

무증상 제2형 당뇨병환자에서 심혈관질환 위험의 비침습적 방법에 의한 평가

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

이지인 · 손현식

Non-invasive Methods for Cardiovascular Risk Assessment in Asymptomatic Type 2 Diabetes Mellitus

Jee In Lee, Hyun Shik Son

Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Abstract

Cardiovascular disease (CVD) is the major cause of mortality in type 2 diabetes mellitus. CVD is a clinical manifestation of atherosclerosis, a chronic and progressive inflammatory disease characterized by a long asymptomatic phase. Progression of atherosclerosis can lead to the occurrence of acute cardiovascular events. Atherosclerosis can be identified during the subclinical phase by several methods, including using biomarkers, pulse wave velocity, augmentation index, flow-mediated dilation, carotid ultrasound, and calcium score. The appropriate criteria for identifying asymptomatic patients with type 2 diabetes who should undergo CVD screening and therapeutic intervention remain controversial. Non-invasive methods, such as markers of subclinical atherosclerosis, may aid in risk stratification and the design of tailored therapies for patients with type 2 diabetes mellitus. (Korean Diabetes J 33:267-275, 2009)

Key words: Biological markers, Cardiovascular diseases, Diabetes mellitus

서 론

당뇨병환자의 사망원인 중에서 65%는 심장질환이나 뇌졸중에 의한 것으로 심혈관질환은 당뇨병환자의 주요한 사망 원인이다¹⁻³⁾. 당뇨병에 의한 미세혈관 및 대혈관 합병증은 눈, 신장, 관상동맥, 말초혈관, 뇌혈관과 같은 표적장기에 손상을 일으키며, 이러한 손상은 장기간의 무증상 시기를 거쳐 증상이 나타날 때에는 이미 합병증이 진행된 상태로 발견된다. 서구화 및 산업화로 인한 생활습관의 변화 및 노인인구 증가로 인해 제2형 당뇨병의 유병률이 급속히 증가하고 있고, 더불어 당뇨병의 대혈관 합병증, 특히 동맥경화성 혈관 합병증의 증가가 예측된다. 당뇨병환자의 심혈관질환의 발생빈도는 당뇨병이 없는 성인에 비해서 2~5배 높고, 기존 심혈관질환의 과거력이 있는 비당뇨인의 위험도와 동일하여 당뇨병을 관상동맥질환에 상응하는 위험군(Coronary heart disease risk equivalent)으로 규정하고 있다⁴⁾.

심혈관질환은 초기에 내피세포 기능장애의 단계를 거쳐 서서히 죽상경화증으로 진행하여 결국에는 심근경색, 불안정 협심증 및 급사와 같은 급성 심혈관 사건을 일으킨다. 특히 죽상경화증은 서서히 진행되는 만성적인 염증성질환으로 정의할 수 있다. 당뇨병에서는 고혈당, 이상지질혈증, 인슐린저항성 등의 대사이상이 동반되며, 이로 인해 혈관의 정상적인 기능이 손상되고 죽상경화증에 취약한 상태가 된다. 당뇨병이 죽상동맥경화의 진행을 촉진시키는 기전은 완전히 밝혀지지 않았으나, 혈관내피세포와 혈관평활근세포 이상, 혈전형성 경향이 원인으로 고려되고 있다⁵⁾.

급성 심혈관 사건이 발생하기 전 무증상 환자에서 심혈관질환 발병 위험도를 평가하고 초기에 정밀검사 및 적절한 치료가 행해 질 수 있다면, 당뇨병환자의 심혈관질환으로 인한 이완율과 사망률을 줄일 수 있을 것이다. 당뇨병환자에서 심혈관질환의 조기 선별을 위한 여러 검사법들이 있다 (Table 1). 본 란에서는 무증상인 제2형 당뇨병환자에서 심

Table 1. Various non-invasive cardiovascular risk assessments

Global CHD risk scores
Framingham risk score
UKPDS risk engine
Cardiovascular biomarker
CRP, lipoprotein (a), homocystein, microalbuminuria, B-type natriuretic peptide, IL-6, serum amyloid A, lipoprotein associated phospholipid A ₂
Arterial stiffness
Pulse wave velocity, Augmentation index
Carotid sonogram
Intima-media thickness, plaque
Non invasive endothelial function test
Flow mediated dilation
Coronary calcium scores by EBCT
MSCT coronary angiography
Exercise ECG
Nuclear MPI
Stress echocardiography

CHD, coronary heart disease; CRP, C-reactive protein; EBCT, Electorn beam computed tomography; ECG, echocardiography; MPI, myocardial perfusion imaging; MSCT, multi-slice computed tomography; UKPDS, United Kindom Prospective Diabetes Study.

