

비만아에서 조기 동맥경화증 지표들의 변화

건양대학교 의과대학 소아과학교실

노의정 · 윤정민 · 임재우 · 천은정 · 고경옥

Change of early atherosclerotic markers in obese children

Eui Jung Roh, M.D., Jung Min Yoon, M.D., Jae Woo Lim, M.D.
Eun Jung Cheon, M.D. and Kyoung Og Ko, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Konyang University, Daejeon, Korea

Purpose : The prevalence of obesity in children is increasing rapidly. Epidemiologic studies suggest that obesity induced atherosclerosis may start in childhood. We investigated whether obese children show early abnormalities of the arterial wall and endothelial dysfunction.

Methods : Thirty-eight obese children(14-16 years old of age, male, body mass index $29.40 \pm 3.18 \text{ kg/m}^2$) and forty-five age and sex-matched healthy control children(body mass index $18.43 \pm 1.01 \text{ kg/m}^2$) were enrolled. Their carotid artery intima-media thickness(IMT) and brachial artery flow-mediated dilation(FMD) response were measured by high-quality ultrasound system, and compliance, distensibility, stiffness index, incremental elastic modulus and wall stress were calculated by equation. In addition, we looked at the relations between these arterial features and metabolic cardiovascular risk factors.

Results : The obese children had significantly increased IMT($0.52 \pm 0.09 \text{ mm}$ vs $0.40 \pm 0.07 \text{ mm}$, $P < 0.001$) and markedly impaired FMD(7.35 ± 7.78 percent vs 20.34 ± 16.81 percent, $P < 0.001$) than the healthy controls. But the compliance and distensibility were lower, and the stiffness index, incremental elastic modules and wall stress were higher in the obese group than the control group, but not statistically significantly. Body mass index was highly associated with increased IMT($r=0.612$, $P < 0.001$) and reduced FMD($r=-0.414$, $P < 0.001$).

Conclusion : We showed the deleterious effect of child obesity on both early functional and structural atherosclerotic markers. The ultrasonic findings will be used for screening and follow up markers to identify high-risk patients among obese children. (**Korean J Pediatr 2006;49:368-374**)

Key Words : Intima-media thickness, Flow mediated dilation, Atherosclerosis, Obesity

서 론

비만은 과도한 양의 지방이 체내에 축적되는 상태로 성인에서는 인슐린 저항성, 지방간, 고지혈증과 같은 대사 증후군(metabolic syndrome)을 동반하여 고혈압, 당뇨, 관상동맥질환, 동맥경화증 등의 이환율과 심혈관계질환으로 인한 사망률을 높이는 것으로 잘 알려져 있다¹⁾.

최근 우리나라는 생활 환경과 식생활의 서구화로 소아에서 비

만 유행률이 증가하는 추세에 있다²⁾. 소아 비만은 상당수에서 성인 비만으로 이행될 뿐만 아니라 동맥경화증의 병태생리에 중요한 역할을 하는 대사 증후군이 청소년기에 이미 시작된다는 연구 결과들이 제시되고 있다^{3,4)}. 그리고 Gunnell 등⁵⁾에 의하면 성인기의 체중과 관계없이 독립적으로 심질환의 이환율과 사망률을 증가시킨다고 하여 동맥경화증의 초기 변화들이 소아기에 이미 시작될 수 있다는 가능성을 제시하였다. 하지만 비만아에서 조기 혈관 변화에 대해서는 아직 연구가 부족한 실정이며, 현재까지의 연구들은 일관된 결과들을 보여 주고 있지 않다.

따라서 저자들은 본 연구에서 최근 활발히 도입되고 있는 내막-중막 두께(intima-media thickness, IMT)를 포함한 경동맥의 혈관 탄성 지표들을 측정하고, 혈류 의존성 확장능(flow mediated dilation, FMD)을 이용하여 내피세포 기능을 측정함으로써 동맥경화증의 초기 변화들이 소아기에 이미 시작되는지 여부

본 논문은 2005년 대한순환기 추계학회 구연 발표되었음.

접수 : 2005년 10월 27일, 승인 : 2005년 12월 7일

책임저자 : 천은정, 건양대학교 의과대학 소아과학교실

Correspondence : Eun Jung Cheon, M.D.

Tel : 042)600-9230 Fax : 042)600-9090

E-mail : kcm1000@kyuh.co.kr

를 조사하였다. 또한 이러한 혈관 변화들과 콜레스테롤, 중성지방 등의 대사 지표들과의 관련성도 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

14-16세 사이의 남아 중 1999년 소아과학회 영양위원회에서 발표한 성별, 연령별 체질량지수 곡선에서 95 백분위수 값 이상에 해당하는 아동 38명을 비만군으로 정의하였고, 같은 연령과 성별의 정상 아동 45명을 대조군으로 하였다. 모든 대상 소아에서 만성 질환력, 약물 투여력은 없었으며, 심질환의 가족력 또한 없었다.

2. 방법

1) 신체 계측과 체질량지수(body mass index, BMI)

대상자들의 신장과 체중은 맨발로 선 상태에서 겹옷을 벗고 소수점 두 자리까지 측정하였으며, 체질량지수는 체중(kg)을 신장의 제곱(m²)으로 나누어 소수점 두 자리까지 표기하였다.

2) 혈압 측정

혈압은 oscillometric 혈압계를 사용하여 좌위에서 10분 이상 안정 후 오른쪽 상완에서 수축기 혈압(systolic blood pressure, SBP)과 이완기 혈압(diastolic blood pressure, DBP)을 측정하였다. 5분 경과 후 2회 반복 측정하였으며 그 평균치를 구하여 각각 대상자의 혈압으로 정하였다.

