

# 당뇨병을 가진 폐경 후 여성에게 경구 에스트로겐 투여가 내피세포의존성 혈관 확장능에 미치는 효과

계명대학교 의과대학 내과학교실

여준기·이상준·이인규

An Effect of Estrogen Supplementation on the Endothelium Dependent Vasodilation in Postmenopausal Women with Type 2 Diabetes Mellitus

Jun Ki Yeo, M.D., Sang Jun Lee, M.D., In Kyu Lee, M.D.

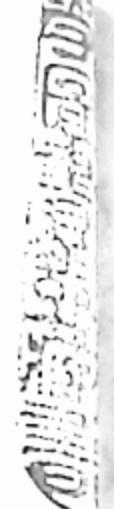
Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keimyung University, Taegu, Korea.

## - Abstract -

**Background:** Although estrogen supplementation can reduce cardiovascular events in postmenopausal women, but the mechanism that mediate this beneficial effect is unclear. Thus, we investigated the acute effect of HRT on endothelial dependent vasodilation using high resolution ultrasound in healthy and diabetic postmenopausal women.

**Method:** We examined endogenous (flow dependent dilatation after 5min cuff occlusion) and exogenous (sublingual nitroglycerin) nitric oxide mediated vasodilation in the brachial artery before and after estrogen supplementation (Premarin R 0.625 mg for 1wk) in 16 postmenopausal women, and in 18 age-matched postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus.

**Results:** There were no differences in age, total & LDL cholesterol level, and body mass index between the groups ( $p>0.05$ ). However, HDL cholesterol level was significantly lower in patient with diabetes than in normal women ( $1.0 \pm 0.3$  mmol/L in diabetes and  $1.4 \pm 0.2$  mmol/L in normal,  $p<0.05$ ). Basal endothelium dependent vascular reactivity was significantly attenuated in patient with diabetes when compared with normal subjects ( $8.0 \pm 3.9\%$  versus  $13.7 \pm 6.2\%$ ,  $p<0.05$ ). An estrogen supplementation increased endothelium dependent vasodilation not only in patient with diabetes (from  $8.0 \pm 3.9\%$  to  $15.1 \pm 4.0\%$ ,  $p<0.05$ ), but also in normal women (from  $13.7 \pm 6.2\%$  to  $20.1 \pm 4.7\%$ ,  $p<0.05$ ). Moreover the percent increase of vascular reactivity was higher in patient with diabetes ( $P<0.05$ ). In contrast, the responses to sublingual nitroglycerin were comparable in diabetes (from  $21.1 \pm 6.0\%$  to  $22.1 \pm 4.1\%$ ,  $p>0.05$ ), and in normal women (from  $25.8 \pm 7.8\%$  to  $25.2 \pm 4.5\%$ ,  $p>0.05$ ) before and after estrogen supplementation.



**Conclusion:** Endothelial dysfunction was prominent in patient with diabetes and it was significantly attenuated by estrogen. These results suggest that estrogen replacement improves endothelial dependent vasodilation in healthy and diabetic postmenopausal women (J Kor Diabetes Asso 24:37-45, 2000).

**Key Words:** Nitric oxide, endothelium, Vascular reactivity, Type 2 diabetes mellitus

## 서 론

폐경 이후 여성에 있어서 심혈관계 질환의 급격한 증가는 혈액 내 에스트로겐 결핍과 밀접한 연관이 있는 것으로 알려져 있다. 아직까지 에스트로겐의 항동맥경화 효과에 대한 정확한 기전은 잘 밝혀져 있지는 않지만 최근의 여러 보고들에 따르면 에스트로겐은 저밀도 지단백을 낮추고 고밀도 지단백을 높이며<sup>1,2)</sup> 항산화작용과 혈관 내피세포에서 혈관 확장물질인 nitric oxide (NO)생성을 증가시키는 등<sup>3)</sup>의 여러 가지 작용으로 동맥경화증의 발생을 억제시킨다고 한다. 또한 폐경에 접어들거나 수술적 난소절제를 시행한 경우와 같이 에스트로겐 분비가 감소된 경우에는 이런 항동맥경화 효과는 없어지게 되므로<sup>1,2)</sup> 이들 여성에게 동맥경화증의 예방을 위하여 에스트로겐 복용을 권고하기도 한다<sup>4)</sup>. 그리고 동맥경화증 발생의 위험인자로 알려진 고혈압, 고지혈증 등을 초기에 내피세포의 기능장애를 유발시키고 결국은 동맥경화증을 유발한다고 알려지고 있다<sup>5~8)</sup>. 한편 NO의 중요성에 대해서는 1980년 Furchtgott 등<sup>9)</sup>에 의해 처음으로 알려지게 되었는데, 혈관 내피세포에서 생성된 NO는 인접한 평활근 세포로 화산되어 cGMP 생성 증가에 의한 혈관확장을 유도하여 혈관의 항상성 유지에 중요한 역할을 한다고 알려져 있으며<sup>9)</sup>, 이러한 NO 분비자극을 통하여 혈관 내피세포기능을 평가하는 비침습적 검사법이 최근 많이 시행되고 있다<sup>10)</sup>. 아직까지 논란이 있으나 에스트로겐은 폐경 후 여성에서 심혈관 합병증 발생을 예방할 수 있다고 알려져 있고 이의 기전으로 혈관 내피세포의 기능회복 및 NO 분비가 중요한 기전으로 제시되고 있다<sup>3)</sup>. 그러나 제2형 당뇨병을 가진 폐경 후 여성에서 에스트로겐의 이러한 효과는 잘 알려져 있지 않은 실정이다. 이에 저자들은 고해상도 초음파를 이용

하여 제2형 당뇨병을 가진 폐경 후 여성에서 에스트로겐 투여가 혈관내피세포의 기능에 미치는 영향을 알아보기 위해 당뇨병을 동반한 폐경 후 여성과 동반하지 않은 폐경후 여성에서 혈관 확장능 검사를 실시하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

1998년 3월부터 7월까지 계명대학교 동산의료원을 방문하여 문진과 LH, FSH, E2 검사를 통하여 폐경으로 진단된 건강한 여성 16명을 정상군(평균 연령 53세)으로 하였고, 당뇨병군(평균연령 57세)은 폐경 후 여성중 NDDG (national diabetes data group)<sup>11)</sup>의 당뇨병 진단기준 및 발생연령, 케톤산증의 병력 등의 임상적 진단기준과 C-펩타이드 농도에 의해 제2형 당뇨병으로 진단된 18명을 대상으로 하였으며 혈관내피세포의 기능에 영향을 줄 수 있는 흡연, 고혈압, 고콜레스테롤혈증, 자율신경병증 및 동맥경화증이 진단된 경우 대상에서 제외하였다.

