

제2형 당뇨병 외래 환자의 비만도에 따른 미세혈관합병증

아주대학교 의과대학 내분비내사 내과학교실, 예방의학교실¹

이성규 · 채봉남 · 홍은경 · 노혜림 · 조현경 · 김윤정 · 이미덕 · 정윤석 · 이관우 · 조남한¹ · 김현만

Microvascular Complications and Its Relationship with Obesity in Outpatient Type 2 Diabetics

Seong-Kyu Lee, Bong-Nam Chae, Eun-Gyoung Hong, Hye-Lim Noh, Hyeon-Kyoung Cho, Yoon-Jung Kim, Mi-Deok Lee, Yoon-Sok Chung, Kwan-Woo Lee, Nam-Han Cho¹, Hyeon-Man Kim

Department of Endocrinology and Metabolism, Department of Preventive Medicine¹, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

- Abstract -

Background: Korean type 2 diabetic patients who are frequently non-obese, may be genetically different from Western type 2 diabetics who are frequently obese. Therefore, the diabetic complications of type 2 diabetes mellitus in Korea may be also different from those of Western countries. Until now, most studies reported in Korea did not analyse the microvascular complications of type 2 diabetes mellitus according to obesity, and also the criteria in the diagnosis of microvascular complications were different in each study. We investigated the microvascular complications and its relationship with obesity, in type 2 diabetic patients visiting an outpatient clinic.

Methods: The study subjects were type 2 diabetic patients visiting an outpatient clinic of Ajou University Hospital. We selected patients participating in a 75 g oral glucose tolerance test, retrospectively. Type 2 diabetes was diagnosed according to the WHO/NDDG classification of diabetes. Biochemical studies including lipid profile, plasma insulin and C-peptide levels were done. Anthropometric measurements were performed. Based on BMI (kg/m^2), the patients were divided into the following groups: the lean group, when the BMI was less than $20 \text{ kg}/\text{m}^2$; the ideal body weight (IBW) group, if the BMI was between $20 \text{ kg}/\text{m}^2$ and $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ in women and $20 \text{ kg}/\text{m}^2$ and $27 \text{ kg}/\text{m}^2$ in men; and the obese group, when the BMI was $>25 \text{ kg}/\text{m}^2$ in women and $>27 \text{ kg}/\text{m}^2$ in men.

접수일자: 1999년 8월 23일, 통과일자: 1999년 12월 17일, 책임저자: 김현만, 아주대학교 의과대학 내분비내사 내과학교실
본 논문의 요지는 1998년 10월 제50차 대한내과학회 추계학술대회에서 발표되었음.

Results:

1. Neuropathy (45.2%) was the most frequent among the microvascular complications, and the frequency of retinopathy was 15.1%, and that of nephropathy was 4.9%. Within 5 years of diabetes duration, the frequency of neuropathy, retinopathy, and nephropathy was 43.2%, 11.8%, and 2.9%, respectively.

2. Glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}) and fasting blood glucose levels were not different among the three groups. Beta cell function(Δ (insulin 30min - insulin 0min)/ Δ (glucose 30min - glucose 0min)) was the highest in the obese group. However, beta cell function($\Delta I/\Delta G$) divided by the basal insulin level, considered insulin resistance, was not different among the three groups.

3. Within 5 years of diabetes duration, retinopathy tended to be the most frequent in the lean group, whereas neuropathy tended to be the most frequent in the obese group, and body mass index influenced the retinopathy and neuropathy, statistically significantly.

Conclusion: Diabetic neuropathy was the most frequent among microvascular complications of type 2 diabetes mellitus in our study subjects. At the time of presentation within 5 years of diabetes duration, the lean group of type 2 diabetics had a tendency of the more frequent retinopathy, the obese group had a tendency of the more frequent neuropathy. These results suggest that type 2 diabetes mellitus in Korea is also not a single disease entity, as in Western countries and is a heterogenous group of disorders with a diversity of microvascular complications. However, the more studies about this will be required (**J Kor Diabetes Asso 24:60-70, 2000**).

Key Words: Type 2 Diabetes Mellitus, Microvascular Complications, Body Mass Index

서 론

처음 제2형 당뇨병으로 진단 받은 환자는 대조군에 비해 비만도의 정도가 증가되어 있다¹⁾. 그러나 제2형 당뇨병은 병원에서 진단 받기 전에 이미 어느 정도의 체중 감소가 일어나므로 진단 당시의 체중을 기준으로 제2형 당뇨병과 비만의 관련성을 연구하는 것은 논란의 소지가 있다¹⁾. 제2형 당뇨병 환자 중 비만형이 차지하는 비율은 국가나 지역에 따라 달라 유럽의 경우 제2형 당뇨병 환자들의 대부분이 50세 이상의 비만형이라고 하나²⁾, 한국의 경우에는 비비만형이 50% 이상일 것으로 추정하고 있다^{3,4)}.

비비만형 당뇨병은 병인론에서 비만형 당뇨병과 다

를 것으로 추정되어 왔지만 아직까지 증명된 것은 없다. 또한 당뇨병의 합병증 역시 비만형 당뇨병과 비비만형 당뇨병간에 차이가 있을 것으로 추정되나 이에 대한 연구도 드물다^{5,6)}.

