

공복혈당장애에서 혈중 호모시스테인치와 죽상경화증과의 관계

Association of Blood Homocysteine levels with Subclinical Atherosclerosis in Impaired Fasting Glucose

나은희 · 조한익

Eun Hee Nah, M.D., Han-Ik Cho, M.D.

한국건강관리협회

Korea Association of Health Promotion, Seoul, Korea

Background: Prediabetes is the condition associated with the development of type 2 diabetes and a risk of cardiovascular disease. Abnormal homocysteine levels have been found to be associated with atherosclerosis in diabetes, but not well studied in pre-diabetes. In this study we investigated the relationship between blood homocysteine levels and subclinical atherosclerosis in the individuals with impaired fasting glucose.

Method: Individuals with impaired fasting glucose with fasting blood glucose concentrations of 100-125 mg/dL (1,537 men and 1,563 women) were selected from 10,848 health examinees who underwent an ultrasonographic examination of carotid artery during health check-up over 20 yr. The subjects were divided into 4 quartile groups depending on homocysteine levels. We investigated the association of each homocysteine quartile with abnormal carotid intima-media thickness (CIMT) and carotid plaque by using logistic regression analysis.

Results: Factors associated with abnormal CIMT and carotid plaque were age, homocysteine levels, blood pressure, and fasting blood glucose levels. Logistic regression analysis adjusted for gender and confounding factors showed that the third- and fourth- quartile homocysteine level groups had higher odds ratios ([OR]-95% confidence interval [CI])- for abnormal CIMT (1.656 [1.11-2.47], $P=0.013$, 1.966 [1.32-2.93], $P=0.001$, respectively) and for carotid plaque (1.608 [1.01-2.56], $P=0.045$, 1.913 [1.22-3.00], $P=0.005$, respectively) than did the first quartile group.

Conclusion: Blood homocysteine levels showed a statistically significant correlation with subclinical atherosclerosis in individuals with impaired fasting glucose.

Key Words: Impaired fasting glucose, Homocysteine, Carotid intima-media thickness, Carotid plaque, Atherosclerosis, Diabetes

서론

공복혈당장애는, 미국 당뇨병학회(ADA, American Diabetes As-

Corresponding author: Eun Hee Nah

Korea Association of Health Promotion,

335 Hwagok-ro, Gangseo-gu, Seoul 157-704, Korea

Tel: +82-2-2600-2000, 019-376-1506, Fax: +82-2-2696-4500,

E-mail: cellonah@hanmail.net

Received: September 24, 2012

Revision received: March 12, 2013

Accepted: March 15, 2013

This article is available from <http://www.labmedonline.org>

© 2013, Laboratory Medicine Online

© 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.

sociation)의 기준에 의하면 공복혈당 100-125 mg/dL인 경우로서, 당뇨병 전단계로 분류된다. 당뇨병 전단계의 유병률은 인종이나 지역, 진단기준에 따라 다르지만, 30% 이상으로 보고되는 경우도 있으며 [1, 2], 이는 당뇨병 유병률보다 높다. 당뇨병 전단계는 당뇨병으로의 이행[3-5]과 심혈관계 질환의 위험요인으로 간주되고 있다[6-8].

죽상경화는 대부분의 심혈관질환의 원인으로 알려져 있고[9], 죽상경화를 진단하는 검사방법들 중 경동맥초음파검사는 비침습적이고 재현성이 좋으며 비용에 비해 효과적이라는 장점이 있어 죽상경화증의 조기진단과 추적 관찰에 널리 이용되고 있다[10]. 경동맥초음파검사를 이용한 경동맥 내중막 두께(intima-media thickness, IMT)와 동맥경화반의 측정은, 임상증상이 나오기 전의 죽상경화를 진단하는데 유용하며, 관상동맥질환 및 뇌혈관질환 발생과의 연관성이 알려져 있다[11-13].

호모시스테인(homocysteine)은 죽상경화의 위험인자이며[14],

혈압, 흡연, 고지혈증, 당뇨병 등 심혈관계질환의 위험인자와도 연관성이 있다[15, 16]. 이는 증가된 호모시스테인이 혈관내피세포에 직접적인 독성을 주며, 혈소판응집을 증가시키고, 다른 한편으로 산화 LDL 콜레스테롤과의 상호 작용에 의한 것으로 알려져 있다 [17, 18]. 이러한 호모시스테인과 혈관질환과의 연관성이 당뇨병에서는 보고되고 있으나[19, 20], 당뇨병 전단계인 공복혈당장애에서의 호모시스테인과 혈관질환과의 연관성에 대한 연구는 드물다.

본 연구는 공복혈당장애를 가진 환자에서, 호모시스테인과 임상증상이 발현되지 않은 죽상경화증과의 연관성이 있는지 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2011년 1월부터 12월까지 건강증진센터에서 건강검진을 목적으로 경동맥초음파검사를 받은 20세 이상(20-89세) 성인 10,848명(남 4,891명; 여 5,954명) 중 공복혈당 100-125 mg/dL인 3,100명(남 1,537명; 여 1,563명)을 대상으로 하였다. 공복혈당 100-109 mg/dL인 경우를 공복혈당장애 I군(IFG I), 공복혈당 110-125 mg/dL인 경우를 공복혈당장애 II군(IFG II)으로 구분하였다.

