

## 제2형 당뇨병환자에서 요 알부민 크레아티닌 비와 관상동맥 석회화와의 관련성

경북대학교 의학전문대학원 내과학교실

이주영 · 최연경 · 서현애 · 전재한 · 이정은 · 문성수 · 김정국 · 김보완 · 이인규

The Association Between Urinary Albumin to Creatinine Ratio and Coronary Artery Calcification in Type 2 Diabetic Patients

Ju Young Lee, Yeon Kyung Choi, Hyun Ae Seo, Jae Han Jeon, Jung Eun Lee, Seong Su Moon, Jung Guk Kim, Bo Wan Kim, In Kyu Lee

Department of Endocrinology and Metabolism, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu, Korea

### Abstract

**Background:** Atherosclerosis, the most common cause of death in type 2 diabetic patients, is closely associated with coronary artery calcium deposition. The coronary calcifications can be easily measured using coronary calcium scoring computed tomography (CT). And microalbuminuria is known as an independent risk factor of cardiovascular disease. So, we examined the association of urinary albumin to creatinine ratio (UACR) and coronary calcification score (CCS) in type 2 diabetic patients.

**Methods:** Among type 2 diabetic patients who underwent the multidetector CT scanning for the evaluation of CCS at Kyungpook National University Hospital between December 2007 and May 2008, 155 subjects were included. CCS, demographic and laboratory data were assessed.

**Results:** Coronary artery calcifications were identified in 90 patients (51%) and mean, median CCS was  $205.8 \pm 476.9$ , 8.74 (0, 132.0). 60 subjects revealed UACR greater than 30 ug/mg. With the UACR increment, CCS revealed a significant increase ( $P < 0.001$ ). Age, duration of diabetes, serum Apo A1 level, serum high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) level were also associated with CCS. However, after adjusting for age, UACR and CCS exhibited a significant positive relationship ( $P = 0.002$ ).

**Conclusion:** Increased UACR is associated with coronary artery calcification in type 2 diabetic patients and these results will be useful in early evaluating the presence of macrovascular complications in these patients.

(Korean Diabetes J 33:289-298, 2009)

**Key words:** Albuminuria, Coronary artery disease, Type 2 diabetes mellitus

### 서 론

심혈관질환, 특히 관상동맥질환은 제2형 당뇨병환자의

주된 사망원인이다. 당뇨병환자는 이전에 심근경색증 등의 병력이 없어도, 병력이 있는 환자와 같은 위험도를 가지는 것으로 간주해야 한다고 알려져 있으며<sup>1)</sup>, 당뇨병이 없는 환

접수일자: 2009 3월 12일, 통과일자: 2009년 7월 13일

교신저자: 이인규, 경북대학교 의학전문대학원 내과학교실, E-mail: leei@mail.knu.ac.kr

\* 이 논문은 2009년도 교육과학기술부의 재원으로 한국과학재단의 지원을 받아 수행된 연구임(지역거점연구단육성사업/노화극복·웰빙을 위한 융합의료기술개발사업단, 도약연구 No. 20090066360, Science Research Center R11-2008-023-01001-0).

자에 비해 관상동맥질환의 중증도 및 유병률 또한 유의하게 높은 것으로 알려져 있다<sup>2,3)</sup>. 관상동맥질환의 원인으로는 죽상경화증이 가장 많은 부분을 차지한다. 최근 연구결과들은 죽상경화반의 진행 및 대혈관질환 발생과 관상동맥에 침착된 칼슘의 양 사이에 직접적으로 높은 상관관계가 있음을 보여주고 있다<sup>4-6)</sup>. 또한 관상동맥 석회화가 심할수록 관상동맥질환이 발생할 가능성이 높다<sup>7)</sup>. 관상동맥 석회화를 측정하는 비침습적인 방법 중의 하나로 전산화 단층촬영술이 많이 활용되기 시작한 이래로 관상동맥 석회화의 양적인 변화와 심혈관질환 발생의 직접적인 관련성에 관한 연구 결과가 많이 보고되고 있다<sup>8-10)</sup>. 보고된 여러 연구에서<sup>11-14)</sup> 당뇨병 환자에서 미세알부민뇨의 증가도 심혈관질환과 관련된 위험인자로 알려져 있다. 단백뇨가 없거나 적은 경우 심혈관 질환의 위험도는 낮고 미세알부민뇨 및 요 알부민 크레아티닌 비가 증가할수록 심혈관질환의 위험도는 증가하는 양상을 보인다<sup>15,16)</sup>. 이에 저자들은 전산화 단층촬영술을 이용하여 제2형 당뇨병환자에서 관상동맥 석회화 정도를 측정하고 이를 심혈관질환의 독립적인 위험인자로 알려진 요 알부민 크레아티닌 비와의 관련성에 대해서 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구대상

2007년 12월부터 2008년 5월까지 경북대학교병원에 내원하여 관상동맥 석회화 전산화 단층촬영술과 혈액학적 검사를 포함한 정기검사를 시행 받은 제2형 당뇨병환자를 대상으로 하였고 제1형 당뇨병환자는 제외하였다. 동반질환 유무와는 관계없이 제2형 당뇨병으로 치료 중인 환자 총 155명을 대상으로 하였고 본 연구는 2006년 7월 경북대학교 생명윤리 심의위원회의 승인을 받은 당뇨병 코호트 연구의 일부 결과를 대상으로 시행하였다.

