

새롭게 진단된 한국인 제2형 당뇨병환자에서 내피세포 의존성/비의존성 혈관 확장반응의 경동맥내중막 두께와의 연관성

을지의과대학교 내과학교실

최정호 · 민경완 · 김효정 · 구보경 · 임채영 · 김현진 · 박강서 · 한경아 · 김응진

Relationship between Endothelial-dependent/-independent Vasodilation and Carotid Intimal-media Thickness in Newly-diagnosed Korean Type 2 Diabetic Patients

Jung-Ho Choi, Kyung Wan Min, Hyo-Jeong Kim, Bo kyung Koo, Chae Young Lim, Hyun-Jin Kim

Gang Seo Pak, Kyung Ah Han, Eung Jin Kim

Department of Internal Medicine, Eulji University School of Medicine

Abstract

Background: The relative effect of diabetes on the risk of cardiovascular disease in Asian population is much the same as that in Western populations. Although multiple atherosclerotic risk factors have been documented in Asia, precise estimates of vascular reactivity might provide more critical informations for the prevention and the control of diabetes-related cardiovascular mortality and morbidity. The aims of this study were to estimate the vascular reactivity directly and evaluate its relationship with other cardiovascular risk factors and carotid intimal-media thickness (IMT) in newly-diagnosed Korean type 2 diabetic patients.

Methods: We measured flow-mediated vasodilation (FMD) and endothelial-independent vasodilation (EID) of the brachial artery using high-resolution ultrasonography in total of 121 (M; N = 68, F; N = 53) diabetic patients. We assessed conventional cardiovascular risk factors such as age, smoking, obesity, hypertension, hyperlipidemia or family history of cardiovascular disease and analyzed the association among FMD/EID with cardiovascular risk factors, carotid IMT or the total number of risk factors.

Results: The mean values of age, smoking, BMI, waist, systolic blood pressure and diastolic blood pressure were 51.2 ± 12.3 years, 11.0 ± 15.8 pack years, 25.0 ± 3.2 kg/m², 86 ± 9 cm, 123 ± 16 mmHg and 79 ± 12 mmHg. The mean values of HbA1c, fasting blood glucose, total cholesterol, triglyceride, LDL-cholesterol and HDL-cholesterol were $8.4 \pm 2.0\%$, 166 ± 51 mg/dL, 187 ± 37 mg/dL, 166 ± 143 mg/dL, 114 ± 30 mg/dL and 46 ± 12 mg/dL. FMD and EID were estimated by $6.1 \pm 2.8\%$ and $16.6 \pm 5.6\%$ respectively. The mean/maximal carotid IMT were $0.63 \pm 0.12/0.76 \pm 0.16$ mm and the number of risk factors besides diabetes mellitus were 2.3 ± 1.3 . After adjusting age, FMD was associated only with smoking, but EID was associated with smoking, systolic/diastolic blood pressure, mean/maximal carotid IMT and number of risk factors by partial correlations. Age, smoking and EID were independent risk variables for carotid IMT, analyzed by multiple regression test.

Conclusion: These findings suggest that impaired vascular reactivity detected by EID is closely related to carotid IMT, an useful surrogate marker for atherosclerosis, in newly-diagnosed Korean type 2 diabetic patients. (J Kor Diabetes Assoc 31:498~506, 2007)

Key Words: Intimal-media thickness (IMT), Endothelial-independent vasodilation (EID), Flow-mediated vasodilation (FMD), Newly-diagnosed Type 2 Diabetes

접수일자: 2007년 9월 5일, 통과일자: 2007년 10월 31일, 책임저자: 한경아, 을지의과대학교 내과학교실

* 본 연구는 한국 당뇨병 임상 연구소의 지원에 의하여 이루어진 것임

서 론

제2형 당뇨병환자에서는 심혈관계질환이 가장 많은 사망 원인이고, 관상동맥질환, 뇌졸중, 말초혈관질환의 위험이 2~4배 증가하며, 조기에 죽상경화증이 진행된다¹⁾. 인슐린저항성과 고인슐린혈증, 고혈당 등이 죽상경화성 심혈관질환과 연관되어 있음이 밝혀지면서 당뇨병환자에서 조기에 죽상경화증을 진단하는 것에 관심이 모아지고 있다²⁾. 죽상경화증을 조기에 진단하기 위한 여러가지 방법 중에서 경동맥 초음파를 이용한 경동맥내중막 두께의 측정은 많은 연구에서 심근경색과 뇌경색을 포함한 혈관질환의 예측인자로서 유용성이 입증되었다^{3,4)}. 최근 내피세포 의존성 혈관확장반응(Endothelial-dependent, Flow-mediated vasodilation: FMD)에 관한 많은 연구에서 혈관 내피세포 기능의 이상이 관상동맥질환과 연관되어 있으며⁵⁻⁷⁾ 내피세포 비의존성 혈관확장반응(Endothelial-independent vasodilation: EID, Nitrate mediated dilation: NMD) 역시 성인에서 죽상경화증의 독립적인 위험인자임이 밝혀지고 있다⁸⁻¹¹⁾. 그러나 혈관확장반응의 중요한 조절인자인 혈관 내피세포나 평활근의 기능 이상이 당뇨병환자에서 조기 죽상경화증을 평가하는 중요한 예측인자인지는 잘 평가되어 있지 않다¹²⁾. 국내의 경우 신 등이 평균 유병기간이 10.5년인 제2형 당뇨병환자들의 FMD 수치가 정상대조군에 비해 유의하게 감소되어 있고 hsCRP 농도와 fibrinogen이 내피세포 기능장애를 예측하는 독립적인 위험인자임을 보고한 바 있다¹³⁾. 본 연구에서는 새롭게 진단된 한국인 제2형 당뇨병환자에서 FMD 및 EID를 측정하고, 기존에 알려진 심혈관질환 위험인자들 및 조기 죽상경화증의 지표로 잘 알려져있는 경동맥 내중막 두께와의 연관성을 고찰하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

