

제2형 당뇨병 환자에서 경동맥 내중막
두께에 미치는 죽상경화증 위험인자의
분석 및 항혈소판제 치료 효과

연세대학교 대학원
의 학 과
정 상 수

제2형 당뇨병 환자에서 경동맥 내중막
두께에 미치는 죽상경화증 위험인자의
분석 및 항혈소판제 치료 효과

지도교수 이 현 철

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함


2001년 12월 일


연세대학교 대학원


의 학 과

정 상 수

정상수의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 이현경 

심사위원 김남아 

심사위원 차봉수 

연세대학교 대학원

2001년 12월 일

감사의 글

연구 계획에서 완성에 이르기까지 전 과정을 무사히 마칠 수 있도록 지도 편달해 주신 이현철 교수님께 진심으로 감사의 말씀 드리며, 연구의 가치를 더할 수 있도록 적절한 방향과 문제점을 제시해 주신 정남식 교수님께도 감사를 드립니다. 또한 모든 연구의 진행에서 하나하나 미세한 부분까지 지적해 주신 차봉수 조교수님께도 감사의 말씀 전합니다.

연구를 진행 하면서 여러 방면에서 도움을 주신 분들에게 다시 한번 감사를 드립니다. 연구 진행에 도움을 주신 송영득 조교수님과 안철우, 김대중 강사 그리고 여러 실험 기자제의 사용법 및 정확한 측정의 방법을 터득할 수 있도록 도움을 주고, 매 실험 때마다 재료와 장비들을 준비하여 도움을 주신 곽정영 기사님을 비롯한 연세대학교 내분비내과의 여러분에게 감사를 드립니다.

또한 오늘의 연구를 할 수 있는 자리를 만들어 주신 허갑범 교수님과 임승길 교수님께 감사를 드립니다.

마지막으로 언제나 늘 저에게 커다란 위안을 주시는 부모님과 연구를 위해 혼신 할 수 있도록 묵묵히 곁에서 내조해 준 사랑하는 아내에게 이 논문을 바칩니다.

저 자 씀

목 차

국문요약	1
I. 서 론	3
II. 대상 및 방법	4
1. 대상 환자	4
2. 연구 방법	4
가. 기초자료 수집	4
나. 경동맥 내중막 두께 및 죽상경화반의 측정	5
다. 통계처리	5
III. 결 과	5
1. 대상 환자들의 기초자료 특성	5
2. 내중막 두께 및 죽상경화반과 죽상경화증 위험인자 간의 단순 상관관계	7
3. 내중막 두께 및 죽상경화반에 영향을 미치는 위험인자	8
4. 연령과 성별에 따른 내중막 두께와 죽상경화반의 차이	9
5. 고혈압이나 고지혈증이 동반된 환자의 내중막 두께와 죽상경화반의 변화	10
6. 항혈소판제 사용에 따른 내중막 두께와 죽상경화반의 변화	11
IV. 고 찰	12
V. 결 론	14
참고문헌	15
영문요약	19

표 목차

표 1. 대상 환자들의 기초자료 특성	6
표 2. 내중막 두께와 죽상경화증 위험인자 간의 단순 상관관계	7
표 3. 죽상경화반과 죽상경화증 위험인자 간의 단순 상관관계	8
표 4. 내중막 두께에 영향을 미치는 위험인자	9
표 5. 죽상경화반에 영향을 미치는 위험인자	9
표 6. 고혈압이 동반된 환자의 내중막 두께 및 죽상경화반	10
표 7. 고지혈증이 동반된 환자의 내중막 두께 및 죽상경화반	10
표 8. 고혈압과 고지혈증이 동반되지 않은 당뇨병 환자의 내중막 두께 및 죽상경화반	10
표 9. 항혈소판제 사용하지 않은 환자의 경동맥 내중막 두께와 죽상경화반의 변화	11
표10. 항혈소판제 사용한 환자의 경동맥 내중막 두께와 죽상경화반의 변화	12

국문요약

제2형 당뇨병 환자에서 경동맥 내중막 두께에 미치는 죽상경화증 위험인자의 분석 및 항혈소판제 치료 효과

연구배경: 고해상도 B-mode 초음파를 이용하여 경동맥 내중막 두께와 죽상경화반을 측정하여 죽상경화증의 여러 가지 위험요인과의 연관성을 규명하고 치료시 경동맥 내중막 두께와 죽상경화반의 변화를 분석하여 대혈관 합병증을 유발하는 죽상경화증을 조기에 진단하고 치료하는데 기여하고자 한다.

방법: 경동맥 초음파를 시행한 535명의 한국인 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 하여 내중막 두께와 죽상경화반을 측정 하였고, 동맥경화증과 관련된 위험인자와 치료 1년 후의 변화를 조사하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

