

# 관상동맥 질환에서 동맥 경화증의 새로운 지표인 혈청 오스테오프로테제린 농도는 당뇨 및 연령과 연관이 있다

가톨릭대학교 의과대학 순환기내과학교실

박철수 · 윤호중 · 최윤석 · 이동현 · 김지훈 · 오용석  
백상홍 · 정육성 · 김재형 · 최규보 · 홍순조

Plasma Osteoprotegerin Level, a New Biochemical Marker of Atherosclerosis,  
is Associated with Diabetes Mellitus and Age in Coronary Artery Disease

Chul-Soo Park, MD, Ho-Joong Youn, MD, Yun-Seok Choi, MD, Dong-Hyun Lee, MD,  
Ji-Hoon Kim, MD, Yong-Seog Oh, MD, Sang-Hong Baek, MD, Wook-Sung Chung, MD,  
Jae-Hyung Kim, MD, Kyu-Bo Choi, MD and Soon-Jo Hong, MD

Department of Internal Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

## ABSTRACT

**Background and Objectives :** There have been reports of an association between osteoprotegerin (OPG) and cardiovascular disease. Therefore, the aims of this study were to evaluate the association between the plasma OPG level and the severity of atherosclerosis, as well as search for conventional cardiovascular risk factors associated with the plasma OPG level in patients with coronary artery disease (CAD). **Subjects and Methods :** Plasma OPG levels were measured in 583 consecutive patients (mean age:  $62 \pm 10$  yrs, M : F=398 : 185), using an ELISA method, with CAD confirmed from the coronary angiogram. The intima media thickness (IMT) of the common carotid artery was also measured in 252 patients. **Results :** The plasma OPG level was correlated with the IMT ( $r=0.184$ ,  $p=0.003$ ), with the median level found to be elevated in accordance with the severity of CAD (2704 in 1VD vs. 2914 in 2VD vs. 3046 pg/mL in 3VD,  $p=0.024$ ). Median plasma OPG levels were significantly higher in female (3024 vs. 2828 pg/mL,  $p=0.003$ ) and DM patients (3098 vs. 2711 pg/mL,  $p<0.001$ ), and positively correlated with age ( $r=0.340$ ,  $p<0.001$ ) and the HbA1C level ( $r=0.102$ ,  $p=0.035$ ), but showed an inverse correlation with BMI ( $r=-0.199$ ,  $p<0.001$ ). No correlation was found between high sensitive C reactive protein (hs-CRP) and the plasma OPG level, and no relation was found between CRP and the severity of CAD or the IMT. From a multivariate logistic regression analysis, increasing age (odds ratio, 1.053 [95% confidence interval, 1.034-1.073]), DM (odds ratio 1.664 [95% confidence interval, 1.149-2.410]) and a BMI less than  $25 \text{ kg/mm}^2$  (odds ratio, 1.625 [95% confidence interval, 1.142-2.314]) were associated with the supramedian OPG level (2831 pg/mL). **Conclusion :** The plasma OPG level might be a biochemical marker of atherosclerosis, and is associated with cardiovascular risk factors, especially DM and age. (Korean Circulation J 2006;36:543-548)

**KEY WORDS :** Osteoprotegerin (OPG) ; Coronary artery disease ; Diabetes mellitus.

## 서론

골다공증의 진행과 비례해서 발생하는 혈관의 동맥경화성

석회화의 역설적인 현상에 대한 몇몇 보고<sup>1-4)</sup>가 있는 후 Parhami 등<sup>5)</sup>은 산화 지질 산물(oxidized lipid product)이 혈관의 석회화 혈관 세포(calcifying vascular cell)의 분화를 유

논문접수일 : 2006년 2월 3일

수정논문접수일 : 2006년 3월 23일

심사완료일 : 2006년 6월 22일

교신저자 : 윤호중, 150-713 서울 영등포구 여의도동 62 가톨릭대학교 의과대학 순환기내과학교실

전화 : (02) 3779-1325 · 전송 : (02) 3779-1374 · E-mail : younhj@catholic.ac.kr

도하여 석회화를 일으키지만 골 조직에서는 아 조골세포(pre-osteoblast)의 분화를 억제하여 골다공증이 가속화됨을 발표하여 골다공증과 동맥경화성 석회화의 역설적인 관계를 실험적으로 증명한 바 있다.

