

# 제2형 당뇨병 환자에서 경동맥 죽상경화증이 사구체여과율의 감소에 미치는 영향

조동혁 · 정진욱 · 정동진 · 정민영

전남대학교 의과대학 내과학교실

## Increased Carotid Intima-Media Thickness is Associated with Progression of Diabetic Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes

Dong-Hyeok Cho, Jin-Ook Chung, Dong-Jin Chung, Min-Young Chung

Department of Internal Medicine, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

**Background:** Cardiovascular risk is higher among people with diabetic nephropathy than among those with normal renal function. Carotid intima-media thickness (IMT) is an independent predictor of cardiovascular mortality in type 2 diabetic patients. However, the relationship between carotid IMT and diabetic nephropathy is not well known. The aim of our study was to elucidate whether carotid IMT is associated with progression of diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients.

**Methods:** We recruited a total of 354 type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy. Renal function was evaluated by serum creatinine levels, estimated glomerular filtration rate (eGFR), and urinary albumin/creatinine ratio (ACR). Carotid IMT was assessed using B-mode ultrasound by measuring generally used parameters. Baseline-to-study end changes in eGFR were calculated, and the yearly change of eGFR (mL/min/yr) was computed.

**Results:** Age, diabetes duration, ACR, and eGFR were significantly correlated with mean or maximal carotid IMT; however, lipid profiles, HbA1c, and blood pressure were not correlated. The mean yearly eGFR change was  $-4.9 \pm 5.3$  mL/min/yr. The yearly eGFR change was negatively correlated with mean and maximal carotid IMT. After adjusting for age and diabetes duration, the mean IMT is an independent predictor of yearly eGFR change.

**Conclusion:** Carotid IMT may be a predictor of diabetic nephropathy progression in patients with type 2 diabetes. (*Endocrinol Metab* 26:310-316, 2011)

**Key Words:** Carotid artery intima-media thickness, Glomerular filtration rate, Type 2 diabetes mellitus

## 서론

서양에서뿐만 아니라 우리나라에서도 당뇨병 신증은 말기 신질환의 가장 많은 원인을 차지하고 있으며[1-3], 다른 원인에 의한 말기 신질환보다 당뇨병 신증에 의한 말기 신질환에서의 사망률이 더 높아 당뇨병 신증에 대한 예방과 적절한 관리가 매우 중요하다[3,4].

당뇨병 신증은 장기간에 걸쳐 혈당 조절 상태가 불량함에도 신증이 발생하지 않는 경우가 있고[5], 인종 간에 발병률의 차이를 보이며[6], 당뇨병 신증의 가족력이 있을 경우 발생률이 더 높다는 점[6]

등으로 유전적인 요인이 중요함을 시사한다. 그러나 유전적인 요인 외에도 레닌-안지오텐신-알도스테론계와 엔도텔린계와 같은 다양한 혈관활성제의 활성화와 관련된 혈류역동학적 요인[7], 비효소성 당화, 단백질키나아제 C 활성의 증가, 비정상적인 폴리올 대사 등의 대사적인 변화[8], 산화스트레스[9]가 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 또한 죽상경화증도 당뇨병 신증의 병인에 관여함이 보고되고 있는데, 당뇨병 신증의 발생과 진행에서 사구체 과여과 및 고혈압이 중요하고, 이러한 신장 내 혈류역동학적 변화는 전신적인 죽상경화증과도 관련되어 있고[10] 사구체여과율의 감소도 죽상경화증

Received: 11 August 2011, Accepted: 9 November 2011

Corresponding author: Min-Young Chung

Department of Internal Medicine, Chonnam National University Hospital, Chonnam National University Medical School, 42 Jebong-ro, Dong-gu, Gwangju 501-757, Korea  
Tel: +82-62-220-6500, Fax: +82-62-225-8578, E-mail: mychung@jnu.ac.kr

Copyright © 2011 Korean Endocrine Society

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

과 연관되어 있음이 보고되었다[11].

경동맥 내중막 두께(carotid intima-media thickness)는 동맥에서 죽상경화증의 정도를 평가할 수 있도록 해 주는 유용한 도구로[12], 제2형 당뇨병 환자에서 경동맥 내중막 두께는 비당뇨병 환자에 비하여 유의하게 증가하고[13], 다른 심혈관 위험 인자를 보정한 후에도 경동맥 내중막 두께가 관상동맥질환 및 뇌졸중의 유의한 예측 인자라는 것이 잘 알려져 있다[14]. 그러므로 경동맥 내중막 두께는 당뇨병 환자에서 초기 대혈관병증을 반영할 수 있어 여러 연구들에서 당뇨병 대혈관병증의 간접적인 지표로 널리 이용되고 있다[15].

당뇨병 신증과 경동맥 죽상경화증과의 관련성에 대한 연구들에서 당뇨병 신증이 악화됨에 따라 경동맥 내중막 두께가 증가한다고 보고되고 있으나[11,16], 경동맥 내중막 두께가 사구체여과율의 변화에 어떠한 영향을 주는지에 대한 연구는 거의 없다. 이에 본 연구에서는 당뇨병 신증을 동반한 제2형 당뇨병 환자에서 경동맥 내중막 두께가 당뇨병 신증의 진행과 어떠한 관련성이 있는지 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

2007년 1월부터 12월까지 전남대학교병원에서 제2형 당뇨병으로 외래 치료 중인 40세 이상의 환자 중에서 당뇨병 신증으로 진단받고 경동맥 내중막 두께 측정을 시행하였으며 신증에 대한 평가 및 추적 관찰이 적어도 1년 이상 이루어진 354명의 환자를 대상으로 후향적 분석을 시행하였다. 환자들의 평균 추적 관찰 기간은  $2.4 \pm 1.5$ 년(1.0-3.8년)이다.

