

서울시 당뇨예방사업의 제2형 당뇨 환자에서 당뇨망막병증과 프레밍험 위험도 점수와의 관계

The Association between Diabetic Retinopathy and Framingham Risk Score in Koreans with Type II Diabetes

김다영¹ · 송수정¹ · 배정훈¹ · 박철영² · 이은정²

Da Yeong Kim, MD¹, Su Jeong Song, MD, PhD¹, Jeong Hun Bae, MD, PhD¹, Cheol-Young Park, MD, PhD²,
Eun-Jung Rhee, MD, PhD²

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 안과학교실¹, 성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 내분비내과학교실²

Department of Ophthalmology, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine¹, Seoul, Korea

Department of Endocrinology, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine², Seoul, Korea

Purpose: In this study, we compared the risk of cardiovascular complications between diabetic retinopathy (DR) groups based on the Framingham Risk Score.

Methods: Subjects 40 years of age or older were enrolled in the present study from September 2008 to September 2009. Five scales were used to evaluate the severity of DR for the most severely affected eye in each patient: no DR, mild nonproliferative DR (NPDR), moderate NPDR, severe NPDR and proliferative DR (PDR). The first group included no DR patients and the second group included mild NPDR patients. The third group included moderate NPDR, severe NPDR and PDR patients. The Framingham Risk Score was analyzed among the groups to determine whether a difference in score existed.

Results: DR was found in 126 subjects. The first group included 403 subjects, the second group 22 subjects and the third group 104 subjects. The average Framingham Risk Score that appeared with increasing severity of DR was 10.89 ± 7.98 in the first group, 12.25 ± 10.84 in the second group and 13.25 ± 10.66 in the third group. The average difference between the first and third groups was statistically significant ($p = 0.014$).

Conclusions: In our study, the Framingham Risk Score increased significantly with more severe DR ($p = 0.042$). Our results are useful when considering the easily accessible identification of DR and that cardiovascular disease is one of the main causes of death worldwide. However, confirming the exact causal relationship based on our results is difficult because the study design was cross-sectional and additional studies are necessary.

J Korean Ophthalmol Soc 2016;57(5):779-785

Keywords: Cardiovascular complication, Diabetic retinopathy, Framingham Risk Score, Macrovascular complication, Microvascular complication

■ Received: 2015. 12. 3. ■ Revised: 2016. 3. 9.

■ Accepted: 2016. 4. 11.

■ Address reprint requests to **Su Jeong Song, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Kangbuk Samsung Hospital,
#29 Saemunan-ro, Jongno-gu, Seoul 03181, Korea
Tel: 82-2-2001-2250, Fax: 82-2-2001-2262
E-mail: eye-su@hanmail.net

전 세계적으로 3억 명 이상의 당뇨병 환자들이 있으며, 이들 중 많은 경우에는 당뇨병의 미세혈관 합병증인 당뇨망막병증이 현재 있거나, 앞으로 발생할 수 있는 것으로 알려져 있다.^{1,2} 당뇨망막병증은 망막혈관에서 시작되는 병리기전을 갖고 있는데, Cheung et al³은 망막혈관이 인체에서 쉽게 접근 가능하고 미세순환에 대해 쉽게 확인할 수 있으며 생리적인 특성이 인체의 다른 기관들과 유사하다고

하였다. 최근 당뇨병망막병증과 다른 질환들과의 연관성이 연구되고 있으며,^{4,7} 당뇨병에서의 망막병증이 심혈관계 사망률 및 심혈관계 질환의 발생과 연관이 있는 것으로 보고된 바 있다.^{8,9} 현재까지는 주로 당뇨병성 신병증과 심혈관계 질환과의 연관성에 대해 많은 연구 결과들이 발표되었는데,¹⁰⁻¹² 한국인에서도 당뇨병 환자들에서 미세단백뇨의 유무가 관상동맥 죽상경화증의 발생은 물론 그 예후와 연관이 있다는 보고가 최근 발표되었다.¹³ 그러나 현재까지의 연구들은 미세 혈관 합병증의 기준은 당뇨병성 신병증을 대상으로 하고, 관상동맥 질환의 유무는 관상동맥 조영술이나 단층 촬영과 같은 침습적이고 값비싼 영상 결과들을 기준으로 한 연구들이었다. 이에 당뇨병 환자들에서 미세 혈관 합병증과 심혈관계 질환의 위험성을 평가하는 데 있어 간단하고 재현이 가능하여 당뇨병 환자들에서 광범위하게 적용될 수 있는 연구 방법이 필요하다.