### 2. 고안

먼저 내피세포의 기능평가를 위해서 내피세포 의존성 혈관 확장 검사를 시행하였다. 혈관의 기질적 변화에 의한 확장장애의 가능성을 배제하기 위해서 실하니트로글리세린 0.6 mg을 투여한 후 내피세포 비의존성 혈관 확장 검사를 다시 시행하여 비교하였다. 그후 1주일간 경구용 에스트로겐 (Premarin<sup>12)</sup> 0.625 mg/일)을 투여한 후 상기 검사를 반복 시행하였다.

### 3. 혈관 확장능 검사 방법

약 10시간의 공복 후 아침 7시에 검사를 시행하였으며 대상 환자는 모두 오른손잡이였고 양와위에서

10분간 휴식 후 혈압, 맥박을 측정하고 고해상도 초음파기계(B-mode ultrasound images with a 7.5-MHz linear array transducer, SONOS 5500, HP, 미국)를 이용하여 좌측 상완동맥의 직경을 측정하여 기저치로 정하였다. 이후 내피세포 의존성 혈관 확장능 검사를 위해서 상박에 혈압계를 감은 후 수축기 혈압보다 60 mmHg정도 높게 압력을 가하고 5분 경과 후 혈압계 cuff를 갑자기 제거하였다. 이때 증가된 혈류량은 동맥의 내벽에 비틀린 힘(shear stress)을 주게 되고 이로 인하여 내피세포에서는 NO를 분비하여 혈관이 확장하게 된다. 1분이 경과된 후 다시 상완동맥의 직경을 측정하여 기저치와 비교하였다. 15분간 앙와위 상태에서 휴식하여 혈관 직경과 혈압, 심박동수가 기저치로 회복되었음을 확인한 다음 내피세포비의존성 혈관 확장능 검사를 위해서 니트로글리세린 0.6 mg을 설탕 투여하였다. 그후 4분이 경과한 다음 다시 혈관 직경을 측정하였다. 직경 측정시 antecubital fossa 상방 5 cm 부위에서 장축으로 측정하였으며 혈관의 중벽에서 수직으로 대칭되는 중벽까지의 거리를 이완기에서 측정하였다. 또한 오차를 줄이기 위하여 측정부위를 표시하여 같은 부위에서 같은 각도로 측정하였다. 혈관 확장능은 확장유도에 의해서 발생된 직경 증가치를 기저치 직경으로 나눈 후 백분율로 환산하였다. 그리고 본 실험의 관찰기간, 관찰자내 변이는 각각  $0.05 \pm 0.03$  mm,  $0.03 \pm 0.02$  mm였다. 1주간 에스트로겐 0.625 mg 을 하루에 한번 투여한 다음 상기 검사를 같은 방법으

로 반복하였다.

#### 4. 혈액검사와 자료분석

검사당일 공복상태에서 혈청 지질과 혈당을 포함한 혈액검사를 시행하였으며 에스트로겐을 1주간 경구투여 후 공복상태에서 같은 시간에 채혈하였다. 자료는 SPSS통계 프로그램을 이용해서 Student's t test와 correlation analysis를 시행하여 p 값이 0.05 미만인 경우에 의미를 두었다.

#### 결 과

나이는 정상군 평균 53세, 당뇨병군 57세였으며 당뇨병의 유병기간은 약 76개월이었다. 고밀도지단백 콜레스테롤은 정상군  $1.4 \pm 0.2$  mmol/L, 당뇨병군  $1.0 \pm 0.3$  mmol/L로 당뇨병군에서 유의하게 낮았고( $p<0.05$ ), 나이, 폐경 후 기간, 혈압, 맥박수, 총 콜레스테롤과 저밀도지단백 콜레스테롤 등은 두 군간에 차이를 보이지 않았으며, 중성지방은 당뇨병군에서 높은 경향을 보였으나 유의한 차이는 아니었다( $p>0.05$ ). 에스트로겐 투여 후 양군 모두에서 관찰된 부작용은 없었으며 혈압을 비롯한 맥박, 혈액검사에서도 기저치와 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1). 에스트로겐 사용 전 내피세포 의존성 혈관 확장능검사에서 정상군에서는  $13.7 \pm 6.2\%$ , 당뇨병군에서는 확장능이  $8.0 \pm 3.9\%$ 로 정상군보다 유의하게 낮았으며 ( $p<0.05$ ), 에스트로겐 사용

Table 1. Clinical Characteristics of Study Subjects

	Controls(N=16)	Diabetes(N=18)
Age	$53.4 \pm 6.3$	$57.5 \pm 7.4$
Postmenopausal duration (yrs)	$7.1 \pm 7.4$	$8.4 \pm 4.5$
BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$23.2 \pm 3.4$	$22.0 \pm 3.6$
Total cholesterol (mmol/L)	$4.8 \pm 0.7$	$4.87 \pm 1.1$
LDL cholesterol (mmol/L)	$2.7 \pm 0.2$	$2.75 \pm 0.8$
HDL cholesterol (mmol/L)	$1.4 \pm 0.2$	$1.0 \pm 0.3^*$
Triglyceride (mmol/L)	$1.2 \pm 0.4$	$2.3 \pm 1.6$
FBS (mmol/L)	$4.6 \pm 0.7$	$12.2 \pm 4.5^*$
HbA <sub>1c</sub> (%)	-	$11.1 \pm 2.7$
IMT (mm)	$0.093 \pm 2.00E-02$	$0.102 \pm 1.72E-02$