제2형 당뇨병의 진단은 미국당뇨병학회의 진단 기준에 따랐다. 당뇨병 신증의 진단은 당뇨병 망막증이 동반되어 있고 요로 감염이 없는 상태에서 시행한 미세알부민뇨 정량검사에서 알부민/크레아티닌 비(albumin-to-creatinine ratio)가 2회 이상 300 mg/gCr 이상인 환자들을 대상으로 하였다.

모든 대상자에서 당뇨병의 유병기간, 과거 병력 및 흡연, 음주 등의 생활 습관에 대해 문진을 하였고, 인슐린, 안지오텐신 전환효소 억제제, 안지오텐신 수용체 차단제 등을 포함하여 모든 사용 중인 약제들을 조사하였다. 신체 계측을 통한 체질량지수(body mass index)를 평가하였는데, 체질량지수는 몸무게(kg)를 키의 제곱( $m^2$ )으로 나누어 계산하였다. 혈압은 대상자를 앙와위에서 5분 이상 충분히 안정시킨 후 두 차례 측정하여 평균값을 구하였다.

최소 8시간 이상 금식을 시킨 후 채혈하여 공복혈당, 혈청 크레아티닌, 총 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도지단백 콜레스테롤 및 저밀도지단백 콜레스테롤을 측정하였고, high performance liquid chromatography를 이용하여 당화혈색소(HbA1c)를 측정하였다.

사구체여과율(estimated glomerular filtration rate, eGFR)은 Cockcroft와 Gault method [17]에 따라 다음 계산의 결과에 여자는 0.85,

남자는 1.0을 곱하였다.

$$eGFR = \{[140 - \text{나이}](\text{연령}) \times \text{체중}(\text{kg})\} / [\text{혈청 크레아티닌}(\text{mg/dL}) \times 72]$$

사구체여과율의 감소율( $\text{mL/min/yr}$ )은 나중에 측정한 eGFR 값에서 시작 시점에 측정한 eGFR 값을 빼고 이를 기간(년)으로 나누어 계산하였다.

경동맥 내중막 두께는 고해상도 B-mode 초음파 기기인 LOGIQ7 (GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA)의 10 MHz 선상 탐촉자를 이용하고 측정 시의 오차를 줄이기 위하여 동일한 검사자에 의하여 측정하였다. 경동맥 내중막 두께는 Pignoli 등[18]의 방법에 따라 처음 반사면의 선연으로부터 두 번째 반사면의 선연까지를 측정하였다. 경동맥 내중막 두께를 측정하기 위하여 환자를 앙와위로 하고 전사위, 측위에서 초음파를 투시하여 좌측과 우측 경동맥의 종단면을 따라 총경동맥이 내경동맥과 외경동맥으로 분리되는 분지점의 근위부에 위치한 총경동맥의 원벽에서 내중막 두께가 최고인 지점을 정하고 이를 중심으로 근위 10 mm, 원위 10 mm 위치에서 내중막 두께를 측정하였고 3부위의 산술 평균값(평균 내중막 두께)과 3부위 중 최대값(최대 내중막 두께)을 구하였다. 이때 경동맥 내중막 두께의 측정이 예정된 부위가 석회화되었거나 내강 내로 돌출된 병변이면서 초음파상 이질성을 보이는 죽전(plaque)이 있는 경우에는 죽전이 포함되지 않은 근위부에서 측정을 시행하였다.

통계 분석은 PASW Statistics version 18.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하였고, 모든 자료는 평균값  $\pm$  표준편차 및 퍼센트로 표시하였다. 각 군 간의 비교는 Student's t-test를 이용하였고, 그룹 간 율의 비교는 카이 검정법을 이용하였다. 경동맥 내중막 두께에 영향을 미치는 인자를 확인하기 위하여 Pearson 및 Spearman 상관분석을 시행하였고, 통계학적으로 유의한 결과를 보인 변수들의 상관성을 판단하기 위하여 다중회귀분석을 이용하였으며  $P$  값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다.

## 결 과

전체 환자의 평균 연령은  $60.5 \pm 11.1$ 세, 당뇨병의 유병기간은  $12.6 \pm 8.2$ 년이고 평균 체질량지수는  $25.4 \pm 3.8 \text{ kg/m}^2$ 이었다(Table 1). 전체 354명 중 남자는 178명(50.3%), 여자는 176명(49.7%)이었고, 현재 흡연을 하고 있는 환자는 38.4% (136명/354명), 고혈압의 과거력을 가지고 있거나 고혈압으로 진단된 환자는 83.3% (295명/354명), 안지오텐신 전환효소 억제제나 안지오텐신 수용체 차단제를 복용 중인 환자는 89.8% (318명/354명)이었다.

