

관상동맥 질환에서 동맥경화 위험인자가 동맥경화 지표들에 미치는 영향

건양대학교 의과대학 심장병원 심장내과학교실

황원민 · 배장호 · 김기영 · 신이철

Impacts of Atherosclerotic Coronary Risk Factors on Atherosclerotic Surrogates in Patients with Coronary Artery Disease

Won-Min Hwang, M.D., Jang-Ho Bae, M.D., Ki-Young Kim, M.D. and Yi-Chul Synn, M.D.

Division of Cardiology, Heart Center, College of Medicine, Konyang University, Daejeon, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : The carotid intima-media thickness, endothelial function and arterial stiffness have been shown to be parameters of atherosclerosis. We have performed this study to evaluate the impact of atherosclerotic coronary risk factors on several atherosclerotic parameters in patients with coronary artery disease. **Subjects and Methods :** The study subjects consisted of one hundred and forty (140) consecutive patients (mean age: 61 years, and 85 males), who demonstrated via coronary angiogram more than 50% stenosis in at least 1 major coronary artery. In an overnight fasting state, the carotid intima-media thickness (IMT), and endothelial function (flow-mediated brachial artery dilatation, FMD) were measured by high-resolution ultrasound, and arterial stiffness (pulse wave velocity, PWV) was measured by using a non-invasive pulse wave analyser. **Results :** The hypertensive group showed more evidence of greater arterial stiffness (aorta; 8.5 ± 1.0 m/s vs. 7.9 ± 1.2 m/s, $p=0.004$, and greater stiffness of the artery of the lower extremity; 9.2 ± 1.2 m/s vs. 8.7 ± 1.3 m/s, $p=0.010$), which was measured by the pulse wave velocity, than that of the normotensive group. The carotid IMT and the endothelial function showed no significant differences between the two groups. Furthermore, these parameters did not show significant differences with other parameters such as diabetes mellitus, smoking, and hyperlipidemia. Multivariate analysis revealed that hypertension and systolic blood pressure were still the independent factors of arterial stiffness, but carotid IMT and endothelial function were not independent factors. **Conclusion :** Hypertension and systolic blood pressure are the independent factors of arterial stiffness in patients with coronary artery disease (CAD), but this study did not show that carotid IMT and endothelial function made a significant difference in arterial stiffness. However, in this study, other risk factors were not associated with the differences of these parameters. (Korean Circulation J 2005;35:131-139)

KEY WORDS : Arteries ; Endothelium ; Tunica intima ; Coronary atherosclerosis ; Hypertension.

서론

동맥경화의 위험인자로써 당뇨병, 흡연, 고혈압, 고지혈증이 대표적이며 가족력, 연령, 성별, 운동부족, 비만, 스트

레스 등이 있다.¹⁾ 성인 사망의 가장 큰 원인이 동맥경화이고 이는 주로 관상동맥 질환이나 뇌혈관 질환의 형태로 나타나므로 위험인자의 연구는 중요하다.

혈관 내피세포의 기능,²⁾³⁾ 경동맥 내막-중막 두께⁴⁾⁵⁾ 및 동

논문접수일 : 2004년 11월 16일

수정논문접수일 : 2004년 12월 29일

심사완료일 : 2005년 1월 5일

교신저자 : 배장호, 302-718 대전광역시 서구 가수원동 685번지 건양대학교 의과대학 심장병원 심장내과학교실

전화 : (042) 600-6400 · 전송 : (042) 600-6399 · E-mail : jhbae@kyuh.co.kr

맥 탄성도 등^{6,7)}의 이상 소견은 동맥경화 지표로서 동맥경화성 질환뿐만 아니라 동맥경화의 위험인자만 있을 때에도 나타나게 된다. 동맥경화가 발생하는 경우 혈관 내피세포의 기능부전이 일어나, 혈관의 이완능이 떨어지게 되며, 형태학적 변화로서 경동맥 내막-중막 두께의 증가와 동맥 탄성도의 감소가 나타나서 이들을 동맥경화 지표로 이용한다. 이러한 동맥경화 지표들은 동맥경화의 위험인자가 있을 때 혹은 이미 동맥경화성 질환이 있을 경우 이상을 보이는 것으로 보고가 되었지만,²⁻⁷⁾ 이미 관상동맥 질환과 같은 동맥경화성 질환이 있는 경우 동맥경화의 위험인자 유무에 따른 이들 지표들의 차이를 보고한 연구는 거의 없다. 또한 최근의 연구에서 관상동맥 질환이 있더라도 이들 동맥경화 지표의 이상 정도에 따라 예후의 차이가 날 수 있음이 밝혀져,⁸⁾ 관상동맥 질환자에서 동맥경화 지표의 영향인자를 밝히는 것은 중요하다.

이에 저자 등은 이미 관상동맥 질환을 가진 환자에서 혈관 내피세포 기능, 경동맥 내막-중막 두께와 동맥 탄성도와 같은 동맥경화 지표들에 영향을 미치는 임상인자와 특히 동맥경화의 위험인자 유무에 따른 이들 지표의 변화를 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

대 상

2004년 5월부터 2004년 7월까지 본원 심장내과에서 관상동맥 조영술을 시행 받은 271명 중 관상동맥 질환이 있는 연속적인 140명을 대상으로 하였다. 주요 관상동맥(전방하행동맥, 좌회선동맥, 우관상동맥)중 적어도 1개 이상에서 50% 이상의 협착이 있는 경우를 관상동맥 질환으로 정의하였으며, 대상 환자의 평균 연령은 61 ± 9 세이고, 남자 환자가 85명, 여자 환자가 55명이었다.

동맥경화의 위험인자는 고혈압, 당뇨병, 고지혈증, 흡연력으로 하였으며, 위험인자별 정의는 다음과 같다. 고혈압은 과거에 고혈압을 진단 받고 항고혈압제를 복용하고 있거나 JNC VII의 정의에 따라 수축기 혈압이 140 mmHg 혹은 이완기 혈압이 90 mmHg이상인 경우로 하였고,⁹⁾ 당뇨병은 혈당 강하제나 인슐린으로 치료를 받고 있거나, 식후 2시간 혈당이 200 mg/dL 이상 또는 공복혈당이 126 mg/dL 이상인 경우로 정하였다. 고지혈증의 경우 혈중 총콜레스테롤이 200 mg/dL 이상이나 중성지방이 150 mg/dL 이상인 경우로 정의 하였고, 병력 청취로 현재 흡연의 유무를 조사하여 흡연군과 비흡연군으로 각각 나누었다.

