

포도 섭취와 당뇨병망막증의 연관성: 레스베라트롤이 당뇨병망막증의 억제효과를 가지는가?

Association between Grapes Intake and Diabetic Retinopathy: Inhibitory Effect of Resveratrol on Diabetic Retinopathy

이보영 · 지동현 · 대한안과학회 역학조사위원회

Bo Young Lee, MD, Donghyun Jee, MD, PhD; Epidemiology Survey Committee of the Korean Ophthalmology Society

가톨릭대학교 의과대학 성빈센트병원 안과 및 시과학교실

Department of Ophthalmology and Visual Science, St. Vincent's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Suwon, Korea

Purpose: To evaluate the association between grape intake and diabetic retinopathy.

Methods: A population-based cross-sectional study using a nation-wide, stratified, multistage, clustered sampling method included 1,555 subjects aged ≥ 30 years who participated in the Korean National Health and Nutritional Examination Survey 2008-2011. All participants performed standardized interviews, food frequency questionnaires (FFQ), and comprehensive ophthalmic examinations. Grape intake was evaluated by an FFQ using 10 intervals of average frequency of grape intake during the past year. Diabetic retinopathy (DR) was evaluated by 7 standard retinal fundus photographs after pharmacological pupil dilatation. DR was classified as any DR, proliferative DR, or vision-threatening DR by the modified Air House classification system.

Results: The prevalence of diabetes was $16.9 \pm 1.2\%$. As the grape intake frequency increases in FFQ, the odds ratio (OR) for any DR, proliferative DR, and vision-threatening DR were 0.86 (95% confidence interval [CI], 0.75-0.98), 0.65 (95% CI, 0.48-0.88), and 0.77 (95% CI, 0.60-0.99) respectively. Compared to the group with a grape intake of less than once per month, the OR for any DR, proliferative DR, and vision-threatening DR in the group with a grape intake of more than 2-3 times per month were 0.54 (95% CI 0.33-0.89), 0.25 (95% CI 0.07-0.81), 0.36 (95% CI 0.13-0.95), respectively.

Conclusions: The intake of grapes was inversely associated with the prevalence of DR.

J Korean Ophthalmol Soc 2016;57(2):276-282

Keywords: Diabetic retinopathy, Grape, Korea National Health and Nutritional Examination Survey, Resveratrol

당뇨망막증은 중요한 당뇨병합병증이며, 전 세계적으로

성인에서의 주요한 실명의 원인이다.¹ 당뇨병망막증은 1형 당뇨병에서 가장 흔한 합병증이며, 당뇨병으로 진단된 후 15-20년이 지나면 거의 모든 환자들에게서 발병한다.² 당뇨병망막증으로 인한 시력 상실은 심각한 삶의 질의 손실을 초래한다.³ 따라서 당뇨병망막증의 예방을 위하여 많은 연구에서 위험인자들이 연구되었다.⁴⁻⁶ 그중 중요한 위험인자로는 고혈압, 혈당조절 실패, 당뇨병유병기간 등이 있으며, 이들은 여러 연구에서 일관되게 유의한 위험인자로 나타나고 있다. 본 연구진은 선행연구를 통하여 한국인에서의 당뇨병망막증의 유병률과 위험인자를 보고하였다.⁷ 또한 높은 혈중 비타민 D가 낮은 당뇨병망막증과 연관되어⁸ 있음을 보고하여, 혈

■ Received: 2015. 11. 26. ■ Revised: 2015. 12. 16.

■ Accepted: 2016. 1. 19.

■ Address reprint requests to **Donghyun Jee, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, The Catholic University of Korea St. Vincent's Hospital, #93 Jungbu-daero, Paldal-gu, Suwon 16247, Korea
Tel: 82-31-249-7343, Fax: 82-31-249-6225
E-mail: donghyunjee@catholic.ac.kr

* The authors wish to acknowledge the financial support of the St. Vincent's Hospital, Research Institute of Medical Science (SVHR-2012-12).

