

내원시 저혈당이 당뇨병을 동반한 심근경색증 환자의 예후에 미치는 영향

전남대학교병원 ¹순환기내과, ²흉부외과, ³영남대학교병원 순환기내과, ⁴경북대학교병원 순환기내과,

⁵부산대학교병원 순환기내과, ⁶충남대학교병원 순환기내과, ⁷전북대학교병원 순환기내과, ⁸경희대학교병원 순환기내과,

⁹충북대학교병원 순환기내과, ¹⁰가톨릭대학교 서울성모병원 순환기내과, ¹¹서울대학교병원 순환기내과

김은정¹ · 정명호¹ · 정인석² · 오상기² · 김상형² · 안영근¹ · 김주한¹ · 김영조³ ·
채성철⁴ · 홍택종⁵ · 성인환⁶ · 채제건⁷ · 김종진⁸ · 조명찬⁹ · 승기배¹⁰ · 김효수¹¹ 외
한국인 급성 심근경색증 등록 연구 연구자

The Influence of Admission Hypoglycemia on Clinical Outcomes in Acute Myocardial Infarction Patients with Diabetes Mellitus

Eun Jung Kim¹, Myung Ho Jeong¹, In Seok Jeong², Sang Gi Oh², Sang Hyung Kim², Young keun Ahn¹, Ju Han Kim¹,

Young Jo Kim³, Shung Chull Chae⁴, Taek Jong Hong⁵, In Whan Seong⁶, Jei Keon Chae⁷, Chong Jin Kim⁸,

Myeong Chan Cho⁹, Ki Bae Seung¹⁰, Hyo Soo Kim¹¹, and other Korea Acute Myocardial Infarction Registry (KAMIR) Investigators

¹Departments of Cardiovascular Medicine and ²Thoracic and Cardiovascular Surgery,
Chonnam National University Hospital, Gwangju;

³Department of Cardiovascular Medicine, Yeungnam University Hospital, Daegu;

⁴Department of Cardiovascular Medicine, Kyungpook National University Hospital, Daegu;

⁵Department of Cardiovascular Medicine, Department of Cardiovascular Medicine, Pusan National University Hospital, Pusan;

⁶Department of Cardiovascular Medicine, Chungnam National University Hospital, Daejon;

⁷Department of Cardiovascular Medicine, Chonbuk National University Hospital, Jeonju;

⁸Department of Cardiovascular Medicine, KyungHee University Hospital, Seoul;

⁹Department of Cardiovascular Medicine, Chungbuk National University Hospital, Cheongju;

¹⁰Department of Cardiovascular Medicine, The Catholic University of Korea St Mary's Hospital, Seoul;

¹¹Department of Cardiovascular Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea

Background/Aims: There are controversies surrounding strict control of blood glucose levels in diabetic patients. Therefore, we evaluated the influence of hypoglycemia at admission on the clinical outcomes of patients with acute myocardial infarction (AMI).

Received: 2013. 11. 7

Revised: 2014. 2. 11

Accepted: 2014. 2. 21

Correspondence to Myung Ho Jeong, M.D., Ph.D., FACC, FAHA, FESC, FSCAI, FAPSIC

The Heart Research Center Designated by Korea Ministry of Health and Welfare, Chonnam National University Hospital, Chonnam National University Medical School, 42 Jebong-ro, Dong-gu, Gwangju 501-757, Korea

Tel: +82-62-220-6243, Fax: +82-62-227-3105, E-mail: myungho@chol.com

* This research was supported by a fund (2013-E63005-00) by Research of Korea Centers for Disease Control and Prevention.

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

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 noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Methods: We analyzed 5,249 diabetic patients who enrolled in the Korean Acute Myocardial Infarction Registry from November 2005 to March 2013. The patients were divided into three groups according to their blood glucose level at admission; Group I: hypoglycemia (≤ 70 mg/dL), Group II: normoglycemia (70-140 mg/dL) and Group III: hyperglycemia (≥ 140 mg/dL). We assessed in-hospital mortality and the major adverse cardiac events based on blood glucose levels at admission.

Results: The mean age was older in group I at 72.6 ± 11.0 years compared to 71.3 ± 10.7 in group II and 70.3 ± 11.1 in group III ($p < 0.006$). A total of 344 patients died during hospitalization. In-hospital mortality was higher in group I at 12.9%, compared to 5.2% in group II and 6.8% in group III ($p < 0.006$). Multivariable logistic regression analysis determined that the independent predictors of 1-month mortality were age, Killip class III-IV, cerebrovascular disease, chronic renal failure, acute renal failure, cardiogenic shock, ventricular tachycardia, ejection fraction $< 40\%$ and hypoglycemia in admission. The mortality rate at 1 month was significantly higher in group I compared to group II (odds ratio [OR] 3.571; 95% confidence interval [CI] 1.465-8.705, $p = 0.005$) compared to group II and group III (OR 4.088; 95% CI 1.757-9.511, $p = 0.001$).

Conclusions: Hypoglycemia on admission was an important predictor of in-hospital and one-month mortality in AMI patients with diabetes mellitus. (Korean J Med 2014;87:565-573)

Keywords: Myocardial infarction; Hypoglycemia; Prognosis

서 론

당뇨병은 우리나라 급성 심근경색증 여성 환자에서 중요한 위험인자 중 하나일 뿐 아니라[1,2], 사망과 심인성 쇼크와 같은 심장 합병증에도 잘 알려진 위험인자이다[3]. 또한 급성 심근경색증 환자에서 내원 시 고혈당은 불량한 예후를 예측 할 수 있는 위험인자이다[4]. 이러한 당뇨병이 동반된 급성 심근경색증에서 철저한 혈당 조절을 통해 1년 사망률을 29% 감소시켰고, 3년간의 장기 사망률도 감소시켰다는 연구는 당뇨병에서 혈당 조절의 중요함을 보여주고 있다[5,6].

Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) [7], Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) 연구[8]는 제1형 당뇨병 환자들의 철저한 혈당 조절이 당뇨병 성 망막병증, 콩팥병증, 신경병증뿐만 아니라 심혈관 질환도 감소시킴을 보여주었다. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 연구에서도 적극적 혈당 조절이 제2형 당뇨병 환자들의 미세혈관 합병증과 신경병증을 유의하게 감소시켰다[9].

그러나 혈당 조절 목표가 엄격해짐에 따라 저혈당의 빈도 또한 증가하고 있으며, 저혈당은 혈당 조절의 중요한 장애요인으로 작용한다[10,11]. 당뇨병 환자에게 저혈당은 육체적 손상이나 정신적 손상을 유발할 뿐 아니라, 사망에 이르게 할 수도 있으며, 저혈당은 중증 환자에서 병원 내 사망률을 증가시키는 것으로 알려져 있다[12]. 제2형 당뇨병 환자를

대상으로 강력하게 혈당을 조절한 경우와 통상적인 수준의 조절을 한 경우를 비교하여 심혈관사건과 사망률의 차이를 살펴본 Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) [13] 연구결과는 엄격하게 혈당조절을 받은 군에서 심혈관사건과 사망률이 오히려 증가하거나, 어떤 추가적인 이득도 없었고 엄격한 혈당강하 치료를 받았던 환자군에서 모두 저혈당의 발생 빈도가 더 높았다. 하지만 당뇨병 환자에게 철저한 혈당 조절은 논란의 여지가 있다[14,15].

이에 당뇨병을 동반한 급성 심근경색증 환자의 내원 시 저혈당과 병원 내 사망률 및 추적관찰 사망률과의 관계를 조사하여 저혈당이 당뇨병을 동반한 급성 심근경색증 환자에게 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

대상

2005년 11월부터 2012년 3월까지 KAMIR에 등록된 당뇨병이 동반된 급성심근경색증 환자 5,249명을 분석하였다. 혈당은 응급실 내원 시 모든 약물의 투여 전에 정맥혈에서 채취한 혈액을 응급검사실에서 분석한 결과를 이용하였으며, 혈당 수치에 따라서 저혈당(≤ 70 mg/dL)을 보인 환자를 I군 (93명, 72.6 ± 11.0 세, 여성 46.2%), 정상혈당을 보인 환자(70-140 mg/dL)를 II군(1,262명, 71.3 ± 10.7 세, 여성 34.3%), 고혈당을 보인 환자(≥ 140 mg/dL)를 III군(3,894명, 70.3 ± 11.1 세,

여성 36.0%)으로 분류하였다[10,11].

방법

대상 환자의 성별, 나이, 체질량 지수(BMI, body mass index), 증상 양상, Killip class, 위험요인, 동반 질환 등의 임상적 특성 및 심초음파를 이용한 좌심실 구혈률, 심인성 쇼크, 심실성 빈맥증, 심부전증, 방실전도차단 등의 병원 내 주요 임상 사건과 사망률, 퇴원 후 1개월과 1년 사망률을 조사하였다. KAMIR에 등록된 급성 심근경색증의 정의는 troponin-I, T 혹은 creatine kinase-MB와 같은 심근 효소의 상승과 더불어 다음과 같은 소견을 적어도 하나 이상 동반한 경우로 정의하였다[16]. 혀혈의 증상, 심전도에서 ST분절의 변화나 새로 발생한 좌각 차단, T파 역위의 변화, 병적인 Q파가 관찰될 때, 그리고 영상학적으로 생존 심근의 감소가 새롭게 발견되거나 국소 벽 운동의 감소가 관찰되는 경우이다. 그리고 당뇨병은 $HbA_{1c} \geq 6.5\%$ 또는 항당뇨병약제를 사용하는 경우로 정의하였다[17]. 병원 내 주요 임상 사건에서 제세동기 사용을 요하는 부정맥을 심실성 빈맥증으로, 일시적인 인공 심박동기를 요하는 부정맥은 방실전도차단으로, New York Heart Association (NYHA) III-IV로 정의된 심부전증은 급성 심근경색증으로 입원하여 새로 발생한 심부전증으로, 수축기혈압이 90 mmHg 미만으로서 최소 30분 이상 지속되거나, 혈압유지를 위하여 대동맥 내 풍선 펌프를 필요로 하거나, 적정기의 과도한 혈류량 저하로 인하여 소변량 감소나 사지 저체온 등의 증세가 있는 경우 심인성 쇼크로 각각 정의하였다. 사망은 심부전증 다기관 부전증 등 모든 원인에 의한 사망으로 정의하였다.

자료 분석

통계 분석은 SPSS for Windows 18.0 (Spss Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였다. 연속형 변수는 평균값 \pm 표준변차로 비연속형 변수는 빈도 및 율(%)로 기술하였다. 대상비교는 One-way ANOVA, Chi-square test를 시행하였다. 추적관찰 한 달간과 1년간 사망률에 대한 예측인자를 평가하기 위해서 logistic regression을 이용하였다. 통계학적 유의 수준은 $p < 0.05$ 로 하였다.