이후 오스테오프로테제린(osteoprotegerin, OPG) 유전자 결핍 생쥐에서 심한 골다공증과 고칼슘혈증, 대동맥내의 석회화 및 동맥경화증이 유발되어<sup>6)</sup> OPG는 골다공증과 동맥경화성 석회화를 매개하는 물질일 가능성이 있는 것으로 알려졌다.

OPG는 본래 종양 괴사인자 수용체(Tumor necrosis factor receptor, TNF receptor)계의 일종으로 골 조직에서 파골세포의 분화 및 분열에 중요한 Receptor activator nuclear factor kappa(RANK)와 RANK ligand(RANKL)의 결합을 경쟁적으로 억제(competitive inhibition)하여 골 조직의 재형성을 조절하는 물질로 알려졌다.<sup>7)</sup> 이후 기저 혈중 OPG농도가 이후 심혈관계 질환의 발생과 관련이 있고<sup>8)</sup> 또한 관상동맥 질환의 유무 및 중등도와 연관이 있다는 보고가 있었으나<sup>9)</sup> 아직 동맥경화증에서 OPG의 작용기전 및 혈중 OPG의 상승과 관련된 인자에 대한 연구는 부족한 상태이다. 이에 본 연구는 관상동맥 질환에서 혈청 OPG농도와 관상동맥 질환의 중등도 및 동맥 경화증의 지표인 내막 중막 두께(Intima media thickness, IMT)의 관계를 알아보고 혈청 OPG농도와 일반적인 심혈관계 위험인자의 관계에 대한 연구를 통해 혈청 OPG농도의 동맥경화증을 반영하는 새로운 생화학적 지표로서의 가능성에 대하여 연구하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 대 상

가톨릭의대 성모병원에서 2003년 5월부터 2005년 6월까지 관상동맥 조영술을 시행받은 환자 중 50% 이상의 내강 협착이 적어도 한 혈관 이상에서 관찰되는 583명의 연속적인 환자를 대상으로 하였고(남 : 여=398 : 185, 평균연령: 62세) 252명에서 경동맥 내막 중막 두께의 측정이 가능하였다. 이들의 임상진단은 급성 심근 경색증 166명(29%), 불안정 협심증 125명(21%), 안정형 협심증 292명(50%)이었다. 당뇨병은 평상시 혈장 글루코스 농도가 200 mg/dL 이상이거나 공복시 혈장 글루코스 농도가 126 mg/dL 이상, 혹은 식후 2시간 혈장 글루코스 농도가 200 mg/dL 이상일 때로 정의하였고 고혈압은 수축기 혈압 및 이완기 혈압이 각각 140 mmHg과 90 mmHg를 초과하거나 고혈압의 치료력이 있는 경우로 정의하였다. 고 지혈증은 공복시 총 콜레스테롤 치가 240 mg/dL 이상으로 정의하였다. 혈청 OPG 농도에 영향을 줄 수 있는 투석 중인 만성 신부전 환자, 갑상선이나 부갑상선 질환을 앓은 병력이 있는 환자, 골조직을 침범한 종양환자는 연구 대상에서 제외하였다. 본 연구는 본 병원의 심사를 거쳐 연구 승인을 받았으며 모든 대상 환자들은 동의서를 제출하였다.