모든 대상 환자에게 검사에 대한 충분한 설명 후 검사에

대한 동의를 얻은 후 검사를 시행하였다.

방 법

대상 환자들 모두에게 검사 전 날 저녁식사 후 오후 10시부터 공복을 유지하도록 한 뒤, 다음날 아침 8시에 관상동맥 조영술을 시행하기 전에 동맥경화 지표인 내피세포의 기능, 경동맥 내막-중막 두께, 동맥 탄성도 검사를 모두 측정하였다. 약물에 의한 영향을 최소화하기 위하여 검사시 공복 상태를 유지하였고, 24시간 동안은 aspirin과 clopidogrel을 제외한 어떤 약물도 복용하지 않도록 하였다.

내피세포의 기능측정은 혈류 의존성 상완동맥 이완능으로 측정하였다. 혈류 의존성 상완동맥 이완능 측정은 고해상도 초음파를 사용하였는데 검사에 사용된 초음파 기계는 Hewlett-Packard Sonos 5500 이었고, 11-3L 탐촉자(3~11 MHz)를 사용하였다. 혈관 내피세포의 기능은 1992년 Celermajor 등¹⁰⁾이 고안한 방법에 따라 측정하였는데, 이면성 초음파로 상완동맥 혈관의 내경을 측정하고, 도플러 초음파를 사용하여 혈류량을 측정하였다. 이후 혈압계를 사용하여 상완동맥의 혈류가 없어질 때의 압력보다 60 mmHg 정도의 압력을 더 올리고, 5분간 기다린 후 혈압계를 0 mmHg로 감압하여 1분 경과시 같은 방법으로 상완동맥의 내경, 혈류의 속도 및 상완동맥 혈류량을 측정하였다. 상완동맥의 내경 검사시 반복측정을 하게 되는데, 지속적으로 동일부위의 측정을 위해서 처음 측정시 대상자의 상완에 표식을 해두고 초음파에서 혈관의 분지와 같은 특정한 부분을 이정표로 하여 항상 일정한 위치에서 일정한 각도로 검사를 하였다. 혈관 내경 측정시 혈관 내피는 균질한 영상을 얻기 어려우므로 혈관 중벽과 대치되는 중벽사이의 거리를 고해상도 초음파로 측정하여 사용하였으며, 이완기말에 측정하기 위해 심전도의 R파와 일치된 시점에서 측정하였다. 혈류 의존성 혈관 확장능은 기저 상태의 혈관 내경과 과혈류 때의 혈관 내경 증가치의 비를 백분율(%)로 표시하였다.

경동맥의 내막-중막 두께 측정에도 동일 기종의 고해상도 초음파를 사용하였는데, 환자를 양와위 상태로 눕히고, 좌측 총경동맥에서 측정하였다. 총경동맥의 내막-중막 두께는 총경동맥에서 경동맥의 팽대부로 이행하는 경계부로부터 근위부 1 cm 구간에서 측정하였다. 이면성 초음파의 혈관 내강과 혈관 내막의 경계부위로부터 혈관 중막과 혈관 외막의 경계부위까지 거리를 경동맥 내막-중막 두께로 정의하였으며, 측정의 정확성과 반복성을 향상시키기 위해 모든 환자에서 M'ATH® software(version 2.01, METRIS Co., Argenteuil, France)를 사용하였다(Fig. 1). M'ATH® software는 반자동적인 방법으로 경동맥의 내막-중막 두께를 측정하는

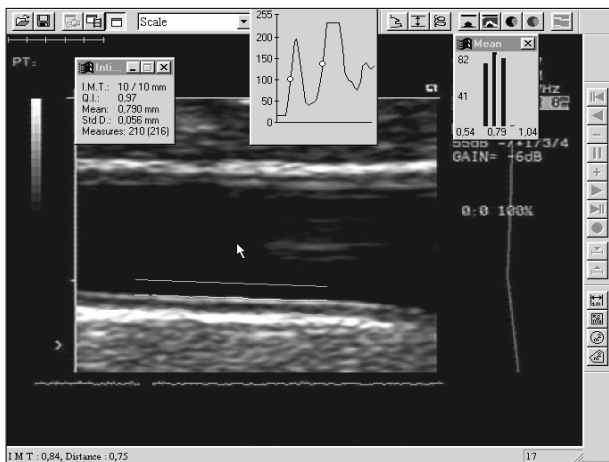


Fig. 1. Example of semi automatic measurement of carotid intima-media thickness by M'ATH® software (version 2.01. METRIS Co., Argenteuil, France).

데, 이러한 전산화된 측정법은 일반적인 수동형 측정법보다 4배 이상 정확한 것으로 알려져 있다.¹²⁾ 내막-중막 두께 측정을 위해 우선 환자는 온도와 습도가 조절된 어두운 방 안에서 양와위로 누운 상태에서 머리를 신전시켰다. 좌측 총경동맥을 고해상도 초음파를 사용하여 영상을 얻은 후 최상의 영상을 얻기 위해 초음파의 깊이와 획득정도를 조절하였다. 초음파의 깊이 조절은 측정하는 동안에 조절을 위해 일정하게 고정되었다. 획득정도는 검사 동안에 최적의 내막, 중막 및 외벽의 영상을 얻기 위해 조정되었다. 적절한 영상을 얻은 후 영상은 M'ATH® software가 설치되어 있는 컴퓨터로 저장되었고, M'ATH® software가 내막-중막 두께의 평균값을 자동으로 계산하였다. 검사자는 경동맥 체부에서 1 cm 근위부에서 영상이 명확한 부위를 측정하거나 quality index가 0.60이상인 경우에 적어도 1 cm 정도 길이 구간을 선택하여 M'ATH® software로 하여 내막-중막 두께를 측정하도록 하였다.