3) 혈청 지질과 apolipoprotein

혈액은 검사 전날 저녁식사 후 물을 제외한 모든 음식은 12시간 이상 공복 상태에서 채취하여 혈중 콜레스테롤(cholesterol, TC)과 중성지방(triglyceride, TG), 저밀도 콜레스테롤(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C), 고밀도 콜레스테롤(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C), Apolipoprotein A-1(Apo A-1), Apolipoprotein B(Apo B), Apolipoprotein E(Apo E)를 측정하였다.

4) 혈관 내피세포 기능과 경동맥 측정

혈관 내피세포 기능 측정은 상완동맥에서 혈류 의존성 확장능으로 측정하였다. 혈류 의존성 확장능은 고해상도 초음파를 사용하여 시행하였는데 검사에 사용된 초음파기계는 Hewlett-Packard Sonos 5500(Philips, Massachusetts, Andover, USA) 이었고, 11-3L 탐촉자(3-11 MHz)를 사용하였다. 혈류 의존성 확장능은 1992년 Celermajer 등⁶⁾이 고안한 방법에 따라 측정하였는데, 이면성 초음파로 상완동맥 혈관의 내경을 측정하고, 도플러 초음파를 사용하여 혈류량을 측정하였다. 이후 혈압계를 사용하여 200 mmHg로 압력을 올리고 5분간 기다린 후 혈압계를 0 mmHg로 감압하여 15초 경과시 혈류의 속도와 혈류를 측정하고, 1분 경과시 같은 방법으로 상완동맥의 내경을 측정하였다. 혈관 내경 측정시 혈관 내피는 균질한 영상을 얻기 어려우므로 혈관 중벽과 대치되는 중벽 사이의 거리를 고해상도 초음파로

측정하여 사용하였으며, 이완기말에 측정하기 위해 심전도의 R파와 일치된 시점에서 측정하였다. 혈류 의존성 혈관 확장능은 기저 상태의 혈관 내경과 과혈류 때의 혈관 내경 증가치의 비로 표시하였다. 측정치는 3번씩 측정하여 그 평균치를 분석에 이용하였다.

경동맥의 내중막 두께 측정에도 동일 기종의 고해상도 초음파를 사용하였는데 환자를 양와위 상태로 눕히고, 우측 총경동맥에서 측정하였다. 총경동맥의 내중막 두께는 총경동맥에서 경동맥의 팽대부로 이행하는 경계부로부터 근위부 1 cm 구간에서 측정하였다. 이면성 초음파상에 혈관 내강과 혈관 내막의 경계부위로부터 혈관 중막과 혈관 외막의 경계부위까지 거리를 경동맥 내중막 두께로 정의하였다. 내중막 두께 측정을 위해 우선 환자는 온도와 습도가 조절된 어두운 방 안에서 양와위로 누운 후 머리를 신전시켰다. 우측 경동맥을 고해상도 초음파를 사용하여 영상을 얻은 후 최상의 영상을 얻기 위해 초음파의 깊이와 획득 정도를 조절하였다. 초음파의 깊이를 조절하는 동안에 조절(calibration)을 위해 일정하게 고정되었다. 획득 정도(gain control)는 검사 동안에 최적의 내막, 중막 그리고 외벽의 영상을 얻기 위해 조정되었다. 경동맥의 수축기 내경은 심전도상 T파가 끝나는 지점에서, 이완기 내경은 QRS파의 R파 정점에서 측정하였다. 모든 측정치는 5번씩 측정하여 그 평균치를 분석에 이용하였다. 그리고 혈관내경 단면적(lumen cross-sectional area), 혈관벽 단면적(wall cross-sectional area), 유순도(cross sectional compliance), 신전도(cross sectional distensibility), 확장기 혈관벽 중압(diastolic wall stress), 증분 탄성률(incremental elastic modulus), 경직도(stiffness index), 혈류 의존성 확장능(flow mediated dilation)을 다음의 공식을 이용하여 계산하였다.

$$\text{Lumen cross-sectional area(LCSA)} = \pi dD^2/4$$

$$\text{Wall cross-sectional area(WCSA)} = \pi (dD^2 + IT)^2 - \pi (dD/2)^2$$

$$\text{Cross sectional compliance(CSC)} = \pi (sD^2 - dD^2)/4\Delta P$$

$$\text{Cross sectional distensibility(CSD)} = (sD^2 - dD^2)/(dD^2 \times \Delta P)$$

$$\text{Diastolic wall stress(DWS)} = BP \times dD^2/IT$$

$$\text{Incremental elastic modulus(IEM)} = 3(1 + LCSA/WCSA)/CSD$$

$$\text{Stiffness index(SI)} = \ln(SBP/DBP)/[(dS - dD)/dD]$$

$$\text{Flow mediated dilation(FMD)} = (\Delta \text{diameter}/\text{baseline diameter}) \times 100$$

3. 통계 분석

자료의 통계적 분석은 SPSS Windows version 11.0을 이용하였고, 모든 측정치는 평균±표준편차로 표기하였으며 비만아군과 대조군 사이의 측정치의 비교는 student t-test를 이용하여 시행하였다. 측정치들간의 연관성의 점검은 단순선형회귀분석, 다중선형회귀분석을 이용하여 분석하였으며, 각각의 통계 기법에 P값이 0.05 미만인 경우 그 통계적 유의성을 인정하였다.

결 과

1. 체격 측정치와 혈압

신장과 체중은 대조군보다 비만군에서 유의하게 높았으며, 체질량지수는 비만군에서 $29.40 \pm 3.18 \text{ kg/m}^2$, 대조군에서 $18.43 \pm 1.00 \text{ kg/m}^2$ 로 비만군에서 통계학적으로 유의하게 높았다. 수축기와 이완기 혈압 모두 비만군에서 대조군에 비해 각각 $133.05 \pm 8.84/115.16 \pm 8.62(\text{mmHg})$, $84.95 \pm 9.02/75.16 \pm 6.92(\text{mmHg})$ 로 유의하게 높았다(Table 1).

