

죽상동맥경화증의 위험인자로서 경동맥 내중막 두께에 대한 공복혈당장애의 역할

연세대학교 의과대학 내과학교실, 국민건강보험공단 일산병원 내분비내과¹

김수경 · 김대중¹ · 김세화 · 김형진 · 이유미 · 김하동 · 안철우
차봉수 · 임승길 · 김경래 · 이현철 · 허갑범

The Role of Impaired Fasting Glucose on Carotid Artery Intima Media Thickness as
Risk Factor for Atherosclerosis

Soo Kyung Kim, M.D., Dae Jung Kim¹, M.D., Se Hwa Kim, M.D., Hyeung Jin Kim, M.D.,
Yu Mie Rhee, M.D., Ha Dong Kim, M.D., Chul Woo Ahn, M.D., Bong Soo Cha, M.D.,
Sung Kil Lim, M.D., Kyung Rae Kim, M.D., Hyun Chul Lee, M.D. and Kap Bum Huh, M.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea
Department of Endocrinology, National Health Insurance Corporation Ilsan Hospital, Goyang, Korea¹

■ABSTRACT■

Background: The Expert Committee of the American Diabetes Association (ADA) proposed a new category, but that was similar to the impaired glucose tolerance (IGT), that being the impaired fasting glucose (IFG). It was confirmed that the IGT is a fatal risk factor associated with cardiovascular disease. However, it is not known whether the IFG is a risk factor for atherosclerosis, as is IGT. In this study, we investigated the role of the IFG on the carotid artery intima-media thickness (IMT) as a risk factor for atherosclerosis.

Methods: The analyses were based on the data obtained from the medical checkups of 944 subjects. Subjects with a previous history of coronary heart disease or cerebral vascular disease, or who had been treated with antihypertensive or hypolipidemic agents, were excluded. For the analysis, the classifications of diabetes and IFG were based on the recent ADA recommendations. Diabetes was diagnosed on the basis of a fasting plasma glucose (FPG) ≥ 7.0 mmol/l, or current treatment with oral hypoglycemic agents or insulin. IFG was defined as a FPG ≥ 6.1 mmol/l but < 7.0 mmol/l, and a normal glucose tolerance (NGT) as a FPG < 6.1 mmol/l. The body mass index (BMI), waist-to-hip ratio (WHR), systolic and diastolic blood pressures (SBP and DBP), serum fasting glucose, insulin, total cholesterol, triglyceride and HDL-cholesterol

- 죽상동맥경화증의 위험인자로서 경동맥 내중막 두께에 대한 공복혈당장애의 역할 •

were measured in all participants. High-resolution B-mode ultrasonography was performed to determine the mean and maximal carotid IMT.

Results: 1) There were significant differences in the age, WHR and triglyceride between the NGT, IFG, and diabetic groups.

2) After adjustment for age, sex, smoking history (packs/year), BMI, WHR, SBP, DBP, serum triglyceride, and HDL-cholesterol, the mean carotid IMT was significantly increased in the diabetic group (0.77 ± 0.20 mm) compared to the NGT (0.66 ± 0.16 mm, $p < 0.001$) and IFG (0.68 ± 0.20 mm, $p < 0.05$) groups. The maximal carotid IMT was significantly increased in the diabetic group compared to the NGT group (0.84 ± 0.26 mm vs. 0.71 ± 0.20 mm, $p < 0.001$), but not the IFG group (0.74 ± 0.30 mm, $p = 0.07$). However, there were no significant association between the IFG and NGT groups in terms of the mean or maximal carotid IMT.

3) We divided all the participants, with no history of diagnosis or treatment for diabetes, into five classes according to their fasting glucose levels (Class I : ≤ 4.72 mmol/l, class II : > 4.72 mmol/l and ≤ 5.5 mmol/l, class III : > 5.5 mmol/L and < 6.1 mmol/L, class IV : ≥ 6.1 mmol/l and < 7.0 mmol/L, and class V : ≥ 7.0 mmol/l). After adjusting for age, sex, smoking history, BMI, WHR, SBP, DBP, triglyceride and HDL-cholesterol, the mean carotid IMT in class V was significantly increased compared to those in classes I, II and III (0.74 ± 0.15 mm vs. 0.65 ± 0.15 mm, 0.67 ± 0.16 mm and 0.68 ± 0.15 mm, $p < 0.05$, respectively). The maximal carotid IMT for class V was significantly increased compared to classes I and III (0.79 ± 0.17 mm vs. 0.69 ± 0.17 mm and 0.73 ± 0.17 mm, $p < 0.05$, respectively). However, there were no significant differences in both the mean and maximal carotid IMT in class IV compared to the IFG and the other classes.

4) In the five classes above, we assessed the insulin resistance using the HOMA method. The insulin resistance in class V (4.23 ± 2.38) was significantly increased compared to classes I and class II which were 1.84 ± 1.05 and 2.48 ± 1.60 ($p < 0.001$), respectively. In classes III and IV, the insulin resistances were 3.42 ± 2.60 and 3.31 ± 1.89 , respectively, which were higher than classes I ($p < 0.001$) and II ($p < 0.001$ and $p < 0.05$, respectively).

Conclusions: There were significant differences between the diabetic and NGT groups for the mean and maximal IMT. However, for the IFG group, there were no significant differences with respect to the mean and maximal IMT compared to the NGT or diabetic groups. Therefore, IFG may not be a risk factor for atherosclerosis, but as the FPG level was increased, the insulin resistance also increased. Therefore subjects with normal fasting blood glucose levels, which have risk factors for atherosclerosis, need to be thoroughly screened by oral glucose tolerance tests to exclude the possibility of IGT, a risk factor of cardiovascular disease.