\* : $p<0.05$

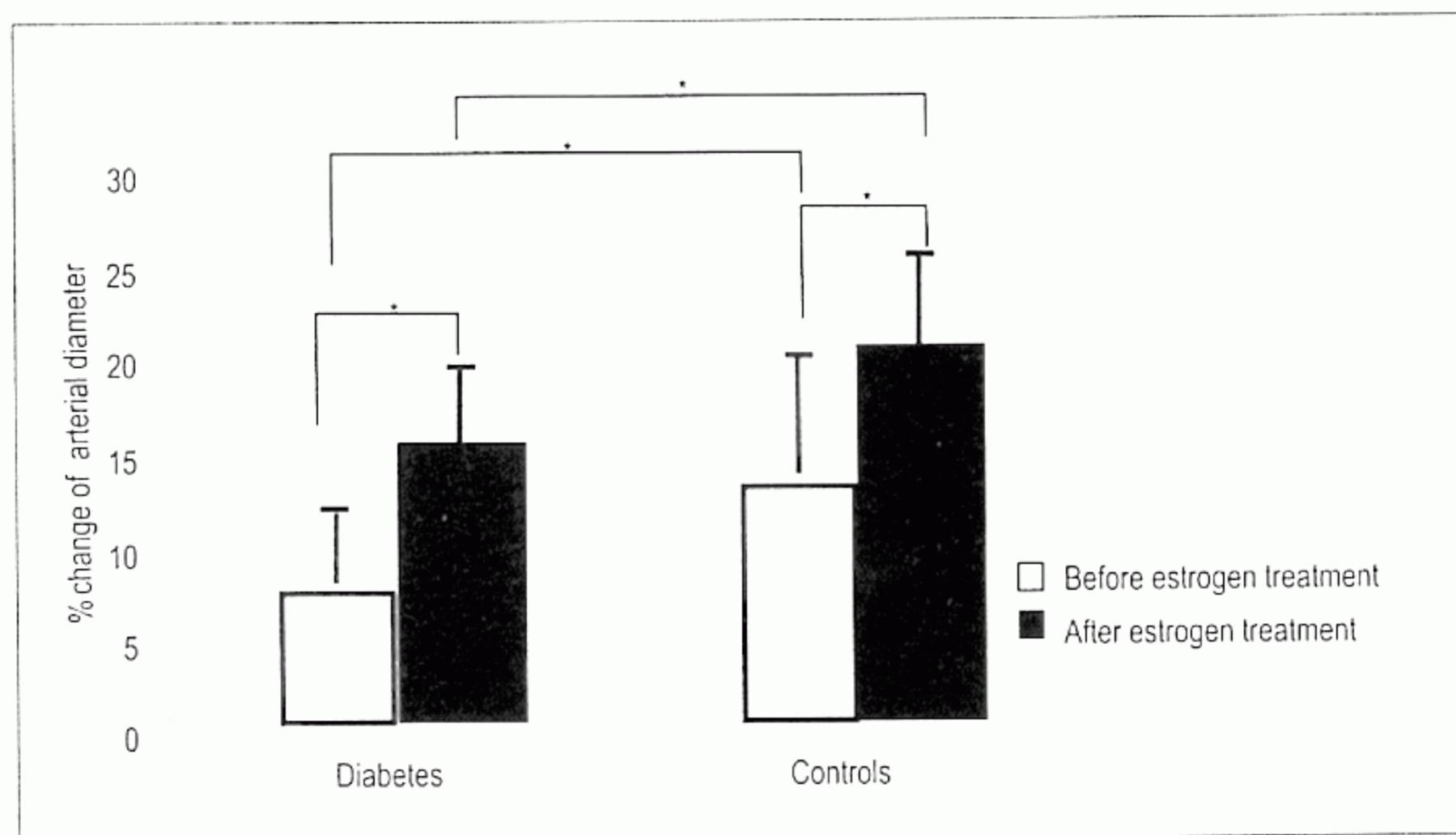


Fig. 1. The percent increase in arterial diameter during reactive hyperemia in postmenopausal controls and Diabetes (\* p<0.05)

