

연구보고서 2018-20-014

www.nhimc.or.kr

만성신질환 환자에서 심혈관계 및 신장 합병증 발생의 위험인자 분석

장태익 · 임현선 · 강이화 · 한승혁

NHIS

2018 NHIS Ilsan Hospital
National Health Insurance Service Ilsan Hospital



국민건강보험 일산병원 연구소

연구보고서

2018-20-014

만성신질환 환자에서 심혈관계 및 신장 합병증 발생의 위험인자 분석

장태익 · 임현선 · 강이화 · 한승혁



국민건강보험 일산병원 연구소

[저 자]

책임 연구자: 국민건강보험 일산병원 신장내과 장태익
공동 연구원: 국민건강보험 일산병원 연구분석팀 임현선
 국민건강보험 일산병원 신장내과 강이화
 연세대학교 의과대학 신장내과 한승혁

연구관리번호	IRB 번호
NHIS-2018-20-014	NHIMC-2017-12-021

본 연구보고서에 실린 내용은 국민건강보험공단 일산병원의 공식적인 견해와 다를 수 있음을 밝혀둡니다.

머리말

인구의 고령화에 따른 만성질환의 증가는 국내뿐 아니라 전세계적으로 중요한 보건학적 문제로 대두되고 있다. 특히 고혈압이나 당뇨병 등의 만성질환의 치료 성과가 향상됨에 따라 역설적으로 이들의 후기 합병증인 만성신질환은 더욱 증가하는 추세이다. 만성신질환은 결국 투석을 필요로 하는 말기신부전증으로 진행하게 되어 막대한 의료비 지출을 야기하지만, 이와 더불어 심근경색이나 뇌졸중, 심부전과 같은 심각한 심혈관계 합병증으로 인한 입원 및 사망을 증가시키는 주요한 위험인자여서 이 합병증에 들어가는 의료비용까지 감안한다면 만성신질환 환자의 치료에 소요되는 경제적 비용은 훨씬 더 클 것으로 추측할 수 있다. 이런 점에서 만성신질환 환자에서 발생하는 가장 심각한 합병증인 급성 심근경색, 뇌졸중, 심부전 및 사망을 포함한 심혈관계 합병증과 투석을 시행 받는 말기신부전증으로 진행을 줄일 수 있는 관리지침의 마련은 가장 중요하고 시급한 보건 정책 중 하나일 것이다.

본 연구는 국민건강보험공단에서 수행하는 일반 건강 검진을 받은 20세 이상의 전체 수검자 중 만성신질환이 있었던 100만 명이 넘는 수검자를 대상으로 한 대규모 국내 코호트연구로 일반 인구에서 심혈관계 합병증의 전통적인 위험인자로 알려진 고혈압, 비만, 고지혈증이 이 환자들에게 그대로 적용되지 않음을 명쾌하게 규명함으로써 통상적인 치료 가이드라인의 일률적 적용이 이들의 예후 향상에 도움이 되지 않을 수 있음을 시사한다. 본 연구가 만성신질환 환자들에서 심혈관계 및 신장 합병증을 줄일 수 있는 가장 적합한 혈압, 체질량지수, 콜레스테롤의 범위를 규명하기 위한 추가적인 간섭 연구나 정책 마련의 근거가 되고 앞으로의 유사연구의 기저연구 역할이 되기를 기대한다.

끝으로 본 보고서에서 저술한 내용은 저자들의 의견이며, 보고서 내용상의 하자가 있는 경우 저자들의 책임으로 국민건강보험 일산병원 연구소의 공식적인 견해가 아님을 밝혀둔다.

2019년 1월

국민건강보험공단 일산병원장

일산병원 연구소 소장

김성우
최운정

목차

요약	1
제1장 연구의 배경 및 목적	7
제1절 연구의 배경 및 필요성	9
제2절 연구 목적	10
제3절 기대되는 효과	10
제2장 연구대상 및 방법	11
제1절 연구 대상	13
제2절 연구 자료	13
제3절 결과변수 및 관심변수	15
제4절 통계학적 분석방법	17
제3장 연구대상자들의 일반적 특성	19
제1절 연구 대상자들의 일반적 특성	21
제2절 심혈관계 및 신장 합병증 발생률	23
제4장 수축기혈압과 합병증 발생	25
제1절 연구 대상자 수	27
제2절 수축기혈압에 따른 사건 발생률	27
제3절 수축기혈압이 합병증 발생에 미치는 영향	28
제4절 사구체여과율에 따른 하위분석	30

제5장 비만과 합병증 발생	33
제1절 연구 대상자 수	35
제2절 비만 정도에 따른 사건 발생률	35
제3절 체질량지수가 합병증 발생에 미치는 영향	36
제4절 허리둘레-키 비가 합병증 발생에 미치는 영향	40
제5절 체질량지수와 허리둘레-키 비 사이의 교호작용	43
제6장 고지혈증과 합병증 발생	47
제1절 연구 대상자 수	49
제2절 콜레스테롤 수치에 따른 사건 발생률	49
제3절 총콜레스테롤 수치가 합병증 발생에 미치는 영향	50
제4절 저밀도콜레스테롤 수치가 합병증 발생에 미치는 영향	54
제5절 고밀도콜레스테롤 수치가 합병증 발생에 미치는 영향	57
제7장 고찰 및 결론	61
제1절 고찰	63
제2절 결론 및 제언	66
참고문헌	67

표목차

<표 2-1> 동반상병에 사용된 ICD-10 코드	15
<표 2-2> 결과변수에 사용된 ICD-10 코드 및 산정특례 코드	16
<표 2-3> 사구체여과율에 따른 만성신질환의 단계	17
<표 3-1> 연구 대상자 1,494,495명의 일반적 특성	21
<표 3-2> 연구 대상자 1,494,495명의 심혈관계 및 신장합병증 발생	23
<표 4-1> 수축기혈압에 따른 심혈관계 및 신장 합병증 발생률	27
<표 4-2> 수축기혈압 범주에 따른 심혈관계 및 신장 합병증 발생	28
<표 4-3> 사구체여과율 단계에 따른 수축기혈압과 합병증 발생	30
<표 5-1> 체질량지수에 따른 심혈관계 및 신장 합병증 발생률	35
<표 5-2> 허리둘레-키 비에 따른 심혈관계 및 신장 합병증 발생률	36
<표 5-3> 체질량지수 범주에 따른 심혈관계 및 신장 합병증 발생	36
<표 5-4> 사구체여과율 단계에 따른 체질량지수와 합병증 발생	39
<표 5-5> 허리둘레-키 비 범주에 따른 심혈관계 및 신장 합병증 발생	40
<표 5-6> 사구체여과율 단계에 따른 허리둘레-키 비와 합병증 발생	42
<표 5-7> 허리둘레-키 비에 따른 체질량지수와 합병증 발생간의 관계	44
<표 5-8> 체질량지수에 따른 허리둘레-키 비와 합병증 발생간의 관계	45
<표 6-1> 총콜레스테롤에 따른 심혈관계 및 신장 합병증 발생률	49
<표 6-2> 저밀도콜레스테롤에 따른 심혈관계 및 신장 합병증 발생률	50
<표 6-3> 고밀도콜레스테롤에 따른 심혈관계 및 신장 합병증 발생률	50
<표 6-4> 총콜레스테롤 범주에 따른 심혈관계 및 신장 합병증 발생	51
<표 6-5> 사구체여과율 단계에 따른 총콜레스테롤과 합병증 발생	53

<표 6-6> 저밀도콜레스테롤 범주에 따른 심혈관계 및 신장 합병증 발생	54
<표 6-7> 사구체여과율 단계에 따른 저밀도콜레스테롤과 합병증 발생	56
<표 6-8> 고밀도콜레스테롤 범주에 따른 심혈관계 및 신장 합병증 발생	58
<표 6-9> 사구체여과율 단계에 따른 고밀도콜레스테롤과 합병증 발생	60

그림목차

[그림 2-1] 연구 대상자 선정의 기준	13
[그림 4-1] 수축기혈압 범주에 따른 심혈관계 및 신장 합병증 발생의 위험도	29
[그림 4-2] 수축기혈압에 따른 심혈관계 및 신장 합병증 발생의 위험도	29
[그림 4-3] 사구체여과율 단계에 따른 수축기혈압 범주와 합병증 발생의 위험도	31
[그림 5-1] 체질량지수 범주에 따른 심혈관계 및 신장 합병증 발생의 위험도	37
[그림 5-2] 체질량지수에 따른 심혈관계 및 신장 합병증 발생의 위험도	38
[그림 5-3] 사구체여과율 단계에 따른 체질량지수 범주와 합병증 발생의 위험도	39
[그림 5-4] 허리둘레-키 비 범주에 따른 심혈관계 및 신장 합병증 발생의 위험도	41
[그림 5-5] 허리둘레-키 비에 따른 심혈관계 및 신장 합병증 발생의 위험도	41
[그림 5-6] 사구체여과율 단계에 따른 허리둘레-키 비와 합병증 발생의 위험도	43
[그림 5-7] 허리둘레-키 비에 따른 체질량지수와 합병증 발생의 위험도	44
[그림 5-8] 체질량지수에 따른 허리둘레-키 비와 합병증 발생의 위험도	46
[그림 6-1] 총콜레스테롤 범주에 따른 심혈관계 및 신장 합병증 발생의 위험도	51
[그림 6-2] 총콜레스테롤 수치에 따른 심혈관계 및 신장 합병증 발생의 위험도	52
[그림 6-3] 사구체여과율 단계에 따른 총콜레스테롤 수치와 합병증 발생의 위험도	53
[그림 6-4] 저밀도콜레스테롤 범주에 따른 심혈관계 및 신장 합병증 발생 위험도	55
[그림 6-5] 저밀도콜레스테롤 수치에 따른 심혈관계 및 신장 합병증 발생 위험도	55
[그림 6-6] 사구체여과율 단계에 따른 저밀도콜레스테롤 수치와 합병증 발생	57
[그림 6-7] 고밀도콜레스테롤 범주에 따른 심혈관계 및 신장 합병증 발생 위험도	58
[그림 6-8] 고밀도콜레스테롤 수치에 따른 심혈관계 및 신장 합병증 발생 위험도	59
[그림 6-9] 사구체여과율 단계에 따른 고밀도콜레스테롤 수치와 합병증 발생	60

요약



요약

1. 연구 배경 및 목적

만성신질환은 심혈관계 합병증이나 투석을 필요로 하는 말기신부전증으로의 진행, 입원 및 사망의 증가와 연관되어 큰 사회 경제학적 부담이 되고 있다. 실제로 건강보험심사평가원의 연도별 통계를 보면 만성신질환 (만성신부전증)으로 입원 및 외래치료를 받은 연간 환자수가 2012년 137,003명, 2013년 151,511명, 2014년 160,698명, 2015년 170,576명, 및 2016년 189,691명으로 해마다 증가하고 있으며, 이로 인한 의료비 지출도 급격히 증가하여 2016년 요양급여비용 총액은 1조 6,000억 원에 이르는 것으로 집계되었다. 하지만 이 통계는 만성신질환의 심각한 합병증인 심혈관계 질환 등에 들어가는 비용은 제외한 수치여서 이들의 치료에 지출되는 의료비용까지 고려한다면 그 부담은 훨씬 더 클 것으로 추측할 수 있다, 특히 의료 기술의 발달로 전인구의 고령화가 진행되는 것과 마찬가지로 만성신질환 환자들의 수명도 해마다 증가하고 있어, 앞으로는 만성신질환 자체보다 이 질환과 연관된 심혈관계 합병증이나 투석 및 이식을 요하는 말기신부전증 환자의 치료에 들어가는 비용이 사회적으로 더 문제가 될 여지가 있다. 이런 점에서 만성 신질환 환자에서 발생하는 가장 심각한 합병증인 급성심근경색, 뇌졸중, 심부전 및 사망을 포함한 심혈관계 합병증과 투석을 시행 받는 말기신부전증으로 진행을 줄일 수 있는 관리지침의 마련은 가장 중요하고 시급한 정책 중 하나일 것이다. 본 연구에서는 2009년부터 2012년까지 국민건강보험공단에서 시행한 일반 건강 검진을 받은 만성신질환 환자들을 대상으로 고혈압, 비만 및 고지혈증이 심혈관계 및 신장 합병증 발생의 독립적 위험인자를 규명하고자 한다.

2. 연구 방법 및 결과

본 연구는 2009년부터 2012년까지 국민건강보험공단에서 수행하는 일반 건강 검진을 받은 20세 이상의 전체 수검자 중 첫 검진일에서의 사구체여과율이 60 ml/min/1.73m²미

만인 만성신질환 환자 약 150만명을 대상으로 수축기혈압, 체질량지수 및 콜레스테롤수치에 따른 전체사망, 급성심근경색, 뇌졸중, 울혈성심부전 및 말기신부전증 발생의 위험을 Cox 비례위험 모형을 이용하여 분석 하였다.

(1) 수축기혈압이 심혈관계 및 신장 합병증 발생에 미치는 영향

수축기혈압 120-129 mmHg군을 기준범주로 하였을 때 <110 mmHg 및 110~119 mmHg의 합병증 발생의 위험도는 각각 20%, 8%로 이는 ≥ 140 mmHg에서 보인 10%의 위험도 증가보다 더 컸다. 큐빅 스프라인 곡선에서도 수축기혈압과 심혈관계 및 신장 합병증 발생과는 통계학적으로 유의한 U자형 상관관계를 보였다.

(2) 비만이 심혈관계 및 신장 합병증 발생에 미치는 영향

정상 체질량지수의 상단인 $23 < \text{kg/m}^2$ 기준범주에 비해 저체중은 79%, 낮은 정상범주 ($18.5 < \text{kg/m}^2$)인 경우에도 25% 심혈관계 및 신장 합병증의 위험이 증가하였으며, 체질량지수 $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ 의 과체중 및 비만인 경우에는 오히려 위험도가 감소하여 체질량지수와 심혈관계 및 신장 합병증 발생과는 통계학적으로 유의한 역설적 선형 상관관계가 있었다. 반면에, 허리둘레-키 비는 합병증과 J자형 연관관계를 보임으로써 너무 낮거나 큰 허리둘레-키 비는 심혈관계 및 신장 합병증을 증가시킴을 알 수 있었다. 특히, 허리둘레-키 비가 0.57이상인 경우에는 체질량지수와 관계없이 높은 합병증 발생과 연관되었다.

(3) 고지혈증이 심혈관계 및 신장 합병증 발생에 미치는 영향

총콜레스테롤이나 저밀도콜레스테롤 수치와 심혈관계 및 신장 합병증 발생간에는 통계학적으로 유의한 U자형 상관관계가 있었다. 고밀도콜레스테롤 수치가 낮을 수록 심혈관계 및 신장 합병증 발생위험은 급격히 증가하였으나 중간값인 50 mg/dL보다 높은 고밀도콜레스테롤 수치에 의한 합병증 발생의 위험 감소는 크지 않았다.

3. 결론 및 제언

국민건강보험공단에서 수행하는 일반 건강 검진을 받은 20세 이상의 전체 수검자 중 만성신질환이 있었던 약 150만 명의 수검자를 대상으로 한 대규모 국내 코호트를 이용하여 분석한 본 연구를 통해 일반 인구에서 심혈관계 및 신장 합병증의 전통적인

위험인자로 알려진 고혈압, 비만, 고지혈증이 이 환자들에게 그대로 적용되지 않음을 규명함으로써 통상적인 치료 가이드라인의 일률적 적용이 이들의 예후 향상에 도움이 되지 않을 수 있음을 시사한다.

만성신질환 환자들을 대상으로 한 간접연구를 통해 명백한 증거가 입증되기 전까지는 수축기혈압 120 mmHg미만으로의 과도한 혈압 조절은 사망 및 심혈관계 질환, 말기신부전증으로의 진행의 위험을 높일 수 있어 주의를 요한다. 비만의 통상적인 지표로 생각되는 체질량지수는 만성신질환 환자들에서 영양상태 등 전신상태를 대변하는 지표로 생각되며 체질량지수와 관계없이 0.57 이상의 높은 허리둘레-키 비는 이들 환자에서 높은 합병증 발생과 연관되어 건강검진의 추가적 보고 항목으로 고려할 만 하다. 만성신질환 환자들에서 높은 총콜레스테롤, 높은 저밀도콜레스테롤, 낮은 고밀도콜레스테롤은 여전히 이들 환자들의 불량한 예후와 연관되므로 고지혈증의 관리는 이들 환자의 치료에 중요한 고려 대상이 될 것으로 사료된다.

