

제2형 당뇨병 환자에서 심혈관계 자율신경병증과 상완-발목 맥파속도의 상관 관계

배영필 · 이병도 · 김봉건 · 박종화 · 권용섭 · 박자영 · 이창원 · 김보현¹ · 장재식²

부산성모병원 내과, 부산대학교 의학전문대학원 내과학교실 내분비내과¹, 인제대학교 부산백병원 순환기내과²

Relationships between Cardiac Autonomic Neuropathy and the Brachial-ankle Pulse Wave Velocity in Patients with Type 2 Diabetes

Young Pil Bae, Byeong Do Yi, Bong-Gun Kim, Jong-Hwa Park, Yong Seop Kwon, Ja Young Park, Chang Won Lee, Bo Hyun Kim¹, Jae-Sik Jang²

Department of Internal Medicine, Busan St. Mary's Medical Center, Busan; Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine¹, Pusan National University School of Medicine Hospital, Busan; Division of Cardiology, Department of Internal Medicine², Pusan-Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Busan, Korea

Background: Cardiovascular disease is the leading cause of death in patients with type 2 diabetes. Clinically, evaluating cardiovascular autonomic neuropathy (CAN) is important to predict cardiovascular mortality because it is correlated with cardiovascular death. The pulse wave velocity (PWV) correlates well with arterial distensibility and stiffness. It is also a useful approach for evaluating the severity of systemic atherosclerosis in adults. So, we evaluated that the relationship between cardiac autonomic neuropathy and the brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV) in patients with type 2 diabetes.

Methods: We retrospectively analyzed 465 patients (209 men and 256 women) with type 2 diabetes. We checked the clinical characteristics and the laboratory tests and we assessed the diabetic complications. Standard tests for CAN were performed by DiCAN (Medicore, Seoul, Korea): 1) heart rate variability during deep breathing (the E/I ratio), 2) a Valsalva maneuver, 3) 30:15 ratio of R-R interval the blood pressure response to standing, and 5) the blood pressure response to handgrip. The CAN score was determined according to the results of the test as following: 0 = normal, 0.5 = borderline, 1 = abnormal. We also measured the baPWV by using a VP 1000 (Colin, Japan) and all the analyses were performed with the SPSS version 14.0. *P* values < 0.05 were considered significant.

Results: The CAN score is associated with the maximal baPWV, age, systolic blood pressure, microalbuminuria, the duration of diabetes, angiotensin II receptor blocker treatment, calcium channel blocker treatment, β -blocker treatment and nephropathy. After adjusting for age, the baPWV is a independent predictor of the risk for CAN ($\beta = 0.108$, $P = 0.021$).

Conclusion: The CAN is associated with the baPWV in patient with type 2 diabetes. (*Endocrinol Metab* 26:44-52, 2011)

Key Words: Brachial-ankle pulse-wave velocity, Cardiovascular atonomic neuropathy, Type 2 diabetes

서 론

전 세계적으로 제2형 당뇨병 환자의 가장 중요한 사망 원인은 심혈관계 질환이며, 전체 당뇨병으로 인한 사망 원인 중 40% 이상을 심근경색 및 뇌경색 등이 차지하고 있다[1]. 당뇨병은 심혈관 질환의

독립적인 위험인자로, 당뇨병 환자에서 심혈관 합병증의 발생 빈도는 매년 1-3%이며 정상인에 비하여 2-3배 높다. 또한 당뇨병으로 인한 전체 사망률 중 약 75%는 심혈관 합병증에 기인하며, 죽상경화증(atherosclerosis)은 이러한 심혈관 합병증의 중요한 요인으로 여겨진다[2].

동맥의 강직도는 심혈관 질환의 독립된 위험인자이며 동맥의 맥파속도(pulse wave velocity, PWV)는 동맥의 강직도를 반영하는 지표로서, 맥파속도의 이상은 전반적인 동맥경화의 지표가 될 수 있다[3]. 상완-발목 맥파속도(brachial-ankle pulse wave velocity, baPWV)는 동맥의 죽상동맥경화증을 측정하기 위하여 진동법(os-

Received: 12 August 2010, Accepted: 14 September 2010

Corresponding author: Chang Won Lee

Department of Internal Medicine, Busan St. Mary's Medical Center, 538-41 Yongho-dong, Nam-gu, Busan 608-838, Korea

Tel: +82-51-933-7235, Fax: +82-51-932-8600, E-mail: koje94@hanmail.net

cillometric method)에 의해 비침습적으로 동맥의 경직도를 측정하는 방법으로[4,5] 비교적 간단하게 혈압과 맥파속도를 측정할 수 있다. 상완-발목 맥파속도는 대동맥 맥파속도와 달리 대동맥 및 말초 동맥의 상태를 모두 반영하고 혈관운동 반사에 영향을 받기 때문에 대동맥 맥파속도에 비해 미세 혈관병증의 상태 및 당뇨병의 합병증과 더 큰 연관성이 있다고 보고된다[6].

당뇨병성 신경합병증 중 심혈관계 자율신경병증은 제2형 당뇨병 환자에서 심혈관 질환과 관련된 사망과 깊은 연관이 있으나[7], 초기에는 최대 50%까지 신경병증의 특징적인 증상이 없으므로[8] 조기 발견을 위한 관심이 요구된다.

제2형 당뇨병 환자에서 심혈관계 자율신경병증 동반 시 미세 혈류 장애를 반영할 수 있는 상완-발목 맥파속도가 도움이 될 것으로 생각되나 이에 대한 보고가 드문 실정이다. 이에 본 연구에서는 자율신경병증 검사와 상완-발목 맥파속도를 측정한 제2형 당뇨병 환자들을 대상으로 후향적으로 검사 결과를 비교하여 그 상관관계에 대해 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

이 연구는 임상윤리 위원회의 사전 승인(BSM 2009-03)을 받았다. 2008년 1월 1일부터 2009년 8월 31일까지 제2형 당뇨병으로 외래 또는 입원 치료 중인 20세 이상의 환자 중에서 심혈관계 자율신경병증 검사 및 상완-발목 맥파속도를 동시에 검사한 475명을 대상으로 하였다. 제2형 당뇨병은 미국 당뇨병 학회의 진단 기준에 따랐으며, New York Heart Association (NYHA) Functional Classification III 이상의 중증의 심부전환자, 투석중인 만성신부전 환자, 심혈관계 자율신경 검사가 미비했던 10명의 환자는 제외되었다. 모든 대상자에서 일반적인 신체계측, 현 병력을 조사하였으며, 공복 상태에서 혈청 지질 검사를 포함한 일반화합검사를 시행하였다. 이 연구의 비교군으로 상완-발목 맥파속도 검사만을 시행한 환자는 총 813명이었다. 심혈관계 자율신경병증 검사와 상완-발목 맥파속도를 동시에 시행한 환자들은 입원한 상태였거나, 외래 방문자의 경우 비교적 다른 합병증이 동반된 경우가 많았다.

