제2형 당뇨병 환자에서 비만과 미세혈관 합병증 발생의 연관성: KNHIS 2009–2012

The Relationship between Obesity and Microvascular Complications in Type 2 Diabetes Patients: KNHIS Data from 2009-2012

이정민¹ · 이진영² · 김보경¹ · 박상현³ · 한경도⁴ · 송수정¹

Jungmin Lee, MD¹, Jin Yeong Lee, MD², Bo Kyung Kim, MD¹, Sang Hyun Park, M.Sc³, Kyungdo Han, PhD⁴,
Su Jeong Song, MD, PhD¹

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 안과학교실¹, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 안과학교실²,
가톨릭대학교 의과대학 의생명건강과학과 의학통계학교실³, 송실대학교 정보통계보험수리학과⁴

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

Department of Ophthalmology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine², Seoul, Korea

Department of Medical Statistics, College of Medicine, The Catholic University of Korea³, Seoul, Korea

Department of Statistics and Actuarial Science, Soongsil University⁴, Seoul, Korea

Purpose: To observe if obesity is a representative risk factor for vision-threatening proliferative diabetes retinopathy and end stage renal disease, which are major chronic microvascular complications in Korean Type 2 diabetes patients.

Methods: A retrospective data analysis was conducted on 2,524,431 adults over the age of 30 years diagnosed with type 2 diabetes using the Korean National Health Insurance Service-Health Screening database from January 2009 to December 2012. The association of body mass index (BMI) and waist circumference with the occurrence of sight-threatening diabetic retinopathy and end-stage renal disease in type 2 diabetes mellitus patients were analyzed.

Results: Multivariable Cox regression analysis was carried out on the potential risk factors related to microvascular complications, including vision-threatening diabetic retinopathy and end-stage renal disease. BMI and microvascular complications showed a reverse linear relationship, but a larger waist circumference was associated with a greater risk of microvascular complications (incidence rate ratio [IRR] = 1.049, 95% confidence interval [CI] = 1.021-1.078; IRR = 1.087, 95% CI = 1.05-1.125, and IRR = 1.234, 95% CI = 1.182-1.289) after adjusting other risk factors.

Conclusions: In our study, the results showed that type 2 diabetic patients with a larger waist circumference were at greater risk for microvascular complications. Thus, in addition to the BMI, the waist circumference should be used as the obesity parameter in microvascular complication risk assessment among type 2 diabetic patients.

J Korean Ophthalmol Soc 2021;62(4):516-523

Keywords: Body mass index, Diabetes complication, Diabetes mellitus, Diabetic retinopathy, Waist circumference

■ Received: 2020. 8. 4.

■ Revised: 2020. 11. 28.

■ Accepted: 2021. 3. 30.

■ Address reprint requests to **Su Jeong Song, MD, PhD**

Department of Ophthalmology, Kangbuk Samsung Hospital, #29 Saemun-ro, Jongno-gu, Seoul 03181, Korea

Tel: 82-2-2001-2250, Fax: 82-2-2001-2262

E-mail: sjsong7@gmail.com

* This study used National Health Information Database (NHIS-2017-4-018) made by National Health Insurance Service (NHIS). The author(s) declare no conflict of interest with NHIS.

* National Health Information Database was provided by the National Health Insurance Service (NHIS) of Korea. The authors would like to thank the National Health Insurance Service for cooperation.

* Conflicts of Interest: The authors have no conflicts to disclose.

© 2021 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.

당뇨병은 가장 흔한 만성질환 중 하나로 생활습관의 변화로 인한 신체활동의 감소와 비만인구의 증가로 이어짐에 따라 그 수가 계속해서 증가하고 있다.¹⁻⁵ 세계보건기구(World Health Organization)의 보고에 따르면 2030년까지 성인 당뇨병의 전 세계 유병률이 6.4%에 달하여, 2030년에는 39% 증가할 것으로 전망하였다.⁶ 2013년 대한당뇨병학회에서 발표된 Diabetes Fact sheet에 따르면, 30세 이상 성인에서의 당뇨병의 유병률은 약 12%이며, 심혈관계합병증, 혈액투석, 실명을 포함하는 당뇨합병증이 한국인의 건강을 위협하고 있다.⁷

비만은 당뇨병 발생 및 당뇨병으로 인한 만성 합병증 발생과 진행에 중요한 인자로 대두되고 있다. 비만의 지표로 보편적으로 사용되는 체질량지수(body mass index)는 몸무게(kg)를 키(m)의 제곱으로 나눈 값이다.⁸ 세계보건기구는 체질량지수를 저체중(<18.5 kg/m²), 정상체중(18.5-24.9 kg/m²), 과체중(25.0-29.9 kg/m²), 비만(30 kg/m² 이상) 총 4단계로 분류하였으며, 이 중 과체중과 비만은 당뇨병의 2가지 위험요소라는 것이 밝혀졌다.⁹ 이러한 이유로 과체중과 비만이 당뇨망막병증에 더 취약하다는 보고가 있었으나, 비만의 지표로 보편적으로 사용되는 체질량지수가 비만이 대사에 미치는 영향을 잘 반영하는지에 대하여 이견이 있었다. 최근 허리 둘레가 체질량지수를 대체하거나 병행해서 사용시 비만의 영향을 조금 더 객관적으로 반영할 수 있다는 선행 연구들이 발표되면서 이 두 가지 대표적인 비만 반영 인자들의 비교 및 병행 조사들에 대한 연구들이 진행되고 있