프레밍햄 위험도 점수(Framingham Risk Score)는 미국에서 시행한 심장 연구에서의 결과를 바탕으로 만들어진 점수 체계이며, 심혈관계 질환 위험도에 대해 평가하는 방법으로 추천되어 왔다.¹⁴ 프레밍햄 위험도 점수는 복잡한 영상 결과들 없이 성별, 나이, 총 콜레스테롤, high-density lipoprotein (HDL)-콜레스테롤, 혈압, 당뇨병, 흡연 상태를 바탕으로 정량적으로 심혈관계 질환의 발생 위험도를 측정하는 방법이며 현재까지 임상에서 가장 널리 사용되는 위험 평가 점수 체계이다.¹⁵⁻¹⁸

이에 본 연구에서는 서울시 당뇨예방사업 참여자들을 대상으로, 제2형 당뇨병 환자에서 당뇨병망막병증과 프레밍햄 위험도 점수 간의 관계를 통해 미세혈관 합병증과 대혈관 합병증 간의 상관관계를 알아보고자 하였다. 이를 통해 제2형 당뇨병 환자에서 당뇨병망막병증이 심혈관계 합병증에 미치는 영향을 확인하고, 당뇨병망막병증과 심혈관계 질환의 진단을 상호 보완적으로 활용하여 조기에 진단할 수 있는 가능성에 대해 알아보고자 하였다.

대상과 방법

2008년 9월부터 2009년 9월까지 서울시 당뇨예방사업에 참여한 40세 이상의 인구를 대상으로 하였다. 고혈당(공복혈당 7 mmol/mL 이상)이나 제2형 당뇨병의 병력이 있는 사람들을 대상으로 당뇨병망막병증의 유무를 감별하였다. 제1형 당뇨병 또는 이차성 당뇨병 환자이거나, 악성 종양, 주요 심혈관계 질환, 혈액투석과 같은 중대한 의학적 문제가 있는 환자들은 제외하였다. 특징적인 병변(미세혈관류, 출혈, 면화반, 망막내미세혈관이상, 경성 삼출물, 염주정맥, 신생혈관)이 존재하는 경우 당뇨병망막병증이 있는 것으로

판단하였다. 당뇨병망막병증의 중증도는 Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)에서 보여주는 7 표준 영역 중 5영역에서 평가한 단계별 안저사진을 안과 전문의가 판독하였으며, 양안 중 더 심하게 이화된 눈을 기준으로 5단계를 나누었다. 1단계는 당뇨병망막병증 없음, 2단계는 경도 비증식당뇨망막병증, 3단계는 중등도 비증식당뇨망막병증, 4단계는 중증 비증식당뇨망막병증, 5단계는 증식당뇨망막병증으로 하였다. 신생혈관, 유리체출혈/망막앞출혈 또는 범망막광응고술 반흔이 존재하는 경우도 증식당뇨망막병증으로 분류하였다. 통계 분석에서는 당뇨병망막병증이 시작되는 단계인 초기 상태이자 높은 유병률^{19,20}을 보이는 경도 비증식당뇨망막병증(mild nonproliferative diabetic retinopathy [NPDR])을 당뇨병망막병증이 없는 상태와 구분하고, 중증도가 더 심한 당뇨병망막병증(moderate + severe NPDR, proliferative diabetic retinopathy [PDR])과도 따로 구분하기 위하여, 1단계는 제1군으로, 2단계는 제2군으로, 3단계와 4단계, 5단계를 합쳐서 제3군으로 하였다.

프레밍햄 위험도 점수는 성별, 나이, 총 콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, 혈압, 당뇨병, 흡연 상태를 바탕으로 하여 정량적으로 관상동맥 질환의 발생 위험도를 측정하였으며, 각 인자들에서 단계별로 해당되는 점수를 산출하여 점수의 총합을 구하고 위험도 점수를 확인하였다.²¹ 예를 들어 당뇨병이 있고 흡연을 하는 51세 남성의 총 콜레스테롤 수치가 180 mg/dL, HDL-콜레스테롤 수치가 45 mg/dL, 수축기 혈압이 135 mmHg, 이완기 혈압이 80 mmHg라고 하였을 때, 위험도 점수를 산출하는 단계별 표에 대응하여 보면, 연령에서 3점, 총 콜레스테롤에서 0점, HDL-콜레스테롤에서 0점, 혈압에서 1점, 당뇨병 여부에서 2점, 흡연 여부에서 2점으로 산출되어 총 합계는 8점, 프레밍햄 위험도 점수는 16%로 계산된다(<http://www.framinghamheartstudy.org/risk-functions/coronary-heart-disease/10-year-risk.php>).

