

제2형 당뇨병 환자에서 비만과 경동맥 경화증과의 관계

강세훈 · 김경민 · 조동혁 · 강호철 · 정동진 · 정민영[†]

전남대학교 의과대학 내과학교실[†]

Association of carotid atherosclerosis and obesity in type 2 diabetic patients

Se Hoon Kang, M.D., Kyoung Min Kim, M.D., Dong Hyeok Cho, M.D.,
Ho Cheol Kang, M.D., Dong Jin Chung, M.D. and Min Young Chung, M.D.[†]

*Department of Internal Medicine,
Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea*

*본 논문은 대한내과학회지 2006년 제70권 제3호에 실렸던 논문으로 대한내과학회 편집위원회의 승인을 득하고 본 협회지에 게재함.

Background

: Diabetes mellitus is a major independent risk factor for atherosclerosis. In recent years non-invasive high resolution B-mode ultrasound methods have been developed to measure the intima-media thickness(IMT) of the carotid artery as an indicator for early atherosclerosis. It is known that obesity plays a role in the development of type 2 diabetes and cardiovascular disease, and it has also been reported that not only the amount but also the distribution of body fat is important. This study investigated the relationship between obesity and the development of carotid atherosclerosis in type 2 diabetic patients.

Methods

: Carotid IMT was measured by ultrasound B-mode imaging in 144 patients with type 2 diabetes mellitus. All subjects underwent assessment for the degree and distribution of obesity,

교신저자 : 정 민 영

우 501-746 광주광역시 동구 학1동 5번지
전남대학교 의과대학 내과학교실
FAX : 062-225-8578
TEL : 062-220-6500
E-mail : choshua@chollian.net

the presence of coronary artery disease risk factors, and the presence of diabetic complications.

Results

: Carotid IMT was increased in the abdominal obese group defined by waist circumference. However, there was no significant difference in carotid IMT between the non-obese group and obese group as defined by body mass index, waist to hip ratio, and total body fat percent measured by bioelectrical impedance analysis. There were positive correlations between carotid IMT and age, duration of diabetes, systolic blood pressure, and waist circumference. Multiple linear regression analysis revealed the variable that interacted independently with carotid IMT was age in type 2 diabetic patients. Carotid IMT was significantly increased in type 2 diabetic patients with macrovascular complications and microvascular complications.

Conclusion

: This study suggested that abdominal obesity rather than general obesity was associated with carotid atherosclerosis reflected by increment of carotid IMT in type 2 diabetic subjects.

Key Words : Diabetes mellitus, Obesity, Atherosclerosis, Carotid artery intima-media thickness (IMT)

1. 서 론

죽상경화증은 임상적으로 관상동맥질환, 뇌혈관질환 및 말초혈관질환 등으로 나타나고 뇌졸중이나 심근경색 등은 제2형 당뇨병 환자에서 가장 흔한 사망원인이 되고 있다¹⁾. 따라서 당뇨병 환자에서 죽상경화증의 유무 또는 진행 정도의 평가는 매우 중요하나, 임상적으로 증상이 나타나기 전까지는 진단하기가 쉽지 않다. 최근 비침습적 방법인 고해상도 B-mode 초음파를 이용한 경동맥 내중막 두께의 측정이 시행되고 있는데, 반복검사가 용이하고 조기 죽상경화병변의 관찰이 가능하여 선별 검사 및 추적 관찰에 유용하게 사용된다^{2, 3)}. 또한 경동맥 내중막 두께가 관상동맥질환 및 뇌혈관질환의 유무와 상관관계를 보이고³⁾ 전신적인 죽상경화증 정도를 나타내는 지표로 이용될 수 있음이 보고되고 있다⁴⁾.

비만이 심근경색증 및 뇌졸중의 중요한 위험인자라는 것은 대규모 전향적인 임상 연구들을 통하여 보고된 바 있으며^{5, 6)}, 특히 심혈관계 질환과의 관계에 있어 체지방의 양 뿐만 아니라 그 분포도 중요하다고 알려져 있다⁷⁾. 피하지방보다는 내장지방이 많고, 둔부보다는 복부에 체지방이 많은 사람들에게서 흔히 동맥경화가 잘 발생할 수 있는 지질대사이상이 관찰되며, 이로 인해 심혈관계 질환의 위험성이 증가한다고 보고되고 있다⁷⁾. 또한, 비만은 제2형 당뇨병의 중요한 위험인자임이 알려져 있으며, 비만이 제2형 당뇨병의 발생에 기여하는 병태생리도 어느 정도 확립되어 있다. 당뇨병이 없는 일반인을 대상으로 한 몇몇 연구들에서 전신 비만이나 복부 비만이 경동맥 내중막 두께의 증가와 독립적인 연관성이 있음을 보고하였으나⁸⁻¹²⁾, 아직까지 제2형 당뇨병 환자들에서 비만과 경동맥의 죽상

경화증의 관계에 대한 연구는 충분히 되어 있지 않고 아직 논란이 되고 있다¹³⁻¹⁸⁾.

이에 본 연구에서는 제2형 당뇨병 환자에서 고해상도 B-mode 초음파를 이용하여 측정된 경동맥 내중막 두께에 비만도 및 체지방의 분포가 미치는 영향을 조사하고자 하였고 그 외 다른 관련 인자들에 대하여 알아보자 하였다.

2. 대상 및 방법

1) 대상

2003년 3월부터 2004년 8월까지 병원에 내원한 제2형 당뇨병 환자 중 발병 연령이 30세 이상으로, 만성신부전, 심부전 및 기타 경동맥 내중막 두께에 영향을 줄 수 있는 질환이 없는 144명을 대상으로 단면적인 조사를 시행하였다.

대상 환자들의 평균 연령은 60.4 ± 12.7 세였고 당뇨병의 유병 기간은 12.4 ± 9.2 년이었으며 남자가 73명, 여자가 71명이었다. 환자 중 20명이 현재 흡연자(13.9%)였으며, 96명이 고혈압(66.6%)을 동반하고 있었다. 대상 환자 중 37명에서 대혈관합병증(25.7%)의 병력이 확인되었고, 관상동맥질환 13명, 뇌혈관질환 23명 그리고 말초혈관질환은 11명이었으며 이 중 3명은 2가지 질환이 합병되었고 2명은 세 질환이 모두 이환되어 있었다.

