

지역사회 주민에서 당뇨병 실태 및 관련요인이 심박동수 변이에 미치는 영향

동국대학교 의과대학 예방의학교실

장경순 · 이 관 · 임현술

The Status of Diabetes Mellitus and Effects of Related Factors on Heart Rate Variability in a Community

Kyeong-Soon Chang, Kwan Lee, Hyun-Sul Lim

Department of Preventive Medicine, Dongguk University College of Medicine, Gyeongju, Korea

Abstract

Background: This study was performed to examine the status of diabetes mellitus (DM) in the community and effects of related factors on heart rate variability (HRV).

Methods: The author conducted HRV testing, a questionnaire survey, and blood chemistry analysis for fasting blood sugar (FBS) and HbA1c levels in 855 patients in a community over a period of 10 days, from August 14 to 25, 2006. The subjects were divided into a DM group and normal group by our study criteria.

Results: The proportion of DM was 12.6% and increased with old age. The mean measures of HRV (SDNN, Tp, Vlf, Lf, Hf, Lf/Hf) in the DM group were 22.7 (1.6) msec, 364.9 (2.7) msec², 174.1 (3.0) msec², 88.1 (3.2) msec², 55.3 (3.2) msec², and 1.6 (2.6), respectively, while those in the normal group were 32.2 (1.6) msec, 676.6 (2.8) msec², 295.7 (3.1) msec², 169.2 (3.4) msec², 117.2 (3.2) msec², and 1.4 (2.6), respectively. All parameters except for Lf/Hf were significantly lower in the DM group than in the normal group ($P < 0.01$). The Spearman's correlation coefficients between HRV and FBS or HbA1c were SDNN -0.222/-0.244 ($P < 0.01$), Tp -0.211/-0.212 ($P < 0.01$), Vlf -0.149/-0.132 ($P < 0.01$), Lf -0.188/-0.235 ($P < 0.01$), Hf -0.207/-0.204 ($P < 0.01$), and Lf/Hf ($P > 0.05$), respectively.

Conclusion: This study shows that the DM group had a reduced HRV and increased pulse rate in comparison with the normal group. According to our results, the HRV test may be used accessorially for the early detection of cardiovascular autonomic neuropathy (CAN) and its related factors, as well as to prevent CAN. (Korean Diabetes J 33:537-546, 2009)

Key words: Diabetes mellitus, Diabetic neuropathies, Heart rate, Risk factors

서 론

당뇨병은 우리나라 사망원인에서 암, 뇌혈관질환, 심장질환에 이어 5번째를 차지하고 있으며¹⁾, 30세 이상 성인에서 2001년 8.6%, 2005년 9.2%, 2007년 9.5%로 증가하는 양상을 보이고 있는 질병이다²⁾. 이러한 당뇨병의 증가는 단순히

당뇨병환자의 수적인 증가에 그치지 않고 당뇨병에 병발하는 각종 당뇨병성 합병증 발생의 증가를 의미한다³⁾. 특히 당뇨병은 심혈관 및 뇌혈관질환의 중요한 위험인자로 알려져 있으며, 실제 당뇨병환자의 사망요인 역시 심혈관질환이나 뇌혈관질환이 상당 부분을 차지하고 있다^{4,5)}. 그러나 당뇨병은 조기에 진단하여 적절한 치료와 관리만 이루어진다

접수일자: 2009년 7월 16일, 통과일자: 2009년 10월 23일

교신저자: 임현술, 동국대학교 의과대학 예방의학교실, E-mail: wisewine@dongguk.ac.kr

면 합병증과 사망률을 감소시킬 수 있는 질병으로 적절한 당뇨병 관리가 당뇨병의 합병증을 감소시키고, 생존율을 향상시킬 수 있다⁶⁻⁸⁾.

당뇨병에 의한 대표적 합병증의 하나인 자율신경병증은 위장관계, 비뇨기계, 심혈관계 등의 다양한 장기에서 발생할 수 있으며, 그 유병률은 보고자마다 다르지만 일반적으로 전체 환자의 20~40%를 차지하고 있다⁹⁾. 그러나 증상이 뚜렷하지 않고 진단이 어렵다는 이유로 별로 주목 받지 못하였지만^{4,5)}, 그 중에서 사망의 직접인 원인의 하나로 알려진 체위성 저혈압에 의한 실신, 안정 시 빈맥, 무통성 심근경색증, 급사 등의 심혈관계 자율신경병증(cardiovascular autonomic neuropathy, CAN)은 다른 형태의 당뇨병성 자율신경병증(diabetic autonomic neuropathy, DAN)과는 달리 심박동수 변이(heart rate variability, HRV)를 분석함으로써 평가할 수 있으며, 심혈관계 질환의 발생을 줄일 수 있는 유용한 도구로 사용하기 위한 노력이 진행되어 왔다^{10,11)}.

국내에서도 심전도상의 QTc 간격의 분포나 심박수의 변화를 통한 DAN의 분석^{12,13)}, 24시간 홀터를 이용한 심박수 변화를 분석을 통한 당뇨병의 진행 정도, 미세혈관 합병증과의 상관성을 밝혀내는 연구¹⁴⁾ 등이 진행된 상황이다. 이 연구는 당뇨병과 CAN의 관련성을 파악하기 위해 지역사회 일반인구를 대상으로 당뇨병 실태 및 관련 위험요인이 HRV에 미치는 영향을 파악하고자 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2006년 8월 14일부터 25일까지 휴일을 제외하고 10일간 실시한 포항시 남구 주민에 대한 건강검진에 자발적으로 참여한 지역 주민 1,015명 중 만 20세 미만의 어린이와 청소년을 제외한 855명을 연구대상으로 하였다(Fig. 1). 연구계획은 동국대학교경주병원 임상시험심사위원회로부터 승인(2006년 7월 26일)을 받았으며, 모든 대상자에게 사전 동의서를 받은 후 연구를 수행하였다.