다.^{10,11} 이에 본 연구는 제2형 당뇨병환자의 대표적인 미세혈관 합병증인 실명 위험 당뇨망막병증과 말기 신부전 발생에 있어 비만과 연관된 인자들 중 체질량지수와 허리둘레 중 어느 인자가 더 유의한 연관성을 나타내는지를 알아보고자 한다.

대상과 방법

본 연구는 2009년 1월부터 2012년 12월까지 국민건강보험공단 데이터베이스에서 10차 국제질병분류 개정판(the International Classification of Diseases [ICD] and related health problems-10)을 한국 의료 시스템에 맞게 변환한 5, 6, 7차 한국질병분류표(Korean Standard Classification of Diseases, KCD)상 E11-E14의 진단명을 가진 30세 이상의 성인 2,524,431명에 대한 건강보험공단에 등록된 진단이나 처치, 수술 코드 및 건강 검진 자료들을 대상으로 후향적 고찰 형식으로 시행되었다.

미세혈관 합병증의 정의

미세혈관 합병증 중 당뇨망막병증은 안과 의사에 의하여 시행한 안저검사로 비증식당뇨망막병증, 황반부종과 증식당뇨망막병증이 있는 경우로 진단할 수 있으며, 당뇨병성 신증은 미세알부민뇨, 단백뇨, 질소혈증을 포함하였다. 미세알부민뇨는 노 알부민 수치가 30-300 mg/day인 경우, 단백뇨는 노 스틱검사가 양성(++ 이상 또는 +가 2회 이상)이

Table 1. Baseline characteristics

Characteristic	Body mass index (kg/m ²)					p-value*
	<18.5	18.5-23	23-25	25-30	30 <	
Number	38,947	627,343	636,400	1,033,164	188,577	
Age (years)						<0.001
< 39	2,815 (7.23)	33,346 (5.32)	29,199 (4.59)	64,955 (6.29)	24,577 (13.03)	
40-65	18,374 (47.18)	376,203 (59.97)	408,113 (64.13)	681,733 (65.98)	124,040 (65.78)	
> 65	17,758 (45.6)	217,794 (34.72)	199,088 (31.28)	286,476 (27.73)	39,960 (21.19)	
Sex (male)	22,891 (58.77)	372,405 (59.36)	397,865 (62.52)	636,684 (61.62)	94,034 (49.87)	<0.001
Waist circumference (cm)	70.28 ± 6.38	78.19 ± 5.96	83.62 ± 5.42	89.3 ± 6.08	98.55 ± 7.43	<0.001
Current smoker (%)	13,584 (34.88)	179,449 (28.6)	164,390 (25.83)	254,663 (24.65)	44,096 (23.38)	<0.001
Heavy alcohol drinker (g/day)	3,098 (7.95)	50,075 (7.98)	53,645 (8.43)	968,64 (9.38)	16,774 (8.9)	<0.001
Regular exerciser	14,223 (36.52)	292,291 (46.59)	314,192 (49.37)	504,862 (48.87)	85,725 (45.46)	<0.001
Systolic BP (mmHg)	122.81 ± 17.24	126.19 ± 15.95	128.49 ± 15.36	130.55 ± 15.14	133.47 ± 15.54	<0.001
Diastolic BP (mmHg)	75.53 ± 10.71	77.06 ± 10.05	78.56 ± 9.87	80.22 ± 9.95	82.52 ± 10.4	<0.001
Fasting glucose (mg/dL)	148.49 ± 54.04	145.06 ± 46.53	143.5 ± 42.9	142.98 ± 40.96	144.59 ± 41.97	<0.001
Total cholesterol (mg/dL)	183.37 ± 40.35	192.27 ± 41.2	196.71 ± 41.79	199.57 ± 42.19	202.54 ± 42.5	<0.001
Lipid (mg/dL)	8,732 (22.42)	219,685 (35.02)	267,946 (42.1)	480,402 (46.5)	95,451 (50.62)	<0.001
GFR (mL/min)	88.92 ± 36.23	86.66 ± 35.01	85.27 ± 35.3	84.71 ± 35.11	86.07 ± 38.52	<0.001

Values are presented as mean ± standard deviation or number (%).

BP = blood pressure; GFR = glomerular filtration rate.

*Wilcoxon rank-sum test.

거나 24시간 소변에서 뇨 알부민 수치가 300 mg/day 이상, 또는 단백질 배설이 500 mg/day 이상인 경우로 정의할 수 있다. 질소혈증은 혈중 크레아틴 수치가 2.0 이상으로 정의할 수 있으며, 질소혈증과 단백뇨를 가지는 경우 모두를 현성 당뇨병성 신증으로 분류할 수 있다.

