

# 제2형 당뇨병에서 혈중 Endogenous Secretory Receptor for Advanced Glycation End Products와 척추골절의 상관관계

이철호 · 이민경 · 한현정 · 김태호 · 이재혁 · 김세화

관동대학교 의과대학 명지병원 내과학교실

## The Association between Serum Endogenous Secretory Receptor for Advanced Glycation End Products and Vertebral Fractures in Type 2 Diabetes

Cheol Ho Lee, Min Kyung Lee, Hyun Jeong Han, Tae Ho Kim, Jae Hyuk Lee, Se Hwa Kim

Department of Internal Medicine, Myongji Hospital, Kwandong University College of Medicine, Goyang, Korea

**Background:** Patients with type 2 diabetes are known to have an increased risk for osteoporotic fractures compared with non-diabetic subjects. We investigated whether the serum endogenous secretory receptor for advanced glycation end products (esRAGE) or pentosidine was associated with prevalent vertebral fractures in patients with type 2 diabetes.

**Methods:** We enrolled 140 patients with type 2 diabetes mellitus (73 men aged 50 or older and 67 postmenopausal women). Lateral X-ray films of the spine revealed prevalent vertebral fractures. The serum concentration of esRAGE and pentosidine were measured.

**Results:** The mean age of all patients was  $66.2 \pm 6.5$  years and 22% of patients had prevalent vertebral fractures. Serum pentosidine levels were similar between those with and without vertebral fractures. There were no significant correlations between serum esRAGE levels and age, body mass index, duration of diabetes, and hemoglobin A1c. However, patients with moderate or severe vertebral fractures have a lower esRAGE level compared to those without after adjusting for age and gender ( $0.33 \pm 0.12$  ng/mL vs.  $0.24 \pm 0.03$  ng/mL,  $P < 0.05$ ). Logistic regression analysis demonstrated that patients in the lowest tertile of esRAGE had a higher risk of moderate or severe vertebral fractures (odds ratio, 16.6; 95% confidence interval, 1.4-198.5) than patients in the highest tertile.

**Conclusion:** These results revealed that a low esRAGE level was independently associated with moderate or severe vertebral fractures in type 2 diabetic patients. (*Endocrinol Metab* 27:289-294, 2012)

**Key Words:** Diabetes mellitus, esRAGE, Osteoporosis, Pentosidine, Spinal fracture

### 서 론

골다공증이란 골강도의 약화로 골절 위험이 증가하는 질환이다. 제2형 당뇨병 환자는 당뇨병이 없는 정상인에 비해 골밀도는 비슷하거나 높지만 대퇴부 골절은 오히려 더 많이 발생하는 것으로 알려져 있고, 일부 연구에서는 척추골절의 위험도 증가하였다[1-3]. 이는 제

2형 당뇨병에서 골밀도 감소보다는 골질(bone quality)의 약화가 골절의 증가와 연관이 있음을 시사한다.

당뇨병에서 골절 위험이 증가하는 데는 여러 요인들이 작용한다. 고혈당은 최종당화산물(advanced glycation end products, AGEs)의 축적을 일으켜 골질을 약화시킨다[4]. 당뇨병성 신경병증은 운동 감소를 통해 간접적으로 골밀도 소실을 가속화하고[5], 망막병증에 의

Received: 12 September 2012, Accepted: 14 November 2012

Corresponding author: Se Hwa Kim

Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine, Myongji Hospital, Kwandong University College of Medicine, 55 Hwasu-ro 14beon-gil, Deokyang-gu, Goyang 412-826, Korea

Tel: +82-31-810-5405, Fax: +82-31-969-0500, E-mail: bonesh@naver.com

Copyright © 2012 Korean Endocrine Society

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

※ 본 연구는 2010년 한국학술원 연구비 지원에 의하여 수행되었음.

한 시력감소는 낙상의 위험을 증가시키고 결국 골절 위험도 증가한다[6,7]. 또한 제1형 당뇨병에서 골밀도가 낮고 골절 위험이 증가하는데, 이는 뼈에 동화작용을 나타내는 인슐린 및 인슐린유사 성장인자-1 (insulin like growth factor-1)이 감소하기 때문이다[8,9].

