

## 당뇨병신경병증과 심혈관질환 위험

윤재승

가톨릭대학교 의과대학 성빈센트병원 내분비내과

### Diabetic Neuropathy and Risk of Cardiovascular Disease

Jae-Seung Yun

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

#### Abstract

Neuropathy is a common complication of diabetes that can appear in the early stages of diabetes or even in the prediabetes stage. The relationship between autonomic neuropathy and cardiovascular disease (CVD) is well established. Resting tachycardia, exercise intolerance, and non-dipping/reverse dipping caused by the relative overactivity of the sympathetic nervous system are the main factors that lead to the increased risk of CVD and cardiovascular mortality. Little is known, however, about the cardiovascular consequences of peripheral neuropathy (PN). Two recent major studies suggested the possibility of a significant association between PN and CVD and mortality; thus, cardiovascular risk management for patients with PN may be necessary. Positive results on MNSI (Michigan Neuropathy Screening Instrument) questionnaires and 10-g monofilament test are convenient methods for early screening and management of PN that may also be useful in evaluating PN-related CVD risk.

**Keywords:** Cardiovascular disease; Diabetic autonomic neuropathy; Diabetic neuropathy; Peripheral neuropathy

Corresponding author: Jae-Seung Yun

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, St. Vincent's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 93 Jungbu-daero, Paldal-gu, Suwon 16247, Korea, E-mail: dryun@catholic.ac.kr

Received: Nov. 1, 2022; Accepted: Nov. 11, 2022

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 © 2022 Korean Diabetes Association

## 서론

신경병증은 1형당뇨병과 2형당뇨병에서 흔한 합병증 중 하나이며 비만환자 혹은 당뇨병전단계와 같이 대사 이상을 보이는 집단에서 역시 나타날 수 있다. 당뇨병과 연관된 신경병증은 신경침범 부위와 양상에 따라 다발성 신경병증, 단일신경병증, 자율신경병증으로 크게 분류할 수 있다[1]. 당뇨병신장질환, 발궤양 등과 같은 당뇨병합병증과 사망, 그리고 사망과 가장 밀접하게 연관된 심혈관질환의 연관성에 대한 관심은 꾸준히 이어져 왔다. 신경병증 중에서는 심혈관자율신경병증과 사망 및 심혈관질환에 대한 연구가 주로 이루어져 왔으며 최근 다발성 말초신경병증과 사망과의 유의미한 연관성을 보이는 연구들도 주요 학술지에 게재되고 있다[2-4]. 이번 중설에서는 기존에 보고되었던 자율신경병증, 다발성 말초신경병증과 심혈관질환 및 사망 간의 관계에 대해 정리하였다.

## 본론

### 1. 자율신경병증과 심혈관질환

당뇨병에서 자율신경병증의 유병률은 모집단에서의 당뇨병의 유형과 당뇨병 유병기간, 혈당조절 상태에 따라 다양하게 보고되는 것으로 확인된다. ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) 연구에서는 2형당뇨병에서의 심혈관자율신경병증(cardiovascular autonomic neuropathy, CAN)의 유병률을 1.8~7.6%로 보고하였으나 당뇨병 유병기간이 15년 이상인 당뇨병환자로 구성된 다른 연구에서는 60%까지 높게 보고한 연구도 있다[4,5]. 국내 당뇨병학회 신경병증연구회에서 시행한 대학병원으로 구성된 다기관 연구에서는 CAN의 유병률이 88%까지 나타나는 것으로 조사되기도 하였다. 이는 자율신경병증의 검사방법이 까다롭고 표준화되어 있다고 보기 어려우며 모집단의 특성에 따라 검사결과가 크게 다르게 나타나기 때문이라고 생각된다.

