

## 제2형 당뇨병환자에서 동맥 강직도와 알부민뇨의 연관성

부산대학교병원 내과학교실, 신라대학교 의생명과학대학 간호학과<sup>1</sup>

이승근 · 김용기 · 김서린 · 안용성 · 권지혜 · 강양호 · 손석만 · 김인주 · 김주성<sup>1</sup>

### The Association between Arterial Stiffness and Albuminuria in Type 2 Diabetes

Seong Geun Lee, Yong Ki Kim, Seo Rin Kim, Yong Sung Ahn, Ji Hae Kwon, Yang Ho Kang, Suk Man Son, In Joo Kim, Ju Sung Kim<sup>1</sup>

Department of Internal Medicine, Pusan National University Hospital; and  
Department of Nursing<sup>1</sup>, College of Medical School Science, Silla University

#### Abstract

**Background:** Brachial ankle pulse wave velocity (BaPWV) and cardio ankle vascular index (CAVI), as indicators of arterial stiffness, are increased in type 2 diabetes. Albuminuria, as a cardiovascular risk factor in type 2 diabetes, can cause endothelial dysfunction and atherosclerosis, and these can increase arterial stiffness. So we investigated the hypothesis that increased albuminuria reflects increased BaPWV and CAVI in type 2 diabetes.

**Methods:** We retrospectively analyzed 106 patients (58 men and 48 women) with type 2 diabetes from March 2005 to September 2006. Urine albumin creatinine ratio (ACR) to evaluate urinary albumin excretion, BaPWV and CAVI were measured in all patients.

**Results:** All patients were divided 3 groups, normal group (ACR < 30 mg/g Cr., n = 31), microalbuminuria group (30 ≤ ACR ≤ 30 mg/g Cr., n = 42), proteinuria group (ACR > 300 mg/g Cr., n = 33). BaPWV and CAVI in microalbuminuria group and proteinuria group are faster than normal group. In bivariate correlation analysis, BaPWV was not associated with ACR, but CAVI was positively correlated to ACR (r = 0.285, P = 0.003). BaPWV was positively correlated to age, diabetes duration, body mass index, systolic blood pressure, diastolic pressure, pulse pressure and negatively correlated to glomerular filtration rate (GFR). CAVI was positively correlated to age, diabetes duration and negatively correlated to GFR. In multiple linear stepwise regression analysis, BaPWV was not associated with ACR, but ACR was independent predictor for CAVI (P = 0.002).

**Conclusion:** In type 2 diabetes, albuminuria was independent predictor for indicators of arterial stiffness, especially CAVI. (J Kor Diabetes Assoc 31:421~428, 2007)

**Key word:** Albuminuria, Blood flow velocity, Diabetes mellitus

## 서 론

제2형 당뇨병환자에서 동맥 강직도 증가는 심혈관질환의 위험 및 예후를 예측하는 인자로 알려져 있다<sup>1)</sup>. 다양한 방법으로 동맥 강직도를 평가할 수 있지만, 그 중 Brachial ankle pulse wave velocity (BaPWV)는 비침습적이고<sup>2)</sup>, 비교적 손쉽게 측정할 수 있으며 재연성이 뛰어난 장점이 있

다<sup>3)</sup>. 일반적으로 BaPWV는 나이와 수축기 혈압에 비례하여 증가하는 특징이 있고 임상적으로 제2형 당뇨병환자에서 증가하며 예후를 예측할 수 있는 인자로 알려져 있다<sup>4)</sup>.

그러나 BaPWV는 측정 당시 환자의 혈압에 영향을 받는 단점이 있다<sup>5)</sup>. 이런 단점을 보완하기 위해 2004년 Yambe 등은 이론적으로 혈압에 영향을 받지 않으면서 동맥 강직도를 측정할 수 있는 Cardio ankle vascular index (CAVI)를

제시하였지만<sup>5)</sup>, 아직 CAVI를 임상적으로 이용한 보고는 많지 않다.

또한 제2형 당뇨병환자에서 알부민뇨의 발현은 혈관 내피 세포의 장애를 일으켜 동맥경화를 가속화시킴으로써 심혈관계 합병증을 일으키며<sup>6)</sup>, 심혈관질환뿐만 아니라 뇌혈관질환, 신장질환의 위험 및 예후를 예측하는 강력한 인자이다<sup>7-10)</sup>. 그 외 제2형 당뇨병에 있어서 알부민뇨는 인슐린저항성, 이상지혈증, 비만, 망막혈관 이상, 좌심실 비대와도 연관성이 있는 것으로 알려져 있다<sup>9)</sup>.

혈관 내피세포의 장애는 동맥경화를 일으키고 이어서 동맥 강직도를 증가시키며, 동맥의 강직도가 증가할 경우 이완기 혈압에 비해 수축기 혈압이 증가하고, 이는 맥압 및 BaPWV의 증가를 야기하는 것으로 알려져 있다<sup>11)</sup>. 따라서 제2형 당뇨병환자에서 소변의 알부민 배설이 증가할 경우 혈관 내피세포의 장애가 발생하여 BaPWV나 CAVI와 같은 동맥의 강직도를 나타내는 지표가 증가한다고 가정할 수 있지만 이들의 연관성에 대한 보고는 드문 실정이다. 따라서 이번 연구에서는 제2형 당뇨병환자를 대상으로 하여 알부민뇨의 증가가 BaPWV 및 CAVI의 증가를 유발하는지 조사하였다.