Key Words: Impaired fasting glucose, Impaired glucose tolerance, Intima-media thickness

서 론

최근 당뇨병의 유병률이 급속히 증가하면서, 당뇨병의 미세혈관 합병증과 죽상경화증으로 대

표되는 대혈관 합병증은 당뇨병 환자의 생활의 질을 감소시키고, 사망률을 높이는 것으로 알려져 있다¹⁾. 이런 이유로 DCCT²⁾나 UKPDS³⁾같은 대규모 연구에서 밝혀진 것처럼, 이러한 당뇨병의 혈관성 합병증을 감소시키기 위해 혈당의 엄

• 임상당뇨병 •

격한 조절을 비롯한 여러 가지 방안이 강구되고 있다. 더욱이 최근에는 당뇨병을 조기에 진단하여 당뇨병성 합병증을 예방하고, 당뇨병으로 이행함을 억제하고자 1997년 미국 당뇨병학회(ADA)는 당뇨병의 공복 혈당의 기준을 7.0 mmol/L로 낮췄⁴⁾, 기존에 진단되지 못했던 환자들을 쉽게 진단하고자 하였고, 경구 당부하 검사보다 간편하고 경제적인 공복 혈당을 당뇨병의 조기 진단을 위한 선별검사에 이용할 것을 적극 권장하고 있다. 또한 정상 포도당 항상성과 당뇨병 사이의 중간 대사 단계로, 세계보건기구(WHO) 진단기준의 내당능장애에 해당하는 공복 혈당장애를 새로이 설정하여, 공복혈당이 6.1 mmol/L 이상, 7.0 mmol/L 미만인 경우로 정의하였다.

내당능장애(impaired glucose tolerance)나 공복 혈당장애(impaired fasting glucose)는 임신한 경우를 제외하고는 그 자체로 임상적인 문제는 없는 것으로 알려져 있지만, 인슐린저항성과 관련되어⁵⁾ 당뇨병으로의 진행이나 심혈관계 질환의 위험인자로 알려져 왔다^{6,7)}. 그러나 최근 내당능장애가 심혈관계 질환의 위험 인자로 입증된 반면⁸⁾, 이에 비해 공복혈당장애만으로는 심혈관계 질환의 위험이 증가하지 않는다고 밝혀지고 있다^{9,10)}. 또한 비당뇨인에서 공복 혈당이 관상동맥 질환과 밀접하게 연관되어 있고¹⁰⁾, 식후 및 공복 혈당이 당뇨병의 진단 기준이하에서도 대혈관 합병증의 연속적인 위험인자임이 밝혀져 있지만¹¹⁾, 심혈관계 질환이나 그로 인한 사망률이 급격히 증가하는 공복혈당의 정도는 알려져 있지 않다^{7,12)}.

B-mode 초음파로 측정된 경동맥 내중막두께

는 전신 및 관상동맥 죽상경화증의 좋은 지표로 알려져 있다^{13,14)}. 본 연구에서는 건강 검진에서 우연히 발견된 공복혈당장애 환자와 정상인 및 당뇨병 환자의 경동맥 내중막두께를 서로 비교하여, 공복혈당장애가 심혈관계 질환의 위험 인자가 될 수 있는지 살펴보았다.

대상 및 방법

2001년 4월부터 6월까지 한국 건강관리 협회에서 종합 건강 진단을 받은 1239명중 항고혈압제 및 지질개선제를 복용하는 환자와 과거력상 심혈관계 및 뇌혈관계 질환이 있었거나, 또는 이런 질환의 가족력이 있는 환자를 제외한 944명을 대상으로 하였다. 환자의 당뇨병에 대한 치료 병력과 공복 혈당을 기준으로 정상군, 공복혈당 장애군 및 당뇨병군으로 구분하였으며, 모든 환자에서 체질량 지수(BMI), 허리-엉덩이 둘레비(WHR), 흡연력, 평균 및 최대 경동맥 내중막 두께, 수축기 및 이완기 혈압, 공복혈당, 혈청 인슐린, 총콜레스테롤, 중성지방 및 HDL-콜레스테롤 농도 등을 측정하였다.

경동맥 내중막두께의 측정은 고해상도 B-mode 초음파기(Toshiba SSA-270A, Japan)의 7.5 MHz 선상 탐촉자(Axial resolution: 0.2 mm)를 이용하여 동일 검사자에 의해 측정하였다. 좌·우측 경동맥의 종단면을 따라 총경동맥이 내경동맥과 외경동맥으로 분리되는 분지점의 근위부에 위치한 총경동맥의 원벽에서 내중막두께가 최고인 지점을 최고치로 구하고, 이를 중심으로 근위 10 mm, 원위 10 mm 위치에서 내중막두께를 측정하

여 3군데의 산술 평균치를 구하였다. 경동맥 내중막두께는 원벽의 내막에 해당하는 첫 번째 반향적선과 중막과 외막의 경계를 나타내는 두 번째 반향적선 사이의 거리를 측정하였다. 또한 인슐린저항성은 HOMA법 (Homeostasis Model Assessment)에 의해 측정하였다.

자료의 통계 분석은 SPSS Win 10.0을 이용하여 시행하였고, 통계 수치는 평균±표준오차로 표시하였다. 연령, 체질량 지수, 허리-엉덩이 둘레, 평균 및 최대 경동맥두께, 수축기 및 이완기 혈압, 공복시 혈청 인슐린, 콜레스테롤, 중성지방 농도 등은 ANOVA를 이용하여 비교하였다. 또한 나이 및 체질량 지수, 혈압, 콜레스테롤 등으로 보정한 후 각 군에서 경동맥 내중막두께의 비교는 ANCOVA를 이용하였다.

결 과

1. 대상 환자들의 임상적 특성

공복 혈당과 당뇨병의 과거력을 기준으로 세 군으로 분류하였다. 공복혈당이 6.1 mmol/L 미만 이면서 당뇨병의 과거력이 없는 정상군이 803명 (남자 402명, 여자 401명), 공복혈당이 6.1 mmol/L 이상, 7.0 mmol/L 미만이면서 당뇨병의 과거력이 없는 공복혈당 장애군이 56명 (남자 41명, 여자 15명), 공복혈당이 7.0 mmol/L 이상이거나, 또는 당뇨병으로 이미 진단되어 경구용 혈당 강하제 또는 인슐린을 투여받는 당뇨병군이 85명 (남자 62명, 여자 23명)이었다. 각 군의 연령분포는 당뇨병군이 55.0±9.4세로 정상군 (50.3±10.7세, $p<0.001$)이나 공복혈당 장애군 (48.9±9.1

세, $p<0.05$)에 비해 유의하게 높았다.

