

## 제2형 당뇨병환자에서 족부병변의 발생률 및 위험인자 분석: 5년 관찰연구

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실 내분비대사내과

박신애 · 고승현 · 이승환 · 조재형 · 문성대 · 장상아 · 손현식 · 송기호 · 차봉연 · 손호영 · 안유배

### Incidence of Diabetic Foot and Associated Risk Factors in Type 2 Diabetic Patients: A Five-year Observational Study

Shin-Ae Park, Seung-Hyun Ko, Seung-Hwan Lee, Jae-Hyoung Cho, Sung-Dae Moon, Sang-A Jang, Hyun-Shik Son, Ki-Ho Song, Bong-Yun Cha, Ho-Young Son, Yu-Bae Ahn

*Division of Endocrinology & Metabolism, Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea*

#### Abstract

**Background:** The frequency of lower extremity amputation due to diabetic foot has been increasing in type 2 diabetic patients. The aim of this study was to observe the incidence, clinical aspects and associated risk factors for diabetic foot.

**Methods:** We evaluated the incidence of diabetic foot through a five-year observation of type 2 diabetic patients who presented to St. Vincent's Hospital between January and December 2003. To identify the risk factors for diabetic foot, we evaluated mean glycosylated hemoglobin A1c (HbA1c) every six months and assessed renal function based on the existence of proteinuria and estimated glomerular filtration rate (GFR) using the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) equation. Patients were also evaluated for retinopathy, peripheral neuropathy and autonomic neuropathy using Ewing's method.

**Results:** From an initial pool of 613 patients, the observational study of 508 patients (82.9%) was completed. The mean age, duration of diabetes and HbA1c were  $50.3 \pm 10.6$  yrs,  $7.2 \pm 6.5$  yrs and  $8.8 \pm 2.1\%$ , respectively. Diabetic foot occurred in 32 patients (6.3%). The incidence of diabetic foot increased when diabetic retinopathy (OR = 6.707, 2.314~19.439), peripheral neuropathy (OR = 2.949, 1.075~8.090), and autonomic neuropathy (OR = 3.967, 1.476~10.660) were present and when the MDRD GFR (OR = 5.089, 1.712~15.130) decreased. Mean HbA1c (OR = 12.013, 1.470~98.179) was found to be an independent risk factor for diabetic foot.

**Conclusion:** The present study confirmed the importance of intensive glycemic control and the role of autonomic dysfunction in the development of diabetic foot. In addition, diabetic retinopathy and impaired renal function proved to be factors associated with the occurrence of diabetic foot. Therefore, intensive glycemic control, as well as periodic examination of renal function, are essential for the prevention of diabetic foot. (Korean Diabetes J 33:315-323, 2009)

**Key words:** Diabetic foot, Diabetic neuropathies, Glycosylated hemoglobin A

## 서 론

당뇨병성 족부병변은 제2형 당뇨병환자의 만성합병증 중의 하나로 5.3~10.5% 정도의 다양한 발생률이 보고되고 있다<sup>1,2)</sup>. 또한 당뇨병성 족부병변으로 입원치료를 받는 경우가 당뇨병환자의 20% 정도를 차지하며<sup>2)</sup>, 당뇨병 그 자체는 하지절단의 위험률을 17~40배나 증가시켜 비외상성 하지절단의 대부분의 원인이 되고 있다<sup>3)</sup>.

당뇨병성 족부병변을 가진 환자들은 사망률이 2배 이상 증가하며 주요 원인은 심혈관계 질환에 의한 것으로 알려져 있다<sup>4)</sup>. 또한 당뇨병성 족부병변의 예방과 관리가 하지절단을 50% 정도 감소시킨다<sup>5)</sup>. 하지만 이러한 중요성에도 불구하고 당뇨병성 족부병변은 다른 당뇨병성 만성합병증에 비해 소홀히 다루어지고 있는데, 그 이유는 당뇨병성 족부병변의 정확한 기전에 대한 이해가 부족하기 때문이다.

당뇨병성 족부병변은 만성고혈당에 의한 신경손상과 말초 혈관질환이 주요원인으로<sup>6,7)</sup>, 이러한 위험인자들에 이차적으로 감염증 등이 동반되어 족부병변으로 진행한다<sup>8)</sup>. 특히 당뇨병성 족부병변에는 감각신경 및 운동신경의 손상이 동반되며<sup>9)</sup>, 그 외에도 자율신경병증이 동반되어 혈관확장에 의한 혈류의 저류와 부종, 발한감소로 피부가 건조해지게 되고 이차적으로 세균의 침투에 의한 감염증을 유발하게 된다<sup>10)</sup>.

따라서 당뇨병성 족부병변의 발생을 예방하고 당뇨병성 족부병변환자의 사망률을 감소시키기 위해서는 당뇨병성 족부병변의 발생률과 이에 영향을 미치는 인자에 대한 규명이 무엇보다 중요할 것이다.