결과: 1) 대상 환자의 평균 연령은 60.31 ± 0.3 세이고, 남자는 233명 여자는 302명 이었으며, 내중막 두께는 0.83 ± 0.24 mm, 평균 죽상경화반의 수는 0.74 ± 1.40 개 이었다. 2) 내중막 두께는 연령, 체질량 지수, 당뇨병 유병기간, 흡연기간, 수축기 혈압, C-peptide, LDL-콜레스테롤, HDL-콜레스테롤과 유의한 상관관계를 보였으며, 죽상경화반은 연령, 당뇨병 유병기간, 당화 혈색소, 수축기 혈압, HDL-콜레스테롤, 섬유소원과 유의한 상관관계를 보였다. 3) 다중회귀분석에서 내중막 두께를 결정하는 독립적인 위험인자는 연령, 체질량 지수, 수축기 혈압, 성별, 고밀도 콜레스테롤이며, 죽상경화반을 결정하는 독립된 위험인자는 당뇨병의 유병기간, 연령, 섬유소원 임을 알 수 있었다. 4) 60세 이상 고 연령 군이 60세 이하의 연령 군보다 내중막 두께가 의미 있게 두꺼운 것으로 나타났고, 남자가 여자 보다 의미 있게 두꺼운 것으로 나타났다. 죽상경화반은 60세 이상의 고 연령군이 60세 이하의 연령 군보다 더 많은 것으로 나타났고, 남자가 여자보다 더 많은 것으로 나타났다. 5) 당뇨병 환자의 경동맥 내중막 두께와 죽상경화반은 추적 관찰에서 고혈압과 고지혈증의 동반 유무에 관계없이 변화를 보이지 않았다. 6) 항혈소판제의 12개월 간의 사용으

로 내중막 두께가 의미 있게 감소 되었다(1.07 ± 0.29 vs. 0.96 ± 0.28 mm, $p=0.01$).

결론: 제2형 당뇨병 환자에서 경동맥 내중막 두께는 죽상경화증의 위험인자로 알려진 연령, 당뇨병 유병기간, 체질량 지수, 흡연기간, 수축기 혈압, LDL-콜레스테롤, HDL-콜레스테롤과 유의한 상관관계를 보였고, 죽상경화반은 죽상경화증의 위험 인자인 연령, 당뇨병 유병기간, 수축기 혈압, HDL-콜레스테롤, 섬유소원과 유의한 상관관계를 보여 죽상경화증의 조기 진단에 사용될 수 있음을 보여 준다. 또한 항혈소판제의 사용은 죽상경화증의 위험인자와 관련 있다고 밝혀진 두꺼워진 내중막 두께를 감소 시키므로 죽상경화증의 치료에 사용될 수 있음을 시사한다.

핵심 되는 말: 당뇨병, 죽상동맥경화증, 내중막 두께, 죽상경화반, 초음파

제2형 당뇨병 환자에서 경동맥 내중막 두께에 미치는 죽상경화증 위험인자의 분석 및 항혈소판제 치료 효과

지도교수 이 현 철
연세대학교 대학원 의학과

정 상 수

I. 서 론

당뇨병 환자에서의 죽상경화증은 뇌혈관 질환, 관상동맥 질환, 말초혈관 질환 등의 임상적 질환으로 나타나며, 당뇨병이 없는 경우보다 그 발생 빈도가 2~4배 높고 뇌졸중, 심근경색, 돌연사 등에 의한 사망의 주요한 원인이 되고 있다¹. 그러나 죽상경화증은 임상적 증상이 나타나기 전까지는 조기 진단이 용이하지 않았으나, 최근에 고해상도 B-mode 초음파를 이용한 경동맥 내중막 두께(IMT, intima-media thickness)의 측정으로 죽상경화 병변을 조기발견하고 추적 관찰에 이용할 수 있게 되었다²⁻⁹. 당뇨병 환자의 죽상경화 병변은 병리조직학적 소견상 당뇨병이 동반되지 않은 환자와 큰 차이가 없으나, 당뇨병이 없는 경우보다 광범위하고 심하게 나타난다¹⁻². 또한 죽상경화증에 의한 대혈관병증의 빈도는 당뇨병 환자에서 당뇨병이 없는 경우보다 3~4배 높고, 비교적 젊은 연령에서 나타나 대혈관병증이 구미에서는 당뇨병 환자의 중요한 사망 원인이 되고 있다¹⁰. 실제로 당뇨병 환자에서 관상동맥 질환, 뇌혈관 질환 및 말초혈관 질환 등을 포함한 죽상경화성 합병증은 중요한 사망 원인이 되고 있어 당뇨병 환자에서 죽상경화증의 발생과 진행을 예방하고 치료하는 것은 혈당의 조절에 못지 않게 중요한 것으로 간주되고 있다.