제 1 장

연구의 배경 및 목적

제1절 연구의 배경 및 필요성	9
제2절 연구 목적	10
제3절 기대되는 효과	10

제 1 장

연구의 배경 및 목적

제1절 연구의 배경 및 필요성

인구의 고령화에 따른 만성질환의 증가는 국내뿐 아니라 전세계적으로 중요한 보건학적 문제로 대두되고 있다.^{1,3} 특히 고혈압이나 당뇨병 등의 만성질환의 치료 성과가 향상됨에 따라 역설적으로 이들의 후기 합병증인 만성신질환은 더욱 증가하는 추세이다. 만성신질환은 결국 투석을 필요로 하는 말기신부전증으로 진행하게 되어 막대한 의료비 지출을 야기하지만, 이와 더불어 심근경색이나 뇌졸중, 심부전과 같은 심각한 심혈관계 합병증으로 인한 입원 및 사망을 증가시키는 주요한 위험인자여서 이 합병증에 들어가는 치료비용까지 감안한다면 만성신질환 환자에 소요되는 의료비용은 훨씬 더 클 것으로 추측할 수 있다. 실제로 건강보험심사평가원의 연도별 통계를 보면 만성신질환 (만성신부전증)으로 입원 및 외래치료를 받은 연간 환자수가 2012년 137,003명, 2013년 151,511명, 2014년 160,698명, 2015년 170,576명, 및 2016년 189,691명으로 해마다 증가하고 있으며, 이로 인한 의료비 지출도 급격히 증가하여 2016년 요양급여비용 총액은 1조 6,000억 원에 이르는 것으로 집계되었다.⁴ 이런 점에서 만성신질환 환자에서 사망을 포함한 심혈관계 합병증과 말기신부전증 발생을 줄일 수 있는 지침의 마련은 가장 중요하고 시급한 보건 정책 중 하나일 것이다.

고혈압, 비만 및 고지혈증은 일반인들을 대상으로 한 여러 연구에서 가장 강력한 심혈관 질환의 전통적 위험인자들이다.⁵⁻¹³ 하지만 이들이 만성신질환 환자들에서도 동일하게 불량한 예후에 관련되어 있는지에 대해서는 확실치 않다. 더구나 외국의 몇몇 연구들을 통해 만성신질환 환자들에서 위 전통적 위험인자들과 사망간에 역설적인 역학관계가 있음이 알려지면서 국내에서도 만성신질환 환자들에서 이상적인 혈압과 체질량지수, 콜레스테롤 수치에 대한 연구가 절실히 필요한 시점이다.¹⁴⁻¹⁷

제2절 연구 목적

이에, 본 연구의 목적은 2009년부터 2012년까지 국민건강보험공단에서 시행한 일반 건강 검진을 받은 약 150만명의 만성신질환 환자들을 대상으로 고혈압, 비만 및 고지혈증이 심혈관계 및 신장 합병증 발생의 독립적 위험인자를 규명하고자 한다.

제3절 기대되는 효과

국내 대규모 코호트를 이용한 본 연구를 통해 만성신질환 환자에서 사망을 포함한 심혈관계 및 신장 합병증 발생과 혈압, 비만도 및 콜레스테롤 수치와의 상관관계가 규명된다면 이들의 예후 향상을 위한 이상적인 범주나 가이드라인을 구축하기 위한 추가적인 간섭연구나 정책 마련의 근거가 되고 앞으로의 유사연구의 기저연구 역할이 될 수 있을 것으로 기대된다.

제2장

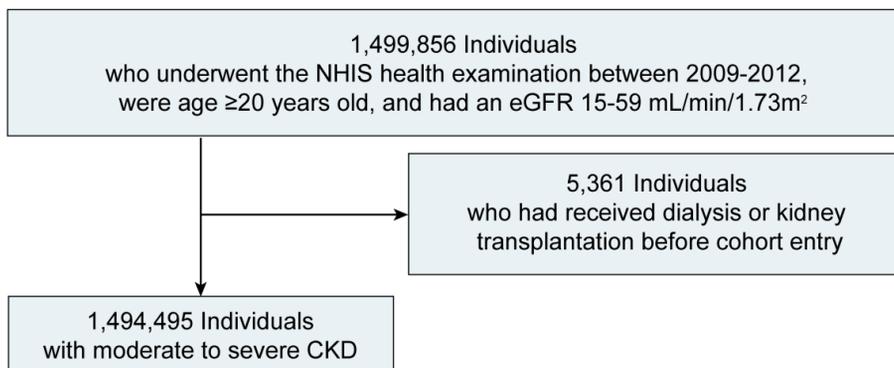
연구대상 및 방법

제1절 연구 대상	13
제2절 연구 자료	13
제3절 결과변수 및 관심변수	15
제4절 통계학적 분석방법	17

제2장 연구대상 및 방법

제1절 연구 대상

본 연구를 위해 2009년부터 2012년까지 국민건강보험공단에서 수행하는 일반 건강 검진을 받은 20세 이상의 전체 수검자 중 해당 기간에서의 첫 검진 일에서 측정된 사구체 여과율이 15~59 ml/min/1.73m² 였던 1,499,856 명을 먼저 선별하였다. 투석을 받지 않고 있는 만성신질환 환자만을 대상으로 하기 위해 첫 검진일 이전에 말기신부전증(투석이나 이식)을 진단 받았던 5,361명을 추가로 제외하여 총 1,494,495명이 최종 분석에 이용되었다.



[그림 2-1] 연구 대상자 선정의 기준

제2절 연구 자료

본 연구의 대상자 선정 및 역학자료 (나이, 성별), 문진자료 (흡연력, 음주량, 운동량), 신체계측자료 (혈압, 체중, 키, 허리둘레) 및 생화학적 검사소견 (사구체여과율, 총콜레스테롤, 저밀도콜레스테롤, 고밀도콜레스테롤, 중성지방, 공복혈당, 단백뇨)은 국민건강보

험공단에서 수행하는 일반 건강 검진 데이터가 사용되었다. 건강 검진은 자격 기준에 따라 1년 혹은 2년마다 시행되었으며 표준화된 절차를 통해 문진표 및 신체계측과 혈액 및 소변검사가 전국 각지의 병원에서 실시되었다.

1. 신체계측: 체중과 키는 가벼운 옷을 입은 상태에서 측정되었으며, 허리둘레는 갈비뼈 제일 아래 위치와 골반의 가장 높은 위치의 중간부위를 줄자로 측정하였다. 비만도의 지표로 체질량지수와 허리둘레-키 비를 이용하였다.
 - (1) 체질량지수는 체중 (kg)을 키 (m)의 제곱으로 나누어 계산 하였다.
 - (2) 허리둘레-키 비는 허리둘레 (cm)를 키 (cm)로 나누어 계산하였다.
2. 흡연력: 문진표 결과에 따라서 비흡연자, 과거흡연자, 현재흡연자로 구분하였다.
3. 음주량: 문진표의 주당 음주 횟수 및 1회당 음주량을 근거로 하여 1일 섭취빈도 x 1회 음주당 잔 수 x 8.0 그램의 공식을 이용하여 하루 섭취 알코올 함량을 계산하였다. 하루 섭취 알코올 함량에 따라 비음주군 (0 그램/일), 소량음주군 (1-19 그램/일), 및 과량음주군 (≥ 20 그램/일)으로 구분하였다.
4. 운동량: 문진표의 신체활동 (운동) 관련 문항을 근거하여 운동 강도의 지표인 분당 대사활동량 (MET, metabolic-equivalent tasks)을 계산 하였다. 관련 문항 중 격렬한 신체활동은 8.0 MET, 중등강도 신체활동은 4.0 MET, 그리고 걷기와 같은 가벼운 신체활동은 3.3 MET로 간주하여 계산하였으며, WHO IPAQ지침 기준에 따라 저활동군 (<600 MET per min), 중등도활동군 (600~3,000 MET per min), 혹은 고활동군 (>3,000 MET per min)으로 분류하였다.
5. 혈압: 수검자가 최소한 5분 이상 안정을 취한 후 앉은 상태에서 수은 혈압계 혹은 자동 혈압계를 통해서 상박에서 측정 되었다.
6. 단백뇨: 요 시험지 검사법을 통해 6단계 (음성, 약양성, 1+~4+ 양성)로 보고하며 음성인 경우 단백뇨가 없는 것으로, 약양성 이상인 경우 단백뇨가 있는 것으로 간주 하였다.
7. 혈액 검사: 총콜레스테롤, 중성지방, 고밀도콜레스테롤 및 혈당은 밤사이 금식을 시행한 후에 각 병원에서 측정되었다. 저밀도콜레스테롤은 총콜레스테롤 - (고밀도콜레스테롤 + 중성지방/5)의 공식을 이용한 계산 값으로 보고하였으며 중성지방이 400 mg/dL 이상인 경우에는 실 측정하였다.
8. 사구체여과율: 혈청 크레아티닌 농도와 나이, 성별, 인종을 고려한 CKD-EPI (CKD

epidemiology Collaboration equation) 공식을 통해 산출하였다.¹⁸

9. 약제: 안지오텐신전환효소 억제제, 안지오텐신II수용체 차단제 및 스타틴 복용 유무는 국민건강보험공단의 진료 데이터의 처방전 교부 상세 내역 자료를 이용하였으며, 첫 검진일 이전 1년 동안 한번이라도 처방이 있었던 경우 약제를 사용한 것으로 간주하였다.
10. 동반질환: 고혈압, 당뇨병, 허혈성심질환, 울혈성심부전, 뇌졸중, 만성폐쇄성폐질환, 암의 동반질환 여부는 국민건강보험공단의 진료 데이터의 상병 내역 (입원 및 외래)을 이용하였으며, ICD-10 코드를 통해 진단명 (주진단명 + 부진단명 5개)을 확인 하였다. 2008년부터 대상 환자의 첫 건강 검진 일까지의 기간 동안 한번이라도 진단 된 경우 해당 질환을 동반 한 것으로 간주하였다.

<표 2-1> 동반상병에 사용된 ICD-10 코드

상병명	ICD-10 코드
고혈압	I10-13, I15
당뇨병	E10-14
허혈성심질환	I20-25
울혈성심부전	I50
뇌졸중	I60-64
만성폐쇄성폐질환	J43, J44
암	C00-C97

제3절 결과변수 및 관심변수

1. 결과변수 (Primary outcome, 종속변수)

본 연구의 주요 결과변수는 전체 사망, 급성심근경색, 뇌졸중, 울혈성심부전 및 말기신부전증 발생까지의 시간이며 이중 어느 한 가지라도 발생한 경우를 사건 발생으로 간주 하였다. 심혈관계 질환의 발생은 입원 시 주진단명 및 부진단명 5개까지의 ICD-10 코드를 이용하여 정의하였으며 말기신부전증의 발생은 산정특례 코드를 사용하였다.

<표 2-2> 결과변수에 사용된 ICD-10 코드 및 산정특례 코드

결과변수	ICD-10 및 산정특례 코드
급성심근경색	I21
뇌졸중	I60-64
울혈성심부전	I50
말기신부전증 (투석 및 이식)	V001, V003, V005

2. 관심변수 (Exposure variable, 노출변수)

본 연구의 주요 관심변수는 고혈압, 비만 및 고지혈증으로 일차적 분석은 각각의 변수를 범주형변수로 처리하여 분석하였으며 추가적으로 변수-결과 간의 비 선형적관계가 있을 가능성을 고려하여 연속형변수로도 분석하였다.

1) 수축기혈압

수축기혈압은 110 mmHg로부터 10 mmHg씩 증가한 <110, 110~119, 120~129, 130~139, ≥140 mmHg, 5범주로 나누었으며, 최근 변경된 고혈압의 정의가 수축기혈압 130 mmHg 이상인 점을 고려하여 120-129 mmHg군을 기준범주로 하여 분석하였다.

2) 체질량지수

체질량지수는 WHO에서 제시한 구분 점에 따라 6 그룹 [저체중 (<18.5 kg/m²), 정상 (18.5~<23 kg/m² 및 23~<25 kg/m²), 과체중 (25~<27.5 kg/m² 및 27.5~<30 kg/m²), 비만 (≥30 kg/m²)]으로 나누어 분석하였으며, 전체 대상자의 평균 값 (24.2 kg/m²) 및 중간값 (24.1 kg/m²)이 포함된 23~<25 kg/m²군을 기준범주로 정하였다.

3) 허리둘레-키 비 (waist-to-height ratio)

복부비만의 지표로 허리둘레-키 비를 사용하였으며, 전체 대상 환자의 5분위수가 0.48, 0.51, 0.54, 및 0.57이었고 0.60 이상에서는 심혈관 질환의 위험이 매우 높아짐을 고려하여 6단계 (<0.48, 0.48~<0.51, 0.51~<0.54, 0.54~<0.57, 0.57~<0.60, ≥0.60)로 나누어 분석하였으며, 전체 대상자의 평균 연령이 64.7세로 고령인 점을 감안하여 관심변수-결과변수 사이의 연관관계를 가장 명확히 표현할 수 있는 0.54~<0.57군을 기준범주로 정하였다.

4) 혈청 콜레스테롤 수치

혈청 콜레스테롤의 분석을 위해 임상적 기준에 따라 각각 7단계로 나누어 분석하였으며 각각의 중간값이 포함된 4번째 그룹을 기준범주로 정하였다. 총콜레스테롤은 150 mg/dL부터 20 mg/dL씩 (<150, 150~<170, 170~<190, 190~<210, 210~<230, 230~<250, ≥250 mg/dL), 저밀도콜레스테롤은 70 mg/dL부터 15 mg/dL씩 (<70, 70~<85, 85~<100, 100~<115, 115~<130, 130~<145, ≥145 mg/dL), 그리고 고밀도콜레스테롤은 30 mg/dL부터 10 mg/dL씩 (<30, 30~<40, 40~<50, 50~<60, 60~<70, 70~<80, ≥80 mg/dL) 증가시키며 범주를 나누었다.

제4절 통계학적 분석방법

1. 연구대상자의 일반적 특징

첫 검진 일에서의 자료를 범주형 자료는 퍼센트 (%)로, 연속형 자료는 평균 및 표준편차로 기술하였으며, 첫 검진일에서의 사구체여과율에 따라 만성신질환의 3단계로 나누어 분석하였다. 단계별 사구체여과율의 범주는 KDIGO 가이드라인에서 제시한 범주를 그대로 인용하였다.^{19, 20}

<표 2-3> 사구체여과율에 따른 만성신질환의 단계

사구체여과율에 따른 단계	사구체여과율 (ml/min/1.73m ²)	용어
G3a	45~59	경도~중등도 감소
G3b	30~44	중등도~심한 감소
G4	15~29	심한 감소

2. 사건 발생률

사건 (전체 사망, 급성심근경색, 뇌졸중, 울혈성심부전 및 말기신부전증) 발생률은 1,000 인-년 (person-year)당 발생건수로 계산하였으며, 전 대상 및 각 군별로 나누어 분석하였다.

3. 생존분석

첫 검진일에서의 기저 값에 따라 분류된 각 관심변수들과 심혈관계 및 신장 합병증 발생간의 연관관계를 분석하기 위해 Cox 비례위험모형을 사용하였다. 각 Cox 분석은 아래와 같은 3단계의 순차적 보정 모형을 사용하였다.

1) Model 1 (unadjusted model)

2) Model 2 (Case-mixed model)

: 나이, 성별, 동반상병 (고혈압, 당뇨병, 허혈성심질환, 울혈성심부전, 뇌졸중, 만성 폐쇄성폐질환, 암), 흡연력, 음주량, 운동량, 안지오텐신전환효소 억제제 및 안지오텐신II수용체 차단제 사용, 스타틴 사용, 수축기혈압, 체질량지수

3) Model 3 (Full-adjusted model)

: Model 2에 포함된 변수들 + 저밀도콜레스테롤, 중성지방, 고밀도콜레스테롤, 공복혈당, 단백뇨, 사구체여과율

만성신질환 단계 (G3a, G3b, G4)에 따른 하위분석과 연속형자료를 이용한 큐빅 스프라인 모형의 분석을 위해서는 모든 변수가 보정된 최종 모형을 사용하였다. 본 연구에 사용된 모든 생존분석 자료의 결과는 위험비 (hazard ratio), 95% 신뢰구간 (confidence interval) 및 P값을 사용하여 기술하였으며, P값 <0.05를 통계학적으로 유의한 것으로 간주 하였다. 생존 시간은 첫 검진일 에서부터 중도절단 [사건 발생 혹은 연구종료일 (2016년 12월31일)]까지의 기간으로 설정하였다.

4. 통계분석 프로그램

모든 통계 분석은 SAS 9.4 version (SAS institute, Cary, NC, USA)과 Stata 15.1 version (Stata Corporation, College Station, TX, USA)을 이용하였다.

제3장

연구대상자들의 일반적 특성

제1절 연구 대상자들의 일반적 특성	21
제2절 심혈관계 및 신장 합병증 발생률	23

제3장

연구대상자들의 일반적 특성

제1절 연구 대상자들의 일반적 특성

최종 분석 대상자인 1,494,495명의 첫 검진일에서의 평균 나이는 64.7세였으며, 57.4%가 남자였다. 60.9%에서는 고혈압을 동반하였으며, 32.9%는 당뇨병을 동반하였다. 단백뇨 양성인 경우는 10.8%였으며, 비흡연자가 72.6%, 음주를 전혀 하지 않는 경우가 77.3%였다. 평균 수축기혈압은 128.8 mmHg였으며, 평균 체질량지수는 24.2 kg/m²이고, 평균 사구체여과율은 52.6 ml/min/1.73m²였다. 33.2%에서 안지오텐신전환효소 억제제나 안지오텐신II수용체 차단제를 복용 중이었고 27.6%에서는 스타틴을 복용하고 있었다.

