

# 한국인 제2형 당뇨병환자에서 심혈관계 자율신경병증의 특성

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실 내분비대사내과, 순환기내과<sup>1</sup>, 예방의학교실<sup>2</sup>

고승현 · 권혁상 · 이정민 · 김성래 · 조재형 · 유기동<sup>1</sup> · 박용문<sup>2</sup>  
이원철<sup>2</sup> · 송기호 · 윤건호 · 차봉연 · 손호영 · 안유배

## Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Seung-Hyun Ko, Hyuk-Sang Kwon, Jung-Min Lee, Sung-Rae Kim, Jae-Hyung Cho,  
Ki-Dong Yoo<sup>1</sup>, Yong-Moon Park<sup>2</sup>, Won-Chul Lee<sup>2</sup>, Ki-Ho Song,  
Kun-Ho Yoon, Bong-Yun Cha, Ho-Young Son, Yu-Bai Ahn

*Division of Endocrinology & Metabolism, Department of Internal medicine,  
Department of Cardiology<sup>1</sup>, Department of Preventive Medicine<sup>2</sup>, The Catholic University of Korea*

### - Abstract -

**Background:** Diabetic autonomic neuropathy has a significant negative impact on survival and quality of life in type 2 diabetic patients. Especially cardiovascular autonomic neuropathy (CAN) is clinically important, because of its correlation to cardiovascular death. Therefore, we investigated the prevalence of CAN in Korean type 2 diabetic patients.

**Methods:** 1798 type 2 diabetic patients, 727 males and 1071 females, visited Diabetes Clinic at St. Vincent Hospital, Korea, were included from January 2001 to December 2005. Clinical evaluation, laboratory test and assessment of diabetic complication were completed. Standard test for CAN were performed: 1) heart rate variability (HRV) during deep breathing (E/I ratio) 2) Valsalva maneuver 3) 30:15 ratio 4) blood pressure response to standing. CAN score was determined according to the results of the test as following: 0 = normal, 1 = abnormal.

**Results:** Mean age and diabetic duration of patients were  $56.7 \pm 10.9$ , and  $9.4 \pm 7.5$  years. Normal and abnormal CAN were detected in 815 (45.3%) and 983 (54.7%) of the patients, respectively. Abnormal E/I, valsalva, and 30:15 ratio were found in 333 (18.5%), 717 (39.9%), and 546 (30.4%) patients, respectively. Age, diabetic duration, postprandial hyperglycemia, HbA1c, C-reactive protein, and microalbuminuria levels were significantly different between normal and abnormal CAN groups. 49 (6.0%) patients of normal and 100 (10.2%) patients of abnormal CAN group showed previous attack of stroke ( $P = 0.004$ ). In addition, diabetic foot was more frequent in patients with CAN (normal vs. abnormal, 14 (1.7%) vs. 73 (7.4%),  $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** CAN is frequently found in Korean type 2 diabetic patients. It was associated with diabetic duration, uncontrolled diabetes, increased albumin excretion rate, presence of retinopathy, postprandial hyperglycemia. (*J Kor Diabetes Assoc* 30:226~235, 2006)

**Key Words:** Autonomic function test, Cardiovascular autonomic neuropathy (CAN), Diabetic complication, Type 2 diabetes mellitus

## 서론

전 세계적으로 당뇨병환자의 발생률은 꾸준히 증가하는 추세에 있으며, 우리나라에서도 마찬가지로 당뇨병의 유병률이 현저하게 증가하여, 1970년대 1.5%에서 1990년대 말에는 8~10%에 도달하고 있다<sup>1)</sup>. 당뇨병 유병률의 증가는 단순히 당뇨병환자의 수적인 증가에 그치지 않고 당뇨병에 병발하는 각종 합병증 발생의 증가를 의미한다. 또한 당뇨병은 심혈관 및 뇌혈관질환의 중요한 위험인자로 알려져 있으며, 실제 당뇨병환자의 사망요인 역시 심혈관질환이나 뇌혈관질환이 상당 부분을 차지한다<sup>2,3)</sup>. 당뇨병으로 인한 이러한 각종 합병증은 혈당을 거의 정상에 가깝게 유지하는 것이 중요한 예방책이다<sup>4,5)</sup>.

당뇨병으로 인한 합병증 중에서 당뇨병성 신경병증은 다양한 증상을 보이며 여러 형태로 신경계를 침범하는 대표적인 만성 합병증이다. 그러나 당뇨병성 신경병증을 동반한 제2형 당뇨병환자의 많게는 50%까지 신경병증의 특징적인 증상이 없으므로<sup>2,3)</sup> 조기발견을 위한 관심이 요구된다. 특히 심혈관계 자율신경병증 (Cardiovascular Autonomic Neuropathy, CAN)은 제2형 당뇨병환자에서 심혈관질환과 관련된 사망과 깊은 연관이 있기 때문에, 무증상 환자에서 조기에 발견하고 적절한 치료 및 철저하게 혈당을 조절함으로써 이와 관련된 심혈관질환의 발생이나 사망을 줄일 수 있을 것으로 기대된다<sup>6,7)</sup>. Diabetes Care & Complication Trial (DCCT)의 보고에 의하면 철저하게 혈당을 조절한 군에서 당뇨병성 신경병증의 발생이 현저하게 감소하기는 하나, 당뇨병성 신경병증은 혈당조절이 철저한 군에서도 발생할 수 있으므로<sup>8)</sup> 혈당조절 이외에 고위험 환자군에서 당뇨병성 신경병증을 선별하고 조기에 발견하는 것이 중요한 것으로 생각된다.

당뇨병성 신경합병증 중에서 자율신경병증은 실제로 발생빈도에 비해 덜 주목받고 있는데, 증상이 뚜렷하지 않은 점, 검사방법의 한계, 확진 및 치료가 어렵다는 점 등을 그 이유로 들 수 있다. 그러나 당뇨병성 자율신경병증의 다른 형태와는 달리 심혈관계 자율신경병증은 간단히 검사할 수 있는 방법이 이미 잘 알려져 있다<sup>9,10)</sup>. 또한 심혈관계 자율신경검사는 민감하고 검사가 비침습적이며 재현성이 있어 당뇨병환자의 선별검사로 적당하다<sup>9)</sup>. 실제 미국당뇨병학회에서는 심혈관계 자율신경검사를 제2형 당뇨병환자의 경우 당뇨병 진단 당시 및 운동처방이 필요한 모든 환자에게서 시행하도록 권고하고 있다<sup>10)</sup>.