2005년 10월부터 2007년 3월까지 을지병원 당뇨센터를 내원하여 새롭게 제2형 당뇨병을 진단받은 20~80세 환자들을 대상으로 하였다. 당뇨병의 진단은 1997년 미국당뇨병학회에서 제시한 진단기준에 근거하여 내원 당시 공복 혈당이 126 mg/dL 이상이거나 75그램 경구 당부하검사 두시간 후 혈당이 200 mg/dL 이상인 경우로 하였다. 연구에 포함된 대상자들은 121명(남자 68명, 여자 53명)이었고 평균 연령은 51.2 ± 12.3세였다.

2. 연구 방법

본 연구는 단일기관 단면조사연구로 대상환자들을 10시간 금식시킨 후 FMD 및 EID를 시행하였고, 혈관확장 반응

과 기존에 알려진 심혈관질환 위험인자들 및 경동맥내중막 두께의 연관성을 평가하였다.

1) 신체 측정

신장 및 체중을 측정한 후 체질량지수(BMI)는 체중(kg)/[신장(m)]²으로 계산하였고 허리둘레는 마지막 늑골 하단과 배꼽 상방의 가장 짧은 둘레를 측정하였다. 혈압은 대상자를 5분 이상 충분히 안정시킨 후 두 차례 측정하여 평균값을 구하였다.

2) 심혈관질환 위험인자 평가

혈관 확장반응과 연관성이 있는 인자들을 분석하기 위해 심혈관질환의 위험인자로 잘 알려져 있는 연령(M: ≥ 45세, F: ≥ 55세), 흡연, 비만(BMI ≥ 25 kg/m²), 고혈압(BP ≥ 130/80 mmHg 또는 항고혈압약제 복용), 고지혈증 [Total cholesterol ≥ 200 mg/dL 또는 triglyceride ≥ 150 mg/dL 또는 LDL cholesterol ≥ 100 mg/dL 또는 HDL-cholesterol (M: < 40 mg/dL, F: < 50 mg/dL) 또는 지질강하제 복용] 및 심혈관질환의 조기발병 가족력(M: < 55세, F: < 65세)을 조사하였다. 위험인자의 수가 증가할수록 혈관내피세포의 기능이 감소하는지를 평가하기 위해 당뇨병을 제외한 위험인자들을 수(N)로 산정하였다.

3) 생화학적 검사

대상환자들을 10시간 이상 금식시킨 후 다음날 아침 공복상태에서 채혈하였다. 당화혈색소는 high performance liquid chromatography 법(Tosch Gn, Japan)을 이용하여 측정하였고, 공복혈당, 총 콜레스테롤, 중성지방, 저밀도 지단백 콜레스테롤, 고밀도 지단백 콜레스테롤은 자동 분석기(Hitachi 7150 autochemistry analyzer, Japan)을 이용하여 효소법으로 측정하였다.

4) 혈관 내피세포 의존성/비의존성 혈관확장 반응

고해상도 B형 초음파 기기인 LOGIC 400 CL PRO (GE)를 이용하여 내피세포 의존성 혈관확장반응(Endothelial dependent vasodilation, Flow-mediated vasodilation, FMD)과 내피세포 비의존성 혈관확장반응(Endothelial independent vasodilation, EID)을 이 등¹⁴⁾과 Corretti 등¹⁵⁾이 권고한 방법에 따라 측정하였다. 검사에 대한 영향을 배제하기 위해 대상자에서 검사 10시간 전부터 음식뿐 아니라 알코올, 카페인, 담배를 중단하도록 하였고, 검사 24시간 전부터 칼슘 길항제나 베타 차단제, 질산염, 안지오텐신 전환효소 억제제를 중단하도록 하였다. 대상자를 최소한 10분간 누운 채로 안정시키고 오른팔을 펼쳐 움직이지 않게 한 후 상박동맥을 팔 오금 5~10 cm 상방에서 11 MHz의 고해상도 초음파로 관찰하였다. 혈관의 내측과 외측이 평행하게 보이도록 기저

영상을 얻어 도플러로 혈류를 확인한 후 동맥의 기저 직경을 2회 측정하였다. 기저 영상을 얻은 뒤 FMD를 측정하기 위해 우측 상박에 혈압계를 감은 후 압력을 올려 180 mmHg 로 5분간 유지하였고, 이후 급격히 압력을 감소시켜 반응성 충혈을 유발하였다. 상박동맥의 혈류가 증가하기 시작한 시점부터 50초 후에 혈류 증가에 의한 혈관확장 반응을 초음파 영상으로 기록하였다. EID는 FMD를 측정한 후 환자를 10분간 안정시킨 후 시행하였고 위와 같은 방법으로 기저 동맥의 직경을 다시 측정하였다. 니트로글리세린 1 정(0.4 mg)을 설하 투여한 시점부터 3분 후에 확장된 동맥의 두께를 초음파 영상으로 기록하였다.

5) 경동맥 내중막 두께 측정

경동맥 내중막 두께는 고해상도 B형 초음파 기기인 LOGIC 400 CL PRO (GE)의 11 MHz 선형 탐촉자를 사용하여 측정하였다. 오른쪽과 왼쪽에서 종단면을 따라 내경동맥, 경동맥 분지, 총 경동맥 부위에서 측정하였고 6부위의 산술 평균값(mean carotid IMT)과 6부위 중 최대값(maximal carotid IMT)을 구하였다⁶⁾.