각 그룹 간의 비교에 있어 카이제곱 검정을 이용하여 변수의 분포 비율 차이를 확인하였고, 일일배치 분산분석 방법을 이용하여 프레밍햄 위험도 점수를 포함한 평균값들의 그룹 간 차이를 확인하였다. 다른 변수들의 영향을 최소화하기 위해 일반화된 선형 모형을 이용하여, 프레밍햄 위험도 점수에서 포함되지 않은 중성지방에 대해 보정한 결과도 확인하였다. 통계학적 분석은 SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였고, p 값이 0.05 미만인 경우를 통계적인 유의성이 있는 것으로 판단하였다.

결 과

연구에 참여한 총 529명의 평균 연령은 55.21 ± 6.28 세,

남자는 293명, 여자는 236명, 당뇨병 유병기간은 평균 6.58 ± 6.10 년, 흡연자의 비율은 22.3%로 구성되었다. 연구 참여자들의 당화혈색소 수치는 평균 $7.50 \pm 1.46\%$, 공복혈당은 평균 154.88 ± 42.53 mg/dL, 식후 2시간 혈당은 평균 201.18 ± 67.15 mg/dL, 중성지방은 평균 164.54 ± 111.17 mg/dL, 고밀도지단백 콜레스테롤은 평균 48.92 ± 15.46 mg/dL, 저밀도지단백 콜레스테롤은 평균 111.69 ± 34.21 mg/dL, 총 콜레스테롤은 평균 191.04 ± 42.94 mg/dL, 인슐린 수치는 평균 9.20 ± 4.40 mIU/mL, C 펩티드 수치는 평균 2.62 ± 1.35 ng/mL, 체질량 지수는 평균 24.70 ± 3.22 kg/m², 수축기 혈압은 평균 124.36 ± 14.44 mmHg, 이완기혈압은 평균 76.43 ± 9.18 mmHg였다(Table 1).

참여자 중 126명에서 당뇨병망막병증이 발견되었으며(제2

군, 제3군), 제1군은 403명, 제2군은 22명, 제3군은 104명으로 분포되었다(Table 2). 각 군별로 연령과 성비, 흡연 여부, 총 콜레스테롤, 고밀도지단백 콜레스테롤, 평균동맥압에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 당뇨병망막병증의 중증도가 증가함에 따라 나타난 평균 프래밍햄 위험도 점수는 제1군에서 10.89 ± 7.98 , 제2군에서 12.25 ± 10.84 , 제3군에서 13.25 ± 10.66 으로 나타났고 세 군의 차이는 통계적으로 유의하였다($p=0.043$). 제1군과 제2군 간의 차이($p=0.473$) 및 제2군과 제3군 간의 차이($p=0.625$)는 통계적으로 유의하지 않았으나, 제1군과 제3군 간의 차이는 통계적으로 유의하였다($p=0.014$). 평균 프래밍햄 위험도 점수에서 포함되지 않은 중성지방에 대해 보정하였을 때에도, 세 군의 차이는 통계적으로 유의하였다($p=0.042$). 제1군과 제2군 간의 차이($p=0.333$) 및 제2군과 제3군 간의 차이($p=0.822$)는 통계적으로 유의하지 않았으나, 제1군과 제3군 간의 차이는 통계적으로 유의하였다($p=0.016$, Table 3, 4).

고 찰

관상 동맥 질환은 전 세계적으로 사망의 가장 큰 원인 중 하나이며, 당뇨병 환자에서는 그 위험성은 더 증가하는 것으로 알려져 있다.²²⁻²⁵ 이에 당뇨병 환자에서 이러한 관상 동맥 질환의 위험성을 조기에 발견하고자 하는 연구들이 계속되어 왔다.²⁶⁻²⁹

당뇨망막병증과 심혈관계 질환과의 연관성에 대한 지금까지의 연구들을 살펴보면, 동맥경화 위험 연구(the Atherosclerosis Risk in Communities study, ARIC)에서는 당뇨병망막병증을 갖는 경우에서 7.8년의 경과관찰 기간 동안 관상동맥성 심장 질환의 발병 가능성이 2배로 증가하고, 비증식당뇨망막병증의 관상동맥성 심장질환에 대한 위험도가 1.9, 증식당뇨망막병증

Table 1. Patient characteristics (n = 529)