## 대상 및 방법

2005년 3월부터 2006년 9월까지 부산대학교병원 내과에 입원한 환자 중 미국당뇨병학회 기준<sup>12)</sup>에 의해 새로이 제2형 당뇨병으로 진단되었거나, 이전에 제2형 당뇨병을 진단 받고 치료 중인 환자를 대상으로 하였다. 나이가 18세 이하이거나 제1형 당뇨병환자, 당뇨병의 급성 합병증으로 입원한 환자, 당뇨병성 신증에 따른 신부전으로 신대체 요법을 받고 있는 환자, 전신 혈관 상태에 영향을 미칠 수 있는 사구체 신염이나 혈관염이 동반된 환자, 좌우측 발목상완지수가 0.9 이하인 환자, 기타 간질환이나 폐질환이 동반된 환자는 제외하였고, 최종적으로 106명의 제2형 당뇨병환자가 연구에 포함되었다.

저자들은 106명의 제2형 당뇨병환자를 대상으로 후향적으로 성별, 나이, 키, 몸무게, 체질량지수, 당뇨병 유병기간, 흡연력, 심혈관질환의 병력을 조사하였다. 또한 당뇨병성 신경병증 및 안저검사를 통한 당뇨병성 망막병증의 유무도 조사하였다.

Sphygmomanometer (VaSera VS-1000, Fukuda Denshi<sup>®</sup>, Tokyo, Japan)를 이용하여 대상 환자의 좌우측 발목상완지수, 좌우측 BaPWV, CAVI, 수축기 및 이완기 혈압을 측정하였으며, 맥압은 수축기 혈압과 이완기 혈압의 차이로 정의하였다. 1명의 측정자가 106명 전체 대상 환자를 모두 측정하였으며, 측정 방법은 환자를 15분간 앙와위에서 안정 후 oscillometric sensor를 가진 측정대를 양측 상완과 발목

에 감고 측정하였다. 대상 환자의 우측 ABI와 좌측 ABI는 통계적으로 유의한 차이가 없어서( $1.06 \pm 0.15$  vs.  $1.06 \pm 0.14$ ,  $P = 0.88$ ), 우측 발목상완지수를 환자의 발목상완지수로 이용하였다. 역시 대상 환자의 우측 BaPWV와 좌측 BaPWV도 유의한 차이가 없어서( $16.04 \pm 3.58$  vs.  $15.83 \pm 3.90$ ,  $P = 0.67$ ) 우측 BaPWV를 환자의 BaPWV로 이용하였다. CAVI는 다음과 같은 식으로 표시되며 혈압에 영향을 받지 않는 동맥의 강직도를 나타내는 지표이다<sup>13)</sup>.

$$CAVI = a\{(2\rho/\Delta P) \times \ln(Ps/Pd)PWV^2\} + b$$

Ps: 수축기 혈압

Pd: 이완기 혈압

$\Delta P = Ps - Pd$

PWV: cardio ankle pulse wave velocity

$\rho$ : 혈액 점도

a, b: 상수

대상 환자의 공복 시 정맥혈 채취를 통하여 포도당 농도, 인슐린농도, 당화혈색소, 총 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도 지단백, 저밀도 지단백, 크레아티닌을 측정하였다. 포도당 농도, 총콜레스테롤, 중성지방, 고밀도 지단백, 저밀도 지단백은 효소법을 이용하여 Hitachi 7600-110 autoanalyzer를 이용하여 측정하였다. 인슐린농도는 방사면역측정법을 이용하여 측정하였고, 당화 혈색소는 HPLC법(HLL-723 G7, Tosch<sup>®</sup>, Tokyo, Japan)을 이용하여 측정하였다. 대상 환자의 아침 첫 소변을 이용하여 소변의 알부민 크레아티닌 비(Albumin creatinine ratio, ACR)를 측정하였다. 소변의 알부민은 nephelometry 방법을 이용하였고, 크레아티닌은 modified Zeff method (Hitachi 7600-011 autoanalyzer)를 이용하여 측정하였다. 측정된 ACR을 이용하여 대상 환자를 미국당뇨병학회의 진단 권장에 따라 ACR이 30 mg/g Cr. 미만인 경우 정상노균으로, 30~300 mg/g Cr.인 경우 미세 알부민노균으로, 300 mg/g Cr.을 초과하는 경우 단백노균으로 분류하였다<sup>14)</sup>.

대상 환자들의 인슐린저항성의 정도를 평가하기 위해 저자들은 공복 시 정맥혈의 포도당 농도와 인슐린농도를 이용하여 다음의 식으로 Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance (HOMAIR)을 구하였다<sup>15)</sup>.

$$HOMA_{IR} = [Fasting \text{ Glucose}(mg/dL) \times Fasting \text{ Insulin}(uIU/mL)] / 405$$

사구체 여과율은 나이, 성별, 체중, 혈장 크레아티닌을 이용하여 Cockcroft와 Gault의 공식을 통해 계산하였다<sup>16)</sup>.