© 2016 The Korean Ophthalmological Society

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

중 비타민 D가 당뇨병망막증에 이용될 수 있음을 제시하였다.⁹

레스베라트롤(resveratrol)은 천연 페놀의 한 종류로서 포도, 블루베리, 와인 등에 다량 함유되어 있다. 최근 수많은 연구에서 레스베라트롤이 당뇨병망막증의 억제와 연관되어 있음이 밝혀지고 있다.¹⁰⁻¹⁷ 레스베라트롤이 고혈당으로 야기된 염증반응을 줄인다는 사실이 세포주 배양 실험을 통하여 밝혀졌으며,^{10,11} 동물실험에서도 혈관내피형성인자의 발현 억제를 통하여 초기 당뇨병망막변화를 억제하는 것이 보고되었다.¹² 최근에는 레스베라트롤의 항산화 기능이 당뇨병망막증을 억제한다는 것이 동물실험을 통하여 밝혀졌다.^{13,14} 그러나 거의 모든 연구가 동물실험이나 세포주 배양 실험에 국한되어 있다. 실제 인체에서 레스베라트롤의 섭취와 당뇨병망막증과의 연관성에 관한 연구는 부족한 실정이다. 실제로 한 연구에서는 소변 내의 레스베라트롤이 대사물질과 심장병, 암 등의 질병과는 관련이 없는 것으로 나타나기도 하였다.¹⁸ 따라서 저자는 레스베라트롤이 포도에 다량 존재한다는 사실에 착안하여, 포도의 섭취량과 당뇨병망막증이 반비례의 연관성을 가질 것이라는 가설을 세웠다. 이 가설을 검증하기 위하여 국민건강영양조사를 이용하여 포도의 섭취 빈도와 당뇨병망막증의 유병률과의 연관성을 분석하였다.

대상과 방법

본 연구는 국민건강영양조사(2008-2011)를 대상으로 시행하였다. 국민건강영양조사는 한국의 질병관리본부에서 매년 실시하고 있는 범국가적 단면역학조사이다. 국민건강영양조사에서는 계통추출방법과 순환표본 설계방법(Rolling Survey Sampling)을 사용하여 대한민국 국민을 대표하는 확률표본이 되게 하였다. 국민건강영양조사에 대한 자세한 사항은 다른 논문에 상세히 기술되어 있다.¹⁹⁻²² 본 연구는 헬싱키 생의학연구 윤리 현장을 준수하며, 가톨릭대학교 의과대학의 기관윤리심사(Institutional Review Board)의 승인을 받았다(승인 번호: DC13RISI0011).

당뇨망막증의 여부는 산동 후 얻어진 7장의 표준 망막사진을 판독하여 결정하였다. 표준망막사진검사를 시행한 대상은 당뇨의 기왕력이 있거나, 혈당검사에서 200 mg/dL 이상의 혈당이 나온 경우, 무산동 안저검사에서 당뇨병망막증 의심 소견이 보인 경우였다. 당뇨병망막증의 특징적인 병변의 확인은 당뇨병망막증 조기치료연구(Early Treatment for Diabetic Retinopathy Study)의 지침을 따랐다. 당뇨병망막증의 중등도 분류는 개정된 알리 하우스 분류지침(Airlie House Classification System)을 따랐다.²³ 당뇨병망막증의 병변 확인 및 중등도 판독지침은 이전에 발표된 다른 논문

상세히 기술되어 있다.^{4,8} 요약하면, 미세혈관파리, 출혈, 경성삼출물, 면화반, 망막내 미세혈관이상, 정맥염주, 신생혈관 등이 확인되면 당뇨병망막증이 있는 것으로 간주하였다. 당뇨병망막증의 중등도 분류는 개정된 알리 하우스 분류지침에 따라서, 먼저 특징적인 병변들을 점수화한 뒤에 그 점수들을 구간으로 나누어 중등도를 분류하였다.²³ 예를 들면 당뇨병망막증은 알리 하우스 분류상 중등도 14 이상일 경우에 정의하였으며, 증식성 당뇨병망막증은 중등도 60 이상일 경우에, 심한 비증식성 당뇨병망막증은 중등도 51일 경우에 정의하였다.²³ 본 연구에서는 당뇨병망막증의 중등도가 높은 눈을 기준으로 3개의 결과변수를 도출하였다: 당뇨병망막증, 증식성 당뇨병망막증, 실명위험 당뇨병망막증, 실명위험 당뇨병망막증(vision threatening diabetic retinopathy)은 심한 비증식성 당뇨병망막증, 또는 증식성 당뇨병망막증, 또는 유의한 황반부종이 있는 경우에 정의하였다.²³ 두 명의 판독자가 독자적으로 판독하였으며, 판독의 불일치가 있을 경우 훈련된 안과외과사가 상위 판독자로서 판독하였다. 판독의 질 관리(quality control)가 대한안과학회 역학조사 위원에 의해 주기적으로 시행되었다. 본 연구는 대한안과학회를 대표하여 시행되었다.

