

당화혈색소 변동성과 당뇨병성 미세혈관 및 대혈관 합병증

가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 내분비내과
양혜경, 이승환

HbA1c Variability and Micro- and Macrovascular Complications of Diabetes

Hae Kyung Yang, Seung-Hwan Lee

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Abstract

Glycemic variability comprises 'glucose variability' and 'hemoglobin A1c (HbA1c) variability.' Glucose variability relates to the within-day fluctuation of glucose level and may eventually reflect an increase in HbA1c level. Long-term glycemic variability, which is assessed by HbA1c fluctuation, reflects changes in glycemia over longer periods of time. Previous reports from several cohort studies have demonstrated that HbA1c variability is associated with the development or progression of microvascular complication in type 1 and 2 diabetes mellitus. However, data on the impact of HbA1c variability on macrovascular complications are controversial, and little is known about its impact on mortality. Further studies with a larger population including various ethnic groups are required to verify the impact of HbA1c variability on micro- and macrovascular complications of diabetes. Also, stabilized control of long-term glucose level should be emphasized based on these study results. [J Korean Diabetes 2014;15:202-205]

Keywords: Complication, Diabetes mellitus, HbA1c

서론

Glycemic variability는 단기간의 변동성을 나타내는 혈당 변동성(glucose variability)과 장기적인 변동성을 반영하는 당화혈색소 변동성(HbA1c variability)으로 구분할 수 있다[1]. 혈당 변동성은 연속혈당검사기(continuous glucose monitoring system) 혹은 자가혈당측정을 통하여 얻어진 혈당값을 바탕으로 다양한 지표들을 계산하여 평가할 수 있는데, MAGE(mean amplitude of glycemic excursion), SD(standard deviation), ADRR(average daily risk range), CONGA(continuous overall net glycemic action), HBGI(high blood glucose index) 그리고 LBGI(low blood glucose index)등이 사용된다[2]. 당화혈색소 변동성의 경우, 연속적으로 측정된 당화혈

색소 값을 바탕으로 아래의 지표들을 계산하여 평가할 수 있다.

1) 당화혈색소 표준편차(standard deviation):

$$\text{HbA1c} - \text{SD} = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n-1}}$$

2) 당화혈색소 변동계수(coefficient of variation):

$$\text{HbA1c} - \text{CV} = \frac{\text{HbA1c} - \text{SD}}{\bar{x}}$$

3) 측정 횟수로 보정한 당화혈색소 표준편차(adjusted-SD):

$$\text{adj-HbA1c-SD} = \frac{\text{HbA1c} - \text{SD}}{\sqrt{\frac{n}{n-1}}}$$

x_i = HbA1c measured by i-th value,
 \bar{x} = mean of serially measured HbA1c,
 n = number of HbA1c measurements

최근에는 혈당 변동성[3]뿐만 아니라, 당화혈색소 변동성도 당뇨합병증 발병과 관련이 있다는 연구 결과들이 보고되고 있어, 이를 정리해보고자 한다

본 론

1. 당화혈색소 변동성과 당뇨병성 미세혈관 합병증

최근 발표된 일련의 연구 결과들은 당화혈색소 변동성이 미세혈관 합병증의 발생에 중요한 역할을 할 가능성을 제시하고 있다. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)에 참여한 1,441명의 제1형 당뇨병 환자들을 대상으로 9년의 추적기간 중의 당화혈색소 측정값들을 이용해 당화혈색소 변동성을 계산하였을 때, HbA1c-SD가 1% 증가할 때마다 당뇨병성 망막병증과 신병증 발병 또는 진행의 위험도가 각각 2.26배(95% 신뢰구간 1.63-3.14) 및 1.80배(1.37-2.42) 증가하는 현상이 관찰되었다[4]. 핀란드에서 제1형 당뇨병 환자들을 추적 관찰한 Finnish Diabetic Nephropathy (FinnDiane) 연구에서도, HbA1c-SD 증가에 따른 당뇨병성 신증 악화의 위험도는 1.92배(1.49-2.47)로 증가하였으며, 이는 당화혈색소의 평균값 및 전통적인 위험인자들을 보정한 결과였다[5]. 젊은 연령에 발병한(발병나이 중위값: 9.2세) 제1형 당뇨병 환자를 대상으로 진행된 Oxford Regional Prospective Study와 Nephropathy Family Study 연구에서도, HbA1c-SD가 미세단백뇨의 발생에 독립적인 위험인자로 작용함을 밝혔다[6].