2. 혈청 지질치와 apolipoprotein

LDL-C은 $114.09 \pm 29.90/99.71 \pm 29.91(\text{mg/dL})$ 로 비만군에서 유의하게 높았으며, TG, Apo B도 $148.63 \pm 78.83/96.49 \pm 54.97(\text{mg/dL})$, $37.89 \pm 20.0/30.00 \pm 12.38(\text{mg/dL})$ 로 비만군에서 유의하게 높았으며, HDL-C는 $63.20 \pm 15.92/72.58 \pm 17.06(\text{mg/dL})$ 로 비만군에서 유의하게 낮았다. TC, Apo E는 비만군에서 높았지만 두 군간 유의한 차이는 없었다(Table 2).

3. 경동맥 측정치

경동맥 내중막 두께(IMT)는 비만군에서 $0.52 \pm 0.09 \text{ mm}$, 대조군에서 $0.40 \pm 0.07 \text{ mm}$ 이었으며, 수축기 내경은 비만군에서 $6.85 \pm 0.55 \text{ mm}$, 대조군에서 $6.06 \pm 0.64 \text{ mm}$, 이완기 내경은 비만군에서 $6.34 \pm 0.66 \text{ mm}$, 대조군에서 $5.54 \pm 0.63 \text{ mm}$ 로 비만군

Table 1. Comparison of Characteristics between Obese and Control Group

| | Obese(n=38) | Control(n=45) | P |
|-------------------------|-------------|---------------|-------|
| Age(years) | 14.76±0.8 | 14.00±0.00 | 0.8 |
| Height(cm) | 164.47±9.0 | 155.14±7.34 | 0.001 |
| Weight(kg) | 80.05±13.30 | 44.53±5.13 | 0.001 |
| BMI(kg/m ²) | 29.40±3.18 | 18.43±1.00 | 0.001 |
| Systolic BP(mmHg) | 133.05±8.84 | 115.16±8.62 | 0.001 |
| Diastolic BP(mmHg) | 84.95±9.02 | 75.16±6.92 | 0.001 |

Values are mean±standard deviation
Abbreviations : BMI, body mass index; BP, blood pressure

Table 2. Comparison of Metabolic Parameters between Obese and Control group

| Metabolic parameters (mg/dL) | Obese(n=38) | Control(n=45) | P |
|------------------------------|--------------|---------------|-------|
| Total cholesterol | 193.46±38.20 | 180.38±39.84 | 0.140 |
| HDL cholesterol | 63.20±15.92 | 72.58±17.06 | 0.014 |
| LDL cholesterol | 114.09±29.90 | 99.71±29.91 | 0.034 |
| Triglyceride | 148.63±78.83 | 96.49±54.97 | 0.001 |
| Apolipoprotein A1 | 74.17±34.88 | 78.76±36.66 | 0.570 |
| Apolipoprotein B | 37.89±20.0 | 30.00±12.38 | 0.033 |
| Apolipoprotein E | 3.54±1.31 | 3.42±1.71 | 0.722 |

Values are mean±standard deviation

에서 통계학적으로 유의하게 컸다. 유순도, 신전도는 비만아군에서 감소되어 있었으나 유의한 정도는 아니었으며, 확장기 혈관벽 중압(diastolic wall stress)과 경직도를 보여주는 지표인 증분탄성률(incremental elastic modulus), 경직도(stiffness index)는 비만군에서 증가되어 있었으나 통계학적 유의성은 없었다(Table 3).

4. 상완동맥 측정치

혈류 의존성 확장능(FMD)은 대조군에서 $20.34 \pm 16.81\%$, 비만군에서 $7.35 \pm 7.78\%$ 로 비만군에서 현저하게 감소되어 있어 비만군이 대조군에 비해 내피세포 기능이 현저하게 저하되어 있음을 알 수 있었다. 또한 Base diameter, base flow는 비만아군에서 $3.57 \pm 0.42/3.29 \pm 0.48(\text{mm})$, $35.73 \pm 11.79/27.44 \pm 13.32(\text{mL/min})$ 로 유의하게 증가되어 있었으며, hyperemia는 비만아군에서 $338.95 \pm 127.44/548.90 \pm 225.65(\%)$ 로 유의하게 감소되어 있었다(Table 4).

5. 내중막 두께, 혈류 의존성 확장능과 동맥경화증의 위험 요인들과의 상관관계

내중막 두께(IMT)와 다른 위험요인과의 관계를 알아보기 위해 내중막 두께를 종속변수로 하는 단순선형회귀분석을 실시한

Table 3. Geometrical and Mechanical Characteristics of Carotid Artery in Obese and Control Group

| | Obese (n=38) | Control (n=45) | P |
|--|--------------|----------------|-------|
| Systolic diameter(mm) | 6.85±0.55 | 6.06±0.64 | 0.001 |
| Diastolic diameter(mm) | 6.34±0.66 | 5.54±0.63 | 0.001 |
| Intima-media thickness (mm) | 0.52±0.09 | 0.41±0.07 | 0.001 |
| LCSA(mm ²) | 31.91±6.96 | 24.40±5.40 | 0.001 |
| WCSA(mm ²) | 11.20±2.58 | 7.52±1.68 | 0.001 |
| CSC(mm ² .mmHg) | 0.117±0.29 | 0.119±0.65 | 0.874 |
| CSD(mmHg ⁻¹ .10 ⁻²) | 0.40±0.003 | 0.55±0.007 | 0.183 |
| DWS(mmHg.10 ²) | 5.33±1.08 | 5.31±1.05 | 0.927 |
| IES(mmHg.10 ³) | 6.70±9.06 | 4.37±3.42 | 0.115 |
| Stiffness index | 9.83±12.24 | 7.39±5.38 | 0.231 |