### 2. 연구방법

의무기록조사를 통한 후향적 연구로 당뇨병 유병기간, 고혈압 유무, 복용약제, 혈압, 신장, 체중, 체질량지수를 조사하였다. 혈압은 최소 10분 이상의 안정을 취한 뒤 앉은 자세에서 측정하였으며 제7차 JNC 보고서를 바탕으로 수축기 혈압이 130 mm Hg 혹은 이완기 혈압이 80 mm Hg 이상인 경우<sup>17)</sup>와 현재 항고혈압 제제를 복용 중인 경우를 고혈압으로 분류하였다. 단백뇨에 영향을 미칠 수 있는 안지오텐신 전환효소억제제 혹은 안지오텐신 수용체 차단제 복용

력을 조사하였다. 신장과 체중을 측정하였고 이를 이용하여 체질량지수를 계산하였으며 당뇨병 유병기간과 흡연여부(갑년)은 문진으로 조사하였다.

요 알부민 크레아티닌 비를 계산하기 위해 수시뇨의 미세알부민은 방사면역법(RIA, Immunotech Inc, France)을, 크레아티닌은 비색법(Kinetic colorimetric assay, Roche modular analytics, Swiss)을 이용하여 측정하였다. 총 콜레스테롤, 저밀도 지질단백콜레스테롤, 고밀도 지질단백 콜레스테롤은 효소법(Direct enzymatic assay, Roche modular analytics, Swiss)을, hs-CRP (high sensitivity C-reactive protein), apoA1, apoB, lipoprotein (a)은 면역비탁법(Immunoturbidimetric assay, Roche modular analytics, Swiss)을, HbA1C는 고성능 액체크로마토그래프(HPLC, Biorad variant turbo, USA)방법을, C-peptide와 leptin은 방사면역측정법(RIA, Technogenetics co, Italy, Millipore corporation, USA)을 이용하였다. 요 알부민 크레아티닌 비는 정상은 30 ug/mg 미만, 미세알부민뇨는 30~300 ug/mg 미만, 거대알부민뇨는 300 ug/mg 이상으로 분류하였다. 관상동맥 석회화 측정을 위해서는 64-채널 다중박편 나선형 전산화 단층촬영술(TSX-101A, TOSHIBA, Japan)을 시행하였으며 관상동맥 석회화 점수(coronary calcification score, CCS)는 Agaston score system (TERARECON. INC, USA)을 이용하여 측정하였다.

### 3. 통계학적 처리

통계처리는 SPSS 14.0 for windows를 사용하였고 수치는 평균  $\pm$  표준편차로 표시하였고 관상동맥 석회화 점수는 중위값과 사분위수 범위를 함께 표시하였다. 또한 관상동맥 석회화 점수는 편차가 심하고 정규분포를 보이지 않아 1을 더한 후 로그변환 하였고 최소값과 최대값의 편차가 큰 요 알부민 크레아티닌 비와 hs-CRP도 로그변환을 하였다. 요 알부민 크레아티닌 비에 따른 조사항목의 차이는 측정치의 차이가 큰 관상동맥 석회화 점수는 Kruskal-Wallis method를 이용하였고 나머지 항목은 one-way ANOVA method를 통하여 알아보았다. 또한 미세알부민뇨 이외의 심혈관질환의 위험인자와 관상동맥 석회화 점수 사이의 상관관계를 알아보기 위하여 Spearman 상관분석을 시행하였고 다변량 선형회귀분석을 이용하여 관상동맥 석회화 점수와 요 알부민 크레아티닌 비를 포함한 위험 인자 사이의 관계를 알아보았다.  $P$ 값이 0.05 미만인 경우 통계학적으로 유의한 것으로 정의하였다.

**Table 1.** Baseline characteristics of all subjects

Variables	Total patients
Age (years)	58.7 ± 13.1
Diabetes duration (years)	8.3 ± 8.8
SBP (mm Hg)	125.0 ± 15.9
UACR (ug/mg)	109.4 ± 274.7
Log UACR (ug/mg)	1.4 ± 0.4
T-Chol (mg/dL)	177.4 ± 46.8
Log hs-CRP (mg/dL)	-0.9 ± 0.6
Albumin (g/dL)	4.2 ± 0.5
Cr (mg/dL)	0.9 ± 0.5
Ca (mg/dL)	9.3 ± 0.5
P (mg/dL)	3.7 ± 0.6
Agaston score	205.8 ± 476.9
(median, IQR)	8.74 (0, 132.0)
Log (CCS + 1)	1.1 ± 1.1
HbA1C (%)	9.0 ± 2.3
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27.9 ± 4.2
Smoking (pack·year)	10.4 ± 18.3
Male/Female (n (%))	76/79 (49%:51%)
Coronary calcification prevalence (n (%))	90 (58.1%)
ACEI or ARB medication (n (%))	112 (72.3%)

Data was presented as mean ± SD or number of case (%). ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin II receptor blocker; BMI, body mass index; Ca, calcium; CCS, coronary calcification score; Cr, creatinine; hs-CRP, high sensitivity C-reactive protein; IQR, interquartile range; P, phosphate; SBP, systolic blood pressure; T-Chol, total cholesterol; UACR, urinary albumin to creatinine ratio.

## 결 과

### 1. 전체 대상 환자들의 임상적 특징

본 연구에 포함된 총 155명의 환자들의 임상적인 특징은 Table 1과 같다. 남자 76명, 여자 79명이었으며 나이는 58.7 ± 13.1세였다. 당뇨병 유병기간은 8.3 ± 8.8년이었고 수축기 혈압은 125.0 ± 15.9 mm Hg였다. 고혈압이 동반된 환자는 83명(53.5%)였고 안지오텐신 전환효소억제제 혹은 안지오텐신 수용체 차단제를 복용 중인 환자는 112명(72.3%)였다. 전체 환자 중 관상동맥 석회화가 있는 환자는 90명으로 유병률은 58.1%였고 관상동맥 석회화 점수의 중위값과 사분위수 범위는 8.74 (0, 132.0), 평균값은 205.8 ± 476.9였다.

