

제2형 당뇨병 환자에서 혈청 아디포넥틴이 경동맥 죽상경화증의 진행에 미치는 영향

김철식 · 박주리 · 유성훈 · 강준구 · 류옥현 · 이성진 · 홍은경 · 김두만 · 유재명 · 임성희 · 최문기 · 유형준

한림대학교 의과대학 내과학교실 내분비내과

Impact of Serum Adiponectin Concentration on Progression of Carotid Atherosclerosis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Chul Sik Kim, Ju Ri Park, Sung Hoon Yu, Jun Goo Kang, Ohk Hyun Ryu, Seong Jin Lee, Eun Gyung Hong, Doo-Man Kim, Jae Myung Yoo, Sung Hee Ihm, Moon Gi Choi, Hyung Joon Yoo

Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine, Hallym University College of Medicine, Anyang, Korea

Background: Increased cardiovascular events, which is the leading cause of death in type 2 diabetic patients, are mainly caused by accelerated atherosclerosis. Adiponectin has been suggested as a risk factor for cardiovascular diseases in cross-sectional studies. However, little is known about the impact of adiponectin on the progression of carotid atherosclerosis in type 2 diabetic patients. This study was conducted to evaluate the impact of early adiponectin levels on the progression of carotid atherosclerosis.

Methods: From March 2009, 150 patients with type 2 diabetes were consecutively enrolled in our affiliated outpatient clinic. Anthropometric and biochemical data, including adiponectin levels, were measured in each participant. We measured the carotid intima-media thickness (CIMT) at baseline and at 1-year follow-up ($n = 111$). Then, we prospectively studied the relationship between the serum adiponectin levels and the progression of CIMT for 1 year.

Results: Adiponectin levels negatively correlated with CIMT ($r = -0.219$, $P = 0.015$). Moreover, mean progression of CIMT was 0.016 ± 0.040 mm. However, there was no correlation between adiponectin levels and the progression of CIMT within 1-year follow-up period ($r = -0.156$, $P = 0.080$). Age ($\beta = 0.556$, $P = 0.004$), LDL cholesterol ($\beta = 0.276$, $P = 0.042$), and A1C ($\beta = 0.309$, $P = 0.038$) were found to be independent risk factors for CIMT. However, A1C ($\beta = 0.311$, $P = 0.042$) was found to be the only independent risk factor for the progression of CIMT.

Conclusion: In our study, adiponectin levels were negatively associated with CIMT. However, it did not affect the progression of CIMT at 1-year follow-up. Overall glycemic control is the most important factor in the progression of CIMT in patients with type 2 diabetes. (*Endocrinol Metab* 27:31-38, 2012)

Key Words: Adiponectin, Carotid atherosclerosis, Carotid intima media thickness, Type 2 diabetes mellitus

서 론

제2형 당뇨병은 진행된 죽상경화증을 특징으로 하는데, 그 발생 기전에는 주로 고혈당, 고혈압, 이상지질혈증 및 인슐린저항성 등이 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으며[1] 최근에는 제2형 당뇨병

환자에서 죽상경화증 발생과 관계된 새로운 위험요인들에 대한 많은 연구가 진행되고 있다[2].

경동맥초음파는 경동맥의 동맥경화를 직접 영상으로 관찰할 수 있는 중요한 진단도구로 이에 의해 측정된 경동맥 내중막 두께(carotid intima-media thickness, CIMT)는 단면적 연구에서 심혈관질환의

Received: 26 July 2011, Accepted: 14 December 2011

Corresponding author: Chul Sik Kim

Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine, Hallym University Sacred Heart Hospital, 22 Gwanpyeong-ro 170 beon-gil, Dongan-gu, Anyang 431-796, Korea

Tel: +82-31-380-6061, Fax: +82-31-380-2269, E-mail: ironeat@gmail.com

※ 본 연구는 2009년도 한국의학연구회 산학협동 연구비 보조에 의해 진행되었음.

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.

표식인자로서 잘 알려져 있다[3,4]. 제2형 당뇨병 환자에서 CIMT에 영향을 미치는 요인으로는 나이, 성별, 당뇨병 유병기간, 총 콜레스테롤, 저밀도지단백(low density lipoprotein, LDL) 콜레스테롤, 고밀도지단백(high density lipoprotein, HDL) 콜레스테롤, 수축기 혈압, 체질량지수 등으로 알려져 있다[5]. 또한 CIMT가 심혈관질환의 위험인자에 의해 영향을 받기도 하지만 일정 기간 동안의 CIMT의 진행이 이후 심혈관질환의 발생과 직접적인 관계가 있는 것으로 알려져 있다[6]. 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 전향적인 연구에서 CIMT의 진행에 미치는 요인으로는 혈당[7,8]과 인슐린저항성[7], 그리고 혈소판 활성화도[9] 등이 있다.

아디포넥틴은 지방세포에서 특이적으로 발현되고 분비되는 아디포사이토키인으로[10] 당대사 및 인슐린저항성에 중요한 역할을 하며[11] 비만환자와 제2형 당뇨병 환자에서 감소되어 있고[12,13] 관상동맥질환 환자에서도 그 농도가 낮은 것으로 알려져 있다[14]. 최근 전향적 연구에서 아디포넥틴이 대사증후군의 발병에 미치는 영향이 증명이 되어[15] 아디포넥틴의 농도가 감소되어 있는 경우 대사증후군 및 이와 관련된 죽상경화증을 갖게 될 가능성이 높다는 것을 시사한다[16]. 최근 여러 연구에서 아디포넥틴과 CIMT와의 연관성이 보고되었으나[17-19] 초기 아디포넥틴이 CIMT의 진행에 미치는 영향에 대해서는 아직 잘 알려지지 않았다.