6) 통계 분석

모든 자료는 평균 \pm 표준편차로 표시하였으며 통계 분석은 SPSS 12.0 프로그램(SPSS Inc, Chicago, IL)을 사용하였다. 혈관확장 반응과 여러 심혈관질환 위험인자들의 연관성은 Pearson's correlation test와 partial correlation test를 이용하여 분석하였으며 내피세포 의존성/비의존성 혈관확

장반응 및 경동맥내중막두께에 영향을 주는 독립적인 위험인자는 선형 회귀분석을 이용하여 분석하였다. *P* value 0.05 미만을 통계적으로 유의성이 있는 것으로 판정 하였다.

결 과

1. 대상자의 임상적 특성

대상 환자의 임상적 특징은 표에 나타내었다(Table 1). 본 연구에 포함된 각 심혈관질환 위험인자의 유병률은 연령인자(M: ≥ 45 , F: ≥ 55) 59.5%, 흡연 인자 24.8%, 비만(BMI ≥ 25 kg/m²) 45.0%, 고혈압(BP $\geq 130/80$ mmHg 또는 항고혈압약제 복용) 42.1%, 고지혈증[Total cholesterol ≥ 200 mg/dL 또는 triglyceride ≥ 150 mg/dL 또는 LDL cholesterol ≥ 100 mg/dL 또는 HDL-cholesterol (M: < 40 mg/dL, F: < 50 mg/dL) 또는 지질강화제 복용] 57.0%였으며 심혈관질환의 가족력은 4.1%였다(Fig. 1A). 대상 환자의 심혈관질환 위험인자 수는 0~5개로 각 수에 따른 환자의 빈도는 9.2%, 20.8%, 20.8%, 31.7%, 11.7%, 5.8%였고 6개의 위험인자를 모두 가진 환자는 없었다(Fig. 1B).

2. 내피세포 의존성 혈관확장반응과 여러 심혈관 위험인자들의 연관성

내피세포 의존성 혈관확장반응은 연령($r = -0.299$, $P < 0.01$), 흡연 갑년($r = -0.214$, $P < 0.05$), 수축기 혈압($r = -0.256$, $P < 0.01$), 이완기 혈압($r = -0.218$, $P < 0.05$), 경동

Table 1. Clinical characteristics of 121 newly diagnosed diabetic patients

	Mean \pm S.D.	Range
Age (years)	51.2 \pm 12.3	20 ~ 79
Smoking (pack years)	11.0 \pm 15.8	0 ~ 90
BMI (kg/m ²)	25.0 \pm 3.2	16.4 ~ 36.1
Waist circumference (cm)	86 \pm 9	62 ~ 111
HbA1c (%)	8.4 \pm 2.0	5.4 ~ 15.4
FPG (mg/dL)	166 \pm 51	95 ~ 305
Total cholesterol (mg/dL)	187 \pm 37	68 ~ 298
Triglyceride (mg/dL)	166 \pm 143	33 ~ 1080
LDL cholesterol (mg/dL)	114 \pm 30	54 ~ 187
HDL cholesterol (mg/dL)	46 \pm 12	26 ~ 80
SBP (mmHg)	123 \pm 16	90 ~ 175
DBP (mmHg)	79 \pm 12	44 ~ 100
FMD (%)	6.1 \pm 2.8	0.9 ~ 19.1
EID (%)	16.6 \pm 5.6	7.1 ~ 34.5
Mean carotid IMT (mm)	0.63 \pm 0.12	0.40 ~ 0.97
Maximal carotid IMT (mm)	0.76 \pm 0.16	0.50 ~ 1.30
Number of risk factors (N)	2.3 \pm 1.3	0 ~ 5

BMI, body mass index; FPG, fasting plasma glucose; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; FMD, flow-mediated vasodilation; EID, endothelium-independent vasodilation; IMT, carotid intimal-media thickness.

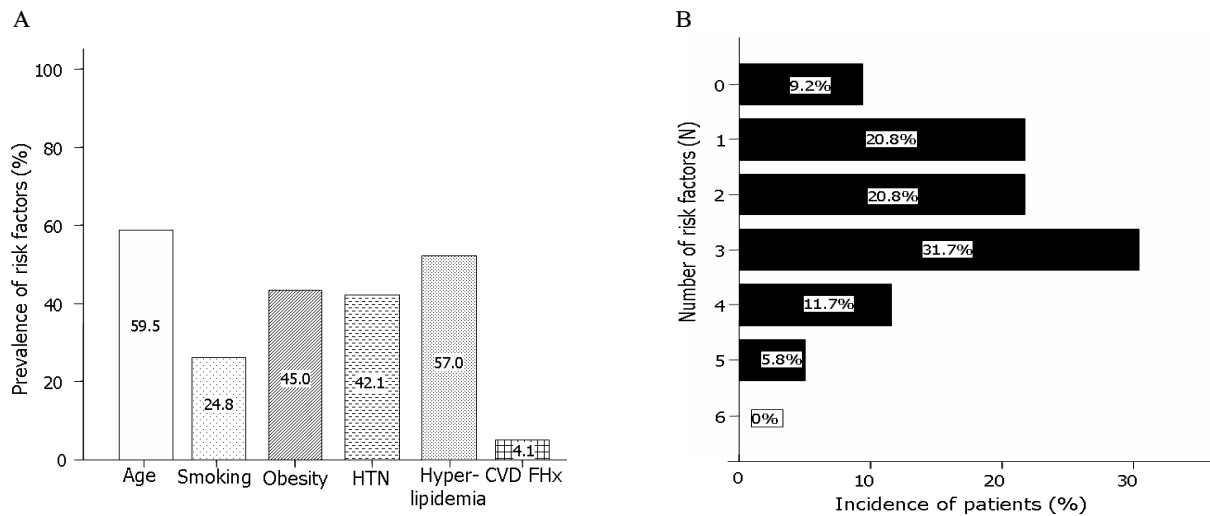


Fig. 1. Prevalence of risk factors besides diabetes (A) and incidence of patients who had CVD risk factors (B).