2. 방법

1) HRV 검사

HRV 검사는 SA-3000P® (Cardio-Peri; Medicore, Seoul, Korea)를 이용하였고, 측정방법은 검사 대상자가 의자에 앉은 후 좌·우측 손목과 좌측 발목 부분에 전극을 부착시켜 안정 상태를 확인한 뒤 5분간 측정하였다. 측정결과는 시간 범주와 주파수 범주로 나누어 분석하였다. 시간 범주를 이

용하여 standard deviation of normal to normal intervals, in milliseconds (SDNN)을 산출하였다.

주파수 범주에서는 일반적으로 혈압과 심박동에 대하여 세 가지 주기 성분으로 정의된다. 첫째는 0.15 Hz에서 0.4 Hz사이의 호흡 활동과 관련이 있는 Hf 성분, 둘째 혈압조절 메커니즘과 관련이 있는 0.1 Hz를 중심으로 하는 Lf 성분, 셋째로 체온조절, 혈관운동, 다양한 심폐 메카니즘과 관련이 있는 0.04 Hz 이하의 Vlf 성분으로 정의되지만 주파수 대역의 정의에 있어 다소 차이가 있다¹⁵⁾. 그러나 본 연구에서는 일반적으로는 Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology¹⁶⁾에서 정의하는 성분을 중심으로 산출한 바, 주파수 범주에서는 전체 강도 Tp (total power, 1.15×10^{-5} ~0.40 Hz), 교감 및 부교감 신경계를 대표하는 극저주파수 영역 Vlf (very low frequency power, 0.003~0.04 Hz), 교감 신경계를 대표하는 저주파수 영역 Lf (low frequency power, 0.04~0.15 Hz), 부교감 신경계를 대표하는 고주파수 영역 Hf (high frequency power, 0.15~0.40 Hz), 그리고 교감신경과 부교감신경 사이의 평형 정도를 반영하는 고주파수 영역에 대한 저주파수 영역의 비(Lf/Hf) 등을 산출하였다. SDNN은 심박동의 변이도를 나타내는 지표로 이는 각

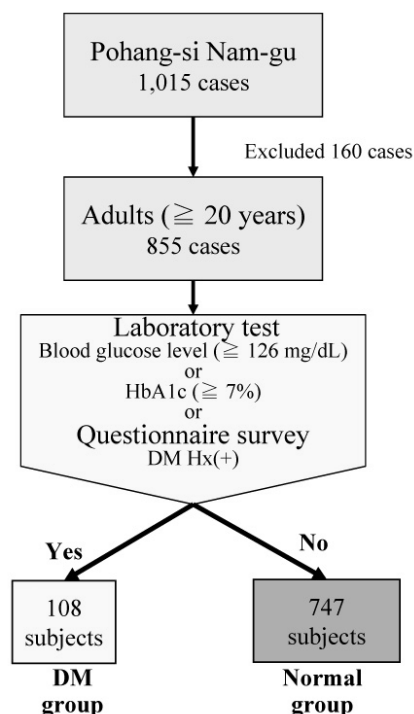


Fig. 1. The flow chart of this study.

각의 normal to normal (NN) interval이 평균과 얼마나 많은 차이를 나타내는가를 의미하는데, SDNN이 큰 경우에는 심박동의 변동 신호가 그만큼 불규칙하다는 것을 의미하며, 반대로 SDNN이 작은 경우는 심박동의 변동 신호가 그만큼 단조롭다는 것을 의미하는 것이다. 특히 SDNN 지표는 심혈관계의 안정도와 더불어 자율신경계의 신체에 대한 제어 능력에 관한 정보를 제공하는 강력한 지표로 사용된다¹⁵⁻¹⁷⁾.

2) 이학적 검사 및 생화학적 검사

사전에 안내문을 통하여 검진 시 공복상태를 유지하도록 하였고, 혈압, 체질량지수, 혈당, 당화혈색소치, 총콜레스테롤을 측정하였다. 혈압은 자동혈압계(FT-500R plus; Jawon medical Co., Kyoungsan, Korea)를 이용하여 앉은 상태에서 5분간 안정을 취한 후 2회 측정하여 평균값을 이용하였다. 체질량지수(body mass index, BMI)는 키와 몸무게를 측정하여 체중(kg)을 키의 제곱(m²)으로 나눈 값으로 정의하였다. 혈당은 glucose oxidase법(HITACHI 747-200; Hitachi Co., Tokyo, Japan)을 이용하여 측정하였고, 당화혈색소(HbA1c)치는 고성능액체크로마토그래피(HPLC)를 이용한 VARIANT II[®] (Bio-Rad Inc, Hercules, CA, USA)를 이용하여 측정하였다.

3) 설문조사

설문지는 연구진이 직접 개발¹⁸⁾하였으며, 조사는 사전에 잘 교육된 의과대학 학생들이 시행하였으며, 사전에 설문지를 나누어 준 경우에는 기재누락에 대한 점검을 실시하였다. 설문은 성별, 나이, 흡연여부 및 흡연량, 음주여부 및 음주량, 당뇨병 약물 복용 여부, 약물 복용 기간, 평소 규칙적 운동 여부 및 운동량, 평소 육체적 활동량 등의 항목으로 구성하였다. 흡연의 정의는 지금까지 총 400개비 이상의 흡연을 하였고, 현재에도 흡연을 하고 있는 경우로 정의하였고, 음주는 원래부터 음주를 하지 않은 경우는 제외하고, 현재에도 한 달에 1회 이상 음주를 하고 있는 경우로 정의하였다. 운동의 정의는 ‘몸에 땀이 날 정도의 규칙적 운동’으로 하였고, 운동량은 주 1~2회, 주 3~4회, 주 5~6회, 매일 등으로 분류하였다. 육체적 활동량은 ‘힘쓰는 육체적 노동’으로 정의하였고, 예시로 ‘무거운 짐 운반, 짐 싣고 내리기, 땅파기, 모내기, 감매기, 기타 힘이 많이 드는 육체노동’ 등을 제시하였다.