모든 환자에서 연령, 성별, 나이, 키, 몸무게, 허리둘레, 엉덩이 둘레 및 체질량 지수(body mass index)를 평가하였고, 체질량 지수는 몸무게(kg)를 키의 제곱(m²)으로 나누어 계산하였다. 수축기 혈압, 이완기 혈압은 앙와위에서 5분간 휴식 후에 좌, 우 양측에서 측정하였다. 당뇨병 이환기간, 고혈압 유무, 음주 흡연의 기약력 및 인슐린 사용 여부 및 스타틴제, 항혈소판제, 안지오텐신 전환효소 억제제, 안지오텐신 차단제, 베타차단제, 칼슘차단제 및 기타 고혈압제 복용 유무에 대해서도 조사하였다. 당뇨병성 말초신경병증의 진단은 환자가 호소하는 증상, 모노필라멘트 검사(10 g monofilament), 128헤르츠 음차를 이용한 진동각 검사, 타건기를 이용한 심부각 검사 중 한

가지 이상을 만족할 때로 정의하였다. 당뇨병성 신증 동반 유무는 요단백을 정량화하기 위해서 24시간 뇨의 채취가 필요하나, 외래 방문한 환자를 대상으로 하였기 때문에 무작위 소변에서 알부민/크레아티닌 비(spot urinary albumin/creatinine ratio, ACR)를 측정하여 반정량적인 측정을 하였다. ACR < 30 µg/mg인 경우는 정상, ACR ≥ 30 µg/mg인 경우를 당뇨병성 신증으로 정의하였다[9].

최소 8시간 이상 공복 후 혈액을 채취하여 공복혈당, 공복인슐린, 당화혈색소, 총 콜레스테롤, 저밀도 지단백 콜레스테롤(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C), 고밀도 지단백 콜레스테롤(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C), 중성지방(triglyceride, TG), high sensitivity C-reactive protein (hsCRP), 미세 알부민뇨, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), gamma glutamyl transferase (γ-GTP)를 측정하였다.

상완-발목 맥파속도는 가능한 한 일상생활 중의 상태를 반영하기 위해 평소 사용 중인 약물(경구용 혈당 강하제 혹은 인슐린, 고혈압 약제, 스타틴제, 항혈소판제 등)을 그대로 사용하는 상태에서 주간에 특정 시간의 제한을 두지 않고 측정하였다. 혈압과 상완-발목 맥파속도는 누운 자세에서 최소 5분 안정 후 자동파형분석기(VP-1000, Colin, Japan)를 사용하여 측정하였다. 상완과 발목에 진동 감지기를 가진 cuff를 감아 혈압을 측정하였고, 발목-상완 지수는 수축기 혈압에 대한 발목 대 상완 비로 자동적으로 계산하였다. 양쪽 손목에 심전도 유도를 부착하여 심전도를 감시하였고, 흉골 좌연의 제3늑간에 심음도 마이크로폰을 두어 심음 S1 및 S2를 기록하였다. 맥파속도를 결정하는 데 필요한 시간간격(ΔT)과 측정 지점 간의 거리(L)는 모두 파형분석기에서 자동적으로 계산되었다. 거리는 대상자의 키(cm)를 근거로 하였다. 상완-발목 맥파속도는 상완-발목 거리(L) = 0.5934 × 키(cm) + 14.4014를 상완 및 발목에서의 맥파 시작점 간의 시간간격(ΔT)으로 나눈 값(L/ΔT)이며 자동적으로 계산되었다[10].

우측 상완-발목 맥파속도(right brachial-ankle pulse wave velocity, Rt. baPWV), 좌측 상완-발목 맥파속도(Lt. baPWV)를 측정하였고, 이 중 큰 값을 최대 상완-발목 맥파속도로 정하였다. 모든 계측치는 규칙적인 동성 리듬 동안 측정되었다.

심혈관계 자율신경기능검사는 DiCAN (Medicore, Seoul, Korea)을 이용하여 발살바 수기 시, 체위 변화 시, 반복적인 심호흡 호기와 흡기 시 심박동수의 변화와 기립 시와 악력 주입시 혈압변화를 측정하였다. 발살바 수기는 압력계에 연결된 튜브를 통하여 40 mmHg가 유지되도록 호기하여 가장 긴 R-R 간격 값을 가장 짧은 R-R 간격 값으로 나눈 값(E/I ratio)으로 정의하였다. 체위변화 시는 앙와위에서 기립상태로 변화 시 심박동수의 변화를 관찰하는 검사로, ECG에서 30회 주위의 가장 긴 R-R 간격/15회 주위의 가장 짧은 R-R 간격의 비율(30/15 ratio)을 구하였다. 심호흡 시에는 호기 시 가장 긴 R-R 간격의 평균값을 흡기 시 가장 짧은 R-R 간격의 평균값으로 나

는 값으로 정의하였다[11]. 직립 후 혈압 반응은 앙와위에서 기립상태로 자세변화 시 수축기혈압의 하강정도를 관찰하였다. 악력주입은 악력 운동 계측기로 최대 악력의 30% 악력으로 유지시키면서 확장기 혈압의 변화를 측정하였다.

심혈관계 자율신경병증의 점수는 미국당뇨병학회의 권고사항에 따랐으며, E/I 비는 연령과 관련된 참고치를 이용하였다. 30:15비는 정상은 1.04 이상, 경계성 이상은 1.011 이상 1.03 이하, 이상은 1.00 이하로 정의하였다. 발살바 비는 정상은 1.21 이상, 경계성 이상은 1.11 이상 1.20 이하, 이상은 1.10 이하로 정의하였다. 심호흡 후 심박수 변화는 정상은 15 이상, 경계성 이상은 11 이상 14 이하, 이상은 10 이하로 정의하였다. 직립 후 혈압반응은 수축기혈압의 감소가 정상은 10 이하, 경계성 이상은 11 이상 29 이하, 이상은 30 이상으로 정의하였다. 악력 주입 시는 혈압상승이 정상은 16 이상, 경계성 이상은 11 이상 15 이하, 이상은 10 이하로 정의하였다. 각 다섯 가지 항목에 대한 정상은 0점, 경계성 이상은 0.5점, 이상은 1점으로 계산하였고 5점을 최대값으로 정의하였으며, 합계 1.5점 이상을 심혈관계 자율신경병증이 있는 것으로 정의하였다.