기술 통계는 평균  $\pm$  표준편차로 나타내었고, 정상노균,

**Table 1.** Patients characteristics

Sex	58 M, 48 F
Age (yr)	57.5 ± 13.3
Duration of diabetes (yr)	10.9 ± 8.0
Smoking (pack-yr)	11.0 ± 17.1
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.7 ± 3.9
SBP (mmHg)	130.2 ± 23.9
DBP (mmHg)	81.7 ± 13.1
PP (mmHg)	48.5 ± 14.3
ACR (mg/g Cr.)	588.8 ± 1,479.7
HbA <sub>1c</sub> (%)	9.5 ± 2.9
GFR (mL/min per 1.73m <sup>2</sup> )	77.8 ± 35.9
Total cholesterol (mg/dL)	185.3 ± 59.7
Triglyceride (mg/dL)	159.2 ± 109.1
HDL cholesterol (mg/dL)	44.8 ± 15.0
LDL cholesterol (mg/dL)	124.0 ± 50.3
FPG (mg/dL)	200.4 ± 91.0
Fasting Insulin (uIU/mL)	9.96 ± 11.01
HOMA <sub>IR</sub>	5.05 ± 6.12
ABI	1.06 ± 0.15
BaPWV (m/s)	16.04 ± 3.58
CAVI	7.02 ± 1.98

BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; PP, pulse pressure; ACR, albumin creatinine ratio; HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; FPG, fasting plasma glucose; HOMA<sub>IR</sub>, homeostatic model assessment insulin resistance; ABI, ankle brachial index; BaPWV, brachial ankle pulse wave velocity; CAVI, cardio ankle vascular index.

미세알부민뇨군, 단백뇨군의 세 군 사이의 평균을 비교하기 위하여 ANOVA 분석을 이용하였으며 사후분석은 Scheffe를 사용하였다. 두 개의 변수 사이의 상관관계 분석을 위한 단순 상관분석은 Pearson's correlation 및 부분 상관분석을 사용하였고 BaPWV 및 CAVI를 예측하는 인자를 분석하기 위한 다변량 분석은 다발 단계적 회귀분석을 이용하였다. *P* 값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의하다고 보았고 모든 통계 처리는 SPSS 12.0 for windows (Statistical package for the social science, SPSS Inc., Chicago, IL)를 이용하였다.

## 결 과

대상 환자의 나이는 평균 57.5세였으며 남녀 비는 1.21:1로 남자가 더 많았다(Table 1). 6명(5.7%)의 환자에서 심혈관질환의 병력이 있었으며 그 중 1명은 급성심근경색의 병력이 있었다. 45명(42.5%)의 환자에서 당뇨병성 망막병증이 동반되었고(비증식성 망막병증 21명, 증식성 망막병증 24명), 37명(35.0%)의 환자는 당뇨병성 신장병증이 동반되었다. 혈당 조절을 위해 인슐린만 사용한 환자는 41명(38.7%)이었고, 경구 혈당강하제만 사용한 환자는 27명(25.5%), 인슐린과 경구 혈당강하제를 병용하는 환자는 39명(36.8%)이었다. 하나 이상의 고혈압 약제를 사용하고 있는 환자는 70명(65.4%)이었으며 66명(61.7%)의 환자가 안지오텐신 전환 효소억제제나 안지오텐신 II 수용체억제제를 사용하고 있었

**Table 2.** Clinical characteristics divided into normal, microalbuminuria, and overt proteinuria group

	Normal (n = 31)	Microalbuminuria (n = 42)	Overt proteinuria (n = 33)
Age (yr)	54.1 ± 13.7	60.1 ± 13.1	57.5 ± 12.8
Duration of diabetes (yr)	8.5 ± 5.7	11.2 ± 8.9	12.6 ± 8.1
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.4 ± 4.7	22.8 ± 2.4	25.0 ± 4.9
SBP (mmHg)	122.0 ± 13.6	128.7 ± 24.2	139.9 ± 27.9*
DBP (mmHg)	79.6 ± 8.6	80.7 ± 14.8	85.0 ± 14.2
PP (mmHg)	42.4 ± 9.0	48.0 ± 13.7	55.0 ± 16.7*
HbA <sub>1c</sub> (%)	8.7 ± 2.6	10.1 ± 3.0	9.5 ± 3.0
GFR (mL/min per 1.73m <sup>2</sup> )	89.0 ± 29.1	78.2 ± 34.3	66.7 ± 40.94†
Total cholesterol (mg/dL)	167.5 ± 41.7	173.6 ± 53.0	216.8 ± 70.4
Triglyceride (mg/dL)	115.3 ± 53.1	178.2 ± 134.4‡	176.4 ± 103.2
HDL cholesterol (mg/dL)	46.5 ± 18.4	44.1 ± 15.8	44.1 ± 10.0
LDL cholesterol (mg/dL)	110.2 ± 39.4	112.5 ± 46.3	151.7 ± 54.4§
FPG (mg/dL)	190.4 ± 97.7	205.1 ± 86.2	203.9 ± 92.6
HOMA <sub>IR</sub>	4.28 ± 3.95	5.92 ± 8.34	4.69 ± 4.18
ABI	1.07 ± 0.15	1.06 ± 0.16	1.05 ± 0.16
BaPWV (m/s)	13.97 ± 2.96	16.3 ± 3.33‡	17.63 ± 3.57*
CAVI	5.76 ± 1.32	7.15 ± 1.49	8.04 ± 2.41*

\* significantly higher than normal group, but not microalbuminuria group, *P* < 0.01; † significantly lower than normal group, but not microalbuminuria group, *P* < 0.05; ‡ significantly higher than normal group, *P* < 0.05; § significantly higher than normal group and microalbuminuria group, *P* < 0.01; || significantly higher than normal group, *P* < 0.01.

