
제2형 당뇨병 환자에서 Cerivastatin 단기 투여가 혈관내피세포 기능에 미치는 영향

정강욱¹ · 김미정 · 한성욱 · 신동우 · 김혜순 · 김성재 · 김희경 · 김미경 · 박남희² · 최세영² · 이인규

곽병원 내과¹, 계명대학교 의과대학 내과학교실, 홍부외과학교실²

The Effect of Short-term Treatment of Cerivastatin on Endothelial Dysfunction in Type 2 Diabetes

Kang-Wook Chung¹, Mi-Jung Kim, Seong-Wook Han, Dong-Woo Shin,
Hye-Soon Kim, Sung-Jae Kim, Hee-Kyoung Kim, Mi-Kyung Kim,
Nam-Hee Park², Sae-Young Choi², In-Kyu Lee

*Department of Internal Medicine, Kwak's Hospital¹, Department of Chest Surgery²
Department of Internal Medicine, Keimyung University Dongsan Medical Center, Daegu, Korea*

Abstract

Background: Cardiovascular disease is the major cause of morbidity and mortality in patients with diabetes mellitus. Endothelial dysfunction is considered to be an early marker of atherosclerosis and cardiovascular risk. Beneficial cardiovascular effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG CoA) reductase inhibitors (statins) beyond cholesterol lowering may be at least partially due to its influence on endothelial function. In present study, we evaluated the effect of statins on endothelial function, independent of lipid-lowering.

Methods: We enrolled 20 subjects (mean age, 55.0 ± 9.39 years) with uncomplicated type 2 diabetes. All patients were taking 0.4 mg of cerivastatin (Lipobay, Byer Korea) for one week daily. We measured lipid profiles. Flow-mediated dilation (FMD) was measured using a high-resolution ultrasound.

Results: After treatment with cerivastatin for one week, lipid profiles were not changed significantly, but the endothelium-dependent vasodilation of the brachial artery was increased.

Conclusion: These results show that even short-term (1 week) cerivastatin treatment could improve the endothelial dysfunction without changes in lipid profiles in patients with type 2 diabetes mellitus.

Key Words : HMG-CoA reductase inhibitors, Statins, Diabetes mellitus, Endothelial function, Flow mediated vasodilation

책임저자 : 이인규

대구시 중구 동산동 194번지, 계명대학교 동산의료원 내분비내과

Tel: 053-250-7421, Fax: 053-250-7434, E-mail: inkyulee@dsmc.or.kr

서론

제2형 당뇨병 환자에서는 죽상경화증이 초기에 발생하고 이에 따른 심혈관 질환이 가장 높은 이환율과 사망률을 나타낸다¹⁻³. 혈관 내피세포 기능 이상은 죽상경화증과 심혈관 질환의 위험도의 중요한 초기 표지자로 알려져 있고, 이후에 발생하는 심혈관 질환의 예측자로 여겨지고 있다⁴⁻⁶. 제 2형 당뇨병 환자에서는 내피세포 기능 이상이 현증 당뇨병 이전부터 나타나는 것으로 보고되고 있다^{7,8}.

내피 세포는 단순히 혈류와 혈관 벽 사이 경계의 기능 뿐만 아니라, 혈관 확장에 중요한 역할을 하는 산화 질소 (nitric oxide, NO)를 생성한다⁹. 산화 질소는 내피 세포에 백혈구와 혈소판의 부착을 억제하고 혈관 긴장도 유지 및 혈류와 혈관 벽 사이에서 항응고 경계면 유지 기능을 조절한다^{10,11}. 이러한 내피세포 기능의 장애를 평가하는데, 과거의 침습적인 방법은 실제로 임상에서 적용하기에 어려운 점이 있으므로, 죽상경화증의 조기 진단을 위한 선별 검사로 고해상도 초음파를 이용한 내피세포 의존성 혈관확장반응의 평가와 같은 비침습적인 연구가 많이 진행되어 왔다^{12,13}.

