

중환자실 입실 시 고혈당증은 환자의 예후를 악화시킨다

연세대학교 의과대학 마취통증의학교실 및 마취통증의학연구소

이중석 · 장철호 · 심연희 · 한동우 · 김창석 · 신증수

= Abstract =

Admission Hyperglycemia Aggravates the Prognosis of Critically Ill Patients

Jong Seok Lee, M.D., Chul Ho Chang, M.D., Yon Hee Shim, M.D.,
Dong Woo Han, M.D., Chang Seok Kim, M.D. and Cheung Soo Shin, M.D.

Department of Anesthesiology and Pain Medicine and Anesthesia and
Pain Research Institute, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Hyperglycemia is a common disease in critically ill patients, even those without diabetes. It has been recognized acute increase of blood glucose level would increase mortality in patients with and without diabetes in vascular disease such as acute myocardial infarct or acute stroke. However, there is not much data about hyperglycemic effects on the prognosis of patients with heterogenous disease in general intensive care unit (ICU). Aim of this study was to evaluate the effects of admission hyperglycemia on prognosis of critically ill patients with heterogenous disease.

Methods: We reviewed medical records of 712 patients admitted general ICU from July, 2000 to March, 2002 in teaching hospital. The patients who were not checked blood glucose level at ICU admission were excluded. We regarded diabetes patients who have been diagnosed diabetes before ICU admission. Hyperglycemia was defined as a fasting glucose level above 140 mg/dl or random glucose level above 200 mg/dl on 2 or more determinations. We measured hospital mortality, ICU stay, and hospital stay as well as blood glucose level.

Result: Patients mortalities of diabetic hyperglycemia, nondiabetic hyperglycemia, diabetic normoglycemia, and nondiabetic normoglycemia were 17%, 19%, 26% and 10% respectively.

Conclusions: Mortality of diabetic patients regardless of hyperglycemia at admission time and nondiabetic hyperglycemia patients were higher than nondiabetic normoglycemia patients in ICU.

Key Words: Diabetes, Hyperglycemia, Intensive care unit, Mortality

서 론

책임저자 : 신증수, 서울시 강남구 도곡동 146-92
영동세브란스병원 마취통증의학과
우편번호: 135-720
Tel: 02-3497-3522, Fax: 02-3463-0940
E-mail: Cheung56@yumc.yonsei.ac.kr

본 논문은 제 4차 한일 중환자학회에서 자유연재로 발표
하였음.

고혈당증은 여러 가지 합병증을 일으키며 예후가
나쁘다는 것은 잘 알려져 있다. 중환자실에 입실하
는 환자는 당뇨가 없었던 경우라도 손상으로 인한
스트레스나 수액 투여 등의 이유로 고혈당증이 되기
쉽다. 고혈당증이 중환자의 예후를 악화시키는 독립
인자인지, 또는 위중한 생리학적 상태 때문에 생긴

결과인지는 아직 불분명하나, 고혈당증은 당뇨의 유무와 관계없이 중환자실에서 사망률을 높인다는 보고가 있다.^{1,2)} 또한 당뇨가 없는 심근 경색환자에서 고혈당증이 발생한 경우 당뇨가 있는 환자 보다 오히려 사망률 등의 예후가 더 나쁘다는 보고도 있다.^{1,2)} 그러나 이들 대부분의 연구는 심근경색, 뇌졸중 등의 혈관 질환을 대상으로 한 연구이며,^{3,6)} 고혈당증이 중환자의 예후에 미치는 영향이 일반적인 중환자실 환자에서도 같은 의미를 갖는지에 대한 연구는 별로 없다.

고혈당증이 중환자의 예후를 악화시키는 인자라던보다 적극적으로 혈당 조절을 해야 할 것이므로 저자들은 일반 중환자실에 입실한 다양한 질환의 환자군에서 중환자실 입실 당시 측정된 혈당이 환자의 예후 인자가 될 수 있는지 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

2000년 7월부터 2002년 3월까지 본원 중환자실에 입실한 환자들의 병원기록을 통하여 후향적 조사를 하였다. 중환자실에 입원한 환자 중 혈당측정기록이 되어 있지 않은 환자를 제외한 712명을 대상으로 하였다. 환자는 이진 병원기록을 기초로 당뇨와 비당뇨 환자 군으로 나누었으며 이들 환자를 고혈당 여부에 따라 당뇨 고혈당군(DH 군), 당뇨 정상혈당군(DNG 군), 비당뇨 고혈당군(NDH 군) 및 비당뇨 정상혈당군(NDNG 군)의 네 군으로 분류하였다.