따라서 본 연구에서는 제2형 당뇨병 환자에서 초기 혈청 아디포넥틴의 농도가 낮은 경우 죽상경화증의 진행이 심화시켜 심혈관질환의 발생이 증가시킬 수 있음을 알아보하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

2009년 3월부터 본원 내분비내과 외래에 방문한 제2형 당뇨병 환자 150명을 연속적으로 모집을 하였다. 이들에게서 CIMT를 측정하였으며 1년이 지난 후 해당 검사를 다시 시행하였다. 최종분석은 1년간격으로 2번의 CIMT 측정을 한 111명을 대상으로 하였다.

당뇨병 진단은 1985년도에 정해진 세계보건기구에 의한 기준을 따랐다[20]. 제외 기준은 제1형 당뇨병, 관상동맥질환, 뇌혈관질환, 말초혈관질환, 신기능저하(혈중 creatinine 수치가 2.0 mg/dL 이상으로 정의), 간 기능장애(혈중 alanine aminotransferase 또는 aspartate aminotransferase가 정상 상한치의 3배 이상인 경우로 정의), 부신피질호르몬 사용, 임신, 악성 종양이나 심한 감염 상태, 쿠싱증후군, 말단비대증, 갑상선기능항진증, 갑상선기능저하증, 일차성 고지질혈증, 여성호르몬 투여 중, 그리고 알코올중독 및 약물 남용 등이다. 또한 CIMT의 진행에 유의한 영향을 미칠 가능성이 높은 thiazolidinedione 계통의 약물을 사용하는 경우에도 연구에서 제외를 하였다[7].

대상자에서 고혈압의 진단은 수축기 혈압 130 mmHg 이상, 또는 이완기 혈압 80 mmHg 이상이거나 고혈압 약물 복용 중 또는 이들

의 조합이 있는 경우로 하였으며 이상지질혈증은 LDL 콜레스테롤이 100 mg/dL 이상, HDL 콜레스테롤이 남자의 경우 40 mg/dL 미만, 여자의 경우 50 mg/dL 미만 또는 지질강화제를 복용하는 경우로 하였다. 또한 신장병증은 24시간 소변 알부민 배설이 30 mg 이상인 경우로, 망막병증은 망막의 미세혈관류, 망막 출혈, 경성 삼출물, 황반부종, 면화반, 망막 내 미세혈관 이상, 염주정맥 중 하나 이상이 있는 경우로 진단하였다. 신경병증은 양측 하지에 통증의 존재, 이상감각이 있거나 감각기능검사(current perception threshold test)에서 양성 소견이 관찰되는 경우로 진단하였다. 이 연구는 본원 임상시험심사위원회의 승인을 받았으며 각각의 환자에서 서면 동의서를 받았다.

2. 신체검사

각 환자에서 키, 몸무게, 혈압을 측정하였다. 혈압은 앉은 상태에서 심장 높이에서 혈압계를 사용하여 측정하였으며 2회 측정치의 평균값을 사용하였다. 또한 키 몸무게는 가벼운 복장을 한 상태에서 측정하였으며 체질량지수는 몸무게(kg)에 키(m)를 제곱한 값으로 나누어 계산하였다. 허리둘레는 양발로 약 30 cm 벌린 자세에서 갈비뼈의 가장 아랫부분과 장골능 사이의 가운데 부위를 줄자로 측정하였다.

3. 생화학적 검사

혈액검사는 10시간 이상의 금식 후 오전에 측정을 하였다. 당화혈색소(A1c)는 high-performance liquid chromatography 원리를 이용한 자동측정기(Variant II, Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA), 혈청 혈당은 hexokinase 법을 이용한 자동측정기(Hitachi 747, Roche, Montclair, NJ, USA)로 측정하였다. 또한 인슐린 농도는 INS-IRMA kit (BioSource Europe SA, Nivelles, Belgium)를 사용하여 측정하였으며, 총 콜레스테롤 및 HDL 콜레스테롤은 직접효소법(Hitachi 747, Daiichi, Tokyo, Japan), 중성지방은 효소비색법(Hitachi 747, Roche, Almere, Japan/Germany)을 이용하여 측정하였다. 또한 LDL 콜레스테롤은 Friedewald 공식을 이용하여 계산하였다. 인슐린저항성은 homeostasis model assessment method (HOMA-IR, 공복 인슐린 [μ U/mL] \times 공복 혈당[mmol/L]/22.5)를 이용하여 구하였다. 혈청 아디포넥틴은 상용키트(AdiopMark, MESDIA, Seoul, Korea)의 프로토콜을 따라 효소면역측정법(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)을 이용하여 측정하였다. 한편 아디포넥틴 측정의 변이 계수는 4.7%이었다.

4. CIMT 측정

CIMT는 동일 검사자가 8 MHz 선형 탐침(Sequoia C512, Siemens, Munich, Germany)을 이용한 B-mode 초음파로 측정을 하였다. CIMT는 좌측과 우측 경동맥의 종단면을 따라 총경동맥이 내경동맥과 외

경동맥으로 분리되는 분지점의 근위부에 위치한 총경동맥의 원벽(far wall)에서 내중막 두께가 최고인 지점을 정하고 이 지점과 이를 중심으로 근위 10 mm, 원위 10 mm 위치에서 내중막 두께를 측정하였다. 측정의 재현성을 위하여 계산한 CIMT 측정의 일간 변이계수는 4.9%였다. CIMT 측정이 예정된 부위에 석회화되고 혈관의 내강 내로 돌출된 병변인 플라크(plaque)가 있는 경우에는 플라크가 포함되지 않은 근위부에서 측정하였다.