4) 환례 정의

이 연구에서 당뇨병군과 정상군의 HRV의 차이를 관찰하

기 위해서 당뇨병군에 대한 정의를 하였다. 이 연구에서 최종적인 변수로 이용할 당뇨병군에 대한 정의에 앞서 당뇨병군은 첫째, 설문조사 결과 당뇨병으로 진단받고 현재 약물을 복용하고 있는자, 둘째, 공복혈당검사에서 1997년 미국당뇨병학회에서 제시된 당뇨병 진단기준^{19,20)}인 126 mg/dL 이상인 자, 셋째, 당화혈색소치가 7.0% 이상인 자^{21,22)} 중에 한 가지 이상을 만족하는 경우로 하였다.

5) 통계방법

종속변수로 이용된 심박동변이의 요소인 평균 심박동수, SDNN, Tp, Vlf, Lf, Hf, Lf/Hf의 분포가 모두 우측으로 편위된 형태를 보이고 있기 때문에 자료의 요약에 대해서는 기하평균(기하표준편차)의 형태로 제시하였다. 모든 자료는 엑셀에 전산 입력하였고, 자료는 한글 SPSS 14.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하여 통계분석하였다. 당뇨병과 관련된 생활습관(흡연, 음주, 운동, 신체활동 등), 당뇨병 여부, 성별 등과 같은 범주형 자료에 따른 HRV 요소의 차이는 Mann-Whitney U 검정을 실시하였고, 연령, 콜레스테롤, BMI, 혈압, 혈당, 당화혈색소 등의 비범주형 자료와 HRV의 관련성은 Spearman's correlation 검정을 실시하였다. 또한 범주형 자료 간의 유의성은 Chi-square 검정과 Chi-square for trend 검정을 실시하여, $P < 0.05$ 를 유의하다고 판단하였다. 이를 통하여 HRV의 각 요소와 관련이 있는 유의한 변수를 독립변수로 이용하여, 단계별 변수선택 방법으로 HRV의 각 요소(SDNN, Tp, Vlf, Lf, Hf, Lf/Hf)를 종속변수로 하는 선형회귀분석을 실시하였다.

결 과

1. 일반적 특성

조사대상자의 성별은 여자가 550명(64.3%)으로 많았고, 연령별로는 50대가 36.8%로 가장 많았다. 대상자의 흡연율은 14.0%, 음주율 38.9%, 운동 실천율 41.5%, 신체활동자 비율 38.1%이었다.

2. 당뇨병 조사

총 855명을 대상으로 공복혈당, 당화혈색소치, 설문조사 등의 기준을 이용하여 당뇨병 분율을 산출하였다. 조사대상자의 당뇨병 분율은 12.6%이고, 남자가 13.8%로 여자보다 높았으며, 연령이 증가함에 따라 당뇨병 분율이 유의하게 증가하였다($P < 0.01$).

3. HRV 조사

1) 당뇨병군과 정상군의 비교

당뇨병군과 정상군의 나이, 총콜레스테롤, 체질량지수, 수축기혈압, 확장기혈압, 공복혈당, 당화혈색소치의 차이를 조사하였다. 평균 나이는 당뇨병군에서 58.4 ± 7.9 세로 정상군의 51.7 ± 12.4 세보다 유의하게 높았고($P < 0.01$), 총콜레스테롤은 차이가 없었다. BMI는 당뇨병군에서 $24.6 \pm 2.9 \text{ kg/m}^2$ 로 정상군의 $23.9 \pm 2.8 \text{ kg/m}^2$ 보다 유의하게 높았다($P < 0.05$). 수축기혈압은 당뇨병군에서 $121.7 \pm 16.8 \text{ mm Hg}$ 로 정상군의 $117.0 \pm 16.2 \text{ mm Hg}$ 보다 유의하게 높았고($P < 0.01$), 공복혈당과 당화혈색소치는 각각 당뇨병군에서 $146.7 \pm 48.4 \text{ mg/dL}$, $6.6 \pm 1.3\%$ 로, 정상군의 $96.2 \pm 10.6 \text{ mg/dL}$, $5.3 \pm 0.4\%$ 보다 유의하게 높았다($P < 0.01$, Table 1).

당뇨병군과 정상군의 심박동수, SDNN, Tp, Vlf, Lf, Hf, Lf/Hf 등의 차이는 심박동수와 Lf/Hf를 제외하고는 모두 당뇨병군에서 정상군보다 유의하게 낮았다($P < 0.01$, Table 2).

2) 관련인자에 따른 비교

성별, 흡연, 음주, 규칙적 운동, 육체적 활동 여부에 따른 심박동수, SDNN, Tp, Vlf, Lf, Hf, Lf/Hf 등의 차이를 조사하였다(Table 3). 심박동수와 Hf를 제외하고는 모두 여자에서 남자보다 유의하게 낮았다($P < 0.01$). 흡연 유무에 따른 심박동수, SDNN, Tp, Vlf, Lf, Hf, Lf/Hf 등의 차이를 조사하였다. Lf/Hf ($P < 0.01$)를 제외하고는 모두 유의하지 않았다. 음주 여부에 따른 심박동수, SDNN, Tp, Vlf, Lf, Hf, Lf/Hf 등의 차이를 조사하였다. 심박동수를 제외하고는 모두 비음주자가 음주자보다 유의하게 낮았다($P < 0.01$). 규칙적 운동 여부에 따른 심박동수, SDNN, Tp, Vlf, Lf, Hf, Lf/Hf 등의 차이를 조사하였다. 심박동수($P < 0.01$)를 제외하고는 모두 유의하지 않았다. 육체적 활동 여부에 따른 심박동수, SDNN, Tp, Vlf, Lf, Hf, Lf/Hf 등의 차이를 조사하였다. 심박동수, Lf/Hf를 제외하고는 모두 육체적 활동을 하지 않는 군에서 육체적 활동을 하는 군보다 유의하게 낮았다($P < 0.01$).

