제 2 형 당뇨병 환자에서 경흉부초음파검사를 이용한 심근미세순환 평가 및 대사증후군의 영향

연세대학교 대학원
의 학 과
이 현 주

제 2 형 당뇨병 환자에서 경흉부초음파검사를 이용한 심근미세순환 평가 및 대사증후군의 영향

지도 이 현 철 교수

이 논문을 석사학위 논문으로 제출함

2003 년 6 월 일

연세대학교 대학원

의 학 과

이 현 주

이현주의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

연세대학교 대학원

2003 년 6 월 일

감사의 글

본 논문이 완성되기까지 깊은 애정과 자상한 지도로 이끌어 주신 이현철 교수님께 진심으로 감사 드리며, 본 연구를 위하여 각별한 조언을 아끼지 않으신 차봉수, 정남식, 최동훈 교수님께 깊은 감사를 드립니다. 아울러 연구를 진행하는데 많은 도움을 주신 김수경, 최성희 선생님께도 진심으로 감사드립니다. 언제나 사랑으로 저를 아껴주시고 지켜주시는 부모님께도 감사드리며 이 논문을 바칩니다.

저자 씀

차 례

그림 차례

표 차례

국문요약

제 2 형 당뇨병 환자에서 경흉부초음파검사를 이용한 심근미세순환 평가 및 대사증후군의 영향

제 2 형 당뇨병 환자에서 임상적 또는 대사적 장애는 심혈관계 질환, 특히 관상동맥질환의 고위험 인자로 생각되며, 당뇨병 환자에서 모든 사망원인의 75% 를 차지한다. 따라서 당뇨병 환자에서 심혈관계 질환을 평가하는 것은 매우 중요하다고 할 수 있는데, 이들에서 관상동맥혈관의 내피세포 의존적인 혈관확장 작용이 감소되어 있는 것을 관찰할 수 있고 이는 CFR (coronary flow velocity reserve)로 평가할 수 있다. CFR 은 관상동맥협착증이 없는 상태에서도 관상동맥의 미세순환을 평가할 수 있는 좋은 지표로 알려져 있는데, 최근에는 비침습적인 방법으로 경흉부초음파로도 측정가능하며, 이는 이전의 침습적인 방법들과 비교해 볼 때 크게 차이가 없어 향후 심근미세순환을 평가하는 유용한 방법이 될 것으로 생각된다.

본 연구의 목적은 제 2 형 당뇨병 환자에서 비침습적인 방법으로 경흉부초음파를 사용하여 측정한 CFR 이 당뇨병 환자에서 심혈관 합병증의 조기예측인자로 사용할 수 있는지를 알아보고자 하였고, 대사증후군 여부가 심근미세순환에 미치는 영향을 평가하고자 하였다.

관상동맥협착증으로 스텐트 삽입술을 시행한 환자들 중, 정상혈당을 보이는 환자군 (Group 1), 공복시혈당장애를 보이는 군 (Group2), 당뇨병 환자군 (Group 3) 과, 관상동맥협착증이 없는 당뇨병 환자군 (Group 4) 간의 CFR 을 비교해 볼 때, Group 3 (2.17 ± 0.76), Group 4 (2.30 ± 0.83) 는 Group 1 (2.68 ± 1.13) 과 비교하여 통계학적으로 의미있는 CFR 의 감소가 있었으며, 각 Group 들 간에는 공복시 혈당, 중성지방, HbA1c 가 유의한 차이가 있었다 ($p<0.05$). 이 중 CFR 과 유의한 상관관계를 나타내는 것은 공복시 혈당이었으며, 그외 혈중 지질농도, Free fatty acid, 체질량지수, 인슐린 등과는 상관관계를 나타내지 않았다. 관상동맥협착증이 없는 당뇨병 환자들 (Group 4) 을 대사증후군 유무에 따라 분석한 결과, 대사증후군이 있는 군이 대사증후군이 없는 군에 비해 CFR 이 통계학적으로 유의하게 감소되어 있는 것을 알 수 있었다 ($p=0.05$) (2.34 ± 0.75 vs 2.72 ± 0.51).

이상의 결과들을 종합해볼 때, 당뇨병 환자는 관상동맥 협착증 유무에 상관없이 CFR 이 감소되어 있었고, 이러한 관상동맥의 미세혈류의 감소로 인해 결국 이완기성 심부전이나 당뇨병성심근병증을 일으키게 되는데, 당뇨병환자에서 심장기능 평가의 한 방법으로 경흉부초음파를 이용한 CFR 의 측정이 관상동맥 미세혈류를 알 수 있는 좋은 지표로 생각되며, 당뇨병 환자들 중에서도 대사증후군의 다른 요인들을 가지고 있는 경우에 심근미세순환이 감소되어 있는 것을 알 수 있었다. 이러한 환자들에서 조기에 이러한 관상동맥 미

세혈류 감소를 발견하는 것이 향후 당뇨병으로 인한 심혈관 합병증을 예측하는 데 도움이 될 것이며, 대사증후군이 있는 경우 더욱 관심을 기울여야 할 것으로 생각된다. 향후 당뇨병 환자들에 있어서 심근미세순환에 대한 더 많은 연구들이 필요할 것으로 사료된다.

핵심되는 말 : 제 2 형 당뇨병, 경흉부초음파, CFR

제 2 형 당뇨병 환자에서 경흉부초음파검사를 이용한 심근미세순환 평가 및 대사증후군의 영향

<지도교수 **이 현 철**>

연세대학교 대학원 의학과

이 현 주

Ⅰ. 서 론

제 2 형 당뇨병 환자에서 임상적 또는 대사적 장애는 심혈관계 질환, 특히 관상동맥질환의 고위험 인자로 생각되며, 당뇨병 환자에서 모든 사망원인의 75% 를 차지한다 [1]. 따라서 당뇨병 환자에서 심혈관계 질환을 평가하는 것은 매우 중요하다고 할 수 있다. 최근 당뇨병 환자에서 내피세포 장애에 대한 보고들이 있는데, 이들에서 관상동맥혈관의 내피세포 의존적인 혈관확장 작용이 감소되어 있는 것을 관찰할 수 있고 이는 CFR (coronary flow velocity reserve) 로 평가할 수 있으며 [2], 이는 동맥경화증의 초기단계로 알려져 있다 [3]. 여기서 CFR 이라는 것은 관상동맥협착증이 없는 상태에서도 관상동맥의 미세순환을 평가할 수 있는 좋은 지표로 알려져 있는데 [4],

이는 baseline peak flow velocity 와 hyperemic peak flow velocity 의 비율로 표시된다. 이러한 CFR 의 측정은 예전에는 침습적인 방법으로 도플러 guide wire 나 경식도초음파를 많이 이용하여 측정하였으나, 최근에는 비침습적인 방법으로 경흉부초음파로도 측정이 가능하며, 이는 이전의 침습적인 방법들과 비교해 볼 때 크게 차이가 없어 향후 심근미세순환을 평가하는 유용한 방법이 될 것으로 생각된다.

본 연구의 목적은 제 2 형 당뇨병 환자에서 비침습적인 방법으로 경흉부초음파를 사용하여 측정한 CFR 이 당뇨병의 심혈관 합병증의 조기예측인자로 사용할 수 있는지를 알아보고자 하였고, 대사증후군 유뮤에 따른 심근미세순환 정도를 평가하고자 하였다.