포도 섭취량은 국민건강영양조사 중 영양조사를 통하여 이루어졌고, 영양조사 방법 중 많은 영양학 연구에서 사용되고 있는 식품 섭취 빈도 조사법(Food Frequency Questionnaire)을 사용하였다.²⁴ 식품 섭취 빈도 조사법에 따라, 연구대상자가 지난 1년 동안 포도를 평균적으로 얼마나 자주 먹었는지를 척도로 조사하여 10구간으로 나누어 평가하였다(0: 거의 안 먹음, 1: 일 년에 6-7번, 2: 한 달에 한 번, 3: 한 달에 2-3번, 4: 일주일에 1번, 5: 일주일에 2-3번, 6: 일주일에 4-6번, 7: 하루에 1번, 8: 하루에 2번, 9: 하루에 3번).²⁵

기타 변수의 측정 방법들은 다음과 같다. 고혈압의 진단은 수축기 혈압이 140 mmHg 이상, 또는 이완기 혈압이 90 mmHg 이상, 또는 항고혈압 약물을 복용하는 경우에 진단하였다. 신체 질량지수는 체중을 키의 제곱으로 나눈 수치를 사용하였다. 혈당과 Hemoglobin A1c의 측정은 최소 8시간 이상의 공복 후에 혈액을 채혈한 후, Hitachi 자동분석기(Hitachi Ltd., Tokyo, Japan)를 이용하여 분석하였다.

통계분석은 SPSS (ver.18.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 사용하였다. 복합표본추출 디자인을 고려하여 층화, 추출단위, 가중치를 사용한 분석을 시행하였다. 모든 변수는 연속변수일 경우 평균과 표준오류로, 범주변수일 경우 비율(%)과 표준오류로 표시하였다. 포도 섭취와 당뇨병망막증의 연관성을 분석하기 위하여 두 가지 방법의 로지스틱 회귀분석을 사용하였다. 먼저 포도 섭취의 빈도를 연속형 변수로 설정하여 포도 섭취 빈도가 1 구간 증가함에 따

라 당뇨병망막증이 선형적인 변화를 보이는지를 확인하였다. 두 번째 방법으로 포도 섭취 빈도를 사분위수로 나누어 포도 섭취가 적은 군에 비하여 많은 군이 당뇨병망막증의 위험도가 어떻게 변화하는지를 분석하였다. 모든 분석에서 포도 섭취와 당뇨병망막증 사이의 연관성을 먼저 구한 후(Model 1), 성별과 나이라는 교란변수를 보정하였으며(Model 2), 마지막으로 당뇨병망막증의 교란변수로 알려져 있는 고혈압, 혈당, HbA1c, 신체질량지수, 당뇨 유병기간을 추가로 보정하였다(Model 3).^{7,8,26} 모든 변수에서 공선성(colinearity) 검사를 시행하여 분산 팽창계수가 5 이하인 변수만을 사용하였다. 양측 검정으로 p 값이 0.05 이하인 경우에 통계적으로 의미 있는 것으로 간주하였다.

결 과

본 연구를 위하여 국민건강영양조사 2008년부터 2011년까지의 30,538명이 선택되었다. 이 중에서 30세 미만(9,909명), 영양조사 미응답자(2,853명), 당뇨검사 미응답자(1,397명), 비당뇨 환자(14,536명), 그리고 당뇨병망막증 검사가 되지 않는 사람들(288명)이 제외되었으며, 최종 1,555명이 분석에 이용되었다(Fig. 1). 대상자들의 평균 나이는 58.3 ± 0.5 년이었고, 남성의 비율은 $55.1 \pm 1.4\%$ 였다. 당뇨병망막증이 없는 사람들에 비하여 당뇨병망막증을 가진 사람들에서 더 높은 혈당(160.8 ± 3.6 vs. 140.6 ± 1.4 mg/dL, $p < 0.001$)과 HbA1c (8.1 ± 0.1 vs. $7.2 \pm 0.1\%$, $p < 0.001$), 더 낮은 신체질량지수(24.2 ± 0.1 vs. 25.2 ± 0.1 , $p < 0.001$), 더 오랜 당

