한국인 제 2 형 당뇨병환자에서 말초동맥파속도(baPWV), ABI, AI 의 심혈관 질환 중증도의 예측인자로서의 유용성

연세대학교 대학원

의 학 과

김 혜 진

한국인 제 2 형 당뇨병환자에서 말초동맥파속도(baPWV), ABI, AI 의 심혈관 질환 중증도의 예측인자로서의 유용성

연세대학교 대학원

의 학 과

김 혜 진

한국인 제 2 형 당뇨병환자에서 말초동맥파속도(baPWV), ABI, AI 의 심혈관 질환 중증도의 예측인자로서의 유용성

지도 **안 철 우** 교수

이 논문을 석사학위 논문으로 제출함

2005 년 6 월 일

연세대학교 대학원
의 학 과

김 혜 진

김혜진의 석사 학위논문을 인준함

심사위원_____인

심사위원_____인

심사위원_____인

연세대학교 대학원

감사의 글

본 연구가 나오기까지 모든 과정을 주관하신 하나님께 감사를 드립니다. 한 논문이 나오기 까지 많은 노력과 인내가 필요함을 알게 되었고, 연구과정에 있어서 미숙한 점들이 떠올라 많은 아쉬움이 남지만, 모든 시행착오를 발판으로 삼아 한 단계 더 올라가는 계기로 삼겠습니다.

특히 이 연구 결과가 나오기까지 전 진행 과정을 지도해 주신 안철우 교수님께 감사를 드립니다. 바쁘신 출판과정에도 자세한 지도와 교정을 봐 주신 김경래 교수님과 세심한 지적과 자문을 해주신 생리학 교실 이영호 교수님께도 깊은 감사를 드립니다. 또한 논문을 쓰는 과정에서 묵묵히 빈 자리를 채워준 내분비내과 공지현, 김철식, 박종숙, 박진아 선생님과 환자의 옆에서 수고하신 김익성 선생님께도 감사를 드립니다. 또한 사랑하는 부모님과 외 할아버지, 감사하다는 말로는 부족함을 느낍니다.

이 논문은 올해 하늘나라로 가신 사랑하는 고 김임수 할머님께 바칩니다.

저자 씀

차 례

국문요약……1
Ⅰ. 서론……3
Ⅱ. 재료……5
1. 연구 대상……5
2. 연구방법 ……6
가. 인체계측 ……6
나. 임상적 특징……6
다. 생화학 특징 ……7
라. 비침습 동맥경화증 평가지표 ……8
(1) 검사방법 ……8
(2) baPWV 의측정 ……10
(3) ABI 의 측정 ……11
(4) AI 의 측정 ……12
마. 관상동맥조영술 ……13
바. 통계처리 …… 14
Ⅲ. 결과 ……15
1. 대상자들의 임상적 특성 ……15
2. Gensini score 에 영향을 미치는 인자들 ……17
3. baPWV 와 관상동맥 협착질환의 관계 ……18
4. baPWV 와 관련된 요인들 ……20

5. Gensini score 의 독립적인 위험인자……21
6. 다혈관 질환의 발생 위험도……22
7. 다혈관 질환에 대한 분리점 ……24
8. 분리점을 기준으로 나눈 두 군간의 특성……26
Ⅳ. 고찰……28
Ⅴ. 결론 ……37
참고문헌……38
영문요약……47

그림 차례

Figure 1. Pulse wave analyzer and report of the result.....……9

Figure 2. Pulse wave velocity..……...……10

Figure 3. Estimation of atheromatous peripheral artery stenosis by measurement of ABI.……11

Figure 4. Scheme of central artery pulse wave velocity ....…12

Figure 5. Gensini scoring system....……13

Figure 6. baPWV and Gensini score …..……..……18

Figure 7. baPWV and CAOD..……19

Figure 8. ROC of baPWV in detection of MVD.....……..…24

Figure 9. Odds ratio of MVD.....……27

표 차례

Table 1. Baseline clinical characteristics
of the study cohort ……..……16

Table 2. Univariate analysis for Gensini score....…..……..17

Table 3. Simple regression analysis of
baPWV for Gensin score.….….……..19

Table 4. Univariate analysis for baPWV...….….……20

Table 5. Stepwise multiple regression analysis
for Gensini score.…...…….….…21

Table 6. Logistic regression analysis for MVD.….…….....23

Table 7. Cutoff value of baPWV to screen MVD…….…..25

Table 8. Cutoff value of baPWV to screen MVD
in DM patient group.…….25

Table 9. Baseline characteristics of two groups
devided by cut-off value….…….……..……26

국문요약

한국인 제2형 당뇨병 환자에서 상완발목동맥파속도(baPWV), ABI, AI의 심혈관 질환 중증도의 예측인자로서의 유용성

목적: 관상동맥질환은 당뇨병 환자의 주요 사망 원인이지만 통각의 둔화로 무통성 심질환을 일으키는 경우가 많아 조기 발견되는 경우는 적은 편이다. 이러한 이유로 예방과 조기 치료가 중요한 당뇨병 환자의 심혈관 질환을 조기에 예측할 수 있는 비침습적인 지표의 확립이 필요한 실정이며 이에 대한 많은 연구들이 진행되고 있다. 본 연구는 동맥경화증의 평가지표로 알려진 상완발목동맥파속도(brachial-ankle pulse wave velocity, baPWV), ankle-brachial pressure index (ABI) 및 augmentation index (AI)가 제 2 형 당뇨병 환자에 있어서 심혈관 질환의 중증도 및 조기 예측인자로서의 유용성에 대하여 알아보고자 하였다.

대상 및 방법: 181 명의 당뇨병 환자와 262 명의 비당뇨병 환자 총 443 명을 대상으로 동맥경화증과 관련된 인체계측학적 지표와 생화학적 검사를 시행하였고 동맥파 분석기를 이용하여 동맥경화증의 지표로 알려진 baPWV, ABI 및 AI 를 측정하였다. 또한, 혈관 조영술로 확인된 심혈관 질환의 중증도는 Gensini score 를 이용하여 표기하였다.

결과: 당뇨병 환자군과 비당뇨병 환자군간의 연령, 성별, 혈압, 체중, 신장, ABI, AI, 지질 수치의 차이는 없었으나 맥박, 맥압, baPWV, Gensini score, 혈청 C-reactive protein (CRP), B type natriuretic peptide (BNP), 공복 혈당 등은 당뇨병 환자군에서 유의하게 증가되어 있었다. 특히 baPWV, 공복혈당, 혈청 CRP 및 BNP 는 Gensini score 와 연관이 있었고, 이들은 양의 상관관계를 보였다. 이중에서도 baPWV 는 다혈관 질환(Multivessel Disease)의 독립적인 예측인자였다. 한편 ROC (Receiver operation characteristic) curve 를 이용하여 다혈관 질환을 가려내는 분리점(cutoff value)을 구한 결과, baPWV 1,635cm/sec 에서 가장 적정한 값을 보였다(예민도 64.6%, 특이도 63.5%, AUC 0.65). baPWV 가 그 이상 증가할 경우 다혈관 질환의 발생율은 3.08 배 더 증가하였다(95% C.I. 1.06-5.54, $p<0.01$). 특히 이러한 분리점은 비당뇨병 환자군에 비해(예민도 55%, 특이도 66.5%, AUC 0.63) 당뇨병 환자군에서 더 높은 예민도(예민도 69%, 특이도 55%, AUC 0.69)를 보여 당뇨병 환자의 심혈관 질환에서, 특히 다혈관 질환의 조기 평가에 유용할 것으로 판단되었다.

결론: 이상의 연구결과, 제 2 형 당뇨병이 있는 심혈관 질환자는 비 당뇨병 심혈관 질환자에 비해 동맥경화증의 진행을 의미하는 혈관 경직도가 더

증가되어 있었고, 이로 인한 심혈관 질환의 발생 및 다혈관 질환의 위험도도 증가되었다. 따라서 모든 당뇨병 환자에서 있어서 baPWV 를 측정함으로 조기에 동맥경화증을 정량적으로 평가함과 동시에 심혈관 질환, 특히 다혈관 질환을 조기에 발견하여 조기 예방과 치료를 이루는데 도움이 되고자 하였다.

핵심되는 말: 상완발목동맥파속도, 당뇨병, 관상동맥 질환, 다혈관 질환, 동맥경화증

한국인 제2형 당뇨병 환자에서 상완발목동맥파속도(baPWV), ABI, AI 의 심혈관 질환 중증도의 예측인자로서의 유용성

<지도교수 **안철우**>

연세대학교 대학원 의학과

김 혜 진

Ⅰ. 서 론

동맥경화증은 당뇨병의 미세혈관 및 대혈관 합병증의 근간을 이루는 병태생리이며 특히 당뇨병 환자의 가장 흔한 사망원인인 심혈관 질환을 일으키는 중요한 병인 중 하나이다 [1-2]. 이러한 동맥경화증을 혈류 역동학적으로 평가할 수 있는 객관적 지표들은 기술적 한계와 효용적인 문제로 인해 오래동안 간과되어 왔다. 그러나 최근 다양한 기법을 통한 비관혈적 혈류역동학적 동맥경화증의 평가지표들이 개발되고 있다 [3]. 심혈관 질환의 위험 예측인자로 알려져 있는 대동맥파전파속도(Aortic pulse wave velocity, AoPWV)는 대동맥의 경직도를 측정하는 고전적인 지표였으나 [4], 심혈관 질환을 포함한 대혈관 질환의 위험인자로서 본격적인 연구가 이루어진 것은 비교적 최근으로 [5-8], 여러 연구들에서 고혈압, 당뇨병 및 동맥경화의 독립적인 위험인자임과 동시에 사망률을 예측하는

인자로 알려져 있다 [9-10]. 대동맥파전파속도는 경동맥과 서혜부 대동맥간의 거리와 속도를 기초로 계산되는 가장 널리 이용되는 형태이나, 정확한 맥파속도를 얻기 위해 탐촉자를 정교하게 다루는 기술이 필요하기 때문에 통상적인 선별 검사시 이용되기에는 불편한 점이있다 [11]. 중심동맥파속도의 이러한 한계점을 고려하여 최근에는 말초동맥파속도의 임상적 활용이 대두되고 있다. 이중 특히 상완과 두 발꿈치간의 상완발목동맥파속도(Brachial-ankle Pulse wave velocity, baPWV)를 측정하는 새로운 기구가 도입되면서 정량적으로 말초 동맥의 경직도 및 동맥경화 정도를 평가할 수 있게 되었다 [12]. 한편 혈관의 경직도는 수축기 혈압의 증가와 맥압의 감소에 따라 증가하는데 이는 직접적으로 좌심실 구혈시 발생되는 압력폭의 증가와 말초에서 심장으로 돌아오는 반사파와 연관이 있다 [13-14]. 이를 Augmentation Index (AI)이라 하며 중심동맥압의 가장 근접한 경동맥에서 측정하여 조기의 동맥경화증 단계의 내피세포의 기능을 평가하는 지표로 이용되고 있다 [15]. 당뇨병 환자는 정상인에 비해 심혈관계 합병증의 발생 위험율이 2-3 배 이상 증가함이 보고되고 있어 [16], 조기에 동맥경화증의 상태를 평가하여 적절한 시점에 치료적 중재술을 시도하려는 많은 노력들이 이루어지고 있다 [17-20]. 특히 baPWV, ABI, AI 는 심혈관계 질환에 대한 단일 위험인자로서, 예후에 대한 예측인자로서의 유용성이 많은 연구들을 통해 보고되고 있다 [9-10]. 본 연구는 한국인 당뇨병 환자의 baPWV, ABI, AI 측정을 통해 혈관내피기능장애, 동맥경화 및 말초혈관 질환에 대한 정량적 평가와 이를 통한 관상동맥질환의 독립적인 위험인자로서의 임상적 유용성 및 중등도의 예측인자로서의 유용성에 대하여 알아보고자 하였다.

