

동맥 탄성도 검사로 동맥경화 위험인자와 관상동맥 질환을 가진 환자의 감별에 도움이 되는가?

건양대학교 의과대학 심장병원 심장내과학교실

신이철 · 배장호 · 김기영 · 윤현주 · 구훈섭 · 김정규 · 황원민 · 임동미 · 정인범

Is Arterial Stiffness Useful in Differentiating Patients with Coronary Artery Disease from Risk Factor Only Patients?

Yi Chul Synn, MD, Jang Ho Bae, MD, Ki Young Kim, MD,
Hyun Ju Yoon, MD, Hoon Sup Koo, MD, Jung Kyu Kim, MD,
Won Min Hwang, MD, Dong Mi Lim, MD and In Beom Jeong, MD

Division of Cardiology, Heart Center, College of Medicine, Konyang University, Daejeon, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : The endothelial function, carotid intima-media thickness (CIMT) and arterial stiffness are known as surrogates of atherosclerosis, but it is not clear whether these surrogates can discriminate patients with coronary artery disease (CAD) from those with risk factor. The intention was to compare these 3 surrogates in patients with CAD and those with risk factor only. **Subjects and Methods :** Forty-three patients with CAD (mean age : 58, 32 men), 18 age and sex matched healthy people (mean age : 52, 9 men) and 16 patients (mean age : 53, 12 men) with atherosclerosis risk factor only were enrolled. The endothelial function (flow-mediated brachial artery dilation, FMD) and CIMT were measured by high-resolution ultrasound and the arterial stiffness by an oscillometric method. **Results :** There was a significant difference between the CAD and risk factor groups ($3.46 \pm 1.3\%$ vs. $5.77 \pm 2.54\%$, $p < 0.05$), but there was no significant difference between the risk factor and healthy groups ($5.29 \pm 2.0\%$ vs. $5.77 \pm 2.54\%$, $p > 0.05$) in the measured FMD. The CIMT showed a significant difference between the CAD and healthy groups (0.89 ± 0.14 mm vs. 0.78 ± 0.07 mm, $p < 0.05$), but there was no significant difference between the CAD and risk factor groups (0.89 ± 0.14 mm vs. 0.83 ± 0.12 mm, $p > 0.05$). There were significant differences among all groups in relation to the arterial stiffness (CAD group : 1524 ± 289 cm/sec, risk group : 1342 ± 202 cm/sec, healthy group : 1195 ± 119 cm/sec, $p < 0.05$). The arterial stiffness showed significant correlation with the FMD ($r = -0.322$, $p = 0.005$) and CIMT ($r = 0.310$, $p = 0.007$). **Conclusion :** Of the 3 surrogates, the arterial stiffness measurement showed the best reliability in differentiating the CAD from the risk factor only groups as well as from healthy subjects. This study suggests the arterial stiffness can be used as a novel noninvasive test for early diagnosis of CAD in patients at high risk of atherosclerosis. (Korean Circulation J 2004;34(9):845-855)

KEY WORDS : Endothelium ; Intima ; Arteries ; Atherosclerosis ; Risk factor.

논문접수일 : 2004년 5월 12일

심사완료일 : 2004년 6월 15일

교신저자 : 배장호, 302-718 대전광역시 서구 가수원동 685번지 건양대학교 의과대학 심장병원 심장내과학교실

전화 : (042) 600-8831 · 전송 : (042) 600-6399 · E-mail : jhbae@kyuh.co.kr

서 론

동맥경화의 지표로서 많이 연구되고 있고, 동맥경화성 질환뿐만 아니라 동맥경화의 위험인자가 있을 때도 이상이 나타나는 것으로 알려진 지표로는 혈관 내피 세포 기능,^{1,2)} 경동맥 내막-중막 두께와^{3,4)} 동맥 탄성도 등이^{5,6)} 대표적이다. 동맥경화성 변화가 발생하는 경우 동맥에는 기능적, 형태학적 변화가 발생하는 것으로 밝혀져 있고 위 검사법들은 내피 세포 기능 측정의 경우 기능적 변화를 측정하고,¹⁾ 경동맥 내막-중막 두께 측정은 형태학적 변화를 반영하게 되고, 동맥 탄성도 검사는 동맥의 기계적 성상의 변화를 측정하여 동맥 경화성 질환을 조기에 진단하는 지표로 사용되고 있다.⁷⁾ 그러나 이 검사법들의 한계는 과연 이 세가지 검사법들이 동맥경화의 위험인자만 가진 환자군과 실제 관상동맥의 유의한 협착을 가진 환자들을 구분 할 수 있는 지에 대한 능력에 대해서는 결론이 나지 않았다는 점이다. 내피 세포 기능측정의 경우 동맥 경화의 비교적 초기부터 내피 세포 기능의 감소가 일어나는 것은 현재 밝혀져 있으나 관상동맥에 유의한 협착의 존재 유무를 예측 하는 능력의 유무에 대해서는 명확한 판단을 내리기 힘든 상황이다.⁷⁾ 경동맥의 내막-중막 두께 측정의 경우에도 경동맥의 내막-중막 두께 측정이 심혈관계 합병증을 예측할 수 있는 독립적 인자로 밝혀져 있으나 실제 위험인자만 가진 환자들과 관상동맥의 유의한 협착이 있는 환자들을 구분 할 수 있는 지에 대해서는 이견이 있는 것이 사실이다.⁸⁾ 동맥 탄성도 검사의 경우에도 고혈압 환자나 노인에서 다양한 혈관의 동맥경화에 대한 예측 능력이 있는 것으로 밝혀져 있다.⁹⁾ 일부의 연구에서는 이 방법이 관상동맥 질환의 심화도를 구분하는 데 도움이 된다는 연구결과를 발표한 바 있다.^{10,11)} 그러나 이 검사법 역시 동맥 경화의 위험 인자들만을 가진 환자들과 실제 관상동맥의 유의한 협착을 가진 환자들을 구분하는 데 유용한지에 대해서는 연구가 부족하다.¹²⁾

이러한 상황에서 각각의 혈관내피 세포 측정, 경동맥 내막 중막 두께 측정, 동맥의 탄성도 측정 등이 실제 관상동맥의 유의한 협착을 진단 하는 데 도움이 되는 지에 대해서는 많은 연구들이 진행되었다. 그러나 이 세가지 검사법들을 비교해서 유용성과 특징을 연구한 연구결과는 아직 부족한 상태이다. 저자 등은 각각의 검사법들이 건강성인이나 동맥경화 위험인자만 있는 환자와 관상동

맥의 유의한 협착이 있는 경우를 감별 할 수 있는 지를 알아보고자 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

대 상

본 연구는 총 77명을 대상으로 하였다. 이들의 평균 연령은 55.3 ± 8.2 세였으며 남자의 수는 51명이었다. 77명의 대상군중 협심증 환자군은 43명(평균연령 ; 53세, 남자 32명), 1가지 이상의 동맥경화 위험인자만 가진 환자군은 16명(평균연령 ; 52세, 남자 12명), 건강성인군은 18명(평균연령 ; 58세, 남자 8명) 이었다 (Table 1).