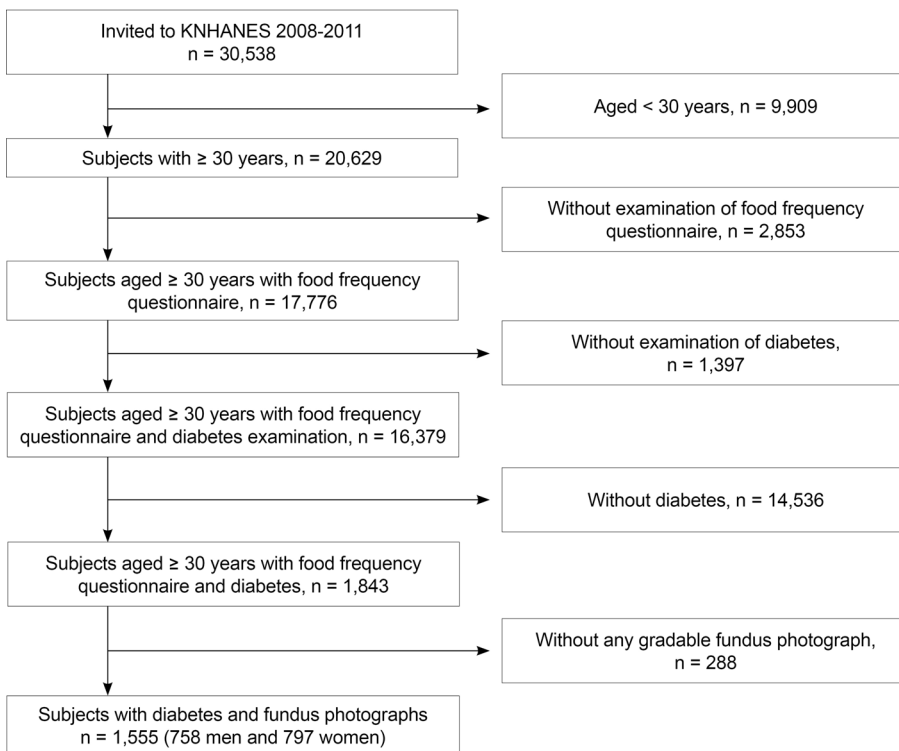


Figure 1. Flow diagram presenting the selection of study participants. KNHANES = Korea National Health and Nutritional Examination Survey.

Table 1. Demographic and clinical characteristics, according to DR status, as reported in the Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2011

Characteristic	Without DR (n = 1,286)	With DR (n = 269)	Total (n = 1,555)	p-value
Sex (male, %)	55.7 (1.5)	52.1 (3.6)	55.1 (1.4)	0.361
Age (years)	57.1 (0.4)	59.5 (0.9)	58.3 (0.5)	0.015*
BMI (kg/m ²)	25.2 (0.1)	24.2 (0.1)	24.7 (0.1)	<0.001*
Hypertension (%)	57.9 (1.7)	54.4 (3.3)	57.3 (1.5)	0.648
Fasting glucose (mg/dL)	140.6 (1.4)	160.8 (3.6)	150.7 (1.9)	<0.001*
HbA1c (%)	7.2 (0.1)	8.1 (0.1)	7.6 (0.1)	<0.001*
Diabetes duration (years)	6.9 (0.2)	11.0 (0.5)	9.0 (0.3)	<0.001*

Data are expressed as weighted means or weighted frequency (%) with standard errors.

DR = diabetic retinopathy; BMI = body mass index.

*Data were compared by Student's *t*-test, $p < 0.05$.

당뇨병기간(11.0 ± 0.5 vs. 6.9 ± 0.2 년, $p < 0.001$)이 관찰되었다(Table 1). 포도 섭취가 증가할수록 당뇨병의 유병률은 감소하는 경향을 보였다($p = 0.047$, Table 2).

포도 섭취 빈도가 1 구간 증가할 때 당뇨병의 유병률은 선형적으로 감소하였다(Table 3). 교란변수를 보정한 후에 포도 섭취 빈도가 1단계 증가할 때, 당뇨병의 유병률은 14% 유의하게 감소하였다(odds ratio [OR] 0.86, 95% confidence interval [CI] 0.75-0.98). 증식 당뇨병과 실명위험 당뇨병은 더욱 강한 강도로 연관되었다. 교란변수를 보정한 뒤에, 포도 섭취 빈도가 1구간 증가할 때 증식 당뇨병의 유병률은 35% 감소하였으며(OR

0.65, 95% CI 0.48-0.88), 실명위험 당뇨병은 23%의 감소 효과를 보였다(OR 0.77, 95% CI 0.60-0.99).

포도를 한 달에 한 번도 먹지 않는 군에 비하여 한 달에

Table 2. Prevalence of DR according to the frequency of grape intake in a representative Korean population

Grape intake	DR		
	Prevalence	95% confidence interval	N (unweighted)
0: never	23.5 (3.2)	17.8-30.4	67/314
1: 1-11 times/year	18.9 (3.0)	13.6-25.6	55/285
2: 1 time/month	17.6 (2.6)	13.0-23.4	60/345
3: 2-3 times/month	2.5 (1.8)	9.3-16.5	54/405
4: 1-2 times/week	14.3 (3.6)	8.5-22.9	20/112
5: 3-4 times/week	11.3 (4.1)	5.4-22.0	10/86
6: 5-6 times/week	32.0 (20.6)	6.8-75.1	3/6
7: 1 time/day	0 (0)	0	0/2
8: 2 times/day	0	0	0
9: 3 times/day	0	0	0

Data are expressed as weighted frequency (%) with standard errors.

DR = diabetic retinopathy.