평균 CIMT는 좌측과 우측의 CIMT를 측정값 6곳의 평균으로 구하였으며 CIMT의 진행(Δ CIMT)은 1년 후 측정한 평균 CIMT 값에서 연구 당시에 시행한 평균 CIMT 값을 뺀 값으로 정하였으며 Δ CIMT가 0보다 큰 경우 죽상경화증의 진행으로 간주하였다[9].

5. 통계

연속형 변수자료는 평균 \pm 표준편차로 제시하였다. 자료 중 아디포넥틴, 중성지방 수치는 정규분포를 따르지 않아 자연로그로 치환한 후 통계자료로 이용하였다. 연간 CIMT의 진행을 -0.05 mm 이하, -0.04 - 0.00 , 0.01 - 0.04 , 0.05 mm 이상으로 4군으로 나누어 각 군의 생화학적, 임상적 특징을 경향분석(linear by linear association test)을 통하여 분석하였다. 또한 초기 혈청 아디포넥틴 농도와 모집 당시 CIMT 값 및 Δ CIMT와의 관계를 알아보기 위하여 상관분석을 시행하였으며, 모집 당시 CIMT 값 및 Δ CIMT에 미치는 요인을 알아보기 위하여 다중 다단계 회귀분석을 시행하였다. 자료의 통계분석은 SPSS for Windows version 11.5 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이

Table 1. Clinical and biochemical characteristics of the subjects according to progression of carotid intima-media thickness

Range of Δ CIMT (mm/yr)	Group 1 ~ -0.05	Group 2 -0.04 to 0.00	Group 3 0.01 to 0.04	Group 4 0.05~	P for trend
Number	14	28	36	33	
Mean Δ CIMT (mm/yr)	-0.052 \pm 0.022	-0.011 \pm 0.021	0.019 \pm 0.027	0.063 \pm 0.031	<0.001
Female (%)	35.7	39.3	36.1	39.4	0.892
Age (yr)	47.2 \pm 9.8	50.6 \pm 10.2	51.4 \pm 10.7	53.9 \pm 10.1	0.042
Duration of diabetes (yr)	3.3 \pm 4.2	3.7 \pm 4.9	5.4 \pm 6.4	6.2 \pm 6.0	0.071
Current smoker (%)	21.4	25	38.9	39.4	0.126
Body mass index (kg/m ²)	25.1 \pm 3.6	25.4 \pm 3.5	25.6 \pm 3.2	25.8 \pm 3.2	0.412
Waist circumference (cm)	88.1 \pm 9.8	90.1 \pm 9.7	91.6 \pm 9.6	91.7 \pm 9.7	0.232
Hypertension (%)	64.3	75	77.8	78.8	0.522
Systolic blood pressure (mmHg)	126.1 \pm 19.8	127.3 \pm 17.9	128.5 \pm 17.6	128.3 \pm 17.8	0.609
Diastolic blood pressure (mmHg)	78.5 \pm 12.8	78.9 \pm 11.9	79 \pm 10.9	78.8 \pm 10.7	0.834
Hypercholesterolemia (%)	71.4	71.4	75	78.8	0.489
Total cholesterol (mg/dL)	170.1 \pm 44.1	175.3 \pm 43.4	180.1 \pm 44.0	181.3 \pm 42.6	0.408
HDL cholesterol (mg/dL)	48.1 \pm 14.1	47.4 \pm 13.7	47.5 \pm 12.9	47.9 \pm 13.0	0.862
Ln [triglyceride (mg/dL)]	4.79 \pm 0.60	4.84 \pm 0.58	4.85 \pm 0.55	4.87 \pm 0.56	0.563
LDL cholesterol (mg/dL)	93.5 \pm 37.9	103.1 \pm 36.7	107.1 \pm 36.4	108.5 \pm 36.8	0.111
A1c (%)	6.7 \pm 1.5	7.3 \pm 1.9	7.9 \pm 1.9	8.4 \pm 2.0	0.021
HOMA-IR	2.4 \pm 2.0	2.5 \pm 1.9	2.7 \pm 1.9	2.8 \pm 1.8	0.403
Nephropathy (%)	21.4	17.9	19.4	18.2	0.876
Retinopathy (%)	7.1	10.7	11.1	12.1	0.653
Neuropathy (%)	28.6	32.1	38.9	42.4	0.285
Ln (Adiponectin (ng/mL))	8.56 \pm 0.78	8.62 \pm 0.76	8.83 \pm 0.71	8.88 \pm 0.70	0.043
Medications					
Metformin (%)	92.9	85.7	86.1	87.9	0.799
Sulfonylurea or meglitinide (%)	41.7	46.2	41.7	48.5	0.797
DPP4 inhibitors (%)	50	28.6	38.9	39.4	0.954
α -glucosidase inhibitors (%)	7.1	7.1	11.1	9.1	0.725
Insulins (%)	7.1	3.6	5.6	6.1	0.919
Aspirin (%)	57.1	53.6	52.8	51.6	0.738
β -blockers (%)	0	3.6	2.8	3	0.719
Ca-blockers (%)	28.6	25	22.2	24.2	0.758
RAS inhibitors (%)	28.6	42.9	47.2	45.5	0.348
Statins (%)	64.3	64.3	72.2	75.8	0.289

Values are expressed as mean \pm SD.

CIMT, carotid intima-media thickness; DPP4, dipeptidyl peptidase-4; HDL, high density lipoprotein; HOMA-IR, homeostatic model assessment for insulin resistance; LDL, low-density lipoprotein; Ln, lymph node; RAS, renin angiotensin system.