결과

임상적 특성

각 군의 평균 연령은 I군(72.6 ± 11.0 세), II군(71.3 ± 10.7 세), III군(70.3 ± 11.1 세)으로 III군으로 갈수록 연령이 낮았다 ($p = 0.006$). BMI와 남녀의 비율은 각 군 간의 유의한 차이가 없었다. 내원 시 비전형적인 증상 양성이 I군에서 많았다 ($p = 0.002$). 위험 인자 중 고혈압이 II군에서 많았다($p = 0.001$). Killip class III-IV ($p = 0.003$)와 심초음파를 이용한 좌심실 구혈률 40% 미만의 환자($p = 0.002$)의 비율이 I군에서 많았다. III군으로 갈수록 STEMI가 많았고 NSTEMI는 감소하였다 ($p = 0.001$). 그 외 심근경색증, 관상동맥 중재술, 관상동맥 우회술, 이상 지질혈증, 흡연력, 뇌혈관 질환, 악성종양, NYHA III-IV의 심부전, 치매, 만성 신부전증 등의 과거력은 유의한 차이가 없었다. 검사실 소견상 총 콜레스테롤, 저밀도 지단백 콜레스테롤, 중성지방이 III군으로 갈수록 증가하였다. 당화혈색소는 II군과 III군에 비해 I군에서 높았다(Table 1).

당뇨병의 치료유무는 저혈당군인 I군에서 인슐린 치료가 유의하게 많았고($p = 0.014$) 치료받지 않는 경우는 고혈당군인 III군에서 유의하게 많았다($p = 0.032$) (Table 2).

병원 내 주요 임상사건 및 사망률

병원 내 주요 임상사건 중 심인성 쇼크가 III군으로 갈수록 증가하였다($p = 0.001$). 그 외 방실전도차단, 심실성 빈맥증, 급성 심부전증 등은 유의한 차이가 없었다. 전체 대상 환자 5,249명 중 344명(6.6%)이 입원 중 사망하였다. 병원 내 사망 환자 중에서 I군 12명(12.9%), II군 68명(5.2%), III군 283명(6.8%)으로서 혈당 70 mg/dL 미만의 저혈당군에서 사망률이 유의하게 높았다($p = 0.006$) (Table 3).

추적관찰 한 달간 사망률 예측인자

다면량 회귀분석에서 나이(OR 1.086, 95% CI 1.064-1.108, $p = 0.001$), Killip class III-IV (OR 2.201, 95% CI 1.546-3.132, $p = 0.001$), 심인성 쇼크(OR 11.142, 95% CI 7.384-16.811, $p = 0.001$), 심실성 빈맥증(OR 4.853, 95% CI 2.498-9.428, $p = 0.001$), 40% 미만의 좌심실 구혈률(OR 2.780, 95% CI 1.959-3.945, $p = 0.001$) 및 내원시 저혈당은 추적관찰 한 달간 사망률에 독립적인 예측인자이었다. 정상 혈당군에 비해 저혈당군에서 사망률이 유의하게 증가하였고(OR 3.571, 95% CI

Table 1. Baseline clinical characteristics

	Group I ≤ 70 mg/dL (n = 93)	Group II 71-139 mg/dL (n = 1,262)	Group III ≥ 140 mg/dL (n = 3,894)	p value
Age (yr)	72.6 ± 11.0	71.3 ± 10.7	70.3 ± 11.1	0.006
BMI (kg/m ²)	23.7 ± 3.2	24.1 ± 3.3	24.2 ± 3.1	0.295
Mean blood glucose (mg/dL)	49.0 ± 16.7	115.2 ± 17.1	228.1 ± 92.0	0.001
Female gender (%)	43 (46.2)	432 (34.3)	1,403 (36)	0.056
Atypical symptom (%)	32 (35.2)	293 (23.4)	813 (21.1)	0.002
Previous AMI (%)	11 (11.8)	117 (9.3)	370 (9.5)	0.718
Previous PCI (%)	7 (7.5)	106 (8.4)	311 (8.0)	0.879
Previous CABG (%)	1 (1.1)	18 (1.4)	50 (1.3)	0.909
Dyslipidemia (%)	19 (20.4)	196 (15.7)	539 (13.9)	0.079
Hypertension (%)	65 (70.7)	895 (71.2)	2,527 (65.1)	0.001
Current smoker (%)	40 (43.5)	641 (51.4)	1,925 (49.9)	0.286
Cerebrovascular disease (%)	10 (10.8)	129 (10.2)	384 (9.9)	0.903
Malignant neoplasm (%)	2 (2.2)	23 (1.8)	60 (1.5)	0.725
Heart failure (NYHA III/IV) (%)	3 (3.2)	28 (2.2)	94 (2.4)	0.800
Dementia (%)	2 (2.2)	6 (0.5)	27 (0.7)	0.147
Chronic renal failure (%)	5 (5.4)	50 (4.0)	166 (4.3)	0.766
Killip classification (III/IV) (%)	24 (27.9)	182 (15.2)	665 (18)	0.003
LV ejection fraction < 40 (%)	17 (21)	174 (15.2)	697 (20.0)	0.002
Clinical diagnosis (%)				0.001
STEMI (%)	32 (34.8)	526 (41.8)	2,090 (54.4)	
NSTEMI (%)	60 (65.2)	731 (58.2)	1,752 (45.6)	
Laboratory findings				
Total cholesterol (mg/dL)	170 ± 59	172 ± 50	177 ± 46	0.001
Low density lipoprotein-cholesterol (mg/dL)	104 ± 48	108 ± 45	111 ± 41	0.014
High density lipoprotein-cholesterol (mg/dL)	43 ± 13	42 ± 18	43 ± 19	0.434
Triglycerides (mg/dL)	114 ± 70	127 ± 96	139 ± 110	0.001
Serum creatinine (mg/dL)	1.7 ± 1.8	1.4 ± 2.3	1.4 ± 2.0	0.517
HgA1C (%)	7.3 ± 1.6	6.7 ± 1.2	7.1 ± 1.2	0.001