### 방 법

경동맥 내막 중막 두께(Intima media thickness, IMT)의 측정

경동맥의 IMT의 측정은 우측 경동맥을 이용하였다. 경동맥을 세부위로 나누어서 측정하였으며, 총 경동맥에서 경동맥 팽대부로 이행하는 경계부위를 기준으로 하여 근위부로 1 cm 구간에서 총 경동맥 IMT, 원위부 1 cm 구간에서 경동맥 팽대부 IMT를 측정하였다. 경동맥 팽대부에 내 경동맥으로 이행하는 경계부위를 기준으로 하여 원위부 1 cm 구간에서 내 경동맥 IMT를 측정하였다. 혈관 내강과 혈관내막의 경계부위에서 혈관 중막과 혈관 외막의 경계부위까지의 거리를 IMT로 정의하였으며, 각 경동맥의 IMT는 1 cm 구간을 2 mm 간격으로 6부위에서 측정 후 평균치를 각 경동맥의 IMT로 하였다.

### 혈청 OPG 농도의 측정

관상 동맥 조영술 당시 혈액을 채취하였고 혈청을 분리하여 영하 80℃에서 OPG농도 측정 때까지 보관하였다. 혈청 OPG 농도는 샌드위치 ELISA(DuoSet ELISA, R & D system, Minneapolis, Minnesota) 방법으로 측정하였고 모든 혈청에서 중복 측정하여 평균값을 이용하여 분석하였다. 측정 한계는 30 pg/mL였고 분석 내 혹은 분석 간 오차는 3.2% 및 5.4%였다.

### 통계 분석

모든 자료는 자료의 분포에 따라 평균±표준 편차, 혹은 중앙값으로 표시하였으면 혈청 OPG 농도의 중간값을 기준으로 한 두 군간의 임상적 혹은 생화학적 검사치의 비교는 변수의 특징에 따라 chi-square검정 및 unpaired Student's T 검정을 이용하여 분석하였으며 협착 관상동맥의 수에 따른 군간의 혈청 OPG 농도의 비교는 Kruskal-Wallis 검정을 이용하였다. 혈청 OPG 농도와 경동맥 IMT, 연령, 당화 혈색소(hemoglobin A1C, HbA1C), 체질량 지수(Body mass index, BMI) 및 고 민감성 C 반응성 단백질(high sensitive C reactive protein, hs-CRP)의 관계는 양측성 상관 분석을 이용하였고 Pearson correlation지수를 도출하였다. 혈청 OPG의 상승과 관련있는 독립인자를 도출하기 위해 혈청 OPG의 중앙값 이상을 종속변수로 하는 다변성 논리 회귀분석을 이용하였다. 통계적 유의성은 p값이 0.05미만인 경우로 하였다.

## 결 과

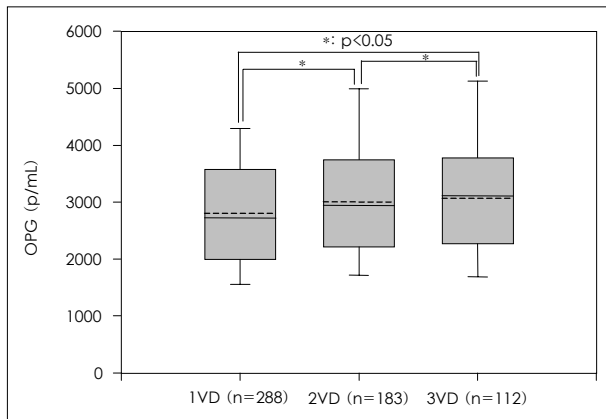
### 환자의 임상적 특징(Table 1)

혈청 OPG농도의 중간 값인 2831 pg/mL을 기준으로 중간 값 이상 군(n=292)과 중간 값 미만인 군(n=291) 사이에 중간 값 이상 군에서 미만 군에 비해 연령은 증가되어 있었고(65±10 vs 59±10세, p<0.001), 여성의 비율이 높았으며

**Table 1.** Patients' characteristics according to median plasma OPG level

Variables	Group with OPG<2831 pg/mL (n=291)	Group with OPG ≥ 2831 pg/mL (n=292)	p
Age (yrs)	59 ± 10	65 ± 10	<0.001
Female gender (%)	80 (28)	105 (36)	0.017
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.8 ± 2.9	24.2 ± 3.1	<0.001
DM (%)	82 (28)	121 (41)	0.001
HBP (%)	148 (51)	168 (58)	0.068
Smoking history (%)	132 (46)	110 (38)	0.086
TC (mg/dL)	179 ± 44	179 ± 43	0.902
TG (mg/dL)	134 ± 95	130 ± 81	0.567
HDL (mg/dL)	37 ± 10	39 ± 11	0.190
HbA1c (%)	6.34 ± 1.30	6.61 ± 1.56	0.050
hs-CRP (mg/L)	13.6 ± 38.2	15.3 ± 35.9	0.565