사구체여과율에 따른 만성신질환의 단계별 분포는 86.9%가 G3a, 11.2%는 G3b, 그리고 1.9%에서 G4에 해당하였다. 만성신질환의 병기가 심할수록, 고혈압, 당뇨병, 허혈성심질환, 울혈성심부전, 뇌졸중의 유병률이 더 높았고, 안지오텐신계 억제제나 스타틴의 복용이 더 빈번하였다. 또한, 수축기혈압이 더 높았고 단백뇨의 동반이 더 많았으나, 체질량지수, 총콜레스테롤, 저밀도콜레스테롤, 고밀도콜레스테롤은 더 낮은 경향을 보였다.

<표 3-1> 연구 대상자 1,494,495명의 일반적 특성

	전체	사구체여과율에 따른 만성신질환 분류		
		G3a	G3b	G4
수 (%)	1,494,495	1,298,546(86.9)	167,784(11.2)	28,165(1.9)
나이 (세)	64.7±11.7	64.1±11.6	69.5±11.4	66.6±13.2
성별, 남자 (%)	57.4	57.2	59.8	52.5
동반상병 (%)				
고혈압	60.9	57.9	79.6	88.0
당뇨병	32.9	30.8	45.7	54.9
허혈성심질환	19.1	17.8	26.8	31.1
울혈성심부전	5.0	4.3	9.6	12.5
뇌졸중	10.3	9.4	16.0	17.6
만성폐쇄성폐질환	7.4	7.0	10.0	9.4
암	7.2	7.0	8.4	8.5

	전체	사구체여과율에 따른 만성신질환 분류		
		G3a	G3b	G4
흡연력 (%)				
비흡연	72.6	72.3	74.9	70.8
과거흡연	17.1	17.2	16.0	18.7
현재흡연	10.3	10.4	9.1	10.6
음주량 (%)				
비음주군	77.3	76.2	84.0	85.6
소량음주군	17.4	18.2	12.3	11.2
과량음주군	5.3	5.6	3.7	3.2
운동량 (%)				
저활동군	53.3	52.0	61.6	63.1
중등도활동군	38.2	39.2	31.9	30.8
고활동군	8.5	8.8	6.5	6.1
약물 복용력 (%)				
안지오텐신계억제제	33.3	30.5	49.7	61.3
스타틴	27.6	26.2	36.6	42.1
수축기혈압 (mmHg)	128.8±16.3	128.5±16.0	130.7±17.4	131.7±19.0
체질량지수 (kg/m ²)	24.2±3.4	24.3±3.3	24.1±3.5	23.8±3.6
허리둘레-키 비	0.53±0.06	0.52±0.06	0.54±0.06	0.53±0.07
콜레스테롤 (mg/dL)				
총콜레스테롤	200.0±45.4	200.7±44.5	196.2±49.8	188.2±52.4
저밀도콜레스테롤	111.2±44.1	111.9±43.2	107.3±50.8	102.5±42.5
고밀도콜레스테롤	52.2±25.5	52.6±25.2	50.1±26.0	47.4±31.1
중성지방 (mg/dL)	141.8±90.2	140.6±89.5	149.4±93.6	151.0±98.9
공복혈당 (mg/dL)	106.4±33.2	105.5±31.4	112.1±41.7	114.8±48.7
단백뇨 (%)	10.8	9.1	19.5	43.3
사구체여과율 (ml/min/1.73m ²)	52.7±7.3	55.0±4.0	39.8±4.0	24.3±4.2

제2절 심혈관계 및 신장 합병증 발생률

전체 대상자 1,494,495명을 평균 5.8년 추적 관찰한 결과 306,724명 (20.5%)에서 심혈관계 및 신장 합병증 (사망, 급성심근경색, 뇌졸중, 울혈성심부전 및 말기신부전증)이 발생하였다. 합병증 발생률은 총 8,223,922 인-년의 위험 관찰 기간 동안 1,000 인-년당 37.3건이었으며 이는 만성신질환 병기가 높아질수록 유의하게 증가하는 경향을 보였다. 전체사건과 유사하게 사망, 급성심근경색, 뇌졸중, 울혈성심부전 및 말기신부전증 각각의 사건 발생도 동일한 경향을 보였다.

<표 3-2> 연구 대상자 1,494,495명의 심혈관계 및 신장합병증 발생

	전체	사구체여과율에 따른 만성신질환 분류		
		G3a	G3b	G4
대상자 (%)	1,494,495	1,298,546	167,784	28,165
전체사건 (%)	306,724(20.5)	226,361(17.4)	62,404(37.2)	17,959(63.8)
사망 (%)	172,833(11.6)	125,470(9.7)	37,963(22.6)	9,400(33.4)
급성심근경색 (%)	27,161(1.8)	20,552(1.6)	5,207(3.1)	1,402(5.0)
뇌졸중 (%)	113,111(7.6)	88,460(6.8)	20,606(12.3)	4,045(14.4)
울혈성심부전 (%)	67,660(4.5)	48,404(3.7)	15,355(9.2)	3,901(13.9)
말기신부전증 (%)	25,444(1.7)	7,731(0.6)	8,654(5.2)	9,059(32.2)

제4장

수축기혈압과 합병증 발생

제1절 연구 대상자 수	27
제2절 수축기혈압에 따른 사건 발생률	27
제3절 수축기혈압이 합병증 발생에 미치는 영향	28
제4절 사구체여과율에 따른 하위분석	30

제4장

수축기혈압과 합병증 발생

제1절 연구 대상자 수

앞서 2장에서 언급한 1,494,495명의 대상자 중 수축기혈압과 심혈관계 및 신장 합병증 발생과의 연관관계를 분석하기 위해 수축기혈압이 하위 0.1 백분위수 미만 (<85 mmHg) 또는 상위 0.1 백분위수 초과 (>200 mmHg)인 2,048명을 추가로 제외하여 총 1,492,447명이 최종 분석에 포함되었다.

제2절 수축기혈압에 따른 사건 발생률

분석에 포함된 1,494,495명을 평균 5.8년 추적 관찰한 결과 305,851명 (20.5%)에서 심혈관계 및 신장 합병증 (사망, 급성심근경색, 뇌졸중, 울혈성심부전 및 말기신부전증)이 발생하였다. 합병증 발생률은 1,000 인-년당 37.3건 이었다.

<표 4-1> 수축기혈압에 따른 심혈관계 및 신장 합병증 발생률

수축기혈압 (mmHg)	대상자		사건발생		발생률 (1,000 인-년당)		
	명수	(%)	건수	(%)	발생률	95% 신뢰구간	
<110	121,601	8.2	23,537	19.4	35.49	35.04	35.9
110~119	262,081	17.6	48,082	18.4	33.05	32.75	33.3
120~129	346,970	23.3	63,456	18.3	32.83	32.58	33.1
130~139	408,610	27.4	82,400	20.2	36.41	36.16	36.7
≥140	353,185	23.7	88,376	25.0	46.32	46.01	46.6

제3절 수축기혈압이 합병증 발생에 미치는 영향

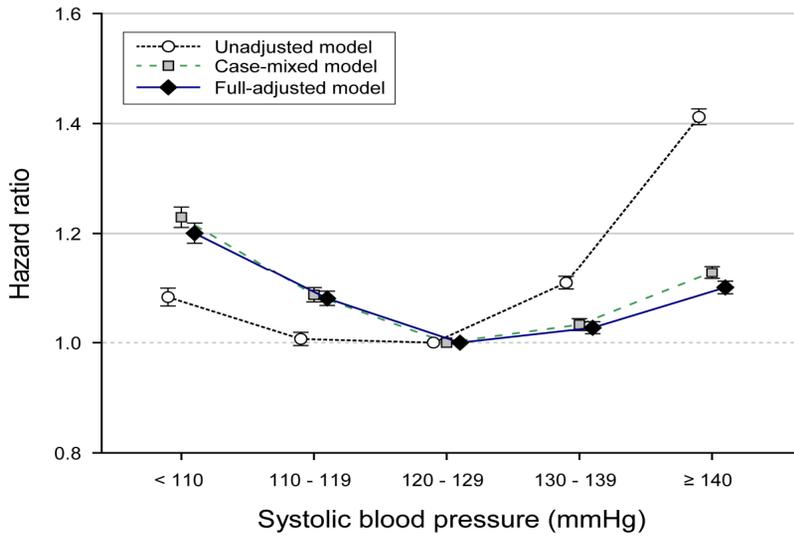
1. 범주형 분석

수축기혈압은 110 mmHg로부터 10 mmHg씩 증가한 <110, 110~119, 120~129, 130~139, ≥140 mmHg, 5범주로 나누었으며, 최근 변경된 고혈압의 정의가 수축기혈압 130 mmHg 이상인 점을 고려하여 120-129 mmHg군을 기준범주로 하여 분석하였다.

아무 변수도 보정되지 않은 모델 1에서는 ≥140 mmHg의 높은 수축기혈압에서 41% 합병증 발생의 위험도가 높아지나 나이, 성별, 동반상병, 흡연력, 음주량, 운동량, 안지오텐신계 억제제나 스타틴 복용, 체질량지수를 보정한 모델 2에서는 <110 mmHg의 낮은 수축기혈압이 23% 합병증 발생의 위험이 증가하여 140 mmHg이상 (위험도 13% 증가)에서 보다 오히려 그 위험도가 더욱 증가하였다. 이와 같은 경향은 총콜레스테롤, 중성지방, 고밀도콜레스테롤, 공복혈당, 단백뇨, 사구체여과율 같은 검사실 소견을 추가적으로 보정한 모델 3에서도 동일하게 유지되었다.

<표 4-2> 수축기혈압 범주에 따른 심혈관계 및 신장 합병증 발생

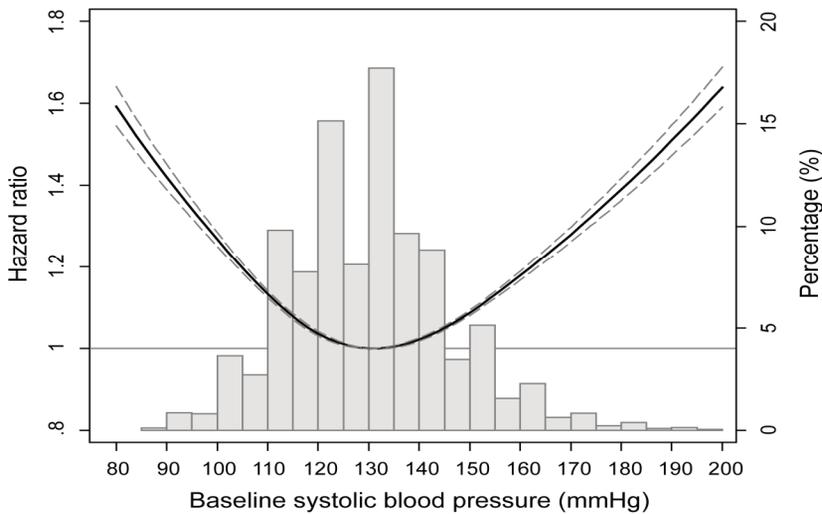
수축기혈압 (mmHg)	심혈관계 및 신장 합병증 발생			P 값
	위험비	95% 신뢰구간		
Model 1				
<110	1.08	1.07	1.10	<0.001
110~119	1.01	0.99	1.02	0.277
120~129	1.00			
130~139	1.11	1.10	1.12	<0.001
≥140	1.41	1.40	1.43	<0.001
Model 2				
<110	1.23	1.21	1.25	<0.001
110~119	1.09	1.07	1.10	<0.001
120~129	1.00			
130~139	1.03	1.02	1.04	<0.001
≥140	1.13	1.12	1.14	<0.001
Model 3				
<110	1.20	1.18	1.22	<0.001
110~119	1.08	1.07	1.09	<0.001
120~129	1.00			
130~139	1.03	1.02	1.04	<0.001
≥140	1.10	1.09	1.11	<0.001



[그림 4-1] 수축기혈압 범주에 따른 심혈관계 및 신장 합병증 발생의 위험도

2. 연속분석

수축기혈압을 연속형 범주로 처리하여 최종 분석 모형인 모델 3의 변수들을 모두 보정하여 분석한 큐빅 스피라인 곡선에서도 수축기혈압과 심혈관계 및 신장 합병증 발생과는 통계학적으로 유의한 U자형 상관관계가 있었다.



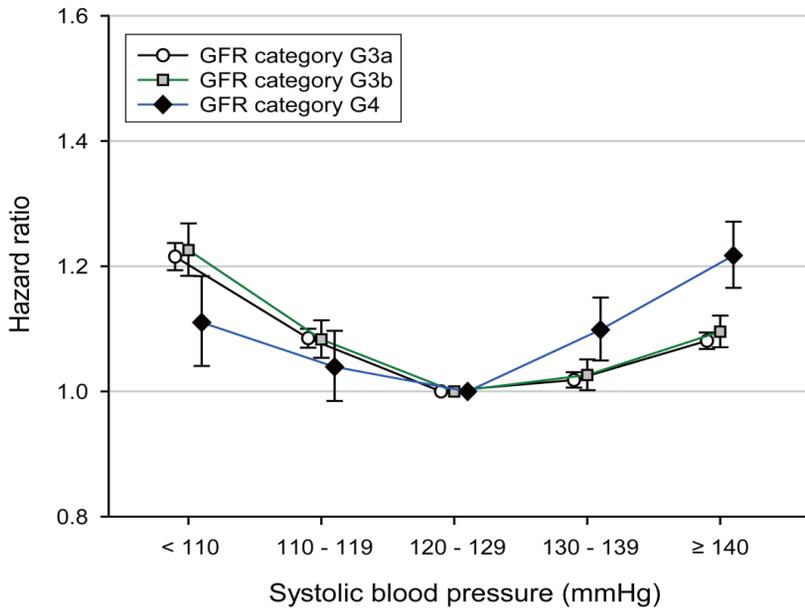
[그림 4-2] 수축기혈압에 따른 심혈관계 및 신장 합병증 발생의 위험도

제4절 사구체여과율에 따른 하위분석

수축기혈압이 심혈관계 및 신장 합병증 발생에 미치는 영향이 만성신질환 병기에 따라 동일하게 연관되는지 밝히기 위해 최종 보정모델을 이용해 사구체여과율에 따른 하위분석을 시행하였다. 전체 분석에 사용된 120-129 mmHg 기준범주군에 비교하여 수축기혈압과 합병증 발생간에는 U자형 연관관계가 동일하게 관찰되었으나 중등도의 만성신질환 (G3a와 G3b)에서는 <110 mmHg의 낮은 혈압에서, 반면에 심한 만성신질환 (G4)에서는 ≥140 mmHg의 높은 혈압에서 더 위험도가 증가하는 경향이 있었다.

<표 4-3> 사구체여과율 단계에 따른 수축기혈압과 합병증 발생

수축기혈압 (mmHg)	심혈관계 및 신장 합병증 발생			P 값
	위험비	95% 신뢰구간		
Category G3a				
<110	1.22	1.19	1.24	<0.001
110~119	1.08	1.07	1.10	<0.001
120~129	1.00			
130~139	1.02	1.01	1.03	0.004
≥140	1.08	1.07	1.09	<0.001
Category G3b				
<110	1.23	1.18	1.27	<0.001
110~119	1.08	1.05	1.11	<0.001
120~129	1.00			
130~139	1.03	1.00	1.05	0.034
≥140	1.10	1.07	1.12	<0.001
Category G4				
<110	1.11	1.04	1.18	0.002
110~119	1.04	0.98	1.10	0.161
120~129	1.00			
130~139	1.10	1.05	1.15	<0.001
≥140	1.22	1.17	1.27	<0.001



[그림 4-3] 사구체여과율 단계에 따른 수축기혈압 범주와 합병증 발생의 위험도

제5장

비만과 합병증 발생

제1절 제1절 연구 대상자 수	35
제2절 비만 정도에 따른 사건 발생률	35
제3절 체질량지수가 합병증 발생에 미치는 영향	36
제4절 허리둘레-키 비가 합병증 발생에 미치는 영향	40
제5절 체질량지수와 허리둘레-키 비 사이의 교호작용	43

제5장 비만과 합병증 발생

제1절 연구 대상자 수

앞서 2장에서 언급한 1,494,495명의 대상자 중 비만 정도와 심혈관계 및 신장 합병증 발생과의 연관관계를 분석하기 위해 허리둘레-키 비가 결측된 1,800명을 제외하였다. 또한 비만 정도의 두 지표인 체질량지수와 허리둘레-키 비 각각의 하위 0.1 백분위수 미만 (체질량지수 <math>< 15.2 \text{ kg/m}^2</math>, 허리둘레-키 비 <math>< 0.36</math>) 과 상위 0.1 백분위수 초과 (체질량지수 >math>> 36.6 \text{ kg/m}^2</math>, 허리둘레-키 비 >math>> 0.74</math>)인 8,080명을 추가로 제외하여 총 1,484,615명이 최종 분석에 포함되었다.

제2절 비만 정도에 따른 사건 발생률

분석에 포함된 1,484,615명을 평균 5.8년 추적 관찰한 결과 302,682명 (20.4%)에서 심혈관계 및 신장 합병증 (사망, 급성심근경색, 뇌졸중, 울혈성심부전 및 말기신부전증)이 발생하였다. 합병증 발생률은 1,000 인-년당 37.0건 이었다.