자율신경검사는 심호흡, 발살바 (Valsalva) 및 기립시 심박수의 변화를 측정하여 진단하는데, 심박수 변이의 감소가 심혈관계 자율신경병증의 가장 초기 표지자로 알려져 있다<sup>11)</sup>. 자율신경검사에서 신경병증의 유병률은 검사방법, 진단기준, 또는 대상 환자의 특성에 따라 연구자마다 차이가 있으며

적게는 7.7%에서 많게는 90%까지 보고되었다<sup>12-14)</sup>.

본 연구에서는 우리나라 제2형 당뇨병환자들을 대상으로 심혈관계 자율신경병증의 유병률과 심혈관계 자율신경병증이 있는 환자의 특성에 대하여 조사하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2001년 1월부터 2005년 12월까지 가톨릭대학교 성빈센트병원 당뇨병센터에 내원한 25세부터 75세 사이의 제2형 당뇨병환자 전부를 대상으로 하였다. 제2형 당뇨병은 미국당뇨병학회의 기준에 따랐으며, 이전에 당뇨병성 케톤산증의 병력이 없고, 항 GAD 항체가 음성이며, 인슐린 치료를 받는 경우 공복 C-펩타이드 수치가 0.3 nmol/L 이상인 환자를 포함시켰다. 또한 75세 이상이면서, 협조가 되지 않거나 정신질환 또는 심각한 대사질환 (폐혈증, 악성종양, 간부전, 심부전맥, 감염, 심부전 등)이 있는 환자는 대상에서 제외하였다.

연령, 성별, 체질량지수 (Body mass index), 고혈압 유무, 당뇨병 이환기간, 음주·흡연의 기왕력, 뇌혈관이나 심혈관질환의 과거력과 당뇨병 치료 방법 등을 조사하였으며, 안정시킨 상태에서 혈액검사 전에 수축기 및 이완기 혈압을 측정하였고, 항고혈압 약제를 복용하고 있거나 수축기 혈압이 140 mmHg 또는 이완기 혈압이 90 mmHg 이상인 경우를 고혈압으로 정의하였다.

뇌혈관질환은 신경학적으로 뚜렷한 증상이 있으면서 자기공명이나 전산화단층촬영과 같은 영상에서 뇌혈관 병변이 발견된 경우로 정의하였고, 심혈관 질환은 뚜렷한 증상과 함께 심전도에서 허혈성 변화가 특징적이거나, 심초음파나 핵의학 검사, 심혈관조영술과 같은 영상검사에서 허혈성 심질환이 입증된 경우로 정의하였다.

### 2. 혈액검사

혈액은 전날 저녁부터 금식 후 채취하였다. 공복 혈당은 glucose oxidase법 (HITACHI 747~200, Japan), 당화혈색소는 고속액체 크로마토그래피 검사법 (HPLC: High performance liquid chromatography method, Variant II (Bio-Rad), Canada, reference range; 4.4~6.4%)으로 측정하였다. 총 콜레스테롤은 효소법 (Enzymatic colorimetry, HITACHI 747~200), 중성지방은 GPO 효소법 (free Glycerol 소거법, HITACHI 747~200), 고밀도 지단백 콜레스테롤은 elective Inhibition법 (DAIICHI, Japan)으로 측정하였다. 저밀도 지단백 콜레스테롤은 Friedewald 공식 [총콜레스테롤 - {(중성지방/5) + 고밀도 지단백 콜레스테롤}]을 이용하여 계산하였다. 인슐린과 C-peptide는 면역측정법

(immunometric assay kit, DPC, Los Angeles, CA)으로 측정하였다.

### 3. 심혈관계 자율신경기능검사

#### (Cardiovascular autonomic function test)

환자는 검사 12시간 전부터 금식하였고, 항우울제, 카페인, 흡연, 항히스타민제, 베타차단제 등 자율신경기능검사에 영향을 줄 수 있는 약제를 24시간 이상 중단하였다<sup>15)</sup>. 심혈관계 자율신경기능검사는 Ewing의 방법에 따라 한명의 검사자가 Monitor one nDx (QMed, Inc. Eatontown, NJ) 기계를 이용하여 반복적인 심호흡 호기와 흡기시 (E/I 비), 체위 변화시 (30:15 비), 발살바 수기시 심박동수의 변화를 측정하였다. E/I 비는 6회의 심호흡으로 호기시 가장 긴 R-R 간격의 평균값을 흡기시 가장 짧은 R-R 간격의 평균값으로

나눈 값으로 정의하였다<sup>16)</sup>. 30:15 비는 일어섰을 때 20~40 번째 심박수 사이에서 가장 긴 R-R 간격값을 5~25 심박수 사이에서 가장 짧은 R-R 간격값으로 하였으며<sup>17)</sup>, 발살바 수기는 혈압계를 이용하여 15초 동안 40 mmHg 의 압력으로 호기하여 가장 긴 R-R 간격값을 가장 짧은 R-R 간격값으로 나눈 값으로 정의하였다.

심혈관계 자율신경병증의 정의는 미국당뇨병학회의 권고사항에 따라 E/I 비는 연령과 관련된 참고치를 이용하였고, 30:15 비는 1.03 미만, 발살바 비는 1.2 미만일 때를 비정상으로 정의하였다<sup>10)</sup>. 각 세가지 항목에 대하여 정상은 0 점, 이상은 1점으로 계산하였고, 총 3점 이상을 비정상, 즉 심혈관계 자율신경병증이 있는 것으로 정의하였으며 세가지 항목의 점수를 합산하여 3점을 최대값으로 정의하였다.