Values are mean±standard deviation
Abbreviations : LCSA, Lumen cross-sectional area; WCSA : wall cross-sectional area; CSC, cross sectional compliance; CSD, cross sectional distensibility; DWS, diastolic wall stress; IEM, incremental elastic modulus

Table 4. Endothelial Dysfunction in Obese and Control Group

| | Obese(n=38) | Control(n=45) | P |
|----------------------------|---------------|---------------|-------|
| Base diameter(mm) | 3.57±0.42 | 3.29±0.48 | 0.005 |
| Flow-mediated dilation (%) | 7.35±7.78 | 20.34±16.81 | 0.001 |
| Base flow(mL/min) | 35.73±11.79 | 27.44±13.32 | 0.004 |
| Hyperemia(%) | 338.95±127.44 | 548.90±225.65 | 0.001 |

Values are mean±standard deviation

Table 5. Correlation of Carotid Intima-Media Thickness with Cardiovascular Risk Factors

| | Univariate coefficients | P | Multivariate coefficients | P |
|---------|-------------------------|-------|---------------------------|-------|
| BMI | 0.612 | 0.001 | 0.259 | 0.068 |
| SBP | 0.510 | 0.001 | 0.113 | 0.367 |
| DBP | 0.307 | 0.005 | -0.102 | 0.435 |
| TC | -0.263 | 0.126 | -1.755 | 0.061 |
| LDL-C | -0.163 | 0.349 | 1.272 | 0.076 |
| HDL-C | -0.221 | 0.048 | 0.372 | 0.384 |
| TG | -0.028 | 0.872 | 0.347 | 0.152 |
| Apo A-1 | -0.135 | 0.440 | 0.391 | 0.124 |
| Apo B | -0.092 | 0.600 | -0.207 | 0.457 |
| Apo E | 0.021 | 0.904 | 0.163 | 0.175 |

Abbreviations : BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; TC, total cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; TG, triglyceride; Apo A-1, Apolipoprotein A-1; Apo B, Apolipoprotein B; Apo E, Apolipoprotein E

Table 6. Correlation of Flow Mediated Dilatation with Cardiovascular Risk Factors

| | Univariate coefficients | P | Multivariate coefficients | P |
|---------|-------------------------|-------|---------------------------|-------|
| BMI | -0.414 | 0.001 | -0.452 | 0.001 |
| SBP | -0.437 | 0.001 | -0.054 | 0.642 |
| DBP | -0.194 | 0.079 | 0.034 | 0.778 |
| TC | -0.220 | 0.204 | 1.204 | 0.160 |
| LDL | -0.223 | 0.198 | -1.027 | 0.118 |
| HDL | 0.142 | 0.417 | -0.445 | 0.248 |
| TG | -0.445 | 0.007 | -0.320 | 0.152 |
| Apo A-1 | 0.026 | 0.881 | 0.098 | 0.672 |
| Apo B | -0.150 | 0.390 | -0.095 | 0.709 |
| Apo E | -0.402 | 0.017 | 0.105 | 0.342 |

Abbreviations : BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; TC, total cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; TG, triglyceride; Apo A-1, Apolipoprotein A-1; Apo B, Apolipoprotein B; Apo E, Apolipoprotein E

결과, BMI($r=0.612$, $P<0.001$), SBP($r=0.510$, $P<0.001$), DBP($r=0.307$, $P<0.05$), HDL-C($r=-0.221$, $P<0.05$)이 유의한 상관관계를 보였으나, 다중선형회귀분석에서는 유의수준에 도달한 독립변수는 없었다(Table 5). 혈류 의존성 확장능(FMD)을 종속변수로 하는 단순선형회귀분석에서는 BMI($r=-0.414$, $P<0.001$), SBP($r=-0.437$, $P<0.001$), TG($r=-0.445$, $P<0.05$), Apo E($r=-0.402$, $P<0.05$)가 유의한 상관관계를 보였으며, 다중선형회귀분석에서는 BMI만이 강한 상관관계를 보였다($r=-0.452$, $P<0.001$). 즉 내피세포 기능 이상의 정도는 BMI와 강한 상관관계를 보임을 알 수 있다(Table 6).

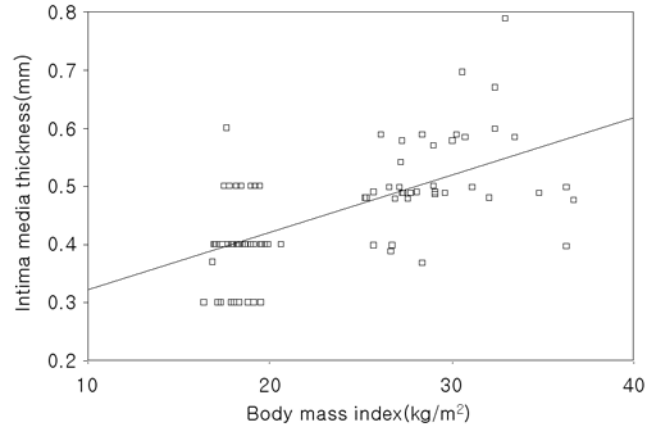


Fig. 1. Simple correlation of body mass index(BMI) and intima-media thickness(IMT) in the study group($r=0.612$, $P<0.001$, $IMT=0.223+0.009 \times BMI$).