체질량지수는 공복혈당 장애군에서 $24.9\pm 2.5 \text{ kg/m}^2$ 로 가장 높았으나, 정상군 ($24.5\pm 3.0 \text{ kg/m}^2$)이나 당뇨병군 ($24.5\pm 2.5 \text{ kg/m}^2$)과 유의한 차이는 없었다. 허리-엉덩이 둘레비는 당뇨병군에서 0.89 ± 0.05 로 정상군과 공복혈당 장애군 (0.86 ± 0.06 and 0.86 ± 0.13 , $p<0.001$, respectively)에 비해 유의하게 높았다.

수축기 혈압 및 이완기 혈압은 세 군간에 유의한 차이가 없었다.

혈청 중성지방 농도의 경우 당뇨병군 ($2.27\pm 1.72 \text{ mmol/L}$)에서 정상군 ($1.80\pm 1.55 \text{ mmol/L}$, $p<0.05$)에 비해 유의하게 증가되어 있었으며, 공복혈당 장애군 ($2.02\pm 0.92 \text{ mmol/L}$)과는 유의한 차이를 관찰할 수 없었다. 그 외 혈청 총콜레스테롤, HDL-콜레스테롤 및 LDL-콜레스테롤 농도는 각 군간에 유의한 차이가 없었다 (Table 1).

2. 정상군, 공복혈당 장애군, 및 당뇨병군에서의 경동맥 내중막두께의 비교

평균 경동맥 내중막두께는 당뇨병군이 $0.77\pm 0.20 \text{ mm}$ 로 정상군 ($0.66\pm 0.16 \text{ mm}$, $p<0.001$)과 공복혈당 장애군 ($0.68\pm 0.20 \text{ mm}$, $p<0.05$)에 비해 유의하게 높았고, 나이, 성별, 흡연력, 체질량지수, 허리-엉덩이 둘레비, 수축기 및 이완기 혈압, 혈청 중성지방 및 HDL-콜레스테롤 농도 등으로 보정한 후에도 유의한 차이를 관찰할 수 있었다 ($p<0.001$ and $p<0.05$, respectively). 공복혈당 장애군과 정상군 사이에서는 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table 1, Fig. 1).

최대 경동맥 내중막두께의 경우 당뇨병군에서 $0.84\pm 0.26 \text{ mm}$ 로 정상군 ($0.71\pm 0.20 \text{ mm}$, $p<0.001$)

Table 1. The Clinical and Biochemical Characteristics among NGT, IFG, and Diabetic Groups

	NGT	IFG	DM
Sex (M/F)	803 (402/401)	56 (41/15)	85 (62/23)
Age (years)	50.3±10.7	48.9±9.1	55.0±9.4**†
BMI (kg/m ²)	24.5±3.0	24.9±2.5	24.5±2.5
WHR	0.86±0.06	0.86±0.13	0.89±0.05**‡
Fasting plasma glucose (mmol/L)	5.07±0.43	6.34±0.29**	8.94±2.48**‡
IMTmean (mm)	0.66±0.16	0.68±0.20	0.77±0.20**†
IMTmax (mm)	0.71±0.20	0.74±0.30	0.84±0.26**†
SBP (mmHg)	127.3±17.3	130.7±16.0	130.6±19.0
DBP (mmHg)	79.3±11.9	81.5±11.5	78.7±11.5
Total cholesterol (mmol/L)	5.20±0.91	5.46±0.85	5.20±0.91
HDL-cholesterol (mmol/L)	1.23±0.32	1.16±0.29	1.19±0.26
LDL-cholesterol (mmol/L)	3.19±0.81	3.37±0.76	3.10±0.72
Triglyceride (mmol/L)	1.80±1.55	2.02±0.91	2.27±1.72*

* : p < 0.05 vs NGT, ** : p < 0.001 vs NGT

† : p < 0.05 vs IFG, ‡ : p < 0.001 vs IFG

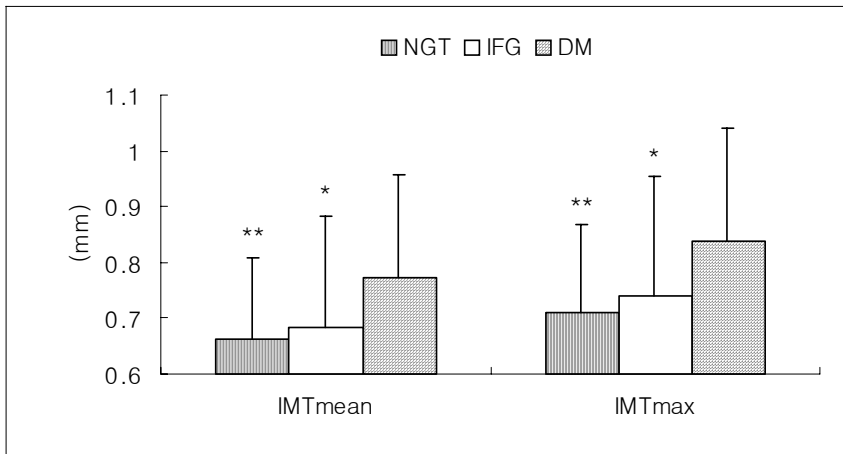


Fig. 1. Mean and maximal IMT among NGT, IFG, and diabetes group

(* : p < 0.05 vs. Diabetes group, ** : p < 0.001 vs. Diabetes group)

과 공복혈당 장애군 (0.74±0.30 mm, p<0.05)에 비해 유의하게 두꺼워져 있었다. 그러나 나이, 성별, 흡연력, 체질량지수, 허리-엉덩이 둘레비,