본 연구는 제2형 당뇨병환자들을 대상으로 5년간의 관찰 연구를 통하여 당뇨병성 족부병변의 발생률과 임상양상, 그리고 이러한 족부병변의 발생에 영향을 미치는 인자들에 대해 알아보았다. 당뇨병성 족부병변의 발생률에 관한 연구 중 전향적 연구는 많지 않다. 우리나라 문헌에는 Kim 등에 의하면 당뇨병성 족부병변의 발생률은 2.37%로 보고된 바 있으나<sup>11)</sup> 본 연구는 전향적 연구인 점에서 의미가 있을 것이다. 또한 당뇨병성 합병증-망막증, 신증, 말초신경병증, 심혈관계 자율신경병증과의 관련성을 함께 분석하였고, 당화혈색소를 6개월마다 반복 측정하여 분석하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2003년 1월부터 12월까지 가톨릭대학교 성빈센트병원에 내원한 제2형 당뇨병환자들을 대상으로 2008년까지 6월까

지 평균 5년간 추적 관찰하였다. 제2형 당뇨병은 미국 당뇨병학회 기준에 의해 진단하였으며, 검사에 협조가 되지 않거나 심각한 전신질환(폐혈증, 악성종양, 간부전, 부정맥, 신부전, 심부전, 갑상선질환 등)이 있는 환자는 제외하였고, 이전에 또는 내원 당시에 당뇨병성 족부병변의 기왕력이 있는 환자는 제외하였다. 연령, 당뇨병 유병기간, 성별, 체질량 지수, 흡연, 알코올섭취 여부를 조사하였고, 항고혈압약제를 복용하거나 수축기혈압 140 mm Hg 또는 이완기혈압 90 mm Hg 이상인 경우를 고혈압이 있는 것으로 정의하였다.

### 2. 당뇨병성 족부병변의 정의 및 분류

정형외과의나 성형외과의와의 협진 하에 전형적인 봉소염(cellulitis), 염증조절(부종, 발적, 동통, 열감)이나 궤양(ulcer), 골수염(osteomyelitis), 괴저(gangrene) 등을 진단받은 경우를 당뇨병성 족부병변(diabetic foot)으로 정의하였으며 Wagner의 분류 기준을 이용하여<sup>12)</sup> 다음과 같이 분류하였다.

- Grade 0: 개방성 창상 없는 홍반
- Grade 1: 천부 피부 궤양
- Grade 2: 골침범이 없는 심부 궤양
- Grade 3: 골침범이 있는 심부 궤양
- Grade 4: 일부의 괴저
- Grade 5: 전체 족부의 괴저

또한 족부병변의 발생빈도, 부위, 유발인자, 균동정 결과 및 치료방법 등을 조사하였다.

### 3. 혈액검사

8시간 이상 금식 후에 채혈하였으며, 공복혈당과 식후 2시간 혈당은 glucose oxidase법, 당화혈색소는 고속액체 크로마토그래피 검사법(high performance liquid chromatography method, Variant II (Bio-Rad), Canada)으로 측정하였다. 총 콜레스테롤은 효소법(enzymatic colorimetry), 중성지방은 효소법(free glycerol 소거법), 고밀도 지단백 콜레스테롤은 선택적 억제법(DAIICHI, Japan)으로 측정하였다. 인슐린과 C-peptide를 화학발광법으로 측정하였고, 공복 시 혈당값과 인슐린값을 이용하여 HOMA<sub>IR</sub>과 HOMA<sub>βcell</sub>를 구하였다<sup>13)</sup>. Fructosamine은 비색법(colorimetry method, DAIICHI)으로 측정하였고, 당화혈색소를 6개월 마다 반복 측정하여 5년 동안의 평균 당화혈색소를 구하였다. 단, 당뇨병성 족부병변의 경우 발생 직전까지의 당화혈색소를 포함하였다. 또한 신기능 저하를 평가하기 위하여 Modification of Diet in Renal Disease 공식에 의한 사구체여과율을 계산하였으며<sup>14)</sup>, 백혈구 증가(백혈구 > 10.0 × 10<sup>9</sup>/L), 빈혈(헤모글로빈 <

10.0 g/dL), 저알부민혈증(알부민 < 3.0 g/dL) 여부를 조사하였다.

#### 4. 당뇨병성 합병증의 정의 및 분류

미세단백뇨는 24시간 소변을 이용하여 면역효소법으로 검사하여 30~300 mg/day인 경우로 정의하였고<sup>15)</sup>, 24시간 소변채집의 정확성 여부를 판단하기 위해 요 중 크레아티닌 배설량을 이용하여 남자에서 20~25 mg/kg/day, 여자에서 15~20 mg/kg/day가 되어야 적절한 것으로 판단하였다<sup>16)</sup>. 당뇨병성 망막증은 안저검사와 혈관촬영을 시행하여 안과전문의에 의해 진단하였고, 정상, 비증식성, 증식성 망막증으로 분류하였다. 당뇨병성 말초신경병증의 정의는 설문을 통한 환자의 증상 - 통증(작열감, 저림, 쓰라림, 벌레가 기어다니는 느낌), 감각이상, 무감각증 - 에 따라 약물치료 중이거나 이학적 검사 - 10 g 모노필라멘트, 진동각 검사, 통각검사, 발목반사 - 또는 근전도에서 이상이 있는 경우로 정의하였다. 또한 심혈관계 자율신경병증(Cardiovascular autonomic neuropathy, CAN)은 Ewing의 방법에 따라 표준화된 세 가지 항목을 검사하였으며, 동일한 검사자가 Monitor One nDx (QMed, Inc. Eatontown, NJ) 기계를 이용하여 반복적인 심호흡 호기와 흡기 시(E/I 비), 체위 변화 시(30:15 비), 발살바 수기 시 심박동수의 변화를 측정하였다. E/I 비는 1분 동안의 6회의 심호흡 동안 호기와 흡기 시의 가장 긴 R-R 간격의 평균값과 가장 짧은 R-R 간격의 평균값의 비로 정의하였다. 30:15 비는 일어선 후 30초 동안 가장 긴 R-R 간격값과 일어선 후 15초 동안 가장 짧은 R-R 간격값의 비로