제2형 당뇨병 환자에서 동반되는 이상지혈증은 중성지방의 증가, HDL (high density lipoprotein)-콜레스테롤의 감소, small dense LDL (low density lipoprotein)-콜레스테롤의 증가가 특징적이다^{14,15}. 3-Hydroxy-3-methylglutary coenzyme A(HMG CoA) reductase 억제제 (statins)는 고지혈증 환자에서 효과적인 지질 강하 효과와 더불어 내피세포 기능 호전에 도움을 준다고 보고되어 있다¹⁶⁻¹⁸. 또한, 당뇨병 환자에서도 동맥경화와 관련된 사망률과 이환율을 감소시키고, 심혈관 질환의 일차적, 이차적 예방에 도움이 되는 것으로 알려져 있다¹⁹⁻²⁰. 이러한 statins의 항죽상경화 효과는 혈중 지질 치의 감소 뿐만 아니라, 항산화제 활성화

와 산화 질소의 활성화와도 관계가 있다²¹⁻²².

이에 저자들은 제 2형 당뇨병 환자에서 HMG CoA reductase 억제제의 일종인 cerivastatin을 단기간인 1주일 투여했을 때, 지질 강하효과와 무관하게 혈관 내피세포 기능에 영향을 미치는지를 고해상도 초음파 기계를 이용한 내피세포 의존성 혈관반응검사를 이용하여 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

외래를 방문한 제2형 당뇨병 환자 중 당뇨병성 만성 합병증을 동반하지 않은 환자 20명(남자 10명, 여자 10명)을 대상으로 하였다. 제2형 당뇨병은 NDDG (National diabetes data group)의 당뇨병 진단기준과 발생 연령, 케톤산증의 병력 등의 임상적 진단기준으로 진단하였다. 심각한 만성 혈관합병증이 있는 환자는 대상에서 제외하였다. 환자들의 평균 연령은 55.0 ± 9.39 세였고, 당뇨병 이환 기간은 74.1 ± 55.97 개월이었으며 경구용 혈당강하제로 혈당을 조절하고 있었다.

2. 방법

Cerivastatin 투여가 혈관내피세포 기능에 미치는 효과를 알아보기 위하여 cerivastatin 투여 전후에 비침습적인 방법인 혈류 매개성, 내피세포 의존성 혈관확장반응 (FMD: flow-mediated, endothelium-dependent vasodilation)을 측정하여 혈관 내피세포 기능의 변화를 평가하였다. 기저치 측정 후 1주일간 cerivastatin (0.4 mg/일)을 경구 투여하였고, 각각 혈류 매개성 내피세포 의존성 혈관 확장반응을 측정하였다.

3. 혈액검사

10시간 금식 후 다음 날 아침 공복 상태에서 정맥 혈액을 채혈하였다. 혈장 포도당 농도는 포

Table 1. Effect of Treatment with Cerivastatin (0.4 mg/day) for One Week on Lipid Profiles (n=20)

	Before treatment	After treatment	P value
Total cholesterol (mmol/L)	4.87±1.10	4.57±1.04	0.063
Triglyceride (mmol/L)	2.02±1.35	1.98±1.52	0.468
HDL-cholesterol (mmol/L)	1.10±0.27	1.07±1.19	0.074
LDL-cholesterol (mmol/L)	3.25±0.88	3.02±0.78	0.910

Data are mean±SD

Table 2. Effect of Treatment with Cerivastatin (0.4 mg/day) for One Week on FMD and EID (n=20)

	Before treatment	After treatment
Brachial artery diameter (mm)		
Basal-1	4.16±0.57	4.10±0.55
Hyperemia	4.36±0.57	4.43±0.53
Basal-2	4.12±0.57	4.09±0.53
Nitroglycerine	4.58±0.58	4.52±0.55
Flow-mediated dilation (%)	5.04±2.73	7.36±3.87*
Endothelial independent dilation (%)	10.10±3.92	9.62±3.61

Data are mean±SD, FMD; flow-mediated dilation, EID; endothelial independent dilation * P < 0.05

도당 산화법 (glucose oxidase) (COBAS INTEGRA 700, Roche, Switzerland)으로 측정하였다. 혈장 총 콜레스테롤, 중성지방, HDL-콜레스테롤 및 LDL-콜레스테롤 농도는 효소법 (COBAS INTEGRA 700, Roche, Swiss)으로 측정하였다. 당화 혈색소는 비색법 (COBAS INTEGRA 700, Roche, Switzerland)으로 측정하였다.