Data are mean ± SD. BMI: body mass index, DM: diabetes mellitus, HBP: hypertension, TC: total cholesterol, TG: triglyceride, HDL: high density lipoprotein cholesterol, HbA1c: hemoglobin A1c, hs-CRP: high sensitive c reactive protein, OPG: osteoprotegerin

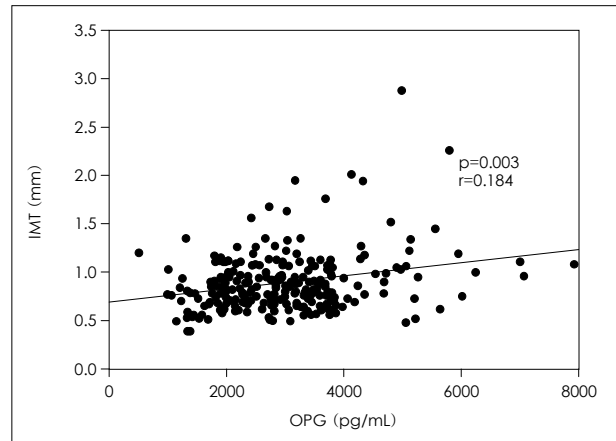


**Fig. 1.** The plasma osteoprotegerin (OPG) levels according to the severity of coronary artery disease. The solid line represents distribution median, dot line represents mean, the boxes span from 25th to 75th percentiles, and the error bars extend from 10th to 90th percentiles.

(36 vs 28%,  $p=0.017$ ), 체질량 지수가 낮았으며( $24.2 \pm 3.1$  vs  $25.8 \pm 2.9$  kg/m<sup>2</sup>,  $p<0.001$ ), 당뇨병의 유병율이 높았고 (41 vs 27%,  $p=0.001$ ) HbA1c 농도도 증가되어 있었다( $6.61 \pm 1.56$  vs  $6.34 \pm 1.30$ %,  $p=0.050$ ). 그외의 고혈압의 유병율 및 흡연율, 지질 농도 및 hs-CRP 농도 등은 두 군간에 유의한 차이가 없었다.

#### 관상동맥 질환의 정도 및 경동맥 IMT와 혈청 OPG 농도의 관계

관상 동맥의 협착 혈관의 수에 따라 1혈관 질환(1 vessel disease, 1VD, N=288), 2혈관 질환(2 vessel disease, 2VD, N=183), 3혈관 질환(3 vessel disease, 3VD, N=112)군으로 나누어 분석한 결과 관상 동맥 질환의 정도가 심할수록 혈청 OPG 농도의 유의한 상승이 있었다(2704 in 1VD vs 2914 in 2VD vs 3047 pg/mL in 3VD,  $p<0.05$ , Fig. 1). 전체 583명의 환자 중 252명(43%)에서 경동맥 IMT를 측정하였고 혈청



**Fig. 2.** The correlation between plasma osteoprotegerin (OPG) level and intima media thickness (IMT) of common carotid artery.

OPG 농도의 상승에 따라 경동맥 IMT도 증가하는 통계적으로 유의한 양의 선형관계를 보였다( $p<0.001$ ,  $r=0.184$ , Fig. 2).

