this study was to provide information on the treatment and management of diabetic patients using all the available data of the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES, 2013-2015) on the serological and complication patterns of cardiovascular disease (CVD) according to the duration of diabetes mellitus (DM). KNHANES consists of health questionnaires, screenings, and nutrition surveys. The study subjects were 1,316 persons who were aged between 18 and 80 years and who answered the duration of DM. DM was classified as 0-5, 6-10, 11-15, 16-20, and over 20 years according to duration of DM. The longer the duration of DM, the older the BMI, the lower the smoker, the higher the HbA1c and the lower the glomerular filtration rate. Total cholesterol, LDL-C and triglyceride levels were low and HDL-C levels were similar. The proportion of patients receiving insulin and oral hypoglycemic agents increased. The longer the duration of DM, the worse blood glucose control and the increased risk of microvascular and macrovascular complications. To prevent these complications, intensive care and monitoring should be used to control the risk factors.

■ keyword : | Diabetes Complication | Cardiovascular Risk Factors | Diabetes Mellitus Duration |

## I. 서론

당뇨병은 서구 여러 나라와 아시아에서 최근 유병률이 증가하면서 경제, 사회, 보건학적으로 문제가 되고 있다. 한국은 점차 서구화된 생활양식으로 인해 지속적으로 비만율이 높아지면서 당뇨병이 증가하고 있어, 결과적으로 당뇨병 관련 이환율이 증가되어 사회 경제적 부담이 된다[1]. 만성적인 당뇨병 합병증에는 크고 작은 혈관 손상이 포함된다[2]. 관상동맥질환, 뇌졸중, 말초동맥질환 및 심근병증과 같은 다양한 심혈관 관련 합병증이 있으며 사망에 이르게 한다[3]. 심혈관 질환 발병의 상대위험도는 일반인과 비교하여 당뇨병 환자의 경우 2배 높았으며 심혈관 질환은 시간이 지남에 따라 감소하지만 사망률은 유의하게 증가하였다[4]. 당뇨병 조절 실패 및 합병증 조사는 효과적인 당뇨병 조절 및 관리에 있어 가장 기본적인 자료이다. 합병증에 대한 연구는 한국뿐 아니라 다른 나라에서도 정부차원에서 이루어지고 있으며[5], 국내에서는 국민건강영양조사가 1기에서 6기까지 진행되고 있다. 일반적인 진료를 받고 있는 제2형 당뇨병 환자에서 수반되는 심혈관 질환의 빈도를 검색하고 이 환자들의 관리 기준을 설명하기 위해 심부전, 일시적인 뇌허혈, 뇌졸중 또는 동맥경화, 말초혈관경화증을 포함한 심근경색, 허혈성 심장질환의 진단을 위해 환자 데이터를 분류했다. 또한 심방 세동, 고혈압, 알부민 뇨, 당뇨망막병증, 인구 통계학적 데이터, 혈당상태, 신장 기능, 지질상태 및 혈압 등의 자료를 현재 치료에 대한 정보와 함께 기록하였다. 이전의 연구에서는 현재 시점의 현상에 국한하여 연구의 초점을 맞추고 있다면 본 연구는 유병기간별 특성과 변화 양상을 제시하고 있다. 국민건강영양조사 6기(2013-2015)의 모든 가용 데이터를 사용하여 만성질환인 당뇨병 유병기간에 따라 심혈관 질환의 혈청학적, 합병증의 양상이 어떻게 변화되는지 살펴봄으로써 당뇨병 환자의 치료 뿐 아니라 향후 당뇨병 관리에 대한 정보를 제공함에 목적을 두고 있다.

## II. 재료 및 방법

### 1. 원시자료

본 연구는 제6기 국민건강영양조사(2013~2015년)의 원시데이터 자료를 이용하였다[6]. 국민건강영양조사는 대한민국 국민전체를 모집단으로 하는 순환표본조사(rolling sampling survey)이자 전국 규모의 횡단적 연구(cross-sectional study)이다. 표본추출방법은 조사구, 가구를 1,2차 추출단위로 하는 2단계 층화집락표본추출방법을 사용하였고, 제6기의 경우 시·도·동·읍면, 주택유형(일반주택, 아파트)을 기준으로 추출틀을 층화하고, 주거면적 비율, 가구주 학력 비율 등을 내재적 층화 기준으로 사용하였다. 인구통계특성, 생활양식 및 건강정보(나이, 성별, 가구소득, 교육수준, 흡연상태, 음주, 신체 활동, 자기인식 스트레스수준 및 당뇨병 관리상태)는 자체 보고된 설문지를 통해 수집되었다. 2013년~2015년까지 조사대상자는 29,321명이며, 건강 설문조사, 검진조사, 영양조사 중 1개 이상 조사부문에 참여자는 22,948명, 참여율은 78.3%였다. 샘플링 확률을 나타내는 샘플링 가중치를 각 참가자에게 할당하여 전체 한국 인구를 반영한 결과를 얻을 수 있는데, 국민건강영양조사에서 제시한 가중치를 적용하면 49,965,390명으로 추정할 수 있다. 18세 이상 80세 미만으로 나이를(n=17,537) 제한하였다. 당뇨병군 대상자는 1,874명이었고, 당뇨병 유병기간을 적용하면 총 1,316명(남성 650명, 여성 666명)을 조사 대상으로 하였다.