정의하였다. 발살바 수기는 혈압계로 15초 동안 40 mm Hg의 압력을 유지하면서 호기하였을 때 가장 긴 R-R 간격값과 가장 짧은 R-R 간격값의 비로 정의하였다<sup>17)</sup>. 심혈관계 자율신경병증의 정의는 2005년 미국 당뇨병학회의 진단기준에 따라 E/I 비는 연령에 따른 참고치를 이용하였고, 30:15 비는 1.03 미만, 발살바 비는 1.2 미만일 때로 정의하였다. 각각의 항목에 대하여 정상은 0 점, 이상은 1점으로 계산하였고, 총 1점 이상일 때 심혈관계 자율신경병증이 있는 것으로 정의하였다<sup>18)</sup>. 이러한 당뇨병성 합병증은 연구 시작 시점에서 조사되었다.

#### 5. 통계학적 분석

각 변수의 분포는 평균 ± 표준편차 및 도수(%)로 나타내었다. 대상자의 임상적 특성의 분석을 위해 각 변수의 특성에 따라 t-test와 Chi-square 검정을 시행하였다. 당뇨병성 족부병변의 발생 위험인자를 분석하기 위해 로지스틱 회귀분석을 통해 교차비와 95% 신뢰구간을 산출하였다. 통계프로그램은 SPSS (version 12.0, SPSS Corp, Chicago; IL)를 이용하였고, 통계학적 유의수준은  $P < 0.05$ 로 하였다.

## 결 과

#### 1. 대상 환자의 특성

총 646명의 환자 중, 제외기준에 해당하였던 33명을 제외한 613명을 대상으로 하였다. 이 중 사망한 경우와 추적 관찰되지 않았던 환자를 제외한 508명을 최종 대상으로 하

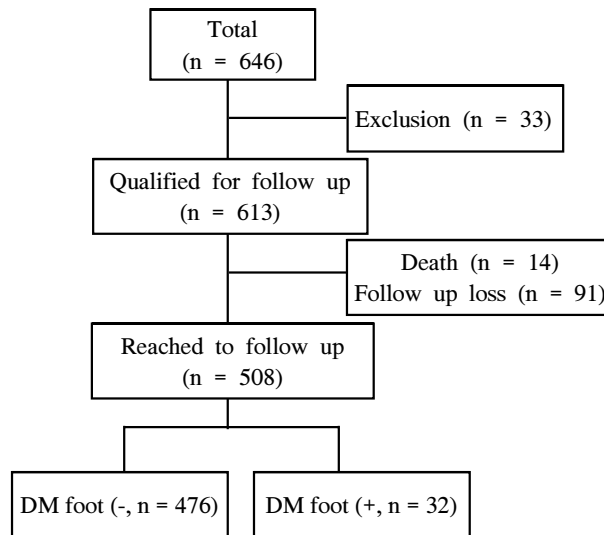


Fig. 1. Study populations included in the analysis of diabetic foot.

**Table 1.** Baseline characteristics of study subjects

Variables	Total (n = 508)
Age (years)	50.3 ± 10.6
Sex (M/F)	194/314
Diabetic duration (years)	7.2 ± 6.5
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	24.5 ± 3.5
Hypertension (n, %)	215 (42.3)
Current smoker (n, %)	108 (21.3)
Alcohol (n, %)	100 (19.7)
Retinopathy (n, %)	143 (28.2)
1/2/3/4	365 (71.9)/76 (14.9)/26 (5.1)/41 (8.1)
Neuropathy (n, %)	71 (13.9)
Nephropathy	
0/1/2	352 (69.3)/118 (23.2)/38 (7.5)
CAN (n, %)	372 (73.2)
FPG (mg/dL)	166.8 ± 67.8
PPG (mg/dL)	287.8 ± 100.8
MDRD GFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	65.9 ± 12.9
Triglyceride (mg/dL)	151.8 ± 88.3
High density lipoprotein cholesterol (mg/dL)	42.5 ± 10.6
HbA1c (%)	8.8 ± 2.1
HOMA <sub>IR</sub>	2.0 ± 4.4
HOMA <sub>βcell</sub>	52.6 ± 40.9
Lipoprotein (a) (mg/dL)	26.9 ± 27.6

All data are expressed as means ± SD. CAN, Cardiovascular autonomic neuropathy; FPG, Fasting plasma glucose; HDL cholesterol, High density lipoprotein cholesterol; HOMA<sub>IR</sub>, Homeostasis Model Assessment- Insulin resistance; HOMA<sub>βcell</sub>, Homeostasis Model Assessment- beta cell; MDRD GFR, Modification of Diet in Renal Disease- Glomerular filtration rate; n, number (%); Nephropathy, 0-normal, 1-microalbuminuria, 2-macroalbuminuria; PPG, Postprandial plasma glucose; Retinopathy, 1-normal, 2-mild& moderate NPDR, 3-severe NPDR, 4-PDR.