수축기 및 이완기 혈압, 혈청 중성지방 및 HDL-콜레스테롤 농도 등으로 보정한 후에는 정상군과 당뇨병군에서만 유의한 차이를 관찰할 수 있었다

Table 2. The Critical and Biochemical Characteristics among 5 Classes according to the Level of Fasting Glucose Level

	I	II	III	IV	V	p-value
Sex (M/F)	183(82/101)	497(248/249)	125(74/51)	56(41/15)	47(36/11)	
Age (years)	48.8±10.2	50.9±10.9	50.3±10.5	48.9±9.1	52.6±9.3	ns
BMI (kg/m ²)	23.7±3.0	24.6±3.0	25.2±3.1	24.9±2.5	24.5±2.5	<0.001
WHR	0.84±0.05	0.86±0.06	0.87±0.05	0.86±0.13	0.89±0.05	<0.001
Glucose (mmol/L)	4.52±0.20	5.11±0.22	5.73±0.15	6.34±0.29	9.11±2.38	<0.001
Insulin (pmol/L)	66.0±38.0	78.2±50.2	96.2±73.9	84.0±46.6	72.5±32.3	<0.001
HOMA-IR	1.84±1.05	2.48±1.60	3.42±2.60	3.31±1.89	4.23±2.38	<0.001
IMTmean (mm)	0.65±0.15	0.67±0.16	0.68±0.15	0.68±0.20	0.74±0.15	0.011
IMTmax (mm)	0.69±0.17	0.72±0.20	0.73±0.17	0.74±0.30	0.79±0.17	0.041
SBP (mmHg)	124.0±16.1	127.2±16.7	132.4±19.8	130.7±16.0	133.2±21.3	<0.001
DBP (mmHg)	76.7±12.0	78.2±11.5	81.3±12.5	81.5±11.5	80.2±12.9	0.003
Total-C (mmol/L)	5.11±0.84	5.21±0.89	5.23±1.07	5.46±0.85	5.31±0.87	ns
HDL-C (mmol/L)	1.27±0.37	1.22±0.30	1.24±0.35	1.016±0.30	1.22±0.25	ns
LDL-C (mmol/L)	3.11±0.76	3.22±0.82	3.19±0.81	3.37±0.76	3.08±0.73	ns
TG (mmol/L)	1.70±1.28	1.80±1.26	1.96±2.58	2.02±0.91	2.61±1.90	0.005

($p<0.001$). 공복혈당 장애군의 경우 정상군이나 당뇨병군과 유의한 차이가 없었다 (Table 1, Fig. 1).

3. 공복 혈당을 기준으로 5단계로 분류한 경우 경동맥 내중막두께의 변화

공복혈당의 정도와 경동맥 내중막두께의 차이를 알아보기 위해, 공복혈당을 기준으로 I군 4.72 mmol/L 이하, II군 4.72 mmol/L 초과 및 5.5 mmol/L 이하, III군 5.5 mmol/L 초과 및 6.1 mmol/L 미만, IV군 6.1 mmol/L 이상 및 7.0 mmol/L 미만, V군 7.0 mmol/L 이상으로 나눠 비교하였는데, 이때 당뇨병 환자 중 경구용 혈당 강하제나 인슐린 등 약물치료를 하는 환자들은 제외한 908명을 대상으로 하였다.

각 군에서의 임상적 특징을 살펴 본 결과 체질량지수, 허리-엉덩이 둘레비, 수축기 혈압 (이상 $p<0.001$), 이완기 혈압, 혈청 중성지방 농도 (이상 $p<0.05$) 등에서 유의한 차이를 관찰할 수 있었다 (Table 2).

평균 경동맥 내중막두께의 경우 V군에서 0.74 ± 0.15 mm로 가장 높았으며, I군과 II군 (0.65 ± 0.15 mm and 0.67 ± 0.16 mm, $p<0.05$, respectively)에 비해 유의하게 증가되어 있음을 관찰하였다. 공복 혈당 장애에 해당되는 IV군 (0.68 ± 0.20 mm)의 경우 다른 군과 차이를 볼 수 없었다 (Table 2, Fig. 2).

최대 경동맥 내중막두께도 V군에서 0.79 ± 0.17 mm로 I군 (0.69 ± 0.17 mm, $p<0.05$)에 비해 유의하게 증가하였으나, 다른 군과는 차이가 없

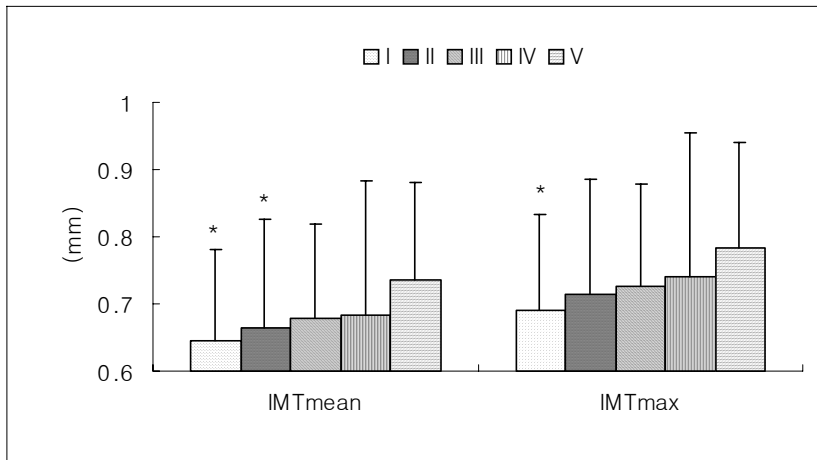


Fig. 2. Mean and maximal IMT among control among 5 classes divided by fasting glucose level before adjustment
 (Class I: ≤ 4.72 mmol/L, class II: >4.72 mmol/L and ≤ 5.5 mmol/L, class III : >5.5 mmol/L and <6.1 mmol/L, class IV: ≥ 6.1 mmol/L and <7.0 mmol/L, class V : ≥ 7.0 mmol/L)
 *: $p < 0.05$ vs. V class