당뇨병의 정의

제2형 당뇨병의 KCD codes (E11-E14)을 가진 환자들 중 30세 이상을 대상으로 하였다.

당뇨망막병증의 정의

제2형 당뇨병 진단 코드와 함께 당뇨망막병증 KCD 코드 (H36.0, E10.31, E10.32, E11.31, E11.32, E12.31, E13.31, E13.32, E14.31, E14.32)를 같이 가지고 있는 환자를 대상으로 하였다.

실명 위험 당뇨망막병증의 정의

제2형 당뇨병 진단 코드와 당뇨망막병증 코드를 같이 가지고 있는 환자 중 레이저광응고술 처치 코드(S5160, S5161), 유리체절제술 수술 코드(S5121)를 가진 환자를 대상으로 하였다. 추가적인 망막 혈관 진단 KCD 코드(H34.8, H34.9, H35.00, H35.04, H35.05, H35.08)를 가진 환자는 대상에서 제외하였다.

말기 신부전 정의

제2형 당뇨병 진단 코드와 증식당뇨망막병증 코드를 가진 환자들 중 만성신부전증(N18-19)에 해당하는 환자 중 관련

처치상 투석과 관련된 의료(Z49), 신장투석기 의존(Z99.2), 신장이식 상태(Z94.0)에 해당하거나 특정 처치 코드가 혈액투석(V001) 및 복막투석(V003)을 시행 중인 환자 및 사구체여과율이 15 mL/min 미만인 환자를 대상으로 하였다.

본 연구는 대한 당뇨병 학회와 국민건강보험관리공단의 공동 연구(NHIS-2019-4-01)로 진행되었다. 심한 당뇨망막병증 및 말기 신부전 발생과 체질량지수 및 허리둘레와의 연관성을 분석하였다. 보험공단에서 실시하는 건강검진에서 수집된 환자들의 신장과 체중을 통하여 체질량지수를 산출하였으며, 직립 자세에서 제대 수준의 허리둘레를 줄자로 측정하여 허리 둘레를 산출하였다. 또한 위험인자 평

Figure 1. Relationship between 6-level waist circumference and incidence rate ratio (IRR) of proliferative diabetic retinopathy. Waist circumference (WC) over 100 cm in man and over 95 cm in woman show more risk in disease development of vision threatening diabetic retinopathy (multivariable cox regression analysis, $p < 0.05$).

Table 2. Multivariable Cox regression analysis for risk factors of development of vision threatening diabetic retinopathy

	PDR	Duration	Rate	Model 1 [*]	Model 2 [†]	Model 3 [‡]	Multivariate
BMI_5 Level							
<18.5	962	176,510.28	5.45011	1.146 (1.074, 1.224)	1.159 (1.085, 1.237)	1.187 (1.112, 1.267)	1.154 (1.08, 1.234)
18.5-23	14,912	3,110,939.1	4.79341	1 (ref.)	1 (ref.)	1 (ref.)	1 (ref.)
23-25	11,604	3,219,841.33	3.6039	0.754 (0.736, 0.772)	0.749 (0.731, 0.767)	0.791 (0.772, 0.81)	0.806 (0.785, 0.828)
25-30	14,140	5,232,782.59	2.7022	0.563 (0.55, 0.576)	0.558 (0.545, 0.571)	0.627 (0.612, 0.641)	0.634 (0.615, 0.654)
>30	1,886	939,129.41	2.00824	0.41 (0.391, 0.43)	0.406 (0.386, 0.426)	0.467 (0.445, 0.49)	0.454 (0.427, 0.483)
WC_6 Level							
<80/75	8,783	1,929,324.61	4.55237	1.376 (1.338, 1.416)	1.379 (1.34, 1.418)	1.358 (1.32, 1.397)	1.067 (1.033, 1.103)
85/80	9,940	2,639,699.54	3.76558	1.142 (1.111, 1.174)	1.144 (1.113, 1.176)	1.134 (1.104, 1.166)	1.004 (0.975, 1.033)
90/85	10,648	3,208,246.01	3.31895	1 (ref.)	1 (ref.)	1 (ref.)	1 (ref.)
95/90	7,548	2,502,579.11	3.01609	0.906 (0.88, 0.933)	0.905 (0.879, 0.932)	0.911 (0.884, 0.938)	1.019 (0.988, 1.051)
100/95	3,927	1,411,773.04	2.78161	0.828 (0.798, 0.859)	0.827 (0.797, 0.857)	0.827 (0.797, 0.857)	1.013 (0.974, 1.054)
>100/95	2,658	9,875,80.4	2.69143	0.796 (0.763, 0.83)	0.794 (0.76, 0.828)	0.772 (0.74, 0.806)	1.092 (1.038, 1.149)

Multivariate was adjusted for age, sex, smoke, drinker, exercise, income, insulin, drugs, medications, and BMI for WC vice versa.