전체 환자군을 평균 경동맥 내중막 두께 1.0 mm를 기준으로 두 군으로 나누어 임상적인 특징을 비교하였다(Table 2). 평균 내중막 두께가 1.0 mm 이상인 군이 1.0 mm 미만인 군에 비하여 평균 연령이

**Table 1.** Baseline clinical characteristics of the patients

Characteristic	Total (n = 354)
Age (yr)	60.5 ± 11.1
Sex (M/F)	178/176
Duration of diabetes (yr)	12.6 ± 8.2
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.4 ± 3.8
SBP (mmHg)	130.2 ± 13.2
DBP (mmHg)	82.5 ± 9.7
Smoking (%)	38.4
Hypertension (%)	83.3
ACE inhibitor or ARB treatment (%)	89.8
HbA1c (%)	8.2 ± 2.2
Total cholesterol (mg/dL)	180.1 ± 36.8
Triglycerides (mg/dL)	149.8 ± 87.4
HDL-C (mg/dL)	40.0 ± 13.2
LDL-C (mg/dL)	104.9 ± 36.7
Serum creatinine (mg/dL)	1.6 ± 1.1
ACR (mg/gCr)	1,327.4 ± 623.1
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	62.4 ± 28.4
Change of eGFR (mL/min/yr)	-4.9 ± 5.3
Mean IMT (mm)	0.80 ± 0.19
Maximal IMT (mm)	0.94 ± 0.24

Values are expressed as mean ± SD or %.

ACE, angiotensin converting enzyme; ACR, albumin creatinine ratio; ARB, angiotensin receptor blocker; BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HbA1c, hemoglobin A1c; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; IMT, intima-media thickness; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; SBP, systolic blood pressure.

더 높았고( $P = 0.032$ ), 당뇨병의 유병기간도 더 길었으나( $P = 0.028$ ), 수축기 혈압, 이완기 혈압, 당화혈색소, 콜레스테롤 및 지단백 농도, 혈청 크레아티닌 수치에는 차이가 없었으며, 알부민/크레아티닌 비가 유의하게 높았고( $P = 0.040$ ), 사구체여과율은 더 낮고( $P = 0.033$ ), 사구체여과율의 감소율도 유의하게 더 높았다( $P = 0.026$ ).

경동맥 내중막 두께에 영향을 미치는 여러 인자들을 알아보기 위하여 상관분석을 시행하였는데, 연령, 당뇨병의 유병기간, 혈청 크레아티닌, 알부민/크레아티닌 비가 유의한 양의 상관관계를 보였고, 사구체여과율은 음의 상관관계를 보였다. 그 외에 콜레스테롤 및 중성지방, 혈압, 당화혈색소, 체질량지수 등은 유의한 상관관계가 없었다(Table 3).

사구체여과율의 감소율과 이에 영향을 미치는 여러 인자들 간의 연관성을 알아보기 위하여 상관분석을 시행한 결과, 평균 내중막 두께( $r = -0.254$ ,  $P < 0.001$ ) 및 최대 내중막 두께( $r = -0.244$ ,  $P < 0.001$ )가 모두 유의한 음의 상관관계를 보였고(Fig. 1), 그 외에 연령( $r = -0.210$ ,  $P < 0.05$ ), 당뇨병의 유병기간( $r = -0.236$ ,  $P < 0.05$ ), 알부민/크레아티닌 비( $r = -0.304$ ,  $P < 0.01$ )도 통계적으로 유의한 음의 상관관계를 보였다. 상관분석을 토대로 연령, 당뇨병의 유병기간, 혈압, 항고혈압제(안지오텐신 전환효소 억제제, 안지오텐신 수용체

**Table 2.** Comparison of clinical characteristics in the groups without and with subclinical atherosclerosis

Characteristic	Mean IMT < 1.0 mm (n = 320)	Mean IMT ≥ 1.0 mm (n = 34)	P value
Age (yr)	59.2 ± 8.6	64.8 ± 13.2	0.032
Sex (M/F)	159/161	19/15	NS
Duration of diabetes (yr)	12.4 ± 7.6	15.2 ± 12.1	0.028
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.3 ± 3.2	25.7 ± 5.2	NS
SBP (mmHg)	126.7 ± 10.2	135.7 ± 14.7	NS
DBP (mmHg)	80.6 ± 9.1	87.2 ± 12.8	NS
HbA1c (%)	8.1 ± 2.1	8.3 ± 4.0	NS
Total cholesterol (mg/dL)	178.5 ± 35.7	186.3 ± 46.3	NS
Triglycerides (mg/dL)	151.9 ± 95.2	146.6 ± 89.3	NS
HDL-C (mg/dL)	39.4 ± 12.1	41.9 ± 13.6	NS
LDL-C (mg/dL)	105.3 ± 28.2	104.6 ± 46.9	NS
Serum creatinine (mg/dL)	1.5 ± 0.7	1.9 ± 1.6	NS
ACR (mg/gCr)	1,156.7 ± 406.4	2,457.6 ± 1,087.3	0.040
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	67.3 ± 20.2	51.2 ± 31.8	0.033
Change of eGFR (mL/min/yr)	-4.4 ± 4.8	-7.1 ± 6.9	0.026

Values are expressed as mean ± SD.