Table 2. Correlations among clinical variables with FMD or EID

	FMD		EID	
	r	age-controlled (r)	r	age-controlled (r)
Age	-0.299 [*]	-	-0.358 [‡]	-
Smoking	-0.214 [*]	-0.190 [*]	-0.230 [*]	-0.208 [*]
BMI	-0.108	-0.140	-0.028	-0.071
Waist circumference	-0.163	-0.151	-0.165	-0.153
HbA1c	-0.003	-0.087	0.068	-0.007
FPG	0.082	-0.035	0.114	-0.024
Total cholesterol	0.133	0.081	0.052	-0.025
Ln_Triglyceride	-0.061	-0.099	-0.068	-0.129
HDL cholesterol	0.110	0.109	0.071	0.091
LDL cholesterol	0.181 [*]	0.173	0.148	0.118
SBP	-0.256 [†]	-0.170	-0.305 [†]	-0.203 [*]
DBP	-0.218 [*]	-0.145	-0.285 [†]	-0.213 [*]
Mean carotid IMT	-0.263 [†]	-0.115	-0.398 [‡]	-0.252 [†]
Maximal carotid IMT	-0.266 [†]	-0.131	-0.381 [‡]	-0.244 [†]
Number of risk factors	-0.184 [*]	-0.118	-0.301 [†]	-0.244 [†]

Ln_Triglyceride, Triglyceride transformed by log-scale. * $P < 0.05$. † $P < 0.01$. ‡ $P < 0.001$. Analyzed by Pearson's correlation test (r) and partial correlations [age-controlled(r)].

맥내중막 두께의 평균값($r = -0.263$, $P < 0.01$)과 최대값($r = -0.266$, $P < 0.01$), 심혈관질환 위험인자 수($r = -0.184$, $P < 0.05$)와 음의 상관관계가 있었고, 저밀도지단백 콜레스테롤과는 양의 상관관계가 있었다($r = 0.181$, $P < 0.05$). 연령을 보정하였을 때 내피세포 의존성 혈관확장반응은 흡연과 음의 상관관계가 있었다($r = -0.190$, $P < 0.05$) (Table 2).

3. 내피세포 비의존성 혈관확장반응과 여러 심혈관 위험인자들의 연관성

내피세포 비의존성 혈관확장반응은 연령($r = -0.358$, $P < 0.001$), 흡연 감년($r = -0.230$, $P < 0.05$), 수축기 혈압($r =$

-0.305 , $P < 0.01$), 이완기 혈압($r = -0.285$, $P < 0.01$), 경동맥내중막 두께의 평균값($r = -0.398$, $P < 0.001$)과 최대값($r = -0.381$, $P < 0.001$), 심혈관질환 위험인자 수($r = -0.301$, $P < 0.01$)와 음의 상관관계가 있었다. 연령을 보정하였을 때 내피세포 비의존성 혈관확장반응은 흡연($r = -0.208$, $P < 0.05$), 수축기 혈압($r = -0.203$, $P < 0.05$), 이완기 혈압($r = -0.213$, $P < 0.05$), 경동맥내중막 두께의 평균값($r = -0.252$, $P < 0.01$)과 최대값($r = -0.244$, $P < 0.01$), 심혈관질환 위험인자 수($r = -0.244$, $P < 0.01$)와 음의 상관관계가 있었다 (Table 2) (Fig. 2).

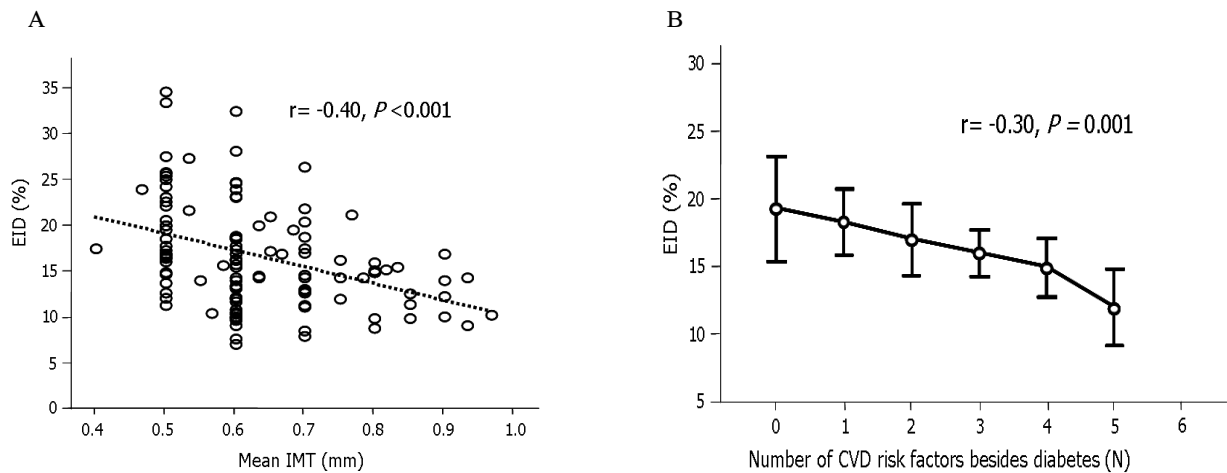


Fig. 2. Correlations between endothelium-independent vasodilation (EID) and mean carotid IMT (A) or number of CVD risk factors besides diabetes (B).