당뇨병은 인종적 차이가 많은 성인병이다. 따라서 당뇨병에 관한 어떤 연구든 인종적 차이를 배제한 연구 결과들은 인정받지 못 할 정도로 중요한 혼동변수로 지적되어 왔다⁷⁾. 한국인은 서구인과는 유전적 특성도 다를 것이며, 한국인의 제2형 당뇨병에서는 비비만형이 더 많고 또한 서구인과 비교하여 인슐린 분비능이 낮으므로^{8~10)}, 당뇨병의 미세혈관합병증 역시 어떤 차이가 있을 것으로 생각된다. 과거 국내에서 발표된 자료들은 당뇨병의 미세혈관합병증을 비만도에 따

라 자세히 연구하지 않았고, 또한 미세혈관합병증의 진단 기준이 연구자들마다 차이가 있어 비만도에 따른 미세혈관합병증의 차이를 판단하기가 모호하였다. 본 연구에서는 외래를 방문한 제2형 당뇨병 환자들을 대상으로 미세혈관합병증의 빈도를 조사하였고, 또한 비만도에 따른 미세혈관합병증의 빈도, 비만도와 미세혈관합병증의 발생 빈도와의 관계, 그리고 비만도에 따른 베타세포기능, 혈청 생화학적 소견 및 임상적 특징의 차이를 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1996년 7월부터 1998년 3월까지 아주대학병원 내분비내과와 외래를 방문하여 제2형 당뇨병으로 진단 받은 418명을 대상으로 후향적으로 분석하였다. 대상자들을 체질량지수(kg/m²)에 따라 세 군으로 나누었다. 저체중군은 체질량지수가 20 kg/m² 미만인 경우로 정하였다. 정상체중군은 여자와 남자에서 체질량지수가 각각 20~25 kg/m², 20~27 kg/m²로, 과체중군은 각각 25 kg/m²와 27 kg/m²보다 많은 경우로 정하였다.

2. 방법

연구 대상자들은 8시간 이상 공복상태에서 75 g 경구당부하검사를 실시하여 혈당, 혈청 인슐린 농도 및 C-펩타이드 농도를 측정하고, WHO/NDDG 진단기준에 따라 당뇨병으로 진단되었다. 당부하 후 혈청 C-펩타이드가 0.53 nmol/L 이상이고, 병력상 케톤산혈증 없는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 인구통계학적 검사, 기본 생화학 검사, 당화혈색소 그리고 미세혈관합병증 검사 결과를 분석하였다. 고혈압은 이미 항고혈압제를 복용중인 환자와 좌위 수축기 혈압이 160 mmHg 이상이거나 이완기 혈압이 95 mmHg 이상인 경우로 정하였다.

1) 베타세포기능의 평가

베타세포기능($\Delta I/\Delta G$)¹¹⁾은 경구당부하검사의 (30분의 인슐린 값 - 0분의 인슐린 값) ÷ (30분의 혈당 값 - 0분의 혈당 값)으로, 인슐린저항성을 고려^{12,13)}

한 베타세포기능 ($(\Delta I/\Delta G)/\text{fasting insulin}$)은 ($\Delta I/\Delta G$)을 공복 혈청 인슐린 값으로 나누어 계산하였다.

2) 미세혈관합병증 검사 및 진단

(1) 당뇨병성 망막병증

당뇨병성 망막병증은 안저촬영, 직접검안경검사, 망막검영법, 또는 필요시 망막형광혈관조영술을 실시하여, 비증식성 망막병증 또는 증식성 망막병증이 있는 경우로 정하였다. 미세동맥류, 망막출혈, 망막삼출액 등이 발견되는 경우는 비증식성망막병증, 그리고 신생혈관증식, 초자체출혈 또는 망막박리가 있는 경우는 증식성망막병증으로 분류하였다.

(2) 당뇨병성 신경병증

신경병증은 말초신경병증 또는 자율신경병증이 있는 경우로 정하였다.

가) 말초신경병증

말초신경병증은 감각이상, 동통 등의 증상이 있으면서 신경학적 소견, 진동각 역치 검사 또는 신경전도검사상 양성인 경우로 정하였다.

㉞ 진동각 역치(vibratory perception threshold) 검사

Bio-thesiometer (Bio-medical instrument company, U.S.A.)를 이용하여 양측의 비골과 경골, 제1 중족골 두부, 그리고 엄지발가락 끝에서 시행하였는데, 소식자(probe)를 측정점에 수직으로 가볍게 대고 진폭을 서서히 증가시키면서 환자가 소식자의 진동을 느끼기 시작하는 순간의 값을 측정값(진동각 역치)으로 정하였고 각각 2회 측정 후 그 평균값을 구하여 판정하였다¹⁴⁾.

㉟ 신경전도검사

신경전도검사는 동일한 재활의학과 전문의에 의해 수행되었다. 상지에서는 정중신경과 척골신경을 하지에서는 비골신경과 경골신경 및 비복신경을 구획으로 나누어 검사하였다. 검출전극, 자극전극 및 접지전극은 모두 상품화된 피부전극(TECA)를 사용하였다.

나) 자율신경병증

자율신경병증은 심혈관계 자율신경검사상 이상¹⁵⁾이 있거나 혹은 신경전도검사에서 교감신경 피부반응검사(sympathetic skin response)에 이상이 있는 경우로 정하였다.

㉞ 심혈관계 자율신경검사

Chamber 등¹⁶⁾에 의해 수정된 Ewing 분류¹⁷⁾로 기본 심혈관계 자율신경검사를 AUTOCAFT 프로그램 (UnivEd Technologies Ltd)을 이용하여 시행하였다.

① 심호흡에 대한 심박동수의 변화: 환자에게 조용히 앉아 있는 상태에서 분당 6회의 심호흡을 하게 한다. 5초 동안 숨을 들이쉬고, 5초 동안 숨을 내쉬게 하여 4회 반복 시행한다. 10초간 1회 호흡시 최대 R-R 간격과 최소 R-R 간격으로부터 1분간의 심박수를 산출하여 심박수의 변화를 구하였고, 3번 연속적으로 반복하여 평균을 구하여 평가하였다.

② 기립시 심박동의 변화: 환자를 침대에 조용히 누워있는 상태에서 안정시킨 후 기립시키고, 심박수의 반응은 30:15 비(기립시 30번째 전후로 해서 가장 긴 R-R 간격과 기립시 15번째 심박동을 전후로 해서 가장 짧은 R-R 간격의 비)로 평가하였다.

③ 발살바법(Valsalva maneuver)에 대한 심박동의 변화: 발살바법 후에 최고 심박수와 최저 심박수의 비율로 정하였고, 2회 실시 후 평균값으로 평가하였다.

④ 기립시 혈압의 변화: 3분 동안 앙와위에서 안정시킨 후 기립, 1분, 2분 후의 혈압을 측정했으며, 연속된 혈압 기록상 10 mmHg이하의 변화내에서 측정하였고 안정상태의 앙와위 수축기 혈압과의 차이로 평가하였다.