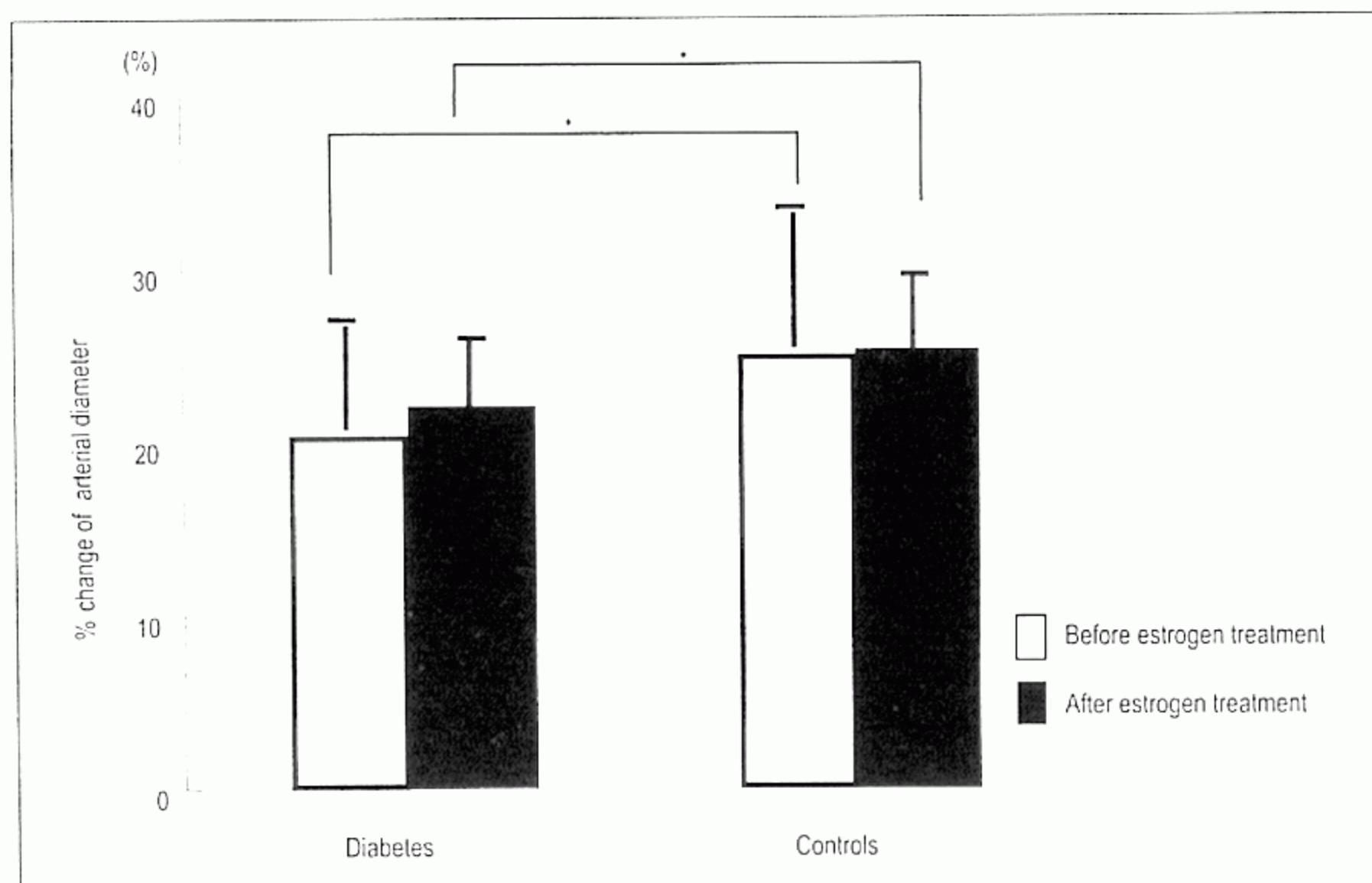


Fig. 2. The percent increase in arterial diameter in response to nitroglycerin

후 각 군의 혈관 확장능은 정상군에서는  $13.7 \pm 6.2\%$ 에 서  $20.1 \pm 4.7\%$ 로 유의한 증가가 있었고 ( $p < 0.05$ ), 당뇨 병군에서도  $8.0 \pm 3.9\%$ 에서  $15.1 \pm 4.0\%$ 로 유의하게 증 가되었다 ( $p < 0.05$ ). 또한 에스트로겐 사용 후 두 군에 서 혈관확장능은 정상군에서  $20.1 \pm 4.7\%$ , 당뇨병군에 서  $15.1 \pm 4.0\%$ 로 정상군보다 유의하게 낮았다 ( $p < 0.05$ ) (Fig. 1). 한편 니트로글리세린을 이용한 내피

세포 비의존성 혈관 확장능 검사에서는 에스트로겐 사 용 전 정상군이  $25.8 \pm 7.8\%$ , 당뇨병군이  $21.1 \pm 6.0\%$  이고 로 당뇨병군에서 낮은 경향을 보였으나 유의한 차이는 아니었고 ( $p > 0.05$ ), 에스트로겐 사용 후 정상군 에서는  $25.8 \pm 7.8\%$ 에서  $25.2 \pm 4.5\%$ 로, 당뇨병군은  $21.1 \pm 6.0\%$ 에서  $22.1 \pm 4.1\%$ 로 각각 변화되었으나 통 계적 유의성은 없었다 (Fig. 2). 혈중 에스트라디올치는

정상군에서 기저치  $20.2 \pm 16.5$  pmol/L에서 에스트로겐 투여 후  $205.5 \pm 42.9$  pmol/L로 유의한 증가가 있었고, 당뇨병군에서도 기저치가  $23.9 \pm 22.0$  pmol/L에서 에스트로겐 투여 후  $183.9 \pm 37.8$  pmol/L로 유의한 증가가 있었으나 각각의 기저치와 에스트로겐 투여 후 값이 두 군에서 유의한 차이를 보이지 않았고 혈관 확장능과 혈중 에스트라디올치와의 상관분석에서도 유의성이 없었다 ( $p > 0.05$ ). 그리고 연구대상 전체에서 혈관 확장 능에 영향을 줄 수 있는 여러 가지 작용인자와 내피세포 의존성 혈관확장능과의 상관분석 결과 BMI는

$R^2 = 0.139$ , 고밀도지단백 콜레스테롤은  $R^2 = 0.214$ 로 양의 상관을 보였으며 나이는  $R^2 = 0.115$  ( $p < 0.05$ )로 혈관 확장능과는 음의 상관을 보였다 (Fig. 3~5).

## 고 칠

혈관내피세포의 기능장애에는 동맥경화증의 초기에 관찰되는 소견으로써<sup>12)</sup> 혈관벽에 플라크 형성이나 혈관벽의 평활근 증식 등이 발생하기 전에 이미 이러한 소견이 관찰된다<sup>13)</sup>. 또한 내피세포의 기능장애에 의한 중요한 변화는 혈관을 확장하는 기능이 있다고 알려진 NO분비장애에 기인한다<sup>6)</sup>. 즉, 정상기능을 가진 내피세포는 NO를 분비하여 혈류증가에 따라 혈관 확장을 야기한다고 알려져 있으며<sup>14~16)</sup> 내피세포의 기능에 장애가 있을 경우에는 이러한 반응을 볼 수 없다는 것이다<sup>17,18)</sup>.

혈관내피세포의 기능평가를 위한 기존의 검사법들은 침습적이며 증상이 없는 초기병변 확인에 적합하지가 않고 또한 치료효과를 평가하거나 추적검사를 하기에 어려운 점이 많았다<sup>19,20)</sup>. 1992년에 Celermajer 등<sup>10)</sup>은 혈관병변 발생의 초기변화를 검사할 수 있는 비침습적 검사법을 보고하였는데 이는 초음파기계를 이용하여 혈류증가에 의한 혈관 확장능을 평가함으로써 동맥경화증의 초기변화로 알려진 내피세포의 기능장애