### 2. 요 알부민 크레아티닌 비에 따른 대상 환자군의 임상적 특징

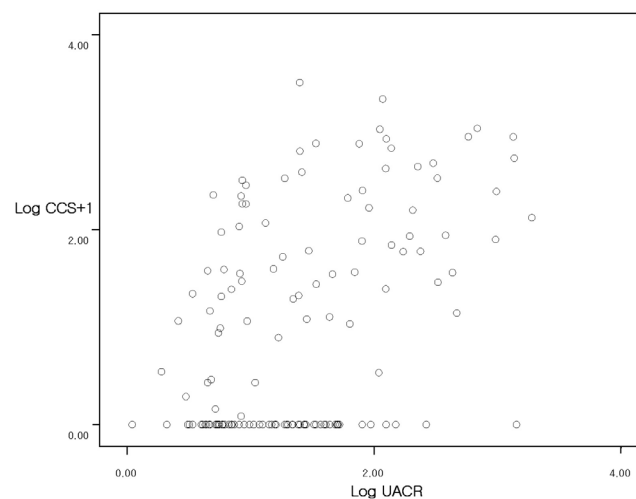
요 알부민 크레아티닌 비에 따라 환자들을 분류하였을 때, 환자군의 특징은 Table 2와 같다. 요 알부민 크레아티닌 비가 30 ug/mg 미만인 환자는 95명으로 전체의 61.3%를 차지하였고 30~300 ug/mg의 미세알부민뇨 환자는 46명

(29.7%), 300 ug/mg 이상인 거대알부민뇨 환자는 14명(9.0%)이었다. 정상군과 미세알부민뇨 환자군의 관상동맥 석회화 점수 중위값, 사분위수 범위는 0.22 (0, 38.0), 30.3 (0, 422.6), 평균값은 124.5 ± 402.9, 330.2 ± 602.1였고, 거대알부민뇨 환자군은 138.5 (62.3, 541.5), 349.1 ± 476.9로 나타났다. 세 군의 당뇨병 유병기간은 7.1 ± 8.4년, 10.1 ± 9.2년, 11.6 ± 9.8년이었고 수축기 혈압은 123.1 ± 14.8 mm Hg, 127.5 ± 17.1 mm Hg, 130.1 ± 18.4 mm Hg로 요 알부민 크레아티닌 비가 증가함에 따라 증가하는 경향을 보였다( $P = 0.04, 0.05$ ). Log (CCS + 1)값은 0.9 ± 1.0, 1.4 ± 1.3, 2.1 ± 0.9로 역시 요 알부민 크레아티닌 비 증가에 따라 증가하는 양상이었고 각 군 간의 평균값은 유의한 차이를 보였다( $P < 0.001$ ). 요 알부민 크레아티닌 비 증가에 따라 관상동맥 석회화 유병률은 50.5%, 63.0%, 92.9%로 증가하였고 관상동맥질환의 사망률이 증가한다고 알려진 관상동맥 석회화 점수 400 이상인<sup>18,19)</sup> 환자의 분포도 7.4%, 26.1%, 35.7%로 증가하는 경향을 보였다. 관상동맥 석회화가 없는 환자군의 수도 47명, 17명, 1명으로 감소하는 경향을 보여 앞선 결과와 상응하는 결과를 보였다. 이외에도 요 알부민 크레아티닌 비 증가에 따라 혈중 크레아티닌, 칼슘,

**Table 2.** Clinical characteristics according to the grade of urinary albumin to creatinine ratio (UACR)

Variables	Urine ACR (ug/mg)		
	< 30 (n = 95)	30 to 299 (n = 46)	≥ 300 (n = 14)
Age (years)	58.1 ± 12.4	58.2 ± 15.0	63.0 ± 10.8
Diabetes duration (years)	7.1 ± 8.4	10.1 ± 9.2	11.6 ± 9.8
Smoking (pack years)	8.1 ± 15.7	14.5 ± 22.1	12.0 ± 19.8
SBP (mm Hg)	123.1 ± 14.8	127.5 ± 17.1	130.1 ± 18.4
T-chol (mg/dL)	171.9 ± 42.4	186.2 ± 53.5	186.1 ± 49.5
LDL-C (mg/dL)	122.5 ± 141.5	120.6 ± 46.7	119.5 ± 50.7
HDL-C (mg/dL)	48.9 ± 11.6	45.2 ± 12.8	44.4 ± 14.4
TG (mg/dL)	131.8 ± 69.5	167.9 ± 94.2	159.2 ± 65.1
Log C-pep (ng/mL)*	0.2 ± 0.3	0.4 ± 0.3	0.4 ± 0.4
Lp (a) (mg/dL)	37.4 ± 35.5	48.0 ± 59.9	65.2 ± 43.8
Log hs-CRP*	-1.0 ± 0.6	-0.7 ± 0.6	-0.4 ± 0.6
GGT (U/L)	41.3 ± 63.6	102.7 ± 327.0	22.2 ± 10.2
Albumin (g/dL)*	4.3 ± 0.4	4.2 ± 0.4	3.7 ± 0.6
BUN (mg/dL)*	16.5 ± 7.1	17.5 ± 6.5	30.8 ± 12.2
Cr (mg/dL)*	0.8 ± 0.4	0.9 ± 0.5	1.6 ± 0.8
Agaston score	124.5 ± 402.9	330.2 ± 602.1	349.1 ± 476.9
(median, IQR)	0.22 (0, 38.0)	30.3 (0, 422.6)	138.5 (62.3, 541.5)
Log (CCS + 1)*	0.9 ± 1.0	1.4 ± 1.3	2.1 ± 0.9
HbA1C (%)	8.9 ± 2.4	9.1 ± 2.2	9.3 ± 2.4
Ca (mg/dL)*	9.2 ± 0.4	9.3 ± 0.4	8.9 ± 0.5
P (mg/dL)*	3.6 ± 0.4	3.5 ± 0.6	4.2 ± 0.6
CCS ≥ 400 (n (%))	7 (7.4%)	12 (26.1%)	5 (35.7%)
CCS = 0 (n (%))	47 (49.5%)	17 (37.0%)	1 (7.1%)
Cal prevalence (n (%))	48 (50.5%)	29 (63.0%)	13 (92.9%)