#### 심혈관 질환 위험인자와 혈청 OPG 농도의 관계(Fig. 3)

혈청 OPG 농도는 당뇨 군에서 비 당뇨 군에 비해 유의하게 증가되어 있었으며(2711 vs 3098 pg/mL,  $p<0.001$ ), HbA1C와 혈청 OPG는 통계적으로 유의한 양의 선형 관계를 보였다( $p<0.05$ ,  $r=0.102$ ). 연령의 증가에 따라 혈청 OPG 농도도 증가하는 양의 선형 관계를 보였고( $p<0.001$ ,  $r=0.340$ ). 여성에서 남성에 비해 혈청 OPG의 농도가 유의하게 증가되어 있었다(2725 vs 3024 pg/mL,  $p=0.003$ ). 체질량 지수가 감소함에 따라 혈청 OPG 농도는 증가하는 음의 선형관계를 보였다( $p<0.001$ ,  $r=-0.199$ ).

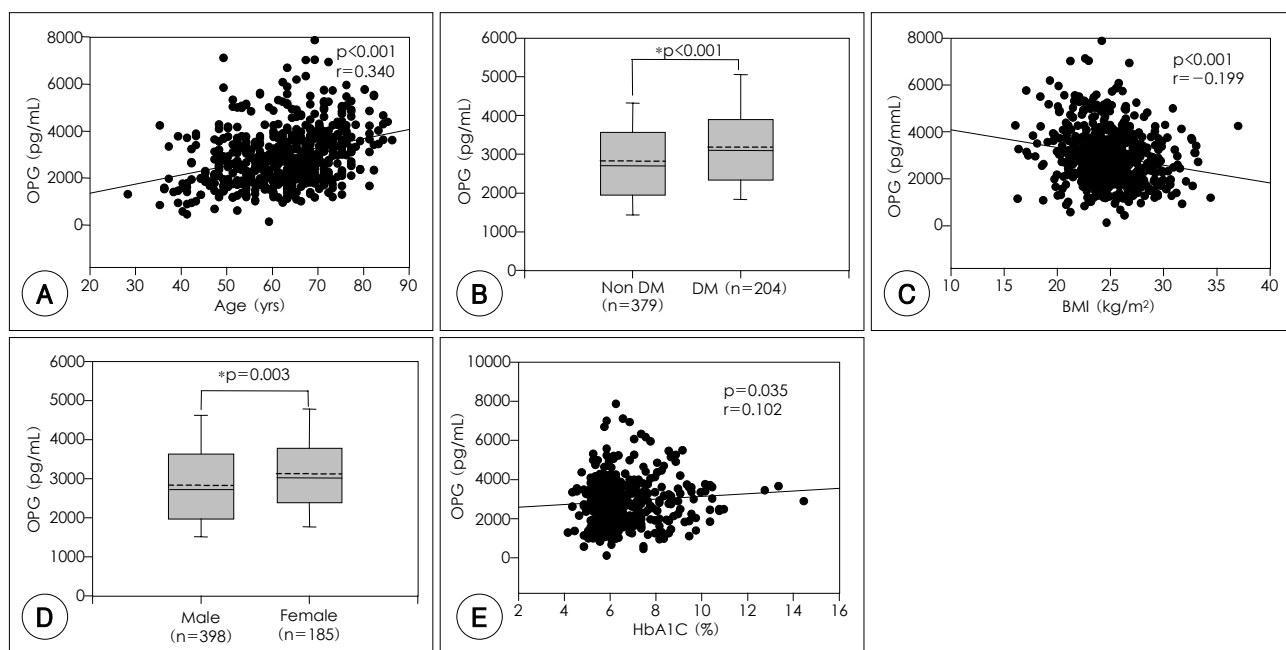
그밖의 고혈압 유무 및 흡연자와 비흡연자 사이에서 혈청 OPG 농도의 유의한 차이는 없었고, 고 지혈증 유무에서도 OPG의 농도는 유의한 차이가 없었다.

#### 혈청 OPG와 hs-CRP의 관계

대상 환자 중 급성 심근 경색증과 hs-CRP 100 mg/L 이상의 이상치를 제외한 425명의 환자를 대상으로 분석한 결과 hs-CRP와 OPG 사이에는 통계적으로 유의한 연관성이 없었다( $p=0.416$ ). 또한 hs-CRP 농도는 관상 동맥 협착 혈관 수 ( $6.7 \pm 14.7$  in 1VD,  $6.1 \pm 12.4$  in 2VD,  $10.1 \pm 18.9$  mg/L,  $p=0.13$ )에 따라 차이가 없었으며 경동맥 내막 중막 두께와 유의한 연관성은 없었다( $p=0.113$ ).