2) 비만도 측정 및 당뇨병성 만성 합병증과 관련된 검사

모든 환자들을 대상으로 문진을 통하여

과거 병력 및 흡연, 음주 등의 사회력에 대하여 조사하였고, 이학적 검사 및 혈압을 측정하였다.

비만도에 대한 평가로 신체계측을 통한 체질량지수(body mass index, BMI), 허리둘레(waist circumference, WC) 및 허리/둔부 둘레비(waist to hip ratio, WHR)를 구하였으며, 생체전기 임피던스법을 이용한 체지방 분석기로 체지방량(fat mass)과 체지방률(total body fat percent)을 측정하였다. 8시간 이상 금식시킨 후 공복 혈당 및 공복 인슐린(immunoradiometric assay, Dainabot[®], Japan), 총 콜레스테롤(enzymatic colorimetry, AU5400[®], Japan), 고밀도지단백 콜레스테롤(immunoinhibition method, AU5400[®], Japan), 저밀도지단백 콜레스테롤(direct selective method, AU5400[®], Japan), 중성지방(glycerol-phosphate-oxidase method, AU5400[®], Japan)을 측정하였다. Lipoprotein(a) 농도는 혈청에서 N-Latex Lipoprotein(a) reagent를 이용하여 immunonephelometer assay(Behring[®], Germany)로 측정하였다. 지질 검사상 이상이 있거나 지질강하제를 복용 중인 환자들을 고지혈증이 있는 것으로 간주하였다. 당화혈색소는 ion exchange liquid chromatography(HLC-723 GHbV, TOSOH[®], Japan) 방법으로 측정하였다.

인슐린 저항성은 Homeostasis model assessment(HOMA)¹⁹⁾에 따라 Insulin resistance (HOMA-IR) = (fasting insulin in mU/L) × (fasting plasma glucose in mmol/L)/22.5로 계산하였다.

당뇨병성 만성 합병증에 대한 평가로 협심증, 심근경색증, 뇌경색, 말초혈관질환의 대혈관 합병증에 대한 병력을 조사하였고

관상동맥조영술, 뇌자기공명영상 및 말초혈관촬영술 등을 통하여 새로 진단된 경우도 대혈관 합병증에 포함하였다. 미세혈관 합병증에 대한 검사로 당뇨병성 신증에 대하여 미세알부민뇨 검사나 24시간 단백뇨 검사를 시행하여 미세알부민뇨가 30mg/gCr 미만이고 24시간 단백뇨가 50mg/day 미만인 경우를 정상, 미세알부민뇨가 30~299mg/gCr 이거나 24시간 단백뇨가 50~499mg/day인 경우를 미세알부민뇨, 24시간 단백뇨가 500mg/day 이상인 경우를 현성단백뇨로 구분하였다. 안저 검사를 통하여 당뇨병성 망막증의 정도를 평가하였으며, 비증식성망막증과 증식성망막증으로 구분하였다. 당뇨병성 신경병증에 대한 검사로는 진동감각역치 검사(vibration perception threshold, VPT)와 심박수변화 검사(cardiac beat-to-beat variability, BBV) 및 신경전도검사(nerve conduction velocity, NCV)를 시행하여 자율신경병증과 말초신경병증을 평가하였다.

3) 경동맥 내중막 두께의 측정

경동맥 내중막 두께는 고해상도 B-mode 초음파 기기인 LOGIQ7(GE Medical Systems®, USA)의 10MHz 선상 탐촉자를 이용하고 측정시의 오차를 줄이기 위하여 동일한 검사자에 의하여 측정하였다. 경동맥 내중막 두께는 Pignoli 등²⁰⁾의 방법에 따라 처음 반사면의 선연으로부터 두번째 반사면의 선연까지를 측정하였다. 최대 내중막 두께를 구하기 위해 환자를 앙와위로 하고 전사위, 측위에서 초음파를 투시하여 좌측과 우측 경동맥의 종단면을 따라 총경동맥이 내경동맥과 외경동맥으로 분리되는 분지점의

근위부에 위치한 총경동맥의 원벽에서 내중막 두께가 최고인 지점을 정하고 이를 중심으로 근위 10mm, 원위 10mm 위치에서 내중막 두께를 측정하여 세 군데의 산술평균치를 구하였다. 이때 경동맥 내중막 두께의 측정이 예정된 부위가 석회화되었거나 내강 내로 돌출된 병변이면서 초음파상이 질성을 보이는 죽전(plaque)이 있는 경우에는 죽전이 포함되지 않은 근위부에서 측정을 시행하였다.

4) 통계 처리

통계 처리는 SPSS 11.0 for Windows를 사용하였으며 모든 자료는 평균±표준편차로 표시하였다. 각 군간의 비교는 Student's *t*-test를 이용하였고 내중막 두께와 이에 영향을 미치는 변수들과의 상관성은 상관관계분석과 다중회귀분석을 이용하였으며 *p* 값이 0.05 이하인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다.

3. 결 과

전체 대상 환자의 평균 내중막 두께는 $0.77 \pm 0.14\text{mm}$ 로 남녀 간에 따른 차이는 관찰되지 않았다($0.78 \pm 0.14\text{mm}$ vs. $0.77 \pm 0.14\text{mm}$, $p=0.58$). 평균 당화혈색소는 $9.0 \pm 2.3\%$, 평균 체질량지수는 $24.0 \pm 3.4\text{kg/m}^2$ 이었다.(표 1)

WHO 서태평양지역 회의에서 정한 아시아인의 기준치²¹⁾에 의하여 체질량지수에 따라 비비만군(BMI $<25\text{kg/m}^2$)과 비만군(BMI $\geq 25\text{kg/m}^2$)으로 나누어 경동맥 내중막 두께와 비만 및 죽상경화증 위험인자를 비교