죽상동맥경화증의 위험인자로는 일반적으로 남성, 고 연령, 흡연, 고혈압, 고지혈증, HDL-콜레스테롤혈증, 가족력, 비만, 당뇨병 및 고인슐린혈

증 등이 알려져 있다. 당뇨병 환자들의 경우, 증가된 관상동맥 질환 위험률의 75~90% 정도는 당뇨병 질환 자체에 의한 것으로 생각되고 있어 당뇨병 환자의 경우에는 당뇨병 자체가 죽상경화증의 가장 중요한 위험인자이다^{11,12}. 그러나 혈당 조절정도와 대혈관병증과의 직접적인 연관성은 증명되지 않았고, 대혈관병증의 기전에서는 고혈당 보다는 고인슐린혈증과 같이 당뇨병과 직접, 간접적으로 관련된 다른 요인들이 더 크게 작용하는 것으로 생각되고 있으나, 아직 명백하게 밝혀지지 않은 상태이다^{13,14}. 또한 죽상경화증에 효과가 있으리라 생각되는 여러 가지 약제가 개발되었으나, 명확한 효과를 나타내는 약제는 아직 요원한 실정이며, 죽상경화증의 유무 또는 진행정도는 임상적으로 증상이 나타나기 전까지는 진단하기가 쉽지 않다. 일반적으로 혈관조영술이 자주 사용되고 있으나 혈관내경의 협착이 있는 이미 진행된 병변만이 확인 가능하여 죽상경화증의 조기 진단은 어려웠으나, 고해상도 B-mode 초음파를 이용한 경동맥 내중막 두께의 측정이 실제 조직학적인 경동맥의 내중막 두께와 상관관계가 있다고 알려짐으로 인해 비침습적인 검사 방법으로서 반복적인 시행이 용이하고, 조기 죽상동맥경화 병변의 관찰 및 죽상동맥경화증의 추적관찰에 유용하게 사용되기에 이르렀다^{8,9}. 이에 저자들은 제2형 당뇨병 환자에서 초음파를 이용한 경동맥 내중막 두께를 측정하고 죽상경화반의 유무와 정도를 관찰하여 이들과 죽상동맥경화증 위험 인자들과의 관계를 살펴보고 항혈소판제 사용이 어떤 효과를 나타내는지 알아보았다.

II. 대상 및 방법

1. 대상 환자

본원에 제2형 당뇨병으로 내원하여 1999년 1월부터 2000년 12월까지 경동맥 초음파를 시행한 환자로 케톤산증의 기왕력, 혈청 크레아티닌 1.5 mg/dL 이상, 심부전, 심전도상 부정맥이 있는 경우를 제외한 535명을 대상으로 하였다.

2. 연구방법

가. 기초 자료수집

모든 환자에서 나이, 체질량 지수(BMI, body mass index), 당뇨병 유병

기간, 고혈압, 흡연력 등을 조사하였고 12시간 금식 후 당화 혈색소, C-peptide, 총콜레스테롤, 중성지방, HDL-콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, lipoprotein(a) 등을 측정하였다. 고혈압은 WHO 기준에 의거하여 2회 이상 내원시 10분간 안정 후 측정한 혈압이 140/90 mmHg 이상인 환자로 정의하였다.

나. 경동맥 내중막 두께 및 죽상경화반 측정

경동맥 초음파에 의한 내중막 두께 및 죽상경화반의 측정은 고해상도 B-mode 초음파 기기인 Toshiba SSA-270A(Toshiba, Japan)의 7.5 MHz 선상 탐촉자(Axial resolution: 0.2 mm)를 이용하여 한명의 검사자에 의해 시행하였다. 좌측과 우측 경동맥의 종단면을 따라 총경동맥 내 경동맥과 외경동맥으로 분리되는 분지 점의 근위부에 위치한 총경동맥의 원 벽(far wall)에서 내중막 두께가 최고인 지점을 정하고, 이 지점과 이를 중심으로 근위 10 mm, 원위 10 mm 위치에서 경동맥 내중막 두께를 측정하였으며, 경동맥 죽상경화반은 Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study(MIDAS)에서 정의한 1.3 mm 이상을 기준으로 하여 석회화 된 죽상경화반 유무를 관찰하였다^{7,15}.

3. 통계처리

자료의 통계분석은 SPSS Win 9.0을 이용하여 시행하였고, 통계수치는 평균±표준편차로 표시하였다. 경동맥 내중막 두께(intima-media thickness; IMT)를 포함한 정량적 변수는 독립표본 t-검정에 의해 비교하였고 정성적 변수의 비교는 Chi-square test를 이용하여 검증하였고, 내중막 두께 및 죽상경화반과 이에 영향을 미치는 변수들과의 상관성은 피어슨 상관분석(Pearson's correlation)과 다중회귀분석(multiple linear regression analysis)을 이용하였으며 p값이 0.05 미만인 경우에 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

III. 결 과

1. 제 2형 당뇨병 환자의 기초자료 특성

대상 환자들은 평균연령은 60.3 ± 10.3 세로 34세에서 83세까지 분포하였으며, 남자는 233명 여자는 302명 이었고 흡연 환자는 67명 비흡연 환자는 168명이었다. 당뇨병 유병기간은 11.9 ± 7.8 년, 당화 혈색소는 $8.9 \pm 2.1\%$, 체질량 지수는 $23.7 \pm 24.73 \text{ Kg/m}^2$, 고혈압 있는 환자는 161명이었고 없는 환자는 374명이었다. 공복혈당 $173.5 \pm 68.2 \text{ mg/dL}$, 총콜레스테롤은 $215.2 \pm 108.4 \text{ mg/dL}$, 중성지방은 $174.3 \pm 128.2 \text{ mg/dL}$, LDL-콜레스테롤은 $102.0 \pm 110.2 \text{ mg/dL}$ 이었다. 전체 대상 환자의 평균 내중막 두께는 $0.83 \pm 0.24 \text{ mm}$ 이었고, 죽상경화반이 있는 환자는 156명, 없는 환자는 379명이었으며 평균 죽상경화반의 수는 0.7 ± 1.4 개를 보였다(Table 1).