**Table 3.** Univariate correlation of BaPWV and CAVI with other variables in 106 diabetes patients

	Variables	Coefficient of Correlation (r value)	P-value
BaPWV	Age (yr)	0.437	< 0.001
	Duration of diabetes (yr)	0.463	< 0.001
	BMI (m/kg <sup>2</sup> )	0.200	0.04
	SBP (mmHg)	0.463	0.001
	DBP (mmHg)	0.291	0.003
	PP (mmHg)	0.505	< 0.001
	GFR (mL/min per 1.73 m <sup>2</sup> )	-0.320	0.012
	ACR (mg/g Cr.)	0.181 (0.091*)	0.063 (0.357*)
CAVI	Age (yr)	0.386	< 0.001
	Duration of diabetes (yr)	0.304	0.002
	ACR (mg/g Cr.)	0.285 (0.234*)	0.003 (0.016*)
	GFR (mL/min per 1.73 m <sup>2</sup> )	-0.315	0.001

\* Adjusted for the use of antihypertensive drug.

**Table 4.** Predictors of BaPWV and CAVI in a multiple linear stepwise regression model in 106 diabetes patients

	Variables	Unstandardized Coefficient $\beta$	P-value
BaPWV	Age (yr)	0.062	0.004
	PP (mmHg)	0.112	< 0.001
	Duration of diabetes (yr)	0.154	< 0.001
CAVI	Age (yr)	0.056	< 0.001
	ACR (mg/g Cr.)	0.000	0.002

고 2개 이상의 고혈압 약제를 병용 투여하고 있는 환자는 17명(16.0%)였다. 또한 44명(41.5%)의 환자가 HMG-CoA 전환효소억제제를 사용하고 있었다.

대상 환자를 정상노균과 미세알부민노균, 단백노균으로 나누어 비교한 결과 나이, 당뇨병 유병기간, 체질량지수, 이완기 혈압, 당화 혈색소, 총 콜레스테롤, 고밀도 지단백, 공복 혈당, HOMA<sub>IR</sub>, ABI는 세 군 사이에서 유의한 차이가 없었으나 수축기 혈압, 맥압, 사구체 여과율, 중성지방, 저밀도 지단백, BaPWV, CAVI는 세 군 사이에서 유의한 차이가 있었다(Table 2). 특히, BaPWV와 CAVI는 미세알부민노균과 단백노균에서 정상노균보다 통계적으로 유의하게 빨랐으나 미세알부민노균과 단백노균 사이에는 유의한 차이는 존재하지 않았다.

단순 상관분석에서 BaPWV는 나이, 당뇨병 유병기간, 체질량 지수, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 맥압과 양의 상관관계가 있었으며 사구체 여과율과는 음의 상관관계가 있었고, CAVI는 나이, 당뇨병 유병기간, ACR과 양의 상관관계가 있었으며 사구체 여과율과는 음의 상관관계가 있었다(Table 3). BaPWV와 ACR은 서로 유의한 상관관계가 없었으나( $r = 0.181$ ,  $P = 0.063$ ), CAVI와 ACR은 통계적으로 유의한 양의 상관관계가 존재하였다( $r = 0.285$ ,  $P = 0.003$ ). ACR과 BaPWV, CAVI의 상관관계에서 고혈압 약제 사용 유무가

혼란변수로 작용할 수 있기 때문에 이를 보정하여 실시한 부분 상관분석의 결과, 역시 BaPWV는 ACR과 유의한 상관관계가 없었으나( $r = 0.091$ ,  $P = 0.357$ ), CAVI는 ACR과 유의한 상관관계가 있었다( $r = 0.234$ ,  $P = 0.016$ ).

BaPWV 및 CAVI에 영향을 준다고 판단한 나이, 당뇨병 유병기간, 수축기 혈압, 맥압, 사구체 여과율, ACR의 6개 인자를 모델로 하여 다발 단계적 회귀분석을 이용하여 다변량 분석을 시행하였을 때, BaPWV는 ACR과 유의한 연관성이 없었으나 ACR은 CAVI를 예측하는 인자로 나타났다(Table 4). 나이는 BaPWV와 CAVI 모두에서 상관관계가 있었으며 맥압과 당뇨병 유병기간은 BaPWV를 예측하는 인자였지만 CAVI와는 연관성이 없었다.

## 고 찰

제2형 당뇨병환자에서 동맥 강직도 증가는 심혈관질환의 발생의 예후를 예측하는 인자이며, 알부민뇨 역시 심혈관질환에 따른 예후를 예측하는 독립적인 인자로 알려져 있다<sup>17,18</sup>. 본 연구에 의하면 제2형 당뇨병환자에서 알부민뇨의 증가는 BaPWV와는 유의한 상관관계가 없었으나, 이론적으로 혈압에 영향을 받지 않는 동맥의 강직도를 나타내는 지표인

CAVI를 증가시키는 독립적인 인자로 나타났다.