Ⅱ. 재 료

1. 연구 대상

2003 년 9 월에서 2004 년 5 월까지 영동세브란스 병원에 내원하여 심혈관검사를 받은 443 명(당뇨병 181 명, 대조군 262 명)을 대상으로 인체계측 및 생화학적 지표들을 조사하였고 동맥경화증의 지표인 baPWV, ABI, AI 및 관상동맥 조영술을 시행하였다. 모든 검사는 환자의 사전동의를 거쳐 이루어 졌고 (1) 신기능 저하자 (만성 신부전증이나 말기 신부전 환자), (2) 혈관 폐색증이 있는 환자, (3) 혈관이식술을 시행받은 환자, (4) 사지 일부가 절단된 환자, (5) 심한 경련등 신경학적 이상이 있는 환자, (6) 급성 염증성 질환이 있는 환자, (7) 과도한 비만 또는 저체중 환자, (8) 인슐린 치료를 받고 있는 환자, (9) 제 1 형 당뇨병 환자의 경우는 본 연구에서 제외하였다.

2. 연구 방법

가. 인체계측

모든 환자에서 혈압, 맥박, 맥압을 측정하고 신장과 체중 및 체질량지수를 평가하였다. 체질량지수(Body mass index, BMI)는 몸무게 (Kg)를 키의 제곱(m^2)으로 나누어 구하였다.

$$BMI = \text{Body weight (Kg)} / \text{Height } (m^2)$$

나. 임상적 특징

당뇨병, 고혈압의 과거력과 흡연력 및 약물 복용력을 조사하였다. 흡연력은 담배소비량(갑)을 피운 기간(년)으로 곱하여 갑년(pack-years, pyrs)으로 표시하였다. 또한 당뇨병 환자에서는 당뇨병의 유병기간, 치료약물, 공복, 식후 혈당, 당화혈색소 및 인슐린과 c-peptide 를 측정하였다. 당뇨병의 정의는 2005 년에 개정된 미국당뇨병학회(American Diabetic Association, ADA) 의 진단기준에 의거하였다[23].

다. 생화학적 특징

8 시간 공복 상태에서 혈청 총콜레스테롤, 중성지방, 고밀도지단백(HDL) 콜레스테롤을 측정하고, Friedwald 공식 [24] 을 이용하여 저밀도지단백(LDL) 콜레스테롤을 계산하였다. 또한 작고 조밀한 저밀도 콜레스테롤(small dense LDL)을 분석하기 위해 3% polyacrylamide gel 과 LipoPrint system (Quantimetrix CO., Redondo Beach, CA, USA)을 사용하여 전기영동을 시행하였다 [25-27]. LDL 아형은 Rf 가 0 인 VLDL 분획과 Rf 가 10.0 인 HDL 분획 사이에서 계산되었다. LDL 입자의 평균 크기를 기준으로 268Å 이상이면 type A, 265-268 Å 는 type I, 265 Å 미만이면 type B 로 구분하였다. 모든 환자에서 공복혈당을 측정하였고, 당뇨병 환자들은 8 시간 공복상태에서 c-peptide, 인슐린, 당화혈색소를 측정하였다. High sensitive c-reactive protein (hsCRP)은 COBAS INTEGRA 700 을 이용하여 particle enhanced immunoturbidometric method (Roche Diagnostic system, Basel, Switzerland)를 사용하여 측정하였다. Lipoprotein(a)는 monospecific, polyclonal anti-apo (a) antibody coupled with a peroxidase 을 이용하여 측정하였다. 또한 호모시스테인, 유리 지방산등 동맥경화증과 관련된 지표들을 측정하였다.

라. 비침습적 동맥경화증 평가지표

(1) 검사방법

5 분간 누워 휴식을 취한 후 Colin pulse waveform analyzer (*Form/ABI, colin CO, Ltd. Komaki, Japan*)를 이용하여 자동적으로 기록되는 혈압과 심전도 감시하에 baPWV, ABI, AI 를 측정하였다. 전극은 환자의 좌흉골 변연에 부착시키고 사지에 혈압커프를 감았다. 커프는 맥파형 크기를 감지할 수 있는 plethysmographic sensor 와 혈압을 감지하는 oscillometric pressure sensor 로 연결되어 있고, 사지혈압은 oscillometric 방법으로 감지되어 ABI 가 자동적으로 계산된다. 또한 신장을 이용하여 계산된 상완과 발목 사이의 거리와 그 거리를 통과하는데 소요되는 시간이 측정되어 양측 baPWV 가 산출되며 총 검사시간은 5 분이 소요되었다(Figure 1).

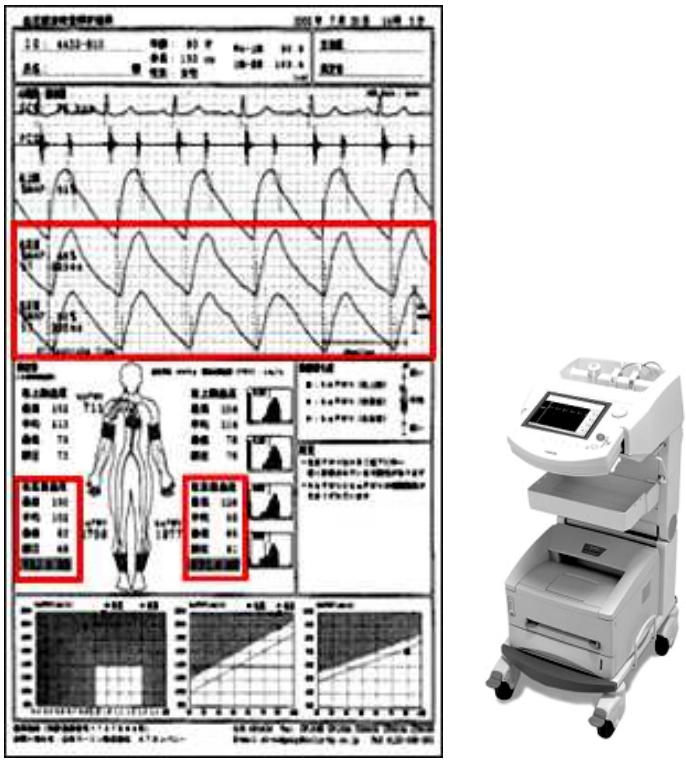

Figure 1. Pulse wave analyzer and report of the result. Brachial-ankle pulse wave velocity was measured with a volume-plethysmographic apparatus (Form/ABI, colin CO, Ltd. Komaki, Japan). This instrument simultaneously records the brachial-ankle pulse wave velocity, brachial ankle pressure index, electrocardiogram and heart sounds.

(2) BaPWV 의 측정

맥파속도는 맥파의 이동거리(cm) 대 전달시간(sec)의 비로 타내었다 (Figure 2, ⓐ-ⓓ)[28]. 평균 baPWV 는 양측의 값을 이등분한 값이다.

$$\textbf{baPWV} = \frac{\textbf{거리 (L)}}{\textbf{맥파전달시간 (T)}} = \frac{\textbf{L①}}{\textbf{Ta}} = \frac{\textbf{L②}}{\textbf{Tb}}$$

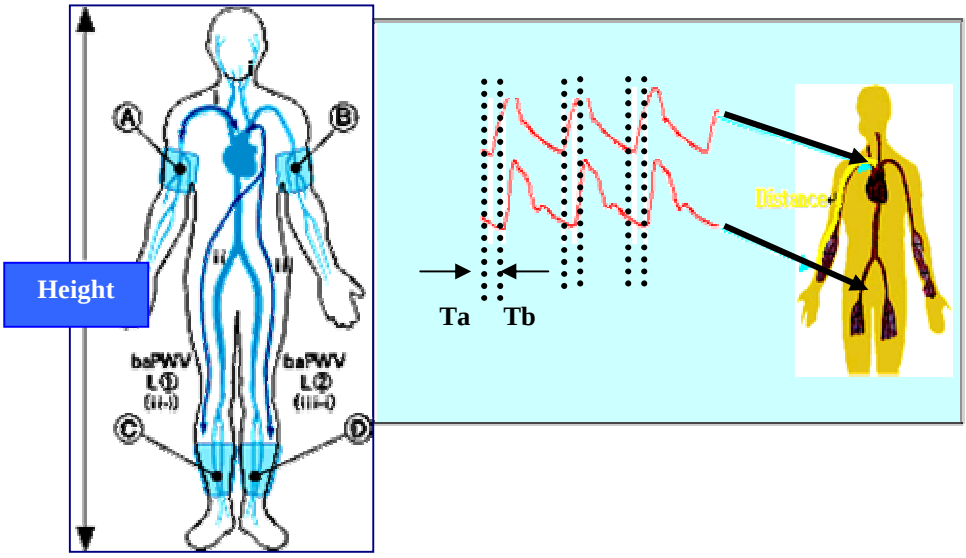

Figure 2. Pulse wave velocity. Pulse wave velocity is measured at two different sites of the body with a principle that beat (pulse wave form) transmits faster as blood vessel become stiffer. *Abbreviations. baPWV: brachial-ankle pulse wave velocity. i: distance between heart and right arm, ii: distance between heart and right ankle, iii: distance between heart and left ankle, L①(ii-i): distance between right brachial and right ankle, L②(iii-i): distance between right brachial and left ankle.*