4. 혈관 내피세포 기능평가

혈관 내피세포 기능평가는 비침습적인 방법인 상완동맥의 혈류 매개성 내피세포 의존성 혈관 확장반응 측정법을 이용하였다. 고해상도 초음파 기계 (SONOS 5500, Hewlett Packard, USA)를 이용하여 B-mode 하에서 7.5 MHz 탐촉자 (Hewlett Packard, USA)로 측정하였다.

먼저 내피세포 의존성 혈관확장반응 (endothelial-dependent vasodilation: FMD)과 혈관 평활근의 내피세포 비의존성 혈관 확장반응 (EID: endothelium-independent vasodilation)을 측정하였다. 외인성 혈관 평활근의 내피세포 비의존성 혈관확장반응은 혈관 평활근의 기질적인 병변을 알아보기 위한 것으로, 외인성 산화질소인 니트로글리세린에 대한 혈관 확장반응을 측정하였다.

대상 환자는 내원 후 실내 온도가 22~23°C 유지되고 차광이 되는 조용한 장소에서 양와위 자세로 침대로 누워서 연속적으로 심전도 측정을 시작하고, 좌측 전완 (forearm)의 근위부 (proximal)에 혈압계 낭대 (BP cuff)를 두른 상태로 저자들이 개발한 고정 장치용 부목에 좌완을 고정시킨 후 누워서 안정을 취하였다. 이후 전주와 (antecubital

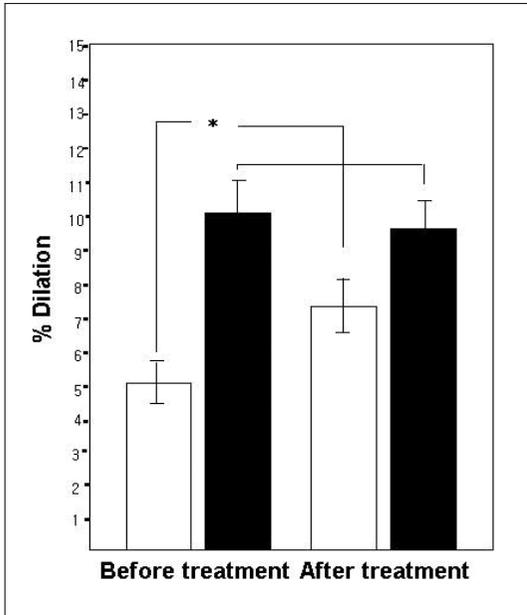


Fig. 1. Endothelial function assessed by measuring dilatation of the brachial artery using high-resolution ultrasound. Percent increase in vessel diameter induced by FMD (% FMD) is shown. * $p < 0.05$. Endothelial-independent dilation (EID) assessed by measuring dilatation in response to sublingual nitroglycerin infusion. Percent increase in diameter induced by nitroglycerin is shown. No significant differences were observed with cerivastatin treatment. Data are expressed as mean \pm SD. □ FMD (%), ■ EID (%)

fossa) 상방 2~5 cm 위치 부근에서 전상완동맥의 혈관 초음파 영상이 제일 선명하게 탐지되도록 초음파기계와 관련된 지포들을 조정하였다. 검사하는 동안 반대측 팔에 부착된 자동혈압계를 이용하여 혈압을 5분 간격으로 측정했다. 기저치 상완동맥 직경을 측정 후 좌측 전완 근위부에 감겨져 있는 혈압계의 압력을 250 mmHg까지 올려 상완동맥의 혈류를 차단했다. 5분 후 혈압계의 압력을 급속히 0 mmHg로 내려 상완동맥 내 과혈류 발생을 유발시켰다. 과혈류 발생 15초 전부터 과혈류 발생 후 75초 동안 과혈류에 의한 상완동맥의 혈관 확장반응을 연속적으로 측정하였