동맥 탄성도(arterial stiffness)는 비침습적 자동 맥파 분석기(PP-1000, Hanbyul Meditech Co., Korea)를 사용하였으며 좌경동맥, 요골동맥, 대퇴동맥, 족부동맥에서 동맥파를 동시에 측정하였다. 심전도, 심음, 4개의 동맥파를 동시에 측정하였으며, 심전도 센서는 양쪽 팔에서 집게형 전극을 이용하였고 심음센서는 접촉용 마이크로폰(Hanbyul meditech Co., Korea)을 가슴 위에 놓고 측정하였다. 맥파 센서는 반도체형 압력 센서(Model 1451, MSIUSA Co., USA)를 이용하였고, 하우징 및 스트랩을 통하여 동맥의 맥압을 검출하였다. 맥파의 아날로그필터 cutoff frequency는 0.05~20 Hz로 되어있으며 6개의 신호(심전도, 심음, 4개의 동맥파)는 몸의 왼쪽 편에서 동시에 10초 동안 측정하였다. 맥파 전파 속도는 두 측정 부위 사이의 혈관에서 맥파가 전달되

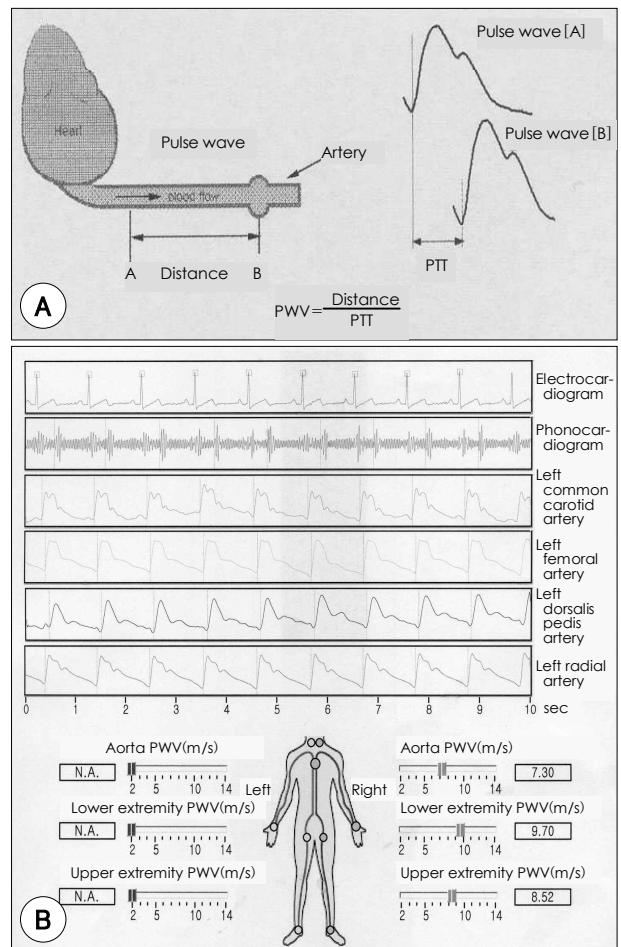


Fig. 2. The principle (A) and example (B) of pulse wave velocity (PWV) measurements by PP-1000 (From PP-1000 user manual, PTT: pulse transit time).

는 속도를 의미하며, 측정하고자 하는 두 지점 간의 거리에서 두 지점 간에 전달되는 맥파의 시간차인 맥파 전이 시간 (pulse transit time)으로 나누어 계산된다. 대체로 맥파 전이 시간은 foot-to-foot method를 이용하여 측정을 하는데, 측정하고자 하는 두 군데 부위의 맥파가 예리하게 상승하는 지점을 인식하여 각각의 지점 사이의 시간으로 한다.

본 연구에서는 대동맥 맥파 전파 시간을 측정하여, 대동맥의 길이로 나누어 맥파 전파 속도(pulse wave velocity: PWV)를 구하고, 같은 방법으로 좌경동맥과 요골동맥에서 상지동맥 전파 시간을 측정하였고, 좌대퇴동맥과 족배동맥에서 하지 맥파 전파 시간을 구하였다. 한국 표준연구소에서 정한 연령대 및 신장에 따른 상지동맥과 하지동맥의 길이가 PP-1000에 입력되어 있어, 자동적으로 상지와 하지의 맥파 전파 속도 값을 얻을 수 있었다(Fig. 2).

환자는 5분 이상 양와위에서 안정을 취한 후 혈압과 맥박을 측정하고, 양와위에서 약 2분 내외의 시간동안 지속해서 맥파를 측정 하게 된다. 맥파가 얻어지는 좌경동맥과 요

골동맥, 대퇴동맥과 족배동맥에 센서를 내장한 컵프를 감게 된다. 이때 센서의 위치는 각각의 동맥에서 맥박이 가장 강하게 촉진 되는 곳에 위치 시켰다. 맥파 전파 속도가 빠를수록 동맥 탄성도가 감소되는 것으로 간주 하였다.

관상동맥 조영술은 일상적으로 사용되는 Seldinger 테크닉을 사용하여, 우측 대퇴동맥이나 요골동맥을 천자한 후 Judkin 카테터를 사용하여 양측 관상동맥 조영술을 시행하였다. 관상동맥 조영술의 분석은 online-QCA(Quantitative coronary angiographic analysis, CASS II system, Pie Medical Imaging, Maastricht, Netherland)를 이용하였으며, 조영술에서 관상동맥의 직경이 50% 이상 좁아진 경우를 관상동맥에 유의한 협착성 병변이 있는 것으로 정의하였다.

통 계

모든 수치는 평균±표준편차로 표시하였고, 통계처리는 MS Windows® 용 SPSS 10.0(SPSS Inc, Chicago, IL, USA)을 사용하였다. 모든 통계학적 결과는 p 값이 0.05이하인 경우 유의성이 있는 것으로 판단하였다. 각 위험인자 유무에 따른 연속성 수치의 비교나 내피 세포 기능, 내막-중막 두께, 동맥 탄성도 비교에는 independent t-test를 사용하였고, 명목성 지표의 비교에는 chi-square test를 사용하였다. 또한, 각 위험인자들의 동맥경화 지표들에 대한 영향에 대한 분석에는 다변수 분석으로 multiple linear regression analysis를 시행하였다.

결 과

위험인자 유무별 임상적 특성 및 검사실 수치의 비교

고혈압 유무에 따른 비교

고혈압의 병력과 측정된 혈압을 기준으로 고혈압군과 정상혈압군을 나누었고, 그 수는 각각 80명, 60명이었다. 고혈압군의 평균연령은 61.9 ± 8.6 세, 정상혈압군은 60.0 ± 8.9 세로 양군간의 유의한 차이는 없었다. 고혈압의 유무에 따른 당뇨병, 고지혈증의 유무, 흡연율, 심근경색의 기왕력, 좌심실 구출율, 임상진단 및 관상동맥 질환에 이환된 혈관의 개수 등은 두 군 간의 차이가 없었다. 고혈압군의 수축기 혈압은 평균 125 ± 17 mmHg로 잘 조절되고 있었으나, 정상혈압군의 117 ± 16 mmHg보다 유의하게 높았으며($p=0.004$), 이완기 혈압도 고혈압군에서 75 ± 11 mmHg, 정상혈압군에서 71 ± 9 mmHg로 의미 있는 차이가 있었다($p=0.024$). 그 외 공복혈당, 중성지방, 총콜레스테롤, 저밀도 지단백 콜레스테롤, 고밀도 지단백 콜레스테롤 등은 두 군 간에 유의한

