

당뇨병이 없는 성인에서 심혈관질환 위험요소 및 대사증후군과 당화혈색소의 상관관계

조선대학교병원 내분비대사내과, 산업의학교실¹, 조선대학교 의과대학 예방의학교실²

김진화 · 최소라¹ · 이재록 · 신지혜 · 이상준 · 한미아² · 박 종² · 배학연 · 김상용

Association of Hemoglobin A1c with Cardiovascular Disease Risk Factors and Metabolic Syndrome in Nondiabetic Adults

Jin-Hwa Kim, So-Ra Choi¹, Jae-Rok Lee, Ji-Hye Shin, Sang-Jun Lee, Mi-Ah Han², Jong Park², Hak-Yeon Bae, Sang-Yong Kim

Division of Endocrinology and Occupational & Environmental Medicine¹, Chosun University Hospital; and Department of Preventive Medicine², College of Medicine, Chosun University

Abstract

Background: Glycosylated hemoglobin (HbA1c) is a useful index of mean blood glucose concentrations over the preceding 2 to 3 months. Elevated HbA1c levels (> 7%) are associated with a higher incidence of microvascular and macrovascular complications in patients with diabetes mellitus. However, the relationship between HbA1c and cardiovascular disease risk in nondiabetic adults has been unclear. The aim of this study is to estimate the association of HbA1c with cardiovascular disease risk factors and metabolic syndrome in nondiabetic adults.

Methods: The subjects of this study included 533 adults (180 males and 353 females) aged 20~70 years (mean age: 46.9 ± 10.12 years) without previously diagnosed diabetes who lived in Kangyang country. We examined baseline HbA1c levels and cardiovascular risk factors. Metabolic syndrome was defined based on International Diabetes Federation guidelines.

Results: The prevalence of metabolic syndrome significantly increased as HbA1c increased. HbA1c revealed a significant correlation with age ($r = 0.258, P < 0.001$), BMI ($r = 0.152, P < 0.001$), waist circumference ($r = 0.252, P < 0.001$), fasting plasma glucose ($r = 0.319, P < 0.001$), systolic ($r = 0.100, P = 0.021$), diastolic ($r = 0.115, P = 0.008$) blood pressure, total cholesterol ($r = 0.232, P < 0.001$), triglyceride ($r = 0.156, P < 0.001$), LDL cholesterol ($r = 0.216, P < 0.001$), and HDL cholesterol ($r = -0.167, P < 0.001$). Multiple regression analysis showed that HbA1c had a association with age, fasting plasma glucose, and dyslipidemia. The receiver operating characteristics (ROC) curve analysis determined HbA1c of 5.35% to yield optimal sensitivity and specificity corresponding to the presence of metabolic syndrome.

Conclusion: The HbA1c level is correlated with cardiovascular risk factors and prevalence of metabolic syndrome in nondiabetic adults. (KOREAN DIABETES J 32:435-444, 2008)

Key Words: Cardiovascular disease, HbA1c, Metabolic syndrome

접수일자: 2008년 8월 6일, 통과일자: 2008년 9월 29일, 책임저자: 김상용, 조선대학교병원 내분비대사내과

* 본 연구는 2006년도 조선대학교 학술연구비 지원에 의하여 연구되었음.

서 론

혈색소 A (hemoglobin A, HbA)는 베타цеп인의 말단 아미노산인 발린 (valine)이 포도당과 반응, 당화되어 당화혈색소 (HbA1c)가 된다. 당화혈색소중 당화된 부분 (%)은 적혈구가 포도당에 노출된 기간과 혈액 내 포도당 농도에 의해 결정되기 때문에 측정된 시간보다 수주 전 기간의 평균 혈당을 반영하게 된다¹⁾. 당화혈색소는 측정이 간편하고 비가역적이어서 당뇨병환자에서 혈당조절의 지표로 널리 이용되고 있다.

당뇨병환자에서 혈당상승 및 당화혈색소 상승 시 심혈관 질환으로 인한 사망 위험률 또한 증가되며 당화혈색소의 증가는 미세혈관 및 대혈관 합병증 증가와 연관된다는 보고들이 있다²⁻⁷⁾. 그러나 당뇨병이 없는 일반인구에서 혈당상태와 심혈관질환 간의 연관성에 관해서는 명확히 밝혀져 있지 않으며 특히, 당화혈색소와 심혈관질환 간의 관계에 관한 연구는 많지 않다. 당화혈색소가 당뇨병과는 독립적으로 동맥경화 발생 및 심혈관질환의 독립적인 위험요소임을 주장한 연구들^{8,9)}이 있으며 Blake 등¹⁰⁾은 Women's Health Study 코호트를 대상으로 시행한 전향적 연구에서 당뇨병이 없는 여성에서 기저 당화혈색소치가 높은 최상위 군이 낮은 최하위군에 비하여 심혈관질환 발생의 상대 위험도가 2.25라고 보고하였다. 대사증후군은 심혈관질환 발생의 주요 위험인자인 고혈당, 고혈압, 고지혈증, 복부비만이 한 개인에서 군집되어 나타나는 현상¹¹⁾으로 대사증후군 발병의 예측과 관련되는 심혈관질환의 관리측면에서 중요한 의미를 지닌다.

이에 저자 등은 전라남도 광양지역 20-70세의 당뇨병이 없는 일반 인구를 대상으로 당화혈색소와 심혈관질환의 위험요소 간의 연관관계를 분석하고 대사증후군 발병과의 상관성을 평가하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2006년 8월 7일부터 2006년 9월 17일까지 전라남도 광양에서 편의 추출된 20세에서 70세 사이의 성인 533명(남성 180명, 여성 353명)을 대상으로 하였다. 당뇨병의 과거력이 있거나 급성 질환을 앓고 있는 환자, 암환자, 고혈압 약제나 고지혈증 약제를 복용 중인 환자들을 제외하였으며 진단되지 않은 당뇨병환자의 가능성을 고려하여 공복혈당 126 mg/dL 이상, 당화혈색소가 7.0% 이상인 경우를 제외하였다.