Characteristics	Values
Age (years)	55.21 ± 6.28
Male (%)	55.4
Smoking (%)	22.3
Diabetes duration (years)	6.58 ± 6.10
HbA1c (%)	7.50 ± 1.46
Fasting blood glucose concentration (mg/dL)	154.88 ± 42.53
2-hour post-prandial glucose (mg/dL)	201.18 ± 67.15
Triglycerides (mg/dL)	164.54 ± 111.17
HDL-cholesterol (mg/dL)	48.92 ± 15.46
LDL-cholesterol (mg/dL)	111.69 ± 34.21
Total cholesterol (mg/dL)	191.04 ± 42.94
Insulin (mIU/mL)	9.20 ± 4.40
C peptide (ng/mL)	2.62 ± 1.35
Body mass index (kg/m ²)	24.70 ± 3.22
Systolic blood pressure (mm Hg)	124.36 ± 14.44
Diastolic blood pressure (mm Hg)	76.43 ± 9.18

Values are presented as mean \pm SD or n (%).

HDL = high-density lipoprotein; LDL = low-density lipoprotein.

Table 2. Framingham Risk Score comparison between groups

Characteristics	Group 1 (n = 403)	Group 2 (n = 22)	Group 3 (n = 104)	p-value
Age (years)	54.97 ± 6.32	56.36 ± 5.95	55.90 ± 6.16	0.270 [†]
Male (%)	216 (53.6)	12 (54.5)	65 (62.5)	0.265 [‡]
Smoking (%)	93 (23.1)	6 (27.3)	19 (18.3)	0.489 [‡]
HDL-cholesterol (mg/dL)	48.60 ± 12.92	51.05 ± 10.14	49.70 ± 23.49	0.654 [†]
Total cholesterol (mg/dL)	191.79 ± 43.68	191.13 ± 57.71	188.09 ± 36.28	0.736 [†]
Mean arterial pressure* (mm Hg)	91.92 ± 9.80	93.46 ± 11.87	94.07 ± 11.91	0.227 [†]
Antihypertensive treatment (%)	243 (60.3)	18 (81.8)	54 (51.9)	0.028 [‡]
Framingham Risk Score (%)	10.89 ± 7.98	12.25 ± 10.84	13.25 ± 10.66	0.043 [†]
Group 1-Group 2				0.473 [†]
Group 2-Group 3				0.625 [†]
Group 1-Group 3				0.014 [†]

Values are presented as mean \pm SD or n (%).

HDL = high-density lipoprotein.

*Mean arterial pressure = diastolic blood pressure + (systolic blood pressure - diastolic blood pressure)/3; [†]One-way analysis of variance (ANOVA); [‡]Chi-square test.

Table 3. Adjusted coefficients and 95% confidence intervals of Framingham Risk Score (%)

Variables	Coefficients	95% Confidence interval	p-value*
Retinopathy severity			
Group 1-Group 2	1.799	(-1.844, 5.442)	0.333
Group 2-Group 3	0.448	(-3.458, 4.355)	0.822
Group 1-Group 3	2.247	(0.418, 4.075)	0.016
Triglycerides (mg/dL)	0.008	(0.004, 0.012)	<0.001

Adjusted for serum triglycerides.

*Generalized linear models.

Table 4. Adjusted mean (SEM) of Framingham Risk Score (%)

Values	Group 1	Group 2	Group 3	p-value*
Adjusted mean (SEM)	10.89 (0.42)	12.69 (1.81)	13.14 (0.83)	0.042

Adjusted for serum triglycerides.

SEM = standard errors of mean.

*Generalized linear models.

에 대한 관상동맥성 심장질환에 대한 위험도가 2.6으로 나타난 바 있다.³⁰ 위스콘신 당뇨병망막증 역학연구(the Wisconsin Epidemiologic study of Diabetic Retinopathy, WESDR)에서는 중증도가 더 높은 당뇨병망막증이 관상동맥성 심장질환의 사망률에 대한 예측인자가 될 수 있는 것으로 나타났다.³¹ 다른 코호트 연구들에서는 각각 7년과 18년간의 경과관찰을 통해 증식당뇨망막증이 관상동맥성 심장질환의 사망률과 연관이 있는 것으로 보고하였고, 비증식당뇨망막증에 있어서는 18년간의 경과관찰을 하였을 때 심혈관계 질환의 사망률을 예측하였다고 보고하였다.^{8,32} Gimeno-Orma et al⁹이 458명의 환자를 당뇨병 환자를 대상으로 시행한 연구에서, 비증식당뇨망막증의 심혈관계 질환에 대한 위험도가 1.78, 증식당뇨망막증의 심혈관계 질환에 대한 위험도가 2.57로 나타난 바 있다. 또한 이 연구에서는 다른 미세혈관 합병증과 대혈관 합병증에 대해서 보정한 이후에도, 기저에 당뇨병망막증을 가지는 경우에 심혈관계 질환과 유의한 상관성이 있는 것으로 나타났다. Juutilainen et al⁸의 연구에서는 연구 시작 시점에서 심혈관계 질환이 없는 제2형 당뇨병 환자들을 대상으로 하였을 때, 증식당뇨망막증이 나타난 경우에서 심혈관계 질환의 사망률을 예측하였다고 보고하였다.

