

# 당뇨병 환자에서 심혈관질환 위험도 평가

김진화

조선대학교 의과대학 조선대학교병원 내분비대사내과

## Cardiovascular Disease Risk Assessment in Diabetes

Jin Hwa Kim

Department of Endocrinology and Metabolism, Chosun University Hospital, Gwangju, Korea

### Abstract

Diabetes has become an increasing issue in the last century and even more pressing in the last few decades due to the exponential rise of obesity and has become one of the leading causes of death worldwide. Cardiovascular disease (CVD) remains a leading cause of morbidity and mortality in people with diabetes. Hyperglycemia, insulin resistance, and excess fatty acids increase oxidative stress, disrupt protein kinase C signaling, and increase advanced glycation end-products that result in vascular inflammation, vasoconstriction, thrombosis, and atherogenesis. Compared to non-diabetics, those with diabetes carry a higher mortality risk from CVD across ethnicity and sex. The most common cardiovascular manifestations in those with diabetes include heart failure, peripheral arterial disease, and coronary heart disease. CVD risk assessment in diabetes can present an opportunity for preventive strategies and decreased mortality for people with diabetes.

**Keywords:** Atherosclerosis; Cardiovascular disease; Diabetes mellitus

### 서론

질환의 유병률이 높고, 이로 인한 합병증의 결과가 심각하

다면 조기에 발견하여 그 진행을 예방하고자 하는 접근은 중요한 의미를 지닌다. 우리나라 당뇨병 인구는 지속적으로 증가하고 있고 Diabetes Fact Sheet 2020에 따르면 30세 이상

Corresponding Author: Jin Hwa Kim

Department of Endocrinology and Metabolism, Chosun University Hospital, 365 Pilmun-daero, Dong-gu, Gwangju 61453, Korea, E-mail: endocrine@chosun.ac.kr

Received: Aug. 11, 2021; Accepted: Aug. 11, 2021

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2021 Korean Diabetes Association

성인 약 7명 중 1명이 당뇨병을 가지고 있으며 65세 이상 성인에서는 약 10명 중 3명이 당뇨병을 가진다[1]. 당뇨병은 죽상동맥경화성 합병증의 주요 원인이며 이로 인한 심혈관질환에 의한 사망은 당뇨병 환자 사망의 60~80%를 차지한다[2]. 당뇨병 환자들은 고혈압, 고지혈증, 그리고 비만 등 다른 심혈관질환의 위험인자를 동반하는 경우가 많아서 심혈관질환 발생의 위험도는 더욱 상승할 수 있다[3].

당뇨병 환자의 죽상동맥경화성 경화반은 더 많은 대식세포(macrophage)의 침착과 지질성분으로 이루어져, 좀 더 불안정하여 파열되기 쉽다[4]. 당뇨병 환자에서 심혈관질환은 일반인구에 비하여 젊은 나이에 발생하는데, 평균 15년 정도 일찍 발생한다는 보고가 있다[5].

당뇨병 환자에서 심혈관질환은 그 증상이 전형적이지 않고, 무증상인 경우가 많아 조기 진단에 어려움이 있고[6], 무증상인 당뇨병 환자에서 여러 개의 관상동맥을 침범한 심혈관질환이 진단되기도 한다[7]. 이러한 특성으로 인하여 당뇨병 환자에서 심혈관질환의 예후는 당뇨병이 없는 인구에 비하여 좋지 않다.

당뇨병 환자에서 심혈관질환의 조기 진단 및 관리는 당뇨병 환자의 건강한 삶의 영위라는 목표를 이루는 데 근간이 된다. 당뇨병 환자의 심혈관질환을 조기에 진단하려는 노력은 개별화된 치료적 접근을 좀 더 일찍 가능하게 할 수 있다. 물론, 선별검사의 이득, 정확성, 용이성, 비침습성, 안전성, 선별검사 후 결과를 개선할 수 있는 중재의 존재 유무, 그리고 비용-효과적인 부분 등 아직 해결해야 할 과제들이 남아있으며 단일화된 컨센서스는 확립되어 있지 않다.

본 글에서는 당뇨병 환자에서 심혈관질환 위험도 평가에 대하여 최근 연구결과들을 바탕으로 정리하고자 한다.