ACR, albumin creatinine ratio; BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HbA1c, hemoglobin A1c; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; IMT, intima-media thickness; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; NS, not significant; SBP, systolic blood pressure.

**Table 3.** Simple correlation coefficients of intima-media thickness (IMT) with clinical and biochemical parameters

Parameter	Mean IMT	Maximal IMT
Age	0.394 <sup>†</sup>	0.369 <sup>†</sup>
Duration of diabetes	0.360 <sup>†</sup>	0.401 <sup>†</sup>
SBP	0.105	0.131
DBP	0.037	0.053
BMI	0.139	0.117
HbA1c	0.204	0.228
Total cholesterol	0.127	0.102
Triglycerides	0.198	0.165
HDL-C	-0.104	-0.156
LDL-C	0.121	0.051
Serum creatinine	0.244*	0.217
ACR	0.270*	0.228*
eGFR	-0.265*	-0.282*

\* $P < 0.05$ ; <sup>†</sup> $P < 0.01$ . ACR, albumin creatinine ratio; BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HbA1c, hemoglobin A1c; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; SBP, systolic blood pressure.

차단제)의 사용, 체질량지수, 당화혈색소, 알부민/크레아티닌 비, 평균 내중막 두께를 인자로 하여 다중회귀분석을 시행하였는데, 연령, 당뇨병의 유병기간 및 평균 내중막 두께가 사구체여과율의 감소율에 영향을 주는 독립적인 위험 인자로 나타났다(Table 4).

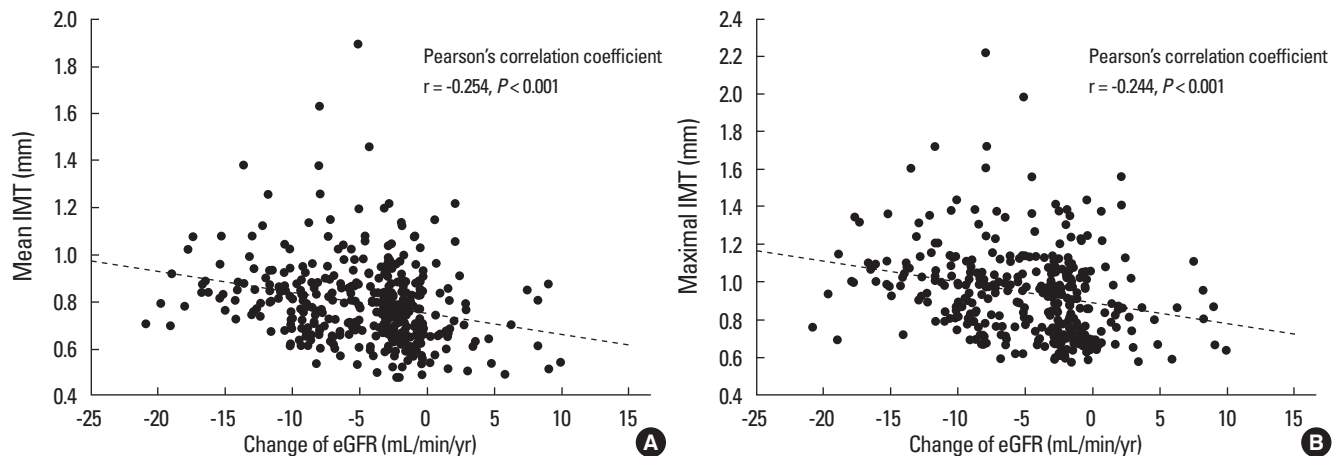


Fig. 1. Relationship between change of estimated glomerular filtration rate (eGFR) and intima-media thickness (IMT). A. Mean IMT. B. Maximal IMT.

Table 4. Multiple regression analysis for risk factors associated with change of eGFR

Parameter	$\beta$	P value
Age	-0.342	0.025
Duration of diabetes	-0.299	0.020
Use of antihypertensive drugs	0.105	NS
BMI	-0.023	NS
HbA1c	-0.110	NS
ACR	-0.172	NS
Mean IMT	-0.234	0.032

ACR, albumin creatinine ratio; BMI, body mass index; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HbA1c, hemoglobin A1c; IMT, intima-media thickness; NS, not significant.

## 고 찰

본 연구에서는 당뇨병 신증을 동반한 제2형 당뇨병 환자에서 경동맥 죽상경화증과 사구체여과율의 감소 정도와의 상관관계를 알아보기 위하여 354명의 환자들을 대상으로 경동맥 내중막 두께를 측정하고 사구체여과율의 변화 정도를 계산하여 비교하였는데, 경동맥 내중막 두께로 나타난 경동맥 죽상경화증이 사구체여과율의 감소 정도와 유의한 상관관계가 있음을 증명하였다.