혈관질환 발병 위험도에 대해 외래에서 쉽게 이용할 수 있는 비침습적인 방법에 의한 평가법에 대해서 알아 보고자 한다.

이 없어 코호트 데이터를 기반으로 한 모델이 필요한 실정이다.

Global CHD Risk Scores

United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)와 Framingham 연구에서 심혈관 질환의 여러 전통적인 위험인자들을 확인하였고, 이를 대규모 코호트 연구결과에 근거해 만들어진 방정식에 대입해 향후 10년 내 심혈관질환 발생위험률을 예측할 수 있도록 하였다.

Framingham 위험지수는 연령, 성별, 흡연, 혈압, 총 콜레스테롤, 고밀도지단백콜레스테롤의 위험인자를 점수화하여 위험도를 %로 표시하였다⁶⁾. 그러나 Asia-Pacific Cohort Studies Collaboration (APCSC) 연구에서 Framingham risk score를 아시아인에게 적용할 때 심혈관질환의 위험 예상치가 실제 관측치보다 높게 나타나는 경향이 있음을 보고하였고, 이러한 평가공식의 인종별 재조정이 필요하다고 하였다⁷⁾. UKPDS risk engine은 나이, 성별, 당뇨병의 유병기간, 인종, 흡연여부, 심방세동 여부, 당화혈색소 수치, 수축기혈압, 총 콜레스테롤 농도, 고밀도지단백콜레스테롤 농도를 UKPDS risk engine v2.0 (www.dtu.org.uk)에 입력하여 계산할 수 있다⁸⁾. UKPDS risk engine의 장점은 전체 관상동맥질환, 치명적인 관상동맥질환, 뇌졸중, 치명적인 뇌졸중의 위험도를 각각 얻을 수 있다. 아직 국내에 한국형 심혈관 예측모델

심혈관계 위험인자로서의 생체표지자

1. C-reactive Protein (CRP)

CRP는 펜트락신(pentraxin)계의 단백질이며 대표적인 급성기 반응성단백(acute-phase reactant) 중 하나이다. CRP는 IL-6에 대한 반응으로, 주로 간에서 생성되나, 죽상경화반, 관상동맥 평활근세포, 대동맥 내피세포, 지방세포에서도 발현되는 것으로 보고되고 있다⁹⁻¹²⁾. 죽상경화조각과 관상동맥 평활근세포에서 CRP의 지속적인 생산은 만성적인 CRP의 상승(1~3 mg/L)을 초래하고, 심혈관질환 발생의 위험을 예측하는데 유용하다. CRP가 심혈관질환의 원인인지 아니면 결과의 산물인지에 대해서는 논란의 여지가 있지만, monomeric CRP가 human coronary artery endothelial cell (HCAEC)에서 부착분자발현을 일으키고, 활성화된 내피세포에 중성구 부착을 증가시켜 혈관에 염증을 일으키고¹³⁾, 또한 보체 활성화에도 직접 관여하여 심근경색 후 조직손상을 악화시킨다. 병변 부위에 다른 complement 활성화 단백질과 더불어 CRP 단백질이 축적되어 있음이 증명되어 CRP가 단순히 병변의 정도를 반영하는 표지자를 지나 병을 일으키는 원인으로 고려되고 있다^{14,15)}. High sensitivity CRP 검사에 대한 지침으로 2003년 AHA/CDC에서 global

CHD risk score 평가법에 의해 10년 CHD의 발병 위험도가 10~20%인 중등도 위험군에서 향후 추가 평가와 심혈관 질환 일차예방을 위한 치료여부를 결정하는데 도움이 될 수 있다고 하였고¹⁶⁾, SHAPE (the Screening for Heart Attack Prevention and Education) Task Force에서는 무증상의 중등도의 고위험군에서 CRP를 측정하여 4 mg/L를 초과한 경우에 고위험군으로 재분류하고 철저한 검사가 필요하다고 권고하고 있다¹⁷⁾. Women's Health Study에서 건강한 여성에서 심혈관질환 발병의 예측에 대해서 다른 염증성 표지자 (Serum amyloid A, IL-6, Intracellular adhesion molecule 1, homocystein, lipoprotein (a))와 비교 시 CRP가 가장 강력한 예측인자였고, 연구 중 당뇨병이 발생한 군에서 CRP와 IL-6의 농도가 모두 상승되어 있어, CRP와 IL-6의 농도가 동시에 높은 군에서 장기적으로 제2형 당뇨병의 발병률이 높은 것으로 보고하였다^{18,19)}.