Table 4. Multiple logistic regression analysis between the quartile intake of grapes and any DR, PDR, and VTDR in a representative Korean population

Characteristics	Quartile grapes intake levels				P for trend
	Quartile 1 (<1/month)	Quartile 2 (1/month)	Quartile 3 (2-3 times/month)	Quartile 4 (≥ 1/week)	
Any DR					
Prevalence	21.0 (2.2)	17.3 (2.6)	12.6 (1.8)	13.2 (2.7)	0.017*
Model 1	Reference	0.78 (0.50-1.21)	0.54 (0.35-0.82)*	0.57 (0.33-0.96)*	0.020*
Model 2	Reference	0.79 (0.51-1.23)	0.55 (0.36-0.86)*	0.58 (0.34-0.99)*	0.042*
Model 3	Reference	0.82 (0.50-1.35)	0.54 (0.33-0.89)*	0.65 (0.39-1.10)	0.065
PDR					
Prevalence	0.7 (0.2)	0.3 (0.1)	0.1 (0.1)	0.2 (0.1)	0.001*
Model 1	Reference	0.33 (0.13-0.84)	0.18 (0.07-0.46)*	0.30 (0.10-0.87)*	0.001*
Model 2	Reference	0.42 (0.16-1.06)	0.24 (0.09-0.62)*	0.42 (0.14-1.29)*	0.017*
Model 3	Reference	0.64 (0.23-1.78)	0.25 (0.07-0.81)*	0.22 (0.05-0.87)*	0.042*
VTDR					
Prevalence	1.1 (1.7)	0.4 (0.1)	0.4 (0.1)	0.4 (0.2)	0.001*
Model 1	Reference	0.37 (0.17-0.80)	0.32 (0.16-0.62)*	0.35 (0.15-0.83)*	0.003*
Model 2	Reference	0.46 (0.21-0.99)	0.41 (0.21-0.81)*	0.50 (0.21-1.22)	0.049*
Model 3	Reference	0.62 (0.26-1.45)	0.36 (0.13-0.95)*	0.50 (0.16-1.54)	0.093

Prevalence was expressed with standard error, and odds ratio were expressed with 95% confidence intervals. Model 1: Crude, Model 2: adjusted for sex and age, Model 3: adjusted for sex, age, hypertension, fasting glucose level, Hemoglobin A1c, body mass index, and diabetes duration. DR = diabetic retinopathy; PDR = proliferative diabetic retinopathy; VTDR = vision threatening diabetic retinopathy.

* $p < 0.05$.

Table 3. Multiple logistic regression analysis between intake of grapes (continuous variable) and any DR, PDR, and VTDR in a representative Korean population

Characteristics	Grapes intake levels by FFQ as continuous variable		
	Odds ratio	95% confidence interval	p-value
Any DR			
Model 1	0.83	0.74-0.93	0.002*
Model 2	0.84	0.74-0.95	0.005*
Model 3	0.86	0.75-0.98	0.024*
PDR			
Model 1	0.61	0.45-0.82	0.001*
Model 2	0.69	0.52-0.92	0.013*
Model 3	0.65	0.48-0.88	0.006*
VTDR			
Model 1	0.69	0.56-0.85	0.001*
Model 2	0.77	0.63-0.95	0.018*
Model 3	0.77	0.60-0.99	0.041*

Odds ratio were expressed with 95% confidence intervals. Model 1: Crude, Model 2: adjusted for sex and age, Model 3: adjusted for sex, age, hypertension, fasting glucose level, Hemoglobin A1c, body mass index and diabetes duration.

DR = diabetic retinopathy; PDR = proliferative diabetic retinopathy; VTDR = vision threatening diabetic retinopathy; FFQ = food frequency questionnaires.

* $p < 0.05$.

한 번 이상 먹는 군에서 당뇨망막증의 유병률이 유의하게 낮았다(Table 4). 포도 섭취 빈도가 한 달에 1회 미만일 경우에 비하여, 한 달에 2-3회 섭취할 경우, 교란변수를 보정한 뒤에, 당뇨망막증의 유병률은 46% 유의하게 감소하였다(OR 0.54, 95% CI 0.33-0.89). 증식 당뇨망막증과 실명위험 당뇨망막증은 더욱 강한 강도로 연관되었다. 교란변수를 보정한 뒤에, 포도 섭취 빈도가 한 달에 1회 미만일 경우에 비하여, 한 달에 2-3회 섭취할 경우, 증식 당뇨망막증의 유병률은 75% 감소하였으며(OR 0.25, 95% CI 0.07-0.81), 실명위험 당뇨망막증은 64%의 감소 효과를 보였다(OR 0.36, 95% CI 0.13-0.95).

고 찰

본 연구는 포도의 섭취와 당뇨망막증의 유병률이 반비례의 상관관계가 있음을 밝힌 연구다. 또한 포도 섭취 빈도의 증가가 선형적으로 당뇨망막증의 유병률의 감소와 연관되었다. 마지막으로 이러한 연관성은 당뇨망막증보다 증식 당뇨망막증과 실명위험 당뇨망막증에서 연관된 정도가 강했다.