하였다. 비비만군과 비만군 사이에 경동맥 내중막 두께는 유의한 차이를 보이지 않았으며 중성지방이 비만군에서 유의하게 증

의한 차이를 보이지 않았으나 남녀 각각에서 비교하였을 때 남녀 모두 복부비만군이 비비만군보다 경동맥 내중막 두께가 유의

Table 1. Clinical Characteristics of Subjects

Characteristics	Total (n=144)	Male (n=73)	Female (n=71)
Age (years)	60.4 ± 12.7	59.3 ± 12.4	61.4 ± 12.9
Duration of diabetes (years)	12.4 ± 9.2	11.0 ± 9.5	13.8 ± 8.8
Systolic blood pressure (mmHg)	132.7 ± 19.6	129.7 ± 20.4	135.5 ± 18.6
Diastolic blood pressure (mmHg)	82.1 ± 12.6	80.5 ± 12.5	83.7 ± 12.5
Fasting blood glucose (mg/dL)	178.6 ± 68.7	182.9 ± 68.6	175.1 ± 69.2
Fasting insulin (uU/mL)	22.9 ± 32.1	19.1 ± 37.6	26.1 ± 26.5
HOMA-IR*	10.8 ± 16.8	8.5 ± 14.1	12.7 ± 18.7
HbA _{1c} (%)	9.0 ± 2.3	9.1 ± 2.4	8.8 ± 2.2
Body mass index (kg/m ²)	24.0 ± 3.4	23.9 ± 3.5	24.0 ± 3.2
Waist circumference (cm)	88.9 ± 9.3	89.1 ± 8.8	88.7 ± 9.8
Waist to hip ratio	0.95 ± 0.10	0.93 ± 0.06	0.97 ± 0.13
Fat mass (kg)	17.7 ± 6.2	16.7 ± 6.9	18.7 ± 5.5
Total body fat (%)	27.5 ± 7.9	23.8 ± 8.3	31.0 ± 5.8
Maximal IMT [†] (mm)	0.95 ± 0.17	0.96 ± 0.17	0.95 ± 0.17
Mean IMT [†] (mm)	0.77 ± 0.14	0.78 ± 0.14	0.77 ± 0.14

Values are mean ± SD.

* HOMA-IR, homeostasis model assessment-insulin resistance

†IMT, intima-media thickness

가되어 있었으나($p=0.02$) 다른 인자에서는 유의한 차이를 보이지 않았다. 남녀 각각에 대해서도 두 군으로 나누어 경동맥 내중막 두께를 비교하였을 때 남녀 모두 비비만군과 비만군 사이에 경동맥 내중막 두께는 유의한 차이가 없었다.(그림 1A)

지방의 분포에 따른 차이를 알아보기 위하여 허리 둘레가 남자에서는 90cm 이상, 여자에서 80cm 이상 증가한 경우를 복부비만군²¹⁾으로, 이에 해당되지 않는 경우를 비비만군으로 나누어 임상적 특징을 비교하였다. 경동맥 내중막 두께는 두 군 간에 유

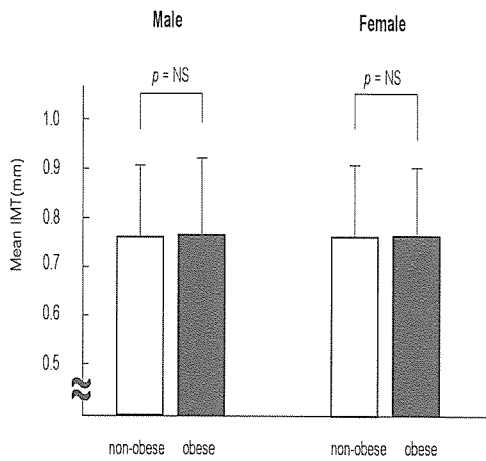
하게 증가되어 있었으며($p<0.05$)(그림 1B), 중성지방이 복부비만군에서 유의하게 증가되어 있었으나($p<0.01$) 다른 인자에서의 유의한 차이는 보이지 않았다.

지방분포의 또 다른 지표로 이용되는 허리/둔부 둘레비를 기준으로 하여, 남자에서 0.9 이상, 여자에서 0.8 이상 증가한 경우를 복부비만이 있는 군²¹⁾으로, 그 미만인 경우를 비비만군으로 나누어 임상적 특징을 비교하였다. 두 군 사이에 경동맥 내중막 두께는 유의한 차이가 없었고 남녀 각각으로 나누어 비교하였을 때도 남녀 모두 비

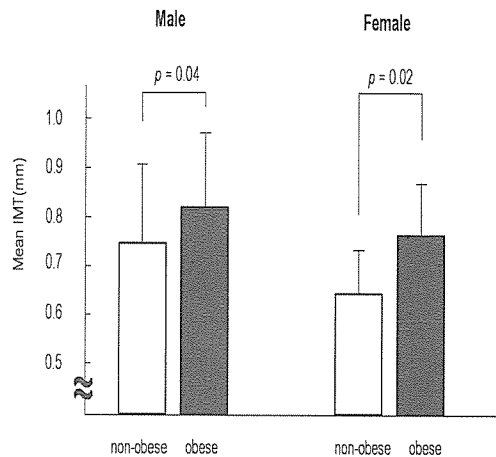
만균과 비 비만균 사이에 경동맥 내중막 두께는 유의한 차이가 없었다.(그림 1C) 다른 인자들도 두 군간 유의한 차이를 보이지 않았다.

또한 생체전기 임피던스법에 의한 체지방률이 남자에서는 25% 이상, 여자에서는 30% 이상 증가한 경우를 복부비만이 있는 군²²⁾으로 이에 해당되지 않는 경우를 나머지

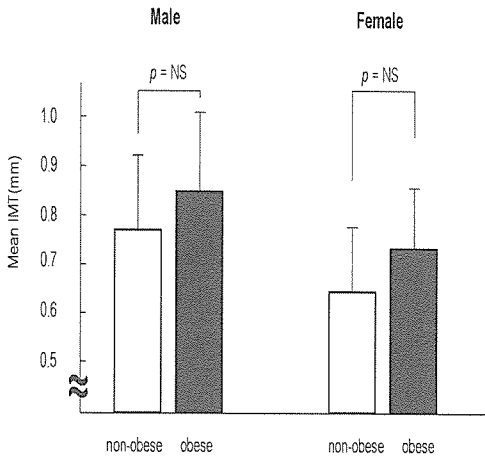
군으로 나누어 각각 임상적 특징을 비교하였다. 경동맥 내중막 두께는 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았고 남녀 각각으로 나누어 경동맥 내중막 두께를 비교하였을 때도 남녀 모두 비만군과 비비만군 사이에 경동맥 내중막 두께는 유의한 차이가 없었다.(그림 1D) 다른 인자들도 두 군간 유의한 차이를 보이지 않았다.