경동맥 초음파

경동맥의 동맥경화증 정도는 뇌졸중과 같은 뇌혈관질환의 표식자일 뿐 아니라 관동맥의 협착 여부를 예측할 수 있는 전신 동맥경화증과 관련된 예측인자로 알려져 있다. 특히 경동맥 내중막 두께(Carotid intima-media thickness, CINT)는 경동맥에 동맥경화반이 없더라도 장기적인 뇌졸중 혹은 허혈성 심장질환의 발병을 예측할 수 있는 것으로 알려져 있다²⁰⁻²²⁾.

2008년에 발표된 미국심장초음파학회의 무증상 혈관질환과 심혈관질환 위험도 평가를 위한 경동맥 초음파 사용에 대한 권고안에 따른 검사법은 맨 먼저 횡단면 B방식 초음파 검사를 총경동맥의 근위부에서 내경동맥의 중간부위까지 탐촉자를 서서히 움직이면서 시행하여 전체적인 혈관의 방향성, 혈관벽의 두께, 플라크와 주변의 구조물을 개괄적으로 살펴본 다음에 도플러 검사, 플라크 선별 스캔을 시행하고 CINT를 측정하며, 총경동맥, 팽대부, 내경동맥 분절의 가까운 벽과 먼 벽을 모두 살펴야 하고, 각 분절마다 최소한 3개 이상의 각도에서 3-5박동의 cine-loop 동안 관찰하도록 권고하고 있다. CINT 영상은 대규모 역학 연구의 결과들과 접근의 용이성, 뛰어난 재현성 등을 바탕으로 각 총경동맥의 먼 벽의 원위부 1 cm에서 영상을 얻도록 하며, 가까운 벽과 먼 벽에서 모두 이중선이 평행하게 보이는 원위부 총경동맥의 깨끗한 영상을 얻어야 실제 수직면의 스캔이 이루어진 것이다. 플라크의 유무를 확인하기 위한 경동맥의 철저한 검사가 반드시 동반이 되어야 하며, CINT는 플라크가

없는 부위에서 종축 면의 총경동맥의 먼 벽에서 측정하는 것을 권고하고 있다^{23,24)}. 두꺼워진 CINT와 달리 플라크는 동맥 내강으로 최소 0.5 mm 이상 부분적으로 침범하였거나, 주변의 CINT보다 50% 이상 증가된 경우로 구분하고, 중막-외막으로부터 내막-내강 경계까지 측정한 부분의 두께가 1.5 mm를 넘는 것도 플라크의 다른 기준으로 삼고 있다. 정상 CINT치는 나이, 성별에 따라 많은 영향을 받는다. 상위 정상치의 기준은 임의적이며 보통 측정치 분포상의 상위 75%선을 포함하는데, 임상적으로는 심혈관계 질환의 발병률이 갑자기 증가되는 선을 IMT 한계점이라고 할 수 있다²⁵⁾. 측정방법과 인종, 성별 간의 차이가 있지만 연령과는 관계없이 1.0 mm 이상이면 심근경색이나 뇌혈관질환의 위험이 현저하게 증가된다고 볼 수 있다²⁴⁾. 그리고 IMT값 중에서 평균값이 재현성이 높고 앞으로의 심혈관계 위험인자를 가장 잘 반영한다고 알려져 있다. 한국 IMT 연구에서는 좌측 경동맥 평균 IMT는 남성 0.65 ± 0.12 mm, 여성 0.64 ± 0.11 mm이고, 비정상과 구분하는 역치는 우측 0.64 mm, 좌측 0.65 mm로 외국의 경우보다 낮게 보고하였다²⁶⁾. 또 다른 연구에서는 당뇨병이 없는 군에서 여성 0.667 ± 0.147 mm, 남성 0.675 ± 0.156 mm이었고, 당뇨병이 있는 군에서 여성 0.866 ± 0.242 mm, 남성 0.856 ± 0.593 mm로 당뇨병군에서 CINT가 높았다²⁷⁾. 하지만 이러한 수치는 연구 대상자의 수가 적고, 건강검진을 목적으로 방문한 사람을 대상으로 하여서 당뇨병환자에서의 비정상 CINT역치 기준에 대한 연령별, 성별, 질환에 따른 대규모의 연구가 필요하다. Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) 연구에서 중년 환자의 CINT가 1 mm 이상이면 4~7년의 추적 중 관상동맥질환의 위험도가 남성에서 2배, 여성에서 5배로 증가하였고²⁸⁾, 또 65세 이상의 노인을 대상으로 한 Cardiovascular Heart Study에서 CINT가 1.18 mm면 6년간의 추적조사에서 급성 심근경색증이나 뇌졸중이 합병될 수 있는 가능성이 4배 정도 높다고 보고하여 CINT가 심혈관질환 발생의 예측인자로 사용될 수 있음을 입증하였다²⁹⁾. 제2형 당뇨병과 CINT에 대한 메타분석에서 제2형 당뇨병환자의 CINT는 정상군에 비해서 0.13 mm 증가되어 있었고, 이러한 차이는 당뇨병환자가 정상군보다 10년 정도 혈관의 동맥경화가 진행되었을 것으로 보여지며, 심근경색이나 뇌졸중의 위험이 40% 증가한다고 하였다³⁰⁾.