(3) ABI 의 측정

ABI 는 양쪽의 상지 혈압을 측정한 후 더 높은 부위의 값을 취하여 하지 수축기 혈압을 나누어 평가하였다 (Figure 3).

$$\text{ABI} = \frac{\text{Ankle systolic blood pressure}}{\text{Brachial systolic blood pressure}}$$

ABI<0.5	Severe PAOD
0.5<ABI<0.9	Mild to moderate PAOD
0.9<ABI<1.3	Normal
ABI>1.3	Non compressible (medial sclerosis, calcification)

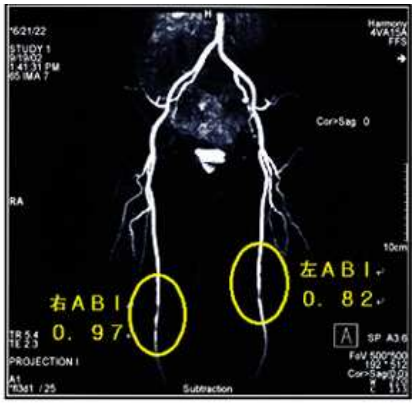

Figure 3. Estimation of atheromatous peripheral artery stenosis by measurement of ABI. Total iliac artery and both bifurcating iliac branches show no luminal narrowing but by the level of left knee, there shows near 50% luminal narrowing in left femoral artery and also mild stenosis in right femoral artery.

(4) AI 의 측정

또한 AI (Augmentation Index) 는 맥압(Pulse pressure)에 대한 수축기 후방성분(P_2)에서 수축기 전방성분(P_1)을 뺀 값을 비율로 표시한 값이다(Figure 4).

$$AI\ (\%) = \frac{\text{Augmentation}}{\text{Pulse pressure}} \times 100 = \frac{P_2 - P_1}{\text{Systolic BP-Diastolic BP}} \times 100$$

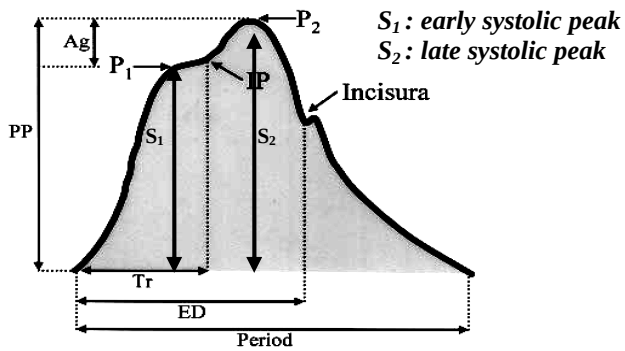

Figure 4. Augmentation Index (AI). Difference in pressure between first and second peak (△P)of the central pressure waveform, expressed as percentage of PP. Value is usually negative in young healthy subjects (inflection occurs during diastole) but positive in older subjects (inflexion occurs during systole) due to increased arterial stiffening/wave reflection. AI is a ratio of reflexed pulse pressure to driving pulse pressure, which is calculated by the above formula. *Abbreviations. P_1: first systolic peak, P_2: second systolic peak, IP: inflection point, Ag: augmentation, PP: pulse pressure, Tr: time to wave reflection, ED_2: ejection duration.*

마. 관상동맥 조영술

모든 대상자들은 입원 후 Seldinger 법으로 [29] 관상동맥 조영술을 시행받았고, 검사 결과의 정도관리는 심장내과 전문의에 의해 확인되었다. 유의한 협착은 의미있는 혈관 내강이 50%이상 좁아진 경우로 정의하였고, 심혈관 질환의 위험 중증도 평가는 Gensini score (Figure 5)를 이용하여 표시하였다 [30]. 유의한 협착이 있는 경우 혈관 개수에 따라 0-, 1-, 2-, 및 3-Vessel disease (VD)로 나누고, 병변이 좌 주관상동맥지(Left main corornary artery, LM)나 3-VD 이상 침범된 경우는 다혈관 질환(Multivessel Disease, MVD)으로 분류하였다.

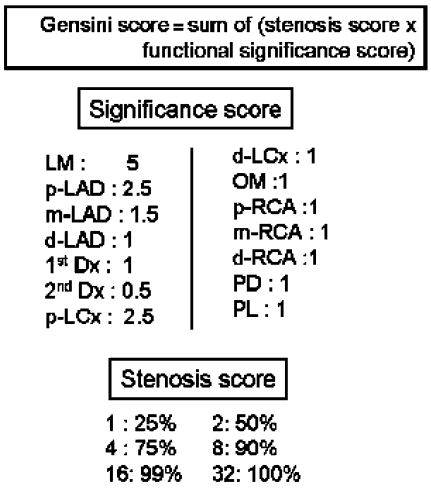

Figure 5. Gensini scoring system. *Abbreviations. LM: left main, LAD: left anterior descending, Dx: Diagonal, OM: obtuse marginal, RCA: right coronary artery, PD: posterior descending, PL: posterolateral, Lcx: left circumflex, p-: proximal, m-: mid, d-: distal.*

바. 통계처리

모든 통계학적 결과는 평균 ± 표준편차로 표시하였다. 당뇨병 및 비 당뇨병 환자군 사이의 임상적, 생화학적 특징을 비교하기 위해 unpaired t-test 를 시행하였고, baPWV, ABI, AI 와 관상동맥 협착증의 연관성을 조사하기 위해 *Pearson 의* 상관분석을 실시하였다. 또한 관상동맥질환의 독립적인 위험인자를 평가하기 위해 다중회귀분석을 시행하였고, 여러 관련 인자들을 삼분위로 나누어 다혈관 질환(MVD)이 발생할 위험도를 로지스틱 회귀분석으로 구하였다. 또한 선별검사로서의 분리점을 구하기 위해 ROC (Receiver operation characteristic) curve 를 이용하여 예민도 및 특이도를 구하였다. 통계학적 분석은 SPSS for windows 11 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 을 이용하였고 *p* 값이 0.05 미만일때 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다.

Ⅲ. 결 과

1. 대상자들의 임상적 특성

본 연구에 참가한 인원은 당뇨병 환자 181 명과 비 당뇨병 환자 262 명의 총 443 명으로, 평균 연령은 60.12±11 세였다. 맥박, 맥압, 혈청 BNP, CRP, 공복혈당, baPWV, Gensini score 의 평균값은 당뇨병 환자군에서 유의하게 증가되어 있었으나, 그 외 연령, 성비, 혈압, AI, ABI, 신장, 체중, BMI 값에는 유의한 차이가 없었다. 특히 고혈압, 흡연, 지질수치, small dense LDL, homocysteine 등도 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1).

Table 1. Baseline clinical characteristics of the study cohort (*n=443)*

	Non DM (n=262)	***DM (n=181)***	***p***
Age (yr)	58.8 ± 11.02	58.9 ± 10.91	NS
Gender (M:F)	62:38	65:35	NS
Smoking (Y:N) (pys)	9:11(29 ± 17.8)	9:11(26 ± 19.6)	NS
Stroke (Y:N) (%)	18:241 (6.8%)	32:137 (17.6%)	<005*
Lipid lowering agent (Y:N) (%)	178:81 (67.9%)	82:97 (45%)	<0.05*
Insulin sensitizer (Y:N) (%)	2:78 (0.7%)	127:50 (70%)	<0.01†
Hypertension (%)	153 (58.6%)	112 (61.9%)	NS
AI (%)	16.78 ± 25.45	16.0 ± 24.87	NS
Mean ABI	1.13 ± 0.09	1.11 ± 0.13	NS
Mean baPWV (cm/sec)	1542 ± 336	1734 ± 427	0.00†
Gensini score	9.4 ± 19.23	17.2 ± 26.17	0.00†
Weight (Kg)	67.9 ± 12.79	67.0 ± 10.75	NS
Height (cm)	163.5 ± 8.36	163.6 ± 8.41	NS
BMI (kg/m^2)	25.0 ± 2.8	24.8 ± 30.06	NS
Systolic BP (mmHg)	126.9 ± 19.13	130.8 ± 22.19	NS
Diastolic BP (mmHg)	76.0 ± 12.27	75.1 ± 12.66	NS
Pulse pressure (mmHg)	66.5 ± 11.55	70.6 ± 14.22	0.00†
Pulse rate (bpm)	70.8 ± 13	74.9 ± 12	0.00†
Total cholesterol (mg/dL)	177.7 ± 35.6	175.8 ± 52.58	NS
HDL cholesterol (mg/dL)	44.1 ± 77.52	41.7 ± 12.77	NS
LDL cholesterol (mg/dL)	106.6 ± 33.75	107.7 ± 32.91	NS
Mean LDL size (nm)	26.43 ± 0.85	26.32 ± 0.84	NS
Homocysteine (umol/L)	11.15 ± 12.09	11.21 ± 6.05	NS
BNP (pg/mL)	69.56 ± 165.38	127.59 ± 241.58	0.01*
CRP (mg/L)	1.02 ± 8.41	1.13 ± 10.06	0.02*
Fasting glucose (mg/dL)	100.3 ± 22.61	140.1 ± 67.27	0.00†

Data are expressed by mean ± SD, except for frequency data. *Abbreviations. AI: augmentation index, ABI: ankle brachial pressure index, baPWV: brachial-ankle pulse wave velocity, BMI: body mass index, BP: blood pressure, HDL: high density lipoprotein, LDL: low density lipoprotein, BNP: B type natriuretic peptide, CRP: c-reactive protein, CAOD: coronary artery occlusive disease, Y: yes, N: no, NS; not significant.* $^*p<0.05$, $^\dagger p<0.01$.

2. **Gensini score 에 영향을 미치는 인자들**

Gensini score 로 표시된 관상동맥 질환의 중증도화 연관이 있는 인자를 확인하기 위해 *Pearson* 의 단순상관분석을 시행한 결과, 연령, baPWV, 공복혈당, 혈청 CRP 및 BNP 등이 유의성을 보였다.(Table 2).