제2형 당뇨병 환자들을 대상으로 한 연구에서도 유사한 결과들이 나타났다. 821명의 대만 환자를 평균 6.2년 추적관찰 하였을 때, 당화혈색소 평균값을 보정한 이후에도 HbA1c-SD가 미세단백뇨 발생에 독립적인 위험인자로 작용하였으며, HbA1c-SD를 사분위로 나누었을 때 HbA1c-SD 값이 가장 낮은 군 대비 가장 높은 군에서 미세단백뇨 발생의 위험도가 1.48 (1.03-2.12)이었다[7]. 이와 유사하게, 일본에서 제2형 당뇨병 환자들을 대상으로 진행한 Tsukuba Kawai Diabetes Registry의 분석에서도 당화혈색소 변동성은 당화혈색소 평균값을 보정한 이후에도 미세단백뇨 발생의 유의한 예측인자였으며, HbA1c-SD 1% 증가에 따른 미세단백뇨 발생의 위험도는 1.35 (1.05-1.72)였다[8]. 이탈리아에서 시행된 단면연구인 Renal Insufficiency

and Cardiovascular Events (RIACE) 연구에서는 HbA1c-SD가 단백뇨 및 단백뇨를 동반한 신병증 발병에 독립적인 인자로 작용하지만, 당뇨병성 망막병증의 발병에는 관련성이 없다고 보고하였다[9].

2. 당화혈색소 변동성과 당뇨병성 대혈관 합병증

Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complication study (EDC)에서는 제1형 당뇨병 환자 469명을 16년간 추적 관찰하여 심혈관질환의 발생을 관찰하였다[10]. 모집 당시의 당화혈색소와 최종 당화혈색소 값의 차이로 당화혈색소 변동성을 평가하였을 때, 관상동맥질환이 발생한 군과 그렇지 않은 군에서 당화혈색소의 변동 수치가 각각 $+0.62 \pm 1.8\%$ 및 $-0.09 \pm 1.9\%$ 로 차이를 보였으며, 당화혈색소 증가가 관상동맥질환 발생의 독립적인 예측인자로 작용함을 밝혔다. 앞서 언급한 FinnDiane Study에서도, 평균 당화혈색소 및 기존의 전통적인 심혈관질환 위험인자를 보정한 이후에도, HbA1c-SD가 심근경색, 관상동맥질환, 뇌졸중 및 말초혈관질환 발생의 독립적인 위험인자(위험도 1.98 [1.39-2.82])로 작용하였다[5].