Table 1. Baseline Characteristics of Study Population

Age(years)	60.3 ± 10.3
BMI(Kg/m ²)	23.7 ± 4.7
Duration of DM(years)	11.9 ± 7.8
Smoking(+/-)	67/168
Sex(M/F)	233/302
Hypertension(+/-)	161/374
HbA1C(%)	8.9 ± 2.1
Fasting glucose(mg/dL)	173.5 ± 68.2
Fasting plasma Insulin(U/mL)	9.9 ± 13.0
Fasting plasma C-peptide(nmol/L)	8.53 ± 79.9
Total cholesterol(mg/dL)	215.2 ± 108.4
Triglyceride(mg/dL)	174.3 ± 128.2
HDL-cholesterol(mg/dL)	48.7 ± 15.9
LDL-cholesterol(mg/dL)	102.0 ± 110.2
Lp(a) (ng/mL)	27.8 ± 26.3
IMT(mm)	0.83 ± 0.24
Plaque existence(+/-)	156/379
Mean plaque number	0.7 ± 1.4

Values are mean SD, IMT: intima-media thickness, BMI: body mass index, HDL: high density lipoprotein, LDL: low density lipoprotein, Lp(a): lipoprotein (a)

2. 내중막 두께 및 죽상경화반과 죽상경화증 위험인자 간의 단순 상관관계

내중막 두께 및 죽상경화반과 죽상경화증 위험인자로 알려진 여러 변수들과의 상관관계를 선형상관분석을 통해 살펴 보았을 때, 내중막 두께는 연령($r = 0.378$, $p = 0.001$), 체질량 지수($r = 0.116$, $p = 0.013$), 흡연기간($r = 0.253$, $p = 0.017$), 당뇨병 유병기간($r = 0.107$, $p = 0.027$), 수축기 혈압($r = 0.010$, $p = 0.013$), C-peptide($r = -0.310$, $p = 0.001$), LDL-콜레스테롤($r = 0.089$, $p = 0.020$), HDL-콜레스테롤($r = -0.015$, $p = 0.015$)과 유의한 상관관계를 보였으며(Table 2), 죽상경화반은 연령($r = 0.235$, $p = 0.001$), 당뇨병 유병기간($r = 0.145$, $p =$

Table 2. Simple Correlation Between IMT and Risk Factors in Type 2 Diabetes Mellitus

Variables	r	p
Age(years)	0.378	0.001*
BMI(Kg/m ²)	0.116	0.013*
Duration of DM(years)	0.107	0.027*
Smoking(pack years)	0.253	0.017*
SBP	0.100	0.013*
DBP	0.008	0.434
HbA1c(%)	0.049	0.175
C-peptide(nmol/L)	0.310	0.001*
Total cholesterol(mg/dL)	0.030	0.273
Triglyceride(mg/dL)	0.030	0.273
LDL-cholesterol(mg/dL)	0.089	0.020*
HDL-cholesterol(mg/dL)	-0.015	0.015*
Lp (a)(mg/dL)	0.006	0.476
Fibrinogen(mg/dL)	0.099	0.153

*: $p < 0.05$, BMI: body mass index, WHR: waist/hip ratio, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, HDL: high density lipoprotein, LDL: low density lipoprotein, Lp(a): lipoprotein (a)

0.005), 당화혈색소($r = 0.097$, $p = 0.032$), HDL-콜레스테롤($r = -0.058$, $p = 0.015$), 섬유소원($r = 0.270$, $p = 0.002$)과 유의한 상관관계를 보였다(Table 3).

Table 3. Simple Correlation Between Plaque Existence and Risk Factors in Type 2 Diabetes Mellitus

Variables	r	p
Age(years)	0.235	0.001*
BMI(Kg/m ²)	0.048	0.180
Duration of DM(years)	0.145	0.005*
Smoking(pack years)	0.172	0.078
SBP	0.058	0.123*
DBP	0.002	0.484
HbA1c(%)	0.097	0.032*
C-peptide(nmol/L)	0.120	0.061
Total cholesterol(mg/dL)	0.033	0.251
Triglyceride(mg/dL)	0.008	0.434
LDL-cholesterol(mg/dL)	0.061	0.080
HDL-cholesterol(mg/dL)	-0.058	0.015*
Lp(a)(mg/dL)	0.006	0.119
Fibrinogen(mg/dL)	0.270	0.002*

*: $p < 0.05$, BMI: body mass index, WHR: waist/hip ratio, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, HDL: high density lipoprotein, LDL: low density lipoprotein, Lp(a): lipoprotein(a)

3. 내중막 두께 및 죽상경화반에 영향을 미치는 위험인자

총경동맥 내중막 두께 및 죽상경화반과 관련된 죽상경화증 위험인자에 대한 다중회귀 분석에 의하면 연령, 체질량지수, 수축기 혈압, 성별, 고밀도 콜레스테롤이 내중막 두께를 결정하는 독립적인 위험인자 이며(Table 4), 당뇨병의 유병기간, 연령, 섬유소원이 죽상경화반을 결정하는 독립된 위험인자임을 알 수 있었다(Table 5).

