

노인 당뇨병 환자의 심혈관질환 위험인자 관리

유성훈

한양대학교 의과대학 내과학교실

Management of Cardiovascular Risk Factors in Elderly Diabetes Mellitus Patients

Sung Hoon Yu

Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Abstract

Tight control of dyslipidemia and hypertension in elderly diabetic patients aged 65 years or older are considered to be very important for the secondary prevention of cardiovascular disease and control of severe diseases associated with macrovascular complications. In addition, in elderly diabetes with risk factors for cardiovascular disease, it is important to control all of the accompanying risk factors together to accomplish the primary prevention of cardiovascular disease. In elderly diabetic patients, thorough control of blood glucose level by itself prevents macrovascular complications. However, it is recommended to perform tight blood glucose control along with other risk factors in consideration of the function and life of the patient. In particular, insulin resistance progresses before the onset of diabetes mellitus and other risk factors for cardiovascular disease. It is important to suppress and prevent the progression of macrovascular complications.

Keywords: Aged, Cardiovascular disease, Diabetes mellitus

서론

우리나라의 65세 이상 노인 인구는 2000년을 기점으로 전

체 인구의 7%를 넘어 고령사회에 진입하였고, 2017년에는 14%를 기록하여 고령사회에 진입하였다. 국내 노인 인구는 상당히 빠르게 증가하고 있으며, 2030년에 노인 인구

Corresponding author: Sung Hoon Yu

Department of Internal Medicine, Hanyang University Guri Hospital, Hanyang University College of Medicine, 153 Gyeongchun-ro, Guri 11923, Korea, E-mail: physicianyu@gmail.com

Received: Nov. 24, 2019; Accepted: Nov. 27, 2019

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2019 Korean Diabetes Association

가 전체 인구의 24.3%가 될 것으로 예상하고 있다[1]. 2018년 당뇨병학회 fact sheet에 따르면 2016년 기준으로, 제2형 당뇨병 환자는 우리 나라 30세 이상 성인 인구의 14.4%로 추정되며, 65세 이상 노인에서는 29.8%로 추정된다[2]. 미국의 경우 전체 당뇨병 환자의 40%가 65세 이상의 노인당뇨병 환자인데, 65세 이상 노인의 25%가 당뇨병 환자이며, 50%가 전당뇨병 단계이므로 75%의 노인은 당뇨병에 노출되어 있다[3,4]. 당뇨병 환자의 가장 많은 사망원인은 심혈관계 합병증으로 당뇨병 환자의 사망 중 50%가 심혈관질환에 의한다는 보고도 있다[5,6]. 따라서 효과적인 심혈관질환의 예방 및 치료가 당뇨병 환자의 사망률을 좌우한다고 할 수 있다.

당뇨병과 대혈관합병증

당뇨병 환자의 주요 사망원인인 대혈관합병증은 허혈성 심장질환, 뇌혈관질환이다. 특히 허혈성심장질환은 노인 당뇨병 환자 사망원인의 32~50%를 차지하며, 허혈성심장질환으로 사망하는 사람들의 약 75%가 노인당뇨병 환자이다 [5,6].

Cardiovascular Health Study (CHS) 연구에서 5,888명의 노인 가운데 19%가 당뇨병을 가지고 있었으며 노인 당뇨병 환자 중 대혈관합병증은 79%에서 발견되었다. 이는 5명의 노인 당뇨병 환자 중 4명이 이미 다양한 정도의 대혈관합병증(관상동맥질환 50%, 뇌혈관질환 30%, 말초동맥질환 15~20%)을 가지고 있다는 결과이다[7]. 당뇨병은 허혈성심장질환의 가장 중요한 위험인자이고, 심근경색증(myocardial infarction)을 경험하더라도 비당뇨병 환자에 비해 당뇨병 환자에서 더 높은 사망률을 보인다. 이는 연령의 증가로 인해 혈관이 노화된 상태에서 고혈당으로 인한 혈관 자체의 손상, 당뇨병과 동반된 고혈압, 이상지질혈증, 인슐린저항성 등의 심혈관질환 위험인자들의 동반으로 인해 질환의 중증도가 높아진 것으로 보인다. 특히 당뇨병 환자의 경우 허혈성심장질환에 의한 흉통 등이 비특이적으로 나타나는 경우가 많고, 심지어 관상동맥질환이 상당한