조사원들에 의한 일차 전화면담을 통해 조사개요에 대해 설명 및 참여를 권유하였고 검사 전날에는 이차 전화면담을 통해 검사와 사전 준비사항 등을 환기시켰다. 검사를 실시하기 전 모든 대상자들에게 조사 내용이나 향후 관리에 대해 설명 후 동의서를 얻었다.

2. 신체계측 및 생화학적 검사

대상자들의 체중, 신장, 허리둘레 등 신체계측을 시행하였고 수축기 혈압, 이완기 혈압, 총 콜레스테롤, 중성지방, high density lipoprotein (HDL) 콜레스테롤, 당화혈색소를 측정하였다.

신체계측 시 신장, 체중은 직립 자세로 신발을 벗은 상태에서 신장은 수동 신장측정기를 사용하여 0.1 cm 단위까지, 몸무게는 체성분 분석기 (Zeus 9.9, Jawon Medical Co.)를 사용하여 0.1 kg까지 측정하였다. 허리둘레는 줄자를 이용하여 직립자세에서 늑골의 최하부와 장골능의 최상부와의 중간부위를 통해 측정하였다. 혈압은 10분 이상 안정상태를 유지한 후 앉은자세에서 수은혈압계로 수축기 혈압과 확장기 혈압을 측정하였다. 수축기 혈압은 Korotkoff phase 1을, 이완기 혈압은 Korotkoff phase 5를 기준으로 하였고 우측 상완의 혈압을 2회 측정하여 두 값의 평균값을 구하였다.

모든 대상자는 10시간 이상 금식하도록 하였고 혈액은 정맥혈을 추출하여 보존제가 첨가되지 않은 진공튜브에 채취하였으며 채취 직후부터 검사실에서 원심분리하기 전까지 얼음에 보관한 채로 수송하였다. 혈당은 효소법으로 ADVIA 1650 (Bayer)에서 측정하였고, 총 콜레스테롤, 중성지방, HDL 콜레스테롤은 효소법에 의해 ADVIA 1650 (Bayer)에서 측정되었고 당화혈색소는 HPLC (high performance liquid chromatography)법으로 HbA1c 전용 Kit (BIO-RAD)를 사용하여 BIO-RAD VARIANT II (BIO-RAD) 측정기기에서 측정하였다. low density lipoprotein (LDL) 콜레스테롤은 총 콜레스테롤, 중성지방, HDL 콜레스테롤을 이용하여 아래의 Friedewald 공식에 의해 산출하였다¹²⁾.

LDL 콜레스테롤

= 총 콜레스테롤 - HDL 콜레스테롤 - 중성지방 / 5

3. 대사증후군의 진단기준

대사증후군은 2005년 발표된 International Diabetes Federation (IDF)의 진단기준에 의하여 진단하였다¹³⁾. 단 허리둘레의 기준은 World Health Organization (WHO) Western Pacific Region에서 제시한 아시아-태평양 지역 기준을 적용하였다¹⁴⁾. 대상자의 허리둘레가 남자는 90 cm 이상, 여자는 80 cm 이상이면서 다음 중 두 가지 이상을 동반하는 경

우를 대사증후군으로 진단하였다.

(1) 중성지방 ≥ 150 mg/dL 또는 중성지방의 이상에 대한 치료를 받고 있는 경우

(2) HDL 콜레스테롤 < 40 mg/dL (남자), < 50 mg/dL (여자) 또는 HDL 콜레스테롤의 이상에 대한 치료를 받고 있는 경우

(3) 수축기 혈압 ≥ 130 mmHg 또는 이완기 혈압 ≥ 85 mmHg 또는 항고혈압제를 복용하는 경우

(4) 공복 혈당 ≥ 100 mg/dL 또는 제2형 당뇨병을 진단 받은 경우

4. 통계분석

통계분석은 SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, for windows version 13.0) 프로그램을 이용하였고, 당화혈색소에 따른 네 군의 비교는 one-way ANOVA test로 시행하였으며 사후 검정은 Tukey's multiple comparison test로 분석하였다. 당화혈색소와 신체계측치 및 심혈관질환의 위험요소 간의 관계는 Pearson's correlation analysis를 시행하였으며 이를 통해 확인된 변수들을 이용하여 다중선형회귀분석 (multiple linear regression analysis)을 시행하였다. 당화혈색소와 대사증후군 및 공복혈당 기준치와의 관계는 수신자특성곡선 (receiver operating characteristics (ROC)

curve)을 통하여 민감도와 특이도를 구하였다. 유의 수준은 P 값이 0.05 이하인 경우로 하였다.

결 과

1. 대상 인구의 특성

남녀의 성비는 1:1.961로 여성이 더 많았으며 평균연령은 46.9 ± 10.12 세 (mean \pm SD)였다. 대상자들의 연령대별 분포는 20대가 3.93% (21명/533명)로 가장 적었으며 40대가 39.96% (213명/533명)로 가장 많았다. 평균 체질량 지수 (body mass index, BMI)는 23.7 ± 3.21 kg/m²였고 남성이 여성보다 유의하게 높았으며, 평균 당화혈색소 (hemoglobin A1c, HbA1c)는 $5.3 \pm 0.36\%$ 로 남녀간의 유의한 차이는 없었다. 그 외 남성이 여성보다 나이, 허리둘레, 공복혈당, 이완기 혈압, 중성지방이 유의하게 높았고 HDL 콜레스테롤은 유의하게 낮았다 (Table 1).