### 2. 당뇨병과 관련질환의 기준

당뇨병군 대상자는 대한당뇨병학회에서 제시한 2015년 당뇨병 진료지침을 기준으로 공복혈당 126 mg/dL 이상이거나, 의사진단을 받았거나 혈당강하제를 복용하거나, 인슐린주사를 투여 받고 있는 사람인 경우로 분류하였다[7]. 본 연구에서는 당뇨병 유병기간에 따라 0-5년, 6-10년, 11-15년, 16-20년, 20년 이상으로 구분하였다. 고혈당은 공복 혈당 126 mg/dL 이상으로 정의되었다. 고혈압은 수축기 혈압이 140 mmHg 이상, 이완기 혈압이 90 mmHg 이상, 항고혈압제 사용 또는 의사의 고혈압 진단으로 정의되었다[8]. 고콜레스테롤혈증은 공복 시 총콜레스테롤 240 mg/dL 이상 또는 콜레스테롤 약을 복용하는 자를 의미하고[9], 고중성지방혈증은 12시간 이상 공복 시 중성지방 200 mg/dL 이상으로

정의하며, 저HDL-C혈증은 8시간이상 공복자 중 HDL-C이 40mg/dL 미만인 자를 가리키며, 이를 이상지질혈증이라 한다.

### 3. 인구통계학과 인체측정법

국민건강영양조사에서 제시한 방법에 따라 설문 및 조사를 진행하였다. 흡연상태는 전혀 흡연을 하지 않은 자, 과거 흡연자, 현재 흡연자로 구분하였다. 인체측정 데이터 및 혈액 생체 표지자는 숙련된 의료진이 건강검진을 통해 평가했다. 몸무게와 신장은 신발이 없는 가벼운 옷차림에서 측정되었으며, 체질량 지수(body mass index, BMI)는 체중(킬로그램)을 신장 제곱(미터)으로 나눈 값으로 계산되었다. BMI 값은 정상 18.5-25 kg/m<sup>2</sup>, 저체중 18.5 kg/m<sup>2</sup> 미만, 과체중 25 kg/m<sup>2</sup> 이상, 비만 30 kg/m<sup>2</sup> 이상으로 판단하며 이는 아시아 인구에 대한 세계 보건기구의 기준에 따라 정의되었다[10]. 혈액샘플은 밤새 단식을 한 후에 항혈정맥에서 채취되었다. 추정 사구체 여과율(estimated glomerular filtration rate, eGFR)은 MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)법을 이용하여 측정하였다: eGFR (ml/min/1.73m<sup>2</sup>) = 175 x SCr (mg/dl)<sup>-1.154</sup> x Age<sup>-0.203</sup> x 0.742 (if female) [11]. 미세 알부민뇨는 30 ug/mL 이상을 양성으로 하였다. Proteinuria는 요시험봉을 이용한 반정량 검사로 측정되었으며 10 mg/dL를 기준으로 음성 및 양성으로 보고하였다.

### 4. 데이터의 통계분석

본 연구에 사용된 모든 통계처리는 SPSS 23.0 (IBM, Armonk, NY, USA) 통계 프로그램을 사용하였다. 기본 심혈관 위험인자의 차이를 알아보기 위해 평균과 표준 편차를 사용하였으며, 당뇨병과 각 위험인자의 평균을 비교하기 위해 t-student test, Mann-Whitney U 테스트 및 일원 분산 분석을 수행하였다. 범주형 변수 간의 연관성을 평가하기 위해 카이제곱 테스트를 사용하였다. 당뇨병 발병 유무에 따른 변수들의 교차비(odds ratio, OR)와 95% 신뢰도(confidence interval, CI)를 구하기 위하여 다항 로지스틱 회귀분석을 이용하였다. 통계적인 유의성 검증은 유의수준 P<0.05를 기준으로 하였다.

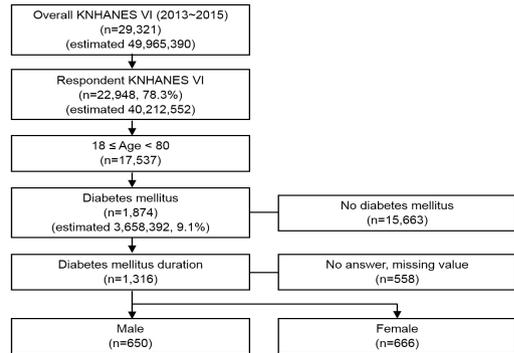


그림 1. 자료선택의 흐름도. 국민건강영양조사 6기

### III. 결과

국민건강영양조사에 응답한 총 22,948명 중 당뇨병 유병기간을 응답한 1,316명(여성 666명, 남성 650명)의 자료를 사용하였다. 당뇨병 기간에 따른 심혈관 위험 인자의 특성을 [표 1]에 정리하였다. 당뇨병 유병기간이 길어질수록 나이는 많아지고, BMI는 낮고, 흡연자의 비율은 떨어지며, HbA1c는 상승하고 사구체 여과율은 낮아졌다. 수축기 혈압은 높고 이완기 혈압은 낮았으며 혈중 지질과 관련하여 총 콜레스테롤, LDL-C, 중성 지방 수치는 낮고, HDL-C 수치는 비슷하였다. 인슐린 및 경구용 항고혈당제제를 치료 받는 환자의 비율은 유병기간에 따라 증가하였다.