<표 5-1> 체질량지수에 따른 심혈관계 및 신장 합병증 발생률

체질량지수 (kg/m ²)	대상자		사건발생		발생률 (1,000 인-년당)		
	명수	(%)	건수	(%)	발생률	95% 신뢰구간	
<math>< 18.5</math>	48,107	3.2	19,654	40.9	83.9	82.7	85.1
18.5~<math>< 23.0</math>	474,637	32.0	114,673	24.2	44.7	44.5	45.0
23.0~<math>< 25.0</math>	373,186	25.1	69,483	18.6	33.4	33.2	33.6
25.0~<math>< 27.5</math>	360,701	24.3	61,157	17.0	30.2	30.0	30.4
27.5~<math>< 30</math>	158,526	10.7	26,090	16.5	29.2	28.9	29.6
>math>\geq 30</math>	69,458	4.7	11,625	16.7	29.9	29.4	30.5

<표 5-2> 허리둘레-키 비에 따른 심혈관계 및 신장 합병증 발생률

체질량지수 (kg/m ²)	대상자		사건발생		발생률 (1,000 인-년당)		
	명수	(%)	건수	(%)	발생률	95% 신뢰구간	
<0.48	309,847	20.9	51,947	16.8	30.2	30.0	30.5
0.48~<0.51	290,974	19.6	52,195	17.9	32.2	31.9	32.5
0.51~<0.54	317,840	21.4	62,681	19.7	35.5	35.3	35.8
0.54~<0.57	262,432	17.7	57,405	21.9	39.7	39.4	40.0
0.57~<0.60	157,889	10.6	37,955	24.0	44.1	43.6	44.5
≥0.60	145,633	9.8	40,499	27.8	52.2	51.7	52.7

제3절 체질량지수가 합병증 발생에 미치는 영향

1. 범주형 분석

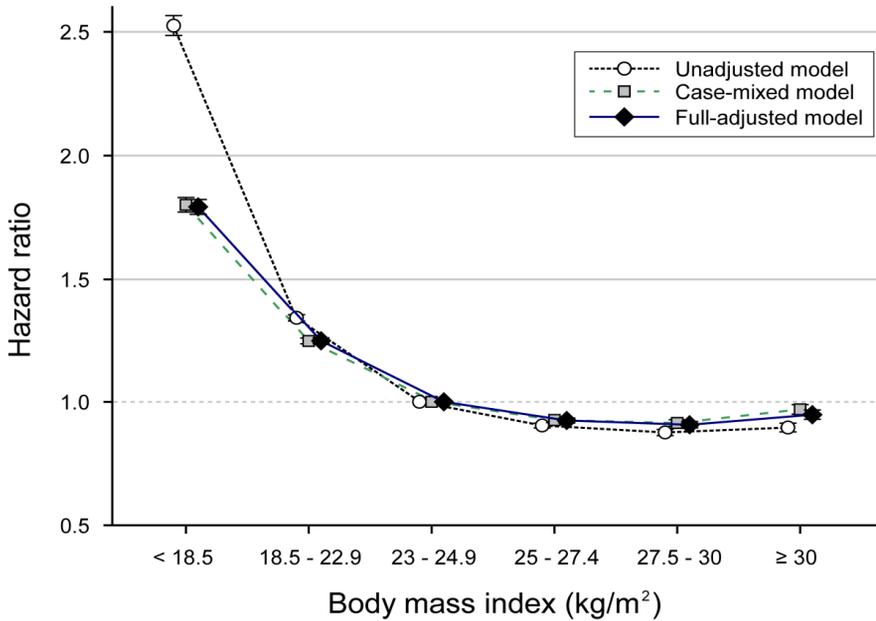
체질량지수는 WHO에서 제시한 구분 점에 따라 6 그룹 [저체중 (<18.5 kg/m²), 정상 (18.5~<23 kg/m² 및 23~<25 kg/m²), 과체중 (25~<27.5 kg/m² 및 27.5~<30 kg/m²), 비만 (≥30 kg/m²)]으로 나누어 분석하였으며, 전체 대상자의 평균 값 (24.2 kg/m²) 및 중간값 (24.1 kg/m²)이 포함된 23~<25 kg/m²군을 기준범주로 하여 분석하였다.

정상 체질량지수의 상단인 23~<25 kg/m² 기준범주에 비해 저체중은 79%, 낮은 정상 범주 (18.5~<23 kg/m²)인 경우에도 25% 심혈관계 및 신장 합병증의 위험이 증가하였으며, 체질량지수 ≥25 kg/m²의 과체중 및 비만인 경우에는 오히려 위험도가 감소하였다.

<표 5-3> 체질량지수 범주에 따른 심혈관계 및 신장 합병증 발생

체질량지수 (kg/m ²)	심혈관계 및 신장 합병증 발생			
	위험비	95% 신뢰구간		P 값
Model 1				
<18.5	2.52	2.49	2.57	<0.001
18.5~<23.0	1.34	1.33	1.35	<0.001
23.0~<25.0	1.00			
25.0~<27.5	0.90	0.89	0.91	<0.001
27.5~<30	0.88	0.86	0.89	<0.001
≥30	0.90	0.88	0.91	<0.001
Model 2				
<18.5	1.80	1.77	1.83	<0.001
18.5~<23.0	1.25	1.24	1.26	<0.001
23.0~<25.0	1.00			
25.0~<27.5	0.93	0.92	0.94	<0.001
27.5~<30	0.91	0.90	0.93	<0.001
≥30	0.97	0.95	0.99	0.002

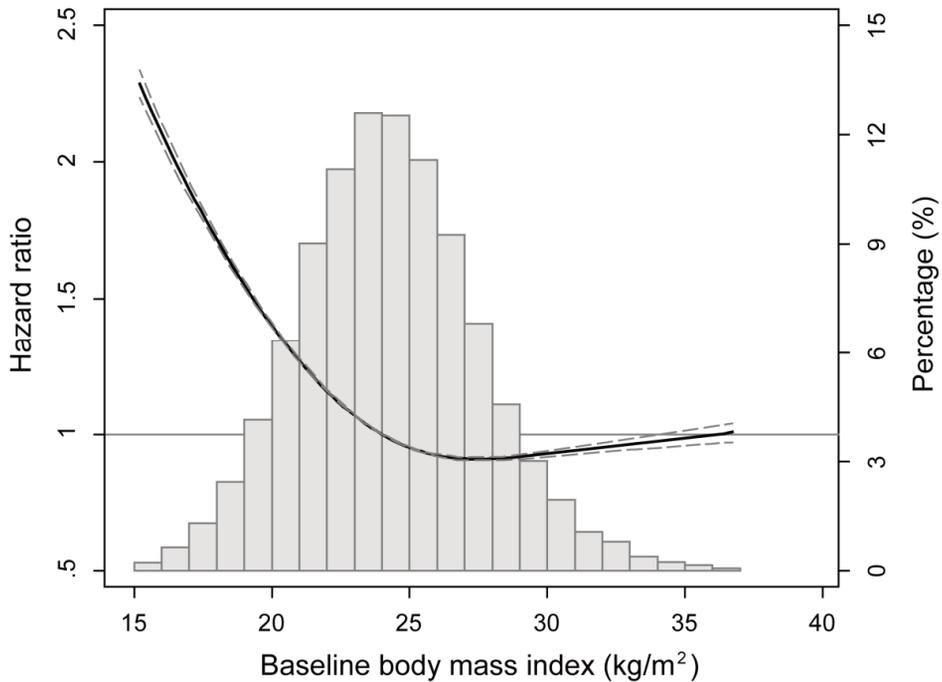
체질량지수 (kg/m ²)	심혈관계 및 신장 합병증 발생			P 값
	위험비	95% 신뢰구간		
Model 3				
<18.5	1.79	1.76	1.82	<0.001
18.5~<23.0	1.25	1.24	1.26	<0.001
23.0~<25.0	1.00			
25.0~<27.5	0.92	0.91	0.93	<0.001
27.5~<30	0.91	0.89	0.92	<0.001
≥30	0.95	0.93	0.97	<0.001



[그림 5-1] 체질량지수 범주에 따른 심혈관계 및 신장 합병증 발생의 위험도

2. 연속형 분석

체질량지수를 연속형 범주로 처리하여 최종 분석 모형인 모델 3의 변수들을 모두 보정하여 분석한 큐빅 스피라인 곡선에서도 체질량지수와 심혈관계 및 신장 합병증 발생과는 통계학적으로 유의한 역설적 선형 상관관계가 있었다.



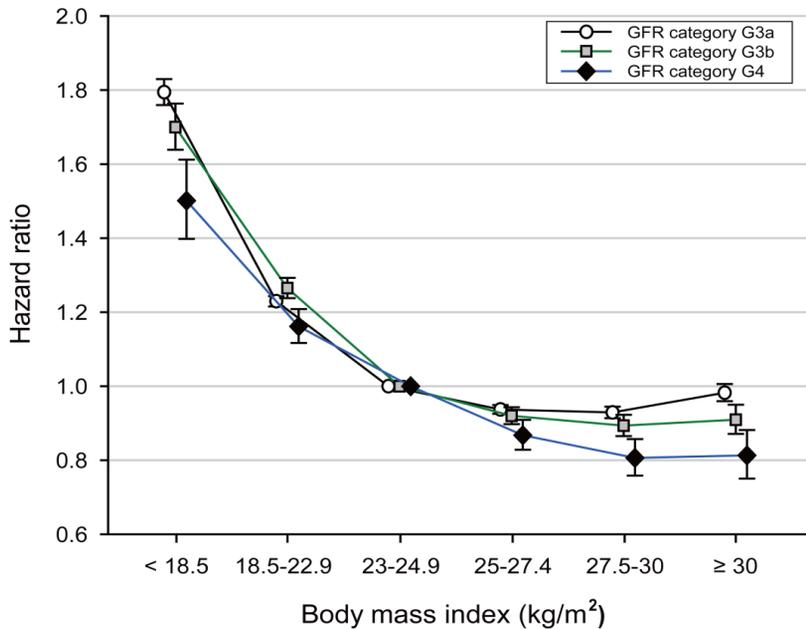
[그림 5-2] 체질량지수에 따른 심혈관계 및 신장 합병증 발생의 위험도

3. 사구체여과율에 따른 하위분석

체질량지수가 심혈관계 및 신장 합병증 발생에 미치는 영향이 만성신질환 병기에 따라 동일하게 연관되는지 밝히기 위해 최종 보정모델을 이용해 사구체여과율에 따른 하위분석을 시행하였다. 전체 분석에 사용된 정상 체질량지수의 상단인 23~<25 kg/m² 기준범주에 비해 낮은 체질량지수는 위험도가 증가하고 높은 체질량지수는 오히려 위험도가 감소하는 역설적 선형관계는 모든 만성신질환 단계에서 동일하게 관찰되었으나, 저체중 (<18.5 kg/m²)에서의 위험 증가의 강도는 사구체여과율이 높을수록 더욱 증가하고 비만 (≥25 kg/m²)에서 보이는 위험 감소의 강도는 사구체여과율이 낮을수록 더욱 강하게 연관되는 경향이 있었다.

<표 5-4> 사구체여과율 단계에 따른 체질량지수와 합병증 발생

체질량지수 (kg/m ²)	심혈관계 및 신장 합병증 발생			P 값
	위험비	95% 신뢰구간		
Category G3a				
<18.5	1.79	1.76	1.83	<0.001
18.5~<23.0	1.23	1.22	1.24	<0.001
23.0~<25.0	1.00			
25.0~<27.5	0.94	0.93	0.95	<0.001
27.5~<30	0.93	0.91	0.94	<0.001
≥30	0.98	0.96	1.01	0.138
Category G3b				
<18.5	1.70	1.64	1.76	<0.001
18.5~<23.0	1.26	1.24	1.29	<0.001
23.0~<25.0	1.00			
25.0~<27.5	0.92	0.90	0.94	<0.001
27.5~<30	0.89	0.87	0.92	<0.001
≥30	0.91	0.87	0.95	<0.001
Category G4				
<18.5	1.50	1.40	1.61	<0.001
18.5~<23.0	1.16	1.12	1.21	<0.001
23.0~<25.0	1.00			
25.0~<27.5	0.87	0.83	0.91	<0.001
27.5~<30	0.81	0.76	0.86	<0.001
≥30	0.81	0.75	0.88	<0.001



[그림 5-3] 사구체여과율 단계에 따른 체질량지수 범주와 합병증 발생의 위험도

제4절 허리둘레-키 비가 합병증 발생에 미치는 영향

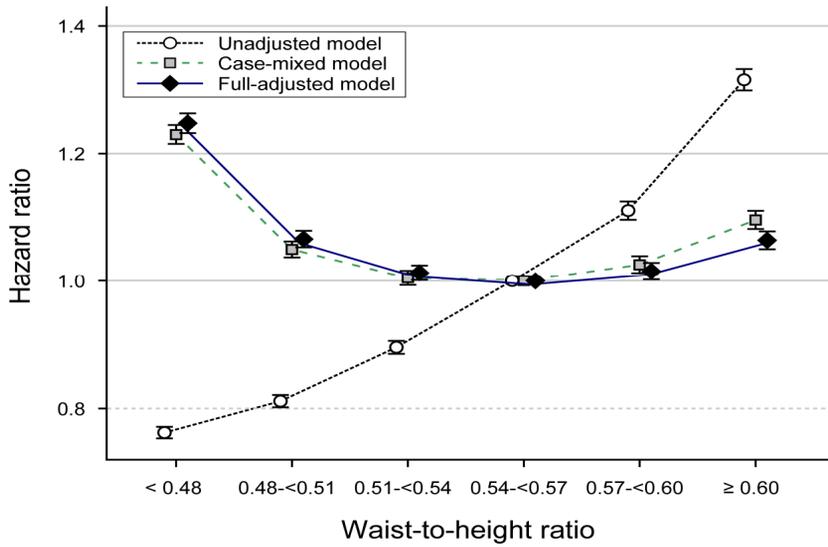
1. 범주형 분석

복부비만의 지표로 허리둘레-키 비를 사용하였으며, 전체 대상 환자의 5분위수가 0.48, 0.51, 0.54, 및 0.57이었고 0.60 이상에서는 심혈관 질환의 위험이 매우 높아짐을 고려 하여 6단계 (<0.48, 0.48~<0.51, 0.51~<0.54, 0.54~<0.57, 0.57~<0.60, ≥0.60)로 나누어 분석하였으며, 전체 대상자의 평균 연령이 64.7세로 고령인 점을 감안하여 관심변수-결과변수 사이의 연관관계를 가장 명확히 표현할 수 있는 0.54~<0.57군을 기준범주로 하여 분석하였다.

아무 변수도 보정되지 않은 모델 1에서는 허리둘레-키 비가 증가할수록 심혈관계 및 신장 합병증 발생의 위험이 양의 선형관계를 보이며 증가하였으나, 나이, 성별, 동반상병, 흡연력, 음주량, 운동량, 안지오텐신계 억제제나 스타틴 복용, 및 수축기혈압을 보정한 모델 2에서는 기준범주군에 비해 낮거나 높은 경우 모두 위험도가 증가하는 J자형 관계를 보였으며 이는 총콜레스테롤, 중성지방, 고밀도콜레스테롤, 공복혈당, 단백질, 사구체여과율 같은 검사실 소견을 추가적으로 보정한 모델 3에서도 동일하게 유지되었다. 특히, 낮은 허리둘레-키 비의 위험도는 더욱 증가하고 높은 허리둘레-키 비의 위험도는 오히려 약화되는 경향을 보였다.