Ⅱ. 대상 및 방법

1. 연구 대상

2002 년 5 월부터 2003 년 2 월까지 연세대학교 세브란스병원에서 경흉부초음파 검사를 시행한 환자들 중 관상동맥협착증으로 스텐트 삽입술을 시행한 환자들을 정상당부하를 나타내는 환자 96 명 (Group 1), 공복시혈당장애를 나타내는 환자 11 명 (Group 2), 제 2 형 당뇨병이 있는 환자 41 명 (Group 3) 으로 분류하였고, 관상동맥협착증이 없으면서 제 2 형 당뇨병만 가진 55 명 (Group 4) 을 추가하여 총 4 개의 군으로 나누어 관찰하였다. 제 4 군은 제 2 형 당뇨병으로 진단받고 치료중인 환자들 중 흉통의 증상이 없고 심전도 소견상 허혈성 심장질환을 의심할 만한 소견이 없으며 운동부하검사를 시행하여 관상동맥질환의 가능성을 배제한 환자들을 대상으로 하였다.

2. 연구방법

가. 당뇨병이 있는 환자

1) 모든 환자에서 체중, 키, 체질량지수, 허리-엉덩이 둘레비, 당뇨병의 이환기간, 고혈압 유무, 흡연력을 조사하고, 기본적인 혈액 검사로 공복시 혈당, HbA1c, 인슐린, C-peptide,

혈중 크레아티닌, 혈중 요산, 혈청 총 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도지단백-콜레스테롤, 저밀도지단백-콜레스테롤, hsCRP, 렙틴을 측정한다.

2) 모든 환자에서 당뇨병의 합병증 유무를 검사하기 위해, 안저촬영, 신경전도검사, 24 시간 소변검사, 자율신경병증검사, 복부초음파검사를 시행한다.

3) 모든 환자에서 경흉부초음파 검사를 시행하기 전에 혈관확장제나 스타틴 계열의 약제는 중단하도록 하고, 가능한 검사전날 저녁부터 금연하도록 하였다.

4) 경흉부초음파를 통한 CFR 의 측정은 환자를 좌측위 자세로 하고 좌중간 쇄골선과 네 번째 또는 다섯 번째 늑골간선이 만나는 지점에서 probe 를 대면 LAD (left anterior descending coronary artery) 의 혈류를 관찰할 수 있는데, 여기서 도플러를 이용하여 혈류속도를 측정하면 수축기와 이완기 시의 혈류로 이분화된 양상을 관찰할 수 있는데 이때, 이완기 시의 최대혈류속도를 측정한다. 이후 아데노신을 140ug/kg/min 으로 2 분간 정맥내로 주입한 후 도플러를 이용하여 혈류속도를 측정 및 이완기시의 최대혈류속도를 측정하고 이 두 값의 비로 CFR 을 계산한다.

5) 경흉부초음파를 시행하는 당일 맥박수와 혈압을 측정한다.

나. 당뇨병이 없는 환자

1) 모든 환자에서 체중, 키, 체질량지수, 허리-엉덩이 둘레비, 고혈압 유무, 흡연력을 조사하고, 기본적인 혈액 검사로 공복시 혈당, HbA1c, 혈중 크레아티닌, 혈중 요산, 혈청 총 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도지단백-콜레스테롤, 저밀도지단백-콜레스테롤을 측정한다.
2) 위의 3)-5)와 동일하게 시행한다.

다. 관상동맥 협착증이 없는 당뇨병 환자들은 대사증후군 (NCEP-ATPIII) 여부에 따라 임상양상 및 CFR 을 비교분석 하였다.

3. 통계 및 분석

모든 자료의 통계처리는 개인용 컴퓨터 통계프로그램 SPSS (window release 11.0) package 를 이용하였으며, 기술통계값은 평균 ± 표준편차, 또는 전체에 대한 백분율로 표현하였다. 각군간의 차이는 ANOVA 를 이용하여 분석하였으며, 성별, 고혈압 유무, 당뇨병성 망막병증 유무, 대사증후군 유무에 대한 분석은 t-test 를 이용하였으며, p-value 가 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 정의하였다.

Ⅲ. 결 과

1. 연구 대상 환자군의 임상적 특성

관상동맥협착증으로 스텐트 삽입술을 시행한 정상혈당을 보이는 환자군 96 명 (Group 1), 관상동맥 협착증으로 스텐트 삽입술을 시행한 공복시 혈당장애군 11 명 (Group 2), 관상동맥협착증으로 스텐트 삽입술을 시행한 당뇨병 환자군 41 명 (Group 3), 관상동맥 협착증이 없는 당뇨병 환자군 55 명 (Group 4) 간의 성별, 연령, 체중, 혈압, 총콜레스테롤, 고밀도지단백-콜레스테롤, 저밀도지단백-콜레스테롤 간에는 차이가 없었고, 이들 각 군간의 공복시 혈당, 중성지방, HbA1c 간에는 통계학적으로 유의한 차이가 있었다 ($p<0.05$) (**Table 1**).

Table 1. Clinical and biochemical characteristics

	CAOD (+)			CAOD (-)
	NGT	**IFG**	**DM**	**DM**
n	96	11	41	55
Age (yr)	58.2 ± 8.9	61.2 ± 9.3	61.3 ± 9.5	58.1 ±10.1
Weight (kg)	66.2 ± 8.7	67.4 ± 10.3	67.1 ± 9.4	64.4 ± 10.9
sBP (mmHg)	133.0 ± 15.9	135.0 ± 15.5	142.1 ± 14.3	130.6± 20.3
dBP(mmHg)	78.1 ± 6.4	79.3 ± 6.5	82.1 ± 7.0	78.3 ± 7.5
Fasting glucose (mg/dL) *	94.2 ± 10.3	149.3 ± 9.3	168.5 ± 49.5	151.7 ± 51.2
T-chol (mg/dL)	184.9 ± 3.5	185.1 ± 9.3	187.7 ± 6.3	183.6 ± 41.3
TG (mg/dL) *	132.8 ± 59.0	180.7 ± 56.2	141.6 ± 132.7	194.5 ± 191.0
HDL-C (mg/dL)	45.1 ± 4.5	42.3 ± 5.4	43.5 ± 7.8	41.8 ± 8.8
LDL-C (mg/dL)	110.5 ± 30.4	121.1 ± 27.5	116.1 ± 35.0	106.9 ± 31.3
HbA1c (%)	5.4 ± 1.4	6.5 ± 0.6	7.6 ± 1.5	8.9 ± 2.4

* $p < 0.05$

sBP : systolic blood pressure, dBP : diastolic blood pressure

TG : triglyceride, C : cholesterol

2. 혈당이 CFR에 미치는 영향

관상동맥협착증이 없는 당뇨병 환자 (Group 4, n=55) 의 임상적 특징은 Table 2 와 같다.

Table 2. Baseline characteristics in diabetics without myocardial ischemia

	Mean ± SD
Age (yr)	58.1 ± 10.1
Sex (M:F)	27:28
Height (cm)	161.8 ± 9.0
Weight (kg)	64.4 ± 10.9
BMI (kg/m2)	24.7 ± 3.4
Waist (cm)	88.1 ± 10.7
Hip (cm)	94.1 ± 8.1
WHR	0.93 ± 0.75
sBP (mmHg)	130.6± 20.3
dBP (mmHg)	78.3 ± 7.5
Heart rate (beat/min)	73.6 ± 11.9
DM duration (yr)	9.1 ± 6.6
Hypertension history	51%
Family history	39%
Fasting glucose (mg/dL)	151.7 ± 51.2
Postprandial glucose (mg/dL)	227.5 ± 63.7
HbA1c (%)	8.9 ± 2.4
AC insulin (μU/ml)	7.6 ± 5.1
Leptin (μg/L)	5.5 ± 3.9
T-cholesterol (mg/dL)	183.6 ± 41.3
Triglyceride (mg/dL)	194.5 ± 191.0
HDL-C (mg/dL)	41.8 ± 8.8
LDL-C (mg/dL)	106.9 ± 31.3
Free fatty acid (μEq/L)	590.0 ± 271.7
hsCRP (mg/L)	3.42 ± 6.8
Lp(a) (mg/dl)	24.2 ± 31.7
Fibrinogen (mg/dl)	426.0 ± 142.4
24hr urine albumin (mg/24hr)	369.6 ± 838.8
Baseline	21.5 ± 10.5
Hyperemia	48.5 ± 15.7
CFR	2.30 ± 0.83

각 군간의 CFR 을 비교해보면, 관상동맥협착증으로 스텐트 삽입술을 시행한 환자들 중 정상혈당을 보이는 환자군 (Group 1) 과 당뇨병을 가지는 환자군 (Group 3) 사이에는 통계학적으로 의미있는 차이를 보였다 (2.68 ± 1.13 vs 2.17 ± 0.76, $p<0.001$). 또한, 관상동맥협착증으로 스텐트 삽입술을 시행한 정상혈당을 보이는 환자군 (Group 1) 과 관상동맥협착증이 없는 당뇨병 환자군 (Group 4) 간에도 통계학적으로 의미있는 차이를 보였다 (2.68 ± 1.13 vs 2.30 ± 0.83, $p<0.05$). 관상동맥협착증으로 스텐트 삽입술을 시행한 공복시 혈당장애가 있는 환자군의 CFR 은 다른 군과 통계학적인 차이가 없었다 (2.61 ± 1.25) (**Figure 1**).