PDR = proliferative diabetic retinopathy; BMI = body mass index; WC = waist circumference.

^{*}Model 1 was adjusted for age and sex; [†]Model 2 was adjusted for age, sex, smoke, drinker, exercise, income; [‡]Model 3 was adjusted for age, sex, smoke, drinker, exercise, income, insulin, drugs, medications.

가를 위하여 나이, 성별, 키, 몸무게, 허리둘레, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 흡연 여부, 음주량, 운동, 공복혈당, 당화혈색소, 총 콜레스테롤, 중성지방, HDL-콜레스테롤 및 LDL-콜레스테롤을 같이 분석하였다.

2018년 대한비만학회에서 발표한 비만진료지침에 따라 체질량지수 25 kg/m^2 이상 및 남자는 허리둘레 90 cm 이상, 여자는 허리둘레 85 cm 이상일 경우 비만으로 정의하였으며, 세계보건기구의 대사증후군 진단 기준에 포함되어 있는 체질량지수를 기준으로 삼아, 5개의 레벨로 18.5 kg/m^2 미만, $18.5\text{-}23 \text{ kg/m}^2$, $23\text{-}25 \text{ kg/m}^2$, $25\text{-}30 \text{ kg/m}^2$, 그리고 30 kg/m^2 초과로 체질량지수를 나누어 분석하였다.¹² 허리둘레는 6개의 레벨로 남자는 80 cm 미만, 85 cm , 90 cm , 95 cm , 100 cm , 100 cm 초과로 나누었고 여자는 75 cm 미만, 80 cm , 85 cm , 90 cm , 95 cm , 95 cm 초과로 나누었다.¹³ 통계분석은 다변량 콕스 회귀분석을 사용하여 종속변수에 해당하는 실명 위험 당뇨병망막병증과 말기 신부전의 발생 위험인자를 분석하였다. Statistical Analysis System software version 9.3 (SAS Inc, Cary, NC, USA)을 이용하였으며, 종속변수와 독립변수 사이의 단변량 분석을 실시하였고, 단변량 분석 결과, 유의한 값을 성별, 나이, 흡연 여부, 음주량, 적정운동 여부, 수입, 인슐린, 약 복용 인자를 보정하였고, 마지막으로 5레벨의 체질량지수와 6레벨의 허리둘레를 보정하였다. p 값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다. 본 연구는 헬싱키선언에 입각한 본원의 연구윤리심의위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인을 받아(승인 번호: 2018-12-022) 진행되었다.

결 과

체질량지수별로 18.5 kg/m^2 미만 38,947명(남:여=58:42), 18.5 이상 23.0 kg/m^2 미만 627,343명(남:여=59:41), 23.0 이상 25.0 kg/m^2 미만 636,400명(남:여=62:38), 25.0 이상 30.0 kg/m^2 이하 1,033,164명(남:여=61:39), 30 kg/m^2 초과 188,577명(남:여=49:51)이 포함되었으며, 체질량지수가 증가함에 따라 허리둘레가 같이 증가함을 알 수 있었다. 연령별 유병률을 체질량지수별로 분류하였을 때 39세 이하에서 체질량지수 18.5 kg/m^2 미만 2,815명, 18.5 이상 23.0 kg/m^2 미만 33,346명, 23.0 이상 25.0 kg/m^2 미만 29,199명, 25.0 이상 30.0 kg/m^2 이하 64,955명, 30 kg/m^2 초과 24,577명이

Figure 2. Relationship between 6-level waist circumference (WC) and incidence rate ratio (IRR) of end stage renal disease. The greater the waist circumference, the greater of risk of disease development of end-stage retinal disease (multivariable cox regression analysis, $p < 0.05$).

Table 3. Multivariable Cox regression analysis for risk factors of development of ESRD

	ESRD	Duration	Rate	Model 1 [*]	Model 2 [†]	Model 3 [‡]	Multivariate
BMI_5 Level							
<18.5	357	178,555.48	1.99938	1.358 (1.219, 1.514)	1.315 (1.18, 1.465)	1.348 (1.21, 1.502)	1.324 (1.185, 1.48)
18.5-23	4,193	3,144,719.99	1.33335	1 (ref.)	1 (ref.)	1 (ref.)	1 (ref.)
23-25	3,250	3,246,115.98	1.0012	0.771 (0.737, 0.808)	0.78 (0.745, 0.816)	0.821 (0.784, 0.859)	0.796 (0.756, 0.837)
25-30	4,628	5,262,559.54	0.87942	0.728 (0.698, 0.76)	0.737 (0.707, 0.769)	0.816 (0.782, 0.851)	0.687 (0.649, 0.728)
>30	841	942,566.1	0.89225	0.921 (0.854, 0.992)	0.92 (0.854, 0.992)	1.049 (0.974, 1.131)	0.688 (0.623, 0.76)
WC_6 Level							
<80/75	2,272	1,949,136.04	1.16564	1.371 (1.298, 1.448)	1.348 (1.276, 1.424)	1.304 (1.235, 1.378)	1.045 (0.981, 1.114)
85/80	2,563	2,662,066.72	0.96279	1.077 (1.021, 1.135)	1.073 (1.018, 1.131)	1.061 (1.006, 1.118)	0.959 (0.908, 1.013)
90/85	2,968	3,232,136.84	0.91828	1 (ref.)	1 (ref.)	1 (ref.)	1 (ref.)
95/90	2,531	2,518,883.91	1.00481	1.067 (1.012, 1.125)	1.065 (1.01, 1.123)	1.065 (1.01, 1.123)	1.156 (1.094, 1.221)
100/95	1,590	1,419,883.15	1.11981	1.203 (1.131, 1.278)	1.197 (1.126, 1.272)	1.186 (1.116, 1.261)	1.347 (1.261, 1.439)
>100/95	1,345	992,410.43	1.35529	1.549 (1.452, 1.652)	1.524 (1.429, 1.626)	1.467 (1.375, 1.566)	1.7 (1.571, 1.84)