Table 2. Univariate analysis for Gensini score

	Gensini score	
	r	*p*
Age (yr)	0.10	0.04*
CRP (mg/L)	0.18	0.00†
BNP (pg/mL)	0.27	0.00†
Fasting plasma glucose (mg/dL)	0.21	0.00†
mean baPWV (cm/sec)	0.21	0.00†

**p<0.05, †p<0.01. Abbreviations. r: correlation coefficient, CRP: c-reactive protein, BNP:B type natriuretic peptide, baPWV: brachial-ankle pulse wave velocity, yr: year.*

3. baPWV 와 관상동맥 협착질환의 관계

baPWV 와 관상동맥 협착증의 연관성을 규명하기 위해 단순선형회귀분석(Simple linear regression analysis)을 시행한 결과 baPWV 와 Gensini score 는 양의 선형관계를 보였다(Table 3). 즉 평균 baPWV 가 증가함에 따라 Gensini score 도 증가되었다(Figure 6). 한편 유의한 협착을 보인 관상동맥 개수가 증가함에 따라 baPWV 의 평균치도 함께 증가하였다(Figure 7).

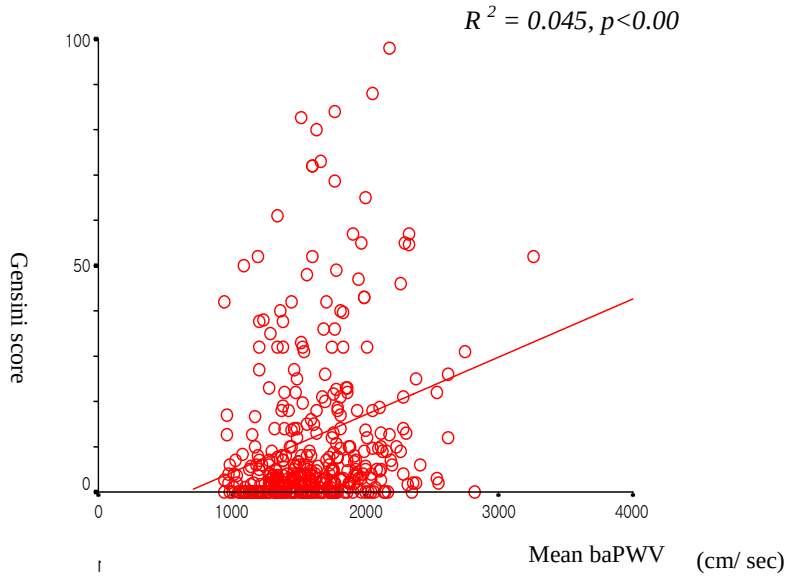

Figure 6. Relationship between baPWV and Gensini score for non DM patient group (●) and DM patient group (○). As baPWV increases, Gensini score also increased showing positive linear correlation.

Table 3. Simple regression analysis of baPWV for Gensini score

	Gensini score			
	R^2	β	*95% C.I.*	*p*
mean baPWV	0.0458	0.212	0.007-0.019	0.00

Abbreviations. R^2 : multiple coeffiicient of determination, β: standard regression coefficient, C.I.: confidence interval, baPWV: brachial-ankle pulse wave velocity.

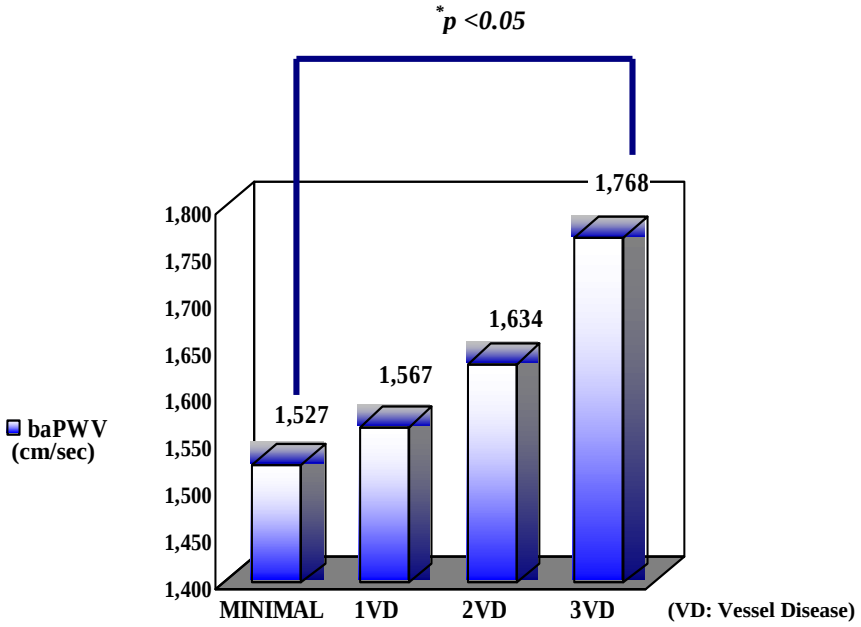

Figure 7. baPWV and CAOD. As the number of significant stenotic coronary artery increases, value of mean baPWV also increased. Especially, CAOD 3VD showed marked difference in baPWV compared with that of minimal CAOD disease (p <0.05).

4. baPWV 와 관련된 요인들

baPWV 와 유의한 연관이 있는 변수들을 확인하기 위해 *Pearson* 상관분석을 시행한 결과 연령, AI, ABI, Gensini score, 체중, 신장, 체질량 지수, 혈압, 맥박, 맥압, 혈청 BNP, CRP, 혈당 등이 연관성을 보였고, 체중, 신장, 체질량 지수를 제외한 모든 변수들은 양의 상관관계를 보였다(Table 4).

Table 4. Univariate analysis for baPWV

	baPWV	
Variables	***r***	***p***
Age (yr)	0.4	0.00†
AI (%)	0.318	0.00†
Right ABI	0.145	0.02*
Left ABI	0.139	0.04*
Gensini Score	0.212	0.00†
Height (cm)	-0.193	0.01†
Weight (kg)	-0.163	0.01†
BMI (kg/m^2)	-0.101	0.03*
Systolic BP (mmHg)	0.607	0.00†
Diastolic BP (mmHg)	0.433	0.00†
Pulse rate (bpm)	0.106	0.02*
Pulse pressure	0.545	0.00†
CRP (mg/L)	0.218	0.00†
BNP (pg/mL)	0.253	0.00 †
Fasting blood sugar (mg/dL)	0.110	0.02*

Abbreviations. baPWV: brachial-ankle pulse wave velocity, r: correlation coeffiecient, yr: year, AI: augmentation index, ABI: ankle brachial pressure index, BMI: body mass index, BP: blood pressure, BNP: B type natriuretic peptide, CRP: c-reactive protein. $^*p<0.05$, $^†p<0.01$.

5. Gensini score 의 독립적인 위험인자

Gensini score 와 양의 상관관계가 있는 요인들은 혈청 CRP, BNP, 공복혈당, baPWV 이었고, 이들을 보정하여도 평균 baPWV 는 Gensini score 를 예측하는 독립적인 위험인자였다(Table 5).

Table 5. Stepwise multiple regression analysis for Gensini score

Variables	*r*	R^2	*β*	*p*
BNP	0.271	0.07	0.27	0.00†
BNP	0.384	0.14	0.27	0.00†
Fasting glucose			0.27	0.00†
BNP	0.428	0.18	0.23	0.00
Fasting glucose			0.26	0.00†
CRP			0.19.	0.00†
BNP	0.453	0.20	0.20	0.00†
Fasting glucose			0.25	0.00†
CRP			0.19	0.00†
mean baPWV			0.15	0.01*

Abbreviations. BNP: B type natriuretic peptide, CRP: c-reactive protein, baPWV: brachial-ankle pulse wave velocity, R^2: multiple coeffiicient of determination, β: standard regression coefficient, C.I.: confidence interval. $^*p<0.05$, $^\dagger p<0.01$.

6. 다혈관 질환의 발생 위험도

다혈관 질환(MVD)을 50% 이상의 유의한 협착이 의미있는 혈관이 3 개 이상인 경우나 좌 주관상동맥지의 유의한 협착이 있는 경우로 정의하였고, Gensini score 의 위험인자인 baPWV, 혈중 BNP, CRP 와 공복혈당을 삼분위로 범주화 시켰다. 공복혈당을 제외한 모든 변수는 분포도에 따라 분류하였고 공복혈당은 2005 년에 개정된 미국당뇨병학회의 분류에 따라 [23] 정상, 공복혈당장애 및 당뇨병의 삼분위로 나누었다[baPWV(cm/sec):1 분위(940-1400),2 분위(1400-1750), 3 분위(1750-3260);BNP(pg/mL):1 분위(5-10),2 분위(10-44),3 분위(45-1420); CRP(mg/L): 1 분위(0-1),2 분위(1-2),3 분위(2-50), 공복혈당(mg/dL); 1 분위: 정상(<100), 2 분위: 공복혈당장애(100-125), 3 분위: 당뇨병(>126)].

Table 6. Logistic regression analysis for MVD

	Multivessel disease		
	O.R.	***95% C.I.***	***p***
Mean baPWV			
Tertile (1)			
Tertile (2)	0.89	0.50-2.71	
Tertile (3)	3.06	1.03-5.60	0.01*
Fasting glucose			
Tertile (1)			
Tertile (2)	1.17	0.59-2.71	
Tertile (3)	2.41	0.80-4.77	0.04*
BNP			
Tertile (1)			
Tertile (2)	1.48	0.44-2.25	
Tertile (3)	1.95	0.42-2.34	0.50
CRP			
Tertile (1)			
Tertile (2)	1.06	0.33-2.36	
Tertile (3)	0.99	1.29-7.26	0.89

Abbreviations. O.R.: odds ratio, C.I.: confidence interval, MVD: multivessel disease, BNP: B type natriuretic peptide, CRP: c-reactive protein, baPWV: brachial-ankle pulse wave velocity, baPWV tertile(1): 942-1400cm/sec, baPWV tertile(2): 1400-1750cm/sec, baPWV tertile(3): 1750-3260cm/sec; fasting glucose tertile(1): <100mg/dL, fasting glucose tertile(2): 100-125mg/dL, fasting glucose tertile(3): >125mg/dL; BNP tertile(1): 4-10pg/mL, BNP tertile(2): 10-44pg/mL, BNP tertile(3): 45-1420pg/mL; CRP tertile(1): 0-1mg/L, CRP tertile(2): 1-2mg/L, CRP tertile(3): 2-50 mg/L. *p<0.05, †p<0.01.