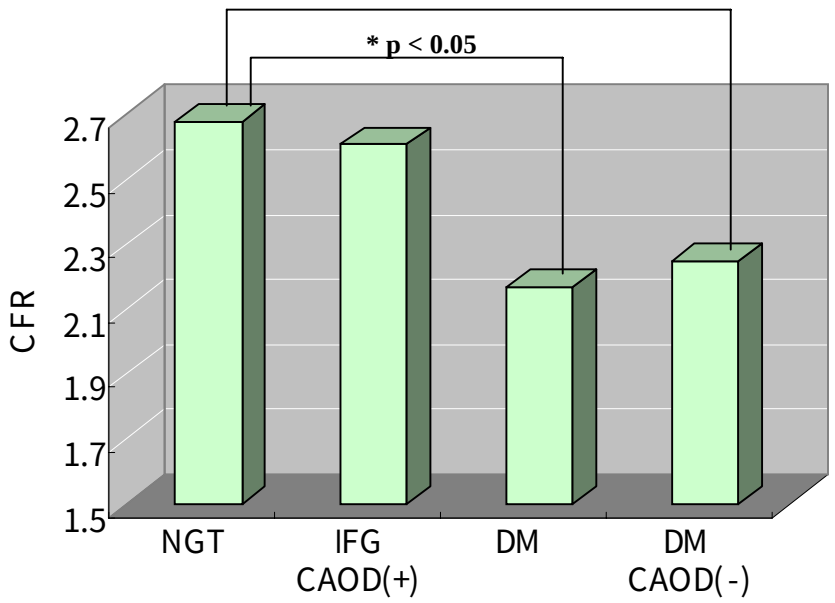

Figure 1. CFR values in 4 groups

3. CFR 과 연관된 인자들

총 184 명에 대하여 CFR 과 연관된 인자들을 분석하기 위하여 상관관계를 조사한 결과, CFR 은 공복시 혈당 (r= -0.242) 에만 통계학적으로 의미있는 역상관관계를 나타냄을 알 수 있었다 (p=0.001) (**Figure 2**). 그 외 콜레스테롤이나 FFA, 체질량지수, 인슐린 등과는 의미있는 상관관계를 나타내지 않았다.

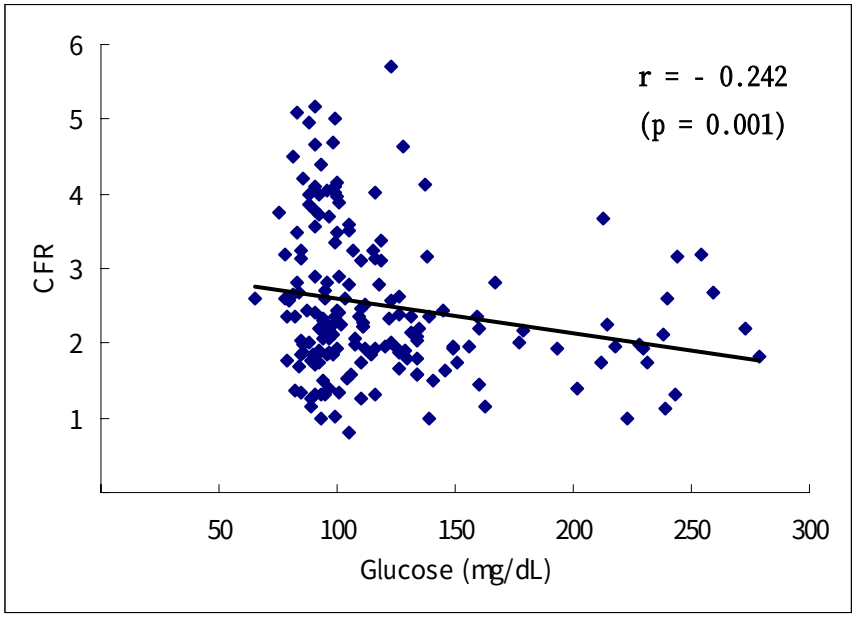

Figure 2. Correlation between CFR and glucose

4. 관상동맥 협착증이 없는 당뇨병 환자에서 CFR 에 영향을 미치는 인자

관상동맥 협착증이 없는 당뇨병 환자 (n=55) 명을 대상으로 CFR 에 영향을 주는 인자를 분석하기 위해 상관관계를 보았는데, 나이 (r=0.284), 키 (r=0.426), hyperemic CFR (r=0.387) 은 CFR 과 양의 상관관계를 나타내었고, baseline CFR (r= -0.581), Lp(a) (r== -0.320), 24 시간 뇨중 알부민 (r=-0.306) 은 CFR 과 음의 상관관계를 나타내었다 ($p<0.05$).

5. 관상동맥 협착증이 없는 당뇨병 환자군의 성별에 따른 임상양상 및 CFR 의 차이

남성과 여성의 CFR 을 비교해 보았을 때 통계학적으로 의미있는 차이는 없었으나, baseline CFR 이 남성보다 여성에서 의미있는 높은 경향을 보였다 ($p=0.009$). 그 외에도 식후 혈당 ($p=0.004$) 과 렙틴 ($p=0.042$) 이 여성에서 높게 나타났고, 전반적으로 허리둘레가 여성쪽에서 좀 더 대사증후군의 진단기준에 가까운 값을 나타냄을 알 수 있었다 (Table 3). 또한 여성에서 남성보다 고혈압의 과거력이 있는 환자가 많았다 ($p=0.003$).