당뇨병 유병기간에 따른 심혈관 위험 인자 및 혈당 조절의 회귀분석을 [표 2]에 정리하였다. 당뇨병 유병기간인 0-5년을 기준으로 회귀분석을 진행하였고, 6-10년, 11-15년, 16-20년에서는 eGFR의 위험성이 상대적으로 높았고, 20년 이상에서는 BMI의 상대 위험성이 높았다. 심혈관 위험인자들의 빈도 특성을 [그림 2]에서 선형 그래프로 나타냈다. BMI는 유병기간이 길수록 낮은 빈도를 보였고, eGFR의 빈도는 상승하였다. 당뇨병의 지속기간에 따라 미세혈관합병증의 미세알부민뇨의 검출 비율이 지속적으로 증가하고 있으며, 단백뇨, 신부전은 16년 이후부터 유의하게 증가하는 경향을 보이고, 그 내용은 [표 3]과 같다. 또한, 대혈관 합병증의 심혈관 질환 군은 지속적으로 비율이 증가하지만 심혈관질환 군이 아닌 군은 비율이 감소하였다.

표 1. 당뇨병 유병기간에 따른 심혈관 위험 인자 특성

	Duration of diabetes mellitus (years), n=1,316					P-value
	0-5	6-10	11-15	16-20	>20	
N	554	333	179	120	130	
Age (years)	61.9 ± 11.1	63.8 ± 10.4	64.7 ± 9.6	67.5 ± 7.8	68.6 ± 8.1	<0.001
Gender						
Female	274 (49.5%)	183 (55.0%)	90 (50.3%)	62 (51.7%)	57 (43.8%)	
Male	280 (50.5%)	150 (45.0%)	89 (49.7%)	58 (48.3%)	73 (56.2%)	<0.001
Body mass index (Kg/m <sup>2</sup> )	25.6 ± 3.7	24.7 ± 3.2	25.0 ± 3.4	24.0 ± 2.8	23.9 ± 3.1	<0.001
Smoking Status						
Never smoker	277 (50.0%)	195 (58.6%)	95 (53.1%)	69 (57.5%)	66 (50.8%)	<0.001
Past smoker	149 (26.9%)	71 (21.3%)	47 (26.3%)	25 (20.8%)	40 (30.8%)	
Current smoker	113 (20.4%)	59 (17.7%)	34 (19.0%)	22 (18.3%)	21 (16.2%)	
FBS (mg/dL)	134.7 ± 43.3	139.3 ± 43.4	146.5 ± 44.6	148.1 ± 50.6	138.8 ± 45.9	0.007
Blood Creatinine (mg/dL)	0.87 ± 0.26	0.92 ± 0.99	0.93 ± 0.36	1.03 ± 0.92	1.10 ± 0.90	<0.001
eGFR (MDRD) (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	83.4 ± 19.4	81.5 ± 19.2	77.8 ± 21.0	73.9 ± 19.7	71.6 ± 21.5	<0.001
eGFR <30	2 (0.4%)	3 (0.9%)	2 (1.1%)	2 (1.7%)	4 (3.1%)	
eGFR 30-45	15 (2.7%)	5 (1.5%)	4 (2.2%)	6 (5.0%)	7 (5.4%)	
eGFR 45-60	37 (6.7%)	26 (7.8%)	26 (14.5%)	16 (13.3%)	17 (13.1%)	
eGFR >60	454 (81.9%)	271 (81.4%)	129 (72.1%)	80 (66.7%)	77 (59.2%)	
Microalbuminuria (ug/mL)	58.1 ± 315.2	44.3 ± 110.0	136.8 ± 581.6	157.9 ± 446.6	76.3 ± 168.5	<0.001
HbA1c (%)	7.1 ± 1.3	7.5 ± 1.4	7.6 ± 1.3	7.7 ± 1.4	7.7 ± 1.5	<0.001
SBP (mmHg)	125.0 ± 16.7	125.5 ± 17.5	129.5 ± 18.5	130.8 ± 20.8	124.4 ± 15.7	<0.001
DBP (mmHg)	74.9 ± 10.6	73.4 ± 10.1	73.1 ± 10.3	69.7 ± 8.8	67.6 ± 9.3	0.005
Total Cholesterol (mg/dL)	176.9 ± 38.6	177.0 ± 42.2	177.8 ± 42.2	172.4 ± 31.0	166.2 ± 37.8	<0.001
HDL-Cholesterol (mg/dL)	45.4 ± 11.1	45.8 ± 10.3	45.4 ± 11.8	44.5 ± 9.4	45.6 ± 11.4	<0.001
LDL-Cholesterol (mg/dL)	102.2 ± 34.2	101.2 ± 34.3	107.7 ± 39.3	96.1 ± 27.8	94.9 ± 28.6	<0.001
Triglyceride (mg/dL)	171.9 ± 126.8	174.5 ± 184.6	166.9 ± 114.9	148.4 ± 78.4	143.8 ± 86.0	<0.001
Treatment						
Insulin	15 (2.7%)	22 (6.6%)	24 (13.4%)	24 (20.0%)	41 (31.5%)	<0.001
Oral hypoglycemic agent	471 (85.0%)	303 (91.0%)	164 (91.6%)	107 (89.2%)	117 (90.0%)	<0.001
Diet and exercise	5 (0.9%)	1 (0.3%)	1 (0.6%)	3 (2.5%)	3 (2.3%)	<0.001

Value are mean ± standard deviation. BMI, body mass index; eGFR, estimated glomerular filtration rate; MDRD, modification of diet in renal disease; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; TC, total cholesterol.