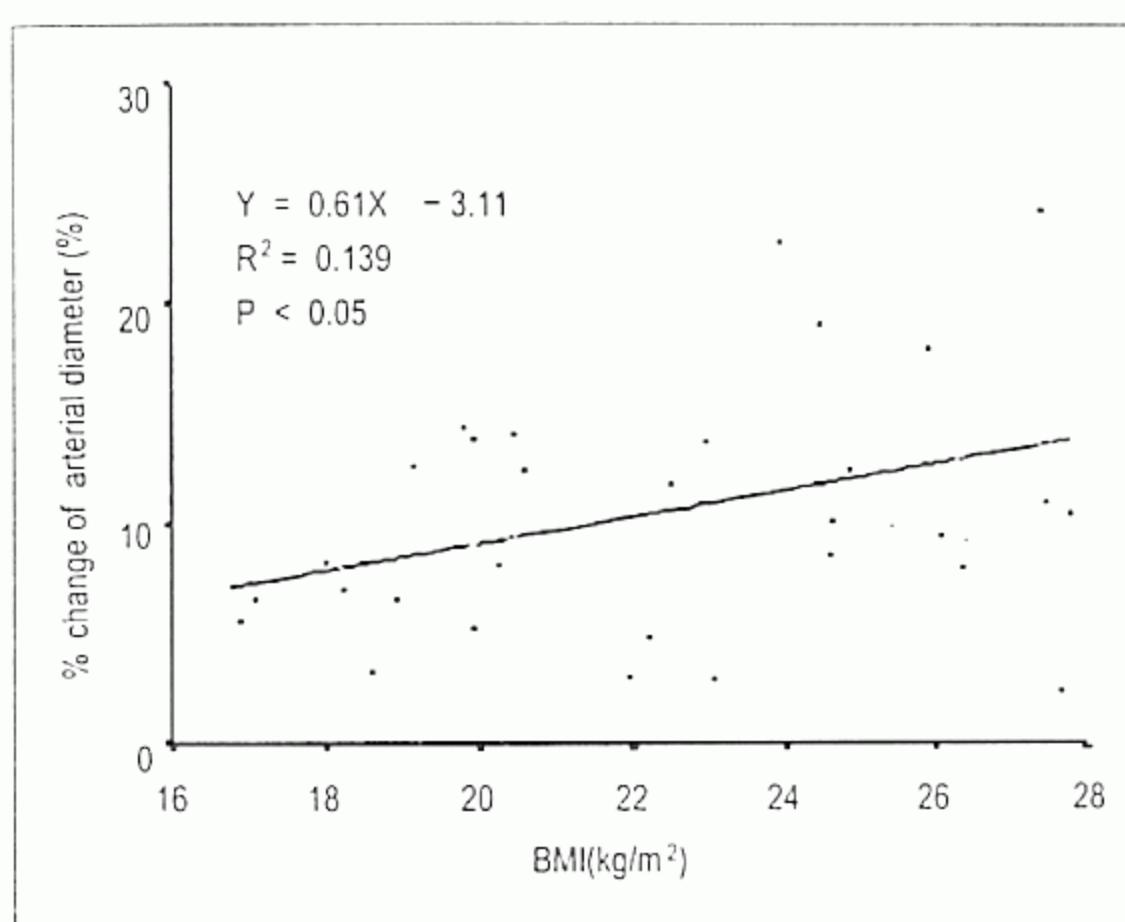


Fig. 3. The correlation between vascular reactivity and BMI in all subjects.

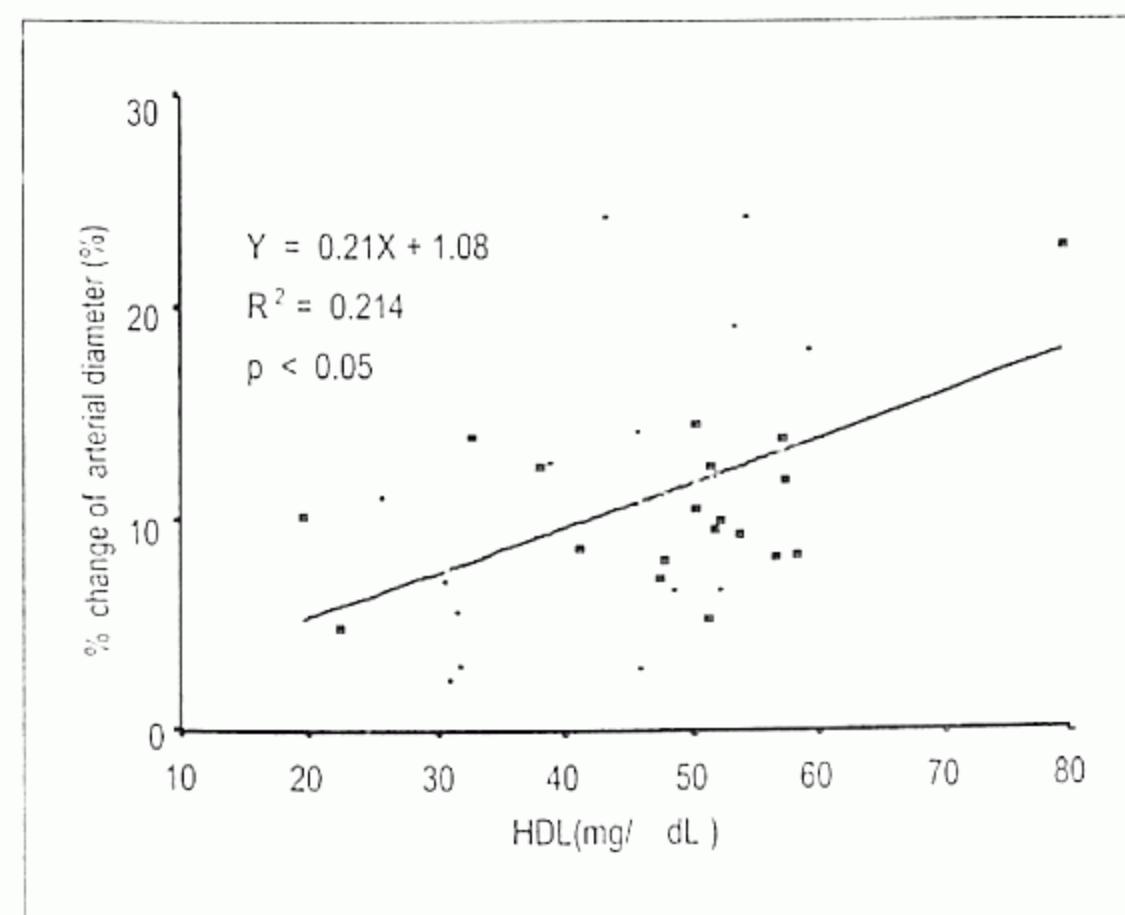


Fig. 4. The correlation between vascular reactivity and HDL cholesterol in all subjects.