통계분석은 윈도우용 SPSS 14.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였고 측정치는 평균과 표준편차로 표시하였다. 심혈관계 자율신경병증 유무에 따른 여러 인자들의 차이를 보기 위해 연속 변수들은 독립표본 *t*-검증을, 이변량 변수들은 카이제곱(χ^2) 검증을 이용하였다. 심혈관계 자율신경병증 점수와 발목-상완 맥파속도에 영향을 미치는 인자를 확인하기 위해서 Pearson 및 Spearman 상관분석을 시행하였고, 통계적으로 유의한 결과를 보인 변수들은 나이를 제어변수로 실시한 편상관분석 및 다중회귀분석을 실시하였다. *P* 값이 0.05 미만인 경우에 통계적으로 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

입원 또는 외래를 방문한 20세 이상의 제2형 당뇨병 환자 1278명 중 심혈관계 자율신경병증 검사를 시행한 군(*n*=465)과 시행하지 않은 군(*n*=813)과의 임상적인 특성은 다음과 같았다(Table 1). 검사 시행 군에서 검사 미실시 군에 비해 여성의 비율이 높고 체질량 지수는 적었으며 몸무게가 작았으나, 나이, 키, 허리둘레, 당뇨병 유병기간, 흡연력, 음주력 등은 두 군 간에 유의한 차이는 없었다. 또한, 검사 시행 군에서 검사 미실시 군에 비해 인슐린 치료중인 환자가 더 많았고, 최대 상완-발목 맥파속도, 당화혈색소 및 공복 시 혈당, 저밀도 지단백 콜레스테롤, 고밀도 지단백 콜레스테롤, 총 콜레스테롤이 높았으나, 미세 알부민뇨, 공복 시 인슐린수치, hsCRP, AST, ALT, γ -GTP, 수축기 혈압, 이완기 혈압 등은 유의한 차이가 없었다. 말초 신경병증, 당뇨병성 신증도 검사 시행군에서 더 많았으나, 심혈관 질환의 과거력은 유의한 차이는 없었다(Table 1).

총 465명의 심혈관계 자율신경병증 검사 군은 총 465명으로 남자 환자 209명, 여자환자 256명이었으며, 이들의 임상적 특징은 다음과 같았다(Table 2). 전체 환자의 평균 나이는 58.5세였고, 체질량 지수는 24.7 ± 3.6 kg/m²였으며, 당뇨병 유병기간은 8.7 ± 7.7 년이며, 당화혈색소는 $8.4 \pm 2.2\%$ 였다. 인슐린 치료는 42%의 환자가 받고 있었고, 스타틴제, 항혈소판제, alpha lipoic acid는 각각 41%, 43%, 47% 환자에서 복용하고 있었다. 안지오텐신 전환효소 억제제, 안지오텐신 차단제, 베타차단제, 칼슘차단제 등의 혈압강화제는 각각 11%, 42%, 15%, 26%에서 사용 중이었다. 344명(74%)의 환자에서 말초신경병증, 163명(35%)의 환자에서 당뇨병성 신증이 동반되어 있었

Table 1. Baseline characteristics of the DiCAN test group and the control group

	DiCAN test		<i>P</i> value
	Control group (<i>n</i> = 813)	Test group (<i>n</i> = 465)	
Age (years)	58.08 \pm 11.5	58.5 \pm 11.9	0.532
Sex (M/F) (%)	49/51	45/55	0.041
Height (cm)	161.3 \pm 8.9	160.7 \pm 9.2	0.277
Weight (kg)	65.4 \pm 10.9	63.9 \pm 12.3	0.031
BMI (kg/m ²)	25.1 \pm 3.4	24.7 \pm 3.6	0.047
Waist (cm)	89.1 \pm 8.2	88.6 \pm 9.1	0.378
Duration of diabetes (years)	8.8 \pm 6.6	8.7 \pm 7.7	0.769
Smoking (%)	23	23	1.000
Alcohol (%)	33	32	0.618
Insulin treatment (%)	28	42	< 0.01
HbA1c (%)	7.5 \pm 1.6	8.4 \pm 2.2	< 0.01
Microalbuminuria (μ g/mg crea)	171.2 \pm 757.2	250.7 \pm 891.0	0.095
Fasting plasma glucose (mg/dL)	141.1 \pm 47.7	166.1 \pm 68.2	< 0.01
Fasting insulin (mU/mL)	11.4 \pm 10.4	11.6 \pm 12.8	0.799
hsCRP (mg/L)	1.97 \pm 7.17	1.94 \pm 3.67	0.938
Triglyceride (mg/dL)	149.4 \pm 104.4	152.2 \pm 93.6	0.624
LDL-C (mg/dL)	96.2 \pm 32.8	102.9 \pm 39.2	< 0.01
HDL-C (mg/dL)	47.5 \pm 10.9	45.8 \pm 12.0	0.015
Total cholesterol (mg/dL)	174.3 \pm 40.0	179.3 \pm 43.2	0.037
AST (U/L)	27.6 \pm 16.5	28.1 \pm 19.8	0.593
ALT (U/L)	28.2 \pm 18.7	28.3 \pm 19.1	0.896
γ -GTP (U/L)	45.4 \pm 93.6	52.4 \pm 90.8	0.195
SBP (mmHg)	133.2 \pm 17.4	134.5 \pm 19.4	0.218
DBP (mmHg)	78.9 \pm 9.7	79.4 \pm 10.5	0.411
Maximal baPWV (cm/sec)	1609 \pm 377	1659 \pm 365	0.021
Neuropathy (%)	54	74	< 0.01
CVD (%)	5	6	0.272
Nephropathy (%)	30	35	0.032

Data are mean \pm SD. *P* value < 0.05 were considered significant. BMI, body mass index; HbA1c, hemoglobin A1c; hsCRP, high sensitive C-reactive protein; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; AST, aspartate transferase; ALT, alanine transferase; γ -GTP, gamma-glutamyltranspeptidase; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; baPWV, brachial-ankle pulse wave velocity; CVD, cardiovascular diseases.

며, 28명(6%)의 환자에서는 심혈관 질환의 과거력이 있었다. 말초신경병증 진단 시 신경병증 증상이 동반된 환자는 64%, 모노필라멘트 검사 양성인 환자는 7%, 진동각 검사 양성인 환자는 46%, 심부각 검사 양성인 환자는 0.2%였다(Table 2).