AMI, acute myocardial infarction; BMI, body mass index; CABG, coronary artery bypass graft; NYHA, New York Heart Association; LV, left ventricle; NSTEMI, non-ST elevation myocardial infarction; PCI, percutaneous coronary intervention; STEMI, ST elevation myocardial infarction.

Table 2. Therapeutic modalities for diabetes mellitus

	Group I ≤ 70 mg/dL (n = 93)	Group II 71-139 mg/dL (n = 1,262)	Group III ≥ 140 mg/dL (n = 3,894)	p value
Insulin (%)	15 (16.9)	95 (7.9)	317 (8.4)	0.014
Oral hypoglycemic agents (%)	72 (80.9)	973 (81.1)	3,042 (80.7)	0.955
Untreated (%)	2 (2.2)	132 (11)	411 (10.9)	0.032

Table 3. Development of in-hospital major adverse cardiac events

	Group I ≤ 70 mg/dL (n = 93)	Group II 71-139 mg/dL (n = 1,262)	Group III ≥ 140 mg/dL (n = 3,894)	p value
Cardiogenic shock (%)	3 (3.2)	39 (3.1)	248 (6.4)	0.001
Atrioventricular block (%)	0 (0)	29 (2.3)	84 (2.2)	0.337
Ventricular tachycardia (%)	3 (3.2)	15 (1.2)	83 (2.1)	0.069
Acute renal failure (%)	0 (0)	14 (1.1)	52 (1.3)	0.450
In-hospital mortality (%)	12 (12.9)	68 (5.2)	283 (6.8)	0.006

1.465-8.705, $p = 0.005$), 고혈당군에 비해 저혈당군에서 사망률이 유의하게 증가하였다(OR 4.088, 95% CI 1.757-9.511, $p = 0.001$) (Table 4).

추적관찰 1년간 사망률의 예측인자

다면량 회귀분석에서 나이(OR 1.073, 95% CI 1.057-1.090, $p = 0.001$), Killip class III-IV (OR 2.138, 95% CI 1.611-2.836, $p = 0.001$), 뇌혈관 질환(OR 1.720, 95% CI 1.215-2.414, $p = 0.002$), 만성 신부전증(OR 2.647, 95% CI 1.660-4.220, $p = 0.001$), 급성 신부전증(OR 4.748, 95% CI 2.219-10.159, $p = 0.001$), 심인성 쇼크(OR 7.014, 95% CI 4.764-10.238, $p = 0.001$), 심실성 빈맥증(OR 2.569, 95% CI 1.331-4.958, $p = 0.005$), 좌심실 구혈률 40% 미만(OR 3.009, 95% CI 2.284-3.964, $p = 0.001$)은 추적관찰 한 달간 사망률에 독립적인 예측인자였다. 그러나 추적관찰 한 달간 사망률의 유의한 예측인자였던 내원 시 저혈당은 추적관찰 1년간에서는 사망률의 유의한 예측인자가 아니었다($p = 0.428$) (Table 5).

각 그룹별 사망원인

원내 사망환자, 추적관찰 한 달간, 1년간 사망환자들을 사망원인별로 분류하여 분석한 결과 원내 사망환자는 I군 (69.2%, 30.8%), II군(64.3%, 35.7%), III군(78.2%, 21.8%)으로 심인성 사망이 유의하게 많았다($p = 0.048$). 추적관찰 한 달

Table 4. Multivariate analysis of 1-month mortality

	OR	95% CI	p value
Age	1.086	1.064-1.108	0.001
Female	1.307	0.862-1.982	0.208
Killip classification (III/IV)	2.201	1.546-3.132	0.001
Hypertension	0.874	0.59-1.280	0.490
Current smoker	1.105	0.727-1.680	0.639
Dyslipidemia	0.628	0.352-1.121	0.490
Cerebrovascular disease	1.517	0.972-2.370	0.639
Chronic renal failure	1.497	0.807-2.777	0.201
Acute renal failure	2.438	1.116-5.323	0.025
Cardiogenic shock	11.142	7.384-16.811	0.001
Atrioventricular block	2.107	0.996-4.456	0.051
Ventricular tachycardia	4.853	2.498-9.428	0.001
Left ventricular ejection fraction < 40%	2.780	1.959-3.945	0.001
Glucose levels			0.005
Normoglycemia vs. Hypoglycemia	3.571	1.465-8.705	0.005
Normoglycemia vs. Hyperglycemia	0.874	0.580-1.317	0.519
Hyperglycemia vs. Hypoglycemia	4.088	1.757-9.511	0.001

CI, confidence interval; OR, odds ratio.