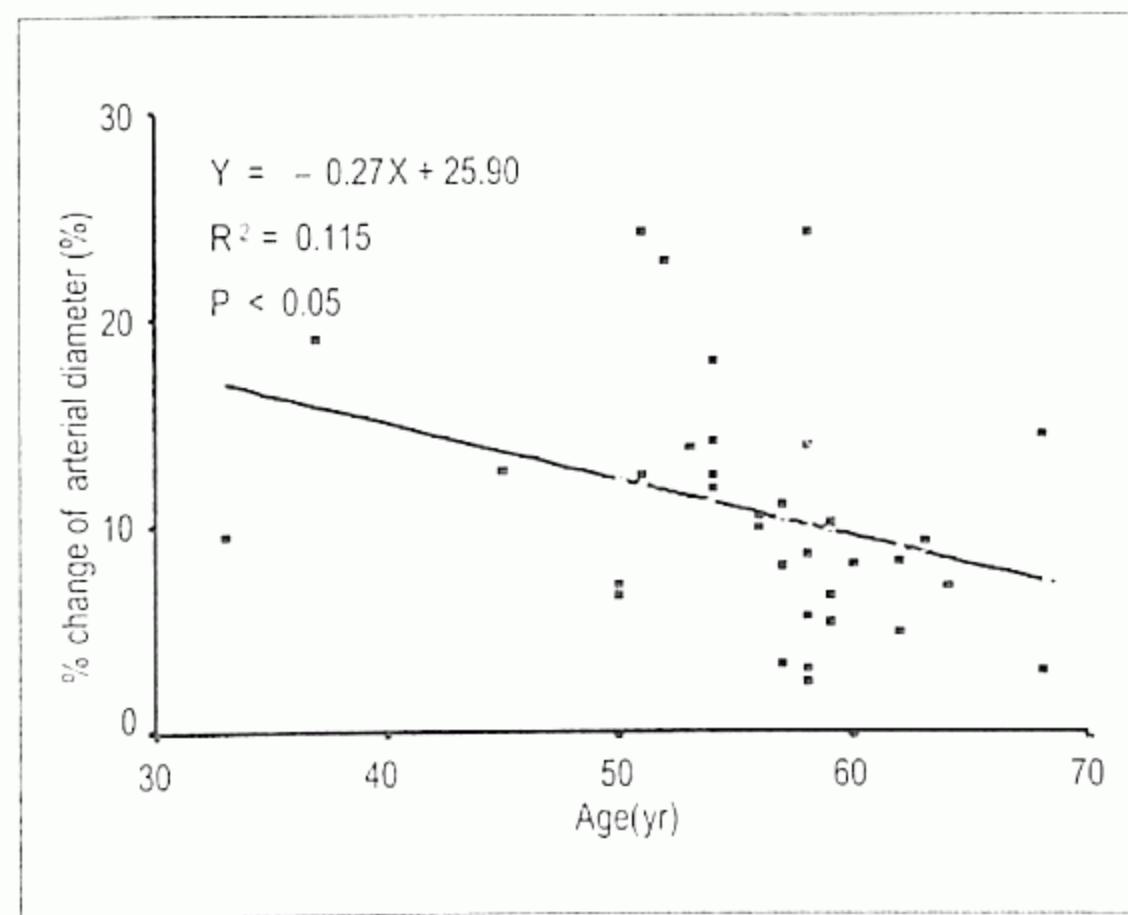


Fig. 5. The correlation between vascular reactivity and age in all subjects.

를 확인하는 방법이었다. 즉 혈압계를 이용하여 상완동맥에 일시적인 과혈류를 야기하고 그에 따른 shear stress가 혈관벽에 작용하게 함으로써 NO 분비능과 그에 따른 혈관 확장능을 평가하는 방법으로써 그들은 정상군과 고지혈증, 흡연가에서 각각 내피세포기능을 검사하여 이러한 동맥경화증의 위험인자를 가진 사람들에서 내피세포 의존성 혈관확장능이 감소되어 있음을 보고하였다. 그리고 Celermajer 등<sup>10)</sup>은 이러한 결과는 동맥경화증에 의한 혈관의 형태학적 변화가 발생하기 전에 이미 내피세포의 중요한 생리적 기능장애가 발생됨을 시사한다고 주장하였다. 하지만 그들은 내피세포 기능장애가 확인된 군에서 후기에 동맥경화증이 발생하는지는 확실치 않다고 하였다. 그러나 이후 초기의 내피세포 기능장애 발생과 뒤이은 동맥경화증 발생이 밀접한 연관이 있다는 많은 연구가 보고되고 있다<sup>7,8)</sup>.

Celermajer 등<sup>10)</sup>의 검사에서 검사자간 오차는 1~3%었으며 이는 정상군과 질환군의 확장능 차이인 7~10%에 비하여 유의하게 낮은 것이었다. 또한 혈관 직경이 6 mm 이하인 경우 정상군에서 확장능은 10%이상이었으나 6 mm 이상일 경우 정상인에서도 확장능이 10%보다 낮았다. 따라서 이들의 검사법은 대퇴동맥과 같이 굵은 혈관에서는 내피세포기능 평가에 오류가 생길 수 있으므로 상완동맥과 같이 직경이 6 mm 이하인 혈관에서 검사하는 것이 적합하다고 하였다. 한편 관상동맥은 심부에 위치한 혈관이므로 이러한 검사법으로 기능장애를 직접 확인할 수 없으나 동맥경화증은 국소적으로 발생하기보다는 전반적으로 발생하는 혈관병변이므로, 질병 발생에 있어서 심부혈관과 말초혈관은 서로 유의한 상관이 있다고 알려져 있다<sup>21)</sup>. 저자들의 경우에도 검사자간, 검사자내 측정 오차는 각각  $0.05 \pm 0.03$  mm,  $0.03 \pm 0.02$  mm으로 Celermajer 등<sup>10)</sup>과 차이가 없었다.

Stephen 등<sup>6)</sup>은 제2형 당뇨병 환자 21명을 대상으로 한 실험에서 제2형 당뇨병환자는 methacholine 주사에 의한 내피세포 의존성 혈관 확장능 뿐만 아니라 nitroprusside와 같은 외인성 NO에 의한 혈관 확장능도 감소되어 있다고 보고하였다. McVeigh 등<sup>22)</sup>도 당뇨병 환자에서 glyceryl trinitrate에 대한 혈관 반응이