Table 1. Clinical characteristics and laboratory findings according to the presence of hypertension in study patients

Variables	Hypertensive (n=80)	Normotensive (n=60)
Age (years)	61.9 ± 8.6	60.0 ± 8.9
Sex, male	48 (60.0%)	37 (61.7%)
BMI (kg/m ²)	24.5 ± 3.0	24.0 ± 4.2
Diabetes mellitus	27 (33.8%)	16 (26.7%)
Smoking	21 (26.3%)	22 (36.7%)
Hyperlipidemia	39 (48.8%)	28 (46.7%)
Previous MI	22 (27.5%)	21 (35.0%)
Ejection fraction (%)	63.5 ± 10.7	63.8 ± 10.9
Clinical diagnosis		
Stable angina	65 (81.2%)	44 (73.3%)
Unstable angina	11 (13.8%)	10 (16.7%)
AMI	4 (5.0%)	6 (10.0%)
Number of $\geq 50\%$ stenosed major coronary artery		
1	44 (55.0%)	33 (55.0%)
2	22 (27.5%)	18 (30.0%)
3	14 (17.5%)	9 (15.0%)
SBP (mmHg)*	125 ± 17	117 ± 16
DBP (mmHg)*	75 ± 11	71 ± 9
Fasting glucose (mg/dl)	167.8 ± 84.5	145.0 ± 70.9
Total cholesterol (mg/dl)	173.4 ± 48.3	169.1 ± 51.0
Triglyceride (mg/dl)	174.8 ± 110.7	163.6 ± 99.7
HDL cholesterol (mg/dl)	41.6 ± 11.3	40.9 ± 9.7
LDL cholesterol (mg/dl)	96.6 ± 40.7	96.9 ± 48.3

BMI: body mass index, AMI: acute myocardial infarction, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, HDL: high-density lipoprotein, LDL: low-density lipoprotein. *: $p < 0.05$ compared with the other group

차이가 없었다(Table 1).

당뇨병군, 흡연, 고지혈증의 유무에 따른 비교

당뇨병의 유무로 나누면 당뇨병군은 43명, 비당뇨병군은 97명이었고, 공복혈당과 수축기 혈압을 제외한 두 군 간의 차이를 보이는 임상적 특성이나 검사실 수치는 없었다.

흡연군은 43명, 비흡연군은 97명으로 흡연군에서 남자는 38명으로 88.7%를 차지하였으나, 전체 남자환자 85명 중 38명(44.7%)이 흡연 중으로, 비흡연자의 비율이 약간 높았다. 급성 심근경색증으로 입원한 환자들은 각각 5명으로 흡연군에서 차지하는 비율이 높았으나, 통계학적 유의성은 없었다. 그 이외의 다른 임상적 및 검사실 수치에 있어서는 흡연의 유무에 따른 유의한 차이가 없었다.

고지혈증으로 분류된 경우는 67명(48.2%)이었고, 신체 질량 지수(Body mass index, BMI)가 25.0 ± 3.4 kg/m²로 정상군의 23.6 ± 3.7 kg/m²보다 유의하게 높았다($p=0.016$). 고지혈증군에서 중성지방, 총콜레스테롤, 고밀도 지단백 콜레스테롤이 정상군보다 유의하게 높았으나($p < 0.001$), 그 이

Table 2. Clinical characteristics and laboratory findings in patients according to the other risk factors (diabetes, smoking, hyperlipidemia)

	DM (n=43)	Non-DM (n=97)	Smoker (n=43)	Non-smoker (n=97)	Hyperlipidemia (n=67)	Normolipidemia (n=73)
Age (years)	60.6±8.5	61.3±8.8	60.1±8.8	61.5±8.7	60.3±8.6	61.8±8.8
Sex, male (%)	25 (58.1%)	60 (61.9%)	38 (88.4%)*	47 (48.5%)	38 (56.7%)	47 (64.4%)
BMI (kg/m ²)	25.4±3.2	23.8±3.7	24.0±4.9	24.4±2.8	25.0±3.4*	23.6±3.7
Hypertension	27 (62.8%)	53 (54.6%)	21 (48.8%)	59 (60.8%)	39 (58.2%)	41 (56.2%)
Diabetes mellitus			13 (30.2%)	30 (30.9%)	25 (37.3%)	18 (24.7%)
Smoking	21 (48.8%)	22 (36.7%)			23 (34.3%)	20 (27.4%)
Hyperlipidemia	25 (58.1%)	42 (43.3%)	23 (53.5%)	44 (45.4%)		
Previous MI	14 (32.6%)	29 (29.9%)	10 (23.3%)	33 (34.0%)	21 (31.3%)	22 (30.1%)
Ejection fraction	60.4±11.9	64.8±9.9	61.1±12.2	64.5±9.9	62.7±10.6	64.2±10.9
Clinical diagnosis						
Stable angina	33 (76.6%)	77 (79.4%)	28 (65.1%)	82 (84.5%)	54 (80.6%)	56 (76.7%)
Unstable angina	7 (16.3%)	13 (13.4%)	10 (23.3%)	10 (10.3%)	9 (13.4%)	11 (15.1%)
AMI	3 (7.0%)	7 (7.2%)	5 (11.6%)	5 (5.2%)	4 (6.0%)	6 (8.2%)
Number of ≥50% stenosed major coronary artery						
1	22 (51.2%)	55 (56.7%)	20 (46.5%)	57 (58.8%)	44 (55.0%)	33 (55.0%)
2	12 (27.9%)	28 (28.9%)	14 (32.6%)	26 (26.8%)	22 (27.5%)	18 (30.0%)
3	9 (20.9%)	14 (14.4%)	9 (20.9%)	14 (14.4%)	14 (17.5%)	9 (15.0%)
SBP (mmHg)	128±19*	118±15	123±19*	117±16	123±19	120±15
DBP (mmHg)	76±12	72±9	73±11	71±9	73±11	73±10
Fasting glucose (mg/dl)	232.9±98.8*	124.8±35.3	167.8±84.5	145.0±70.9	168.2±69.9	145.0±70.9
Total cholesterol (mg/dl)	161.9±46.9	175.5±50.5	173.4±48.3	169.1±51.0	197.5±49.3*	169.1±51.0
Triglyceride (mg/dl)	193.1±117	159.2±99.6	174.8±110.7	163.6±99.7	239.1±111.13*	163.6±99.7
HDL cholesterol (mg/dl)	39.6±9.8	41.9±10.9	41.6±11.3	40.9±9.7	42.3±11.3	40.9±9.7
LDL cholesterol (mg/dl)	84.0±40.9	102.2±44.0	96.6±40.7	96.9±48.3	109.9±50.9*	96.9±48.3

DM: diabetes mellitus, BMI: body mass index, MI: myocardial infarction, AMI: acute myocardial infarction, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, HDL: high-density lipoprotein, LDL: low-density lipoprotein. *: p<0.05 compared with the other group

외의 임상적 및 검사실 수치는 양군 간에 유의한 차이가 없었다(Table 2).

