

소아청소년기에 1형 당뇨병으로 진단된 젊은 성인에서 대혈관 합병증의 발생과 이에 연관된 인자에 대한 연구

서울대학교 의과대학 소아과학교실, 을지대학교 의과대학 소아과학교실*

강민재 · 김주화 · 정혜림 · 이영아 · 신충호 · 양세원 · 김유예 · 진선미* · 노정일

= Abstract =

A study of the development of macrovascular complications and factors related to these complications in young adults with childhood/adolescence-onset type 1 diabetes mellitus

Min Jae Kang, M.D., Joo Hwa Kim, M.D., Hye Rim Chung, M.D., Young Ah Lee, M.D.,
Choong Ho Shin, M.D., Sei Won Yang, M.D., You Yeh Kim, Seon Mi Jin, M.D.*, and Chung Il Noh, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea
Department of Pediatrics*, Eulji University School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose : Macrovascular complications are the main cause of mortality in type 1 diabetes mellitus (T1DM). The purpose of this study was to clarify the presence of early vascular changes and to assess the risk factors of macrovascular complications in young adults with T1DM diagnosed in childhood and adolescence.

Methods : Seventy-two patients (23.9 ± 2.4 years) with T1DM diagnosed before 18 years of age and twenty normal controls were included. The incidence of hypertension, dyslipidemia, and other risk factors of macrovascular complication were reviewed. Flow-mediated vasodilation (FMD) and mean intima-media thickness (IMT) measured by ultrasound were compared between patients and control subjects, and their correlations with macrovascular risk factors were analyzed.

Results : Of the 72 patients, 32 (44.4%) had hypertension. The proportions of maleness ($P=0.03$) and mean body mass index ($P=0.04$) were higher in the hypertensive patients than in normotensive patients. Thirty-one ($N=69$, 44.9%) patients had dyslipidemia and LDL-cholesterol was positively correlated with mean HbA1c ($r=0.32$, $P=0.008$) and total daily insulin dose ($r=0.27$, $P=0.02$). The mean IMT was significantly higher in patients than in control subjects (0.43 ± 0.06 mm vs 0.39 ± 0.06 mm, $P=0.03$). There was no difference in the value of FMD between patients and controls, but the duration of the disease after pubertal onset was negatively correlated with FMD ($r=-0.34$, $P=0.01$).

Conclusion : Hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic vascular change were observed in young adults with T1DM diagnosed during childhood and adolescence; this strongly suggests that meticulous screening of macrovascular complications and control of their risk factors should be conducted. (Korean J Pediatr 2009;52:220-226)

Key Words : Type 1 diabetes mellitus, Hypertension, Dyslipidemia, Atherosclerosis

서 론

1형 당뇨병은 인슐린 분비의 절대적인 부족으로 인해 고혈당이 발생하며 대사 전반에 이상이 초래되는 만성 질환이다¹⁾. 1형 당뇨병이 있으면 저혈당과 케톤산혈증 등으로 환자가 위험해질

수 있으며 장기적으로 혈당 조절이 불량한 경우에는 미세혈관 합병증과 대혈관 합병증이 발생할 수 있어 지속적인 관리를 통해 합병증을 예방하고 조기에 발견하는 것이 환자의 예후를 향상시키는 데 중요하다^{1,2)}.

특히 대혈관 합병증은 1형 당뇨병 환자의 주된 사망 원인으로 알려져 있는데³⁾, 지금까지 성인에서의 연구들에 의하면 당뇨병은 고혈압, 고지혈증, 흡연 등과 함께 중요한 심혈관계 질환의 위험 인자로⁴⁾ 당뇨병이 있는 성인의 경우 정상인에 비해 동맥경화로 인한 심혈관계 질환의 발생률이 2-10배 증가한다고 한다⁴⁻⁹⁾. 이는 고혈당에 장기간 노출되면 당화작용에 의해 혈청의 저밀도 지단백 콜레스테롤이 산화되기 쉬운 성질로 변하여 혈관 내막 내에

Received : 30 July 2008, Revised : 16 October 2008,

Accepted : 16 November 2008

Address for correspondence : Choong Ho Shin, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Seoul National University, 28 Yeongun-dong, Jongsro-gu, Seoul 110-769, Korea

Tel : +82-2-2072-3357, Fax : +82-2-743-3455

E-mail : chshinpd@snu.ac.kr

거품세포와 지방선조를 형성하고, 최종당화산물(advanced glycosylated end products)이 혈관벽의 기질단백질에 쌓이면서 혈관벽의 구조가 변성되고 탄력성을 잃게 되는 등 다양한 기전들에 의한^{8, 10-12)}.