Table 3. Clinical characteristics according to sex

	Male	Female	p-value
N	27	28	
Age (yr)	52.4 ± 11.3	58.7 ±8.4	NS
BMI (kg/m2)	25.3 ± 3.5	24.1 ± 3.2	NS
Waist (cm)	90.8 ± 10.8	85.5 ± 10.1	NS
Hip (cm)	96.4 ± 8.9	91.9 ± 6.6	NS
WHR	0.94 ± 0.06	0.93 ± 0.09	NS
SBP (mmHg)	130.0 ± 25.4	125.3 ± 14.2	NS
DBP (mmHg)	78.8 ± 7.6	77.8 ± 7.5	NS
Heart rate (beat/min)	71.4 ± 15.9	75.4 ± 6.1	NS
DM duration (yr)	8.9 ± 7.0	9.2 ± 6.4	NS
Hypertension history	29%	70%	NS
Fasting glucose (mg/dL)	156.0 ±48.8	147.4 ± 54.1	NS
Postprandial glucose (mg/dL)	192.7 ± 54.6	279 ± 34.3	NS
HbA1c (%)	9.1 ± 2.1	9.2 ± 2.4	NS
AC insulin (μU/ml)	6.9 ± 4.6	8.4 ± 5.6	NS
PC insulin (μU/ml)	27.9 ± 18.7	28.4 ± 17.0	NS
Leptin (μg/L)	4.4 ± 3.2	6.8 ± 4.5	0.042*
T-chol (mg/dL)	186.3 ± 45.1	181.1 ± 37.3	NS
Triglyceride (mg/dL)	240.2 ± 254.7	150.4 ± 79.7	NS
HDL-C (mg/dL)	41.2 ± 9.5	42.4 ± 8.1	NS
LDL-C (mg/dL)	107.2 ± 29.9	106.8 ± 32.9	NS
Free fatty acid (μEq/L)	635.0 ± 296.4	547.4 ± 245.9	NS
hsCRP (mg/L)	2.18 ± 2.18	4.61 ± 9.29	NS
Lp(a) (mg/dl)	18.9 ± 31.7	28.8 ± 31.6	NS
Fibrinogen (mg/dl)	395.8 ± 147.5	449.8 ± 139.0	NS
24hr urine albumin (mg/24hr)	413.8 ± 920.9	329.2 ± 773.9	NS
Baseline	17.7 ± 5.6	25.1 ± 12.8	0.009*
Hyperemia	44.9 ± 13.0	51.9± 17.3	NS
CFR	2.60 ± 0.63	2.40 ± 1.00	NS

* $p < 0.05$

6. 관상동맥협착증이 없는 당뇨병 환자군의 고혈압 유무에 따른 CFR 의 차이

관상동맥협착증이 없는 당뇨병 환자군에서 고혈압 유무에 따라 CFR 을 비교해 본 결과, 고혈압을 가지는 군에서 정상혈압을 나타내는 군에 비해 baseline CFR 은 높은 경향, hyperemic CFR 은 높은 경향, CFR 이 낮은 경향을 나타내었지만 통계학적으로 의미있는 차이는 없었다 (Table 4).

Table 4. Effect of hypertension on CFR in type 2 diabetes without coronary artery obstructive disease.

	정상혈압군	고혈압군	p-value
N	25	26	
Base	20.42 ± 9.79	22.07 ± 11.80	NS
Hyperemic	49.20 ± 13.90	46.49 ± 17.11	NS
CFR	2.58 ± 0.64	2.42 ± 0.95	NS

7. 관상동맥협착증이 없는 당뇨병 환자군의 당뇨병성망막증 유무에 따른 CFR 의 차이

관상동맥협착증이 없는 당뇨병 환자군에서 당뇨병성망막증 유무에 따라 CFR 을 비교해 본 결과, 당뇨병성망막증을 가지는 환자군에서

당뇨병성망막증이 없는 환자군에 비해 baseline CFR 은 높은 경향, hyperemic CFR 은 낮은 경향, CFR 이 낮은 경향을 나타내었지만 통계학적으로 의미있는 차이는 없었다 (Table 6).

Table 5. Effect of diabetic retinopathy on CFR in type 2 diabetes without coronary obstructive disease.

	당뇨병성망막증 (-)	당뇨병성망막증 (+)	p-value
N	19	16	
Base	22.09 ± 11.71	24.01 ± 13.11	NS
Hyperemic	49.26 ± 11.39	45.98 ± 18.48	NS
CFR	2.48 ± 0.70	2.27 ± 0.79	NS

8. 관상동맥협착증이 없는 당뇨병 환자군의 당뇨병성신증 유무에 따른 CFR 의 차이

관상동맥협착증이 없는 당뇨병 환자군에서 정상알부민뇨 (30 mg/24hr 이하), 미세알부민뇨 (30~300 mg/24hr), 거대알부민뇨 (300 mg/24hr 이상) 를 보이는 당뇨병성신증 유무에 따라 CFR 을 비교해 본 결과 당뇨병성신증이 있는 환자군에서 당뇨병성신증이 없는 환자군에 비해 baseline CFR 이 의미있게 증가되어 있는 것을 관찰할 수 있었고 ($p<0.05$), 특히 정상알부민뇨와 거대알부민뇨 사이에 통계학적 차이가 뚜렷하게 나타났으며, hyperemic CFR 은 차이

가 없었고, CFR 은 당뇨병성신증이 있는 환자군에서 낮은 경향, 특히 거대알부민뇨를 가지는 환자군에서 1.99 ± 0.76 로 매우 낮은 경향을 보이지만 통계학적으로 의미있는 차이를 나타내지는 않았다 (Table 6,7).

Table 6. Effect of diabetic nephropathy on CFR in type 2 diabetes without coronary obstructive disease.

	당뇨병성신증 (-)	당뇨병성신증 (+)	p-value
N	19	27	
Base	17.89 ± 4.56	23.25 ± 11.27	0.060*
Hyperemic	47.16 ± 17.30	47.69 ± 15.70	NS
CFR	2.62 ± 0.94	2.34 ± 0.70	NS

당뇨병성신증 (-) : 정상알부민뇨

당뇨병성신증 (+) : 미세알부민뇨 + 거대알부민뇨

Table 7. Effect of albuminuria on CFR in type 2 diabetes without coronary obstructive disease.

	정상알부민뇨	미세알부민뇨	거대알부민뇨
N	19	16	11
Base	17.89 ± 4.56[a]	19.17 ± 8.88	21.04 ± 9.42[a]
Hyperemic	47.16 ± 17.30	47.23 ± 15.91	47.47 ± 16.19
CFR	2.62 ± 0.94	2.56 ± 0.57	1.99 ± 0.76

a: < 0.05 (Turket HSD)

9. 관상동맥협착증이 없는 당뇨병 환자군의 대사증후군 여부에 따른 CFR 의 차이

55 명의 관상동맥협착증이 없는 당뇨병 환자에서 대사증후군 여부에 따라 그 임상적 차이를 분석한 결과, 대사증후군을 가지는 군은 대사증후군을 가지지 않는 군에 비해 유의하게 CFR 이 낮은 것을 알수 있었다 (2.72 ± 0.51 vs 2.34 ± 0.75) (p=0.049). 양 군에서의 나이, 당뇨병 이환기간, 공복시 혈당, 식후 혈당, 총콜레스테롤, 중성지방, 저밀도지단백-콜레스테롤, hsCRP, 24 시간 소변 알부민은 통계학적으로 의미있는 차이가 없었다. 성별, 체질량지수, 허리둘레, 공복시 인슐린, 렙틴, 고밀도지단백-콜레스테롤은 양 군에서 통계학적으로 의미있는 차이를 보였다 ($p < 0.05$).