당뇨병 쥐 모델에서 당뇨병이 발병되면서 대표적인 AGEs인 펜톡시딘이 증가하고 골밀도가 정상임에도 골질이 약화되었다[10]. 그 기전으로 고혈당과 AGEs 증가가 조골세포의 미네랄화를 억제한다는 보고가 있다[11]. Ding 등[12]은 최종당화산물 수용체(receptor for advanced glycation end-products, RAGE) 유전자 결손 생쥐에서 대조군에 비해 골밀도와 골강도가 증가하고 파골세포 수가 감소함을 관찰하여 당뇨병에 의한 골소실에 AGE-RAGE 상호작용이 영향을 미칠 것이라고 제시하였다. 또한 당뇨병을 가진 폐경 후 여성에서 증가된 펜톡시딘 농도가 척추골질의 증가와 연관되어 있음이 보고되었다[13].

RAGE의 스플라이스 변이체인 endogenous secretory RAGE (es-RAGE)와 soluble RAGE는 내피세포와 백혈구에서 분비되며, AGEs와 결합하여 AGEs의 세포 내 신호전달을 감소시키는 것으로 알려져 있다[14-16]. 따라서 당뇨병 환자에서 esRAGE가 높은 경우 AGEs 신호전달을 억제함으로써 AGEs 증가에 의한 골질의 약화를 억제하는 효과가 있음을 예측할 수 있다.

이에 본 연구에서는 제2형 당뇨병 환자들을 대상으로 혈중 es-RAGE와 펜톡시딘 농도를 측정하여, 골다공증성 척추골절과 어떤 연관성을 가지는지 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2010년 5월부터 12월까지 관동대학교 의과대학 명지병원 내분비내과에서 제2형 당뇨병으로 진료 중인 환자들을 대상으로, 50세 이상의 남자와 폐경 후 여성을 선택하였다. 최근 5년 이내 암의 병력이 있는 경우, 만성 신질환 또는 간질환 등이 있는 경우, 골 대사에 영향을 미칠 수 있는 질환(류마티스성 관절염, 부갑상선기능항진증, 조절되지 않은 갑상선기능항진증, 제1형 당뇨병)이나 3개월 이상 스테로이드제를 복용 중인 경우, 골다공증으로 최근 1년 이내에 골다공증 약제를 복용 중인 환자는 연구에서 제외하였다. 또한 검사상 혈청 크레아티닌이 1.5 mg/dL 이상 증가된 경우와 간효소 수치가 정상 3배 이상 증가된 경우도 제외하였다. 본 연구는 관동대학교 의과대학 명지병원 임상시험위원회 심의를 거쳐 진행하였으며, 연구에 동의하고 서명한 환자에서 진행하였다.

### 2. 방법

모든 환자들을 대상으로 신장과 체중을 측정하고 체질량지수(body mass index, BMI)를 구하였다. 고혈압, 관상동맥질환 등 동반

질환에 대해 조사하였고, 폐경 유무, 당뇨병의 유병기간, 음주력, 흡연력 및 운동 유무를 조사하였다. 10시간 이상 금식 후 정맥혈을 채혈하여 생화학적 검사 및 당화혈색소를 측정하였다. 혈중 esRAGE (B-Bridge International Inc., Cupertino, CA, USA)와 펜톡시딘(USCN Life Science Inc., Houston, TX, USA)은 원심 분리하여 -80°C에 보관한 샘플로 enzyme-linked immunosorbent assay 방법으로 측정하였다. 모든 환자에서 흉추 및 요추 측면 방사선촬영을 시행하여 척추골질의 유무와 중등도를 판단하였다. 척추골절은 Genant 등[17]에 의한 semiquantitative 방법을 사용하였으며, 척추체 전면 또는 중간 부위 높이가 척추체 후면의 높이에 비해 20-25% 감소할 때 경증 변형, 25-40% 감소 시 중등도 변형, 40% 이상 감소 시 중증 변형으로 분류하였다. 척추골절은 경증 변형 이상으로 판단하였고, 중등도 혹은 중증 변형을 중등도 이상 골절로 분류하였다.

### 3. 통계 분석

통계분석은 SPSS for Windows version 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 사용하였고 모든 결과는 평균 ± 표준편차로 표시하였다. 혈중 esRAGE 농도의 삼분위 수에 따라 세 군으로 분류하여 각 군간의 독립변수들의 차이를 분석하였다. 독립변수가 범주형인 경우 카이제곱 검정을 하였고, 연속형 변수인 경우 일원배치 분산분석을 사용하였다. 척추골절 유무에 따른 혈중 esRAGE 농도는 공분산분석을 이용하여 연령과 성별을 보정한 후 구하였다. 로지스틱 회귀분석을 이용하여 골절에 영향을 미치는 여러 변수들을 보정한 후 es-RAGE와 척추골절이 독립적인 연관성을 가지는지 분석하였다. *P* 값이 0.05 미만인 경우를 유의한 것으로 판정하였다.