<표 5-5> 허리둘레-키 비 범주에 따른 심혈관계 및 신장 합병증 발생

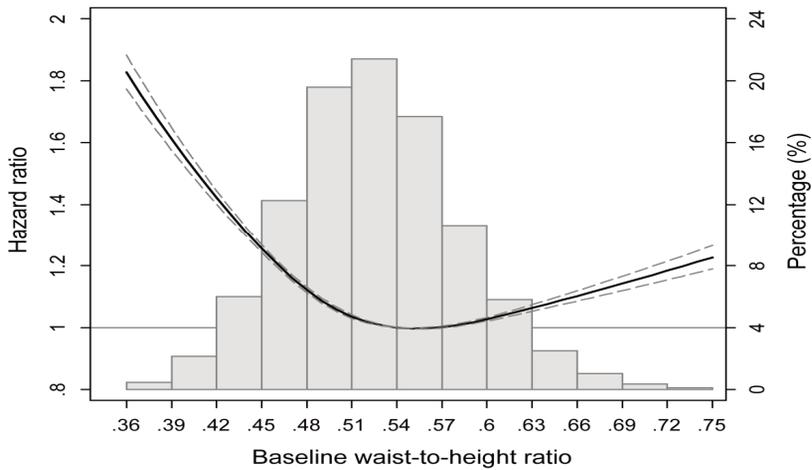
허리둘레-키 비	심혈관계 및 신장 합병증 발생			P 값
	위험비	95% 신뢰구간		
Model 1				
<0.48	0.76	0.75	0.77	<0.001
0.48~<0.51	0.81	0.80	0.82	<0.001
0.51~<0.54	0.90	0.89	0.91	<0.001
0.54~<0.57	1.00			
0.57~<0.60	1.11	1.10	1.13	<0.001
≥0.60	1.32	1.30	1.33	<0.001
Model 2				
<0.48	1.23	1.22	1.24	<0.001
0.48~<0.51	1.05	1.04	1.06	<0.001
0.51~<0.54	1.00	0.99	1.02	0.416
0.54~<0.57	1.00			
0.57~<0.60	1.03	1.01	1.04	<0.001
≥0.60	1.10	1.08	1.11	<0.001
Model 3				
<0.48	1.25	1.23	1.26	<0.001
0.48~<0.51	1.07	1.05	1.08	<0.001
0.51~<0.54	1.01	1.00	1.02	0.031
0.54~<0.57	1.00			
0.57~<0.60	1.02	1.00	1.03	0.024
≥0.60	1.06	1.05	1.08	<0.001



[그림 5-4] 허리둘레-키 비 범주에 따른 심혈관계 및 신장 합병증 발생의 위험도

2. 연속형 분석

허리둘레-키 비를 연속형 범주로 처리하여 최종 분석 모형인 모델 3의 변수들을 모두 보정하여 분석한 큐빅 스피라인 곡선에서도 허리둘레-키 비와 심혈관계 및 신장 합병증 발생과는 통계학적으로 유의한 J자형 상관관계가 있었다.



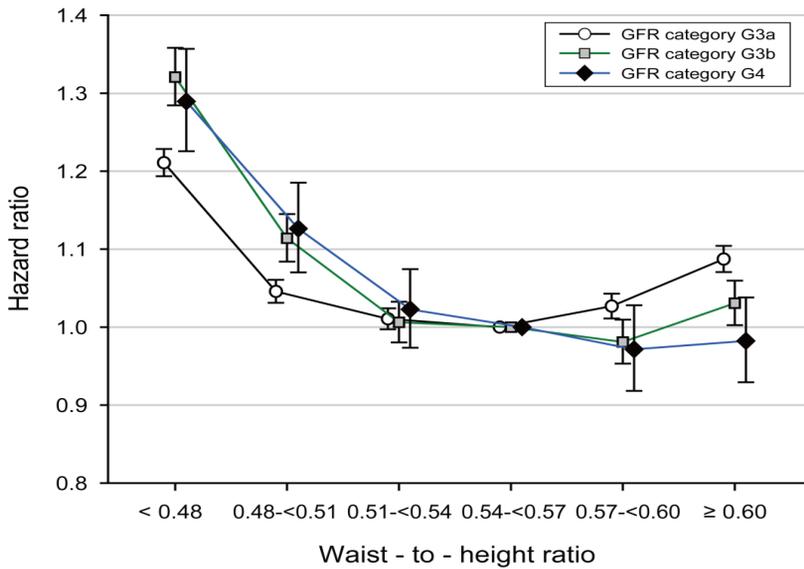
[그림 5-5] 허리둘레-키 비에 따른 심혈관계 및 신장 합병증 발생의 위험도

3. 사구체여과율에 따른 하위분석

허리둘레-키 비가 심혈관계 및 신장 합병증 발생에 미치는 영향이 만성신질환 병기에 따라 동일하게 연관되는지 밝히기 위해 최종 보정모형을 이용해 사구체여과율에 따른 하위분석을 시행하였다. 경도 및 중등도의 사구체여과율 감소 (G3a, G3b)군에서는 0.54~<0.57 기준범주에 비해 낮거나 높은 허리둘레-키 비 모두에서 위험도가 증가하는 경향을 보였으나 심한 사구체여과율 감소 (G4)군에서는 허리둘레-키 비 ≥ 0.57 에서도 뚜렷한 위험 증가는 관찰되지 않았다.

<표 5-6> 사구체여과율 단계에 따른 허리둘레-키 비와 합병증 발생

허리둘레-키 비	심혈관계 및 신장 합병증 발생			
	위험비	95% 신뢰구간		P 값
Category G3a				
<0.48	1.21	1.19	1.23	<0.001
0.48~<0.51	1.05	1.03	1.06	<0.001
0.51~<0.54	1.01	1.00	1.02	0.124
0.54~<0.57	1.00			
0.57~<0.60	1.03	1.01	1.04	0.001
≥ 0.60	1.09	1.07	1.10	<0.001
Category G3b				
<0.48	1.32	1.28	1.36	<0.001
0.48~<0.51	1.11	1.08	1.15	<0.001
0.51~<0.54	1.01	0.98	1.03	0.642
0.54~<0.57	1.00			
0.57~<0.60	0.98	0.95	1.01	0.190
≥ 0.60	1.03	1.00	1.06	0.032
Category G4				
<0.48	1.29	1.23	1.36	<0.001
0.48~<0.51	1.13	1.07	1.19	<0.001
0.51~<0.54	1.02	0.97	1.07	0.371
0.54~<0.57	1.00			
0.57~<0.60	0.97	0.92	1.03	0.316
≥ 0.60	1.29	1.23	1.36	0.526



[그림 5-6] 사구체여과율 단계에 따른 허리둘레-키 비와 합병증 발생의 위험도

제5절 체질량지수와 허리둘레-키 비 사이의 교호작용

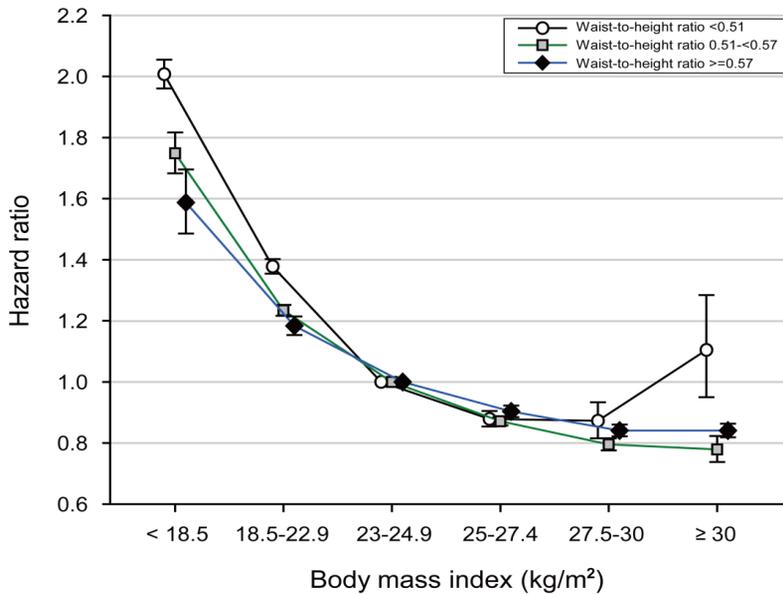
비만의 두 지표인 체질량지수와 허리둘레-키 비 사이의 교호작용을 분석하기 위해 허리둘레-키 비 및 체질량지수를 각각 3 하위그룹으로 나누고 허리둘레-키 비의 그룹 내에서는 체질량지수에 따라 합병증 발생의 위험을, 반대로 체질량지수의 그룹 내에서는 허리둘레-키 비에 따라 합병증 발생의 위험을 추정하였다. 교호작용 분석을 위해 허리둘레-키 비의 하위그룹은 <0.51, 0.51~<0.57, ≥0.57 3그룹으로 나누었으며 체질량지수는 저체중-정상 (<25 kg/m²), 과체중 (25~<30 kg/m²), 비만 (≥30 kg/m²)의 3 하위그룹으로 재 분류하였다. 위험도 추정을 위해 모든 변수가 보정된 최종 보정모델을 이용해 분석하였다.

1. 허리둘레-키 비에 따른 체질량지수와 합병증 발생간의 관계

허리둘레-키 비에 관계없이 모든 하위그룹에서 낮은 체질량지수에서는 합병증 발생의 위험도가 증가하고 반대로 높은 체질량지수에서는 위험도가 감소하는 역방향의 선형관계가 있음을 확인하였다. 허리둘레-키 비 <0.51 이면서 체질량지수 ≥30 kg/m²이었던 그룹에서는 합병증 발생의 위험도가 10% 증가하였으나 통계학적 의미는 없었으며 이 그룹에 포함된 대상자가 1,989 명 (0.3%)으로 매우 작았다.

<표 5-7> 허리둘레-키 비에 따른 체질량지수와 합병증 발생간의 관계

체질량지수 (kg/m ²)	심혈관계 및 신장 합병증 발생			P 값
	위험비	95% 신뢰구간		
허리둘레-키 비: <0.51				
<18.5	2.01	1.96	2.05	<0.001
18.5~<23.0	1.38	1.35	1.40	<0.001
23.0~<25.0	1.00			
25.0~<27.5	0.88	0.85	0.90	<0.001
27.5~<30	0.87	0.82	0.93	<0.001
≥30	1.10	0.95	1.28	0.197
허리둘레-키 비: 0.51~<0.57				
<18.5	1.75	1.68	1.82	<0.001
18.5~<23.0	1.23	1.22	1.25	<0.001
23.0~<25.0	1.00			
25.0~<27.5	0.87	0.86	0.88	<0.001
27.5~<30	0.80	0.78	0.82	<0.001
≥30	0.78	0.74	0.82	<0.001
허리둘레-키 비: ≥0.57				
<18.5	1.59	1.49	1.70	<0.001
18.5~<23.0	1.18	1.15	1.21	<0.001
23.0~<25.0	1.00			
25.0~<27.5	0.90	0.88	0.92	<0.001
27.5~<30	0.84	0.82	0.86	<0.001
≥30	0.84	0.82	0.86	<0.001



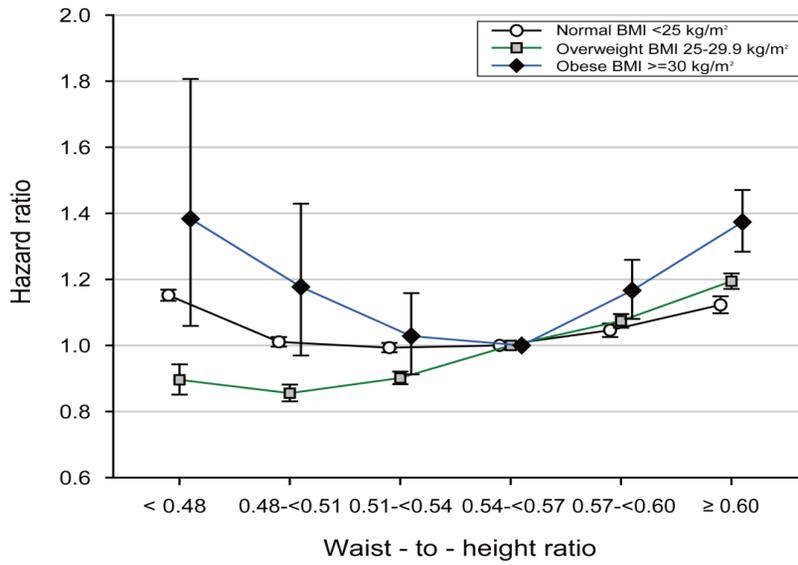
[그림 5-7] 허리둘레-키 비에 따른 체질량지수와 합병증 발생의 위험도

2. 체질량지수에 따른 허리둘레-키 비와 합병증 발생간의 관계

체질량지수가 저체중-정상이거나 비만인 경우에는 <0.48의 허리둘레-키 비는 0.54~<0.57의 기준범주군에 비해 심혈관계 및 신장 합병증의 위험이 증가하였으나 과체중 그룹에서는 위험의 증가가 없었다. 하지만 체질량지수에 관계 없이 ≥0.57의 허리둘레-키 비는 합병증 발생의 위험이 동일하게 증가하였다.

<표 5-8> 체질량지수에 따른 허리둘레-키 비와 합병증 발생간의 관계

허리둘레-키 비	심혈관계 및 신장 합병증 발생			P 값
	위험비	95% 신뢰구간		
체질량지수: <25 kg/m ²				
<0.48	1.15	1.14	1.17	<0.001
0.48~<0.51	1.01	1.00	1.03	0.147
0.51~<0.54	0.99	0.98	1.01	0.347
0.54~<0.57	1.00			
0.57~<0.60	1.05	1.03	1.07	<0.001
≥0.60	1.12	1.10	1.15	<0.001
체질량지수: 25~<30 kg/m ²				
<0.48	0.90	0.85	0.94	<0.001
0.48~<0.51	0.86	0.83	0.88	<0.001
0.51~<0.54	0.90	0.88	0.92	<0.001
0.54~<0.57	1.00			
0.57~<0.60	1.07	1.05	1.09	<0.001
≥0.60	1.19	1.17	1.22	<0.001
체질량지수: ≥30 kg/m ²				
<0.48	1.38	1.06	1.81	0.017
0.48~<0.51	1.18	0.97	1.43	0.100
0.51~<0.54	1.03	0.91	1.16	0.650
0.54~<0.57	1.00			
0.57~<0.60	1.17	1.08	1.26	<0.001
≥0.60	1.37	1.28	1.47	<0.001



[그림 5-8] 체질량지수에 따른 허리둘레-키 비와 합병증 발생의 위험도

제6장

고지혈증과 합병증 발생

제1절 연구 대상자 수	49
제2절 콜레스테롤 수치에 따른 사건 발생률	49
제3절 총콜레스테롤 수치가 합병증 발생에 미치는 영향	50
제4절 저밀도콜레스테롤 수치가 합병증 발생에 미치는 영향	54
제5절 고밀도콜레스테롤 수치가 합병증 발생에 미치는 영향	57

제6장 고지혈증과 합병증 발생

제1절 연구 대상자 수

앞서 2장에서 언급한 1,494,495명의 대상자 중 고지혈증과 심혈관계 및 신장 합병증 발생과의 연관관계를 분석하기 위해 총콜레스테롤이 결측된 4명을 제외하였다. 또한 본 연구의 관심 콜레스테롤마다 상 하위 0.1 백분위수 미만 및 초과인 극단값 (총콜레스테롤: <95 및 >384 mg/dL; 저밀도콜레스테롤: <13 및 >267 mg/dL; 고밀도콜레스테롤: <20 및 >122 mg/dL)을 가진 10,479명을 추가로 제외하여 총 1,484,012명이 최종 분석에 포함되었다.

제2절 콜레스테롤 수치에 따른 사건 발생률

분석에 포함된 1,484,012명을 평균 5.8년 추적 관찰한 결과 303,341명 (20.4%)에서 심혈관계 및 신장 합병증 (사망, 급성심근경색, 뇌졸중, 울혈성심부전 및 말기신부전증)이 발생하였다. 합병증 발생률은 1,000 인-년당 37.1건 이었다.

<표 6-1> 총콜레스테롤에 따른 심혈관계 및 신장 합병증 발생률

총콜레스테롤 (mg/dL)	대상자		사건발생		발생률 (1,000 인-년당)		
	명수	(%)	건수	(%)	발생률	95% 신뢰구간	
<150	150,957	10.2	44,495	29.5	57.8	57.3	58.4
150~<170	198,105	13.4	46,218	23.3	43.4	43.0	43.8
170~<190	274,691	18.5	56,168	20.5	37.1	36.8	37.5
190~<210	295,696	19.9	55,570	18.8	33.6	33.4	33.9
210~<230	238,549	16.1	42,133	17.7	31.4	31.1	31.7
230~<250	160,182	10.8	27,992	17.5	30.9	30.6	31.3
≥250	165,832	11.2	30,765	18.6	33.0	32.7	33.4

<표 6-2> 저밀도콜레스테롤에 따른 심혈관계 및 신장 합병증 발생률

저밀도콜레스테롤 (mg/dL)	대상자		사건발생		발생률 (1,000 인-년당)		
	명수	(%)	건수	(%)	발생률	95% 신뢰구간	
<70	189,087	12.7	49,821	26.4	49.6	49.1	50.0
70-<85	181,367	12.2	42,029	23.2	42.7	42.3	43.1
85-<100	224,183	15.1	47,797	21.3	38.8	38.5	39.2
100-<115	237,078	16.0	46,711	19.7	35.5	35.2	35.8
115-<130	216,314	14.6	39,758	18.4	32.9	32.6	33.3
130-<145	170,617	11.5	30,175	17.7	31.6	31.2	32.0
≥145	265,366	17.9	47,050	17.7	31.7	31.5	32.0

<표 6-3> 고밀도콜레스테롤에 따른 심혈관계 및 신장 합병증 발생률

고밀도콜레스테롤 (mg/dL)	대상자		사건발생		발생률 (1,000 인-년당)		
	명수	(%)	건수	(%)	발생률	95% 신뢰구간	
<30	30,852	2.1	11,984	38.8	79.0	77.6	80.4
30-<40	231,439	15.6	62,025	26.8	50.4	50.0	50.8
40-<50	444,247	29.9	95,576	21.5	39.2	39.0	39.5
50-<60	385,895	26.0	70,574	18.3	32.8	32.5	33.0
60-<70	228,974	15.4	38,730	16.9	30.1	29.8	30.4
70-<80	102,253	6.9	15,402	15.1	26.6	26.2	27.0
≥80	60,352	4.1	9,050	15.0	26.6	26.0	27.1

제3절 총콜레스테롤 수치가 합병증 발생에 미치는 영향

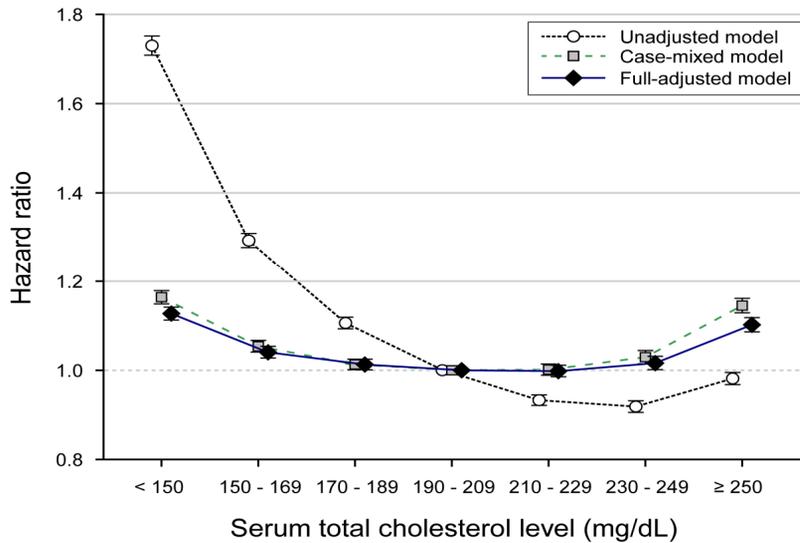
1. 범주형 분석

총콜레스테롤은 150 mg/dL부터 시작하여 20 mg/dL씩 증가하도록 7그룹 (<150, 150~<170, 170~<190, 190~<210, 210~<230, 230~<250, ≥250 mg/dL)으로 나누어 분석하였으며, 전체 대상자의 평균 값 (200 mg/dL) 및 중간값 (197 mg/dL)이 포함된 190~<210 mg/dL군을 기준범주로 하여 분석하였다.