표 2. 당뇨병 유병기간에 따른 심혈관 위험인자들의 위험도

	Duration of diabetes mellitus (years)					P-value
	0-5	6-10	11-15	16-20	>20	
	OR	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)	
HbA1c >7%	1	0.57 (0.37-0.86)	0.33 (0.20-0.55)	0.39 (0.20-0.76)	0.35 (0.18-0.67)	<0.001
BP >140/90 mmHg	1	0.99 (0.60-1.66)	0.80 (0.45-1.41)	1.18 (0.52-2.68)	0.89 (0.41-1.93)	0.548
LDL >130 mg/dL	1	0.96 (0.55-1.69)	0.84 (0.45-1.56)	1.35 (0.53-3.46)	2.32 (0.77-6.95)	0.406
BMI >25 Kg/m <sup>2</sup>	1	1.18 (0.78-1.80)	1.38 (0.85-2.25)	2.44 (1.24-4.81)	4.04 (1.95-8.37)	<0.001
eGFR <60 ml/min/1.73m <sup>2</sup>	1	1.88 (0.93-3.80)	3.52 (1.73-7.18)	4.35 (1.85-10.21)	3.65 (1.51-8.81)	<0.001
Current smoker	1	1.30 (0.85-1.97)	0.89 (0.55-1.46)	1.54 (0.80-2.97)	0.98 (0.52-1.86)	0.109

OR, odd ratio; CI, confidence interval; BP, blood pressure; LDL, low density lipoprotein

표 3. 당뇨병 유병기간에 따른 합병증의 빈도특성

	Duration of diabetes mellitus (years)					P-value
	0-5	6-10	11-15	16-20	>20	
Microvascular complications (%)						
Microalbuminuria	87 (15,7%)	55 (16,5%)	37 (20,7%)	27 (22,5%)	25 (19,2%)	<0,001
Proteinuria	61 (11,0%)	37 (11,1%)	20 (11,2%)	19 (15,8%)	20 (15,4%)	<0,001
Kidney failure	8 (1,4%)	4 (1,2%)	3 (1,7%)	4 (3,3%)	6 (4,6%)	<0,001
Macrovascular complications (%)						
CVD (Below total)	68 (12,3%)	55 (16,5%)	35 (19,6%)	25 (20,8%)	29 (22,3%)	<0,001
Stroke	36 (6,5%)	29 (8,7%)	19 (10,6%)	16 (13,3%)	17 (13,1%)	<0,001
AMI	37 (6,7%)	31 (9,3%)	21 (11,7%)	12 (10,0%)	16 (12,3%)	<0,001
Angina pectoris	22 (4,0%)	18 (5,4%)	10 (5,6%)	8 (6,7%)	10 (7,7%)	<0,001
Without CVD	476 (85,9%)	275 (82,6%)	141 (78,8%)	89 (74,2%)	99 (76,2%)	<0,001

Value are n(%). CVD, cardiovascular disease; AMI, acute myocardial infarction.

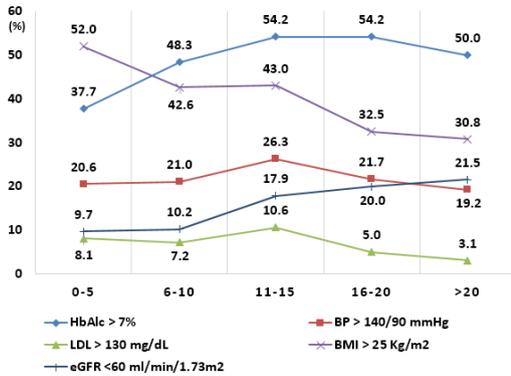


그림 2. 당뇨병 유병기간에 따른 심혈관 위험 인자들의 빈도 특성(%)

#### IV. 토의 및 제언

본 연구는 성인들을 대상으로 당뇨병 유병기간을 조사하기 위해 18세 이상 80세 미만으로 나이를 구분하였고, 이를 기준으로 가중치를 부여했을 때 당뇨병 유병율은 9.1%였다. 국가통계포털에서 공개한 자료에서는 30세 이상 당뇨병 유병율이 2013년 11.0%, 2014년 10.1%, 2015년 9.5%로 3년 평균은 10.2%였다[12]. 국가통계포털 자료와 유병율을 비교하기 위해 본 연구 자료를 30세 이상으로 수정 적용하면 유병율은 9.0%이었다(2013- 2015). 따라서 본 연구는 국가통계포털의 당뇨병 유병율과 거의 일치하여 대한민국 당뇨병 환자에 대

한 대표성을 가진다 할 수 있다. 만성질환인 당뇨병 환자의 혈당 조절과 심혈관 질환의 혈청학적 인자, 미세혈관 및 대혈관 합병증이 장기간 질병 지속 시간에 따라 어떤 양상으로 변화되는지에 대한 정보를 제공하는 연구는 희소하기에 본 연구는 유병기간에 따른 위험도를 제공함에 목적이 있다.

