

제2형 당뇨병환자의 1년 추적 검사에서 상완발목동맥 맥파속도 변화에 영향을 주는 인자

부산성모병원 내분비내과

윤경원 · 김보현 · 배영필 · 이병도 · 이성우 · 임흥규 · 류연식 · 이창원

Determinants of 1-Year Changes of Brachial Ankle Pulse Wave Velocity (baPWV) in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Kyung Won Yun, Bo Hyun Kim, Young Pil Bae, Byeong Do Yi, Seung Woo Lee, Hong Kyu Lim, Yeon Sik Ryu, Chang Won Lee

Department of Endocrinology and Metabolism, Busan St. Mary's Medical Center

Abstract

Background: Cardiovascular disease is the leading cause of mortality in type 2 diabetes. PWV correlates well with arterial distensibility and stiffness and a useful approach for evaluating the severity of systemic atherosclerosis in adults, and, in particular, the measurement of brachial-ankle PWV (baPWV) has been commonly reported as a simple, noninvasive and practicable method. baPWV was mainly affected by age, SBP and sex. And also, baPWV was affected by many different factors such as body weight, BMI, waist to hip ratio, HbA1c, microalbuminuria, triglyceride, γ GTP, duration of DM. We evaluated determinants of 1-year changes of baPWV in patients with type 2 DM.

Methods: The study group comprised 189 diabetic patients who measured ankle brachial pressure index (ABI), baPWV at base line and 1-year later. The anthropometric parameters, blood pressure, pulse pressure, fasting plasma glucose (FBS), fasting insulin, A1c, lipid profile, hsCRP, microalbuminuria, AST/ALT, γ GTP were also checked concurrently. We also analyzed correlation between change of baPWV and subject's medications. We retrospectively analyzed the relationship between the 1-year changes of baPWV and the other factors. All analyses were performed with the SPSS Version 14.0 and P values < 0.05 were considered significant.

Results: baPWV change was affected by systolic blood pressure change, diastolic blood pressure change, pulse pressure change, body weight, BMI, triglyceride change, insulin treatment and total cholesterol. Multiple regression analysis of the relationship between change of baPWV and other associated variables shows that the 1-year change of baPWV was significantly associated with the changes of blood pressure and insulin treatment in patients with type 2 DM.

Conclusion: 1-year change of baPWV was significantly associated with the changes of blood pressure in patients with type 2 DM. (KOREAN DIABETES J 32:346-357, 2008)

Key Words: Ankle brachial pressure index, Brachial-ankle pulse-wave velocity, Diabetes, Systolic blood pressure

서 론

제2형 당뇨병환자는 일반 인구 집단에 비하여 심혈관질환의 위험도가 2~4배 높으며¹⁾, 이는 고혈당, 인슐린저항성 및 고혈압, 고지혈증, 비만 등의 위험인자가 흔히 동반되기 때문이다²⁾.

죽상동맥경화증은 동맥혈관 벽의 지방성분 침착(죽종증)과 혈관 벽의 경직(경화증)으로 구성된다³⁾. 당뇨병환자에서 죽상동맥경화증 진행으로 관상동맥질환이 발생하는 유병률과 이로 인한 사망률은 일반인에 비해 2~4배가량 높다⁴⁾. 한 연구에서는, 7년간 심근경색의 발생 및 사망이 당뇨병환자에서는 20%였으나, 비 당뇨병환자에서는 3.5%였다고 보고하였다⁵⁾. Framingham study에서는 당뇨병에서 급성 심근경색의 발생위험률이 남성에서 1.5배, 여성에서 8.1배 더 증가한다고 보고하였다⁶⁾.

당뇨병환자에서 동맥경화 정도를 평가하려는 많은 방법 중 맥파속도 및 발목-상완 지수에 대한 연구가 활발히 진행되어 왔으며, 대동맥 맥파속도가 동맥경화증의 평가에 가장 흔히 사용되는 방법이었다⁷⁾. 이는 동맥의 경직도를 경동맥과 대퇴동맥 간의 전도 시간과 거리에 기초하여 압력 측정법(tonometric method)으로 측정하는 방법이며, 당뇨병⁸⁾, 고혈압⁹⁾, 고지혈증¹⁰⁾, 여러 신질환¹¹⁾에서 증가되어 있는 것으로 알려져 있다. 하지만 정확한 맥파를 측정하기 위해선 탐촉자가 주의 깊게 조작되어야 하는 등 정밀하고 복잡한 기술을 요하는 이유로, 실제 검진이나 임상진료에 있어 일상 선별 검사로 이용하기에는 어려움이 있다¹²⁾.

이를 보완하기 위해 개발된 방법이 진동 측정법(oscillometric method)으로 상완과 발목에서 혈압 및 맥파속도를 측정할 수 있는 상완-발목 맥파속도(brachial-ankle pulse wave velocity, baPWV)이며, 조기에 동맥 경화증을 예측하고, 여러 임상지표로서의 활용이 검토되고 있다¹³⁾. 동맥경화증의 지표로서 상완-발목 맥파속도와 당뇨병¹⁴⁾, 심부전¹⁵⁾, 동맥 석회화¹⁶⁾, 나이에 따른 고혈압에 의한 심각도¹⁷⁾ 등에 관한 연구들이 진행되었다. 상완-발목 맥파속도는 나이, 수축기 혈압, 성별과 관련이 있으며¹⁸⁾, 몸무게, 체질량지수, 허리둘레, 당화혈색소, 미세단백뇨, 중성지방, 감마글루타미노신삼인산(γGTP), 당뇨병 유병기간 등이 영향을 주는 인자로 알려져 있다^{12,19,20)}. 최근까지 상완-발목 맥파속도에 영향을 미치는 인자들에 대한 연구는 활발히 이루어져 왔으나, 맥파속도 변화를 추적 관찰한 연구는 없었다.

이에 저자들은 1년 간격으로 맥파속도를 추적 관찰한 2형 당뇨병환자를 대상으로 맥파속도의 변화에 영향을 끼치

는 인자들을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

이 연구는 임상윤리 위원회의 사후 승인(BSM 2008-01)을 받았다.

제2형 당뇨병으로 본원에서 치료 중인 30세 이상의 환자 중에서 맥파 측정기(VP1000, Colin Co. Komaki, Japan)를 이용하여 발목-상완 지수(ankle brachial pressure index, ABI)와 상완-발목 맥파속도를 1년 간격으로 2회 측정된 189명(남자 87명, 여자 102명)을 대상으로 하였다. 양쪽 발목-상완 지수가 0.9 이하인 환자는 연구 대상에서 제외하였다. 이는 0.9 이하에선 이미 말초혈관질환이 있어 상완-발목 맥파속도가 동맥의 경직도 정도를 정확히 반영하지 못하기 때문이다.