자율신경계는 고혈당과 저혈당에 모두 영향을 받는다. 산

화스트레스, 염증반응, 내피세포 기능부전, 최종당화산물, 혈당변동성 등 다양한 경로에 의해 신경세포의 대사, 생물학적 에너지변화, 관류 장애가 발생하여 자율신경계의 손상으로 이르게 된다[6]. 자율신경계의 이상은 신경의 길이와 연관되어 길이가 긴 신경부터 침범하게 되며, 신체에서 가장 긴 자율신경이자 부교감신경인 미주신경을 먼저 침범하게 되어 부교감신경의 장애가 먼저 특징적으로 나타나게 된다. 이는 상대적으로 교감신경의 항진 증상으로 연결되며 휴식 중에도 발생하는 이상빈맥, 운동에 대한 심혈관계 기능의 내성 장애 등으로 이어져 심장질환에 취약하게 된다[7]. 자율신경병증은 잠재적으로 부정맥을 유발하며, QT 연장, 심방세동, 심실세동을 포함한 치명적인 부정맥과 연결되어 있어 심혈관이상을 초래할 수 있다. 심혈관자율신경병증은 심혈관질환의 발생과 깊이 관계된 중증저혈당의 발생이나 진행성 신질환과도 연관성이 있다[8,9]. 따라서 자율신경병증은 심혈관질환의 발생, 심혈관사망과 밀접한 관련성이 있다고 할 수 있다[10,11]. 실제 다양한 임상연구에서도 자율신경병증이 있는 군에서 사망의 위험이 증가하였음을 증명하였다. ACCORD 연구에서는 SDNN (standard deviation of normal to normal R-R intervals), QT interval 등으로 정의한 심혈관자율신경병증을 가지고 있는 군에서 전체 사망의 위험이 약 2배, 심혈관사망의 위험이 약 3배 정도 상승함을 증명하였으며, 이 외에도 다양한 연구에서 자율신경계 이상은 심근경색을 포함한 급성관동맥증후군 이후 사망의 위험을 예측할 수 있음을 증명하였다[4].

앞서 언급한 기전 외에도 자율신경계 이상은 야간혈압강하의 소실 혹은 역전현상과 연관되어 심혈관계에 영향을 미칠 수 있다. 자율신경병증에 따른 교감신경계의 항진은 야간 교감신경계의 우세 현상을 바탕으로 야간혈압강하를 방해하여 야간의 혈압강하효과가 나타나지 않거나 일부에서는 오히려 야간에 더 혈압이 높아지는 현상이 나타날 수 있다. 또한 같은 신경계 이상인 통증성 감각신경장애는 자율신경계 이상과 더불어 야간혈압을 상승시킬 수 있는 요인이다[12]. ONTARGET/TRANSCEND (The Ongoing Telmisartan Alone and combination with Ramipril Global

Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease) 연구는 야간혈압강하의 소실이나 역전현상에 따라 주요 심혈관질환의 위험, 심혈관사망이나 전체 사망의 위험이 유의미하게 증가한다는 것을 보여준 연구이다[13].

교감신경계의 항진은 카테콜아민 독성을 증가시키고 인슐린저항성을 증가시키며 지질독성, 반응산소종, 심근에너지 결핍, 칼슘 이상, 산소 소모의 증가 등을 연쇄적으로 일으켜 심근세포의 섬유화, 자멸을 유도하여 당뇨병성심근병증을 일으킨다[14]. 자율신경병증이 있는 환자에서 좌심실 고임플이 증가하고 좌심실의 심한 뒤틀림 현상이 발생하는 것이 잘 알려져 있다. 이는 종축의 심근섬유가 자율신경병증에 의한 손상에 더 취약하기 때문에 방사상의 수축작용이 더 우세해지면서 장기적인 보상기전에 의한 것으로 알려져 있다[15]. 자율신경계의 이상은 전신마취를 요하는 수술의 위험과도 관련되어 있다. 스펙트럼 분석에서의 심혈관자율신경병증의 표지자로 잘 알려진 total power, low frequency, high frequency의 이상을 보이는 환자의 수술 중 혈압 감소 사건이 높아진다는 것이 잘 알려져 있다[16].