였고, 이들의 평균 관찰기간은 5년이였다. 추적 관찰 후 당뇨병성 족부병변이 발생한 환자는 32명(6.3%)이었다(Fig 1). 전체 환자의 평균 연령은 50.3 ± 10.6세, 남자는 38.2%였으며, 평균 당뇨병 유병기간은 7.2 ± 6.5년이였다. 이중 215명(42.3%)이 고혈압이 있었으며, 108명(21.3%)이 흡연을 하였다. 연구 시작 당시에, 143명(28.2%)이 망막증을 진단받은 상태였고, 71명(13.9%)이 말초신경병증을 동반하고 있었으며, 156명(30.7%)이 단백뇨를 동반하고 있었다(Table 1). 또한 심혈관계 자율신경병증은 372명(73.2%)에서 동반되어 있었고, 평균 MDRD GFR은 65.9 ± 12.9 (mL/min/1.73m<sup>2</sup>)이었다. 관찰기간 동안 평균 당화혈색소는 8.8 ± 2.1%였고, HOMA<sub>IR</sub>과 HOMA<sub>βcell</sub>는 각각 2.0 ± 4.4와 52.6 ± 40.9 이었다(Table. 1).

## 2. 당뇨병성 족부병변(DF: Diabetic Foot) 유무에 따른 임상적 특징

족부병변의 발생군과 비발생군의 임상적 특징을 비교해

본 결과, 비발생군에 비해 발생군은 당뇨병 유병기간이 길었으며, 고혈압과 망막병증, 말초신경병증 및 심혈관계 자율신경병증 동반 환자가 유의하게 많았다. 또한 단백뇨 동반 환자가 많았으며 MDRD GFR이 의미있게 감소되어 있었다(Table 2). 반면 양 군 간 성별차이는 없었고, 체질량지수와도 관련이 없었으며, 흡연의 영향은 없었다. 검사실 결과를 비교해 보면, 발생군에서 진단 당시의 식후혈당과 중성지방 및 Lipoprotein (a)가 높았으며, 고밀도 콜레스테롤이 낮았고, 연구기간 동안의 평균 당화혈색소가 유의하게 높았다(Table 2). HOMA<sub>IR</sub>과 HOMA<sub>βcell</sub>은 유의한 차이를 보이지 않았다.

## 3. 당뇨병성 족부병변의 임상적 특징

당뇨병성 족부병변의 임상양상을 살펴보면, 처음 발생한 환자는 21명(65.6%)이었으며, 재발한 환자는 11명(34.4%)이었고, 가장 흔한 발생 부위는 엄지발가락으로 31.3%였고, 화상이나 외상 등의 유발인자가 없는 자발적인 발생이

**Table 2.** Comparison between diabetic foot (-) and diabetic foot (+) group

	DF (-, n = 476)	DF (+, n = 32)	P value
Age (years)	52.2 ± 11.8	50.1 ± 10.5	0.18
Sex (M/F)	178/298	15/17	0.28
Diabetic duration (years)	7.4 ± 6.6	9.3 ± 2.1	0.01
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	24.6 ± 3.5	24.3 ± 1.9	0.22
Hypertension (n, %)	196 (41.2)	19 (59.4)	0.04
Current smoker (n, %)	97 (20.4)	11 (34.4)	0.06
Retinopathy (n, %)	117 (24.6)	26 (81.3)	0.01
Peripheral neuropathy (n, %)	58 (12.2)	13 (40.6)	0.01
Nephropathy (n, %)	134 (28.2)	22 (68.8)	0.01
CAN (n, %)	342 (71.8)	30 (93.8)	0.01
Insulin (n, %)	160 (33.6)	24 (75)	0.33
ARB (n, %)	183 (38.4)	17 (53)	0.28
FPG (mg/dL)	165.5 ± 64.8	186.3 ± 102.3	0.09
PPG (mg/dL)	284.9 ± 99.7	339.3 ± 108.8	0.01
MDRD GFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	66.7 ± 11.8	55.1 ± 21.5	0.01
Triglyceride (mg/dL)	131.9 ± 80.1	153.1 ± 88.7	0.03
HDL cholesterol (mg/dL)	42.8 ± 10.5	37.5 ± 10.4	0.01
HbA1c (%)	8.8 ± 2.1	9.5 ± 2.4	0.07
Microalbuminuria	77.5 ± 303.6	674.7 ± 1320.3	0.00
HOMA <sub>IR</sub>	1.9 ± 3.8	3.4 ± 9.1	0.07
HOMA <sub>βcell</sub>	52.7 ± 40.4	51.6 ± 49.4	0.28
Lipoprotein (a)	25.7 ± 25.9	46.8 ± 41.8	0.01
Mean HbA1c (%)	8.3 ± 1.4	9.2 ± 1.9	0.01

All data are expressed as means ± SD. ARB, Angiotensin receptor blocker; CAN, Cardiovascular autonomic neuropathy; DF, Diabetic Foot; FPG, Fasting plasma glucose; HDL cholesterol, High density lipoprotein cholesterol; HOMA<sub>IR</sub>, Homeostasis Model Assessment-Insulin resistance; HOMA<sub>βcell</sub>, Homeostasis Model Assessment-beta cell; MDRD GFR, Modification of Diet in Renal Disease- Glomerular filtration rate; n, number (%); PPG, Postprandial plasma glucose.