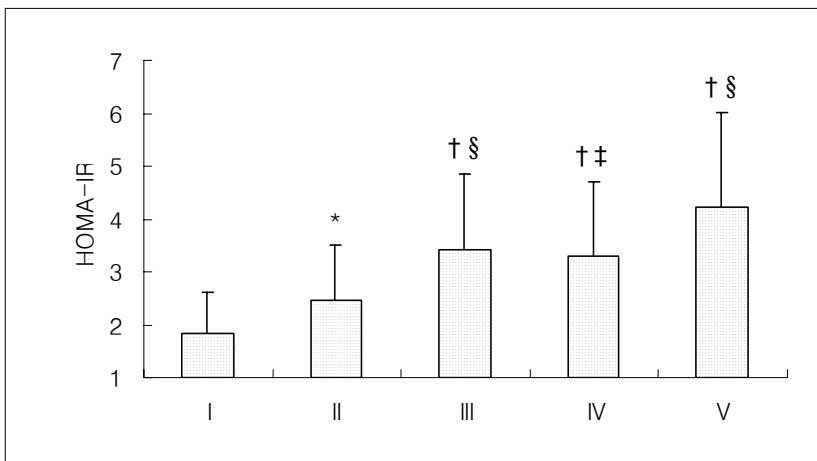


Fig. 3. HOMA-IR in 5 classes divided by fasting glucose level
 *: $p < 0.05$ vs. class I, † : $p < 0.001$ vs. class I ,
 ‡ : $p < 0.05$ vs. class II, § : $p < 0.001$ vs. class II

었다. IV군의 경우 0.74 ± 0.30 mm로 다른 군과 유의한 차이를 나타내지 않았다 (Table 2, Fig. 2).

평균 및 최대 경동맥 내중막두께를 나이, 체질

량지수, 허리-엉덩이 둘레비, 흡연력, 수축기 및 이완기 혈압, 혈청 중성지방 농도 등으로 보정한 후에는 평균 경동맥 내중막두께의 경우 V군과

I ~ III군 사이에 유의한 차이를 볼 수 있었으며 ($p < 0.05$), 최대 경동맥 내중막두께의 경우에는 보정 후에 V군과 I 및 III군 사이에 유의한 차이를 관찰할 수 있었다 ($p < 0.05$). IV군의 경우 보정 전·후 모두에서 다른 군과 유의한 차이를 관찰할 수 없었다.

4. 공복혈당을 기준으로 5단계로 분류한 경우 HOMA에 의한 인슐린저항성 평가

공복혈당의 정도에 따른 인슐린저항성을 평가하기 위해, 위의 다섯 군에서 HOMA법에 의해 인슐린저항성을 평가하였는데, V군에서 4.23 ± 2.38 로 I군 (1.84 ± 1.05 , $p < 0.001$)과 II군 (2.48 ± 1.60 , $p < 0.001$)에 비해 높았으며, III군 (3.42 ± 2.60)과 공복혈당 장애군에 해당되는 IV군 (3.31 ± 1.89)에서도 I군과 II군에 비해 유의하게 증가되어 있었다 (Table 2, Fig. 3).

고 찰

당뇨병 환자에서 대혈관 합병증인 죽상경화증은 가장 흔하고 중대한 만성 합병증의 하나로, 이에 의한 관상동맥질환, 뇌혈관 및 말초혈관 질환 등은 제2형 당뇨병뿐만 아니라, 제1형 당뇨병 환자에서도 주된 사망원인으로 되고 있다. 이런 현성 당뇨병 이외에 내당능장애를 포함한 포도당 대사이상 또한 심혈관계 질환으로 인한 사망률을 증가시키는 것은 잘 알려져 있다¹⁵. Folsom 등은 당대사 이상이 경동맥의 내중막두께를 증가시키는 것으로 보고하였으며¹⁶, IRAS 연구 (Insulin resistance atherosclerosis study)에서도 내

당능장애가 경동맥 두께를 증가시킨다고 보고하였다¹⁷.

1997년 미국 당뇨병학회가 1979년 미국 국립 당뇨병 데이터그룹¹⁸의 진단 기준을 제안한 이후 최근까지의 연구 성적을 검토한 결과 공복혈당 값과 2시간 혈당값의 한계치 사이에 차이가 있음을 발견하였다. 여러 대규모 연구^{19,20}에서 2시간 혈당값의 한계치 11.1 mmol/L 은 당뇨병성 미세혈관 합병증의 유병률이 급격하게 증가되는 것을 구별하여 주나, 공복혈당 값은 기존의 한계치 7.8 mmol/L 보다 낮은 값에서도 미세혈관 합병증의 유병률이 증가하는 것을 관찰할 수 있었고, 경구 당부하 후 2시간 혈당치 11.1 mmol/L 에 상응하는 공복혈당치는 7.0 mmol/L 라고 보고하였다. 따라서 공복혈당의 한계치를 낮출 필요성이 대두되어 미국 당뇨병학회에서는 새로운 진단기준을 제시하게 되었다. 이 기준에 의해 당뇨병 기준보다는 낮으나 정상보다는 높은 중간 단계인 내당능장애에 상응하는 공복혈당장애를 정의하게 되었는데, 임신이 아닌 상태에서 공복혈당장애와 내당능장애는 임상단계는 아니지만, 향후 당뇨병 발생과 심혈관계 질환의 위험인자로 인정되었다.