⑤ 지속적인 악력(handgrip)에 대한 혈압의 변화: 환자에게 악력 동력계(handgrip dynamometer)를 수초간 최대한으로 쥐어짜게 한 후, 그 힘의 약 30% 정도의 힘으로 지속적으로 약 3~4분간 잡고 있게 한다. 혈압은 1분 간격으로 측정하여 시작시의 이완기 혈압과 악력을 놓기 바로 전에 켜 이완시 혈압과의 차이로 반응을 평가하였다.

위 5개의 검사에 각각의 검사를 점수 화하여^{16,17)}, 한 항목당 0~2점까지로 점수를 분류하여 총계를 합산하였고, 0~2점까지를 정상군으로 하고 3점 이상을 심혈관계 자율신경이상으로 분류하였다¹⁵⁾.

(3) 당뇨병성 신증

신증은 단백뇨 혹은 신부전증이 있는 경우로 정하였다.

단백뇨는 발열이나 요로감염증이 없는 상태에서 오전 단회뇨에서 알부민(방사면역측정법)과 크레아티닌을 측정하거나, 혹은 24시간 소변 단백질(알부민)을 검사하여 진단하였다. 오전 단회뇨인 경우는 알부민/크레아티닌 비(mg/mg)가 0.20를 넘는 경우로, 24시간 소변검사에서는 단백배출량이 300 mg이상인 경우로 정하였다. 미세단백뇨는 오전 단회뇨에서 알부민/크레아티닌 비(mg/mg)가 0.02~0.20인 경우로 정하였다. 신부전증은 혈청 크레아티닌치가 1.5 mg/dL 이상인 경우로 정하였다.

3. 통계적 분석

모든 측정치는 평균값±표준편차로 표시하였고, 통계처리는 통계프로그램 SPSS/win을 이용하여 ANOVA, 로지스틱(logistic) 회기분석 및 카이스퀘어 검정을 사용하였다. 분류가 불명확하거나 검사가 시행되지 않은 경우는 해당 자료의 분석에서 제외하였고, 통계적 유의성은 $p < 0.05$ 로 정하였다.

결 과

1. 대상환자의 임상적 특성

본 연구 대상자들은 당뇨병의 이환기간이 5년 이내인 경우가 82.8%로 비교적 당뇨병이 오래되지 않은 환자들이었다. 전체 대상자 중 비만군 즉 과체중군이 30.4%, 비비만군 중 정상체중군이 65.5%, 저체중군이 4.1%이었다(Table 1). 비비만군에서는 남자가 많았고 비만군에서는 여자가 많았다. 저체중군이 정상체중군에 비해 나이(56 ± 10 세; 48 ± 11 세)도 많았고, 당뇨병의 이환기간(62 ± 78 개월; 27 ± 45 개월)도 길었다. 가족력은 세 군 모두에서 30%를 넘었고, 정상체중군(45.8%)이 과체중군(37.6%)과 저체중군(33.3%)보다 많았으나 세 군간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 허리/엉덩이 둘레비도 세 군간(0.87 ± 0.03 ; 0.91 ± 0.08 ; 0.93 ± 0.11)에 차이가 없었다. 당화혈색소(8.6 ± 2.3 ; 8.3 ± 1.9 ; $7.8 \pm 1.9\%$)와 공복혈당(10.5 ± 2.4 ; 10.2 ± 3.1 ; 9.7 ± 3.8 mmol/L)은 세 군간에 차이가 없었고, 중성지방은 과체중군(2.72 ± 2.01 mmol/L)이 저체중군(1.33 ± 0.58 mmol/L)에 비해 높았으며, 총콜레스테롤,

Table 1. Clinical Characteristics of Study Subjects

	Lean group	IBW group	Obese group	All subjects
Cases (%)	17(4.1)	274(65.5)	127(30.4)	418 (100)
Age (yrs)	56±10	48±11 ^a	49±12	49±11
Sex ratio (F/M)	7/10	88/186	90/37	185/233
Duration(months)	62±78	34±56	27±45 ^a	33±54
FHx(%)	33.3	45.8	37.6	43.1
BMI (kg/m ²)	19.0±0.7	23.6±1.6	28.2±2.4 ^{a,b}	24.8±3.0
WHR	0.87±0.03	0.91±0.08	0.93±0.11	0.91±0.09

a: p<0.01 compared with Lean group
 b: p<0.01 compared with IBW group
 (ANOVA)

FHx: Family History, BMI: Body Mass Index
 WHR: Waist Hip Ratio, IBW: Ideal Body Weight
 F: Female, M: Male.

Table 2. Biochemical Characteristics and Beta Cell Function of Study Subjects

	Lean group	IBW group	Obese group	All subjects
FBG (mmol/L)	10.5±2.4	10.2±3.1	9.7±3.8	10.0±3.3
HbA _{1c} (%)	8.6±2.3	8.3±1.9	7.8±1.9	8.1±1.9
TC (mmol/L)	5.09±1.16	5.46±1.50	5.59±1.06	5.48±1.37
LDL-C (mmol/L)	3.15±0.93	3.34±1.37	3.47±0.91	3.36±1.24
HDL-C (mmol/L)	1.32±0.41	1.16±0.28	1.16±0.28	1.16±0.28
TG (mmol/L)	1.33±0.58	2.28±1.61	2.72±2.01 ^a	2.37±1.17
F-C-peptide(nmol/L)	0.53±0.26	0.64±0.28	0.77±0.32 ^{a,b}	0.68±0.30
F-insulin (pmol/L)	28.48±11.41	41.97±28.13	74.12±110.64 ^{a,b}	51.30±66.87
ΔI/ΔG	875.06±1286.10	1618.28±2384.77	2812.61±295.20 ^{a,b}	1958.23±2605.80
(ΔI/ΔG)/F-insulin	3.80±4.77	6.20±11.17	7.12±7.01	6.40±9.89

a: p<0.01 compared with Lean group, b: p<0.01 compared with IBW group

FBG: Fasting Blood Glucose, TC: Total cholesterol, TG: Triglyceride, LDL-C: LDL-cholesterol, HDL-C: HDL-cholesterol, F-C-peptide: Fasting plasma C-peptide, F-insulin: Fasting plasma insulin, ΔI/ΔG: (Δinsulin 30 min - 0 min)/(Δglucose 30 min - 0 min)

(ΔI/ΔG)/F-insulin: {(Δinsulin 30 min - 0 min)/(Δglucose 30 min - 0 min)} ÷ insulin 0 min during 75 g oral glucose tolerance test.