84.4%를 차지하였다. Wagner의 분류에 의하면, 0/1/2/3/4/5가 각각 7명(21.9%)/6명(18.8%)/6명(18.8%)/4명(12.5%)/5명(15.6%)/4명(12.5%)을 차지하였다. 또한 균 동정률은 84.4%였으며 모두 호기성균이었고, 그람양성균이 59.3%, 그람음성균이 40.7% 동정되었다. 그람양성균에서는 methicillin-sensitive Staphylococcus aureus (MSSA)가 가장 많이 동정되었으며, 그람음성균에서는 Klebsiella와 E.coli가 가장 많이 동정되었다. 또한 당뇨병성 족부병변 발생 당시 백혈구 증다증은 56.3%에서 나타났고, 빈혈은 50%에서 동반되었으며, 알부민의 감소소견도 68.8%에서 동반되고 있었으나 발열은 21.9%에서만 관찰되었다. 당뇨병성 족부병변의 치료는 항생제와 변연절제술이 68.7%로 주된 치료였다 (Table 3).

#### 4. 당뇨병성 족부병변의 발생과 연관된 인자

당뇨병성 족부병변의 발생과 관련된 위험 인자들에 대한 다중회귀분석에 의하면, 나이, 성별, 당뇨병 유병기간을 보정한 후에도 관찰기간 동안의 평균 당화혈색소가 당뇨병성

족부병변의 발생을 결정하는 독립적인 위험인자임을 확인하였는데(Table 4), 평균 당화혈색소가 8% 미만인 환자에 비해 8% 이상인 경우 12배 정도 당뇨병성 족부병변의 발생을 증가시킴을 확인하였다. 또한 망막병증이 있는 경우 6.7배, 말초신경병증 동반 시 2.9배, Lipoprotein (a)가 30 mg/dL 이상인 경우 2.7배, MDRD GFR이 감소된 경우(< 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) 족부병변의 발생이 5배 증가되었다. 특히 흥미로운 점은 심혈관계 자율신경병증이 동반된 경우에도 4배 정도 족부병변의 발생이 증가되었다는 점이다(Table 4).

## 고 찰

본 연구에서는 제2형 당뇨병환자에서 당뇨병성 족부병변의 발생과 관련된 인자들에 대해 살펴보았다. 5년간의 관찰기간 동안 6.3%의 환자에서 당뇨병성 족부병변이 발생하였으며 이는 외국의 발생률과 유사하였고, 우리나라 연구에서의 발생률인 2.3%와 비교해서는 증가된 수치였다.

당뇨병성 족부병변의 임상양상을 살펴보면, 처음 발생한

**Table 3.** Clinical characteristics of diabetic foot group

	Diabetic foot (n = 32)
Event frequency (%)	
1/2/3	21 (65.6)/7 (21.9)/4 (12.5)
Wagner grade (%)	
0/1/2/3/4/5	7 (21.9)/6 (18.8)/6 (18.8)/4 (12.5)/5 (15.6)/4 (12.5)
Site (%)	
Great toe/Digit/Ankle/Knee/Calf/etc	10 (31.3)/7 (21.9)/3 (9.4)/2 (6.3)/5 (15.6)/5 (15.6)
Aggravating factor (%)	
Spontaneous	27 (84.4)
Burn	2 (6.3)
Trauma	3 (9.4)
Cultured Organism (n, %)	27 (84.4)
Aerobes/Anaerobes	27/0
Gram-positive	16 (59.3)
MSSA/MRSA/MRCNS/Enterococci	8 (50)/3 (18.8)/4 (25)/1 (6.2)
Gram-negative	11 (40.7)
Klebsiella/E.coli/Pseudomonas/Proteus	3 (27.3)/3 (27.3)/3 (27.3)/2 (18.1)
Leukocytosis (n, %)	18 (56.3)
Anemia (n, %)	16 (50)
Hypoalbuminemia (n, %)	22 (68.8)
Fever (n, %)	7 (21.9)
Treatment	
Antibiotics/Debridement/Amputation	12 (37.4)/10 (31.3)/10 (31.3)

Amputation, antibiotics add amputation; Anemia, Hb < 10.0 g/dL; Antibiotics, only antibiotics; Debridement, antibiotics add debridement; Fever, Body temperature > 38.3°C; Hypoalbuminemia, albumin < 3.0 g/dL; Leukocytosis, WBC > 10.0 × 10<sup>9</sup>/L; MRCNS, methicillin-resistant coagulase negative staphylococcus; MRSA, methicillin-resistant Staphylococcus aureus; MSSA, methicillin-sensitive Staphylococcus aureus; n, number (%); Y, Yes.

**Table 4.** Risk factors of diabetic foot

	Odds Ratio (95% CI)*	P value
Hypertension	1.514 (0.512~4.475)	0.453
Smoking	2.880 (0.981~8.453)	0.054
MDRD GFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )		
≥ 60	1.000	
< 60	5.089 (1.712~15.130)	0.003
Retinopathy	6.707 (2.314~19.439)	0.000
Autonomic neuropathy	3.967 (1.476~10.660)	0.006
Peripheral neuropathy	2.949 (1.075~8.090)	0.036
Lipoprotein (a)		
< 30	1.000	
≥ 30	2.710 (1.011~7.261)	0.047
Mean HbA1c		
< 8	1.000	
≥ 8	12.013 (1.470~98.179)	0.020

\* Odd ratio for developing Diabetic Foot according to clinical characteristics by multiple logistic regression analysis. MDRD GFR, Modification of Diet in Renal Disease- Glomerular filtration rate.