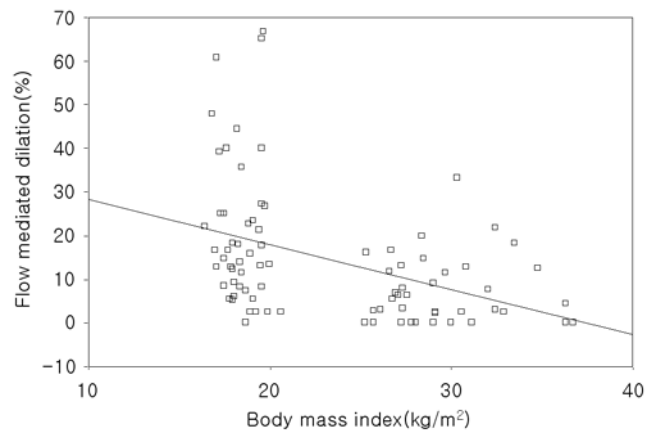


Fig. 2. Simple correlation of body mass index(BMI) and flow mediated dilation(FMD) in the study group($r=-0.414$, $P<0.001$, $FMD=38.67-1.035 \times BMI$).

고 찰

현재 우리나라는 생활양식의 서구화에 따른 식생활의 변화로 소아 비만이 빠르게 증가하고 있는 실정이다. 과거에는 비만과 그에 따른 대사 증후군, 심혈관계질환 발생의 위험성은 소위 '성인병'으로 불리며 성인기에 한정된 문제로 인식되어 왔으나 최근 대규모 역학조사를 바탕으로 소아 비만 역시 성인 비만과 마찬가지로 심혈관계질환의 많은 위험인자와 관련이 있는 것이 알려지기 시작했다²⁾. 하지만 실제 비만아에서 혈관변성이 시작되는 지 여부에 대한 임상자료는 많지 않으며 결과도 일관되지 않은 실정이다.

저자들은 비만아에서 초음파를 이용한 선별검사를 통해 조기 동맥경화증의 변화를 발견하고자 하였다. 과거에도 초음파를 이용하여 동맥의 기계적 특성, 즉 탄성도, 신전도, 경직도 등을 검

사하여 왔으나 검사자간, 검사간 변동이 많고 동맥경화증 초기에는 변화를 발견하기 어려운 단점이 있었다^{7,8)}. 최근 성인에서 임상에 도입되기 시작한 경동맥의 IMT 측정법은 재현성이 높고 혈관변성을 조기에 발견할 수 있다고 알려지고 있다⁹⁻¹¹⁾. 큰 동맥벽에서의 내중막 두께 측정은 정기적인 검사는 아니지만 조기 동맥경화증의 구조적 지표로 사용되며, 심혈관질환과 밀접한 관련이 있다고 알려져 있어 관상동맥질환의 정도를 예측할 수 있고, 무증상 환자에서 일차적인 선별검사로써 심혈관질환의 합병증의 위험성을 알아내는데 사용될 수 있다¹⁰⁻¹²⁾. 본 연구에서는 경동맥의 유순도, 신전도, 경직도 등은 비만군과 정상군에서 유의한 차이를 보이지 않은 반면, 내중막 두께값은 비만군이 정상군에 비하여 유의하게 높아져 있었다. 즉 동맥경화증의 초기 변화인 동맥 내벽의 비후가 소아기에 이미 시작된다고 할 수 있다. 내중막 두께의 증가가 비만한 홍콩 소아에서 보고된 바 있으며⁹⁾, 중국에서도 43명의 비만한 소아를 대상으로 한 연구에서 내중막 두께의 증가를 보고하였다⁴⁾. Iannuzzi 등¹³⁾의 연구에서도 비만아의 경동맥 내중막 두께 증가를 보고하였으며, 우리나라에서도 Kim 등¹⁰⁾의 연구에서 비만아일수록 신전도와 유순도가 유의하게 감소되고, 경동맥 내벽 두께뿐만 아니라 경동맥 내경이 증가함을 보고하였다.

한편, 내중막 두께는 다중선형회귀분석에서는 유의하지 않았지만 비만이 심할수록 더 두꺼우며, 체질량지수와 혈압, HDL-C 과 양의 상관관계를 보였다. 이는 Zhu 등⁹⁾의 43명의 비만아동을 대상으로 한 연구와 일치하는 결과이며 Kim 등¹⁰⁾은 내중막 두께와 이완기 혈압, 호모시스테인과의 상관관계를 보고한 바 있다.

내피세포 기능은 다양한 말초혈관에서 혈관의 반응성을 평가하여 측정이 가능한데 말초 순환의 혈관 반응 이상은 관상 순환계의 이상과 밀접한 관련이 있음이 알려져 있다¹⁴⁾. 내피세포의 기능과 활동성을 측정하는 여러 가지 방법 중 혈류 의존성 확장 FMD은 내피세포에 의존적인 방법으로, nitric oxide, endothelium-derived hyperpolarizing factor(EDHF), prostacyclin(PGI₂)이 shear stress에 반응하여 분비되어 혈관 확장이 발생한다. 즉 내피세포 표면에 혈류가 많아지면 건강한 내피세포는 nitric oxide 등을 분비하고 이로 인해 동맥 직경이 늘어나는 것이다. 혈류가 증가하기 전과 후의 직경 차이로 혈류 의존성 확장능을 구하는데, 이는 내피세포 기능 측정을 위해 많이 사용되는 비침습적인 방법으로, 혈관의 직경과 혈류량을 정확하게 측정하여야 한다. 만약 내피세포의 기능 이상으로 인해 nitric oxide와 EDHF의 분비량이 감소하고 endothelin과 thromboxane A₂(TXA₂)가 증가하면 혈관 수축과 염증, 혈관 평활근 세포의 증식이 일어나게 된다. 그 결과 혈류 의존성 확장능은 현저하게 감소하게 된다¹⁴⁾. 본 연구에서는 비만군에서 정상군에 비해 유의하게 혈류 의존성 확장능이 감소되어 있었으며, 프랑스와 중국에서 비만아를 대상으로 한 연구에서 같은 결과를 보고한 바 있다^{3,9)}. 한편 혈류 의존성 확장능은 체질량지수, 수축기 혈압, TG, Apo E와 유의한 상관관계를 보였으며, 다중선형회귀분석에서는

체질량지수만이 강한 상관관계를 보였다. Woo 등⁴⁾도 36명의 비만아를 대상으로 한 연구에서 혈류 의존성 확장능과 체질량지수와의 강한 상관관계를 보고한 바 있다. 즉 비만은 다른 심혈관 인자와는 독립적으로 내피세포 기능 이상을 초래한다고 할 수 있다.