이번 연구에서 동맥 강직도를 평가하기 위해 oscillometry를 이용한 Sphygmomanometer를 이용하여 BaPWV와 CAVI를 측정하였다. 동맥 강직도는 나이와 혈압에 따라 증가하며 당뇨병, 신부전, 동맥경화가 있는 경우에도 증가한다<sup>19)</sup>. 동맥 강직도는 맥압<sup>11)</sup>, 경동맥 내중막 두께<sup>20)</sup>, PWV<sup>2)</sup> 등을 측정하여 평가할 수 있지만, 그 중 측정이 용이하고 비침습적이며 재연성이 뛰어난 장점이 있는 PWV는 혈액의 맥파가 인체 동맥계의 서로 다른 두 지점을 통과할 때 두 지점의 거리를 맥파가 통과하는데 걸리는 시간으로 나눈 값이며, 나이와 수축기 혈압에 비례한다<sup>21)</sup>. 하지만 인체의 동맥계는 대동맥과 같이 주로 elastin으로 구성된 직경이 큰 동맥과, 대퇴동맥이나 상완동맥과 같이 주로 평활근으로 구성된 직경이 작은 동맥으로 구성되어 있으며<sup>4)</sup>, 따라서 PWV도 인체 동맥계의 각 부분에 따라 측정할 수 있다. 임상적으로 PWV는 대동맥 PWV (carotid-femoral PWV)와 BaPWV가 많이 사용되고 있다. BaPWV는 대동맥 PWV와 달리 대동맥 및 말초동맥의 상태를 모두 반영하고 혈관운동 반사에 영향을 받기 때문에, 대동맥 PWV에 비해 미세 혈관병증의 상태 및 당뇨병의 합병증과 더 큰 연관성이 있다<sup>4)</sup>. 하지만 BaPWV는 수축기 혈압에 영향을 받으므로 측정 당시 환자의 혈압에 따라 측정값이 달라지는 단점이 있다. 또한 동맥의 강직도를 나타내는 다른 지표인 CAVI는 BaPWV와 마찬가지로 대동맥 및 말초 동맥의 상태를 모두 반영하며 역시 당뇨병환자에서 증가하지만<sup>13)</sup>, 이론적으로는 혈압에 영향을 받지 않는 장점이 있다. 이는 이번 연구의 단순 상관분석에서 BaPWV는 수축기 및 이완기 혈압과 유의한 양의 상관관계가 있었으나 CAVI는 수축기 및 이완기 혈압과 유의한 상관관계가 없었다는 점을 뒷받침한다. 하지만 Shirai 등<sup>13)</sup>의 보고에 의하면, 390명의 환자를 대상으로 CAVI 및 BaPWV를 측정하여 단순 상관분석을 실시한 결과, 이번 연구와 달리 CAVI는 BaPWV보다 약하기는 하지만 수축기 및 이완기 혈압과 양의 상관관계가 있었는데, 이점에 대하여 BaPWV는 측정 당시의 혈압에 영향을 받으며 CAVI는 측정 당시의 혈압보다는 장기간의 고혈압 상태에 영향을 받기 때문이라고 설명하고 있다. 따라서 CAVI가 완전히 혈압의 영향을 배제할 수 있는지는 다소 의문점이 있으나 기존의 BaPWV보다 혈압의 영향을 덜 받는 동맥 강직도를 나타내는 지표라고 할 수 있다.

또한 이번 연구 결과에 의하면 다변량 분석에서 CAVI는 나이와 강한 상관관계가 있었다(Table 4). Wakabayashi 등<sup>22)</sup>은 105명의 제2형 당뇨병환자를 대상으로 CAVI를 측정한 결과 역시 나이와 CAVI는 강한 연관성이 있다고 보고하였다. 본 연구에서 나이는 BaPWV와도 강한 상관관계가 있었는데, 이런 점은 동맥 강직도는 나이에 큰 영향을 받는 것으로 해석할 수 있으며 이는 이전의 여러 문헌 보고와 일치하

였다<sup>23-25)</sup>.