용해 시행하였으며 P 값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

결 과

연구에 참여한 대상자들 평균 나이는 약 51세, 당뇨병 유병기간은 5년이었으며 여성의 비율은 37.8%였다. 참여 대상자의 약 76%에서 고혈압이 동반되어 있었으며 1/3정도는 연구 참여 당시에도 흡연을 하는 중이었다. 대상자들의 연구 참여 당시 평균 A1c는 7.7%, 혈압은 128/79 mmHg이었고, HDL 콜레스테롤은 48 mg/dL, 중성지방은 147 mg/dL, LDL 콜레스테롤은 106 mg/dL이었다.

연구 시작 당시 평균 CIMT는 0.773 mm이었으며 1년 동안 0.016 mm의 유의한 증가가 있었다($P = 0.001$). 대상자들을 CIMT의 진행 정도에 따라 네 군으로 구분하여 분석한 결과, 연간 CIMT의 진행이

Table 2. Differences in medication use in 1 year

	Baseline	1 yr later	P value
Metformin	87.4	85.6	0.696
Sulfonylurea or meglitinide	45.0	48.6	0.593
DPP4 inhibitors	37.8	45.9	0.223
α -glucosidase inhibitors	9.0	12.6	0.390
Insulins	5.4	8.1	0.425
Aspirin	53.2	50.5	0.689
β -blockers	2.7	3.6	0.702
Ca-blockers	24.3	26.1	0.759
RAS inhibitors	43.2	45.9	0.688
Statins	71.2	73.9	0.654

Values are expressed as %.

DPP4, dipeptidyl peptidase-4; RAS, renin angiotensin system.

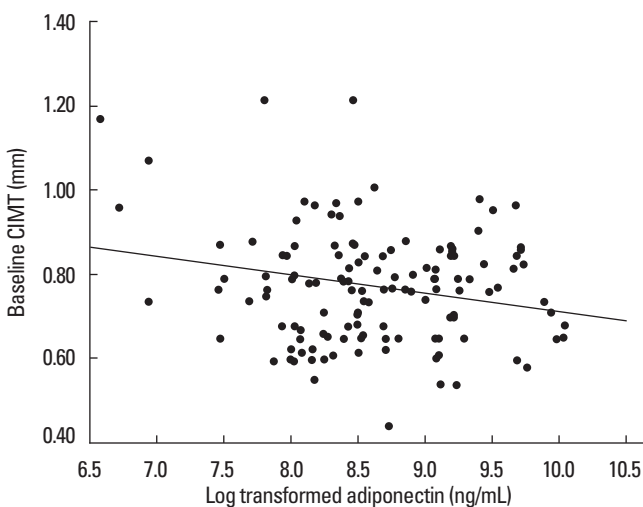


Fig. 1. Correlation between serum adiponectin concentration (log transformed) and baseline carotid artery intima-media thickness (CIMT). ($r = -0.219$, $P = 0.015$).

큰 균일수록 나이가 많았으며, 혈당 조절이 불량한 상태에 있었고 아디포넥틴의 농도는 낮은 것으로 나타났다. 그 외에 CIMT의 진행에 따른 대상자들의 임상적 특징 및 당뇨병과 관련된 생화학적 특성의 유의한 차이는 관찰되지 않았다(Table 1).

한편 1년 동안의 추적관찰 동안 대상자들에서의 약물치료는 거의 변화가 없이 일정하였으며 모든 환자들은 정해진 간격으로 병원에 방문하였다. 연구 시작 당시 환자들은 약 90% 정도에서 메트포민제를 사용 중이었으며 설폰우레아제는 45%, dipeptidyl peptidase-4 억제제는 약 40% 복용 중이었다. 또한 인슐린제를 투여 중인 대상자는 5.4%로 적었으며 아스피린은 약 절반에서 복용 중이었다. 대상자들이 복용 중인 혈압약은 레닌-안지오텐신 계통(renin angiotensin system) 억제약물이 가장 많았으며 다음으로 칼슘길항제였다. 또한 대상자의 71.2%에서 항콜레스테롤제인 스타틴제를 사용하고 있었다. 한편 연구시작 시점과 1년 뒤 추적관찰 시점의 약물 치료 비율의 유의한 차이는 없었다(Table 2).

연구 시작 시점에서 아디포넥틴 농도와 CIMT와 유의한 음의 연관성이 있었다($r = -0.219$, $P = 0.015$) (Fig. 1). 한편 CIMT는 1년 동안 유의한 증가가 있었다(0.016 ± 0.040 mm, $P = 0.001$). 하지만 초기 아디포넥틴 농도와 CIMT의 1년 동안의 진행과는 유의한 관련은 없는 것으로 나타났다($r = -0.156$, $P = 0.080$) (Fig. 2).

CIMT에 어떠한 요인이 영향을 미치는 지를 알아보기 위한 분석에는 CIMT와 연관이 있는 것으로 알려져 있는 전통적인 위험인자인 성별, 나이, 당뇨병 유병기간, A1c, 혈압, 콜레스테롤 농도, 체질량 지수, 인슐린저항성, 초기 CIMT 및 아디포넥틴 농도 등을 포함하였다. 그 결과 나이($\beta = 0.556$, $P = 0.004$), LDL 콜레스테롤($\beta = 0.276$, $P = 0.042$) 및 A1c ($\beta = 0.309$, $P = 0.038$)가 CIMT에 유의한 영향을 미치는 요인으로 나타났다(Table 3). 한편 1년 동안의 CIMT의 진행