## 본론

### 1. 당뇨병에서 심혈관질환의 위험도 평가

1998년 Haffner 등[8]이 급성심근경색의 과거력이 없는 당뇨병 환자가 당뇨병이 없는 급성심근경색의 과거력을 가진 환

자와 급성심근경색의 7년 발생률이 비슷하다는 연구결과를 발표한 이후, 당뇨병은 “심혈관질환의 과거력과 동등한 위험인자(coronary heart disease risk equivalent)”로 여겨져 왔다. 그러나 최근 이와는 다른 연구결과 및 메타분석 결과가 보고되고 있다. Rana 등[9]은 Kaiser Permanente Northern California healthcare system에 등록된 30세에서 90세 사이의 성인 1,586,081명을 10년간 추적한 결과 심혈관질환의 과거력이 없는 당뇨병 환자는 당뇨병이 없는 심혈관질환의 과거력을 가진 환자에 비하여 심혈관질환의 위험도가 더 낮다고 보고하였다(hazard ratio, 1.70 vs. 2.80). Multi-ethnic study of atherosclerosis 연구에서 당뇨병 환자의 38%가 관상동맥 칼슘(coronary artery calcium)이 없었고, 심혈관질환 발생률은 1% 미만이었다[10]. 45,000명 이상의 대상자를 포함한 13개 연구의 메타분석 결과에서도 비슷한 결과를 보였다[11]. 심혈관질환의 과거력이 없는 당뇨병 환자는 당뇨병은 없으나 급성 심근경색의 과거력이 있었던 환자들보다 43% 낮은 사망률을 보였다.

이러한 연구결과들을 종합해 볼 때, 당뇨병에서 심혈관질환의 위험도는 다양하며 그 위험도는 당뇨병의 유병기간이 길수록(보통 10년 이상), 여러 개의 심혈관질환 위험인자를 동반할수록, 표적장기(target organ) 손상이 동반될수록 상승되는 경향을 보인다. 당뇨병의 유병기간이 짧고 다른 심혈관질환의 위험인자가 없는 젊은 당뇨병 환자는 상대적으로 더 낮은 심혈관질환 위험도를 가질 수 있다.

당뇨병 환자에서 심혈관질환의 다양한 위험도를 고려 시 일률적인 심혈관질환 위험도 평가적 접근은 지양되어야 하며, 그 위험도 평가는 당뇨병 환자가 가진 특성, 동반된 위험인자, 그리고 동반질환 등에 따라 개별화되어야 한다.

### 2. 당뇨병 환자에서 심혈관질환의 예측

당뇨병에서 심혈관질환 위험도 예측은 1) 미래 심혈관질환 발생 위험도 예측, 2) 이미 존재하는 심혈관질환 확인으로 크게 나눌 수 있다.

## 1) 심혈관질환 발생에 대한 미래 위험도 예측

① 심혈관질환의 발생 위험도 계산 및 위험도 예측 알고리즘  
무증상 환자에서 다양한 심혈관질환의 발생 위험도를 예측하고 평가할 수 있는 여러 위험도 계산법 및 위험도 예측 알고리즘이 이용되고 있다. 최근 시행된 체계적 고찰에서 45개의 위험도 계산법 중 12개가 당뇨병 환자들에게 특이적으로 개발되었다[12]. 예측의 정확성을 서로 비교한 연구결과는 부족하며, 그 계산법의 다양성을 고려할 때 위험도 계산법을 임상적 결정에 적용하는 것은 현재 주의를 요한다.

2020년 미국당뇨병학회, 2018년 American Heart Association (AHA)/American College of Cardiology (ACC) 지질 권고안, 그리고 2019년 심혈관질환의 일차예방을 위한 AHA/ACC 가이드라인은 당뇨병 환자에서 심혈관질환 위험도 평가를 위해 pooled cohort equations (PCE) 사용을 권고한다(<https://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator-Plus/>) [13-15]. 그러나 이러한 위험도 계산법은 당뇨병 유병기간, 단백뇨와 같은 당뇨병의 만성 합병증 동반 여부, 심혈관질환의 여러 위험인자, 그리고 다양한 인종 간의 차이를 반영하지 못한다는 단점이 존재하여 이에 대한 향후 보완 및 연구가 필요하다.