2. 방법

1) 신체 계측

모든 환자에서 나이, 키, 몸무게, 허리둘레 및 체질량지수를 평가하였고, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 맥압을 상완-발목 맥파속도 측정할 때 1년 간격으로 2회 측정하였다. 체질량지수는 몸무게(kg)를 키의 제곱(m²)으로 나누어 계산하였다.

2) 임상적 특징

당뇨병 유병기간에 대해 조사하였고, 음주력 및 흡연력 유, 무에 대해서 알아보았다. 인슐린 치료여부 및 티아졸리다이네디온(thiazolidinedione)제, 스타틴(statin)제, 항혈소판제 사용 여부에 대해 조사 하였다. 혈압 강하제인 안지오텐신전환효소(ACE) 억제제, 안지오텐신 차단제(ARB), 티아자이드 이뇨제, 베타차단제, 칼슘차단제 및 고혈압제 복용 유무에 대해 조사하였다.

3) 생화학적 특징

공복혈당, 공복인슐린, 인슐린저항성(HOMA-IR), 당화혈색소, 총 콜레스테롤, 저밀도지단백 콜레스테롤, 고밀도지단백 콜레스테롤, 중성지방, High sensitive C-reactive protein (hsCRP), 미세단백뇨, 아스파라긴산 아미노전이효소(aspartate aminotransferase, AST), 알라닌 아미노전이효소(alanine aminotransferase, ALT), 감마글루타미노신삼인산(gamma glutamyl transterase, γGTP) 등을 1년 간격으로 측

정하였다.

혈액은 8~12시간 금식한 상태에서 오전 7시에 상지 정맥혈을 채취하여 혈청을 분리 하였다. 공복혈당은 Hexokinase 방법으로 ADVIA 1650 (Bayer)을 이용하여 측정하였고, 공복인슐린은 Immunochemiluminometric assays 방법으로 ADVIA centaur (Bayer)를 이용하여 측정하였다. 인슐린 저항성 (homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)은 공복혈당 × 공복인슐린/ 22.5 공식으로 산출하였다. 당화혈색소는 D-10 (Bio-Rad)을 이용하여 High performance liquid Chromatography method를 이용하여 측정하였다.

총 콜레스테롤은 Enzymatic방법, 저밀도지단백 콜레스테롤 및 고밀도지단백 콜레스테롤은 Elimination-catalase방법, 중성지방은 glycerol phosphate oxidase방법을 이용하여 측정하였고, hsCRP는 immunoturbidimetric assay법으로 COBAS Integra 800 (Roche)을 이용하였고, 미세단백뇨는 immunoturbidimetric assay법으로 COBAS Integra 801 (Roche)을 이용하여 측정하였다.

아스파라진산 아미노전이효소 (AST), 알라닌 아미노전이효소 (ALT)는 Modified IFCC 방법으로, 감마글루타미르 산 (γGTP)은 Szasz, SCE법으로 ADVIA 1650 (Bayer)을 사용하여 측정하였다.

4) 맥파속도 측정

맥파속도는 가능한 일상생활 중의 상태를 반영하기 위해 평소 사용 중인 약물 (경구용 혈당 강하제 혹은 인슐린, 안지오텐신전환효소 억제제, 안지오텐신 차단제, 티아자이드 이뇨제, 베타차단제, 칼슘차단제, 스타틴제, 항혈소판제)을 그대로 사용하는 상태에서 주간 특정 시간의 제한을 두지 않고 측정하였다.

혈압과 맥파속도는 누운 자세에서 최소 5분 안정 후 자동파형분석기 (VP-1000, Colin. Co, Komaki, Japan)를 사용하여 측정하였다. 상완과 발목에 진동 감지기를 가진 cuff를 감아 혈압을 측정하였고, 발목-상완 지수는 수축기 혈압에 대한 발목 대 상완 비로 자동적으로 계산하였다. 양쪽 손목에 심전도 유도를 부착하여 심전도를 감시하였고, 흉골 좌연의 제3늑간에 심음도 마이크로폰을 두어 심음 S1 및 S2를 기록하였다.

맥파속도를 결정하는데 필요한 시간간격 (ΔT)과 측정 지점 간의 거리 (L)는 모두 파형분석기에서 자동으로 계산되었다. 거리는 대상자의 키 (cm)를 근거로 하였다. 상완-발목 맥파속도는 상완-발목 거리 (L) = $0.5934 \times \text{키 (cm)} +$

14.4014를 상완 및 발목에서의 맥파 시작점 간의 시간간격 (ΔT)으로 나눈 값 ($L/\Delta T$)이며 자동으로 계산되었다^{19,21}.

우측 상완-발목 맥파속도 (Rt. baPWV), 좌측 상완-발목 맥파속도 (Lt. baPWV)를 측정하였고, 이 중 큰 값을 최대 상완-발목 맥파속도 (max baPWV)로 정하였다.

3. 통계 분석

통계 분석은 윈도우용 SPSS 14.0를 이용하였다. 기초 특성 및 1년 후 특성의 기초통계는 평균 ± 표준편차로 표현하였고, 각 인자들의 성별에 따른 차이가 있는지 여부는 독립 표본 T-검정에 의해 분석하였다. 각 인자 간의 1년 간격 차이는 1년 뒤 검사결과에서 기초검사 결과를 뺀 수치로 정의하였으며, 대응표본 T-검정으로 차이를 알아보았다. 상완-발목 맥파속도와 여러 인자들과의 관계는 Pearson 상관계수를 시행하여 알아보았다. 상완-발목 맥파속도와 약제 복용, 성별, 흡연, 음주 등과의 관계는 정규분포를 따르지 않아 Spearman's 순위상관계수를 시행하여 알아보았다. 또한 상완-발목 맥파속도를 종속 변수로 하여 다중 회귀 분석을 실시하여 각 인자들과의 영향을 알아보았다. 통계적 유의성은 $P < 0.05$ 로 하였다.

결 과

1. 대상자들의 임상적 특성

대상자들의 특성은 Table 1-1과 같았다. 총 189명의 제2형 당뇨병환자 중, 남자 환자는 87명, 여자 환자는 102명이었다. 전체 평균 연령은 55.4 ± 10.1 세였고, 체질량지수는 24.2 ± 2.5 였으며, 당뇨병 유병기간은 평균 8.5 ± 5.6 년이었다. 인슐린 치료는 23.8%의 환자가 받고 있었고, 티아졸리다이네디온제, 스타틴제, 항혈소판제는 각각 17.5%, 69.8%, 54% 환자에서 복용하고 있었다. 안지오텐신전환효소 억제제, 안지오텐신 차단제, 티아자이드 이뇨제, 베타차단제, 칼슘차단제 등 혈압 강하제는 각각 16%, 22%, 15%, 7%, 17%에서 사용 중이었다.