당뇨병이 진행될수록 혈당 조절이 지속적으로 악화된다. HbA1c는 당뇨병 유병기간 5년 미만 7.1%에서 20년 이상 7.7%, FBS는 5년 미만 134.7 mg/dL에서 16-20년 148.1 mg/dL로 상승하여 혈당 조절은 지속적으로 악화되었다. 또한, 본 연구에서 당뇨병 지속 시간이 길어짐에 따라 인슐린 및 경구용 항고혈당제와 병용 요법의 비율이 증가하였다. Lajara 등의 연구에 따르면, 비율이 증가함에도 불구하고 췌장 β세포의 기능이 점진적으로 상실되어 혈당 조절이 악화되었다[13]. 충분한 양의 인슐린을 방출하는 췌장 β세포의 감소는 고혈당을 악화시키고, 당을 낮추기 위해 내부에서 분비되는 인슐린이나 외부에서 투입되는 인슐린을 통해 당을 유지하는 것이 요구된다. 오래 지속된 당뇨병에서 β세포의 기능저하 외에도, 췌장 α세포는 식후의 글루카곤 양을 증가시키고, 간장을 자극함으로써 간장 내 포도당 생성을 촉진시킨다. β세포와 α세포간의 상호 촉분비 조절의 불균형과 항상성의 불균형은 혈당을 감소시키기 위한 치료 노력을 더욱 악화시킨다[14]. 인슐린의 장기 사용은 심각한 허혈성심장질환 위험 발생을 높여 사

망울과 관련이 있다고 알려져 있다[15][16].

본 연구에서 당뇨병의 유병기간에 따라, 미세혈관합 병증인 신부전의 위험성이 상승하였다. Patney 등의 연구에 따르면 고혈압이 당뇨병성 신증의 발달과 밀접하게 관련되어 있으며[17], Hahr 등의 연구에서는 당뇨병성 신장병은 당뇨병 환자의 20-40%에서 발생하며, 당뇨병성 신장질환의 발병을 지연시키거나 예방하는데 필수적인 것은 혈당 조절이라 하였다[18]. 혈압 조절과 관련된 요인을 분석한 결과, Orozco-Beltran 등의 연구에서 혈압은 HbA1c, LDL-C, 허리둘레 또는 미세알부민뇨와 같은 기타 심혈관 위험인자의 잘못된 조절과 관련되어 있음이 밝혀졌다[19]. 당뇨병성 신증을 통해 신장 세포는 고혈당증에 의해 자극을 받아 체액매개체, 시토키인, 성장인자를 생산하여, 세포 외 기질의 콜라겐 침착 증가, 사구체 기저막의 투과성 증가 등의 구조적 변화를 일으킴으로써 여과 압력을 증가시키고, 결국 레닌-안지오텐신계의 보상적 활성화로 미세알부민 혈증을 일으킨다[20][21]. UKPDS에서 제2형 당뇨병 환자의 미세알부민뇨 발생률은 연간 2 %이고, 진단 후 10 년 동안의 유병률은 25%였다[22]. 본 연구에서 미세알부민뇨 발생률은 유병기간 6-10년 16.5%, 11-15년 20.7%로 UKPDS의 결과와 비슷하였다. 레닌-앤지오텐신-알도스테론계의 만성적인 활성화는 종종 고혈압으로 진행되어 당뇨병 환자의 네프론에 추가적인 손상을 유발한다. 치료하지 않으면, 신중후군으로 진행될 수 있으며 심혈관 질환의 위험 증가에 기여할 수 있다[23].

뇌졸중, 급성심근경색, 협심증과 같은 대혈관합병증은 당뇨병 유병기간이 길어짐에 따라 위험성이 상승하였다. 당뇨병은 뇌졸중 및 뇌혈관 질환의 독립적인 위험인자이며, 제2형 당뇨병 환자에서 뇌졸중은 150-400% 위험도가 높다. 치매, 뇌졸중의 재발 위험성, 뇌졸중의 사망률도 당뇨병 환자에서 위험도가 높다[1]. 대혈관질환의 병리학적 기전은 몸 전체에 걸쳐 동맥벽이 좁아지는 동맥경화 과정으로, 만성 염증과 말초 또는 관상 동맥 혈관계의 동맥벽 손상으로 인해 발생하는 것으로 생각된다. 내피손상 및 염증에 반응하여 LDL-C 입자에서 산화된 지질들은 동맥 내피 벽에 축적되며, 앤지오텐신 II는 산화를 더욱 촉진할 수 있다. 그 이후