이러한 동맥경화성 혈관 변성으로 인한 증상은 주로 장년기 이후의 성인에서 나타나나, 1985년 구성된 Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) 그룹의 부검을 통한 연구를 시작으로^{11, 13, 14)} 임상적 증상을 동반하지 않은 동맥경화성 혈관 변성이 소아기와 초기 성인기부터 나타난다는 연구결과들이 발표되었고^{4, 7, 12, 15)}, 최근 혈관초음파 기술의 발전으로 동맥경화성 혈관 변성의 초기의 변화를 비침습적으로 측정할 수 있게 되어 이와 관련된 연구가 가속화되고 있다^{6, 11, 16, 17)}.

이에 저자들은 소아-청소년기에 1형 당뇨병으로 진단된 젊은 성인에서 대혈관 합병증의 발생 여부를 알아보고자 혈관초음파 검사를 통해 동맥경화의 초기 변화를 경동맥 내중막 두께로 측정하였고, 혈관의 변화와 관련된 위험인자를 분석하기 위해 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1981년부터 2000년까지 서울대학교병원 소아청소년과에서 18세 이전에 1형 당뇨병으로 진단받고 추적 관찰 중인 20대의 72명의 환자를 대상으로 하였다. 과거에 진단된 환자들을 모두 재조사하여 1999년에 발표된 WHO 기준¹⁸⁾에 합당하면 1형 당뇨병으로 진단하였다. 환자군에서 남자는 39명(54.2%), 여자는 33명(45.8%)이었고, 진단 시 평균 나이는 9.4±4.0세(1.0-16.7), 검사 시 평균 나이는 23.9±2.4세(20.2-29.3)로 유병기간은 평균 14.5±4.2년(6.2-25.8)이었다.

대조군은 당뇨병이 없으며 자발적으로 검사에 참여한 건강한 20대의 20명을 대상으로 하였다(Table 1).

2. 방법

72명의 대상 환자들의 의무기록을 후향적으로 조사하여 1형

당뇨병으로 진단된 나이 및 검사 시 나이를 확인하여 유병기간을 정하였다. 검사 시점에서 환자의 키, 몸무게를 측정하여 체질량지수를 계산하였고, 인슐린의 투약 횟수 및 하루 총 사용량을 알아보았으며, 미세혈관 합병증의 동반 여부와 안지오텐신 전환효소 억제제, 항고혈압제제, 지질강하제의 복용 여부를 확인하였다.

공복채혈 시 저혈당의 위험이 높아, 비공복상태에서 정맥 채혈을 하여 혈청 총 콜레스테롤(total cholesterol, Tc), 고밀도 지단백 콜레스테롤(high density lipoprotein cholesterol, HDLc), 저밀도 지단백 콜레스테롤(low density lipoprotein cholesterol, LDLc)과 고감도 C반응 단백질(hs-CRP)을 측정하였다. 미국당뇨병회의 권장 기준에 따라 LDLc이 100 mg/dL 미만인 경우를 지질 대사가 양호한 것으로 판단하였다⁹⁾. 평균 당화혈색소는 최근 5년 동안 측정된 값들의 적분 평균값으로 계산하였다.

혈관초음파 검사 시 조용한 방에서 5분간 안정을 취한 후 좌측 상박부위에서 전자식 혈압계를 사용하여 2회 혈압을 측정하였으며, 두 측정치의 평균값을 계산하였다. 고혈압은 수축기 혈압이 130 mmHg 이상 또는 이완기 혈압이 80 mmHg 이상인 경우로 정의하였다⁹⁾.

고해상도 B형 초음파(Vivid 7 Dimension, General Electric Company, Milwaukee, WI, USA)의 12 MHz 선형 탐촉자를 사용하여 혈류 중재성 이완 반응(flow-mediated vasodilation, FMD)과 평균 경동맥 내중막 두께(mean intima-media thickness, mean IMT)를 측정하였다. FMD는 조용한 방에서 10분간 안정을 취한 후 우측 전완 부위에서 선형 탐촉자로 상완동맥의 직경을 측정하여 기저값으로 하였고, 그 후 상박부에서 혈압측정용 커프를 평균 수축기 혈압보다 50 mmHg 만큼 높게 올려 5분간 상박부를 압박하였다. 이후 2분 동안에 걸쳐 커프의 압력을 0 mmHg까지 줄이면서, 기저값을 측정할 위치에서 15초 간격으로 상완동맥의 직경을 반복 측정하여 최대로 커질 때의 직경을 최고값으로 정의하였다. FMD는 다음과 같은 공식에 의하여 계산하였다.

$$FMD (\%) = \frac{(\text{maximal diameter} - \text{baseline diameter})}{\text{baseline diameter}} \times 100$$

Mean IMT는 누운 자세에서 고개를 약간 좌측으로 돌린 상태로 우측 경동맥구로부터 하방으로 1 cm 떨어진 곳에서 우측 총경동맥의 내강-내막 경계면과 중막-외막 경계면 사이의 거리를 측정하였다. 기계 안에 내장된 자동 컴퓨터화 탐지법을 사용하여 1 cm 이내에 포함된 100개의 측정점에서 그 값을 측정하였고 이들의 평균값을 기록하였다.