제2형 당뇨병은 우리나라를 포함하여 전 세계적으로 말기 신질환의 가장 많은 원인으로 보고되고 있다[19]. 그리고 제2형 당뇨병에서 발병한 당뇨병 신증은 비가역적이고 진행성 질환으로 알려져 있다. 당뇨병 신증의 진행에 있어 연령, 성별, 식이, 비만, 사회경제적인 요인 및 고혈압이 중요한 역할을 하며, 잘 조절되지 않는 고혈압이 가장 많은 영향을 주지만, 고혈압이 잘 조절되고 있는 경우에는 다른 요인들이 더 중요할 수 있다[19,20]. 여러 연구들에서 연령[21], 남성[21], 초기 사구체여과율이 낮은 경우[21,22], 처음 내원 시 공복 혈당[22], 망막증의 동반[23]이 사구체여과율 감소의 중요한 위험 인

자들로 보고되었다. 단백뇨 자체도 당뇨병 신증의 진행에 있어 가장 중요한 위험 인자로 알려지고 있다[23]. 그러나 제2형 당뇨병에서 당뇨병 신증이 말기 신질환으로 진행되는 것과 관련된 위험 인자들이 모두 밝혀져 있지는 못하다. 당뇨병 신증에서 사구체여과율의 감소 속도는 다양하며, 연구들에 따라 -2-20 mL/min/yr의 속도로 보고되고 있다. 여러 연구들에서 신기능의 진행성 악화와 관련된 요인들 중 고혈압과 단백뇨가 가장 중요한 촉진 인자 중 하나로 알려지고 있으며, 철저한 혈당 조절 및 안지오텐신 수용체 차단제나 안지오텐신 전환효소 억제제의 신보호 작용이 신기능의 악화를 지연시킬 수 있음이 보고되고 있다[21-23]. 본 연구에서는 모든 대상 환자들이 현성단백뇨를 가지고 있으며, 83.3%에서 고혈압을 동반하고 있었으나 약  $2.4 \pm 1.5$ 년간의 추적 관찰 기간 동안  $-4.9 \pm 5.3$  mL/min/yr의 신기능 감소 속도를 보였는데, 이는 대상 환자의 89.9%가 안지오텐신 전환효소 억제제나 안지오텐신 수용체 차단제를 복용하고 있어 비교적 낮은 감소 속도를 보이는 것으로 판단된다.

제2형 당뇨병에서 미세알부민뇨의 존재는 현성단백뇨로의 진행과 말기 신질환의 발생을 예측할 수 있고[24], 대혈관질환 및 사망률의 예측 인자임이 수많은 연구들에서 밝혀져 있다[24,25]. 그리고 당뇨병 신증을 동반한 제2형 당뇨병 환자에서 신장 내 혈류역학적인 변화는 전신적인 죽상경화증과 관련되어 있음이 보고된 바 있다[10]. 따라서 제2형 당뇨병 환자에서 당뇨병 신증의 발생이나 진행과 관련된 중요한 위험 인자들을 고려할 때 단백뇨의 변화뿐만 아니라 죽상경화증도 신증의 예후에 영향을 줄 수 있다. 이와 관련된 연구로는 Taniwaki 등[11]이 초기 당뇨병 신증을 동반한 제2형 당뇨병 환자에서 사구체여과율과 경동맥의 죽상경화증이 관련되어 있음을 증명하는 바 있다.

연령(aging)은 특히 40세 이후에서 사구체여과율 감소의 중요한 위험 인자이고[26,27], 죽상경화증의 진행에 있어서도 가장 큰 영향을 주는 인자이다[12]. 그러나 당뇨병 환자에서는 연령 외에 당뇨병



의 유병기간도 죽상경화증의 진행에 있어 유의한 위험 인자로 보고되고 있다[12]. Kogawa 등[28]은 당뇨병 환자에서 경동맥 내중막 두께가 당뇨병이 없는 동일 연령군의 정상 대조군에 비하여 증가되어 있음을 보고하여 당뇨병 자체가 죽상경화증의 중요한 위험 인자임을 증명하였다. 본 연구에서도 제2형 당뇨병에서 연령이 사구체여과율 및 사구체여과율의 감소와 관련되어 있고, 경동맥 내중막 두께의 중요한 위험 인자임을 증명하였다.