## 결 과

### 1. 대상 환자군의 임상적 특성

대상 환자는 총 140명으로 남성 73명, 여성 67명이었다. 평균 연령은 66.2 ± 6.5세, 평균 BMI 25.1 ± 2.8 kg/m<sup>2</sup>, 당뇨병 유병기간은 12.0 ± 8.0년이었다. 혈중 esRAGE 농도를 삼분위수로 분류하여 임상적 특성을 분석하였다(Table 1). 각 군에서 성별 분포, 연령, BMI, hemoglobin A1c, 총 콜레스테롤, 크레아티닌 등을 포함한 대부분의 변수는 비슷한 수치를 나타냈다. 동반 질환 중 뇌졸중의 유병률이 하위 삼분위수군에서 높은 경향을 보였으나 의미 있는 차이를 나타내지 않았으며, 고혈압과 관상동맥질환 유병률은 비슷하였다. 사용 중인 약제 중 골질의 위험을 증가시킨다고 알려진 thiazolidinedione을 사용한 환자수는 하위 삼분위수군에서 의미 있게 높았다.

### 2. 혈중 esRAGE과 다른 변수와의 상관관계

혈중 esRAGE농도와 임상적 변수들과의 상관관계를 분석하였다. 혈중 esRAGE는 연령, 체질량지수, 혈청 크레아티닌, 공복혈당, 당뇨

**Table 1.** Baseline characteristics of study patients according to esRAGE tertile

Variable	esRAGE			P value
	Tertile 1 (lowest)	Tertile 2 (middle)	Tertile 3 (highest)	
Age (yr)	65.1 ± 5.2	67.4 ± 7.4	66.0 ± 6.5	0.202
Female sex (no, %)	22 (46.8)	23 (48.9)	22 (47.8)	0.921
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	24.7 ± 3.1	25.6 ± 2.7	25.1 ± 2.6	0.344
Duration of diabetes (yr)	11.0 ± 6.6	13.3 ± 8.6	11.7 ± 8.7	0.396
Fasting glucose (mg/dL)	153.8 ± 47.3	148.2 ± 65.5	154.9 ± 66.5	0.851
HbA1c (%)	7.5 ± 1.4	7.4 ± 1.3	7.7 ± 1.3	0.755
AST (IU/L)	23.4 ± 10.6	25.6 ± 13.2	22.5 ± 6.4	0.329
ALT (IU/L)	21.3 ± 10.5	26.7 ± 20.1	22.4 ± 8.7	0.163
Total cholesterol (mg/dL)	157.6 ± 34.6	166.1 ± 35.5	154.5 ± 40.2	0.308
Triglyceride (mg/dL)	138.0 ± 76.8	147.8 ± 74.9	153.6 ± 90.0	0.674
HDL-C (mg/dL)	58.2 ± 74.4	49.5 ± 19.5	45.9 ± 15.2	0.435
Creatinine (mg/dL)	0.98 ± 0.17	1.02 ± 0.18	1.05 ± 0.17	0.142
esRAGE (ng/mL)	0.19 ± 0.03	0.30 ± 0.03	0.47 ± 0.09	< 0.001
Pentosidine (ng/mL)	11.4 ± 6.6	10.8 ± 3.9	10.7 ± 3.7	0.754
Vertebral fractures (%)				0.011
None	36 (76.6)	39 (83.0)	43 (93.5)	
Mild	2 (4.3)	3 (6.4)	2 (4.3)	
Moderate or severe	9 (19.1)	5 (10.6)	1 (2.2)	
Smoking				0.272
Ex-smoker	12 (25.5)	14 (30.0)	17 (36.9)	
Current smoker	3 (6.4)	7 (14.9)	4 (8.7)	
Alcohol	8 (17)	9 (19.1)	2 (4.3)	0.077
Regular exercise	26 (55.3)	24 (51.1)	32 (59.6)	0.230
Medication				
Oral hypoglycemic agents	46 (97.9)	47 (100)	45 (97.8)	0.990
Use of thiazolidinedione	9 (19.1)	7 (4.3)	3 (6.5)	0.042
Use of Insulin	8 (17.0)	9 (19.1)	9 (19.6)	0.753
Statin	33 (70.2)	29 (61.7)	30 (65.2)	0.610
Hypertension	32 (68.1)	33 (70.2)	34 (73.9)	0.539
Coronary artery occlusive disease	6 (12.8)	6 (12.8)	7 (15.2)	0.525
Stroke	12 (25.5)	4 (8.5)	7 (15.2)	0.195

Values are expressed as mean ± SD or number (%).