Table 8. Clinical characteristics according to metabolic syndrome

	Metabolic syndrome (-)	Metabolic syndrome (+)	p-value
N	15	38	
Age (yr)	53.1 ± 10.3	57.2 ± 9.75	NS
Sex (M:F)	14:1	13:15	< 0.001*
Height (cm)	166.6 ± 6.1	159.9 ± 9.5	NS
Weight (kg)	63.0 ± 7.3	65.4 ± 12.0	NS
BMI (kg/m2)	22.5 ± 1.9	25.6 ± 3.3	0.004*
Waist (cm)	63.0 ± 7.3	65.4 ± 12.0	0.009*
Hip (cm)	90.6 ± 3.5	95.7 ± 8.8	0.007*
WHR	0.90 ± 0.06	0.94 ± 0.07	NS
sBP (mmHg)	120.0 ± 9.7	128.4 ± 13.4	0.024*
dBP (mmHg)	75.0 ± 7.0	79.8 ± 7.2	0.046*
Heart rate (beat/min)	67.2 ± 22.0	75.1 ± 5.56	NS
DM duration (yr)	9.9 ± 7.6	8.9 ± 6.4	NS
Hypertension history	17%	62%	0.005*
Family history	50%	38%	NS
Fasting glucose (mg/dL)	149.4 ± 48.6	152.3 ± 53.2	NS
Postprandial glucose (mg/dL)	220.3 ± 23.7	229.3 ± 71.1	NS
HbA1c (%)	8.9 ±2.5	9.2 ± 2.2	NS
AC insulin (μU/ml)	4.6 ± 4.0	8.6 ± 5.2	0.014*
PC insulin (μU/ml)	21.1 ± 13.5	29.3 ±17.4	NS
Leptin (μg/L)	3.28 ± 2.55	6.52 ± 4.22	0.011*
T-cholesterol (mg/dL)	185.3 ± 35.7	183.1 ± 44.7	NS
Triglyceride (mg/dL)	161.8 ± 118.7	207.3 ± 216.6	NS
HDL-C (mg/dL)	47.9 ± 8.8	39.0 ± 7.4	0.001*
LDL-C (mg/dL)	109.4 ± 32.7	106.0 ± 31.8	NS
Free fatty acid (μEq/L)	698.4 ± 308.1	538.1 ± 227.1	NS
hsCRP (mg/L)	5.23 ± 12.2	2.71 ± 3.02	NS
Lp(a) (mg/dl)	29.6 ± 40.7	21.1 ± 28.3	NS
Fibrinogen (mg/dl)	446.0 ± 195.2	419.3 ± 138.9	NS
24hr urine albumin (mg/24hr)	287.8 ± 542.0	421.2 ± 951.1	NS
Baseline	18.9 ± 5.6	22.1 ± 11.6	NS
Hyperemia	48.2 ± 10.9	46.9 ± 15.9	NS
CFR	2.72 ± 0.51	2.34 ± 0.75	0.049*

10. 대사증후군 여부에 따른 CFR의 차이에 영향을 미치는 인자

CFR 에 영향을 미치는 인자를 분석한 결과, 대사증후군이 있는 군은 나이 (r= -0.346), 키 (r= 0.461), 몸무게 (r= 0.334), 이완기 혈압 (r= -0.631), Lp(a) (r= -0.414), 24 시간 소변 알부민(r= -.372) 과 상관관계가 있었으며, 대사증후군이 없는 군은 CFR 이 공복시 인슐린 (r= -0.602), 공복시 C-peptide (r= -0.569) 와 상관관계가 있었다 ($p<0.05$).

Ⅳ. 고 찰

현재까지 대개의 문헌보고에 따르면, 심근 미세순환에 대한 연구는 관상동맥 조영술시 CFR 의 측정으로 진행되었는데, 본 연구에서는 경흉부초음파를 이용한 비침습적인 방법으로 심근 미세순환을 평가하고 이의 유용성을 밝히며, 당뇨병 환자에서 심근 미세순환에 미치는 인자들을 알아보았다는 면에서 의의가 있다고 하겠다.

CFR (Coronary flow velocity reserve) 은 관상동맥협착증이 없는 상태에서 심장의 미세혈관 기능을 알 수 있는 중요한 지표로 알려져 있다 [4-6]. 그 동안 많은 연구에 이용되어 왔던 Doppler catheter 나 Doppler guide wire 등은 CFR 을 측정하는데 유용한 방법이기는 하나 침습적이고 비용이 많이 들기 때문에 자주 측정하기가 어려운 단점이 있다. 최근 보다 덜 침습적인 방법으로 경식도초음파가 이용되기도 하는데, 이는 left main tract 이나 left anterior desencding branch 의 근위부에서만 측정이 가능하다는 제한점이 있다. 본 저자들이 사용한 경흉부초음파 역시 관상동맥혈류를 측정할 수 있으나 여전히 left anterior decending artery 의 원위부에 국한되어 사용되고 있다는 단점이 있다 [7]. 하지만, 이 방법은 비침습적이고 여러 번 반복하여 측정이 가능하다는 장점이 있으므로 심근 미세혈류를 추적관찰 하는데 유용할 것으로 생각된다.

당뇨병 환자에서 CFR 을 이용하여 심근혈관확장능이 감소한다는

보고는 1993 년 이후 활발히 연구되어 왔다 [8,9]. 1993 년 Nitenberg 등 [9] 은 내피세포 기능장애로 인해 관상동맥의 내피세포 의존적 혈관확장이 저하되고 이를 CFR 의 감소로 확인할 수 있었다고 보고하였다. 제 2 형 당뇨병 환자를 대상으로 침습적인 방법을 이용한 심근혈류 상태를 평가한 보고들에 따르면, 정상 대조군과 비교해 볼 때 관상동맥 조영술 상에서 정상소견을 보인 제 2 형 당뇨병 환자에서 CFR 로 측정된 심근혈류가 감소되어 있다고 하였다 [2,10,11]. 이들 연구에서는 CFR 의 감소를 미세혈관병증으로 설명하고 있으며, 사실상 많은 연구들에서 당뇨병 환자에서 소혈관의 remodeling 이 증명되었다 [12-15].

제 2 형 당뇨병 모델인 OLETF rats 을 이용한 연구에서 보면 [16], 15 주된 rat 에서 dipyridamole 을 이용하여 측정한 혈관확장능이 감소되어 있는 것을 관찰할 수 있었고, 이로써 CFR 은 당뇨병전단계에서도 이미 손상되어 있다는 것을 알 수 있었다. 이러한 당뇨병 발생과정동안 관찰되는 관상동맥혈관의 기능적 변화는 관상소동맥혈관의 구조적인 변화와 연관되었고, 관상동맥 저항는 혈관직경에 대한 혈관벽의 비율과 혈관주위 섬유화와 유의한 상관관계를 나타내었다. 따라서, 당뇨병의 발생과정에서 관상동맥소혈관의 remodeling 은 심근미세순환의 기능적 손상과 직접적인 상관관계를 가진다고 할 수 있겠다. 즉, OLEFT rat 에서는 당뇨전단계 및 인슐린 저항 단계에서 이미 관상동맥의 소혈관벽 비후와 혈관주위 섬유화가 관찰되는데, 15 주된 OLETF rats 에서 관찰된 심근내 소동맥의

혈관벽비후는 인슐린 감작제인 troglitazone 으로 전처치를 한 경우에 대사적 장애를 호전시키고 심근내 소동맥의 remodeling 의 발생을 예방할 수 있었다는 보고가 있다 [17]. 또한, Zaman 등 [18] 은 비만, 인슐린저항성, 고인슐린혈증 및 제 2 형 당뇨병을 발생시키는 leptin-deficient mice 에서 당뇨병의 초기단계에서 혈관주위 섬유화를 나타내는 것을 보고한 바 있어, 혈관주위 섬유화와 소동맥 평활근세포의 증식 등의 관상동맥의 소동맥 remodeling 은 당뇨병에 선행하는 혈청학적인 변화에 이차적으로 나타나는 현상이라고 할 수 있겠다.

최근, Fukui 등은 OLETF rat 에서 제 2 형 당뇨병의 초기단계에서 산화적 스트레스가 이미 증가되어 있음을 보고하였고 [19], in vitro 와 in vivo 상에서 당뇨병에서 산화적 스트레스의 증가로 인해 혈관내피세포 기능의 손상이 오는 것이 증명되었다 [20,21]. Dipyridamole 은 혈관평활근에서 간질내 adenosine 농도를 증가시켜 저항성이 증가되어 있는 관상동맥 혈관의 확장을 일으키며, 이러한 shear stress 는 혈관내피세포로부터 혈관확장인자를 유리시켜 혈관내피세포 기능이 보존되어 있는 혈관에서 혈관확장이 더욱 두드러지게 나타나게 되는데 [22], 이러한 혈관내피세포 기능이 손상되면 이러한 혈관확장이 감소되며, 결과적으로 이러한 현상이 OLETF rat 의 당뇨병 전단계에서 CFR 의 감소의 또 하나의 기전으로 생각되어지고 있다.