당뇨병 환자에서 경동맥 내중막 두께와 요알부민배설률과의 관계에 대한 많은 연구들이 있다. Yokoyama 등[16]은 단면 연구를 통해 미세알부민뇨를 동반한 제2형 당뇨병 환자에서 미세알부민뇨가 없는 당뇨병 환자에 비하여 경동맥 내중막 두께가 증가되어 있음을 보고하였고, 다른 일반적인 심혈관 위험 인자들을 보정한 후에도 요알부민배설률의 증가는 경동맥 내중막 두께의 독립적인 위험 인자임을 증명하였다. 당뇨병 환자들을 포함한 다른 연구[29]에서도 경동맥 내중막 두께가 요알부민배설률과 관련되어 있음을 보고하였다. Yokoyama 등[16]과 Keech 등[30]은 요알부민배설률이 증가함에 따라 경동맥 내중막 두께가 증가함을 보고하였으나, Mykkanen 등[31]과 Ishimura 등[32]은 경동맥 내중막 두께가 요알부민배설률과 관련이 없다고 다른 결과를 보고하였다. Hermans 등[33]은 326명의 제2형 당뇨병 환자를 포함한 806명의 대상군에서 경동맥 내중막 두께가 요알부민배설률 및 사구체여과율과 유의한 관련성이 있다고 보고하였으나, 연령과 같은 다른 인자들로 보정 시에는 이러한 연관성이 관찰되지 못하였고, Preston 등[34]도 33명의 당뇨병 환자를 포함한 104명의 만성 신질환 환자에서 사구체여과율의 감소에 따라 경동맥 내중막 두께가 증가함을 관찰하였으나, 경동맥 내중막 두께와 요알부민배설률 사이의 관련성은 발견하지 못하였다. Freedman 등[35]도 588명의 제2형 당뇨병 환자에서 정상알부민뇨군, 미세알부민뇨군, 현성단백뇨군 간에 경동맥 내중막 두께의 차이가 없음을 보고하였다. 본 연구에서는 경동맥 내중막 두께가 증가되어 있는 당뇨병 신증 환자에서 알부민/크레아티닌 비가 유의하게 높았고, 초기 사구체여과율도 더 낮았으며, 특히 사구체여과율 감소의 진행 속도도 더 빠름을 보여주었다. 그리고 단순회귀분석에서도 경동맥 내중막 두께와 알부민/크레아티닌 비 사이에 유의한 상관관계가 증명되었다. 이는 경동맥 내중막 두께가 더 두꺼운 군이 연령이 더 높고 보다 긴 당뇨병 유병기간을 보임으로서 나타나는 효과일 수도 있으나 다중회귀분석에서 연령으로 보정하여도 이러한 효과가 지속됨을 알 수 있었다. 그러나 본 연구에서는 지질 농도 및 혈압이 경동맥 내중막 두께와 유의한 상관관계를 보이지 않아 다른 연구들과 상이한 결과를 보여주었는데, 이는 대상군의 93.7% (332명/354명)가 항고혈압제제를 복용 중이었고, 90.4% (320명/354명)가 스타틴 또는 파이프레이트 제제를 복용하고 있어 이러한 결과가 나타난 것으로 판단된다. 따라서 본 연구에서 지질 농도 및 혈압과 경동맥 내중막 두께와의 상관관계는 정확히 판단할 수 없다고 생각된다.

당뇨병 환자에서 경동맥 내중막 두께와 사구체여과율과의 관련성에 대한 연구들도 있다. Kawamoto 등[36]은 요알부민배설률의 측정 없이 경동맥 내중막 두께와 사구체여과율 간에 역상관관계가 있음을 증명하였다. Dong 등[37]도 요알부민배설률이 증가하지 않은 1,009명의 당뇨병 환자에서 경동맥 내중막 두께와 사구체여과율이 유의한 상관관계가 있음을 관찰하였다. 특히 Taniwaki 등[11]은 61명의 제2형 당뇨병 환자에서 정상알부민뇨군과 미세알부민뇨군 사이에 경동맥 내중막 두께의 차이가 없으나, 사구체여과율과는 역상관관계가 있음을 보고하였고, Ito 등[15]도 제2형 당뇨병 환자에서 경동맥 내중막 두께가 요알부민배설률에 따른 당뇨병 신증의 병기보다 사구체여과율과 더욱 밀접한 상관관계를 보임을 보고하였다. 본 연구에서도 경동맥 내중막 두께가 증가한 군에서 사구체여과율이 유의하게 낮음을 보여주었고, 이는 단순회귀분석에서도 경동맥 내중막 두께와 사구체여과율과의 연관성이 증명되었다. 그러나 아직까지 제2형 당뇨병 환자에서 경동맥 내중막 두께가 사구체여과율의 감소 속도에 어떠한 영향을 미치는지에 대한 연구는 거의 없다. 본 연구에서는 사구체여과율의 감소 속도가 경동맥 내중막 두께로 표현된 죽상경화증의 정도와 유의한 상관관계를 관찰할 수 있었으며, 다중회귀분석에서도 경동맥 내중막 두께가 사구체여과율의 감소율에 영향을 주는 독립적인 위험 인자임을 보여주었다. 이는 당뇨병 신증 환자에서 경동맥 내중막 두께가 증가되어 있을수록 향후에 신기능이 악화되는 속도가 더 빠를 것으로 예측할 수 있으므로 이에 대한 관리를 강화한다든가 더 자주 사구체여과율을 측정해야 하는 등 일종의 예측 인자의 하나로서 경동맥 내중막 두께의 역할을 제시한다고 할 수 있다.

경동맥 내중막 두께가 증가할수록 당뇨병 신증의 진행을 악화시킬 수 있는 기전으로는 경동맥 내중막 두께로 표현되는 전신적인 죽상경화증이 신장 내 사구체나 미세혈관의 혈류역학적인 변화에 영향을 줌으로써[10] 신증의 진행에 가장 큰 영향을 줄 것으로 생각되며, 그 외에 신혈관의 죽상경화증, 동반된 다른 미세혈관 합병증의 중증도, 사용되는 약제들의 차이 등을 제시할 수 있겠다.

본 연구의 제한점은 단백뇨의 원인에 당뇨병 이외에도 여러 질환이나 상태가 있을 수 있는데 이들에 대한 검사를 하지 않았다는 점과 전향적인 연구가 아니라는 것이다. 또한 환자들의 추적 관찰 기간이 평균 2.4년으로 사구체여과율의 변화를 관찰하기에는 비교적 단기간이었다는 점이다.

결론적으로 당뇨병성 신증을 동반한 제2형 당뇨병 환자에서 경동맥 죽상경화증은 알부민/크레아티닌 비와 관련되어 있었으며, 나이와 당뇨병의 유병기간을 보정한 후에도 사구체여과율 감소의 독립적인 예측 인자로 나타났다.