Data was presented as mean ± SD or number of case (%). \* ( $P < 0.05$ ). Statistics were analyzed by one-way ANOVA method. BUN, blood urea nitrogen; Ca, calcium; Cal, calcification; CCS, coronary calcification score; C-pep, C-peptide; Cr, creatinine; GGT, gamma-glutamyl transpeptidase; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; hs-CRP, high sensitivity C-reactive protein; IQR, interquartile range; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; Lp (a), lipoprotein (a); P, phosphate; SBP, systolic blood pressure; T-chol, total cholesterol; TG, triglyceride.



**Fig. 1.** Scatterplot of the log UACR and log (CCS + 1) in the study subjects. There was a significant positive correlation between the Log UACR and Log (CCS + 1) ( $P < 0.001$ ). CCS, coronary calcification score; UACR, urinary albumin to creatinine ratio.

인 수치는 통계학적인 유의성을 보였고 Log hs-CRP도  $-1.0 \pm 0.6$  mg/dL,  $-0.7 \pm 0.6$  mg/dL,  $-0.4 \pm 0.6$  mg/dL로 증가하면서 세 군 사이에 통계학적으로도 유의한 차이를 보였다 ( $P = 0.001$ ) (Table 2). 전체 환자 중 혈중 크레아티닌 농도가 정상인 환자는 146명이었고 이 중 미세알부민뇨 환자는 45명(30.8%), 거대알부민뇨 환자는 8명(5.5%)으로, 총 53명(36.3%)이 혈중 신기능은 정상 소견을 보이지만 당뇨병성 신증을 가지는 것으로 나타났다. 또한 산점도에서도 요 알부민 크레아티닌 비 증가에 따라 관상동맥 석회화 점수가 유의하게 증가하였다(Fig. 1) (correlation coefficient 0.336,  $P < 0.001$ ).

### 3. 관상동맥 석회화 점수와 관련 있는 변수

미세알부민뇨 이외에 관상동맥 석회화 점수와 관련 있는 심혈관질환의 위험인자들을 알아보기 위하여 Spearman 상관분석을 시행하였다. 나이, 당뇨병 유병기간, Apo A1, Log hs-CRP는 Log (CCS + 1)과 의미 있는 관련성을 보여주었다(Table 3). 또한 성별에 따른 관상동맥 석회화 점수는 T-검정상 유의한 차이를 보이지 않았다( $P = 0.61$ ).

### 4. 미세알부민뇨와 관상동맥 석회화 점수 사이의 관계

요 알부민 크레아티닌 비 증가와 관상동맥 석회화 점수는 통계학적으로 유의한 양의 상관관계를 보였고 그 외에도

**Table 3.** Association of coronary calcification score and different risk variables

Variables	Correlation coefficient	P value
Age (years)	0.531	0.000*
Smoking (pack years)	0.090	0.363
Diabetes duration (years)	0.346	0.000*
SBP (mm Hg)	0.08	0.324
Log (C-pep) (ng/mL)	0.061	0.488
Leptin (ng/mL)	0.121	0.151
Log UACR (ug/mg)	0.336	0.000*
Apo A1 (mg/dL)	-0.239	0.003*
Apo B (mg/dL)	-0.101	0.217
Lp (a) (mg/dL)	0.017	0.837
LDL-C (mg/dL)	0.011	0.888
TG (mg/dL)	-0.027	0.740
HDL-C (mg/dL)	-0.122	0.131
T-chol (mg/dL)	-0.143	0.078
FFA (mEq/L)	0.049	0.553
Log hs-CRP (mg/dL)	0.164	0.045*
GGT (U/L)	0.068	0.407
HbA1C (%)	-0.160	0.081
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.031	0.710

\*  $P < 0.05$ . Apo A1, apolipoprotein A1; Apo B, apolipoprotein B; BMI, body mass index; C-pep, C-peptide; FFA, free fatty acid; GGT, gamma-glutamyl transpeptidase; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; hs-CRP, high sensitivity C-reactive protein; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; Lp (a), lipoprotein (a); SBP, systolic blood pressure; T-chol, total cholesterol; TG, triglyceride; UACR, urinary albumin to creatinine ratio.

**Table 4.** Multiple linear regression model with dependent variable log (CCS + 1)

	$\beta$ (regression coefficient)	SE of $\beta$	P value
Age	0.044	0.007	0.000*
Diabetes duration	0.011	0.011	0.316
SBP	0.000	0.005	0.924
Log UACR	0.398	0.128	0.002*
Log hs-CRP	0.133	0.190	0.750
Medication	0.060	0.143	0.353

\*  $P < 0.05$ . hs-CRP, high sensitivity C-reactive protein; Medication, ACEI or ARB medication; SBP, systolic blood pressure; SE, standard error; UACR, urinary albumin to creatinine ratio.