기립성 저혈압 유발검사는 누웠다가 일어섰을 때 수축기

**Table 1. Clinical Characteristics of Type 2 Diabetic Patients**

	No (%)
Number	1,798
Age (years)	56.7 ± 10.9
M/F	727 / 1,071
Diabetic duration (years)	9.4 ± 7.5
Hypertension*	730 (40.7)
CVA <sup>†</sup>	149 (8.3)
CHD <sup>‡</sup>	114 (6.4)
Retinopathy <sup>§</sup>	1015 / 240 / 95 / 128/ 320
DM foot	87 (4.8)
Nephropathy <sup>  </sup>	591 (32.9)
Treatment	
oral	861 (47.9)
insulin	457 (26.4)
oral + insulin	226 (12.6)
Diet only	122 (6.8)
alcohol (%)	396 (22.0)
smoking (%)	373 (20.7)

Data are means ± SD and number (%).

\* Hypertension defined as a SBP = 140, or a DBP = 90 mmHg, independent of the use of antihypertensive agents or currently treated with antihypertensive agents.

† CVA defined as any events proven by brain imaging or clinically obvious attack of loss of consciousness with neurological deficit.

‡ CHD defined as any history of cardiologist-diagnosed ischemic heart disease such as angina, myocardial infarction events detected on a 12-lead ECG or cardiac imaging or coronary angiography.

§ Retinopathy classified as followings: No diabetic retinopathy/ mild non-proliferative/ moderate to severe non-proliferative/ proliferative diabetic retinopathy/ undetermined.

|| Nephropathy defined as microalbuminuria > 20 µg/min.

**Table 2. Prevalence of Abnormal Cardiovascular Autonomic Function Test Results (more than score 1) in Test Items**

	E/I ratio	Valsalva ratio	30:15 ratio
total (1798)	333	717	546
%	18.5	39.9	30.4
Newly DM (428)	55	144	70
%	12.9	33.6	16.4

혈압이 30 mmHg 이상 떨어졌을 때로 정의하였고<sup>9,10,18)</sup>, QTc 간격은 Bazett's 공식 ( $QTc = QT/RR^{1/2}$ )에 따라 계산하였다<sup>19)</sup>.

#### 4. 당뇨병성 신증과 망막병증의 정의 및 분류

단백뇨는 24시간 동안 소변을 모아 면역 효소법으로 1회 측정하였고<sup>20)</sup>, 20 µg/min 이하는 정상, 20~200 µg/min 사이를 미세단백뇨로 정의하였다. 당뇨병성 망막병증은 안저 검사 및 형광촬영을 시행하여 안과전문의에 의해 진단되었으며 정상, 경한 비증식성 망막병증, 심한 비증식성 망막병증 및 증식성 망막병 네가지 군으로 분류하였다. 당뇨병성 족부병변은 족부에 발생한 모든 감염성 병변, 괴저, 괴사 및 절단을 모두 포함하였다.

#### 5. 통계 분석

각 변수의 분포를 평균 ± 표준편차 및 도수 (%)로 나타내었고, 정규분포를 하지 않는 중성지방, LP(a), 미세단백뇨에 대해서는 중앙값 (5~95% 범위)으로 표시하였다. 대상자

의 임상적 특성과 심혈관계 자율신경병증의 유병 정도를 비교하기 위해 ANOVA와 Chi-square 검정을 하였다. 각 군 간 차이에 대한 사후검정은 Duncan's multiple comparison test를 사용하였다. 대상자의 임상적 특성에 따른 심혈관계 자율신경병증의 상대위험도를 추정하기 위해 혼란변수를 통제한 상태에서 로지스틱 회귀분석을 통해 Odds ratio와 95% 신뢰구간을 산출하였다. 통계프로그램은 SAS version 8.01을 사용하였고, 통계학적 유의수준은 *P* 값 0.05 미만으로 하였다.

## 결 과

### 1. 대상 환자의 임상적 특성

총 1,798명의 환자를 대상으로 하였고, 전체 환자의 평균 연령은  $56.7 \pm 10.9$ 세, 평균 당뇨병 유병기간은  $9.4 \pm 7.5$ 년이었다 (Table 1). 대상 환자의 40.7%에서 고혈압이 있었고, 각각 149명 (8.3%)과 114명 (6.4%)의 환자에서 이전에 뇌

**Table 3.** Clinical Characteristics and Laboratory Findings according to Cardiovascular Autonomic Function Test

	Normal	Abnormal	<i>P</i> value
Number (%)	815 (45.3)	983 (54.7)	
Age	$53.8 \pm 10.8$	$59.1 \pm 10.3$	0.000
Diabetic duration	$6.5 \pm 7.5$	$9.3 \pm 7.9$	0.000
M/F	352 / 462	375 / 608	0.5
BMI	$24.7 \pm 3.4$	$24.4 \pm 3.8$	0.043
HBP (%)	274 (33.6)	456 (46.4)	0.000
CVA (%)	49 (6.0)	100 (10.2)	0.004
CHD (%)	49 (6.0)	65 (7.0)	0.239
smoking (%)	170 (20.9)	203 (20.7)	0.753
alcohol (%)	189 (23.2)	207 (21.1)	0.263
DM foot (%)	14 (1.7)	73 (7.4)	0.000
QTc	$0.401 \pm 0.02$	$0.419 \pm 0.03$	0.000
Laboratory findings			
FBS (mg/dL)	$161.7 \pm 58.9$	$175.5 \pm 76.7$	0.000
Cr (mg/dL)	$0.8 \pm 0.3$	$0.9 \pm 0.5$	0.000
TC (mg/dL)	$180.7 \pm 35.8$	$184.1 \pm 80.0$	0.215
TG (mg/dL)	166.8 (60-381)	165.3 (60-336)	0.827
HDL (mg/dL)	$42.9 \pm 10.8$	$41.9 \pm 11.2$	0.466
HbA1c (%)	$8.6 \pm 2.1$	$9.1 \pm 2.2$	0.000
C-pep (ac) (mg/dL)	$2.0 \pm 1.0$	$2.0 \pm 1.2$	0.773
C-pep (pc) (mg/dL)	$4.7 \pm 2.3$	$4.1 \pm 2.5$	0.000
pp 2hr (mg/dL)	$281.0 \pm 98.8$	$292.9 \pm 98.8$	0.042
Lp(a) (mg/dL)	24.9 (4.7-80.0)	28.5 (4.5-93.3)	0.012
PAI-1 (ng/mL)	$31.7 \pm 27.5$	$30.7 \pm 28.9$	0.670
FFA (mEq/L)	$682.1 \pm 462.6$	$658.0 \pm 355.5$	0.378
hs-CRP (mg/dL)	$0.4 \pm 1.3$	$0.8 \pm 2.1$	0.000
MAU (µg/min)	50.6 (2.6-126.4)	247.8 (1.5-1434.0)	0.000

혈관질환이나 심혈관질환의 과거력이 있었다. 대상 환자 중 475명 (26.4%)과 861명 (47.9%)이 각각 인슐린과 경구혈당 강하제로 혈당을 조절하고 있었으며, 463명 (25.8%)과 591명 (32.9%)의 환자에서 당뇨병성 망막병증과 당뇨병성 신증이 관찰되었다.