아무 변수도 보정되지 않은 모델 1에서는 총콜레스테롤이 증가할수록 심혈관계 및 신장 합병증 발생의 위험이 감소하는 역방향의 선형관계가 있었다. 하지만, 나이, 성별, 동반상병, 흡연력, 음주량, 운동량, 안지오텐신계 억제제나 스타틴 복용, 체질량지수, 수축기혈압을 보정한 모델 2에서는 기준범주군에 비해 ≥230 mg/dL의 높은 총콜레스테롤군에서도 합병증의 위험이 증가하여 총콜레스테롤이 너무 낮거나 높은 경우 모두에서 위험도가 증가하는 U자형 관계를 보였으며 이와 같은 경향은 공복혈당, 단백뇨, 사구체 여과율 같은 검사실 소견을 추가적으로 보정한 모델 3에서도 동일하게 유지되었다.

<표 6-4> 총콜레스테롤 범주에 따른 심혈관계 및 신장 합병증 발생

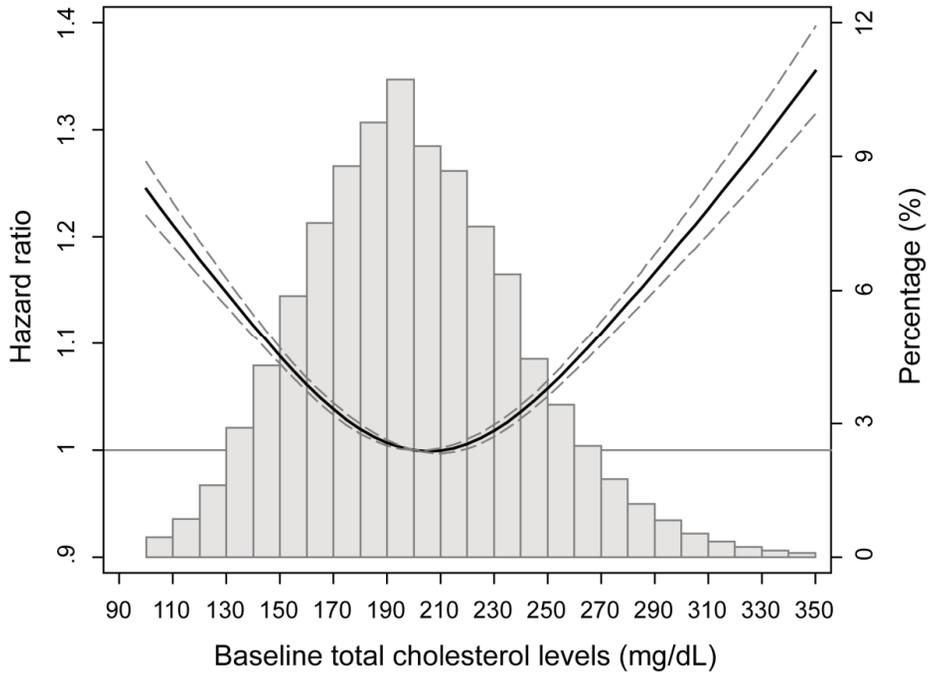
총콜레스테롤 (mg/dL)	심혈관계 및 신장 합병증 발생			P 값
	위험비	95% 신뢰구간		
Model 1				
<150	1.73	1.71	1.75	<0.001
150~<170	1.29	1.28	1.31	<0.001
170~<190	1.11	1.09	1.12	<0.001
190~<210	1.00			
210~<230	0.93	0.92	0.94	<0.001
230~<250	0.92	0.91	0.93	<0.001
≥250	0.98	0.97	1.00	0.008
Model 2				
<150	1.16	1.15	1.18	<0.001
150~<170	1.05	1.04	1.07	<0.001
170~<190	1.01	1.00	1.02	0.033
190~<210	1.00			
210~<230	1.00	0.99	1.01	0.854
230~<250	1.03	1.01	1.04	<0.001
≥250	1.14	1.13	1.16	<0.001
Model 3				
<150	1.13	1.11	1.14	<0.001
150~<170	1.04	1.03	1.05	<0.001
170~<190	1.01	1.00	1.02	0.039
190~<210	1.00			
210~<230	1.00	0.99	1.01	0.756
230~<250	1.02	1.00	1.03	0.035
≥250	1.10	1.09	1.12	<0.001



[그림 6-1] 총콜레스테롤 범주에 따른 심혈관계 및 신장 합병증 발생의 위험도

2. 연속형 분석

총콜레스테롤 수치를 연속형 범주로 처리하여 최종 분석 모형인 모델 3의 변수들을 모두 보정하여 분석한 큐빅 스피라인 곡선에서도 총콜레스테롤 수치와 심혈관계 및 신장 합병증 발생과는 통계학적으로 유의한 U자형 상관관계가 있었다.



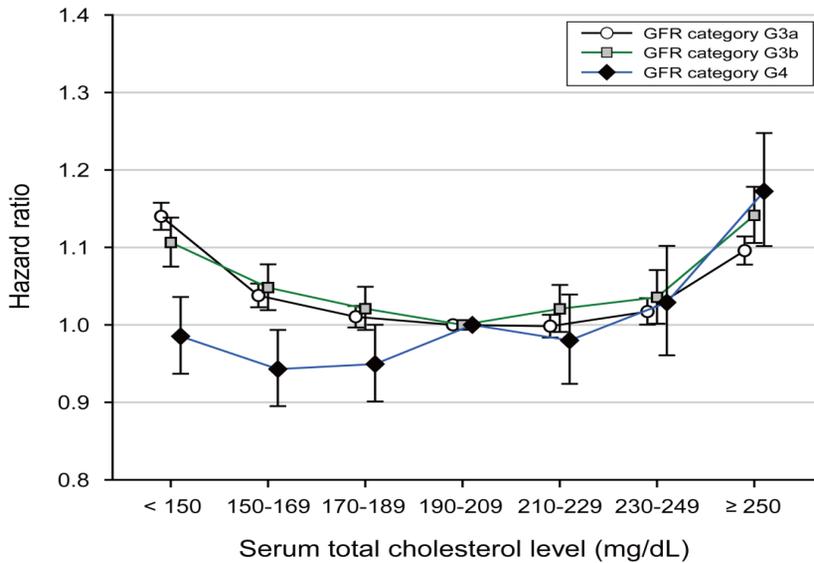
[그림 6-2] 총콜레스테롤 수치에 따른 심혈관계 및 신장 합병증 발생의 위험도

3. 사구체여과율에 따른 하위분석

총콜레스테롤 수치에 따른 심혈관계 및 신장 합병증 발생에 미치는 영향이 만성신질환 병기에 따라 동일하게 연관되는지 밝히기 위해 최종 보정모형을 이용해 사구체여과율에 따른 하위분석을 시행하였다. 전체 분석에서 보인 총콜레스테롤 수치와 합병증간의 U자형 연관관계는 경도 및 중등도의 만성신질환 (G3a, G3b)에서는 동일하게 유지되었지만 중증의 만성신질환 (G4)에서는 희석되었다.

<표 6-5> 사구체여과율 단계에 따른 총콜레스테롤과 합병증 발생

총콜레스테롤 (mg/dL)	심혈관계 및 신장 합병증 발생			P 값
	위험비	95% 신뢰구간		
Category G3a				
<150	1.14	1.12	1.16	<0.001
150~<170	1.04	1.02	1.05	<0.001
170~<190	1.01	1.00	1.02	0.137
190~<210	1.00			
210~<230	1.00	0.98	1.01	0.817
230~<250	1.02	1.00	1.03	0.046
≥250	1.10	1.08	1.11	<0.001
Category G3b				
<150	1.11	1.08	1.14	<0.001
150~<170	1.05	1.02	1.08	0.001
170~<190	1.02	0.99	1.05	0.136
190~<210	1.00			
210~<230	1.02	0.99	1.05	0.175
230~<250	1.04	1.00	1.07	0.040
≥250	1.14	1.11	1.18	<0.001
Category G4				
<150	0.99	0.94	1.04	0.561
150~<170	0.94	0.90	0.99	0.027
170~<190	0.95	0.90	1.00	0.051
190~<210	1.00			
210~<230	0.98	0.92	1.04	0.498
230~<250	1.03	0.96	1.10	0.415
≥250	1.17	1.10	1.25	<0.001



[그림 6-3] 사구체여과율 단계에 따른 총콜레스테롤 수치와 합병증 발생의 위험도

제4절 저밀도콜레스테롤 수치가 합병증 발생에 미치는 영향

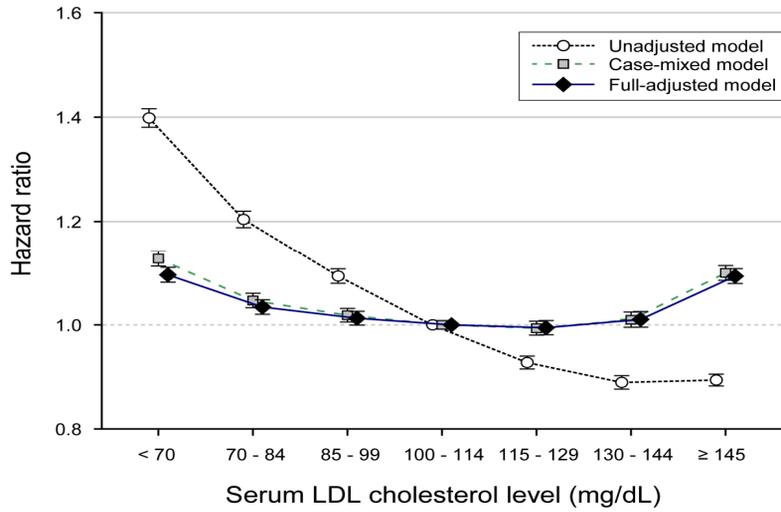
1. 범주형 분석

저밀도콜레스테롤은 70 mg/dL부터 시작하여 15 mg/dL씩 증가하도록 7그룹 (<70, 70~<85, 85~<100, 100~<115, 115~<130, 130~<145, ≥145 mg/dL)으로 나누어 분석하였으며, 전체 대상자의 평균 값 (111.2 mg/dL) 및 중간값 (109 mg/dL)이 포함된 100~<115 mg/dL군을 기준범주로 하여 분석하였다.

아무 변수도 보정되지 않은 모델 1에서는 저밀도콜레스테롤이 증가할수록 심혈관계 및 신장 합병증 발생의 위험이 감소하는 역방향의 선형관계가 있었다. 하지만, 나이, 성별, 동반상병, 흡연력, 음주량, 운동량, 안지오텐신계 억제제나 스타틴 복용, 체질량지수, 수축기혈압을 보정한 모델 2에서는 기준범주군에 비해 ≥145 mg/dL의 높은 저밀도콜레스테롤군에서도 합병증의 위험이 증가하여 저밀도콜레스테롤이 너무 낮거나 높은 경우 모두에서 위험도가 증가하는 U자형 관계를 보였으며 이와 같은 경향은 고밀도콜레스테롤, 중성지방, 공복혈당, 단백뇨, 사구체여과율 같은 검사실 소견을 추가적으로 보정한 모델 3에서도 동일하게 유지되었다.

<표 6-6> 저밀도콜레스테롤 범주에 따른 심혈관계 및 신장 합병증 발생

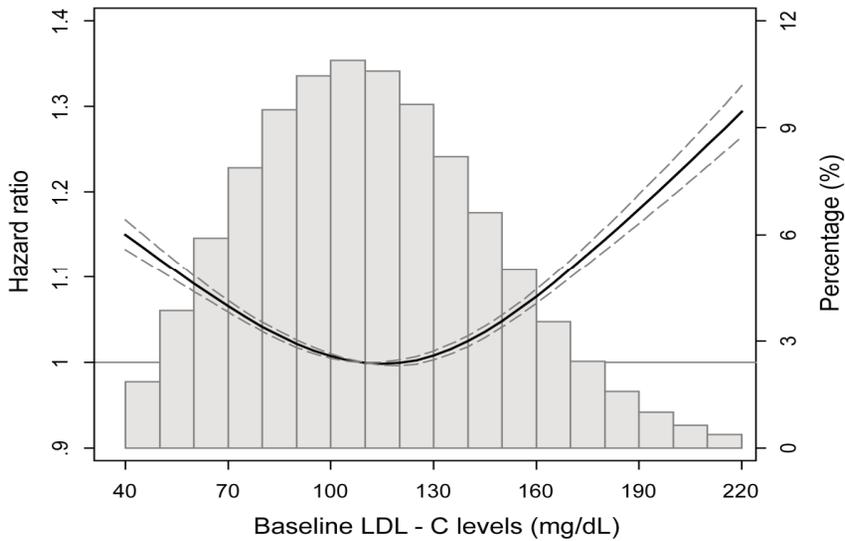
저밀도콜레스테롤 (mg/dL)	심혈관계 및 신장 합병증 발생			
	위험비	95% 신뢰구간		P 값
Model 1				
<70	1.40	1.38	1.42	<0.001
70-<85	1.20	1.19	1.22	<0.001
85-<100	1.09	1.08	1.11	<0.001
100-<115	1.00			
115-<130	0.93	0.92	0.94	<0.001
130-<145	0.89	0.88	0.90	<0.001
≥145	0.89	0.88	0.91	<0.001
Model 2				
<70	1.13	1.11	1.14	<0.001
70-<85	1.05	1.03	1.06	<0.001
85-<100	1.02	1.01	1.03	0.005
100-<115	1.00			
115-<130	0.99	0.98	1.01	0.339
130-<145	1.01	1.00	1.02	0.187
≥145	1.10	1.09	1.11	<0.001
Model 3				
<70	1.10	1.08	1.11	<0.001
70-<85	1.03	1.02	1.05	<0.001
85-<100	1.01	1.00	1.03	0.059
100-<115	1.00			
115-<130	0.99	0.98	1.01	0.421
130-<145	1.01	1.00	1.03	0.170
≥145	1.09	1.08	1.11	<0.001



[그림 6-4] 저밀도콜레스테롤 범주에 따른 심혈관계 및 신장 합병증 발생 위험도

2. 연속형 분석

저밀도콜레스테롤 수치를 연속형 범주로 처리하여 최종 분석 모형인 모델 3의 변수들을 모두 보정하여 분석한 큐빅 스피라인 곡선에서도 저밀도콜레스테롤 수치와 심혈관계 및 신장 합병증 발생과는 통계학적으로 유의한 U자형 상관관계가 있었다.