감소되어 있다는 동일한 보고를 하였다. 이러한 결과로 미루어 보아 제2형 당뇨병에서 혈관 확장능의 장애가 생기는 것은 혈관내피세포에서 NO생성이 감소되어 있을 뿐만 아니라 NO의 비활성화와 혈관 평활근에서의 NO에 대한 반응성 감소가 중요하게 작용할 가능성을 시사한다고 주장하였다. 또한 이것을 설명하는 기전으로서 산소유리기에 의한 NO의 불활성화와 최종당화산물에 의한 NO의 불활성화가 원인이라는 당뇨병 동물 실험결과가 제시되기도 하였다<sup>23)</sup>. 저자들의 연구 결과에서는 Stephen 등<sup>6)</sup>의 보고에서와는 달리 제2형 당뇨병이 있는 폐경 후 여성에서 나이가 비슷한 정상 여성에 비해서 내인성 NO 분비능, 즉 내피세포 의존성 혈관 확장능이 감소되어 있다는 것을 알 수 있었으나 외인성 NO, 즉 내피세포 비의존성 혈관확장능 평가를 위한 nitroglycerin 투여에 대한 반응은 두 군에서 유의한 차이를 볼 수가 없었다. 즉, 저자들의 연구에서 당뇨병 환자에서 혈관 내피세포의 기능이 감소된 소견을 보였으나 외인성 NO 즉 nitrate에 대한 반응은 그들의 주장과는 달리 당뇨병군에서 21.1%, 정상군에서 25.8%로 두 군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았다. 이러한 사실은 NO의 비활성화, 반응성 감소 요인보다 내피세포의 NO 생성 감소가 당뇨병군에서 크게 작용함을 시사한다. 그러나 정상군에 비하여 당뇨병군에서 nitrate에 대한 혈관 확장능이 감소된 경향을 보이므로 Stephen 등<sup>6)</sup>의 주장과 마찬가지로 당뇨병군에서 NO의 불활성화나 평활근의 반응성 감소와 같은 인자가 작용할 가능성이 있을 것으로 생각되고 혈관 확장능 검사시 NO의 대사산물인 nitrite/nitrate의 혈중 변화를 동시에 검사하여 비교해보는 것이 필요하겠다. 한편 에스트로겐 투여 후의 혈관 확장능의 변화를 살펴보면, 내피세포 의존성 혈관 확장능이 정상군에서  $13.7 \pm 6.2\%$  ( $\Delta 7\%$ )에서  $20.1 \pm 4.7\%$ , 당뇨병군에서  $8.0 \pm 3.9\%$  ( $\Delta 7\%$ )에서  $15.1 \pm 4.0\%$ 로 각각 유의한 증가를 보였으나 투여 nitroglycerin에 의한 내피세포 비의존성 혈관 확장능에는 유의한 차이를 보이지 않았다. 즉, 폐경과 관련되어 에스트로겐 결핍이 생김에 따라 혈관 확장능이 감소하고 특히 당뇨병이 있을 때 더욱 뚜렷하였다. 이러한 결과는 에스트로겐이 내피세포의 NO 분비에 영향을 주고 있으

한 며, 당뇨병에서는 에스트로겐 결핍 외 지질이상, 인슐린저항성, 고혈당증, 최종 당화산물 등에 의한 산화스트레스 증가로 혈관내피세포 기능이상이 발생한다고 하였다<sup>23,28)</sup>. 따라서 NO synthase 억제제인 N-monomethyl-L-arginine를 사용하여 에스트로겐이 내피세포의 NO 분비에 직접적으로 작용하는지 확인할 필요가 있으며, 또한 estrogen은 저밀도지단백을 낮추고 고밀도지단백을 높이며<sup>24)</sup> 항산화 효과<sup>25)</sup> 등과 같은 동맥경화 억제 효과가 있다고 알려져 있으므로 에스트로겐의 용량이나 사용기간이 혈관 내피세포의 기능, NO의 불활성화 그리고 평활근의 NO에 대한 반응성 등에 어떤 영향을 주는지에 대해서도 좀 더 연구할 필요가 있겠다.

또한 에스트로겐 투여 전과 투여 후의 지질의 변화를 조사한 결과 당뇨병군에서 중성지방이 치료 후 유의하게 낮아졌으나 (2.3 mmol/L에서 2.0 mmol/L로) 혈당, 혈압, 고밀도지단백 등은 유의한 변화를 보이지 않았다. 고중성지방혈증 또한 고혈압이나 고콜레스테롤혈증과 마찬가지로 동맥경화증의 위험인자로 작용한다고 알려져 있는데<sup>30)</sup>, Lundman 등<sup>31)</sup>에 따르면 중성지방과 유리지방산이 내피세포 의존성 및 비의존성 혈관 확장반응 모두를 억제시키고 특히 제2형 당뇨병에서 혈관 확장능이 감소된 것은 고중성지방혈증과 연관성이 있을 가능성을 시사한다고 하였다. 에스트로겐이 중성지방과 LDL 분획 (subfraction)에 미치는 영향에 대해서 명확히 밝혀진 것은 없으나 저자들의 경우 단기간의 에스트로겐 사용 후 중성지방이 감소된 경향을 보았다. 이러한 요인이 에스트로겐 사용 후 혈관 확장능이 증가한 결과에 어느 정도 영향을 미치는지 설명하기 힘든 상태이나, 다변량 회기분석 결과 중성지방과 혈관확장능은 유의한 상관성이 보이지 않았고 또한 정상군에서는 중성지방의 변화가 없는 상태에서도 혈관 확장능이 유의하게 증가된 것으로 보아서 본 연구의 경우 중성지방의 변화는 이러한 현상에 미치는 영향력이 미미할 것으로 사료된다.

이상의 연구결과로 볼 때 상완동맥의 혈관 확장능 검사를 통하여 혈관손상의 초기 변화인 내피세포기능 이상의 조기발견이 가능하다고 사료된다. 또한 당뇨병이 있는 폐경 후 여성에서 에스트로겐 치료는 내피세

포 의존성 혈관 확장능의 감소를 호전시키며 나아가서는 동맥경화증의 예방에 효과가 있을 것으로 사료된다.

## 요 약

**목적:** 고해상도 초음파를 이용하여 폐경이 진단된 여성 중 정상인과 제2형 당뇨병군에서 에스트로겐 투여 전과 후의 내피세포 의존성 혈관 확장능 변화를 관찰하고자 하였다.

**방법:** 연구자들은 고해상도 초음파를 이용하여 정상인과 제2형 당뇨병을 가진 폐경 후 여성에서 에스트로겐 투여 전과 후의 내피세포 의존성 혈관화장능 변화를 관찰하였다. 환자의 임상적 자료를 비교하여 정상군과 당뇨병 환자군으로 구분하였으며 고혈압, 동맥경화증 및 미세혈관합병증이 동반되지 않은 당뇨병 환자군(n=18)과 정상군(n=16)에서 상기 검사법을 이용하여 에스트로겐 사용 전과 후의 혈관 직경변화율을 측정하였고 실하 nitroglycerin (NTG) 사용 후에 다시 같은 방법으로 혈관직경을 측정하여 비교하였다.