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; esRAGE, endogenous secretory receptor for advanced glycation end products; HbA1c, hemoglobin A1c; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol.

**Table 2.** Simple regression analysis between esRAGE level and various parameters

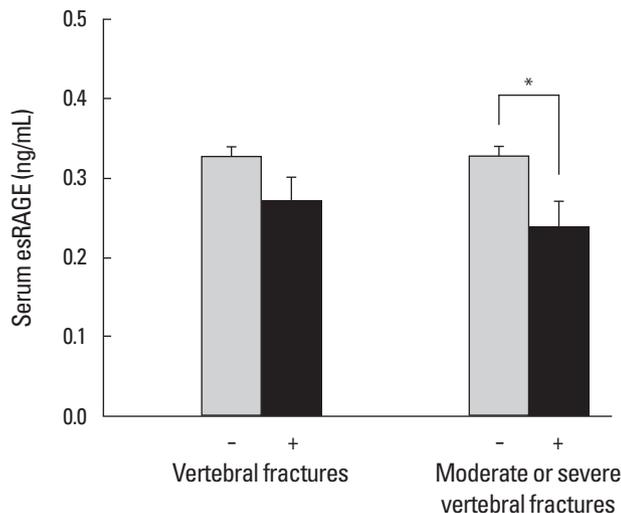
Parameter	r	P value
Age (yr)	0.145	0.087
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	-0.002	0.978
Serum creatinine (mg/dL)	0.093	0.275
Fasting plasma glucose (mg/dL)	-0.113	0.186
HbA1c (%)	0.034	0.708
Duration of diabetes (yr)	0.090	0.297
Total cholesterol	-0.017	0.846
Pentosidine	-0.103	0.224

BMI, body mass index; esRAGE, endogenous secretory receptor for advanced glycation end products; HbA1c, hemoglobin A1c.

병 유병기간과 유의한 상관관계가 없었다(Table 2).

### 3. 혈중 esRAGE 및 펜톡시딘 농도와 척추골절과의 상관관계

환자의 16% (22/140명)에서 방사선학적 척추골절 소견이 있었다. 혈중 esRAGE 농도는 연령과 성별을 보정한 후 척추골절이 있는 군에서 낮은 경향을 보였으나(0.33 ± 0.01 ng/mL vs. 0.27 ± 0.03 ng/mL, *P* = not significant [NS]) 유의한 차이는 없었다. 그러나 중등도 이상 척추골절을 기준으로 분석하였을 때, 혈중 esRAGE 농도는 중등도 이상 척추골절군에서 그렇지 않은 군에 비해 의미 있게 낮은 농도를 나타냈다(0.33 ± 0.01 ng/mL vs. 0.24 ± 0.03 ng/mL, *P* < 0.05) (Fig. 1). 혈중 펜톡시딘 농도는 척추골절 유무에 따라 비슷한 수치를 나타냈



**Fig. 1.** Serum endogenous secretory receptor for advanced glycation end products (esRAGE) concentration in type 2 diabetic patients with or without vertebral fractures after adjusting for age and gender. Patients with moderate or severe vertebral fractures showed significantly lower esRAGE levels compared to those without.

\*Age, gender adjusted  $P < 0.05$ .

고, 중등도 이상 척추골절 유무를 기준으로 분석하였을 때에도 연령과 성별을 보정한 후 골절이 있는 경우 높은 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었다( $12.1 \pm 1.3$  ng/mL vs.  $10.8 \pm 0.4$  ng/mL,  $P = NS$ ).

#### 4. 로지스틱 회귀분석

척추골절과 혈중 esRAGE의 상관관계를 평가하기 위해 로지스틱 회귀분석을 하였다. 중등도 이상 척추골절을 종속변수로 하고 이에 영향을 미치는 변수들을 보정한 후에도 esRAGE가 척추골절의 독립적인 위험인자인지 평가하였다(Table 3). 척추골절에 영향을 미치는 변수들을 모두 보정한 후에도 하위 삼분위수 esRAGE군에서 상위 삼분위수군에 비해 중등도 이상 척추골절 위험이 의미 있게 증가하였다(odds ratio, 16.6; 95% confidence interval, 1.4-198.5).