간 사망환자는 I군(69.2%, 30.8%), II군(59.6%, 40.4%), III군 (78.2%, 21.8%)으로 심인성 사망이 유의하게 많았다($p = 0.002$). 추적 관찰 1년간 사망환자는 I군(64.3%, 35.7%), II군(63.8%, 36.2%), III군(74.3%, 25.7%)으로 심인성 사망이 유의하게 많았다($p = 0.066$) (Table 6). 더불어 I군과 다른 군(II군과 III군)으로 나누어서 다변량 회귀분석을 하였을 때도 저혈당군인 1군이 다른 군(II군과 III군)에 비해 추적관찰 한 달간 사망률의 유의한 예측인자였다(OR 3.664, 95% CI 1.599-8.395, $p = 0.002$). 그러나 추적관찰 1년간에서는 저혈당은 사망률의 유의한 예측인자가 아니었다(OR 1.891 95% CI 0.825-4.336, $p = 0.132$).

고 찰

이 연구는 당뇨병을 동반한 심근경색증 환자에서 내원 시 저혈당이 예후에 미치는 영향에 대해서 알아보고자 진행되었으며, 내원 시 저혈당이 입원 시 사망률과 추적관찰 한 달

Table 5. Multivariate analysis of 1-year mortality

	OR	95% CI	p value
Age	1.073	1.057-1.090	0.001
Female	1.126	0.809-1.567	0.480
Killip classification (III/IV)	2.138	1.611-2.836	0.001
Hypertension	1.003	0.747-1.347	0.984
Current smoker	0.929	0.669-1.289	0.658
Dyslipidemia	1.059	0.719-1.562	0.771
Cerebrovascular disease	1.720	1.215-2.414	0.002
Chronic renal failure	2.647	1.660-4.220	0.001
Acute renal failure	4.748	2.219-10.159	0.001
Cardiogenic shock	7.014	4.764-10.328	0.001
Atrioventricular block	1.502	0.763-2.960	0.239
Ventricular tachycardia	2.569	1.331-4.958	0.005
Left ventricular ejection fraction <40%	3.009	2.284-3.964	0.001
Glucose levels		0.428	
Normoglycemia vs. Hypoglycemia	1.578	0.641-3.886	0.321
Normoglycemia vs. Hyperglycemia	0.915	0.670-1.249	0.577
Hyperglycemia vs. Hypoglycemia	1.724	0.720-4.131	0.222

CI, confidence interval; OR, odds ratio.

간 사망률의 유의한 예측인자임을 보여주었다. 하지만 입원 시 저혈당이 추적관찰 1년간 사망률에는 유의한 예측인자가 아니었다. 이는 당뇨병을 동반한 급성 심근경색증 환자는 저 혈당을 유발하는 철저한 혈당강하 치료가 단기 사망률을 증가시킴을 보여주었다.

저혈당이 발생하면 신체는 포도당을 혈액내로 끌어내기 위해 epinephrine을 과량 분비한다[18]. Epinephrine은 심근을 강하게 수축시키고 심박수를 증가시키며 혈액량을 증가시킨다. 또한 적혈구의 숫자를 증가시키며 혈소판의 기능을 향진시킨다[19]. 정상인에 있어 이런 단기간의 보상반응은 크게 무리가 없어 보인다. 그러나 당뇨병을 오래 앓고 있는 환자는 경우가 다르다. 이들은 이미 당뇨병에 의한 죽상경화증과 동맥경화증에 노출되어 있어 이러한 보상반응이 치명적일 수 있다. 혈관이 딱딱해져 있어 epinephrine이 과량 분비될 때 수축기 혈압의 증가는 심근에 불필요한 부하를 주는데 이로 인해 심근의 산소 요구량이 증가하게 된다. 반면 관상

Table 6. Cause of death

	Group I ≤ 70 mg/dL (n = 93)	Group II 71-139 mg/dL (n = 1,262)	Group III ≥ 140 mg/dL (n = 3,894)	p value
In-hospital cardiac death (%)	9 (69.2)	45 (64.3)	219 (78.2)	
In-hospital non-cardiac death (%)	4 (30.8)	25 (35.7)	61 (21.8)	0.048
One-month cardiac death (%)	9 (69.2)	53 (59.6)	265 (78.2)	
One-month non-cardiac death (%)	4 (30.8)	36 (40.4)	74 (21.8)	0.002
One-year cardiac death (%)	9 (64.3)	74 (63.8)	332 (74.3)	
One-year non-cardiac death (%)	5 (35.7)	42 (36.2)	115 (25.7)	0.066

동맥에 피를 흐르게 하는 압력인 이완기 혈압은 떨어지므로 관상동맥으로 유입되는 혈액의 양은 감소한다. 이러한 산소 요구량-공급량의 부조화는 심근허혈을 유발하는데, 당뇨병 환자는 관상동맥이 어느 정도 좁아져 있는 경우가 많으므로 임상적으로 협심증이 더욱 초래된다. 또한 epinephrine에 의해 혈액응고가 더 활성화되는데 이런 악영향이 서로 만나면 환자는 급사하거나 치명적인 심근경색증이 발생하게 된다[20,21]. 저혈당에 따른 자율신경계의 보상작용인 epinephrine과 분비는 혈관-혈액응고계 뿐만 아니라 심장의 박동에도 관여한다.