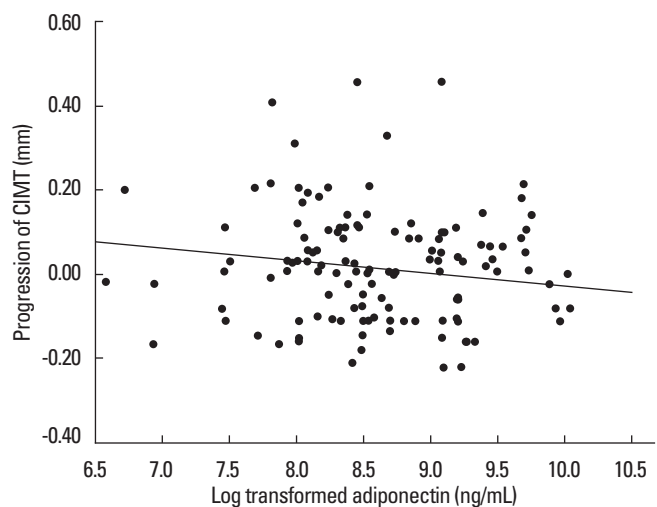


Fig. 2. Correlation between serum adiponectin concentration (log transformed) and progression of carotid artery intima-media thickness (CIMT) ($r = -0.156$, $P = 0.080$).

Table 3. Multivariate logistic regression modeling for predictors of carotid artery intima-media thickness in type 2 diabetic patients

Parameters tested	Regression coefficient B	P value
Predictive		
Age (yr)	0.556	0.004
LDL-C (mg/dL)	0.276	0.042
A1c (%)	0.309	0.038
Nonpredictive		
Gender (F = 0; M = 1)	0.202	0.068
Duration of diabetes (yr)	0.062	0.417
BMI (kg/m ²)	0.188	0.090
Systolic blood pressure (mmHg)	0.066	0.726
Diastolic blood pressure (mmHg)	0.164	0.298
HOMA-IR	0.096	0.192
HDL-C (mg/dL)	-0.051	0.571
Ln (Triglyceride [mg/dL])	0.045	0.597
Ln (Adiponectin [ng/mL])	-0.191	0.102

BMI, body mass index; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR, homeostatic model assessment for insulin resistance; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; Ln, lymph node.

에 영향을 미치는 요인으로서는 혈당조절 상태만이 유의한 것으로 나타났다(A1c, $\beta = 0.311$, $P = 0.042$) (Table 4).

고 찰

본 연구 결과, 제2형 당뇨병 환자에서 초기 아디포넥틴 농도가 낮을수록 증가되어있는 CIMT를 갖는 것으로 나타났으나, 초기 아디포넥틴 농도가 1년 동안의 CIMT의 진행과는 유의한 관계가 보이지 않는 것으로 나타났다. 한편 단면적으로 CIMT에 영향을 미치는 유의한 인자는 나이와 혈당 및 LDL 콜레스테롤 농도와 같은 전통적인 심혈관 위험인자였으며 특히 1년 동안에 CIMT의 진행에 영향을 끼치는 주요 요인은 혈당 조절상태인 것으로 나타났다.

제2형 당뇨병 환자에서 대혈관 합병증인 죽상경화증은 매우 흔하고 중대한 만성 합병증으로 인슐린저항성과 고혈당을 대표로 하는 당뇨병의 대사장애와 고혈압, 이상지질혈증 및 혈액응고 장애 등 관련인자의 복합적 작용에 의하여 발생한다[21]. 제2형 당뇨병 환자에서 죽상경화증을 예방하기 위하여 철저한 혈당 조절 외에도 더욱 낮은 혈압, 콜레스테롤 농도를 유지할 것을 요구하고 있다. 하지만 철저한 조절에도 불구하고 제2형 당뇨병 환자의 심혈관질환으로 인한 사망률은 당뇨병이 없는 사람들에 비해 2-4배 정도 높은 것으로 알려져 있으며[22], 실제로 제2형 당뇨병 환자의 사망원인의 70-80%는 심혈관질환인 것으로 알려져 있다[23].

지방세포에서 특이적으로 발현되고 분비되는 아디포넥틴은 당대사 및 인슐린저항성에 중요한 역할을 하며[11], 비만환자[12], 제2형 당뇨병 환자[13] 및 관상동맥질환 환자[14] 등에서 감소되어 있다. 또

Table 4. Multivariate logistic regression modeling for predictors of progression of carotid artery intima-media thickness in type 2 diabetic patients

Parameters tested	Regression coefficient B	P value
Predictive		
A1c (%)	0.311	0.042
Nonpredictive		
Gender (F = 0, M = 1)	0.010	0.971
Age (yr)	0.174	0.078
Duration of diabetes (yr)	0.095	0.427
BMI (kg/m ²)	-0.006	0.965
Systolic blood pressure (mmHg)	0.021	0.928
Diastolic blood pressure (mmHg)	0.086	0.729
HOMA-IR	0.089	0.682
Baseline mean CIMT (mm)	0.015	0.932
HDL-C (mg/dL)	-0.054	0.732
LDL-C (mg/dL)	0.001	0.991
Ln (Triglyceride [mg/dL])	0.025	0.872
Ln (Adiponectin [ng/mL])	-0.113	0.215

BMI, body mass index; CIMT, carotid artery intima-media thickness; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR, homeostatic model assessment for insulin resistance; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; Ln, lymph node.

한 아디포넥틴의 농도가 높은 사람은 그렇지 않은 경우보다 심혈관 질환의 발생을 경험할 확률이 낮으며[24], 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 전형적 연구에서도 기저 아디포넥틴 농도가 낮은 경우 심혈관질환의 발생이 높은 것으로 알려져 있다[25].