#### 혈청 OPG의 상승과 연관된 독립된 심혈관 질환 위험인자

상기 단변량 분석에서 혈청 OPG와 통계적 연관성이 있었던 연령, 당뇨 유무, 체질량 지수, 성별을 변수로 한 다중 회귀분석의 결과 중간치(2831 ng/mL) 이상의 혈청 OPG의 상승과 관련이 있는 인자는 연령의 증가( $p<0.001$ , odds ratio [95%CI] 1.053[1.034~1.073]), 당뇨( $p<0.01$ , odds ratio [95%CI] 1.664[1.149~2.410]), BMI<25 kg/m<sup>2</sup>( $p<0.01$ , odds



**Fig. 3.** The correlation between plasma osteoprotegerin (OPG) level and age (A), body mass index (BMI) (C) and hemoglobin A1C (HbA1C) (E). Distribution of plasma osteoprotegerin level according to diabetes mellitus (DM) (B), and gender (D). In box plot, solid line represents distribution median, dot line represents mean, the boxes span from 25th to 75th percentiles, and the error bars extend from 10th to 90th percentiles.

**Table 2.** Multivariate analysis for variables associated with plasma OPG level greater than median (2831 pg/mL)

	Odds ratio (95% CI)	p
Independent variables		
Age	1.053 (1.034-1.073)	<0.001
DM	1.664 (1.149-2.410)	<0.01
BMI <25 kg/m <sup>2</sup>	1.625 (1.142-2.314)	<0.01
Excluded variable		
Female	1.075 (0.731-1.581)	0.713

CI: confidence interval, OPG: osteoprotegerin, DM: diabetes mellitus, BMI: body mass index

ratio[95%CI] 1.625[1.142~2.314])만이 독립된 인자였고 여성은 독립 인자에서 사라지게 되었다(Table 2).

## 고 찰

본 연구의 결과 관상 동맥 질환 환자에서 혈청 OPG 농도는 관상동맥 질환의 정도 및 특히 경동맥 IMT로 대변되는 전반적인 동맥경화증의 정도를 반영할 수 있었는데 이 결과는 이전의 몇몇 연구<sup>9-11)</sup> 결과와 일치하는 결과를 보여주고 있어 동맥경화증의 지표로서 혈청 OPG농도의 유용성을 다시 한번 보여 주고 있다. 아울러 본 연구결과에 의하면 혈청 OPG의 농도는 hs-CRP와 통계적으로 유의한 관계를 보이지 않았고 hs-CRP의 경우는 관상 동맥 질환의 정도 및 경동맥 IMT와도 통계적으로 유의한 연관성을 보이지 않았다. 이전의 연구에서 CRP는 일반인에서는 이후 심혈관 질환의 발생을 예측할 수 있는 위험인자로<sup>12)</sup> 그리고, 관상동맥 질환자에서는 장기적인 예후를 반영하는 인자<sup>13)14)</sup>로 알려져 있었으나 환자

의 현재 상태의 동맥경화증 정도 즉 경동맥 내막 중막 두께나 관상 동맥 질환 정도 등과의 관계는 이전의 몇몇 연구<sup>15)16)</sup>에서 상반된 결과를 제시한 바 있지만 최근의 대단위 연구의 결과는 CRP가 동맥경화증의 좋은 예측인자로 분석되지 못했다.<sup>17)</sup> 그러나 본 연구의 결과에 의하면 오히려 혈청 OPG 농도가 CRP보다 오히려 현재의 동맥경화증 정도를 반영하는 한가지 생화학적 지표일 가능성을 제시하고 있다.