실험적인 데이터에 의하면 저혈당은 심전도에서 QT 간격을 연장시킨다. 이런 현상은 치명적인 부정맥과 관련이 아주 깊다. 선천적인 질환인 QT 연장 증후군의 경우 심실빈맥 등 의 원인으로 사망하는 경우가 많다[22,23]. 저혈당에 의해 발생하는 QT 간격 연장 역시 심실세동이나 심방세동의 원인이 된다. 이러한 연관성은 동물실험뿐만 아니라 인체 연구에서도 확인되었기 때문에 당뇨병을 오래 앓고 있는 고령의 환자에서는 단 한 번의 부정맥도 치명적일 수 있다. 저혈당은 결국 심근허혈을 유발하고 혈액응고를 활성화시키며 치명적인 부정맥을 유발함으로써, 당뇨병 환자의 사망률과 심

혈관사건을 증가시킨다고 할 수 있다[24,25]. 결론적으로 중증 저혈당증이 catecholamine 수치를 높여 이로 인해 심근과 혈관 system에 안 좋은 영향을 미치고, 혈소판 활성화, 백혈구, 응고 작용도를 높여 심혈관사건의 위험도를 높일 뿐만 아니라 염증과 내피 기능부전도 야기하여 심근허혈, 부정맥이 발생할 수 있다. 본 연구에서도 고혈당, 정상 혈당군에 비해 저혈당군에서 유의하게 연령이 높았고($p = 0.006$) 고혈압을 동반한 경우가 많았으며($p = 0.001$) 병원 내 주요 임상사건 중 심실성 빈맥증이 저혈당군이 3.2%, 정상 혈당군이 1.2%, 고혈당군이 2.1%로 유의하지는 않았지만($p = 0.069$), 저혈당군에서 심실성 빈맥증의 발생 비율이 높은 경향을 보여주었다. 특히 Killip classification (III/IV) ($p = 0.003$), LV EF 40% 미만($p = 0.002$)의 고위험군 환자가 저혈당군에서 유의하게 많았다.

당뇨병 환자에 있어서 저혈당과 사망률의 관계는 여러 연구를 통해 확인할 수 있다. UK General Practice Research Database를 이용한 대규모 코호트 연구의 결과에 의하면[9], 치료방법에 상관없이 당화혈색소가 가장 낮게 조절된 환자군(당화혈색소 < 6.7%)이 전체 환자 중에서 가장 높은 사망률을 보였는데, 이는 당화혈색소가 가장 높았던 환자군(> 9.9%)의 사망률과 동일하였다. 상태가 심각한 중환자실 환자를 대상으로 했던 NICE-SUGAR (Normoglycemia in Intensive Care Evaluation-Survival Using Glucose Algorithm Regulation) 연구[15]에서는 혈당을 엄격히 정상(80-108 mg/dL)으로 유지하는 것과 통상적으로 180 mg/dL 이하로 유지하는 것 중 어느 것이 더 안전한지에 대한 논란이 있었다. 1차적 치료 결과인 90일 사망률은 엄격하게 조절한 군에서 27.5%, 통상적 군에서 24.9% ($p = 0.02$)로서 엄격히 치료한 군에서 증가하였다. 그리고 심한 저혈당 현상은 엄격한 치료군에서 6.8%, 통상적 치료군에서 0.5%로 약 14배의 증가율을 보였다($p < 0.001$). 이 연구는 중환자에서 혈당을 완전히 정상으로 유지하는 것은 득보다 실을 초래할 수 있다는 것을 보여주었으며, 당뇨병을 약물로 치료할 때 혈당이 낮을수록 더 좋은 것은 아님을 밝혔다.

저혈당은 당뇨병 환자에서 가장 중대하고 치료를 제한하는 유해사건이다. 저혈당은 당뇨병 치료 특히 인슐린 치료의 흔한 부작용이며, 혈당조절에 가장 큰 장벽이기도 하다. 실제로 본 연구에서 환자들의 과거 당뇨병 치료 유형을 살펴보았을 때, 저혈당 그룹에서 경구 복용약보다 인슐린으로 치-

료했던 환자들의 비율이 유의하게 높았다($p = 0.014$).