20명의 정상 대조군에서 키와 몸무게를 측정하여 체질량지수를 계산하였고 혈압과 혈관초음파 검사는 환자군과 같은 방법으로 동일한 측정자에 의해 시행되었다.

3. 통계

모든 수치들은 평균±표준편차로 표시하였으며 SPSS 12.0 (SPSS inc., Chicago, Illinois, USA) 프로그램을 사용하여 분석

Table 1. Comparison of Characteristics of Subjects

	T1DM (N=72)	Control (N=20)	P-value
Sex (male:female)	39:33	15:5	0.13
Age at exam (years)	23.9±2.4	24.6±2.0	0.19
Height (cm)	166.4±9.5	171.1±7.7	0.10
Weight (kg)	60.8±10.1	65.0±11.9	0.06
Body mass index (kg/m ²)	21.9±2.5	21.8±3.2	1.00
Systolic BP (mmHg)	123.5±10.1	122.5±13.5	0.86
Diastolic BP (mmHg)	77.5±7.7	78.4±10.3	0.49

Abbreviations : T1DM, type 1 diabetes mellitus; BP, blood pressure

하였다. 환자군 내에서 혈압, LDLc 및 평균 IMT에 따른 평균치 비교는 Student's t-test, chi-square test, one-way ANOVA를 사용하였고, 환자군과 대조군 간의 평균치 비교는 비모수적 방법으로 Mann-Whitney U test, Fisher's exact test, Kruskal-Wallis test를 사용하였다. 연속변수 사이의 상관성은 Pearson 상관분석과 편상관 관계 분석을 시행하였다. P값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 혈압에 따른 비교

72명의 대상 환자 중 32명(44.4%)에서 고혈압이 있었다. 남자가 22명(56.4%), 여자가 10명(30.3%)으로 남자에서 고혈압의 빈도가 높았다(P=0.03). 또한 고혈압이 있는 환자들이 혈압이 정상인 환자들에 비하여 평균 체질량지수가 유의하게 더 높았으며 (BMI 22.5±2.3 kg/m² vs 21.3±2.6 kg/m², P=0.04), 성별의 영향을 배제한 후 비교하여도 고혈압이 있는 환자들과의 체질량지수

가 더 높았다. 그러나 환자의 나이, 유병기간과 평균 당화혈색소는 두 군 간에 유의한 차이는 없었다. FMD와 mean IMT는 고혈압군과 정상혈압군에서 각각 7.7±3.7%, 0.44±0.06 mm과 8.1±3.2%, 0.42±0.06 mm으로, 고혈압군에서 FMD가 낮고 mean IMT는 높은 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었다. 미세혈관 합병증이 적어도 1가지 이상 있는 경우는 고혈압군에서 14명(43.8%), 정상군에서 11명(27.5%)이었으나 통계적 유의성은 없었다(Table 2).

2. LDLc에 따른 비교

콜레스테롤 검사를 시행한 69명의 환자 중에서 LDLc이 100 mg/dL 이상으로 측정된 환자들은 31명(44.9%)이었고, 130 mg/dL 이상인 경우는 10명(14.5%)이었다. LDLc이 100 mg/dL 이상인 환자들과의 진단 시 나이, 유병기간, 평균 당화혈색소 및 FMD, mean IMT는 LDLc이 정상 범위인 환자들과 비교하였을 때 유의한 차이가 없었다(Table 2). 그러나 전체 환자군 내에서 LDLc은 평균 당화혈색소(r=0.32, P=0.008)가 높거나, 하루 총 인슐린 사용량(r=0.27, P=0.02)이 많으면 더 높은 경향을 보였다.

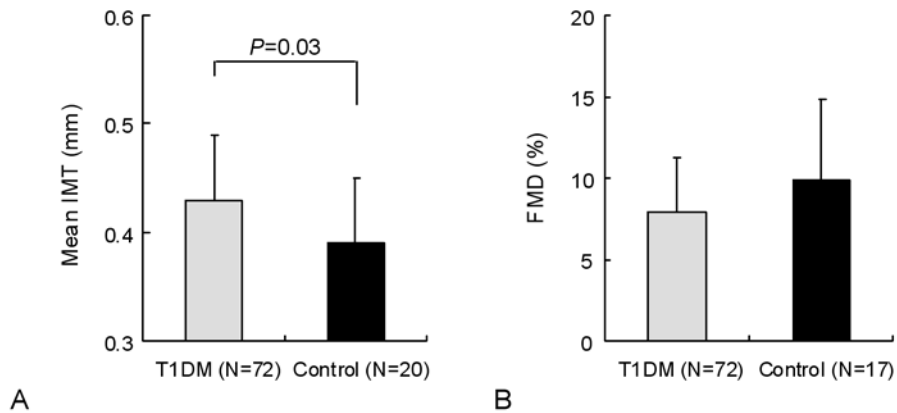


Fig. 1. (A) Mean IMT values are significantly higher in the diabetic group than in the control group. (B) FMD values are lower in the diabetic group than in the control group, but are without statistical significance. Data are presented as mean±SD. Abbreviations : T1DM, type 1 diabetes mellitus; IMT, intima-media thickness; FMD, flow-mediated vasodilation.