## 2. 심혈관계 자율신경병증검사의 양상

자율신경검사에 이상이 있는 환자는 총 983명으로, 전체 대상 환자의 54.7%를 차지하였다. E/I 비, 발살바 비 및 30:15 비는 각각 333명 (18.5%), 717명 (39.9%)와 546명 (30.4%)에서 이상 소견을 보였다 (Table 2). 총 점수가 1점인 환자들을 보면, E/I 비는 99명 (17.2%), 발살바 비는 344명 (59.7%), 30:15 비는 133명 (20.1%)에서 이상 소견을 보여 세가지 항목 중에서는 발살바 비의 이상이 가장 흔하게 관찰되었다.

기립성 저혈압은 전체 환자의 76.4%인 1374명에서 시행되었고, 기립성저혈압의 기준을 30 mmHg로 할 경우 7명 (0.5%)의 환자에서 이상 소견을 보였다.

## 3. 심혈관계 자율신경병증 (CAN) 유무에 따른 임상적 특징

자율신경검사에 이상이 있는 환자들에서 임상적인 특성을 분석한 결과, 이상이 없었던 제2형 당뇨병환자들에 비하여 평균 연령이 많고, 당뇨병 유병기간이 길었으며 고혈압 및 뇌혈관질환 및 당뇨병성 족부병변의 과거력이 있는 환자

가 더 많았다 (Table 3).

검사실 소견에서 보면, 이상군에서 공복혈당, 혈중 크레아티닌, 당화혈색소 및 식후 2시간 혈당이 의미있게 높았고 식후 혈중 C-펩타이드 수치가 의미있게 낮았으며, 또한 Lp(a), hs-CRP 와 미세단백뇨 값이 더 높았다 (Table 3).

CAN 검사의 총 점수에 따라 분류하면, 1점 576명 (32.1%), 2점 299명 (16.6%), 3점 108명 (6.0%)의 분포를 보였고, 점수가 3점인 군이 정상인 군에 비해 연령, 당뇨병 유병기간, 공복혈당, 혈중 크레아티닌, 당화혈색소, 식후 혈당, Lp(a), hs CRP, QTc, 미세단백뇨 수치가 의미있고 높았고, 식후 C-peptide 값이 의미있게 낮았다 (Table 4).

## 4. 당뇨병성 합병증과의 관련성

당뇨병성 망막증을 볼 때, 망막병증의 정도와 비례하여 CAN 이상의 빈도가 높았다. 당뇨병성 망막증이 없는 경우 53.0%의 환자에서 자율신경검사가 정상이었으나, 증식성 망막증이 있을 경우 14.1%의 환자에서만 정상결과를 보였다 ( $P < 0.05$ , Fig 1A).

당뇨병성 신증이 없는 환자에서는 54.4%가 정상 소견을 보였으나, 미세단백뇨 군에서는 38.4%, 단백뇨 군에서는 19.6%에서만 정상 결과를 보여, 당뇨병성 신증이 있는 환자에서 CAN 이상이 더 많이 관찰되었다 ( $P < 0.05$ , Fig 1B).