제2형 당뇨병환자에서 알부민뇨의 발현은 혈관 내피세포의 장애를 일으키고, 동맥경화에 의한 심혈관질환의 발생을 증가시키며, 당뇨병성 신증을 예측하는 인자로서<sup>26)</sup>, 전통적으로 24시간 알부민 노배설량을 이용하여 측정하였으나 수집의 부정확성 및 번거로움으로 인해 최근에는 일회뇨를 이용한 ACR이 표준검사로 널리 인정받고 있다<sup>27)</sup>. 저자들도 ACR을 이용하여 알부민뇨의 정도를 측정하였으며, 본 연구에서 ACR은 동맥 강직도를 나타내는 지표인 CAVI를 예측하는 인자로 작용하였지만 BaPWV와는 유의한 상관관계가 없었다. Smith 등<sup>28)</sup>은 134명의 제2형 당뇨병환자를 대상으로 ACR과 대동맥 PWV를 측정하였고 다변량 분석에서 ACR은 대동맥 PWV와 상관관계가 있었으나(Unstandardized coefficient  $\beta = 0.059$ ,  $P$  value = 0.025) 나이와 혈압이 대동맥 PWV와 보다 더 강한 상관관계를 가지고 있었으며, ACR의 증가가 혈압의 상승을 매개로 하여 대동맥 PWV의 증가를 가져올 것이라고 제시하고 있다. 물론 이 보고는 본 연구와는 달리 BaPWV 대신 대동맥 PWV를 측정한 차이점이 있긴 하지만 대동맥 PWV도 동맥 강직도를 나타내는 지표이며, Asmar 등<sup>8)</sup>의 보고에 의하면 대동맥 PWV는 BaPWV와 유의한 양의 상관관계에 있었다( $r = 0.87$ ,  $P = 0.01$ ). 또한 Kohara 등<sup>29)</sup>이 136명의 건강한 사람을 대상으로 하여 ACR과 각 부위별 PWV의 평균값의 상관관계를 분석한 결과, 비록 ACR이 PWV의 평균값과 유의한 상관관계가 있었으나 나이와 수축기 혈압보다 상관관계의 정도가 미약했으며, 이 보고 역시 알부민뇨와 PWV의 관계를 연결하는 기전으로 고혈압을 제시하고 있다. 하지만 이번 연구의 결과에 의하면 ACR은 혈압의 영향을 받는 BaPWV와는 유의한 상관관계가 없었으며, 오히려 이론적으로 혈압의 영향을 받지 않는 CAVI를 예측하는 인자로 나타났다. 이는 제2형 당뇨병환자에서 알부민뇨의 증가는 혈압을 매개하는 점뿐만 아니라 직접 동맥의 강직도를 증가시킬 수도 있다는 가능성을 시사하지만, 확실한 결론을 위해서는 더 많은 CAVI에 대한 임상적 연구가 필요할 것으로 보인다. 이전 보고와는 달리 이번 연구에서 ACR과 BaPWV가 단순 상관분석에서 유의한 상관관계가 없었는데, 이 점에 대해 저자들은 고혈압 약제 사용 유무가 교란변수로 작용할 수 있다고 판단하여 이를 보정하였으나 역시 ACR과 BaPWV는 유의한 상관관계가 없었다(Table 3).

제2형 당뇨병환자에서 미세알부민뇨가 있는 경우 사구체 여과율의 감소는 비교적 느리게 진행하지만, 단백뇨가 있는 경우 사구체 여과율의 감소 속도가 다소 빠르게 진행하는 것으로 보고되고 있으며<sup>30,31)</sup>, 알부민뇨의 정도는 사구체 여과율의 감소와 상관관계가 있는 것으로 보고되고 있다<sup>32)</sup>. 이는 이번 연구에서도 정상노균, 미세알부민뇨군에 비해 단백뇨군에서 사구체 여과율이 유의하게 감소한 점을 설명해 준다

(Table 2). 따라서 본 연구에서는 사구체 여과율이 동맥의 강직도에 미치는 영향을 보정하기 위해서 다변량 분석을 시행할 때 사구체 여과율을 변수로 포함시켰으며, 다변량 분석에서 사구체 여과율은 동맥의 강직도와 유의한 상관관계가 없었으나 ACR은 CAVI와 상관 관계가 있었던 점은 (Table 4). 사구체 여과율과 무관하게 알부민뇨의 정도가 동맥의 강직도를 예측하는 독립적인 인자임을 나타낸다.

또한 제2형 당뇨병환자에서 미세알부민뇨는 인슐린저항성과 연관이 있다고 알려져 있으며<sup>1)</sup>, Hoehner 등<sup>33)</sup>과 Kim 등<sup>34)</sup>은 미세알부민뇨가 인슐린저항성 증후군과 연관이 있다고 보고하였다. 하지만 이들 보고의 경우 HOMA<sub>IR</sub>을 측정하지는 않았다. HOMA<sub>IR</sub>을 측정한 Halimi 등<sup>35)</sup>의 보고에 의하면, 3,878명의 일반인을 대상으로 조사한 결과 남자의 경우 정상노균과 미세알부민노균 사이에 HOMA<sub>IR</sub>은 통계적으로 유의한 차이가 있었으나 여자의 경우 유의한 차이가 없었으며, 이번 연구에서도 알부민뇨의 정도에 따라 HOMA<sub>IR</sub>의 차이가 없었다(Table 2). 본 연구에서는 전체 대상 환자 106명 중 80명(75.6%)에서 인슐린을 사용하고 있었으며, 공복 시 정맥혈 인슐린을 측정할 때 이들 환자의 인슐린 사용에 따른 효과를 보정하지 못했으므로 이번 연구의 결과만을 가지고 제2형 당뇨병환자에서 알부민뇨와 인슐린저항성, 특히 HOMA<sub>IR</sub>의 관계를 결론짓는 것은 무리가 있는 것으로 보인다.