Table 3. Multiple regression analysis for mean carotid IMT as dependent variables

	beta	t	P value
Age	0.541	6.070	< 0.001
Smoking	0.188	2.329	< 0.05
BMI	0.103	1.093	0.277
HbA1c	0.077	0.973	0.333
Ln_triglyceride	0.117	1.300	0.196
LDL cholesterol	-0.022	-0.269	0.789
Systolic BP	-0.044	-0.490	0.625
FMD	0.012	0.146	0.884
EID	-0.183	-2.134	< 0.05
Number of risk factors	-0.044	-0.401	0.689

Dependent variable: mean carotid IMT, $r^2 = 0.43$ $P < 0.001$, Ln_Triglyceride, Triglyceride transformed by log-scale.

4. 조기 동맥경화증의 예측인자로서 비의존성 혈관확장 반응의 유용성

연령, 흡연, 감년, 체질량지수, 당화혈색소, 중성지방, 저 밀도지단백 콜레스테롤, 수축기 혈압, 혈관세포 의존성/비의존성 혈관확장반응, 심혈관질환 위험인자의 수를 독립변수로 하고 조기 동맥경화증의 지표인 경동맥내중막 두께를 종속변수로 하여 다중회귀분석을 시행하였을 때 경동맥내중막 두께에 독립적으로 영향을 주는 인자는 연령, 흡연력 및 내피세포 비의존성 혈관확장반응이었다(Table 3).

고 찰

혈관은 주변의 물리적 또는 화학적 자극에 반응하여 혈류와 혈관의 긴장 상태를 조절하는 능력이 있다. 혈류가 증가하면 혈관의 내피세포에서 산화질소가 분비되어 혈관확장 반응을 일으키는데 이를 혈류가 증가됨으로써 유발되는 내피세포 의존성 혈관반응이라 한다. 이에 대한 기전은 확실히 알

려지진 않았으나 내피세포의 산화질소 생성효소(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)¹⁷⁾, 비대칭성 디메틸아르기닌 (asymmetric dimethylarginine, ADMA)¹⁸⁾, 유리산소¹⁹⁾, TNF- α ²⁰⁾ 등과의 연관성이 밝혀져 있으며 여러 연구에서 죽상경화증 및 심혈관질환의 발생을 예측하는 표지자로 보고되고 있다. 최근에는 혈관 수축능력 감소와 혈관벽의 재구성 시 혈관 평활근의 감소가 죽상경화증의 발생기전과 연관되어 있음이 보고되면서 FMD을 억제한 뒤 혈관 평활근에 의한 혈관 반응성을 살펴보는 EID에 대한 연구도 활발히 진행되고 있다. 당뇨병이 없는 심혈관질환 환자들을 대상으로 한 이 연구들에서는 FMD와 EID가 동시에 유의하게 감소하였고 EID의 감소 원인을 혈관 평활근 중층의 쇠퇴, 세포 내 guanylate cyclase와 cyclic GMP 활성의 감소, 과거에 질산염 제제 사용으로 인한 내성 등으로 분석하였다⁸⁻¹¹⁾.

Celermajer 등이 외부에서 니트로글리세린을 투여하여 EID를 같이 측정하는 것은 혈류에 의한 혈관확장반응이 평활근세포의 손상이 아닌 순수한 내피세포의 영향인지를 판단하기 위한 것으로 통상적으로 죽상경화증의 초기에는 EID

변화는 없는 것으로 받아들여져 왔다. 그러나 221개 연구의 메타분석에서 FMD가 심혈관질환의 10년 위험도가 2.8% 미만인 저위험군에서만 기존의 심혈관질환 위험요인들과 연관성을 보였고 고위험군에서는 내피세포의 기능을 온전히 반영하지 못한다고 보고하여²¹⁾ 심혈관질환과 동등한 정도의 고위험군으로 분류되는 당뇨병환자의 경우 FMD 수치와 결과를 주의깊게 해석할 필요가 있음을 상기시켰다. 또한 최근에, 평균 유병기간 10년 정도인 당뇨병환자에서 FMD가 정상대조군에 비해 감소되어 있으나 경동맥 내중막 두께와 유의한 상관관계는 없다고 보고되어²²⁾ FMD가 오래된 당뇨병환자나 심혈관질환 고위험군 환자에서 죽상경화증을 예측하는 인자로 유용한지에 대한 평가가 필요함을 시사하였다.

본 연구에서는 새롭게 진단된 한국인 제2형 당뇨병환자에서 FMD 및 EID와 기존에 알려진 심혈관질환 위험인자들 및 조기 죽상경화증의 지표로 잘 알려져있는 경동맥 내중막 두께와의 연관성을 고찰하고자 하였다. 본 연구 결과, FMD는 연령, 흡연력, 저밀도지단백 콜레스테롤, 혈압, 경동맥 내중막 두께, 기존에 알려진 심혈관질환 위험인자의 수와 유의한 연관성이 있었으나 연령의 영향을 배제하였을 때 흡연력만이 유의한 연관 인자였고, EID는 연령의 영향을 배제하였을 때도 흡연력, 혈압, 경동맥 내중막 두께 및 심혈관질환 위험인자의 수와 유의한 연관성이 있었다. 본 연구에서 심혈관질환 위험인자의 수가 증가함에 따라 EID는 유의하게 감소하였고 경동맥 내중막 두께를 종속변수로 하여 다중회귀분석을 시행하였을 때도 EID는 연령, 흡연력과 함께 경동맥 내중막 두께 상승의 독립적인 영향인자였다.