## 5. Multivariate logistic regression

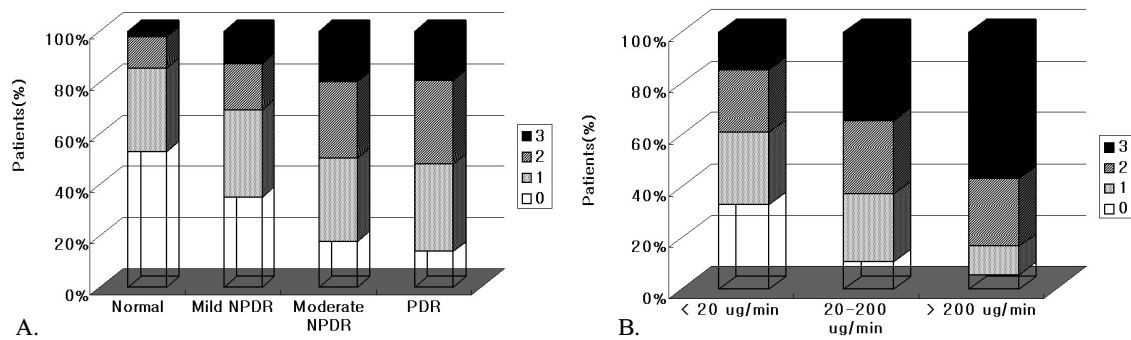
심혈관계 자율신경병증과 관련된 위험인자에 대한 다중

**Table 4.** Laboratory Parameters according to Cardiovascular Autonomic Neuropathy Results

Score	0	1	2	3	P value
N (%)	815 (45.3)	576 (32.1)	299 (16.6)	108 (6.0)	
age	53.8 ± 10.8	58.7 ± 10.4	59.7 ± 9.8*	60.1 ± 10.5*	< .005
DM duration (yr)	6.5 ± 7.5	8.5 ± 8.2*	9.9 ± 8.2*	11.8 ± 7.3**	< .005
FBS (mg/dL)	160.5 ± 59.0	171.8 ± 74.5	179.5 ± 74.9	198.2 ± 90.9**	< .005
Cr (mg/dL)	0.82 ± 0.3	0.85 ± 0.4	0.93 ± 0.5**	0.98 ± 0.5**	< .005
TC (mg/dL)	181.3 ± 36.8	183.2 ± 97.5	186.6 ± 47.6	181.5 ± 45.4	0.655
TG (mg/dL)	165.6 ± 155.5 (41-2140)	164.6 ± 139.6 (41-1765)	168.7 ± 127.9 (43-1695)	167.3 ± 97.7 (46-541)	0.982
HDL (mg/dL)	42.9 ± 10.9	42.2 ± 10.8	41.8 ± 11.4	40.6 ± 12.6	0.153
HbA1c (%)	8.6 ± 2.1	8.9 ± 2.1	9.3 ± 2.2**	9.7 ± 2.5**	< .005
C-pep (ac) (mg/dL)	1.9 ± 1.0	2.0 ± 1.3	2.0 ± 1.2	1.9 ± 1.1	0.720
C-pep (pc) (mg/dL)	4.7 ± 2.3	4.4 ± 2.7	3.8 ± 2.1**	3.1 ± 1.8**	< .005
pp 2hr (mg/dL)	281.1 ± 98.2	289.0 ± 98.8	293.7 ± 96.2	318.6 ± 110.4*	0.035
Lp(a) (mg/dL)	25.3 ± 24.3 (0.61-180)	25.4 ± 26.0 (0.3-163)	29.4 ± 30.6 (0.35-225)	41.2 ± 42.0** (0.9-181)	< .005
PAI-1 (ng/mL)	31.3 ± 27.5	31.6 ± 30.1	33.7 ± 28.2	17.2 ± 16.9**	0.034
FFA (mEq/L)	681.4 ± 462.0	676.8 ± 363.1	649.5 ± 349.1	567.9 ± 275.9	0.241
hs-CRP (mg/dL)	0.4 ± 1.3	0.7 ± 2.0	1.0 ± 2.2*	0.8 ± 1.6	0.002
MAU (μg/min)	43.7 ± 154.5	135.9 ± 536.6	151.0 ± 508.1**	335.1 ± 575.1**	< .005
QTc	0.410 ± 0.02	0.416 ± 0.03	0.422 ± 0.03	0.424 ± 0.03*	< .005

\*  $P < 0.05$  vs. group 0

‡  $P < 0.05$  vs. group 1



**Fig. 1.** The prevalence of diabetic complication in type 2 diabetic patients according to total score of cardiovascular autonomic function test. In the patients with proliferative diabetic retinopathy (A) and overt proteinuria (B), total score of autonomic function test was high.

**Table 5.** Multiple Regression Analysis

구분	N (%)	Odds Ratio*	95% CI	P
Age (years)				
< 50	431 (25.9)	1	Referent	
50~59	489 (29.4)	1.85	1.40~2.44	< .001
60~69	547 (32.9)	3.09	2.32~4.13	< .001
70 ≤	198 (11.9)	5.33	3.54~8.02	< .001
Duration (year)†				
≤ 9.4	867 (52.1)	1	Referent	
> 9.4	798 (47.9)	1.38	1.12~1.71	0.003
HbA <sub>1c</sub> (%)†				
≤ 8.0	835 (50.2)	1	Referent	
> 8.0	830 (49.9)	1.96	1.56~2.47	< .001
FBS (mg/dL)				
< 100	175 (10.5)	1	Referent	
100~125	306 (18.4)	0.73	0.49~1.09	0.120
126 ≤	1,184 (71.1)	0.87	0.61~1.24	0.450
HDL-Cholesterol(mg/dL)				
male ≥ 40, female ≥ 50	599 (36.0)	1	Referent	
male < 40, female < 50	1,066 (64.0)	1.09	0.88~1.35	0.421
HBP				
no	993 (59.6)	1	Referent	
yes	672 (40.4)	1.49	1.19~1.88	< .001
CHD				
no	1,563 (93.9)	1	Referent	
yes	102 (6.1)	0.87	0.57~1.35	0.539

\* Data are adjusted odds ratio and 95% CI. Adjusted for all other variables.

† Categories are grouped by the median value of each variable.

회귀분석에 의하면, 연령, 당뇨병 유병기간, 당화혈색소 및 고혈압이 심혈관계 자율신경병증의 발생을 결정하는 독립적인 위험인자임을 알 수 있었다 (Table 5).

#### 6. 새로 진단된 제2형 당뇨병환자에서 심혈관계 자율신경병증

총 대상 환자의 23.8%인 428명이 당뇨병을 새로 진단받았거나 진단받은 지 6개월 미만인 환자였다. 전체적으로 194명 (45.3%)의 환자가 총 1점 이상이었고, E/I 비, 발살바

비 및 30:15 비는 각각 55명 (12.9%), 144명 (33.6%), 70명 (16.4%)에서 비정상 소견을 보였다. 점수별로 보면 정상이 234명 (54.7%), 1점이 129명 (30.1%), 2점이 53명 (12.4%), 3점이 12명 (2.8%)의 분포를 보였다.

#### 고찰

본 연구에서는 제2형 당뇨병환자에서 심혈관계 자율신경병증 (CAN)의 유병률을 조사한 결과, 대상 환자의 54.7%

에서 심혈관계 자율신경병증이 있는 것으로 조사되었다. 또한 새로 진단된 당뇨병환자의 45.3%에서도 심혈관계 자율신경병증이 진단되었다.

당뇨병은 심혈관 및 뇌혈관질환의 중요한 위험인자로 이미 잘 알려져 있으며<sup>2,3)</sup>, 폭발적인 환자 수의 증가만큼이나 당뇨병으로 인한 각종 합병증으로 인하여 엄청난 사회, 경제적 비용을 요구한다. 현재까지 알려진 바로는 당뇨병으로 인한 각종 합병증의 예방을 위해서는 혈당수준을 거의 정상에 가깝도록 유지하는 것이 최선의 방법이다<sup>4,5)</sup>. 그러나 혈당수준을 정상으로 유지하려는 노력에도 불구하고 상당수의 당뇨병환자가 당뇨병성 만성 합병증과 심혈관 및 뇌혈관질환으로 사망한다. 따라서 당뇨병환자에서 심혈관 및 뇌혈관질환 발생의 고위험군을 조기에 선별하고 적극적으로 치료하는 것이 중요하다.