연구 시작 시점에서 남자에 비해 여자 환자들이 더 나이가 많았다. 체질량지수는 남녀 사이에 유의한 차이를 보이지 않았다. 흡연력과 음주력은 남자에서 여자에 비해 유의하게 높았다. 이완기 혈압은 남자에서 여자에 비하여 유의하게 높았으나, 수축기 혈압은 차이가 없었다. 맥압은 여자 환자들이 다소 높았다. 우측 발목-상완 지수와 좌측 발목-상완 지수는 남녀 차이가 없었다. 좌측, 우측, 최대 상완-발목 맥파속도는 남자에 비하여 여자에서 모두 의미 있게 높았다.

Table 1. Baseline characteristics of the study subjects

	Total (n = 189)	Men (n = 87)	Women (n = 102)	P
Age (years)	55.4 ± 10.1	53.4 ± 9.8	57.2 ± 10.1	0.008
Height (cm)	162.6 ± 8.5	168.4 ± 5.8	157.6 ± 7.1	< 0.001
Weight (kg)	64.4 ± 9.6	68.5 ± 9.7	60.9 ± 8.2	< 0.001
BMI (kg/m ²)	24.2 ± 2.5	24.1 ± 2.8	24.4 ± 2.3	0.512
Waist circumference (cm)	87.4 ± 8.5	89.1 ± 8.2	85.9 ± 8.5	0.009
Smoking (%)	22.2	42.5	4.9	< 0.001
Alcohol (%)	28.6	53.5	7.8	< 0.001
Duration of DM (years)	8.5 ± 5.6	7.8 ± 5.1	8.9 ± 6.0	0.172
Systolic blood pressure (mmHg)	133.4 ± 16.7	132.5 ± 14.1	134.1 ± 18.7	0.502
Diastolic blood pressure (mmHg)	79.4 ± 9.8	81.4 ± 8.4	77.8 ± 10.7	0.009
Pulse pressure (mmHg)	53.9 ± 11.5	51.9 ± 9.8	55.6 ± 12.7	0.025
ABI,Rt	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.1	0.532
ABI,Lt	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.1	0.268
baPWV, Rt (cm/sec)	1594.1 ± 288.6	1546.7 ± 266.3	1634.6 ± 301.7	0.035
baPWV, Lt (cm/sec)	1600.2 ± 305.8	1552.3 ± 279.9	1641.0 ± 322.1	0.044
Maximal baPWV (cm/sec)	1623.8 ± 304.4	1577.2 ± 277.7	1663.6 ± 321.5	0.049
HbA1c (%)	7.50 ± 1.33	7.60 ± 1.41	7.42 ± 1.26	0.355
Total cholesterol (mg/dL)	176.2 ± 36.9	178.6 ± 39.6	174.2 ± 34.6	0.421
LDL (mg/dL)	102.8 ± 30.6	104.6 ± 28.3	101.2 ± 32.5	0.443
HDL (mg/dL)	51.7 ± 25.5	49.3 ± 11.4	53.7 ± 32.9	0.219
Triglyceride (mg/dL)	137.0 ± 73.1	143.4 ± 74.0	131.5 ± 72.3	0.267
Fasting plasma glucose (mg/dL)	153.7 ± 54.9	157.7 ± 58.6	150.2 ± 51.6	0.352
Fasting insulin (mU/mL)	6.6 ± 6.1	6.2 ± 4.9	6.9 ± 6.9	0.403
HOMA-IR	2.6 ± 2.8	2.6 ± 2.7	2.6 ± 2.9	0.886
hsCRP (mg/L)	1.872 ± 7.925	1.207 ± 1.457	2.439 ± 10.695	0.252
Microalbuminuria (µg/mg crea)	22.0 ± 95.4	31.9 ± 135.3	13.6 ± 34.9	0.223
AST (U/L)	22.9 ± 9.4	24.2 ± 11.8	21.8 ± 6.7	0.098
ALT (U/L)	22.8 ± 12.8	25.3 ± 13.9	20.6 ± 11.4	0.013
YGTP (U/L)	40.3 ± 54.3	57.0 ± 67.9	26.1 ± 33.4	< 0.001
Insulin treatment (%)	23.8	24.1	23.5	0.923
Thiazolidinedione (%)	17.5	14.9	19.8	0.381
Statin (%)	69.8	70.1	69.6	0.940
Anti-PLT agent (%)	54.0	50.6	56.9	0.390
ACE inhibitor (%)	16	15	17	0.747
Angiotensin receptor blocker (%)	22	23	22	0.817
Thiazide (%)	15	10	20	0.073
β-blocker (%)	7	8	7	0.760
CCB (%)	17	15	20	0.398
HTN medication (%)	49	48	50	0.814

Data are mean ± SD. P value < 0.05 were considered significant. BMI, body mass index; DM, diabetes mellitus; ABI, ankle brachial index; baPWV, brachial-ankle pulse wave velocity; Rt, right; Lt, left; HbA1c, hemoglobin A1c; LDL, low density lipoprotein; HDL, high density lipoprotein; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; hsCRP, high sensitive C-reactive protein; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; YGTP, gamma glutamyltransferase; PLT, platelet; ACE, angiotensin converting enzyme; CCB, calcium channel blocker; HTN, hypertension.

알라닌 아미노전이효소, 감마구아노신삼인산은 남자 환자에서 여자 환자보다 높았으나 이외의 생화학적 검사 결과에서 두 군 간의 차이는 없었다. 당뇨병 유병기간, 인슐린 치료

및 약물 복용력에 대한 두 군 간의 차이도 보이지 않았다 (Table 1).