## 요 약

**배경:** 당뇨병 신증은 말기 신질환의 가장 많은 원인을 차지하고

사망률이 더 높아 예방과 적절한 관리가 중요하다. 죽상경화증이 당뇨병 신증과 관련되어 있다는 보고는 많으나 경동맥 내중막 두께가 사구체여과율의 변화에 어떠한 영향을 주는지에 대한 연구는 거의 없다. 이에 당뇨병 신증을 동반한 제2형 당뇨병 환자에서 경동맥 내중막 두께가 사구체여과율의 감소에 어떠한 영향을 주는지 알아보고자 하였다.

**방법:** 2007년 1월부터 12월까지 제2형 당뇨병으로 외래 방문 중인 40세 이상의 환자 중에서 당뇨병 신증으로 진단받고 경동맥 내중막 두께 측정을 시행하였으며 신증에 대한 평가 및 추적 관찰이 적어도 1년 이상 이루어진 354명의 환자를 대상으로 후향적으로 조사하였다. 모든 환자에서 경동맥 내중막 두께, 알부민/크레아티닌 비, 사구체여과율 등을 조사하였다.

**결과:** 경동맥 내중막 두께가 증가한 군에서 알부민/크레아티닌 비와 사구체여과율의 감소율이 유의하게 높았고, 초기 사구체여과율은 유의하게 더 낮았다. 경동맥 내중막 두께는 연령, 당뇨병의 유병기간, 혈청 크레아티닌, 알부민/크레아티닌 비, 사구체여과율과 유의한 상관관계를 보였다. 사구체여과율의 감소율은 평균 내중막 두께, 최대 내중막 두께, 연령, 당뇨병의 유병기간, 요알부민/크레아티닌 비, 사구체여과율과 상관관계를 보였다. 다중회귀분석에서 연령, 당뇨병의 유병기간, 평균 내중막 두께가 사구체여과율의 감소율에 영향을 주는 독립적인 위험 인자로 나타났다.

**결론:** 당뇨병성 신증을 동반한 제2형 당뇨병 환자에서 경동맥 죽상경화증은 알부민/크레아티닌 비와 관련되어 있었으며, 나이와 당뇨병의 유병기간을 보정한 후에도 사구체여과율 감소의 독립적인 예측 인자로 나타났다.

## 참고문헌

- Marks JB, Raskin P: Nephropathy and hypertension in diabetes. *Med Clin North Am* 82:877-907, 1998
- Nelson RG, Newman JM, Knowler WC, Sievers ML, Kunzelman CL, Pettitt DJ, Moffett CD, Teutsch SM, Bennett PH: Incidence of end-stage renal disease in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in Pima Indians. *Diabetologia* 31:730-736, 1988
- Korean Society of Nephrology Registration Committee: Renal replacement therapy in Korea-Insan memorial dialysis registry 2003-. *Korean J Nephrol* 23:S381-S404, 2004
- Suh MR, Lee EB, Yang WS, Kim SB, Park SK, Lee SK, Park JS, Hong CG: Survival analysis of hemodialysis patients: a single center study. *Korean J Nephrol* 21:636-644, 2002
- Susztak K, Sharma K, Schiffer M, McCue P, Ciccone E, Böttinger EP: Genomic strategies for diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 14:S271-S278, 2003
- Sequist ER, Goetz FC, Rich S, Barbosa J: Familial clustering of diabetic kidney disease. Evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 320:1161-1165, 1989
- Dronavalli S, Duka I, Bakris GL: The pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 4:444-452, 2008
- Raptis AE, Viberti G: Pathogenesis of diabetic nephropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 109:S424-S437, 2001
- Singh DK, Winocour P, Farrington K: Mechanisms of disease: the hypoxic tubular hypothesis of diabetic nephropathy. *Nat Clin Pract Nephrol* 4:216-226, 2008
- Ishimura E, Nishizawa Y, Kawagishi T, Okuno Y, Kogawa K, Fukumoto S, Maekawa K, Hosoi M, Inaba M, Emoto M, Morii H: Intrarenal hemodynamic abnormalities in diabetic nephropathy measured by duplex Doppler sonography. *Kidney Int* 51:1920-1927, 1997
- Taniwaki H, Nishizawa Y, Kawagishi T, Ishimura E, Emoto M, Okamura T, Okuno Y, Morii H: Decrease in glomerular filtration rate in Japanese patients with type 2 diabetes is linked to atherosclerosis. *Diabetes Care* 21:1848-1855, 1998
- Kawamori R, Yamasaki Y, Matsushima H, Nishizawa H, Nao K, Hougaku H, Maeda H, Handa N, Matsumoto M, Kamada T: Prevalence of carotid atherosclerosis in diabetic patients. Ultrasound high-resolution B-mode imaging on carotid arteries. *Diabetes Care* 15:1290-1294, 1992
- Temelkova-Kurktschiev TS, Koehler C, Leonhardt W, Schaper F, Henkel E, Siegert G, Hanefeld M: Increased intimal-medial thickness in newly detected type 2 diabetes: risk factors. *Diabetes Care* 22:333-338, 1999
- Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE: Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 96:1432-1437, 1997
- Ito H, Komatsu Y, Mifune M, Antoku S, Ishida H, Takeuchi Y, Togane M: The estimated GFR, but not the stage of diabetic nephropathy graded by the urinary albumin excretion, is associated with the carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol* 9:18, 2010
- Yokoyama H, Aoki T, Imahori M, Kuramitsu M: Subclinical atherosclerosis is increased in type 2 diabetic patients with microalbuminuria evaluated by intima-media thickness and pulse wave velocity. *Kidney Int* 66:448-454, 2004
- Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16:31-41, 1976
- Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R: Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 74:1399-1406, 1986
- Imai E, Horio M, Yamagata K, Iseki K, Hara S, Ura N, Kiyohara Y, Makino H, Hishida A, Matsuo S: Slower decline of glomerular filtration rate in the Japanese general population: a longitudinal 10-year follow-up study. *Hypertens Res* 31:433-441, 2008
- Leehey DJ, Kramer HJ, Daoud TM, Chatha MP, Isreb MA: Progression of kidney disease in type 2 diabetes: beyond blood pressure control: an observational study. *BMC Nephrol* 6:8, 2005
- Eriksen BO, Ingebrechtsen OC: The progression of chronic kidney disease: a 10-year population-based study of the effects of gender and age. *Kidney Int* 69:375-382, 2006
- Murussi M, Gross JL, Silveiro SP: Glomerular filtration rate changes in normoalbuminuric and microalbuminuric type 2 diabetic patients and normal individuals: a 10-year follow-up. *J Diabetes Complications* 20:210-215, 2006
- Trevisan R, Vedovato M, Mazzon C, Coracina A, Iori E, Tiengo A, Del Prato