본원에서 관상동맥 조영술상 50%이상의 협착이 증명되었던 연속적인 43명(평균연령 ; 58세, 남자 32명)을 관상동맥 질환군으로 하였다. 단 이들 중 심근염이나 심근 경색의 과거력이 있거나 심초음파도상 심실의 운동장애가 있는 환자들과 급성 심근 경색환자나 New York Heart Association 분류상 grade III 이상의 심부전이 있는 경우는 기존질환으로 인한 검사 수치의 부정확성을 고려해서 대상에서 제외 하였다.

동맥경화 위험인자군은 건양대학교 병원 검진센터를 방문한 성인 중 흉통의 과거력이나 심혈관 질환의 과거력이 없고 심전도 검사와 흉부 방사선 검사상 허혈성 심질환이나 심부전의 증상과 징후가 없었던 사람들을 중 고혈압, 고지혈증, 당뇨병, 흡연, 비만 등의 동맥 경화의 위험요소가 있는 연령과 성비가 협심증 환자군과 비슷한 16명(평균 연령 ; 52세, 남자 12명)을 위험 인자군으로 하였다. 동맥경화 위험 인자군은 16명의 환자들 중 고혈압을 가진 사람이 8명, 당뇨병이 있는 사람이 3명, 현재 흡연을 하고 있는 사람이 8명이었고, 비만이 있는 사람이 9명, 2가지 이상의 위험 인자를 가진 사람은 9명이었다. 고혈압은 과거에 고혈압을 진단 받고 현재 투약치료를 받고 있는 환자들이나 수축기 혈압이 140 mmHg 혹은 이완기 혈압이 90 mmHg이상인 환자들을 고혈압 환자들로 정하였고, 당뇨병은 현재 혈당 강하제나 인슐린 치료를 받고 있거나 식후 2시간 혈당이 200 mg/dL 이상이거나 공복혈당이 126 mg/dL 이상인 환자들로 정하였고, 고지혈증의 경우 혈중 총콜레스테롤이나 중성 지방 농도가 200 mg/dL 이상인 경우로 정의 하였다. 비만은 체질량 지수가 25 kg/m^2 이상인

Table 1. Characteristics of subjects involved

Group	Healthy	Risk factor	CAD
Number (n)	18	16	43
Age	53±6	52±10	58±8
Sex (M : F)	9 : 9	12 : 4	32 : 11
Hypertension	0	9 (56%)	25 (58%)
Diabetes	0	3 (19%)	19 (44%)
Smoking	0	8 (50%)	13 (30%)
Hyperlipidemia	0	8 (50%)	9 (21%)
Diagnosis			
Angina			23 (54%)
Myocardial infarction			20 (47%)
Number of stenotic (>50%)			
Coronary artery			
1			16 (38%)
2			20 (48%)
3			6 (14%)
Height (cm)	164±8	165±8	163±7
Weight (kg)	61±9	71±11*	65±9
BMI	22.5±2.6	25.9±3.3*	24.4±3.2
SBP	122±10	130±18	129±15
DBP	76±10	83±14	79±10
Total cholesterol (mg/dL)	181±28	207±35	175±41
Triglyceride (mg/dL)	97±45	210±182*	151±79
HDL-cholesterol (mg/dL)	44.9±12.4	41.1±10.2	40.2±9.7
LDL-cholesterol (mg/dL)	116±28	124±38	104±35
Glucose (mg/dL)	91±9	119±75	139±56*

*: p<0.05 compared with healthy group. CAD: coronary artery disease group, BMI: body mass index, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, HDL: high density lipoprotein, LDL: low density lipoprotein

경우로 정의 하였다. 건강성인군은 본원에 신체 검사를 목적으로 내원한 성인들 중 나이 인자를 제외한 관상동맥 질환의 위험 인자가 없고 병력 청취, 이학적 검사, 단순 방사선 검사, 심전도 검사, 일반생화학 검사 등의 검사상 심혈관계 질환의 증상이나 징후가 없었던 환자들 중 연령과 성비가 협심증군과 유사한 18명(평균 연령 : 53세, 남자 9명)으로 하였다. 본 연구는 검사 대상자 모두에게 본 연구에 대한 충분한 설명 후 동의를 구한 후 본 연구를 시행 하였다.

대상군간의 임상적 특징 및 검사 수치의 비교

대상자들의 연령과 성비는 각 군들간에 유의한 차이

는 보이지 않았다(Table 1). 평균 연령은 관상동맥 질환군에서 58세로 가장 높았으나 다른 군들과 유의한 차이는 보이지 않았으며, 성비의 경우 위험 인자군에서 남자가 총 16명중 12명으로 높았으나 다른 군들과 통계적 유의성을 보이지는 않았다. 수축기 혈압이나 이완기 혈압의 비교에서 각 군들간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 체중이나 체질량 지수는 위험인자군이 정상인 군에 비해 유의하게 높았으나 관상동맥 질환군과는 차이를 보이지 않았다. 검사실 수치의 비교에서 관상동맥 질환군은 정상인군에 비해 공복 혈당치가 유의하게 높았다. 고밀도 지단백 농도는 관상동맥 질환군에서 가장 낮았고, 저밀도 지단백의 농도는 위험인자군에서 가장 높았다. 혈중 총 콜레스테롤의 농도는 정상인군에 비해 위험인자군과 관상동맥 질환군에서 유의하게 높았다. 혈중 중성지방 농도는 정상인군에 비해 위험인자군에서 유의하게 높았으나 관상동맥 질환군과 유의한 차이를 보이지는 않았다(Table 1).

방 법

각 군의 대상자들에게 공통적으로 검사 전 날 저녁 식사 후 오후 10시 이후에는 공복을 유지 하도록 한 뒤 다음날 아침 8시에 혈압, 맥박 및 혈관 내피 세포의 기능, 내막-중막 두께 측정, 혈관탄성도 검사를 시행하였다. 관상 동맥 조영술을 시행 하는 환자의 경우 관상동맥 조영술 시행전일 혹은 다음 날 동일한 조건에서 3가지의 검사를 시행 하였다. 위 세가지 검사를 시행 하는 검사자는 관상동맥 조영술이나 환자의 임상 상태에 대해서는 전혀 알지 못하는 상태에서 검사를 시행 하였다. 검사 시 최소 10시간 이상의 공복상태 유지뿐만 아니라 24 시간 동안은 어떤 약물도 복용하지 않도록 하였다.

내피 세포 기능 측정은 혈류 의존성 상완동맥 확장능으로 측정 하였다. 내피세포 기능 측정은 고해상도 초음파를 사용하여 시행하였는데 검사에 사용된 초음파 기계는 Hewlett-Packard Sonos 5500 이었고, 11-3L 탐촉자(3~11 MHz)를 사용하였다. 혈관 내피 세포 기능은 1992년 Celermajer 등¹³⁾이 고안한 방법에 따라 측정하였는데, 이면성 초음파도로 상완 동맥 혈관의 내경을 측정하고, 도플러 초음파를 사용하여 혈류량을 측정하였다. 이 후 혈압계를 사용하여 상완 동맥의 혈류가 없어질 때의 압력보다 60 mmHg 정도의 압력을 더 올