**결과:** 두 군간에 나이, 체질량 지수, 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, 중성지방의 유의한 차이는 없었다. 에스트로겐 사용 전 정상군과 당뇨병군의 혈관 확장능은 ( $13.7 \pm 6.2\%$  vs.  $8.0 \pm 3.9\%$ ,  $p<0.05$ )이었으며 에스트로겐 사용 후 정상군( $13.7 \pm 6.2\%$ 에서  $20.1 \pm 4.7\%$ ,  $p<0.05$ ), 당뇨병군( $8.0 \pm 3.9\%$ 에서  $15.1 \pm 4.0\%$ ,  $p<0.05$ )으로 각각 유의한 증가를 보였으나 NTG 실하투여 후 혈관 확장능의 변화는 에스트로겐 사용 이부에 관계없이 양군 모두에서 유의한 차이가 없었다.

**결론:** 에스트로겐 치료는 폐경 후 정상여성뿐만 아니라 당뇨병을 가진 환자군에서도 내피세포의 기능 회복과 관련이 있을 것으로 생각된다.

## 참 고 문 헌

- Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH: *Menopause and the risk of coronary heart disease in women*. *N Engl J Med* 316:1105-10, 1987

2. Bush TL, Barrett-Conner E, Cowan LD, Michael HC, Robert BW, Suchindran CM, Tyrolier HA, Rifkind BM: *Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women: results from the Lipid Research Clinics Program Follow-up Study*. *Circulation* 75:1102-9, 1987
3. Kauser K, Rubanyi GM: *Gender difference in bioassayable endothelium derived nitric oxide from isolated rat aortae*. *Am J Physiol* 267:H2311-7, 1994
4. Smith SC, Blair SN, Criqui MH, Fletcher GF, Fuster V, gersh BJ, Gotto AM, Gould KL, Greenland P, Hlatky MA, Ockene IS: *Preventing heart attack and death in patients with coronary disease*. *Circulation* 92:2-4, 1995
5. Celermajer DS: *Endothelial dysfunction: does it matter? is it reversible?* *J Am Coll Cardiology* 30:325-33, 1997
6. Williams SB, Cusco JA, Roddy M, Johnstone MT, Creager MA: *Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus*. *J Am Coll Cardiol* 27:567-74, 1996
7. McLenaghan JM, Vita J, Fish RD, Treasure CB, Cox DA, Ganz P, Selwyn AP: *Early evidence of endothelial vasodilator dysfunction at coronary branch points*. *Circulation* 82:1169-73, 1990
8. Fish RD, Nabel EG, Selwyn AP, Ludmer PL, Mudge GH, Kirshenbaum JM, schoen FJ, Alexander RW, ganz P: *Responses of coronary arteries in cardiac transplant patients to acetylcholine*. *J Clin Invest* 81:21-31, 1988
9. Furchtgott RF, Zawadzki JV: *The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine*. *Nature* 288:373-6, 1980
10. 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 at risk of atherosclerosis*. *Lancet* 340:1111-5, 1992
11. National Diabetes Data Group: *Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance*. *Diabetes* 28:1039-57, 1979
12. Henly B: *Endothelial cell dysfunction: an emerging endocrinopathy linked to coronary disease*. *J Am Coll Cardiol* 16:357-8, 1990
13. Ross R: *The pathogenesis of atherosclerosis-an update*. *N Engl J Med* 308:488-500, 1986
14. Laurent S, Lacolley P, Brunel P, Laloux B, Pannier B, Safaer M: *Flow-dependent vasodilation of brachial artery in essential hypertension*. *Am J Physiol* 258:H1004-11, 1990
15. Rubanyi GM, Romero C, Vanhouette PM: *Flow-induced release of endothelium-derived relaxing factor*. *Am J Physiol* 250:H 1145-9, 1986
16. Pohl U, Holtz J, Busse R, Bassenge E: *Crucial role of endothelium in the vasodilator response to increased flow in vivo*. *Hypertension* 8:37-44, 1986
17. Wendelhag I, Gustavsson T, Suurküla M, Berglund G, Wikstrand U: *Ultrasound measurement of wall thickness in the carotid artery: fundamental principles and description of computerized analysing system*. *Clin Physiol* 11:565-77, 1991
18. Chaveau M, Levy B, Dessanges JF, Savin E, Bailliart O, Martieaud JP: *Quantitative doppler blood flow measurement method and in vivo calibration*. *Cardiovasc Res* 19:700-06, 1985
19. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, mudge GH, Alexander RW, Ganz P: *Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries*. *N Engl J Med* 315:1046-51, 1986
20. Nabel EL, Selwyn AP, Ganz P: *Large coronary*

- arteries in humans are responsive to changing blood flow: an endothelium dependent mechanism that fails in patients with atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 16:349-56, 1990
21. Olssen AC: Regression of femoral atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 83:698-700, 1991
22. McVeigh GE, Brennan GM, Johnston GD, McDermott BJ, McGrath LT, Henry WR, Andrews JW: Impaired endothelium dependent and independent vasodilation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 35:771-6, 1992
23. Bucala R, Tracey KJ, Cerami A: Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium dependent vasodilation in experimental diabetes. *J Clin Invest* 87:432-8, 1991
24. Sattar N, Jaap AJ, MacCuish AC: Hormone replacement therapy and cardiovascular risk in post menopausal women with NIDDM. *Diabetic Med* 13:782-8, 1996
25. Sack MN, Rader DJ, Cannon III RO: Oestrogen and inhibition of oxidation of low-density lipoproteins in postmenopausal women. *Lancet* 343:269-70, 1994.
26. Pyorala K, Laakso M, Uusitupa M: Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view. *Diabetes Metab Rev* 3:463-524, 1987
27. Watkin PJ, Grenfell A, Edwards M: Diabetic complications in non-insulin dependent diabetes. *Diabetic Med* 4:293-6, 1987
28. Niskanen L, Rauramaa R, Miettinen H, Haffner SM, Mercuri M, Uusitupa M: Carotid artery intima-media thickness in elderly patients with NIDDM and in nondiabetic subjects. *Stroke* 27:1986-1992, 1996
29. Yamasaki Y, Kawamori R, Matsushima H, Nishizawa H, Kodama M, Kajimoto Y, Morishima T, Kamada T: Atherosclerosis in carotid artery of young IDDM patients monitored by ultrasound high-resolution B-mode imaging. *Diabetes* 43:634-640, 1994
30. Austin MA: Plasma triglyceride and coronary heart disease. *Arterioscler thromb* 11:2-14, 1991
31. Lundman P, Eriksson M, Schenck-Gustafsson K, Karpe F, Tornvall P: Transient triglyceridemia decreases vascular reactivity in young, healthy men without risk factors for coronary heart disease. *Circulation* 96:3266-3268, 1997