

제2형 당뇨병과 동맥 경직도

서울대학교 의과대학 분당서울대학교병원 내과

최 성 희

Type 2 Diabetes Mellitus and Arterial Stiffness

Sung Hee Choi

Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine

진 세계적으로 제2형 당뇨병 환자의 가장 중요한 사망 원인은 심혈관계 질환으로 전체 당뇨병 사망의 40% 이상을 심근경색 및 뇌경색 등이 차지하고 있다[1]. 미국의 자료를 보면, 연간 95만명 이상이 심혈관질환으로 사망하고 있으며, 이것은 약 34초당 1명꼴로 심근경색이나 뇌경색으로 당뇨병 환자들이 생명을 잃고 있다는 것이 된다[1]. 따라서 2형 당뇨병 환자에서 조기에 동맥경화증 및 심혈관계 위험인자를 선별하여 적극적인 예방 및 치료를 하는 것이 매우 중요하다.

동맥경화증을 비침습적으로 진단하는 방법으로는 죽상동맥경화반(atheromatous plaque) 및 경동맥 내중막두께(intima-medial thickness) 등을 확인할 수 있는 경동맥초음파검사(carotid artery Doppler ultrasound)[2,3]와 관상동맥의 초기 동맥경화증까지 확인할 수 있는 다중채널관상동맥 단층촬영(Multi-detector coronary computed tomography) 등이 있으며, 혈관의 신전성(distensibility)과 경직도(stiffness)를 측정할 수 있는 방법으로 맥파 전달속도(pulse wave velocity; PWV) 측정[4]과 혈류의존성 혈관확장반응(flow mediated dilatation; FMD)이 널리 사용되고 있다.

이 중에서 혈관의 신전성 저하와 경직도 증가는 노화, 혈압, 당뇨병, 흡연, 비만, 고지혈증[5] 등과 많은 연관이 있는 것으로 알려져 있는데, 이는 여러 가지 요인에 의하여 혈관 자체의 손상, 혈관의 결체조직과 평활근의 증식, 비대 등이 일어나면서 나타나게 된다. 혈관의 경직도가 증가되면 결과적으로 수축기혈압과 이완기 혈압의 차이인 맥압(pulse pressure)의 상승을 가져오게 되고, 이는 심실과 심근에 부담을 주어 심박출량을 감소시키고 동맥벽에 손상을 가속화하여 동맥경화증을 가속화하게 된다[6,7]. 최근 연구에 의하면 이러한 맥압의 상승 자체가 관상동맥질환의 중요한 연관인자인 것으로 알려져 있으며[8-10], 노인에서의 수축기 고혈압(isolated systolic hypertension)의 중요한 원인이다. PWV는 혈관에서 맥파가 전달될 때 두 지점 간의 맥파가 이

동하는 시간(ΔT) 과 두 지점 간의 거리(L)를 측정하여 구하게 되는 것으로, 두 혈관 지점의 거리를 전파하는 맥파의 전달속도를 계산하게 된다($L/\Delta T = \text{m/sec or cm/sec}$). 혈관의 신전성이 저하되고 경직도가 증가되면 맥파 전달속도는 같은 지점을 통과하는 동안 커지게 되며, 이는 마치 딱딱한 파이프를 통해서 전달하는 전파속도가 신전성이 큰 고무관을 통해서 전달하는 속도보다 커지는 원리와 같다[11]. 이전의 연구에는 경동맥과 대퇴동맥 간의 맥파전달속도를 측정하는 경동맥-대퇴동맥 PWV (carotid-femoral PWV)도 자주 사용하였으나 혈압과 발목-상완 혈압비(ankle-brachial index; ABI)를 측정하기 어렵고, 측정시간이 많이 걸리며, 재현성과 검사 방법이 어려운 등의 문제로 최근에는 주로 측정방법이 간편하고 혈압과 ABI 등을 함께 잴 수 있는 상완-발목 맥파전달속도(baPWV)가 주로 사용되고 있다.