당뇨병성 자율신경병증은 대표적인 당뇨병의 만성 합병증이다. 그 중 CAN의 유병률은 보고자에 따라 상당한 차이를 보이는데, 이는 표준화된 진단기준이 없고, 진단방법이 각기 다르며 표준화 및 통일된 검사법이 보편화되지 않은 것을 원인으로 들 수 있다<sup>9)</sup>. 새로 당뇨병을 진단받은 환자의 상당수에서도 발견되는데, Valensi 등<sup>15)</sup>은 당뇨병환자에서 심혈관계 자율신경병증의 유병률을 51%, 당뇨병을 진단받은 지 18개월 미만의 짧은 유병기간을 가진 환자에서도 46.8%로 보고하였다<sup>21)</sup>.

이러한 다양한 유병률에도 불구하고 공통적인 사실은, 심혈관계 자율신경병증이 있을 경우 이상이 없는 제2형 당뇨병환자에서 보다 심혈관계 사망률의 위험이 증가한다는 사실이다<sup>3)</sup>. 즉 급사나 무증상 심근경색의 발생이 더 많았는데,<sup>10,22)</sup> 한 메타분석 연구에서는 심혈관계 자율신경병증이 있는 당뇨병환자의 5.8년 후 사망률이 29%인 반면, 심혈관계 자율신경병증이 없는 환자에서는 6%였다<sup>23)</sup>. 따라서 심혈관계 사망률이 높은 고위험 환자를 심혈관계 자율신경검사로 조기에 선별할 수 있다는 점에서 심혈관계 자율신경병증의 임상적인 중요성이 강조되고 있다. 당뇨병으로 인한 각종 합병증 중에서, 심혈관계 자율신경병증이 있을 경우 없는 당뇨병환자에 비해서 5년 사망률이 5배 높다는 보고가 있으며, 심혈관계 자율신경병증 이상시 10년 후 사망률이 정상군에서 10%, 비정상군에서 43%까지 보고하고 있다<sup>3,9)</sup>. 뿐만 아니라 자율신경병증이 뇌졸중 발생의 위험인자라는 연구결과도 있다<sup>24)</sup>.

심혈관계 자율신경병증의 초기 증거는 자극에 대한 심박수 반응의 감소이다<sup>25)</sup>. 일반적으로 당뇨병환자의 심혈관계 자율신경병증의 자연경과에서 부교감신경계의 이상이 교감신경계 기능이상보다 더 먼저 나타난다. 심박수 변동의 측정은 심혈관계 자율신경병증을 진단하는 가장 보편적인 선별검사법으로서, 검사가 간편하고 비침습적이며 재현성이 있는 검사이다. 심박수변동은 연령에 의존하지만 기본 심박

수와는 무관하다. 심혈관계 자율신경병증의 검사방법에는 San Antonio 회의에서 권고한 Ewing의 5가지 방법이 가장 널리 사용되고 있으며, 최근 2005년도에 미국 당뇨병학회에서는 호기와 흡기의 비, 발살바 및 기립시의 심박수 변동을 검사하는 3가지 방법을 추천하고 있다<sup>10)</sup>. 국내에서는 자율신경병증과 QT 간격 연장과의 연관성을 보고된 바 있으며<sup>26,27)</sup>, 당뇨병성 말초신경병증이 있는 경우 심혈관계 자율신경병증이 흔히 발생하고 더 심하게 나타난다는 보고가 있었다<sup>28)</sup>.

본 연구에서는, 제2형 당뇨병환자에서 심혈관계 자율신경병증의 유병률은 54.7%로 조사되었고, 당뇨병을 새로 진단받았거나 진단받은지 6개월 미만의 환자에서도 45.3%의 유병률을 보여 다른 당뇨병성 합병증이 없더라도 심혈관계 자율신경병증이 존재할 수 있다는 사실을 알 수 있었다. 자율신경병증이 있는 군에서는 정상군보다 나이가 많았고 당뇨병 유병기간이 더 길었으며 고혈압 환자가 더 많았다. 또한 뇌혈관질환의 과거력이 있는 환자가 더 많았으며 흡연이나 음주 여부는 관련이 없었다. 항목별로 보면 비정상 빈도는 전체 및 새로 진단된 환자군 모두에서 발살바 비, 30:15 비, E/I 비의 순서를 보였다.

기존의 보고와 유사하게<sup>29,31)</sup> 심혈관계 자율신경병증과 당뇨병성 신증이나 망막증과의 관련성은 본 연구에서도 관찰되었다. 당뇨병성 증식성망막증과의 연관성은 망막혈관계에 분포하는 교감부신계 (sympathoadrenal system)의 수용체가 자율신경병증으로 인해 망막신생혈관의 증식에 기여한다는 이론도 있다<sup>5)</sup>. 또한 신장 내 혈액학의 신경조절의 소실이 신장의 수축기혈압의 영향에 더 민감하다고 알려져 있다. 또한 당뇨병성 만성 합병증인 망막증과 신증의 정도에 따른 심혈관계 자율신경병증의 이상여부를 보면, 이들 합병증의 정도가 심할수록 심혈관계 자율신경병증 점수가 높아 CAN과 당뇨병성 미세혈관합병증 정도와의 상관관계를 알 수 있었다. 이상이 있었던 군에서 식후 고혈당 및 식후 인슐린과 C-펩타이드의 수치가 의미있게 높아 식후 고혈당과 심혈관계 자율신경병증과의 관련성을 뒷받침하는 결과를 보였다. 심혈관계 자율신경병증과 혈당조절과의 상관성은 현재까지 확실하지는 않다. 그러나 새로 진단받은 제1형 당뇨병환자의 경우 혈당조절 개선시 심박수변동의 호전을 보인 연구가 있어<sup>32)</sup>, 심혈관계 자율신경병증의 발생기전에 대한 대사적인 원인이 기여함을 뒷받침한다. 또한 신경병증과 미세혈관 합병증, 인슐린 저항성 표지자들 간의 강한 연관성이 입증되어<sup>33)</sup>, 공동된 발병기전이 존재함을 추정할 수 있다.