경우가 65.6%로 많았으나 재발도 34.4%로 적지 않았으며, 또한 Wagner의 분류에 의하면 피사를 동반하지 않은 경우가 72%로 대부분을 차지하였고, 발가락의 병변이 53.2%였

다. 또한 균 분리율은 84%였으며 가장 많은 균은 MSSA였고 이는 이전 보고와 다르지 않다<sup>11)</sup>. 따라서 경험적인 항생제의 선택은 경증의 족부병변인 경우 모든 원인 균주의

60% 정도를 차지하는 호기성 그람양성균을 겨냥하여 초기에 시작하여야 할 것이다. 본 연구에서는 혐기성균이 검출되지 않았는데, 이는 검체 채취방법과 검사상의 문제 때문일 가능성이 있으며, 족부병변 발생 당시 빈혈과 저알부민혈증을 보인 것은 신기능장애 및 혈액학적인 원인 및 영양상태의 저하 등이 원인일 것이다.

제2형 당뇨병환자에서 당뇨병성 족부병변의 발생은 꾸준히 증가하고 있으며 비외상성 하지절단의 가장 흔한 원인이다<sup>3)</sup>. 이러한 하지절단은 높은 사망률, 특히 심혈관계 질환에 의한 사망률과 관련되며<sup>4)</sup>, 한 연구에 의하면 이러한 하지절단은 85% 정도에서 족부궤양과 관련되어 있다고 보고한 바 있다<sup>19)</sup>. 따라서 제2형 당뇨병환자의 당뇨병성 족부병변의 예방 및 이해는 무엇보다 중요할 것이다.

당뇨병성 족부병변에 관한 연구는 이미 이루어져 있지만 대부분이 당뇨병성 하지 절단과 관련된 것이며 전향적인 연구는 많지 않다. 본 연구는 비교적 많은 제2형 당뇨병환자를 대상으로 5년간 관찰한 전향적 연구로 자율신경병증 관련성을 조사하였다는 점에서 기존의 연구와 구별된다.

본 연구 결과, 당뇨병성 족부병변의 발생에 가장 중요한 영향을 미치는 인자는 만성 고혈당임을 확인하였다. 또한 당뇨병 이환기간, 고혈압, 망막증의 유무, 말초신경병증 및 심혈관계 자율신경병증, 단백뇨 및 MDRD GFR 등의 신기능이 관여함을 확인하였다. 여러 인자들 중에서도 평균 당화혈색소가 가장 중요한 독립인자였으며, 평균 당화혈색소 8% 미만인 군에 비해 8% 이상인 경우 당뇨병성 족부병변이 12배 이상 증가함을 확인하였다. 심혈관계 자율신경병증 동반 시에는 4배 가까이 당뇨병성 족부병변의 발생이 증가되어, 말초신경병증 못지않게 중요함을 알 수 있었다. 심혈관계 자율신경병증은 당뇨병성 족부병변의 발생을 유발하며 사망률을 증가시키므로 당뇨병성 족부병변환자에서 심혈관계 질환에 의한 사망률이 증가하는 것과 무관하지 않을 것으로 보인다.

현재까지 알려진 바에 의하면, 당뇨병성 족부병변은 지속적인 고혈당에 의한 말초신경병증, 말초혈관질환 등에 동반된 이차적인 감염이 주요원인이다. 말초신경병증은 다양한 신경손상을 유발하는데, 감각신경손상에 의해 외상에 대한 감각이 저하되어 피부의 손상과 감염, 그리고 족부병변의 발견을 더디게 하며, 운동신경손상에 의해 근육 내 신경의 마비와 그로 인한 족부 근육의 약화 및 위축이 일어나고 발의 변형을 초래하게 된다. 하지만 이러한 말초신경병증 못지않게 중요한 것이 말초자율신경병증이다<sup>20)</sup>. 당뇨병성 말초자율신경병증은 주로 말초의 교감신경장애에 의해 일어나

며, 이러한 교감신경의 장애는 말초의 혈관수축장애 및 혈관의 유연성을 감소시킴으로써 혈관의 확장, 혈류의 저류 및 부종을 유발하고 또한 발한을 감소시켜 피부건조와 균열을 유발하여 이차적인 감염과 족부병변의 발생을 가속화하게 된다<sup>21,22)</sup>. 말초자율신경병증의 진단을 위해 많은 방법들이 시도되고 있는데, 도플러 초음파(doppler sonography), 맥파계(plethysmography), 레이저 도플러 유량계(laser doppler flowmetry), 체온측정법(thermography) 등이 있다<sup>23-25)</sup>.

본 연구에서는 심혈관계 자율신경병증 진단을 위해 사용되어온 Ewing 검사법을 이용하여 당뇨병성 족부병변의 발생여부를 살펴보았는데, 그 근거는 심혈관계 자율신경병증과 말초자율신경병증은 75% 정도에서 혼재하며<sup>26)</sup> 심혈관계 자율신경병증 동반 시 말초혈관의 수축장애가 동반됨이 알려진 바 있기 때문이다<sup>27)</sup>. 또한 심혈관계 자율신경병증이 당뇨병성 미세혈관 합병증을 유발하며 단백뇨와의 관련성이 알려진 바 있고, 이는 혈액학적인 장애에 의한 것으로 추측되고 있다. 따라서 Ewing 검사법이 말초자율신경병증의 진단을 위해 사용될 근거는 부족하나, 당뇨병성 족부병변의 발생에 심혈관계 자율신경병증의 간접적인 영향은 유추할 수 있다.