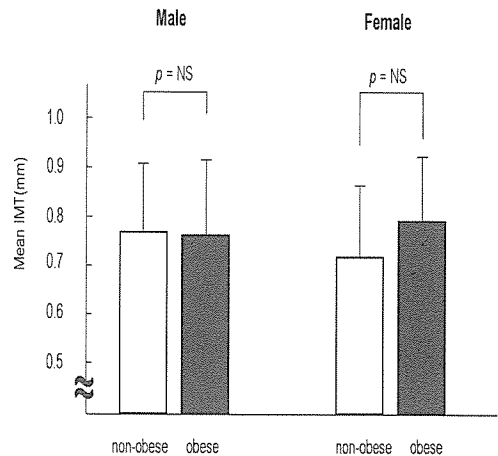
(A) body mass index



(B) waist circumference



(C) waist to hip ratio



(D) percent body fat by BIA*

*BIA : bioelectrical impedance analysis, NS : not significant

Figure 1. Comparison of IMT according to body mass index

그 외 고혈압이 있는 당뇨병 환자의 경우 평균 내중막 두께가 $0.79 \pm 0.12 \text{mm}$ 로 혈압이 정상인 당뇨병 환자의 $0.74 \pm 0.17 \text{mm}$ 보다 유의하게 증가되어 있었다($p=0.04$), 흡연 여부, 고지혈증 유무에 따른 경동맥 내중막 두께의 차이는 보이지 않았다.

경동맥 내중막 두께와 죽상경화증 위험 인자로 알려진 여러 인자들과의 상관관계를 살펴보았을 때 경동맥 내중막 두께는 환자의 연령, 당뇨병의 유병기간, 수축기 혈압 및 허리 둘레와 양의 상관관계가 있었다.(표 2) 체질량지수, 허리/둔부 둘레비, 체지방량 및 체지방률은 경동맥 내중막 두

께와 유의한 상관관계가 없었다. 다중회귀 분석에서는 연령이 경동맥 내중막 두께를 결정짓는 독립 인자로 나타났다.(표 3)

당뇨병성 미세혈관 합병증의 유무에 따라 경동맥 내중막 두께의 차이를 비교하였을 때 미세혈관합병증이 있는 군에서 없는 군에 비해 평균 경동맥 내중막 두께가 더 증가하였으나 최대 경동맥 내중막 두께의 차이는 관찰되지 않았다.(표 4) 관상동맥질환, 말초혈관질환 및 뇌혈관질환 같은 대혈관 합병증을 동반한 환자에서는 대혈관 합병증이 없는 환자에 비하여 내중막 두께가 유의하게 두꺼워져 있었다.(그림 2)

Table 2. Simple correlation between IMT* and risk factors in type 2 diabetic patients

Variables	r	p-value
Age	0.58	<0.01
Duration of diabetes	0.23	0.03
Systolic blood pressure	0.17	0.04
Diastolic blood pressure	0.08	NS
Waist circumference	0.28	<0.01
Waist to hip ratio	0.17	NS
Fat mass	-0.19	NS
Total body fat percent	-0.15	NS
HbA1C	-0.13	NS
Total Cholesterol	-0.08	NS
Triglyceride	-0.10	NS
HDL-cholesterol	-0.10	NS
LDL-cholesterol	-0.05	NS
Homocysteine	0.17	NS
Lipoprotein(a)	0.04	NS
Urine albumin excretion	0.02	NS

* IMT, intima-media thickness ; NS, not significant

Table 3. Stepwise multiple regression analysis

	Total		Male		Female	
	β	p-value	β	p-value	β	p-value
mean IMT*						
age	0.578	<0.01	0.576	0.01	0.528	<0.01
duration of diabetes	-0.169	NS	-0.171	NS	-0.046	NS
systolic blood pressure	0.165	NS	0.124	NS	0.226	NS
body mass index	-0.209	NS	-0.451	NS	0.286	NS
waist	0.313	NS	0.475	NS	0.006	NS
waist to hip ratio	-0.176	NS	-0.097	NS	-0.254	NS
total body fat percent	-0.111	NS	-0.158	NS	-0.236	NS
maximal IMT						
age	0.512	<0.01	0.474	0.04	0.522	<0.01
duration of diabetes	-0.185	NS	-0.194	NS	-0.136	NS
systolic blood pressure	0.185	NS	0.191	NS	0.22	NS
body mass index	-0.261	NS	-0.585	NS	0.11	NS
waist	0.329	NS	0.584	NS	0.08	NS
waist to hip ratio	-0.131	NS	-0.134	NS	-0.236	NS
total body fat percent	-0.181	NS	-0.085	NS	-0.206	NS

* IMT, intima-media thickness ; NS, not significant

Table 4. Intima media thickness according to microvascular and macrovascular complication

		IMT* (mm)	
		mean	maximal
diabetic nephropathy	no (n=24)	0.75 ± 0.16	0.95 ± 0.19
	yes (n=120)	0.78 ± 0.13	0.95 ± 0.17
diabetic retinopathy	no (n=65)	0.77 ± 0.14	0.94 ± 0.19
	yes (n=75)	0.78 ± 0.13	0.96 ± 0.16
diabetic neuropathy	no (n=28)	0.73 ± 0.14	0.91 ± 0.18
	yes (n=112)	0.79 ± 0.13	0.97 ± 0.16
microvascular complications	no (n=8)	0.64 ± 0.16	0.84 ± 0.21
	yes (n=136)	0.78 ± 0.13*	0.96 ± 0.17
coronary heart disease	no (n=132)	0.77 ± 0.14	0.94 ± 0.17
	yes (n=11)	0.82 ± 0.11	1.05 ± 0.18
peripheral vascular disease	no (n=134)	0.77 ± 0.14	0.95 ± 0.17
	yes (n=9)	0.86 ± 0.15	1.07 ± 0.19
cerebrovascular disease	no (n=122)	0.77 ± 0.14	0.95 ± 0.18
	yes (n=21)	0.81 ± 0.13	0.99 ± 0.15
macrovascular complications	no (n=108)	0.75 ± 0.14	0.93 ± 0.17
	yes (n=34)	0.83 ± 0.12*	1.03 ± 0.16*