심혈관계 자율 신경병증 검사 이상군과 정상군의 임상적 특성을

분석한 결과, 이상군에서 정상군에 비하여 평균 나이가 많았고, 키와 몸무게, 허리둘레가 작았다. 당뇨병 유병기간, 흡연력, 음주력 등은 두 군 간에 유의한 차이는 없었다. 자율신경병증 검사 이상군에서 alpha lipoic acid 치료 중인 환자가 더 많았으나, 인슐린, 안지오텐신 전환효소 억제제, 안지오텐신 차단제, 티아자이드 이뇨제, 베타

Table 2. Baseline characteristics of the test group

	Absence of CAN (n = 209)	Presence of CAN (n = 256)	Total (n = 465)	Pvalue
Age (years)	55.9 ± 12.0	60.4 ± 11.3	58.5 ± 11.9	< 0.01
Sex (M/F) (%)	47/53	43/57	45/55	0.329
Height (cm)	162.2 ± 9.0	159.5 ± 9.2	160.7 ± 9.2	< 0.01
Weight (kg)	65.3 ± 12.5	62.8 ± 11.9	63.9 ± 12.3	0.034
BMI (kg/m ²)	24.7 ± 3.6	24.5 ± 3.5	24.7 ± 3.6	0.686
Waist (cm)	88.6 ± 9.3	88.5 ± 9.0	88.6 ± 9.1	0.029
Duration of diabetes (years)	8.0 ± 7.6	9.3 ± 7.8	8.7 ± 7.7	0.093
Smoking (%)	23	23	23	1.000
Alcohol (%)	33	31	32	0.543
Insulin treatment (%)	40	44	42	0.449
Statin treatment (%)	42	41	41	0.924
Antiplatelet agent treatment (%)	41	44	43	0.647
ACE inhibitor treatment (%)	10	12	11	0.658
ARB treatment (%)	38	45	42	0.215
β-blocker treatment (%)	11	17	15	0.110
CCB treatment (%)	21	29	26	0.085
α-lipoic acid treatment (%)	37	54	47	< 0.01
HbA1c (%)	8.4 ± 2.4	8.4 ± 2.1	8.4 ± 2.2	0.975
Microalbuminuria (μg/mg crea)	139.9 ± 577.9	336.7 ± 1066.3	250.7 ± 891.0	0.012
Fasting plasma glucose (mg/dL)	170.2 ± 69.3	163.8 ± 67.4	166.1 ± 68.2	0.333
Fasting Insulin (mU/mL)	10.4 ± 9.7	12.5 ± 14.7	11.6 ± 12.8	0.088
hsCRP (mg/L)	1.97 ± 3.67	1.91 ± 3.68	1.94 ± 3.67	0.879
Triglyceride (mg/dL)	145.1 ± 83.6	158.0 ± 100.7	152.2 ± 93.6	0.146
LDL-C (mg/dL)	106.1 ± 35.1	100.3 ± 42.1	102.9 ± 39.2	0.125
HDL-C (mg/dL)	47.0 ± 11.8	44.8 ± 12.1	45.8 ± 12.0	0.055
Total cholesterol (mg/dL)	180.2 ± 40.3	178.6 ± 45.1	179.3 ± 43.2	0.694
AST (U/L)	29.6 ± 23.0	27.0 ± 16.8	28.1 ± 19.8	0.022
ALT (U/L)	30.2 ± 20.2	26.8 ± 18.2	28.3 ± 19.1	0.018
γ-GTP (U/L)	49.0 ± 68.6	55.1 ± 105.0	52.4 ± 90.8	0.476
SBP (mmHg)	132.3 ± 17.3	136.0 ± 20.7	134.5 ± 19.4	0.037
DBP (mmHg)	79.1 ± 10.6	79.7 ± 10.5	79.4 ± 10.5	0.558
Maximal baPWV (cm/sec)	1612 ± 363	1698 ± 387	1659 ± 365	< 0.01
Neuropathy (%)	69	79	74	0.015
Neuropathy symptoms (%)	57	69	64	< 0.01
Monofilament test (%)	3	10	7	< 0.01
Tuning fork test (%)	42	49	46	0.111
Ankle Jerk reflex (%)	0.4	0	0.2	0.439
CVD (%)	4	7	6	0.101
Nephropathy (%)	31	39	35	0.018

Data are mean ± SD. Pvalue < 0.05 were considered significant. CAN, cardiovascular autonomic neuropathy; BMI, body mass index; ACE inhibitor, angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin II receptor blocker; CCB, calcium channel blocker; HbA1c, hemoglobin A1c; hsCRP, high sensitive C-reactive protein; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; AST, aspartate transferase; ALT, alanine transferase; γ-GTP, gamma-glutamyl-transpeptidase; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; baPWV, brachial-ankle pulse wave velocity; CVD, cardiovascular diseases.

Table 3. Correlation between maximal baPWV and other variable factors

	Maximal baPWV		Age-adjusted partial correlation	
	<i>r</i> [*]	<i>P</i> value	β [†]	<i>P</i> value
Age	0.538	< 0.01		
DiCAN score	0.212	< 0.01	0.108	0.021
Height	-0.258	< 0.01	0.039	0.411
Weight	-0.268	< 0.01	-0.066	0.163
SBP	0.568	< 0.01	0.580	< 0.01
Microalbuminuria	0.185	< 0.01	0.265	< 0.01
HDL-C	-0.030	0.520	-0.051	0.317
Triglyceride	-0.040	0.395	0.052	0.314
AST	-0.001	0.975	0.047	0.363
ALT	-0.095	0.043	0.018	0.725
Duration of diabetes	0.326	< 0.01	0.198	< 0.01
ARB treatment	0.122	< 0.01	0.079	0.124
CCB treatment	0.196	< 0.01	0.128	0.012
β -blocker treatment	0.061	0.191	0.032	0.534
Neuropathy	0.092	0.047	0.025	0.623

*P*value < 0.05 were considered significant.

*Pearson's and Spearman correlation coefficient; [†]Standard coefficient.

baPWV, brachial-ankle pulse wave velocity; SBP, systolic blood pressure; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; AST, aspartate transferase; ALT, alanine transferase; ARB, angiotensin II receptor blocker; CCB, calcium channel blocker; CVD, cardiovascular diseases.