2. 대사증후군의 유병률

대상인구에서 IDF 진단기준에 따른 대사증후군의 전체 유병률은 9.9% (53명/533명)였다. 성별에 따른 대사증후군의 유병률은 남성에서 8.3% (15명/180명), 여성에서 10.8% (38명/353명)로 여성이 더 높았다. 연령대별 대사증후군의

Table 1. Clinical characteristics of study subjects with respect to sex

	Total	Male	Female	P value
N	533	180	353	
Age 20~29	21	11	10	
30~39	98	22	76	
40~49	213	61	152	
50~59	137	54	83	
60~70	64	32	32	
Age (years)	46.9 ± 10.12	49.0 ± 11.14	45.9 ± 9.40	0.002
BMI (kg/m ²)	23.7 ± 3.21	24.1 ± 2.63	23.4 ± 3.45	0.018
WC (cm)	77.9 ± 8.85	83.1 ± 7.38	75.2 ± 8.35	< 0.001
FPG (mg/dL)	84.4 ± 10.02	86.8 ± 11.15	83.2 ± 9.17	< 0.001
SBP (mmHg)	116.0 ± 11.85	117.4 ± 11.53	115.3 ± 11.97	0.051
DBP (mmHg)	75.4 ± 8.96	77.0 ± 8.53	74.6 ± 9.07	0.003
TC (mg/dL)	187.7 ± 34.13	188.6 ± 33.73	187.2 ± 34.39	0.669
Triglyceride (mg/dL)	116.5 ± 87.48	147.0 ± 120.90	100.9 ± 58.40	< 0.001
LDL (mg/dL)	117.3 ± 33.37	114.9 ± 36.57	119.7 ± 30.16	0.122
HDL (mg/dL)	46.5 ± 11.00	44.3 ± 10.86	47.6 ± 10.91	0.001
HbA1c (%)	5.3 ± 0.36	5.3 ± 0.34	5.3 ± 0.038	0.146

Data are means \pm SD. BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure; FPG, fasting plasma glucose; HDL, high density lipoprotein cholesterol; LDL, low density lipoprotein cholesterol; SBP, systolic blood pressure; TC, total cholesterol; WC, waist circumference. P values were obtained using the Student's t-test based on differences between male and female group.

Table 2. Comparison of cardiovascular risk factors of total study population according to quartile of HbA1c

	HbA1c quartile			
	1st (≤ 5.0)	2nd (5.01~5.2)	3rd (5.21~5.45)	4th (≥ 5.46)
N	138	140	122	133
Age (years)	43.9 \pm 10.81	45.1 \pm 9.14	49.6 \pm 9.45*	50.3 \pm 9.29 ^{††}
BMI (kg/m ²)	23.2 \pm 3.71	23.4 \pm 2.96	23.6 \pm 2.69	24.4 \pm 3.26 ^{††}
WC (cm)	75.2 \pm 8.37	76.9 \pm 8.14	78.1 \pm 8.50*	81.4 \pm 9.28 ^{††‡}
FPG (mg/dL)	81.9 \pm 9.32	81.6 \pm 7.65	85.0 \pm 8.23 ^{††}	89.5 \pm 12.24 ^{††‡}
SBP (mmHg)	115.6 \pm 12.13	115.2 \pm 11.13	115.3 \pm 12.46	118.0 \pm 11.62
DBP (mmHg)	75.2 \pm 9.87	75.5 \pm 8.99	73.2 \pm 8.24	77.5 \pm 8.13 [‡]
TC (mg/dL)	175.5 \pm 29.30	187.7 \pm 33.18*	190.1 \pm 35.95*	198.1 \pm 34.52 ^{††}
Triglyceride (mg/dL)	100.3 \pm 53.65	114.8 \pm 124.12	106.5 \pm 54.53	144.1 \pm 88.12 ^{††‡}
LDL (mg/dL)	107.8 \pm 27.48	116.7 \pm 33.12	122.6 \pm 31.97*	125.3 \pm 34.63*
HDL (mg/dL)	47.6 \pm 11.30	47.9 \pm 11.31	46.2 \pm 10.82	43.9 \pm 10.14 ^{††}
Metabolic syndrome (n)	9	9	10	25

* $P < 0.05$, for different from 1st, [†] $P < 0.05$, for different from 2nd, [‡] $P < 0.05$, for different from 3rd. Data are means \pm SD. BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure; FPG, fasting plasma glucose; HDL, high density lipoprotein cholesterol; LDL, low density lipoprotein cholesterol; SBP, systolic blood pressure; TC, total cholesterol; WC, waist circumference.

Table 3. Comparison of cardiovascular risk factors according to quartile of HbA1c by sex

	HbA1c quartile			
	1st (≤ 5.0)	2nd (5.01~5.2)	3rd (5.21~5.45)	4th (≥ 5.46)
Male (n: 180)				
N	38	46	42	54
Age (years)	44.3 \pm 13.39	46.2 \pm 9.67	52.1 \pm 9.99*	52.4 \pm 9.85 ^{††}
BMI (kg/m ²)	23.3 \pm 2.19	23.9 \pm 2.54	24.2 \pm 2.54	24.8 \pm 2.92*
WC (cm)	79.2 \pm 7.02	82.7 \pm 5.86	83.8 \pm 7.43*	85.5 \pm 7.78*
FPG (mg/dL)	84.6 \pm 9.61	82.8 \pm 6.96	87.5 \pm 10.43	91.2 \pm 13.88 ^{††}
SBP (mmHg)	113.7 \pm 9.61	118.3 \pm 11.38	117.1 \pm 14.12	11.5 \pm 10.24
DBP (mmHg)	73.8 \pm 8.65	78.5 \pm 8.51*	74.9 \pm 8.18	79.6 \pm 7.79 ^{††}
TC (mg/dL)	166.0 \pm 33.04	192.1 \pm 32.85*	188.8 \pm 32.47*	201.2 \pm 28.47*
Triglyceride (mg/dL)	118.5 \pm 59.18	168.7 \pm 197.66	121.9 \pm 64.10	168.2 \pm 92.85
LDL (mg/dL)	99.3 \pm 32.08	113.5 \pm 42.61	119.6 \pm 31.10	123.3 \pm 35.25*
HDL (mg/dL)	43.0 \pm 10.47	44.9 \pm 11.59	44.8 \pm 11.09	44.3 \pm 10.53
Metabolic syndrome (n)	1	1	4	9
Female (n: 353)				
N	100	94	80	79
Age (years)	43.0 \pm 9.72	44.5 \pm 8.88	43.4 \pm 9.01 ^{††}	48.9 \pm 8.67 ^{††}
BMI (kg/m ²)	23.2 \pm 4.16	23.2 \pm 3.12	23.3 \pm 2.72	24.2 \pm 3.47
WC (cm)	73.7 \pm 8.39	74.1 \pm 7.57	75.1 \pm 7.46	78.5 \pm 9.21 ^{††‡}
FPG (mg/dL)	80.9 \pm 9.04	81.0 \pm 7.93	83.7 \pm 6.50	88.3 \pm 10.91 ^{††‡}
SBP (mmHg)	116.3 \pm 12.93	113.6 \pm 10.74	114.4 \pm 11.49	117.0 \pm 12.44
DBP (mmHg)	75.7 \pm 10.28	74.1 \pm 8.89	72.3 \pm 8.17	76.0 \pm 8.09 [‡]
TC (mg/dL)	179.1 \pm 27.01	185.5 \pm 33.30	190.7 \pm 37.83	195.9 \pm 38.14*
Triglyceride (mg/dL)	93.4 \pm 49.99	88.5 \pm 44.52	98.4 \pm 47.22	127.7 \pm 81.29 ^{††‡}
LDL (mg/dL)	111.1 \pm 24.93	118.3 \pm 27.44	124.2 \pm 32.50*	126.6 \pm 34.36*
HDL (mg/dL)	49.3 \pm 11.16	49.5 \pm 10.92	46.9 \pm 10.67	43.8 \pm 9.93 ^{††}
Metabolic syndrome(n)	8	8	6	16