이 연구의 한계점은 첫째, 연구에 사용된 심혈관계 자율신경검사의 정확성 및 재현성을 들 수 있는데, 본 연구에서 사용된 비정상 기준은 Vinik 등이 제시한 방법으로서, 각 검사에서 심박수변동의 비정상은 연령 보정된 정상인의 5

percentile 미만인 기준으로 정의되었고, 이러한 기준을 적용할 경우 민감도와 특이도는 E/I 비가 93%, 93%, 발살바 비가 98%, 91%, 30:15비가 93%, 93%로 보고되었다<sup>9)</sup>. 본 연구에서도 검사시 호흡이나 체위에 대한 변화로 유발되는 오차를 최소화하기 위하여 동일한 검사자에 의해 시행되었고 심전도에서 부정맥의 여부를 확인하였다. 둘째, 나이와 약제, 혈당조절 상태 등의 영향이 고려되어야 하며 셋째, 우리나라 정상인에서의 심혈관계 자율신경검사의 대조군이 없다는 점 등을 들 수 있을 것이다. 넷째로 본 연구에 사용된 심혈관 자율신경병증의 진단 기준을 Ewing이 제시한 검사항목 5가지 중 세가지 만으로 자율신경병증의 유무를 진단한 점, 또한 한 대학병원 당뇨병센터에 내원한 모든 제2형 당뇨병환자가 대상이 되었으므로 실제 우리나라 전체 당뇨병환자의 혈당조절 상태를 대표할 수 없을 것이다. 추후 심혈관계 자율신경병증 환자들에서 실제로 심혈관계질환 및 이로 인한 사망이 증가하는 지, 자율신경병증이 일단 진단되면 이후 계속 진행되는 지에 대한 장기간 추적관찰이 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로 심혈관계 자율신경병증은 제2형 당뇨병환자의 약 절반에서 관찰되는 흔한 합병증으로써 망막병증, 신증 및 식후 고혈당과 관련이 있었다. 심혈관계 자율신경병증은 환자의 병력이나 이학적 검사로 초기에 발견되지 않으므로 비침습적이고 간편한 자율신경검사를 시행하여 자율신경병증을 조기에 발견하고, 고혈당, 고혈압, 고지혈증, 미세단백뇨 등을 치료함으로써 제2형 당뇨병환자에서 이로 인한 심혈관계 사망의 발생 위험을 줄여야 할 것이다.

## 요 약

**연구배경:** 심혈관계 자율신경병증은 제2형 당뇨병환자에서 심혈관질환과 관련된 사망과 깊은 관련이 있기 때문에, 무증상 환자에서 조기에 발견하고 적절한 치료 및 철저하게 혈당을 조절함으로써 이와 관련된 심혈관질환의 발생이나 사망을 줄일 수 있을 것으로 기대된다. 본 연구에서는 우리나라 제2형 당뇨병환자에서 심혈관계 자율신경병증의 유병률과 심혈관계 자율신경병증 (CAN)이 있는 환자의 특성에 대하여 조사하였다.

**방법:** 2001년 1월부터 2005년 12월까지 가톨릭대학교 성빈센트병원 당뇨병센터에 내원한 25세부터 75세 사이의 제2형 당뇨병환자를 대상으로 하였다. 심혈관계 자율기능 검사는 Ewing의 방법에 따라 한 명의 검사자가 반복적인 심호흡 호기와 흡기시 (E/I 비), 체위 변화시 (30:15 비), 발살바 수기시 심박동수의 변화를 측정하였다. 심혈관계 자율신경병증의 정의는 미국당뇨병학회의 권고사항에 따라 E/I 비는 연령과 관련된 참고치를 이용하였고, 30:15 비는 1.03 미만, 발살바 비는 1.2 미만일 때를 비정상적으로 정의하였다.

각 세가지 항목에 대하여 정상은 0점, 이상은 1점으로 계산하였고, 총 1점 이상을 심혈관계 자율신경병증으로 정의하였으며 세가지 항목의 점수를 합산하여 3점을 최대값으로 정의하였다.

**결과:** 총 1,798명의 환자를 대상으로 하였고, 전체 환자의 평균 연령은  $56.7 \pm 10.9$ 세, 평균 당뇨병 유병기간은  $9.4 \pm 7.5$ 년이었다. 총 점수가 1점 이상인 환자는 총 983명으로, 전체 대상 환자의 54.7%에서 심혈관계 자율신경검사의 이상을 보였고, E/I 비, 발살바 비 및 30:15 비는 각각 333명 (18.5%), 717명 (39.9%)와 546명 (30.4%)에서 비정상 소견을 보였다. 총 점수가 1점인 환자들에서는 E/I 비가 99명 (17.2%), 발살바 비 344명 (59.7%), 30:15 비 133명 (20.1%)에서 이상 소견을 보여 세가지 항목 중에서는 발살바 비의 이상이 가장 흔하게 관찰되었다. 총 점수가 1점 이상인 환자들에서, 심혈관계 자율신경병증이 없는 제2형 당뇨병환자들에 비하여 평균 연령, 당뇨병 유병기간이 길었고 고혈압 및 이전에 뇌혈관질환 및 당뇨병성 족부병변의 과거력이 있는 환자가 더 많았다. 비정상군에서 공복혈당, 혈중 크레아티닌, 당화혈색소 및 식후 혈당치가 의미있게 높았으며 미세단백뇨 값이 더 높았다. 또한 당뇨병성 망막증이 없는 경우 53.0%의 환자에서 자율신경검사가 정상이었으나, 증식성 망막증이 있을 경우 14.1%의 환자에서만 정상결과를 보였다.

**결론:** 심혈관계 자율신경병증은 제2형 당뇨병환자의 약 절반에서 관찰되는 흔한 합병증으로써 망막병증이나 신증 및 식후 고혈당과 관련이 있었다. 심혈관계 자율신경병증을 조기에 발견하고, 집중적인 대사이상 (고혈당, 고혈압, 고지혈증, 미세단백뇨 등)을 치료함으로써 제2형 당뇨병환자에서 심혈관계 사망의 발생 위험을 줄여야 할 것이다.