단계로 진행될 때까지 무증상인 경우도 많아 증상에 의존하여 진단을 내리거나 검사를 하게 되면 이미 늦게 되는 경우가 많다[6]. 따라서 노인 당뇨병 환자에서도 젊은 당뇨병 환자와 같이 저혈당을 피하는 범위에서의 적극적인 혈당 조절 및 이상지질혈증, 고혈압을 비롯한 위험인자들을 지속적으로 확인하고, 조기 선별검사를 시행하여 결과에 따라 적극적으로 약물 치료를 하는 것이 고려되어야 한다.

최근에 진행된 EMPA-REG OUTCOME 연구, CANVAS 연구 등 sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) 억제제의 심혈관 합병증에 대한 연구를 보면 혈당의 조절보다는 약제의 선택이 심혈관계 질환의 예방 및 악화에 영향을 줄 수 있을 것이라는 기대를 해 볼 수 있겠으며, 최근 발표된 진료지침에서 심혈관질환이 동반된 경우 우선적으로 사용할 것을 권고하고 있다[8-10].

대혈관합병증 선별검사

노인 당뇨병 환자에서는 관상동맥질환이 진행하여도 무증상인 경우가 흔하다. 따라서 적절한 선별검사를 시행하여 무증상의 심혈관질환을 진단하는 것은 심혈관질환의 이완율과 사망률을 낮추고, 침습적인 시술이 필요한 환자를 조기에 발견할 수 있다는 이점이 있다.

1. 심장스트레스 검사

노인 당뇨병 환자에서 심전도 상 허혈이 의심되는 소견이 있거나, 타 부위의 대혈관합병증이 있는 경우, 명백한 증상과 이상소견은 없으나 이상지질혈증, 고혈압, 흡연 등의 위험인자를 동반하고 있는 경우, 혈당 조절이 매우 불량한 경우 등에서는 적극적인 선별검사를 고려해야 한다. 그러나 전반적인 신체 기능이 좋지 않고, 여명에 대한 기대가 매우 낮은 경우 이러한 적극적인 선별검사는 권고하지 않는다. 다중 채널을 이용한 관상동맥단층촬영(multi-detector coronary angiography) 및 심장 자기공명영상은 많은 병원에 도입되어 있어 스트레스 심장스캔과 더불어 좋은 해부학

적인 영상을 제공하고 있으나, 아직까지 조영제 및 방사능 노출, 고가의 비용 등의 이유로 선별검사로서의 실용성에는 논란이 있는 상황이다. 또한 경동맥초음파를 이용하여 경동맥내중막 두께를 측정하는 것도 비침습적인 방법으로 많은 병원에서 시행되고 있으나 아직까지 선별검사로서의 권고안은 없는 실정이다.

대한당뇨병학회 2019년 진료지침에 따르면 전형적이거나 비전형적인 심장 증상(주로 흉통)이 있는 경우, 휴식 시 심전도에서 비정상 소견을 보이는 경우에 심장스트레스 검사를 시행한다고 되어 있으나, 증상이 없는 당뇨병 환자에서 심장스트레스 검사가 필요한지에 대해서는 아직 논란의 여지가 있어서 현재로서는 권고되지 않고 있다[11,12].

대혈관합병증의 치료

1. 철저한 혈당 조절

당뇨병 환자에서 고혈당과 심혈관계질환의 관계는 여러 연구에서 밝혀진 바 있다. 최근 국내에서 급성심근경색 이후 10,455명을 추적 관찰한 전향적 연구에서 당뇨병 환자는 비당뇨병 및 새로이 진단된 당뇨병 환자에 비해서, 주요 심장사건(major adverse cardiac events, MACE)은 20% (hazard ratio [HR], 1.20; 95% confidence interval [CI], 1.06-1.35), 심장관련 사망 26% (HR, 1.26; 95% CI, 1.01-1.57), 심부전은 58% (HR, 1.58; 95% CI, 1.20-2.08) 높게 나타났다[13].