다혈관 심질환을 일으키는 가장 큰 위험요인이 되는 변수의 확인과 위험율을 구하기 위해 로지스틱 회귀분석을 시행한 결과 baPWV 는 다혈관 질환을 일으키는데 가장 큰 기여 위험도(attributable risk)를 보였고(Table 5), 특히 평균 baPWV 는 상위 삼분위에 비해 하위 삼분위는 다혈관 질환을 일으킬 O.R 은 3.06 이었다(95% C.I. 1.03-5.6, p = 0.01) (Table 6).

7. 다혈관 심질환에 대한 baPWV 의 분리점

다혈관 심질환의 진단을 위한 baPWV 의 분리점을 찾기 위해 ROC 를 시행한 결과(Figure 8). baPWV 1,635cm/sec 의 분리점(cutoff value)을 구하였다(Table 7). 특히 이러한 분리점은 비당뇨병 환자군(예민도 55%, 특이도 67%, AUC 0.63)에 비해 당뇨병 환자군이 더 높은 예민도를 보였다(예민도 67%, 특이도 55%, AUC 0.65, p<0.00)(Table 7). 또한 당뇨병 환자군만을 대상으로 다시 분리점을 구하여도 baPWV 1635cm/sec 에서 가장 높은 예민도와 양성 예측도를 보였다(Table 8).

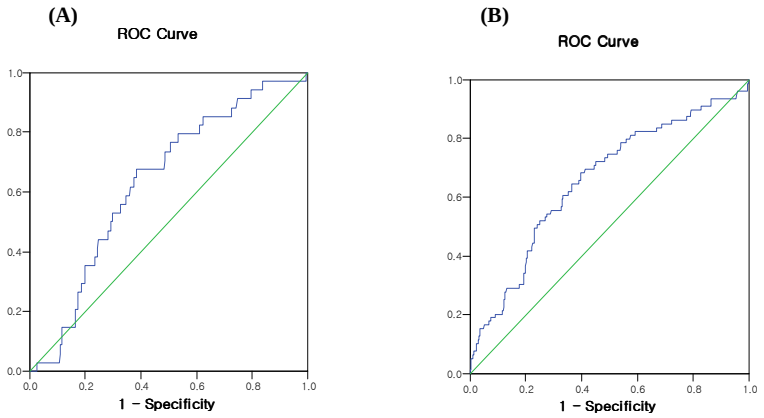

Figure 8. ROC of baPWV to detect MVD. Receiver operating characteristic curve to determine the best cutoff value of baPWV for cardiovascular disease. ROC curve of total cohort(A) and DM patient group(B) with AUC 0.65 and 0.69 respectively.

Table 7. Cutoff value of baPWV to screen MVD

	Multiple vessel disease (MVD)				
	sensitivity	***specificity***	***AUC***	***p***	***95% C.I.***
DM	0.69	0.55	0.69	0.00	0.54-0.75
Non DM	0.55	0.665	0.63	0.01	0.54-0.72
Total	0.64	0.63	0.65	0.00	0.57-0.71

Abbreviations. DM: diabetes mellitus, AUC: area under the curve, C.I.: confidence interval.

Table 8. Cutoff value of baPWV to screen MVD in DM patient group

baPWV (cm/sec)	***sensitivity***	***specificity***	***Positive predictive value***	***AUC***
1599	0.73	0.50	35.4%	0.69
1635	0.69	0.55	36.7%	
1659	0.66	0.56	13.3%	

Abbreviations. baPWV: brachial-ankle pulse wave velocity, AUC: area under the curve.

8. 분리점을 기준으로 나눈 두 군간의 특성

baPWV 1,635cm/sec을 기준으로 대상을 두 군으로 나누었을 때 연령, AI, Gensini score, 혈압, 혈청 BNP, CRP 및 다혈관 질환의 유병율은 두 군간의 유의한 차이를 보였다(Table 9). 특히 다혈관 질환의 유병율은 baPWV가 1,635cm/sec 이상인 경우에서 65%이었고, 그 이하인 경우에 비해 다혈관 질환의 발생위험도(odds ratio)가 3.08배 증가 하였다(95% C.I. 1.06 - 5.54, p<0.01) (Figure 9)

Table 9. Baseline characteristics of two groups devided by cutoff value

	baPWV		
	<1,635 (n=248)	***>1,635 (n=196)***	*p*
Age (yr)	56.04 ± 1.5	65.38 ± 9.36	0.03*
AI (%)	9.79 ± 25.55	24.72 ± 22.87	0.01*
Right ABI	1.12 ± 0.12	1.13 ± 0.12	NS
Left ABI	1.11 ± 0.12	1.13 ± 0.12	NS
Right baPWV (cm/sec)	1,323 ± 182	1,915 ±3 01	0.00†
Left baPWV (cm/sec)	1,382 ± 198	2,024 ± 329	0.00†
Gensini Score	8.25 ± 15.66	17.31 ± 27.9	0.00†
BMI (kg/m^2)	25.0 ± 2.8	24.86 ± 3.06	NS
Systolic BP (mmHg)	119.34 ± 15.26	140.1 ± 20.07	0.00†
Diastolic BP (mmHg)	72.18 ± 10.49	79.95 ± 13	0.01*
Pulse Pressure (mmHg)	46.83 ± 9.47	59.77 ± 12.89	0.00†
CRP (mg/L)	3.6 ± 7.53	5.69 ± 10.89	0.00†
BNP (pg/mL)	52.31 ± 117.2	151.34 ±269.9	0.00†
MVD (%)	281 (35%)	51 (65%)	0.01*

Data are expressed as mean ± SD, except for frequency data. *Abbreviations. AI: Augmentation index, ABI: ankle brachial pressure index, baPWV: brachial-ankle pulse wave velocity, BMI: body mass index, BP: blood pressure, HDL: high density lipoprotein, LDL: low density lipoprotein, BNP: B type natriuretic peptide, CRP: c-reactive protein, MVD: multivessel disease.* $^{*}p<0.05$, $^{\dagger}p<0.01$.

O.R. 3.08, p <0.01, 95% C.I.1.06-5.54

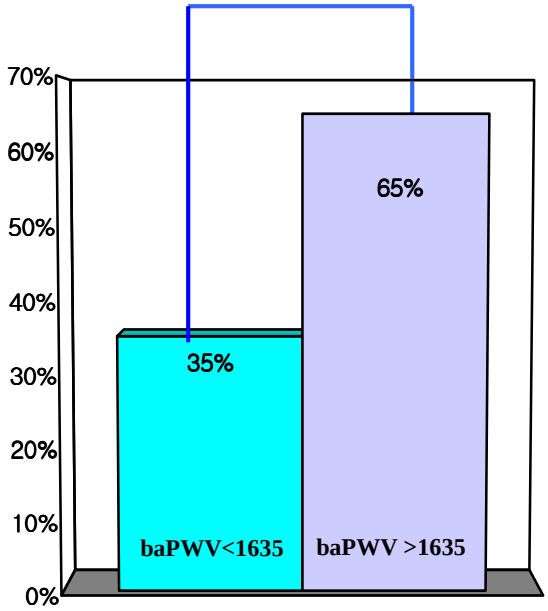

Figure 9. Odds ratio of MVD. The two groups devided by the cutoff value, baPWV 1635cm/sec showed significant difference in the prevalence of multivessel disease. Especially those with baPWV>1635cm/sec had 3.08 times higher risk of developing MVD than that below (p <0.01).

Ⅳ. 고 찰

심혈관 질환은 서구 사회의 가장 흔한 사망원인을 차지하며 질환으로 국내에서도 그 심각성이 증가하고 있다. 당뇨병이 동반된 경우 심혈관 질환의 유병율 및 사망률은 크게 증가하여, ***Framingham study*** 에서 발표한 봐와 같이 당뇨병 환자는 대조군에 비해 급성 심근경색이 발생할 위험율이 남성이 1.5배, 여성이 8.1배에 달하게 된다[31]. 그러나 당뇨병환자의 경우 심혈관 질환은 무통성으로 발병되는 경우가 많아 진단이 늦어지는 경우가 흔히 있다. 상태가 진행된 단계에 이루어 지는 경향이 있다. 그러나 당뇨병 환자에 있어서의 심혈관 질환의 진단이나 치료가 일반 심혈관 질환자들과 다르게 적용되어야 함을 많은 의료진이나 환자들이 인식하지 못하고 있다. ***NCEP ATP III guideline***에서는 당뇨병 자체만으로도 심혈관 질환 기왕력이 있는 경우와 동일한 수준의 심혈관 질환 고위험군으로 분류하여 치료방침을 정하고 있으며, 조기에 위험인자의 적극적인 교정이 필요함을 보고하였다[32].

허혈성 심질환의 진단방법에는 운동부하 심전도검사, 스트레스유발 핵의학 및 심초음파 검사등이 있다. 그러나 이러한 검사가 당뇨병 환자에서 같은 원칙하에 적용되는 것은 아니다. 당뇨병 환자의 경우 감각 및 자율 신경병증으로 인하여 통증에 대한 역치가 증가하게 되고 운동에 대한 혈압, 맥박등의 비정상적인 반응으로 인해 검사의 정확도나 신뢰도가 떨어지게 된다. 또한 만성적 인슐린 저항성이나 인슐린 과부하로 인하여 혈압이 상승되고 이는 지속적 ST 분절 상승을

초래하여 좌심실 비대를 유발하게 된다. 이러한 현상은 허혈성 심질환의 심전도 소견과 유사하여 이의 감별진단을 어렵게 한다. 이러한 이유로 ***AHA/ACC guideline***에서는 운동부하 심전도검사를 심혈관 질환의 증거가 없는 당뇨병 환자의 경우 운동기능 평가시 시행해 볼 수 있는 적응증 IIa 로 정하고 있다[33]. 이러한 당뇨병성 심혈관 병변은 다발성으로 존재하고, 불안정한 죽상경화반의 파열이나 궤양이 주로 문제가 되므로, 재개통술이 주 목적인 관상동맥 성형술의 치료 효과는 낮은 것으로 알려져 있다. 또한 관상동맥 시술과 관련된 위험이나 시술 후 합병증, 재발등의 문제가 많아 관상동맥우회수술이 선호되고 있다. 그러나 최근 Glycopeptide IIb/IIIa 억제제 및 Drug eluting stent의 도입으로 당뇨병 환자의 관상동맥 확장술 성적이 많이 향상되었다는 보고가 있으며[34], 급성 심근경색증 환자의 사망률이 29%에서 17%로 감소된 것도 혈관확장술 성적의 향상에 기인된 것으로 설명된다[34].