Table 2. Comparison of Characteristics between 2 Subgroups Classified According to the Existence of Hypertension and Dyslipidemia

	Hypertension			Dyslipidemia		
	presence	absence	P-value	presence	absence	P-value
Patients (N)	32	40		31	38	
Sex (male:female)	22:10	17:23	0.03	15:16	23:15	0.34
Age at diagnosis (years)	9.5±4.1	9.3±4.0	0.84	9.7±3.7	9.1±4.3	0.58
Disease duration (years)	14.7±4.1	14.2±4.3	0.61	14.2±3.9	14.9±4.4	0.46
Disease duration after pubertal onset (years)	12.3±1.3	11.9±1.6	0.46	10.8±2.2	11.0±2.5	0.81
HbA1c (%)	9.1±1.8	8.7±1.5	0.27	9.0±1.7	8.7±1.6	0.42
Mean IMT (mm)	0.44±0.06	0.42±0.06	0.20	0.43±0.06	0.43±0.06	0.83

Abbreviation : IMT, intima-media thickness

Table 3. Comparison of Characteristics and Cardiovascular Risk Factors between 2 Subgroups Classified According to the Mean Intima-Media Thickness

	Mean IMT ≥ 0.43 mm (N=36)	Mean IMT < 0.43 mm (N=36)	P-value
Sex (male:female)	24:12	15:21	0.03*
Age at diagnosis (years)	10.0 ± 3.8	8.8 ± 4.1	0.18
Disease duration (years)	14.3 ± 4.2	14.6 ± 4.2	0.80
Disease duration after pubertal onset (years)	11.0 ± 2.8	10.6 ± 1.8	0.53
Body mass index (kg/m ²)	22.4 ± 2.5	21.3 ± 2.4	0.06
Systolic blood pressure (mmHg)	124.5 ± 11.4	122.4 ± 8.8	0.38
diastolic blood pressure (mmHg)	77.8 ± 8.5	77.1 ± 6.9	0.72
HbA1c (%)	8.9 ± 1.8	8.9 ± 1.4	0.98
hs-CRP (mg/dL)	0.10 ± 0.11	0.25 ± 0.79	0.27
Total cholesterol (mg/dL)	181.7 ± 29.5	186.9 ± 47.0	0.59
LDL cholesterol (mg/dL)	94.1 ± 24.8	100.9 ± 35.8	0.36
HDL cholesterol (mg/dL)	69.7 ± 16.8	69.5 ± 16.2	0.96
Presence of microvascular complications (N)	15	10	0.22*
FMD (%)	7.3 ± 3.3	8.5 ± 3.4	0.14

*by chi-square test

Abbreviations : IMT, intima-media thickness; hs-CRP, high sensitivity C-reactive protein; LDL cholesterol, low density lipoprotein cholesterol; HDL cholesterol, high density lipoprotein cholesterol; FMD, flow-mediated vasodilation

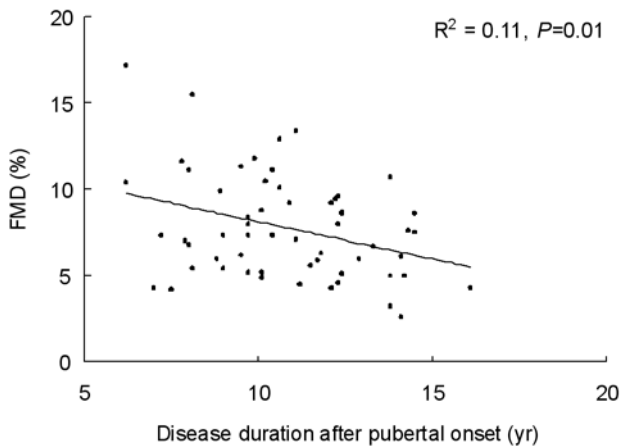


Fig. 2. Correlation between disease duration after pubertal onset and FMD. FMD values were decreased according to diabetic duration after the onset of puberty. Abbreviation : FMD, flow-mediated vasodilation.

3. 환자군과 대조군에서 FMD, mean IMT의 비교

환자군과 대조군의 mean IMT는 각각 0.43 ± 0.06 mm, 0.39 ± 0.06 mm로 환자군의 mean IMT가 대조군 보다 유의하게 더 두꺼웠다(P=0.03). FMD는 환자군과 대조군(N=17)에서 각각 7.9 ± 3.4%, 9.9 ± 5.0%로 환자군의 FMD가 작은 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었다(Fig. 1).