제2형 당뇨병 환자에서 철저한 혈당 조절이 심혈관 질환의 예방에 도움이 되는지 조사했던 일련의 연구를 살펴보면, 10,251명 중 35%에서 대혈관합병증을 갖고 있던 당뇨병 환자를 대상으로 진행한 Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Trial 연구 결과와 평균연령 66세의 11,140명을 대상으로 한 Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) 연구, 1,791명의 재향군인을 대상으로 한

Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) 연구 결과에서, 철저한 혈당 조절만으로는 심혈관질환으로 인한 사망을 줄일 수 없었다[14-16]. 단, 당뇨병을 진단 받은 지 비교적 초기 단계로 혈당 조절이 양호한 군에서는 철저한 혈당 조절이 향후 심혈관질환의 이환을 줄일 수 있는 것으로 생각된다. United Kingdom Prospective Study (UKPDS)의 10년 추적 연구에서는, 당뇨병 발생 초기의 철저한 혈당 조절이 연구가 종료된 후 혈당 조절에 대한 차이가 사라지더라도 대혈관합병증 및 사망률을 낮출 수 있었을 것으로 보고 있다[17]. 따라서 당뇨병이 발병하면 저혈당은 피하되 정상 수치에 가까운 철저한 혈당 조절을 하는 것이 수십 년 후의 심혈관질환 발생을 낮출 수 있다고 생각된다. 하지만 노인 당뇨병 환자에서 저혈당의 발생이 사망률을 높일 뿐 아니라, 젊은 당뇨병 환자에 비해 저혈당에 대한 대처 능력을 떨어뜨리는 것을 고려할때 철저한 혈당 조절의 목표를 젊은 환자들과는 다르게 설정하는 것이 필요하다. 기능장애가 없는 비교적 건강한 노인 당뇨병 환자에서 혈당 조절의 목표는 당화혈색소 7.5% 이하가 적절할 수 있다. 반면에 노쇠하거나 기대여명이 5년 이하인 경우 혹은 엄격한 혈당 조절이 오히려 해가 될 것으로 추정되는 환자에서는 덜 엄격한 8.0~8.5% 이하가 제시될 수 있겠다.

2. 약물요법

1) 혈압 조절

노화가 진행되면 혈관벽의 탄성이 떨어지면서 혈관 신축성이 저하된다. 따라서 맥압 전달속도가 증가하고 고립성 수축기고혈압이 흔하게 나타나게 된다. Framingham Heart Study를 비롯한 이후의 연구들에서 수축기혈압을 160 mm Hg 이하로 낮추는 것이 허혈성뇌졸중 및 심근경색증, 심혈관질환의 이환율 및 사망률을 모두 20~30% 이상 낮추는 것으로 밝혀졌으며, 특히 Systolic Hypertension in Elderly Prevention (SHEP) 연구의 노인 당뇨병 환자를 대상으로 시행한 sub-group 분석에서는 위에 언급한 여러 질환들의 발생을 50~70% 이상 감소시킨다고 보고하였다

[18,19]. 따라서 노인 당뇨병 환자에서 고혈압은 반드시 적극적으로 관리해야 하는 것으로 생각된다. 미국당뇨병학회에서는 건강하고 다른 만성질환이 없는 노인 당뇨병 환자에게 혈압 조절 목표는 수축기혈압 140 mm Hg, 이완기혈압 90 mm Hg 미만으로 하고, 심부전 3, 4기 이상, 산소가 필요한 만성호흡기 질환, 투석 환자, 전이성 암 환자 등 쇠약하고 여명이 얼마 남지 않은 환자에서는 150/90 mm Hg 이하로 권고하고 있다. 대한당뇨병학회는 목표혈압을 140/85 mm Hg 이하로 젊은 당뇨병 환자와 같은 목표치를 제시하고 있으며, 환자의 건강상태에 따라서 개별화 하되 수축기혈압이 120 mm Hg 이하로 떨어지지 않도록 권고하고 있다 [2,20,21].

당뇨병 환자에서 고혈압의 치료 약물은 여러 학회들에서 권고한 바와 같이 심혈관질환에 의한 사망률을 낮출 수 있는 엔지오텐신전환효소억제제나 엔지오텐신수용체차단제를 일차 치료제로 하고, 환자의 혈압 조절 정도와 심근경색증 등 동반질환 여부에 따라 이뇨제, 칼슘채널차단제, 베타차단제 등을 병용하여 치료하는 병합요법을 권고한다[20].