관상 동맥 질환 환자에서 혈청 OPG의 상승과 관련이 있는 독립적인 인자는 연령의 증가와 체질량 지수의 감소 그리고 당뇨병이었다. 혈청 OPG의 농도에 영향을 주는 인자로는 이전의 연구에서 연령<sup>18)</sup>과 연관이 있음이 이미 알려져 있고 또한 본 연구에서는 체 질량 지수가 감소함에 따른 OPG농도의 상승소견을 보였는데 이들은 골다공증의 위험인자이므로 골다공증의 진행에 따른 반사적인 OPG의 상승으로 생각된다.<sup>19)</sup> 그러나 당뇨병에서의 혈청 OPG의 상승은 Olesen 등<sup>20)</sup>의 연구에 의하면 주로 당뇨 환자의 혈관 평활근 세포에서 OPG의 생성이 비 당뇨 환자에 비해 증가되었고 실험실적 연구에서는 알파 중양 괴사 인자(Tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )에 의해 더욱 증가하고 인슐린에 의해 억제 됨을 보고한 바 있다. 실제 당뇨 환자 중 관상동맥 질환<sup>21)</sup>을 가지고 있거나 미세 혈관 합병증이 있는 환자<sup>22)</sup>에서 혈청 OPG의 상승을 보고한 바 있었으며 본 연구에서는 실제 관상 동맥 질환을 가지고 있는 환자 중에서도 혈청 OPG의 상승과 관련되어 있는 주된 인자는 당뇨병이었고 HbA1C 또한 혈청 OPG 농도와 약하지만 양의 선형관계를 보여 동맥경화증의 가장 중요한 위험인자 중 하나인 당뇨병과의 강한 연관성을 보임으로써 혈청 OPG농도가 동맥경화증 정도를 안정적으로 반

영할 수 있는 근거를 제시하고 있다. 한편, 당뇨병 이외의 심혈관 질환의 위험인자인 고혈압 및 고지혈증, 흡연력 등과는 혈청 OPG의 농도는 유의한 관련이 없었다. 고지혈증은 특히 관상동맥 석회화와 유의한 관계가 있어 혈청 OPG의 농도와 유의한 상관관계를 보일 수 있을 것으로 예상 되었으나 실제 고지혈증 자체 보다는 콜레스테롤 년(cholesterol year) 등의 고 지혈증에 노출된 기간이 더 중요한 요소일 것으로 생각된다.<sup>23)</sup>

OPG는 지금까지 혈관 석회화나 동맥경화성 변화의 억제 인자로 여겨졌고 실제로 석회화된 대동맥 판막<sup>24)</sup>이나 죽상 경화반에서<sup>25)</sup> 조직 내 OPG의 농도는 감소되어 있다는 보고가 있었다. 그러나 동맥경화성 변화에서 혈청 OPG의 상승은 아직까지 정확한 기전은 알려지지 않고 있으나 동맥 경화가 진행함에 따른 OPG의 동맥 경화 억제 작용의 불완전한 보상 기전으로 생각되고 있다.

본 연구의 제한점은 골다공증에 의한 OPG의 변화를 결과 해석에 있어서 완전히 배제할 수 없다는 것이다. OPG는 동맥, 정맥, 심장등의 심 혈관계 뿐만 아니라 신장, 면역계, 골 조직 등에서 생성된다.<sup>7)26)</sup> 특히 폐경기 여성에서 급격한 골다공증의 진행은 혈청 OPG 농도에 중요한 영향을 줄 수 있었으나 골 밀도 검사 등을 시행하지 않음으로 인해 이러한 영향을 배제 할 수 없었다. 그러나 회귀분석을 통해 성별 및 연령을 포함하여 혈청 OPG의 상승과 관련된 독립인자를 도출하였으므로 어느 정도는 골다공증에 의한 OPG의 영향은 배제 할 수 있었을 것으로 생각된다.

결론적으로 관상 동맥 질환자에서 혈청 OPG의 농도는 관상동맥 질환의 정도 및 전반적인 동맥 경화증의 정도를 반영하는 생화학적 지표로 생각되고 이러한 혈청 OPG의 상승은 고식적인 동맥 경화증의 위험인자 중 고령 및 당뇨병이 주된 독립인자로 영향을 미치는 것으로 생각된다. 그러나 이러한 혈청 OPG의 상승이 단순히 동맥 경화의 진행에 따른 보상 기전의 결과인지 능동적인 동맥 경화의 촉진인자로서의 역할이 있는지에 대한 연구와 함께 실제 임상적인 혈청 OPG농도의 유용성에 대한 대단위 연구가 더 필요할 것으로 생각된다.