1년 뒤 남, 녀 차이에 있어서 수축기 혈압은 남자 환자보

Table 2. Characteristics of the study subjects after 1 year

	Tota (n = 189)	Men (n = 87)	Women (n = 102)	P
Systolic blood pressure (mmHg)	133.3 ± 15.7	130.9 ± 13.1	135.4 ± 17.4	0.047
Diastolic blood pressure (mmHg)	80.3 ± 9.3	81.1 ± 9.3	79.6 ± 9.3	0.259
Pulse pressure (mmHg)	52.9 ± 13.4	51.3 ± 11.9	54.4 ± 14.4	0.106
ABI,Rt	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.1	0.109
ABI,Lt	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.1	0.624
baPWV, Rt (cm/sec)	1560.2 ± 283.8	1512.9 ± 260.1	1600.7 ± 297.9	0.032
baPWV, Lt (cm/sec)	1560.0 ± 293.1	1499.1 ± 264.1	1611.9 ± 307.6	0.007
Maximal baPWV (cm/sec)	1584.4 ± 296.5	1529.9 ± 272.9	1630.9 ± 308.9	0.018
HbA1c (%)	7.15 ± 1.22	7.22 ± 1.42	7.10 ± 1.01	0.533
Total cholesterol (mg/dL)	162.5 ± 34.2	160.6 ± 34.1	164.2 ± 34.4	0.465
LDL (mg/dL)	90.6 ± 30.9	89.7 ± 32.2	91.3 ± 30.1	0.741
HDL (mg/dL)	52.2 ± 11.7	51.5 ± 12.2	52.9 ± 11.3	0.413
Triglyceride (mg/dL)	127.2 ± 82.3	139.4 ± 94.3	116.9 ± 69.4	0.068
Fasting plasma glucose (mg/dL)	143.9 ± 53.5	150.8 ± 61.6	137.9 ± 44.9	0.107
Fasting insulin (mU/mL)	8.8 ± 11.7	9.1 ± 14.2	8.5 ± 9.1	0.718
HOMA-IR	3.1 ± 4.0	3.5 ± 4.9	2.9 ± 3.1	0.291
hsCRP (mg/L)	2.217 ± 12.185	3.231 ± 17.455	1.343 ± 3.737	0.325
Microalbuminuria (µg/mg crea)	79.2 ± 416.4	79.7 ± 330.7	78.7 ± 479.7	0.987
AST (U/L)	23.5 ± 9.0	25.3 ± 11.4	22.0 ± 5.9	0.016
ALT (U/L)	25.6 ± 24.4	30.8 ± 33.9	21.2 ± 8.6	0.012
YGTP (U/L)	39.1 ± 60.9	59.5 ± 83.7	21.5 ± 15.1	< 0.001

Data are mean ± SD. *P* value < 0.05 were considered significant. ABI, ankle brachial index; baPWV, brachial-ankle pulse wave velocity; Rt, right; Lt, left; HbA1c, hemoglobin A1c; LDL, low density lipoprotein; HDL, high density lipoprotein; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; hsCRP, high sensitive C-reactive protein; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; YGTP, gamma glutamyltransferase.

Table 3. Baseline and 1 year later characteristics of the study subjects

	Base line	1 year later	Difference	P
Systolic blood pressure (mmHg)	133.4 ± 16.7	133.3 ± 15.7	-0.1 ± 17.2	0.963
Diastolic blood pressure (mmHg)	79.4 ± 9.8	80.3 ± 9.3	0.9 ± 11.1	0.288
Pulse pressure (mmHg)	53.9 ± 11.5	52.9 ± 13.4	-0.9 ± 12.0	0.565
ABI, Rt	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.1	0.01 ± 0.08	0.314
ABI, Lt	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.1	0.02 ± 0.09	0.004
baPWV, Rt (cm/sec)	1594.1 ± 288.6	1560.2 ± 283.8	-33.9 ± 192.9	0.017
baPWV, Lt (cm/sec)	1600.2 ± 305.8	1560.0 ± 293.1	-40.2 ± 201.5	0.007
Maximal baPWV (cm/sec)	1623.8 ± 304.4	1584.4 ± 296.5	-38.6 ± 198.6	0.007
HbA1c (%)	7.50 ± 1.33	7.15 ± 1.22	-0.35 ± 1.39	0.001
Total cholesterol (mg/dL)	176.2 ± 36.9	162.5 ± 34.2	-13.7 ± 40.4	< 0.001
LDL (mg/dL)	102.8 ± 30.6	90.6 ± 30.9	-12.2 ± 35.2	< 0.001
HDL (mg/dL)	51.7 ± 25.5	52.2 ± 11.7	0.6 ± 25.4	0.768
Triglyceride (mg/dL)	137.0 ± 73.1	127.2 ± 82.3	-9.8 ± 80.6	0.098
Fasting plasma glucose (mg/dL)	153.7 ± 54.9	143.9 ± 53.5	-9.8 ± 42.1	0.002
Fasting insulin (mU/mL)	6.6 ± 6.1	8.8 ± 11.7	2.2 ± 9.2	0.001
HOMA-IR	2.6 ± 2.8	3.1 ± 4.0	0.6 ± 2.9	0.009
hsCRP (mg/L)	1.872 ± 7.925	2.217 ± 12.185	0.333 ± 14.257	0.748
Microalbuminuria (µg/mg crea)	22.0 ± 95.4	79.2 ± 416.4	56.7 ± 356.3	0.030
AST (U/L)	22.9 ± 9.4	23.5 ± 9.0	0.5 ± 9.6	0.419
ALT (U/L)	22.8 ± 12.8	25.6 ± 24.4	2.7 ± 23.8	0.106
YGTP (U/L)	40.3 ± 54.3	39.1 ± 60.9	-1.4 ± 51.9	0.733

Data are mean ± SD. *p* value < 0.05 were considered significant. ABI, ankle brachial index; baPWV, brachial-ankle pulse wave velocity; Rt, right; Lt, left; HbA1c, hemoglobin A1c; LDL, low density lipoprotein; HDL, high density lipoprotein; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; hsCRP, high sensitive C-reactive protein; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; YGTP, gamma glutamyltransferase.

Table 4. Correlation between maximal baPWV difference and baseline characteristics

	Correlation coefficient (r)	P value
Age	-0.037	0.618
Sex	0.037	0.616
Height	0.033	0.651
Weight	0.158	0.03
BMI	0.164	0.024
Waist circumference	0.066	0.366
Smoking	0.033	0.651
Alcohol	0.033	0.652
Duration of DM	0.115	0.115
Insulin treatment	0.276	< 0.001
Thiazolidinedione	-0.042	0.571
Statin	-0.085	0.245
Anti-PLT agent	0.027	0.714
ACE inhibitor	-0.031	0.671
Angiotensin receptor blocker	-0.004	0.956
Thiazide	0.120	0.099
β -blocker	-0.002	0.974
CCB	0.001	0.985
HTN medication	0.021	0.777
Total cholesterol	-0.157	0.031

P value < 0.05 were considered significant. BMI, body mass index; DM, diabetes mellitus; PLT, platelet; ACE, angiotensin converting enzyme; CCB, calcium channel blocker; HTN, hypertension.