CFR 의 정상치는 현재까지 보고된 바에 의하면 2.3~4.8 로 그 범위가 넓다 [23-26]. 이러한 CFR 의 다양성 때문에 CFR 의 실제적인 정상

범위를 결정하기가 어렵고, 따라서 각 개인에 있어서 CFR 을 해석하기가 어렵다. 다시 말하면, 현재까지는 어느정도의 수치가 정상인지 비정상인지를 명백하게 잘라서 이야기할 수가 없는 실정이다. 다만, 관상동맥협착증이 있는 환자에서 스텐트 삽입을 하고 난 후 경과 관찰하는 중에 CFR 이 2 이하로 감소하는 경우는 재협착이 있다고 판정을 하는 경향이 있다 [27].

CFR 에 영향을 미치는 여러가지 기전에 대해 보고한 문헌에 따르면 [28,29] 1) 대사적 요구량이 많아지는 경우, 2) 비정상적인 혈관외 요소들의 증가로 인한 심근 압박효과, 3) 맥박수와 같이 관상동맥 혈류의 압력의 변화, 4) 관상동맥 미세혈관의 구조적 이상으로 나누어 생각해 볼 수 있다.

이러한 CFR 에 영향을 미치는 임상적으로 추측할 수 있는 인자들에 대한 보고들이 많은데, 그 중 Heinrich 등 [30] 이 발표한 바에 의하면, 관상동맥조영술 상에서 협착이 없는 환자 141 명에서 Intracoronary Doppler 를 사용하여 CFR 을 각각의 관상동맥혈관에서 측정하였는데, LAD 에서 3.0 ± 0.8, LCx 에서 2.8 ± 0.8, RCA 에서 3.2 ± 0.9 로 나타났으며 이러한 CFR 에 영향을 미치는 인자들은 나이, 수축기혈압, 맥박수, baseline average peak velocity (APV) 와 유의한 상관관계가 있는 것으로 나타났고, 다중회귀분석을 통해 CFR 를 예측할수 있는 인자로써 나이와 baseline APV 를 제시하였다. 따라서, 이들은 나이와 baseline APV 가 관상동맥혈관이 정상인 환자들에서 CFR 를 결정하는 중요한 인자이며, 이들만이 독

립적으로 CFR 에 영향을 미치는 것으로 결론을 지었다. 본 연구에서 보면 관상동맥 협착증이 있는 당뇨병 환자에서 CFR 은 나이, 키, Lp(a), 24 시간 뇨중 알부민, baseline CFR, hyperemic CFR 와 상관관계가 있는 것으로 나타났으며, 다른 보고들에서 나타난 혈압과는 상관관계를 보이지 않았다.

본 연구에서는 혈당의 차이가 CFR 에 영향을 미치는지를 관찰할 수 있었는데, 공복시 혈당이 CFR 과 역상관관계가 있는 것을 알 수 있었고, 이전의 문헌보고에 따르면 고혈당과 고지혈증이 내피세포 기능장애를 일으키게 되어 결국 동맥경화증의 위험인자가 될 뿐만 안라, 앞에서 설명한 여러가지 기전들에 의해 CFR 의 감소를 일으키는 것으로 보고하였다. 결국, 당뇨병 환자에서 혈당조절이 CFR 을 유지하는데 중요하게 작용하며 이는 여러 문헌 보고에서 확인할 수 있다.

혈당조절은 제 1 형 당뇨병 환자에서 microangiopathy, neuropathy or retinopathy 와 선상의 상관관계를 가진다 [31]. 또한, 제 2 형 당뇨병 환자에서 혈당조절은 관상동맥질환으로 인한 사망률과 선상의 상관관계를 가진다 [32]. 그러나 혈당조절과 혈류장애나 최대심근확장능과의 상관관계는 잘 알려져 있지 않지만, Aversano 등 [33] 이 보고한 바에 의하면, 고혈압이나 고지혈증이 없는 환자에서 제 2 형 당뇨병 환자에서 PET 을 이용하여 myocardial blood flow (MBF) 를 측정하여 관찰하였는데, baseline MBF 의 상승 없이 심근미세혈류보유능(MFR)이 감소되어 있는 것을 발견할 수 있었고, 혈당조절정도, 즉

공복시 혈당과 HbA1c 및 성별이 MFR 과 가장 연관되어 있음을 알 수 있었다 [34]. 또한 증상이 없는 제 2 형 당뇨병 환자에서 장기간의 혈당조절이 MFR 과 역상관관계를 나타내었다는 보고도 있다 [35]. 또한 만성적인 고혈당이 당뇨병 환자에서 내피세포 의존적- 또는 비의존적인 혈관확장기능의 손상에 주요한 작용을 한다고 보고된 바 있으며 [36], 본 연구에서도 CFR 은 혈당과 역상관관계를 나타냄을 관찰할 수 있었다. 이러한 측면에서 제 2 형 당뇨병 환자에서 혈당조절이 CFR 을 유지하는데 가장 중요하다고 생각되며, 이들 환자에서 철저한 혈당조절이 필요하겠다.

경구용 혈당강하제를 사용하는 경우 관상동맥저항의 증가와 reactive hyperemia 에 대한 반응이 감소가 보고 [33] 된 바 있어, 경구용 혈당강하제의 사용이 최대심근확장 정도에 영향을 미치는 것으로 생각된다. 그러나 식이요법을 사용하는 군과 약제를 사용하는 군 사이에 flow reserve 는 의미있는 차이를 나타내지는 않았다고 하였다.

MFR 은 여자보다는 남자에서 의미있게 낮은데, 폐경후 여성에서는 estrogen 의 protective 효과가 없지만 폐경전 여성에서는 estrogen 의 protective 효과 때문인 것으로 생각된다. Czernin 등 [37] 은 MFR 에 대한 나이의 영향을 보고한 바 있다. 본 연구의 결과에서 보면, CFR 의 성별에 따른 차이는 없으나 baseline CFR 은 남성보다 여성에서 좀더 높게 나타났으며, 이는 남성에서 여성보다 대체적으로 CFR 이 감소되어 있다는 보고들과는 상반되는 결과였다. 그러나, 본

연구의 결과에서 보면, 여성에서 연령이 높고 허리둘레가 상대적으로 좀더 대사증후군에 가까운 경향을 보이며, 식후 혈당과 렙틴의 농도가 높은 경향을 보이며 고혈압의 과거력이 있는 환자가 많았다. 따라서, 본 연구에서 나타난 성별에 따른 baseline CFR 의 차이는 이러한 여러가지 인자들의 복합적인 효과에 의한 것으로 생각해 볼 수 있겠다.

Mayer 등 [38], Nasher 등 [8], Yokoyama 등 [3,39] 은 혈관조영술상에서 정상적인 관상동맥을 보이는 당뇨병과 고지혈증에서 endothelial dysfunction 을 관찰하였고 이는 atherosclerosis 의 early process 로 알려지게 되었다. 기술적인 문제로 인해 obesity 나 insulin resistance 와 endothelial dysfunction 사이의 관계에 대한 연구는 거의 없는데 Isao 등 [40] 이 Doppler echocardiography 를 이용하여 CFR 을 측정함으로써 일부 보고된 바는 있다.

비만은 인슐린 저항성과 밀접한 연관관계가 있는데 이는 동맥경화증의 독립적인 위험인자로 생각되었다 [41]. Compensatory hyperinsulinemia, related to hyperlipidemia and hypertension 도 역시 당뇨병전단계에서 조차도 동맥경화증을 유발한다고 보고되었다 [42-44].

CFR<2.5 를 microvascular angina 라고 가정할 때 CFR 의 감소에도 불구하고 대사증후군을 가지는 환자에서 심근허혈을 나타내는 대사적 증거를 찾기는 어려웠다는 보고도 있다 [45].