환자군에서 전체 유병기간과 FMD 사이에는 유의한 상관관계는 없었다. 그러나 사춘기 발현 이후의 유병기간이 길어질수록 FMD가 의미있게 감소하는 경향이 있었다(r=-0.34, P=0.01, Fig. 2). Mean IMT는 검사 당시의 나이와 상관관계가 있었으나(r=

0.26, P=0.03) 성별의 영향을 배제한 후의 상관관계에서는 통계적 유의성은 없었고, 전체 유병기간이나 사춘기발현 이후의 유병기간과도 의미 있는 연관성은 없었다.

72명의 환자들을 mean IMT가 평균 이상인 군(≥0.43 mm, n=36)과 미만인 군(<0.43 mm, n=36)으로 나누어 비교하였을 때, mean IMT가 평균 이상인 군에서 남자의 비율은 통계적으로 유의하게 높았으나 혈압, 지질 대사, 미세혈관 합병증, 평균 당화혈색소, hs-CRP 및 FMD는 두 군에서 유의한 차이가 없었다 (Table 3).

고찰

본 연구에서 20대의 1형 당뇨병 환자들 중 고혈압이 있는 경우는 44.4%, 고지혈증은 44.9%로 그 빈도가 높았으며, 같은 연령대의 정상인에 비해 환자들의 mean IMT가 의미 있게 높은 것으로 보아, 20대에 이미 동맥경화성 혈관 변성이 있음을 유추할 수 있었다. 인슐린 치료를 받는 당뇨병 환자(T1DM, 94%) 23,000여명을 전향적으로 조사한 결과, 성별에 관계없이 모든 성인 연령대에서 허혈성 심질환의 발생빈도와 사망률의 상대위험도가 정상인에 비해 높았는데¹⁹⁾, 이는 심혈관 질환의 예방이 당뇨병 치료에 있어 매우 중요하다는 것을 시사한다. 또한 평균 나이 11세의 1형 당뇨병 환자에서도 정상인에 비해 peak FMD는 감소하고, mean IMT는 증가⁶⁾하기 때문에 소아-청소년기부터 대혈관 합병증의 위험인자에 대한 조기 평가와 조절이 중요하다.

본 연구에서는 44%에서 고혈압이 관찰되었는데, 당뇨병 환자는 정상인에 비해 고혈압이 발생할 확률이 1.5-3배 높아, 당뇨병 성인 환자의 약 30%에서 고혈압이 발생하는 것으로 알려져 있다³⁾. 성인 시기뿐만 아니라 소아에서도 고혈압의 빈도는 높아, Rodriguez

등²⁰⁾의 연구에서는 3-19세의 1형 당뇨병 환자 1,376명 중 305명인 22%에서 고혈압 있다고 보고하였다. 남자에서 고혈압이 더 흔하게 발생하였는데, 이는 남녀 간의 성호르몬 분비 패턴의 차이가 지질대사와 심혈관 기능에 영향을 미치며²¹⁾ 심혈관계 질환이 여자보다는 남자에서 좀더 이른 시기에 발병하는 것²²⁾과 같은 맥락에서 해석해 볼 수 있겠다. 또한 비만 환자들 및 당뇨병 환자들을 대상으로 한 연구들에서 체질량지수가 높을수록 혈압이 높고 mean IMT가 두껍다는 결과들이 보고된 바 있는데^{5, 23)}, 이는 본 연구와 비슷한 결과이며 체질량지수는 대혈관 합병증의 위험인자들²⁾ 중의 하나로 운동, 식이조절 및 체중 관리가 심혈관 질환의 예방에 중요하다.

당뇨병과 지질대사는 밀접한 연관성이 있는데, 인슐린이 부족하게 되면 지단백 지방분해효소의 활성도가 감소하면서 중성지방이 풍부한 지단백을 제거하지 못하여²⁴⁾ 압축미립(chylomicron), very-low-density lipoprotein cholesterol, LDLc 등이 증가하는데^{7, 20, 25, 26)}, 변성된 LDLc은 단핵구큰포식세포에 의해 섭취되어 거품세포를 형성하게 된다. 또한 고혈당에 장기간 노출되면 폴리올 경로의 활성화, 단백질의 당화, 혈당의 산화 등이 일어나며, 이때 발생한 유해산소가 지단백의 산화 및 동맥경화증의 형성에 기여한다²⁷⁾. 본 연구에서는 평균 당화혈색소가 높고 인슐린 사용량이 많은, 즉 혈당 조절이 잘 되지 않은 환자의 경우 LDLc이 높았는데, 일반적으로 혈당 조절이 잘 이루어지면 지질대사이상이 개선되는 것으로 알려져 있다^{24, 28)}.