Table 5. Correlation between maximal baPWV difference and variable factor

	Correlation coefficient (r)	P value
SBP difference	0.636	< 0.001
DBP difference	0.585	< 0.001
Pulse pressure difference	0.260	< 0.001
ABI difference,Rt	0.000	0.996
ABI difference,Lt	0.020	0.787
HbA1c difference	0.081	0.265
Total cholesterol difference	0.101	0.166
LDL difference	0.093	0.202
HDL difference	0.063	0.390
Triglyceride difference	0.186	0.010
Fasting plasma glucose difference	-0.034	0.638
Fasting insulin difference	0.139	0.056
HOMA-IR difference	0.033	0.652
hsCRP difference	-0.052	0.481
Microalbuminuria difference	0.069	0.343
AST difference	0.130	0.075
ALT difference	0.010	0.893
YGTP difference	0.109	0.135

P value < 0.05 were considered significant. SBP, Systolic blood pressure; DBP, Diastolic blood pressure; ABI, ankle brachial index; baPWV, brachial-ankle pulse wave velocity; Rt, right; Lt, left; HbA1c, hemoglobin A1c; LDL, low density lipoprotein; HDL, high density lipoprotein; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; hsCRP, high sensitive C-reactive protein; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; YGTP, gamma glutamyltransferase.

Table 6. Correlation between maximal baPWV difference and baseline characteristics in the baPWV improving group and worsening group

	Improving group (n = 108)		Worsening group (n = 81)	
	Correlation coefficient (r)	P value	Correlation coefficient (r)	P value
Age	-0.281	0.003	0.363	< 0.001
Sex	-0.110	0.259	0.034	0.761
Height	0.143	0.141	-0.193	0.084
Weight	0.273	0.004	-0.026	0.821
BMI	0.228	0.017	0.116	0.301
Waist circumference	-0.016	0.865	0.303	0.006
Smoking	0.103	0.287	0.186	0.097
Alcohol	0.087	0.374	0.119	0.288
Duration of DM	-0.215	0.025	0.332	0.002
Insulin treatment	-0.050	0.609	-0.106	0.349
thiazolidinedione	-0.219	0.023	0.315	0.004
statin	-0.184	0.056	0.074	0.513
Anti-PLT agent	-0.109	0.261	0.249	0.025
ACE inhibitor	-0.064	0.511	0.292	0.008
Angiotensin receptor blocker	-0.229	0.017	0.213	0.056
Thiazide	-0.209	0.030	0.137	0.223
β -blocker	-0.074	0.447	0.142	0.205
CCB	-0.121	0.212	0.297	0.007
HTN medication	-0.280	0.003	0.241	0.030
Total cholesterol	-0.030	0.761	-0.253	0.023

P value < 0.05 were considered significant. BMI, body mass index; DM, diabetes mellitus; PLT, platelet; ACE, angiotensin converting enzyme; CCB, calcium channel blocker; HTN, hypertension.

Table 7. Correlation between maximal baPWV difference and variable factors in the baPWV improving group and worsening group

	Improving group (n = 108)		Worsening group (n = 81)	
	Correlation coefficient (r)	P value	Correlation coefficient (r)	P value
SBP difference	0.495	< 0.001	0.488	< 0.001
DBP difference	0.557	< 0.001	0.206	0.065
Pulse pressure difference	0.492	< 0.001	0.416	< 0.001
ABI difference,Rt	0.200	0.038	-0.051	0.649
ABI difference,Lt	0.184	0.057	-0.073	0.517
HbA1c difference	-0.131	0.176	0.143	0.201
Total cholesterol difference	-0.160	0.098	0.009	0.933
LDL difference	-0.156	0.107	0.019	0.865
HDL difference	-0.057	0.558	0.076	0.502
Triglyceride difference	0.224	0.020	0.035	0.757
Fasting plasma glucose difference	-0.171	0.077	0.005	0.965
Fasting insulin difference	0.010	0.917	0.025	0.824
HOMA-IR difference	-0.146	0.132	0.015	0.892
hsCRP difference	0.063	0.518	-0.057	0.613
Microalbuminuria difference	-0.213	0.027	0.108	0.339
AST difference	0.106	0.276	-0.189	0.093
ALT difference	0.060	0.539	-0.107	0.345
YGTP difference	0.010	0.916	-0.206	0.067

P value < 0.05 were considered significant. SBP, Systolic blood pressure; DBP, Diastolic blood pressure; ABI, ankle brachial index; baPWV, brachial-ankle pulse wave velocity; Rt, right; Lt, left; HbA1c, hemoglobin A1c; LDL, low density lipoprotein; HDL, high density lipoprotein; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; hsCRP, high sensitive C-reactive protein; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; YGTP, gamma glutamyltransferase.

다 여자 환자에서 유의하게 높았으나, 이완기 혈압은 차이가 없었다. 좌측, 우측, 최대 상완-발목 맥파속도 역시 1년 뒤에도 남자에 비하여 여자에서 모두 의미 있게 높았다. 아스파라진산 아미노전이효소, 알라닌 아미노전이효소, 감마 구아노신삼인산은 남자 환자에서 여자 환자보다 높았으나, 맥압을 비롯한 다른 지표들은 두 군 간에 차이가 없었다 (Table 2).

연구 시작 시점과 1년 후 지표들을 비교해 보면 좌측, 우측, 최대 상완-발목 맥파속도가 1,600.2 ± 305.8에서 1,560.0 ± 293.1, 1594.1 ± 288.6에서 1560.2 ± 283.8, 1,623.8 ± 304.4에서 1584.4 ± 296.5 cm/sec로 각각 모두 감소하였다. 당화 혈색소도 시작 시점에선 평균 7.50 ± 1.33 이나, 1년 후에는 7.15 ± 1.22%로 다소 감소하였다. 총 콜레스테롤, 저밀도지단백 콜레스테롤 또한 각각 176.2 ± 36.9에서 162.5 ± 34.2, 102.8 ± 30.6에서 90.6 ± 30.9 mg/dL로 1년 후에 감소하였으며, 고밀도지단백 콜레스테롤과 중성지방은 유의한 변화가 없었다. 공복혈당은 153.7 ± 54.9에서 143.9 ± 53.5 mg/dL로 감소하였고, 공복인슐린은 6.6 ± 6.1에서 8.8 ± 11.7 mU/mL로 유의하게 증가하였으며, 인슐린저항성은 2.6 ± 2.8에서 3.1 ± 4.0로 의미 있게 증가 하였다. 미세 단백뇨는 시작 시점보다 1년 후에 22.0 ± 95.4에서 79.2 ± 416.4 µg/mg crea로 증가 하였다. 좌측 발목-상완 지수는 1년 후에 의미 있게 증가 하였으나 수축

기 혈압, 이완기 혈압, 맥압, 우측 발목-상완 지수, hsCRP, 아스파라진산 아미노전이효소, 알라닌 아미노전이효소, 감마 구아노신삼인산들은 별다른 차이를 보이지 않았다 (Table 3).