제2형 당뇨병 환자에서 당화혈색소 변동성과 심혈관질환의 위험도에 대한 몇몇 연구는 서로 상반된 결과를 보고하고 있다. 8,290명의 제2형 당뇨병 환자에서, 당화혈색소 변동성과 심혈관질환의 발생을 살펴본 단면연구인 RIACE Italian Multicenter Study를 살펴보면, 당화혈색소 변동성이 대혈관 합병증의 위험인자로 작용하지 않는다고 발표하였다[11]. 반면, 홍콩에서 1994년부터 2007년까지 8,439명의 중국인 당뇨병 환자를 추적 관찰한 전향적 연구에서는(추적기간의 중위값: 7.2년), 만성신질환 및 심혈관질환이 발생한 환자에서, 그렇지 않은 환자에 비하여 평균 당화혈색소 및 HbA1c-SD 값이 높았으며, 평균 당화혈색소와 기타의 교란 변수를 보정한 이후에도 HbA1c-SD가 만성신질환 및 심혈관질환 발생의 위험도를 각각 1.16배(1.11-1.22) 및 1.27배(1.15-1.40) 증가시켰다[12]. 우리나라의 보고를 살펴보면, 관상동맥조영술을 시행한 제2형 당뇨병 환자 296명의 5년간 당화혈색소 값을 후향적으로 분석하였을 때, 평균 당화혈색소 7% 이상인 군에서 adj-HbA1c-SD가 관상동맥혈관질환의 위험인자로 작용하였다[13]. 또한, 매년 경동맥 초음파를 시행한 제2형 당뇨병 환자 120명을 대상으로, 1년 사이에 측정된 당화혈색소 변동성을 조사하였을 때, HbA1c-SD 값이 높은 군에서 내막-중막두께가 1년 뒤 증가하였으나, 기타의 변수를 보정한 이후 시행한 회귀분석에서는 통계적인 유의성을 보이지 않았다[14].

이외에, 당화혈색소 변동성과 무증상 대혈관 합병증의 관련성을 살펴본 논문은 전무하다. 본 저자가, 서울성모병원을 방문하여 관상동맥 전산화단층촬영(coronary multi-detector computed tomography)을 시행한 612명의 무증상 제2형 당뇨병 환자들을 조사한 바에 따르면, 당화혈색소 변동성이 큰 군에서 coronary artery calcium score (Agatston score) 400 이상의 심한 석회화를 보이는 환자 수가 더 많았다. 뿐만 아니라, 당뇨병 유병기간이 10년 이하인 환자군을 대상으로 회귀분석을 시행하였을 때, 당화혈색소 평균값 및 전통적인 심혈관질환의 위험인자를 보정한 이후에도 HbA1c-SD가 심한 석회화에 대한 독립적인 예측인자로 작용하였다. 반면 당뇨병 유병기간 10년 이상인 환자군에서는 이러한 관련성을 보이지 않아, 당뇨병 진단 초기에 혈당을 안정적으로 유지하는 것이 중요함을 시사하였다(unpublished data).

3. 당화혈색소 변동성과 사망률

당화혈색소 변동성과 사망률과의 관계에 대한 연구는 아직 많지 않다. 제2형 당뇨병 환자에서 혈당 및 혈압 조절의 효과를 관찰한 Action in Diabetes and Vascular Disease (ADVANCE)에 모집된 환자들을 대상으로 진행한 조사에서는, 적극적 치료군의 당화혈색소 변동성이 혈관질환의 발생 및 사망률과 양의 상관관계를 보여, 안정된 혈당관리의 중요성을 시사하였다[15]. 대만에서 881명의 제2형 당뇨병 환자를 평균 4.7년 추적 관찰한 후향적 코호트 분석에서는, HbA1c-SD와 HbA1c-CV가 all-cause mortality의 위험도를 각각 1.978배 및 1.062배 증가시켰다[16]. 또한, 일본에서 754명의 제2형 당뇨병 환자를 15.9년 가량 추적 관찰한 후향적 분석에서도, HbA1c-SD와 HbA1c-CV값이 높은 군에서 all-cause mortality와 non-cancer mortality가 증가하였다[17].

결론

혈당 변동성이 클 경우, 산화스트레스[18] 및 염증성 사이토카인이 증가하고 단핵구와 대식세포의 endothelial adhesion을 증가시킨다고 알려져 있다[19-21]. 또한 정상혈당과 고혈당에의 반복적인 노출은 미토콘드리아의 이상과 산화스트레스 증가에 의해 췌장 베타세포의 사멸을 초래한다는 보고도 있다[22]. 이와 같은 다양한 기전들이 혈당 변동성과 당뇨병성 합병증과의 연관성을 설명하는 근거로 제시된다. 반면 당화혈색소 변동성은, 전반적인 혈당 조절 상태[23], 기저질환

의 정도와 복용 약물의 종류[24], 삶의 질 및 사회경제적인 수준[25] 혹은 치료에 대한 순응도[26] 등을 반영하여 당뇨병의 합병증과 연관성이 있을 것이라는 의견이 있으나, 아직 기전이 명확하게 밝혀진 바는 없다.