이는 주로 FMD의 감소를 유의한 심혈관질환의 예측인자로 보고한 초기의 논문들⁵⁻⁷⁾과는 다른 결과이다. 그러나 증상이 없는 죽상경화증의 고위험군 환자 800명을 대상으로 한 연구에서 FMD와 EID는 유의하게 연관되어 있었고 당뇨병, 기저혈관의 직경 및 FMD가 EID의 독립적인 영향인자로 보고되었다⁹⁾. 또한 미세알부민뇨, 현성 단백뇨, 말기 신부전 등 당뇨병성 신장병증의 단계에 따라서도 FMD의 감소, 또는 FMD와 EID의 동시 감소 등 다른 결과가 보고되어²³⁻²⁶⁾ 당뇨병환자 중 대상 환자의 심혈관질환 위험인자에 따라 결과에 차이가 있음을 알 수 있다. 본 연구에서 FMD가 연령, 흡연 외에 다른 심혈관질환 위험인자들과 뚜렷한 연관성을 보이지 않았던 것은 내피세포의 기능에 연령, 흡연이 가장 주요한 위험인자로 작용할 가능성과 다른 심혈관질환 위험인자가 동반되어 있는 당뇨병환자의 특성상 진단 당시부터 내피세포에 미치는 영향이 감소해 있었을 가능성을 배제할 수 없다. FMD는 단기간에 유발된 고혈당, 고혈압, 고지혈증, 비만 중 한 가지만 있어도 감소되어 있었고²⁷⁻³⁰⁾ 제2형 당뇨병이나 조기 관상동맥질환의 가족력이 있는 경우에도 감소되어 있었다^{31,32)}. 본 연구에서는 당뇨병 외의 위험인자를 1개 이상 가진 환자가 90.8%, 2개 이

상의 위험인자를 가진 환자가 70.0%였고, 고혈압, 고지혈증의 비율이 당뇨병 유병기간이 본 연구보다 길었던 다른 연구들과 유사하여 당뇨병 진단당시부터 내피세포 기능이 유의하게 감소되어 있었을 것으로 추정할 수 있다. 본 연구에서 심혈관질환 위험인자 수가 2가지 이상일 때부터 FMD는 추가적인 감소를 보이지 않았으나, EID는 심혈관질환의 위험인자의 수가 증가할수록 유의하게 감소하였다. 혈류 증가에 의한 유리 라디칼이나 내인성 및 외인성 산화질소 등 내피세포의 기능과 연관된 인자들이 비교적 초기에 작용하여 위험인자가 증가하여도 FMD의 추가적인 감소를 보이지 않으며¹⁷⁾ 내피세포의 기능저하 단계를 넘어서면 혈관의 섬유화, 평활근 수축 등의 미세한 구조변화와 니트로글리세린에 대한 반응성 감소 등이 원인이 되어^{33,34)} 혈관에 초음파로 병변이 발견되기 전에 EID가 감소할 것으로 생각된다.

이전의 많은 연구들에서 이미 심혈관질환과 경동맥내중막 두께의 강력한 상관관계와 심혈관 예측인자로서 경동맥 내중막 두께의 유용성은 입증되어 있다. 본 연구에서 경동맥 내중막 두께는 FMD 및 EID와 통계적으로 유의한 음의 상관관계를 보였으나 경동맥내중막 두께에 독립적으로 영향을 주는 인자는 연령, 흡연력 다음으로 EID였고 FMD는 유의한 영향인자가 아니었다. 또한 EID는 통상적으로 유의한 경동맥내중막 두께의 기준치로 사용되고 있는 1.0 mm 미만에서도 유의한 역상관관계가 성립하여 저자들은 새롭게 진단된 당뇨병환자에서 이미 잘 알려져 있는 FMD보다는 EID가 심혈관질환의 예측인자로서 더 유용하다고 판단할 수 있었다.

본 연구에서 당뇨병환자의 혈관반응을 정상 대조군과 비교하지는 못하였다. 각각의 연구에서 대상의 특성에 차이가 있어 직접적인 비교는 어려우나 본 연구의 FMD의 평균값은 6.1%로 다른 논문에서 보고된 정상대조군이나 직계가족 중에 당뇨병이 있는 당뇨병이 없는 젊은 연령층의 값보다는 감소되어 있었고³¹⁾ 미세알부민뇨가 있는 당뇨병환자보다는 증가되어 있었다²³⁾. Enderle 등³⁵⁾은 관상동맥질환의 95% 양성예측률의 cut-off를 4.5%로 보고하였고 Kubin 등³⁶⁾은 95% 음성예측률의 cut-off를 10%로 보고한 바 있다. Xiang-yu 등은 체질량지수가 유의하게 높은 환자들을 대상으로 하였음에도 미세알부민뇨가 없는 당뇨병환자에서 평균 FMD 값을 11.4%로 보고하였는데 이 연구의 대상 환자들은 ACE 억제제를 평균 3.8년 사용한 환자들이었다는 점에서 본 연구와 차이가 있다.

본 연구결과, 새롭게 진단받은 당뇨병환자에서 EID가 동반된 심혈관질환 위험인자의 수 및 조기 죽상경화증의 지표로 잘 알려진 경동맥내중막 두께와 유의한 연관성이 있음을 알 수 있었다. 향후 건강한 성인을 대상으로 한 한국에서의 기준치가 제시되어야 할 것이며 전향적인 연구를 통해 혈관반응의 감소가 심혈관질환의 발생을 예측할 수 있는지 검증

하는 단계가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

연구배경: 당뇨병환자에서 심혈관질환의 위험을 예측할 수 있는 여러 위험인자들이 제시되고 있으나 직접 혈관의 반응성을 평가하는 것이 조기 동맥경화증을 진단하고 당뇨병과 관련된 심혈관질환의 발생을 예측하는 가장 좋은 방법 일 것이다. 본 연구는 새로 진단받은 제2형 당뇨병환자들의 내피세포 의존성/비의존성 혈관반응을 측정하고 기존에 알려진 심혈관질환 위험인자들 및 조기 죽상경화증의 지표로 잘 알려져있는 경동맥 내중막 두께와의 연관성을 고찰하고자 하였다.