미세알부민뇨가 심혈관질환의 다른 위험인자와는 독립적으로 관상동맥 석회화에 영향을 미치는지 알아보기 위해 다변량 회귀분석을 시행하였다. 관상동맥 석회화 점수에 영향을 미치는 변수들인 나이, 당뇨병 유병기간, 수축기 혈압, 안지오텐신 전환효소억제제 혹은 안지오텐신 수용체 차단제의 복용력, Log hs-CRP를 보정한 뒤에도 요 알부민 크레아티닌 비는 관상동맥 석회화 점수와 유의한 관련성을 보였다( $P = 0.002$ ) (Table 4).

## 고 찰

관상동맥질환은 당뇨병환자에서 주된 사망원인이다. 당뇨병환자의 심혈관질환도, 다른 질환에서와 같이, 조기 발견 및 진행을 억제하는 치료가 매우 중요하다. 현재까지 관상동맥질환의 조기 진단을 위한 비침습적인 검사로 심초음파, adenosine 부하 99mTc-MIBI 심근 관류스캔, 탈륨 스캔, 운동부하 심전도 검사<sup>20-23</sup>) 등이 활용되어 왔다. 관상동맥 칼슘 전산화 단층촬영술을 이용한 역학조사 결과들은 무증상 환자에서도 관상동맥 석회화의 존재가 심근경색의 발생위험을 높이고 중간 위험군 환자에서는 치료양식 결정에 더욱 유용하게 사용될 수 있다는 것을 보여준다<sup>8</sup>). 관상동맥의 칼슘침착 측정에는 전자방출 전산화 단층촬영술과 함께 다중검출기 전산화 단층촬영술이 많이 활용되고 있으며 관상동맥 칼슘의 양적인 결과를 표시하는 방법으로는 agaston 점수방식이 많이 사용되고 있다<sup>24</sup>). 연구자마다 약간의 차이는 있으나 관상동맥 석회화 점수 300 혹은 400 이상인 경우는 심근경색 혹은 관상동맥질환으로 인한 사망이 의미 있게 증가하는 결과를 보였고 100을 초과하는 경우에도 경과 추적 시 사망이나 비치명적인 심근경색의 독립적인 위험인자가 되는 결과를 보였다<sup>8</sup>). 다중박편 나선형 전산화 단층촬영술을 시행한 제2형 당뇨병환자 155명을 대상으로 한 본 연구에서 관상동맥 석회화 유병률은 58.1%로, 미세알부민뇨 이상의 당뇨병환자를 대상으로 한 Merjanian 연구에서의 94%<sup>9</sup>), Mehrotra 등의 93%<sup>10</sup>)와 비교할 때 낮은 유병률을 보였다. 또한 본 연구의 관상동맥 석회화 점수 중위값과 평균은 각각 8.74,  $205.8 \pm 476.9$ 로 Freedman 등이 시행한 연구<sup>13</sup>)의 323, 1394에 비해 낮은 값을 보였다. 이는 인종에 따른 관상동맥 석회화의 차이와 본 연구에 당뇨병 유병기간이 짧은 초진환자들이 많이 포함된 점에 기인한 결과로 생각된다. 앞선 Merjanian, Mehrotra, Freedman의 연구는 모두 백인을 대상으로 한 연구였고, 인종 간의 관상동맥 석회화 유병률에 관한 연구에서 백인은 70.4%로, 중국인, 흑인,

히스패닉의 59.2%, 52.1%, 56.5%에 비해 높은 결과를 보였다<sup>25</sup>). 또한 Budoff 등의 연구에서도 아시아인의 유병률은 73%로 백인의 83%에 비해 낮은 수치를 보였다<sup>26</sup>). 이와 같이 본 연구의 관상동맥 석회화 유병률은 백인보다는 낮고 중국인과는 비슷하였으며 관상동맥 석회화 점수도 서양인보다는 낮은 수치를 보여 이전 연구와 일치하는 결과를 보였다. 또한 Table 1의 당뇨병 유병기간은  $8.3 \pm 8.8$ 년으로 다른 연구에 비해 비교적 짧으며 요 알부민 크레아티닌 비, 수축기 혈압이 높지 않은 점도 본 연구대상의 상당수가 당뇨병 초진환자들로 구성된 것을 보여주는 지표들이다.

미세알부민뇨와 관상동맥질환 사이의 관계에 대해서는 현재까지 많은 연구가 보고되었다. 미세알부민뇨와 관상동맥 조영술상의 협착이 유의한 상관관계를 보였고<sup>15</sup>) 미세알부민뇨와 망막병증이 동반된 제2형 당뇨병환자에서 탈륨 스캔을 시행한 경우 양성 결과를 보이는 비율이 증가하였다는 보고도 있다<sup>2</sup>). 이와 같이 미세알부민뇨는 여러 진단기법을 이용한 심혈관질환의 존재와 관련되어 있고 또한 사망률의 독립적 위험인자이지만 전산화 단층촬영술을 이용한 관상동맥 석회화 점수와는 관련성에 대해서는 연구가 진행 중인 단계이다. 미세알부민뇨가 증가할수록 관상동맥 석회화는 증가하는 경향을 보여, Yamagami 등에 의하면 관상동맥 석회화 점수는 알부민 배설률과 나이, 당뇨병 유병기간, 혈청 크레아티닌과 관련성을 보였다<sup>27</sup>). Takuo, Kramer 등도 소변내 알부민 배설이 관상동맥 석회화 점수와 유의한 관계를 보인다고 하였고<sup>14,28</sup>), Freedman 등은 본 연구와 동일하게 요 알부민 크레아티닌 비 증가에 따라 관상동맥 석회화가 의미있게 증가함을 보여주었다<sup>13</sup>). 요 알부민 크레아티닌 비에 따라 환자들을 분류한 경우, Table 2와 같이 요 알부민 크레아티닌 비의 증가에 따라 나이와 수축기 혈압이 증가하는 경향을 보였으나 각 군 간의 유의한 차이는 보이지 않았다. 고밀도 지질단백콜레스테롤은 요 알부민 크레아티닌 비에 따라 감소하는 경향을 보였으나 통계학적 유의성은 없었고 그 외의 혈중 지질수치는 특정 경향을 보이지 않았다. 일부 연구에서는 고밀도 지질단백콜레스테롤을 제외한 혈중 콜레스테롤 수치, 혈압 등이 요 알부민 크레아티닌 비와 상관관계를 보이기도 하나 연구에 따라 상이한 결과를 보이는데<sup>29-34</sup>) 이는 나이가 증가하고, 당뇨병 유병기간이 길어질수록 여러 약제를 복용하기 때문에, 다양한 연구결과를 나타내는 것으로 생각된다. 본 연구에서 요 알부민 크레아티닌 비를 제외하고 관상동맥 석회화 점수와 유의한 관계를 보이는 요소들로는 Table 3과 같이 나이, 당뇨병 유병기간, Apo A1, Log hs-CRP가 있었다. 관상동맥 석회화 정도와