우리의 연구에서는 서울시 당뇨병예방사업 참여자들을 대상으로 한 제2형 당뇨병 환자에서 당뇨병망막증이 없는 군에 비해 중등도 이상의 당뇨병망막증을 가지는 경우, 프래밍험 위험도 점수가 유의하게 증가하였다. 또한 제1군에서 제2군, 제3군으로 갈수록 평균 프래밍험 위험도 점수가 유의하게 증가하는 경향을 보였다. 이것은 프래밍험 위험도 점수에서 포함되지 않은 중성지방에 대해 보정하였을 때에도, 같은 결과로 나타났다. 이전의 다른 연구 결과들을 살펴보면, Hiller et al³³이 미국에서 시행한 프래밍험 심장

연구의 역학조사에서도 당뇨병망막증이 있는 경우가 없는 경우에 비해 심혈관계 질환의 비교 위험도가 더 높은 것으로 나타났으며, 이것으로부터 미세혈관병증에서 나타나는 병리기전이 심혈관계 질환과 같은 대혈관 질환에서 중요한 역할을 할 수 있다는 가능성을 제안하였다. Mottl et al⁵의 연구에서는 당뇨병망막증이 없거나 경도 비증식당뇨망막병증을 가지는 경우보다, 중등도 또는 중증 비증식당뇨망막병증을 가지는 경우에서 심혈관계 질환의 발생 위험이 더 높다고 하였다. 또한 당뇨병망막증의 중증도가 심혈관계 질환에 대해 가지는 특이성은, 알부민뇨, 혈중 크레아티닌 농도 등이 갖는 특이성과 유사하며 병태생리 기전에서도 공통되는 점이 있을 것이라고 하였다. Takeda et al³⁴이 시행한 당뇨병망막증과 심장 기능에 대한 연구도 있었으며, 당뇨병 환자들 중에서 당뇨병망막증이 있는 경우가 없는 경우에 비해 더 낮은 좌심실 기능을 보이고 심부전과도 연관성이 있다고 보고하였다. 당뇨병망막증이 없는 군과 비증식당뇨망막증이 있는 군을 직접 비교한 연구에서도 평균 6.7 ± 2.6 년간 경과관찰하였을 때, 비증식당뇨망막증이 있는 군에서 심혈관계 질환의 발생률이 유의하게 높았다는 보고도 있었다.⁹

당뇨망막증이 있는 경우에, 그 중증도의 차이에 따라서 나타나는 심혈관계 질환의 위험도 차이에 대한 연구도 진행되어 왔다.^{8,9,35} 증식당뇨망막증이 비증식당뇨망막증에 비해 더 높은 위험도를 갖는 것에는 몇 가지 가능성이 제안될 수 있는데, Reaven et al³⁶은 증식당뇨망막증이 비증식당뇨망막증에 비해 더 높은 심혈관계 질환의 위험도를 갖는 것은 동맥경화에 대한 부담 정도와 연관이 있다고 하였다. 또한 Parvanova et al³⁷은 증식당뇨망막증이 비증식당뇨망막증에 비해 더 높은 인슐린 저항성을 갖는다고 보고한 바 있다.

당뇨병의 미세혈관 합병증과 대혈관 합병증의 세부적인 병리기전에 대해서도 많은 연구가 이루어져 왔다. Reaven et al³⁶은 당뇨병망막병증이 관상동맥의 칼슘침착 정도와 중요한 연관성이 있다고 보고하였고, Moreno and Fuster³⁸는 당뇨병망막병증과 동맥경화증에서 유사한 병리기전, 즉 공통적으로 혈관내피기능장애, 세포사멸, 혈액응고항진이 나타난다고 하였다. Spranger and Pfeiffer³⁹는 망막병증의 발병에 있어 일차적인 조절인자로 혈관내피 성장인자가 작용하고, 인슐린양 성장인자(insulin-like growth factor, IGF), 종양괴사인자(tumor necrosis factor, TNF) 등이 촉진 인자로 작용한다고 하였는데, 당뇨병의 대혈관 합병증 발생에 있어서 증가된 혈중 인슐린, 인슐린 전구물질, 종양괴사인자 등이 죽상경화증을 유발하고, 혈관내피의 기능부전이 항응고 기능을 감소시켜 과응고 상태를 유발하는 것으로 알려진 바 있다.⁴⁰ Liu et al⁴¹은 1,607명을 대상으로 한 연구에서 당뇨병망막병증이 있는 군이 없는 군에 비해 더 높은 경동맥 내막-중막 두께 수치를 보이고, 죽상경화증이 더 많이 나타난다고 하였는데, 이것에 대한 병리기전으로 지질이 대혈관에 영향을 미치는 것과 같이, 눈의 공막, 브루크막에도 영향을 주어 높은 맥락막모세혈관의 압력을 만들고, 브루크막의 석회화를 유발한다고 하였다.