리고 5분간 기다린 후 혈압계를 0 mmHg로 감압하여 1분 경과 시 같은 방법으로 상완동맥의 내경, 혈류의 속도와 상완동맥 혈류량을 측정하였다. 상완동맥의 직경 검사시 반복 측정을 하게 되는데 지속적으로 동일부위의 측정을 위해서 처음 측정시 대상자의 상완에 표식을 해두고 초음파상 혈관의 분지와 같은 특정한 부분을 이점표로 하여 항상 일정한 위치에서 일정한 각도로 검사를 하였다. 혈관 내경 측정 시 혈관 내피는 균질한 영상을 얻기 어려우므로 혈관 중벽과 대치되는 중벽 사이의 거리를 고해상도 초음파로 측정하여 사용하였으며, 이완기 말에 측정하기 위해 심전도의 R 파와 일치된 시점에서 측정하였다. 혈류 의존성 혈관 확장능은 기저 상태의 혈관 내경과 과혈류 때의 혈관내경 증가치의 비로 표시하였다. 저자 등은 이전의 연구에서 혈관 내경 측정시 반복과 재현성의 우수함을 확인한 바 있다.¹⁴⁾

내막-중막 두께 측정에도 고해상도 초음파를 사용하여 시행 하였다. 검사에 사용된 초음파 기계는 Hewlett-Packard Sonos 5500 이었고, 11-3L 탐촉자(3~11 MHz)를 사용하였다. 환자를 양외위 상태로 눕히고 좌측 총경동맥에서 측정하였다. 총경동맥의 내막-중막 두께는 총경동맥에서 경동맥 팽대부로 이행하는 경계 부위로부터 근위부 1 cm 구간에서 측정 하였다. 이면성 초음파상에 혈관 내강과 혈관 내막의 경계부위로부터 혈관 중막과 혈관 외막의 경계부위까지 거리를 경동맥 내막-중막 두께로 정의 하였으며, 측정의 정확성과 반복성을 향상시키기 위해 모든 환자에서 M'ATH® software (version 2.01, METRIS Co., Argenteuil, France)를 사용하였다(Fig. 1). 본 연구에서 대상환자들의 내막-중막 두께를 측정하는 영상을 보내서 Canvas Co의 확인 과정을 거쳤다. M'ATH® software는 반자동적인 방법으로 경동맥의 내막-중막 두께를 측정하게 되는데 이렇게 전산화된 측정법은 일반적인 수동형 측정법보다 4배 이상 정확한 것으로 알려져 있다.¹⁵⁾ 내막-중막 두께 측정을 위해 우선 환자는 온도와 습도가 조절된 어두운 방 안에서 양외위로 누운 머리를 전진시켰다. 좌측 경동맥을 고해상도 초음파를 사용하여 영상을 얻은 후 최상의 영상을 얻기 위해 초음파의 깊이와 획득 정도(depth and gain)를 조절하였다. 초음파의 깊이 조절(depth control)은 측정하는 동안에 조절(calibration)을 위해 일정하게 고정 되었다. 획득정도는(gain control)은 검사동안에 최적의 내막, 중막 그리고 외벽의 영

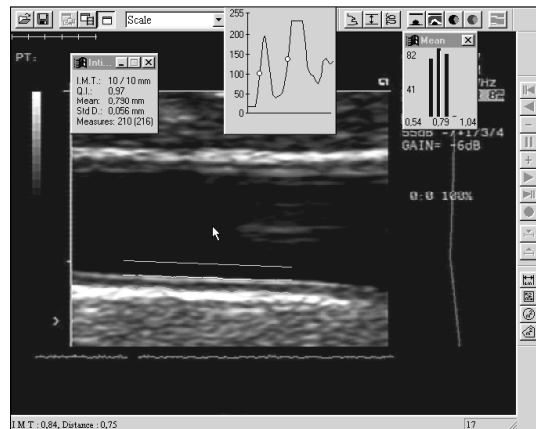


Fig. 1. Example of measuring intima-media thickness in left common carotid artery using M'ATH software. M'ATH: measurement of atherosclerosis.

상을 얻기 위해 조정 되었다. 적절한 영상을 얻은 후 영상은 M'ATH® software가 설치되어 있는 컴퓨터로 저장되었고, M'ATH® software가 내막-중막 두께의 평균값을 자동으로 계산하였다. 검사자는 경동맥 체부(carotid bulb)에서 1 cm 근위부에서 영상이 명확한 부위를 측정하거나 quality index가 0.60이상인 경우에 적어도 1 cm정도 길이 구간을 선택하여 M'ATH® software로 하여 내막-중막 두께를 측정하도록 하였다. 동맥반(plaque)의 존재유무도 조사 하였는데 동맥반은 혈행에 미치는 영향에 상관없이 경동맥벽의 전층을 불균일하게 침범한 1.2 mm이상의 국소적 비후로 정의하였다.

동맥 탄성도의 측정 역시 비관혈적 방법으로 10시간의 공복상태에서 시행 하였는데 VP 1000 model(Colinco, Japan)을 사용 하였다. 본 연구에 사용된 기계는 oscillometric method를 사용하여 심장음 기록술(phonocardiography)를 시행하고, 여기서 측정된 제 2심음을 기준으로 양측 상완동맥과 후경골 동맥에서 oscillometric method를 사용하여 맥파 전파시간(pulse transit time)을 측정하고 상완동맥과 후경골 동맥의 맥파 전파 시간을 비교하여 그 차이를 구하여 맥파 전파 속도(pulse wave velocity)를 측정하는 방법으로 동맥의 탄성도를 측정하게 된다. 환자는 5분 이상 양외위에서 안정을 취한 후 혈압과 맥박을 측정한 후, 양외위에서 약 2분 내외의 시간 동안 지속해서 맥파를 측정 하게 된다. 맥파가 얻어지는 양측 상완 동맥과 후경골동맥에 센서를 내장한 커프를 감게 된다. 이 때 센서의 위치는 상지의 경

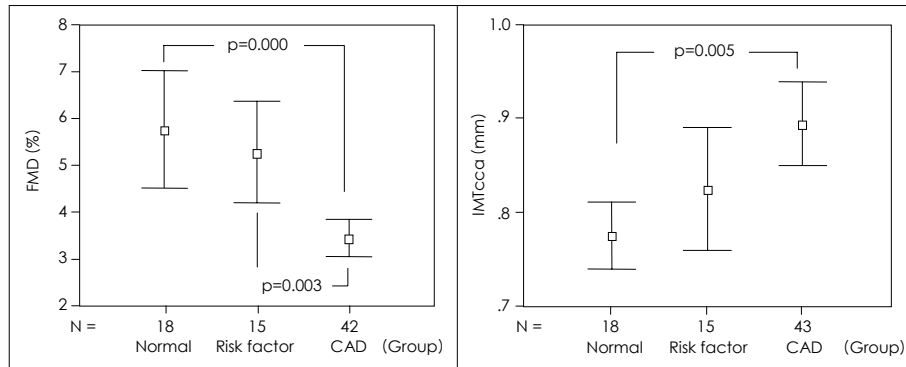


Fig. 2. Comparison of flow-mediated brachial artery dilation (FMD) and carotid intima-media thickness according to groups. CAD: coronary artery disease, IMTcca: common carotid artery intima-media thickness.

우 상완동맥에, 하지의 경우 후경골 동맥에서 맥박이 가장 강하게 촉지 되는 곳에 위치 시켰다. 맥파의 전파 속도가 빠를수록 혈관 탄성도가 감소되는 것으로 간주하였다. Cooper 등¹⁶⁾은 52명의 환자들을 대상으로 본 연구에서 사용된 기계와 유사한 모델을 사용하여 본 연구에 사용된 기계의 반복성과 재현성이 우수함을 증명한다.