Table 4. Stepwise Multiple Regression Analysis

Variables	Coefficient	SE	p
Constant	0.650	0.169	-
Age	0.008	0.001	0.001
BMI	0.012	0.004	0.006
SBP	0.002	0.001	0.020
Sex(men = 0, women = 1)	-0.007	0.032	0.028
HDL-cholesterol	-0.002	0.001	0.030

Dependent variable: IMT(intima-media thickness)

Independent variable: age, fibrinogen, C-peptide, duration of DM, pack years of smoking, BMI, SBP, DBP, sex, total cholesterol, HDL-cholesterol

Table 5. Stepwise Multiple Regression Analysis

Variables	Coefficient	SE	p
Constant	0.403	0.389	-
Duration of DM	0.035	0.010	0.002
Age	0.018	0.006	0.008
Fibrinogen	0.001	0.000	0.036

Dependent variable: plaque existence

Independent variable: age, fibrinogen, HgA1c, duration of DM, pack years of smoking, BMI, SBP, DBP, sex, total cholesterol, HDL-cholesterol

4. 연령과 성별에 따른 내중막 두께와 죽상경화반의 차이

전체 대상환자의 평균 내중막 두께는 0.83 ± 0.24 mm이고 60세 이상 고연령 군이 60세 이하의 연령군 보다 내중막 두께가 의미 있게 두꺼운 것으로 나타났고(0.91 ± 0.26 vs. 0.79 ± 0.20 mm, $p < 0.05$), 남자가 여자 의미 있게 두꺼운 것으로 나타났다(0.88 ± 0.26 vs. 0.79 ± 0.21 mm, $p < 0.01$), 죽상경화반은 평균 0.7 ± 1.4 개를 보였고 60세 이상의 고연령 군이 60세 이하의 연령군 보다 더 많은 것으로 나타났고(1.16 ± 1.52 vs. 0.6 ± 1.18 개, $p < 0.01$), 남자가 여자 보다 더 많은 것으로 나타났다(0.99 ± 1.47 vs. 0.55 ± 1.10 mm, $p < 0.01$).

5. 고혈압과 고지혈증이 동반된 환자의 내중막 두께와 죽상경화반의 12개월 후의 변화

경동맥 초음파로 12개월간 추적 관찰한 62명 환자의 내중막 두께와 죽상경화반은 당뇨병만(48%) 있거나(Table 6), 고혈압(21%)이나(Table 7) 고지혈증(31%)의(Table 8) 동반 유무에 관계없이 내중막 두께나 죽상경화반의 변화는 보이지 않았다.

Table 6. Change of Mean IMT and Plaque existence in Type 2 Diabetes Mellitus with Hypertension

Characteristic	Baseline	12 months	p
IMT(mm)	0.98±0.23	0.90±0.27	0.217
Plaque number	0.8 ±1.3	0.6 ±1.4	0.436

IMT: intima-media thickness

Table 7. Change of Mean IMT and Plaque existence in Type 2 Diabetes Mellitus with Dyslipidemia

Characteristic	Baseline	12 months	p
IMT(mm)	0.94±0.18	0.87±0.18	0.132
Plaque number	0.95±1.90	1.00±1.56	0.848

IMT: intima-media thickness

Table 8. Change of Mean IMT and Plaque existence in Type 2 Diabetes Mellitus without Dyslipidemia and Hypertension

Characteristic	Baseline	12 months	p
IMT(mm)	0.92±0.28	0.87±0.24	0.885
Plaque number	0.97±1.79	0.90±1.77	0.465

IMT: intima-media thickness

6. 항혈소판제 사용에 따른 경동맥 내중막 두께와 죽상경화반의 변화

항혈소판제를 사용하지 않은 환자(61%)는 12개월 후의 검사에서 당화혈색소(8.8 ± 2.1 vs. $8.11.6$, $p = 0.028$)와 중성지방(158.8 ± 81.2 vs. 201.8 ± 132.3 , $p = 0.024$)의 의미 있는 호전에도 불구하고 내중막 두께(0.85 ± 0.16 vs. 0.82 ± 0.17 , $p = 0.22$)와 죽상경화반의 수(0.76 ± 1.90 vs. 0.79 ± 1.70 , $p = 0.85$)에는 변화를 가져오지 못하였으나(Table 9), 항혈소판제를 같이 사용한 환자(39%명)의 내중막 두께(1.75 ± 2.01 vs. 1.08 ± 1.44 , $p < 0.05$)는 의미 있게 감소되는 것으로 나타났다(Table 10).

Table 9. Change of Mean IMT and Plaque after 12 Months Without Antiplatelete Treatment

Characteristic	Baseline	12 months	p
IMT(mm)	0.86 ± 0.16	0.82 ± 0.17	0.227
Plaque number	0.76 ± 1.90	0.79 ± 1.70	0.850
HbA1c(%)	8.8 ± 2.1	8.1 ± 1.6	0.028*
Total cholesterol(mg/dL)	210.5 ± 34.8	222.0 ± 46.2	0.151
Triglyceride(mg/dL)	158.8 ± 81.2	201.8 ± 132.3	0.024*
LDL-cholesterol(mg/dL)	127.0 ± 36.8	126.4 ± 43.8	0.945
HDL-cholesterol(mg/dL)	51.8 ± 16.5	55.2 ± 23.6	0.405

*: $p < 0.05$, IMT: intima-media thickness, HDL: high density lipoprotein, LDL: low density

Table 10. Change of Mean IMT and Plaque after 12 Months with Antiplatelete Treatment

Characteristic	Baseline	12 months	p
IMT(mm)	1.07±0.29	0.96±0.28	0.010*
Plaque number	0.97±1.79	0.90±1.77	0.213
HbA1c(%)	8.9±1.7	8.3±1.7	0.277
Total cholesterol(mg/dL)	200.2±40.9	190.6±30.6	0.190
Triglyceride(mg/dL)	178.6±75.8	184.2±82.1	0.769
LDL-cholesterol(mg/dL)	119.7±44.7	107.7±30.9	0.188
HDL-cholesterol(mg/dL)	44.8±13.8	46.1±14.8	0.686