### 고 찰

본 연구 결과 제2형 당뇨병 환자에서 혈중 esRAGE 농도는 중등도 이상의 척추골절이 있는 군에서 낮은 수치를 보였고, 골절에 영향을 미치는 여러 변수들을 보정한 후에도 혈중 esRAGE 농도가 중등도 이상의 척추골절과 의미 있는 연관성을 나타냈다.

대표적 AGEs인 펩톡시딘은 콜라겐 합성의 저하 및 조골세포와 파골세포의 활성화에 영향을 미쳐서 골강도를 약화시키고 골절 위험을 증가시킨다고 보고되었다[10,18]. RAGE 변이체인 esRAGE는 AGEs가 RAGE에 결합해서 세포 내 신호 전달을 하는 것을 억제하는 것으로 보고되어 esRAGE 농도가 낮은 경우 골절 위험의 증가와 연관이 있

**Table 3.** Association between esRAGE status and the presence of moderate or severe vertebral fractures in type 2 diabetic patients

esRAGE	Model 1	Model 2	Model 3
1st tertile (lowest)	12.0* (1.4-102.0)	11.9* (1.3-107.8)	16.6* (1.4-198.5)
2nd tertile (middle)	5.0 (0.6-45.4)	6.4 (0.7-60.5)	6.5 (0.5-76.1)
3rd tertile (highest)	Reference group	Reference group	Reference group

Model 1, independent variables were adjusted for age and sex; Model 2, model 1 additionally adjusted for duration of diabetes, alcohol, and smoking; Model 3, model 2 additionally adjusted for body mass index, stroke, coronary artery occlusive disease, and use of thiazolidinedione.

\* $P < 0.05$  vs. reference group.

esRAGE, endogenous secretory receptor for advanced glycation end products.

을 가능성을 제시한다[14-16]. 일본인 당뇨병 환자를 대상으로 한 이전 연구에서 혈중 esRAGE가 낮은 경우 골밀도와 무관하게 척추골절의 위험이 높은 것을 보고하였다[19]. 본 연구에서는 척추골절 유무에 따른 혈중 esRAGE 농도는 차이가 없었고, 중등도 이상의 골절을 가지고 있는 환자에서 그렇지 않은 환자에 비해 esRAGE 농도가 유의하게 낮았다. 이전 연구와 다른 결과를 보이는 이유에 대해서 명확하게 설명할 수 없다. 그러나 경증 척추골절인 경우 척추골절을 진단하는데 판독자에 따라 편차가 있을 수 있기 때문에 대상 환자 수가 적은 연구에서 결과에 영향을 미쳤을 가능성이 있다. 따라서 본 연구에서는 확실한 척추골절로 진단 가능한 중등도 이상의 골절을 기준으로 추가로 분석하였는데 이 경우 혈중 esRAGE 농도와 의미 있는 연관성을 나타냈다. 또한 경증의 척추골절을 기준으로 분류했을 때에도 척추골절이 있는 경우에 esRAGE 농도는 낮은 경향을 보였다는 사실도 일부 이를 뒷받침한다고 하겠다.

본 연구에서 혈중 펩톡시딘 농도는 전체 환자 대상의 분석에서는 중등도 이상 골절 유무에 따라서 차이가 없었다. 그러나 남자와 여자를 각각 분석한 결과, 남자에서 연령을 보정한 혈중 esRAGE 농도가 중등도 이상 척추골절군에서 의미 있게 높았고( $14.6 \pm 1.4$  ng/mL vs  $10.6 \pm 0.4$  ng/mL,  $P = 0.009$ ), 여자에서는 비슷한 수치를 보였다( $10.9 \pm 0.8$  ng/mL vs.  $10.6 \pm 2.0$  ng/mL,  $P = NS$ ). 남자에서만 의미 있는 차이를 보이는 이유는 명확하지 않으며, 더 많은 환자수를 대상으로 한 추가 연구가 필요할 것으로 보인다.