방법: 당뇨병을 새로 진단받은 121명(남자 68명, 여자 53명)의 상박동맥에서 고해상도 초음파를 이용하여 내피세포 의존성/비의존성 혈관확장반응을 측정하였고, 연령, 인자, 흡연 인자, 비만, 고혈압, 고지혈증, 심혈관질환 가족력 같은 고전적인 심혈관질환 위험인자의 수를 산정하였고 조기 동맥경화증의 지표로 잘 알려져 있는 경동맥내중막 두께를 측정하였다. 내피세포 의존성/비의존성 혈관확장반응과 다른 심혈관 위험인자와의 연관성은 Pearsons' correlation test와 partial correlation test를 이용하여 분석하였고 내피세포 의존성/비의존성 혈관확장반응이 경동맥내중막 두께의 독립적인 영향인자인지를 평가하기 위해 다중회귀분석을 시행하였다. P value 0.05 미만을 통계적으로 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결과: 연구대상자의 평균 연령, 흡연력, 체질량지수, 허리둘레, 수축기 및 이완기 혈압은 각각 51.2 ± 12.3 세, 11.0 ± 15.8 갑년, 25.0 ± 3.2 kg/m², 86 ± 9 cm, 123 ± 16 mmHg, 79 ± 12 mmHg였다. 평균 당화혈색소, 공복 혈당, 총 콜레스테롤, 중성지방, 저밀도지단백 콜레스테롤, 고밀도지단백 콜레스테롤은 각각 $8.4 \pm 2.0\%$, 166 ± 51 mg/dL, 187 ± 37 mg/dL, 166 ± 143 mg/dL, 114 ± 30 mg/dL, 46 ± 12 mg/dL였다. 평균 FMD와 EID는 $6.1 \pm 2.8\%$, $16.6 \pm 5.6\%$ 였고, 경동맥내중막 두께의 평균값과 최대값은 각각 $0.63 \pm 0.12/0.76 \pm 0.16$ mm였다. 본 연구에서 산정한 심혈관질환 위험인자의 수는 당뇨병을 제외하고 2.3 ± 1.3 개였다. 연령 변수를 보정하였을 때, FMD는 흡연력과만 유의한 상관관계가 있었고, EID는 흡연력 외에 수축기 및 이완기 혈압, 경동맥내중막 두께의 평균값 및 최대값, 심혈관질환 위험인자의 수와 연관성이 있었다. 조기 동맥경화증의 지표 중 하나인 경동맥내중막 두께를 종속변수로 하여 다중회귀분석을 시행하였을 때 연령, 흡연력 및 EID가 경동맥내중막 두께의 유의한 영향 인자였다.

결론: 새롭게 진단받은 제2형 당뇨병환자에서 혈관확장 반응의 감소는 고전적인 심혈관질환 위험인자들의 영향을

잘 반영하였다. 특히 EID는 조기 동맥경화증의 지표로 잘 알려진 경동맥내중막 두께와 유의한 연관성이 있었다.

참 고 문 헌

1. Kannel WB, McGee DL: *Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. Circulation* 59:8-13, 1979
2. Almdal T, Scharling H, Jensen JS, Vestergaard H: *The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death; a population-based study of 13,000 men and women with 20 years of follow-up. Arch Intern Med* 164: 1422-6, 2004
3. Eric de Groot GKH, Albert Wiegman, Patrick Duriez, Andries J. Smit, Jean-Charles Fruchart and John J.P. Kastelein: *Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. Circulation* 109:33-8, 2004
4. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK: *Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N Engl J Med* 340:14-22, 1999.
5. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE: *Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet* 340:1111-5, 1992
6. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrang D, Lieberman EH, Ganz P, Creager MA, Yeung AC, et al: *Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. J Am Coll Cardiol* 26:1235-41, 1995
7. Neunteufl T, Katzenschlager R, Hassan A, Klaar U, Schwarzacher S, Glogar D, Bauer P, Weidinger F: *Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease. Atherosclerosis* 129:111-8, 1997
8. Xiang-yu Zhang, Shui-ping Zhao, Xiang-ping Li, Mei Gao, Qi-Chang Zhou: *Endothelium-dependent and -independent functions are impaired in patients with coronary heart disease. Atherosclerosis* 149:19-24, 2000
9. Adams MR, Robinson J, McCredie R, Seale JP, Sorensen KE, Deanfield JE, Celermajer DS: *Smooth*