성인에서는 혈중 LDL-C, TC과 동맥벽 손상간에 상관성이 있으며, 낮은 HDL-C은 심혈관계질환과 관계가 있다고 보고된 바 있다¹⁵⁾. 본 연구에서는 HDL-C이 낮을수록 내중막 두께가 증가하였으며, TG와 Apo E가 클수록 혈류 의존성 확장능이 감소하였다. Apo E는 지단백의 대사에 중요한 역할을 하며 비만과 관련이 있을 뿐만 아니라, 그 다형성에 따라 고지혈증, 동맥경화증 등의 발병과도 연관성이 있다고 알려져 있다¹⁶⁾. 이중 E2형은 혈청 콜레스테롤, 특히 LDL-C을 낮추는 작용으로 인해 심혈관질환과 뇌혈관계질환의 빈도를 감소시킬 뿐 아니라 알츠하이머씨병의 발생을 예방하는 효과가 있다고 알려져 있다¹⁷⁾. Apo E4형은 LDL-C을 높이고 HDL-C을 낮추는 작용을 함으로써 관상동맥질환, 이상지혈증의 발생을 증가시킨다¹⁸⁾. 2000년 130명의 비만아동을 대상으로 한 Apo E 다형성의 연구에서 비만아동에서 E4형의 빈도가 대조군보다 높았으며 Apo E4군에서 TG의 증가와 HDL-C의 감소(40 mg/dL 이하)를 보인 아동의 빈도가 높았다¹⁶⁾. 본 연구에서 Apo E가 비만군에서 통계학적인 유의성은 없지만 증가되어 있으며, 내피세포 기능 이상과 음의 상관관계를 가진다는 점으로 미루어 보아 Apo E4형이 본 연구 대상군에 많이 포함되었던 것으로 추측할 수 있었다. 향후 비만아에서 Apo E 다형성과 조기 혈관 변화와의 관계에 대한 연구가 필요할 것이다.

Tounian 등³⁾은 Apo A-1이 낮을수록 혈류 의존성 확장능이 이상을 보인다고 발표하였고, HDL-C과의 연관성도 보여주었으나 통계적 유의성은 없었다. Toikka 등¹⁹⁾은 건강한 성인 남성에서 Apo A-1이 풍부한 HDL2-C과 혈류 의존성 확장능이 밀접한 관계를 보인다고 발표하였는데, 이는 Apo A-1의 농도가 낮을수록 혈관 내피의 nitric oxide 생성에 장애를 주기 때문이라고 설명하였다. 본 연구에서는 혈류 의존성 확장능과 Apo A-1의 연관성은 찾을 수 없었지만, HDL-C이 낮을수록 혈류 의존성 확장능의 감소를 보였다.

본 연구는 몇 가지 제한점을 가지고 있다. 첫째, 본 연구에서는 체질량지수(BMI)만을 이용하여 비만도를 측정하였기 때문에 체지방률, 비만 분포에 대해서는 고려할 수 없었다. Vague 등²⁰⁾은 성인에서 상체 비만이 동맥경화증의 발생에 중요한 원인 인자임을 보고하였으며, 다른 연구자들도 주로 복부 지방이 인슐린 저항성이나 고지혈증 등을 유발하여 동맥경화증을 일으킨다고 발표하였다^{21, 22)}. 소아에서도 복부 비만(truncal obesity)이 심할수록 인슐린 저항성과 TG 농도를 증가시키며, LDL-C을 감소시킨다는 보고가 있다^{23, 24)}. 또한, 복부 비만이 피하형 비만보다 내피세포의 기능 이상과 관계가 있고, 이는 단순히 비만 자체보다는 비만의 타입이 동맥경화증의 병태 생리에 중요한 역할을

한다고 암시할 수 있겠다²⁵⁾. 따라서, 본 연구에서는 부위별 신체 계측, 생체전기 저항 분석, 전산화 단층 촬영 등을 이용하여 체지방률과 비만 분포, 주로 복부 지방률에 대한 분석이 더 필요할 것으로 보인다. 둘째, 본 연구에서는 인슐린 저항성이 있는 대상을 감별할 수 없었다. Tounian 등³⁾은 성인에서 비만으로 인한 인슐린 저항성이 내피세포 기능 이상과 관련이 있다고 보고하였으며, Caballero 등²⁶⁾은 내피세포의 기능 부전은 제 2형 당뇨병과 대사성 질환의 전구단계라고 하였다. Jarvisalo 등¹²⁾은 1형 당뇨병이 있는 소아는 정상아에 비해 내피세포 기능 부전이 동반되어, 2-4배 정도 동맥경화증의 발생 위험을 높인다고 발표하였다. 따라서, 본 연구에서도 혈당과 혈중 인슐린 측정을 통한 당뇨병 환자의 감별과 인슐린 저항성과 내피세포 기능과의 상관성에 대한 연구가 필요할 것으로 보인다. 최근 혈청 호모시스테인 농도가 성인의 심혈관계질환에 독립적인 위험 요소임이 밝혀졌고, 호모시스테인과 심혈관계질환의 연관성에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. Child and Adolescent Trial for Cardiovascular Health(CATCH) 연구에서 심혈관계질환의 가족력이 있는 경우에는 호모시스테인 농도가 평균보다 증가되어 있었고 또한 호모시스테인은 체질량지수, 수축기혈압과 상관관계가 있었다²⁷⁾. Litwin 등²⁸⁾은 정상 혈압을 가진 건강한 소아에서 비록 정상 수치에 속하긴 하나 호모시스테인과 대동맥 내피두께가 통계학적으로 의미 있는 양적 관계를 가진다고 보고하였으며, 29명의 비만 청소년을 대상으로 한 국내 연구에서도 경동맥 내피두께가 증가할수록 호모시스테인이 증가하였다¹⁰⁾. 혈청 호모시스테인은 소아 비만이 성인병으로 이행시 초기에 검진될 수 있는 심혈관 예측인자로 중요하므로 향후 이를 포함한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