현재까지의 연구 결과를 종합해보면, 제1형 및 제2형 당뇨병 환자에서 당화혈색소 변동성의 증가가 당뇨병과 관련된 합병증 및 사망률 증가에 일정 부분 기여하는 것으로 생각된다. 일부 상반된 보고가 있으나, 이는 연구 설계 방법, 관찰 기간, 평균 당화혈색소 값 및 인종의 차이 등에 기인한 것으로 여겨진다. 때문에 다양한 대상자들을 포함하는 대단위 연구가 필요한 실정이고, 당화혈색소 변동성의 증가에 기여하는 여러 인자에 대한 조사도 추가적으로 필요하겠다. 또한 평균적인 혈당을 개선시키는 것 뿐만 아니라, 혈당 조절의 정도를 안정적으로 유지하는 것도 장기적인 당뇨병 관리 및 합병증 예방에 중요할 것으로 생각된다.

참고문헌

- Kilpatrick ES. The rise and fall of HbA(1c) as a risk marker for diabetes complications. *Diabetologia* 2012;55:2089-91.
- Kovatchev BP, Otto E, Cox D, Gonder-Frederick L, Clarke W. Evaluation of a new measure of blood glucose variability in diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2433-8.
- Smith-Palmer J, Brändle M, Trevisan R, Orsini Federici M, Liabat S, Valentine W. Assessment of the association between glycemic variability and diabetes-related complications in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;105:273-84.
- Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. A1C variability and the risk of microvascular complications in type 1 diabetes: data from the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2008;31:2198-202.
- Wadén J, Forsblom C, Thorn LM, Gordin D, Saraheimo M, Groop PH; Finnish Diabetic Nephropathy Study Group. A1C variability predicts incident cardiovascular events, microalbuminuria, and overt diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes* 2009;58:2649-55.
- Marcovecchio ML, Dalton RN, Chiarelli F, Dunger DB. A1C variability as an independent risk factor for microalbuminuria in young people with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:1011-3.
- Hsu CC, Chang HY, Huang MC, Hwang SJ, Yang YC, Lee YS, Shin SJ, Tai TY. HbA1c variability is associated with microalbuminuria development in type 2 diabetes: a 7-year prospective cohort study. *Diabetologia* 2012;55:3163-72.
- Sugawara A, Kawai K, Motohashi S, Saito K, Kodama S, Yachi Y, Hirasawa R, Shimano H, Yamazaki K, Sone H. HbA(1c) variability and the development of