* $P < 0.05$, for different from 1st, [†] $P < 0.05$, for different from 2nd, [‡] $P < 0.05$, for different from 3rd. Data are means \pm SD. BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure; FPG, fasting plasma glucose; HDL, high density lipoprotein cholesterol; LDL, low density lipoprotein cholesterol; SBP, systolic blood pressure; TC, total cholesterol; WC, waist circumference.

연령 보정 후 유병률은 20대, 30대, 40대, 50대, 60대에서 각각 0% (0명/21명), 5.1% (5명/98명), 8.0% (17명/213명), 13.1% (18명/137명), 20.3% (13명/64명)로 연령이 증가함에 따라 대사증후군의 유병률이 증가하는 양상을 보였고 60대에 서 가장 높은 유병률을 보였다 ($P < 0.05$) (data not shown).

3. 당화혈색소에 따른 심혈관질환의 위험요소 비교 및 대사증후군의 유병률

당화혈색소를 4분위 (quartile)하여 심혈관질환의 위험요 소 및 대사증후군의 유병률을 비교하였다. 1군은 당화혈색 소 5.0% 이하, 2군은 당화혈색소 5.01%에서 5.2%, 3군은 당화혈색소 5.21%에서 5.45%, 4군은 당화혈색소 5.46% 이상으로 분류되었다. 각각의 군들을 비교한 결과 당화혈 색소 5% 이하인 1군에 비하여 당화혈색소 5.46% 이상인 4군에서 연령, BMI, 허리둘레, 공복혈당, 총 콜레스테롤, 중성지방, LDL 콜레스테롤의 유의한 상승이 관찰되었고

($P < 0.05$), HDL 콜레스테롤의 유의한 감소가 관찰되었다 ($P < 0.05$) (Table 2). 2군 (당화혈색소 5.01~5.2)과 3군 (당화혈색소 5.21~5.45)의 비교결과 3군의 연령 및 공복혈 당이 유의하게 높았고 ($P < 0.05$), 3군과 4군 (당화혈색소 ≥ 5.46)간의 비교 시 4군의 허리둘레, 공복혈당, 이완기 혈 압, 중성지방이 유의하게 높았다 ($P < 0.05$) (Table 2).

성별에 따른 비교결과 남녀 모두 1군에 비하여 4군에서 연령, 허리둘레, 공복혈당, 총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤 은 유의하게 증가되었고 ($P < 0.05$), 남성에서는 전체인구 및 여성과는 다르게 이완기 혈압의 유의한 상승이 관찰되었 다 ($P < 0.05$) (Table 3).

대사증후군의 유병률은 당화혈색소의 분위 (quartile)가 증가할수록 증가하였다 (P for trend < 0.05) (Table 2, 3). 50대 미만에서는 대사증후군의 증가가 관찰되지 않았으나 50대 이상에서는 당화혈색소의 분위 (quartile)이 증가할수록 증가하였다 (P for trend < 0.05) (Table 4).

Table 4. Comparison of cardiovascular risk factors according to quartile of HbA1c by age

	HbA1c quartile			
	1st (≤ 5.0)	2nd (5.01~5.2)	3rd (5.21~5.45)	4th (≥ 5.46)
20-49 (n: 332)				
N	105	94	65	68
Age (years)	39.1 \pm 8.03	40.1 \pm 5.90	42.3 \pm 4.93*	42.9 \pm 4.99**
BMI (kg/m ²)	23.3 \pm 4.04	23.2 \pm 3.18	23.5 \pm 2.91	24.1 \pm 3.11
WC (cm)	74.7 \pm 8.57	75.8 \pm 8.22	77.4 \pm 8.85	79.2 \pm 8.64*
FPG (mg/dL)	81.0 \pm 7.52	81.4 \pm 6.87	84.1 \pm 8.68	87.4 \pm 10.45**
SBP (mmHg)	115.1 \pm 12.21	114.1 \pm 11.41	112.6 \pm 11.72	115.1 \pm 10.89
DBP (mmHg)	75.4 \pm 9.58	74.8 \pm 9.44	72.2 \pm 8.61	75.2 \pm 7.66
TC (mg/dL)	174.5 \pm 27.21	182.5 \pm 32.43	178.9 \pm 34.75	191.2 \pm 36.27*
Triglyceride (mg/dL)	92.8 \pm 46.36	114.8 \pm 139.71	100.2 \pm 55.22	128.8 \pm 88.06
LDL (mg/dL)	107.7 \pm 24.91	112.7 \pm 32.70	113.7 \pm 32.07	121.8 \pm 34.81*
HDL (mg/dL)	48.2 \pm 10.91	46.9 \pm 10.48	45.2 \pm 9.56	43.7 \pm 10.10*
Metabolic syndrome (n)	6	5	3	8
50~70 (n: 201)				
N	33	46	57	65
Age (years)	57.0 \pm 6.23	55.2 \pm 5.45	57.9 \pm 5.75	58.1 \pm 5.74
BMI (kg/m ²)	23.1 \pm 2.45	23.8 \pm 2.42	23.7 \pm 2.42	24.7 \pm 3.42*
WC (cm)	76.9 \pm 7.59	79.2 \pm 7.52	78.9 \pm 8.08	83.7 \pm 9.43**†
FPG (mg/dL)	84.7 \pm 13.30	82.2 \pm 9.09	86.1 \pm 7.62	91.6 \pm 13.62**†
SBP (mmHg)	117.1 \pm 11.96	117.4 \pm 10.29	118.3 \pm 12.69	121.1 \pm 11.64
DBP (mmHg)	74.7 \pm 10.87	76.9 \pm 7.89	74.3 \pm 7.71	79.8 \pm 8.01**
TC (mg/dL)	178.6 \pm 35.45	198.3 \pm 32.48*	202.8 \pm 33.19*	205.3 \pm 31.26*
Triglyceride (mg/dL)	124.1 \pm 67.60	114.9 \pm 85.15	113.6 \pm 53.31	160.2 \pm 85.91†
LDL (mg/dL)	108.2 \pm 34.86	125.1 \pm 32.75	132.8 \pm 28.89*	128.9 \pm 34.34*
HDL (mg/dL)	45.6 \pm 12.40	50.2 \pm 12.67	47.3 \pm 12.08	44.4 \pm 10.25†
Metabolic syndrome (n)	3	4	7	17