2. baPWV 변화와 여러 인자 간의 연관성

맥파속도 변화와 여러 인자들 간의 연관성을 상관분석으로 알아본 결과, 몸무게와 체질량지수와 유의한 상관관계를 보였으나, 나이, 성별, 키, 허리둘레와는 상관관계가 없었다. 인슐린 치료와는 상관관계가 있었지만, 티아졸리다이네디온제, 스타틴제, 항혈소판제 및 안지오텐신전환효소 억제제, 안지오텐신 차단제, 티아자이드 이뇨제, 베타차단제, 칼슘차단제, 고혈압 약제 복용 유무 등과는 상관관계가 없었다. 또한 흡연력, 음주력, 당뇨병 유병기간과도 상관관계가 없었다. 총 콜레스테롤은 기저치만 유의한 상관관계를 보여 주었다 (Table 4).

수축기 혈압 변화, 이완기 혈압 변화, 맥압 변화와 유의한 상관관계를 보였다. 하지만 좌우측 발목-상완 지수 변화와는 상관관계를 보여주지 못하였다. 중성지방 변화와는 유의한 상관관계가 있었으나, 당화혈색소 변화, 총 콜레스테롤 변화, 저밀도지단백 콜레스테롤 변화, 고밀도지단백 콜레스테롤 변화, 공복혈당 변화, 공복인슐린 변화, 인슐린저항성 변화, hsCRP 변화, 미세 단백뇨 변화, 아스파라진산 아미노전이효소 변화, 알라닌 아미노전이효소 변화, 감마구아노신

Table 8. Multiple regression analysis of the relationship between change of maximal baPWV and other associated variables.

	Regression coefficient	Standard error	Standardized coefficient (β)	t value	P value
Weight	1.779	1.637	0.086	1.087	0.279
BMI	1.852	6.159	0.024	0.301	0.764
SBP difference	7.116	0.689	0.615	10.336	< 0.001
Triglyceride difference	-0.028	0.151	-0.011	-0.184	0.854
Insulin treatment	66.864	26.511	0.144	2.522	0.013
Total cholesterol	-0.070	0.299	-0.014	-0.235	0.814

P value < 0.05 were considered significant. BMI, body mass index; SBP, Systolic blood pressure.

Table 9. Multiple regression analysis of the relationship between change of maximal baPWV and other associated variables.

	Regression coefficient	Standard error	Standardized coefficient (β)	t value	P value
Weight	0.710	1.736	0.034	0.409	0.683
BMI	7.574	6.474	0.097	1.170	0.244
DBP difference	9.698	1.115	0.543	8.695	< 0.001
Triglyceride difference	0.090	0.158	0.037	0.571	0.569
Insulin treatment	33.515	28.665	0.072	1.169	0.244
Total cholesterol	0.253	0.314	0.051	0.804	0.423

P value < 0.05 were considered significant. BMI, body mass index; DBP, Diastolic blood pressure.

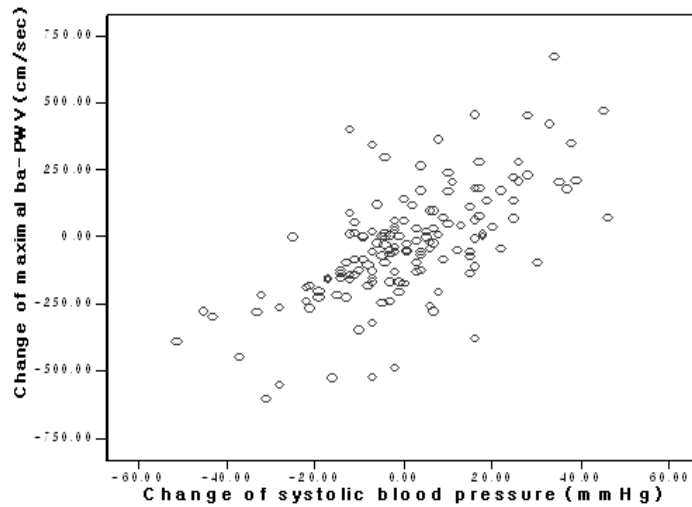


Fig. 1. Correlation between change of maximal baPWV and change of SBP. There was significant positive correlation between change of maxima baPWV and change of SBP ($r = 0.636, P < 0.001$).

삼인산 변화들과는 별다른 상관성을 찾지 못했다 (Table 5).

1년 뒤에 맥파속도가 좋아진 환자는 전체 환자 189명 중 108명이었고, 나빠진 환자는 81명이었다. 이 두 집단 간에 맥파속도 변화와 여러 인자들 간의 연관성을 상관분석으로 알아본 결과, 좋아진 집단에서는 나이, 몸무게, 체질량지수, 당뇨병 유병기간, 티아졸리다이네디온제, 안지오텐신 차단제, 티아자이드 이뇨제, 고혈압 약제 복용 유무, 수축기 혈압 변화, 이완기 혈압 변화, 맥압 변화, 우측 발목-상완 지수 변화, 중성지방 변화, 미세 단백뇨 변화와 유의한 상관관계가 있었고, 나빠진 집단에서는 나이, 허리둘레, 당뇨병 유병기간, 티아졸리다이네디온제, 항혈소관제, 안지오텐신전환효소 억제제, 칼슘차단제, 고혈압 약제 복용 유무, 총콜레스테롤, 수축기 혈압 변화, 맥압 변화와 상관성이 있었다 (Table 6, 7).

3. baPWV 변화와 상관관계가 있는 인자와의 연관성

맥파속도 변화를 종속변수로 하고 상관분석에서 통계적 의의가 있는 인자들만으로 다중회귀분석을 실시한 결과, 수축기 혈압 변화, 이완기 혈압 변화가 유의하게 연관되어 있었고, 인슐린 치료가 어느 정도 연관됨을 알 수 있었으나, 중성지방 변화, 몸무게, 체질량지수, 총 콜레스테롤은 연관성이 없었다 (Table 8, 9) (Fig. 1).

고 찰

동맥 맥파속도는 동맥경화증의 평가에 가장 흔히 사용되

는 방법이고⁷⁾, 이를 보완하기 위해 개발된 상완-발목 맥파속도 (brachial-ankle PWV, baPWV)는 조기에 동맥 경화증을 예측하고, 여러 임상지표로서 활용되고 있다¹³⁾.