PWV는 최근 많은 연구들을 통하여 경동맥 내중막 두께와의 관련성, 관상동맥 질환의 중증도와 좌심실 수축기 부전과 관련성이 있다는 것이 밝혀졌고[12-15], 심혈관질환을 예측하는 독립적인 인자임을 보이는 연구들도 발표되었다[15-18]. 우리나라 환자에서 PWV의 정상치를 구하기 위한 연구가 있었는데 박 등[19]이 2006년에 발표한 논문에서 따르면, 우리나라 성인 검진 환자를 대상으로 PWV의 정상값을 구하여 보았을 때 20대는 $5.58 \pm 0.96 \text{ m/sec}$ 에서 나이에 따라 점차적으로 증가하였고, 60대는 $8.5 \pm 2.36 \text{ m/sec}$ 의 평균값을 보였다. 이 연구는 SphygmoCoR[®]를 이용한 압평 혈압계(applanation tonometer) 방식의 측정으로 증대지표(augmentation index)를 함께 측정하였으나, 경동맥-대퇴동맥 PWV를 연구한 것이라 기존의 외국 연구의 정상 baPWV 값과 차이를 보이며 연령별 정상군의 n수가 매우 작았다. 따라서 우리나라에서도 대규모의 임상 연구를 통하여 정상인의 연령별 PWV 수치를 정립하는 연구가 필요하며, 이러한 수치를 한국인에서의 정상 기준으로 사용할 수 있을 것이다. baPWV 값의 범위에 따라 관상동맥 질환 또는

심혈관 질환의 위험도를 증가시키는 것에 관한 연구들도 있었는데, Akira 등의 연구에 의하면 baPWV 값이 14 m/sec 이상 일 때 Framingham score를 현저히 증가시켰으며, Boutouyire 등에 의하면 baPWV 13 m/sec 이상이면 관상동맥 질환 위험도가 현저히 증가하였다[17,18]. 또한 만성신부전 환자에서 생존율을 비교한 연구가 있었는데 여기에서도 baPWV 값이 12.0 m/sec를 초과한 군에서 생존율이 현저하게 떨어졌다[20].

PWV에 영향을 미치는 인자에 대해서는 그동안 많은 연구가 진행되었다. 특히 대부분의 연구에서 연령의 증가는 PWV 증가와 가장 밀접한 관련이 있다고 알려져 있다[5,15,21]. 노화가 진행되어 혈관의 석회화가 진행하고 혈관평활근 결체 조직의 증식 및 변성(중벽의 섬유화와 엘라스틴 함량의 저하), 산화스트레스의 증가 등이 일어나서 결과적으로 동맥 경직도 증가가 일어나게 된다[22]. 또한 노인에게 과도한 염분 섭취가 동맥 신전성을 저하하고 경직도를 증가하는데 기여한다는 연구 결과가 있다[23]. 결과적으로 노화가 진행하면서 맥압이 상승하게 되며 이는 노인에게 흔한 수축기 고혈압을 설명하는 근거이다. 고혈압 환자에서도 혈관에 대한 기계적인 압력과 동반하여 레닌-안지오텐신계가 활성화되어 있어 TGF- β , fibronectin 등이 활성화되어 혈관의 엘라스틴 분해 및 섬유화 축진을 가속화하게 된다[24]. 흡연 또한 PWV에 많은 영향을 미치는 것으로 알려져 있으며 흡연으로 인한 혈관내피세포 기능저하 및 자율신경계를 통한 교감신경활성화가 이러한 동맥경직도 증가와 관련이 있을 것으로 생각되고 있다[25]. 비만 또한 영향이 있으며 특히 복부비만을 동반한 과체중 여성과 대사증후군 환자, 공복당장애 환자에서 PWV가 의미 있게 증가되어 있어[26~28] 내장지방에서 분비되는 유리지방산(free fatty acid)의 과다한 분비와 TNF- α , IL-6와 같은 염증 시토카인의 분비, 아디포넥틴 감소 등이 내장지방 비만과 연관된 기전으로 생각된다[29,30].