이전의 많은 연구에서 제2형 당뇨병 환자에서 대퇴부 및 척추 골밀도가 비슷하거나 높음에도 불구하고 오히려 골절 위험이 증가한다고 보고되고 있다. 제2형 당뇨병에서 골절의 위험이 증가하는 요인이 명확하지 않으나 여러 가설들이 제시되고 있다. AGEs의 증가에 의한 골 강도의 약화 이외에 당뇨병성 합병증이 골절 위험을 증가시킬 수 있다. 신부전 환자와 신이식을 받은 환자에서 골절 위험이 증가하는 것은 잘 알려져 있고[20,21], 당뇨병성 신경병증은 운동 감소를 유발하고 골밀도 소실을 가속화시키고[5], 혈관병증이 있는 경

우 내피세포기능 장애를 일으키고 뼈로의 혈액 흐름을 약화시킬 수 있다는 보고가 있다[22,23]. 또한 골밀도 및 골강도와는 무관하게 당뇨병 환자에서 낙상의 위험을 증가시킨다고 보고되었다. 저혈당으로 낙상의 위험이 증가하며, 망막병증에 의한 시력 감소, 신경병증과 연관된 자세평형 유지능력의 감소로 낙상의 위험이 증가한다[6]. 본 연구에서 망막병증은 전체 환자 중 90명(64%)만 조사되었는데 이 환자만을 대상으로 분석했을 때 망막병증 유무에 따른 중등도 이상 골절은 10.3%와 9.3%로 비슷하였다. 당뇨병성 신병증이 있는 환자에서는 없는 환자군에 비해 약간 높은 경향을 보였으나 유의한 차이는 없었다(11.9% vs. 8.1%,  $P = NS$ ). 그러나 본 연구에서는 혈청 크레아티닌이 1.5 mg/dL 이상인 환자는 제외하였기 때문에 신병증에 의한 골절의 유병률은 차이가 없을 가능성이 높다고 판단하였다.

당뇨병에 골절 위험을 증가시키는 기타 요인으로 고혈당과 소변으로의 당 배설의 증가가 소변의 칼슘 배설 증가와 연관되어 있다는 보고가 있다[24]. McNair 등[25]은 당뇨병에서 부갑상선호르몬이 감소되어 있고, 소변으로의 칼슘 배설 증가와 연관되어 있음을 보고하여 당뇨병 환자에서 부갑상선기능 저하가 골대사에 나쁜 영향을 미치는 요인임을 제시하였다.

당뇨병 환자에서 혈중 esRAGE 농도와 죽상경화증 및 심혈관질환과의 연관성에 대한 이전 연구 결과들을 살펴보면 제1형 당뇨병에서 낮은 esRAGE 농도는 경동맥 죽상경화증과 연관이 있다는 보고가 있으며[26], 제2형 당뇨병에서도 관상동맥질환의 중증도 혹은 관상동맥플라크의 진행과 연관이 있다고 하였다[27,28]. 본 연구에서 esRAGE 농도에 따른 고혈압 및 관상동맥질환 유병률은 차이가 없었으나, esRAGE 하위 삼분위수군에서 뇌졸중 유병률이 높은 경향을 보였다. 따라서 다중회귀분석에서 뇌졸중 유무를 독립변수로 보정하였더라도 낮은 esRAGE 농도와 골절의 연관성에 영향을 미쳤다는 것을 배제할 수는 없다.

본 연구의 제한점은 대상 환자의 수가 적어서 성별을 따로 분석하기 어려웠다는 점이다. 일반적으로 폐경 후 여성에서 남성에 비해 척추골절의 유병률이 높기 때문에 성별을 보정하더라도 esRAGE와 골절의 상관관계를 분석하는데 영향을 미쳤을 가능성이 있다. 그러나 대상 환자의 성별에 따른 혈중 esRAGE 및 펜톡시딘 농도 차이가 없었고, 척추골절의 유병률도 유의한 차이가 없었기 때문에 결과를 해석하는데 큰 변수는 아닌 것으로 판단하였다. 두 번째로 골밀도를 측정하지 않았기 때문에 척추골절에 영향을 미치는 중요한 변수인 골밀도를 보정하지 못했다는 제한점이 있다. 낙상의 기왕력과 이전 골절병력도 환자의 50-60%에서만 조사되었기 때문에 분석에서 제외하였는데, 이로 인해 esRAGE 농도와 척추골절의 관련성을 평가하는데 영향을 미쳤을 가능성이 있다.

결론적으로 제2형 당뇨병에서 낮은 esRAGE 농도는 중등도 이상의 척추골절과 연관성이 있으며, 제2형 당뇨병에서 골절 위험을 증가시키는 한 요인인자로서의 가능성을 평가하는 연구가 필요할 것

으로 사료된다.