고밀도지단백-콜레스테롤 및 저밀도지단백-콜레스테롤은 세 군간에 차이가 없었다(Table 2). 공복 혈청 C-펩타이드 농도, 공복 혈청 인슐린 농도, 그리고 베타세포기능 (ΔI/ΔG)은 과체중군에서 저체중군과 정상체중군보다 높았다. 그러나 인슐린저항성을 고려^(12,13)한 베타세포기능 {(ΔI/ΔG)/F-insulin}은 세 군간에 차이가 없었다(Table 2).

2. 미세혈관합병증의 빈도

1) 전체 대상군에서 미세혈관합병증의 빈도

미세혈관합병증 중 신경병증, 망막병증 그리고 신증의 빈도는 각각 45.2%, 15.1% 및 4.9%이었다(Table 3). 미세단백뇨는 25.4%에서 양성이었다, 미세단백뇨와 신증을 합치면 30.4%이었다.

신경병증의 구성을 보면 말초신경병증만 있는 경우가 18.7%, 자율신경병증만 있는 경우가 46.8%이었고, 말초신경병증과 자율신경병증이 같이 있는 경우가 34.5%이었다. 망막병증의 경우는 비증식성망막병증이

Table 3. Frequency of Complications by Duration of Diabetes in Study Subjects

	Duration (yrs)	Lean Group	IBW group	Obese group	All subjects
Neuropathy	<5	3/8 (37.5%)	46/118 (39.0%)	31/59 (52.5%)	80/185 (43.2%)
	≥5	2/1	18/37	9/15	28/54 (51.7%)
	all	4/10 (40.0%)	64/155 (41.3%)	40/74 (54.1%)	108/239 (45.2%)
Retinopathy	<5	3/9 (33.3%)	17/137 (12.4%)	6/75 (8.1%)	26/221 (11.8%)
	≥5	0/1	9/34	6/15	15/50 (30.0%)
	all	3/10 (30.0%)	26/171 (15.2%)	12/90 (13.3%)	41/271 (15.1%)
Nephropathy	<5	0/9 (0%)	4/105 (3.8%)	1/58 (1.7%)	5/172 (2.9%)
	≥5	2/1	18/37	4/13	6/52 (11.5%)
	all	1/11 (9.1%)	5/142 (3.5%)	5/71 (7.0%)	11/224 (4.9%)
Micro-albuminuria	<5	2/9 (22.2%)	25/105 (23.8%)	15/58 (25.9%)	42/172 (24.4%)
	≥5	2/1	10/37	4/13	15/52 (28.8%)
	all	3/11 (27.3%)	35/142 (26.4%)	19/71 (26.8%)	57/224 (25.4%)

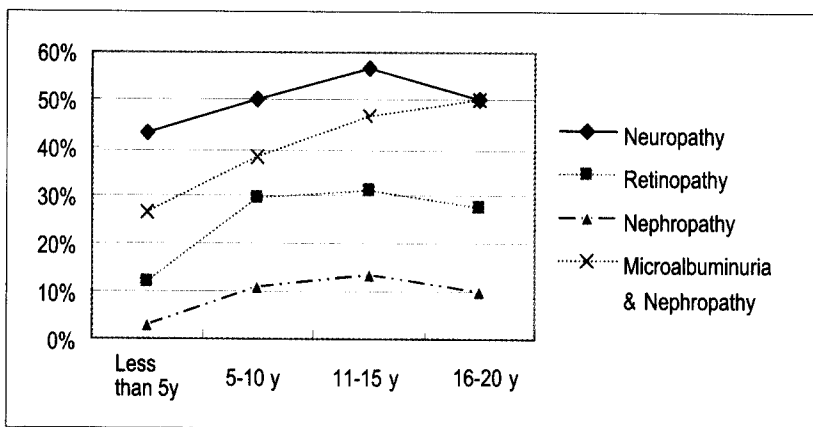


Fig. 1. Frequency of Microvascular Complications in subjects with diabetes.

85.1%, 증식성망막병증이 14.9%이었다. 미세단백뇨와 신증의 경우는 미세단백뇨가 81.8%로 대부분을 차지하였고, 단백뇨는 18.2%, 신부전증은 5.2%이었다. 신부전증 환자는 4명으로 3명은 단백뇨가 있었고, 1명은 미세단백뇨가 있었다.

체중군별로 나누어 볼 때 신경병증이 과체중군(54.1%)에서 많았으나 정상체중군(41.3%) 및 저체중군(40.0%)과 통계적 유의성이 없었고, 망막병증도 세군(13.3%, 15.2%, 30.0%)간에 통계적 유의성이 없었지만 저체중군이 많았다. 신증(7.0%, 3.5%, 9.1%) 및

미세단백뇨(26.8%, 24.6%, 27.3%)도 비슷하였다. 미세단백뇨와 신증을 같이 본 경우도 각 체중군 간에 차이가 없었다.