으며, 모든 측정과정을 고해상도 비디오를 이용하여 실시간 연속 녹화하였다. 대상자들은 계속해서 15분간 더 누워서 안정을 취한 후 니트로글리세린 0.6 mg을 설하로 투여한 뒤 혈관 확장반응을 보았다. 니트로글리세린 투여 10초 전부터 투여 후 4분간 혈관 내경의 변화를 연속 실시간 녹화하였다. 혈관 직경의 측정은 앞쪽 면의 내막(intima)과 중막(media)이 만나는 접촉면(interface)부터 반대쪽 면의 내막까지로 하였다. 가능하면 직경 측정 때 직경의 편차를 줄이기 위해 기준점을 동맥분지 등이 있는 곳에 설정하였고, 측정 시기는 심장 이완기 끝부분, 즉 심전도상 R 기시부 직전의 직경 값을 측정하였다.

녹화된 고해상도 비디오 테이프를 3초 간격으로 직경의 변화를 분석 후 최대 확장된 직경을 이용하여 기저치 직경에 대한 늘어난 직경을 백분율로 계산하여 내피세포의존성 혈관확장반응(FMD)으로 하였고, 니트로글리세린에 의한 혈관 확장반응을 녹화한 비디오 테이프도 같은 방법으로 분석하여 내피세포 비의존성 혈관확장반응(EID)을 계산하였다. 본 실험의 관찰자내 변이는 0.03 ± 0.02 mm였다. 1주일간 cerivastatin (0.4 mg/일)을 경구 투여한 후 상기 검사와 같은 방법으로 반복 측정하였다.

5. 통계처리

분석 결과는 평균 \pm 표준편차로 표시하였다. 대상군의 통계자료 비교는 SPSS 통계프로그램 (version 11.0, USA)을 이용한 Student paired t-test, general linear model (GLM) 및 Pearson correlation을 이용하였다. p값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 임상적인 특징

대상군의 검사 전 수축기 혈압은 134.4 ± 14.9

mmHg, 이완기 혈압은 77.3 ± 10.4 mmHg였다. 대상군의 신장은 평균 160.6 ± 7.9 cm, 체중은 63.9 ± 15.1 kg, 체질량지수 (body mass index, BMI)는 24.7 ± 4.9 kg/m²이었다. 혈장 포도당은 9.09 ± 3.28 mmol/L, 혈중 당화혈색소는 $9.2 \pm 1.9\%$ 였다. 기저치 혈장 총 콜레스테롤은 4.87 ± 1.10 mmol/L, 중성지방은 2.02 ± 1.35 mmol/L, HDL-콜레스테롤은 1.10 ± 0.27 mmol/L, LDL-콜레스테롤은 3.25 ± 0.88 mmol/L였다.

cerivastatin 1주 투여 후 혈압은 변화가 없었다. 또한, 혈장 총 콜레스테롤은 4.57 ± 1.04 mmol/L, 중성지방은 1.98 ± 1.52 mmol/L, HDL-콜레스테롤은 1.07 ± 1.19 mmol/L, LDL-콜레스테롤은 3.02 ± 0.78 mmol/L로 총 콜레스테롤, 중성지방, LDL-콜레스테롤이 감소 경향을 보였으나 통계학적 유의성은 없었다 (Table 1).