고혈당증은 공복 시 혈당이 2회 이상 140 mg/dl 이상이었거나 무작위 혈당이 한 번 이상 200 mg/dl이었던 경우로 정의하였다. 성별 및 연령, APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II)

점수, 중환자실 내 사망률, 중환자실 재원기간, 그리고 병원 재원기간을 조사하였다.

연구의 첫번째 예후 비교 지표로는 병원 중환자실 내 사망률이고, 두번째 예후 비교 지표는 중환자실 입원기간과 병원 재원기간이었다.

환자의 인구학적특성 및 예후 비교 지표는 ANOVA와 chi-square test를 사용하여 통계 처리하였고, ANOVA에서 유의한 차이가 있는 경우 Newman-Keuls 검정법을 사용하였다. 모든 통계학적 분석은 SPSS 10.5 통계 패키지를 사용하여 p 값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

712명의 환자 중 DH 군은 102명(14.3%)이었고, NDH군은 247명(34.7%)이었으며, DNG 군은 41명(5.7%), 그리고 NDNG 군은 322명(45.2%)이었다. 즉, 당뇨 환자는 전체의 20%였고, 당뇨 여부와 상관없이 고혈당증을 보인 환자는 전체의 49%였다.

환자들의 성별은 모든 군 간에 차이가 없었으나, 연령은 당뇨 군인 DH 군과 DNG 군에서 각각 64.1 ± 12.1세와 61.1 ± 14.6세로, 비당뇨 군인 NDH 군과 NDNG 군의 54.2 ± 21.2세와 52.3 ± 26.8세보다 높았으며, APACHE II 점수는 NDNG 군에서 11.9로 다른 군들에 비해 낮았다(Table 1).

중환자실 사망률에 있어서 DH 군(17.6%), NDH 군(19.0%), DNG 군(26.6%)이 NDNG 군(10.9%)보다 높았다(p < 0.05). 중환자실 입실 기간 및 병원 재원기간은 모든 군에서 차이가 없었다(Table 2).

Table 1. Demographic Data

	DH (n=102)	NDH (n=247)	DNG (n=41)	NDNG (n=322)
Sex (M/F)	54/48	147/100	29/12	207/115
Age (yr)	64.1 ± 12.1	54.2 ± 21.2*	61.1 ± 14.6	52.3 ± 26.8*
Glucose level (mg/dl)	212.7 ± 93.1	173.1 ± 74.2	113.2 ± 50.3	102.5 ± 16.0
APACHE II score	16.4 ± 9.0	15.3 ± 8.4	15.6 ± 9.7	11.9 ± 8.8*

Values are mean ± SD. DH: diabetes mellitus with hyperglycemia, NDH: non-diabetes mellitus with hyperglycemia, DNG: diabetes mellitus with normoglycemia, NDNG: non-diabetes mellitus with normoglycemia, APACHE II score; Acute physiology and chronic health evaluation score. *: p < 0.05 was compared with other groups.

Table 2. Prognostic Factors

	DH (n=102)	NDH (n=247)	DNG (n=41)	NDNG (n=322)
Mortality (%)	17.6	19.0	26.8	10.9*
ICU stay (days)	6.6±11.9	6.6±1.4	8.7±13.8	5.9±10.5
Hospital stay (days)	11.4±28.9	12.8±24.3	4.6±7.8	12.5±32.9

Values are mean ± SD. DH: diabetes mellitus with hyperglycemia, NDH: non-diabetes mellitus with hyperglycemia, DNG: diabetes mellitus with normoglycemia, NDNG: non-diabetes mellitus with normoglycemia. *: $p < 0.05$ was compared with other groups.

고 찰

본 연구에서는 중환자실 입실 당시 고혈당은 전체 대상의 49%의 환자에서 나타났다. 고혈당을 보인 환자 중 29%의 환자는 중환자실 입원 전에 당뇨의 병력이 있었다. 이는 전체 입원 환자를 대상으로 실시한 연구에서 환자의 38%에서 고혈당증을 보였으며 이들 환자 중 26%가 입원 당시 당뇨임을 알고 있다는 보고⁷⁾ 보다 약간 높은 수치이며 이는 본 연구 대상이 중환자임을 감안하면 크게 다르지 않다고 생각된다.