결론적으로 제2형 당뇨병환자에서 나이, 맥압 및 당뇨병 유병기간 이외에도 알부민뇨의 증가는 동맥 강직도의 증가와 연관성이 있었다. 비록 이번 연구는 동맥의 강직도를 감소시킨다고 알려진 안지오텐신전환효소 억제제나 안지오텐신 II 수용체억제제<sup>36)</sup>의 영향을 완전히 보정하지 못한 단면적인 연구였다는 제한점이 있지만, 동맥 강직도를 평가하기 위한 척도로서 이론상 혈압에 영향을 받지 않는 CAVI를 이용하여 결과를 도출한 점은 기존의 PWV를 이용한 연구를 보완할 수 있다는 점에서 의의가 있다. 앞으로 추가적인 연구를 통해 제2형 당뇨병환자에서 알부민뇨와 동맥의 강직도 사이의 연관성에 대한 기전 규명 및 CAVI의 임상적 유용성에 대한 파악이 필요할 것으로 생각된다.

## 요 약

**목적:** 동맥의 강직도를 반영하는 지표인 brachial ankle pulse wave velocity (BaPWV) 및 cardio vascular ankle index (CAVI)는 제2형 당뇨병환자에서 증가한다. 또한 제2형 당뇨병환자에서 알부민뇨의 발현은 혈관 내피세포의 장애 및 동맥경화를 일으키며, 이는 동맥 강직도를 증가시킬 수 있다. 따라서 이번 연구에서는 제2형 당뇨병환자에서 알부민뇨의 증가는 BaPWV 및 CAVI를 증가시키는지 조사하였다.

**방법:** 2005년 3월부터 2006년 9월까지 부산대학교병원 내과에 입원한 제2형 당뇨병환자 중 후향적으로 분석이 가능했던 106명을 대상으로 BaPWV, CAVI 및 알부민뇨를 반영하는 알부민 크레아티닌 비(albumin-creatinine ratio, ACR)를 측정하여 상관관계를 분석하였다.

**결과:** 대상 환자의 나이는 평균 57.5세였으며 남녀 비는 1.21:1이었다. 대상 환자를 정상노균(ACR < 30 mg/g Cr., n = 31), 미세알부민노균(30 ≤ ACR ≤ 300 mg/g Cr., n = 42), 단백노균(ACR > 300 mg/g Cr., n = 23)으로 나누어 비교하였을 때 미세알부민노 및 단백노균에서 BaPWV (13.97 ± 2.96 vs. 16.33 ± 3.33 vs. 17.63 ± 3.57, P < 0.05) 및 CAVI (5.16 ± 1.32 vs. 7.15 ± 1.49 vs. 8.04 ± 2.41, P < 0.01)는 정상노균보다 유의하게 증가하였다. 단순 상관분석에서 BaPWV는 ACR과 유의한 상관관계가 없었으나, CAVI는 ACR과 유의한 양의 상관관계가 존재하였다(r = 0.282, P = 0.011). BaPWV는 나이, 당뇨병 유병기간, 체질량지수, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 맥압과 양의 상관관계가 존재하였고, 사구체 여과율과는 음의 상관관계가 존재하였다. CAVI는 나이, 당뇨 유병기간, 수축기 혈압, 저밀도 지단백과 서로 유의한 양의 상관관계가 존재하였고, 사구체 여과율과는 음의 상관관계가 존재하였다. Multiple linear stepwise regression analysis를 시행하였을 때, BaPWV는 ACR과 유의한 연관성이 없었으나, ACR은 CAVI를 예측하는 인자로 나타났다(P = 0.002).