2) 당뇨병의 이환기간에 따른 미세혈관합병증

당뇨병의 이환기간이 5년 이내인 경우의 미세혈관합병증의 빈도(Table 3)는, 신경병증은 43.2%, 망막병증은 11.8%, 그리고 신증은 2.9%이었다. 미세단백뇨는 24.4%, 미세단백뇨와 신증을 합치면 26.7%이었다. 체중군별 신경병증은 과체중군이 52.5%로 저체중군 37.5%, 정상체중군 39.0%에 비하여 높았으나 카이스

Table 4. Logistic Regression Analysis with Microvascular Complications Asdependent Variable

Dependent Variables		B	S.E.	Sig	Risk ratio
Neuropathy	Age	0.456	0.0133	0.0006	1.0467
	HbA _{1c}	0.1328	0.0802	0.0977	1.1421
	BMI	0.952	0.0498	0.0558	1.0999
	Constant	-5.8918	1.7229	0.0006	
Retionopathy	Age	0.0732	0.0195	0.0002	1.0760
	Duration	0.0058	0.0029	0.0484	1.0058
	BMI	-0.1338	0.0695	0.0541	0.8747
	Constant	-2.3496	1.9189	0.2208	
Microalbuminuria & Nephropathy	Duration	0.0078	0.0028	0.0055	1.0079
	Hypertension	-0.7778	0.1732	0.0000	0.4594
	HbA _{1c}	0.2935	0.0956	0.0021	1.3411
	Constant	-3.2798	0.8200	0.0001	

Included in the model: age, sex, duration, hypertension, HbA_{1c}, Finsulin, BMI

퀘어 검정에서 유의성은 없었다. 체중군별 망막병증 (8.0%, 12.4%, 33.3%)은 통계적 유의성은 없었지만 저체중군에서 높았다. 신증 (1.7%, 3.8%, 0%) 및 미세단백뇨 (25.9% 23.8%, 22.2%)는 비슷하였다.

당뇨병의 이환기간이 5년 이상인 경우의 미세혈관 합병증의 빈도 (Table 3)는 신경병증, 망막병증, 그리고 신증이 각각 51.9%, 30.0%, 11.5%이었다. 미세단백뇨는 28.8%, 미세단백뇨와 신증을 합치면 40.4%이었다. 체중군별 각 미세혈관합병증의 빈도의 차이는 대상군들의 숫자가 적어 통계적 분석에 의미를 두기 어려웠지만 역시 카이스퀘어 검정에서 유의성은 없었다.

전체 대상군에서 당뇨병의 이환기간에 따른 미세혈관합병증의 빈도 (Fig. 1)는 신경병증의 경우 5년 이하에서 43.2%, 6년에서 10년 사이에서 50.0%, 11년에서 15년 사이 56.3%, 16년에서 20년 사이가 50.0%이었다. 망막병증의 경우 5년 이하에서 11.8%, 6년에서 10년이 29.7%, 11년에서 15년 30.8% 그리고 16년에서 20년이 27.3%이었다. 신증은 5년 이하에서 2.9%, 6년에서 10년 10.8%, 11년에서 15년 13.3% 그리고 16년에서 20년이 10.0%이었다. 미세단백뇨 및 신증의 경우 5년 이하에서 26.7%, 6년에서 10년 37.8%, 11년에서 15년 46.7% 그리고 16년에서 20년이 50.0%이었

다. 당뇨병의 이환기간이 21년 이상인 대상자는 5명인데 그 중 합병증 검사는 부분적으로 2명 또는 3명에서 시행되어 통계에서 제외시켰다.

3. 미세혈관합병증에 영향을 미치는 요인

각 미세혈관합병증과 나이, 성별, 당뇨병의 이환기간, 고혈압, 당화혈색소, 공복 인슐린 농도 그리고 체질량지수와 같은 변수들과의 로지스틱 회귀분석을 해 보면 (Table 4), 신경병증의 경우는 나이, 당화혈색소 그리고 체질량지수가, 망막병증의 경우는 나이, 당뇨병의 이환기간 그리고 체질량지수가, 미세단백뇨 및 신증의 경우는 당뇨병의 이환기간, 당화혈색소 그리고 고혈압이 관련 요인이었다. 미세단백뇨 및 신증에 고혈압은 방어적인 효과가 있는 것으로 분석되었는데, 본 연구에서의 고혈압의 진단에는 고혈압 약물을 복용하고 있는 경우가 포함되었으며, 고혈압 환자의 약 55%에서 약물을 복용하고 있었기 때문인 것으로 생각되었다. 실제 미세단백뇨 및 신증과 관련 요인 분석에서 고혈압 대신 고혈압 약물 복용 유무를 변수로 로지스틱 회귀분석을 해보면, 당뇨병의 이환기간 (beta 0.0073, risk ratio 1.0073), 당화혈색소 (beta 0.2800, risk ratio 1.3231) 그리고 고혈압 약물 복용(beta

-0.6599, risk ratio 0.5169)이 관련 요인이었으며, 고혈압 약물 복용이 미세단백뇨 및 신증에 방어적인 효과를 나타내고 있었다. 따라서 본 연구에서는 순수하게 고혈압 자체가 미세단백뇨 및 신증에 미치는 영향을 알 수 없었다.

고 찰

각 지역 혹은 국가마다, 또는 각각의 연구자들마다 당뇨병에 대한 임상역학 연구를 나름대로 진행하고 있지만, 다양한 검사방법, 진단기준, 표본추출 방법 등으로 인한 제한성들이 문제점으로 부각되고 있다⁷⁾. 따라서 진행된 연구 결과의 외적 타당도는 모순이 있을 수 있다⁷⁾. 본 연구도 역시 마찬가지로 이와 같은 제한성들 때문에 기존의 연구 결과들과 비교 분석하기가 어려웠고, 또한 모순된 결과들도 있었다.

국내에서 시행되었던 당뇨병의 미세혈관합병증의 유병률에 관한 대부분의 연구는 입원 환자만을 대상으로 하였다. 그러나, 박 등¹⁸⁾의 연구에서는 본 연구와 같이 외래 환자를 대상으로 제2형 당뇨병의 미세혈관합병증을 조사하였는데, 신경병증은 신경학적 검사 및 신경전도검사를 시행한 환자 중 19.3%에서 있었고, 망막병증은 34.2%, 신증(단백뇨나 고질소혈증)은 13.8%이었으며, 미세단백뇨는 19.7%, 미세단백뇨 및 신증은 33.5%이었다. 본 연구와 비교하여 보면, 대상자들의 체질량지수는 비슷하였으나, 본 연구 대상자들의 당뇨병의 이환기간이 더 짧았고 나이도 더 적었으며 가족력은 더 많았다. 또 본 연구에서의 신경병증의 빈도는 45.2%로 더 많았고, 망막병증(15.1%)과 신증(4.9%)은 적었지만 미세단백뇨는 24.4%로 더 많았다. 신경병증의 빈도가 본 연구에서 더 높은 이유는, 본 연구에서 자율신경병증 검사를 추가로 더 실시하였고 심혈관계 자율신경병증을 중등도에 따라 분류하지 않고 초기부터 자율신경병증에 포함시켰던 것 때문인 것으로 생각되었다. 망막병증의 경우는 본 연구에서 동공이 확산되지 않은 상태에서 촬영한 안저촬영만으로 진단된 증례들을 포함시켜 미세한 변화만이 있는 망막병증을 간과했을 가능성이 이러한 결과를 유발하였을 것으로 추정되었다. 신증의 빈도가 적은 것은 본 연구