## 요 약

**배경:** 제2형 당뇨병 환자는 당뇨병이 없는 경우보다 대퇴부 골절 및 척추골절의 위험이 증가하는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 대표적인 최종당화산물(advanced glycation end products)인 펜톡시딘과 최종당화산물 세포 내 신호전달을 억제하는 endogenous secretory receptor for advanced glycation end products (esRAGE) 농도를 측정하여 척추골절 유무에 따른 차이가 있는지 알아보려고 하였다.

**방법:** 제2형 당뇨병 환자 중 50세 이상 남성과 폐경 후 여성 140명을 대상으로 하였다. 척추 측면방사선촬영으로 방사선학적 척추골절을 진단하였고 중등도에 따라 분류하였다. 혈중 esRAGE와 펜톡시딘 농도를 측정하였다.

**결과:** 전체 대상 환자의 평균 연령은  $66.2 \pm 6.5$ 세였고, 22%에서 척추골절이 있었다. 혈중 펜톡시딘은 척추골절 유무에 따라 비슷한 수치를 나타냈다. 혈중 esRAGE 농도는 연령, 체질량지수, 당뇨병 기간, hemoglobin A1c 등과 유의한 상관관계가 없었고, 척추골절 유무에 따른 차이를 보이지 않았다. 그러나 중등도 이상 척추골절이 있는 경우 연령과 성별을 보정한 후 유의하게 낮은 수치를 나타냈다 ( $0.33 \pm 0.12$  ng/mL vs.  $0.24 \pm 0.03$  ng/mL,  $P < 0.05$ ). 로지스틱 회귀 분석에서 골절에 영향을 미치는 변수들을 모두 보정한 후에도 하위 삼분위수 esRAGE군에서 상위 삼분위수 군에 비해 중등도 이상 척추골절이 의미 있게 증가하였다(odds ratio, 16.6; 95% confidence interval, 1.4-198.5).

**결론:** 제2형 당뇨병에서 낮은 esRAGE 농도는 중등도 이상의 척추골절과 의미 있는 상관관계를 나타냈고, 제2형 당뇨병에서 골절 위험을 증가시키는 위험인자로서의 가능성에 대한 추가 연구가 필요하다.

## 참고문헌

1. Vestergaard P: Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 18:427-444, 2007
2. Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, Hu FB: Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol* 166:495-505, 2007
3. Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, Kaji H, Sugimoto T: Diabetic patients have an increased risk of vertebral fractures independent of BMD or diabetic complications. *J Bone Miner Res* 24:702-709, 2009
4. Brownlee M: Advanced protein glycosylation in diabetes and aging. *Annu Rev Med* 46:223-234, 1995
5. Rix M, Andreassen H, Eskildsen P: Impact of peripheral neuropathy on