최근 제2형 당뇨병과 같이 심혈관질환의 위험이 높은 군에서 조기 죽상경화증을 초기에 찾아내기 위하여 CIMT 측정이 널리 사용되고 있다. 경동맥 초음파로 측정되는 CIMT는 죽상경화증을 나타내는 지표로서 각종 심혈관질환의 발생과 밀접한 관련이 있는 것으로 알려져 있다[26-28]. 하지만 이러한 연관성은 대부분 단면적으로 실시된 연구에서 나타난 결과이며 전향적인 연구에서 CIMT에 영향을 미치는 인자에 대한 연구는 많이 진행되어 있지 않다[5].

CIMT의 진행과 관련된 연구를 살펴보면 Hodis 등[6]의 연구에서 CIMT의 진행비율이 3배 클 경우 이후 8.8년 동안에 관상동맥질환이 발생 확률이 3배 이상 증가하는 것으로 나타났다. 또한 Lorenz 등[29]의 연구에서는 연 0.1 mm의 CIMT 증가는 심근경색의 위험을 15%, 뇌졸중의 위험을 18% 높이는 것으로 나타났다. 이러한 결과는 단면적으로 관찰한 CIMT 값 외에 CIMT의 변화값도 심혈관질환의 표지자로 이용될 수 있음을 의미하며[30] 항화소판 치료를 결정하는 데 도움이 될 수도 있다[31]. 한편 CIMT의 진행에 영향을 미치는 요인은 당뇨병, 흡연, 고혈압 유무, 낮은 HDL 콜레스테롤, 높은 LDL 콜레스테롤, 중성지방 등이 있으며[32], 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 연구에서는 혈당[7,8]과 HOMA-IR로 측정된 인슐린저항성[7], 그리고 혈소판 활성도[9] 등이 CIMT의 진행에 미치는 요인으로 보인다.

최근 여러 연구에서 아디포넥틴과 CIMT와의 유의한 음의 연관성이 보고되었는데[17-19], 이러한 항 죽상동맥경화 효과는 아디포넥틴

이 염증유발 물질 및 혈관유착 물질을 억제하고[33], 혈관평활근세포의 증식을 억제하고 대식세포 제거 수용체를 하향 조절하기 때문으로 알려져 있다[34]. 한편 초기 아디포넥틴이 CIMT의 진행에 미치는 영향에 대해서는 아직 잘 알려지지 않았으나, 1,693명의 청년을 대상으로 한 연구에서 초기 아디포넥틴 농도와 이후 6년 동안 CIMT의 변화와는 연관성이 없는 것으로 나타났으나($r = -0.04$, $P = 0.11$) [35], 아디포넥틴의 변화와 CIMT의 변화와는 유의한 관련이 있었다($r = -0.07$, $P = 0.002$). 하지만 이 연구에 포함된 대상자는 죽상경화증의 가능성이 낮은 젊고 건강한 사람이라는 제한점이 있다. 한편 혈액투석을 하는 대상으로 한 연구에서는 1년 동안의 고분자량 아디포넥틴/총 아디포넥틴(high molecular adiponectin/total adiponectin)의 변화량이 CIMT의 진행을 영향을 미치는 유의한 요인($\beta = -0.075$, $P = 0.031$)으로 나타났다[36]. Nguyen 등[37]이 젊은 대상으로 한 연구에서는 평균 2.4년 동안에 경동맥 팽대부위(bulb)에서 CIMT의 진행이 있는 군의 초기 아디포넥틴 농도가 낮은 것으로 나타났다으나 총경동맥 및 내경동맥의 CIMT에서는 이러한 결과가 보이지 않았다. 한편 폐경 후 여성을 대상으로 한 연구에서는 초기에 낮은 아디포넥틴 값을 갖는 군에서 CIMT의 진행이 크게 나타났다[38].

이렇듯 초기 아디포넥틴 농도와 이후의 CIMT의 진행과의 연관성은 일정하게 나타나지 않아 보인다. 예전 연구에서는 없었던 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 시행한 본 연구에서 단면적으로는 아디포넥틴 농도가 CIMT와 관계가 있었으나 CIMT의 진행과는 연관성이 관찰되지 않았다. 이러한 가능한 이유로는 CIMT의 진행을 보기에는 1년의 기간이 좀 적었거나 또는 여러 당뇨병 관련 약물의 사용이 유의한 CIMT의 진행을 억제하였을 가능성도 있다. 아니면 제2형 당뇨병 환자에서는 고혈당과 같이 죽상경화증 진행과 관련된 전통적인 요인이 강력하게 작용을 하기 때문에 상대적으로 죽상경화증 진행에 아디포넥틴의 기여가 크게 나타나지 않았을 수도 있다.

한편 본 연구의 제한점은 우선 단면분석이기 때문에 아디포넥틴 농도와 CIMT와의 인과관계가 불명확할 수 있다는 점이다. 또한 낮은 아디포넥틴 농도가 CIMT의 아디포넥틴 중에서도 생물학적 활성도가 높아 여러 대사 질환과의 연관성이 높은 것으로 알려진 고분자 아디포넥틴 농도를 측정하지 못한 점을 들 수 있다[39]. 또한 본 연구에 포함된 대상자들이 비교적 당뇨병 유병기간이 적은 환자들이므로 이론적으로 이들의 CIMT의 진행이 저명하지 않았을 수도 있다는 점과 1년 동안의 연구기간이 CIMT의 진행을 보기에는 상대적으로 짧다는 점이다. 마지막으로 비록 연구대상자들의 1년의 연구기간 동안에 약물치료의 유의한 차이가 없었으나 사용한 약물의 용량의 변화는 파악하지 못한 점이다.