또한 많은 연구들에서 염증반응이 직접적으로 대혈관 질환과 미세혈관 질환의 중요한 병리기전으로 작용한다고 보고하였다.⁴²⁻⁴⁵ 연구 결과들을 종합하였을 때, 당뇨병의 미세혈관 합병증과 대혈관 합병증에서 공통적인 병리기전이 작용할 가능성도 생각해 볼 수 있을 것이다. 하지만 본 연구는 단면연구로 시행되었기 때문에 서로 간의 정확한 선후관계 및 인과관계를 알기는 어렵다. 그리고 특정 시점에서의 프래밍험 위험도 점수만 비교한 것이므로, 실제로 이 위험도 점수의 차이가 심혈관계 질환의 발병률에서 유의한 차이로 나타날지에 대해서는 단정할 수 없다는 것도 제한점일 것이다. 또한 프래밍험 위험도 점수를 구성하는 요소들 중 일부는 당뇨병망막병증의 위험 요소이기도 하며, 진행된 당뇨병망막병증 환자에서 프래밍험 위험도 점수가 더 높게 나올 수 있다. 특히 본 연구에서는 실제 심혈관계 질환의 발병률을 측정하지는 못하였으므로 이것 역시 한계점으로 작용할 수 있을 것이다. 그러나 본 연구 결과를 바탕으로 하여 당뇨병망막병증과 심혈관계 합병증의 발생 위험도를 간접적으로 추측해 볼 수 있겠다.

다른 한계점으로는, 프래밍험 위험도 점수가 미국인을 대상으로 한 평가 지표이므로, 한국인에게 그대로 적용하여 평가하기에는 무리가 있을 수 있다. 한국인을 대상으로 한 평가 지표를 이용하여 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다. 결과적으로 우리의 연구에서 나타난 그룹별 프

래밍험 위험도 점수의 차이에 따른 심혈관계 질환의 위험성을 추정해 보면, 실제 3-4% 정도의 심혈관계 질환의 위험도 차이가 나타날 것으로 추정된다.²¹ 비록 실제 위험도의 차이가 크지는 않으나, 심혈관계 질환이 세계적으로 사망의 가장 큰 원인 중 하나이며 당뇨병망막병증의 확인이 인체에서 쉽게 접근 가능하다는 점을 고려할 때, 그 중요성과 유용성은 적지 않을 것으로 사료된다. 이러한 연관성은 제2형 당뇨병을 가진 환자 중에서 당뇨병망막병증을 보이는 경우, 임상적으로 그 정도에 따라서 심혈관계 질환에 대한 면밀한 관찰을 권유하고 필요에 따라 내과적인 관리를 집중적으로 시행하는 데 도움을 줄 수 있을 것이다. 또한 심혈관계 질환이 나타난 제2형 당뇨병 환자에서는 당뇨병망막병증에 대한 안과 진료를 시행하여, 당뇨병망막병증으로 인해 발생하는 실명에 대한 사회 경제적인 손실도 줄일 수 있을 것으로 사료된다.