내피세포 의존 혈관 확장

내피세포의 기능장애는 동맥경화증의 가장 초기단계에서

나타나는 현상이며³¹⁾, 혈관의 구조적인 변화가 나타나기 전 이미 시작되므로 이러한 시기를 적절히 평가할 수 있는 방법이 모색되어 왔다. 내피세포 의존 혈관 확장의 원리는 혈관은 혈류량 증가 즉, shear stress의 증가에 반응하여 확장하게 되는데 이를 flow-mediated vasodilation (FMD)라 한다³²⁾. FMD를 일으키는 주요한 매개체는 혈관내피세포에서 분비된 NO이다³³⁾. 이외에도 prostanoid나 endothelial-derived hyperpolarizing factor (EDHD) 등도 관여한다고 알려져 있다. 검사방법은 안정 시의 상완동맥의 기저 영상을 얻은 후, 미리 잡아 놓은 커프의 압력을 대상자 혈압의 최소한 50 mm Hg 이상으로 높여 5분 동안 상완부의 혈류를 차단한 후 다시 커프를 이완시키면 상완부의 산소결핍을 보상하기 위하여 상완동맥의 혈류량이 증가하는 데 이를 반응성 율혈 (reactive hyperemia)이라 한다. 반응성 율혈에 의한 shear stress의 증가는 상완동맥의 확장을 유발하는데 이를 내피세포 의존 FMD라고 한다³⁴⁾. 정상인에서의 측정치는 5~10%이며, 건강한 젊은 성인에서는 10% 정도이고, 심혈관질환이 있는 경우에는 0%까지 측정되어 FMD가 심혈관질환의 존재를 예측할 수 있다고 하였다³⁵⁾. 당뇨병환자에서 내피세포 기능장애는 혈당의 최대치와 관련되고, 혈당 변화폭이 클수록 내피세포의 기능장애가 더욱 악화되었음을 보고하였고, 이는 산화스트레스와 관련된다고 하였다³⁶⁾. 최근 Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) 연구에서 심혈관질환이 없는 3,026명을 대상으로 5년간 추적한 결과 대상자의 평균 FMD는 4.4%였고, FMD가 심혈관질환 발생의 예측인자이며 Framingham risk score와 비교 시, 저, 중등도, 고위험군의 분류를 더욱 증화시킬 수 있었다³⁷⁾.

당뇨병환자는 고혈당, 인슐린저항성, NO 가용성 감소로 인하여 내피세포의 기능장애가 동반된다.

당뇨병환자에서 Epicardial coronary artery의 내피세포 기능장애가 향후 관상동맥질환을 예측할 수 있으나³⁸⁾, FMD가 당뇨병환자에서 관상동맥질환을 예측할 수 있을지에 대한 연구는 없는 실정으로 이에 대한 추가 연구가 필요하다. FMD의 검사의 제한점은 검사자의 기술 능력에 따라 결과에 상당한 영향을 미칠 수 있으므로 검사자의 경험 축적과 충분한 주의가 필요하며, 검사치의 일중변화가 있고, 온도, 스트레스, 식사, 혈당, 생리주기에 영향을 받을 수 있다는 것이다.

상완동맥 초음파 검사를 이용한 혈류매개 혈관 확장 반응은 비침습적인 방법으로 내피세포의 기능장애를 평가할 수 있고, 결국 동맥경화증의 조기 진단 및 관상동맥질환의 예측인자로서 유용하게 사용되어질 수 있다.