앞서 언급한 대로 무질서도가 높은 자율신경병증을 확인하는 방법은 다양하게 제시되어 있으며 고식적인 Ewing's method 외에도 시간 도메인을 측정하여 분석하거나 심박변이도의 주파수 도메인을 측정하여 분석하는 지표들이 이미 많이 사용되고 있으며, 이 외에도 비선형적 방법으로 분석하는 연구들도 진행되어 있다. 비선형 분석방법은 변동성의 크기를 평가하는 것 외에도 심박변이도 신호의 품질이나 상관속성을 평가하여 분석한다. 이러한 분석방법의 예시로는 fractal analysis를 이용한 long-range correlation, short term complexity를 평가하는 방법, Poincare plot을 그려 plot 내부에서의 표준편차 지표를 이용하여 분석하는 방법, Entropy/chaotic behavior를 분석하는 방법, 이외에도 최근 딥러닝을 이용한 분석들이 제시되고 있다[17]. 전통적으로 fractal analysis를 활용하여 DFA  $\alpha_1$ 이 급성관동맥증후군의 예후를 유의미하게 예측하는 지표로 제시되었으며, Poincare plot을 이용한 SD1, SD2 역시 유의미한 연관성을 보인 연구들이 제시되

었으나 아직까지 기존의 방법을 넘어서는 이점을 확고하게 제시하지 못하고 있으며 연구 분석은 더 많이 이루어지고 있으나 실질적인 임상 영역에서 비선형 분석이 이용되고 있지는 않다.

딥러닝을 활용한 분석은 주로 심전도의 패턴 자체를 인식하여 심혈관질환의 위험을 감지하므로 특정한 표지자를 계산하여 심혈관질환의 위험을 표시하지 않는 것이 특징이다. 딥러닝은 해석이 불가능한 블랙박스의 속성을 갖는 것으로 알려져 있으나 최근 다양한 방법으로 투입변수의 중요도를 해석해내는 방법론들이 도입되고 있다. 과거 딥러닝을 이용하여 심전도에서 심혈관질환에서의 중요한 특성을 점검하였을 때 QT interval의 중요도가 상위에 위치하고 있는 것을 제시한 연구 분석도 있다[18]. 딥러닝의 패턴 분석은 투입되는 구체화된 정보가 많아질수록 미세한 변화까지 감지할 수 있다는 장점이 있으므로 기존에 밝혀진 다양한 시간 도메인, 주파수 도메인 지표를 포함한 다양한 변화를 인식하여 위험을 계산하는 것으로 여겨진다. 과거 딥러닝의 기법을 이용하여 다양한 인자를 투입하여 심혈관자율신경병증의 유형을 구분하는 것을 시도한 방법론에 초점을 둔 연구 분석도 있었다. 그러나 이 연구에서 간과한 것은 심혈관자율신경병증의 위험을 계산하는 것은 결국 심혈관질환의 위험을 조기에 밝혀내고자 하는 것이므로, 투입된 변수의 질과 방법론적인 면을 고려했을 때 이용된 변수와 방법을 이용하여 심혈관 조기 위험 평가 분석을 하는 것이 더 적절할 수 있다는 점이다[19]. 딥러닝 분석기법의 발전과 이와 연관된 데이터의 질이 향상되는 속도를 감안하면 가까운 미래에 이 분야에서 자율신경병증을 감안한 심혈관질환 위험 예측 및 선별 모형이 고안될 것이라고 예상해본다.

## 2. 다발성 말초신경병증과 심혈관질환

자율신경병증과 마찬가지로 다발성 말초신경병증 역시 32~55%까지 유병률이 다양하게 제시되고 있다. 신경병증은 당뇨병의 초기 상태인 당뇨병전단계에서부터 나타날 수 있고 심지어는 정상인에서도 나타날 수 있다고 보고되고 있다. 이

는 말초신경병증이 혈당뿐만 아니라 비만 등의 대사질환에서 나타나는 다양한 병태생리 기전과 겹쳐지기 때문인 것으로 이해되고 있다[20]. 말초신경병증은 주로 당뇨병합병증에서는 당뇨병발질환, 말초동맥질환과 연관되어 있다고 알려져 있으나 심혈관질환과 관련한 것에 대해 많이 분석된 바는 없었다.