*:p<0.05, IMT: intima-media thickness, HDL: high density lipoprotein, LDL: low density

IV. 고찰

초음파를 이용한 경동맥 내중막 두께의 측정은 1986년 Pignoli 등⁸에 의해 처음 시행되었고, Wong 등⁹은 현미경을 이용하여 조직학적으로 직접 측정한 내중막 두께와 B-mode 초음파로 측정한 내중막 두께가 4% 이내의 오차로 일치함을 보고한 바 있으며, 경동맥 내중막 두께의 정상치에 대하여 Poli 등은 1.1mm 미만으로 보고하였으며, Salonen 등¹⁶은 1.0 mm 이상을 비정상적으로 정의 하였다^{8,9}. 우리 나라에서는 박 등⁴이 0.58±0.2 mm로 보고 하기도 하였다. 본 연구에서도 초음파로 측정한 제2형 당뇨병의 경동맥 내중막 두께가 0.83±0.24 mm로 측정 되어 다소 두꺼운 것으로 나타났는데, 이는 본 연구 대상자의 연령이 60.31±10.26세로 대상자가 고령인 점과, 제2형 당뇨병을 대상으로 Kawamori 등¹⁷과, 고 등²의 연구에서 당뇨병 환자가 더 두껍다는 연구와 일치한다.

초음파에 의한 경동맥의 내중막 두께의 측정은 여러 연구에서 관상동맥 조영상의 병변 정도와 연관성이 있고, 그 밖에 관상동맥 질환, 대혈관 질환 및 말초동맥 질환의 병력과도 관련이 있는 것으로 보고되어 전신 죽상동맥경화증의 정도를 나타내는 지표로서 사용될 수 있음이 확인되었다². 특히 경동맥의 내중막 두께는 뇌혈관 질환 및 관상동맥 질환의 예후

를 나타내는 인자로서 유용함이 보고되었다⁵⁻⁷.

죽상경화증의 여러 위험인자들과 경동맥 내중막 두께와의 관계에 대해서도 이미 여러 연구에서 발표된 바 있는데¹⁸⁻²², Ford 등¹⁸은 나이, 흡연, 전신적 고지혈증, 혈장 총콜레스테롤/HDL-콜레스테롤 비와 관련이 있고, Candelise 등²⁰은 흡연과 상관관계가 있다고 하였고, Howard 등²⁰은 Atherosclerosis Risk in Communities(ARIC) 연구에서 내중막 두께가 연령에 따라 증가하고, 남성의 경우 같은 연령의 여성에서보다 두꺼워져 있고 흡연하는 환자군의 경동맥 내중막 두께가 비흡연 환자군 보다 두꺼워져 있으며, 흡연량에 따라 내중막 두께가 증가한다고 하였다. 국내 연구에서도 고 등²이 여성보다는 남성에서 증가하고, 흡연, 당뇨병 환자, 고혈압이 동반된 경우에서 증가된다고 하였다. 본 연구에서는 연령의 증가, 남성군, 체질량지수가 높은 군, 흡연, LDL-콜레스테롤이 높은 군에서 두께가 증가하는 것으로 나타나 더 많은 연구가 진행 된다면 경동맥 초음파에 의한 내중막 두께의 측정으로 관상동맥질환의 위험인자의 예측 수단으로 사용될 수 있음을 나타낸다.

일반적으로 고혈압이 있는 군에서는 혈압이 정상인 군보다 경동맥의 내중막 두께가 증가된다고 한다^{23,24}, 특히 수축기 혈압은 경동맥의 내중막 두께와 상관관계를 보이고 고 연령층에서 중요한 위험인자로 알려져 있는 반면에, 이완기 혈압에 대해서는 이러한 연관성이 불확실하다. 일부 연구에서 이완기 혈압과 경동맥의 내중막 두께와 상관관계가 있음을 보고하였으나, 그 외의 연구들에서 재확인 되지는 않았다. 본 연구에서도 수축기 혈압이 통계학적으로 의미가 있는 것으로 나타났다. Borhani 등²⁶의 칼슘길항 고혈압 치료제의 일부는 경동맥 내중막 두께를 감소시켜 죽상경화증을 치료할 수 있다는 보고를 고려한다면 다른 약제 등의 사용 등으로 약제 상호간의 작용 등의 변화를 보인 것일 수 있어 보다 분류된 세밀한 연구가 요구된다.

혈청 총콜레스테롤은 또한 경동맥 내중막 두께와의 연관성이 있다고 보고되었다. Salonen 등²⁶은 LDL콜레스테롤, Blankenhorn 등²⁷과 Crous 등²⁸은 LDL콜레스테롤 상승이나 HDL콜레스테롤 감소 시 내중막 두께가 증가되어 있다고 보고하였고, 국내에서는 관상동맥질환자 연구에서 혈청 지질수치와 경동맥의 내중막 두께와의 연관성을 관찰할 수 없었던 반면에³, 제2형 당뇨병 환자들을 대상으로 한 다른 연구에서는 경동맥의 내중막 두께가 중성지방과는 양의 상관성이, 그리고 HDL 콜레스테롤과는 역

상관성이 있음이 보고되었다²⁸. 본 연구에서도 HDL-콜레스테롤 감소나 LDL-콜레스테롤 상승과 상관관계가 있는 것으로 나타났다. 고혈압, 고지혈증 등의 다른 질병 동반시 경과에 따라 다르게 나타날 수 있다고 볼 수 있으며, 본 연구의 경동맥 초음파의 1년 후의 비교에서도 당뇨병만 있고 고혈압과 고지혈증이 없는 군과 당뇨병과 고혈압이나 고지혈증이 동반된 군에서 경동맥 내중막 두께와 죽상경화반의 수가 변화가 없는 것을 보여 두꺼워진 내중막 두께나 이미 생성된 죽상경화반은 고혈압이나 고지혈증의 치료로 감소되지 않는 것으로 나타나 보다 장기적인 연구와 고혈압 약제나 당뇨약제 등 치료약제를 세분화한 분석이 필요하다고 생각된다.