2. 혈관 내피세포 기능

대상군의 기저치 내피세포 의존성 혈관확장반응 (%)은 기저치 $5.04 \pm 2.73\%$ 에서 cerivastatin 1주 투여 후 $7.36 \pm 3.87\%$ ($p < 0.05$)로 의미 있게 호전되었다. 그러나, 내피세포 비의존성 혈관확장반응은 기저치 $10.10 \pm 3.92\%$ 에서 cerivastatin 1주 투여 후 $9.62 \pm 3.61\%$ 로 cerivastatin 투여 전후 차이가 없었다 (Table 2, Fig. 1).

3. 상관관계 분석

기저치 혈장 총 콜레스테롤, 중성지방, LDL-콜레스테롤, HDL-콜레스테롤과 기저치 내피세포 의존성 혈관확장반응과는 상관관계를 보이지 않았다.

고 찰

본 연구에서 제 2형 당뇨병 환자에게 HMG-CoA reductase 억제제 (statins)인 cerivastatin을 단기간인 1주일 투여 후 고해상도 초음파를 이용

한 내피세포 의존성 혈관 확장반응 검사를 시행할 결과 혈관내피세포 기능이 호전됨을 볼 수 있었다. 그러나, 이때 혈중 지질치의 변화는 없었다.

지질강하제의 일종인 HMG CoA reductase 억제제는 동맥경화성 심혈관 질환에 대한 일차적, 이차적 예방에 도움이 되는 것으로 알려져 있다¹⁹⁻²⁰. 제 2형 당뇨병 환자에서 statins 치료의 이점은 지질 강하 효과 뿐만 아니라, 이와 무관하게 항죽상경화 작용을 통해서 이루어진다고 알려져 있다^{21,22}. 이러한 항죽상경화 효과는 Tissue plasminogen factor의 방출에 의한 fibrinolytic activity, plasminogen activator inhibitor 생성 감소, tissue factor억제, 혈관 평활근 세포 증식 억제, 염증의 감소, vascular cell adhesion molecule-1과 intercellular adhesion molecule-1 발현의 감소 등을 통해서 이루어진다. 또한, 항산화제 활성화와 산화 질소 활성화 작용도 관계가 있는 것으로 보고되고 있다²³⁻²⁸. 산화 질소는 단백질 이주와 혈관 평활근 증식을 억제하여 항죽상경화 작용을 하는 것으로 알려져 있으므로, statins의 항죽상경화작용이 내피세포 산화 질소 생성 효소 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 활성 증가에 일부 기인하는 것으로 생각할 수 있다^{10,11}. *In vitro* 연구에서 statins가 배양된 내피세포에서 endothelial nitric oxide synthase (eNOS)를 상향조절한다는 보고가 있다²⁹. 또한, 토끼를 이용한 실험에서 혈장 지질 강하 효과와 무관하게 statins가 죽상경화성 혈관에 직접적으로 영향을 미친다는 보고가 있다³⁰. Vecchione 등은 쥐에서 HMG CoA reductase 억제제 투여 시 내피세포 기능의 호전을 보이고 이를 중단할 경우 다시 내피세포 기능의 악화를 초래하며, 이는 산화 질소의 활성화 감소와 산화 스트레스의 증가 때문으로 보고하였다³¹.

당뇨병이 없는 고지혈증 환자를 대상으로 한 여러 연구에서 statins 등의 지질 강하제 치료가 내피세포 기능을 호전시킨다고 보고하고 있다¹⁶⁻¹⁸. 제 2형 당뇨병 환자에서도 statins의 투여가 내피세포기능에 미치는 영향에 대해 많은 보고가 있

다. 그러나, 그 결과는 다양하다. Tsunekawa 등은 제 2형 노인 당뇨병 환자 27명을 대상으로 3일간 cerivastatin 투여 후 고해상도 초음파를 이용한 내피세포 의존성 혈관 확장반응 검사를 시행한 연구에서 혈관내피세포 기능이 호전됨을 보고하였다³². 또한, Mullen 등은 제 1형 당뇨병 환자를 대상으로 한 연구에서 atorvastatin 40 mg을 6주 투여 후 혈관 내피세포 기능을 호전시킨 결과를 보고하여 본 연구와 같은 결과를 보였다³³.