위험인자 유무별 동맥경화 지표의 비교

고혈압 유무에 따른 비교

내피세포 기능의 측정은 전술한 바와 같이 혈류 의존성 상완동맥 이완능(Flow-mediated brachial artery dilatation, FMD)으로 측정하였는데, 고혈압군과 정상혈압군의 상완동맥 직경의 차이는 없었고, 내피세포 기능은 각각 3.8±1.8%, 3.7±1.9%로 양군의 내피세포 기능에는 유의한 차이는 없었다. 총경동맥 내막-중막 두께(Intima-media thickness, IMT)의 비교에서도 고혈압군에서 0.92±0.16 mm로 0.88±0.17 mm인 정상 혈압군보다는 두꺼웠으나, 유의한 차이는 없었다(p=0.151). 그러나 대동맥의 탄성도를 나타내는 맥파 전파 속도는 고혈압군에서 8.5±1.0 m/s, 정상혈압군에서 7.9±1.2 m/s로 고혈압군에서 대동맥 탄성도가 유의하게 감소되어 있는 것을 알 수 있었다(p=0.004). 하지동맥

의 맥파 전파 속도도 고혈압군에서 9.2±1.2 m/s로 측정되어, 8.7±1.3 m/s로 나타난 정상 혈압군보다 의미 있게 높았다(p=0.010). 그러나 상지동맥의 경우에는 두 군 간의 유의한 차이는 없었다(p=0.067)(Table 3).

당뇨병, 흡연, 고지혈증 유무에 따른 비교

당뇨병군의 내피세포 기능은 4.1±2.0%, 총경동맥의 내막-중막 두께는 0.90±0.17 mm로 비당뇨병군의 3.6±1.8%, 0.89±0.17 mm와 유의한 차이가 없었다. 당뇨병군은 동맥탄성도의 지표인 맥파 전파 속도가 대동맥, 상지동맥, 하지동맥에서 모두 비당뇨병군보다 높게 나타났으나, 유의한 차이는 없었다. 흡연군과 비흡연군을 비교하였을 때, 상완동맥의 직경은 흡연군과 비흡연군에서 각각 5.3±0.84 mm, 4.8±0.61 mm로 흡연군에서 상완 동맥이 더 넓었지만 내피세포 기능, 총경동맥 내막-중막 두께, 맥파 전파 속도는 두 군 간에 차이가 없었다. 고지혈증과 정상군 간의 동맥경화 지표들도 유의한 차이가 없었다(Table 3).

Table 3. Results of atherosclerosis surrogates measurements in subjects according to the presence of atherosclerotic risk factors

Variables	Hypertensive	Normotensive	p	DM	Non-DM	p
Baseline BA diameter (mm)	5.0±0.7	5.0±0.7	0.942	4.8±0.7	5.0±0.7	0.132
FMD (%)	3.8±1.8	3.7±1.9	0.927	4.1±2.0	3.6±1.8	0.142
IMTcca (mm)	0.92±0.16	0.88±0.17	0.151	0.90±0.17	0.89±0.17	0.835
PWV-aorta (m/s)	8.5±1.0*	7.9±1.2	0.004	8.4±1.2	8.2±1.1	0.381
PWV-upper extremity (m/s)	8.7±0.9	8.4±1.1	0.067	8.8±0.9	8.6±0.9	0.173
PWV-lower extremity (m/s)	9.2±1.2*	8.7±1.3	0.010	9.3±1.6	8.9±1.1	0.090
Variables	Smoker	Non-Smoker	p	Hyperlipidemia	Normolipidemia	p
Baseline BA diameter (mm)	5.3±0.8*	4.8±0.6	0.001	4.9±0.8	5.0±0.7	0.580
FMD (%)	3.7±1.8	3.8±1.9	0.402	3.0±1.4	2.3±5.0	0.810
IMTcca (mm)	0.92±0.17	0.89±0.17	0.479	0.90±0.16	0.90±0.17	0.798
PWV-aorta (m/s)	8.4±1.1	8.1±1.1	0.198	8.2±1.3	8.3±1.0	0.678
PWV-upper extremity (m/s)	8.7±0.9	8.6±0.9	0.316	8.6±0.7	8.7±1.0	0.165
PWV-lower extremity (m/s)	8.8±1.3	9.1±1.2	0.274	8.9±1.1	8.6±0.7	0.538

BA: brachial artery, FMD: flow-mediated brachial artery dilation, IMTcca: intima-media thickness of carotid artery, PWV: pulse wave velocity, DM: diabetes mellitus. *: p<0.05 compared with the other group

Table 4. Multiple linear regression analysis evaluating the independent factors of arterial stiffness

Variables	PWV-aorta		PWV-upper extremity		PWV-lower extremity	
	Coefficients	p	Coefficients	p	Coefficients	p
Age	0.145	0.378	0.100	0.332	0.037	0.732
Sex	0.070	0.292	0.028	0.836	-0.017	0.903
Hypertension	0.181	0.022	-0.186	0.042	-0.226	0.005
Diabetes	-0.138	0.091	-0.062	0.355	-0.122	0.523
Smoking	-0.186	0.070	0.011	0.909	-0.076	0.836
Ejection fraction	-0.239	0.330	-0.301	0.004	-0.204	0.059
Systolic blood pressure	0.070	0.477	0.127	0.188	0.840	0.403
Diastolic blood pressure	-0.285	0.038	-0.095	0.521	0.116	0.456
HDL cholesterol	-0.152	0.097	-0.036	0.244	-0.025	0.688
LDL cholesterol	-0.285	0.174	-0.219	0.288	-0.061	0.777
Triglyceride	-1.162	0.099	-0.747	0.280	0.313	0.664
Body mass index	-0.510	0.164	-0.284	0.430	0.153	0.683
	0.138	0.293	0.049	0.704	0.051	0.705