상완-발목 맥파속도에 가장 강력한 영향을 미치는 인자로 나이, 수축기 혈압, 성별이 알려져 있다¹⁸⁾. Aso 등¹²⁾은 상완-발목 맥파속도는 나이, 수축기 혈압뿐만 아니라 당뇨병 유병기간도 강력한 양의 연관성을 가지고, 알부민뇨증, 말초 신경병증, 자율 신경병증, 막망증과 관련이 있음을 보고하였다. Kim 등²²⁾은 허리둘레, 맥압 등도 강력하게 연관 있음을 주장하였다. Yokoyama 등¹⁹⁾은 상완 발목 맥파속도의 증가와 알부민뇨증이 관련있다고 주장하였고, 최 등²⁰⁾은 몸무게, 당화혈색소, 중성지방, 감마구아노신삼인산과 상완 발목 맥파속도 간 양의 상관관계에 대해 보고하였다. 본 연구에서는 이전 단면 연구들과 달리 제2형 당뇨병환자에서 1년 간격으로 맥파속도를 추적 관찰하여 맥파속도 변화에 영향을 끼치는 인자들을 알아보았다.

연구 시작 시점과 1년 후의 지표에서 좌, 우, 최대 맥파속도가 감소하였는데, 이는 당화 혈색소의 감소, 총콜레스테롤과 저밀도지단백 콜레스테롤의 감소, 공복혈당의 감소 등이 작용하였을 것으로 생각된다. 연구 1년 뒤의 당화 혈색소 감소, 인슐린저항성의 증가 및 공복인슐린의 증가는 인슐린 치료와 관련이 있었다 (결과는 보이지 않음). 남녀 차이에서 남자 환자에 비하여 여자 환자의 맥파속도가 의미 있게 높은 것으로 나왔는데, 이는 남자 환자에서 이완기 혈압이 높고 흡연력이 높으나, 여자 환자에서 나이가 더 많고 맥압이 높으며 수축기 혈압이 높기 때문으로 보인다. 식후

증증도의 알콜 섭취는 당뇨병과 심혈관의 위험에 예방적인 효과가 있다는 보고가 있으나²³⁾, 본 연구에선 단순히 섭취 유무로만 조사를 했으며, 음주 여부가 맥파속도 변화와는 유의한 상관성이 없는 것으로 조사되었다.

1년 간격 맥파속도 변화는 수축기 혈압 변화, 이완기 혈압 변화, 맥압 변화, 중성지방 변화와 연관성이 있었다. 몸무게와 체질량지수와 같은 비만 관련 인자와 처음 총 콜레스테롤, 인슐린 치료 여부도 맥파속도의 변화에 영향을 미치는 것으로 조사되었다. 1년 간격 맥파속도가 좋아진 집단과 나빠진 집단을 구분하여 맥파속도 변화에 영향을 미치는 인자들을 조사해 본 결과, 좋아진 집단에서는 나이, 당뇨병 유병기간, 티아졸리다이네디온제, 안지오텐신 차단제, 티아자이드 이뇨제, 고혈압 약제 복용 유무, 우측 발목-상완 지수 변화, 미세 단백뇨 변화 등이 추가적으로 유의한 상관관계가 있는 것으로 나타났고, 나빠진 집단에서는 나이, 허리둘레, 당뇨병 유병기간, 티아졸리다이네디온제, 항혈소판제, 안지오텐신전환효소 억제제, 칼슘차단제, 고혈압 약제 복용 유무 등이 추가적으로 상관관계가 있는 것으로 나타났으나, 전체 집단에서는 상관성이 없었다. 상완 발목 맥파속도 변화를 종속변수로 하고 상관분석에서 통계적 의의가 있는 인자들만을 독립변수로 하여 실시한 다중회귀 분석 결과, 수축기 혈압 변화와 이완기 혈압 변화, 인슐린 치료는 유의한 상관관계를 보여 주었다. 특히 1년 간격 맥파속도의 변화에 영향을 끼치는 가장 강력한 인자는 혈압의 변화임을 확인할 수 있었는데, 여러 인자들의 변화가 맥파속도의 변화에 영향을 미치기에는 1년의 기간이 충분하지 못했거나 영향력이 적었을 것으로 보이는 반면에, 혈압의 변화는 직접적으로 맥파속도의 변화에 영향을 끼쳤기 때문으로 생각되어 진다. 인슐린 치료와 관련해서 맥파속도에 영향을 미친 것이 인슐린 치료 자체인지 인슐린 치료를 해야만 했던 상황(고혈당 등)인지는 결론을 내릴 수 없었다.

최근에는 대동맥, 대퇴동맥, 경골동맥들의 경직도를 비침습적으로 측정하기 위해 혈압에 독립적인 심장-발목 혈관지수(cardio-ankle vascular index, CAVI)가 개발되어 동맥경화증의 예측인자로서 인정받고 있으며²⁴⁾, 총 콜레스테롤, 당화혈색소, 총호모시스테인, 경동맥 내막중막 두께(carotid intima-media thickness, CIMT)들과 연관이 있는 것으로 조사되었다²⁵⁾.

결론적으로 당뇨병환자에서 혈관의 기능장애 및 심혈관 질환의 위험을 평가하는데 유용한 상완 발목 맥파속도의 1년간 변화는 혈압의 변화와 가장 연관되어 있으며, 몸무게, 체질량지수, 중성지방과 같은 비만정도 및 인슐린 치료 등

과 연관되어 있었다.

요 약

배경: 상완발목 동맥 맥파속도(baPWV)는 동맥 경직도를 수량적으로 측정함으로써, 동맥경화증의 정도를 예측하고 심혈관질환을 예견하는 지표로 사용되고 있다. 나이, 혈압, 성별 등이 맥파속도에 영향을 주는 인자로 알려져 있다. 이외 몸무게, 체질량지수, 엉덩이와 허리의 비율, 당화혈색소, 미세단백뇨, 중성지방, 감마구아노신삼인산, 당뇨병 유병기간 등이 맥파속도에 영향을 끼친다고 알려져 있다. 저자들은 1년 간격으로 맥파속도를 추적 관찰한 당뇨병환자를 대상으로 맥파속도의 변화에 영향을 끼치는 인자들에 대해 알아보하고자 하였다.

방법: 제2형 당뇨병으로 본원에서 치료 중인 30세 이상의 환자 중에서 맥파측정기를 이용하여 맥파속도를 1년 간격으로 2회 측정된 189명을 대상으로 하였다. 수축기 및 이완기 혈압, 맥압, 당화혈색소, 공복혈당 및 공복인슐린, 인슐린 저항성(HOMA-IR), 지질농도, hsCRP, 미세단백뇨, 아스파라긴산 아미노전이효소(AST), 알라닌 아미노전이효소(ALT), 감마구아노신삼인산(γ GTP) 등을 1년 간격으로 측정하였고, 신체 계측치와 사용 중인 약제들을 조사하여 맥파속도의 변화와 상관관계를 구하였다.