REFERENCES

- Williams R, Airey M, Baxter H, et al. Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systematic review. *Eye (Lond)* 2004;18:963-83.
- Danaei G, Finucane MM, Lu Y, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet* 2011;378:31-40.
- Cheung CY, Ikram MK, Sabanayagam C, Wong TY. Retinal microvasculature as a model to study the manifestations of hypertension. *Hypertension* 2012;60:1094-103.
- Price SA, Gorelik A, Fournalanos S, et al. Obesity is associated with retinopathy and macrovascular disease in type 1 diabetes. *Obes Res Clin Pract* 2014;8:e178-82.
- Mottl AK, Pajewski N, Fonseca V, et al. The degree of retinopathy is equally predictive for renal and macrovascular outcomes in the ACCORD Trial. *J Diabetes Complications* 2014;28:874-9.
- Venkatesh P, Tibrewal S, Bhowmik D, et al. Prevalence of systemic co-morbidities in patients with various grades of diabetic retinopathy. *Indian J Med Res* 2014;140:77-83.
- Henis O, Shahar Y, Steinvil A, et al. Erectile dysfunction is associated with severe retinopathy in diabetic men. *Urology* 2011;77:1133-6.
- Juutilainen A, Lehto S, Rönnemaa T, et al. Retinopathy predicts cardiovascular mortality in type 2 diabetic men and women. *Diabetes Care* 2007;30:292-9.
- Gimeno-Oma JA, Faure-Nogueras E, Castro-Alonso FJ, Boned-Juliani B. Ability of retinopathy to predict cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2009;103:1364-7.
- Pálsson R, Patel UD. Cardiovascular complications of diabetic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014;21:273-80.
- De Cosmo S, Rossi MC, Pellegrini F, et al. Kidney dysfunction and related cardiovascular risk factors among patients with type 2

- diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:657-62.
- 12) Wang Y, Katzmarzyk PT, Horswell R, et al. Kidney function and the risk of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int* 2014;85:1192-9.
- 13) Kim JJ, Hwang BH, Choi IJ, et al. A prospective two-center study on the associations between microalbuminuria, coronary atherosclerosis and long-term clinical outcome in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus: evaluation by coronary CT angiography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2015;31:193-203.
- 14) Kanjilal S, Rao VS, Mukherjee M, et al. Application of cardiovascular disease risk prediction models and the relevance of novel biomarkers to risk stratification in Asian Indians. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4:199-211.
- 15) Setayeshgar S, Whiting SJ, Pahwa P, Vatanparast H. Predicted 10-year risk of cardiovascular disease among Canadian adults using modified Framingham Risk Score in association with dietary intake. *Appl Physiol Nutr Metab* 2015;40:1068-74.
- 16) Jones CA, Ross L, Surani N, et al. Framingham ten-year general cardiovascular disease risk: agreement between BMI-based and cholesterol-based estimates in a South Asian convenience sample. *PLoS One* 2015;10:e0119183.
- 17) Selvarajah S, Kaur G, Haniff J, et al. Comparison of the Framingham Risk Score, SCORE and WHO/ISH cardiovascular risk prediction models in an Asian population. *Int J Cardiol* 2014;176:211-8.
- 18) Artigao-Rodenas LM, Carbayo-Herencia JA, Divisón-Garrote JA, et al. Framingham risk score for prediction of cardiovascular diseases: a population-based study from southern Europe. *PLoS One* 2013;8:e73529.
- 19) Jee D, Lee WK, Kang S. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2011. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:6827-33.
- 20) Keenan TD, Johnston RL, Donachie PH, et al. United Kingdom National Ophthalmology Database Study: Diabetic Retinopathy; Report 1: prevalence of centre-involving diabetic macular oedema and other grades of maculopathy and retinopathy in hospital eye services. *Eye (Lond)* 2013;27:1397-404.
- 21) D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:743-53.
- 22) Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Klein BE. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2000;160:1093-100.
- 23) Srinath Reddy K, Shah B, Varghese C, Ramadoss A. Responding to the threat of chronic diseases in India. *Lancet* 2005;366:1744-9.
- 24) Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation* 2001;104:2746-53.
- 25) Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999;100:1134-46.
- 26) Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004;141:421-31.
- 27) Xu T, Liu W, Cai X, et al. Risk of coronary heart disease in different criterion of impaired fasting glucose: a meta-analysis. *Medicine* (Baltimore) 2015;94:e1740.
- 28) Bansal D, Nayakallu RS, Gudala K, et al. Agreement between Framingham risk score and United Kingdom Prospective Diabetes Study risk engine in identifying high coronary heart disease risk in North Indian population. *Diabetes Metab J* 2015;39:321-7.
- 29) de la Hera JM, García-Ruiz JM, Delgado E. Diabetes and screening for coronary heart disease: where should we focus our efforts? *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2015;68:830-3.
- 30) Cheung N, Wang JJ, Klein R, et al. Diabetic retinopathy and the risk of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care* 2007;30:1742-6.
- 31) Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. Association of ocular disease and mortality in a diabetic population. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1487-95.
- 32) Miettinen H, Haffner SM, Lehto S, et al. Retinopathy predicts coronary heart disease events in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1996;19:1445-8.
- 33) Hiller R, Sperduto RD, Podgor MJ, et al. Diabetic retinopathy and cardiovascular disease in type II diabetics. The Framingham Heart Study and the Framingham Eye Study. *Am J Epidemiol* 1988;128:402-9.
- 34) Takeda Y, Sakata Y, Mano T, et al. Diabetic retinopathy is associated with impaired left ventricular relaxation. *J Card Fail* 2011;17:556-60.
- 35) Grunwald JE, Alexander J, Ying GS, et al. Retinopathy and chronic kidney disease in the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. *Arch Ophthalmol* 2012;130:1136-44.
- 36) Reaven PD, Emanuele N, Moritz T, et al. Proliferative diabetic retinopathy in type 2 diabetes is related to coronary artery calcium in the Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT). *Diabetes Care* 2008;31:952-7.
- 37) Parvanova A, Iliev I, Filipponi M, et al. Insulin resistance and proliferative retinopathy: a cross-sectional, case-control study in 115 patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4371-6.
- 38) Moreno PR, Fuster V. New aspects in the pathogenesis of diabetic atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2293-300.
- 39) Spranger J, Pfeiffer AF. New concepts in pathogenesis and treatment of diabetic retinopathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109 Suppl 2:S438-50.
- 40) Feener EP, King GL. Vascular dysfunction in diabetes mellitus. *Lancet* 1997;350 Suppl 1:S19-13.
- 41) Liu Y, Teng X, Zhang W, et al. Association between diabetic retinopathy and subclinical atherosclerosis in China: results from a community-based study. *Diab Vasc Dis Res* 2015;12:366-72.
- 42) Becker A, van Hinsbergh VW, Jager A, et al. Why is soluble intercellular adhesion molecule-1 related to cardiovascular mortality? *Eur J Clin Invest* 2002;32:1-8.
- 43) Jager A, van Hinsbergh VW, Kostense PJ, et al. Increased levels of soluble vascular cell adhesion molecule 1 are associated with risk of cardiovascular mortality in type 2 diabetes: the Hoorn study. *Diabetes* 2000;49:485-91.
- 44) Matsumoto K, Sera Y, Ueki Y, et al. Comparison of serum concentrations of soluble adhesion molecules in diabetic microangiopathy and macroangiopathy. *Diabet Med* 2002;19:822-6.
- 45) McLeod DS, Lefer DJ, Merges C, Luttj GA. Enhanced expression of intracellular adhesion molecule-1 and P-selectin in the diabetic human retina and choroid. *Am J Pathol* 1995;147:642-53.