당뇨병 환자에서 CFR 의 감소를 미세혈관병증으로 설명하기도 하는데, Takasho 등 [46] 이 보고한 바에 따르면 당뇨병 환자에서 CFR 의

감소는 당뇨병성망막증이 있는 경우에 더욱 감소되며 특히 진행된 당뇨병성망막증이 있는 경우에는 훨씬 더 감소된다고 하였다. 본 연구에서는 당뇨병성망막증이나 당뇨병성신증의 여부가 CFR 에는 영향이 없는 것을 알 수 있었다. 그러나, 거대알부민뇨를 보이는 환자군에서 정상알부민뇨를 보이는 환자군에 비해 baseline CFR 이 증가되어 있고, CFR 과 24 시간 소변 알부민 농도가 서로 역상관관계를 나타낸 것으로 보아 이러한 미세혈관합병증 정도와 CFR 도 서로 연관되어 있다고 생각해볼 수 있겠다.

이러한 관상동맥의 미세혈류의 감소로 결국 관상동맥혈관상에서 동맥경화증이 없는 상태에서도 심근허혈을 유발할 수 있다 [46]. 이는 결국 이완기 및 수축기능의 장애를 유발하여 혈관외저항을 증가시켜 결국 CFR 이 감소하게 되는 악순환이 지속된다. 따라서 조기에 이러한 미세혈류의 감소를 찾아내어서 이의 진행을 예방하거나 치료에 도움이 되는 약제를 찾는 것은 매우 중요하다고 하겠다.

TGF-beta1 은 심근의 혈관주위 콜라겐 합성에 주로 영향을 주는데, 당뇨병 환자에서 CFR 의 혈관주위 collagen 합성과 연관되어 혈관내피세포 기능장애가 주요한 원인으로 보고한 바 있다 [47]. 또한, pioglitazone 이 15 주된 OLETF rat 에서 5 주간 치료를 하였을 경우 심근 collagen 함량이 감소하는 것을 관찰하였고, 심근의 이완기 기능이 향상되는 것을 보고한 바 있다 [48]. 따라서, 향후 심근미세순환에 도움이 되는 약제에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

Ⅴ. 결 론

당뇨병 환자는 관상동맥 협착증 유무에 상관없이 CFR 이 감소되어 있어, 당뇨병은 관상동맥 질환에 무관하게 관상동맥 미세혈류를 감소시킨다고 생각할 수 있겠다. 이러한 관상동맥의 미세혈류의 감소로 인해 결국 이완기성 심부전이나 당뇨병성 심근병증을 일으키게 되는데, 당뇨병환자에서 심장기능 평가의 한 방법으로 경흉부초음파를 이용한 CFR 측정이 관상동맥 미세혈류를 알 수 있는 좋은 지표로 생각이 된다. 조기에 이러한 CFR 감소, 즉 관상동맥 미세혈류 감소를 발견하는 것이 향후 당뇨병으로 인한 심혈관 합병증을 예측하는 데 도움이 될 수 있을 것으로 사료되며, 앞으로 이에 대한 더 많은 연구들이 필요할 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Mooradian AD. Cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: current management guidelines. Arch Intern Med. 2003;163(1):33-40.
2. Nitenberg A, Valensi P, Sachs R, Dali M, Aptecar E, Attali JR. Impairment of coronary vascular reserve and Ach-induced coronary vasodilation in diabetic patients with angiographically normal coronary arteries and normal left ventricular systolic function. Diabetes 1993;42:1017-1025.
3. Yokoyama I, Ohtake T, Momomura S, Nishikawa J, Sasaki Y, Omata M. Reduced coronary flow reserve in hypercholesterolemic patients without overt coronary stenosis. Circulation 1996;94(12):3232-3238.
4. Akasaka T, Yoshikawa J, Yoshida K, Maeda K, Hozumi T, Nasu M et al. Flow capacity of internal mammary artery grafts: Early restriction and later improvement assessed by Doppler guide wire: Comparison with saphenous vein grafts. J Am Coll Cardiol 1995;25:640-647.
5. Doucette JW, Corl D, Payne GM. Variation of a Doppler guide wire for intravascular measurement of coronary artery flow velocity. Circulation 1992;85:1899-1911.

6. Taniguchi A, Nakai Y, Dio K. Insulin sensitivity, insulin secretion, and glucose effectiveness in obese subjects: A minimal model analysis. Metabolism 1995;44:1397-1400.
7. Hozumi T, Yoshida K, Ogata Y, Akasaka T, Asami Y, Takagi T et al. Noninvasive assessment of significant left anterior descending coronary artery stenosis by coronary flow velocity reserve with transthoracic color Doppler echocardiography. Circulation 1998;97:1557-1562.
8. Nitenberg A, Valcnsi P, Sachs R, Dalim M, Aptecar E, Attali JR. Impairment of coronary vascular reserve and Ach-induced coronary vasodilation in diabetic patients with angiographically normal coronary arteries and normal ventricular systolic function. Diabetes 1993;32:1017-1023.
9. Nasher PJ, Brown RE, Oskarsson H, Winnifold MD, Rossen JD. Maximal coronary flow reserve and metabolic coronary vasodilation in patients with diabetes mellitus. Circulation 1995;91:635-640.
10. Yokoyama I, Yonekura K, Ohtake T, Yang W, Shin WS, Yamada N et al. Coronary microangiopathy in type 2 diabetic patients: relation to glycemic control, sex, and microvascular angina rather than to coronary artery disease. J Nucl Med 2000;41:978-985.

11. Strauer BE, Motz W, Vogt M, Schwartzkopff B. Evidence for reduced coronary flow reserve in patients with insulin-dependent diabetes. A possible cause for diabetic heart disease in man. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1997;105:15-20.
12. Strauer BE, Motz W, Vogt M, Schwartzkopff B. Impaired coronary flow reserve in NIDDM: a possible role for diabetic cardiopathy in humans. Diabetes 1997;46:S119-S124.
13. Ledet T. Diabetic cardiopathy. Quantitative histological studies of the heart from young juvenile diabetes. Acta Pathol Microbiol Scand 1976;84:421-428.
14. Factor SM, Okun EM, Minase T. Capillary microaneurysm in the human diabetic heart. New Engl J Med 1980;302:384-388.
15. Tahiliani AG, McNeill JH. Diabetes-induced abnormalities in the myocardium. Life Sci 1986;959-974.
16. Yang Y, Koji O, Isao K, Li Y, Takahisa N, Teppei T et al. Correlation of functional and structural alteration of the coronary arterioles during development of type II diabetes mellitus in rats. Cardiovas Res 2002;56:303-311.
17. Tsuji S, Mizushige K, Noma T. Effects of troglitazone on the remodeling of intramyocardial small arteries in early stage type II diabetic rats (abstract). J Cardiol 2000;36:A104

18. Zaman AK, Fujii S, Sawa H, Goto D, Ishimori N, Watano K et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition attenuates hypofibrinolysis and reduces cardiac perivascular fibrosis in genetically obese diabetic mice. Circulation 2001;103(25):3123-3128.
19. Fukui T, Noma T, Mizushige K, Aki Y, Kimura S, Abe Y. Dietary troglitazone decreases oxidative stress in early stage type II diabetic rats. Life sci 2000;66:2043-2049.
20. Kashiwagi A, Asahina T, Nishio Y, Ikebuchi M, Tanaka Y, Kikkawa R et al. Glycation, oxidative stress, and scavenger activity: glucose metabolism and radical scavenger dysfunction in endothelial cells. Diabetes 1996;45:S84-S86.
21. De vriese AS, Verbeuren TJ, Van de voorde J, Lameire NH, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction in diabetes. Br J Pharmacol 2000;130:963-974.
22. Rubanyi GM, Romero JC, Vanhoutte PM. Flow-induced release of endothelium-derived relaxing factor. Am J Physiol 1986;250:H1145-1149.
23. Chauhan A, Millins PA, Petch MC, Schonfield PM. Is coronary flow velocity response really normal in syndrome X? Circulation 1994;89:1998-2004.