* $P < 0.05$, for different from 1st, † $P < 0.05$, for different from 2nd, ‡ $P < 0.05$, for different from 3rd. Data are means \pm SD. BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure; FPG, fasting plasma glucose; HDL, high density lipoprotein cholesterol; LDL, low density lipoprotein cholesterol; SBP, systolic blood pressure; TC, total cholesterol; WC, waist circumference.

연령대에 따른 비교결과 50대 미만에서는 1군에 비하여 4군에서 연령, 허리둘레, 공복혈당, 총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤의 유의한 증가 및 HDL 콜레스테롤의 유의한 감소가 관찰되었고 ($P < 0.05$), 50대 이상에서는 50대 미만과 다르게 연령의 유의한 증가와 HDL 콜레스테롤의 유의한 감소는 없었으나 BMI와 이완기 혈압은 유의하게 상승되었다 ($P < 0.05$) (Table 4).

4. 당화혈색소와 심혈관질환 위험인자 간의 상관관계

당화혈색소는 연령, BMI, 허리둘레, 공복혈당, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 총 콜레스테롤, 중성지방, LDL 콜레스테롤과 유의한 양의 상관관계를 나타내었고 HDL 콜레스테롤

과 유의한 음의 상관관계를 나타내었다 (Table 5).

상관관계를 보인 인자들에서 다중선형회귀분석을 시행한 결과 공복혈당, HDL 콜레스테롤, 연령, LDL 콜레스테롤, 중성지방이 유의한 독립변수였다 (Table 6).

5. 대사증후군 및 공복혈당 100 mg/dL을 예측하기 위한 당화혈색소 기준

대상자에서 대사증후군 진단에 상응하는 당화혈색소치를 ROC 곡선을 통하여 추정한 결과 5.35% (sensitivity; 0.547, 1-specificity; 0.319)였고, 공복혈당 100 mg/dL에 상응하는 당화혈색소치는 5.45% (sensitivity; 0.614, 1-specificity; 0.219)였다. 연령대별, 성별에 따른 추정치는 Table 7과 같다.

Table 5. Correlation between HbA1c and cardiovascular risk factors

Correlation	r	P
Age	0.258	< 0.001
BMI	0.152	< 0.001
WC	0.252	< 0.001
FPG	0.319	< 0.001
SBP	0.100	0.021
DBP	0.115	0.008
TC	0.232	< 0.001
Triglyceride	0.156	< 0.001
LDL	0.216	< 0.001
HDL	-0.167	< 0.001

BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure; FPG, fasting plasma glucose; HDL, high density lipoprotein cholesterol; LDL, low density lipoprotein cholesterol; SBP, systolic blood pressure; TC, total cholesterol; WC, waist circumference.

Table 6. Multiple linear regression analysis between HbA1c and cardiovascular risk factors

	β	P
FPG	0.010	< 0.001
HDL	-0.006	< 0.001
Age	0.005	< 0.001
LDL	0.003	< 0.001
Triglyceride	0.000	0.026

FPG, fasting plasma glucose; HDL, high density lipoprotein cholesterol; LDL, low density lipoprotein cholesterol.

Table 7. Optimal HbA1c cutoff points from ROC curve

		HbA1c (%) cutoff point	Sensitivity	1-specificity	AUC
Metabolic syndrome	Total	5.35	0.547	0.319	0.646
	Male	5.35	0.733	0.376	0.688
	Female	5.25	0.579	0.435	0.632
FPG 100 mg/dL	Total	5.45	0.614	0.219	0.682
	Male	5.45	0.625	0.250	0.704
	Female	5.55	0.600	0.156	0.650

AUC, area under the curve; FPG, fasting plasma glucose.

고찰 및 결론

본 연구에서는 당뇨병이 없는 일반 인구를 대상으로 당화혈색소가 높은 군에서 낮은군에 비하여 심혈관질환의 위험요소가 증가하고 대사증후군의 유병률이 유의하게 증가함을 관찰하였다. 특히, 공복혈당, HDL 콜레스테롤, 연령, LDL 콜레스테롤, 중성지방은 유의한 독립변수로 당화혈색소와 유의한 연관성을 보였다.

식생활 및 생활양식의 서구화와 함께 우리나라의 허혈성 심질환으로 인한 사망률이 1990년 인구 십만명당 10.4명에서 2000년 21.5명으로 2배 이상 증가되며¹⁵⁾ 우리사회의 중요한 건강 문제로 대두되고 있다. 대사증후군은 심혈관질환 발생의 주요 위험인자인 고혈당, 고혈압, 고지혈증, 복부비만이 한 개인에서 군집되어 나타나는 현상으로¹¹⁾ 대사증후군의 관리는 심혈관질환의 관리와 연계된다.