- S: Concomitance of diabetic retinopathy and proteinuria accelerates the rate of decline of kidney function in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 25:2026-2031, 2002
24. Mogensen CE: Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 310:356-360, 1984
  25. Mattock MB, Morrish NJ, Viberti G, Keen H, Fitzgerald AP, Jackson G: Prospective study of microalbuminuria as predictor of mortality in NIDDM. *Diabetes* 41:736-741, 1992
  26. Damsgaard EM, Mogensen CE: Microalbuminuria in elderly hyperglycaemic patients and controls. *Diabet Med* 3:430-435, 1986
  27. Gross JL, Friedman R, Azevedo MJ, Silveiro SP, Pecis M: Effect of age and sex on glomerular filtration rate measured by <sup>51</sup>Cr-EDTA. *Braz J Med Biol Res* 25:129-134, 1992
  28. Kogawa K, Nishizawa Y, Hosoi M, Kawagishi T, Maekawa K, Shoji T, Okuno Y, Morii H: Effect of polymorphism of apolipoprotein E and angiotensin-converting enzyme genes on arterial wall thickness. *Diabetes* 46:682-687, 1997
  29. Kramer H, Jacobs DR Jr, Bild D, Post W, Saad MF, Detrano R, Tracy R, Cooper R, Liu K: Urine albumin excretion and subclinical cardiovascular disease. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Hypertension* 46:38-43, 2005
  30. Keech AC, Grieve SM, Patel A, Griffiths K, Skilton M, Watts GF, Marwick TH, Groshens M, Celermajer DS: Urinary albumin levels in the normal range determine arterial wall thickness in adults with type 2 diabetes: a FIELD substudy. *Diabet Med* 22:1558-1565, 2005
  31. Mykkanen L, Zaccaro DJ, O'Leary DH, Howard G, Robbins DC, Haffner SM: Microalbuminuria and carotid artery intima-media thickness in non-diabetic and NIDDM subjects. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Stroke* 28:1710-1716, 1997
  32. Ishimura E, Taniwaki H, Tsuchida T, Obatake N, Emoto M, Shoji T, Shioi A, Inaba M, Nishizawa Y: Urinary albumin excretion associated with arterial wall stiffness rather than thickness in type 2 diabetic patients. *J Nephrol* 20:204-211, 2007
  33. Hermans MM, Henry RM, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Stehouwer CD: Albuminuria, but not estimated glomerular filtration rate, is associated with maladaptive arterial remodeling: the Hoorn Study. *J Hypertens* 26:791-797, 2008
  34. Preston E, Ellis MR, Kulinskaya E, Davies AH, Brown EA: Association between carotid artery intima-media thickness and cardiovascular risk factors in CKD. *Am J Kidney Dis* 46:856-862, 2005
  35. Freedman BI, Langefeld CD, Lohman KK, Bowden DW, Carr JJ, Rich SS, Wagenknecht LE: Relationship between albuminuria and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 16:2156-2161, 2005
  36. Kawamoto R, Ohtsuka N, Kusunoki T, Yorimitsu N: An association between the estimated glomerular filtration rate and carotid atherosclerosis. *Intern Med* 47:391-398, 2008
  37. Dong X, He M, Song X, Lu B, Yang Y, Zhang S, Zhao N, Zhou L, Li Y, Zhu X, Hu R: Performance and comparison of the Cockcroft-Gault and simplified Modification of Diet in Renal Disease formulae in estimating glomerular filtration rate in a Chinese type 2 diabetic population. *Diabet Med* 24:1482-1486, 2007