* IMT, intima-media thickness

† p < 0.05

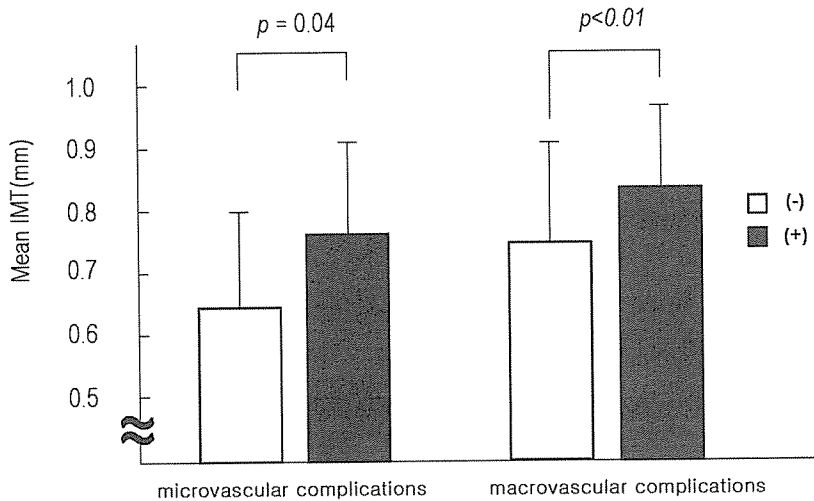


Figure 2. Intima media thickness according to presence (■) or absence (□) of diabetic microvascular and macrovascular complications

4. 고 찰

혈관 내중막의 비후는 죽상경화증의 발생과정 중 초기에 나타나는 변화로서, 죽상경화증이 진행되면 동맥벽을 침식하여 동맥의 내강이 좁아지는 현상이 나타나지만 초기에는 동맥의 내벽에 작은 변화만이 나타난다²³⁾. 이러한 초기의 변화는 죽상경화증의 발생 및 진행을 예측하는 표지자로 이용될 수 있으며 고위험군에서 이를 조기에 발견하고 예방을 함으로써 죽상경화증에 의한 이환율과 사망률을 감소시킬 수 있다²⁴⁾. 혈관 벽의 조기 변화를 관찰하기 위한 방법으로 이용되는 혈관촬영술은 침습적이며 병소의 크기와 성질보다는 혈관 내경만을 보여주는 한계가 있으며, 자기공명촬영은 비경제적이고 경화반의 형태는 분석할 수 있으나 동맥벽의 변화는 관찰하

기 어려운 점을 감안하면, 고해상도 초음파에 의한 내중막 두께의 측정은 비침습적이고 정량적인 계측법인 동시에 혈관촬영으로 측정된 죽상경화증의 정도와 밀접한 상관관계가 있는 것으로 알려져 선별 검사로도 유용하다^{23, 24)}.

비만은 급속히 유병율이 증가하고 있으며 죽상경화증과 관련된 여러 질환들과 연관되어 있다. 비만 환자에서 동맥벽의 내막 및 중막의 증가를 관찰할 수 있고 이는 평활근 세포 증식과 세포외 간질의 증가에서 기인한다. 그리고 비만은 동맥벽의 두께와 이완기 직경을 증가시킴으로써 좌심실 형태에도 영향을 미치는 것으로 보고되었다⁹⁾. 또한 비만은 총혈액량의 증가, 기초 심박출량의 증가, 심박수의 증가와 관련되어 동맥벽 장력에 변화를 초래하여 신생내막 증식을 유도할 수 있다. 비만 환자에서 나타나

는 인슐린 저항성과 레닌-안지오텐신-알도스테론의 과활성화가 심혈관계 변화를 초래하는 중요한 역할을 할 수 있다는 증거도 있다⁹⁾.

이러한 비만을 측정하는 방법으로 체질량지수, 허리둘레, 허리/둔부 둘레비 등이 비침습적이고 간편하여 임상에서 가장 흔히 사용되고 있고²⁵⁾, 지방 분포에 따라 질병 이환율의 차이가 있음이 보고된 후로 복부비만의 중요성이 강조되어²⁶⁾ 이의 평가에 허리둘레, 허리/둔부 둘레비 등이 흔히 사용된다. 특히 허리둘레는 허리/둔부 둘레비보다 내장지방과 밀접한 관련이 있어²⁶⁾ 가장 손쉽게 복부비만을 평가하고 치료 효과를 추적 관찰하는 지표로서 중요하다.

여러 연구들에서 전신 비만의 지표인 체질량지수와 경동맥 내중막 두께가 서로 연관성이 있음을 보고하였고^{9, 11)}, 전향적인 연구들에서 전신 비만과 높은 체중 증가율이 죽상경화증, 특히 급성 관상동맥질환 및 뇌경색증과 같은 심혈관계 질환의 위험도 증가와 밀접한 관련성이 있음을 보여주었다^{5, 6)}. 또한 다른 연구들에서 허리/둔부 둘레비나 허리 둘레로 나타내어지는 복부 비만이 체질량지수로 표시되는 전신 비만보다 더 강력한 죽상경화증의 예측인자라고 보고되었다^{25, 27)}.

그러나 제2형 당뇨병 환자들을 대상으로 하여 비만이 경동맥 내중막 두께에 미치는 영향에 관한 연구는 많지 않고 특히 국내에서 이에 대한 연구가 부족한 실정이다. 서구의 연구들에서는 체질량지수가 경동맥 내중막 두께의 증가와 관련성이 많다고 하였으나¹⁵⁻¹⁷⁾ 국내의 연구들에서는 관련이 적다고²⁸⁻³¹⁾ 보고되었다. 이것은 한국인 제2형

당뇨병은 체질량지수를 기준으로 할 때 비만이 적고 비 비만이 많으며 발병시 심한 체중감소를 보이는 등 임상 양상이 서구인과 다른 점이 많으나³²⁾ 국내 연구들이 주로 체질량지수만을 가지고 경동맥 내중막 두께에 미치는 영향을 조사함으로써 복부비만과의 관련성을 간과한 것으로 여겨진다.