당뇨병 환자에서도 PWV가 정상보다 증가되어있고, 당뇨병 환자에서의 혈당 조절 정도와 PWV 증가가 반비례하는 것으로 알려져 있다[31]. 당뇨병 환자는 장기적인 고혈당에 노출되어 있는데 이러한 노출은 반감기가 긴 체내단백의 변성을 가져와 비효소적 과정을 통해 흔히 최종당화산물(advanced glycation endproducts; AGEs)이라 불리는 비가역적인 화합물을 형성한다. 이러한 AGEs는 수용체 매개, 또는 교차결합을 통해 다양한 당뇨병성 합병증, 특히 심혈관계 질환에서도 동맥경화증, 혈관 경직도의 증가에 AGEs가 작용함이 알려져 있다[32,33]. AGEs의 교차결합을 억제함으로써 노화 동물모델에서도 동맥 및 심실의 경화도를 완화시킬 수 있다는 보고도 있어[34,35] 동맥의 경직도가 증가된 환자의 치료에 있어 AGEs 감소는 잠재적인 치료의 목표가 될 수도 있겠다.

본 학회지에 게재된 이 등의 연구에서는 대상을 제2형 당뇨병 환자로 국한하여 당뇨병환자 내에서 동맥의 경직도를 측정하고 baPWV에 영향을 미치는 인자를 집중적으로 분석하고자 하였으며 비교적 많은 환자(n = 801)에게서 분석이 이루어졌다[36]. 본 연구에서는 연령, 성별, 흡연력, 음주력, 체질량지수, 혈당, 당화혈색소 수치, 지질 수치, high sensitivity CRP (hs-CRP) 등의 여러 요소와 baPWV의 상관관계를 비교 분석하였고 혈압, 맥압, 나이, 허리둘레, 당뇨병 유병기간이 PWV와 양의 상관관계를 보이고, 키, 몸무게와 음의 상관관계를 보였다. 나이를 보정한 후에는 당화혈색소, 혈압, 맥압이 유의한 상관관계를 나타내었다. 따라서 이 연구는 우리나라에서 다수의 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 baPWV에 영향을 미치는 인자를 분석하였다는데 의의가 있으며 기존의 PWV에 영향을 미치는 인자로 알려진 나이와 혈압, 당의 조절 정도가 2형 당뇨병 환자에서도 동일하게 중요한 영향인자들임을 제시하였다. 그러나 본 연구에서는 저자 등이 밝힌 바와 같이 정상 대조군과의 비교가 없이 제2형 당뇨병 환자만을 대상으로 연구가 이루어져서 정상군과의 직접적인 비교가 어려웠다는 점, 당뇨병 환자의 합병증 상태 특히 만성신장합병증 여부에 따른 분석의 결여, 다수의 환자를 대상으로 했음에도 고혈압, 고지혈증 및 당뇨병 치료 약물의 차이에 따른 비교 분석이 이루어지지 못한 점과 실제 중심 대동맥에서의 증대 지표(augmentation index)를 함께 측정·분석하지 못한 점이 아쉬우며, 당뇨병 환자의 동맥 경직도 증가에 영향을 줄 수 있는 혈청인자로써 hs-CRP 이외의 염증 시토카인, 아디포시토카인이나 혈액 내 AGEs를 효소면역검사법(ELISA) 등을 통해 측정하였다면 보다 흥미로운 연구가 되었을 것으로 생각된다.

향후 동맥의 경직도를 비침습적으로 측정할 수 있는 PWV에 대한 검사의 활성화와 우리나라에서 대규모 자료 분석을 통한 연령별 정상 수치에 대한 연구, PWV의 범위에 따른 당뇨병 합병증, 심혈관계 질환 나아가서는 생존율의 분석이 이루어진다면 이러한 데이터를 근거로 하여 PWV의 의미를 분석하는 활발한 추가 연구들이 다양한 질환군에서 이루어질 수 있을 것으로 기대한다.