분명히 소아 비만은 증가하고 있고 그와 함께 동반되는 합병증 또한 늘어날 것이다. 이에 대한 대책을 세우지 않는다면 심혈관계질환의 이환율과 사망률은 크게 증가할 것이다. 또한 비만은 일단 발생하면 치료가 어려워 초기에 예방하는 것이 최선책이며 경제적이다. 본 연구 결과에서 본 바와 같이 비만한 소아에서 동맥경화증의 초기 혈관 변화가 시작되므로 소아 비만은 성인 비만 못지 않게 경각심을 가지고 치료해야 하는 질병이다. 특히 내중막 두께와 혈류 의존성 확장능은 기존(유순도, 신전도, 경직도 등)지표들은 변화가 없는데 비해 비만군과 정상군에서 차이가 있고, 또한 다른 위험 요인들과의 상관관계도 있는 것으로 보아 무증상인 비만아에서 일차적인 선별검사로써 심혈관 합병증의 위험성을 발견하는데 이용할 수 있겠다. 한편 관상동맥질환, 고지혈증, 2형 당뇨병이 있는 성인에서 운동을 통해 내피세포 기능의 호전을 보인 연구 결과²⁹⁻³¹⁾와 비만한 소아에서 6주간 식이조절과 운동을 통해 경동맥 내중막 두께가 감소되고 내피세포 기능이 향상되었다는 사실은 초기 동맥경화증의 변화들이 가역적이라는 점을 뒷받침한다^{32, 33)}. 따라서, 내중막 두께와 혈류 의존성 확장능은 동맥경화증의 선별지표로서 뿐만 아니라 치료 경과를 파악하고 추적 관찰하는데도 이용할 수 있을 것이다.

요 약

목 적 : 비만증은 소아과 영역에서 비교적 흔한 영양장애이며 우리나라에서도 현저히 증가되고 있고, 비만으로 인한 성인의 동맥경화증은 대부분 소아시기부터 시작된다는 것이 알려져 있다. 또한 경동맥의 기계적 특성과 상완동맥의 내피세포 기능 변화를 조사함으로써 동맥경화증의 발생과 진행에 예측 인자로 사용할 수 있다. 따라서 본 저자들은 비만아들이 이러한 혈관 이상과 내피세포 기능 이상을 보이는지 측정을 하여 알아보았다.

방 법 : 14-16세의 38명의 비만아를 대상군으로 하였고 같은 성별과 연령의 45명의 건강한 소아를 대조군으로 하였다. 고해상도 초음파를 이용하여 경동맥의 내중막 두께와 혈관 내피세포에 의존적인 혈류 의존성 상완 동맥 확장능을 측정하였으며, 경동맥의 유순도와 신전도, 경직도, 증분 탄성률, 확장기 혈관벽 증압은 공식으로 계산하여 두 군간에 차이가 있는지 조사해 보았다.

결 과 : 비만아가 정상아보다 내중막 두께가 유의 있게 증가되어 있었고, 혈류 의존성 확장능은 현저하게 감소되어 있었다. 유순도, 신전도, 경직도는 두 군간 차이가 없었다. 또한 비만 정도가 심할수록, 혈압이 높을수록 내중막 두께는 증가하였으며, 비만이 독립적으로 내피세포 기능 이상을 초래함을 알 수 있었다.

결 론 : 본 연구결과 초음파를 이용하여 동맥경화증의 초기 변화로 내피세포 기능과 혈관 내벽 두께 이상을 관찰할 수 있었다. 따라서 무증상인 비만아에서 일차적인 선별검사로써 내중막 두께와 혈류 의존성 확장능은 심혈관 합병증의 위험성을 발견하는데 이용할 수 있을 뿐만 아니라 치료 경과를 파악하는데도 이용할 수 있을 것이다.

References

- 1) Avogaro A, Kreutzenberg SV. Mechanisms of endothelial dysfunction in obesity. *Clin Chim Acta* 2005;360:9-26.
- 2) Cho SJ, Park SJ, Hwang IT, Hong YM. Risk factors for cardiovascular disease in obese children. *J Korean Pediatr Soc* 2001;44:493-500.
- 3) Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, Varille V, Guy-Grand B, Sidi D, et al. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet* 2001;358:1400-4.
- 4) Woo KS, Chook P, Yu CW, Sung RYT, Qiao M, Leung SSF, et al. Overweight in children is associated with arterial endothelial dysfunction and intima-media thickening. *Int J Obes* 2004;28:852-7.
- 5) Gunnell DJ, Frankel SJ, Nanchahal K, Peters TJ, Davey Smith G. Childhood obesity and adult cardiovascular mortality: a 57-year follow-up study based on the Boyd Orr cohort. *Am J Clin Nutr* 1998;67:1111-8.
- 6) Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Mille OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial in children and adults at risk of atherosclerosis.