= 국문초록 =

서울시 당뇨예방사업의 제2형 당뇨 환자에서 당뇨망막병증과 프레밍험 위험도 점수와의 관계

목적: 제2형 당뇨병 환자에서 당뇨망막병증과 프레밍험 위험도 점수(Framingham Risk Score) 간의 관계를 통해 당뇨망막병증에서 심혈관계 합병증의 위험성을 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 2008년 9월부터 2009년 9월까지 서울시 당뇨병예방사업에 참여한 40세 이상을 대상으로 하였다. 당뇨망막병증의 단계는 1단계는 당뇨망막병증 없음, 2단계는 경도 비증식당뇨망막병증, 3단계는 중등도 비증식당뇨망막병증, 4단계는 중증 비증식당뇨망막병증, 5단계는 증식당뇨망막병증으로 하였다. 1단계는 제1군으로, 2단계는 제2군으로, 3단계와 4단계, 5단계를 합쳐서 제3군으로 하였으며 집단 간의 프레밍험 위험도 점수가 어떻게 변화하는지 일원배치 분산분석 방법을 이용하여 확인하였다.

결과: 총 529명 중 제1군은 403명, 제2군은 22명, 제3군은 104명으로 분포됐다. 당뇨망막병증의 중증도가 증가함에 따라 나타난 평균 프레밍험 위험도 점수는 제1군에서 10.89 ± 7.98 , 제2군에서 12.25 ± 10.84 , 제3군에서 13.25 ± 10.66 으로 나타났으며, 제1군과 제3군 간의 차이는 통계적으로 유의하였다($p=0.014$).

결론: 우리의 연구에서 당뇨망막병증이 심할수록, 프레밍험 점수는 유의하게 증가하였다. 심혈관계 질환이 세계적으로 사망의 가장 큰 원인 중 하나이며, 당뇨망막병증의 확인이 인체에서 쉽게 접근 가능하다는 점을 고려할 때 그 유용성은 적지 않을 것으로 사료된다. 하지만 본 연구는 단면연구로 진행되었기 때문에 정확한 인과관계를 알기는 어려우며, 향후 추가적 연구가 필요할 것이다.
(대한안과학회지 2016;57(5):779-785)