비만주형 자료인 연령, 콜레스테롤, 체질량지수, 수축기/확장기 혈압, 공복혈당, 당화혈색소치 등과 HRV의 각 요소

Table 1. The comparisons of the factors related to diabetes mellitus between the DM group and normal group

| Factors | DM group (n = 108) | Normal group (n = 747) |
|----------------------------------|------------------------|------------------------|
| Age (yr) | $58.4 \pm 7.9^*$ | 51.7 ± 12.4 |
| Total cholesterol (mg/dL) | 191.9 ± 35.2 | 190.8 ± 34.6 |
| BMI (kg/m^2) | $24.6 \pm 2.9^\dagger$ | 23.9 ± 2.8 |
| Systolic blood pressure (mm Hg) | $121.7 \pm 16.8^*$ | 117.0 ± 16.2 |
| Diastolic blood pressure (mm Hg) | 72.7 ± 9.8 | 72.5 ± 10.6 |
| Fasting blood glucose (mg/dL) | $146.7 \pm 48.4^*$ | 96.2 ± 10.6 |
| HbA1c (%) | $6.6 \pm 1.3^*$ | 5.3 ± 0.4 |

All values are mean \pm standard deviation * $P < 0.01$ by Student's t test $^\dagger P < 0.05$ by Student's t test. DM, diabetes mellitus.

Table 2. The comparisons of the variables related to heart rate variability between the DM group and normal group

| Variables | DM group | Normal group |
|---------------------------|-----------------|---------------|
| Pulse rate | $71.8 (1.1)^*$ | $68.2 (1.2)$ |
| SDNN (msec) | $22.7 (1.6)^*$ | $32.2 (1.6)$ |
| Tp (msec^2) | $364.9 (2.7)^*$ | $676.6 (2.8)$ |
| Vlf (msec^2) | $174.1 (3.0)^*$ | $295.7 (3.1)$ |
| Lf (msec^2) | $88.1 (3.2)^*$ | $169.2 (3.4)$ |
| Hf (msec^2) | $55.3 (3.2)^*$ | $117.2 (3.2)$ |
| Lf/Hf (msec^2) | $1.6 (2.6)$ | $1.4 (2.6)$ |

All values are geometric mean (geometric standard deviation). * $P < 0.01$ by Mann-Whitney U test. DM, diabetes mellitus; Hf, high frequency power; Lf, low frequency power; SDNN, standard deviation of normal to normal intervals; Tp, total power; Vlf, very low frequency power.

Table 3. The comparisons of the variables related to heart rate variability by gender

| Variables | | Pulse rate | SDNN (msec) | Tp (msec ²) | Vlf (msec ²) | Lf (msec ²) | Hf (msec ²) | Lf/Hf (msec ²) |
|---------------------|---------------------|-------------|----------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| Gender | Male (n = 305) | 68.5 (1.2) | 32.5 (1.7)* | 719.1 (3.1)* | 317.5 (3.4)* | 198.2 (3.6)* | 108.2 (3.4) | 1.8 (2.5)* |
| | Female (n = 550) | 68.7 (1.1) | 29.9 (1.6) | 579.4 (2.7) | 256.1 (3.0) | 136.4 (3.3) | 105.7 (3.2) | 1.3 (2.6) |
| Smoking | Yes (n = 120) | 69.7 (1.2) | 29.9 (1.7) | 635.0 (3.0) | 289.5 (3.4) | 169.8 (3.5) | 94.4 (3.2) | 1.8 (2.3)* |
| | No (n = 735) | 68.5 (1.2) | 31.0 (1.6) | 624.3 (2.8) | 274.5 (3.1) | 153.6 (3.5) | 108.7 (3.3) | 1.4 (2.6) |
| Drinking | Yes (n = 333) | 68.8 (1.1) | 33.1 (1.6)* | 737.7 (2.8)* | 316.0 (3.1)* | 202.0 (3.4)* | 120.5 (3.2)* | 1.7 (2.5)* |
| | No (n = 522) | 68.5 (1.2) | 29.5 (1.6) | 563.5 (2.8) | 253.9 (3.1) | 132.0 (3.4) | 98.5 (3.3) | 1.3 (2.6) |
| Regular exercise | Yes (n = 354) | 67.2 (1.2)* | 31.5 (1.6) | 643.5 (2.9) | 283.6 (3.4) | 160.5 (3.5) | 110.1 (3.2) | 1.5 (2.6) |
| | No (n = 498) | 69.7 (1.2) | 30.5 (1.6) | 616.1 (2.8) | 272.8 (3.0) | 153.1 (3.4) | 104.6 (3.4) | 1.5 (2.6) |
| Physical activities | Yes (n = 319) | 67.4 (1.2)* | 32.9 (1.6)* | 717.6 (2.6)* | 316.1 (2.9)* | 180.0 (3.3)* | 118.2 (3.1) [†] | 1.5 (2.7) |
| | No (n = 519) | 69.4 (1.2) | 29.6 (1.6) | 574.4 (2.9) | 254.1 (3.2) | 141.7 (3.5) | 100.1 (3.3) | 1.4 (2.5) |

All values are geometric mean (geometric standard deviation). * $P < 0.01$ by Mann-Whitney U test, [†] $P < 0.05$ by Mann-Whitney U test. Hf, high frequency power; Lf, low frequency power; SDNN, standard deviation of normal to normal intervals; Tp, total power; Vlf, very low frequency power.

Table 4. Correlations between contents related to heart rate variability and factors related to diabetes mellitus

| | SDNN | Tp | Vlf | Lf | Hf | Lf/Hf |
|-------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------|---------|
| Pulse rate | -0.335* | -0.281* | -0.232* | -0.151* | -0.356* | 0.241* |
| Age | -0.414* | -0.393* | -0.252* | -0.459 | -0.397* | -0.113* |
| Total cholesterol | -0.044 | -0.033 | -0.028 | -0.051 | -0.029 | -0.038 |
| BMI | -0.084 [†] | -0.071 [†] | -0.083 [†] | -0.071 [†] | -0.054 | -0.007 |
| Systolic BP | -0.088* | -0.050 | -0.027 | -0.059 | -0.056 | -0.008 |
| Diastolic BP | -0.075 [†] | -0.040 | -0.030 | -0.025 | -0.063 | 0.039 |
| FBS | -0.222* | -0.211* | -0.149* | -0.188* | -0.207* | 0.000 |
| HbA1c | -0.244* | -0.212* | -0.132* | -0.235* | -0.204* | -0.064 |

* $P < 0.01$ by Spearman's correlation test, [†] $P < 0.05$ by Spearman's correlation test. BMI, body mass index; BP, blood pressure; FBS, fasting blood sugar; Hf, high frequency power; Lf, low frequency power; SDNN, standard deviation of normal to normal intervals; Tp, total power; Vlf, very low frequency power.