단핵세포는 동맥벽에 침투하여 대식세포로 분화되어 산화된 지질입자를 축적하여 거품세포를 형성하고, 대식세포 증식과 T림프구를 끌어당긴다. T림프구는 동맥벽의 평활근 증식 및 콜라겐 축적을 유도한다. 최종적으로 섬유질 마개를 가진 지질이 풍부한 죽상동맥경화 병변이 형성되고, 과혈 되면 급성혈관경색이 된다[24]. 당뇨병에서 혈소판 부착 및 과응집이 증가하는데, 산화 지소 생성의 저해와 혈소판의 자유라디칼 형성 증가 및 칼슘 조절의 변화가 촉진시킬 수 있다. 플라스미노겐 활성 억제제 타입-1의 수치가 높아지면 당뇨병 환자에서 섬유소 용해가 억제될 수도 있다. 위 두 가지는 당뇨병에서 혈관 폐색 및 심혈관 위험을 증가시킬 가능성이 있다[1].

Sakamoto 등은 장기간의 혈당 변동성이 제2형 당뇨병 환자의 미세혈관 및 대혈관 질환과 관련이 있다고 보고했다[25]. 장기간의 고혈당은 동맥벽에서 단백질의 비효소적 당화과정과 연관되어 미세혈관 및 대혈관 합병증을 유발할 수 있다[26]. 당뇨병의 지속 기간이 길어질수록 약물 요법에 점점 더 의존하게 된다[27]. 저혈당성 쇼크는 당뇨병의 유병기간이 긴 환자들에게서 보이며, 집중적인 인슐린 요법이나 혈당 및 HbA1c의 엄격한 관리로 인해 저혈당 위험성이 상승되어 생명을 위협할 수도 있다[27]. 장기적인 저혈당은 혈관 수축과 혈소판 응집과 같은 혈관 기능장애의 위험을 증가시킬 수 있는데, 특히 심한 저혈당증이나 죽상경화증의 병력이 있고 당뇨병이 오래 지속된 당뇨병 환자들에게서 나타난다[28][29].

당뇨병 유병기간에 따른 총콜레스테롤, LDL-C, 중성 지질 수치들의 비율은 지속적으로 상승하다 16년 이후로 감소하고 있다. Hu 등의 연구에서는 당뇨병의 유병기간이 길어질수록 합병증으로 사망률이 높아진다고 하였는데[30], 이상 수치를 보인 환자군들의 사망률이 영향을 미쳤으리라 생각된다. 당뇨병 환자는 인슐린내성 지방세포에 존재하는 유리지방산 방출의 증가로 인해 이상지질혈증을 일으킬 위험이 높다[31]. 고농도의 유리지방산은 중성지질의 생산을 촉진시키며, 심혈관 질환의 위험 증가와 연관되어 있는 아포리포단백 B 및 VLDL의 분비를 자극한다[32]. 고혈당은 당화 및 산화

의 증가, 혈관 순응도 감소 및 죽상동맥경화증의 축진을 통해 지단백질(특히 LDL 및 VLDL)에 부정적인 영향을 주어 심혈관 질환의 높은 유병률에 기여할 가능성이 있다[33].

본 연구에서, 당뇨병 유병기간이 길어짐에 따라 급성 심근경색의 위험비율이 상승하고 있다. Natarajan 등의 연구에서도 비슷한 결과를 보이는데, 미국인에서 당뇨병 기간이 길수록(10년 이상) 건강인에 비해 관상동맥 심장질환 사망률이 높았으며, 위험비가 남성에서는 2.6 (95 % CI 1.5-4.7), 여성에서는 4.8 (95 % CI 3.0-7.8)로 나타났다[34]. 영국지역 심장연구에서 당뇨병의 지속 기간이 긴 노인들은 더 짧은 기간 동안 심장혈관질환에 걸릴 위험이 훨씬 더 높았다[35]. 당뇨병의 유병기간이 길어질수록 심박수를 감소시키며, 당뇨병의 초기 단계에서 자율 기능의 점진적인 감소가 발생할 수 있으며, 이러한 진행성 당뇨병으로 인한 대사 장애는 자율신경 기능의 악화와 관련될 수 있다[36][37].

본 연구는 몇 가지 제한점이 있다. 횡단면 설계를 기반으로 했으므로, 당뇨병의 지속 기간, 당뇨병 치료의 유형 사이의 관련성과 같은 인과 관계를 도출하는 것은 불가능하다. 또한 국민건강영양조사에서 제공한 데이터 사용으로 인해 당뇨병의 아형을 정의할 수 없지만, 한국 인구를 대상으로 일반화 할 수 있다. 당뇨병과 심혈관 질환의 연관성에 초점을 맞추어 당뇨병 유병기간 별 당뇨병 환자의 특성을 분석하였다. 당뇨병 유병기간이 길어질수록 심혈관 질환 관련 인자들로 인해 미세혈관합병증, 대혈관합병증의 위험성이 높아짐을 확인할 수 있었다. 이러한 합병증을 예방하기 위해 집중적인 치료와 모니터링으로 위험요인을 통제해야 할 것이다.