그러나, 이와는 상반되는 보고도 있는데, van Etten 등은 경한 이상지혈증을 가진 제 2형 당뇨병 환자 21명을 대상으로 4주간 atorvastatin 투여 후 전완 혈량측정법 (forearm plethysmography)을 이용한 혈관 반응을 본 연구에서 지질 강하 효과 외에, 내피 세포의존성 및 비의존성 혈관반응에 영향을 미치지 못했다고 보고 하였다³⁴. 그러나, 대상 환자들의 혈당 조절 문제와 혈관내피세포 기능 검사 방법의 차이, 혈관 평활근 반응 감소 등의 다른 요인이 영향을 미친 것으로 설명하였다. 또한 van Venrooij 등은 DALI (The Diabetes Atrovastatin Lipid Intervention) 연구에서 133명의 제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 atorvastatin 10 mg과 80 mg을 투여한 후 혈관내피세포 기능을 평가한 결과 혈중 지질치의 개선은 보이나, 내피세포 기능은 호전시키지 못하는 것으로 보고하였다³⁵. Sheu 등도 21명의 제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 simvastatin 10 mg을 24주간 투여 후 내피세포 의존성 혈관 확장반응을 시행하여 호전을 보이지 않았다고 보고 하였다³⁶. 그러나, 지속적인 고혈당과 고인슐린혈증이 혈관 내피세포 기능장애를 초래하므로, 당뇨병 환자의 경우, statins의 효과는 대상 환자들의 혈당 조절 정도가 연관이 있을 것으로 생각된다. 또한, 이미 비가역적 내피세포 기능 손상이 일어난 경우 statins가 혈관내피세포 기능을 개선시키지 못할 것으로 생각할 수도 있다.

본 연구에서는 제 2형 당뇨병 환자에서 statins의 투여가 지질 강하 효과가 나타나기 전에 혈관

내피세포 기능을 호전시킬 수 있음을 보여 주었다. 그러므로, 제 2형 당뇨병 환자에서 죽상경화증의 예방을 목적으로 statins의 투여를 적극적으로 고려해야 할 것으로 사료된다. 본 연구에서 혈중 지질치와 내피세포 의존성 혈관확장 반응 사이에 상관관계를 보이지 않았는데, 이는 제 2형 당뇨병에서 혈중 지질치와는 상관없이 초기에 내피세포 기능 이상이 동반되기 때문으로 생각할 수 있다. 그러나, 대상자 수가 적고 환자의 혈당 조절에도 차이가 있으므로 이후에 대상자 수를 늘려서 지질치와 혈당 조절에 따른 내피세포 기능 호전 여부에 대한 추가 연구가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

연구배경: 제2형 당뇨병에서 내피세포 기능 이상은 현증 당뇨병 이전부터 나타나는 것으로 보고되고 있으며, 내피세포 기능 이상은 죽상경화와 심혈관 질환의 위험도의 중요한 조기 표지자로 알려져 있다. HMG CoA reductase 억제제 (statins)는 고지혈증 환자에서 효과적인 지질 강하 효과와 더불어 내피세포 기능 호전에 도움을 준다고 보고되어 있다. 이에 저자들은 제2형 당뇨병 환자에게 statins의 일종인 cerivastatin 단기간 (1주) 투여에 따른 내피세포 기능 변화를 비침습적인 방법인 고해상도 초음파방법을 이용하여 알아보았다.

방법: 제2형 당뇨병 환자 중 당뇨병성 만성 합병증을 동반하지 않은 환자(평균 연령, 55.0 ± 9.39세) 20명을 대상으로 했다. Cerivastatin을 1주일간 0.4 mg/일을 경구 투여하였고, 내피세포 기능 측정은 비침습적인 방법을 이용한 상완동맥의 내피세포의존성 혈관 확장반응을 측정하여 평가하였다.