따라서 본 연구에서는 기존의 연구결과를 근거로 제2형 당뇨병 환자에서 전신 비만 외에 복부 비만과 관련된 인자들과 경동맥 내중막 두께와의 상관 관계를 확인하고자 하였다. 체질량지수, 허리 둘레, 허리/둔부 둘레비 및 체지방률 등은 성별 간 유의한 차이를 보이지 않았고 허리 둘레가 경동맥 내중막 두께와 유의한 상관 관계를 나타내었다. 남녀별로 체질량지수에 따라 비만군과 비 비만군, 허리 둘레, 허리/둔부 둘레비 및 체지방 분포에 따라 복부비만이 있는 군과 비 복부비만군으로 나누어 경동맥 내중막 두께를 서로 비교하였을 때 남녀 각각 허리 둘레에 따른 복부비만군에 비 복부비만군에 비해 경동맥 내중막 두께가 더 증가하였으나 체질량지수, 허리/둔부 둘레비 및 체지방률에 따라 전신비만이 있거나 복부비만이 있는 군과 그렇지 않은 군 간에는 경동맥 내중막 두께의 차이를 보이지 않아 복부비만군에서 경동맥 내중막 두께가 더 증가함을 알 수 있었다. 그러나 체질량지수, 허리둘레 및 허리/둔부 둘레비 등은 경동맥 내중막 두께에 대하여 독립적인 위험인자로 나타나지는 않았으며 이에 대해서 더 많은 수를 대상으로 추가적인 연구가 필요하리라 사료된다. 김 등¹³⁾은 체질량지수나 당뇨병의 유병기간에는 차이가 없었으나 허리/둔부 둘레비에 의한

복부비만 유무에 따라 경동맥 내중막 두께에 유의한 차이가 있었다고 보고하였고, 허등¹⁴⁾은 허리둘레, 체질량지수가 경동맥 내중막 두께와 상관성이 있다고 하여 본 연구의 결과와 차이를 보이고 있으나 공통적으로 제2형 당뇨병 환자에서 복부비만이 경동맥 내중막 두께와 밀접한 관련이 있음을 시사해 주고 있다.

비만증에는 지단백 대사의 이상으로 고지혈증이 흔히 동반되며 체질량지수와 중성지방은 양의 상관관계가 있다³³⁾. 또한 복부 비만과 중성지방 사이에도 양의 상관관계가 있고, 고밀도지단백 콜레스테롤과는 역상관 관계가 있음은 많은 연구에서 확인되었다. 허리/둔부 둘레비보다는 허리 둘레가 중성지방이나 고밀도지단백 콜레스테롤 농도와 관련이 높다³³⁾. 복부비만에서는 작고 치밀한 저밀도지단백(small dense LDL)이 증가되며 저밀도지단백에는 아포단백 B가 들어 있기 때문에 저밀도지단백 측정에 아포단백 B를 이용할 수 있으며, 이러한 아포단백 B의 증가도 관상동맥질환의 위험인자이다³³⁾. 본 연구에서 체질량지수와 중성지방은 양의 상관관계를 나타내었으며 체질량지수에 따른 전신 비만군에서 비 비만군에 비해 중성지방이 증가하였으나 고밀도지단백 콜레스테롤 및 아포단백 B와는 상관 관계가 없었다. 허리둘레와 중성지방, 고밀도지단백 콜레스테롤 및 아포단백 B는 상관관계가 없었으나 허리둘레에 따른 복부비만군에서 중성지방은 증가하였다. 기존의 연구결과와의 차이를 보인 것은 많은 수의 당뇨병 환자들이 고지혈증을 동반하여 지질강하제를 복용함으로써 혈중내 지질 농도에 영향을 주었기 때문으로 생각된다.

고해상도 B-mode 초음파를 이용한 경동맥 내중막 두께를 측정된 연구 결과들을 보면 내중막의 두께와 경화반은 뇌졸중, 고혈압, 심근경색증, 하지 동맥경화증과 같은 질환의 병력과 밀접한 상관관계를 보이고 내중막 두께에 영향을 미치는 인자들로는 연령, 고혈압, 고지혈증, 인슐린저항성, 비만, 흡연 및 당뇨병 등을 보고하고 있다^{28, 29, 31, 34, 35)}. 본 연구에서 대상 환자의 연령과 당뇨병의 이환 기간, 수축기 혈압이 경동맥 내중막 두께와 유의한 상관관계가 있는 것으로 나타났으며 연령이 내중막 두께를 결정하는 독립인자로 나타나 다른 연구와 비슷한 결과를 나타내었다. 남녀 간 내중막 두께의 차이를 보았을 때 본 연구에서 남자의 평균 경동맥 내중막 두께치가 $0.78 \pm 0.14\text{mm}$, 여자의 경우 $0.77 \pm 0.14\text{mm}$ 로 유의한 차이를 보이지 않아 다른 국내의 보고와 비슷한 결과를 보였다²⁸⁾. 당뇨병 유병 기간과 경동맥 내중막 두께 간의 연관성에 대해서는 본 연구에서는 관련이 있는 것으로 나타났으나 공복 혈당이나 당화 혈색소 결과와는 상관관계가 없었다. 실제로 당뇨병 환자에서 죽상경화증 발생과 혈당조절 정도나 당뇨병의 이환기간과의 직접적인 연관성은 아직 증명되지 않고 있는 실정이다³⁶⁾.

고혈압은 제2형 당뇨병 환자에서 정상인에 비해 2배 가량 유병율이 높으며 고혈압이 있는 경우에는 경동맥 내중막 두께가 증가한다고 보고되고 있다³⁵⁾. 여러 연구 결과를 보면 수축기 혈압이 내중막 두께와 유의한 상관관계를 보이거나 확장기 혈압과의 관계는 보고에 따라 서로 다른 결과를 나타내고 있다^{7, 29, 31)}. 본 연구에서도 고혈압

의 병력이 있는 군에서 없는 군에 비해 평균 경동맥 내중막 두께가 더 증가하였고, 수축기 혈압은 경동맥 내중막 두께와 유의한 상관관계를 보였으나 이완기 혈압은 연관성이 없었다.