결과: 1년 간격으로 측정된 맥파속도의 변화는 수축기 혈압 변화($r = 0.636, P < 0.001$), 이완기 혈압 변화($r = 0.585, P < 0.001$), 맥압 변화($r = 0.260, P < 0.001$), 몸무게($r = 0.158, P = 0.03$), 체질량지수($r = 0.164, P = 0.024$), 중성지방 변화($r = 0.186, P = 0.01$), 인슐린 치료($r = 0.276, P < 0.001$), 총 콜레스테롤($r = -0.157, P = 0.031$)과 통계적으로 유의한 상관관계가 있었다. baPWV의 변화에 영향을 끼치는 인자들을 독립변수로 하고 baPWV변화를 종속변수로 하여 실시한 다중회귀 분석 결과 수축기 혈압 변화($\beta = 0.615, P < 0.001$), 이완기 혈압 변화($\beta = 0.543, P < 0.001$) 및 인슐린 치료($\beta = 0.144, P = 0.013$)가 의미 있는 상관관계를 보였다.

결론: 제2형 당뇨병환자에서 1년 간격으로 측정된 상완 발목 동맥 맥파속도의 변화에 영향을 끼치는 가장 강력한 인자는 혈압의 변화임을 확인할 수 있었다.

참 고 문 헌

1. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D:

- Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care 16:434-44, 1993*
2. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM: *NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. Diabetes 52:1210-4, 2003*
 3. Hiromichi T, Hiroyuki K, Takahiko K, Kiyoshi M, Masanori E, Yoshiki N, Tetsuo S, Hirotohi M: *Correlation Between the Intima-Media Thickness of the Carotid Artery and Aortic Pulse-Wave Velocity in Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Care 22:1851-7, 1999*
 4. Feskens EJ, Kromhout D: *Glucose tolerance and the risk of cardiovascular disease: the Zutphen study. J Clin Epidemiology 45:1327-34, 1992*
 5. 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*
 6. Guzder RN: *Prognostic value of the Framingham and UKPDS cardiovascular risk engines. Diabet Med 22:554-62, 2005*
 7. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R: *Aortic stiffness is an independent predictor of all cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. Hypertension 37:1236-41, 2001*
 8. Woolam GL, Schnur PL, Vallbona C, Hoff HE: *The pulse wave velocity as an early indicator of atherosclerosis in diabetic subjects. Circulation 25:533-9, 1962*
 9. Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME: *Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. Hypertension 33:1111-7, 1999*
 10. Moritani T, Crouse SF, Shea CH, Davidson N, Nakamura E: *Arterial pulse wave velocity, Fourier pulsatility index, and blood lipid profiles. Med Sci Sports Exerc 19:404-9, 1987*
 11. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM: *Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. Circulation 99:2434-9, 1999*
 12. Aso K, Miyata M, Kubo T, Hashiguchi H, Fukudome M, Fukushigae M, Koriyama N, Nakazaki M, Minagoe S, Tei C: *Brachial-ankle pulse wave velocity is useful for evaluation of complications in Type 2 Diabetic patient. Hypertens Res 26:807-13, 2003*
 13. Akira Y, Hirofumi T, Tomio A: *Brachial-ankle pulse wave velocity as a marker of atherosclerotic vascular damage and cardiovascular risk. Hypertens Res 26:615-22, 2003*
 14. 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 26:437-40, 2003*
 15. Yambe M, Tomiyama H, Hirayama Y, Gulniza Z, Takata Y, Koji Y, Motobe K, Yamashina A: *Arterial stiffening as a possible risk factor for both atherosclerosis and diastolic heart failure. Hypertens Res 27:625-31, 2004*
 16. 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 26:163-7, 2003*
 17. Tomiyama H, Arai T, Koji Y, Yambe M, Motobe K, Zaydun G, Yamamoto Y, Hori S, Yamashina A: *The age-related increase in arterial stiffness is augmented in phases according to the severity of hypertension. Hypertens Res 27:465-70, 2004*
 18. Kubo T, Miyata M, Minagoe S, Setoyama S, Maruyama I, Tei C: *A simple oscillometric technique for determining new indices of arterial distensibility. Hypertens Res 25:351-8, 2002*
 19. Yokoyama H, Shoji T, Kimoto E, Shinohara K, Tanaka S, Koyama H, Emoto M, Nishizawa Y: *Pulse wave velocity on lower-limb arteries among diabetic patients with peripheral arterial disease. Journal of atherosclerosis and thrombosis 10:253-8, 2003*
 20. Choi KM, Lee KW, Ryoung SH, Seo JA, Oh JH,

- Kim SG, Baik SH, Choi DS: *Brachial-ankle pulse wave velocity in Koreans with metabolic syndrome. J Kor Diabetes Assoc* 28:36-44, 2004
21. Eiji S, Masakazu H, Atsunori K, Yoshihiko N, Katsuya E, Shinya S, Hiroshi M, Hitoshi Y, Shigehiro M, Toshiro I, Ryuichi K: *Increased arterial wall stiffness limits flow volume in the lower extremities in Type 2 diabetic patients. Diabetes Care* 24:2107-14, 2001
22. Kim EJ, Park CG, Park JS, Suh SY, Choi CU, Kim JW, Kim SH, Lim HE, Rha SW, Seo HS, Oh DJ: *Relationship between blood pressure parameters and pulse wave velocity in normotensive and hypertensive subjects: invasive study. J Hum Hypertens* 21:141-8, 2007
23. Greenfield JR, Samaras K, Hayward CS, Chisholm DJ, Campbell LV: *Beneficial Postprandial Effect of a Small Amount of Alcohol on Diabetes and Cardiovascular Risk Factors: Modification by Insulin Resistance: The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 90:661-72, 2005
24. Kohji Shirai, Junji Utino, Kuniaki Otsuka, Masanobu Takata: *A Novel Blood Pressure-independent Arterial Wall Stiffness Parameter: Cardio-Ankle Vascular Index(CAVI): J Atheroscler Thromb* 13:101-7, 2006
25. Koichiro K, Noboru T, Kiyoshi A, Hironori Y, Toshiro U, Mio N, Takahiro M, Mitsuhiro W, Ken-ichiro N, Koh a, Fuminao T, Yoshiyuki O: *Availability of Cardio-Ankle Vascular Index(CAVI) as a Screening Tool for Atherosclerosis: Circulation J* 72:304-8, 2008