2. 신체계측 및 혈압

신장과 체중은 신발과 양말을 벗은 상태에서 측정하였고, 체질량지수(body mass index, BMI)는 측정된 신장과 체중을 이용하여 계산하였다(kg/m²). 허리둘레는 상의를 벗고 바로 서서 가볍게 숨을 내쉬 상태에서 늑골의 최하위와 골반 장골 능간의 중간부위를 줄자를 이용하여 측정하였다.

3. 혈액화학검사 및 혈청 호모시스테인 측정

10시간 공복 후 채혈한 혈액의 혈청에서 공복혈당, 중성지방, 총콜레스테롤, HDL콜레스테롤, LDL콜레스테롤, 고감도 C-반응 단백질(high sensitivity C-reactive protein, hsCRP)을 Hitachi 7600 (Hitachi, Nakai, Japan)으로 측정하였다. 총콜레스테롤, HDL콜레스테롤, 중성지방, 혈당은 아산시약(Asan Inc., Hwaseong, Korea)을 사용하여 효소법으로, LDL콜레스테롤은 Daiichi 시약(Daiichi Pure Chemicals Co., Tokyo, Japan)을 사용하여 효소법으로, hsCRP는 Daiichi 시약을 사용하여 혼탁면역법으로 측정하였다. 총콜레스테롤, HDL콜레스테롤, 중성지방의 측정 시 보정은 로슈사의 보정물질(Roche Diagnostics, Mannheim, Germany)을, LDL콜레스테롤 측정의 보정은 Daiichi의 보정물질(Daiichi Pure Chemicals Co., Tokyo, Japan)을 사용하였다. 지질검사의 정밀도와 정확도를 평가하기 위해서는 정도관리물질인 Lypchocheck levels I, II (Bio-Rad Lab.,

Irvine, USA)를 사용하였고, 대한임상검사정도관리협회의 외부정도관리사업에 참여하여 관리하였다. C-반응 단백질(hsCRP)의 측정 범위는 0.03-30 mg/dL이었고, 참고범위는 0.3 mg/dL 미만으로 하였다. 당화혈색소(HbA1c)는 고성능액체크로마토그래피법을 이용한 HLC-723 G7 (Tosoh Corporation, Tokyo, Japan)으로 측정하였다.

혈청 호모시스테인은 Liquid Stable (LS) 2-Part Homocysteine reagent (Axis-Shield Diagnostics, Dundee, UK)를 사용하여 효소법으로 제조사의 지시에 따라 Hitachi 7600 (Hitachi, Nakai, Japan)으로 측정하였다.

4. 경동맥 두께 및 동맥경화반 측정

경동맥 내중막 두께의 측정과 동맥경화반의 판정은 B-mode 초음파기(SONOACE 9900, Medison, Korea) 7.5 MHz 선상 탐촉자(linear ultrasound transducer)를 이용하였다. 경동맥 내중막 두께는 원벽(far wall)의 내막(intima)에 해당하는 첫 번째 반향선과 중막과 외막의 경계(media-adventitia interfaces)를 나타내는 두 번째 반향선 사이의 거리로 정의하였다[21]. 경동맥 내중막 두께의 측정은 경동맥의 종단면(longitudinal view)을 따라 총경동맥(common carotid artery)이 내경동맥(internal carotid artery)과 외경동맥(external carotid artery)으로 분리되는 경동맥 구부(carotid bulb)의 원벽에서 내중막 두께가 최고인 지점을 찾아서 영상을 저장하고, 다음으로 구부의 근위부에서 총경동맥 쪽으로 10 mm 이내의 내중막 두께가 최고인 지점을 찾아서 영상을 저장하였으며 좌측과 우측에서 각각 시행하였다. 경동맥 내중막 두께가 1.0 mm 이상인 경우를 '비정상 경동맥 내중막 두께(abnormal carotid intima-media thickness)'라고 정의하였고, 인접하는 내중막 두께보다 100% 이상 혈관의 내강 쪽으로 돌출되어 있는 경우를 동맥경화반으로 정의[22]하였다.

5. 통계 분석

공복혈당이 정상인 사람들에 비해 공복혈당장애에서의 임상 및 대사적 차이를 비교하기 위해 정규성 검정을 하여, 정규분포를 하는 경우에는 일원분산분석(one-way ANOVA) 및 교차분석(χ^2 test)을, 정규분포를 하지 않는 경우에는 Kruskal-Wallis 방법을 이용하였다. 공복혈당장애에서, 정상 내중막 두께인 사람들에 비해 비정상 경동맥 내중막 두께 및 동맥경화반이 있는 사람들의 특성을 비교하기 위해 각각 독립표본 T-검정(Student's t test)을 이용하였다. 호모시스테인의 사분위수에 따른 특성을 비교하기 위해 일원분산분석과 교차분석을 이용하였다. 비정상 경동맥 내중막 두께 및 동맥경화반의 위험인자들과의 관련성을 알기 위해 로지스틱 회귀분석을 하였다. 호모시스테인의 사분위수에 따른 비정상 경동맥 내중막 두께 및 동맥경화반 유무에 대한 비차비(Odds ratio, OR)와

95% 신뢰구간(confidence interval, CI)을 로지스틱 회귀분석을 이용하여 구하였다. 통계 프로그램은 SPSS version 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였고, $P < 0.05$ 를 통계적으로 유의한 것으로 하였다.