특히, 고혈당은 심혈관질환의 강력한 독립인자로 알려져 있으며 당뇨병이 없는 사람에 비하여 당뇨병이 있는 경우 남성에서는 2~3배, 여성에서는 3~4배 그 위험도가 증가된다^{2,3)}. 당뇨병환자들을 대상으로 시행된 DCCT (Diabetes Control and Complication Trial)⁴⁾와 UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study Group)⁵⁾ 연구에서 엄격한 혈당조절을 시행한 경우 미세혈관 합병증 발생의 감소가 관찰되었고, 당뇨병환자에서 심혈관질환으로 인한 사망 위험률이 혈당증가 및 당화혈색소의 상승에 따라 증가된다는 보고가 있다^{6,7)}.

당뇨병이 없는 인구에서 혈당상태와 심혈관질환의 사망률 간의 연관성은 명확히 밝혀져 있지 않으나 제2형 당뇨병에서 당뇨병이 임상적으로 진단되기 적어도 4~7년 이전에 발생되어¹⁶⁾ 당뇨병 진단 당시 당뇨병성 망막병증¹⁷⁾, 당뇨병성 신경병증¹⁸⁾, 당뇨병성 신증¹⁹⁾ 등 미세혈관 합병증이 동반되기도 하며 심혈관질환의 위험을 또한 증가시킨다고 보고되었다²⁰⁾. DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe)²¹⁾ 연구 결과에서도 고혈당과 심혈관질환 발병과의 연관성이 당뇨병 진단 기준인 공복혈당 126 mg/dL이 아닌 공복혈당 110 mg/dL에서부터 시작하여 직선적인 상관관계가 관찰되었다.

당화혈색소는 지난 2~3개월 동안의 평균 공복혈당과 식후혈당을 독립적으로 반영하므로¹⁾ 당뇨병환자에서 혈당관리의 지표로 검사되고 있으며 당뇨병에 관한 여러 연구에서 널리 이용되고 있다. 당뇨병이 없는 인구에서 당화혈색소의 인종간의 차이가 보고되었고²²⁾, 당화혈색소가 혈당상태 이상의 다양한 대사상태를 반영할 가능성도 제시되고 있다²³⁾.

당화혈색소가 HDL로부터 콜레스테롤 에스테르 (ester)의 이동을 증가시켜 HDL 콜레스테롤 감소의 원인이 되는 lipoprotein의 당화증가의 표지자임을 보여주며 당화혈색소와 HDL 콜레스테롤 간의 직접적인 연관관계를 제안한 연구가 있다²⁴⁾.

본 연구에서는 당뇨병이 없는 일반인구에서 당화혈색소와 심혈관질환 위험요소 간의 연관성 및 심혈관질환 위험요소의 군집상태인 대사증후군과의 관련성을 파악하여 당뇨병이 없는 일반인구에서 당화혈색소가 가지는 의미를 파악하고자 하였다. 당화혈색소는 변수를 보정한 후에도 혈당상태 뿐만 아니라 연령, 지질상태와 상관관계를 나타내어 심혈관질환의 위험요소 및 대사증후군 발병의 예측자로서 이용 가능성을 제시하였다.

당뇨병이 없는 사람들에서 당화혈색소와 심혈관질환과의 연관관계는 명확하지 않으나 당화혈색소가 당뇨병이 없는 사람들에서도 심혈관질환 발생의 독립적인 위험인자임을 제안하는 연구들이 있다.

당뇨병이 없는 50세에서 75세 사이의 성인 2,363명을 대상으로 8년간 추적 관찰한 Hoom 연구²⁵⁾에서 경구당부하 2시간 후 혈당과 당화혈색소가 심혈관질환으로 인한 사망 위험률 증가와 연관이 있었다. 사망 위험률은 당화혈색소 1.4%에 증가에 따라 51% 증가되었고, 당화혈색소가 증가할수록 연령, 공복 인슐린, 고혈압, BMI, 총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, 중성지방, 흡연률은 증가하였고 HDL 콜레스테롤은 감소하였다. 연령과 성별보정 후 당화혈색소 6.5% 이상인 군에서 심혈관질환 사망에 대한 상대적 위험률은 3.58 (95% CI 1.60~8.00)로 상승되었다.

Rancho Bernardo 연구²⁶⁾에서는 심혈관질환으로 인한 사망률 예측에 있어서 당화혈색소가 공복혈당과 식후혈당치보다 더 좋다고 보고하였으며, EPIC (European Investigation of Cancer and Nutrition)-Norfolk 연구²⁷⁾에서는 당뇨병이 없는 사람들에서 변수를 보정한 후에도 당화혈색소 1% 증가가 심혈관질환 위험률 21% 증가와 연관된다고 보고하였다. 또한 당뇨병이 없는 사람들에서 당화혈색소의 증가가 심혈관질환 및 사망률을 예측할 수 있다고 보고하며 당화혈색소가 혈압이나 콜레스테롤처럼 심혈관질환의 위험요인이 될 수 있음을 제안하였다.

Dilley 등²⁸⁾은 당뇨병이 없는 아시아 인디언 1,620명을 대상으로 한 연구에서 당화혈색소와 심혈관질환의 위험인자 간의 연관성 및 대사증후군의 증가를 확인하였고 특히, 연령, 허리둘레, 중성지방, LDL 콜레스테롤, 공복인슐린을 독립변수로 보고하였다. 또한 당화혈색소를 대사증후군 발병

을 예측할 수 있는 요소로 제안하며 그 기준치를 5.6% (sensitivity 67.6, specificity 55.7)로 제시하였다.