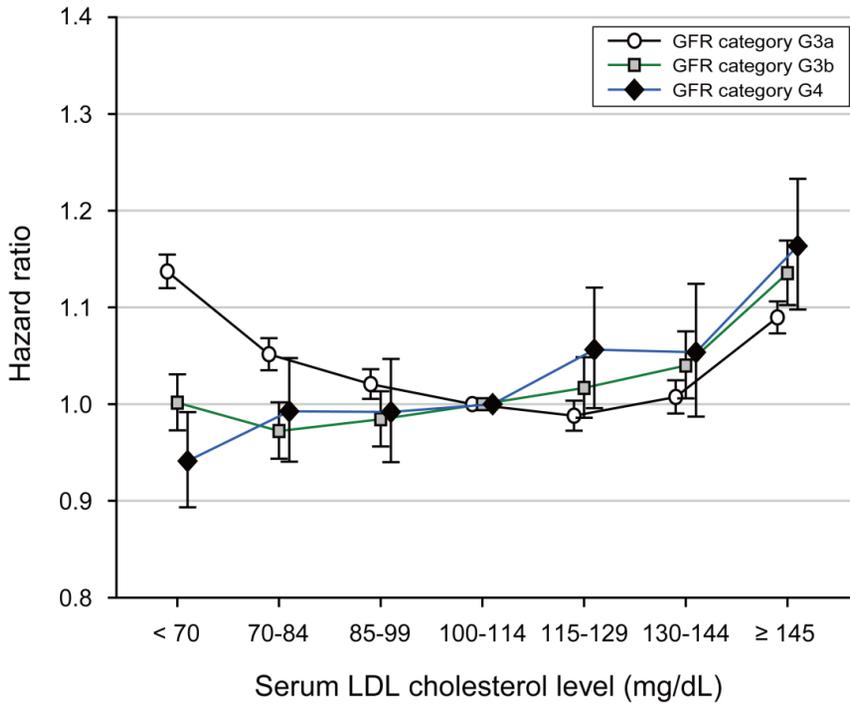
[그림 6-5] 저밀도콜레스테롤 수치에 따른 심혈관계 및 신장 합병증 발생 위험도

3. 사구체여과율에 따른 하위분석

저밀도콜레스테롤 수치에 따른 심혈관계 및 신장 합병증 발생에 미치는 영향이 만성신질환 병기에 따라 동일하게 연관되는지 밝히기 위해 최종 보정모델을 이용해 사구체여과율에 따른 하위분석을 시행하였다. 전체 분석에서 보인 저밀도콜레스테롤 수치와 합병증 간의 U자형 연관관계는 경도 및 중등도의 만성신질환 (G3a, G3b)에서는 동일하게 유지되었지만 중증의 만성신질환 (G4)에서는 <100 mg/dL의 낮은 저밀도콜레스테롤에서도 위험도가 감소하는 경향을 보였다.

<표 6-7> 사구체여과율 단계에 따른 저밀도콜레스테롤과 합병증 발생

저밀도콜레스테롤 (mg/dL)	심혈관계 및 신장 합병증 발생			P 값
	위험비	95% 신뢰구간		
Category G3a				
<70	1.14	1.12	1.15	<0.001
70-<85	1.05	1.04	1.07	<0.001
85-<100	1.02	1.01	1.04	0.008
100-<115	1.00			
115-<130	0.99	0.97	1.00	0.131
130-<145	1.01	0.99	1.02	0.398
≥145	1.09	1.07	1.11	<0.001
Category G3b				
<70	1.00	0.97	1.03	0.919
70-<85	0.97	0.94	1.00	0.066
85-<100	0.98	0.96	1.01	0.289
100-<115	1.00			
115-<130	1.02	0.99	1.05	0.290
130-<145	1.04	1.01	1.08	0.021
≥145	1.14	1.10	1.17	<0.001
Category G4				
<70	0.94	0.89	0.99	0.023
70-<85	0.99	0.94	1.05	0.788
85-<100	0.99	0.94	1.05	0.767
100-<115	1.00			
115-<130	1.06	1.00	1.12	0.068
130-<145	1.05	0.99	1.12	0.116
≥145	1.16	1.10	1.23	<0.001



[그림 6-6] 사구체여과율 단계에 따른 저밀도콜레스테롤 수치와 합병증 발생

제5절 고밀도콜레스테롤 수치가 합병증 발생에 미치는 영향

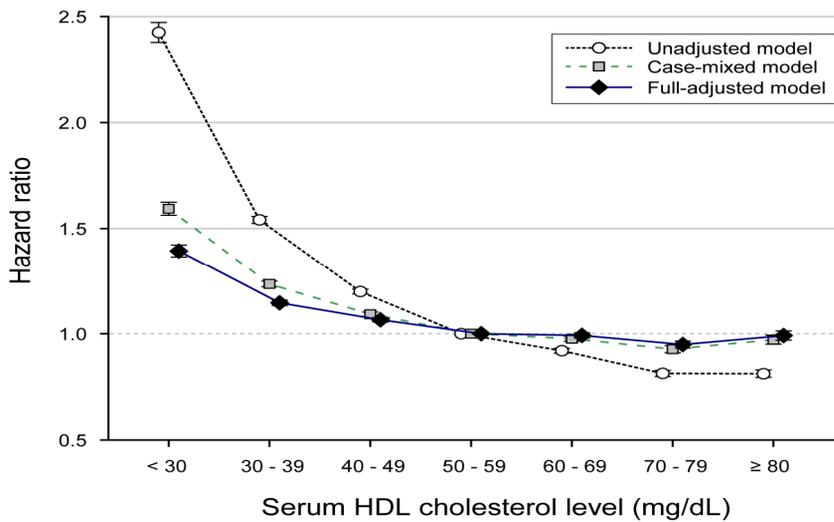
1. 범주형 분석

고밀도콜레스테롤은 30 mg/dL부터 시작하여 10 mg/dL씩 증가하도록 7그룹 (<30, 30~<40, 40~<50, 50~<60, 60~<70, 70~<80, ≥80 mg/dL)으로 나누어 분석하였으며, 전체 대상자의 평균 값 (52.2 mg/dL) 및 중간값 (50 mg/dL)이 포함된 50~<60 mg/dL군을 기준범주로 하여 분석하였다.

고밀도콜레스테롤 수치가 감소함에 따라 심혈관계 및 신장 합병증 발생의 위험도는 증가하여 50~<60 mg/dL군에 비해 <30 mg/dL, 30~<40 mg/dL, 40~<50 mg/dL에서 각각 39%, 15%, 및 7% 위험이 증가하였다. ≥60 mg/dL의 높은 고밀도콜레스테롤에서는 합병증 발생의 위험이 감소하는 경향이 있었으나 그 강도는 세지 않았다.

<표 6-8> 고밀도콜레스테롤 범주에 따른 심혈관계 및 신장 합병증 발생

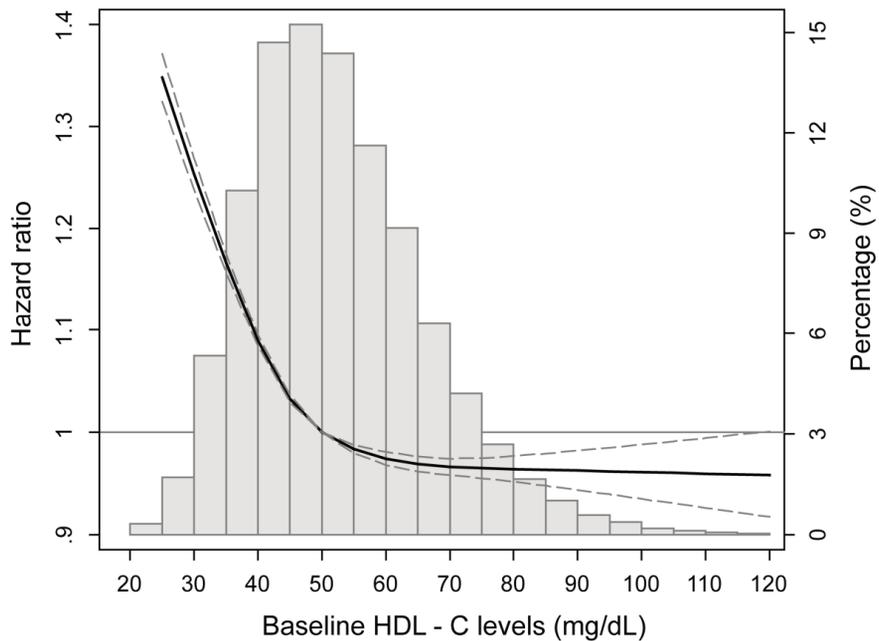
고밀도콜레스테롤 (mg/dL)	심혈관계 및 신장 합병증 발생			P 값
	위험비	95% 신뢰구간		
Model 1				
<30	2.42	2.38	2.47	<0.001
30-<40	1.54	1.52	1.56	<0.001
40-<50	1.20	1.19	1.21	<0.001
50-<60	1.00			
60-<70	0.92	0.91	0.93	<0.001
70-<80	0.81	0.80	0.83	<0.001
≥80	0.81	0.79	0.83	<0.001
Model 2				
<30	1.59	1.56	1.62	<0.001
30-<40	1.23	1.22	1.25	<0.001
40-<50	1.09	1.08	1.10	<0.001
50-<60	1.00			
60-<70	0.98	0.96	0.99	<0.001
70-<80	0.93	0.91	0.94	<0.001
≥80	0.97	0.95	0.99	0.010
Model 3				
<30	1.39	1.36	1.42	<0.001
30-<40	1.15	1.13	1.16	<0.001
40-<50	1.07	1.05	1.08	<0.001
50-<60	1.00			
60-<70	0.99	0.98	1.00	0.194
70-<80	0.95	0.93	0.97	<0.001
≥80	0.99	0.97	1.01	0.434



[그림 6-7] 고밀도콜레스테롤 범주에 따른 심혈관계 및 신장 합병증 발생 위험도

2. 연속형 분석

고밀도콜레스테롤 수치를 연속형 범주로 처리하여 최종 분석 모형인 모델 3의 변수들을 모두 보정하여 분석한 큐빅 스피라인 곡선에서도 고밀도콜레스테롤 수치가 낮을 수록 심혈관계 및 신장 합병증 발생위험은 급격히 증가하였으나 중간값인 50 mg/dL보다 높은 고밀도콜레스테롤 수치에 의한 합병증 발생의 위험 감소는 크지 않았다.



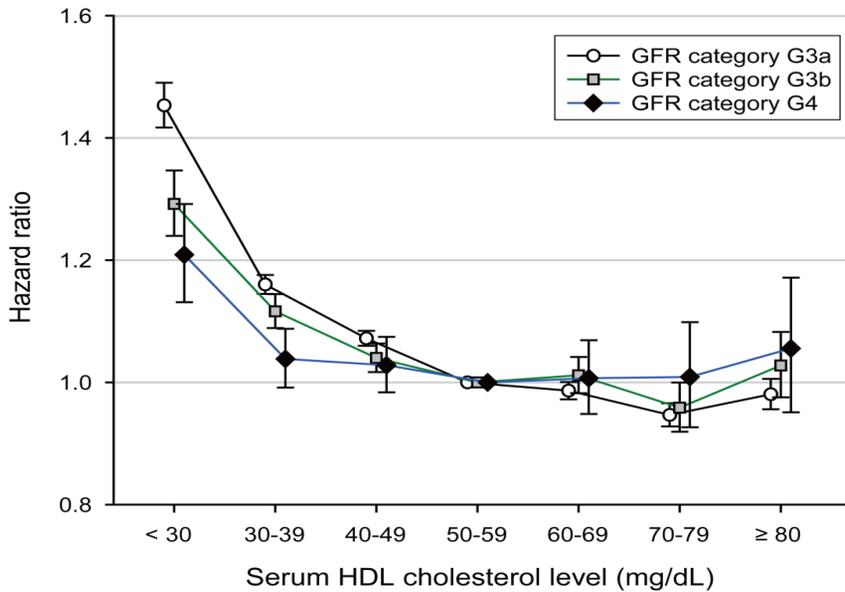
[그림 6-8] 고밀도콜레스테롤 수치에 따른 심혈관계 및 신장 합병증 발생 위험도

3. 사구체여과율에 따른 하위분석

고밀도콜레스테롤 수치에 따른 심혈관계 및 신장 합병증 발생에 미치는 영향이 만성신 질환 병기에 따라 동일하게 연관되는지 밝히기 위해 최종 보정모형을 이용해 사구체여과율에 따른 하위분석을 시행하였다. 사구체여과율이 감소할수록 30 mg/dL 미만의 낮은 고밀도콜레스테롤에서 보이던 합병증 발생의 위험 강도는 약해지고 대신 80 mg/dL 이상 높은 고밀도콜레스테롤에서의 위험도는 점차 증가하는 경향을 보였다.

<표 6-9> 사구체여과율 단계에 따른 고밀도콜레스테롤과 합병증 발생

고밀도콜레스테롤 (mg/dL)	심혈관계 및 신장 합병증 발생			P 값
	위험비	95% 신뢰구간		
Category G3a				
<30	1.45	1.42	1.49	<0.001
30-<40	1.16	1.14	1.18	<0.001
40-<50	1.07	1.06	1.08	<0.001
50-<60	1.00			
60-<70	0.99	0.97	1.00	0.061
70-<80	0.95	0.93	0.97	<0.001
≥80	0.98	0.96	1.01	0.127
Category G3b				
<30	1.29	1.24	1.35	<0.001
30-<40	1.12	1.09	1.14	<0.001
40-<50	1.04	1.02	1.06	0.001
50-<60	1.00			
60-<70	1.01	0.98	1.04	0.447
70-<80	0.96	0.92	1.00	0.049
≥80	1.03	0.98	1.08	0.307
Category G4				
<30	1.21	1.13	1.29	<0.001
30-<40	1.04	0.99	1.09	0.111
40-<50	1.03	0.98	1.07	0.219
50-<60	1.00			
60-<70	1.01	0.95	1.07	0.827
70-<80	1.01	0.93	1.10	0.839
≥80	1.06	0.95	1.17	0.310



[그림 6-9] 사구체여과율 단계에 따른 고밀도콜레스테롤 수치와 합병증 발생

제 7 장

고찰 및 결론

제 1 절 고찰	63
제 2 절 결론 및 제언	66

제7장 고찰 및 결론

제1절 고찰

만성신질환은 고령화와 더불어 고혈압, 당뇨병과 같은 만성질환이 증가함에 따라 급속히 증가하는 추세로 높은 사망률과 이환율 때문에 국내뿐 아니라 전세계적으로 중요한 사회 보건학적 문제로 대두되고 있다. 특히 심혈관 질환은 이들 환자에서 가장 흔한 사망 원인 중 하나이며 가장 중요한 합병증이다.^{21,22} 실제로 여러 연구를 통해 사구체여과율로 대변되는 신기능의 감소 그 자체가 고혈압, 비만, 고지혈증과 같은 전통적인 위험인자와 독립적으로 심혈관계 합병증을 증가시킴이 알려졌다.²²⁻²⁴ 이런 점에서 만성신질환 환자의 치료 원칙은 신장기능을 보존하여 투석이나 이식이 필요한 말기신부전증으로의 진행을 억제함과 동시에 심혈관계 합병증을 예방하고 치료하는 것이 중심이라 하겠다. 하지만, 만성신질환 환자들이 그들의 불량한 예후 때문에 여러 간섭연구들에서 배제됨으로써 이들 환자들에서 적절한 치료 지침을 마련하는데 한계가 있다. 특히 일부 소규모의 관찰연구에서 보고된 혈압이나 비만, 콜레스테롤수치와 사망률의 역설적 관계는 이 환자들을 치료함에 있어 일반인들을 대상으로 한 임상 가이드라인을 그대로 따르는 것에 무리가 있을 수 있음을 시사한다.¹⁴⁻¹⁷ 그러므로 대규모 만성신질환 환자 코호트를 이용한 역학 연구가 절실히 필요하다 하겠다. 이에, 본 연구에서는 2009년부터 2012년까지 국민건강보험공단에서 시행한 일반 건강 검진을 받은 약 150만명의 만성신질환 환자들을 대상으로 2016년까지 추적 관찰하며 고혈압, 비만 및 고지혈증이 사망, 급성심근경색, 뇌졸중, 울혈성심부전과 같은 심혈관계 합병증이나 말기신부전으로의 진행에 어떠한 영향을 미치는 지 알아보고자 하였다.

2009년부터 2012년까지 일반 건강 검진을 받은 20세 이상의 전체 수검자 중 해당 기간에서의 첫 검진 일에서 측정된 사구체여과율이 15~59 ml/min/1.73m²였고 투석을 받지 않았던 1,494,495명을 평균 5.8년 추적 관찰한 결과 306,724명 (20.5%)에서 심혈관계 및 신장 합병증이 발생하였다. 합병증 발생률은 총 8,223,922 인-년의 위험 관찰 기간 동안 1,000 인-년당 37.3건이었으며 이는 만성신질환 병기가 높아질수록 유의하게

증가하는 경향을 보였다. 특히 말기신부전증뿐 아니라, 사망, 급성심근경색, 뇌졸중, 울혈성심부전 각각의 심혈관 질환 모두에서 신기능이 감소함에 따라 더 많이 발생하는 것을 확인함으로써 기존에 알려진 대로 사구체여과율의 감소는 심혈관계 및 신장 합병증 발생의 주요한 위험인자임을 알 수 있었다.