- Lancet 1992;340:1111-5.
- 7) Boutouyrie P, Laurent S, Girerd X, Benetos A, Lacolley P, Abergel E, et al. Common carotid artery stiffness and pattern of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Hypertension* 1995;23:651-9.
 - 8) Laurent S, Girerd X, Mourad JJ, Lacolley P, Beck L, Boutouyrie P, et al. Elastic modulus of the radial artery wall material is not increased in patients with essential hypertension. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1223-33.
 - 9) Zhu W, Huang X, He J, Li M, Neubauer H. Arterial intima-media thickening and endothelial dysfunction in obese chinese children. *Eur J Pediatr* 2005;164:337-44.
 - 10) Kim YJ, Shim YH, Yoo JH, Lee K, Hong YM. Measurement of the common carotid artery by ultrasound as a predictor of atherosclerosis in obese adolescents. *Korean J Pediatr* 2005;48:745-52.
 - 11) Simon A, Garipey J, Chironi G, Megnien JL, Levenson J. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002;20:159-69.
 - 12) Jarvisalo MJ, Raitakari M, Toikka JO, Putto-Laurila A, Rontu R, Laine S, et al. Endothelial dysfunction and increased arterial intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Circulation* 2004;109:1750-5.
 - 13) Iannuzzi A, Licenziati MR, Acampora C, Salvatore V, Auriemma L, Romano ML, et al. Increased carotid intima-media thickness and stiffness in obese children. *Diabetes Care* 2004;27:2506-8.
 - 14) Abdu TAM, Elhadd T, Pfeifer M, Clayton RN. Endothelial dysfunction in endocrine disease. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2001;12:257-65.
 - 15) Crea F, Gaspardone A, Tomai F, Shoulders C, De Fazio A, Versaci F, et al. Risk Factors in schoolchildren associated with a family history of unheralded myocardial infarction or uncomplicated stable angina in male relatives. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1472-8.
 - 16) Han MH, Kim SJ. Apolipoprotein E polymorphism and plasma lipid levels in obese children. *J Korean Pediatr Soc* 2000;43:679-85.
 - 17) Siest G, Pillot T, Regis-Bailly A, Leiningeruller B, Steinmetz J, Galteau M. Apolipoprotein E: an important gene and protein to follow in laboratory medicine. *Clin Chem* 1995;41:1068-86.
 - 18) Lenzen HJ, Assmann G, Buchwalsky R, Schulze F. Association of apolipoprotein E polymorphism, low density lipoprotein cholesterol, and coronary disease. *Clin Chem* 1986;32:778-81.
 - 19) Toikka JO, Ahotupa M, Viikari JS, Niinikoski H, Taskinen MR, Irjala K, et al. Constantly low HDL-cholesterol concentration relates to endothelial dysfunction and increased in vivo LDL-oxidation in healthy young men. *Atherosclerosis* 1999;147:133-8.
 - 20) Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities, a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 1956;4:20-34.
 - 21) Kanai H, Matsuzawa Y, Kotani K, Keno Y, Kobatake T, Nagai Y, et al. Close correlation of intra-abdominal fat accumulation to hypertension in obese women. *Hypertension* 1990;16:484-90.
 - 22) Fujioka S, Matsuzawa Y, Tokunaga K, Tarui S. Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. *Metabolism* 1987;36:54-9.
 - 23) Daniels SR, Morrison JA, Sprecher DL, Khoury P, Kimball TR. Association of body fat distribution and cardiovascular risk factors in children and adolescents. *Circulation* 1999;99:541-5.
 - 24) Owens S, Gutin B, Fergurson M, Allison J, Karp W, Le NA. Visceral adipose tissue and cardiovascular risk factors in obese children. *J Pediatr* 1998;133:41-5.
 - 25) Hashimoto M, Akishita M, Eto M, Kozaki K, Ako J, Sugimoto N, et al. The impairment of flow-mediated vasodilatation in obese men with visceral fat accumulation. *Int J Obes* 1998;22:477-84.
 - 26) Caballero AE, Arora S, Saouaf R, Lim SC, Smakowski P, Park JY, et al. Microvascular and macrovascular reactivity is reduced in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes* 1999;48:1856-62.
 - 27) Osganian SK, Stamper NJ, Weber LS. Distribution of factors associated with serum homocysteine levels in children; Child and adolescent trial for cardiovascular health. *JAMA* 1999;281:1189-96.
 - 28) Litwin M, Trelewicz J, Wawer Z, Antoniewicz J, Wierzbicka A, Rajszyz P, et al. Intima-media thickness and arterial elasticity in hypertensive children: controlled study. *Pediatr Nephrol* 2004;19:767-74.
 - 29) Walsh JH, Best M, Maiorana AJ, Taylor RR, O'Driscoll GJ, Green DJ. Exercise improves conduit vessel endothelial function in CAD patients. *J Appl Physiol* 2003;285:20-5.
 - 30) Walsh JH, Yong G, Cheatham C, Watts GF, O'Driscoll GJ, Taylor RR, et al. Effect of exercise training on conduit and resistance vessel function in medicated and unmedicated hypercholesterolaemic patients. *Eur Heart J* 2003;24:1681-9.
 - 31) Maiorana A, O'Driscoll GJ, Cheatham C, Dembo L, Stanton K, Goodman C, et al. The effect of combined aerobic and resistance exercise training on vascular function in type 2 diabetes. *J Coll Cardiol* 2001;38:860-6.
 - 32) Watts K, Beye P, Siafarikas A, O'Driscoll G, Jones TW, Davis EA, et al. Effects of exercise training on vascular function in obese children. *J Pediatr* 2004;144:620-5.
 - 33) Woo KS, Chook P, Yu CW, Sung RYT, Qiao M, Leung SSF, et al. Effects of diet and exercise on obesity-related vascular dysfunction in children. *Circulation* 2004;109:1981-6.