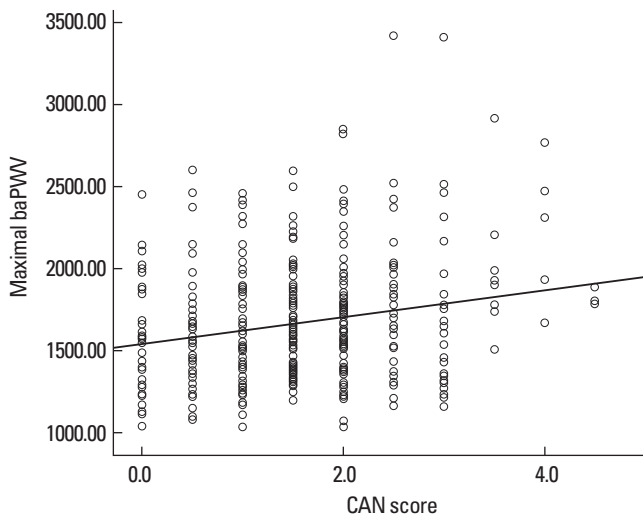


Fig. 1. Relationship between maximal brachial-ankle pulse wave velocity and cardiovascular autonomic neuropathy score. There was significant positive correlation between maximal pulse wave velocity and cardiovascular autonomic neuropathy score ($r = 0.212$, $P < 0.01$).

차단제, 칼슘차단제, 스타틴제, 항혈소판제 치료병력은 두 군에서 유의한 차이는 없었다. 자율신경병증 검사 이상군에서 당뇨병성 신증, 말초신경병증 및 신경병증 증상, 모노필라멘트 검사 이상이 동반된 경우가 많았으며, 심혈관 질환의 과거력은 두 군 간에 유의한 차이

Table 4. Correlation between DiCAN score and other variable factors

	DiCAN score		Age-adjusted partial correlation	
	<i>r</i> [*]	<i>P</i> value	β [†]	<i>P</i> value
Age	0.231	< 0.01		
Height	-0.140	< 0.01	-0.021	0.648
Weight	-0.098	0.034	-0.011	0.812
SBP	0.130	< 0.01	0.087	0.064
Maximal baPWV	0.212	< 0.01	0.108	0.021
Microalbuminuria	0.121	< 0.01	0.142	< 0.01
HDL-C	-0.118	0.012	-0.119	0.020
Triglyceride	0.092	0.052	0.111	0.031
AST	-0.107	0.022	-0.095	0.063
ALT	-0.111	0.018	-0.069	0.181
Duration of diabetes	0.117	0.017	0.057	0.268
ARB treatment	0.122	< 0.01	0.122	0.017
CCB treatment	0.111	0.017	0.085	0.097
β -blocker treatment	0.129	< 0.01	0.144	< 0.01
α -lipoic acid treatment	0.146	< 0.01	0.123	< 0.01
Neuropathy	0.142	< 0.01	0.089	0.084
Neuropathy symptoms	0.094	0.042	0.076	0.102
Monofilament test	0.113	0.014	0.110	0.018
Tuning fork test	0.058	0.214	0.049	0.291
Ankle Jerk reflex	-0.054	0.242	-0.048	0.302

*P*value < 0.05 were considered significant.

*Pearson's and Spearman correlation coefficient; [†]Standard coefficient.

SBP, systolic blood pressure; baPWV, brachial-ankle pulse wave velocity; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; AST, aspartate transferase; ALT, alanine transferase; ARB, angiotensin II receptor blocker; CCB, calcium channel blocker; CVD, cardiovascular diseases.

가 없었다. 최대 상완-발목 맥파속도와 수축기 혈압은 심혈관계 자율신경병증 검사 이상군에서 모두 의미 있게 높았으나, 이완기 혈압은 두 군 간의 차이가 없었다. AST와 미세 알부민뇨는 이상군에서 높은 결과를 보였으나 이외의 생화학적 검사 결과에서 두 군 간의 차이는 없었다(Table 2).

또한 최대 상완-발목 맥파속도와 여러 인자들 간의 특성을 상관 분석으로 알아본 결과 심혈관계 자율신경병증 점수, 나이, 키, 몸무게, 수축기혈압, 미세 알부민뇨, 당뇨병 유병기간, 안지오텐신 차단제 사용, 칼슘차단제 사용, 말초신경병증 동반 등이 의미 있는 양의 상관관계를 보였고, 키, 몸무게, ALT는 음의 상관관계를 보였다. 그 외 고밀도 지단백 콜레스테롤, 중성지방, AST, 베타차단제 사용 등은 유의한 상관관계가 없었다(Table 3). 나이를 보정한 이후에는 심혈관계 자율신경병증 점수, 수축기혈압, 미세 알부민뇨, 당뇨병 유병기간, 칼슘차단제 사용 등이 유의한 연관관계를 보였다(Table 3). 심혈관계 자율신경병증 점수와 여러 인자들 간의 연관성을 상관 분석으로 알아본 결과, 최대 상완-발목 맥파속도($r = 0.212$, $P < 0.01$) (Fig. 1), 나이, 수축기혈압, 미세 알부민뇨, 당뇨병 유병기간, 안지오텐신

Table 5. Correlation between DiCAN score and maximal baPWV after adjusting confounding variables

Confounding variables	Confounding factor adjusted partial correlation	
	r^*	Pvalue
Height	0.184	< 0.01
Weight	0.193	< 0.01
Duration of diabetes	0.195	< 0.01
SBP	0.169	< 0.01
ARB treatment	0.189	< 0.01
CCB treatment	0.195	< 0.01
β -blocker treatment	0.210	< 0.01
α -lipoic acid treatment	0.226	< 0.01
Microalbuminuria	0.202	< 0.01
Neuropathy	0.202	< 0.01

Pvalue < 0.05 were considered significant.

*Pearson's and Spearman correlation coefficient.

baPWV, brachial-ankle pulse wave velocity; SBP, systolic blood pressure; ARB, angiotensin II receptor blocker; CCB, calcium channel blocker.

차단제 사용, 칼슘차단제 사용, 베타차단제 사용, alpha lipoic acid 사용, 말초신경병증 동반 및 신경병증 증상 동반, 모노필라멘트 검사 등이 의미 있는 양의 상관관계를 보였고, 키, 몸무게, 고밀도 지단백 콜레스테롤, AST, ALT는 음의 상관관계를 보였다(Table 4). 그 외 중성지방 등은 유의한 상관관계를 보이지 않았다. 나이를 보정한 후에는 최대 상완-발목 맥파속도, 미세 알부민뇨, 고밀도 지단백 콜레스테롤, 중성지방, 안지오텐신 차단제 사용, 베타차단제 사용, alpha lipoic acid 사용, 모노필라멘트 검사 등이 유의한 연관관계를 보였다(Table 4).