무증상 시기의 동맥경화성 혈관 변성을 알기위해 대개 FMD와 경동맥 IMT를 측정한다. 급격하게 혈류량이 증가할 때 동맥벽에 전단력이 가해지면서 내피세포에서 일산화질소가 생성, 방출되어 이로 인해 혈관 내의 평활근이 이완되고 동맥 직경이 증가하는데, 이 과정에서 변화하는 동맥 직경을 측정하는 FMD는 혈관 내피세포의 기능을 반영하는 중요한 기능적 지표이다^{6, 16, 17)}. 또한 IMT는 동맥경화성 병변 자체를 반영하는 구조적 지표이다^{6, 11, 16, 17)}. 내피세포의 기능 부전은 동맥경화성 병변이 형성되기 전 가장 초기 단계의 변화²⁹⁾로 Clarkson 등³⁰⁾은 당뇨병 환자에서는 고혈당으로 인해 폴리올 경로가 활성화되면 궁극적으로 일산화질소의 생성이 감소되어 내피세포의 기능 부전이 발생한다고 설명하면서, 고혈당의 정도보다는 고혈당에 노출된 기간이 혈관 내피세포의 기능 부전에 더 영향을 미친다고 가설을 제시한 바 있다. 또한 유병기간이 길수록 만성 합병증의 위험성이 증가하나 반드시 직선관계에 있는 것은 아닌데, 이는 사춘기의 영향 때문으로²⁾, 사춘기 시기에는 성호르몬, 성장 호르몬, 인슐린양 성장인자-I (insulin-like growth factor-I) 등 여러 호르몬의 변화가 발생하며³¹⁾, 이로 인해 혈당 조절이 불량하게 된다³²⁾. 따라서 사춘기발현 이후의 유병기간과 미세혈관 합병증 및 경동맥 IMT와의 양의 상관성을 제시하는 여러 논문들에서는 사춘기발현 전의 유병기간 보다는 사춘기발현 이후의 발병과 그 이후의 유병기간이 대혈관 합병증에 기여하는 바가 더 크다고 결론을 짓고 있다^{2, 22, 32, 33)}. 이 두 가지 가설들을 통하여 본다면, 본 연구에서 당

화혈색소 보다는 당뇨병의 유병기간이, 그 중 사춘기발현 이후의 유병기간이 FMD와 관련이 있어, 사춘기발현 이후의 유병기간이 길었던 환자들에서 혈관 내피세포의 기능이 떨어지는 경향이 있다고 해석해 볼 수 있겠다.

혈관의 만성적인 염증반응 역시 죽상판(atheroma)의 형성에 중요한 역할을 하는데, 이는 hs-CRP와 부착물질인 L-selectin, E-selectin, P-selectin, intracellular adhesion molecule 등과 IMT가 양의 상관관계가 있어 지속적인 염증 반응과 내피세포에 대한 자극이 동맥경화증의 관련이 있다는 연구들에서 확인할 수 있다⁷⁾. 특히 hs-CRP는 IMT와 양의 상관관계가 있는 염증 반응 지표 중 가장 예측성 있는 물질로 보고된 경우도 있으니³⁴⁾, 본 연구에서는 hs-CRP와 mean IMT, FMD와의 뚜렷한 상관관계를 찾을 수 없었다.

혈당 조절은 혈관 내피세포의 기능과 동맥경화성 혈관 병변에 영향을 미친다. 평균 당화혈색소가 혈관 내피세포의 기능과 연관성이 있다는 보고가 있지만²⁹⁾, 본 연구처럼 FMD, IMT와 평균 당화혈색소와의 상관관계가 이론상 만큼 연구 결과로 증명되지 못하는 경우가 많다^{5, 6, 11)}. 이는 아마 지금까지 언급한 대혈관 합병증의 전형적인 인자들 외 흡연³⁵⁾, 여성에서 생리주기에 따른 지질대사의 변화²¹⁾, 유전적 소인²⁾ 등 여러 요인들이 관련되어 있기 때문에 평균 당화혈색소의 단일 인자로 설명하기에는 부족하기 때문일 것이다. 또한 유병기간이 더 길수록 심혈관계 기능 저하와 심혈관계 질환에 대한 위험인자들의 빈도가 증가하는 자료를 제시한 연구에서 보여주듯이³⁶⁾ 본 연구에서도 연관성이 없었던 인자들이 추후에 대혈관 합병증의 발생과 의미 있는 연관성을 갖게 될 가능성을 배제할 수 없으므로 향후 지속적인 추적 관찰이 필요하다.