2021년 두 가지의 덴마크 당뇨병 코호트를 분석한 연구에서 MNSI (Michigan Neuropathy Screening Instrument) 설문조사를 이용하여 당뇨병말초신경병증을 정의하고 설문조사와 심혈관질환의 관계를 분석하였으며, 이 연구에서 MNSI 설문조사의 4점을 기준으로 그 이상의 점수를 보이는 군에서 심혈관질환 발생률의 위험이 유의미하게 높아지는 것을 확인하였다[2]. 과거에도 이 연구와 비슷하게 MNSI의 세 가지 설문 항목, 즉 하지 저림, 발 개방성 손상과 거력, 이동 시 하지 통증과 심혈관질환과의 연관성을 제시한 연구가 있었다[21]. 따라서 이 증거들은 당뇨병말초신경병증의 초기 이상을 감지하는 MNSI 설문조사가 심혈관질환의 위험을 조기에 감지하는 지표로도 사용될 수 있고, 말초신경병증과 심혈관질환의 질환 발생 경로나 위험인자가 공유될 수 있음을 시사하는 근거가 될 수 있다.

다른 연구진이 2021년 미국의 국민건강영양조사 데이터를 바탕으로 7,116명을 평균 13년 추적하여 분석한 연구 역시 말초신경병증과 사망 위험을 조사한 분석 결과를 제시하였다 [3]. 이 연구 분석에서는 당뇨병 유무에 관계없이 신경계 감각 결손을 평가하는 10 g 모노필라멘트를 이용하여 말초신경병증을 정의하였다. 분석 결과 당뇨병이 없는 군에서도 15%에서 말초신경병증이 확인되었으며 이 환자군에서도 유의미하게 약 30%의 사망률이 증가하는 것을 확인하였다. 당뇨병이 있는 군에서는 여러 인자를 보정한 후에도 50%의 사망률 증가를 확인하였다. 말초신경병증의 주요 결과인 당뇨병발질환, 당뇨병으로 인한 발 절단과 심혈관질환과의 연관성은 잘 알려져 있으나 말초신경병증과 심혈관질환과 관련한 연관 기전에 대해 밝혀진 바는 많지 않다. 말초신경병증은 심혈관질환과 밀접한 관련이 있는 말초혈관질환, 심혈관자율신경병증과 깊은 연관성을 보이며 이들 위험인자를 서로 공유하고 있다

[22,23]. 말초신경병증을 보이는 환자에서 심혈관질환의 예방을 위해 건강한 심혈관을 위한 생활습관만으로 위험이 유의미하게 감소할지, 더 적극적인 약물 중재 요법이 필요할지에 대해 아직 밝혀진 바는 없다.

## 결론

심혈관질환은 당뇨병환자의 주요 사망 원인으로 조기 선별과 고위험군 분류, 발병과 진행의 예방을 위한 빠른 중재 개입이 필요하다. 심혈관질환과의 유의미한 관계가 잘 알려져 있는 자율신경병증은 일반적인 예상보다 유병률이 높지만 검사가 까다롭고 해석이 쉽지 않아 실제 임상에서 간과되고 있는 측면이 많다. 교감신경의 상대적 항진으로 인해 발생하는 이상 야간고혈압과 심계항진을 예방하기 위해 약제 조절이 필요할 수 있고, 수술 중·수술 후 좀 더 철저한 모니터링과 약제 조절이 권고될 수 있다. 그리고 자율신경병증이 있는 환자에서는 더 철저한 심혈관질환과 신장질환에 대한 예방적 관리가 필요할 수 있다. 당뇨병의 초기 혹은 당뇨병전단계에서도 나타날 수 있는 말초신경병증 역시 심혈관질환과의 연관성이 확인되고 있다. 최근 연구 결과에서 조기 선별력을 인정받은 MNSI 설문조사나 신경병증을 평가하는 모노필라멘트 검사가 기존의 심혈관질환의 위험인자와는 독립적으로 심혈관질환의 위험을 조기에 평가할 수 있다고 제시됨에 따라, 신경병증의 양상을 보이는 환자들을 빠르게 평가하고 이에 이상을 보이는 환자들 역시 그렇지 않은 다른 환자들에 비해 심혈관질환의 예방을 위한 다양한 선별검사, 조기관리가 필요할 수 있다. 예방적 치료를 위한 중재 개입에 관한 수위에 대해서는 좀 더 추가적인 연구가 필요하겠다.

## REFERENCES

1. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017;40:136-54.