- muscle dysfunction occurs independently of impaired endothelium-dependent dilation in adults at risk of atherosclerosis. J Am Coll Cardiol* 32:123-7, 1998
10. Jarvisalo M, Lehtimäki T, Raitakari OT: Determinants of arterial nitrate-mediated dilation in children; Role of low-density lipoprotein, endothelial function, and carotid intima-media thickness. *Circulation* 109: 2885-9, 2004
 11. Raitakari OT, Seale JP, Celermajer DS: Impaired vascular responses to nitroglycerin in subjects with coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol* 87:217-9, 2001.
 12. Vita JA, Keaney JF, Jr: Endothelial function; a barometer for cardiovascular risk? *Circulation* 106: 640-2, 2002
 13. 신장열, 이미영, 고장현, 김장영, 신영구, 정춘희: 제2형 당뇨병 환자에서 혈관 내피세포 기능장애와 만성염증 표지자인 High Sensitivity C-reactive Protein과의 연관성. *당뇨병* 29:467-78, 2005
 14. 이인규: 혈관 내피세포 기능 평가. *당뇨병* 25:406-23, 2001
 15. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R: Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 39:257-65, 2002
 16. 박태선, 이길홍, 임성의, 이승호, 백홍선, 정경호: 인슐린 비의존형 당뇨병 환자에서 경동맥 초음파로 측정된 경동맥 중막-내막 두께와 죽상경화증 위험인자와의 관계. *당뇨병* 20:145-52, 1996
 17. Komatsu M, Kawagishi T, Emoto M, Shoji T, Yamada A, Sato K, Hosoi M, Nishizawa Y: eNOS gene polymorphism is associated with endothelium-dependent vasodilation in Type 2 diabetes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 283:H557-61, 2002
 18. Takiuchi S, Fujii H, Kamide K, Horio T, Nakatani S, Hiuge A, Rakugi H, Ogihara T, Kawano Y: Plasma asymmetric dimethylarginine and coronary and peripheral endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 17:802-8, 2004
 19. Graiser WF, Posch K, Eleonore F, Wascher TC, Kostner GM: Increased superoxide anion formation in endothelial cells during hyperglycemia: an adaptive response or initial step of vascular dysfunction? *Diabetes Res Clin Pract* 45:153-60, 1999
 20. Martens FM, Rabelink TJ, op 't Roodt J, de Koning EJ, Visseren FL: TNF-alpha induces endothelial dysfunction in diabetic adults, an effect reversible by the PPAR-gamma agonist pioglitazone. *Eur Heart J* 27:1605-9, 2006
 21. Witte DR, Westerink J, de Koning EJ, van der Graaf Y, Grobbee DE, Bots ML: Is the association between flow-mediated dilation and cardiovascular risk limited to low-risk populations? *J Am Coll Cardiol* 45:1987-93, 2005
 22. Chan L, Shaw AG, Busfield F, Haluska B, Barnett A, Kesting J, Short L, Marczak M, Shaw JT: Carotid artery intimal medial thickness, brachial artery flow-mediated vasodilation and cardiovascular risk factors in diabetic and non-diabetic indigenous Australians. *Atherosclerosis* 180:319-26, 2005
 23. Jawa A, Nachimuthu S, Pendergrass M, Asnani S, Fonseca V: Impaired vascular reactivity in African-American patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria or proteinuria despite angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 91:31-5, 2006
 24. Chan WB, Chan NN, Lai CW, So WY, Lo MK, Lee KF, Chow CC, Metreweli C, Chan JC: Vascular defect beyond the endothelium in type II diabetic patients with overt nephropathy and moderate renal insufficiency. *Kidney Int* 70:711-6, 2006
 25. Stehouwer CD, Henry RM, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM: Microalbuminuria is associated with impaired brachial artery, flow-mediated vasodilation in elderly individuals without and with diabetes. *Kidney Int Suppl* 92:S42-4, 2004
 26. Papaioannou GI, Seip RL, Grey NJ, Katten D, Taylor A, Inzucchi SE, Young LH, Chyun DA, Davey JA, Wackers FJ, Iskandrian AE, Ratner RE, Robinson EC, Carolan S, Engel S, Heller GV: Brachial artery reactivity in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria (from the Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics- brachial artery reactivity study). *Am J Cardiol* 2004 Aug 1;94(3):294-9
 27. 이상준, 이동욱, 이인규: 제2형 당뇨병 환자에서 급성 고혈당이 혈관내피세포 기능에 미치는 효과. *당뇨병* 24: 574-86, 2000
 28. T, Saito N, Dong J, Mikami T, Fujii S, Kitabatake A: Association of cardiovascular risk factors and endothelial

- dysfunction in japanese hypertensive patients; implications for early atherosclerosis. Furumoto Hypertens Res 25:475-80, 2002*
29. Lundman P, Eriksson MJ, Stühlinger M, Cooke JP, Hamsten A, Tornvall P: *Mild- to-moderate hypertriglycemia in young men is associated with endothelial dysfunction and increased plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine. J Am Coll Cardiol 38:111, 2001*
 30. Al Suwaidi J, Higano ST, Holmes DR Jr, Lennon R, Lerman A: *Obesity is independently associated with coronary endothelial dysfunction in patients with normal or mildly diseased coronary arteries. J Am Coll Cardiol 37:1523, 2001*
 31. Balletshofer BM, Rittig K, Enderle MD, Volk A, Maerker E, Jacob S, Matthaei S, Rett K, Häring HU: *Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes in association with insulin resistance. Circulation 101:1780-4, 2000*
 32. Clarkson P, Celermajer DS, Powe AJ, Donald AE, Henry RM, Deanfield JE: *Endothelium-dependent dilatation is impaired in young healthy subjects with a family history of premature coronary disease. Circulation 96:3378, 1997*
 33. Lee RT, Kamm RD: *Vascular mechanics for the cardiologist. J Am Coll Cardiol 23:1289-95, 1994*
 34. Gibbon GH, Dzau VJ: *The emerging concept of vascular remodeling. New Engl J Med 330:1431-8, 1994*
 35. Enderle M, Benda N, Schmuelling R, Haering HU, Pfohl M: *Preserved endothelial function in IDDM patients, but not in NIDDM patients, compared with healthy subjects. Diabetes Care 21:271-7, 1998*
 36. Kuvin JT, Patel AR, Sliney KA, Pandian NG, Rand WM, Udelson JE, Karas RH: *Peripheral vascular endothelial function testing as a noninvasive indicator of coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 38:1843-9, 2001*