결론적으로, 소아-청소년기에 진단된 20대의 1형 당뇨병 환자에서 고혈압과 지질대사이상의 빈도가 높았으며, 경동맥의 mean IMT의 증가 경향이 있었다. 또한 사춘기발현 이후의 유병기간과 혈관 내피세포 기능과의 연관성으로 볼 때 젊은 성인 환자에서도 좀 더 치밀한 대혈관 합병증에 대한 선별검사가 필요하며 이러한 합병증을 가속화시킬 수 있는 인자들을 조기에 찾아내서 이들을 조절하는 것이 필요하다. 아울러 1형 당뇨병이 있는 젊은 성인뿐만 아니라 청소년기의 환자에서도 대혈관 합병증의 위험인자에 대한 주기적인 평가가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목적 : 대혈관 합병증은 1형 당뇨병에서 주된 사망 원인으로 합병증을 예방하고 조기에 발견하는 것은 중요하므로, 저자들은 소아-청소년기에 1형 당뇨병으로 진단된 젊은 성인에서 대혈관 합병증의 발생 여부를 알아보고자 혈관초음파 검사를 통해 동맥경화의 초기 변화를 측정하였고, 이 변화와 관련된 위험인자를 분석하기 위해 본 연구를 시행하였다.

방법 : 서울대학교병원에서 18세 이전에 1형 당뇨병으로 진단

받고 추적 관찰 중인 20대의 72명의 환자들과 건강한 20명의 대조군을 대상으로 하였다. 환자들에서 고혈압과 고지혈증의 빈도 및 관련 인자를 알아보았으며, 환자군과 대조군 간에 혈관 초음파 검사를 통해 측정된 FMD, mean IMT를 비교하였고, 위험인자와의 상관성을 분석하였다.

결 과 : 72명의 대상 환자 중 32명(44.4%)에서 고혈압이 있었고, 고혈압군은 정상 혈압군 보다 남자의 빈도($P=0.03$)와 평균 체질량지수($P=0.04$)가 더 높았다. LDLc이 100 mg/dL 이상으로 측정된 환자는 31명($N=69$, 44.9%)이었고, 전체 환자군의 LDLc은 평균 당화혈색소($r=0.32$, $P=0.008$), 하루 총 인슐린 사용량($r=0.27$, $P=0.02$)과 양의 상관관계를 보였다. Mean IMT는 환자군이 대조군 보다 유의하게 더 두꺼웠고(0.43 ± 0.06 mm vs 0.39 ± 0.06 mm, $P=0.03$), FMD는 두 군 사이의 통계적 유의성은 없었으나, 환자군 내에서 사춘기발현 이후의 유병기간이 길수록 FMD는 감소하는 경향을 보였다($r=-0.34$, $P=0.01$).

결 론 : 20대의 1형 당뇨병 환자에서도 동맥경화가 진행되고 있으므로 대혈관 합병증의 위험인자에 대한 선별검사 및 이의 조절이 필요하며, 1형 당뇨병이 있는 젊은 성인뿐만 아니라 청소년기의 환자에서도 대혈관 합병증의 위험인자에 대한 주기적인 평가가 필요할 것으로 생각된다.