간 상관관계는 Table 4와 같다.

3) 다변량 분석 결과

다변량 분석에서 HRV의 각 요소와 유의하였던 변수를 독립변수로 하는 다변량 분석을 실시하였다(Table 5). 선행

회귀분석을 이용한 다변량 분석결과 SDNN, Tp, Vlf, Lf의 경우 연령, 심박동수, 당뇨병균일수록 감소하고, 남자의 경우 증가하였다. 또한 Hf의 경우 연령, 심박동수, 당뇨병균일수록 감소하였고, Lf/Hf의 경우에는 연령이 증가할수록 감소하였고, 심박동수와 음주자에서 증가하였다.

Table 5. The results of multiple regression using the contents related to heart rate variability and its related factors

| Models | Variables | Adjusted R ² | β | 95% CI for β | | P-value |
|------------|----------------|-------------------------|---------|--------------------|-------------|---------|
| | | | | Lower limit | Upper limit | |
| ln (SDNN) | Constant | 0.335 | 9.793 | 8.988 | 10.597 | 0.000 |
| | Age | | -0.016 | -0.018 | -0.014 | 0.000 |
| | ln (PR) | | -1.309 | -1.494 | -1.124 | 0.000 |
| | DM (yes) | | -0.175 | -0.258 | -0.092 | 0.000 |
| | Gender (male) | | 0.062 | 0.007 | 0.118 | 0.028 |
| ln (Tp) | Constant | 0.280 | 18.364 | 16.557 | 20.170 | 0.000 |
| | Age | | -0.034 | -0.039 | -0.029 | 0.000 |
| | ln (PR) | | -2.407 | -2.823 | -1.992 | 0.000 |
| | DM (yes) | | -0.265 | -0.450 | -0.079 | 0.005 |
| | Gender (male) | | 0.177 | 0.052 | 0.302 | 0.005 |
| ln (Vlf) | Constant | 0.154 | 16.128 | 13.981 | 18.276 | 0.000 |
| | ln (PR) | | -2.193 | -2.687 | -1.700 | 0.000 |
| | Age | | -0.024 | -0.030 | -0.018 | 0.000 |
| | Gender (male) | | 0.185 | 0.037 | 0.333 | 0.014 |
| | DM (yes) | | -0.258 | -0.478 | -0.037 | 0.022 |
| ln (Lf) | Constant | 0.282 | 15.344 | 13.192 | 17.496 | 0.000 |
| | Age | | -0.047 | -0.053 | -0.041 | 0.000 |
| | ln (PR) | | -1.872 | -2.367 | -1.378 | 0.000 |
| | Gender (male) | | 0.334 | 0.185 | 0.482 | 0.000 |
| | DM (yes) | | -0.239 | -0.460 | -0.017 | 0.034 |
| ln (Hf) | Constant | 0.333 | 21.026 | 19.041 | 23.012 | 0.000 |
| | Age | | -0.040 | -0.046 | -0.035 | 0.000 |
| | ln (PR) | | -3.362 | -3.819 | -2.905 | 0.000 |
| | DM (yes) | | -0.302 | -0.506 | -0.097 | 0.004 |
| ln (Lf/Hf) | Constant | 0.069 | -5.657 | -7.501 | -3.813 | 0.000 |
| | ln (PR) | | 1.479 | 1.054 | 1.903 | 0.000 |
| | Drinking (yes) | | 0.185 | 0.055 | 0.314 | 0.005 |
| | Age | | -0.005 | -0.011 | 0.000 | 0.040 |

CI, confidence interval; Hf, high frequency power; Lf, low frequency power; SDNN, standard deviation of normal to normal intervals; Tp, total power; Vlf, very low frequency power.

고 찰

본 연구에서 사용된 당뇨병 진단기준은 당화혈색소가 7.0% 이상이거나, 당뇨병 진단을 받고 투약 중인 자, 또는 공복혈당이 126 mg/dL 이상인 자로 하였다. 본 연구의 기준에 의하면 당뇨병 분율은 12.6%로 2007년 국민건강영양조사²⁾의 9.5%보다 높았다. 남자가 여자보다 높고, 연령이 증가하면서 증가하는 사실은 기존 연구결과와 경향과 유사하였으나, 높은 당뇨병 분율은 연구대상자의 연령이 평균적으로 높아 과다측정이 되었을 가능성이 있다. 또한 공복혈당을 진단기준으로 하였기 때문에 지역사회 건강검진 특성상 완벽한 공복이 유지되지 않은 상태에서 검진을 할 경우 이 분율은 과다측정의 결과일 가능성도 있다²³⁾. 당뇨병 군과 정상군의 일반적 특성의 비교에서 당화혈색소치가 당

뇨병군에서 6.6%로, 일반적인 당뇨병환자의 기준 또는 조절의 지표로 통용되는 7.0% 이상은 아니었지만, 정상범위인 4.0~6.0%는 초과하고 있었다²²⁾.

당뇨병환자의 1/6 정도가 자율신경계의 이상을 동반하고 있으며, DAN은 일반적으로 말기 합병증으로, 자율신경계의 이상이 사망률에 영향을 미치는 중요한 요인이다²⁴⁾. 자율신경병증이 동반된 당뇨병환자는 그렇지 않은 당뇨병환자에 비해 10년 동안 5배 이상의 사망률을 나타낸다²⁵⁾.