결 과

1. 공복혈당에 따른 임상 및 대사지표의 차이

본 연구에서 경동맥 초음파 검사를 받은 성인 10,848명 중, 공복혈당이 100-109 mg/dL인 경우(IFG I)는 1,958명으로 18.0%, 공복혈당 110-125 mg/dL인 경우(IFG II)가 1,142명으로 10.5%로서 공복혈당장애의 유병률은 28.5%였다. 비정상 경동맥 내중막 두께의 빈도는 IFG I군에서 54.0%, IFG II군에서 58.8%로 정상혈당인 사람들의 42.4%에 비해 유의하게 더 높았으며($P < 0.01$), IFG I군과 IFG II군 사이에도 유의 있는 차이가 있었다($P < 0.01$). 동맥경화반의 빈도는 IFG I군에서 31.4%, IFG II군에서 35.6%로 정상혈당인 사람들의 21.2%에 비해 유의하게 더 높았으며($P < 0.01$), IFG I군에 비해 IFG

II군에서 유의하게 더 높았다($P < 0.01$). 호모시스테인도 IFG I군에서 $10.7 \pm 3.7 \mu\text{mol/L}$, IFG II군에서 $11.4 \pm 8.0 \mu\text{mol/L}$ 로 정상혈당인 사람들의 $10.2 \pm 5.8 \mu\text{mol/L}$ 보다 유의하게 높았으나($P < 0.01$), IFG I군과 IFG II군 사이에 유의 있는 차이는 없었다(Table 1).

2. IFG군에서 비정상 경동맥 내중막 두께 및 동맥경화반 유무에 따른 임상 및 대사지표의 차이

비정상 경동맥 내중막 두께 및 동맥경화반을 갖는 사람들에서, 정상 경동맥 초음파 소견을 보인 사람들에 비해 연령, 허리둘레, 수축기 혈압, 공복 혈당, HbA1c이 더 높았고, HDL-C는 더 낮았다. 비정상 경동맥 내중막 두께인 경우는 정상 경동맥 소견인 군에 비해 호모시스테인의 의미있는 차이는 없었고, 동맥경화반이 있는 경우(11.4 ± 3.9) 만이 정상 경동맥 소견인 군(10.7 ± 6.9)에 비해 유의하게 더 높았다($P < 0.05$) (Table 2).

3. IFG 군에서 호모시스테인 사분위수에 따른 임상 및 대사지표의 차이

호모시스테인 사분위수에 따른 남성의 비율은 제1사분위수에서 22.6%, 제2사분위수에서 41.8%, 제3사분위수에서 73.5%, 제4사분위수에서 78.2%로 높은 사분위수일수록 남성의 비율이 높았다($P < 0.01$).

Table 1. Characteristics of the subjects according to the fasting glucose level

	Normal (N=6,740)	IFG I (N=1,958)	IFG II (N=1,142)	P value
Sex (Men:Women)	2,807:3,933	928:1,030	609:533	
Age (yr)	55.3 ± 10.0	57.7 ± 9.9*	58.1 ± 10.0* [†]	<0.01
BMI (kg/m ²)	24.2 ± 2.8	25.1 ± 2.8*	25.5 ± 3.2*	<0.01
WC (cm)	82.1 ± 8.0	84.9 ± 7.6*	86.3 ± 8.1* [†]	<0.01
SBP (mmHg)	122.1 ± 14.3	126.7 ± 13.7*	129.2 ± 13.2* [†]	<0.01
DBP (mmHg)	73.6 ± 9.8	77.2 ± 9.1*	77.2 ± 9.3* [†]	<0.01
TC (mg/dL)	198.2 ± 35.2	202.4 ± 35.3*	200.3 ± 37.2	<0.01
TG (mg/dL)	108.5 ± 70.4	127.2 ± 81.3*	140.2 ± 84.5* [†]	<0.01
HDL-C (mg/dL)	57.9 ± 10.0	58.0 ± 10.0	56.5 ± 10.0* [†]	<0.01
LDL-C (mg/dL)	118.6 ± 31.0	119.0 ± 33.6	115.9 ± 34.7* [†]	<0.01
FBS (mg/dL)	91.6 ± 6.2	105.2 ± 2.8*	116.1 ± 4.0* [†]	<0.01
HbA1c (%)	5.5 ± 0.4	5.8 ± 0.4*	6.2 ± 0.6* [†]	<0.01
Hcy (μmol/L)	10.2 ± 5.8	10.7 ± 3.7	11.4 ± 8.0*	<0.01
hsCRP (mg/dL)	0.12 ± 0.4	0.21 ± 0.6*	0.23 ± 0.5	<0.01
Creatinine	0.96 ± 0.2	0.97 ± 0.2	1.01 ± 0.2*	<0.01
Uric acid (mg/dL)	5.2 ± 1.4	5.5 ± 1.5*	5.6 ± 1.5*	<0.01
abnormal CIMT (%)	42.4	54.0	58.8	<0.01
Carotid Plaque (%)	21.2	31.4	35.6	<0.01

P value derived from one-way ANOVA and χ^2 test used for intergroup comparison. * $P < 0.05$ derived from posthoc comparisons (Dunnnett's test) between the normal group and the IFG I or the IFG II; [†] $P < 0.05$ derived from the comparison of variables between the IFG I and the IFG II.