24. Ofili EO, Kern MJ, Labovitz AJ, St Vrain JA, Segal J, Aguirre FV et al. Analysis of coronary blood flow velocity dynamics in angiographically normal and stenosed arteries before and after enlargement by angioplasty. J Am Coll Cardiol 1993;21:308-316.
25. McGinn AL, White CW, Wilson RF. Interstudy variability of coronary flow reserve: influence of heart rate, arterial pressure and ventricular preload. Circulation 1990;81:1319-1330.
26. Kern MJ, Bach RG, Mechem CJ, Caracciolo EA, Aguirre FV, Miller LW et al. Variations in normal coronary vasodilatory reserve stratified by artery, gender, heart transplantation and coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1996;28:1154-1160.
27. Pizzuto F, Voci P, Mariano E, Puddu PE, Chiavari PA, Romeo F. Noninvasive coronary flow reserve assessed by transthoracic coronary Doppler ultrasound in patients with left anterior descending coronary artery stents. Am J Cardiol 2003;91(5):522-526
28. Strauer BE, Motz W, Vogt M, Schwartzkopff B. Impaired coronary flow reserve in NIDDM: a possible role for diabetic cardiopathy in humans. Diabetes 1997;46(Suppl 2):S119-24.

29. Strauer BE, Motz W, Vogt M, Schwartzkopff B. Evidence for reduced coronary flow reserve in patients with insulin-dependent diabetes: A possible cause for diabetic heart disease in man. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1997;105(1):15-20.
30. Heinrich W, Michael H, Junbo G, Christoph A, Sigrid K, Dietrich B et al. Corrected coronary flow velocity reserve: A new concept for assessing coronary perfusion. J Am Coll Cardiol 2000;35:1713-1720.
31. The Diabetes Control and Complication 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 Engl J Med 1993;329:977-986.
32. Laakso M. Glycemic control and the risk for coronary heart disease in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Ann Intern Med 1996;124:127-130.
33. Aversano T, Ouyang P, Silverman H. Blockade of the ATP-sensitive potassium channel is essential to maintain basal coronary tone in vivo. Am J Physiol. 1992;262:C1220-1227.
34. Kanatsuka H, Sekiguchi N, Sato K, Akai K, Wang Y, Komaru T et al. Microvascular site for reactive hyperemia in the

coronary circulation of the beating canine heart. Circ Res 1992;71:912-922.

35. Ikuo Y, Shin-ichi M, Tohru O, Katsunori Y, Junichi N, Yasuhito S, Masao O. Reduced myocardial flow reserve in non-insulin-dependent diabetes mellitus. J Am Coll cardiol 1997;30:1472-1477.

36. Di Carli MF, Janisse J, Grunberger G, Ager J. Role of chronic hyperglycemia in the pathogenesis of coronary microvascular dysfunction in diabetes. J Am Coll Cardiol 2003;41(8):1387-93.

37. Czernin J, Muller P, Chan S et al. Influence of age and hemodynamic on myocardial blood flow and flow reserve. Circulation 1993;88:62-69.

38. Mayer C, Schwaiger M. Myocardial blood flow and glucose metabolism in diabetes mellitus. Am J Cardiol. 1997;80:94A-101A.

39. Yokoyama I, Ohtake T, Momomura S, Yonekura K, Woo-Soo S, Nishikawa J et al. Hyperglycemia rather than insulin resistance is related to reduced coronary flow reserve in NIDDM. Diabetes 1998;47:119-124.

40. Isao K, Katsufumi M, Kenichi H, Shiro N, Teppei T, Hisashi M et al. Ultrasonographic assessment of coronary flow

reserve and abdominal fat in obesity. Ultrasound in med and Biol 2001;9:1199-1205.

41. Reaven GM, Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988;37:1595-1607.
42. Davidson MD. Clinical implications of insulin resistance syndromes. Am J Med 1995;99:420-426.
43. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hyperglyceridemia, and hypertension. Arch Intern Med 1989;149:1514-1520.
44. Wasada T, Arii H, Kuroki H, Saeki A, Katsumori K, Saito S, Omori Y. The relationship between insulin resistance and insulin secretion in Japanese subjects with borderline glucose intolerance. Diabetes Res Clin Pract 1995;30(1):53-57.
45. Hans EB, Helle SS, Jens PB, Torsten TN. Impact of impaired coronary flow reserve and insulin resistance on myocardial energy metabolism in patients with syndrome X. Am J Cardiol 1997;79:1615-1622.
46. Takashi A, Kiyoshi Y, Takeshi H, Tsutomu T, Shuichiro K, Takahiro K et al. Retinopathy identifies marked restriction of coronary flow reserve in patients with diabetes mellitus. J Am Coll Cardiol 1997;30(4):935-41.

47. Mizushige KK, Yao L, Noma T, Kiyomoto H, Yu Y, Hosomi, N et al. Alteration in left ventricular diastolic filling and accumulation of myocardial collagen at insulin-resistant prediabetic stage of a type 2 diabetic rat model. Circulation 2000;101:899-907.

48. Tsuji T, Mizushige K, Noma T, Murakami K, Ohmori K, Miyatake A et al. Pioglitazone improves left ventricular diastolic function and decreases collagen accumulation in prediabetic stage of a type 2 diabetic rat. J Cardiovascular Pharmacology 2001;38(6):868-874.

Abstract

Assessment of Cardiac blood flow by Transthoracic LAD (left anterior descending) Doppler Echocardiography and Effect of Metabolic Syndrome in type 2 Diabetes

Hyun Joo Lee

Department of Medicine

The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Hyun Chul Lee)

The clinical or metabolic abnormalities observed in patients with type 2 diabetes are associated with cardiovascular disease, especially coronary heart disease, which is responsible for 75% of all deaths in diabetic patients. Therefore, the evaluation of cardiovascular disease in diabetic patients is important. Endothelial dysfunction reduces the response of endothelial-dependent vasodilation of coronary arteries, and can be detected as a restriction of CFR (coronary flow reserve). Endothelial dysfunction has been

observed in angiographically normal coronary arteries with diabetes mellitus and is recognized as the early process of arteriosclerosis. Recently, CFR is determined by non-invasive transthoracic ultrasonography, and is not different comparing to formally invasive method.

Therefore, the objective of this study is to determin whether the evaluation of CFR is the early estimating factors of cardiovascular complication by non-invasive transthoracic ultrasonography in type 2 diabetic patients, and whether presence of metabolic syndrome affect coronary microcirculation.

Of patients that was performed insert stent in stenotic coronary artery, we divided to 3 groups as patients with normal glucose tolerance (Group 1), with impaired fasting glucose (Group 2) and with diabetes (Group 3), and added diabetic patients without coronary artery disease (Group 4). CFR was decreased in both Group 3 (2.17 ± 0.76) and Group 4 (2.30 ± 0.83) rather than Group 1 (2.68 ± 1.13). Fasting glucose, triglyceride, HbA1c are significant different in all groups ($p<0.05$). Fasting glucose is significant correlation with CFR, but lipid profile, free fatty acid, BMI, insulin was not significant correlation with CFR. Diabetic patients with

metabolic syndrome had decreased CFR compared with diabetic patients without metabolic syndrome (p=0.05) (2.34 ± 0.75 vs 2.72 ± 0.51).

In summary, diabetic patients had decreased CFR whether present with coronary artery disease or not. Thease microvascular abnormalities may lead to myocardial ischemia in the absence of epicardial coronary atherosclerosis in some circumstances, and thus contribute to adverse cardiovascular events in diabetic patients. The measurement of CFR by transthoracic ultrasonography is good index to evaluate of coronary microcirculation. Early detection of abnormality of microcirulation is contribute to predict the cardiovascular complication in diabetic paitents, and we think that more study are needed to support these results.

Key Words : type 2 diabetes, transthoracic ultrasonography, CFR