그러나 최근 Tominaga 등¹⁰은 내당능장애와 공복혈당장애를 가진 환자를 7년 동안 추적 관찰하여 생존율을 비교하였는데, 내당능 장애군이 정상인에 비해 심혈관계 질환으로 인한 사망률의 odds ratio가 3.5배 증가하였으나, 공복혈당 장애군의 경우에는 정상인과 유의한 차이가 없음을 보고하였다. Balkau 등¹¹도 공복혈당이 7.0 mmol/L 인 군이 6.0 mmol/L 인 군에 비해 심혈관계 질환에 의한 사망 위험도가 24% 높았으나, 이완

•임상당뇨병•

기 혈압, 혈청 콜레스테롤 농도, 허리 둘레, 흡연 등의 위험인자로 보정한 결과 유의한 차이를 관찰할 수 없었던 반면에, 2시간 혈당이 11.1 mmol/L인 군은 7.7 mmol/L인 군에 비해 위험도가 58% 높았으며, 위험 인자들로 보정한 후에도 31% 높았다고 보고하였다. 또한 공복혈당장애와 내당능장애를 관상동맥 및 전신 죽상경화증의 지표인 경동맥 내중막두께와 비교한 Hanefeld 등⁹⁾의 연구를 보면, 공복혈당장애만으로는 내중막두께를 증가시키지 않으며, 내당능장애를 동반한 공복혈당장애의 경우에만 경동맥의 죽상경화변화를 초래한다고 하였다.

본 연구에서도 평균 경동맥 내중막두께는 나이, 흡연력, 성별, 체질량 지수, 허리-엉덩이 둘레비, 혈압, 혈청 중성지방, HDL-콜레스테롤 농도 등으로 보정한 후에도 당뇨병군에서 0.77 ± 0.20 mm로 정상군 (0.66 ± 0.16 mm, $p < 0.001$)과 공복혈당 장애군 (0.68 ± 0.20 mm, $p < 0.05$)에 비해 유의하게 증가되어 있음을 관찰할 수 있었다. 그러나 공복혈당 장애군과 정상군과는 유의한 차이를 보이지 않았다. 최대 경동맥 내중막두께의 경우도 당뇨병군 (0.84 ± 0.26 mm)에서 정상군 (0.71 ± 0.20 mm, $p < 0.001$)에 비해 유의하게 증가되어 있었으나, 공복혈당 장애군 (0.74 ± 0.30 mm)은 다른 군과는 유의한 차이를 볼 수 없어, 위의 연구성적들과 같이 공복혈당장애가 심혈관계질환의 위험 인자가 아님을 시사한다고 볼 수 있다.

공복혈당이나 2시간 혈당의 증가가 부분적으로 심혈관계 질환의 위험인자를 악화시켜 전체 사망률 및 심혈관계질환으로 인한 사망률을 증가시킨다는 것은 이미 입증되었고²¹⁾, British Regional Heart Study²²⁾에서의 보고를 보면 당뇨

병이 없는 남자에서 식사와 관계없이 하루 중 무작위로 채혈한 혈당 농도가 5.6 mmol/L 이상인 경우 관상동맥 질환이 증가한다고 보고하였다. 그러나 심혈관계 질환으로 인한 사망이나 사망의 위험이 급격하게 증가하는 명확한 공복혈당치나 2시간 혈당치의 정도는 밝혀진 바 없다. 이런 이유로 본 연구에서는 당뇨병으로 치료받거나 진단받은 적이 없는 사람들을 대상으로 공복혈당 정도에 따라 5군으로 분류하여, 경동맥 내중막두께를 비교하였다. 그 결과 혈당이 증가함에 따라 내중막두께도 증가하는 것을 관찰할 수 있었으나, 평균 및 최대 경동맥 내중막두께 모두에서 당뇨병에 해당되는 V군 (≥ 7.0 mmol/L)에서만 I군 (≤ 4.72 mmol/L)과 II군 (> 4.72 mmol/L and ≤ 5.5 mmol/L) 또는 III군 (> 5.5 mmol/L and < 6.1 mmol/L)과 통계적으로 유의한 차이를 관찰할 수 있었고, 공복혈당장애에 해당되는 IV군에서는 다른 군과 유의한 차이를 발견할 수 없었다.

또한 미국 당뇨병학회에서 정의한 공복혈당장애의 기준이 내당능장애를 가진 사람들을 선별할 수 없다고 이미 밝혀져 있다^{23,24)}. 이들에 의하면 내당능장애를 가지고 있는 사람들의 평균 공복혈당은 5.4 mmol/L라고 하며, Tominaga 등¹⁰⁾에 의하면 내당능 장애군의 공복혈당이 4.4~7.2 mmol/L 사이에 넓게 분포하고 있어 공복혈당 장애군과 일치하지 않는다고 보고하고 있어, 공복혈당장애가 내당능장애를 대신할 수 없음을 보여주고 있다.

내당능장애가 당뇨병으로 진행되거나 심혈관계질환의 발생에 중요한 선행인자로 작용하는 반면에, 공복혈당장애의 유일한 위험은 현성 당뇨병으로 진행하게 하는 것이다¹⁰⁾. 미국 당뇨병

학회에서 제시한 공복혈당장애는 경구 당부하 검사 없이 당뇨병으로 진행할 수 있는 위험 인자를 일찍 발견하는데 의의가 있으며 오히려 내당능장애에 비해 당뇨병의 발생을 좀 더 잘 예측할 수 있지만²⁵⁾, 심혈관계질환의 위험 인자로서 경미한 대사 이상을 진단하기 위한 기준으로 경구 당부하검사를 하지 않고 공복혈당만으로 진단하는 것은 불충분하다¹⁰⁾.

또한 공복혈당치를 기준으로 5군으로 분류하였을 때, 공복혈당치가 증가할수록 인슐린저항성이 증가하였으며, 공복혈당 장애에 해당되는 IV군뿐만 아니라 정상 혈당치를 가진 III군에서도 I 군과 II군에 비해 인슐린저항성이 증가되어 있는 것을 볼 때, 정상 혈당치를 가진 경우에도 죽상동맥경화증의 다른 위험인자를 고려하여, 경구당부하검사 등을 통해 고위험군을 선별해야 할 것으로 생각된다. 허 등은 혈관조영술로 확인된 관상동맥 질환이 있는 환자에서 식이 조절(저지방 및 칼로리 제한)만으로도 관상동맥 병변이 감소되며, 또한 인슐린저항성과 다른 죽상경화증의 위험요소들이 개선되는 것으로 보고한 바 있어²⁶⁾, 이런 고위험군의 선별은 중요하다고 할 수 있다.