References

- Daneman D. Type 1 diabetes. *Lancet* 2006;367:847-58.
- Gallego PH, Wiltshire E, Donaghue KC. Identifying children at particular risk of long-term diabetes complications. *Pediatr Diabetes* 2007;8 Suppl 6:S40-8.
- Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P. The treatment of hypertension in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:134-47.
- Wadwa RP. Cardiovascular disease risk in youth with diabetes mellitus. *Rev Endocr Metab Disord* 2006;7:197-204.
- Dalla Pozza R, Bechtold S, Bonfig W, Putzker S, Kozlik-Feldmann R, Netz H, et al. Age of onset of type 1 diabetes in children and carotid intima medial thickness. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2053-7.
- 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.
- Schwab KO, Doerfer J, Krebs A, Krebs K, Schorb E, Hallermann K, et al. Early atherosclerosis in childhood type 1 diabetes: role of raised systolic blood pressure in the absence of dyslipidaemia. *Eur J Pediatr* 2007;166:541-8.
- Bucala R, Makita Z, Vega G, Grundy S, Koschinsky T, Cerami A, et al. Modification of low density lipoprotein by advanced glycation end products contributes to the dyslipidemia of diabetes and renal insufficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:9441-5.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2008. *Diabetes Care* 2008;31 Suppl 1:S12-54.
- Airaksinen KE, Salmela PI, Linnaluoto MK, Ikaheimo MJ, Ahola K, Ryhanen LJ. Diminished arterial elasticity in diabetes: association with fluorescent advanced glycosylation end products in collagen. *Cardiovasc Res* 1993;27:942-5.
- Jarvisalo MJ, Putto-Laurila A, Jartti L, Lehtimäki T, Solakivi T, Ronnema T, et al. Carotid artery intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Diabetes* 2002;51:493-8.
- Jacobs DR Jr, Crow RS. Subclinical cardiovascular disease markers applicable to studies of oral health: multiethnic study of atherosclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1098:269-87.
- McGill HC Jr, McMahan CA, Zieske AW, Sloop GD, Walcott JV, Troxclair DA, et al. Associations of coronary heart disease risk factors with the intermediate lesion of atherosclerosis in youth. The Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1998-2004.
- Wissler RW, Strong JP. Risk factors and progression of atherosclerosis in youth. PDAY Research Group. *Pathological Determinants of Atherosclerosis in Youth. Am J Pathol* 1998;153:1023-33.
- Jarvisalo MJ, Jartti L, Nanto-Salonen K, Irjala K, Ronnema T, Hartiala JJ, et al. Increased aortic intima-media thickness: a marker of preclinical atherosclerosis in high-risk children. *Circulation* 2001;104:2943-7.
- Sankatsing RR, de Groot E, Jukema JW, de Feyter PJ, Pennell DJ, Schoenhagen P, et al. Surrogate markers for atherosclerotic disease. *Curr Opin Lipidol* 2005;16:434-41.
- Ter Avest E, Stalenhoef AF, de Graaf J. What is the role of non-invasive measurements of atherosclerosis in individual cardiovascular risk prediction? *Clin Sci (Lond)* 2007;112:507-16.
- Bennett PH. Impact of the new WHO classification and diagnostic criteria. *Diabetes Obes Metab* 1999;1 Suppl 2:S1-6.
- Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Burden AC, Morris A, Waugh NR, et al. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia* 2003;46:760-5.
- Rodriguez BL, Fujimoto WY, Mayer-Davis EJ, Imperatore G, Williams DE, Bell RA, et al. Prevalence of cardiovascular disease risk factors in U.S. children and adolescents with diabetes: the SEARCH for diabetes in youth study. *Diabetes Care* 2006;29:1891-6.
- Williams MR, Westerman RA, Kingwell BA, Paige J, Blombery PA, Sudhir K, et al. Variations in endothelial function and arterial compliance during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5389-95.
- Raitakari OT, Juonala M, Kahonen M, Taittonen L, Laitinen T, Maki-Torkko N, et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA* 2003;290:2277-83.
- Stabouli S, Kotsis V, Papamichael C, Constantopoulos A, Zakopoulos N. Adolescent obesity is associated with high ambulatory blood pressure and increased carotid intimal-media thickness. *J Pediatr* 2005;147:651-6.
- Best JD, O'Neal DN. Diabetic dyslipidaemia: current treatment recommendations. *Drugs* 2000;59:1101-11.
- Li S, Chen W, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Urbina EM, et al. Childhood cardiovascular risk factors and carotid

- vascular changes in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *JAMA* 2003;290:2271-6.
- 26) Siraj ES, Seyoum B, Saenz C, Abdulkadir J. Lipid and lipoprotein profiles in Ethiopian patients with diabetes mellitus. *Metabolism* 2006;55:706-10.
- 27) Varvarovska J, Racek J, Stetina R, Sykora J, Pomahacova R, Rusavy Z, et al. Aspects of oxidative stress in children with type 1 diabetes mellitus. *Biomed Pharmacother* 2004;58:539-45.
- 28) Shamir R, Kassis H, Kaplan M, Naveh T, Shehadeh N. Glycemic control in adolescents with type 1 diabetes mellitus improves lipid serum levels and oxidative stress. *Pediatr Diabetes* 2008;9:104-9.
- 29) Jarvisalo MJ, Lehtimaki T, Raitakari OT. Determinants of arterial nitrate-mediated dilatation in children: role of oxidized low-density lipoprotein, endothelial function, and carotid intima-media thickness. *Circulation* 2004;109:2885-9.
- 30) Clarkson P, Celermajer DS, Donald AE, Sampson M, Sorensen KE, Adams M, et al. Impaired vascular reactivity in insulin-dependent diabetes mellitus is related to disease duration and low density lipoprotein cholesterol levels. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:573-9.
- 31) Acerini CL, Williams RM, Dunger DB. Metabolic impact of puberty on the course of type 1 diabetes. *Diabetes Metab* 2001;27:19-25.
- 32) Rogers DG, White NH, Shalwitz RA, Palmberg P, Smith ME, Santiago JV. The effect of puberty on the development of early diabetic microvascular disease in insulin-dependent diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 1987;3:39-44.
- 33) Lee YA, Yun KA, Shin CH, Yang SW. A study and the growth and the development of microvascular complications in patients with type 1 diabetes mellitus. *Korean J Pediatr* 2007;50:190-7.
- 34) Atabek ME, Pirgon O, Kurtoglu S, Imamoglu H. Evidence for an association between type 1 diabetes and premature carotid atherosclerosis in childhood. *Pediatr Cardiol* 2006;27:428-33.
- 35) Celermajer DS, Ayer JG. Childhood risk factors for adult cardiovascular disease and primary prevention in childhood. *Heart* 2006;92:1701-6.
- 36) Shivalkar B, Dhondt D, Goovaerts I, Van Gaal L, Bartunek J, Van Crombrugge P, et al. Flow mediated dilatation and cardiac function in type 1 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2006;97:77-82.