참 고 문 헌

1. American Heart Association: Heart Disease and Stroke Statistics-2005 update. Dallas, Tex: American Heart Association, 2005
2. Choi SH, Huh KB: Clinical efficacy of color doppler ultrasonography for diagnosing peripheral artery occlusive disease in diabetes mellitus. Korean Clinical Diabetes 5:1-12, 2004
3. Cho YL, Kim DJ, Kim HD, Choi SH, Kim SK, Kim

- HJ, Ahn CW, Cha BS, Lim SK, Kim KR, Lee HC, Huh KB: Reference values of carotid artery intima-media thickness and association with atherosclerotic risk factors in healthy subjects in Korea. *Korean J Med* 64:275-283, 2003
4. Yamashina A, Tomiyama H, Takeda K, Tsuda H, Arai T, Hirose K, Koji Y, Hori S, Yamamoto Y: Validity, and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement. *Hypertens Res* 25:359-364, 2002
5. Nakamura U, Iwase M, Nohara S, Kanai H, Ichikawa K, Iida M: Usefulness of brachial-ankle pulse wave velocity measurement: correlation with abdominal aortic calcification. *Hypertens Res* 26:163-167, 2003
6. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Pannier B, Safer ME, Day Metivier F: Cardiac and arterial interactions in end-stage renal disease. *Kidney Int* 50:600-608, 1996
7. Lee JW: Clinical applications of arterial pulse wave analyzer. *J Korean Acad Fam Med* 28:S271-S274, 2007
8. Kannel WB, Gordon T, Schwartz MJ: Systolic versus diastolic blood pressure and risk of coronary heart disease: The Framingham study. *Am J Cardiol* 27:335-346, 1971
9. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D: Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 100:354-360, 1999
10. Franklin SS, Larson MG, Kahn SA, Wong ND, Lipe EP, Kannel WB, Levy D: Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 103:1245-1249, 2001
11. O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GE: Clinical applications of arterial stiffness: definitions and reference values. *Am J Hypertens* 15:426-444, 2002
12. van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, Asmar R, Topouchian J, Reneman RS, Hoeks AP, van der Kuip DA, Hofman A, Witteman JC: Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Stroke* 32:454-460, 2001
13. Sakuragi S, Iwasaki J, Tokunaga N, Hiramatsu S, Ohe T: Aortic stiffness is an independent predictor of left ventricular function in patients with coronary heart disease. *Cardiology* 103:625-631, 2005
14. Hwang WM, Bae JH, Kim KY, Synn YC: Impacts of atherosclerotic coronary risk factors on atherosclerotic surrogates in patients with coronary artery disease. *Korean Circ J* 35:131-139, 2005
15. Han SH, Park CG, Park SW, Shin SH, Ahn JC, Seo HS, Oh DJ, Shin EK, Ro YM: High aortic stiffness assessed by pulse wave velocity is an independent predictor of coronary artery calcification and stenosis in suspected coronary artery disease patients. *Korean Circ J* 34:468-476, 2004
16. Bauters C, Lamblin N, Mc Fadden EP, van Belle E, Millaire A, de Groote P: Influence of diabetes mellitus on heart failure risk and outcome. *Cardiovasc Diabetol* 2:1-10, 2003
17. Yamashina A, Tomiyama H, Arai T, Hirose K, Koji Y, Hirayama Y, Yamamoto Y, Hori S: Brachial-ankle pulse wave velocity as a marker of atherosclerotic vascular damage and cardiovascular risk. *Hypertens Res* 26:615-622, 2003
18. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, Laurent S: Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 39:10-15, 2002
19. 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* 36:393-399, 2006
20. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safer ME, London GM: Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 99:2434-2439, 1999
21. Munakata M, Ito N, Nunokawa T, Yoshinaga K: Utility of automated brachial ankle pulse wave velocity measurements in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 16:653-657, 2003
22. Yasmin, O'Shaughnessy KM: Genetics of arterial structure and function towards new biomarkers for aortic stiffness? *Clin Sci (Lond)* 114:661-677, 2008
23. Mercier N, Labat C, Louis H, Cattani V, Benetos A, Safer ME, Lacolley P: Sodium, arterial stiffness, and cardiovascular mortality in hypertensive rats. *Am J Hypertens* 20:319-325, 2007
24. Barra JG, Levenson J, Armentano RL, Cabera FE,