관상동맥 조영술은 일상적으로 사용되는 Seldinger's technique을 사용하여 우측 대퇴동맥을 천자한 후 Judkin's 카테터를 사용하여 양측 관상동맥 조영술을 시행 하였다. 관상동맥 조영술의 분석은 online-QCA(quantitative coronary angiographic analysis, Simens, Multistar plus, Germany)를 이용 하였으며 조영술상 관상동맥의 직경이 50%이상 좁아진 경우를 관상동맥에 유의한 협착성 병변이 있는 것으로 정의하였다.

통 계

모든 수치는 평균±표준 편차로 표시하였고, 통계처리는 SPSS 11.0을 사용하였다. 모든 통계학적 결과는 p 값이 0.05이하인 경우 통계적 유의성이 있는 것으로 판단하였다. 각 군들간에 내피 세포 기능, 내막-중막 두께, 동맥 탄성도 비교에는 paired t test와 one way ANOVA test를 사용하였고, one way ANOVA 검사에서 통계적으로 의미가 있는 유의한 차이가 있는 경우 Tukey 방법에 의한 Post Hoc을 시행하였다. 범주형 자료의 분석에는 χ^2 test를 이용하여 비교하였다. 각 검사법간의 상관관계를 보는 경우 Pearson's coefficient를 구하였다.

Table 2. Ultrasonographic findings and arterial stiffness in study subjects

Group	Healthy	Risk factor	CAD
Baseline BA diameter	4.35 ± 0.7	4.64 ± 0.5	4.94 ± 0.59*
FMD (%)	5.77 ± 2.54	5.29 ± 2.0	3.46 ± 1.3* [‡]
IMTcca (mm)	0.78 ± 0.07	0.83 ± 0.12	0.89 ± 0.14*
PWV-right (cm/sec)	1195 ± 119	1342 ± 202*	1524 ± 289 ^{‡,†}
PWV-left (cm/sec)	1214 ± 123	1349 ± 217*	1541 ± 267 ^{‡,†}

*: p<0.01 and †: p<0.001 compared with healthy group, ‡: p<0.05 compared with risk factor group. BA: brachial artery, FMD: flow-mediated brachial artery dilation, IMTcca: intima-media thickness of carotid artery, PWV: pulse wave velocity, CAD: coronary artery disease

결 과

내피세포 기능

내피세포 기능의 측정은 앞서서도 기술 한 바와 같이 혈류 의존성 상완동맥 이완능으로 측정하였는데 정상인 군의 내피세포 기능은 5.77 ± 2.5%였고 위험인자 군의 내피세포 기능은 5.29 ± 2.0%로 양군의 내피세포 기능에는 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Fig. 2). 그러나 관상동맥 질환군의 내피 세포 기능은 3.26 ± 1.3%로 위험인자 군이나 정상인군에 비해 유의하게 감소된 내피 세포 기능을 보였다(Table 2).

경동맥 내막-중막 두께

내막-중막 두께 비교에서 관상동맥 질환군에서 0.89 ± 0.14 mm로 정상인군의 0.78 ± 0.07 mm에 비해 유의

하게 증가된 수치를 보였다(Table 2). 그러나 위험인자군은 0.83 ± 0.12 mm로 관상동맥 질환군의 비교나 정상인과 위험인자군의 비교에서 유의한 통계적 차이를 보이지 않았다(Fig. 2). 정상인군과 위험인자군의 비교에서 위험인자군의 내막-중막 두께는 통계적 유의성은 보이지 않았으나 위험인자 군에서 더 증가된 수치를 보였다(Fig. 2).

동맥 탄성도

양측의 요골동맥에서 측정된 맥파 전파 속도값을 각 군들에서 비교하여 동맥 탄성도를 비교 하였는데 맥파 전파 속도가 높을수록 동맥탄성도가 감소된 것으로 간주하였다. 관상동맥 질환군에서 좌측과 우측에서 얻어지는 맥파 전파 속도값들은 모두가 정상인군과 위험인

자군에 비해 유의하게 증가되어 있었다(Fig. 3). 정상인군과 위험인자군의 비교에서도 맥파 전파 속도는 위험인자군에서 통계적으로 유의한 증가를 보였다(Table 2). 맥파 전파 속도값의 좌측과 우측을 비교 하여서 유의한 차이를 보이지는 않았다. 흥미로운 결과는 동맥 탄성도는 동맥경화 위험인자군과 협심증 환자군 간에도 유의한 차이가 있었다는 것이다(Fig. 3).

각 검사법들 간의 연관성

내피 세포 기능과 동맥 탄성도간 연관성의 비교에서 양 검사법은 통계적으로 유의한 음의 상관관계를 나타내었다. 전체 76명의 환자들을 대상으로 양 검사법의 연관성을 보기 위하여 좌우측에서 측정된 맥파 전파 속도값과 내피 세포 기능의 값을 이용하여 각각의 Pear-

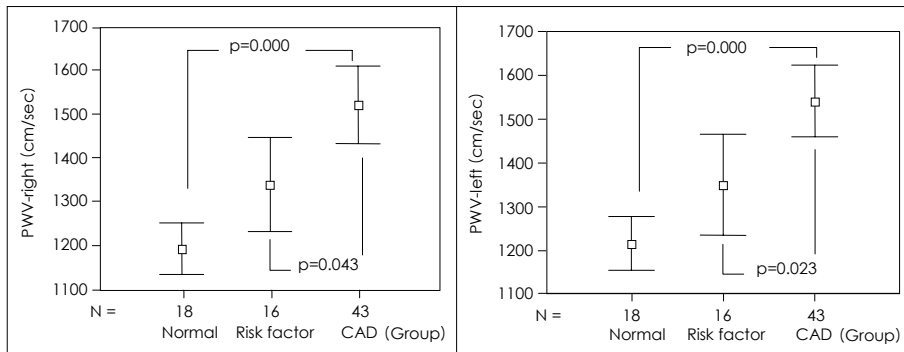


Fig. 3. Comparison of pulse wave velocity (right and left) according to groups. CAD: coronary artery disease, PWV: pulse wave velocity.

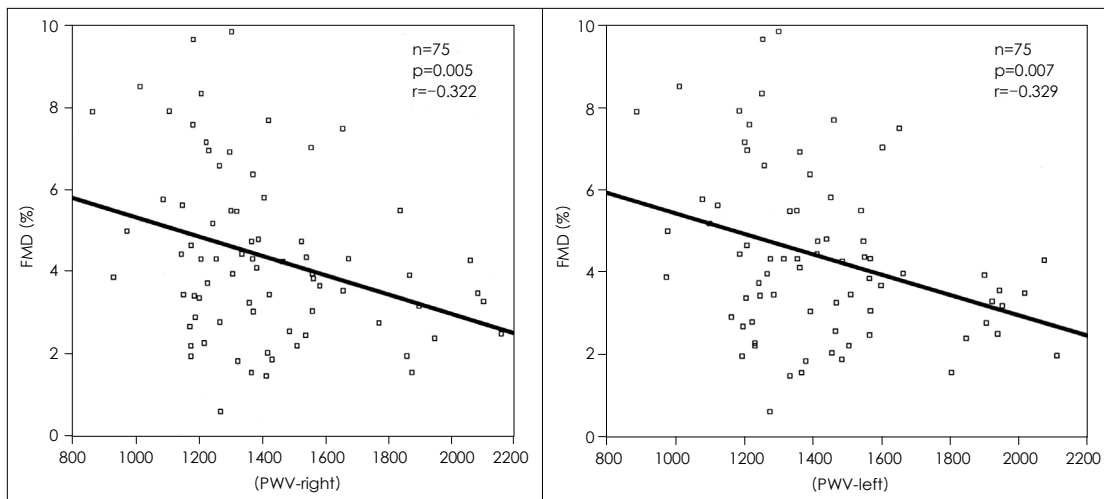


Fig. 4. Correlation between flow-mediated brachial artery dilation and pulse wave velocity (right and left) in study subjects. FMD: flow-mediated brachial artery vasodilation, PWV: pulse wave velocity.