관련이 있는 변수들은 연구마다 조금씩 달라서, Elkeles 등의 PREDICT study에서는 나이, 당뇨병 유병기간, 남자, 허리/엉덩이 비율, 수축기 혈압이 관상동맥 석회화 점수와 유의한 관계를 보였고<sup>35)</sup> Freedman 등은 나이, 남성, 현재 흡연력 등이 관련있다고 하였다<sup>33)</sup>. 그 외 Reven 등에 의하면 나이, 고밀도 지질단백콜레스테롤이 관상동맥 석회화 점수와 유의한 관계가 있었고, 고혈압, 흡연력은 유의한 관계를 보이지 않았다<sup>36)</sup>. 본 연구에서는 관상동맥 석회화와 관련이 있는 여러 항목들 중에서 다중회귀분석을 시행하여 다른 관련 인자들을 보정한 뒤에도 요 알부민 크레아티닌 비는 관상동맥 석회화와 유의한 관계를 보였다. 이는 요 알부민 크레아티닌 비가 관상동맥질환의 독립적인 위험인자라는 것을 보여주며 요 알부민 크레아티닌 비와 심혈관질환에 대한 이전 연구결과와 일치하는 부분이다<sup>13,14,27)</sup>. 이렇게 증가된 요 알부민 크레아티닌 비와 관상동맥 석회화 사이의 상관관계에 대한 작용기전은 명확히 밝혀져 있지는 않지만, 저밀도 지질단백콜레스테롤, 흡연, 고혈압과 같은 심혈관질환의 전통적인 위험 인자 이외에 당뇨병의 대혈관 및 미세혈관 합병증을 공통적으로 매개할 수 있는 경로에 대해 최근 많은 논의가 이루어지고 있다. 미세알부민뇨의 존재는 신장뿐 아니라 전신혈관의 내피세포 기능부전을 의미하고 또한 죽상경화증의 병태생리에도 관련되어 있다. Stehouwer 등은 증가된 요 알부민 크레아티닌 비가 신장 내피세포의 투과성 증가를 나타내고 이로 인해 미세혈관 및 대혈관 합병증을 유발할 수 있다고 하였고<sup>37)</sup> 응고 및 섬유소 용해 체계의 기능부전이 알부민 배설과 관련이 있다고 하였다<sup>38)</sup>. 또한 당뇨병성 혈관합병증의 병리기전에 대해 Michael은 고혈당으로 인한 미세혈관 내피세포 미토콘드리아의 활성산소 생산증가로 미세혈관합병증이 발생한다는 잘 알려진 사실과 함께 인슐린 저항성으로 인해 증가된 혈중 유리지방산이 대혈관 내피세포의 미토콘드리아 활성산소를 증가시키고 이로 인해 미세혈관 합병증의 진행과정과 동일한 하향과정을 가진다는 단일화된 작용기전을 제안하였다<sup>39)</sup>. Goldin 등은 Advanced Glycation Endproducts가 미세혈관 합병증 및 대혈관 합병증에 좀 더 관련되어 있다고 주장하였다<sup>40)</sup>. 이러한 미세알부민뇨와 관상동맥 석회화의 관련된 병리기전에 대해서는 당뇨병 합병증의 예방 및 약물 요법 등을 위해 현재 연구가 진행 중인 상태로 추가적인 연구결과를 주목해야 할 것이다. 본 연구는 다중검출기 전산화 단층촬영술을 시행한 제2형 당뇨병환자를 대상으로 하여 요 알부민 크레아티닌 비와 관상동맥 석회화 사이의 관련성을 알 수 있었지만 대상 환자군의 숫자가 많지 않고 관상동맥질환에 대한 진단방법으로

전산화 단층촬영술 이외의 스캔 혹은 관상동맥 조영술 등과의 상관관계 및 관상동맥질환 유무에 따른 차이는 확인하지 못하였다. 또한 좀더 많은 자료를 바탕으로 한 혈중 hs-CRP, GGT 수치 등과 관상동맥 석회화의 관련성 및 당뇨병성 혈관합병증을 매개하는 작용기전에 대해서도 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

이상을 요약하면, 혈중 크레아티닌 수치가 정상임에도 미세알부민뇨가 존재하는 경우가 제2형 당뇨병환자의 1/3 정도였으며 제2형 당뇨병환자에서 요 알부민 크레아티닌 비는 관상동맥 석회화와 양의 상관관계를 보였다. 결론적으로 독립적인 심혈관질환 위험인자로 알려진 당뇨병환자의 미세알부민뇨 증가는 관상동맥의 석회화 정도와 밀접한 연관이 있으며 단백뇨가 있는 당뇨병환자에서는 대혈관 합병증과의 관련성을 알아보기 위해 관상동맥질환의 존재를 확인하는 것이 필요하겠다.