당뇨병환자에서 전체적인 HRV의 감소의 소견이 보이며, 이는 심장의 부교감신경이 감소되고, 교감신경이 증가한 결과로 알려져 있다. 당뇨병환자에서 자율신경계의 이상은 점진적으로 발생하기 때문에 조기에 자율신경계 이상 유무를 판단하는 것은 당뇨병환자에서 장기간 치료 전략에 중요한 문제일 수 있다²⁴⁾. 특히 증가된 심박동수와 감소된 HRV는 건강한 성인에서 무증상 염증반응과 관련이 깊으며 이러한

기전으로 사망률의 증가를 초래한다고 보고한 바 있다²⁶⁾. 이와 관련하여 당뇨병 진단 후 5-8년 후의 경동맥 동맥경화 증의 진행과 정도를 예측할 수 있는데, 특히 감소된 Lf는 이러한 환자에서 동맥경화의 진행을 의미한다²⁷⁾. 유병기간이 10년 이상인 당뇨병환자에서 DAN의 분율이 높는데, 이런 사실은 효과적인 혈당조절을 통한 예방의 중요성을 시사하고 있다²⁴⁾. 본 연구에서는 당뇨병의 유병기간에 따른 HRV의 관련성은 관찰되지 않았다. 이는 본 연구가 당뇨병환자를 대상으로 하는 연구이기 보다 지역사회에서 당뇨병을 일정 기준으로 판단하고, 이에 따른 HRV의 차이를 관찰하고자 하는 것이기 때문에, 유병기간에 따른 HRV의 관련성을 파악하기 위해서는 당뇨병 유병기간을 알 수 있는 환자의 수가 40명으로 적었기 때문으로 생각한다. 특히 고혈압 같은 다른 질환과 동반될 경우 HRV의 유의한 차이를 예측할 수 있으나 본 연구에서는 당뇨병 약 단독 투약군과 고혈압 약과의 병행 투여군 간의 유의한 HRV는 관찰되지 않았다.

우리나라에서 임상적으로 당뇨병 관련 연구를 제외하면 HRV에 관한 연구는 교대근무 근로자에서 24시간 생체주기의 변화를 심박동 변이를 통하여 파악한 연구 이외에는 거의 없었지만²⁸⁾, 외국에서는 이미 1996년 유럽심장학회와 북미심조울 전기생리학회에서 HRV의 측정방법, 생리적 해석, 그리고 임상적 사용에 대한 표준이 제정된 바 있다¹⁶⁾. 고전적으로 자율신경병증을 진단하기 위해 1970년대부터 사용된 발살바법(Valsalva Maneuver), 심호흡 및 기립 시의 심박동의 변화, 기립 시 및 지속적인 악력(handgrip)에 대한 혈압의 변화 등의 5가지 방법은 일반 심전도로 할 수 있다는 장점이 있었지만, 재현성이 높지 않고 시행과정이 복잡하며 피검자의 협조가 어려운 점²⁹⁾, 번거롭고 수동적 계산이 필요하기 때문에 최근에는 객관성과 편리성 등을 고려하여 심혈관 검사만 전문적으로 검사하는 장비와 컴퓨터 분석 프로그램을 이용하고 있다^{9,30,31)}. 또한 DAN 중 CAN에 대하여 HRV 검사는 당뇨병환자의 선별검사로 적당하며, 실제 미국당뇨병학회에서는 제2형 당뇨병환자의 진단 당시 및 운동 처방 시 이 검사를 시행하도록 권고하고 있다¹¹⁾. 결국 이러한 HRV 검사의 장점과 유용성에도 불구하고 기존에 시행되었던 자율신경병증을 진단하는 여러 도구들을 평가절하 될 수는 없다고 생각한다. 보완적으로 고전적으로 사용하고 있는 방법들을 같이 사용한다면 검사의 신뢰성과 정확성을 높일 수 있을 것이다.

자율신경계의 기능을 결정하는 가장 중요한 인자로는 연령, 당뇨병 유무, 고혈압 약제의 사용이며³²⁾, HRV를 결정하는 인자로는 연령과 심박동수로 알려져 있다³³⁾. 이 연구에

서는 고혈압 약제, 특히 β -차단제를 비롯한 약제의 종류에 대해서는 조사하지 못하였으나, 고혈압 유무에 따른 HRV의 유의한 차이는 관찰할 수 없었다. 이 연구의 결과에서도 HRV에 영향을 미치는 요소는 연령, 성별, 당뇨병 유무, 심박동수 등으로 조사되었다.

흡연의 경우 HRV 중 Hf를 감소시키는 것으로 보고³⁴⁾되고 있지만, 이 연구의 단변량분석에서 흡연 유무에 따른 HRV의 유의한 차이는 Lf/Hf 이외에는 관찰되지 않았다. 음주의 경우 중등도의 알콜섭취자가 비섭취자에 비해 저녁과 밤 동안의 Hf의 유의한 감소가 있다는 보고³⁵⁾와 적절한 와인 섭취는 HRV의 증가를 가져온다는 상반된 보고가 있다³⁶⁾. 이 연구에서 이러한 상반된 결과는 단면 연구의 한계로서 당뇨병 및 고혈압, 심혈관계 질환을 앓고 있는 환자는 금연과 금주를 실천하는 경우가 많고, 건강한 사람들이 흡연과 음주를 하기 때문에 발생하는 선택생존의 가능성을 배제하기 어렵다.

지속적인 운동은 자율신경 기능을 호전시키는 효과를 가지기 때문에 HRV에도 영향을 줄 것으로 생각된다. 그러나 5개월간의 유산소 운동을 시킨 후 고강도의 운동을 수행한 군에서만 심박동수의 감소가 있었고, 저강도 운동군에서는 의미 있는 변화가 없었으며, HRV는 의미 있게 변하지 않았음을 보고하면서, 5개월 동안의 운동도 HRV에 영향을 주기에는 짧은 기간이라고 보고한 바 있다³⁷⁾. 이 연구에서도 일반 인구에서 규칙적인 운동 여부에 따른 HRV의 차이는 심박동수가 낮아지는 것을 제외하고는 다른 요소의 차이를 관찰할 수 없었다. 대신에 육체적 활동 있는 경우는 없는 경우에 비해 심박동수의 감소와 HRV의 유의한 증가를 관찰하였다.