대상자들에서 상대적으로 당뇨병의 이환기간이 짧은 것이 그 이유로 생각되었다. 그러나 미세단백뇨는 본 연구에서 더 많았기 때문에, 미세단백뇨와 신증을 합친 빈도는 큰 차이가 없었다. 본 연구에서 미세단백뇨는 오전 단회뇨 검사만으로 진단하였고, 단백뇨는 오전 단회뇨 혹은 24시간 소변내 단백배출량으로 진단하였다. 배 등¹⁹⁾에 의하면 단회뇨로 계산한 알부민/크레아티닌 비는 20~50 µg/mg 구간의 미세단백뇨의 발견에는 다소 문제가 있지만 전체적으로 미세단백뇨의 조기 발견에 충분한 민감도를 갖고 있다고 한다.

홍 등²⁰⁾의 연구에서는 외래환자만을 대상으로 한 연구인지 확실치 않지만, 역시 본 연구보다 당뇨병의 이환기간이 길었고 나이는 많았으며, 신경병증의 유병률은 57.9% (이환기간 5년 이내; 63.5%), 망막병증의 유병률은 40.8% (이환기간 5년 이내; 42.3%), 그리고 신증은 27.5% (이환기간 5년 이내; 30.4%)로 본 연구보다 각 미세혈관합병증의 빈도가 높았다. 입원 환자를 대상으로 한 국내의 다른 연구들^{5,21~23)}은 망막병증과 신증은 본 연구보다 발생 빈도가 높았고 신경병증은 비슷하거나 낮았다 (이환기간 5년 이내). 이러한 차이는 역시 미세혈관합병증의 진단방법, 나이, 당뇨병의 이환기간, 혈당조절 상태 등 대상군들의 특성이 본 연구와 다른 것 때문인 것으로 생각되었다.

한편 본 연구에서 알아보고자 했던 비만도에 따른 각 미세혈관합병증의 양상의 차이를 보면, 당뇨병의 이환기간이 5년 이내인 경우 체중군별로 각 미세혈관합병증의 빈도가 카이-스퀘어 검정에서 통계적 유의성은 없었지만 신경병증은 과체중군에서, 망막병증은 저체중군에서 빈도가 높은 경향을 보였다. 로지스틱 회귀분석에서도 신경병증과 망막병증에 역시 체질량지수가 관련요인으로 나타났다. 이러한 결과는 당뇨병이 오래 경과되지 않은 환자들에서 신경병증에는 과체중이, 망막병증에는 저체중이 영향을 미치는 것임을 시사하였다.

본 연구에서 당화혈색소가 로지스틱 회귀분석에서 신경병증과 미세단백뇨 및 신증에 영향을 미치는 것으로 분석되었다. 한번의 당화혈색소가 그 환자의 유병기간 동안의 혈당을 다 반영하는 것은 아니지만 당화혈색소가 높을수록 미세혈관합병증의 빈도가 증가함

을 뒷받침한다고 할 수 있겠다. 또 유병기간이 로지스틱 회귀분석에서 망막병증과 미세단백뇨 및 신증에 영향을 미치는 것으로 분석되었다. 그러나 21년 이상인 대상자는 5명으로 그 중 합병증 검사는 부분적으로 2명 또는 3명에서 시행되었다. 시행한 검사 상에는 모두 미세혈관합병증이 있었지만 숫자가 적어서 통계적 의미를 두기가 곤란하였다. 향후 더 많은 환자를 대상으로 평가하는 것이 좋을 것으로 생각된다.

그러나 입원한 환자를 대상으로 비비만형과 비만형 제2형 당뇨병 환자에서 미세혈관합병증의 빈도를 조사한 이 등의 연구⁵⁾에서는 비만형 당뇨병에서 신경병증의 빈도가 높지 않았다. 이 등⁵⁾의 연구는 신경병증의 진단에 자율신경병증이 포함되지 않아 비만도와 자율신경병증의 관련이 배제되어서 본 연구의 결과와 일치하지 않는 것으로 생각되었다. 또한 홍 등²⁰⁾의 연구에서도 통계적인 유의성은 없었지만 저체중군에서 신경병증, 망막병증, 그리고 신증이 혼한 경향을 보여 본 연구의 결과와 일치하지 않았다. 홍 등²⁰⁾의 연구에서는 저체중군의 기준이 체질량지수 21 kg/m^2 로 본 연구의 기준인 20 kg/m^2 보다 높았고, 자율신경병증의 진단을 심호흡시의 심전도상 R-R 간격의 변동 소실로만 진단하였다. 또한 홍 등²⁰⁾의 저체중군은 체중감소를 경험한 환자가 65.9%로 상대적으로 체중감소가 정상체중군과 과체중군보다 많았다. 당뇨병의 경과 중 체중감소 자체가 신경병증에 영향을 미치는 것으로 추정한다면²⁰⁾ 본 연구의 대상자들에서는 아직 체중감소가 일어나기 전에 비만군에서 자율신경병증의 빈도가 높았던 것으로 추정되었다. 그러나 이러한 이유만으로 본 연구와 차이가 있는 것을 설명하기가 어렵고 추후 이에 대한 연구가 더 필요할 것으로 생각된다. 인도인들에 대한 Mohan V 등⁶⁾의 보고를 보면 체질량지수 (kg/m^2)가 낮은 비비만형 (18.5 미만) 제2형 당뇨병은 임상적으로 정상체중군 혹은 비만군의 제2형 당뇨병과 달리, 당뇨병이 보다 더 심하였고, 망막병증, 신경병증, 그리고 신증(단백뇨 및 신부전증)의 빈도가 더 높았으며, 또한 많은 수가 인슐린 치료를 받고 있었다고 하였다. 그러나 본 연구의 대상군에서는 저체중군, 정상체중군 및 과체중군에서 공복혈당, 당화혈색소는 차이가 없었으며, 공복 인슐린 농도에 있어 과체중군