포도 섭취가 증가할수록 당뇨망막증의 유병률이 감소하였다. 그 이유를 정확히 설명할 수는 없지만, 포도 속의 레스베라트롤 성분이 항염증작용, 항산화작용을 통하여 당뇨망막증의 발생을 억제하는 기전을 생각할 수 있다. 경도의 음주가 심장병의 발생률을 낮춘다는 흥미로운 보고들이 있다.^{27,28} 즉 소량의 음주가 금주보다 더 낮은 심장병의 발생률을 가지는 U자 모양의 연관성을 보였다. 그 후속 연구에서는 여러 술 중에서도 포도주 때문인 것으로 밝혀졌다.^{29,30} 포도를 숙성하여 만든 포도주 속에 다량으로 함유된 레스베라트롤이 항산화작용과 항염증작용을 일으켜 심장병의 발생을 억제한다고 밝혀졌다.^{31,32} 본 연구에서도 포도 속의 레스베라트롤이 비슷한 역할을 했다고 추정할 수 있다. 포도주에 함유되어 있는 레스베라트롤의 농도는 0.5-1.9 mg/L이고,³³ 포도에는 1회 제공량(160 g)당 0.24-1.25 mg의 레스베라트롤이 포함되어 있다.³⁴ 이는 약 1 mg 내외의 레스베라트롤을 섭취하기 위해서는 포도주로는 1리터의 포도주를 마셔야 하고, 포도로는 160 g 정도의 포도를 먹어야 함을 의미한다. 그러나 본 연구에서 당뇨망막증의 감소가 포도성분 중 레스베라트롤 때문이라는 것을 실험적으로 규명하지는 않았다. 포도 섭취와 당뇨망막증과의 연관성은 전체 당뇨망막증에서보다 증식성 당뇨망막증과 실명위험 당뇨망막증에서 강한 연관성을 보였다. 포도 섭취 빈도가 한 달에 1회 미만일 경우에 비하여, 한 달에 2-3회 섭취할 경우, 당뇨망막증의 유병률은 46% 감소한 반면, 증식성 당뇨망막증은 75%,

실명위험 당뇨망막증은 64%나 유의하게 감소하였다. 이는 포도 섭취가 당뇨망막증의 발생보다 증식 당뇨망막증이나 실명위험 당뇨망막증으로 대표되는 중증 당뇨망막증으로의 진행에 더 큰 영향을 준다는 것을 의미한다.

포도 섭취 빈도가 한 달에 1회 미만일 경우에 비하여, 한 달에 2-3회 섭취할 경우와 1주일에 1회 이상 섭취할 경우의 당뇨망막증의 감소효과는 차이가 없는 것으로 나타났다(Table 4). 이는 당뇨망막증의 예방을 위하여 1주일에 수차례 포도를 섭취할 필요는 없음을 암시한다. 또한 전체 당뇨망막증과 실명위험 당뇨망막증의 경우에는, 한 달에 2-3회 섭취할 경우가 1주일에 1회 이상 섭취할 때보다 오즈비가 더 낮았다. 각 범주의 선형 정도를 알아보는 P for trend가 유의 수준 0.05보다 큰 이유가 바로 이 때문이다. 그러나 통계학적으로 노출변수를 연속변수로 설정한 회귀분석(Table 3)이 노출변수를 범주화한 뒤에 시행한 회귀분석(Table 4)보다 더 보수적인 통계방법이기 때문에, 본 연구의 결과는 통계적으로 의미가 있다.³⁵

본 연구의 장점은 비교적 많은 수의 당뇨병을 가진 사람들이 포함되었다는 점과, 연구 계획이 계통추출방법과 순환표본 설계방법을 사용한 역학 연구라는 점이다. 다른 장점으로는 당뇨망막증의 검사를 양안을 산동한 후에, 7장의 표준망막사진을 통하여 시행하였다는 점이다. 또한 본 연구는 제한점들을 가지고 있다. 첫째, 포도 섭취의 양을 고려하지 않았다. 식품 섭취 빈도 조사법은 24시간 회상법이나 식이기록법에 비하여 식품의 양에 대한 정보를 얻지 못한다. 그러나 식품 섭취 빈도 조사법은 24시간 회상법의 단점인 전날 먹은 식품이 평소 식품섭취를 대변할 수 없다는 단점과 식이기록법의 식이 패턴이 왜곡될 수 있다는 단점을 피할 수 있어서, 역학연구에 많이 사용된다. 둘째, 본 연구는 단면역학연구이기 때문에 원인결과 관계를 명확히 할 수 없는 단점이 있다. 즉 원인과 결과가 뒤바뀔 수 있다(reverse causation). 그러나 본 연구는 이미 밝혀진 레스베라트롤의 당뇨망막증의 효과를 바탕으로 가설을 세워 검증했다. 당뇨망막증의 유무가 포도 섭취에 영향을 줄 가능성은 낮다.