Abbreviations: IFG I, impaired fasting glucose group I (100 mg/dL ≤ fasting glucose ≤ 109 mg/dL); IFG II, impaired fasting glucose group II (110 mg/dL ≤ fasting glucose ≤ 125 mg/dL); BMI, body mass index; WC, waist circumference; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; TC, total cholesterol; TG, triglyceride; HDL-C, HDL-cholesterol; LDL-C, LDL-cholesterol; FBS, fasting blood sugar; HbA1c, hemoglobin A1c; Hcy, homocysteine; hsCRP, high sensitivity C-reactive protein; CIMT, carotid intima-media thickness.

Table 2. Characteristics of subjects categorized by presence of abnormal carotid intima-media thickness and carotid plaque in impaired fasting glucose

	Normal (N=1,370)	Abnormal CIMT (N=1,730)	Carotid plaque (N=1,020)
Sex (M:F)	(631:739)	(521:499)	(906:824)
Age (yr)	54.0 ± 9.3	61.5 ± 8.3*	63.7 ± 7.9 [†]
BMI (kg/m ²)	25.2 ± 3.1	25.2 ± 2.8	25.2 ± 2.9
WC (cm)	84.5 ± 8.1	85.9 ± 7.6*	86.4 ± 7.6 [†]
SBP (mmHg)	127.0 ± 13.6	130.0 ± 13.8*	130.7 ± 13.6 [†]
DBP (mmHg)	77.0 ± 9.4	77.2 ± 9.3	77.0 ± 9.1
TC (mg/dL)	201.4 ± 36.0	199.8 ± 37.6	197.9 ± 38.0 [†]
TG (mg/dL)	133.4 ± 91.0	131.9 ± 81.5	132.7 ± 81.1
HDL-C (mg/dL)	58.1 ± 10.1	57.0 ± 9.4*	57.1 ± 9.6
LDL-C (mg/dL)	116.6 ± 33.4	116.4 ± 34.5	114.2 ± 34.3 [†]
FBS (mg/dL)	109.0 ± 6.2	110.0 ± 6.4*	109.7 ± 6.4 [†]
HbA1c (%)	5.8 ± 0.5	6.0 ± 0.5*	6.0 ± 0.5 [†]
Hcy (μmol/L)	10.7 ± 6.9	11.1 ± 3.5	11.4 ± 3.9 [†]
hsCRP (mg/dL)	0.17 ± 0.4	0.23 ± 0.7	0.23 ± 0.6
Creatinine	0.96 ± 0.4	0.99 ± 0.2*	0.99 ± 0.2
Uric acid (mg/dL)	5.6 ± 1.5	5.6 ± 1.5	5.7 ± 1.5

* $P < 0.05$ were determined by using Student's t test for comparing the normal carotid artery and abnormal carotid intima-media thickness; [†] $P < 0.05$ were determined by using Student's t test for comparing the normal carotid artery and carotid plaque.

Abbreviations: See Table 1.

Table 3-1. Clinical and laboratory characteristics according to homocysteine quartile group in men with impaired fasting glucose

	Q1 (N=148)	Q2 (N=340)	Q3 (N=564)	Q4 (N=676)	P value
Hcy (μmol/L)	5.4-9.7	9.8-11.1	11.2-13.1	13.1-128.9	<0.01
Age (yr)	53.9 ± 9.4	55.4 ± 9.8	54.6 ± 10.5	57.9 ± 11.5	<0.01
BMI (kg/m ²)	24.8 ± 2.6	24.9 ± 2.5	25.8 ± 2.8	25.5 ± 2.8	<0.05
WC (cm)	86.4 ± 6.4	86.0 ± 6.3	88.6 ± 6.9	88.5 ± 7.2	<0.01
SBP (mmHg)	123.8 ± 14.8	124.3 ± 13.4	128.5 ± 12.2	130.6 ± 13.1	<0.01
DBP (mmHg)	75.5 ± 10.8	77.0 ± 9.1	78.2 ± 8.7	78.6 ± 9.8	0.139
TC (mg/dL)	200.2 ± 37.1	196.5 ± 36.0	204.0 ± 38.1	199.2 ± 37.6	0.348
TG (mg/dL)	133.3 ± 75.3	127.8 ± 78.2	147.5 ± 93.1	148.8 ± 103.4	0.182
HDL-C (mg/dL)	57.0 ± 9.6	56.8 ± 9.8	55.4 ± 8.6	54.7 ± 8.8	0.129
LDL-C (mg/dL)	116.5 ± 36.2	114.0 ± 33.5	119.2 ± 36.6	114.7 ± 35.3	0.526
FBS (mg/dL)	108.7 ± 5.9	109.3 ± 5.7	109.2 ± 6.2	108.9 ± 6.1	0.889
HbA1c (%)	5.8 ± 0.6	5.8 ± 0.5	5.8 ± 0.4	5.9 ± 0.5	0.735
hsCRP (mg/dL)	0.22 ± 0.4	0.14 ± 0.3	0.15 ± 0.2	0.26 ± 0.8	0.139
S. creatinine	1.17 ± 1.2	1.07 ± 0.1	1.07 ± 0.1	1.13 ± 0.2	0.197
Uric acid (mg/dL)	5.5 ± 1.2	5.8 ± 1.3	6.3 ± 1.3	6.4 ± 1.5	<0.01
abnormal CIMT (%)	48.0	55.7	53.4	63.8	0.072
Carotid plaque (%)	18.0	29.6	28.8	39.7	<0.01

P value derived from one-way ANOVA and χ^2 test used for intergroup comparison. Abbreviations: Q, quartile. For other abbreviations see Table 1.