All the models included age, sex, body weight, height, body mass index, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, hypertension, diabetes mellitus, smoking, hyperlipidemia, ejection fraction, fasting glucose, uric acid, total cholesterol, triglyceride, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol as independent variables, PWV: pulse wave velocity, MI: myocardial infarction, HDL: high-density lipoprotein, LDL: low-density lipoprotein

동맥 경화 지표들에 대한 다변수 분석

이미 동맥경화가 진행된 관상동맥 질환자들에게 동맥경화의 지표인 총 경동맥 내막-중막 두께, 혈관 의존성 상완동맥 이완능, 맥파 전파 속도의 값에 독립적으로 영향을 주는 인자를 알아보기 위하여 다변수 분석을 시행하였다. 다변수 분석에는 연령, 성별, 신장, 체중, 체질량지수, 수축기 및 이완기 혈압, 고혈압, 당뇨병, 흡연, 고지혈증, 심구출출, 공복시 혈당, 요산, 총 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도 및 저밀도 지단백 콜레스테롤을 포함시켰다. 다변수 분석에서는 총 경동맥 내막-중막 두께, 내피세포 기능, 맥파 전파 속도에 영향을 미치는 독립인자는 없었으며, 고혈압은 동맥 탄성도를 나타내는 대동맥과 하지동맥의 맥파 전파 속도에 영향을

주었고(p=0.022, p=0.005), 수축기 혈압도 대동맥의 맥파 전파 속도에 영향을 주는 독립인자였다(p=0.038)(Table 4).

결론적으로 관상동맥 질환이 있는 경우 동맥경화의 지표 중 동맥 탄성도가 고혈압이나 수축기 혈압에 의해 가장 독립적으로 영향을 받을 수 있었다.

고 찰

저자 등은 관상동맥 질환이 확인된 혈관에 대하여, 형태학적인 변화와 혈관 이완능으로 대표되는 내피세포의 기능 및 동맥 탄성도를 측정하여 이러한 요소에 영향을 주는 임상적 위험인자로 알려진 고혈압, 당뇨병, 흡연, 고지혈증과

의 상관관계 및 검사실 수치와의 상관관계에 대하여 연구하였다.

경동맥 내막-중막 두께(Carotid Intima-media thickness, IMT)

경동맥 내막-중막 두께의 변화는 연령, 성별, 흡연, 고혈압, 당뇨병, 고지혈증 등과 직접적 연관성을 가지며 동맥경화의 진행의 초기부터 나타난다.¹²⁾ 내막-중막 두께의 증가는 관상동맥 질환의 발생과 밀접한 연관성을 가지는 것으로 보고되고 있으며, 관상동맥 질환의 심화도나 위험인자의 치료 유무에 따라 변화할 수 있는 것으로 알려져 있다.¹²⁾ 본 연구에서 위험인자군과 비위험인자군(고혈압군과 정상혈압군, 당뇨병군과 비당뇨병군, 흡연군과 비흡연군, 고지혈증군과 정상군)을 모두 비교한 결과 총경동맥 내막-중막 두께의 차이는 없었다. 그러나 본 연구에서 전체 관상동맥 질환자의 총 경동맥 내막-중막 두께의 평균은 0.90 ± 0.17 mm로 한국인을 대상으로 한 박 등¹³⁾의 연구에서 보고된 0.91 ± 0.28 mm와 비슷한 두께였다. 그리고 박 등¹³⁾의 연구에서 위험인자는 있지만 관상동맥 질환이 없는 환자를 대상으로 측정한 총경동맥 내막-중막 두께가 평균 0.81 ± 0.15 mm로 관상동맥 질환이 있는 환자들과 차이를 보였다. 따라서 이미 동맥경화가 진행된 환자에서 위험인자에 따른 차이보다는 초기에 관상동맥 질환 같은 동맥경화증의 선별검사로 의미가 있을 것으로 생각된다.

내피세포 기능, 혈류 의존성 상완동맥 이완능(Flow-mediated brachial artery dilatation, FMD)

혈관 내피세포는 일산화 질소를 지속적으로 분비하면서 혈관의 항상성을 유지하게 되는데, 고혈압, 당뇨병, 흡연, 고지혈증 등의 위험인자가 존재하면 내피세포에서 NO의 분비능의 감소로 인해 내피세포의 기능이 감소되는 것으로 밝혀져 있다. 특히 Celermajer 등¹⁰⁾에 의해 관상동맥의 내피세포 기능이 비관혈적으로 측정된 상완동맥의 내피세포 기능과 잘 일치됨이 밝혀진 이후 임상적 유용성은 더욱 증가되었다. 최근에 발표된 연구들은 내피세포 기능의 측정이 관상동맥 질환의 심화도를 반영하는지에 대한 영역과 관상동맥 질환군과 동맥경화의 위험인자만 가진 환자를 구분할 수 있는지에 대해 주로 역점을 두고 있다.¹⁴⁻¹⁶⁾ 본 연구에서는 이미 관상동맥질환이 진행된 환자군에서 어떠한 위험인자들이 내피세포 기능을 변화시키는 것인지를 찾아보았지만, 각 위험인자군에서 비위험인자군에 비해 의미있는 감소를 보이지 않았다. 총경동맥 내막-중막 두께와 마찬가지로 내피세포 기능도 관상동맥 질환에 이환되기 전부터 감소되어 있을 것으로 생각되고, 관상동맥 질환자인 경우 이에 독립

적으로 영향을 미치는 인자는 없었다.

본 연구의 방법과 같은 내피세포 기능의 비혈관적 측정법이 관상동맥 질환 같은 심각한 동맥경화증의 선별검사로써의 의미를 부여하기 위해서는, 특히 동맥 경화증의 호발 연령인 40~50대에서 정상 하한치 확립이 중요하다고 할 수 있다. 최근의 연구에서는 40~50대의 건강한 정상 대조군과 관상동맥질환이 있거나 위험인자를 가진 군 간의 혈관 이완능의 차이를 확인하였으며, 이 두 군을 구분할 수 있는 혈류 의존성 혈관 이완능 수치를 구하기 위해 작성한 ROC curve에서 혈류 의존성 혈관 확장능이 11.5%에서 76%의 민감도와 특이도를 나타냄을 확인하였다.¹⁴⁾

동맥 탄성도, 맥파 전파 속도(Pulse wave velocity, PWV)