키, 몸무게, 당뇨병 유병기간, 수축기 혈압, 안지오텐신 차단제 사용, 칼슘차단제 사용, 베타차단제 사용, alpha lipoic acid 사용, 미세 알부민뇨, 말초신경병증 등의 요인을 혼란변수로 통제하여 심혈관계 자율신경병증 점수와 최대 상완-발목 맥파속도의 관계를 편상관 분석한 결과 의미 있는 상관관계를 보였다(Table 5). 또한 상관분석에서 통계적으로 의미가 있었던 인자들로 심혈관계 자율신경병증 점수와 최대 상완-발목 맥파속도를 다중 회귀분석을 시행한 결과 나이와 수축기혈압을 동시에 통제한 경우(Model 5)를 제외하고는 유의한 연관관계를 보였다(Table 6).

고 찰

본 연구에서는 심혈관계 자율신경병증이 합병된 제2형 당뇨병환자에서 상완-발목 맥파속도와 심혈관계 자율신경병증과의 상관관계를 알아보기 위해 상완-발목 맥파속도와 심혈관계 자율신경병증 점수를 동시에 측정된 465명의 환자를 대상으로 비교 연구한 결과 심혈관계 자율신경병증과 최대 상완-발목 맥파속도 사이에 유의한

Table 6. Multiple regression analysis of the relationship between DiCAN score and maximal baPWV after adjusting variables

	β^*	Pvalue
Model 1		
Age, height, weight, sex	0.119	0.029
Model 2		
SBP, ACE treatment, ARB treatment, CCB treatment, β -blocker treatment	0.186	0.001
Model 3		
Age, height, weight, neuropathy, α -lipoic acid treatment	0.143	0.018
Model 4		
SBP, height, weight, triglyceride, ALT, HDL	0.183	0.003
Model 5		
Age, SBP	0.090	0.167

Pvalue < 0.05 were considered significant.

*Standard coefficient.

baPWV, brachial-ankle pulse wave velocity; SBP, systolic blood pressure; ACE, inhibitor; angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin II receptor blocker; CCB, calcium channel blocker; ALT, alanine transferase; HDL, high density lipoprotein.

양의 상관관계가 있음을 알 수 있었다.

동맥 강직도는 맥압, 경동맥 내중막 두께, 동맥 맥파속도 등을 측정하여 평가할 수 있고, 그중 측정이 용이하고 비침습적이고 재연성이 뛰어난 장점이 있는 동맥 맥파속도는 혈액의 맥파가 인체 동맥계의 서로 다른 두 지점을 통과할 때 두 지점의 거리를 맥파가 통과하는 데 걸리는 시간으로 나눈 값이다[12]. 상완-발목 맥파속도는 대동맥 동맥 맥파속도와 달리 대동맥 및 말초동맥의 상태를 모두 반영하고 혈관운동 반사에 영향을 받기 때문에 대동맥 동맥 맥파속도에 비해 미세 혈관병증의 상태 및 당뇨병의 합병증과 더 큰 연관성이 있다고 보고된다[8]. 동맥 맥파속도에 영향을 미치는 인자에 대해서 여러 연구가 진행되어 왔다. 상완-발목 맥파속도에 가장 강력한 영향을 미치는 인자로 나이, 수축기 혈압, 성별이 알려져 있고[13], Aso 등[6]은 상완-발목 맥파속도는 나이, 수축기 혈압뿐만 아니라 당뇨병 유병기간도 강력한 양의 연관성을 가지고, 알부민뇨증, 말초 신경병증, 자율 신경병증, 망막병증과 관련이 있음을 보고하였다. Lee 등[14]은 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 연구에서 상완-발목 맥파속도가 수축기 혈압과 나이에 가장 영향을 받는다고 보고하였으며, Yun 등[15]은 제2형 당뇨병 환자에서 1년 간격으로 측정된 상완-발목 맥파속도의 변화에 혈압 변화가 가장 큰 영향을 미친다고 보고하였다. 본 연구에서는 상완-발목 맥파속도는 심혈관계 자율신경병증 점수, 나이, 키, 몸무게, 수축기혈압, 미세 알부민뇨, 당뇨병 유병기간, 안지오텐신 차단제 사용, 칼슘차단제 사용, 말초신경병증 동반 등이 유의한 연관관계를 보였다. 나이를 보정한 이후에는 심혈관계 자율신경병증 점수, 수축기혈압, 미세 알부민뇨, 당뇨병 유병기간, 칼슘차단제 사용 등이 유의한 연관관계를 보였다.

당뇨병으로 인한 합병증 중에서 당뇨병성 신경병증은 다양한 증상을 보이며 여러 형태로 신경계를 침범하는 대표적인 만성 합병증이다. 당뇨병성 신경병증 중 심각한 합병증 하나가 심혈관계 자율신경병증이며, 안정 시 빈맥, 기립성 저혈압, 실신, 운동 불응성(exercise intolerance), 수술 중 불안정성(perioperative instability), 무증상 허혈, 심근경색, 좌심실 수축, 이완기 부전, 신장질환의 위험성 증가, 만성신부전, 뇌졸중, 급사[16] 등의 다양한 임상양상을 통해 환자의 삶의 질을 저하시키게 된다. 심장과 혈관에 공급되는 자율신경에 손상을 주어 맥박조절과 혈관 역동성(vascular dynamics)에 이상을 초래하여, 무증상 허혈, 심근경색 등[17]과 연관되어 사망률을 증가시키는 것으로 알려져 있으며, 가장 치명적인 결과는 심장 교감신경계 이상으로 인한 Q-T 간격 연장과 이로 인한 돌발성 부정맥 및 돌연사로[18-20], 다른 합병증이 동반되지 않은 제1형 당뇨병 환자에서 자율신경 기능이 정상인 경우와 비정상인 경우 8년 생존율이 각각 97%와 77%로 크게 차이가 있다는 보고도 있다[20]. 대규모의 메타분석에서도 급사와 사망률이 심혈관계 자율신경병증의 존재 시 정상에 비해 3배 이상 증가함을 보여주었다[7]. 그러나 심혈관계 자율신경병증을 가진 대부분의 환자는 대부분 무증상으로 수십 년간을 지내게 되고 증상이 있는 기립성 저혈압환자는 1% 이하로 알려져 있다[21]. 이러한 점이 환자들의 질병에 대한 이해도를 낮게 하여 심각한 합병증에도 불구하고 조기 진단이 늦어지는 원인으로 생각된다.