## 참 고 문 헌

1. Choi KM, Lee J, Kim DR, Kim SK, Shin DH, Kim NH, Park IB, Choi DS, Baik SH: *Comparison of ADA and WHO criteria for the diagnosis of diabetes in elderly Koreans. Diabet Med* 19:853-7, 2002
2. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M: *Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and without prior myocardial infarction. N Engl J Med* 339:229-34, 1998
3. Wheeler SG, Ahroni JH, Boyko EJ: *Prospective study of autonomic neuropathy as a predictor of mortality in patients with diabetes. Diabetes Res Clin Pract* 58(2):131-8, 2002
4. Turner RC: *The U.K. Prospective Diabetes Study. A*



- review. *Diabetes Care* 21 Suppl 3:C35-8, 1998
5. Turner RC, Holman RR: *Lessons from UK prospective diabetes study. Diabetes Res Clin Pract* 28 Suppl:S151-7, 1995
6. Coppini DV, Bowtell PA, Weng C, Young PJ, Sonksen PH: *Showing neuropathy is related to increased mortality in diabetic patients - a survival analysis using an accelerated failure time model. J Clin Epidemiol* 53(5):519-23, 2000
7. Gerritsen J, Dekker JM, TenVoorde BJ, Kostense PJ, Heine RJ, Bouter LM, Heethaar RM, Stehouwer CD: *Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular disease. Diabetes Care* 24:1793-8, 2001
8. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: *The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Ann Intern Med* 122(8):561-8, 1995
9. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R: *Diabetic autonomic neuropathy. Diabetes Care* 26(5):1553-79, 2003
10. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, Malik RA, Maser RE, Sosenko JM, Ziegler D: *Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care* 28(4):956-62, 2005
11. Fisher BM, Frier BM: *Usefulness of cardiovascular tests of autonomic function in asymptomatic diabetic patients. Diabetes Res Clin Prac* 6: 157-60, 1989
12. Kennedy WR, Navarro X, Sutherland DE: *Neuropathy profile of diabetic patients in a pancreas transplantation program. Neurology* 45(4):773-80, 1995
13. Hülper B, Willms B: *Investigations of autonomic diabetic neuropathy of the cardiovascular system. Horm Metab Res Suppl.* 9:77-80, 1980
14. O'Brien IA, McFadden JP, Corral RJ: *The influence of autonomic neuropathy on mortality in insulin-dependent diabetes. Q J Med* 79(290):495-502, 1991
15. Valensi P, Paries J, Attali JR, French Group for Research and Study of Diabetic Neuropathy: *Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients: influence of diabetes duration, obesity, and microangiopathic complications - the French multicenter study. Metabolism* 52(7):815-20, 2003
16. Gottsater A, Ryden-Ahlgren A, Szelag B, Hedblad B, Persson J, Berglund G, Wroblewski M, Sundkvist G: *Cardiovascular autonomic neuropathy associated with carotid atherosclerosis in type 2 diabetic patients. Diabet Med* 20(6):495-9, 2003
17. Ziegler D, Laux G, Dannehl K, Spuler M, Muhlen H, Mayer P, Gries FA: *Assessment of cardiovascular autonomic function: age-related normal ranges and reproducibility of spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses. Diabet Med* 9(2):166-75, 1992
18. Hilsted J, Parving HH, Christensen NJ, Benn J, Galbo H: *Hemodynamics in diabetic orthostatic hypotension. J Clin Invest* 68(6):1427-34, 1981
19. Bazett HC: *An analysis of the time relationships of electrocardiograms. Heart* 7:353-7, 1920
20. Kearney EM, Mount JN, Watts GF, Slavin BM, Kind PR: *Simple immunoturbidimetric method for determining urinary albumin at low concentrations using Cobas-Biocentrifugal analyser. J Clin Pathol* 40(4):465-8, 1987
21. Kempler P, Varadi A, Tamas GY: *Autonomic neuropathy in newly diagnosed diabetes mellitus. Diabetes Care* 16:848-9, 1993
22. Valensi P, Sachs RN, Harfouche B, Lormeau B, Paries J, Cosson E, Paycha F, Leutenegger M, Attali JR: *Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia. Diabetes Care* 24(2):339-43, 2001
23. Ziegler D: *Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment. Diabetes Metab Rev* 10(4):339-83, 1994
24. Toyry JP, Niskanen LK, Lansimies EA, Partanen KP, Uusitupa MI: *Autonomic neuropathy predicts the development of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Stroke* 27(8):1316-8, 1996
25. Lawrence GP, Home PD, Murray A: *Repeatability of measurements and sources of variability in tests of cardiovascular autonomic function. Br Heart J* 68:205-11, 1992
26. 윤지성, 원규장, 이형우: 제2형 당뇨병환자에서 심혈관계 자율신경병증과 QTc dispersion의 관계. 당뇨병

- 22(3):410-8, 1998
27. 조용균, 이승원, 서원태, 최윤상, 강진호, 이만호, 이상중: 당뇨병성 자율신경계 이상을 동반한 *NIDDM* 환자군에서 심전도상 *QT*, *QTc* 간격과 *QT dispersion* 의 연장에 관한 연구. *당뇨병* 22(1):93-102, 1998
28. 하승우, 이현정, 한정훈, 정상원, 남직화, 신병호, 구성모, 김정국, 권삼, 김보완: 인슐린의존형 당뇨병환자에서 당뇨병성 말초신경병증과 심혈관계 자율신경병증의 관련성. *당뇨병* 21(4):476-83, 1997
29. Krolewski AS, Berzilai J, Warram JH, Martin BC, Pfeifer M, Rand LI: *Risk of early-onset proliferative retinopathy in IDDM is closely related to cardiovascular autonomic neuropathy.* *Diabetes* 41(4):430-7, 1992
30. Clark CV: *Autonomic neuropathy in proliferative diabetic retinopathy.* *Eye* 1:496-9, 1987
31. Ferrari-Dileo G, Davis EB, Anderson DR: *Angiotensin binding sites in bovine and human retinal blood vessels.* *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28:1747-51, 1987
32. Jakobsen J, Christiansen JS, Kristoffersen I, Christensen CK, Hermansen K, Schmitz A, Mogensen CE: *Autonomic and somatosensory nerve function after 2 years of continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes.* *Diabetes* 37(4):452-5, 1988
33. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, Witte DR, Fuller JH: EURODIAB Prospective Complications Study Group: *Vascular risk factors and diabetic neuropathy.* *N Engl J Med* 352(4):341-50, 2005