## ② 생체 표지자(biomarkers)

hsCRP (high-sensitivity C-reactive protein), Lp(a) (Lipoprotein[a]), apolipoproteins B (ApoB) 등 여러 혈전 및 염증 표지자들이 심혈관질환 위험도 예측 표지자로서 연구되고 있으나 임상적 적용, 그리고 표준화에는 아직 한계가 있다. hsCRP는 여러 대규모 연구에서 미래의 심혈관질환 발생 예측 시 low-density lipoprotein (LDL) 콜레스테롤을 능가하는 유용한 표지자로서의 역할을 보여주었는데[16-18], JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) 연구에서 상대적으로 LDL 콜레스테롤은 높지 않으나(< 130 mg/dL) hsCRP (> 2.0 mg/dL)가 높은 환자에서 스타틴 치료는 주요 심혈관질환 사건 발생 위험도 감소와 연관되었다[19]. Lp(a)는

LDL 콜레스테롤보다 산화된 지방단백질(lipoprotein)에 강하게 결합하여 좀 더 죽종형성(atherogenic)의 특성을 지닌다 [20]. Lp(a) 증가는 당뇨병, LDL 콜레스테롤 상승과 같은 심혈관질환 위험인자에 더해지며 심혈관질환의 위험도 상승을 가속화시킬 수 있다. ApoB는 LDL 콜레스테롤을 포함한 여러 죽종형성 지질입자에 존재한다. 2018 AHA/ACC 지질관리 가이드라인은 ApoB  $\geq$  130 mg/dL를 위험도 상승인자로 제시하였다[14].

## 2) 무증상 당뇨병 환자에서 영상학적 심혈관질환 평가

죽상동맥경화증은 서서히 진행되는 질환으로 임상적 증상이 나타나기 전 오랜 잠복 기간을 지낸다. 특히, 당뇨병 환자에서는 이미 진행된 이후에도 임상증상이 명확하지 않아서 고위험군에서 조기진단이 어려울 수 있다. 무증상 당뇨병 환자에서 영상학적 선별검사의 유용성 및 안전성, 그리고 이득과 손실에 대해서는 현재 명확하지 않아 일괄적인 선별검사의 시행은 지양되어야 한다.

## ① 관상동맥 칼슘 스코어(coronary artery calcium score, CACS)

관상동맥 석회화는 관상동맥 죽상동맥경화증의 특이적 특성이다. 관상동맥에 축적된 칼슘의 양은 관상동맥 죽상동맥경화증 가능성과 연관되며 미래 심혈관질환 위험도 예측에 유용하다. 컴퓨터단층촬영을 통해 이는 측정되는데, 무증상 관상동맥 죽상동맥경화증 예측에 높은 상관관계를 보인다[21]. 당뇨병 환자에서도 예측의 정확성을 보여주었는데, 7.4년간 추적검사한 Diabetes Heart Study에서 CACS 0~9군에서 매년 사망률이 0.9%인 데 반해, CACS  $\geq$  1,000군에서는 최대 2.7%였다[22].

## ② 경동맥 초음파

경동맥 혈관벽 두께 및 플라그(plaque) 확인을 위해 경동맥 초음파가 시행되며 심혈관질환 발생 예측과의 연관성을 보여준 연구들이 있다[23]. 54,336명을 포함한 11개의 연구들을 메타분석한 결과 경동맥 플라그는 미래의 심근경색 발생 예

측에 높은 진단적 정확성을 보였다[24].

### ③ 발목상완지수(ankle-brachial index, ABI)

낮은 ABI (< 0.90)는 하지폐쇄성 질환 예측에 좋은 민감도를 지닌다. 그러나 당뇨병 환자에서 그 민감도는 낮으며, 특히 만성 신장합병증을 동반할 시 위음성이 나타날 수 있다[25]. 그럼에도 불구하고 당뇨병 환자의 높은 말초혈관질환 합병증의 유병률을 고려할 때 ABI 측정은 당뇨병 환자에서 유용성을 지닌다. 낮은 ABI는 미래 심근경색, 뇌졸중, 그리고 심혈관질환 사망 위험도 증가와 유의한 연관관계를 보였다[26]. Fremantle Diabetes Study에서 당뇨병 환자에서 ABI < 0.9는 67% 심장 사망 위험도 증가와 연관되었고 상대적 위험도 2.21로 절단의 유의한 위험 인자였다[27].