결론적으로, 본 연구는 포도 섭취와 당뇨망막증과의 관계를 규명한(저자가 아는 한) 첫 번째 역학연구이다. 포도 섭취 빈도가 증가할수록 당뇨망막증의 유병률이 유의하게 감소함을 보였다. 이는 포도 섭취가 당뇨망막증의 예방에 이용될 수 있다는 것을 제시한다. 본 연구가 단면연구임을 고려할 때, 종적 연구를 통하여 원인결과 관계를 보다 분명히 규명하는 추가적인 연구가 필요하다. 또한 레스베라트롤이 많이 포함되어 있는 와인섭취와 당뇨망막증의 연관성을 규명하는 연구도 필요할 것으로 사료된다.

REFERENCES

- 1) Klein BE. Overview of epidemiologic studies of diabetic retinopathy. *Ophthalmic epidemiol* 2007;14:179-83.
- 2) Aiello LP, Gardner TW, King GL, et al. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1998;21:143-56.
- 3) Brown MM, Brown GC, Sharma S, Shah G. Utility values and diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1999;128:324-30.
- 4) Wong TY, Klein R, Islam FM, et al. Diabetic retinopathy in a multi-ethnic cohort in the United States. *Am J Ophthalmol* 2006;141:446-55.
- 5) Williams R, Airey M, Baxter H, et al. Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systematic review. *Eye (Lond)* 2004;18:963-83.
- 6) Kempen JH, O'Colmain B, Leske MC, et al. The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122:552-63.
- 7) Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012;35:556-64.
- 8) 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.
- 9) Jee D, Han Kd, Kim EC. Inverse association between high blood 25-hydroxyvitamin D levels and diabetic retinopathy in a representative Korean population. *PLoS One* 2014;9:e115199.
- 10) Ghadiri Soufi F, Arbabi-Aval E, Rezaei Kanavi M, Ahmadi H. Anti-inflammatory properties of resveratrol in the retinas of type 2 diabetic rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2015;42:63-8.
- 11) Lusso JN, Truax RE, Richard G. Trans-resveratrol inhibits hyperglycemia-induced inflammation and connexin downregulation in retinal pigment epithelial cells. *J Agric Food Chem* 2010;58:8246-52.
- 12) Kim YH, Kim YS, Roh GS, et al. Resveratrol blocks diabetes-induced early vascular lesions and vascular endothelial growth factor induction in mouse retinas. *Acta Ophthalmol* 2012;90:e31-7.
- 13) Yar AS, Menevse S, Dogan I, et al. Investigation of ocular neovascularization-related genes and oxidative stress in diabetic rat eye tissues after resveratrol treatment. *J Med Food* 2012;15:391-8.
- 14) Soufi FG, Mohammad-Nejad D, Ahmadi H. Resveratrol improves diabetic retinopathy possibly through oxidative stress - nuclear factor kB - apoptosis pathway. *Pharmacol Rep* 2012;64:1505-14.
- 15) Rokicki D, Zdanowski R, Lewicki S, et al. Inhibition of proliferation, migration and invasiveness of endothelial murine cells culture induced by resveratrol. *Cent Eur J Immunol* 2014;39:449-54.
- 16) Liu XQ, Wu BJ, Pan WH, et al. Resveratrol mitigates rat retinal ischemic injury: the roles of matrix metalloproteinase-9, inducible nitric oxide, and heme oxygenase-1. *J Ocul Pharmacol Ther* 2013;29:33-40.
- 17) Bola C, Bartlett H, Eperjesi F. Resveratrol and the eye: activity and molecular mechanisms. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;252:699-713.
- 18) Semba RD, Ferrucci L, Bartali B, et al. Resveratrol levels and all-cause mortality in older community-dwelling adults. *JAMA Intern Med* 2014;174:1077-84.
- 19) Park HA. The Korea national health and nutrition examination survey as a primary data source. *Korean J Fam Med* 2013;34:79.
- 20) Kim Y, Park S, Kim NS, Lee BK. Inappropriate survey design analysis of the Korean National Health and Nutrition Examination Survey may produce biased results. *J Prev Med Public Health* 2013;46:96-104.
- 21) Rim HT, Park SY, Yoon JS. Hormone replacement therapy and eye diseases: KNHANES IV. *J Korean Ophthalmol Soc* 2012;53:1445-50.
- 22) Lim HT, Choi KS. Factors associated with screening for diabetic retinopathy in diabetic patients aged > or = 40 years using the KNHANES IV. *J Korean Ophthalmol Soc* 2012;53:516-21.
- 23) Diabetic retinopathy study. Report Number 6. Design, methods, and baseline results. Report Number 7. A modification of the Airlie House classification of diabetic retinopathy. Prepared by the Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981;21(Pt 2):1-226.
- 24) Willett WC, Sampson L, Stampfer MJ, et al. Reproducibility and validity of a semiquantitative food frequency questionnaire. *Am J Epidemiol* 1985;122:51-65.
- 25) Kim SJ, Choi MK. Factors Associated with Fruit and Vegetable Consumption of Subjects Having a History of Stroke: Using 5th Korea National Health and Nutrition Examination Survey (2010, 2011). *J Comm Nutr* 2014;19:468-78.
- 26) Scanlon PH, Aldington SJ, Stratton IM. Epidemiological issues in diabetic retinopathy. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2013;20:293-300.
- 27) Marmot MG, Rose G, Shipley MJ, Thomas BJ. Alcohol and mortality: a U-shaped curve. *Lancet* 1981;1(8220 Pt 1):580-3.
- 28) Shaper AG, Wannamethee G, Walker M. Alcohol and mortality in British men: explaining the U-shaped curve. *Lancet* 1988;2:1267-73.
- 29) Biagi M, Bertelli AA. Wine, alcohol and pills: What future for the French paradox? *Life Sci* 2015;131:19-22.
- 30) Wollin SD, Jones PJ. Alcohol, red wine and cardiovascular disease. *J Nutr* 2001;131:1401-4.
- 31) Guerrero RF, Garcia-Parrilla MC, Puertas B, Cantos-Villar E. Wine, resveratrol and health: a review. *Nat Prod Commun* 2009;4:635-58.
- 32) Pendurthi UR, Williams JT, Rao LV. Resveratrol, a polyphenolic compound found in wine, inhibits tissue factor expression in vascular cells: a possible mechanism for the cardiovascular benefits associated with moderate consumption of wine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:419-26.
- 33) Stervbo U, Vang O, Bonnesen C. A review of the content of the putative chemopreventive phytoalexin resveratrol in red wine. *Food Chemistry* 2007;101:449-57.
- 34) Romero-Pérez AI, Lamuela-Raventós RM, Andrés-Lacueva C, de la Torre-Boronat MC. Method for the quantitative extraction of resveratrol and piceid isomers in grape berry skins. Effect of powdery mildew on the stilbene content. *J Agric Food Chem* 2001;49:210-5.
- 35) Press SJ, Wilson S. Choosing between logistic regression and discriminant analysis. *J Amer Statist Assoc* 1978;73:699-705.