최근에 섬유소원(fibrinogen)이 죽상동맥경화증과 상관성이 있다는 보고가 있는데^{30,31}, 본 연구에서도 섬유소원이 경동맥 죽상경화반과 상관관계를 보이며, 1년간의 당뇨병 치료에서 항 혈소판 약제를 사용한 군에서 경동맥 내중막 두께가 감소함을 보여 두꺼워진 내중막 두께를 감소시키기 위해서 항혈소판제를 사용 한다면 죽상경화증의 치료에 도움을 줄 수 있음을 시사한다. 따라서 죽상동맥경화의 병태생리학적 기전 뿐만 아니라, 함께 사용할 수 있는 동맥경화 예방 약제의 선택을 위한 연구로서 보다 장기적이고 다양한 항 혈소판 약제 등의 사용에 대한 분석이 필요하다고 생각된다.

V. 결 론

제2형 당뇨병 환자에서 초음파에 의한 경동맥 내중막 두께는 죽상경화증의 위험인자로 알려진 연령, 체질량 지수, 당뇨병 유병기간, 흡연기간, 성별, 수축기 혈압, C-peptide, LDL-콜레스테롤, HDL-콜레스테롤과 유의한 상관관계를 보였으며, 죽상경화반은 죽상경화증의 위험인자로 알려진 연령, 당뇨병 유병기간, 성별, 수축기혈압, 당화혈색소, HDL-콜레스테롤, 섬유소원과 유의한 상관관계를 보여 죽상경화증의 조기 진단에 사용될 수 있음을 보여 준다. 또한 항혈소판제를 사용한 경우 죽상경화증과 관련이 있다고 알려진 두꺼워진 내중막 두께를 감소시키는데, 이는 죽상경화증의 치료에 도움이 될 수 있음을 시사하는 것이므로 장기간의 더 많은 수의 환자에 대한 경과와 여러 항혈소판제의 세분화한 연구가 필요한 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Burchfiel CM, Reed DM, Marcus EB, Strong JP, Hayashi T. Associations of diabetes mellitus with coronary atherosclerosis and myocardial lesions. *Am J Epidemiol* 1993;137:1328-40
2. 고영국, 박석원, 김대중, 안철우, 남수연, 남재현, 송영득, 임승길, 김정래, 이현철, 허갑범. 인슐린비의존형 당뇨병에서 고해상도 b-mode 초음파로 측정된 경동맥 내막-중막 두께와 죽상동맥 경화증 위험인자들과의 관계. *당뇨병* 1999;23:234-242
3. 안정천, 심완주, 박상원, 송우혁, 임도선, 박창규, 김영훈, 오동주, 노영무. 경동맥의 내막-중막두께와 관동맥 질환 및 동맥 경화증 위험인자의 상관관계. *한국심초음파학회지* 1996;4:130-7
4. 박태선, 이길홍, 임성희, 백홍선, 정경호. 인슐린비의존형 당뇨병 환자에서 경동맥 초음파로 측정된 경동맥 중막-내막두께와 죽상경화증 위험인자와의 관계. *당뇨병* 1996;20:145-52
5. 이길홍, 최상인, 이승옥, 임철수, 박태선, 백홍선. 인슐린비의존형 당뇨병 환자에서 초음파로 관찰된 경동맥 플라크와 뇌 경색 사이의 관계. *당뇨병* 1997;21:469-75
6. 안정천, 심완주, 박상원, 송우혁, 임도선, 박창규, 김영훈, 오동주, 노영무. 경동맥의 내막-중막두께와 관동맥 질환 및 동맥 경화증 위험인자와의 상관관계. *한국심초음파학회지* 1993;4:130-7
7. 박병현, 조정구. 제2형 당뇨병 환자에서 대혈관합병증 발생 예측 인자로서 경동맥 내막-중막 두께 및 죽상경화반. *당뇨병* 2000;24:603-13
8. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paolierri R. Internal plus medial thickness of the arterial wall: A direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986;74:1399-406

9. Wong M, Edelstein J, Wollman J, Bond MG. Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall. *Arterioscler Thromb* 1993;13:482-6
10. Kannel WB, McGhee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors, The Framingham study. *Circulation* 1979;59:8-13
11. Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, Jarrett RJ, Keen H. Coronary heart disease risk and impaired glucose tolerance. *Lancet* 1980;1:1373-6
12. Rosengren a, Welin L, Tsipogianni A, Wilhelmsen L. Impact of cardiovascular risk factors on coronary heart disease and mortality among middle aged diabetic men; A general population study. *Br Med J* 1980;299:1127-31
13. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N eng J Med* 1993;329:977-86
14. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease, banting Lecture. *Diabetes* 1988;37:1595-607
15. Furberg CD, Byington RP, borhani NA. Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). *Am J Med*1989;86:37-39
16. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993;85:1156-65
17. Kawamori R, Hougaku H, Yamasaki Y, Maeda H, Nishizawa H, Matsumoto M, Nao K, Kamada T. Prevalence of carotid atherosclerosis in diabetic patients. *Ultrasound high-resolution B-mode*