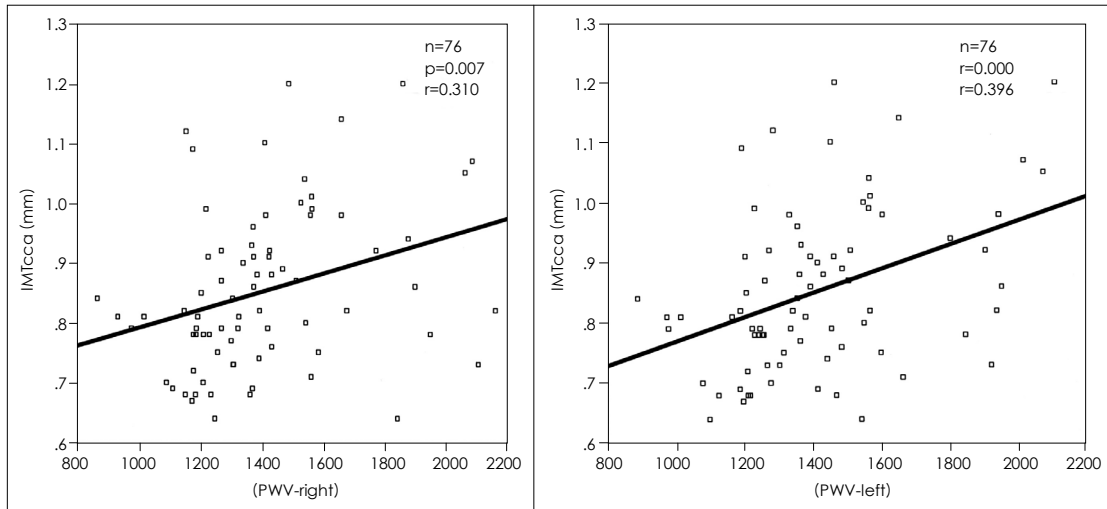


Fig. 5. Correlation between flow-mediated brachial artery dilation and pulse wave velocity (right and left) in study subjects. FMD: flow-mediated brachial artery vasodilation, PWV: pulse wave velocity.

son's coefficient를 구한바 우측의 맥파 전파 속도와 내피 세포간 연관에서 p 값은 0.005 이었고, r 값은 -0.322 이었으며, 좌측의 맥파 전파 속도와 내피 세포 기능의 연관성 연구에서 p 값은 0.000, r 값은 -0.329 로 나타나 좌우측의 맥파 전파 속도값 모두 내피 세포 기능과 통계적으로 유의한 음의 상관관계를 보였다(Fig. 4). 즉 동맥의 탄성도가 감소할수록 내피 세포 기능도 감소된다는 결과이다.

맥파 전파 속도와 경동맥 내막-중막 두께의 변화를 비교해본 결과 양 검사법 사이에도 통계적으로 유의한 관계를 보였다. Pearson's coefficient를 구해본 결과 p 값은 0.007, r 값은 0.310으로 양 검사법간에 유의한 양의 상관관계를 보였다(Fig. 5). 즉 동맥탄성도가 감소 할수록 경동맥 내막-중막 두께도 증가 된다는 결과이다.

고 찰

관상동맥에 심한 협착이 존재하는 것을 조기에 비관혈적으로 진단하기 위한 수단으로서 현재 광범위하게 연구되는 방법들 중에서 흔히 사용되는 방법들이 내피 세포 기능 측정, 내막-중막 두께 측정, 동맥 탄성도 검사 등 이다.¹⁻⁴⁾ 이들 검사법들은 서로 다른 원리들에 입각해서 죽상 동맥 경화의 위험군 환자들에서 관상 동맥 질환의 유무를 예측 하는 데 이용되고 있다.

대상환자군 검사실 수치의 비교

본 연구에 포함된 대상 환자들의 검사실 수치를 비교해 보면 지질 대사 비교에서 혈중 총 콜레스테롤농도, 혈중 저밀도 지단백농도, 혈중 중성지방농도 등은 관상동맥 질환군에 비해 위험인자군 환자들의 수치가 더 높았다(Table 1). 이는 관상동맥 질환군의 경우 관상동맥 조영술을 시행하기 이전부터 statin제제를 사용하는 경우가 많아서 검사실 수치의 차이를 나타낸 것으로 생각된다. 이러한 효과로 인해 위험인자군의 지질 대사 검사 수치가 관상동맥 질환군에 비해 더 낮았고, 관상동맥 질환군과 정상인군에서도 유의한 차이가 없었던 원인으로 생각된다.

내피 세포 기능의 변화 비교

혈관 내피 세포는 일산화 탄소를 지속적으로 분비 하면서 혈관의 항상성을 유지하게 되는데 고혈압, 당뇨, 고지혈증 등의 위험 인자가 존재하면 내피세포에서 NO의 분비능의 감소로 인해 내피 세포의 기능이 감소되는 것으로 밝혀져 있다.¹³⁾ 특히 Celermajer 등¹³⁾에 의해 관상동맥의 내피 세포 기능이 비관혈적으로 측정된 상완동맥의 내피 세포기능과 잘 일치됨이 밝혀진 이후 임상적 유용성은 더욱 증가 되었다. 본 연구에서 위험인자군에서 측정된 내피세포 기능을 각 군별로 비교 해보면 건강인군과 관상동맥 질환군 사이에는 내피세포 기능 차이가 명확하였으나 정상인군과 위험인자군 환자들 사