Table 3-2. Clinical and laboratory characteristics according to homocysteine quartile group in women with impaired fasting glucose

	Q1 (N=505)	Q2 (N=473)	Q3 (N=204)	Q4 (N=190)	P value
Hcy (μmol/L)	4.0-7.8	7.9-8.9	9.0-10.2	10.3-38.4	<0.01
Age (yr)	56.4 ± 7.5	59.6 ± 7.7	62.7 ± 9.2	65.4 ± 8.4	<0.01
BMI (kg/m ²)	24.9 ± 3.1	25.1 ± 3.4	25.2 ± 3.1	25.0 ± 2.8	0.910
WC (cm)	81.3 ± 7.7	82.6 ± 8.7	83.7 ± 7.4	84.2 ± 7.7	<0.05
SBP (mmHg)	127.2 ± 14.7	126.9 ± 14.3	127.3 ± 13.9	127.0 ± 11.0	0.995
DBP (mmHg)	75.6 ± 9.4	74.8 ± 8.6	75.0 ± 8.9	75.1 ± 9.6	0.877
TC (mg/dL)	209.4 ± 35.1	204.0 ± 35.2	203.2 ± 33.2	191.4 ± 37.4	<0.01
TG (mg/dL)	109.9 ± 67.9	116.4 ± 60.1	123.0 ± 58.3	130.6 ± 58.3	0.122
HDL-C (mg/dL)	61.9 ± 11.3	60.1 ± 10.0	58.1 ± 9.6	56.6 ± 9.1	<0.01
LDL-C (mg/dL)	125.5 ± 32.5	120.6 ± 33.0	120.5 ± 32.7	108.7 ± 34.3	<0.01
FBS (mg/dL)	107.2 ± 5.4	108.2 ± 5.7	108.1 ± 6.4	109.2 ± 6.1	0.112
HbA1c (%)	5.8 ± 0.4	6.0 ± 0.6	6.0 ± 0.5	6.1 ± 0.8	<0.01
hsCRP (mg/dL)	0.18 ± 0.4	0.26 ± 0.9	0.25 ± 0.6	0.26 ± 0.5	0.636
S. creatinine	0.81 ± 0.1	0.85 ± 0.1	0.88 ± 0.1	0.99 ± 0.2	<0.01
Uric acid (mg/dL)	4.3 ± 0.9	4.7 ± 1.1	5.0 ± 1.4	5.5 ± 1.3	<0.01
abnormal CIMT (%)	44.4	53.8	68.1	71.9	<0.01
Carotid plaque (%)	24.6	31.3	43.5	51.6	<0.01

P value derived from one-way ANOVA and χ^2 test used for intergroup comparison. Abbreviations: Q, quartile. For other abbreviations see Table 1.

호모시스테인 사분위수에 따른 임상 및 대사지표의 차이를 보면, 남성에서는 연령, 체질량지수, 허리둘레, 수축기혈압, 요산 등이 호모시스테인 사분위수가 증가할수록 더 높았고, HDL-콜레스테롤은 더 낮았다($P<0.01$). 한편, 경동맥 경화반의 빈도도 호모시스테인 사분위수가 증가할수록 더 높았다($P<0.01$) (Table 3-1). 여성에서는 연령, 허리둘레, 총콜레스테롤, LDL-C, HbA1c, 혈청 크레아티닌, 요산 등이 호모시스테인 사분위수가 증가할수록 더 높았고,

HDL-콜레스테롤은 더 낮았다($P<0.01$). 한편, 비정상 경동맥 내중막 두께 및 경동맥 경화반의 빈도도 호모시스테인 사분위수가 증가할수록 더 높았다($P<0.01$) (Table 3-2).

4. IFG 군에서 비정상 경동맥 내중막 두께 및 동맥경화반과 관련된 인자

비정상 경동맥 내중막 두께와 관련된 인자는 공복혈당, 호모시

Table 4. Logistic regression analysis for the variables affecting abnormal carotid intima-media thickness and carotid plaque in impaired fasting glucose

Variables	Abnormal CIMT		Variables	Carotid plaque	
	OR (95% CI)	P value		OR (95% CI)	P value
FBS	0.632 (0.46- 0.88)	0.006	Hcy quartile		
Hcy quartile			Q1	1	
Q1	1		Q2	0.510 (0.33 -0.80)	0.003
Q2	0.581 (0.38 -0.89)	0.012	Q3	0.620 (0.41 -0.93)	0.022
Q3	0.697 (0.47 -1.04)	0.079	Q4	0.817 (0.54 -1.23)	0.337
Q4	0.944 (0.62 -1.43)	0.784	Age		
Age			20-29	1	
20-29	1		30-39	0.000	1.000
30-39	0.000	1.000	40-49	0.015 (0.002-0.12)	0.000
40-49	0.009 (0.002-0.041)	0.000	50-59	0.051 (0.02 -0.11)	0.000
50-59	0.067 (0.04 -0.13)	0.000	60-69	0.203 (0.13 -0.32)	0.000
60-69	0.190 (0.11 -0.33)	0.000	70<	0.530 (0.34 -0.83)	0.006
70<	0.497 (0.28 -0.89)	0.019	SBP		
SBP			< 130	1	
< 130	1		≥ 130	0.535 (0.38 -0.75)	0.000
≥ 130	0.741 (0.55 -0.99)	0.045	DBP		
			< 85	1	
			≥ 85	1.691 (1.09 -2.63)	0.020

This model was adjusted for age, sex, body mass index, waist circumference, blood pressure, blood lipid, fasting blood glucose and HbA1c. Abbreviations: OR, odds ratio; CI, confidence interval. For other abbreviations see Table 1.