동맥 탄성도 검사는 1999년 Framingham연구에서 맥압의 증가가 심혈관계 질환의 이환율과 사망률의 증가와 밀접한 연관성이 입증되면서 그 이론적 정당성이 확보 되었고,¹⁷⁾ 최근 60세 이상의 대규모 코호트 연구에서 여러 동맥 부위의 동맥경화와 동맥 탄성도 사이에 강한 연관성이 있다는 결과가 보고 되었다.⁶⁾ 우리나라에서도 한 등¹⁸⁾의 연구에서 대동맥 탄성도의 감소는 관상동맥의 동맥경화와 유의한 연관성이 있으며 고전적 허혈성 심질환의 위험요인과 비교하여 관상동맥 동맥경화의 예측인자로 이용될 수 있다는 보고가 있었다. Meaume 등¹⁹⁾의 연구에서는 고혈압환자에서의 심장질환 사망률과 나이, 혈압, 대동맥의 맥파 전파 속도와 관계가 있는 것으로 보고되었다. 이와 같이 많은 연구가 진행되었으나, 혈관 조영술을 통한 관혈적 방법¹⁸⁾과 본 연구에서와 같이 비침습적인 파형 분석기를 이용하는 등⁶⁾⁷⁾¹⁹⁾ 각 연구마다 다른 방법으로 측정되어 결과 해석에 대한 진단적 도구로서는 아직 미흡한 점이 있다.

본 연구의 결과에 따르면, 고혈압군에서 정상혈압군보다 대동맥과 하지동맥의 맥파 전파 속도가 높게 나타났다. 또한, 이러한 동맥경화 위험인자에 따른 동맥경화 지표로는 맥파 전파 속도만이 유의한 차이를 보여, 이미 동맥경화가 진행되어 있는 관상동맥 질환자들의 혈관내 변화는 탄성도의 감소가 주된 기전으로 생각되며, 이에 영향을 주는 것은 여러 요소들 중에서도 고혈압이 중요한 역할을 하는 것으로 해석된다.

동맥경화의 세 가지 지표와 위험 인자와의 관계

현재까지의 연구에서는 동맥 내피세포의 기능측정과 경동맥의 내막-중막 두께 측정이 초기단계의 동맥경화의 선별검사로써 의미가 있는 것으로 여겨진다.¹²⁾²⁰⁾²¹⁾ 이들의 유용성은 정상인과 동맥경화 위험인자군 및 관상동맥 질환군으

로 나누어 본 박 등¹³⁾의 연구결과에서 입증되었다. 최근 이 세 가지 지표들을 동시에 측정하는 연구결과가 발표되었는데, Ravikumar 등²²⁾은 당뇨병군과 비당뇨병군의 환자들에게 총 경동맥 내막-중막 두께, 내피세포 기능을 측정하여 비교하였고, high-fidelity micromanometer를 이용한 증폭 지수(Augment index, AI)를 측정하여 동맥 탄성도의 값으로 하였다. 이 연구 결과에서 총경동맥 내막-중막 두께, 내피세포 기능, 증폭 지수의 세 가지 지표들은 서로 연관성이 있었으나, 내피세포 기능과 증폭 지수에 영향을 미치는 독립적인 인자는 나이로 나타나 의학적 중재가 불가능한 것이었다.

전술한 바와 같이 이미 동맥경화 질환이 있는 경우에 이 세가지 동맥경화 지표에 가장 영향을 주는 위험인자에 대한 연구는 최근에 이루어지고 있다. 현재까지의 연구는 신동²³⁾이 발표한 바와 같이 관상동맥 질환군을 대상군으로 측정한 내피세포 기능은 동맥경화 위험인자를 포함한 어떠한 인자들도 영향을 미치지 않았고, 배 등²⁴⁾은 관상동맥 질환이 확인된 694명을 대상으로 경동맥 내막-중막 두께를 측정하여 이에 영향을 주는 인자를 발표하였는데, 연령, 수축기혈압, 고혈압, 당뇨병, 고밀도 지단백 콜레스테롤과 저밀도 지단백 콜레스테롤이었다. 그러나 본 연구에서와 같이 비교적 많지 않은 관상동맥 질환자를 대상으로 내피세포 기능, 경동맥 내막-중막 두께, 동맥 탄성도와 같은 동맥경화 지표를 임상특성과 동맥경화 위험인자 유무에 따라 비교 분석한 본 연구의 주요 결론은 동맥경화 위험인자들 중 고혈압과 수축기 혈압이 동맥 탄성도의 유일한 결정 인자라는 것이다. 따라서, 이들 세가지 동맥경화 지표들중 본 연구에서와 같이 비교적 소수의 대상 환자들을 이용한 연구에서 동맥 탄성도만이 특정인자에 의해 영향을 받을 수 있다는 것은 동맥 탄성도 검사가 다른 두 인자에 비해 더욱 민감한 지표가 될 수 있는 가능성을 보인다고 해석될 수 있다.

이렇게 동맥 탄성도만이 고혈압과 수축기 혈압에 의해 결정될 수 있다는 결과에 대한 명확한 기전은 본 연구에서 제시할 수는 없지만, 일반적으로 고혈압이 있을 경우 동맥의 중막부위에 세포외 기질의 축적으로 인한 중막 비후가 초래되며, 이로 인해 동맥 탄성도가 감소되는 것으로 설명이 되고 있다.²⁵⁾

본 연구의 제한점으로는 대상군들이 이미 여러 가지의 위험인자들에게 장기간 노출되어 현실적으로 환자군에서 각각의 개별 위험인자만을 가지고 있는 경우는 그리 흔하지 않으므로각 위험인자 단독의 위험도를 판단하기에는 무리가 있었으며, 각 위험인자의 유병기간에 따른 분석을 못했다는 것이다.

결론적으로 본 연구의 결과는 이미 관상동맥 질환이 있

는 경우 세가지 동맥경화 지표들 중 동맥 탄성도 검사가 가장 민감한 지표가 될 수 있으며, 이들 환자군에서 고혈압의 유무와 수축기 혈압이 동맥 탄성도의 독립적 결정 인자가 된다는 사실을 알 수 있다. 그러므로 임상 연구를 시행시 대상군의 수가 작은 경우 동맥경화의 지표로는 내피세포 기능이나 경동맥 내막-중막 두께보다 동맥 탄성도를 이용하여 연구를 진행하는 것이 유리하다고 할 수 있지만, 고위험군의 동맥경화성 질환을 예측하는데 있어서 선별검사가 어떤 것이 좋은지에 대해서는 추후 연구가 필요할 것이라고 생각된다.