Multivariate was adjusted for age, sex, smoke, drinker, exercise, income, insulin, drugs, medications, and BMI for WC vice versa.

ESRD = end-stage retinal disease; BMI = body mass index; WC = waist circumference.

^{*}Model 1 was adjusted for age and sex; [†]Model 2 was adjusted for age, sex, smoke, drinker, exercise, income; [‡]Model 3 was adjusted for age, sex, smoke, drinker, exercise, income, insulin, drugs, and medications.

었으며, 40세 이상 65세 이하에서 체질량지수 18.5 kg/m² 미만 18,374명, 18.5 이상 23.0 kg/m² 미만 376,203명, 23.0 이상 25.0 kg/m² 미만 408,113명, 25.0 이상 30.0 kg/m² 이하 681,733명, 30 kg/m² 초과 124,040명이었고, 65세 초과에서 체질량지수 18.5 kg/m² 미만 17,758명, 18.5 이상 23.0 kg/m² 미만 217,794명, 23.0 이상 25.0 kg/m² 미만 199,088명, 25.0 이상 30.0 kg/m² 미만 286,476명, 30 kg/m² 초과 39,960명이었다. 체질량지수와 연령, 성별, 허리둘레, 흡연 행태, 음주량, 규칙적인 운동 여부, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 식전 혈당, 총 콜레스테롤, 지질 및 사구체여과율이 체질량지수와 통계학적 유의성이 있음을 확인할 수 있었다($p < 0.001$, Table 1).

성별, 나이, 흡연 여부, 음주량, 적정운동 여부, 수입, 인슐린, 약 복용 인자를 보정한 다변량 콕스 회귀분석을 사용하여 실명 위험 당뇨병망막병증과 체질량지수, 실명 위험 당뇨병망막병증과 허리둘레의 상관관계를 분석한 결과, 성별과 나이를 보정한 모델1, 모델1에 추가적으로 흡연 여부, 음주량, 적정운동 여부 및 수입을 보정한 모델2, 모델2에 추가적으로 인슐린 제제 사용 및 약 복용 인자를 보정한 모델3 모두에서 실명 위험 당뇨병망막병증과는 역전형 관계를 보였지만, 5단계로 나뉘어진 체질량지수 그룹과 6단계로 나뉘어진 허리둘레 그룹을 서로 보정하여 나온 다변량 분석 결과상 체질량지수에 비하여 허리둘레 남자 100 cm, 여자 95 cm 초과하는 군에서 실명 위험 당뇨병망막병증의 발생 위험이 증가함을 확인할 수 있었다(incidence rate ratio [IRR]=1.092, 95% confidence interval [CI], 1.038-1.149; Table 2, Fig. 1).

같은 방식으로 다변량 콕스 회귀분석을 사용하여 말기 신부전과 체질량지수, 말기 신부전과 허리둘레의 상관관계를 분석한 결과, 체질량지수에 비하여 허리둘레 남자 90 cm, 여자 85 cm군에 비하여 허리둘레가 증가함에 따라 말기 신부전의 발생 위험이 증가함을 확인할 수 있었다(IRR=1.156/1.347/1.7; 95% CI, 1.094-1.221/1.261-1.439/1.571-1.84; Table 3, Fig. 2).

또한 위험인자를 보정한 다변량 콕스 회귀분석을 사용하여 말기 신부전과 실명 위험 당뇨병망막병증 모두 포함하는 미세혈관병증의 발생 위험을 분석한 결과, 체질량지수 18.5 이상 23.0 kg/m² 미만군에 비하여 체질량지수가 23 kg/m²를 초과하는 세 군에서 심한 당뇨병망막병증과 말기 신부전

Figure 3. Relationship between 6-level waist circumference (WC) and incidence rate ratio (IRR) of microvascular complication. The greater the waist circumference, the greater the risk of microvascular complication (J shaped-graph).