- imaging on carotid arteries. *Diabetes care* 1992;15:1291-94
18. Ford CS, Crouse JR III, Howard G, Tooie JF, Ball MR, Frey J: The role of plasma lipids in carotid bifurcation atherosclerosis. *Am Neurol* 1985;17:301-3
 19. Candelise L, Bianchi F, Galligoni F, Albanese V, Bonelli G, Bozzao L. Italian multicenter study on reversible cerebral ischemic attacks: Confluence of age and risk factors on cerebrovascular atherosclerosis. *Stroke* 1984;15:379-82
 20. Howard G, Sharrett AR, Heiss G, Evans GW, Chambless LE, Riley WA, Burke GL. Carotid artery intima-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. *Stroke* 1993;24:1297-1304
 21. Jerome G, Mare M, Jamme L, Didler H, Alain S. Evidence for in vivo carotid and femora wall thickening in human hypertension. *Hypertension* 1993;22:111-8
 22. John L, George AK, Ritta S, Richard DC. Socioeconomic status and carotid atherosclerosis. *Circulation* 1995;92:1786-1792
 23. Heiss G, Sharrett R, Barnes R, Chambless LE, Szklo M, Alzola C and the ARIC investigators. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: Associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study. *Am J Epidemiol* 1991;134:250-256
 24. Bonitho-kopp C, Touboul PJ, Berr C, Leroux C, Mainard F, Courbon D, Ducimetiere P. Relation of intima-media thickness to atherosclerotic plaques in the carotid arteries. The Vascular Aging (EVA) Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:310-6

25. Borhani NO, Brugger SB, Byington RP. Multicenter study with isradipine and diuretics against atherosclerosis. US MIDAS Research Group. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;15(Suppl 1):S23-9
26. Salonen R, Salonen JT. Progression of carotid atherosclerosis and its determinants; A population based ultrasonography study. *Atherosclerosis* 1990;81:33-40
27. Crouse JR, Tool JF, McKinney WM. Risk factors for extracranial carotid artery atherosclerosis. *Stroke* 1987;19:990-6
28. Blankenhorn DH, Selzer RH, Crawford DW, Barth JD, Liu C, Mack WJ, Alanpovic P. Beneficial effects of colestipol-niacin therapy on the common carotid artery. Two - and four - year reduction of intima-media thickness measured by ultrasound. *Circulation* 1993; 88:20-8
29. Crouse JR 3rd, Byington RP, Bond MG, Espeland MA, Craven TE, Sprinkle JW, McGovern ME, Furberg CD. Pravastatin, lipids and atherosclerosis in the carotid arteries(PLAC II). *Am J Cardiol* 1995; 75:455-459
30. Montecchi FR, Menzinger G, Lala A. Carotid intima-media thickness in patients with Type 2 diabetes and hypercholesterolemia. *Diabetes Nutr Metab.* 2001;14(1):58-61
31. Sechi LA, Zingaro L, Catena C, Casaccio D, De Marchi S. Relationship of fibrinogen levels and hemostatic abnormalities with organ damage in hypertension. *Hypertension* 2000;36(6):978-85

Abstract

Analysis of the Association between Carotid Intima-Media Thickness with Atherosclerotic Risk Factors in Type 2 Diabetes Mellitus and the Effect of Antiplatelet Treatment

Sang Su Chung

Department of Internal Medicine
The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Hyun Chul Lee)

Background: Measurement of ultrasonographic carotid intima-media thickness(IMT) and plaque is a useful, noninvasive method to detect early atherosclerotic lesions. In this study we analyzed the association of mean IMT and plaque with cardiovascular risk factors in Korean type 2 diabetes mellitus and investigated change in mean IMT and plaque numbers with antiplatelete treatment for 12 months.

Methods: A high-resolution B-mode carotid ultrasonographic examination was performed on in 535 Korean type 2 diabetes mellitus patients to measure mean IMT and plaque. Blood pressure, plasma glucose, HbA1c, c-peptide, total cholesterol, triglyceride, HDL-cholesterol and LDL-cholesterol level were measured after fasting for 12 hours. Mean IMT and plaque numbers were checked at baseline and after 12 months.

Result: Mean IMT was 0.83 ± 0.24 mm and plaque numbers were 0.74 ± 1.40 . Mean IMT was positively correlate with age, duration of DM, pack years of smoking, sex, and LDL-cholesterol. The number of plaques positively correlates with age, duration of DM, pack years of

smoking, sex, and fibrinogen. After antiplatelete treatment for 12 months, mean IMT at baseline and 12 months was 1.07 ± 0.29 vs. 0.96 ± 0.28 mm ($p = 0.01$), but the number of plaques did not change.

Conclusion: Mean IMT that was positively correlate with age, duration of DM, pack years of smoking, sex, and LDL-cholesterol that were associated with traditional atherosclerotic risk factors. Antiplatelete treatment can be used for decreasing mean IMT, suggesting that it may be a useful for control of atherosclerosis.

Key Words: diabetes mellitus, atherosclerosis, intima-media thickness, carotid plaque, ultrasonography