다양한 질환의 중환자 군에서 고혈당증과 환자의 예후에 있어 당노력 여부가 어떤 영향을 미치는 지에 대한 연구는 많지 않다. 혈관 질환을 가진 급성기의 중환자에서는 비당뇨 환자에서 당뇨 환자보다 고혈당증의 위험이 상대적으로 더 높다는 것이 알려져 있다.⁸⁾ 이는 고혈당이 심장 혈관 질환 환자의 예후를 악화시키는 기전인 관상동맥 등의 혈관 저항을 증가시키고,⁹⁾ 혈관 내피 의존성 이완을 방해하기 때문일 것으로 생각된다.¹⁰⁾ 특히 후자의 현상은 고혈당에서의 인슐린 부족으로 증가된 자유지방산이 급성 심근경색 시 내피 의존적 혈관 확장을 억제하기 때문인 것으로 알려져 있다. 따라서 고혈당증은 혈관 반응의 이상과 변형을 유발함으로써 혈관 질환 환자의 급성기 예후에 나쁜 영향을 미칠 것이다.¹¹⁾

또한 고혈당증은 그 자체로 허혈 상태의 뇌에 직접적인 악영향을 끼친다. 뇌졸중 동물실험모델의 결과에 의하면, 고혈당증은 허혈 부위 뇌세포의 산성화를 초래할 뿐만 아니라 인슐린으로 치료한 저혈당군에 비하여 뇌경색 부위가 커진 양상을 보였다고 한다.¹²⁾ 중환자들은 대부분 순환 불안정 또는 조직 관류

장애를 보이므로 위에서 제시된 기전들은 고혈당을 보이는 중환자에서도 예후와 연관될 것으로 생각된다.

우리의 연구 결과에서 당뇨 환자와 비당뇨 고혈당 환자들은 당뇨는 아니면서 정상 혈당치를 보인 환자보다 높은 사망률을 보였다. 당뇨 환자에서는 입실 당시 정상 혈당을 보인 군과 고혈당증을 보인 군 사이에 사망률에 차이가 없었다. 또한 비당뇨 고혈당증 환자도 당뇨 환자와 사망률의 차이를 보이지 않았다.

Umpierrez 등은⁷⁾ 당뇨가 없는 환자에서 고혈당증을 보인 경우 정상 혈당 환자보다 사망률이 18.3배 높고, 당뇨가 있는 환자보다 6배의 사망률을 보였다고 하였다. 입실 당시 당뇨가 없으며 고혈당증을 보인 환자들은 두 가지 경우가 있을 수 있는데 첫째는 진단되지 않은 당뇨 환자일 경우이며 둘째는 스트레스나 호르몬의 증가로 혈당이 증가하는 경우이다. 결국 환자들의 예후가 나쁜 이유는 환자의 급성 질환에 의한 손상으로 인한 스트레스가 주요한 원인으로 혈당치를 높인 것이라 생각된다.

본 연구에서 환자의 질병중증도 측정으로 사용한 APACHE II에는 혈당이나 당뇨 병력 등의 항목이 없다. 본 연구 결과에서도 NDH 군의 APACHE II 점수가 NDNG 군의 점수보다 높았다. NDH군 환자에서 예후가 나쁜 또 다른 이유는 고혈당증을 일으킨 심한 손상도 예후에 기여하지만 고혈당증 자체도 세포독성 물질 증가,¹³⁾ 전해질 불균형,¹⁴⁾ 면역 약화¹⁵⁾ 등으로 사망률 증가에 기여하기 때문이다. 또 입실 당시 당뇨 과거력이 없는 환자는 적극적인 혈당 조절이 늦어지거나 이루어지지 않았을 수도 있다. 반대로 당뇨가 있는 환자의 경우 중환자실 입실시 혈당이 높으면 보다 적극적으로 혈당 조절이 이루어질 개연성이 높다. 혈당 조절 시 투여되는 인슐린은 tumor necrosis factor, macrophage migration-inhibitory

factor, 그리고 superoxide anion의 분비를 억제하고 그것의 해로운 작용을 길항한다.¹⁶⁾ 때문에 인슐린은 급성 심근 경색에 이로울 수 있고 폐혈증이나 다른 염증 질환을 완화 할 수 있어 이들 환자의 사망률과 이환율을 줄일 수 있다.¹⁷⁾

이 연구에서 DNG 군의 사망률이 통계적 차이는 없으나 다른 군에 비해 높은 경향을 보인 결과는 저자들이 기대하지 않은 결과였다. 이러한 결과는 본 연구에서 고혈당을 140 mg/dl로 설정하였으나 혈당치가 140 mg/dl 보다 낮더라도 내피세포의 이상을 일으킬 수 있다는 보고와,¹⁸⁾ 혈당치가 120~140 mg/dl인 당뇨 환자의 경우에도 뇌경색 시 비당뇨환자보다 더 큰 손상을 입을 가능성이 있다는 보고로¹⁸⁾ 미루어 설명할 수 있을 것이다. 그러나 해당 환자의 수가 비교 군에 비하여 적어 임상적 의의를 두기는 어렵다고 생각된다. 또 다른 가능한 이유는 DNG군 환자에서 저혈당 상태에 있었을 가능성이 DH군 보다 높을 것으로 생각된다. 두 군 간에 APACHE 점수가 차이가 없었으며 당뇨 환자에서 입실 당시 혈당이 정상 범주였다라도 질환의 진행에 따라 쉽게 혈당이 상승할 수 있으므로 중환자실 초기 혈당의 변화로 예후가 달라지기를 기대하기는 어려울 것으로 생각된다.