Table 5. Multivariate logistic regression analysis for the effect of homocysteine quartile on abnormal carotid intima-media thickness and carotid plaque in impaired fasting glucose

	Abnormal CIMT		Carotid plaque	
	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value
Q1	1		1	
Q2	1.282 (0.87-1.89)	0.208	1.153 (0.73-1.83)	0.547
Q3	1.656 (1.11-2.47)	0.013	1.608 (1.01-2.56)	0.045
Q4	1.966 (1.32-2.93)	0.001	1.913 (1.22-3.00)	0.005

This model was adjusted for age, sex, blood pressure, fasting blood glucose and HbA1c. Abbreviations: OR, odds ratio; CI, confidence interval. For other abbreviations see Table 1.

스테인 사분위수, 연령과 수축기 혈압이었고, 동맥경화반과 관련된 인자는 호모시스테인 사분위수, 연령, 수축기 혈압과 이완기 혈압이었다(Table 4).

5. IFG군에서 호모시스테인 사분위수에 따른 비정상 경동맥 내중막 두께 및 동맥경화반과의 연관성

로지스틱 회귀분석에서, 연령, 성별, 공복혈당, 수축기 혈압 등을 통제하였을 때 비정상 경동맥 내중막 두께와의 연관성은, 제1사분위수에 비해 호모시스테인 제3사분위수에서는 1.656배(95% 신뢰구간; 1.11-2.47)(P=0.013), 제4사분위수에서는 1.966배(95% 신뢰구간; 1.32-2.93)(P=0.001) 더 높았다. 호모시스테인 사분위수에 따른 경동맥 동맥경화반과의 연관성은 연령, 성별, 수축기혈압,

HbA1c, 이완기 혈압 등을 통제하였을 때, 제1사분위수에 비해 호모시스테인 제3사분위수에서는 1.608배(95% 신뢰구간; 1.01-2.56)(P=0.045), 제4사분위수에서는 1.913배(95% 신뢰구간; 1.22-3.00)(P=0.005) 더 높았다(Table 5).

고찰

당뇨병 진단계에서의 심혈관계질환과의 연관성은 연구자에 따라, 공복혈당장애 또는 내당능장애에 따라 다른 것 같다. 미국당뇨병학회(American Diabetes Association, ADA)에 따르면[23], 당뇨병 진단계에는 내당능장애, 공복혈당장애 및 당화혈색소 5.7-6.4%인 경우가 포함된다. 단독의 내당능장애(isolated impaired glucose tolerance)는 공복혈당은 100 mg/dL 미만이나 당부하검사에서 식후 2시간 혈당이 140 mg/dL 이상, 200 mg/dL 미만인 경우고, 단독의 공복혈당장애(isolated impaired fasting glucose)는 당부하검사에서 식후 2시간 혈당이 140 mg/dL 미만이나 공복혈당이 100-125 mg/dL인 경우이다. 이들은 병태생리학적으로도 차이가 있어서, 내당능장애인 경우는 근육에서의 인슐린 저항성과 제1기와 2기의 인슐린 분비에 이상이 있으며, 공복혈당장애인 경우는 간에서 인슐린저항성과 제1기 인슐린분비의 이상이 있다[24-26]. Ford 등[27]은 내당능장애 및 공복혈당장애 모두 심혈관계질환 위험인자와 연관이 있지만, 내당능장애가 공복혈당장애보다 상대적 위험도가 더 높다는 증거는 없다고 하였고, Tominaga 등[28]은 내당능장애

는 심혈관계질환의 위험인자이지만 공복혈당장애는 심혈관계질환 위험인자가 아니라고 하였다. 반면에 다른 연구에서[29, 30]는 내당능장애는 공복혈당장애보다 심혈관계질환의 위험성이 높다고 하였다.

공복혈당장애의 유병률은 인종, 연령, 성별, 진단기준에 따라 달리 보고되고 있다. 미국의 20세 이상 성인의 국민건강 및 영양평가(National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES)에서의 공복혈당장애의 유병률은 25.7% [31]였다. 공복혈당장애의 진단 기준에 따라 유병률이 달리 보고되고 있어, 중국인에서의 공복혈당장애의 유병률은 공복혈당 110-125 mg/dL를 진단기준으로 했을 때 12.7%에서, 공복혈당 100-125 mg/dL를 기준으로 했을 때는 28.7%였다[2]. 우리나라에서의 2011년 제5기 국민건강영양조사에서 만30세 이상의 공복혈당장애의 유병률은 19.3%였다. 본 연구에서는 공복혈당 100-125 mg/dL를 기준으로 했으며, 유병률은 28.5%로, 위의 미국과 중국의 보고들과 유사하였다. 다만 우리나라 국민건강영양조사에서의 유병률과의 차이는, 본 연구대상의 구성이 50대와 60대가 전체 대상자의 약 69.3%를 차지하였고, 50대와 60대만에서의 공복혈당장애의 유병률은 약 28.0%로 국민건강영양조사의 50대, 60대의 유병률 25.5%와 유사하였다.