Cho 등[26]은 제2형 당뇨병 환자에서 심혈관계 자율 신경변증이 동반된 경우 저혈당의 발생 위험이 높다는 연구를 발표하였다. 2001년부터 2013년까지 894명의 당뇨병 환자를 대상으로 심혈관계 자율신경변증과 중증 저혈당 발생과의 연관성을 조사해 얻은 결과로 총 894명 중 추적관찰된 624명 환자의 10%인 62명이 중증 저혈당을 한 번 이상 경험한 것으로 나타났으며, 당뇨병합병증인 심혈관계 자율신경변증이 있는 환자의 중증 저혈당 발생률이 신경변증이 없는 환자보다 2.43배 높았다. 즉, 심혈관계 자율신경변증이 중증 저혈당 발생의 중요한 위험인자인 것으로 밝혀졌다. 심혈관계 자율신경변증은 안정시 빈맥, 기립성 저혈압 등의 증상을 나타내는 당뇨병성 신경합병증의 일종으로 진행된 경우에 부정맥이나 심근경색증의 심장 질환 발생의 위험이 높아지는 것으로 알려져 있다[27]. 이러한 연구는 당뇨병이 동반된 급성심근경색증 환자에서 중증 저혈당 발생 비율이 그렇지 않은 환자에 비해 높다는 것을 시사해 주고 있다. 본 연구에서도 동일기간 동안의 당뇨병이 동반되지 않은 급성 심근경색증 환자와 비교 분석하였을 때 당뇨병이 동반된 급성 심근경색증 환자의 발생빈도(1.9%)가 당뇨병이 동반되지 않은 급성 심근경색증 환자의 발생빈도(0.5%)보다 많았다($p = 0.001$). 미국당뇨병학회(American Diabetes Association)와 미국내분비학회(Endocrine Society)의 공동연구팀은 과거 10년간 실시된 연구 가운데 3건의 대규모시험(ACCORD, ADVANCE, VAT) 결과를 언급하고 중증저혈당이 사망위험을 높였다고 발표하였다[28]. 또한 저혈당이 당뇨병 치료에 미치는 영향에 대해서도 환자의 연령층, 당뇨병의 형별로 설명하고 고령이고 인지기능장애를 보이는 당뇨병 환자는 복잡한 치료방침을 지키기 어려운 만큼 저혈당 위험을 되도록 낮추는 간단한 치료전략이 더 이득이라고 주장하였다[29,30]. 당뇨병 환자의 사망률과 이환율을 최소화하기 위해 전반적인 신체기능이나 인지기능에 문제가 없고, 충분한 여명이 기대되는 환자들은 젊은 성인에서와 유사한 혈당 치료 목표를 권고하고 있다. 반면 진행된 당뇨 합병증을 동반하고 있거나 기대 여명이 짧은 경우, 심각한 인지 및 기능장애를 가지고 있는 환자에서는 저혈당이나 심혈관 질환과 같은 심각한 합병증 발생에 의해 오히려 여명 단축의 우려가 크므로 개별적인 상황에 맞추어 적절한 혈당 관리를 권고하였다[31,32]. 본 연구는 우리나라의 대규모 환자들을 대상으로 하였지만 관찰연구라는

제한점으로 자율신경변증을 구체적으로 반영할 안정시 빈맥, 기립성 저혈압, 저혈당 증상에 대한 기술이 없다는 점이다. 그리고 내원 시 혈당에 영향을 미칠 수 있는 음식 섭취 유무, 음식의 양과 시간간격 등을 제한하지 못함으로 인해 내원 시 고혈당 값이 음식 유무와 관계 없이 급성심근경색증 환자에게서 내원 시 빈번히 발생하는 고혈당인지, 혈당조절 실패로 인한 공복시 측정된 고혈당인지 알 수 없다는 점이다. 그러나 향후 전향적 방법으로 연구가 이루어진다면 이런 문제점을 극복할 수 있을 것으로 사료된다.

결론적으로 본 연구를 통해서 내원 시 저혈당은 당뇨병을 동반한 급성 심근경색증 환자의 단기 사망률을 예측할 수 있는 예후 인자이었고 연령이 높고, 내원 시 비전형적인 흙통을 호소하고, 심초음파를 이용한 좌심실 구혈률 40% 미만과 함께 내원시 Killip class III/IV인 급성 심근경색증 환자에서는 저혈당으로 인한 단기 사망률이 증가함을 인지하고 병원내와 외래 추적관찰 한 달 동안 저혈당이 오지 않을 정도의 혈당조절이 바람직하다고 생각된다.

요 약

목적: 당뇨병 환자에게 철저한 혈당 조절은 논란의 여지가 있으며, 이에 당뇨병을 동반한 급성 심근경색증 환자의 내원 시 저혈당과 병원 내 주요 임상 사건 및 사망률 그리고 추적관찰 1년간 사망률과의 관계를 알아보고자 하였다.

방법: 2005년 11월부터 2012년 3월까지 KAMIR에 등록된 당뇨병이 동반된 급성 심근경색증 환자 5,249명을 혈당 수치에 따라서 저혈당을 보인 환자($\leq 70 \text{ mg/dL}$)를 I군(93명, 72.6 ± 11.0 세, 여성 46.2%), 정상혈당을 보인 환자(> 70 and < 140)를 II군(1,262명, 71.3 ± 10.7 , 여성 34.3%), 고혈당을 보인 환자(≥ 140)를 III군(3,894명, 70.3 ± 11.1 , 여성 36.0%)으로 분류하여, 병원 내 주요 임상사건 및 1년 후 사망률과의 관계를 비교하였다.

결과: 각 군의 평균 연령은 I군(72.6 ± 11.0 세), II군(71.3 ± 10.7 세), III군(70.3 ± 11.1 세)으로 I군에서 연령이 높았다($p = 0.006$). I군에서 내원 시 비전형적인 증상 양상($p = 0.002$), Killip class III-IV ($p = 0.003$), 심초음파를 이용한 좌심실 구혈률 40% 미만의 환자($p = 0.002$), NSTEMI가 많았다($p = 0.001$). 전체 대상 환자 5,249명 중 344명(6.6%)이 입원 중 사망하였으며, 이 중에서 I군 12명(12.9%), II군 66명(5.2%), III군 266

명(6.8%)으로 I군에서 사망률이 유의하게 높았다($p = 0.006$). 다변량 회귀분석에서 나이($p = 0.001$), Killip class III-IV ($p = 0.001$), 뇌혈관 질환($p = 0.002$), 만성 신부전증($p = 0.001$), 급성 신부전증($p = 0.001$), 심인성 쇼크($p = 0.001$), 심실성 빈맥증($p = 0.005$), 좌심실 구혈률 40% 미만($p = 0.001$), 내원 시 혈당 70 mg/dL 미만($p = 0.005$)은 추적관찰 한 달간 사망률에 독립적인 예측인자이었다. 정상 혈당군에 비하여 저혈당 군에서 사망률이 유의하게 증가하였고(OR 3.571, 95% CI 1.465-8.705, $p = 0.005$). 고혈당군에 비해 저혈당군에서 사망률이 유의하게 증가하였다(OR 4.088, 95% CI 1.757-9.511, $p = 0.001$). 그러나 추적관찰 1년간에서 내원시 혈당은 사망률의 유의한 예측인자가 아니었다($p = 0.428$).