심혈관계 자율신경병증과 임상적 특성 간의 관계에 대한 연구는 그 결과가 다양하게 보고되고 있으며, 나이, 당뇨병 유병기간, 부적절한 혈당 조절 등이 연관성이 높다는 결과가 있었다[22]. 본 연구에서는 최대 상완-발목 맥파속도, 나이, 수축기혈압, 미세 알부민뇨, 당뇨병 유병기간, 안지오텐신 차단제 사용, 칼슘차단제 사용, 베타차단제 사용, alpha lipoic acid 사용, 말초신경병증 동반, 신경병증 증상 동반 및 모노필라멘트 검사 등이 심혈관계 자율신경병증 점수와 유의한 상관관계를 보였고, 나이를 보정한 후에는 최대 상완-발목 맥파속도, 미세 알부민뇨, 고밀도 지단백 콜레스테롤, 중성지방, 안지오텐신 차단제 사용, 베타차단제 사용, alpha lipoic acid 사용, 모노필라멘트 검사 등이 유의한 상관관계를 보였다.

항 고혈압약제가 당뇨병성 신경병증에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. Quinapril을 12개월 사용한 군[23] 및 losartan 100 mg을 12개월간 사용한 군[24]에서 심혈관계 자율신경병증이 호전되었으며, 제2형 당뇨병환자에서 칼슘차단제가 교감신경 활성을 감소시켰다는 보고도 있었다[25]. 고혈압환자에서 베타차단제 사용 시 단기 심박수 변이를 증가시키고 부교감신경계의 항진을 유도한다고 알려져 있으며[26], 베타차단제를 복용한 고령의 당뇨병환자에서 1년 사망률이 감소되었다는 보고도 있었다[27]. 본 연구에서도 항고혈압제 사용이 많은 것으로 나타났고, 심혈관계 자율신경병증 검사 시행군에서 이들 약제가 많이 사용되고 있음을 알 수 있었다. 고혈압 약제들

을 혼란변수를 통제할 후에도 심혈관계 자율신경병증 점수와 최대 상완-발목 맥파속도는 유의한 상관관계가 있음을 보여주었다.

심혈관계 자율신경병증이 당뇨병환자에서 사망의 주요원인과 관련된 관상동맥 죽상경화증 같은 대혈관 합병증과 어떻게 연관되어 있는지를 설명하는 몇 가지 연구가 있었다. 한 연구에서는 자율신경 기능부전이 관상동맥질환의 중요한 위험인자 중 하나인 고혈압의 발병을 촉진한다고 하였다[16]. 두 개의 다른 연구는 심혈관계 자율신경병증이 동맥의 팽창성의 감소[17] 및 혈관기능부전[22]과 연관 있음을 보여주었다. 더욱이 낮아진 심박수변이성은 당뇨병환자에서 관상동맥질환의 발전과 연관이 있고, 이것은 심장 자율신경의 부적절한 통제가 관상동맥 질환의 위험을 증가시킨다는 것을 보여준다[28]. 당뇨병성 신경병증과 죽상동맥경화증이 항산화 스트레스(oxidative stress)와 연관이 되어 있다는 보고도 이를 뒷받침해준다[29-31]. 본 연구에서도 심혈관계 자율신경병증과 최대 상완-발목 맥파속도는 유의한 연관성을 나타내었으며 이는 심혈관계 자율신경병증과 동맥경화증과의 연관성을 보인다고 생각해 볼 수 있었다.

본 연구의 제한점으로는 정상 대조군과의 비교가 없이 제2형 당뇨병 환자만을 대상으로 연구가 이루어져서 정상군과의 직접적인 비교가 어려웠다는 점과 비교적 당뇨 유병기간이 긴 환자군을 대상으로 하여 자율신경병증이 보다 진행된 상태에서 상완-발목 맥파속도가 측정되었을 가능성이 높다는 점으로 추후 정상군과의 비교 및 조기에 당뇨병이 진단된 환자군을 대상으로 연구가 필요할 것으로 사료된다.

결론적으로 제2형 당뇨병환자에서 최대 상완-발목 맥파속도는 심혈관계 자율신경병증과 연관성이 있었으며, 나이를 보정한 이후에도 심혈관계 자율신경병증을 독립적인 예측인자로 나타났다.

요 약

배경: 당뇨병환자에서 동맥경화증은 관상동맥 질환이나 뇌졸중, 기타 말초혈관 질환을 초래하여 이환율과 사망률의 주요 원인이 되고 있다. 또한 심혈관계 자율신경병증은 당뇨병환자뿐만 아니라 심장 질환 환자에서도 심혈관 질환의 위험성을 나타내는 표지자이다. 동맥 맥파속도는 동맥의 팽창성 및 강직도와 잘 연관되어 있고 성인에서 동맥경화증의 상태를 평가하는 데 유용한 방법이다. 이에 본 연구에서는 제2형 당뇨병 환자들을 대상으로 보다 간편하게 동맥 강직도를 측정할 수 있는 지표인 상완-발목 맥파속도(brachial-ankle PWV)와 심혈관계 자율신경병증과의 관련성을 규명하고자 하였다.

방법: 심혈관계 자율신경병증 및 상완-발목 맥파속도를 동시에 검사한 20세 이상의 제2형 당뇨병 환자 465명을 대상으로 하였으며 병력 및 신체 계측치, 혈액검사 등을 후향적으로 조사하였다. 심혈관계 자율신경병증은 DiCAN (Medicore, Seoul, Korea)을 이용하여 반복적인 심호흡 호기와 흡기 시, 체위 변화 시, 발살바 수기 시 심박

동수의 변화와 기립 시와 악력 주입 시 혈압변화를 측정하였다. 각 다섯 가지 항목에 대한 정상은 0점, 경계성 이상은 0.5점, 이상은 1점으로 계산하였고 1.5점 이상을 심혈관계 자율신경병증으로 정의하였다. 상완-발목 맥파속도는 VP-1000 (Colin, Japan)을 이용하여 측정하였다. 통계 처리는 윈도우용 SPSS 14.0을 이용하였다.

결과: 심혈관계 자율신경병증 점수와 여러 인자들 간의 연관성을 상관 분석으로 알아본 결과, 최대 상완-발목 맥파속도($r = 0.212$, $P < 0.01$), 나이($r = 0.232$, $P < 0.01$), 수축기혈압, 미세 알부민뇨, 당뇨병 유병기간, 안지오텐신 차단제 사용, 칼슘차단제 사용, 베타차단제 사용, alpha lipoic acid 사용, 말초신경병증 동반 및 신경병증 증상 동반, 모노필라멘트 검사 등이 의미 있는 양의 상관관계를 보였고, 키, 몸무게, 고밀도 지단백 콜레스테롤, AST, ALT는 음의 상관관계를 보였다. 나이를 보정한 후에도 심혈관계 자율신경병증 점수는 최대 상완-발목 맥파속도($\beta = 0.108$, $P = 0.021$)와 유의한 상관관계를 보였다.