2. Bjerg L, Nicolaisen SK, Christensen DH, Nielsen JS, Andersen ST, Jørgensen ME, et al. Diabetic polyneuropathy early in type 2 diabetes is associated with higher incidence rate of cardiovascular disease: results from two Danish cohort studies. *Diabetes Care* 2021;44:1714-21.
3. Hicks CW, Wang D, Matsushita K, Windham BG, Selvin E. Peripheral neuropathy and all-cause and cardiovascular mortality in U.S. adults: a prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2021;174:167-74.
4. Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, Fonseca V, Fleg JL, Hoogwerf BJ, et al. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care* 2010;33:1578-84.
5. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev* 2011;27:639-53.
6. Ang L, Dillon B, Mizokami-Stout K, Pop-Busui R. Cardiovascular autonomic neuropathy: a silent killer with long reach. *Auton Neurosci* 2020;225:102646.
7. Kuehl M, Stevens MJ. Cardiovascular autonomic neuropathies as complications of diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:405-16.
8. Yun JS, Ko SH, Ko SH, Song KH, Yoo KD, Yoon KH, et al. Cardiovascular disease predicts severe hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab J* 2015;39:498-506.
9. Yun JS, Ahn YB, Song KH, Yoo KD, Kim HW, Park YM, et al. The association between abnormal heart rate variability and new onset of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes: a ten-year follow-up study. *Diabetes Res Clin Pract* 2015;108:31-7.
10. Yun JS, Park YM, Cha SA, Ahn YB, Ko SH. Progression of cardiovascular autonomic neuropathy and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2018;17:109.
11. Cha SA, Yun JS, Lim TS, Min K, Song KH, Yoo KD, et al. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy predicts recurrent cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes. *PLoS One* 2016;11:e0164807.
12. Spallone V. Blood pressure variability and autonomic dysfunction. *Curr Diab Rep* 2018;18:137.
13. Lonn EM, Rambihar S, Gao P, Custodis FF, Sliwa K, Teo KK, et al. Heart rate is associated with increased risk of major cardiovascular events, cardiovascular and all-cause death in patients with stable chronic cardiovascular disease: an analysis of ONTARGET/TRANSCEND. *Clin Res Cardiol* 2014;103:149-59.
14. Pop-Busui R. What do we know and we do not know about cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes. *J Cardiovasc Transl Res* 2012;5:463-78.
15. Shivu GN, Abozguia K, Phan TT, Ahmed I, Weaver R, Narendran P, et al. Increased left ventricular torsion in uncomplicated type 1 diabetic patients: the role of coronary microvascular function. *Diabetes Care* 2009;32:1710-2.
16. Huang CJ, Kuok CH, Kuo TB, Hsu YW, Tsai PS. Pre-operative measurement of heart rate variability predicts hypotension during general anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50:542-8.
17. Sassi R, Cerutti S, Lombardi F, Malik M, Huikuri HV, Peng CK, et al. Advances in heart rate variability signal analysis: joint position statement by the e-Cardiology ESC Working Group and the European Heart Rhythm Association co-endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace* 2015;17:1341-53.
18. Pollard JD, Haq KT, Lutz KJ, Rogovoy NM, Paternostro KA, Soliman EZ, et al. Electrocardiogram machine learning for detection of cardiovascular disease in African Americans: the Jackson Heart Study. 2021;2:137-51.

19. Hassan R, Huda S, Hassan MM, Abawajy J, Alsanad A, Fortino G. Early detection of cardiovascular autonomic neuropathy: a multi-class classification model based on feature selection and deep learning feature fusion. *Inf Fusion* 2022;77:70-80.
20. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A. Neuropathic pain in diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Pain Med* 2009;10:393-400.
21. Seferovic JP, Pfeffer MA, Claggett B, Desai AS, de Zeeuw D, Haffner SM, et al. Three-question set from Michigan Neuropathy Screening Instrument adds independent prognostic information on cardiovascular outcomes: analysis of ALTITUDE trial. *Diabetologia* 2018;61:581-8.
22. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:3333-41.
23. Teunissen LL, Notermans NC, Wokke JH. Relationship between ischemia and neuropathy. *Eur Neurol* 2000;44:1-7.