결과: Cerivastatin 1주간 단기 투여 후 혈장 총 콜레스테롤, 중성지방, HDL-콜레스테롤 및 LDL-

콜레스테롤 농도에는 영향을 미치지 않았다. 내피 세포의존성 혈관확장반응 (%)은 cerivastatin 투여 후 증가되었으며, 기저치는 $5.04 \pm 2.73\%$, cerivastatin 1주 투여 후 $7.36 \pm 3.87\%$ 였다 ($p < 0.05$). 내피세포비의존성 혈관확장반응은 기저치 $10.10 \pm 3.92\%$ 에서 cerivastatin 1주 투여 후 $9.62 \pm 3.61\%$ 으로 약제 투여 전후 차이가 없었다.

결론: 본 연구결과를 통해 HMG CoA reductase 억제제인 cerivastatin을 제2형 당뇨병 환자에게 단기간 투여 시 혈중 지질치의 호전이 일어나기 전에 혈관내피세포 기능장애를 호전시킬 수 있음을 알 수 있었다.

참 고 문 헌

1. Haffner S M, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339: 229-234
2. Miettinen H, Lehto S, Salomaa V, Mahonen M, Niemela M, Haffner SM, Pyorala K, Tuomilehto J. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction: the FINMONICA Myocardial Infarction Register Study Group. *Diabetes Care* 1998;21:69-75
3. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, Mitch W, Smith SC, Sowers JR. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100:1134-1146
4. Goodfellow J, Ramsey MW, Luddington A, Jones CJ, Cogates PA, Duncan F, Lewis MJ, Owens DR, Henderson AH. Endothelial and inelastic artery: an early marker of vascular dysfunction in noninsulin dependent diabetes. *Br Med J* 1996;312:744-745
5. Tooke JE, Goh KL. Vascular function in type 2 diabetes mellitus and pre-diabetes: the case for intrinsic endotheliopathy. *Diabet Med* 1999;16: 710-715
6. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362: 801-809
7. Neunteufl T, Heher S, Katzenschlager R, Wolf G, Kostner K, Maurer G, Weidinger F. Late prognostic value of flow-mediated dilation in the brachial artery of patients with chest pain. *Am J Cardiol* 2000;86:207-210
8. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101:1899-1906
9. Palmer RM, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1998;333:664-666
10. Kubes P, Suzuki M, Granger DN. Nitric oxide: An endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci* 1991;88:4651-4655
11. Radomski MW, Palmer RM, Moncada S. An L-arginine/nitric oxide pathway present in human platelet regulate aggregation. *Proc Natl Acad Sci* 1990;87:5193-5197
12. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:1111-1115
13. 이상준, 이동욱, 김기식, 이인규. 혈관 내피세포 기능 평가에서 내피세포 의존성 혈관확장반응의 초기 반응이 나타나기까지의 시간과 내피세포 의존성 혈관확장반응의 비교. 순