40세 이상의 한국인 22,465명을 대상으로 한 연구²⁹⁾에서도 당화혈색소가 높은 군에서 심혈관질환 위험인자의 유의한 증가가 관찰되었고 대사증후군의 유병률 증가가 확인되었다. 대사증후군의 발병을 추정할 수 있는 당화혈색소의 기준치는 5.45% (sensitivity 60.2, specificity 63.4)였으며 남성에서는 5.45% (sensitivity 56.5, specificity 67.5), 여성에서는 5.55% (sensitivity 63.8, specificity 69)로 본 연구와 차이가 있었다. 본 연구의 임계점은 전체 인구에서 5.35% (sensitivity 54.7, specificity 68.1), 남성에서 5.35% (sensitivity 73.3, specificity 62.4), 여성에서 5.25% (sensitivity 57.9, specificity 56.5)로 더 낮았는데 이는 대상군의 기저 평균 당화혈색소치가 남성 5.32%, 여성 5.41%로 본 연구보다 높았다는 점이 영향을 미쳤을 것으로 사료된다. 또한 공복혈당장애를 추정할 수 있는 당화혈색소치는 남성에서 5.35% (sensitivity 61.7, specificity 63.1), 여성에서 5.45% (sensitivity 64.3, specificity 62)로 본 연구의 남성 5.45% (sensitivity 62.5, specificity 75.0), 여성 5.55% (sensitivity 60.0, specificity 84.4)에 비하여 낮았다. 본 연구와는 달리 대상자가 40세 이상이어서 연령이 변수로 작용하였을 가능성을 고려해 볼 수 있으나 연령차 및 성별에 따른 당화혈색소의 변화추이 및 당화혈색소에 대한 다양한 변수에 대하여 명확히 밝혀져 있지 않아서 이러한 차이를 정확히 설명하기는 어려울 것으로 사료된다.

본 연구의 결과 당화혈색소의 증가에 따라 대사증후군의 유병률의 유의한 증가가 관찰되어 당뇨병이 없는 일반인구에서 당화혈색소 수치가 상위에 있는 경우 심혈관질환의 위험요소 및 대사증후군의 발생 가능성을 고려하여 생활습관 개선 등 관리가 이루어져야 할 것을 제안한다. 또한 한국인에서의 연구²⁹⁾와 본 연구를 고려하여 당뇨병이 없는 일반인구에서 당화혈색소가 5.25~5.55% 이상 시 대사증후군 및 당뇨병의 진단계이며³⁰⁾ 심혈관질환 발생의 위험성을²¹⁾ 지니는 공복혈당 장애에 대한 평가와 관리가 이루어져야 할 것을 제안하며 이에 대한 더 많은 연구가 이루어져야 할 것이다.

특히 당화혈색소는 식사여부에 상관없이 하루 중 어느 때나 측정할 수 있어 공복혈당 측정이나 경구당부하 검사보다 간편하게 이용할 수 있다는 장점을 지닌다. 당화혈색소가 당뇨병, 공복혈당장애 및 내당능장애의 진단 기준은 아니나³⁰⁾ 대사증후군 및 심혈관질환의 위험을 추측하는데 이용해 볼 수는 있을 것으로 사료된다.

본 연구의 대상에서 진단되지 않은 당뇨병환자를 제외시

키기 위하여 공복혈당 126 mg/dL 이상, 당화혈색소 7% 이상인 사람들을 제외하였으나 경구당부하검사 등이 시행되지 않아서 진단되지 않은 당뇨병, 내당능 장애를 가진 사람들이 포함되었을 가능성이 있으며 제외 공복혈당 기준을 126 mg/dL로 하여 공복혈당 장애를 가진 사람들이 포함되었을 가능성이 존재하여 그 영향에 대한 한계점을 지닌다. 또한 대상자의 수가 많지 않고 여성이 많았으며 연령분포가 고르지 않아 본 연구의 결과를 일반적으로 적용하기는 어려울 것으로 사료된다. 대사증후군의 중요한 바탕인 인슐린저항성이 평가되지 않아서 당화혈색소와 인슐린저항성 간의 연관성을 확인하기 어려웠고 혈관의 동맥경화 정도가 측정되지 않아서 당뇨병이 없는 인구에서 당화혈색소와 동맥경화 정도간의 연관성을 정확하게 파악하지 못하였다. 당화혈색소는 결과의 표준화가 어렵고 빈혈 등 혈색소에 영향을 미칠 수 있는 질환에 따라 그 수치가 정확히 검사되지 않을 수 있다는 단점을 지니므로 이에 대한 평가가 요구된다. 본 연구는 단편적 조사 연구로 본 연구의 결과만으로 당화혈색소가 심혈관질환의 발생이나 대사증후군 발병과 연관이 있다고 결론 내리기에는 한계가 있을 것으로 사료되며 이에 대한 더 많은 전향적 연구가 필요할 것이다.

우리나라의 당뇨병이 없는 일반인구에서 당화혈색소의 증가가 대사증후군 및 심혈관질환의 위험을 예측할 수 있는 하나의 인자가 될 수 있을 것으로 생각되며 이에 대한 더 많은 연구가 시행되어야 할 것이다.

요 약

배경: 당뇨병환자에서 혈당상승 및 당화혈색소 상승 시 심혈관질환으로 인한 사망 위험률 또한 증가되며 당화혈색소의 증가는 미세혈관 및 대혈관 합병증 증가와 연관된다는 연구들이 있다. 그러나 당뇨병이 없는 일반인구에서 혈당상태와 심혈관질환 간의 연관성에 관해서는 명확히 밝혀져 있지 않으며 특히, 당화혈색소와 심혈관질환 간의 관계에 관한 연구는 많지 않다. 이에 저자 등은 전라남도 광양지역 20~70세의 당뇨병이 없는 일반 인구를 대상으로 당화혈색소와 심혈관질환의 위험요소간의 연관관계를 분석하고 대사증후군 발병과의 상관성을 평가하였다.

대상 및 방법: 2006년 8월 7일부터 2006년 9월 17일까지 전라남도 광양지역에 거주하는 20~70세의 당뇨병이 없는 성인 533명(남성 180명, 여성 353명)을 대상으로 하였다. 당화혈색소와 심혈관질환의 위험요소를 조사하였고 대사증후군은 International Diabetes Federation 기준을 적용하여

정의하였다.