이에 내피세포 기능의 차이는 있었으나 통계적 유의성이 없었다. 원래 내피세포 기능은 동맥 경화의 위험인자만 있는 경우에도 초기부터 감소 하는 것으로 알려져 있는데 본 연구의 대상군에서 차이를 보이지 않았던 것은 본 연구에 포함된 위험군 환자들의 특징에 기인하는 것 같다. 즉 본 연구에 포함된 위험군 환자들은 이전에 고혈압이나 당뇨병으로 진단 받고 치료를 받는 경우보다 건강 검진 차 본원을 방문하여 상기 질병을 처음 진단 받는 경우들이 더 많았고, 결국 고혈압이나 당뇨병 등이 있다 하더라도 건강 검진의 특징 상 초기 상태에서 질병을 진단 받는 환자들이 주로 포함 되어 있고 이로 인해 정상인군과 위험 인자 군간에 유의한 차이를 보이지 않은 원인으로 생각된다. 현재까지 동맥경화의 위험인자가 존재하는 경우 언제부터 내피 세포 기능의 감소가 일어나는 지는 아직 밝혀 지지 않은 상태이다. 또한 본 연구에서 비만의 정의도 체질량 지수를 25 kg/m^2 를 기준으로 하여 관상동맥 질환의 독립적 위험인자로 간주되는 30 kg/m^2 보다 낮은 수치여서 내피 세포 기능에 미친 영향이 약했던 것으로 생각된다. Suwaidi¹⁷⁾나 Halcox 등¹⁸⁾이 관혈적인 방법으로 대규모의 환자들을 대상으로 관상동맥의 내피 세포 기능을 측정해 본 바에 의하면 고혈압이나 고지혈증, 당뇨 등의 동맥 경화의 위험인자에 대해 내피 세포 기능은 정상인군에서부터 감소된 군까지 다양하게 나타날 수 있다는 보고를 한 바 있다. 그리고 위험인자를 가지고 있지만 내피 세포 기능이 정상인 환자들의 경우 심혈관계 질환의 발생이 내피 세포 기능이 감소된 군에 비해 더 낮아서 예후도 양호한 것으로 보고 된 바 있다. 즉 본 연구의 위험인자군에 포함된 환자들은 위험인자를 가지고 있지만 경도이고 내피 세포 기능도 비교적 정상인에 가까운 심혈관계 질환의 발생 위험이 비교적 낮은 양호한 예후를 가진 대상자들이 주로 포함된 집단 일 가능성이 많다. 그리고 이러한 이유들이 본 연구에서 나타나는 위험군 환자들과 정상인 군에서 내피세포 기능의 차이가 나지 않는 현상의 주요한 원인으로 생각된다.

본 연구에서 관상동맥 질환군과 위험군 환자들의 내피세포 기능의 비교에서 양 군간에는 통계적으로 유의한 차이가 있었다(Fig. 2). 내피세포 기능 검사를 이용해 관상동맥 질환군과 위험인자군의 구분 유무에 대한 결과는 여러 연구자들이 상이한 연구 결과를 보고 하고 있는 상태이다. Neunteufl 등¹⁹⁾이 최초로 관상동맥 질

환의 위험 인자군과 관상 동맥 질환이 있는 군들의 내피세포 기능을 비교 하여 양군간의 유의한 내피 세포 기능의 차이를 보고 한 바 있다. 반 면 Frick 등⁷⁾은 Neunteufl 등¹⁹⁾의 연구 결과와는 달리 내피 세포 기능의 측정만으로 관상동맥 질환유무를 예측하는 것이 어렵다는 결과를 발표 한 바 있다. 본 연구에서 관상동맥 질환군과 위험인자군 간에 유의한 차이를 보이는 데는 앞에서 기술 한 바와 같이 위험군 환자들이 대부분 고혈압이나 고지혈증, 당뇨병 등의 질병을 처음으로 진단 받게 되는 경한 환자들이 많이 포함된 것이 원인으로 작용한 것으로 생각된다. 따라서 이 결과를 바탕으로 내피세포 기능의 측정을 통해 관상동맥의 심한 협착 유무를 예측할 수 있는 지 결론을 내리는 것은 무리가 있어 보인다. 대상 환자의 수가 적을 뿐 더러 본 연구의 주 목적은 동일한 상황에 있는 대상군에 대해 내피세포 기능 측정, 경동맥 내막-중막 두께 측정, 동맥 탄성도 측정의 세 가지 검사법을 비교 하는 데 있기 때문이다.

경동맥의 내막-중막 두께 변화

경동맥 내막-중막 두께 측정은 현재 심혈관계 질환의 고위험군 환자들을 예측하는 데 사용되고 있다. 경동맥 내막-중막 두께의 변화는 연령, 성별, 흡연, 고혈압, 당뇨병, 고지혈증 등과 직접적 연관성을 가지며 죽상 동맥경화의 진행의 초기부터 나타난다.²⁰⁾ 내막-중막 두께의 증가는 관상동맥 질환의 발생과 밀접한 연관을 가지는 것으로 보고 되고 있으며 관상동맥 질환의 심화도나 위험인자의 치료 유무에 따라 변화할 수 있는 것으로 알려져 있다.²⁰⁾ 본 연구에서 내막-중막 두께 측정은 측정의 용이성과 반복성, 재현성이 가장 높은 좌측 총경동맥에서 실시 하였다.²¹⁾

본 연구에서 내막-중막 두께는 관상동맥질환이 있는 군이 가장 두껍게 측정 되었으며, 관상동맥 질환군은 건강인군에 비해 통계적으로 유의하게 증가된 수치를 보였다(Fig. 2). 이 결과는 이전에 여러 연구자들이 발표한 연구 결과와 일치하며 이미 알려진 바와 같이 경동맥의 내막-중막 두께 측정이 연령, 성별, 흡연, 고혈압, 당뇨병, 고지혈증 과 직접적 연관성을 가진다는 사실과 잘 부합된다.²⁰⁾ 그러나 본 연구에서 위험인자군과 관상동맥 질환군의 비교에서 양군간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 못했다(Fig. 2). 경동맥의 내막-중막 측정이 관상동맥의 유의한 협착을 예측할 수 있는 지에

대해서는 아직 연구 결과가 다르게 발표 되고 있다. 박 등²¹⁾은 관상동맥 질환환자들에게 경동맥의 내막-중막 두께 측정과 관상동맥 조영술을 동시에 시행하여 내막-중막 두께가 관상동맥 질환의 유무를 예측하고 관상 동맥 질환의 범위를 예측하는 데 효과적이라는 보고를 한 바 있다. 그러나 Enderle 등⁸⁾은 이와 상반된 연구 결과를 발표 한바 있어서 내막-중막 두께 측정이 관상동맥질환의 존재 유무를 예측할 수 있는 지는 아직 논쟁이 진행중이다. 본 연구에서는 Enderle 등⁸⁾의 연구와 유사하게 결과가 나왔는데 내막-중막 두께 측정법은 관상동맥 질환군과 위험군간에 유의한 차이를 보이지는 않았다. 내막-두께 측정이 과연 관상동맥에 유의한 협착이 있는 환자군과 위험인자군을 구분 할 수 있는 지에 대해서는 아직 논란이 진행 중이어서 본 연구결과를 바탕으로 내막-중막 두께 측정의 자체의 효용성을 논하는 것은 의미가 적어 보인다. 그렇지만 본 연구에서 내막-중막 두께 측정은 정상인 군과 관상동맥 질환군간에는 유의한 차이를 보였고 이는 이전의 여러 연구들과 일치하는 결과이며 향후 내막-중막 두께 측정이 관상동맥의 유의한 협착의 유무를 예측 할수 있을 지에 대해서는 지속적인 연구가 필요한 것으로 생각된다.