NCEP ATP III 에서는 심혈관 질환에 대한 선별검사가 음성이라 해도 당뇨병은 심혈관 질환의 고위험군으로 혈당조절과 함께 조기부터 흡연, 고혈압, 고지혈증, 비만 등 여러 위험인자의 철저한 교정이 필요함을 주장하였고, 이러한 예방적 위험인자의 집중적인 치료는 심혈관 질환 관련사건의 발생 위험율을 50%이상 감소시킨다고 보고하였다[32].

심혈관 질환의 주 발병기전인 동맥경화증은 인슐린 저항성, 고혈당, 고중성지방혈증, 염증반응, 내피세포기능장애, 혈액응 등으로 설명되어지며, 특히 내피세포기능장애(endothelial dysfunction)는 노화현상의 일환으로 간주되던 것이 최근 많은 연구들을 통해 만성 염증반응에 의한 것으로 밝혀지고 있으며, 특히 당뇨병은 이러한 만성 염증반응을 더욱 악화시키는 것으로 알려져 있다[35-36]. 한 연구에서는 당뇨병

환자의 관상동맥에서 절제한 죽상경화반에는 일반인에서 보다 대식세포의 함량이 더 높음을 관찰하여 당뇨병 환자에서 염증반응이 심혈관 질환의 병태생리에 중요한 역할을 담당하고 있음을 보고하였다[37]. 당뇨병 환자에서 이러한 동맥경화증의 악화기전은 고혈당에 의한 prostacyclin-stimulating factor 와 산화질소(nitric oxide, NO) 활동의 감소, 내피세포의 혈관확장능 감퇴, 브라디키닌(bradykininin)의 생성 및 활성도 증가 등으로 설명될 수 있다. 이러한 현상은 혈관수축과 평활근 증식을 자극하여 혈관벽의 경직도를 증가시킨다. 또한 고혈당이 지속되면 지단백의 비효소적 당화작용(non-enzymatic glycation) 및 산화성 변형(oxidative modification)이 일어나 섬유소의 분해능저하나 혈소판응집, 혈전형성을 초래하게 되며 세포부착분자(cell adhesion molecules: p-selectin, VCAM-1, ICAM-1)의 표현 증가는 혈관확장장애를 한층 더 악화시킨다. 또한 혈관내막에 존재하는 지단백의 산화가 진행되어 당산화물이 생성되면, 이에 대응한 면역반응의 활성화로 항체 생성이 증가되면서 면역반응의 최종산물인 면역복합체를 대식세포가 탐식함으로 콜레스테롤-에스테르가 풍부한 포말세포가 축적된다. 또한 싸이토카인의 생성증가에 대응하여 간에서는 c-reactive protein (CRP) 생성을 증가시켜 NO 활용감소와 인슐린저항성을 더 악화시킨다. 또한 오랜 고혈당으로 인해 발생되는 당화최종산물(Advanced glyccosylation end product , AGE)의 생성은 내피기능부전을 더욱 악화시키게 된다. 이러한 내피기능부전은 동맥경화증의 첫 단계인 세포부착시부터 마지막 단계인 혈전생성에 이르기까지, 급성 허혈성 손상의 전단계에 관여하게 된다. 이러한 이유로 동맥경화증의 평가는 내피세포기능 평가와 밀접한 관계가 있으며, 내피세포부전으로 야기되는 혈관 경직도의 증가를 측정함으로

동맥경화증의 정도를 간접적으로 평가하게 된다. 동맥경화증의 간접적, 비침습적 평가 방법에는 혈류의존성 혈관확장반응검사(Flow mediated vasodilation, FMD), 경동맥 초음파(Intima-media thickness), Color duplex ultrasonography, 전자파컴퓨터단층촬영검사(Electron-beam Computed Tomography, EBCT), 자기공명혈관촬영(Magnetic Resonance Angiography, MRA), Augmentation Index 및 맥파전파속도(Pulse wave velocity)등이 있다. FMD는 대표적인 내피세포기능의 평가방법이지만 검사자간, 검사시설간 변동계수가 크고, 측정시간이 길며, 해석시 고도의 전문지식이 요구된다는 단점이 있다. 경동맥 초음파는 관상동맥경화의 범위가 넓을수록 경동맥 경화가 심하다는 양의 상관관계와, 뇌졸증 및 심근경색증과의 유의한 연관성이 이미 보고된 바 있다[38]. 그러나 이 검사 역시 검사자간 10.5%, 검사자 내 5.5%의 큰 변동계수가 존재한다는 단점이 있다. 전자파 컴퓨터단층촬영검사는 비교적 안전하고 단시간에 시행될 수 있으며 혈관의 석회화 검출에 유용한 방법이지만, 당뇨병 환자의 경우 조영제 사용에 의한 신부전 발생의 위험이 높기 때문에 사용의 제한이 있다는 단점이 있다. 자기공명영상촬영은 방사선 피폭 없어 여러 차례 반복적으로 시행할 수 있고 연부조직의 농도 분해능이 좋아 대혈관벽의 성상 및 내막 변화를 묘사할 수 있다는 장점이 있으나, 관상동맥 경화의 성상분석은 현재까지 기술적 한계로 정밀분석이 어려운 단계이다. AI는 조기 내피세포기능장애를 평가하는 척도로 알려져 있으나 주로 경동맥에 제한되어 해석된다는 단점이 있고, 당뇨병 환자와 같이 맥압이 증가된 경우나, 발열성 질환 등으로 맥박이 빨라질 경우 위음성으로 나올 수 있다. ABI는 동맥경화성 말초동맥폐색의 중증도를 평가하는 지표이며, 특히 ABI가 0.9이하인 경우 동측의 동맥파속도가 감소되므로 말초혈관

합병증이 있는 당뇨병환자에서 주로 사용 될 수 있으나 말초혈관 평가에 국한되어 사용되는 단점이 있다. 이러한 다양한 비침습적 진단법은 최근의 잠재적, 무증상기의 질병에 대한 관심이 높아지고 심혈관 질환의 예방에 대한 중요성이 대두되면서 더욱 주목받게 되었다[39-40].

기존에는 전신 동맥경화증의 지표로서 대동맥파전파속도의 계측이 실시되어 왔으나 [41-42], 최근에는 대동맥파 측정의 기술적 용이성과 재현도가 보완된 상완발목동맥파속도를 측정함으로 여러 임상적 평가지표와 함께 심혈관 질환의 예측인자이자 중증도 평가지표로서 활용되고 있다[43-51].

본 연구는 심혈관질환이 있는 당뇨병 환자군과 비당뇨병 환자군에서 baPWV, ABI, AI 값을 비교 분석하고, 심혈관 질환과의 연관성을 규명하여, 당뇨병 환자에서 특히 문제가 되는 다혈관 질환의 조기 예측 인자로서의 유용성과 그 분리점을 알아본 첫 연구이기에 의의가 있다. 당뇨병 환자 181 명과 비당뇨병 환자 262 명의 총 443 명을 대상으로 관상동맥조영술과 baPWV, ABI, AI 를 시행하고, 동맥경화증의 위험요인으로 알려져 있는 변수들(연령, 성비, 혈청 총 콜레스테롤, 중성지방, 혈압, 흡연력, 비만)의 차이를 배제함으로 당뇨병으로 인한 baPWV 와 심혈관 질환의 관계를 확인하였다. 두 군의 임상적 특징으로 baPWV, Gensini score, 맥박, 맥압, 혈청 BNP, CRP 및 공복 혈당은 모두 당뇨병 환자군에서 유의하게 증가되어 있었으나 심혈관 질환의 위험인자로 알려져 있는 AI, ABI, LDL subfraction 등은 두 군에서 유의한 차이를 보이지 않았다. 기존의 많은 연구들에서 당뇨병 환자에서 AI 가 증가됨을 보고하였으나 [52-54], 본 연구결과는 이와 달리 당뇨병 환자와 비당뇨병 환자군간의 AI 값이 유의한 차이를 보이지 않았다. 이러한

결과는 최근 새로이 보고되는 연구 결과들에서도 관찰되고 있으며 [55-56], 이는 대동맥의 반사파와 조기 구혈시 발생되는 수축파의 압력폭을 맥압으로 나눈 값인 AI 가 당뇨병 환자에서는 증가된 맥압으로 감소하게 된다. 이와 함께 빈맥으로 인한 심주기 단축으로 반사파의 귀환시간(wave reflection time)도 짧아짐으로 AI 는 더욱 감소하게 된다. 특이한 점은 수축파(P_1)의 증가는 본 연구에서 관찰되지 않았으며, 이는 심혈관계 약물복용력을 완전히 배제시키지 못했기 때문으로 생각된다. 한편 ABI 가 두 군에서 차이를 보이지 않은 이유는 말초혈관폐색이 있는 환자들은 본 연구대상에서 제외되어 정상범주 값을 보였기 때문이다(비당뇨병:1.13±0.09,당뇨병:1.11±0.13,정상범주:0.9-1.3). 본 연구에서 심혈관 질환과 관련이 있는 small dense LDL, 총 콜레스테롤, 중성지방, LDL 등이 baPWV 및 Gensini score 와 유의한 연관성을 보이지 않은 이유는, 심혈관계 약물 복용에 의해 이들 값이 정상 또는 그 경계선에 포함되어 있었기 때문인 점과, 혈관 경직도를 반영하는 baPWV 가 이상지질대사로 인한 아테롬성(atherosis) 보다 경화성(slcerosis) 동맥경화증(atherosclerosis)의 영향을 더 많이 받기 때문이며 [57-58], 이와 같은 결과는 기존의 다른 연구들에서도 관찰되고 있다 [59-60]. baPWV 는 기존에 이미 알려진 봐와 같이 당뇨병 환자군에서 1,734cm/sec 로 비당뇨병 환자군의 1,542cm/sec 에 비해 유의하게 증가되어 있었으며, 특히 연령, 혈청 CRP, BNP 및 공복혈당과 함께 Gensini score 와도 유의한 상관관계를 보였다. 이와 더불어 다단계 회귀분석상 baPWV 는 Gensini score 의 예측인자이자 독립적인 위험인자였으며, 특히 baPWV 를 삼분위로 나누었을 때, 마지막 삼분위는 첫 삼분위에 비해 다혈관 질환의 발생이 3.06 배 이상 증가하여 심혈관 질환은 말초혈관 경직도와 밀접한 관계가 있고,