동맥 경직도(Arterial Stiffness)

경동맥 초음파는 경동맥 내중막 두께 및 플라크를 검사하여 혈관의 구조적인 변화를 관찰하는 반면, 맥파전달속도 (pulse wave velocity, PWV)나 파형증가지수(augmentation index, AIx)는 동맥경직도를 반영하여 혈관의 기능적인 변화를 알 수 있다. 동맥 경직도는 동맥의 탄력성감소에 의한 단단한 정도를 의미한다. 동맥경직도의 증가 원인으로는 연령, 고혈압, 당뇨병, 고지혈증, 만성 신부전, 흡연이나 비만 등이 있다. 동맥경직도의 정도가 어떠한 질병을 진단하는 방법이거나 치료의 대상은 아니지만 동맥경화의 진행 정도를 의미하고, 이를 통해서 심혈관질환의 발생위험도를 예측할 수 있다^{39,40)}.

1. 맥파전달속도

맥파전달속도는 혈관에서 맥파가 전달될 때 두 지점 간의 맥파가 이동하는 시간(ΔT)과 두 지점 간의 거리(L)를 측정하여 혈관의 일정 구간을 통과하는 맥파속도를 측정하는 것이다($PWV \text{ (m/sec or cm/sec)} = L/\Delta T$). 혈관의 경직도가 증가하여 신전성이 저하되면 PWV는 같은 지점을 통과하는 동안 증가하게 된다⁴¹⁾. PWV는 연령이 증가되면서 점차 증가되어, 20대에는 약 4 m/s이지만 80대에는 10 m/s로 증가된다. 국내에서 성인검진 환자를 대상으로 한 PWV의 정상값은 20대는 $5.58 \pm 0.96 \text{ m/sec}$ 에서 나이에 따라 점차적으로 증가하여, 60대는 $8.5 \pm 2.36 \text{ m/sec}$ 의 평균값을 보였다⁴²⁾. 그러나 이 연구는 대상자 수가 적어서 이 값을 한국인 정상인의 PWV값으로 사용하기에는 어렵다. 국내에서도 대규모 임상연구를 통해서 정상인의 연령별, 질환별 PWV의 수치를 정립할 필요가 있다. PWV 검사 시 주의할 점은 측정하는 조건에 따라서 측정값의 차이가 있으므로 일정한 조건에서 측정해야 한다. 특히 추적검사에서 이전에 측정한 값과 비교할 때는 이전에 측정한 환경과 같은 환경에서 측정하여야 한다. 즉 조용한 환경, 검사실의 쾌적한 실내온도, 환자의 안정상태, 검사 전 흡연, 커피, 알코올섭취 등을 제한해야 한다.

2. 맥파형의 분석(Pulse Wave Analysis)

경동맥 또는 요골동맥에서 맥파를 기록하여 파형을 분석해서 파형증가지수(augmentation index, AIx)와 중심대동맥압(central arterial pressure) 두 가지를 측정할 수 있다. 맥파형 분석의 원리는 심장이 박출할 때 전진 맥파(incident wave)가 생겨 혈관을 따라 진행하다가 혈관의 분지나 말초

혈관에서 파가 되돌아오는데 이 반사파(reflected wave)가 대동맥에서 전진파와 합쳐져 대동맥파를 이루게 된다. 혈관이 경직되면서 심장에서 발생한 전진 맥파와 말초에서 심장으로 돌아오는 반사파의 속도가 빨라져, 반사파가 중심동맥에 일찍 도착하여 중심동맥의 수축기압이 증가하여 수축기혈압이 상승한다. 결과적으로 좌심실의 후부하가 증가하고 심실의 이완기능을 저해하고 관상동맥의 충만이 방해를 받게 되고, 이것은 심혈관계 질환의 위험을 예견하는 중요한 지표가 된다. 파형증가지수는 반사파에 의한 맥압 크기의 변화로 반사된 파형의 강도와 타이밍에 의해 주로 결정된다.