## 결론

당뇨병 인구는 지속적으로 증가하고 있고, 이는 지속될 것으로 예상된다. 당뇨병 환자 관리 시 심혈관질환 관리는 필수적이며 간과되어서는 안 되는 중요한 분야이다. 그러나 당뇨병 환자에서 심혈관질환의 평가는 현재까지 완벽하게 정립되어 있지 못하며 일관된 컨센서스가 부족한 상황이다. 여러 분야의 전문적 협업 및 잘 디자인된 대규모 연구, 그리고 이에 기반한 일관된 가이드라인 제시가 요구된다.

당뇨병 환자의 “더 나은 건강한 삶과 미래”를 위하여 우리의 노력과 관심은 지속되어야 할 것으로 생각한다.

## REFERENCES

1. Korean Diabetes Association. Diabetes fact sheet 2020. Seoul: Korean Diabetes Association; 2020.
2. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434-44.
3. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002;287:2570-81.
4. Moreno PR, Murcia AM, Palacios IF, Leon MN, Bernardi VH, Fuster V, et al. Coronary composition and macrophage infiltration in atherectomy specimens from patients with diabetes mellitus. *Circulation* 2000;102:2180-4.
5. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2006;368:29-36.
6. De Lorenzo A, Lima RS, Siqueira-Filho AG, Pantoja MR. Prevalence and prognostic value of perfusion defects detected by stress technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in asymptomatic patients with diabetes mellitus and no known coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2002;90:827-32.
7. Scognamiglio R, Negut C, Ramondo A, Tiengo A, Avogaro A. Detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:65-71.
8. Haffner SM, Lehto S, Rönnekaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-34.
9. Rana JS, Liu JY, Moffet HH, Jaffe M, Karter AJ. Diabetes and prior coronary heart disease are not necessarily risk equivalent for future coronary heart disease events. *J Gen Intern Med* 2016;31:387-93.
10. Malik S, Budoff MJ, Katz R, Blumenthal RS, Bertoni AG, Nasir K, et al. Impact of subclinical atherosclerosis on cardiovascular disease events in individuals with

- metabolic syndrome and diabetes: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Diabetes Care* 2011;34:2285-90.
11. Bulughapitiya U, Siyambalapitiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2009;26:142-8.
  12. van Dieren S, Beulens JW, Kengne AP, Peelen LM, Rutten GE, Woodward M, et al. Prediction models for the risk of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: a systematic review. *Heart* 2012;98:360-9.
  13. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020;43(Suppl 1):S111-34.
  14. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:e285-350.
  15. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:e177-232.
  16. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-9.
  17. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998;98:731-3.
  18. Quispe R, Michos ED, Martin SS, Puri R, Toth PP, Al Suwaidi J, et al. High-sensitivity C-reactive protein discordance with atherogenic lipid measures and incidence of atherosclerotic cardiovascular disease in primary prevention: the ARIC study. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e013600.
  19. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet* 2009;373:1175-82.
  20. Enas EA, Varkey B, Dharmarajan TS, Pare G, Bahl VK. Lipoprotein(a): an independent, genetic, and causal factor for cardiovascular disease and acute myocardial infarction. *Indian Heart J* 2019;71:99-112.
  21. Greenland P, Blaha MJ, Budoff MJ, Erbel R, Watson KE. Coronary calcium score and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:434-47.
  22. Agarwal S, Morgan T, Herrington DM, Xu J, Cox AJ, Freedman BI, et al. Coronary calcium score and prediction of all-cause mortality in diabetes: the diabetes heart study. *Diabetes Care* 2011;34:1219-24.
  23. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997;146:483-94.
  24. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2012;220:128-33.
  25. Potier L, Abi Khalil C, Mohammedi K, Roussel R. Use and utility of ankle brachial index in patients with diabetes. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;41:110-6.
  26. Leng GC, Fowkes FG, Lee AJ, Dunbar J, Housley E,



- Ruckley CV. Use of ankle brachial pressure index to predict cardiovascular events and death: a cohort study. BMJ 1996;313:1440-4.
27. Norman PE, Davis WA, Bruce DG, Davis TM. Peripheral arterial disease and risk of cardiac death in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. Diabetes Care 2006;29:575-80.