결론적으로 본 연구에서 우리는 아디포넥틴 농도가 단면적인 분석에서는 CIMT와 유의한 음의 상관관계를 보임을 알았으나, 이후 CIMT의 진행과는 유의한 관계가 없음을 알았다. 또한 죽상경화증과 관련된 기존의 전통적인 위험인자인 나이, 혈당 및 LDL 콜레스테롤이 CIMT에 유의한 영향을 미치며, 혈당조절상태가 CIMT의 진행에 중요한 영향을 주는 요인으로 사료된다. 하지만 이와 관련된 좀 더 장기간의 연구가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

배경: 제2형 당뇨병 환자에서 죽상경화증은 중요한 만성 합병증으로 이에 의한 심혈관질환은 당뇨병 환자들의 주된 사망 원인이다. 한편 경동맥 내중막 두께(carotid intima-media thickness, CIMT)는 죽상경화증의 지표로서 심혈관질환의 발생과 밀접한 관련이 있다. 하지만 이러한 연관성은 대부분 단면적으로 실시된 연구에서 나타난 결과이며 전향적인 연구에서 CIMT의 진행에 영향을 미치는 요인에 대한 연구는 부족한 상태이다. 본 연구에서는 제2형 당뇨병 환자에서 초기 혈청 아디포넥틴의 농도가 낮은 경우 죽상경화증의 진행이 심화되어 심혈관질환의 발생이 증가시킬 수 있음을 알아보고자 하였다.

방법: 2009년 3월부터 본원 내분비내과 외래에 방문한 제2형 당뇨병 환자 150명을 대상으로 하였다. 내원 당시 신체검사와 생화학적 검사를 시행하였으며 아디포넥틴 농도를 측정하였다. 또한 CIMT를 측정하였으며 1년이 지난 후 다시 시행하였다($n = 111$ 명). 두 번의 경동맥초음파 검사에서 CIMT가 증가한 경우를 경동맥 죽상경화증의 진행으로 간주하였다.

결과: 내원 당시 측정한 아디포넥틴 농도와 CIMT와는 유의한 음의 상관관계가 있었다($r = -0.219$, $P = 0.015$). CIMT은 1년 후에 유의한 증가가 있었다(0.016 ± 0.040 mm, $P = 0.001$). 하지만 초기 아디포넥틴 농도와 1년 동안 CIMT의 진행과는 유의한 관계가 발견되지 않았다($r = -0.156$, $P = 0.080$). 한편 단면적 분석에서 CIMT에 영향을 주는 요인으로서는 나이($\beta = 0.556$, $P = 0.004$), LDL 콜레스테롤($\beta = 0.276$, $P = 0.042$), A1c ($\beta = 0.309$, $P = 0.038$) 등이 있었으며, 1년 동안의 CIMT 진행에 영향을 주는 요인은 A1c ($\beta = 0.311$, $P = 0.042$)로 나타났다.

결론: 본 연구에서 단면적인 분석에서는 아디포넥틴 농도와 죽상경화증과 유의한 관련이 있었으나, 이후 그 진행에는 영향을 미치지 않는 것으로 생각된다. 또한 혈당조절상태가 죽상경화증의 진행에 가장 영향을 주는 요인으로 사료된다.

참고문헌

1. Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H, D'Agostino RB: Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. Arch Intern Med 159:1104-1109, 1999
2. Laakso M, Lehto S: Epidemiology of macrovascular disease in diabetes. Diabetes Rev 5:294-315, 1997
3. Hu Y, Liu W, Huang R, Zhang X: Postchallenge plasma glucose excursion