결론적으로 본 연구에서는 공복혈당장애가 정상인에 비해 경동맥 내중막두께를 증가시키지는 않는 것으로 보아, 심혈관계질환의 위험인자가 아님을 알 수 있었다. 또한 본 연구와 여러 연구들을 토대로, 공복혈당장애가 내당능장애를 대신할 수는 없고, 공복혈당치만으로 심혈관계 위험인자를 미리 예측할 수는 없으리라 생각되지만, 공복혈당 증가가 인슐린저항성과 유의한 관계가 있는 경우가 많으므로 경구당부하검사없이

공복혈당만으로 당대사 장애를 진단할 때 주의가 필요하리라 생각된다.

요 약

연구배경: 1997년 미국 당뇨병학회(ADA)에서는 공복혈당을 기준으로 내당능장애(IGT)에 상응하는 새로운 범주인 공복혈당 장애(IFG)를 제안하였다. 내당능장애(IGT)에서 향후 당뇨병이나 심혈관계 질환의 발생 위험이 높은 것은 잘 알려져 있다. 그러나 공복혈당장애의 경우 동맥경화증으로 대표되는 심혈관계 질환에 대한 위험도에 대해 많은 논란이 있어, 국내 환자에서의 공복혈당 장애와 관상동맥 및 전신 죽상 동맥경화증의 지표인 경동맥 내중막 두께와의 관계를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법: 2001년 4월부터 6월까지 건강검진 센터에서 검진을 받은 1239명중 항고혈압제 및 지질개선제를 복용하거나 과거력상 심혈관계 및 뇌혈관계 질환이 있는 환자를 제외한 944명(남자 505명, 여자 439명)을 대상으로 당뇨병에 대한 치료 병력과 공복혈당을 기준으로 정상(공복혈당 < 6.1 mmol/L), 공복혈당장애(6.1 mmol/L ≤ 공복혈당 < 7.0 mmol/L) 및 당뇨병(공복혈당 ≥ 7.0 mmol/L 또는 당뇨병으로 치료받는 경우)으로 구분하였으며, 모든 환자에서 체질량지수, 허리-엉덩이 둘레비, 평균 및 최대 경동맥 내중막두께, 혈압, 혈청 인슐린, 총콜레스테롤, 중성 지방, HDL-콜레스테롤, 및 LDL-콜레스테롤 농도 등을 측정하였다.

결과: 1) 세 군간의 임상 및 생화학적 특징을

•임상당뇨병•

살펴보면, 당뇨병군에서 나이 ($p<0.001$), 허리-엉덩이 둘레비 ($p<0.001$), 및 혈청 중성지방 농도 ($p<0.05$)가 다른 군에 비해 높았다.

2) 경동맥 내중막두께에 영향을 미칠 수 있는 임상적 특성을 보정한 후, 평균 경동맥 내중막 두께의 경우 당뇨병군이 0.77 ± 0.20 mm로 정상군 (0.66 ± 0.16 mm, $p<0.001$)과 공복혈당 장애군 (0.68 ± 0.20 mm, $p<0.05$)에 비해 유의하게 높았다. 최대 경동맥 내중막두께의 경우 당뇨병군이 0.84 ± 0.26 mm로 정상군 (0.71 ± 0.20 mm, $p<0.001$)에 비해 유의하게 증가되어 있었으나, 공복혈당 장애군 (0.74 ± 0.30 mm)과는 유의한 차이가 없었다. 평균 및 최대 경동맥 내중막두께는 공복혈당 장애군과 정상군간에 유의한 차이를 발견할 수 없었다

3) 공복혈당치의 정도와 경동맥 내중막두께의 상관성을 알아보기 위해, 당뇨병의 기왕력이 없는 908명을 대상으로 공복혈당을 기준으로 1군 4.72 mmol/L 이하, Ⅱ군 4.72 mmol/L 초과 및 5.5 mmol/L 이하, Ⅲ군 5.5 mmol/L 초과 및 6.1 mmol/L 미만, Ⅳ군 6.1 mmol/L 이상 및 7.0 mmol/L 미만, V군 7.0 mmol/L 이상으로 나뉘 비교한 결과, 평균 경동맥 내중막두께의 경우 V군에서 0.74 ± 0.15 mm로 가장 높았으며, I군, Ⅱ군과 Ⅲ군에 비해 유의하게 증가되어 있었고 (0.65 ± 0.15 mm, 0.67 ± 0.16 , and 0.68 ± 0.15 , $p<0.05$, respectively), 최대 경동맥 내중막두께의 경우 V군에서 0.79 ± 0.15 mm로 I군 (0.69 ± 0.17 mm)과 Ⅲ군(0.73 ± 0.17 mm)에 비해 유의하게 증가되어 있었다 ($p<0.05$). 그러나 공복혈당장애에 해당되는 Ⅳ군의 경우 다른 어떤 군과도 유의한 차이를 볼 수 없었다.

4) 위의 다섯 군에서 HOMA법에 의해 인슐린

저항성을 평가하였는데, V군에서 4.23 ± 2.38 으로 I군 (1.84 ± 1.05 , $p<0.001$)과 Ⅱ군 (2.48 ± 1.60 , $p<0.001$)에 비해 높았으며, Ⅲ군 (3.42 ± 2.60 과 공복혈당 장애군에 해당되는 Ⅳ군 (3.31 ± 1.89)에서도 I군과 Ⅱ군에 비해 유의하게 증가되어 있었다.

결론: 당뇨병군에서는 정상군에 비해 평균 및 최대 경동맥 내중막두께가 증가되어 있었으나, 공복혈당 장애군에서는 뚜렷한 차이를 관찰할 수 없었다. 또한 공복혈당치에 따라 5개 군으로 분류한 바, 당뇨병에 해당되는 V군에서 경동맥 내중막두께가 가장 증가함을 알 수 있었고, 공복혈당장애에 해당되는 Ⅳ군에서는 다른 군과 유의한 차이가 없었다.