Table 4. Multivariable Cox regression analysis for risk factors of development of vision threatening diabetic retinopathy & ESRD combination

	Combination	Duration	Rate	Model 1*	Model 2†	Model 3‡	Multivariate
BMI_5 Level							
<18.5	1,231	176,091.92	6.99067	1.176 (1.11, 1.246)	1.18 (1.114, 1.25)	1.215 (1.147, 1.288)	1.183 (1.115, 1.255)
18.5-23	18,213	3,105,321.35	5.86509	1 (ref.)	1 (ref.)	1 (ref.)	1 (ref.)
23-25	14,280	3,215,349.67	4.4412	0.761 (0.744, 0.777)	0.758 (0.741, 0.775)	0.799 (0.782, 0.817)	0.807 (0.788, 0.827)
25-30	18,091	5,225,979.61	3.46174	0.601 (0.589, 0.613)	0.597 (0.585, 0.609)	0.668 (0.654, 0.682)	0.649 (0.632, 0.668)
>30	2,628	937,837.68	2.80219	0.504 (0.484, 0.525)	0.499 (0.479, 0.52)	0.573 (0.549, 0.597)	0.503 (0.477, 0.53)
WC_6 Level							
<80/75	10,457	1,926,364.98	5.42836	1.366 (1.332, 1.402)	1.366 (1.331, 1.401)	1.342 (1.308, 1.377)	1.065 (1.034, 1.097)
85/80	11,971	2,636,139.24	4.54111	1.126 (1.098, 1.154)	1.127 (1.099, 1.155)	1.117 (1.09, 1.145)	0.995 (0.97, 1.021)
90/85	13,116	3,204,038.54	4.09358	1 (ref.)	1 (ref.)	1 (ref.)	1 (ref.)
95/90	9,726	2,499,020.27	3.89193	0.942 (0.918, 0.967)	0.941 (0.916, 0.966)	0.946 (0.921, 0.971)	1.049 (1.021, 1.078)
100/95	5,324	1,409,495.01	3.77724	0.909 (0.88, 0.938)	0.906 (0.878, 0.936)	0.905 (0.876, 0.934)	1.087 (1.05, 1.125)
>100/95	3,849	985,522.2	3.90554	0.949 (0.916, 0.984)	0.944 (0.911, 0.979)	0.918 (0.885, 0.951)	1.234 (1.182, 1.289)

Multivariate was adjusted for age, sex, smoke, drinker, exercise, income, insulin, drugs, medications, and BMI for WC vice versa.

ESRD = end-stage retinal disease; BMI = body mass index; WC = waist circumference.

*Model 1 was adjusted for age and sex; †Model 2 was adjusted for age, sex, smoke, drinker, exercise, income; ‡Model 3 was adjusted for age, sex, smoke, drinker, exercise, income, insulin, drugs, and medications.

을 포함하는 미세혈관합병증의 발생 위험이 오히려 감소하는 역선형관계를 확인할 수 있었다($IRR=0.807/0.649/0.503$; 95% CI, 0.788-0.827/0.632-0.668/0.477-0.53; Table 4, Fig. 3). 이에 반하여 허리둘레 남자 90 cm, 여자 85 cm군에 비하여 허리둘레가 증가함에 따라 미세혈관합병증의 발생 위험이 증가함(J shape)을 확인할 수 있었다($IRR=1.049/1.087/1.234$; 95% CI, 1.021-1.078/1.05-1.125/1.182-1.289; Table 4, Fig. 3).

고 찰

당뇨병 유병률의 기하급수적인 증가를 보이는 아시아 국가들은 당뇨병으로 발생하는 미세합병증을 국가 공중 보건 문제로 삼고 있다. 또한 동아시아 인구의 급속한 당뇨병 유병률 증가 때문에, 최근 동아시아인의 당뇨병합병증에 관한 지속적인 연구들이 있었다.^{14,15} 한국은 2030년까지 OECD 국가 중 당뇨병의 유병률이 가장 높을 것으로 전망되지만, 이에 다른 동아시아국가에 비하여 그 연구가 미진해왔다.¹⁶ 싱가포르 말레이시아 아이 스터디는 전체 당뇨병합병증의 유병률 35.0%로 보고하였으며,¹⁵ 베이징 아이 스터디에서 당뇨병 진단 대상자 중 86명(37.1%)에서 당뇨병합병증이 관찰되었고, 이 중 12명(5.2%) 환자에서는 실명 위험 당뇨병합병증이 관찰되었다고 보고하였다.¹⁴ 2012년 Park et al¹⁷이 발표한 연구에 따르면, 전체 당뇨병합병증의 유병률은 19.0%로 보고되었으며, 이 중 4.7%에서 실명 위험 당뇨병합병증이 발견되었다. 2015년 Rooney et al¹⁸이 발표한 연구에서 보편적인 비만의 정도를 측정하는 지표인 체질량지수와는 대조적으로, 복부비만을 평가하는 데에 허리 엉덩이 비율의 사용을 권고하였는데, 체질량지수와 허리 엉덩이 비율을 기반으로 비만 인구에서 당뇨병합병증의 위험을 평가하였을 때, 복부비만군에서는 당뇨병합병증의 위험이 증가하였지만 일반 비만군에서는 그렇지 않은 것으로 나타났다. 본 연구에서는 이전 연구에서 제시한 복부비만 환자에서 당뇨병합병증의 발생 위험을 조기에 선별할 수 있는 평가 지표로 기존에 사용되어 온 체질량지수와 허리둘레를 이용하여 실명 위험 당뇨병합병증과 말기 신부전을 포함하는 미세혈관합병증의 발생의 연관관계를 알아보고자 하였다.