**결론:** 제2형 당뇨병환자에서 알부민뇨는 동맥의 강직도를 예측하는 독립적인 인자로서, 서로 양의 상관관계가 있었다.

## 참 고 문 헌

1. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG: Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 106:2085-90, 2002
2. Jadhav UM, Kadam NN: Non-invasive assessment of arterial stiffness by pulse-wave velocity correlates with endothelial dysfunction. *Indian Heart J* 57:226-32, 2005
3. 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* 26:485-90, 1995
4. 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* 26:807-13, 2003
5. Yambe T, Yoshizawa M, Saijo Y, Yamaguchi T, Shibata M, Konno S, Nitta S, Kuwayama T: *Brachio-ankle pulse wave velocity and cardio-ankle vascular index (CAVI). Biomed Pharmacother Suppl* 1:S95-8, 2004
6. Naidoo DP: *The link between microalbuminuria, endothelial dysfunction and cardiovascular disease in diabetes. Cardiovasc J S Afr* 13:194-9, 2002
7. Mattock MB, Barnes DJ, Viberti G, Keen H, Burt D, Hughes JM, Fitzgerald AP, Sandhu B, Jackson PG: *Microalbuminuria and coronary heart disease in NIDDM: an incidence study. Diabetes* 47:1786-92, 1998
8. Klausen KP, Scharling H, Jensen JS: *Very low level of microalbuminuria is associated with increased risk of death in subjects with cardiovascular or cerebrovascular diseases. J Intern Med* 260:231-7, 2006
9. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Jensen G, Clausen P, Scharling H, Appleyard M, Jensen JS: *Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. Circulation* 110:32-5, 2006
10. Christensen PK, Larsen S, Horn T, Olsen S, Parving HH: *Renal function and structure in albuminuric type 2 diabetic patients without retinopathy. Nephrol Dial Transplant* 16:2337-47, 2001
11. Dart AM, Kingwell BA: *Pulse pressure - a review of mechanisms and clinical relevance. 1. J Atheroscler Thromb* 13:101-7, 2006
12. American Diabetes Association: *Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care.* 29(Suppl 1):S43-8, 2006
13. Shirai K, Utino J, Otsuka K, Takata M: *A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter; cardio-ankle vascular index (CAVI). J Am Coll Cardiol* 37:975-84, 2001
14. American Diabetes Association: *clinical practice recommendations 1999. Diabetes Care* 22(Suppl 1):S1-114, 1999
15. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: *Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologica* 28:412-9, 1985
16. Skorecki K, Jacob G, Brenner BM: *Chronic renal failure, 16th ed. p. 1654, New York, McGraw Hill, 2004*
17. Dinneen SF, Gerstein HC: *The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. Arch Intern Med* 14:1413-18, 1997
18. Yuyun MF, Khaw KT, Luben R, Welch A, Bingham S, Day NE, Wareham NJ: *Microalbuminuria independently predicts all-cause and cardiovascular mortality in a British population: The European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) population study. Int J Epidemiol* 33:189-98, 2004
19. Bortolotto LA, Blacher J, Kondo T, Takazawa K, Safar ME: *Assessment of vascular aging and atherosclerosis in hypertensive subjects: second derivative of photoplethysmogram versus pulse wave velocity. Am J Hypertens* 13:165-71, 2000
20. Bots ML, Dijk JM, Oren A, Grobbee DE: *Carotid intima-media thickness, arterial stiffness and risk of cardiovascular disease: current evidence. J Hypertens* 20:2317-25, 2002
21. 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* 26:485-90, 1995
22. Wakabayashi I, Masuda H: *Effects of age on the relationship between cardio-ankle vascular index and atherosclerotic progression in patients with type 2 diabetes mellitus. Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 43:217-21, 2006
23. Filipovsky J, Ticha M, Cifkova R, Lanska V, Stastna V, Roucka P: *Large artery stiffness and pulse wave reflection: results of a population-based study. Blood Press* 14:45-52, 2005
24. Tomiyama H, Yamashina A, Arai T, Hirose K, Koji Y, Chikamori T, Hori S, Yamamoto Y, Doba N, Hinohara S: *Influences of age and gender on results of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement—a survey of 12517 subjects. Atherosclerosis* 166:303-9, 2003
25. Choi KM, Lee KW, Seo JA, Oh JH, Kim SG, Kim NH, Choi DS, Baik SH: *Relationship between brachial-ankle pulse wave velocity and cardiovascular risk*

- factors of the metabolic syndrome. Diabetes Res Clin Pract* 66:57-61, 2004
26. Lane JT: Microalbuminuria as a marker of cardiovascular and renal risk in type 2 diabetes mellitus: a temporal perspective. *Am J Physiol Renal Physiol* 286:F442-50, 2004
  27. 이정은, 박정환, 박동준, 성은영, 주권옥, 김연수, 안규리, 한진석, 김성권, 이정상: 제 2형 당뇨병환자에서 미세알부민뇨의 선별검사로서의 알부민 크레아티닌 비(Albumin Creatinine Ratio). *대한신장학회지* 23:405-11, 2004
  28. Smith A, Karalliedde J, De Angelis L, Goldsmith D, Viberti G: Aortic pulse wave velocity and albuminuria in patients with type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 16:1069-75, 2005
  29. Kohara K, Tabara Y, Tachibana R, Nakura J, Miki T: Microalbuminuria and arterial stiffness in a general population: the Shimanami Health Promoting Program (J-SHIPP) study. *Hypertens Res* 27:471-7, 2004
  30. Nosadini R, Velussi M, Brocco E, Bruseghin M, Abaterusso C, Saller A, Dalla Vestra M, Carraro A, Bortoloso E, Sambataro M, Barzon I, Frigato F, Muollo B, Chiesura-Corona M, Pacini G, Baggio B, Piarulli F, Sfriso A, Fioretto P: Course of renal function in type 2 diabetic patients with abnormalities of albumin excretion rate. *Diabetes* 49:476-84, 2000
  31. 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* 20:210-5, 2006
  32. Hovind P, Rossing P, Tarnow L, Smidt UM, Parving HH: Progression of diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 59:702-9, 2001
  33. Hoehner CM, Greenlund KJ, Rith-Najarian S, Casper ML, McClellan WM: Association of the insulin resistance syndrome and microalbuminuria among nondiabetic native Americans. *J Am Soc Nephrol* 13:1626-34, 2002
  34. Kim YI, Kim CH, Choi CS, Chung YE, Lee MS, Lee SI, Park JY, Hong SK, Lee KU: Microalbuminuria is associated with the insulin resistance syndrome independent of hypertension and type 2 diabetes in the Korean population. *Diabetes Res Clin Pract* 52:145-52, 2001
  35. Halimi JM, Forhan A, Balkau B, Novak M, Wilpart E, Tichet J, Marre M: D.E.S.I.R. Study Group : Is microalbuminuria an integrated risk marker for cardiovascular disease and insulin resistance in both men and women? *J Cardiovasc Risk* 8:139-46, 2001
  36. Rehman A, Rahman AR, Rasool AH: Effect of angiotensin II on pulse wave velocity in humans is mediated through angiotensin II type 1 (AT(1)) receptors. *J Hum Hypertens* 16:261-6, 2002