한편 자율신경계의 조절 이상은 당뇨병의 발생에 중요한 역할을 수행한다. Carnethon 등은 감소된 HRV와 증가된 심박동수는 당뇨병으로의 발전이 가능하다고 보고하였다³⁸⁾. 증가된 교감신경은 혈중 카테콜라민 분비를 촉진하고, 이는 인슐린 저항을 증가시키는 유리지방산의 증가를 초래한다³⁹⁾. 이 연구의 자료로도 HRV와 당뇨병과의 관련성에 대해서 HRV를 통하여 당뇨병을 일부 예측할 수는 있지만, 현실적으로 당뇨병의 진단은 혈당과 당화혈색소를 통해서 진단되는 신뢰할 수 있는 명확한 기준이 있기 때문에 HRV를 당뇨병의 진단 도구로 사용하기는 어렵다.

이 연구를 통하여 당뇨병환자군에서 정상군에 비해 SDNN, Tp, Vlf, Lf, Hf 등의 HRV 수치가 유의하게 낮음을 확인할 수 있었다. 이러한 사실은 당뇨병환자군에서 CAN이 발생할 확률이 높다는 점을 시사하는 소견이다. 그

러나 HRV의 가장 민감한 지표인 SDNN과 Tp를 성, 연령, 심박동수, 당뇨병 유무 등을 통해 예측할 경우 그 설명력은 각각 33.5%, 28.0%로서 HRV의 경우 당뇨병, 심박동수, 성, 연령뿐만 아니라 다른 요인에 의한 영향도 많다는 점을 시사하고 있다.

그렇지만 이 연구에서는 당뇨병에 의한 자율신경병증에 대한 정확한 진단이 없었기 때문에 HRV 검사를 통하여 CAN 여부를 밝히지 못하였다. 다만 이 연구와 문헌고찰을 통하여 당뇨병환자군에서 CAN의 발생 확률이 높다는 사실과 HRV의 차이를 통하여 앞으로 당뇨병의 합병증인 CAN을 조기에 진단하는 데 활용하는 연구가 보다 활발히 진행되길 바라며, CAN을 조기에 발견함으로써 당뇨병과 그 합병증을 보다 효율적으로 관리하는 계기가 마련되기를 바란다.

요 약

연구배경: 당뇨병에 의한 대표적 합병증의 하나인 자율신경병증은 전체 환자의 20~40%를 차지하고 있으나 증상이 뚜렷하지 않고, 진단이 어렵다는 이유로 별로 주목 받지 못하였다. 이 연구는 당뇨병과 심혈관계 자율신경병증의 관련성을 파악하기 위해 지역사회 일반인구를 대상으로 당뇨병 실태 및 관련 위험요인이 HRV에 미치는 영향을 파악하고자 시행하였다.

방법: 경상북도 포항시 남구 지역 주민 855명을 편의 추출하였으며, 이들을 대상으로 2006년 8월 14일부터 8월 25일까지 설문조사, 혈압, 체질량지수 등의 이학적 검사, 공복 혈당, 콜레스테롤, 당화혈색소 등의 생화학적 검사 및 심박동 변이 검사를 실시하였다.

결과: 조사대상자 855명 중 공복 시 혈당, 설문조사, 당화혈색소를 기준에 부합하는 대상자는 108명으로 당뇨병 분율은 12.6%이었다. 당뇨병군에서 HRV 요소(SDNN, Tp, Vlf, Lf, Hf, Lf/Hf)의 기하평균(기하표준편차)은 각각 22.7 (1.6) msec, 364.9 (2.7) msec², 174.1 (3.0) msec², 88.1 (3.2) msec², 55.3 (3.2) msec², 1.6 (2.6)이었고, 정상군에서는 각각 32.2 (1.6) msec, 676.6 (2.8) msec², 295.7 (3.1) msec², 169.2 (3.4) msec², 117.2 (3.2) msec², 1.4 (2.6)로 Lf/Hf 이외에는 HRV 요소 모두 통계적으로 당뇨병군에서 유의하게 낮았다($P < 0.01$). 각 HRV 요소와 공복혈당 및 당화혈색소와의 상관계수(r)는 SDNN이 각각 -0.222/-0.244 ($P < 0.01$), Tp -0.211/-0.212 ($P < 0.01$), Vlf -0.149/-0.132 ($P < 0.01$), Lf -0.188/-0.235 ($P < 0.01$), Hf -0.207/-0.204

($P < 0.01$), Lf/Hf ($P < 0.05$) 등이었다. 단변량 분석에서 HRV의 각 요소와 유의하였던 변수를 독립변수로 하는 선형회귀분석을 이용한 다변량 분석결과 SDNN과 Tp는 모두 연령, 심박동수, 당뇨병 유무, 성별이 유의한 변수로 작용하였고, 설명력은 각각 33.5%, 28.0%이었다.

결론: HRV의 차이를 통하여 앞으로 당뇨병의 합병증인 심혈관계 자율신경병증을 조기에 진단하는 데 활용하는 연구가 보다 활발히 진행되길 바라며, 심혈관계 자율신경병증을 조기에 발견함으로써 궁극적으로 당뇨병과 그 합병증을 보다 효율적으로 관리하는 계기가 마련되기를 바란다.

참 고 문 헌

1. Korea National Statistical Office: 2007 annual report on the cause of death statistics. Daejeon, Korea National Statistical Office, 2008
2. Ministry for Health, Welfare and Family Affairs; Korea Centers for Disease Control and Prevention: The 4th national health and nutrition examination survey. Seoul, Korea Centers for Disease Control and Prevention, 2009
3. Ko SH, Kwon HS, Lee JM, Kim SR, Cho JH, Yoo KD, Park YM, Lee WC, Song KH, Yoon KH, Cha BY, Son HY, Ahn YB: Cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Korean Diabetes Assoc* 30:226-35, 2006
4. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa 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* 339:229-34, 1998
5. Wheeler SG, Ahroni JH, Boyko EJ: Prospective study of autonomic neuropathy as a predictor of mortality in patients with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 8:131-8, 2002
6. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329:977-86, 1993
7. Nicolucci A, Cavaliere D, Scorpiglione N, Carinci F, Capani F, Tognoni G, Benedetti MM: A comprehensive