신기능 장애 동반여부를 MDRD GFR을 이용하여 평가하였는데 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 이하로 저하된 경우 당뇨병성 족부병변이 5배 정도 증가하였고, 이는 당뇨병성 신증환자에서 족부절단의 비율이 2~6배 정도까지 증가한다는 이전 보고와 유사하다<sup>28)</sup>. 이러한 신기능의 저하는 말초혈관질환과 관련 있는 것으로 알려져 있으며<sup>29)</sup>, 또한 혈액학적인 장애, 당뇨병성 족부병변의 치유장애, 사망률의 증가, 족부절단의 위험성 증가 등과 관련되어 있다<sup>30)</sup>.

본 연구의 한계점은 첫째, 환자 수는 비교적 많았으나 한 병원에서 진행한 연구이며 지역적, 방문 환자의 특성을 고려하였을 때 당뇨병성 족부병변의 발생률을 일반화하기는 어렵다. 둘째, 심혈관계 자율신경기능검사인 Ewing의 방법 중 세 가지 항목만 검사한 점을 들 수 있다. 말초자율신경병증이 교감신경의 이상에 의해 유발되므로 기립성 저혈압의 유무는 말초자율신경병증의 유무를 판단하는 좋은 근거가 될 수 있을 것이다. 그러나 미국 당뇨병학회 권고안에 따르면 세 가지 항목으로도 심혈관계 자율신경병증의 여부를 충분히 반영하는 것으로 알려져 있다. 셋째, 말초신경병증의 진단이 주관적이었던 점이다. 말초신경병증의 진단기준은 아직 정립되어 있지 않아 환자의 증상, 이학적 검사, 근전도 등을 병행하여 진단하였다. 넷째, 말초자율신경병증에 대한 직접적인 검사가 이루어지지 못한 점이다. 물

론 심혈관계 자율신경병증이 말초자율신경병증과 중복되는 부분이 적지 않으나 당뇨병성 족부병변의 발생이 심혈관계 자율신경병증과 관련이 있는지, 아니면 Ewing의 방법이 말초자율신경병증의 진단을 위해서도 유용한 것인지를 감별하기 위해서는 말초자율신경병증을 위한 방법들이 병용되어야 할 것이다.

결론적으로, 제2형 당뇨병환자에서 지속적인 고혈당과 당뇨병성 망막병증과 신기능의 감소는 족부병변의 발생에 관여함을 알 수 있었다. 또한 말초신경병증뿐만 아니라 자율신경병증도 족부병변의 원인이 됨을 Ewing방법을 이용하여 확인하였다. 따라서, 당뇨병성 족부병변의 예방을 위해서는 엄격한 혈당조절뿐만 아니라, 정기적인 신기능과 망막증 및 자율신경검사를 병행하고, 이상 시에는 족부병변에 대한 보다 정밀한 관찰이 필요할 것이다.

## 요 약

**연구배경:** 제 2형 당뇨병환자에서 당뇨병성 족부병변에 의한 하지절단은 지속적으로 증가하고 있다. 또한 당뇨병성 족부궤양 단계에서의 적절한 예방과 치료가 하지절단의 위험성을 50%나 감소시킨다고 보고된 바 있다. 본 연구는 당뇨병성 족부병변의 발생률과 임상양상 그리고 위험인자들을 살펴보고자 하였다.

**방법:** 2003년 1월부터 12월까지 가톨릭대학교 성빈센트 병원에 내원한 제2형 당뇨병환자를 2008년까지 5년간 관찰하였다. 족부병변의 위험인자를 확인하기 위해 6개월마다 당화혈색소를 반복 측정하였고, 당뇨병성 합병증을 조사하였다. 자율신경병증은 Ewing 방법에 따라 반복적인 심호흡 호기와 흡기 시 (E/I 비), 체위 변화 시(30:15 비), 발살마 수기 시 심박동수의 변화를 측정하였다. 신기능 저하를 확인하기 위해 단백뇨 여부와 MDRD GFR를 이용하였다.

**결과:** 총 646명의 대상 환자 중에서 연구기간을 완료한 환자는 508명(82.9%)이었고, 이 중 32명(6.3%)에서 당뇨병성 족부병변이 발생하였다. 당뇨병성 족부병변이 발생한 군에서는 당뇨병 유병기간이 길었고, 고혈압 동반률이 높았으며, 망막병증 동반률도 높았다. 연구기간 동안의 평균 당화혈색소도 발생군에서 높게 측정되었다. Lipoprotein (a)가 증가되거나 신기능이 저하된 경우 당뇨병성 족부병변의 발생이 증가함을 확인하였다. 무엇보다 심혈관계 자율신경병증의 동반은 당뇨병성 족부병변의 발생을 4배 가까이 증가시킴을 확인하였고, 이는 말초신경병증 못지않게 중요함을 알 수 있었다.

**결론:** 당뇨병성 족부병변의 발생과 가장 밀접한 관련이 있는 것은 평균 당화혈색소임을 확인하였다. 또한 신기능의 저하와 심혈관계 자율신경병증이 중요한 유발인자임을 확인하였다. 따라서 당뇨병성 족부병변의 발생을 예방하기 위해서는 엄격한 혈당조절뿐만 아니라 정기적인 신기능과 자율신경병증에 대한 정기적인 평가가 이뤄져야 할 것이다.