인슐린 저항성도 죽상경화증의 위험인자로 잘 알려져 있으며 인슐린 내성 검사나 정맥내 당부하 검사법을 이용한 연구들에서 인슐린 감수성이 경동맥 내중막 두께와 유의한 음의 상관관계를 보이는 것으로 보고되었다¹⁸⁾. 그러나 국내에서는 이와 관련된 보고가 거의 없으며 본 연구에서는 공복 혈당 및 공복 인슐린 농도를 이용한 HOMA-IR법으로 측정된 인슐린 저항성과 내중막 두께 간에 유의한 상관 관계를 보이지 않았다. 그러나 한국인에서는 제2형 당뇨병의 경우 서양에 비하여 인슐린 저항성 뿐만 아니라 인슐린 결핍도 중요한 병태생리라는 연구 보고들과 본 연구의 대상이 된 제2형 당뇨병 환자들의 평균 유병기간이 10년 이상이라는 점을 감안할 때 인슐린 저항성 외에도 다른 인자들이 영향을 미쳤을 것으로 생각된다.

당뇨병성 만성 합병증과 경동맥 내중막 두께의 관련성에 대한 연구들도 보고되고 있다. 제1형 당뇨병 환자를 대상으로 한 연구에서 당뇨병성 미세혈관 합병증과 내중막 두께가 상관이 있음을 보고하였고³⁷⁾ 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 연구에서는 상관이 없음을 보고하였다²⁸⁾. 본 연구에서 미세혈관 합병증이 있는 군에서 평균 내중막 두께가 증가되어 있었으나 대상 환자들의 당뇨 이환기간이 평균 10년 이상으로 연령 및 당뇨 이환기간의 영향을 고려해야 할 것으로 보인다. 대혈관 합병증에서는 다

른 연구 결과와 일치하게^{28,30)} 내중막 두께가 유의하게 증가함을 보여주고 있어 초음파를 이용한 경동맥 내중막 두께의 측정이 죽상경화증의 조기 진단을 위한 선별 검사로서 사용하는 데 유용할 수 있으리라는 것을 보여주었다.

결론적으로 제2형 당뇨병 환자에서 전신 비만보다 허리 둘레로 표시되는 복부비만이 경동맥 내중막 두께의 증가로 나타나는 경동맥 경화증과 관련이 있는 것으로 보이거나 더 많은 수를 대상으로 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

5. 요약

1) 배경 및 목적

당뇨병은 죽상경화증의 중요한 위험인자이다. 최근에는 죽상경화증 정도 평가에 비침습적인 방법으로 고해상도 B-mode 초음파를 이용한 경동맥 내중막 두께의 측정이 널리 이용되고 있다. 비만은 제2형 당뇨병과 심혈관계 질환의 중요한 위험인자로 알려져 있으며, 체지방의 양 뿐만 아니라 분포도 중요하다고 보고되고 있다. 이에 제2형 당뇨병 환자에서 고해상도 B-mode 초음파를 이용한 경동맥 내중막 두께에 영향을 미치는 위험인자들에 대하여 알아보고, 특히 비만도가 경동맥 내중막 두께에 미치는 영향을 조사하고자 하였다.

2) 대상 및 방법

2003년 3월부터 2004년 8월까지 전남대학

교병원 내분비대사내과에 내원한 제2형 당뇨병 환자 144명을 대상으로 고해상도 B-mode 초음파를 이용하여 경동맥 내중막 두께를 측정하고 비만의 정도와 분포, 죽상경화증과 관련된 위험인자 및 당뇨병성 만성 합병증의 정도를 평가하였다.

3) 결과

제2형 당뇨병 환자에서 허리둘레에 따라 복부비만이 있는 군에서 경동맥 내중막 두께가 증가하였으나 성별 간 체질량지수, 허리/둔부 둘레비, 체지방분포율에 따른 경동맥 내중막 두께의 차이는 없었다. 경동맥 내중막 두께는 연령, 당뇨병의 유병기간, 수축기 혈압 및 허리 둘레와 유의한 양의 상관관계를 보였고 연령이 경동맥 내중막 두께에 영향을 미치는 독립적인 위험인자였다. 당뇨병성 미세혈관 합병증이 있는 경우 경동맥 내중막 두께가 증가하였고, 대혈관 합병증을 동반한 경우에도 경동맥 내중막 두께가 유의하게 증가된 것을 관찰할 수 있었다.

4) 결론

제2형 당뇨병 환자에서 전신 비만보다는 허리 둘레로 표시되는 복부비만이 경동맥 내중막 두께의 증가로 나타나는 경동맥 경화증과 연관성이 있는 것으로 사료되며 향후 많은 수를 대상으로 장기간의 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

색인 단어 : 당뇨병, 비만, 죽상경화증, 경동맥 내중막 두께

참고문헌

1. Burchfiel CM, Reed DM, Marcus EB, Strong JP, Hayashi T. *Association of diabetes mellitus with coronary atherosclerosis and myocardial lesions. An autopsy study from the Honolulu Heart Program. Am J Epidemiol* 137:1328-1340, 1993
2. Persson J, Formgren J, Israelsson B, Berglund G. *Ultrasound-determined intima-media thickness and atherosclerosis. Direct and indirect validation. Arterioscler Thromb* 14:261-264, 1994
3. Salonen JT, Salonen R. *Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic program. Circulation* 87 3 Suppl.:II55-65, 1993
4. Grobbee DE, Bots ML. *Carotid intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. J Int Med* 236:567-573, 1994
5. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. *Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. Circulation* 67:968-977, 1983
6. Rexrode KM, Hennekens CH, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Rich-Edwards JW, Speizer FE, Manson JE. *A prospective study of body mass index, weight change, and risk of stroke in women. JAMA* 277: 1539-1545, 1997
7. Despres JP, Moorjani S, Lupien PJ, Tremblay A, Nadeau A, Bouchard C. *Regional distribution of body fat, plasma*