이상의 결과로 공복혈당 장애는 죽상 동맥경화증의 위험인자가 아님을 시사한다. 그러나 정상 공복혈당군에서도 혈당이 증가함에 따라 인슐린저항성이 증가하는 것으로 보아, 당뇨병 기준치이하의 혈당에서도 다른 죽상동맥경화증의 위험인자를 고려하여, 경구당부하검사 등을 통해 고위험군을 선별하여 적절한 관리를 할 필요가 있을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. 김정순: 우리나라의 사망원인의 변천과 현황. 대한의학협회지 36:271-284, 1993
2. DCCT Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 329:977-986, 1993

3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352: 837-853, 1998
4. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 20:1183-1197, 1997
5. Reaven GM: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37:1595-1607, 1988
6. Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, Jarrett RJ, Keen H: Coronary-heart disease risk and impaired glucose tolerance, the Whitehall study. *Lancet* 1: 1373-1376, 1980
7. Charles MA, Fontbonne A, Thibault N, Warnet JM, Rosselin GE, Eschwege E: Risk factors for NIDDM in white population, Paris Prospective Study. *Diabetes* 40:796-799, 1991
8. Rodriguez BL, Curb JD, Burchfiel CM, Huang B, Sharp DS, Lu GY, Fujimoto W, Yano K: Impaired glucose tolerance, diabetes, and cardiovascular disease risk factor profiles in the elderly. *Diabetes Care* 19:587-590, 1996
9. Hanefeld M, Temelkova-Kurktschiev T, Schaper F, Henkel E, Siegert G, Koehler C: Impaired fasting glucose is not a risk factor for atherosclerosis. *Diabetic Medicine* 16:212-218, 1999
10. Tominaga M, Igarashi K, Eguchi H, Kato T, Nanaka H, Sekikawa A: Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 22:920-924, 1999
11. Balkau B, Ducimetiere P, Bertrais S, Eschwege E: Is there a glycemic threshold for mortality risk? *Diabetes Care* 22:696-699, 1999
12. Shaw JE, Dowse GK, Zimmet PZ, Chitson P, Hodge AM, Tuomilehto J, De Courten M, Alberti KGMM: Impaired fasting glucose: How low should it go? *Diabetes Care* 23:34-39, 2000
13. Geroulakos G, O'Gorman DJ, Kalodiki E, Sheridan DJ, Nicolaides AN: The carotid intima-media thickness as a marker of the presence of severe symptomatic coronary artery disease. *Eur Heart J* 15:781-785, 1994
14. Persson J, Stavenow L, Wikstrand J, Israelsson B, Formgren J, Berglund G: Noninvasive quantification of atherosclerotic lesions. Reproducibility of ultrasonographic measurement of arterial wall thickness and plaque size. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 12:261-266, 1992
15. Pyorala K, Salvolainen E, Lethovirta E, Punsar S, Siltanen P: Glucose tolerance and coronary heart disease: the Helsinki Policemen study. *J Chronic Dis* 32:729-745, 1979
16. Folsom AR, Eckfeldt JH, Weitzman S, Ma J, Chambless LE, Barnes RW, Cram KB, Hutchinson RG: Relation of carotid artery wall thickness to diabetes mellitus, fasting glucose and insulin, body size, and physical activity. *Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. Stroke* 25:66-73, 1994
17. Wagenknecht LE, D'Agostino RB, Haffner SM, Savage PJ, Rewers M: Impaired glucose

• 임상당뇨병 •

- tolerance, type 2 diabetes, and carotid wall thickness: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 21:1812-1818, 1998
18. National Diabetes Data Group: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 28: 1039-1057, 1979
19. McCance DR, Hanson RL, Charles MA, Jacobsson LT, Pettitt DJ, Bennett PH, Knowler WC: Comparison of tests for glycated haemoglobin and fasting and two hour plasma glucose concentrations as diagnostic methods for diabetes. *Br Med J* 308:1323-1328, 1994
20. Engelgau MM, Thompson TJ, Herman WH, Boyle JP, Aubert RE, Kenny SJ, Badran A, Sous ES, Ali MA: Comparison of fasting and 2-hour glucose and HbA_{1c} levels for diagnosing diabetes. Diagnostic criteria and performance revisited. *Diabetes Care* 20:785-791, 1997
21. Balkau B, Eschwege E, Tichet J, Marre M: Proposed criteria for the diagnosis of diabetes: Evidence from a French epidemiological study (D.E.S.I.R). *Diabetes Metab* 23:428-434. 1997
22. Wannamethee G, Shaper AG: The association between heart rate and blood pressure, blood lipids and other cardiovascular risk factors. *J Cardiovasc Risk* 1:223-230, 1994
23. Harris MI, Eastman RC, Cowie CC, Flegal KM, Eberhardt MS: Comparison of diabetes diagnostic categories in the U.S. population according to 1997 American Diabetes Association and 1980-1985 World Health Organization diagnostic criteria. *Diabetes Care* 20:1859-1862, 1997
24. De Veegt F, Dekker JM, Stehouwer CDA, Nijpels G, Bouter LM, Heine RJ: The 1997 American Diabetes Association criteria versus the 1985 World Health Organization criteria for the diagnosis of abnormal glucose tolerance. *Diabetes Care* 21:1686-1690, 1998
25. 정인경, 문민경, 김상완, 박영주, 김선욱, 신찬수, 박노준, 박경수, 김성연, 조보연, 김노경, 이홍규: 연천지역 주민에서 내당능장애와 공복혈당장애의 임상적 특성 비교. *당뇨병* 24: 71-77, 2000
26. Huh KB, Lee HC, Cho SY, Lee JH, Song YD: The role of insulin resistance in Korean patients with coronary atherosclerosis. *Diabetes* 45:S59-S61, 1996