Coronary Artery Calcium (CAC) Score

CAC는 체내의 총 atheroma burden을 확인할 수 있고⁴³⁾, 전자선 전산화 단층촬영(Electron beam CT, EBCT)나 다검출기 전산화 단층촬영(multidetector CT, MDCT)를 이용하여 관상동맥의 석회화 정도를 측정할 수 있다. Agatstone 등은 관상동맥 석회화의 정도를 0, 1~10, 11~100, 101~400, 401 이상의 5등급으로 구분하여 분류하였고⁴⁴⁾, 최근 여러 연구에서 0, 10, 100, 400, 또는 1,000 등의 수치를 기준으로 위험도를 구분하고 있으나 이러한 기준에 대해서는 좀더 많은 연구가 필요한 상태이다. 석회화의 정도는 연령, 남성, 당뇨병, 고혈압에서 증가한다고 보고되어 있다. 여러 단면조사연구들에서 당뇨병환자에서 비당뇨인에 비해 CAC 유병률이 높고, 그 정도가 심하다고 보고하였다⁴⁴⁻⁴⁹⁾. Raggi 등은 903명의 당뇨병환자를 포함한 10,377명의 환자를 대상으로 CAC imaging 후 약 5년간 추적한 결과 당뇨인과 비당뇨인 모두에서 기저 CAC score가 높았던 경우에 사망률이 증가하였고, 비슷한 CAC score를 가지더라도 당뇨인의 사망률이 증가되어 있다는 것을 보고하였다. 그리고 CAC score가 0인 경우 당뇨인과 비당뇨인에서 생존율이 비슷하여, CAC score가 당뇨병환자에서 심혈관질환의 위험도를 층화할 수 있는 유용한 방법이라고 제시하였다⁵⁰⁾. 또한 Anand 등은 합병증이 없는 제2형 당뇨병환자에서 단기간의 심혈관질환이나 무증상성 협심증을 예측하는데 알려진 전통적인 심혈관계 위험인자보다 CAC score가 우월하다고 보고하였다⁵¹⁾. 그러나 South Bay Heart Watch Study에서 기저 coronary calcium은 비당뇨인에서는 위험도를 예측할 수 있으나 269명의 당뇨병환자를 6년간 추적했을 때 위험도와 관련성이 없는 것으로 보고하여⁵²⁾, CAC score가 심혈관질환의 위험도 평가 및 예측 인자로 사용될 수 있을지에 대해서는 대규모 전향적인 연구가 필요하다. 하지만 CAC score는 하나의

중요한 위험 인자임은 분명하고 CAC score가 높을수록 관상동맥질환이 있을 가능성이 높아진다. 그러나 칼슘이 있는 부위와 협착이 있는 부위가 서로 관련되지는 않는다고 알려져 있으며 지질강하제 등 심혈관질환 예방 치료를 하는 경우에도 석회화는 총 동맥경화반 양과는 상관없이 계속 남아 있기 때문에 치료성적을 추적하는 지표로 사용할 수 없다. 일부의 심장의 컴퓨터 단층촬영에 대한 임상지침에서는 CAC score를 전통적인 scoring system에서 심혈관질환의 위험도가 중등도인 무증상환자에서 CAC score를 권고하고 있다⁵³⁾. 저위험군이나 고위험군인 무증상환자에서 CAC의 진행 정도를 추적하기 위해서 시행하는 검사는 권고하고 있지 않다⁵³⁾.

Steno-2 연구에서 당뇨병환자에서 혈당조절만이 아니라, 심혈관질환의 위험요인을 적극적으로 조절한 경우에 심혈관 사건을 감소시킬 수 있다는 결과에서 보듯이⁵⁴⁾, 무증상당뇨병환자에서 심혈관질환의 위험요인 및 예측을 통해서 적극적인 치료를 시행한다면 향후 당뇨병환자의 대혈관질환에 의한 이완율 및 사망률을 더욱 줄일 수 있을 것이다. 하지만 검사방법이 단일화되어 있지 않거나 당뇨병환자에 대한 심혈관질환의 예측도에 대한 근거 자료가 아직은 부족한 실정이다. 향후 대규모 전향적인 임상연구들을 통해 각 검사방법들의 평가가 필요하다.

참 고 문 헌

1. Beckman JA, Creager MA, Libby P: *Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management*. JAMA 287:2570-81, 2002
2. Creager MA, Luscher TF, Cosentino F, Beckman JA: *Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. Circulation* 108:1527-32, 2003
3. Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H: *Mortality and causes of death in the WHO multinational study of vascular disease in diabetes*. Diabetologia 44(Suppl 2):S14-21
4. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M: *Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction*. N Engl J Med 339:229-34, 1998
5. Lockhart CJ, Hamilton PK, McVeigh KA, McVeigh