- lipoproteins, and cardiovascular disease. Arteriosclerosis 10:497-511, 1990*
8. Ferreira I, Twisk JW, van Mechelen W, Kemper HC, Seidell JC, Stehouwer CD. *Current and adolescent body fatness and fat distribution: relationships with carotid intima-media thickness and large artery stiffness at the age of 36 years. J Hypertens 22:145-155, 2004*
 9. De Michele M, Panico S, Iannuzzi A, Celentano E, Ciardullo AV, Galasso R, Sacchetti L, Zarrilli F, Bond MG, Rubba P. *Association of obesity and central fat distribution with carotid artery wall thickening in middle-aged women. Stroke 33:2923-2928, 2002*
 10. Lakka TA, Lakka HM, Salonen R, Kaplan GA, Salonen JT. *Abdominal obesity is associated with accelerated progression of carotid atherosclerosis in men. Atherosclerosis 154:497-504, 2001*
 11. Ciccone M, Maiorano A, De Pergola G, Minenna A, Giorgino R, Rizzon P. *Microcirculatory damage of common carotid artery wall in obese and non obese subjects. Clin Hemorheol Microcirc 21:365-374, 1999*
 12. 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. Stroke 25:66-73, 1994*
 13. 김철식, 박종숙, 남주영, 박진아, 조민호, 남지선, 김뜰미, 윤수지, 남재현, 안철우, 차봉수, 임승길, 김경래, 이현철, 허갑범. 제2형 당뇨병 환자에서 복부비만 여부에 따른 죽상경화증의 정도 및 대사지표. 당뇨병 28:377-391, 2004
 14. 허규연, 김수경, 정지영, 이재혁, 김혜진, 최성희, 안철우, 차봉수, 임승길, 김경래, 이현철. 제2형 당뇨병 남자 환자에서 복부 비만과 관련된 인체 계측치들과 경동맥 내중막두께와와의 연관성. 한국지질동맥경화학회지 13:377-384, 2003
 15. Ogawa K, Ueda K, Sasaki H, Yamasaki H, Okamoto K, Wakasaki H, Matsumoto E, Furuta H, Hanabusa T, Nishi M, Nanjo K. *History of obesity as a risk factor for both carotid atherosclerosis and microangiopathy. Diabetes Res Clin Pract 66 S165-168, 2004*
 16. Guvener N, Tutuncu NB, Oto A, Erbas T. *Major determinants of the carotid intima-media thickness in type 2 diabetic patients: age and body mass index. Endocr J 47:525-533, 2000*
 17. Yamamoto M, Egusa G, Okubo M, Yamakido M. *Dissociation of microangiopathy and macroangiopathy in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 21:1451-1454, 1998*
 18. Bonora E, Tessari R, Micciolo R, Zenere M, Targher G, Padovani R, Falezza G, Muggeo M. *Intima-medial thickness of the carotid artery in nondiabetic and NIDDM patients. Relationship with insulin resistance. Diabetes Care 20:627-631, 1997*
 19. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. *Homeostasis model assessment: insulin*

- resistance and b-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 28:412-419, 1985*
20. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. *Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. Circulation 74: 1399-1406, 1986*
21. WHO West Pacific Region. *The Asia-Pacific perspective: reading obesity and its treatment. IOTF. 2000*
22. 이광우. 비만증의 진단과 평가. 대한비만학회지 1:1-4, 1992
23. Wofford JL, Kahl FR, Howard GR, McKinney WM, Toole JF, Crouse JR. *Relation of extent of extracranial carotid artery atherosclerosis as measured by B-mode ultrasound to the extent of coronary atherosclerosis. Arterioscler Thromb 11:1786-1794, 1991*
24. Salonen R, Haapanen A, Salonen JT. *Measurement of intima-media thickness of common carotid arteries with high resolution B-mode ultrasonography: inter- and intra-observer variability. Ultrasound Med Biol 17:225-230, 1991*
25. Larsson B, Svardsudd K, Welin L, Wilhelmsen L, Bjorntorp P, Tibblin G. *Abdominal adipose tissue distribution, obesity and risk of cardiovascular disease and death: a 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. Br Med J 288:1401-1404, 1984*
26. Maric-Christine Pouliot, Jean-Pierre Depres. *Waist circumference and Abdominal Sagittal Diameter: Best Simple Anthro- pometric Indexes of Abdominal Visceral Adipose Tissue Accumulation and Related Cardiovascular Risk in Men and Women. Am J Cardiol 73:460-468, 1994*
27. Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH, Walters EE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE. *Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. JAMA 280:1843-1848, 1998*
28. 안유배, 정소령, 고승현, 송기호, 한제호, 유순집, 손현식, 윤건호, 강무일, 차봉연, 이광우, 손호영, 강성구. 제 2 형 당뇨병 환자에서 경동맥 내중막의 두께(intima-media thickness)와 죽상경화증 위험인자 간의 상관관계. 당뇨병 25:142-151, 2001
29. 박병현, 조정구. 제2형 당뇨병환자에서 대혈관합병증 발생 예측인자로서 경동맥 내막-중막 두께 및 죽상경화반. 당뇨병 24:603-613, 2000
30. 고영국, 박석원, 김대중, 장혁재, 안철우, 남재현, 송영득, 임승길, 김경래, 이현철, 허갑범. 인슐린비의존형 당뇨병 환자에 서 고해상도 B-mode 초음파로 측정된 경동맥 내중막 두께와 죽상경화증 위험 인자들과의 관계. 당뇨병 23:234-242, 1999
31. 박태선, 이길홍, 임선희, 이승호, 백홍선, 정경호. 인슐린비의존형 당뇨병 환자에 서 경동맥 초음파로 측정된 경동맥 중막-내막 두께와 죽상경화증 위험인자와의 관계. 당뇨병 20:145-152, 1996
32. 민현기. 한국인 당뇨병의 임상적 특성. 당뇨병 16:163-174, 1992
33. Despres JP, Krauss RM. *Obesity and lipoprotein metabolism. In: Bray GA,*

- Bouchard C, James WP, eds. Handbook of Obesity. p.651-675, New York, Marcel Dekker, 1997*
34. Carven TE, Ryu JE, Espeland MA, Kahl FR, McKinney WM, Toole JF, McMahan MR, Thompson CJ, Heiss G, Crouse JR. *Evaluation of the association between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis. A case-control study. Circulation 82:1230-1242, 1990*
35. Heiss G, Sharrett AR, Barnes R, Chambless LE, Szklo M, Alzola C. *Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study. Am J Epidemiol 134: 250-256, 1991*
36. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of longterm complication in insulin-dependent diabetes mellitus. N Eng J Med 329:977-986, 1993*
37. Yokoyama H, Yoshitake E, Otani T, Uchigata Y, Kawagoe M, Kasahara T, Omori Y. *Carotid atherosclerosis in young-aged IDDM associated with diabetic retinopathy and diastolic blood pressure. Diabetes Res Clin Pract 21:155 -159, 1993*