#### 참 고 문 헌

- [1] J. A. Beckman, M. A. Creager, and P. Libby, "Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management," *JAMA*, Vol.287, No.19, pp.2570-2581, 2002.
- [2] J. Y. Jeon, S. H. Ko, H. S. Kwon, N. H. Kim, J. H. Kim, C. S. Kim, K. H. Song, J. C. Won, S. Lim, S. H. Choi, M. J. Jang, Y. Kim, K. Oh, D. J. Kim, B. Y. Cha, and A. Taskforce Team of Diabetes Fact Sheet of the Korean Diabetes, "Prevalence of Diabetes and Prediabetes according to Fasting Plasma Glucose and HbA1c," *Diabetes Metab J*, Vol.37, No.5, pp.349-357, 2013.
- [3] C. A. Reasner, "Reducing cardiovascular complications of type 2 diabetes by targeting multiple risk factors," *J Cardiovasc Pharmacol*, Vol.52, No.2, pp.136-144, 2008.
- [4] S. Rao Kondapally Seshasai, S. Kaptoge, A. Thompson, E. Di Angelantonio, P. Gao, N. Sarwar, P. H. Whincup, K. J. Mukamal, R. F. Gillum, I. Holme, I. Njolstad, A. Fletcher, P. Nilsson, S. Lewington, R. Collins, V. Gudnason, S. G. Thompson, N. Sattar, E. Selvin, F. B. Hu, J. Danesh, and C. Emerging Risk Factors, "Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death," *N Engl J Med*, Vol.364, No.9, pp.829-841, 2011.
- [5] C. Centers for Disease and Prevention, "Prevalence of self-reported cardiovascular disease among persons aged > or =35 years with diabetes—United States, 1997-2005," *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, Vol.56, No.43, pp.1129-1132, 2007.
- [6] Korea National Health and Nutrition Examination Survey, [https://knhanes.cdc.go.kr/knhanes/sub03/sub03\\_02\\_02.do](https://knhanes.cdc.go.kr/knhanes/sub03/sub03_02_02.do)
- [7] A. American Diabetes, "Standards of medical care in diabetes-2015 abridged for primary care providers," *Clin Diabetes*, Vol.33, No.2, pp.97-111, 2015.
- [8] P. A. James, S. Oparil, B. L. Carter, W. C. Cushman, C. Dennison-Himmelfarb, J. Handler, D. T. Lackland, M. L. LeFevre, T. D. MacKenzie, O. Ogedegbe, S. C. Smith Jr., L. P.

- Svetkey, S. J. Taler, R. R. Townsend, J. T. Wright Jr., A. S. Narva, and E. Ortiz, "2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8)," *JAMA*, Vol.311, No.5, pp.507-520, 2014.
- [9] Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, "Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III)," *JAMA*, Vol.285, No.19, pp.2486-2497, 2001.
- [10] Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight in Adults, "Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: executive summary," *Am J Clin Nutr*, Vol.68, No.4, pp.899-917, 1998.
- [11] E. J. Lamb, C. R. Tomson, P. J. Roderick, and B. Clinical Sciences Reviews Committee of the Association for Clinical, "Estimating kidney function in adults using formulae," *Ann Clin Biochem*, Vol.42, No.Pt 5, pp.321-345, 2005.
- [12] Korean Statistical Information Service, [http://www.kosis.kr/statHtml/statHtml.do?orgId=117&tblId=DT\\_11702\\_N102](http://www.kosis.kr/statHtml/statHtml.do?orgId=117&tblId=DT_11702_N102)
- [13] R. Lajara, R. Aguilar, U. Hehnke, H. J. Woerle, and M. von Eynatten, "Efficacy and safety of linagliptin in subjects with long-standing type 2 diabetes mellitus (>10 years): evidence from pooled data of randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trials," *Clin Ther*, Vol.36, No.11, pp.1595-1605, 2014.
- [14] E. Szoke, M. Z. Shrayyef, S. Messing, H. J. Woerle, T. W. van Haeften, C. Meyer, A. Mitrakou, W. Pimenta, and J. E. Gerich, "Effect of aging on glucose homeostasis: accelerated deterioration of beta-cell function in individuals with impaired glucose tolerance," *Diabetes Care*, Vol.31, No.3, pp.539-543, 2008.
- [15] D. J. Margolis, O. Hoffstad, and B. L. Strom, "Association between serious ischemic cardiac outcomes and medications used to treat diabetes," *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, Vol.17, No.8, pp.753-759, 2008.
- [16] J. M. Gamble, S. H. Simpson, D. T. Eurich, S. R. Majumdar, and J. A. Johnson, "Insulin use and increased risk of mortality in type 2 diabetes: a cohort study," *Diabetes Obes Metab*, Vol.12, No.1, pp.47-53, 2010.
- [17] V. Patney, A. Whaley-Connell, and G. Bakris, "Hypertension Management in Diabetic Kidney Disease," *Diabetes Spectr*, Vol.28, No.3, pp.175-180, 2015.
- [18] A. J. Hahr and M. E. Molitch, "Management of diabetes mellitus in patients with chronic kidney disease," *Clin Diabetes Endocrinol*, Vol.1, p.2, 2015.
- [19] D. Orozco-Beltran, V. F. Gil-Guillen, F. Quirce, J. Navarro-Perez, M. Pineda, A. Gomez-de-la-Camara, S. Pita, J. Diez-Espino, J. Mateos, J. Merino, M. Serrano-Rios, and I. Collaborative Diabetes Study, "Control of diabetes and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care. The gap between guidelines and reality in Spain," *Int J Clin Pract*, Vol.61, No.6, pp.909-915, 2007.
- [20] F. P. Schena and L. Gesualdo, "Pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy," *Journal of the American Society of Nephrology*, Vol.16, No.3, Suppl.1, pp.S30-S33, 2005.
- [21] M. J. Fowler, "Microvascular and macrovascular complications of diabetes," *Clinical diabetes*, Vol.26, No.2, pp.77-82, 2008.