2) 이상지질혈증 치료

과거 노인 당뇨병 환자 및 노인에서의 적극적인 이상지질혈증 치료는 심혈관질환의 발생률 및 사망률과 전체 사망률을 줄이지 못한다는 연구 결과들이 있었다. 그러나 최근 가이드라인에서는 적극적인 이상지질혈증치료를 권고하고 있는데, Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk 연구와 같이 전향적으로 진행한 70세 이상의 고지질혈증 노인들을 대상으로 시행한 연구에서 statin을 투여한 군에서 투여하지 않은 군에 비해 관상동맥질환이 15% 이상 낮게 발생하였으며, 메타분석에서도 총콜레스테롤을 1 mmol/L (38.7 mg/dL) 낮추면 80~89세 환자군에서 심혈관질환을 15% 낮출 수 있었다고 보고하였다[22,23]. 또 다른 pravastatin 및 atorvastatin을 이용한 연구 결과에서도 젊은 환자군과 비교하여 노인 환자군에서 심근경색증, 불안정협심증, 뇌졸중 등의 질환 위험도가 높았고, 노인 환자도 statin을 사용한 군에서 사망률, 심근경색증 또는 뇌졸중 발

생을 각각 20~40% 이상 낮추는 결과들을 보였다[23]. 이러한 여러 전향적 연구들에 근거하여 노인 당뇨병 환자에서도 대혈관 합병증으로 인한 사망 및 질환을 예방하기 위하여 젊은 당뇨병 환자와 동등한 목표로 적극적인 이상지질혈증 관리를 해야 할 것으로 생각된다. 특히 당뇨병을 가진 환자는 혈관의 노화와 고혈압, 이상지질혈증 등 심혈관질환 위험인자의 동반, 당뇨병 자체로 인한 혈관의 손상으로 당뇨병이 없는 노인 환자에 비해 심혈관질환으로 인한 사망 및 질환의 심각도가 높기 때문에 혈당 조절뿐 아니라 고혈압, 이상지질혈증, 신질환, 생활습관개선 등 종합적인 치료적 접근이 매우 중요하다.

3) 항혈소판제제

대한당뇨병학회의 진료지침에서는 노인 당뇨병 환자에서 이미 대혈관합병증이 발생한 경우(심근경색증, 혈관우회로 수술력, 뇌졸중 또는 일과성뇌허혈, 말초동맥질환, 협심증 등) 2차 예방의 목적으로 아스피린 75~150 mg을 사용하는 것을 권장하였다[2]. 그러나 1차 예방을 위해 저위험군에서 아스피린을 사용하는 것은 아직 유용하다는 증거가 없다. 또한 노인 환자에서 고용량의 아스피린을 사용하는 것은 저용량에 비해 우월하다는 증거가 부족하고, 뇌출혈 등의 다른 부작용 또한 고려해야 한다. 타 항혈소판제와의 병용 및 타 항혈소판제의 사용은 진행성의 심장질환이 있는 경우와 아스피린 자체에 대한 부작용을 가진 경우, 아스피린저항성 등이 있는 환자에서는 유용한 것으로 알려져 있다.

결론

65세 이상의 노인 당뇨병 환자에서 적극적인 이상지질혈증과 고혈압의 조절은 심혈관질환의 2차 예방 및 대혈관합병증과 관련된 질환의 관리에 매우 중요한 것으로 생각된다. 또한 심혈관질환의 위험인자를 가지고 있는 노인 당뇨병 환자의 경우, 동반된 위험인자 모두를 다각적으로 함께 조절하는 것이 심혈관질환의 1차 예방에 중요하다. 노인 당뇨병 환자에서 정상에 가까운 철저한 혈당 조절이 그 자체

만으로 대혈관합병증을 예방한다는 연구 결과는 부족하지 만 환자의 기능 및 여명을 고려하여 타 위험인자의 조절과 더불어 적극적인 혈당 조절을 시행하는 것이 권고된다. 특히 인슐린저항성은 당뇨병이 발병하기 이전부터 악화되며 심혈관질환의 다른 위험인자들도 동반되는 경우가 많으므로, 인슐린 저항성 단계에서부터 위험인자들에 대한 조기 선별검사 및 조기 약물 치료를 시행하는 것이 대혈관합병증의 진행 억제와 예방에 중요하다고 할 수 있다.