- 환기 2002;31:867-876
14. Austin MA, Edwards KL. Small dense low density lipoproteins, the insulin resistance syndrome and non-insulin-dependent diabetes. *Curr Opin Lipidol* 1996;7:167-171
 15. Siegel RD, Cupples A, Schaefer EJ, Wilson PW. Lipoproteins, apolipoproteins, and low-density lipoprotein size among diabetics in the Framingham offspring study. *Metabolism* 1996; 45:1267-1272
 16. Stroes ESG, Koomans HA, Bruin TWA de, Rabelink TJ. Vascular function in the forearm of hypercholesterolaemic patients off and on lipid-lowering medication. *Lancet* 1995;346: 467-471
 17. O'Driscoll G, Green D, Taylor RR. Simvastatin, an HMG-coenzyme: a reductase inhibitor, improve endothelial function in 1 month. *Circulation* 1997;94:258-265
 18. Perticone F, Ceravalo R, Miao R, Cloro C, Candigliota M, Scozzafava A, Mongiardo A, Masrtoroberto P, Chello M, Mattioli PL. Effects of atorvastatin and vitamin C on endothelial function of hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis* 2000;152:511-518
 19. Pyorala K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997;20:614-620
 20. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, Moya LA, Howard BV, Howard WJ, Davis BR, Cole TG, Pfeffer MA, Braunwald E. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analysis in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Circulation* 1998; 98:2513-2519
 21. Blumenthal RS. Statins: effective antiatherosclerotic therapy. *Am Heart J* 2000;139:577-583
 22. Farnier M, Davignon J. Current and future treatment of hyperlipidemia: the role of statins. *Am J Cardiol* 1998;82:3J-10J
 23. Essig M, Ngyuen G, Prie D, Escoubet B, Sraer JD, Friedlander G. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors increase fibrinolytic activity in rat aortic endothelial cells. *Circ Res* 1998;83:683-690
 24. Lopez S, Peiretti F, Bonardo B, Juhan-Vague I, Nalbone G. Effects of atorvastatin and fluvastatin on the expression of plasminogen activator inhibitor type-1 in cultured human endothelial cells. *Atherosclerosis* 2000;152: 359-366
 25. Colli S, Eligini S, Lalli M, Camera M, Paoletti R, Tremoli E. Vastatins inhibit tissue factor in cultured human macrophages: a novel mechanism of protection against atherothrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:265-272
 26. Laufs U, Marra D, Node K, Liao JK. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors attenuate vascular smooth muscle proliferation by preventing rho GTPase-induced down-regulation of p27(Kip1). *J Biol Chem* 1999;274: 21926-21931
 27. Rosenson RS, Tangney CC, Casey LC. Inhibition of proinflammatory cytokine production by pravastatin. *Lancet* 1999;353:983-984
 28. Park JK, Muller DN, Mervaala EMA, Dechend R, Fiebeler A, Schmidt F, Bieringer M, Schafer O, Linschau C, Schneider W, Ganten D, Luft FC, Haller H. Cerivastatin prevents angiotensin-II-induced renal injury independent of blood

- pressure-and cholesterol-lowering effects. *Kidney Int* 2000;58:1420-1430
29. Laufs U, La Fata V, Liao JK, et al. Up-regulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998;97:1129-1135
30. Kano H, Hayashi T, Iguchi A, et al. A HMG-CoA reductase inhibitor improved regression of atherosclerosis in the rabbit aorta without affecting serum lipid levels: possible relevance of up-regulation of endothelial NO synthase mRNA. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 259:414-419
31. Vecchione C, Brandes RP. Withdrawal of 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors elicits oxidative stress and induced endothelial dysfunction in mice. *Cer Res* 2002; 91:173-179
32. Tsunekawa T, Hayashi T, Kano H, Sumi D, Matsui-Hirai H, Thakur NK, Egashira K, Iguchi A. Cerivastatin, a hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor, improves endothelial function in elderly diabetic patients within 3 days. *Circulation* 2001;104:376-379
33. Mullen MJ, Wright D, Donald AE, AVT, Thorne S, Thomson H, Deanfield JE. Atorvastatin But Not L-Arginine Improves Endothelial Function in Type I Diabetes Mellitus: A Double-Blind Study. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:410-416
34. van Etten RW, de Koning EJ, Honing ML, Stroes ES, Gaillard CA, Rabelink TJ. Intensive Lipid Lowering by Statin Therapy Does Not Improve Vasoreactivity in Patients With Type 2 Diabetes *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22:799-804
35. Van Venrooij FV, Van de Ree MA, Bots ML, Stolk RP, Huisman MV, Banga JD. Aggressive Lipid Lowering Does Not Improve Endothelial Function in Type 2 Diabetes The Diabetes Atorvastatin Lipid Intervention (DALI) Study: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2002;25:1211-1216
36. Sheu WH, Juang BL, Chen YT, Lee WJ. Endothelial dysfunction is not reversed by simvastatin treatment in type 2 diabetic patients with hypercholesterolemia. *Diabetes Care* 1999; 22:1224-1225