본 연구에서 공복혈당장애인 경우에 정상 혈당인 경우보다 대사증후군에 관계된 체질량지수, 허리둘레, 혈압, 지질검사, 혈당 및 당화 혈색소와 호모시스테인이 심혈관계 질환의 위험성이 높았으며, 비정상 경동맥 내중막 두께 및 동맥경화반의 비율도 더 높았다. 또한 비정상 경동맥 내중막 두께 및 동맥경화반과 관련된 인자들은 연령, 호모시스테인, 공복혈당, 혈압이었다.

호모시스테인은 메티오닌 대사산물로 유황을 함유하고 있는 아미노산으로, 심혈관계질환 및 죽상경화의 위험인자로 알려져 있다 [18]. 당뇨병 진단계인 공복혈당장애를 대상으로 한 본 연구에서, 호모시스테인의 사분위수가 증가할수록 대사증후군에 관계된 체질량지수, 허리둘레, 혈압, 지질검사, 혈당 및 당화 혈색소가 심혈관계 질환의 위험성이 높은 쪽으로 나타났으며, 비정상 경동맥 내중막 두께 및 동맥경화반의 비율도 더 높았다. Vallance 등[32]은 고호모시스테인혈증(hyperhomocysteinemia) 뿐만 아니라 경도의 생리적 증가인 경우에도 혈관 내중막에 영향을 미칠 수 있다고 하였다. 본 연구에서도 호모시스테인의 정상범위인 제3사분위수까지에서도 제1사분위에 비해 비정상 경동맥 내중막 두께 및 동맥경화반의 비율이 더 높았다. Hoogeveen 등[19]은 당뇨병에서 고호모시스테인이 혈관의 죽상경화로 인한 사망률을 증가시킨다고 하였다. 당뇨병환자에서 고호모시스테인이 죽상경화를 일으키는 기전으로는, 고혈당의 산화 스트레스를 통해서 내피세포의 작용이상을 가져오며, 세포외 기질과 평활근세포의 증식을 통해서도 죽상경화를 일으킨다고 보고되고 있다[20].

본 연구에는 몇 가지 제한 점이 있다. 첫째, 건강 검진자를 대상으로 한 연구로서, 당부하검사는 할 수 없었고 공복혈당만으로 공복혈당장애를 진단하였다. 둘째, 연구대상자들의 엽산, 비타민 B12, 비타민 B6의 복용 여부는 알 수 없었고, 이들의 혈중 수치도 측정하지 못하였다. 셋째, 본 연구는 단면적 연구로서, 호모시스테인과 죽상경화 사이의 인과관계는 증명할 수 없었고, 대상자수가 많은 편으로 작은 차이에도 통계적 유의성을 과도하게 보인 경우도 있었다.

당뇨병 진단계인 공복혈당장애의 유병률은 당뇨병의 유병률보다도 높고, 점차 증가추세이다. 이들 공복혈당장애에서 비정상 경동맥 내중막 두께 및 동맥경화반을 갖는 경우 심혈관계질환과 관련된 위험요소 들이 심혈관계 질환의 위험성이 높은 쪽으로 나타나므로, 운동, 식이요법, 생활습관 개선 등으로, 조절 가능한 인자들의 개선이 필요하다. 특히, 당뇨병 진단계인 공복혈당장애를 대상으로 한 본 연구에서, 비정상 경동맥 내중막 두께 및 동맥경화반과 연관된 인자들인 연령, 공복혈당, 당화혈색소, 혈압과 성별의 교란 효과를 통제하였을 때, 호모시스테인 사분위수가 높을수록 비정상 경동맥 내중막 두께 및 동맥경화반과 연관성이 높았다. 따라서, 공복혈당장애에서 임상적 죽상경화증을 예방하기 위해서는 혈중 호모시스테인을 낮추기 위한 노력이 필요하리라 생각되었다.

요 약

배경: 당뇨병 진단계는 제2형 당뇨병으로의 이행과 심혈관계질환 위험과 관련이 있다. 당뇨병에서 혈중 호모시스테인치가 혈관의 죽상경화증과 연관 있다는 보고들은 있으나, 당뇨병진단계에서의 보고는 드물다. 그러므로 본 연구에서는 공복혈당장애에서 혈중 호모시스테인치가 임상 진단계의 죽상경화증과 연관성이 있는지 알아보고자 하였다.

방법: 건강검진 목적으로 경동맥 초음파 검사를 받은 20세 이상 성인 10,848명 중 공복혈당 100-125 mg/dL인 3,100명(남자, 1,537명; 여자, 1,563명)을 대상으로 하였고, 이들을 혈중 호모시스테인치에 따라 사분위수로 나누었다. 로지스틱 회귀분석을 이용하여, 호모시스테인 사분위수에 따른 비정상 경동맥 내중막 두께 및 동맥경화반과의 연관성을 알아보았다.

결과: 비정상 경동맥 내중막 두께 및 동맥경화반과 연관된 인자들은 연령, 호모시스테인, 혈압, 공복혈당이었다. 이들과 성별의 교란 효과를 통제하였을 때, 호모시스테인 사분위수에 따른 내중막 두께와의 연관성은, 제1사분위에 비해 제3사분위수에서는 1.656배(95% 신뢰구간; 1.11-2.47) ($P=0.013$), 제4사분위수에서는 1.966배(95% 신뢰구간; 1.32-2.93) ($P=0.001$) 더 높았다. 경동맥 동맥경화반과의 연관성은 제1사분위에 비해 제3사분위수에서는

1.608배(95% 신뢰구간: 1.01-2.56) ($P=0.045$), 제4사분위수에서는 1.913배(95% 신뢰구간: 1.22-3.00) ($P=0.005$) 더 높았다.