고혈압은 전 세계적으로 가장 빈번한 만성질환 중 하나로 심혈관계 질환을 유발하고 만성신질환의 발생과 진행에 모두에 관여하는 중요한 예후인자이다.²⁵ 특히, 최근 발표된 Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) 연구에서 수축기혈압을 120 mmHg미만으로 더욱 낮게 조절하는 것이 기존 가이드라인에서 목표 혈압으로 제시되었던 140 mmHg이하로 조절하는 것보다 사망과 심혈관 질환을 줄이는데 더욱 효과적임이 보고되면서 최근 고혈압 가이드라인에서는 고혈압의 진단 및 치료기준을 수축기혈압 130 mmHg미만으로 하향 조정하였다.²⁶ 하지만, 이 연구에 포함된 만성신질환 환자가 매우 적고 120 mmHg미만의 수축기혈압이 만성신질환 환자에서 신기능 감소 및 사망을 증가시킨다는 여러 관찰 연구들도 있어 이 환자들에서 적절한 혈압의 범위에 대해서는 논란의 여지가 있는 실정이다.²⁷⁻²⁹ 본 연구에서는 120-129 mmHg군을 기준범주로 하였을 때 <110 mmHg 및 110~119 mmHg의 합병증 발생의 위험도는 각각 20%, 8%로 이는 ≥ 140 mmHg에서 보인 10%의 위험도 증가보다 더 컸다. 큐빅 스프라인 곡선에서도 수축기혈압과 심혈관계 및 신장 합병증 발생과는 통계학적으로 유의한 U자형 상관관계를 보여 만성신질환 환자들에서 120 mmHg미만으로 수축기혈압을 과도하게 감소시키는 것에 대해 각별한 주의가 필요함을 시사한다. 추후 간섭연구를 통해 만성신질환 환자들에서 적절한 목표 혈압의 재설정이 반드시 필요하리라 사료된다.

비만은 대개 체질량지수의 상승으로 정의되는데 일반인들에서는 잘 알려진 심혈관계 질환의 전통적인 위험요소이다.³⁰⁻³³ 비만은 또한 만성신질환의 발생을 증가시키고 말기신부전증으로의 진행과도 연관되는 것으로 보고되었다.³⁴⁻⁴² 하지만, 일반인들과는 다르게 혈액투석을 받는 말기신부전증 환자들을 대상으로 한 여러 연구들에서 낮은 체질량지수는 높은 사망률과, 반대로 높은 체질량지수는 낮은 사망률과 연관됨이 최근 보고되었다.^{43,44} 이와 같은 체질량지수와 사망률간의 역설적 연관관계 (paradoxical association)에 대한 기전은 명확치 않으나 일반적으로 체질량지수가 이들 환자에서 영양 상태를 반영하는 주요한 지표가 될 수 있을 것으로 이해한다. 즉, 낮은 체질량지수는 불량한 영양 상태를, 이와 반대로 높은 체질량지수는 더 좋은 영양 상태를 반영하며 영양 상태에 따라 사망률의 차이가 있을 것으로 설명하고 있다.^{43,44} 하지만 투석을 받지 않는 만성신질

환 환자에서 체질량지수에 따른 비만 정도와 임상 예후와의 관련성에 대해서는 연구마다 매우 다른 결과를 보고하여 아직 결론이 확실치 않은 상태이다.⁴⁵⁻⁴⁷ 본 연구에서는 정상 체질량지수의 상단인 23~<25 kg/m² 기준범주에 비해 저체중은 79%, 낮은 정상 범주 (18.5~<23 kg/m²)인 경우에도 25% 심혈관계 및 신장 합병증의 위험이 증가하였으며, 체질량지수 ≥ 25 kkg/m²의 과체중 및 비만인 경우에는 오히려 위험도가 감소하여 체질량지수와 심혈관계 및 신장 합병증 발생과는 통계학적으로 유의한 역설적 선형 상관관계가 있었다. 이는 체질량지수가 만성신질환을 포함한 만성질환을 가진 환자 군에서 영양 상태를 나타내는 인자로 작용할 가능성을 시사한다. 체질량지수와 별개로 본 연구에서는 복부비만을 대변하는 허리둘레-키 비를 추가적으로 분석하였다. 체질량지수가 심각한 합병증과 명백한 선형관계가 있었던 것과는 달리 허리둘레-키 비는 합병증과 J자형 (혹은 U자형) 연관관계를 보임으로써 너무 낮거나 큰 허리둘레-키 비는 심혈관계 및 신장 합병증을 증가시킬 수 있음을 알 수 있었다. 흥미롭게도, 같은 체질량지수라도 허리둘레-키 비가 0.57이상인 경우에는 체질량지수와 관계없이 높은 합병증 발생과 연관됨을 관찰하여 만성질환을 가진 환자들에서도 허리둘레-키 비가 여전히 나쁜 예후의 위험인자가 될 수 있음을 시사한다. 현재의 건강검진 결과표에 비만의 정도를 체질량지수에 국한하여 보고하고 있는데, 허리둘레-키 비를 추가로 보고하는 것도 위험요인을 진단하는데 도움이 될 수 있을 것으로 기대할 수 있겠다.

높은 총콜레스테롤이나 저밀도콜레스테롤 농도, 그리고 낮은 고밀도콜레스테롤 수치는 일반인들에서는 잘 알려진 심혈관계 질환의 위험인자이다.⁴⁸ 하지만, 만성신질환에서 고지혈증의 특징은 정상 신기능을 가진 일반인들과는 매우 다른데 신기능이 감소함에 따라 총콜레스테롤, 저밀도콜레스테롤, 및 고밀도콜레스테롤은 감소하고 중성지방은 증가하는 특징을 갖는다.⁴⁹ 투석을 받고 있는 말기신부전증에서 낮은 총콜레스테롤이나 저밀도콜레스테롤의 수치는 일반인들과 다르게 높은 사망과 연관됨이 보고 되었으나 투석 전 만성신질환에서의 연구는 미진한 실정이다.⁵⁰⁻⁵² 본 연구에서는 투석을 받지 않는 만성신질환 환자에서도 총콜레스테롤이나 저밀도콜레스테롤 수치와 심혈관계 및 신장 합병증 발생간에는 명백한 U자형 상관관계가 있음을 관찰하였다. 특히 아무것도 보정하지 않은 모델에서는 역설적 선형관계를 보여 높은 콜레스테롤 수치가 심혈관계 및 신장 합병증 발생에 보호효과가 있는 것처럼 보였지만 동반상병이나 혈압, 체질량지수 및 스타틴 복용 등을 보정하였을 때에는 높은 콜레스테롤도 일반인들과 마찬가지로 합병증 발생을 증가시키는 위험인자임을 알 수 있었다. 한편, 고밀도콜레스테롤과 합병증 발생

과의 연관성은 일반인들과 동일하였는데 일부 연구에서 알려진 지나치게 높은 고밀도콜레스테롤의 역설적인 위험증가는 본 연구에서는 관찰되지 않았다.⁵²⁻⁵⁴

본 연구가 대규모 코호트 연구라는 강점을 가지고 있으나 해석에 있어 몇 가지 연구의 제한점은 있다. 약 150만 명의 만성신질환 환자가 포함되었으나 전 국민을 대상으로 한 것은 아니어서 여전히 선택적 표의 (selection bias)의 위험성이 있다. 특히 건강 검진의 특성상 상대적으로 건강한 대상이 더 많이 포함되어있을 개연성이 있고 너무 건강 상태가 안 좋거나 고령자 등은 상대적으로 제외되었을 가능성이 있다. 또한 혈압, 비만상태, 혈중 지질농도는 시간이 경과하며, 특히 환자 상태에 따라 변화할 수 있는데 첫 검진일에서의 단 한 번의 측정 자료만이 분석에 이용된 것은 연구의 주요한 제한점이다. 추후 반복측정 자료를 이용한 연구의 필요성이 제기된다. 마지막으로 가능한 여러 혼란변수들을 보정하여 통제하려 하였으나 여전히 잔여혼란 (residual confounding)의 가능성은 남아있어 해석에 주의를 요한다.

제2절 결론 및 제언

국민건강보험공단에서 수행하는 일반 건강 검진을 받은 20세 이상의 전체 수검자 중 만성신질환이 있었던 약 150만 명의 수검자를 대상으로 한 대규모 국내 코호트를 이용하여 분석한 본 연구를 통해 일반 인구에서 심혈관계 및 신장 합병증의 전통적인 위험인자로 알려진 고혈압, 비만, 고지혈증이 이 환자들에게 그대로 적용되지 않음을 규명함으로써 통상적인 치료 가이드라인의 일률적 적용이 이들의 예후 향상에 도움이 되지 않을 수 있음을 시사한다.

만성신질환 환자들을 대상으로 한 간접연구를 통해 명백한 증거가 입증되기 전까지는 수축기혈압 120 mmHg미만으로의 과도한 혈압 조절은 사망 및 심혈관계 질환, 말기신부전증으로의 진행의 위험을 높일 수 있어 주의를 요한다. 비만의 통상적인 지표로 생각되는 체질량지수는 만성신질환 환자들에서 영양상태 등 전신상태를 대변하는 지표로 생각되며 체질량지수와 관계없이 0.57 이상의 높은 허리둘레-키 비는 이들 환자에서 높은 합병증 발생과 연관되어 건강검진의 추가적 보고 항목으로 고려할 만 하다. 만성신질환 환자들에서 높은 총콜레스테롤, 높은 저밀도콜레스테롤, 낮은 고밀도콜레스테롤은 여전히 이들 환자의 불량한 예후와 연관되므로 고지혈증의 관리는 이들 환자의 치료에 중요한 고려 대상이 될 것으로 사료된다.

참고문헌

참고문헌

1. Glasscock RJ, Warnock DG, Delanaye P. The global burden of chronic kidney disease: estimates, variability and pitfalls. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13:104.
2. CKD Prognosis Consortium; Global Burden of Disease Genitourinary Expert Group, Global Burden of Disease 2013 GFR Collaborators, Thomas B, et al. Global Cardiovascular and Renal Outcomes of Reduced GFR. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:2167.
3. Jager KJ, Fraser SDS. The ascending rank of chronic kidney disease in the global burden of disease study. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(suppl2):ii121.
4. 2016 건강보험통계연보. Available at <https://www.hira.or.kr/>
5. Miura K, Daviglius ML, Dyer AR, et al. Relationship of blood pressure to 25-year mortality due to coronary heart disease, cardiovascular diseases, and all causes in young adult men: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. *Arch Intern Med* 2001;161:1501.
6. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903.
7. Muntner P, Whittle J, Lynch AI, et al. Visit-to-Visit Variability of Blood Pressure and Coronary Heart Disease, Stroke, Heart Failure, and Mortality: A Cohort Study. *Ann Intern Med* 2015; 163:329.
8. Ridker PM. Evaluating novel cardiovascular risk factors: can we better predict heart attacks? *Ann Intern Med* 1999;130:933.
9. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: a prospective follow-up study of 14 786 middle-aged men and women in Finland. *Circulation* 1999;99:1165.
10. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106:3143.

11. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301.
12. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998;279:1615
13. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001.
14. Kovesdy CP, Anderson JE. Reverse epidemiology in patients with chronic kidney disease who are not yet on dialysis. *Semin Dial.* 2007;20:566.
15. Chmielewski M, Carrero JJ, Nordfors L, Lindholm B, Stenvinkel P. Lipid disorders in chronic kidney disease: reverse epidemiology and therapeutic approach. *J Nephrol.* 2008;21:635.
16. Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Why is protein-energy wasting associated with mortality in chronic kidney disease? *Semin Nephrol.* 2009;29:3.
17. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int.* 2003;63:793.
18. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150:604.
19. Levin A, Stevens PE. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. *Kidney Int.* 2014;85:49.
20. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, Kurella Tamura M, Feldman HI. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2014;63:713.
21. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet.* 2013;382:339.

22. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351:1296.
23. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet.* 2010;375:2073.
24. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, et al; Alberta Kidney Disease Network. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA.* 2010;303:423.
25. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, et al. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation.* 2016;134:441.
26. Group SR, Wright JT, Jr., Williamson JD, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med.* 2015;373:2103.
27. Hsu CY, McCulloch CE, Darbinian J, Go AS, Iribarren C. Elevated blood pressure and risk of end-stage renal disease in subjects without baseline kidney disease. *Arch Intern Med.* 2005;165:923.
28. Reynolds K, Gu D, Muntner P, et al. A population-based, prospective study of blood pressure and risk for end-stage renal disease in China. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:1928.
29. Schaeffner ES, Kurth T, Bowman TS, Gelber RP, Gaziano JM. Blood pressure measures and risk of chronic kidney disease in men. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:1246.
30. Dawber TR, Meadors GF, Moore FE Jr.. Epidemiological approaches to heart disease: The Framingham Study. *Am J Public Health Nations Health.* 1951;41:279.
31. Kannel WB, Feinleib M, McNamara PM, Garrison RJ, Castelli WP. An investigation of coronary heart disease in families. The Framingham offspring study. *Am J Epidemiol.* 1979;110:281.
32. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW Jr.. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 1999;341:1097.
33. Cornoni-Huntley JC, Harris TB, Everett DF, Albanes D, Micozzi MS, Miles TP, Feldman JJ. An overview of body weight of older persons, including the impact on mortality.

The National Health and Nutrition Examination Survey I—Epidemiologic Follow-up Study. *J Clin Epidemiol*. 1991;44:743-753.

34. Foster MC, Hwang SJ, Larson MG, et al. Overweight, obesity, and the development of stage 3 CKD: The Framingham Heart Study. *Am J Kidney Dis*. 2008;52:39.
35. Kramer H, Luke A, Bidani A, Cao G, Cooper R, McGee D. Obesity and prevalent and incident CKD: The Hypertension Detection and Follow-Up Program. *Am J Kidney Dis*. 2005;46:587.
36. Fox CS, Larson MG, Leip EP, Culeton B, Wilson PW, Levy D. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA*. 2004;291:844.
37. Ejerblad E, Fored CM, Lindblad P, Fryzek J, McLaughlin JK, Nyrén O. Obesity and risk for chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1695.
38. Pinto-Sietsma SJ, Navis G, Janssen WM, de Zeeuw D, Gans RO, de Jong PE. PREVEND Study Group: A central body fat distribution is related to renal function impairment, even in lean subjects. *Am J Kidney Dis*. 2003;41:733.
39. Perry HM Jr., Miller JP, Fornoff JR, et al. Early predictors of 15-year end-stage renal disease in hypertensive patients. *Hypertension*. 1995;25: 587.
40. Vivante A, Golan E, Tzur D, et al. Body mass index in 1.2 million adolescents and risk for end stage renal disease. *Arch Intern Med*. 2012;172:1644.
41. Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med*. 2006;144:21.
42. Iseki K, Ikemiya Y, Kinjo K, Inoue T, Iseki C, Takishita S. Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort. *Kidney Int*. 2004;65:1870.
43. Glanton CW, Hypolite IO, Hshieh PB, Agodoa LY, Yuan CM, Abbott KC. Factors associated with improved short term survival in obese end stage renal disease patients. *Ann Epidemiol*. 2003;13:136.
44. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Kilpatrick RD, et al. Association of morbid obesity and weight change over time with cardiovascular survival in hemodialysis population. *Am J Kidney Dis*. 2005;46:489.

45. Madero M, Sarnak MJ, Wang X, et al. Body mass index and mortality in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2007;50:404.
46. Kovesdy CP, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Paradoxical association between body mass index and mortality in men with CKD not yet on dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2007;49:581.
47. Kwan BC, Murtaugh MA, Beddhu S. Associations of body size with metabolic syndrome and mortality in moderate chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2:992.
48. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet.* 2012;380:581.
49. Vaziri ND, Moradi H. Mechanisms of dyslipidemia of chronic renal failure. *Hemodial Int.* 2006;10:1.
50. Liu Y, Coresh J, Eustace JA, et al. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition. *JAMA.* 2004;291:451.
51. Kilpatrick RD, McAllister CJ, Kovesdy CP, Derose SF, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. Association between serum lipids and survival in hemodialysis patients and impact of race. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:293.
52. Moradi H, Streja E, Kashyap ML, Vaziri ND, Fonarow GC, Kalantar-Zadeh K. Elevated high-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular mortality in maintenance hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29:1554.
53. Ko DT, Alter DA, Guo H, et al. High-Density Lipoprotein Cholesterol and Cause-Specific Mortality in Individuals Without Previous Cardiovascular Conditions: The CANHEART Study. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:2073.
54. Bowe B, Xie Y, Xian H, Balasubramanian S, Zayed MA, Al-Aly Z. High Density Lipoprotein Cholesterol and the Risk of All-Cause Mortality among U.S. Veterans. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11:1784.

연구보고서 2018-20-014

만성신질환 환자에서 심혈관계 및 신장 합병증 발생의 위험인자 분석

발행일	2019년 1월 31일
발행인	김성우
편집인	최윤정
발행처	국민건강보험공단 일산병원 연구소
주소	경기도 고양시 일산동구 일산로 100
전화	031) 900-6982~6987
팩스	031) 900-6999
인쇄처	백석기획(031-903-9979)



국민건강보험 일산병원 연구소



(우)10444 경기도 고양시 일산동구 일산로 100 (백석1동 1232번지)
대표전화 031-900-0114 / 팩스 031-900-6999
www.nhimc.or.kr

2018 NHIS Ilsan Hospital Institute of Health Insurance & Clinical Research

N a t i o n a l H e a l t h I n s u r a n c e S e r v i c e I l s a n H o s p i t a l