이 더 높았으나, 인슐린저항성을 고려하여 베타세포기능을 공복 인슐린 농도로 나눈 값에서는 차이가 없었다. 인도에서는 제2형 당뇨병은 젊은 나이에 발생하고 대부분은 비비만형이며, 실제적으로 체질량지수가 낮다고 한다^{24~26)}. 같은 비비만형 당뇨병이라 할지라도 종족이나 연구 대상군의 차이, 진단 후 체중감소의 정도 그리고 미세혈관합병증의 진단 방법의 차이가 이러한 상반된 결과를 야기한 것으로 추정된다. 또한 본 연구의 비만군에서 신경병증의 빈도가 높은 것은 심혈관계 자율신경병증의 영향이 컸던 것으로 생각된다. 당뇨병성 자율신경병증 발생의 독립적 위험인자는 고혈압, 비만, 저밀도지단백 콜레스테롤 증가, 고밀도지단백 콜레스테롤 감소, 나이, 당뇨병의 유병기간 등이 고, 마른 사람에게서 잘 발생하는 것으로 알려져 있으나, 실제로 체질량지수가 높을수록 빈번하게 나타난다고 한다²⁷⁾. 이러한 이유로 말미암아 본 연구 결과와 다른 연구자들의 결과가 일치하지 않는 것으로 추정되었다.

본 연구의 결과는 당뇨병이 오래 경과되지 않은 경우 망막병증은 저체중군과 관련되며 신경병증은 과체중군과 관련되는 것으로 나타났다. 추후 보다 많은 환자들을 대상으로 이환기간별 체중군에 따른 미세혈관합병증의 양상에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

연구배경: 한국인의 제2형 당뇨병은 서구인과 다르게 비비만형이 더 많고, 또한 종족간의 차이로 인하여 당뇨병의 미세혈관합병증이 서구인과 다를 것으로 생각한다. 국내에서는 당뇨병 환자에서 비만도에 따른 미세혈관합병증의 비교연구가 없으며 미세혈관합병증의 진단 기준도 일치되어 있지 않다. 본 연구에서는 외래를 방문한 제2형 당뇨병 환자들을 대상으로 미세혈관합병증의 빈도를 조사하였고, 또한 비만도에 따른 미세혈관합병증의 빈도, 비만도와 미세혈관합병증의 발생 빈도와 관계, 그리고 비만도에 따른 베타세포기능, 혈청 생화학적 소견 및 임상적 특징의 차이를 알아보고자 하였다.

방법: 1996년 7월부터 1998년 3월까지 내분비내과 외래를 방문하여 경구당부하검사를 실시하고 제2형 당뇨병으로 진단된 418명을 대상으로 체질량지수(kg/m²)에 따라 세 군으로 나누어 후향적으로 분석하였다. 저체중군은 체질량지수가 20 kg/m² 미만, 정상체중군은 여자는 20~25 kg/m², 남자는 20~27 kg/m², 과체중군은 여자는 25 kg/m² 이상, 남자는 27 kg/m² 이상인 경우로 정하였다.

결과:

1. 미세혈관합병증 중에서는 신경병증(45.2%)이 가장 흔한 합병증이었으며, 망막병증은 15.1%이었고, 신증은 4.9%이었다. 당뇨병의 이환기간이 5년이내인 경우 신경병증은 43.2%, 망막병증은 11.8% 그리고 신증은 2.9%이었다.

2. 저체중군, 정상체중군, 그리고 과체중군간에 당화혈색소, 공복혈당은 차이가 없었고, 베타세포기능은 과체중군에서 저체중군과 정상체중군 보다 높았다. 그러나 인슐린저항성을 고려한 베타세포기능은 세 군간에 차이가 없어, 본 연구 대상 당뇨병 환자에서는 비만도의 증가는 인슐린저항성을 고려하였을 때는 상대적으로 인슐린 분비가 증가되지 않는 것을 시사하였다.

3. 당뇨병의 이환기간이 5년이내인 경우, 미세혈관 합병증 중 망막병증은 저체중군에서 빈도가 높은 경향을 보였고, 신경병증은 과체중군에서 빈도가 높은 경향을 보였으며, 체질량지수는 망막병증과 신경병증에 유의한 영향을 미쳤다.

결론: 제2형 당뇨병의 미세혈관합병증 중에서는 신경병증의 빈도가 가장 많았으며, 당뇨병의 유병기간이 5년 이내인 경우 저체중군에서는 망막병증의 빈도가 높은 경향을 보였고, 과체중군에서는 내원 당시 신경병증의 빈도가 높은 경향을 보였다. 이러한 결과들로 한국인에서도 제2형 당뇨병군이 단일질환이 아닐 가능성을 암시하고 동시에 당뇨병성 합병증들도 다양하게 나타남을 암시한다고 할 수 있으나 이에 대해서는 추후 연구가 필요할 것으로 생각한다.

감사의 글

당뇨병 환자들의 인구통계학적 검사와 미세혈관합

병증 검사를 위하여 수고하여 주신 내분비 검사실의 임현채, 이병주 그리고 곽영주 기사에게 감사드립니다.