## 요 약

**연구배경:** 제2형 당뇨병환자에게 주된 사망원인인 관상동맥질환에서 죽상경화증의 진행은 칼슘 축적과 밀접하게 관련되어 있으며 이는 관상동맥 전산화 단층촬영술을 통해 정량화할 수 있다. 또한 미세알부민뇨는 심혈관질환의 독립적인 위험인자로 알려져 있다. 이에 제2형 당뇨병환자를 대상으로 미세알부민뇨와 관상동맥 석회화 정도의 연관성에 대해 알아보고자 하였다.

**방법:** 다중박편 나선형 전산화 단층촬영술을 시행한 제2형 당뇨병환자 155명을 대상으로 요 알부민 크레아티닌 비에 따른 환자들의 임상적 특징 및 관상동맥 석회화 점수를 조사하였다.

**결과:** 요 알부민 크레아티닌 비가 증가함에 따라서 관상동맥 석회화 점수는 유의하게 증가하였다. 이외에 나이, 당뇨병 유병기간, Apo A1, Log hs-CRP가 관상동맥 석회화 점수와 유의한 관계를 보였으며 다중회귀분석으로 연령을 보정한 뒤에도 요 알부민 크레아티닌 비는 관상동맥 석회화 점수와 유의한 관련성을 보여주었다.

**결론:** 요 알부민 크레아티닌 비는 제2형 당뇨병환자에서 관상동맥 석회화를 예측할 수 있으며 이는 심혈관질환의 고위험군 환자관리에 도움을 줄 수 있을 것이다. 더 많은 환자를 대상으로 한 혈중 석회화 관련 수치의 발굴 및 혈관합병증의 공통된 기전에 대한 추가적인 연구를 필요로 한다.

## 참 고 문 헌

1. Haffner SM, Lehto S, Ronnema 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
2. Ioannidis G, Peppas M, Rontogianni P, Callifronas M, Papadimitriou C, Chrysanthopoulou G, Anthopoulos L, Kesse M, Thalassinou N: *The concurrence of microalbuminuria and retinopathy with cardiovascular risk factors; reliable predictors of asymptomatic coronary artery disease in type 2 diabetes. Hormones (Athens)* 3:198-203, 2004
3. Gu K, Cowie CC, Harris MI: *Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. JAMA* 281:1291-7, 1999
4. Oei HH, Vliegenthart R, Hak AE, Iglesias del Sol A, Hofman A, Oudkerk M, Witteman JC: *The association between coronary calcification assessed by electron beam computed tomography and measures of extracoronary atherosclerosis: the Rotterdam Coronary Calcification Study. J Am Coll Cardiol* 39:1745-51, 2002
5. Davis PH, Dawson JD, Mahoney LT, Lauer RM: *Increased carotid intimal-medial thickness and coronary calcification are related in young and middle-aged adults. The Muscatine study. Circulation* 100:838-42, 1999
6. Arad Y, Spadaro LA, Roth M, Scordo J, Goodman K, Sherman S, Lledo A, Lerner G, Guerci AD: *Correlations between vascular calcification and atherosclerosis: a comparative electron beam CT study of the coronary and carotid arteries. J Comput Assist Tomogr* 22:207-11, 1998
7. Hamirani YS, Pandey S, Rivera JJ, Ndumele C, Budoff MJ, Blumenthal RS, Nasir K: *Markers of inflammation and coronary artery calcification: A systematic review. Atherosclerosis* 201:1-7, 2008
8. Ibanez B, Badimon JJ, Garcia MJ: *Diagnosis of atherosclerosis by imaging. Am J Med* 122:S15-25, 2009
9. Merjanian R, Budoff M, Adler S, Berman N, Mehrotra R: *Coronary artery, aortic wall, and valvular calcification in nondialyzed individuals with type 2 diabetes and renal disease. Kidney Int* 64:263-71, 2003
10. Mehrotra R, Budoff M, Christenson P, Ipp E, Takasu J, Gupta A, Norris K, Adler S: *Determinants of coronary artery calcification in diabetics with and without nephropathy. Kidney Int* 66:2022-31, 2004
11. de Zeeuw D, Parving HH, Henning RH: *Microalbuminuria as an early marker for cardiovascular disease. J Am Soc Nephrol* 17:2100-5, 2006
12. 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* 157:1413-8, 1997
13. Freedman BI, Langefeld CD, Lohman KK, Bowden DW, Carr JJ, Rich SS, Wagenknecht LE: *Relationship between albuminuria and cardiovascular disease in Type 2 diabetes. J Am Soc Nephrol* 16:2156-61, 2005
14. Kramer H, Jacobs DR, Jr., Bild D, Post W, Saad MF, Detrano R, Tracy R, Cooper R, Liu K: *Urine albumin excretion and subclinical cardiovascular disease. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Hypertension* 46:38-43, 2005
15. Wang Y, Li Y: *The relationship between microalbuminuria and coronary artery lesions. Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 46:981-3, 2007
16. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Klein BE: *The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus. Arch Intern Med* 160:1093-100, 2000
17. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Jr., Roccella EJ: *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA* 289:2560-72, 2003
18. He ZX, Hedrick TD, Pratt CM, Verani MS, Aquino V, Roberts R, Mahmarian JJ: *Severity of coronary artery*