결과: 남녀의 성비는 1:1.961로 여성이 더 많았으며 평균 연령은 46.9 ± 10.12세 (mean ± SD)였고, 평균 당화혈색소는 5.3 ± 0.36%로 남녀간의 유의한 차이는 없었다. 당화혈색소의 증가에 따라 대사증후군의 유병률이 유의하게 증가하였고 연령, BMI, 허리둘레, 공복혈당, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 총 콜레스테롤, 중성지방, LDL 콜레스테롤과 유의한 양의 상관관계를 나타내었으며 HDL 콜레스테롤과는 유의한 음의 상관관계를 나타내었다. 특히, 공복혈당, HDL 콜레스테롤, 연령, LDL 콜레스테롤, 중성지방은 변수를 보정한 후에도 유의한 상관관계를 보였다. 대사증후군 진단에 상응하는 당화혈색소치를 ROC 곡선을 통하여 추정한 결과 5.35% (sensitivity; 0.547, 1-specificity; 0.319)였고, 공복혈당 100 mg/dL에 상응하는 당화혈색소치는 5.45% (sensitivity; 0.614, 1-specificity; 0.219)였다.

결론: 당뇨병이 없는 성인에서 당화혈색소는 심혈관질환의 위험요소와 유의한 연관관계를 보였고 당화혈색소의 증가에 따라 대사증후군 유병률의 유의한 증가가 관찰되어 당뇨병이 없는 사람들에서 당화혈색소가 대사증후군 및 심혈관질환의 위험을 예측할 수 있는 하나의 인자로 이용될 수 있을 가능성을 제안한다.

참 고 문 헌

1. Krishnamurti U, Steffes MW: *Glycohemoglobin: a primary predictor of the development or reversal of complications of diabetes mellitus. Clin Chem* 47: 1157-65, 2001
2. Kannel WB, McGee DL: *Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study. JAMA* 241:2035-38, 1979
3. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M: *Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med* 339:229-34, 1998
4. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: *The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the prospective of the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes* 45:1289-98, 1996
5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group:

Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 352:837-53, 1998

6. Laako M: *Glycemic control and the risk for coronary heart disease in patients with non insulin dependent diabetes mellitus. The Finnish Studies. Ann Intern Med* 124:127-30, 1996
7. Wei M, Gaskill SP, Haffner SM, Stern MP: *Effects of diabetes and level of glycemia on all-cause and cardiovascular mortality. Diabetes Care* 21:1167-73, 1998
8. Nakamura Y, Horii Y, Nishino T, Shiiki H, Sakaguchi Y, Kagoshima T, Dohi K, Makita Z, Vlassara H, Bucala R: *Immunohistochemical localization of advanced glycosylation endproducts in coronary atheroma and cardiac tissue in diabetes mellitus. Am J Pathol* 143:1649-56, 1993
9. Kanauchi M, Hashimoto T, Tsujimoto N: *Advanced glycation end products in nondiabetic patients with coronary artery disease. Diabetes Care* 24:1620-23, 2001
10. Blake GJ, Pradhan AD, Manson JE, Williams GR, Buring J, Ridker PM: *Hemoglobin A1c level and future cardiovascular events among women. Arch Intern Med* 164:757-61, 2004
11. Reaven GM: *Role of insulin resistance in human disease. Diabetes* 37:1595-07, 1998
12. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS: *Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem* 18:499-502, 1972
13. International Diabetes Federation: *The IDF consensus world wide definition of the metabolic syndrome. 2005*
14. Western Pacific Regional Office of the World Health Organization, The International Obesity Task Force: *The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment. 2000*
15. 통계청: 2000년 사망원인통계연보 2001
16. Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW: *Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before*

- clinical diagnosis. Diabetes Care 15:815-19, 1992*
17. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, DeMetz DL: *The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. Arch Ophthalmol 102:527-32, 1984*
 18. Harris MI: *Undiagnosed NIDDM; Clinical and public health issues. Diabetes Care 16:642-52, 1993*
 19. Ballard DJ, Humphrey IL, Melton LJ, Fronhert PP, Chu PC, O'Fallon WN: *Epidemiology of persistent proteinuria in type II diabetes mellitus. Population-based study in Rochester, Minnesota. Diabetes 37:405-12, 1988*
 20. Harris MI: *Impaired glucose tolerance in the U.S. population. Diabetes Care 12:464-74, 1989*
 21. The DECODE Study Group: *Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association Diagnostic criteria. Lancet 354:617-21, 1999*
 22. Yates AP, Laing I: *Age-related increase in hemoglobin A1c and fasting glucose in accomplished by a decrease in β -cell function without change in insulin sensitivity: evidence from cross-sectional of hospital personnel. Diabet Med 19:254-58, 2002*
 23. Osei K, Rhinesmith S, Gaillard T, Schuster D: *Is glycosylated hemoglobin A1c a surrogate for metabolic syndrome in nondiabetic, first-degree relatives of African-American patients with type 2 diabetes?. J Clin Endocrinol Metab 88:4596-601, 2003*
 24. Bakker SJ, Dekker JM, Heine RJ: *Association between A1c and HDL cholesterol independent of fasting triglycerides in a Caucasian population: evidence for enhanced cholesterol ester transfer induced in vivo glycation. Diabetologia 41:1249-50, 1998*
 25. de Vegt F, Dekker JM, Ruhe HG, Stehouwer CDA, Nijpels G, Bouter LM, Heine RJ: *Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. Diabetologia 42:926-31, 1999*
 26. Park S, Barrett-Connor E, Wingard DL, Shan J, Edelstein S: *Ghb is a better predictor of cardiovascular disease than fasting or postchallenge plasma glucose in women without diabetes: the Rancho Bernardo Study. Diabetes Care 19:450-56, 1996*
 27. Khaw KT, Wareham N, Luben R, Bingham S, Oakes S, Welch A, Day N: *Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition (EPIC-Norfolk). Br Med J 322:15-18, 2001*
 28. Dilley J, Ganesan A, Deepa R, Deepa M, Sharada G, Williams OD, Mohan V: *Association of A1c with cardiovascular disease and metabolic syndrome in Asian Indians with normal glucose tolerance. Diabetes Care 30:1527-32, 2007*
 29. Sung KC, Rhee EJ: *Glycated haemoglobin as a predictor for metabolic syndrome in non diabetic Korean adults. Diabet Med 24:848-54, 2007*
 30. Expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus: *Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 20:1183-97, 1997*