결론: 제2형 당뇨병 환자에서 심혈관계 자율신경병증과 상완-발목 맥파속도는 유의한 상관관계를 보였다.

참고문헌

1. American Heart Association: Heart Disease and Stroke Statistics-2005 update, Dallas, Tex, American Heart Association, 2005
2. Gu K, Cowie CC, Harris MI: Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U.S. population, 1971-1993. *Diabetes Care* 21:1138-1145, 1998
3. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM: NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 52: 1210-1214, 2003
4. O'Neal DN, Dragicevic G, Rowley KG, Ansari MZ, Balazs N, Jenkins A, Best JD: A cross-sectional study of the effects of type 2 diabetes and other cardiovascular risk factors on structure and function of nonstenotic arteries of the lower limb. *Diabetes Care* 26:199-205, 2003
5. Sun K, Daimon M, Watanabe S, Komuro I, Masuda Y: The relation of pulse wave velocity by oscillometric and tonometric methods and clinical application studies. *Jpn J Appl Physiol* 32:81-86, 2002
6. Aso K, Miyata M, Kubo T, Hashiguchi H, Fukudome M, Fukushima E, Koriyama N, Nakazaki M, Minagoe S, Tei C: Brachial-ankle pulse wave velocity is useful for evaluation of complications in type 2 diabetic patients. *Hypertens Res* 26:807-813, 2003
7. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R: The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 26:1895-1901, 2003
8. Wheeler SG, Ahroni JH, Boyko EJ: Prospective study of autonomic neuropathy as a predictor of mortality in patients with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 58:131-138, 2002
9. Silkensen JR, Kasiske BL: Brenner & Rector's the kidney: laboratory assessment of kidney disease. 7th ed. pp1125-1126, Philadelphia, W.B. Saunders Co., 2004
10. Kim EJ, Park CG, Park JS, Suh SY, Choi CU, Kim JW, Kim SH, Lim HE, Rha SW, Seo HS, Oh DJ: Relationship between blood pressure parameters and pulse wave velocity in normotensive and hypertensive subjects: invasive study. *J Hum Hypertens* 21:141-148, 2007
11. Gottsater A, Ryden-Ahlgren A, Szilag B, Hedblad B, Persson J, Berglund G, Wroblewski M, Sundkvist G: Cardiovascular autonomic neuropathy associated with carotid atherosclerosis in Type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 20:495-499, 2003
12. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, Target R, Levy BI: Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension* 26:485-490, 1995
13. Kubo T, Miyata M, Minagoe S, Setoyama S, Maruyama I, Tei C: A simple oscillometric technique for determining new indices of arterial distensibility. *Hypertens Res* 25:351-358, 2002
14. Lee SW, Yun KW, Yu YS, Lim HK, Bae YP, Lee BD, Kim BH, Lee CW: Determinants of the brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV) in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Korean Endocr Soc* 23:253-259, 2008
15. Yun KW, Kim BH, Bae YP, Yi BD, Lee SW, Lim HK, Ryu YS, Lee CW: Determinants of 1-year changes of brachial ankle pulse wave velocity in patients with type 2 diabetes mellitus. *Korean Diabetes J* 32:346-357, 2008
16. Singh JP, Larson MG, Tsuji H, Evans JC, O'Donnell CJ, Levy D: Reduced heart rate variability and new-onset hypertension: insights into pathogenesis of hypertension: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 32:293-297, 1998
17. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, Heller GV, Iskandrian AE, Wittlin SD, Filipchuk N, Ratner RE, Inzucchi SE: Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 301:1547-1555, 2009
18. Unger RH, Foster DW: Diabetes mellitus. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR eds. *Williams Textbook of Endocrinology*, 9th ed. pp1024-1026, Philadelphia W.B. Saunders Co., 1998
19. Weston PJ, Gill GV: Is undetected autonomic dysfunction responsible for sudden death in Type 1 diabetes mellitus? The 'dead in bed' syndrome revisited. *Diabet Med* 16:626-631, 1999
20. Rathmann W, Ziegler D, Jahnke M, Haastert B, Gries FA: Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabet Med* 10:820-824, 1993
21. Tentolouris N, Liatis S, Moyssakis I, Tsapogas P, Psallas M, Diakoumopoulou E, Votava V, Katsilambros N: Aortic distensibility is reduced in subjects with type 2 diabetes and cardiac autonomic neuropathy. *Eur J Clin Invest* 33:1075-1083, 2003
22. Meyer C, Milat F, McGrath BP, Cameron J, Kotsopoulos D, Teede HJ: Vascular dysfunction and autonomic neuropathy in Type 2 diabetes. *Diabet Med* 21:746-751, 2004
23. Athyros VG, Didangelos TP, Karamitsos DT, Papageorgiou AA, Boudoulas H, Kontopoulos AG: Long-term effect of converting enzyme inhibition on circadian sympathetic and parasympathetic modulation in patients with diabetic autonomic neuropathy. *Acta Cardiol* 53:201-209, 1998
24. Didangelos TP, Arsos G, Karamitsos D, Athyros V, Georga S, Karatzas N: Effect of quinapril or losartan or their combination on diabetic autonomic neuropathy and left ventricular function. *Diabetologia* 45(Suppl):84, 2002

25. Rabbia F, Martini G, Sibona MP, Grosso T, Simondi F, Chiandussi L, Veglio F: Assessment of heart rate variability after calcium antagonist and β -blocker therapy in patients with essential hypertension. *Clin Drug Invest* 17:111-118, 1999
26. Lopatin Iu M, Kirakozov DA, Statsenko ME: Heart rate variability in patients with hypertension and type 2 diabetes treated with long acting calcium antagonists. *Kardiologiya* 43:33-36, 2003
27. Chen J, Marciniak TA, Radford MJ, Wang Y, Krumholz HM: Beta-blocker therapy for secondary prevention of myocardial infarction in elderly diabetic patients. Results from the National Cooperative Cardiovascular Project. *J Am Coll Cardiol* 34:1388-1394, 1999
28. Liao D, Carnethon M, Evans GW, Cascio WE, Heiss G: Lower heart rate variability is associated with the development of coronary heart disease in individuals with diabetes: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Diabetes* 51:3524-3531, 2002
29. Pop-Busui R, Sima A, Stevens M: Diabetic neuropathy and oxidative stress. *Diabetes Metab Res Rev* 22:257-273, 2006
30. Madamanchi NR, Runge MS: Mitochondrial dysfunction in atherosclerosis. *Circ Res* 100:460-473, 2007
31. Russell JW, Berent-Spillson A, Vincent AM, Freimann CL, Sullivan KA, Feldman EL: Oxidative injury and neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurobiol Dis* 30:420-429, 2008