이러한 경직도가 증가할수록 심혈관 질환의 발생율 및 중증도도 증가여 이전 보고된 많은 연구들과 같은 결과를 보였다 [47-48, 50]. 본 연구는 다혈관 질환을 선별하기 위한 baPWV 의 기준점을 선정하기 위해 ROC curve 를 시행하였고, baPWV 1,635cm/sec 에서 예민도 64.6%, 특이도 63.5%를 보이는 분리점을 구하였다. 이러한 분리점은 당뇨병 환자군에서 69%, 비당뇨병의 55.6%로 당뇨병 환자군에서 더 높은 예민도를 보였다(AUC 0.651, p=0.04). *Nakamura* 등은 baPWV 가 대동맥혈관의 손상을 평가시 유용함을 보고하였고 [59], *Munakata* 등은 혈관 경직도의 평가지표로서 baPWV 를 시행할 것을 주장한바 있다 [61]. 또한 *Yamashina* 등은 carotid-femoral PWV 에 비해 baPWV 가 더 유용함을 증명하였고 [62], *Cortez* 등은 baPWV 측정의 재현성과 정확도에 대해 보고한 바 있다 [63]. baPWV 에 대한 관심이 높아지면서, baPWV 는 말초동맥의 경직도 및 전신동맥경화증의 평가지표로서 뿐 아니라 다양한 임상적 척도로 이용되고 있다. *Akira* 등은 baPWV 1,400cm/sec 이상에서 심혈관 질환의 발생율이 증가됨을 보고하였고 [43], *Katsumi* 등은 1,700cm/sec 이상에서 당뇨병 미세혈관 합병증이 증가된다고 주장하였으며 [44], *Masanobu* 등은 baPWV 1,800cm/sec 이상에서 심혈관의 칼슘 침착 정도를 반영하는 CAC(coronary artery calcium) 점수가 100 이상으로 증가되며 이러한 기준점은 74%의 예민도와 75%의 특이도를 보였다고 보고하였다 [46]. *Imanishi* 등은 심혈관 질환의 예측인자로서 baPWV 는 76.7%의 예민도와 56.7%의 특이도 및 71.7%의 양성예측도를 보였으며, 이와 관련하여 50-70 세의 남성 심혈관 질환자 65 명과 대조군 58 명을 대상으로 baPWV 의 분리점을 위험요인에 따라 구분한 결과, 당뇨병과 지질대사 이상이 없는 경우 baPWV 의 분리점은 2,150 cm/sec, 지질대사 이상은 없으나 당뇨병만 있는

경우 1,750cm/sec, 당뇨병은 없으나 지질대사 이상이 있는 경우 1,600cm/sec, 당뇨병과 지질대사 이상이 모두 있는 경우 1,250cm/sec 로 모두 80%의 양성 예측도를 보임을 보고하였다 [48]. 즉 심혈관 질환의 위험인자가 증가할수록 baPWV 의 분리점은 낮아지며, 이는 동맥경화증의 위험인자가 많을수록 낮은 말초혈관 경직도에도 심혈관 질환은 이미 진행됨을 보여주는 결과였다. 본 결과는 미세한 지질대사 이상과 함께 당뇨병이 있는 경우로서 전자들의 1,750 cm/sec 에 비해 더 낮은 분리점인 1,635cm/sec 을 보였다. 이는 본 연구는 심혈관 질환의 유무가 아닌 다혈관 질환 유무의 선별 척도로 이용되었기 때문이다. 또한 이들의 76.7%의 예민도와 56.7%의 특이도는 본 연구의 전 코호트를 대상으로 구한 결정값 baPWV 1,635cm/sec 의 64% 예민도와 63% 특이도에 비해 높았으나, 당뇨병 환자만을 대상으로 구한 baPWV 1,599cm/sec 의 73.8% 예민도와 50%의 특이에 가까운 결과였다. 이렇듯 더 낮은 예민도와 특이도에도 불구하고 본 연구는 남성과 여성을 모두 연구대상에 포함시켰다는 점과, 123 명에 비해 443 명이라는 다수를 대상으로 한 점 등에서 신뢰도가 더 높은 결과라 할 수 있겠다.

당뇨병 환자는 고혈당으로 인한 내피세포기능부전과 이로 인한 말초혈관 경직도의 증가로 심혈관 질환의 위험도가 더 증가되므로 이에 대한 철저한 예방과 조기 치료를 통해 합병증과 사망률을 감소하는 노력을 해야하며, 이의 일환으로 baPWV 가 유용하게 이용될 것으로 사료된다. 이에 본 연구는 심혈관 질환의 근거가 없는 상황에서도 모든 당뇨병 환자는 선별검사로서 baPWV 를 통상적으로 측정함으로, 이를 통해 전신동맥경화증 뿐 아니라 심혈관 질환에 대한 예측과 중증도 평가지표로서 그 값이 1,635cm/sec 이상인 경우, 다혈관 질환에 대한 정밀검사 및 중재적 치료가 필요함을 고려하여야 할

것이다. 본 연구의 한계점은 baPWV 를 통해 조기에 발견된 당뇨병성 심질환자들의 생존율과 사망률의 변화를 관찰하지 못한 점이며, 향후 진행되어야 할 연구과제로서 당뇨병 환자의 말초 동맥경직도 개선이 심혈관 질환의 예후 및 사망률 향상에 미치는 기여도를 평가하는 것이다.

Ⅴ 결 론

1. 당뇨병 환자군는 비당뇨병 환자군에 비해 혈관경직도를 반영하는 baPWV는 증가되어 있었으나 AI, ABI는 두 군간의 유의한 차이를 보이지 않았다.

2. 심혈관 질환의 중증도와 연관된 지표들로는 공복혈당, baPWV, 혈청 BNP, CRP 였고, baPWV와 연관이 있는 지표들로는 연령, AI, ABI, Gensini score, 체중, 신장, BMI, 혈압, 맥압, 맥박, 혈청 CRP, BNP, 공복혈당 등 이었다.

3. AI, ABI는 심혈관 협착증과 의미있는 연관성을 보이지 않았으나, baPWV는 양의 상관관계를 보였고, Gensisni score의 독립적인 위험인자였다.

4. baPWV가 1,635cm/sec 이상에서는 다발성 심혈관 협착증이 3.06배 이상 증가하므로 다혈관 질환의 조기 진단의 분리점으로 유용하였다(예민도 64.6%, 특이도 63.5%, AUC 0.657).

5. 다혈관 질환의 분리점은 비당뇨병 환자군(예민도 55%, 특이도 67%, AUC 0.63)에 비해 당뇨병 환자군(예민도 67%, 특이도 55%, AUC 0.65, p=0.00)에서 더 높은 예민도를 보였다. 다혈관 질환의 분리점은 당뇨병 환자에서 심각한 결과를 초래하는 심혈관 질환을 조기에 평가하고 이에 대한 중재적 치료를 시작하는 시점을 제시해 주었다.

참고문헌

1. Robert HE, Momtaz W, Alan C, et al. **AHA Conference Proceedings Prevention Conference VI. Writing Group II pathogenesis of atherosclerosis in diabetes.** *Circulation* 2002;105:e138-e143.

2. Joshua AB, Mark AC, Peter L, et al. **Diabetes and atherosclerosis: Epidemiology, pathophysiology, and management.** *JAMA* 2002;287:2570-2581.

3. Eileen CL. **Update on selected markers used in risk assessment of vascular damage. Focus on cardiac markers.** *Clin Lab Sci* 2004;17(1):43-49.

4. Kelly RP, Hayward CS, Ganis J. **Non-invasive registration of the arterial pressure pulse waveform using high-fidelity applanation tonometry.** *J Vasc Biol* 1989;1:142-149.

5. Eiji K, Tetsno S, Kayo S, et al. **Preferential stiffening of central over peripheral arteries in type 2 Diabetes**. *Diabetes Care* 2003;52:448-452.

6. Safar ME, Henry O, Meaume S. **Aortic pulse wave velocity: an independent marker of cardiovascular risk.** *Am J Geriatric Cardiol* 2002;11:295-298.

7. Amar J, Ruidavets JV, Chamontin B. et al. **Arterial stiffness and cardiovascular risk factors in a population-based study.** *J Hypertens* 2001;19:381-387.

8. Lehmann ED, Riley WA, Clarkson P, et al. **Non-invasive assessment of cardiovascular disease in diabetes mellitus.** *Lancet* 1997;350 (suppl.1):SI14-19.

9. Kennedy CM, Lisa R, Simon GA, et al. **Mortality in diabetes and glucose intolerance.** *Circulation* 2002;106:2085-2090.

10. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, et al. **Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in mid-stage renal failure.** *Circulation* 2001;103:987-992.

11. Kezhu S, Masao D, Shigeru W, et al. **The relationship of pulse wave velocities measured by oscillometric and tonometric methods and clinical application studies.** *JPN J Appl Physiol* 2002;32:81-86.

12. Miriam Y, Cortez C, James A, et al. **A new device for automatic measurements of arterial stiffness and ankle-brachial Index**. *Am J Cardiol* 2003;91:1519-1522.

13. Michael F, O' Rourke MF, Maucia G. **Arterial stiffness.** *J Hypertens* 1999;17:1-4.

14. Mayashi T, Nakayama Y, Isumura K, et al. **Reflection in arterial system and the risk of coronary heart disease**. *Am J Hypertens* 2002;15:405-409.

15. Thomas W, Johann A, Michae F, et al. **Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease.** *Circulatin* 2004;109:184-189.

16. Jennifer BM, Phillip R. **Cardiovascular risk in diabetes: a brief review.** *J Diabetes Complications* 2000;14:108-115.

17. Rhichard JW, Gerald FW. **Measurement and application of arterial stiffness in clinical research: focus on new methodologies and diabetes mellitus.** *Med Sci Monit* 2003;9:RA101-109.

18. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, et al. **Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial.** *Diabetes Care* 1993;16:434-444.

19. Ian BW, Ian RH, Helen M, et al. **Pulse wave analysis: clinical evaluation of a noninvasive, widely applicable method for assessing endothelial function.** *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:147-152.

20. Kumbiko K, Masahiro A, Wei Y. et al. **Interrelationship between noninvasive measurement of atherosclerosis: flow-mediated dilatation of brachial artery, carotid intima-media thickness and pulse wave velocity.** *Atherosclerosis* 2004;173:13-18.