- bone density in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 22:827-831, 1999
6. Schwartz AV, Vittinghoff E, Sellmeyer DE, Feingold KR, de Rekeneire N, Strotmeyer ES, Shorr RI, Vinik AI, Odden MC, Park SW, Faulkner KA, Harris TB; Health, Aging, and Body Composition Study: Diabetes-related complications, glycemic control, and falls in older adults. *Diabetes Care* 31:391-396, 2008
  7. Schwartz AV, Hillier TA, Sellmeyer DE, Resnick HE, Gregg E, Ensrud KE, Schreiner PJ, Margolis KL, Cauley JA, Nevitt MC, Black DM, Cummings SR: Older women with diabetes have a higher risk of falls: a prospective study. *Diabetes Care* 25:1749-1754, 2002
  8. McCarthy TL, Centrella M, Canalis E: Insulin-like growth factor (IGF) and bone. *Connect Tissue Res* 20:277-282, 1989
  9. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T: Serum insulin-like growth factor-I level is associated with the presence of vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Osteoporos Int* 18:1675-1681, 2007
  10. Saito M, Fujii K, Mori Y, Marumo K: Role of collagen enzymatic and glycation induced cross-links as a determinant of bone quality in spontaneously diabetic WBN/Kob rats. *Osteoporos Int* 17:1514-1523, 2006
  11. Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T: Serum pentosidine levels are positively associated with the presence of vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 93:1013-1019, 2008
  12. Ding KH, Wang ZZ, Hamrick MW, Deng ZB, Zhou L, Kang B, Yan SL, She JX, Stern DM, Isaacs CM, Mi QS: Disordered osteoclast formation in RAGE-deficient mouse establishes an essential role for RAGE in diabetes related bone loss. *Biochem Biophys Res Commun* 340:1091-1097, 2006
  13. Ogawa N, Yamaguchi T, Yano S, Yamauchi M, Yamamoto M, Sugimoto T: The combination of high glucose and advanced glycation end-products (AGEs) inhibits the mineralization of osteoblastic MC3T3-E1 cells through glucose-induced increase in the receptor for AGEs. *Horm Metab Res* 39:871-875, 2007
  14. Yonekura H, Yamamoto Y, Sakurai S, Petrova RG, Abedin MJ, Li H, Yasui K, Takeuchi M, Makita Z, Takasawa S, Okamoto H, Watanabe T, Yamamoto H: Novel splice variants of the receptor for advanced glycation end-products expressed in human vascular endothelial cells and pericytes, and their putative roles in diabetes-induced vascular injury. *Biochem J* 370(Pt 3):1097-1109, 2003
  15. Wautier JL, Zoukourian C, Chappay O, Wautier MP, Guillausseau PJ, Cao R, Hori O, Stern D, Schmidt AM: Receptor-mediated endothelial cell dysfunction in diabetic vasculopathy. Soluble receptor for advanced glycation end products blocks hyperpermeability in diabetic rats. *J Clin Invest* 97:238-243, 1996
  16. Park L, Raman KG, Lee KJ, Lu Y, Ferran LJ Jr, Chow WS, Stern D, Schmidt AM: Suppression of accelerated diabetic atherosclerosis by the soluble receptor for advanced glycation endproducts. *Nat Med* 4:1025-1031, 1998
  17. Genant HK, Wu CY, Van Kuijk C, Nevitt MC: Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 8:1137-1148, 1993
  18. Dominguez LJ, Barbagallo M, Moro L: Collagen overglycosylation: a biochemical feature that may contribute to bone quality. *Biochem Biophys Res Commun* 330:1-4, 2005
  19. Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, Sugimoto T: Low serum level of the endogenous secretory receptor for advanced glycation end products (esRAGE) is a risk factor for prevalent vertebral fractures independent of bone mineral density in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 32:2263-2268, 2009
  20. Inaba M, Okuno S, Kumeda Y, Yamakawa T, Ishimura E, Nishizawa Y: Increased incidence of vertebral fracture in older female hemodialyzed patients with type 2 diabetes mellitus. *Calcif Tissue Int* 76:256-260, 2005
  21. Nisbeth U, Lindh E, Ljunghall S, Backman U, Fellström B: Increased fracture rate in diabetes mellitus and females after renal transplantation. *Transplantation* 67:1218-1222, 1999
  22. Vogt MT, Cauley JA, Kuller LH, Nevitt MC: Bone mineral density and blood flow to the lower extremities: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 12:283-289, 1997
  23. Hadjidakis D, Diamantopoulos E, Kokkinakis E, Sfakianakis M, Merakos G, Raptis SA: Bone mineral density in type II diabetics with macroangiopathy. *J Bone Miner Res* 12(Suppl 1):S16, 1997
  24. McNair P, Madsbad S, Christensen MS, Christiansen C, Faber OK, Binder C, Transbol I: Bone mineral loss in insulin-treated diabetes mellitus: studies on pathogenesis. *Acta Endocrinol (Copenh)* 90:463-472, 1979
  25. McNair P, Christensen MS, Madsbad S, Christiansen C, Transbol I: Hypoparathyroidism in diabetes mellitus. *Acta Endocrinol (Copenh)* 96:81-86, 1981
  26. Katakami N, Matsuhisa M, Kaneto H, Matsuoka TA, Sakamoto K, Yasuda T, Umahara Y, Kosugi K, Yamasaki Y: Serum endogenous secretory RAGE level is an independent risk factor for the progression of carotid atherosclerosis in type 1 diabetes. *Atherosclerosis* 204:288-292, 2009
  27. Lu L, Pu LJ, Zhang Q, Wang LJ, Kang S, Zhang RY, Chen QJ, Wang JG, De Caterina R, Shen WF: Increased glycated albumin and decreased esRAGE levels are related to angiographic severity and extent of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 206:540-545, 2009
  28. Peng WH, Lu L, Hu J, Yan XX, Zhang Q, Zhang RY, Chen QJ, Shen WF: Decreased serum esRAGE level is associated with angiographically determined coronary plaque progression in diabetic patients. *Clin Biochem* 42:1252-1259, 2009