동맥 탄성도 검사

동맥 탄성도 검사의 유용성은 Framingham 연구²²⁾에서 맥압의 증가가 심혈관계 질환의 이환율과 사망률의 증가와 밀접한 연관성이 입증 되면서 그 이론적 정당성이 확보 되었고, 2001년 발표된 Rotterdam 연구 결과 대동맥의 증가된 경직도는 심혈관계의 다양한 부위의 죽상 동맥경화증의 발생과 연관이 있음이 증명되어 기존의 보고 결과들을 확고히 하였으며 실제 진료실에서 진단적 가치가 증명 되었다.⁵⁾ 이러한 사실에 입각해서 많은 연구들이 진행되었고 최근 여러 연구들에서 고지혈증, 당뇨병, 고혈압 등의 질병이 있는 경우 동맥의 탄성도가 감소됨이 보고 된바 있다.²³⁾ Hirai 등¹⁰⁾은 말초 동맥에서 경직도가 상승되는 것은 관상동맥 질환의 독립적 위험 요소라는 보고를 한 바 있다. 그 외 여러 연구에서 말초 동맥의 탄성도 감소가 심혈관계 질환과 연관성 있다는 보고가 있어왔고, 이 등⁶⁾은 관상동맥 질환의 존재 유무와 관상동맥 질환의 범위에 따라 혈관 탄성도에 유의한 차이가 있음을 보고 한 바 있다. 현재 사용되고 있는 비관혈적 동맥 탄성도 검사법들은 여러 연

구들에서 관혈적으로 측정된 수치와 유의한 차이를 보이지 않음이 입증되어 그 영역과 효용성이 더욱 증가되고 있다. 그러나 현재까지의 연구에서도 동맥 탄성도의 측정이 관상동맥의 유의한 동맥 경화성 협착을 예측 할 수 있는 지에 대해서는 아직 연구결과들 간에 차이가 있어서 논란이 있다.

본 연구에서 측정된 동맥 탄성도검사는 내피 세포 기능 측정이나 경동맥 내막-중막 두께 측정검사와는 대조적으로 건강인군과 위험인자군, 그리고 관상동맥 질환군에서 모두 통계적인 유의성이 있는 차이를 보였다는 점이다(Fig. 3). 본 연구에 포함된 위험인자군 환자들의 경우 고혈압이나 고지혈증 등의 위험인자군 구성환자들이 초기진단을 받거나 경한 경우가 대부분이어서 내피 세포 기능 측정으로 건강인군과 위험 인자군을 구분하지 못했으며, 경동맥 내막-중막 두께 측정은 위험 인자군과 관상동맥 질환군간에 유의한 차이를 보이지 못했다. 그러나 동맥 탄성도검사는 이런 제한점이 있는 상태에서 세 군간에 통계적 유의성이 있는 차이를 보임으로서 분별력에서 다른 검사법들에 비해 우위를 보였다.

현재까지 진행된 다른 연구결과를 볼 때 동맥 탄성도 검사가 본 연구 결과와 동일하게 일관성있게 관상동맥 질환군을 위험인자군과 구분하여 고위험군 환자에서 관상동맥 질환을 미리 예측할 수 있다는 결론을 내리고 있지는 않다. 그러나 본 연구 결과를 뒷받침하는 연구결과는 많이 있다. 이 등⁶⁾은 53명의 안정형 협심증 환자와 45명의 건강인의 동맥 탄성도 검사를 비교하여 동맥 탄성도 검사가 심한 관상동맥 질환의 존재 유무를 예측할 수 있다는 결과를 보고 한 바 있으며, Lehmann 등²⁴⁾은 동맥 탄성도 검사가 환자가 가진 위험인자의 수에 통계적으로 유의한 연관성을 보이면서 감소된다는 보고를 하여 본 연구 결과를 뒷받침하고 있다.

검사법들간의 연관성

현재 동맥 내피세포 기능 측정과 경동맥의 내막-중막 두께 측정이 죽상 동맥 경화의 초기 단계부터 나타나는 반응이란 점에 대해서는 이견이 없는 것 같다. Hashimoto 등²⁵⁾은 경동맥의 내막-중막 두께측정이 상완동맥 내피 세포 기능의 측정과 밀접한 연관성을 보임이 증명 되었다.

경동맥 내막-중막 두께 측정과 동맥 탄성도 검사간의 연관성에 대해서도 여러 연구 결과에서 양 검사법

사이에 유의한 음의 상관관계가 있음이 보고 되고 있다. 그 중 Rotterdam 연구는 기존의 연구들 중 가장 큰 규모의 대상을 포함하고 있는 연구인데 경동맥의 내막-중막 두께와 동맥 탄성도 사이에 통계적으로 유의한 연관성이 있음을 보고한 바 있다.⁵⁾ ARIC 연구에서도 유사한 결과를 보고 한 바 있다.⁴⁾ 이러한 결과는 본 연구와 일치하는 결과로 동맥경화가 진행되면서 내막-중막 두께도 증가 하면서 동맥의 탄성도도 이에 비례해서 감소된다(Fig. 5).

내피 세포 기능 측정과 동맥 탄성도 검사의 연관성에 대해서도 Ravikumar 등²⁶⁾이 대규모의 연구를 통해 통계적으로 유의한 상관관계가 있음을 보고 한 바 있으며 여러 연구에서 이 결과와 유사한 결과를 보고한 바 있다. 본 연구에서도 내피 세포 기능과 동맥의 탄성도 사이에는 유의한 음의 상관관계가 있었다(Fig. 4). 즉 내피세포의 기능이 고혈압이나 고지혈증 등의 위험인자에 의해 감소되면 동맥의 탄성도도 이와 유사한 정도로 감소되는 경향이 있다.

결론적으로 본 연구의 의의와 목표는 동일한 대상환자들에게 동일한 조건에서 심혈관 질환의 위험을 조기에 비관혈적으로 예측할 수 있는 능력이 입증된 3가지 검사법을 비교해 보는 데 있었고 본 연구에서 3가지 검사법 중 동맥의 탄성도 측정법이 관상동맥 질환이 있는 환자와 정상인을 구분 할 뿐 만 아니라 고혈압이나 고지혈증, 흡연 등의 위험인자를 가진 환자군과 관상동맥 질환자들을 구분하는 데 있어서 예측에 대한 연관성이 가장 우수했다. 그리고 3가지 검사법 사이에는 통계적으로 유의한 연관성이 있었다.

요 약

배경 및 목적 :

혈관 내피세포 기능, 경동맥 내막-중막 두께, 혈관 탄성도는 각각 동맥 경화의 초기 단계에 이상이 나타나는 것으로 알려져 있지만, 동맥경화 위험인자와 동맥경화성 질환의 감별에는 이들 검사법이 유용한지 알려진 바가 없다. 저자 등은 정상인, 동맥 경화 위험군 환자와 관상동맥 질환군에서 상기의 검사법들의 효용성과 차이점을 알아보고자 하였다.

방 법 :

건강성인(평균 연령 53세, 남자 9명) 18명, 동맥 경화

위험 인자만 가진 군 16명(평균 연령 52세, 남자 12명)과 관상동맥 조영술상 유의한 협착이 진단된 환자군 43명(평균 연령 58세, 남자 32명)을 대상으로 혈관 탄성도, 내피세포 기능, 내막-중막 두께 측정을 각각 시행하였다. 금식 상태에서 내피세포 기능 측정은 고해상도 초음파를 이용한 혈류 의존성 상완동맥 확장능으로, 내막-중막 두께는 고해상도 초음파를 사용하여 총경동맥에서 측정 하였고, 동맥 탄성도 검사는 VP 1000 model (Colin co, Japan)을 사용하였고 동맥 파형은 양측 손목과 발목에서 얻었다.