대한민국 인구의 97%는 의무건강보험에 가입되어 있으며, 병원을 이용하는 환자의 모든 청구는 진단, 처방기록, 직접의료비 등에 관한 자료를 통하여 국민건강보험공단에서 검토된다. 따라서 국민건강보험공단 데이터베이스는 한국 전체 인구를 포괄하며, 대한민국에서 제기된 모든 의료 청구에 대한 정보를 수록하고 있다. 본 연구는 이러한 한국 전체 인구를 포괄하는 국민건강보험공단의 코호트 데이터

베이스를 이용하여 연구를 진행하였다. 다변량 콕스 회귀 분석을 이용하여 분석한 결과, 30세 이상의 제2형 당뇨병 환자의 체질량지수와 연령, 성별, 허리둘레, 흡연 행태, 음주량, 규칙적인 운동 여부, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 식전 혈당, 총 콜레스테롤, 지질 및 사구체여과율이 통계적인 유의성이 있음을 확인할 수 있었으며, 각각의 인자들은 보정한 모델1, 2, 3에서는 체질량지수와 허리둘레 모두 미세혈관합병증과 역선형 관계를 보였다. 하지만, 5단계로 구분된 체질량지수와 6단계로 구분된 허리둘레를 서로 보정하였을 시, 체질량지수는 기존과 같이 역방향 관계를 보이니, 허리둘레에서는 미세혈관합병증의 발생 위험이 증가함(J shape)의 형태를 보였다. 추후 체질량지수와 미세혈관합병증의 역선형 관계의 원인을 찾기 위한 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료되며, 이러한 결과로 현재 비만 지표로 전통적으로 사용되는 체질량지수에 대한 재고와 더불어 비만 지표에 있어서 허리둘레의 임상적 유용성을 확인하는 기초 역학 자료라는 데에 본 연구의 의의가 있겠다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째, 이 연구 결과는 당뇨병 학회와 국민건강보험공단의 협력 연구가 종료된 후 기존 분석 결과를 바탕으로 하였기에 추가 분석을 위한 원본 데이터 접근이 불가능하여, 당뇨병합병증 단독의 분석 결과는 취득할 수 없었다. 이에 당뇨병합병증 단독이나 추가 연구를 위하여서는 학회 차원의 협력 연구가 추가 분석에 필요할 것으로 사료된다. 둘째, 본 연구는 국민건강보험공단의 코호트 데이터베이스를 제2형 당뇨병 진단 코드와 당뇨병합병증 KCD 코드(H36.0, E10.31, E10.32, E11.31, E11.32, E12.31, E13.31, E13.32, E14.31, E14.32)를 가진 환자만을 대상으로 선정하여 분석하였기에 대상 환자군 선정의 정확도가 감소할 수 있을 것으로 사료되며, 추후 시행되는 추가적인 연구에서는 당뇨 진단 코드 이외에 보다 구체적인 선정 기준을 선정하여 대상군 선정의 정확도 상승이 필요할 것으로 생각된다. 셋째, 범망막광응고술 혹은 안내광응고술, 유리체절제술 및 유리체내 주입술을 시행 받은 심한 당뇨병합병증 환자와 투석을 시행 받거나 사구체여과율 15 mL/min 미만인 말기 신부전 환자들만을 대상으로 하여 초기 단계의 만성 합병증에 체질량지수와 허리둘레가 미치는 영향에 대한 분석이 불가하였음을 들 수 있겠다. 넷째, 국민건강보험공단 데이터베이스상에 현재 비보험으로 시행되고 있는 유리체내 아바스틴, 아일리아 및 루센티스 주입술에 대한 조사가 불가능하여 심한 당뇨병합병증으로 치료받고 있는 환자들의 수가 적게 조사되었을 가능성으로 인한 오차가 발생할 수 있다. 결론적으로, 본 연구는 제2형 당뇨병환자에서 허리둘레가 클수록 미세혈관합병증의 발생 위험도가 증가하는 통계적으로 유의한 연관성을

확인할 수 있었으며, 현재 제2형 당뇨병 환자에서 비만 척도로 사용되는 체질량지수 외에 허리둘레를 추가적인 비만의 척도로 함께 사용하는 것에 대한 적극적인 고려가 필요할 것으로 사료된다.