결론: 공복혈당장애에서의 혈중 호모시스테인치는 임상 진단계의 죽상경화증과 연관이 있었다.

REFERENCES

- Glümer C, Jørgensen T, Borch-Johnsen K; Inter99 study. Prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in a Danish population: the Inter99 study. *Diabetes Care* 2003;26:2335-40.
- Borch-Johnsen K, Colagiuri S, Balkau B, Glümer C, Carstensen B, Ramachandran A, et al. Creating a pandemic of prediabetes: the proposed new diagnostic criteria for impaired fasting glycemia. *Diabetologia* 2004;47:1396-402.
- De Vegt F, Dekker JM, Jager A, Hienkens E, Kostense PJ, Stehouwer CD, et al. Relation of impaired fasting and postload glucose with incident type 2 diabetes in a Dutch population: the Hoorn Study. *JAMA* 2001;285:2109-13.
- Ferrannini E, Nannipieri M, Williams K, Gonzales C, Haffner SM, Stem MP. 2004 Mode of onset of type 2 diabetes from normal or impaired glucose tolerance. *Diabetes* 2004;53:160-5.
- Gerstein HC, Santaguida P, Raina P, Morrison KM, Balion C, Hunt D, et al. Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;78:305-12.
- Barr EL, Bokyo EJ, Zimmer PZ, Wolfe R, Tonkin AM, Shaw JE. Continuous relationships between non-diabetic hyperglycemia and both cardiovascular disease and all cause mortality: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle (AusDiab) study. *Diabetologia* 2009;52:415-24.
- Ning F, Tuomilehto J, Pyorala K, Onat A, Soderberg S, Qiao Q. Cardiovascular disease mortality in Europeans in relation to fasting and 2h plasma glucose levels within a normoglycemic range. *Diabetes Care* 2010;33:2211-6.
- Sourij H, Saely CH, Schmid F, Zweiker R, Marte T, Wascher TC, et al. Post-challenge hyperglycemia is strongly associated with future macrovascular events and total mortality in angiographed coronary patients. *Eur Heart J* 2010;31:1583-90.
- World Health Organization. The World Health Report 2008. 2009. <http://www.who.int/whr/en/> (accessed 7 Jun 2009).
- Simon A, Garipey J, Chironi G, Megnien JL, Levenson J. Intima-media thickness: A new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002;20:159-69.
- Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007;115:459-67.
- Wyman RA, Mays ME, McBride PE, Stein JH. Ultrasound-detected carotid plaque as a predictor of cardiovascular events. *Vasc Med* 2006;11:123-30.
- Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:93-111.
- Clarke R, Daly L, Robinson K. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991;324:1149-55.
- Nygaard O, Vollset SE, Refsum H. Total homocysteine and cardiovascular disease. *J Intern Med* 1999;246:425-54.
- Danesh J and Lewington S. Plasma homocysteine and coronary heart disease: systemic review of published epidemiological studies. *J Cardiovasc Risk* 1998;5:229-32.
- Tawakol A, Omland T, Gerhard M, Wu JT, Greager MA. Hyperhomocysteinemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilatation in humans. *Circulation* 1997;95:1119-21.
- Welch GN and Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998;338:1042-50.
- Hoogeveen EK, Kostense PJ, Jakobs C, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, et al. Hyperhomocysteinemia increases risk of death, especially in type 2 diabetes: 5-year follow-up of the Hoorn study. *Circulation* 2000;101:1506-11.
- Welch GN and Loscalzo J. Mechanisms of disease: homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998;338:1043-50.
- Liszka HA, Mainous AG 3rd, King DE, Everett CJ, Egan BM. Prehypertension and cardiovascular mortality. *Ann Fam Med* 2005;3:294-9.
- Casella IB, Presti C, Porta RM, Sabbag CR, Bosch MA, Yamazaki Y. A practical protocol to measure common carotid artery intima-media thickness. *Clinics (Sao Paulo)* 2008;63:515-20.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2010. *Diabetes Care* 2010;33:S11-61.
- Abdul-Ghani MA, Jenkinson CP, Richardson DK, Tripathy D, DeFronzo RA. Insulin secretion and action in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: results from the Veterans Administration Genetic Epidemiology Study. *Diabetes* 2006;55:1430-5.
- Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo RA. Contributions of β -cell

- dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 2006; 29:1130-9.
26. Abdul-Ghani MA, Matsuda M, Sabbah M, Jenkinson C, Richardson DK, DeFronzo RA. The relative contribution of insulin resistance and β -cell failure to the transition from normal to impaired glucose tolerance varies in different ethnic groups. *Diabetes Metab Syndr* 2007;1: 105-12.
27. Ford ES, Zhao G, Li C. Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1310-7.
28. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose: the Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999;22:920-4.
29. DECODE Study Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001;161:397-405.
30. De Vegt F, Dekker JM, Ruhe HG, Stehouwer CD, Nijpels G, Bouter LM, et al. Hyperglycemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. *Diabetologia* 1999;42:926-31.
31. Cowie CC, Rust KF, Ford ES, Eberhardt MS, Byrd-Holt DD, Li C, et al. Full accounting of diabetes and pre-diabetes in the U.S. population in 1988-1994 and 2005-2006. *Diabetes Care* 2009;32:287-94.
32. Vallence P and Chan N. Endothelial function and nitric oxide: clinical relevance. *Heart* 2001;85:342-50.