= 국문초록 =

포도 섭취와 당뇨병망막증의 연관성: 레스베라트롤이 당뇨병망막증의 억제효과를 가지는가?

목적: 포도의 섭취와 당뇨병망막증의 유병률과의 연관성을 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 국민건강영양조사 2008-2011 중에서 30세 이상이면서 당뇨병을 가지고 있는 1,555명을 대상으로 하였다. 포도 섭취 빈도는 식품 섭취 빈도 조사법을 기준으로 조사하여, 지난 1년간 평균 포도 섭취의 빈도를 10단계로 나누어 평가하였다. 당뇨병망막증은 산동 후에 7장의 표준망막사진을 얻어 분석하였다. 당뇨병망막증을 Airlie House 분류체계에 따라서 전체 당뇨병망막증, 증식 당뇨병망막증, 그리고 실명위험 당뇨병망막증으로 나누어 분석하였다.

결과: 당뇨병망막증은 $16.9 \pm 1.2\%$ 에서 발견되었다. 포도 섭취 빈도가 1단계 증가함에 따라 전체당뇨망막증은 14% 감소하였고(odds ratio [OR] 0.86, 95% confidence interval [CI] 0.75-0.98), 증식 당뇨병망막증은 35% 감소하였으며(OR 0.65, 95% CI 0.48-0.88), 실명위험 당뇨병망막증은 23% 감소하였다(OR 0.77, 95% CI 0.60-0.99). 포도 섭취 빈도가 한 달에 1회 미만일 경우에 비하여 한 달에 2-3회 섭취할 경우에, 전체 당뇨병망막증은 46% 감소하였고(OR 0.54, 95% CI 0.33-0.89), 증식 당뇨병망막증은 75% 감소하였으며(OR 0.25, 95% CI 0.07-0.81), 실명위험 당뇨병망막증은 64% 감소하였다(OR 0.36, 95% CI 0.13-0.95).

결론: 포도 섭취가 증가할수록 당뇨병망막증의 유병률이 감소하였다.

〈대한안과학회지 2016;57(2):276-282〉