- sions, carotid intima-media thickness, and risk factors for atherosclerosis in Chinese population with type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 210:302-306, 2010
4. Ho HC, Chen MF, Hwang JJ, Lee YT, Su TC: Intima-media thickness of lower-limb arteries associated with fasting and post-challenge plasma glucose levels. *J Atheroscler Thromb* 16:748-755, 2009
 5. Yokoyama H, Katakami N, Yamasaki Y: Recent advances of intervention to inhibit progression of carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus. *Stroke* 37:2420-2427, 2006
 6. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, Azen SP: The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 128:262-269, 1998
 7. Langenfeld MR, Forst T, Hohberg C, Kann P, Lubben G, Konrad T, Fullert SD, Sachara C, Pfützner A: Pioglitazone decreases carotid intima-media thickness independently of glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results from a controlled randomized study. *Circulation* 111:2525-2531, 2005
 8. Katakami N, Yamasaki Y, Hayaishi-Okano R, Ohtoshi K, Kaneto H, Matsuhisa M, Kosugi K, Hori M: Metformin or gliclazide, rather than glibenclamide, attenuate progression of carotid intima-media thickness in subjects with type 2 diabetes. *Diabetologia* 47:1906-1913, 2004
 9. Fateh-Moghadam S, Li Z, Ersel S, Reuter T, Htun P, Plockinger U, Bocksch W, Dietz R, Gawaz M: Platelet degranulation is associated with progression of intima-media thickness of the common carotid artery in patients with diabetes mellitus type 2. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25:1299-1303, 2005
 10. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K: cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 221:286-289, 1996
 11. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, Murakami K, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O, Akanuma Y, Gavrilova O, Vinson C, Reitman ML, Kagechika H, Shudo K, Yoda M, Nakano Y, Tobe K, Nagai R, Kimura S, Tomita M, Froguel P, Kadowaki T: The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med* 7:941-946, 2001
 12. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y: Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 257:79-83, 1999
 13. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA: Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1930-1935, 2001
 14. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, Arita Y, Okamoto Y, Shimomura I, Hiraoka H, Nakamura T, Funahashi T, Matsuzawa Y, Osaka CAD Study Group: Coronary artery disease: Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23:85-89, 2003
 15. Choi KM, Lee J, Lee KW, Seo JA, Oh JH, Kim SG, Kim NH, Choi DS, Baik SH: Serum adiponectin concentrations predict the developments of type 2 diabetes and the metabolic syndrome in elderly Koreans. *Clin Endocrinol (Oxf)* 61:75-80, 2004
 16. Lim S, Jang HC: Clinical implication of adiponectin. *Korean Diabetes J* 32:85-97, 2008
 17. Pilz S, Horejsi R, Möller R, Almer G, Scharnagl H, Stojakovic T, Dimitrova R, Weihrauch G, Borkenstein M, Maerz W, Schauenstein K, Mangge H: Early atherosclerosis in obese juveniles is associated with low serum levels of adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 90:4792-4796, 2005
 18. Iglseder B, Mackevics V, Stadlmayer A, Tasch G, Ladurner G, Paulweber B: Plasma adiponectin levels and sonographic phenotypes of subclinical carotid artery atherosclerosis: data from the SAPHIR Study. *Stroke* 36:2577-2582, 2005
 19. Nilsson PM, Engström G, Hedblad B, Frystyk J, Persson MM, Berglund G, Flyvbjerg A: Plasma adiponectin levels in relation to carotid intima media thickness and markers of insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26:2758-2762, 2006
 20. World Health Organization: WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus. 2nd Report. Geneva, World Health Organization, 1980
 21. Pyörälä K, Laakso M, Uusitupa M: Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view. *Diabetes Metab Rev* 3:463-524, 1987
 22. Kannel WB, McGee DL: Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 241:2035-2038, 1979
 23. Kannel WB: Lipids, diabetes, and coronary heart disease: insights from the Framingham Study. *Am Heart J* 110:1100-1107, 1985
 24. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB: Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 291:1730-1737, 2004
 25. Lim S, Koo BK, Cho SW, Kihara S, Funahashi T, Cho YM, Kim SY, Lee HK, Shimomura I, Park KS: Association of adiponectin and resistin with cardiovascular events in Korean patients with type 2 diabetes: the Korean atherosclerosis study (KAS): a 42-month prospective study. *Atherosclerosis* 196:398-404, 2008
 26. Handa N, Matsumoto M, Maeda H, Hougaku H, Ogawa S, Fukunaga R, Yoneda S, Kimura K, Kamada T: Ultrasonic evaluation of early carotid atherosclerosis. *Stroke* 21:1567-1572, 1990
 27. Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, Sharrett AR, Shahar E, Nieto FJ, Rosamond WD, Evans G: Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol* 151:478-487, 2000
 28. Allan PL, Mowbray PI, Lee AJ, Fowkes FG: Relationship between carotid intima-media thickness and symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease. The Edinburgh Artery Study. *Stroke* 28:348-353, 1997
 29. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M: Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 115:459-467, 2007
 30. Johnson HM, Douglas PS, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Li S, Chen W, Berenson GS, Stein JH: Predictors of carotid intima-media thickness progression in young adults: the Bogalusa Heart Study. *Stroke* 38:900-905, 2007
 31. Hodis HN, Mack WJ: Risk factor assessment, treatment strategy and prevention of coronary artery disease: the need for a more rational approach. *J Intern Med* 236:111-113, 1994
 32. Chambless LE, Folsom AR, Davis V, Sharrett R, Heiss G, Sorlie P, Szklo M, Howard G, Evans GW: Risk factors for progression of common carotid atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities Study, 1987-1998. *Am J Epidemiol* 155:38-47, 2002

33. Okamoto Y, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Libby P: Adiponectin: a key adipocytokine in metabolic syndrome. *Clin Sci (Lond)* 110:267-278, 2006
34. Yamauchi T, Nio Y, Maki T, Kobayashi M, Takazawa T, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Kawamoto S, Kubota N, Kubota T, Ito Y, Kamon J, Tsuchida A, Kumagai K, Kozono H, Hada Y, Ogata H, Tokuyama K, Tsunoda M, Ide T, Murakami K, Awazawa M, Takamoto I, Froguel P, Hara K, Tobe K, Nagai R, Ueki K, Kadowaki T: Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nat Med* 13:332-339, 2007
35. Juonala M, Saarikoski LA, Viikari JS, Oikonen M, Lehtimäki T, Lyytikäinen LP, Huupponen R, Magnussen CG, Koskinen J, Laitinen T, Taittonen L, Kähönen M, Kivimäki M, Raitakari OT: A longitudinal analysis on associations of adiponectin levels with metabolic syndrome and carotid artery intima-media thickness. *The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. Atherosclerosis* 217:234-239, 2011
36. Tsushima M, Terayama Y, Momose A, Funyu T, Ohyama C: Progression of atherosclerosis in hemodialysis patients: effect of adiponectin on carotid intima media thickness. *J Atheroscler Thromb* 15:213-218, 2008
37. Nguyen QM, Toprak A, Xu JH, Srinivasan SR, Chen W, Berenson GS: Progression of segment-specific carotid artery intima-media thickness in young adults (from the Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol* 107:114-119, 2011
38. Stork S, Bots ML, Angerer P, von Schacky C, Grobbee DE, Angermann CE, Seufert J: Low levels of adiponectin predict worsening of arterial morphology and function. *Atherosclerosis* 194:e147-e153, 2007
39. Pajvani UB, Du X, Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Schulthess T, Engel J, Brownlee M, Scherer PE: Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem* 278:9073-9085, 2003