결론: 당뇨병을 동반한 심근경색증 환자의 내원 시 저혈당은 입원중과 추적관찰 한 달간의 사망률을 예측할 수 있는 예후인자였다.

중심 단어: 심근경색증; 저혈당; 예후

REFERENCES

1. Kim HS. Management of STEMI (ST elevation myocardial infarction). Korean J Med 2006;70:608-616.
2. Lee KH, Jeong MH, Ahn YK, et al. Sex differences of the clinical characteristics and early management in the Korea acute myocardial infarction registry. Korean Circ J 2007;37:64-71.
3. Bae EH, Lim SY, Jeong MH, et al. Long-term predictive factors of major adverse cardiac events in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. Kor J Intern Med 2005;20:8-14.
4. Lee WJ, Ko KS, Rhee BD. Intensive glucose and cardiovascular outcomes: focused on recent clinical trials. J Korean Endocr Soc 2008;23:289-297.
5. Kim EJ, Park OJ, Jeong MH, et al. Admission glucose is a useful prognostic factor in patients with acute myocardial infarction. Korean J Med 2010;79:23-31.
6. Mellbin LG, Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Rydén L; DIGAMI 2 Investigators. The impact of glucose lowering treatment on long-term prognosis in patients with type 2 diabetes and myocardial infarction: a report from the DIGAMI 2 trial. Eur Heart J 2008;29:166-176.
7. Albers JW, Herman WH, Pop-Busui R, et al. Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes

- Interventions and Complications (EDIC) Study. *Diabetes Care* 2010;33:1090-1096.
8. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-2653.
 9. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-853.
 10. Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of Type I and Type II diabetes. *Diabetologia* 2002;45:937-948.
 11. Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes* 2008;57:3169-3176.
 12. Yang SW, Zhou YJ, Hu DY, et al. Association between admission hypoglycaemia and in-hospital and 3-year mortality in older patients with acute myocardial infarction. *Heart* 2010;96:1444-1450.
 13. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-2559.
 14. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-2572.
 15. Sacks DB. Therapy: Intensive glucose control in the ICU: is sugar nice? *Nat Rev Endocrinol* 2009;5:473-474.
 16. Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28:2525-2538.
 17. Dennis KE, Braunwald E, Anthony SF, Stephen LH, Dan LL, Jameson JL. Harrion's Principle of internal Medicine. 17th ed. New York; McGraw-Hill, 2008.
 18. Rana OA, Byrne CD, Greaves K. Intensive glucose control and hypoglycaemia: a new cardiovascular risk factor? *Heart* 2014;100:21-27.
 19. Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J. Harrion's Principle of internal Medicine. 18th ed. New York: McGraw-Hill, 2012.
 20. Adler GK, Bonyhay I, Failing H, Waring E, Dotson S, Freeman R. Antecedent hypoglycemia impairs autonomic cardiovascular function: implications for rigorous glycemic control. *Diabetes* 2009;58:360-366.
 21. Desouza C, Salazar H, Cheong B, Murgo J, Fonseca V. Association of hypoglycemia and cardiac ischemia: a study based on continuous monitoring. *Diabetes Care* 2003;26:1485-1489.
 22. Marques JL, George E, Peacey SR, et al. Altered ventricular repolarization during hypoglycaemia in patients with diabetes. *Diabet Med* 1997;14:648-654.
 23. Landstedt-Hallin L, Englund A, Adamson U, Lins PE. Increased QT dispersion during hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Intern Med* 1999;246:299-307.
 24. Majumdar SR, Hemmelgarn BR, Lin M, McBrien K, Manns BJ, Tonelli M. Hypoglycemia associated with hospitalization and adverse events in older people: Population-based cohort study. *Diabetes Care* 2013;36:3585-3590.
 25. McCoy RG, Van Houten HK, Ziegenfuss JY, Shah ND, Wermers RA, Smith SA. Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 2012;35:1897-1901.
 26. Cho NH. The epidemiology of diabetes in Korea: from the economics to genetics. *Korean Diabetes J* 2010;34:10-15.
 27. Yun JS, Kim JH, Song KH, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction predicts severe hypoglycemia in patients with type 2 diabetes: a 10-year follow-up study. *Diabetes Care* 2014;37:235-241.
 28. Seauquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care* 2013;36:1384-1395.
 29. Kim JT, Oh TJ, Lee YA, et al. Increasing trend in the number of severe hypoglycemia patients in Korea. *Diabetes Metab J* 2011;35:166-172.
 30. Lim S, Kim DJ, Jeong IK, et al. A nationwide survey about the current status of glycemic control and complications in diabetic patients in 2006: the committee of the Korean Diabetes Association on the epidemiology of diabetes mellitus. *Korean Diabetes J* 2009;33:48-57.
 31. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2010. *Diabetes Care* 2010;33 Suppl 1:S11-61.
 32. Hong EG. Drug therapy of elderly diabetic patients. *Korean J Med* 2011;80:635-642.