- [22] A. I. Adler, R. J. Stevens, S. E. Manley, R. W. Bilous, C. A. Cull, R. R. Holman, and G. Ukpds, "Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64)," *Kidney Int*, Vol.63, No.1, pp.225-232, 2003.
- [23] F. A. El-Atat, S. N. Stas, S. I. McFarlane, and J. R. Sowers, "The relationship between hyperinsulinemia, hypertension and progressive renal disease," *Journal of the American Society of Nephrology*, Vol.15, No.11, pp.2816-2827, 2004.
- [24] P. J. Boyle, "Diabetes mellitus and macrovascular disease: mechanisms and mediators," *Am J Med*, Vol.120, No.9, Suppl.2, pp.S12-17, 2007.
- [25] M. Sakamoto, "Type 2 Diabetes and Glycemic Variability: Various Parameters in Clinical Practice," *J Clin Med Res*, Vol.10, No.10, pp.737-742, 2018.
- [26] M. Brownlee, "Glycation products and the pathogenesis of diabetic complications," *Diabetes Care*, Vol.15, No.12, pp.1835-1843, 1992.
- [27] L. E. Garcia-Perez, M. Alvarez, T. Dilla, V. Gil-Guillen, and D. Orozco-Beltran, "Adherence to therapies in patients with type 2 diabetes," *Diabetes Ther*, Vol.4, No.2, pp.175-194, 2013.
- [28] R. Boussageon, T. Bejan-Angoulvant, M. Saadatian-Elahi, S. Lafont, C. Bergeonneau, B. Kassai, S. Erpeldinger, J. M. Wright, F. Gueyffier, and C. Cornu, "Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials," *BMJ*, Vol.343, p.d4169, 2011.
- [29] W. Duckworth, C. Abraira, T. Moritz, D. Reda, N. Emanuele, P. D. Reaven, F. J. Zieve, J. Marks, S. N. Davis, R. Hayward, S. R. Warren, S. Goldman, M. McCarren, M. E. Vitek, W. G. Henderson, G. D. Huang, and V. Investigators, "Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes," *N Engl J Med*, Vol.360, No.2, pp.129-139, 2009.
- [30] F. B. Hu, M. J. Stampfer, C. G. Solomon, S. Liu, W. C. Willett, F. E. Speizer, D. M. Nathan, and J. E. Manson, "The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up," *Archives of internal medicine*, Vol.161, No.14, pp.1717-1723, 2001.
- [31] W. B. Kannel, "Lipids, diabetes, and coronary heart disease: insights from the Framingham Study," *Am Heart J*, Vol.110, No.5, pp.1100-1107, 1985.
- [32] R. M. Krauss and P. W. Siri, "Dyslipidemia in type 2 diabetes," *Med Clin North Am*, Vol.88, No.4, pp.897-909, 2004.
- [33] S. J. Hamilton and G. F. Watts, "Endothelial dysfunction in diabetes: pathogenesis, significance, and treatment," *Rev Diabet Stud*, Vol.10, No.2-3, pp.133-156, 2013.
- [34] S. Natarajan, Y. Liao, D. Sinha, G. Cao, D. L. McGee, and S. R. Lipsitz, "Sex differences in the effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality," *Arch Intern Med*, Vol.165, No.4, pp.430-435, 2005.
- [35] S. G. Wannamethee, A. G. Shaper, P. H. Whincup, L. Lennon, and N. Sattar, "Impact of diabetes on cardiovascular disease risk and all-cause mortality in older men: influence of age at onset, diabetes duration, and established and novel risk factors," *Arch Intern Med*, Vol.171, No.5, pp.404-410, 2011.
- [36] E. B. Schroeder, L. E. Chambless, D. Liao, R. J. Prineas, G. W. Evans, W. D. Rosamond, G. Heiss, and S. Atherosclerosis Risk in

Communities, "Diabetes, glucose, insulin, and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study," *Diabetes Care*, Vol.28, No.3, pp.668-674, 2005.

[37] A. Gottsater, A. R. Ahlgren, S. Taimour, and G. Sundkvist, "Decreased heart rate variability may predict the progression of carotid atherosclerosis in type 2 diabetes," *Clin Auton Res*, Vol.16, No.3, pp.228-234, 2006.

#### 저 자 소 개

김 희 성(Hee Sung Kim)

정회원



- 2008년 8월 : 고려대학교 분자진단생명공학과(이학석사)
- 2015년 8월 : 단국대학교 보건학과(보건학박사)
- 2003년 2월 ~ 현재 : 단국대학교 의과대학 제일병원 진단검사의학과

학과

<관심분야> : 임상병리학, 메타분석, 분자진단, Glutathione S-transferase, polymorphism