결 과 :

내피세포 기능 측정법에서는 관상동맥 질환군과 위험군 사이에 유의한 통계적 차이를 보였으나($3.46 \pm 1.3\%$ vs $5.77 \pm 2.54\%$, $p < 0.05$) 위험군과 정상인군간에 유의한 차이를 보이지는 못했다($5.29 \pm 2.0\%$ vs $5.77 \pm 2.54\%$, $p > 0.05$). 경동맥 내막-중막 두께 측정은 관상동맥 질환군과 정상인군 사이에 유의한 차이를 보였으나(0.89 ± 0.14 mm vs 0.78 ± 0.07 mm, $p < 0.05$) 관상동맥 질환군과 위험인자군 사이에 유의한 차이를 보이지는 않았다(0.89 ± 0.14 mm vs 0.83 ± 0.12 mm, $p > 0.05$). 혈관 탄성도 검사는 관상동맥 질환군과 위험군, 정상인군 간 모두에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다(CAD group ; 1524 ± 289 cm/sec, risk group ; 1342 ± 202 cm/sec, healthy group ; 1195 ± 119 cm/sec, $p < 0.05$). 혈관 탄성도는 상완동맥 내피세포 기능($p = 0.005$, $r = -0.322$) 및 총경동맥 내막-중막 두께와도 유의한 연관성을 보였다($p = 0.007$, $r = 0.310$).

결 론 :

내피세포 기능검사나 총경동맥 내막-중막 두께 측정은 위험인자군과 관상동맥 질환군을 구분할 수 없었으나 혈관 탄성도 검사는 건강인과 동맥경화 위험인자군 간의 비교뿐만 아니라 위험 인자군과 관상동맥 질환군 간에도 유의한 차이를 보여서 다른 검사법들에 비해 관상동맥 질환의 예측에 대한 연관성이 가장 우수하였으며 결과적으로 관상동맥 질환의 고위험군 환자에서 관상동맥 질환 발생유무를 확인할 수 있는 비관혈적 검사로 사용될 수 있을 것으로 생각된다.

중심 단어 : 내피세포 ; 혈관 내막 ; 동맥 ; 동맥경화 ; 위험인자.

REFERENCES

- 1) Bonneti PO, Lerman LO, Lerman A. *Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:168-75.
- 2) Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfield JE. *Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. J Am Coll Cardiol* 1994;24:1468-74.
- 3) Gnasso A, Irace C, Mattioli PL, Pujia A. *Carotid intima-media thickness and coronary heart disease risk factors. Atherosclerosis* 1996;119:7-15.
- 4) Burke GL, Evans GW, Riley WA, Sharrett AR, Howard G, Barnes RW, Rosamond W, Crow RS, Rautaharju PM, Heiss G. *Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults. Stroke* 1995;26:386-91.
- 5) 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. Stroke* 2001;32:454-60.
- 6) Lee CK, Jin ES, Lee BH, Kang HS, Choue JH, Song JS, Bae JH. *Difference of systemic vascular compliance according to the severity of coronary artery disease in ischemic heart disease. Korean Circ J* 2003;33:393-400.
- 7) Frick M, Schwarzscher SP, Alber HF, Rinner A, Ulmer H, Pachinger O, Weidinger F. *Morphologic rather than functional or mechanical sonographic parameters of the brachial artery are related to angiographically evident coronary atherosclerosis. J Am Coll Cardiol* 2002;40:1825-30.
- 8) Enderle MD, Schroeder S, Ossen R, Meisner C, Baumbach A, Haering HU, Karsch KR, Pfohl M. *Comparison of peripheral endothelial dysfunction and intimal media thickness in patients with suspected coronary artery disease. Heart* 1998;80:349-54.
- 9) Maarek B, Simon AC, Levenson J, Pithois-Merli I, Bouthier J. *Heterogeneity of the atherosclerotic process in systemic hypertension poorly controlled by drug treatment. Am J Cardiol* 1987;59:414-7.
- 10) Hirai T, Sasayama S, Kawasaki T, Yagi S. *Stiffness of systemic arteries in patients with myocardial infarction: a noninvasive method to predict severity of coronary atherosclerosis. Circulation* 1989;80:78-86.
- 11) Yamashina A, Tomiyama H, Takeda K, Tsuda H, Arai T, Hirose K, Koji Y, Hori S, Yamamoto Y. *Validity, reproducibility, and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement. Hypertens Res* 2002;25:359-64.
- 12) Megnien JL, Simon A, Denarie N, Del-Pino M, Garipey J, Segond P, Levenson J. *Aortic stiffening does not predict coronary and extracoronary atherosclerosis in asymptomatic men at risk for cardiovascular disease. Am J Hypertens* 1998;11:293-301.
- 13) Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE. *Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet* 1992;340:1111-5.
- 14) Bae JH, Kim KB, Kim KS, Han SW, Kim YN, Park SY, Lee IK, Kim KY, Nam CW, Huh IS, Lee HJ, Lee SM. *The effect of vitamin E on the endothelial function following a single high-fat meal in normal subjects, patients with coronary heart disease and patients with diabetes. Korean Circ J* 1998;28:1538-51.
- 15) Barth JD. *Which tools are in your cardiac workshop?: carotid ultrasound, endothelial function, and magnetic resonance imaging. Am J Cardiol* 2001;87:8A-14A.
- 16) Cortez-Cooper MY, Supak JA, Tanaka H. *A new device for automatic measurements of arterial stiffness and ankle-brachial index. Am J Cardiol* 2003;91:1519-22.
- 17) Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR Jr, Lerman A. *Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. Circulation* 2000;101:948-54.
- 18) Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, Mincemoyer R, Prasad A, Waclawiw MA, Nour KR, Quyyumi AA. *Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. Circulation* 2002;106:653-8.
- 19) Neunteufl T, Katzenschlager R, Hassan A, Klaar U, Schwarzscher S, Glogar D, Bauer P, Weidinger F. *Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease. Atherosclerosis* 1997;129:111-8.
- 20) Chambless LE, Folsom AR, Davis V, Sharrett R, Heiss G, Sorlie P, Szklo M, Howard G, Evans GW. *Risk factors for progression of common carotid atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities Study, 1987-1998. Am J Epidemiol* 2002;155:38-47.
- 21) Park KR, Kim KY, Bae JH, Yoon SM, Seong IH. *Correlation between intima-media thickness in carotid artery and the extent of coronary atherosclerosis. Korean Circ J* 2003;33:401-8.
- 22) Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. *Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? Circulation* 1999;100:354-60.
- 23) Benetos A, Waeber B, Izzo J, Mitchell G, Resnick L, Asmar R, Safar M. *Influence of age, risk factors, and cardiovascular and renal disease on arterial stiffness: clinical applications. Am J Hypertens* 2002;15:1101-8.
- 24) Lehmann ED, Hopkins KD, Rawesh A, Joseph RC, Kongola K, Coppack SW, Gosling RG. *Relation between number of cardiovascular risk factors/events and noninvasive Doppler ultrasound assessments of aortic compliance. Hypertension* 1998;32:565-9.
- 25) Hashimoto M, Eto M, Akishita M, Kozaki K, Ako J, Iijima K, Kim S, Toba K, Yoshizumi M, Ouchi Y. *Correlation between flow-mediated vasodilatation of the brachial artery and intima-media thickness in the carotid artery in men. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2795-800.
- 26) Ravikumar R, Deepa R, Shanthirani C, Mohan V. *Comparison of carotid intima-media thickness, arterial stiffness, and brachial artery flow mediated dilatation in diabetic and non-diabetic subjects. Am J Cardiol* 2002;90:702-7.