이 연구는 몇 가지 제한점을 가지고 있는데 이는 혈당강화제의 사용 여부와 사용한 수액의 종류와 양을 파악하지 않은 점 등이다. 이것은 혈당의 측정 시점에서 스테로이드나 당을 포함한 수액을 투여 받았을 가능성이 있기에 이것이 오차로 작용하였을 가능성이 있다.

본 연구에서 저자들은 다양한 질환의 중환자실 환자에서 당뇨 환자는 입실 당시 고혈당증 여부와 상관없이 예후가 좋지 않았고, 당뇨 환자가 아니지만 입실시 고혈당증을 보인 환자도 예후가 좋지 않음을 관찰 할 수 있었으므로 이들 환자들은 적극적인 혈당 조절이 필요할 것으로 생각된다. 그러나 질병에 따라 혈당이 예후에 미치는 효과는 다를 수 있을 것으로 생각되며 앞으로 이에 대한 연구가 필요하다고 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC: Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000; 355: 773-8.
- 2) Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC: Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001; 32: 2426-32.
- 3) Bolk J, van der Ploeg T, Cornel JH, Arnold AE, Sepers J, Umans VA: Impaired glucose metabolism predicts mortality after a myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2001; 79: 207-14.
- 4) Malmberg K, Ryden L, Hamsten A, Herlitz J, Waldenstrom A, Wedel H: Mortality prediction in diabetic patients with myocardial infarction: experiences from the DIGAMI study. *Cardiovasc Res* 1997; 34: 248-53.
- 5) Norhammar AM, Ryden L, Malmberg K: Admission plasma glucose. Independent risk factor for long-term prognosis after myocardial infarction even in nondiabetic patients. *Diabetes Care* 1999; 22: 1827-31.
- 6) Oswald GA, Corcoran S, Yudkin JS: Prevalence and risks of hyperglycaemia and undiagnosed diabetes in patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 1984; 9: 1264-7.
- 7) Umierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE: Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 978-82.
- 8) Yudkin JS, Oswald GA: Determinants of hospital admission and case fatality in diabetic patients with myocardial infarction. *Diabetes Care* 1988; 11: 351-8.
- 9) Gupta S, Sussman I, McArthur CS, Tornheim K, Cohen RA, Ruderman NB: Endothelium-dependent inhibition of $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase activity in rabbit aorta by hyperglycemia. Possible role of endothelium-derived nitric oxide. *J Clin Invest* 1992; 90: 727-32.
- 10) Tesfamariam B, Cohen RA: Free radicals mediate endothelial cell dysfunction caused by elevated glucose. *Am J Physiol* 1992; 263: H321-6.
- 11) Losser MR, Bernard C, Beaudeau JL, Pison C, Payen D: Glucose modulates hemodynamic, metabolic, and inflammatory responses to lipopolysaccharide in rabbits. *J Appl Physiol* 1997; 83: 1566-74.
- 12) Anderson RE, Tan WK, Martin HS, Meyer FB: Effects of glucose and PaO_2 modulation on cortical intracellular acidosis, NADH redox state, and infarction in the ischemic penumbra. *Stroke* 1999; 30: 160-70.

- 13) Rodriguez B, McNeill JH: The diabetic heart: metabolic causes for the development of a cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* 1992; 26: 913-22.
 - 14) Rossini AA: Why control blood glucose levels? *Arch Surg* 1976; 111: 229-33.
 - 15) Bagdade JD, Root DA, Bugler RJ: Impaired leukocyte function in patients with poorly controlled diabetes. *Diabetes* 1974; 23: 9-15.
 - 16) Das UN: *Is insulin an antiinflammatory molecule?* *Nutrition* 2001; 17: 409-13.
 - 17) Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, Wu Y, Zerr KJ, Bookin SO, et al: Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 1007-21.
 - 18) Gerstein HC, Yusuf S: Dysglycaemia and risk of cardiovascular disease. *Lancet* 1996; 347: 949-50.
-