- microalbuminuria in type 2 diabetes: Tsukuba Kawai Diabetes Registry 2. *Diabetologia* 2012;55:2128-31.
9. Penno G, Solini A, Bonora E, Fondelli C, Orsi E, Zerbini G, Morano S, Cavalot F, Lamacchia O, Laviola L, Nicolucci A, Pugliese G; Renal Insufficiency And Cardiovascular Events Study Group. HbA1c variability as an independent correlate of nephropathy, but not retinopathy, in patients with type 2 diabetes: the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian multicenter study. *Diabetes Care* 2013;36:2301-10.
10. Prince CT, Becker DJ, Costacou T, Miller RG, Orchard TJ. Changes in glycaemic control and risk of coronary artery disease in type 1 diabetes mellitus: findings from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study (EDC). *Diabetologia* 2007;50:2280-8.
11. Penno G, Solini A, Zoppini G, Orsi E, Fondelli C, Zerbini G, Morano S, Cavalot F, Lamacchia O, Trevisan R, Vedovato M, Pugliese G; Renal Insufficiency and Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. Hemoglobin A1c variability as an independent correlate of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional analysis of the renal insufficiency and cardiovascular events (RIACE) Italian multicenter study. *Cardiovasc Diabetol* 2013;12:98.
12. Luk AO, Ma RC, Lau ES, Yang X, Lau WW, Yu LW, Chow FC, Chan JC, So WY. Risk association of HbA1c variability with chronic kidney disease and cardiovascular disease in type 2 diabetes: prospective analysis of the Hong Kong Diabetes Registry. *Diabetes Metab Res Rev* 2013;29:384-90.
13. Lee EJ, Kim YJ, Kim TN, Kim TI, Lee WK, Kim MK, Park JH, Rhee BD. A1c variability can predict coronary artery disease in patients with type 2 diabetes with mean a1c levels greater than 7. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2013;28:125-32.
14. Kim CS, Park SY, Yu SH, Kang JG, Ryu OH, Lee SJ, Hong EG, Kim HK, Kim DM, Yoo JM, Ihm SH, Choi MG, Yoo HJ. Is A1C Variability an Independent Predictor for the Progression of Atherosclerosis in Type 2 Diabetic Patients? *Korean Diabetes J* 2010;34:174-81.
15. Hirakawa Y, Arima H, Zoungas S, Ninomiya T, Cooper M, Hamet P, Mancia G, Poulter N, Harrap S, Woodward M, Chalmers J. Impact of visit-to-visit glycemic variability on the risks of macrovascular and microvascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes: the ADVANCE trial. *Diabetes Care* 2014;37:2359-65.
16. Ma WY, Li HY, Pei D, Hsia TL, Lu KC, Tsai LY, Wei JN, Su CC. Variability in hemoglobin A1c predicts all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2012;26:296-300.
17. Takao T, Matsuyama Y, Yanagisawa H, Kikuchi M, Kawazu S. Association between HbA1c variability and mortality in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2014;28:494-9.
18. Monnier L, Mas E, Ginot C, Michel F, Villon L, Cristol JP, Colette C. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2006;295:1681-7.
19. Watada H, Azuma K, Kawamori R. Glucose fluctuation on the progression of diabetic macroangiopathy--new findings from monocyte adhesion to endothelial cells. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;77 Suppl 1:S58-61.
20. Otsuka A, Azuma K, Iesaki T, Sato F, Hirose T, Shimizu T, Tanaka Y, Daida H, Kawamori R, Watada H. Temporary hyperglycaemia provokes monocyte adhesion to endothelial cells in rat thoracic aorta. *Diabetologia* 2005;48:2667-74.
21. Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, Da Ros R, Maier A, Zuodar G, Ceriello A. Intermittent high glucose enhances ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin expression in human umbilical vein endothelial cells in culture: the distinct role of protein kinase C and mitochondrial superoxide production. *Atherosclerosis* 2005;183:259-67.
22. Del Guerra S, Grupillo M, Masini M, Lupi R, Bugliani M, Torri S, Boggi U, Del Chiaro M, Vistoli F, Mosca F, Del Prato S, Marchetti P. Gliclazide protects human islet beta-cells from apoptosis induced by intermittent high glucose. *Diabetes Metab Res Rev* 2007;23:234-8.
23. Asche C, LaFleur J, Conner C. A review of diabetes treatment adherence and the association with clinical and economic outcomes. *Clin Ther* 2011;33:74-109.
24. Newcomer JW. Antipsychotic medications: metabolic and cardiovascular risk. *J Clin Psychiatry* 2007;68 Suppl 4:8-13.
25. Welch HG, Sharp SM, Gottlieb DJ, Skinner JS, Wennberg JE. Geographic variation in diagnosis frequency and risk of death among Medicare beneficiaries. *JAMA* 2011;305:1113-8.
26. Hamer M, Stamatakis E, Kivimäki M, Pascal Kengne A, Batty GD. Psychological distress, glycated hemoglobin, and mortality in adults with and without diabetes. *Psychosom Med* 2010;72:882-6.