- Pichel RH, Simon A: In vivo angiotensin II receptor blockade and converting enzyme inhibition on canine aortic viscoelasticity. *Am J Physiol* 272:H859-868, 1997
25. Matsui Y, Kario K, Ishikawa J, Hoshide S, Eguchi K, Shimada K: Smoking and antihypertensive medication: interaction between blood pressure reduction and arterial stiffness. *Hypertens Res* 28:631-638, 2005
26. Lee JW, Lee HR, Shim J, Kim SH, Im JA, Lee DC: Visceral abdominal fat as a determinant of arterial stiffness in overweight and obese women. *J Korean Acad Fam Med* 27:815-821, 2006
27. Tomiyama H, Hirayama Y, Hashimoto H, Yambe M, Yamada J, Koji Y, Motobe K, Shiina K, Yamamoto Y, Yamashina A: The effects of changes in the metabolic syndrome detection status on arterial stiffening: a prospective study. *Hypertens Res* 29:673-678, 2006
28. Ohnishi H, Saitoh S, Takagi S, Ohata J, Isobe T, Kikuchi Y, Takeuchi H, Shimamoto K: Pulse wave velocity as an indicator of atherosclerosis in impaired fasting glucose: The Tanno and Sobetsu study. *Diabetes Care* 29: 1988-1999, 2006
29. Arner P: Insulin resistance in type 2 diabetes: role of fatty acids. *Diabetes Metab Res* 18:S5-S9, 2002
30. Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, Muraguchi M, Ouchi N, Takahashi M, Igura T, Inui Y, Kihara S, Nakamura T, Yamashita S, Miyagawa J, Funahashi T, Matsuzawa Y: An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res* 32:47-50, 2000
31. Shimizu H, Shimomura K, Negishi M, Oh-I S, Tomita Y, Uehara Y, Mori M: Glycaemic control and the increase in pulse wave velocity (PWV) in type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 21:804-805, 2004
32. Ziemann S, Kass D: Advanced glycation end product cross-linking: pathophysiologic role and therapeutic target in cardiovascular disease. *Congest Heart Fail* 10:144-151, 2004
33. Liu J, Masurekar MR, Vatner DE, Jyothimayi GN, Regan TJ, Vatner SF, Meggs LG, Malhotra A: Glycation end-product cross-link breaker reduces collagen and improves cardiac function in aging diabetic heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 285: 2587-2591, 2003.
34. Asif M, Egan J, Vasan S, Jyothirmayi GN, Masurekar MR, Lopez S, Williams C, Torres RI, Wagle D, Ulrich P, Cerami A, Brines M, Regan TJ: An advanced glycation endproduct cross-link breaker can reverse age-related increases in myocardial stiffness. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97:2809-2813, 2000
35. Vaitkevicius PV, Lane M, Spurgeon H, Ingram DK, Roth GS, Egan JJ, Vasan S, Wagle DR, Ulrich P, Brines M, Wuerth JP, Cerami A, Lakatta EG: A cross-link breaker has sustained effects on arterial and ventricular properties in older rhesus monkeys. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:1171-1175, 2001
36. Lee SW, Yun KW, Yu YS, Lim HK, Bae YP, Lee BD, Kim BH, Lee CW: Determinants of the brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV) in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Korean Endocr Soc* 23:253-259, 2008