요 약

배경 및 목적 :

동맥경화의 비관혈적 지표들 중 내피세포기능, 경동맥 내막-중막 두께와 동맥 탄성도 등이 이용되고 있다. 본 연구는 이미 동맥경화가 진행된 관상동맥 질환자에서 이들 동맥경화 지표들에 영향을 미치는 동맥경화 위험인자 및 임상적 특성을 알아보기 위하여 시행하였다.

방 법 :

관상동맥 조영술상 주요 관상동맥 중 1개 이상의 동맥에 50%이상의 병변이 있는 140명의 연속적인 환자들을 대상으로 하였다. 대상 환자들의 평균나이는 61세이고, 85명이 남자였다. 공복상태에서 대상자들에게 3가지 동맥경화 지표를 모두 측정하였는데, 내피세포 측정은 고해상도 초음파를 이용한 혈류 의존성 상완동맥 이완능으로, 내막-중막 두께는 고해상도 초음파를 이용하여 총경동맥에서 측정하였고, 동맥 탄성도 검사는 비침습적 맥파 분석기로 대동맥, 상지, 하지의 맥파 전달 속도를 측정하였다.

결 과 :

고혈압군에서 대동맥 및 하지동맥의 탄성도가 정상 혈압군에 비해서 더 경직되어 있었으나(대동맥; 8.5 ± 1.0 m/s vs. 7.9 ± 1.2 m/s, $p=0.004$, 하지동맥; 9.2 ± 1.2 m/s vs. 8.7 ± 1.3 m/s, $p=0.010$, pulse wave velocity), 총경동맥 내막-중막 두께 및 내피세포의 기능에는 통계학적인 차이를 보이지 않았다. 또한, 이 세 가지 동맥경화 지표들은 당뇨병군과 비당뇨병군, 흡연군과 비흡연군, 고지혈증군과 정상지혈군으로 나누어 각각 비교하였을 때, 위험인자 유무에 따른 양군간의 차이를 보이지는 않았다. 다변수 분석을 통하여, 고혈압과 수축기 혈압만이 대상 환자군에서 여러 위험인자 중 독립적으로 동맥탄성도에 영향을 주었다.

결 론 :

수축기 혈압과 동맥경화의 위험인자 중 고혈압은 관상동

맥 질환이 있는 환자군에서 동맥 탄성도를 감소시키는 독립인자로서 고혈압을 가진 진행된 동맥경화 환자에서 혈압 조절이 중요함을 시사 한다.

중심 단어 : 동맥 ; 내피세포 ; 내막 ; 관상동맥경화증 ; 고혈압.

REFERENCES

- 1) Libby P, Ridker PM, Maseri A. *Inflammation and atherosclerosis*. *Circulation* 2002;105:1135-43.
- 2) Bonnetti PO, Lerman LO, Lerman A. *Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerosis*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:168-75.
- 3) Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfield JE. *Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction*. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1468-74.
- 4) Gnasso A, Irace C, Mattioli PL, Pujia A. *Carotid intima-media thickness and coronary heart disease risk factors*. *Atherosclerosis* 1996;119:7-15.
- 5) Burke GL, Evans GW, Riley WA, et al. *Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults*. *Stroke* 1995;26:386-91.
- 6) van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, et al. *Association between arterial stiffness and atherosclerosis*. *Stroke* 2001;32:454-60.
- 7) Lee CK, Jin ES, Lee BH, et al. *Difference of systemic vascular compliance according to the severity of coronary artery disease in ischemic heart disease*. *Korean Circ J* 2003;33:393-400.
- 8) Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, et al. *Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction*. *Circulation* 2002;106: 653-8.
- 9) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. *The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report*. *JAMA* 2003;289:2560-72.
- 10) Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. *Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis*. *Lancet* 1992;340:1111-5.
- 11) Barth JD. *Which tools are in your cardiac workshop?: carotid ultrasound, endothelial function, and magnetic resonance imaging*. *Am J Cardiol* 2001;87:8A-14A.
- 12) Chambless LE, Folsom AR, Davis V, et al. *Risk factors for progression of common carotid atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities Study, 1987-1998*. *Am J Epidemiol* 2002;155:38-47.
- 13) Park KR, Kim KY, Yoon SM, Bae JH, Seong IH. *Correlation between intima-media thickness in carotid artery and the extent of coronary atherosclerosis*. *Korean Circ J* 2003;33:401-8.
- 14) Park KR, Bae JH. *Comparison of the endothelial function between healthy subjects and patients with coronary artery disease or risk factors of atherosclerosis*. *Korean Circ J* 2001;31:544-50.
- 15) Jambrik Z, Venneri L, Varga A, Rigo F, Borges A, Picano E. *Peripheral vascular endothelial function testing for the diagnosis of coronary artery disease*. *Am Heart J* 2004;148:684-9.
- 16) Fichtlscherer S, Breuer S, Zeiher AM. *Prognostic value of systemic endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes: further evidence for the existence of the "vulnerable" patient*. *Circulation* 2004;110:1926-32.
- 17) Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. *Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart Disease?* *Circulation* 1999;100:354-60.
- 18) Han SH, Park CG, Park SW, et al. *High aortic stiffness assessed by pulse wave velocity is an independent predictor of coronary artery calcification and stenosis in suspected coronary artery disease patients*. *Korean Circ J* 2004;34:468-76.
- 19) Meaume S, Benetos A, Henry OF, Rudnichi A, Safar ME. *Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21: 2046-50.
- 20) Poredos P. *Intima-media thickness: indicator of cardiovascular risk and measure of the extent of atherosclerosis*. *Vasc Med* 2004; 9:46-54.
- 21) Neunteufl T, Katzenschlager R, Hassan A, et al. *Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease*. *Atherosclerosis* 1997;129:111-8.
- 22) Ravikumar R, Deepa R, Shanthirani C, Mohan V. *Comparison of carotid intima-media thickness, arterial stiffness, and brachial artery flow mediated dilatation in diabetic and nondiabetic subjects (The Chennai Urban Population Study [CUPS-9])*. *Am J Cardiol* 2002;90:702-7.
- 23) Synn YC, Bae JH, Kim KY, et al. *Is arterial stiffness useful in differentiating patients with coronary artery disease from risk factor only patients?* *Korean Circ J* 2004;34:845-55.
- 24) Bae JH, Kim KY, Synn YC. *The determinants of carotid intima-media thickness in patients with coronary atherosclerosis*. *Korean Circ J* 2004;34 (Suppl II):S109.
- 25) Blacher J, London GM, Safar ME, Mourad JJ. *Influence of age and end-stage renal disease on the stiffness of carotid wall material in hypertension*. *J Hypertens* 1999;17:237-44.