## 참 고 문 헌

1. Reiber GE: *The epidemiology of foot ulcers and amputations in the diabetic foot*. Levin and o'Neal's *The Diabetic Foot*. 6th ed. p.13-32, St. Louis, Mosby, 2001
2. Levin ME: *Pathophysiology of diabetic foot lesions*. *Clinical Diabetes Medicine* 504-20, 1991
3. Humphrey CC, Palumbo PJ, Butters MA: *The contribution of non-insulin-dependent diabetes to lower-extremity amputation in the community*. *Arch Intern Med* 154:885-92, 1994
4. Boyko EJ, Ahroni JH, Smith DG, Davignon D: *Increased mortality associated with diabetic foot ulcer*. *Diabet Med* 13:967-72, 1996
5. World Health Organization (Europe), International Diabetes Foundation (Europe): *Diabetes care and research in Europe: the St. Vincent Declaration*. *Diabet Med* 7:360, 1990
6. Boulton AJM, Kubrosly DB, Bowker JH: *Impaired vibratory perception and diabetic foot ulceration*. *Diabetic Med* 3:335-7, 1986
7. Parkhouse N, Le Quesne PM: *Impaired neurogenic vascular response in patients with diabetes and neuropathic foot lesions*. *N Engl J Med* 318:1306-9, 1988
8. Eckman MH, Greenfield S, Mackey WC, Wong JB, Kaplan S, Sullivan L, Dukes K, Pauker SG: *Foot infections in diabetic patients: decision and cost-effectiveness analysis*. *JAMA* 273:712-20, 1995
9. Bresater LE, Welin L, Romanus B: *Foot pathology and risk factors for diabetic foot disease in elderly men*. *Diabetes Res Clin Pract* 32:103-9, 1996
10. Corbin DOC, Toung RJ, Morrison DC: *Blood flow in the foot, polyneuropathy and foot ulceration in*



- diabetes mellitus. Diabetologia* 30:468-73, 1987
11. Kim JM, Kim DY, Woo JT, Kim SW, Yang IM, Kim JW, Kim YS, Kim KW, Choi YK: *A clinical study on the diabetic foot lesions. J Korean Diabetes Assoc* 17:387-95, 1993
12. Fard AS, Esmaelzadeh M, Larijani B: *Assessment and treatment of diabetic foot ulcer. Int J Clin Pract* 61:1931-8, 2007
13. Levy JC, Matthews DR, Hermans MP: *Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. Diabetes Care* 21:2191-2, 1998
14. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D: *A more accurate to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. Ann Intern Med* 130:461-70, 1999
15. Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, Keane WF, Mogensen CE, Parving HH, Steffes MW: *American Diabetes Association: Nephropathy in diabetes. Diabetes Care* 27(suppl 1):S79-83, 2004
16. Van der Snvek BE, Koene RAP: *Fixation of urinary sediment. Lancet* 350:933-4, 1997
17. Ewing DJ, Boland O, Neilson JM, Cho CG, Clarke BF: *Autonomic neuropathy, QT interval lengthening, and unexpected deaths in male diabetic patients. Diabetologia* 34:182-5, 1991
18. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril Vera, Feldman EL, Freeman Roy: *Diabetic Neuropathies: A statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care* 28:956-62, 2005
19. Pecorara RE, Reiber GE, Burgess EM: *Pathways to diabetic limb amputation: basis for prevention. Diabetes Care* 13:513-21, 2000
20. Edmonds ME, Nicolaides KH, Watkins PJ: *Autonomic neuropathy and diabetic foot ulceration. Diabet Med* 3:56-9, 1986
21. Mecdaid EA, Hayes JR, Monaghan B, Allen JA, Parker AI: *Peripheral autonomic impairment in patients newly diagnosed with type 2 diabetes. Diabetes Care* 17:1422-7, 1994
22. Gilmore JE: *Autonomic function in neuropathic diabetic patients with foot ulceration. Diabetes Care* 16:61-7, 1993
23. Takahashi T, Nishizawa Y, Emoto M, Kawagishi T, Matsumoto N, Ishimura E, Inaba M, Okuno Y, Shimada H, Morii H: *Sympathetic function test of vasoconstrictor changes in foot arteries in diabetic patients. Diabetes Care* 21:1495-501, 1998
24. Eicke BM, Hlawatsch A, Bauer J, Kustner E, Mink S, Victor A, Kuhl V: *Sympathetic vasomotor response of the radial artery in patients with diabetic foot syndrome. Diabetes Care* 26:2616-21, 2003
25. Greenfield ADM: *Methods for the investigation of peripheral blood flow. Br Med Bull* 19:101-4, 1963
26. Gilmore JE, Allen JA, Hayes JR: *A comparison of peripheral vasoconstrictor responses and cardiovascular autonomic function tests in diabetic patients. Diabetologia* 33:350-6, 1990
27. Ewing DJ, Clarke BF: *Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. Br Med J* 285:916-8, 1982
28. Margolis DJ, Hofstad O, Feldman HI: *Association between renal failure and foot ulcer or lower-extremity amputation in patients with diabetes. Diabetes Care* 31:1331-6, 2008
29. Apelqvist J, Agardh CD: *The association between clinical risk factors and outcome of diabetic foot ulcers. Diabetes Res Clin Pract* 18:43-53, 1992
30. Ghanassia E, Boegner C, Villon L, Avignon A, Sultan A: *Long-term outcome and disability of diabetic patients hospitalized for diabetic foot ulcers. Diabetes Care* 31:1288-92, 2008