- GE: *A cardiologist view of vascular disease in diabetes*. *Diabetes Obes Metab* 10:279-92, 2008
6. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB: *Prediction of coronary heart disease using risk factor categories*. *Circulation* 97:1837-47, 1998
7. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration, Barzi F, Patel A, Gu D, Sritara P, Lam TH, Rodgers A, Woodward M: *Cardiovascular risk prediction tools for populations in Asia*. *J Epidemiol Community Health* 61:115-21, 2007
8. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM; United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: *The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56)*. *Clin Sci (Lond)* 101:671-9, 2001
9. Calabró P, Willerson JT, Yeh ETH: *Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells*. *Circulation* 108:1930-2, 2003
10. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL: *Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques*. *Am J Pathol* 158:1039-51, 2001
11. Venugopal SK, Devaraj S, Jialal: *Macrophage conditioned medium induces the expression of C-reactive protein in human aortic endothelial cells: potential for paracrine/autocrine effects*. *Am J Pathol* 166:1265-71, 2005
12. Calabró P, Chang DW, Willerson JT, Yeh ETH: *Release of C-reactive protein in response to inflammatory cytokines by human adipocytes: linking obesity to vascular inflammation (research correspondence)*. *J Am Coll Cardiol* 46:1112-3, 2005
13. Khreiss T, József L, Potempa LA, Filep JG: *Conformational rearrangement in C-reactive protein is required for proinflammatory actions on human endothelial cells*. *Circulation* 109:2016-22, 2004
14. Lagrand WK, Niessen HWM, Wolbink G-J, Jaspars LH, Visser CA, Verheugt WA, Meijer CJLM, Hack E: *C-reactive protein colocalizes with complement in human hearts during acute myocardial infarction*. *Circulation* 95:97-103, 1997
15. Pepys MB, Hirschfield GM, Tennent GA, Gallimore JR, Kahan MC, Bellotti V, Hawkins PN, Myers RM, Smith MD, Polara A: *Targeting C-reactive protein for the treatment of cardiovascular disease (letter)*. *Nature* 440:1217-21, 2006
16. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC Jr, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F: *Centers for Disease Control and Prevention: American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association*. *Circulation* 107:499-511, 2003
17. Naghavi M, Falk E, Hecht HS, Jamieson MJ, Kaul S, Berman D, Fayad Z, Budoff MJ, Rumberger J, Naqvi TZ: *for the SHAPE Task Force. From vulnerable plaque to vulnerable patient-part III: executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force report*. *Am J Cardiol* 98:2H-15H, 2006
18. Blake GJ, Ridker PM: *Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction*. *J Intern Med* 252:283-94, 2002
19. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM: *C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus*. *JAMA* 286:327-34, 2001
20. Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, Sharrett AR, Shahar E, Nieto FJ: *Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities(ARIC) study*. *Am J Epidemiol* 151:478-87, 2000
21. Touboul PJ, Elbaz A, Koller C: *Common carotid artery intima-media thickness and brain infarction: the Etude du Profil Genetique de l'Infarctus Cerebral(GENIC) case-control study: the GENIC Investigators*. *Circulation* 102:313-8, 2000
22. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ: *Common carotid*

- intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. Circulation* 96:1432-7, 1997
23. Roman MJ, Naqvi TZ, Gardin JM, Gerhard-Herman M, Jaff M, Mohler E: *Clinical application of noninvasive vascular ultrasound in cardiovascular risk stratification: a report from the American Society of Echocardiography and the Society of Vascular Medicine and Biology. J Am Soc Echocardiogr* 19:943-54, 2006
24. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, Najjar SS, Rembold CM, Post WS: *American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. 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. Am Soc Echocardiogr* 2:93-111, 2008
25. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N: *Mannheim Carotid Intima-media Thickness Consensus(2004-2006): an update on behalf of the advisory board of the 3rd and 4th watching the risk symposium 13th and 15th European stroke conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. Cerebrovasc Dis* 23:75-80, 2007
26. Bae JH, Seung KB, Jung HO, Kim KY, Yoo KD, Kim CM, Cho Sw, Cho SK, Kim YK, Rhee MY, Cho MC, Kim KS, Jin SW, Lee JM, Kim KS, Hyun DW, Cho Yk, Seong IW, Jeong JO, Park SC, Jeong JY, Woo JT, Koh GK, Lim SW: *Analysis of Korean Carotid Intima-Media Thickness in Korean Healthy Subjects and Patients with Risk Factors: Korea Multi-Center Epidemiological Study. Korean Circulation J* 35:513-24, 2005
27. Kim HJ, Won YJ, Kim DJ, Ahn CW, Cha BS, Lim SK, Kim KR, Lee HC, Huh KB: *Normative Data of Intima-medial Thickness in Korean Adults and the Estimation of the Relative Risk of Macrovascular Diseases Using this Data in Type 2 Diabetic Subjects. J Korean Diabetes Assoc* 27:288-97, 2003
28. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, Clegg LX: *Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. Am J Epidemiol* 146:483-94, 1997
29. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr: *Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults: Cardiovascular Health Study. N Engl J Med* 340:14-22, 1999
30. Brohall G, Odén A, Fagerberg B: *Carotid artery intima-media thickness in patients with Type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance: a systematic review. Diabet Med* 23:609-16, 2006
31. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ: *Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. N Engl J Med* 316:1371-5, 1987
32. Miura H, Wachtel RE, Liu Y, Loberiza FR Jr, Saito T, Miura M, Gutterman DD: *Flow-induced dilation of human coronary arterioles: important role of Ca(2+)-activated K(+) channels. Circulation* 103:1992-8, 2001
33. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Richard V, Bakkali EH, Thuillez C, Lüscher TF: *Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. Circulation* 91:1314-9, 1995
34. 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: *International Brachial Artery Reactivity Task Force. 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
35. Schroeder S, Enderle MD, Ossen R, Meisner C, Baumbach A, Pfohl M, Herdeg C, Oberhoff M, Haering HU, Karsch KR: *Noninvasive determination of endothelium-mediated vasodilation as a screening screening test for coronary artery disease: pilot study*