참 고 문 헌

1. 김응진, 민헌기, 최영길, 이태희, 허갑범, 신순현: 당뇨병학 2판, pp 26-28, 대한당뇨병학회, 1998
2. Cooppan R, Flood TM: *Obesity and diabetes. In: Marble A, Krall LP, Bradley RF, Christlieb AR, Soeldner JS, eds. Joslin's Diabetes Mellitus. pp 373-379, Philadelphia, Lea and Febiger, 1985*
3. 민헌기: 한국인 당뇨병의 임상적 특성. 당뇨병 16:163-174, 1992
4. 김성목, 윤상호, 정대관, 한지희, 유운용, 이찬주, 김희연, 강진재, 김동선, 김응진: 한국인 당뇨병의 미세혈관합병증에 대한 임상적 관찰. 당뇨병 17:293-300, 1993
5. 이이형, 윤정환, 임승길, 윤금석, 김원중, 김현만, 이현철, 허갑범: 당뇨병의 병형에 따른 합병증에 관한 연구(예보). 당뇨병 9:197-203, 1985
6. Mohan V, Vijayaprabha, Rema M, Premalatha G, Poongothai S, Deepa R, Bhatia E, Mackay IR, Zimmet P: *Clinical profile of lean NIDDM in South India. Diabetes Res Clin Pract 38:101-108, 1997*
7. 조남한: 당뇨병과 역학. 당뇨병 19:341-350, 1995
8. 허갑범, 이현철, 정운석, 박석원, 박윤경, 박은주, 이종호: 인슐린비의존형 당뇨병 환자에서 인슐린 분비능력이 당질 및 지질대사에 미치는 영향. 대한내과학회지 47:295-304, 1994
9. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R: Glucose clamp technique: A method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol 237:E214-E223, 1979*
10. Min HK: *Non-insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetic Med 19:S13-15, 1996*
11. Phillips DI, Clark PM, Hales CN, Osmond C: *Understanding oral glucose tolerance: comparison of glucose or insulin measurements during the oral glucose tolerance test with specific measurements of insulin resistance and insulin*

- secretion. *Diabet Med* 11:286-292, 1994
12. Olefsky J, Farquhar JW, Reaven G: *Relationship between fasting plasma insulin level and resistance to insulin-mediated glucose uptake in normal and diabetic subjects. Diabetes* 22:507-513, 1973
 13. Kahn SE, Prigeon RL, McCulloch DK, Boyko EJ, Bergman RN, Schwartz MW, Neifing JL, Ward WK, Beard JC, Palmer JP, Porte D Jr: *Quantification of the relationship between insulin sensitivity and B-cell function in human subjects. Evidence for a hyperbolic function. Diabetes* 42:1663-1672, 1993
 14. 윤재영, 정동진, 최종상, 안재수, 장현주, 정민영, 이태희: 당뇨병성 말초신경장애에서의 vibratory perception threshold. *대한내과학회지* 41:496-504, 1991
 15. 김영설, 이태희, 최영길: 당뇨병성 신경합병증. *초판*, p 78, 도서출판 한의학, 1997
 16. Chambers JB, Sampson MJ, Sprigings DC, Jackson G: *QT prolongation on electrocardiogram in diabetic autonomic neuropathy. Diabetic Med* 7:105-110, 1990
 17. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF: *The value of cardiovascular autonomic function test: 10 year experience in diabetes. Diabetes Care* 8:491-498, 1985
 18. 박중열, 김상욱, 조구영, 이미화, 채수정, 이기업, 김기수: 한국인 인슐린비의존형 당뇨병 환자에서 미세 및 대혈관 합병증의 유병률. *당뇨병* 17:377-385, 1993
 19. 배원엽, 임석환, 김승준, 이윤희, 전인표, 위대철, 김순호, 임중규, 허진득: 당뇨병환자에서 미세단백뇨의 선별검사로서 단회뇨 검사의 의의. *당뇨병* 18:229-234, 1994
 20. 홍영선, 김희진, 성연아, 경난호: 인슐린비의존형 당뇨병 환자에서 체중변화에 따른 치료 및 합병증 발생 양상에 관한 관찰. *당뇨병* 21:65-73, 1997
 21. 이현철, 양주영, 임승길, 홍천수, 허갑범, 이상용: 당뇨병성 합병증의 전향적 연구. *당뇨병* 8:47-53, 1984
 22. 이문규, 정영환, 원암우, 이기업, 최수봉, 김성연, 이홍규, 민헌기: 당뇨병의 합병증에 대한 고찰. *당뇨병* 7:77-84, 1983
 23. 고경수, 오태근, 김철희, 박경수, 이문규, 김성연, 조보연, 이홍규, 고창순, 민헌기: 한국인 인슐린비의존형 당뇨병 합병증에 관한 연구. *당뇨병* 15:257-262, 1991
 24. Mohan V, Alberti KGMM: Diabetes in the tropics. In: *Alberti KGMM, Defronzo RA, Keen H, Zimmet P, eds. International Text Book of Diabetes Mellitus. pp 177-196, Chichester, Wiley, 1991*
 25. Ramachandran A, Jali MV, Mohan V, Snehalatha C, Viswanathan M: *High prevalence of diabetes in an urban population in south India. Br Med J* 297:287-290, 1988
 26. Mohan V, Ramachandran A, Viswanathan M: *Tropical diabetes. In: Alberti KGMM, Krall LP, eds. Diabetes Annual 2, pp 30-38, Amsterdam, Elsevier, 1986*
 27. 김영설, 김진우, 최영길: 당뇨병치료의 최신지견 '99. *초판*, p 321, 도서출판 한의학, 1999
 28. 한덕호, 이상인, 허갑범, 이상용: 당뇨병의 임상적 관찰. *당뇨병* 2:33-43, 1974
 29. 김영진, 김응진, 신순현: 한국인 당뇨병의 역학적 연구 IV: 한국인 당뇨병의 합병증 빈도. *당뇨병* 3:43-49, 1976
 30. 손성국, 한덕호, 허갑범, 이상용: 한국에 있어서의 당뇨병의 통계적 관찰. *당뇨병* 3:43-49, 1976
 31. 김상용, 장연복, 이홍규, 김연진, 김응진: 한국인 당뇨병의 역학적 연구 VII: 증상 및 합병증의 빈도. *당뇨병* 5:1-7, 1979
 32. Lee TH, Ryu HJ, Chung PW, Lim WS, Chung MY: *The prevalence of diabetic complications in Korea. Kor J Intern Med* 2:42-47, 1987