REFERENCES

1. Korean Diabetes Association. Elderly diabetes mellitus. 3rd ed. Seoul: Korea Medical Book Publishing Company; 2018. p13-8.
2. Ko SH, Han K, Lee YH, Noh J, Park CY, Kim DJ, Jung CH, Lee KU, Ko KS; TaskForce Team for the Diabetes Fact Sheet of the Korean Diabetes Association. Past and current status of adult type 2 diabetes mellitus management in Korea: a national health insurance service database analysis. *Diabetes Metab J* 2018;42:93-100.
3. Engelgau MM, Geiss LS, Saaddine JB, Boyle JP, Benjamin SM, Gregg EW, Tierney EF, Rios-Burrows N, Mokdad AH, Ford ES, Imperatore G, Narayan KM. The evolving diabetes burden in the United States. *Ann Intern Med* 2004;140:945-50.
4. Boyle JP, Honeycutt AA, Narayan KM, Hoerger TJ, Geiss LS, Chen H, Thompson TJ. Projection of diabetes burden through 2050: impact of changing demography and disease prevalence in the U.S. *Diabetes Care* 2001;24:1936-40.
5. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovasc Diabetol* 2018;17:83.
6. Dal Canto E, Ceriello A, Rydén L, Ferrini M, Hansen TB, Schnell O, Standl E, Beulens JW. Diabetes as a cardiovascular risk factor: an overview of global trends of macro and micro vascular complications. *Eur J Prev Cardiol* 2019;26(2_suppl):25-32.
7. Fried LP, Borhani NO, Enright P, Furberg CD, Gardin JM, Kronmal RA, Kuller LH, Manolio TA, Mittelmark MB, Newman A, O'Leary DH, Psaty B, Rautaharju P, Tracy RP, Weiler PG. The cardiovascular health study: design and rationale. *Ann Epidemiol* 1991;1:263-76.
8. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME trial: a "Thrifty Substrate" hypothesis. *Diabetes Care* 2016;39:1108-14.
9. Sattar N, McLaren J, Kristensen SL, Preiss D, McMurray JJ. SGLT2 Inhibition and cardiovascular events: why did EMPA-REG Outcomes surprise and what were the likely mechanisms? *Diabetologia* 2016;59:1333-9.
10. Doggrell SA. Cardiovascular outcomes with canagliflozin - is it on the CANVAS? *Expert Opin Pharmacother* 2018;19:163-6.
11. Kim MK, Ko SH, Kim BY, Kang ES, Noh J, Kim SK, Park SO, Hur KY, Chon S, Moon MK, Kim NH, Kim SY, Rhee SY, Lee KW, Kim JH, Rhee EJ, Chun S, Yu SH, Kim DJ, Kwon HS, Park KS; Committee of Clinical Practice Guidelines, Korean Diabetes Association. 2019 Clinical Practice Guidelines for type 2 diabetes mellitus in Korea. *Diabetes Metab J* 2019;43:398-406.
12. Korean Diabetes Association. Elderly diabetes mellitus. 3rd ed. Seoul: Korea Medical Book Publishing Company; 2018. p117-22.
13. Park HW, Kang MG, Kim K, Koh JS, Park JR, Jeong YH, Ahn JH, Jang JY, Kwak CH, Park Y, Jeong MH, Kim YJ, Cho MC, Kim CJ, Hwang JY; KAMIR-NIH registry. Long-term prognosis and clinical characteristics of patients with newly diagnosed diabetes mellitus detected after first acute myocardial infarction: from KAMIR-NIH

- registry. *Korean Circ J* 2018;48:134-47.
14. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
 15. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
 16. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
 17. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HA, Matthews DR. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1565-76.
 18. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1991;265:3255-64.
 19. Goldberg RJ, Larson M, Levy D. Factors associated with survival to 75 years of age in middle-aged men and women. The Framingham Study. *Arch Intern Med* 1996;156:505-9.
 20. American Diabetes Association. 12. Older adults: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl 1):S139-47.
 21. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl 1):S103-23.
 22. Prospective Studies Collaboration, Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007;370:1829-39.
 23. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Ž, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Verschuren WMM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL, Cooney MT; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37:2999-3058.