21. Hye SP, Sang WO, Sung IC. **The metabolic syndrome and associated lifestyle factors among south Korean adults**. *Int J Epidemiol* 2004;33:328-336.

22. Hye SP, Su JS, Jung YP, et al. **Effect of weight reduction on metabolic syndrome in Korean obese patients**. *J Korean Med Sci* 2004;19:2012-2018.

23. American Diabetes Association. **Diagnosis and classification of diabetes mellitus.** *Diabetes Care* 2005;28(supple1):S37-S42.

24. Friedewald WT. Levy RI. **Concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge**. *Clin Chem* 1972;18:499-502.

25. Tanaka H, Desouza LA, Seals DR. **Absence of age-related increase in central arterial stiffness in physically active women**. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:127-132.

26. Tanaka H, Desouza LA, Seals DR. **Arterial stiffness and hormone replacement use in healthy postmenopausal women.** *J Gerontol* 1998;53:M344-M346.

27. Tanaka H, Direnno FA, Unt BE. **Hemodynamic sequelae of age-related increase in arterial stiffness in healthy humans.** *Am J Cardiol* 1998;82:1152-1155.

28. Akira Y, Hirofumi T, Kazuhiro T, et al. **Validity, reproducibility and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement.** *Hypertens Res* 2002;25:359-364.

29. Spencer BK, Bernhard M. **Interventional treatment of coronary heart disease and peripheral vascular disease**. *Circulation* 2000;102:IV81-IV86.

30. Gensini GG. **A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease.** *Am J Cardiol* 1983;51:606.

31. Guzder RN. **Prognostic value of the Framingham and UKPDS cardiovascular risk engines**. *Diabet Med* 2005;22:554-562.

32. NCEP Report. **Implications of recent clinical trials for the NCEP ATP III guidelines.** *Circulation* 2004;110:227-239.

33. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al. **ACC/AHA 2002 guidelines uptake for exercise testing: summary article. A report of the ACC/AHA task force on practice guidelines committee to uptake the 1997 Exercise testing guidelines.** *Circulation* 2002:106:1883.

34. James CB, Ashequl I, Craig B, et al. **Effect of Abciximab on angiographic complications during percutaneous coronary stenting in the evaluation of platelet IIb/IIIa inhibition in stenting trial (EPISTENT).** *Am J Cardiol* 2002;90:916-924.

35. Duprez DA et al. **Relationship between c-reactive protein and arterial stiffness in asymptomatic population.** *J Hum Hypertens* 2005;19:515-519.

36. Willerson JT, Ridker PM. **Inflammation as a cardiovascular risk factor.** *Circulation* 2004;109:II2-II10.

37. Moreno PR, Murica M, Palasos IM, et al. **Coronary composition and macrophage infiltration in atherectomy specimens from patients with diabetes mellitus.** *Circulation* 2000;102:2180-2184.

38. Heiss G, Sharett AR, Barnes R, et al. **Carotid atherosclerosis measured by M-mode ultrasound in populations associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study**. *Am J Epidemiol* 1991;134:250-256.

39. Rita FR, Philip G, Valentin F. et al. **AHA conference proceedings. Prevention conference IV: Diabetes and cardiovascular disease. Risk assessment in persons with diabetes.** *Circulation* 2002;105:e144-e152.

40. Irene MM, Michiel LB, Albert H, et al. **Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: The Rotterdam Study.** *Circulation* 2004;109:1089-1094.

41. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. **Aortic stiffness is an independent predictor of all cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients.** *Hypertension* 2001;37:1236-1241.

42. Blacher J, Asmar R, Djame S, et al. **Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients.** *Hypertension* 1999;33:1111-1117.

43. Akira Y, Hirofumi T, Tomio A. **Brachial-ankle pulse wave velocity as a marker of atherosclerotic vascular damage and cardiovascular risk.** *Hypertens Res* 2003;26:615-622.

44. Katsumi ASO, Masaaki M, Tadahiro K. **Brachial-ankle pulse wave velocity is useful for evaluation of complications in type 2 diabetic patients**. *Hypertens Res* 2003;26:807-813.

45. Yutaka K, Hirofumi T, Hiroaki I, et al. **Comparison of ankle-brachial pressure index and pulse wave velocity as markers of the presence of coronary artery disease in subjects with a high risk of atherosclerotic cardiovascular disease.** *Am J Cardiol* 2004;94:868-872.

46. Masanobu T, Shinji I, Eiji S. et al. **Stiffness and impaired blood flow in lower-leg arteries are associated with severity of coronary artery calcification among asymptomatic type 2 diabetic patients.** *Diabetes Care* 2004;27:2409-2415.

47. Ravi R. K, Manish B, Kartikeya B, et al. **Carotid intima-media thickness and brachial-ankle pulse wave velocity in patients with and without coronary artery disease**. *Indian Heart J* 2004;56:117-122.

48. Ryo I, Shinji S, Genji T, et al. **High brachial-ankle pulse wave velocity is an independent predictor of the presence of coronary artery disease in Men.** *Hypertens Res* 2004;27:71-78.

49. Yoshihiro M, Hiroaki K, Yuji K. et al. **Relationship of carotid-intima media thickness, pulse wave velocity, and ankle brachial index to the severity of coronary artery atherosclerosis**. *Clin Cardiol* 2004;27:629-634.

50. Kunio Y, Naohiko T, Futoshi A, et al. **Brachial arterial stiffness predicts coronary atherosclerosis in patients at risk for cardiovascular diseases.** *JPN Heart J* 2004;45:231-242.

51. Sugawara J, Hayashi K, Yokoi T, et al. **Brachial-ankle pulse wave velocity: an index of central arterial stiffness?** *J Human Hypertens* 2005;19:401-406.

52. Brooks BA, Molyneaux LM, Yue DK. **Augmentataion of central arterial pressure in type 1 diabetes.** *Diabetes Care* 1999;22:1722-1727.

53. Brooks BA, Molyneaux LM, Yue DK. **Augmentation of central arterial pressure in type 2 diabetes**. *Diabet Med* 2001;18:37-38.

54. Wilkinson IB, MacCallum H, Rooimans DF, Murray GD, McKnight JA, Webb DJ. **Increased augmentation index and systolic stress in type 1 diabetes mellitus.** *QJM* 2000;93:441-448.

55. Peter SL, David GOB, Adrian GS, Mairead MD, Philip PRS, Bryan W. **Increased pulse wave velocity is not associated with elevated augmentation index in patients with diabetes**. *Journal of Hypertens* 2004;22:1937-1944.

56. Mullan BA, Young IS, Fee H, McCance DR. **Ascorbic acid reduces blood pressure and arterial stiffness in type 2 diabetes.** *Hypertension* 2003;40:804-809.

57. Nicole MVP, Diederick EG, Michiel LB, Roland A, Jirar T, Robert SR.et al. **Association between arterial stiffness and atherosclerosis:The Rotterdam study**. *Stroke* 2001;32:454-460.

58. David HB, Dieter MK. **Reversal of atherosis and sclerosis: the two components of atherosclerosis.** *Circulation* 1989;79:1-7.

59. Udai N, Nasanori I, Sakae N, Hidetoshi K, Kojiro I, Mitsuo I. **Usefulness of brachial-ankle pulse wave velocity measurement: correlation with abdominal aortic calcification.** *Hypertens Res* 2003:26:163-167.

60. Hiromichi T, Hiroyuki K, Takahiko K, Kiyoshi M, Masanori E, Yoshiki N, et al. **Correlation between the intima-media thickness of the carotid artery and aortic pulse-wave velocity in patients with type 2 diabetes.** *Diabetes Care* 1999;22:1851-1857.

61. Munakana M, Ito N, Nunokawa T, Yoshinaga K. **Utility of automated brachial ankle pulse wave velocity measurements in hypertensive patients.** *Am J Hypertens* 2003;16:653-657.

62. Yamashina A, Tomiyama H, Takeda K, et al. **Validity, reproducibility and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement.** *Hypertens Res* 2002;25:359-364.

63. Cortez-Cooper MY, Supak JA, Tanaka H. **A new device for automatic measurements of arterial stiffness and ankle-brachial index**. *Am J Cardiol* 2003;91:1519-1522.

Astract

Utility of brachial-ankle pulse wave velocity, ABI, AI as independent predictor of cardiovascular disease in Korean type 2 DM patients

Hai Jin Kim

Department of Medicine
The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor **Chul Woo Ahn**)

Objective: Though cardiovascular disease is the major cause of death in type 2 DM patients resulting in poor prognosis, they are usually diagnosed in advanced stage because of their blunted nociception caused by complicated diabetic neuropathy. For this reason early predictor in cardiovascular disease in type 2 DM patients would be very useful in early detection and preventive therapy. In this study, we measured baPWV, ABI, AI, early indicators of atherosclerosis, and evaluated their role in predicting the severity of cardiovascular disease, a macrovascular complication of DM type 2 patients.

Methods: Total 443 patients of 181 DM and 261 non DM patients were enrolled in the study with informed consent. They all were undergone percutaneous coronary angiography and measured baPWV, ABI and AI by a noninvasive pulse wave analyzer. Atherosclerotic anthropometric and serologic markers were also measured. The extent of coronary artery occlusive disease was expressed by Gensini scoring system.

Results: Between DM and non DM patient group, there was significant

difference in baPWV, Gensini score, pulse rate, pulse pressure, serum c-reactive protein (CRP), B type natriuretic peptide (BNP), and fasting plasma glucose, all higher in DM patient group. Gensini score was positively related to baPWV, fasting plasma sugar, serum CRP, BNP level and among these, baPWV was the only significant independent predictor of multivessel disease in both groups. In addition, with ROC curve, we could set the cut off value of baPWV at 1,635 cm/sec to screen multivessel coronary artery disease with 64.6% sensitivity and 63.5% specificity. Moreover odds ratio to develop multivessel coronary artery disease was 3.08 in those with higher than 1,635 cm/sec compared to the group below and especially DM patient group showed higher sensitivity to this cutoff value.

Conclusion: We suggest baPWV to be routinely examined in all DM patients in order to detect coronary artery occlusive disease in early stage, for those who belong to the range above 1,635cm/sec who are at high risk of developing multiple coronary artery occlusive disease, prompt initiation of interventional measures could be helpful.

Key Words: baPWV, DM, Multivessel disease, CAOD, Atherosclerosis