- calcification by electron beam computed tomography predicts silent myocardial ischemia. Circulation 101:244-51, 2000*
19. Rumberger JA, Sheedy PF, 2nd, Breen JF, Fitzpatrick LA, Schwartz RS: *Electron beam computed tomography and coronary artery disease: scanning for coronary artery calcification. Mayo Clin Proc 71:369-77, 1996*
20. Kajinami K, Seki H, Takekoshi N, Mabuchi H: *Noninvasive prediction of coronary atherosclerosis by quantification of coronary artery calcification using electron beam computed tomography: comparison with electrocardiographic and thallium exercise stress test results. J Am Coll Cardiol 26:1209-21, 1995*
21. Mahmarian JJ, Verani MS: *Exercise thallium-201 perfusion scintigraphy in the assessment of coronary artery disease. Am J Cardiol 67:2-11, 1991*
22. Leoncini M, Sciagra R, Bisi G, Santoro GM, Fazzini PF: *Myocardial scintigraphy with Tc-99m-MIBI for assessing the extent and severity of coronary disease: a comparison with thallium-201 and equilibrium angiocardioscintigraphy. G Ital Cardiol 23:127-38, 1993*
23. Mieres JH, Makaryus AN, Redberg RF, Shaw LJ: *Noninvasive cardiac imaging. Am Fam Physician 75:1219-28, 2007*
24. McCollough CH, Ulzheimer S, Halliburton SS: *Coronary artery calcium; a multi-institutional, multi-manufacturer international standard for quantification at cardiac CT. Radiology 243:527-38, 2007*
25. Bild DE, Detrano R, Peterson D, Guerci A, Liu K, Shahar E, Ouyang P, Jackson S, Saad MF: *Ethnic differences in coronary calcification: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Circulation 111: 1313-20, 2005*
26. Budoff MJ, Yang TP, Shavelle RM, Lamont DH, Brundage BH: *Ethnic differences in coronary atherosclerosis. J Am Coll Cardiol 39:408-12, 2002*
27. Yamagami K, Hosoi M, Yamamoto T, Fukumoto M, Yamakita T, Miyamoto M, Yoshioka K, Ishii T, Sato T, Tanaka S, Fujii S: *Coronary arterial calcification is associated with albuminuria in type 2 diabetic patient. Diabetes Obes Metab 7:390-6, 2005*
28. Hirota T, Suzuki E, Ito I, Ishiyama M, Goto S, Horikawa Y, Asano T, Kanematsu M, Hoshi H, Takeda J: *Coronary artery calcification, arterial stiffness and renal insufficiency associate with serum levels of tumor necrosis factor-alpha in Japanese type 2 diabetic patients. Diabetes Res Clin Pract 82:58-65, 2008*
29. Bild DE, Folsom AR, Lowe LP, Sidney S, Kiefe C, Westfall AO, Zheng ZJ, Rumberger J: *Prevalence and correlates of coronary calcification in black and white young adults: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 21:852-7, 2001*
30. Kuller LH, Matthews KA, Sutton-Tyrrell K, Edmundowicz D, Bunker CH: *Coronary and aortic calcification among women 8 years after menopause and their premenopausal risk factors: the healthy women study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 19: 2189-98, 1999*
31. Reilly MP, Wolfe ML, Localio AR, Rader DJ: *Coronary artery calcification and cardiovascular risk factors: impact of the analytic approach. Atherosclerosis 173:69-78, 2004*
32. Valdes AM, Wolfe ML, Tate HC, Geffer W, Rut A, Rader DJ: *Association of traditional risk factors with coronary calcification in persons with a family history of premature coronary heart disease: the study of the inherited risk of coronary atherosclerosis. J Investig Med 49:353-61, 2001*
33. Wolfe ML, Iqbal N, Geffer W, Mohler ER, 3rd, Rader DJ, Reilly MP: *Coronary artery calcification at electron beam computed tomography is increased in asymptomatic type 2 diabetics independent of traditional risk factors. J Cardiovasc Risk 9:369-76, 2002*
34. Mazzone T, Meyer PM, Kondos GT, Davidson MH, Feinstein SB, D'Agostino RB, Sr., Perez A, Haffner SM: *Relationship of traditional and nontraditional cardiovascular risk factors to coronary artery calcium in type 2 diabetes. Diabetes 56:849-55, 2007*
35. Elkeles RS, Feher MD, Flather MD, Godsland IF, Nugara F, Richmond W, Rubens MB, Wang D: *The*

- association of coronary calcium score and conventional cardiovascular risk factors in Type 2 diabetic subjects asymptomatic for coronary heart disease (The PREDICT Study). Diabet Med 21:1129-34, 2004*
36. Reaven PD, Emanuele N, Moritz T, Klein R, Davis M, Glander K, Duckworth W, Abaira C: *Proliferative diabetic retinopathy in type 2 diabetes is related to coronary artery calcium in the Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT). Diabetes Care 31:952-7, 2008*
  37. Stehouwer CD, Nauta JJ, Zeldenrust GC, Hackeng WH, Donker AJ, den Ottolander GJ: *Urinary albumin excretion, cardiovascular disease, and endothelial dysfunction in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Lancet 340:319-23, 1992*
  38. Stehouwer CD, Stroes ES, Hackeng WH, Mulder PG, Den Ottolander GJ: *von Willebrand factor and development of diabetic nephropathy in IDDM. Diabetes 40:971-6, 1991*
  39. Brownlee M: *The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. Diabetes 54:1615-1625, 2005*
  40. Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, Creager MA: *Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. Circulation 114:597-605, 2006*