- to assess the predictive value in comparison with angina pectoris, exercise electrocardiography, and myocardial perfusion imaging. *Am Heart J* 138:731-9, 1999
36. Ceriello A, Esposito K, Piconi L, Ihnat M, Thorpe J, Testa R, Bonfigli AR, Giugliano D: Glucose "peak" and glucose "spike": Impact on endothelial function and oxidative stress. *Diabetes Res Clin Pract* 82:262-7, 2008
 37. Yeboah J, Folsom AR, Burke GL, Johnson C, Polak JF, Post W, Lima JA, Crouse JR, Herrington DM: Predictive Value of Brachial Flow-Mediated Dilation for Incident Cardiovascular Events in a Population-Based Study. *The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Circulation* 2009 Jul 27. [Epub ahead of print]
 38. Nitenberg A, Pham I, Antony I, Valensi P, Attali JR, Chemla D: Cardiovascular outcome of patients with abnormal coronary vasomotion and normal coronary arteriography is worse in type 2 diabetes mellitus than in arterial hypertension: a 10 year follow-up study. *Atherosclerosis* 183:113-20, 2005
 39. Lakatta EG, Levy D: Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a 'set up' for vascular disease. *Circulation* 107:139-46, 2003
 40. Simons PC, Algra A, Bots ML, Grobbee DE, van der Graaf Y: Common carotid intima-media thickness and arterial stiffness: indicators of cardiovascular risk in high-risk patients. *The SMART Study (Second Manifestations of ARterial disease). Circulation* 100:951-7, 1999
 41. O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GE: Clinical applications of arterial stiffness: definitions and reference values. *Am J Hypertens* 15:426-44, 2002
 42. Park HY, Lee SY, Cho SW, Kwon SU, Namgung J, Hyung J, Lee WR: Correlations between the left ventricular diastolic function and aortic stiffness in healthy aged subjects. *Korean Circ J* 36:393-9, 2006
 43. Sangiorgi G, Rumberger JA, Severson A, Edwards WD, Gregoire J, Fitzpatrick LA, Schwartz RS: Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: a histologic study of 723 coronary artery segments using nondecalcifying methodology. *J Am Coll Cardiol* 31:126-33, 1998
 44. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R: Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 15:827-32, 1990
 45. Raggi P, Shaw LJ, Berman DS, Callister TQ: Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol* 43:1663-9, 2004
 46. Khaleeli E, Peters SR, Bobrowsky K, Oudiz RJ, Ko JY, Budoff MJ: Diabetes and the associated incidence of subclinical atherosclerosis and coronary artery disease: implications for management. *Am Heart J* 141:637-44, 2001
 47. Hoff JA, Quinn L, Sevrukov A, Lipton RB, Daviglius M, Garside DB, Ajmere NK, Gandhi S, Kondos GT: The prevalence of coronary artery calcium among diabetic individuals without known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 41:1008-1, 2003
 48. Schurgin S, Rich S, Mazzone T: Increased prevalence of significant coronary artery calcification in patients with diabetes. *Diabetes Care* 24:335-8, 2001
 49. Reaven PD, Sacks J: Coronary artery and abdominal aortic calcification are associated with cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetologia* 48:379-85, 2005
 50. Raggi P, Shaw LJ, Berman DS, Callister TQ: Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol* 43:1663-9, 2004
 51. Anand DV, Lim E, Hopkins D, Corder R, Shaw LJ, Sharp P, Lipkin D, Lahiri A: Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J* 27:713-21, 2006
 52. Qu W, Le TT, Azen SP, Xiang M, Wong ND, Doherty TM, Detrano RC: Value of coronary artery calcium scanning by computed tomography for

- predicting coronary heart disease in diabetic subjects. Diabetes Care 26:905-10, 2003*
53. Dennie CJ, Jeipsic J, Brydie A: *Canadian Association of Radiologists: Consensus guidelines and Standards for Cardiac CT. Can Assoc Radiol J 60:19-34, 2009*
54. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O: *Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 348:383-93, 2003*