REFERENCES

- 1) American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014;37 Suppl 1:S81-90.
- 2) Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87:4-14.
- 3) Støvring H, Andersen M, Beck-Nielsen H, et al. Rising prevalence of diabetes: evidence from a Danish pharmacoepidemiological database. *Lancet* 2003;362:537-8.
- 4) Thomas RJ, Palumbo PJ, Melton LJ 3rd, et al. Trends in the mortality burden associated with diabetes mellitus: a population-based study in Rochester, Minn, 1970-1994. *Arch Intern Med* 2003;163:445-51.
- 5) Zimmet P, Alberti K, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001;414:782-7.
- 6) Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-53.
- 7) Korean Diabetes Association. Diabetes fact sheet in Korea 2013. [Internet]. Seoul (KR): Korea Diabetes Association, c2013 [cited 2013 Aug 7]. Available from: https://www.diabetes.or.kr/bbs/index.html?sub_menu=&code=e_resource&category=1&gubun=&page=1&number=84&mode=view&order=&sort=&keyfield=&key=
- 8) Criqui M, Klauber M, Barrett CE, et al. Adjustment for obesity in studies of cardiovascular disease. *Am J Epidemiol* 1982;116:685-91.
- 9) Luczyński W, Szypowska A, Bossowski A, et al. Overweight, obesity and metabolic syndrome in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 2010;16:83-8.
- 10) Lee H, Kwon H, Park Y, et al. Waist circumference as a risk factor for metabolic syndrome in Korean adult; evaluation from 5 different criteria of metabolic syndrome. *Diabetes Metab J* 2005;29:48-56.
- 11) Oh SW. Obesity and metabolic syndrome in Korea. *Diabetes Metab J* 2011;35:561-6.
- 12) Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-53.
- 13) Lee SY. Updates in treating obesity: focusing on the obesity treatment guidelines of the Korean Society for the Study of Obesity. *J Kor Soc Health-Syst Pharm* 2017;34:267-74.
- 14) Xie X, Xu L, Jonas J, Wang Y. Prevalence of diabetic retinopathy among subjects with known diabetes in China: the Beijing Eye Study. *Eur J Ophthalmol* 2009;19:91-9.
- 15) Wong TY, Cheung N, Tay WT, et al. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy: the Singapore Malay Eye Study. *Ophthalmology* 2008;115:1869-75.
- 16) Park IB, Baik SH. Epidemiologic characteristics of diabetes mellitus in Korea: current status of diabetic patients using Korean Health Insurance Database. *Korean Diabetes J* 2009;33:357-62.
- 17) Park CY, Park SE, Bae JC, et al. Prevalence of and risk factors for diabetic retinopathy in Koreans with type II diabetes: baseline characteristics of Seoul Metropolitan City-Diabetes Prevention Program (SMC-DPP) participants. *Br J Ophthalmol* 2012;96:151-5.
- 18) Rooney D, Lye WK, Tan G, et al. Body mass index and retinopathy in Asian populations with diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2015;52:73-80.

= 국문초록 =

제2형 당뇨병 환자에서 비만과 미세혈관 합병증 발생의 연관성: KNHIS 2009-2012

목적: 한국인 제2형 당뇨병환자에서 비만이 대표적인 만성 미세혈관 합병증인 심한 당뇨망막병증과 만성 신부전의 발생 위험인자인지 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 국민건강보험공단 데이터베이스를 활용하여 2009년 1월부터 2012년 12월까지 전체 건강검진 수검자 중 제2형 당뇨병을 진단받은 30세 이상 성인 2,524,431명에 대하여 후향적 공단 자료 분석을 시행하여 제2형 당뇨병 환자에서 실명 위험 당뇨망막병증 및 말기 신부전의 발생과 비만과 연관된 인자들 중 체질량지수와 허리둘레의 연관성을 분석하였다.

결과: 다변량 콕스 회귀분석을 사용하여 분석한 결과, 실명 위험 당뇨망막병증(vision threatening diabetic retinopathy)과 말기 신부전을 포함하는 미세혈관합병증의 발생 위험인자를 고려하였을 때, 체질량지수와 미세혈관합병증은 역전형 관계를 보이지만, 허리둘레가 클수록 미세혈관합병증의 발생 위험도가 증가하는 통계적으로 유의미한 연관성을 보였다(incidence rate ratio, 1.049/1.087/1.234; 95% confidence interval, 1.021-1.078/1.05-1.125/1.182-1.289).

결론: 제2형 당뇨병 환자에서 허리둘레가 클수록 미세혈관 합병증 발생 위험도가 증가되는 연관성을 확인할 수 있었다. 제2형 당뇨병 환자에서 만성 미세혈관 합병증 발생 위험 평가를 위하여 현재 비만 척도로 사용 중인 체질량지수와 더불어 허리 둘레가 함께 사용되어야 할 것으로 사료된다.

〈대한안과학회지 2021;62(4):516-523〉

이정민 / Jungmin Lee

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 안과학교실
Department of Ophthalmology,
Kangbuk Samsung Hospital,
Sungkyunkwan University School of Medicine