- assessment of the avoidability of long-term complications of diabetes. A case-control study. SID-AMD Italian Study Group for the Implementation of the St. Vincent Declaration. Diabetes Care 19:927-33, 1996*
8. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: *Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with diabetes (UKPDS 34). Lancet 352:854-65, 1998*
9. Yu JM: *Diabetic Autonomic Neuropathy. Diabetes Monit 6:7-15, 2005*
10. Vinik AI, Freeman R, Erbas T: *Diabetic autonomic neuropathy. Semin Neurol 23:365-72, 2003*
11. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, Malik RA, Maser RE, Sosenko JM, Ziegler D; American Diabetes Association: *Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 28:956-62, 2005*
12. Cho YK, Lee SW, Seo WT, Choi YS, Kang JH, Lee MH, Lee SJ: *QTc interval QT dispersion prolongation in NIDDM patients with diabetic autonomic neuropathy. J Korean Diabetes Assoc 22:93-102, 1998*
13. Yoon JS, Won KC, Lee HW: *The relation of QTc dispersion and cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. J Korean Diabetes Assoc 22:410-8, 1998*
14. Rho YH, Kim NH, Kim DL, Shin DH, Kim SG, Choi KM, Song WH, Baik SH, Seo WK, Park MK, Choi DS: *Detection of diabetic autonomic neuropathy by 24-hour heart rate variability analysis in type 2 diabetes mellitus patients. J Korean Diabetes Assoc 26:208-19, 2002*
15. Jeong KS: *The outline of HRV. J Korean Acad Fam Med 25:S528-32, 2004*
16. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (TFESC and NASPE): *Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Circulation 93:1043-65, 1996*
17. Choi WS, Ock SM, Kim CM, Lee BC, Jeong KS, Lee SJ: *Effects of aerobic exercise on heart rate variability (HRV). J Korean Acad Fam Med 26:561-6, 2005*
18. Lim HS: *The final report on monitoring of exposure levels and biomarker of environmental pollutants for industrial residents (Pohang, 1st Year). Incheon, Ministry of Environment; National Institute of Environmental Research, 2007*
19. American Diabetes Association: *Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. Diabetes Care 25(suppl 1):S33-49, 2002*
20. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: *Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 26(suppl 1):S5-20, 2003*
21. Edelman D, Olsen MK, Dudley TK, Harris AC, Oddone EZ: *Utility of hemoglobin A1c in predicting diabetes risk. J Gen Intern Med 19:1175-80, 2004*
22. Buell C, Kermah D, Davidson MB: *Utility of A1C for diabetes screening in the 1999-2004 NHANES population. Diabetes Care 30:2233-5, 2007*
23. Park SK, Kim JS: *The estimation of prevalence of diabetes mellitus in a rural adult population. Korean J Prev Med 29:483-94, 1996*
24. Kardelen F, Akcurin G, Ertug H, Akcurin S, Bircan I: *Heart rate variability and circadian variations in type 1 diabetes mellitus. Pediatr Diabetes 7:45-50, 2006*
25. Ziegler D: *Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment. Diabetes Metab Rev 10:339-83, 1994*
26. Sajadieh A, Nielsen OW, Rasmussen V, Hein HO, Abedini S, Hansen JF: *Increased heart rate and reduced heart-rate variability are associated with subclinical inflammation in middle-aged and elderly subjects with no apparent heart disease. Eur Heart J 25:363-70, 2004*
27. Gottsäter A, Ahlgren AR, Taimour S, Sundkvist G: *Decreased heart rate variability may predict the progression of carotid atherosclerosis in type 2 diabetes. Clin Auton Res 16:228-34, 2006*
28. Son M, Sung J, Yum M, Kong JO, Lee HU, Kim IA, Kim JY: *Circadian disruptions of heart rate variability among weekly consecutive-12-hour 2 shift workers in the automobile factory in Korea. J Prev Med Public Health 37:182-9, 2004*

29. Spallone V, Menzinger G: *Diagnosis of cardiovascular autonomic neuropathy in Diabetes*. *Diabetes* 46(suppl 2):S67-76, 1997
30. Kim JS, Choi SB, Kang KK, Song KW, Kim KH, Lee YW: *Observation of methods estimating autonomic nervous control of the heart in patients with diabetes*. *Korean J Med* 23:1136-43, 1980
31. CHO CG: *Assessment of diabetic autonomic neuropathy*. *Diabetes Monit* 1:143-50, 2000
32. 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: the Hoorn Study*. *Diabetes Care* 24:1793-8, 2001
33. Tsuji H, Venditti FJ Jr, Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, Levy D: *Determinants of heart rate variability*. *J Am Coll Cardiol* 28:1539-46, 1996
34. Hayano J, Yamada M, Sakakibara Y, Fujinami T, Yokoyama K, Watanabe Y, Takata K: *Short- and long-term effects of cigarette smoking on heart rate variability*. *Am J Cardiol* 65:84-8, 1990
35. Masters JA, Stevenson JS, Schaal SF: *The association between moderate drinking and heart rate variability in healthy community-dwelling older women*. *Biol Res Nurs* 5:222-33, 2004
36. Janszky I, Ericson M, Blom M, Georgiades A, Magnusson JO, Alinagizadeh H, Ahnve S: *Wine drinking is associated with increased heart rate variability in women with coronary heart disease*. *Heart* 91:314-8, 2005
37. Loimaala A, Huikuri H, Oja P, Pasanen M, Vuori I: *Controlled 5-mo aerobic training improves heart rate but not heart rate variability or baroreflex sensitivity*. *J Appl Physiol* 89:1825-9, 2000
38. Carnethon MR, Golden SH, Folsom AR, Haskell W, Liao D: *Prospective investigation of autonomic nervous system function and the development of type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk In Communities study, 1987-1998*. *Circulation* 107:2190-5, 2003
39. Benthem L, Keizer K, Wiegman CH, de Boer SF, Strubbe JH, Steffens AB, Kuipers F, Scheurink AJ: *Excess portal venous long-chain fatty acids induce syndrome X via HPA axis and sympathetic activation*. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 279:E1286-93, 2000