## 요 약

### 배경 및 목적 :

이전의 몇몇 연구에서 혈중 오스테오프로테게린(Osteoprotegerin, OPG) 농도는 심혈관 질환의 발생 및 관상동맥 질환의 정도와 관계가 있다는 보고들이 있었다. 이에 본 연구는 혈청 OPG농도와 관상동맥 질환 정도 및 동맥 경화증의 중증도의 관계에 대해 살펴보고 혈청 OPG 농도와 연관 있는 고식적인 심혈관 질환의 위험인자를 도출해 보고자 하였다.

### 방 법 :

관상 동맥 조영술을 통해 50%이상의 관상 동맥 협착이 확

인된 583명의 환자에서 ELISA방법을 이용해 혈청 OPG농도를 측정하였고 이 중 252명은 경동맥 내막 중막 두께(Intima media thickness, IMT)를 측정하였다.

### 결 과 :

혈청 OPG농도는 경동맥 IMT와 통계적으로 유의한 양의 상관 관계를 보였고( $r=0.184$ ,  $p=0.003$ ) 관상동맥 질환의 중증도에 따라 유의하게 증가하였다(2704 in 1VD vs 2914 in 2VD vs 3046 pg/mL in 3VD,  $p=0.024$ ).

또한 혈청 OPG농도는 여성(3024 vs 2828 pg/mL,  $p=0.003$ )과 당뇨 환자(3098 vs 2711 pg/mL,  $p<0.001$ )에서 유의하게 증가되었으며 연령( $r=0.340$ ,  $p<0.001$ ) 및 당화 혈색소( $r=0.102$ ,  $p=0.035$ )와 유의한 양의 상관 관계를, 체 질량 지수( $r=-0.199$ ,  $p<0.001$ )와는 유의한 음의 상관 관계를 보였다.

고 민감성 C 반응성 단백질(high sensitive C reactive protein, hs-CRP)는 혈청 OPG농도와 연관이 없었으며 관상동맥의 중증도 및 경동맥 IMT와 통계적으로 유의한 관련이 없었다.

다 변량 분석에 의하면 중간치 이상의 혈청 OPG 농도와 연관이 있는 독립적인 심혈관 질환 위험인자는 연령(odds ratio, 1.053[95% confidence interval, 1.034~1.073]), 당뇨(odds ratio 1.664[95% confidence interval, 1.149~2.410]), 25 gm/m<sup>2</sup>이하의 체 질량 지수(odds ratio, 1.625[95% confidence interval, 1.142~2.314])였다.

### 결 론 :

혈청 OPG 농도는 동맥 경화증의 정도를 반영하는 생화학적 지표이며 관상 동맥 질환에서 혈청 OPG의 상승은 특히 당뇨 및 연령과 연관이 있다.

**중심 단어 :** 오스테오프로테게린 ; 관상동맥질환 ; 당뇨.

## REFERENCES

- 1) Laroche M, Pouilles JM, Ribot C, et al. Comparison of the bone mineral content of the lower limbs in men with ischaemic atherosclerotic disease. *Clin Rheumatol* 1994;13:611-4.
- 2) Ouchi Y, Akishita M, de Souza AC, Nakamura T, Orimo H. Age-related loss of bone mass and aortic/aortic valve calcification: reevaluation of recommended dietary allowance of calcium in the elderly. *Ann NY Acad Sci* 1993;676:297-307.
- 3) Boukhris R, Becker KL. Calcification of the aorta and osteoporosis: a roentgenographic study. *JAMA* 1972;219:1307-11.
- 4) Banks LM, Lees B, MacSweeney JE, Stevenson JC. Effect of degenerative spinal and aortic calcification on bone density measurements in post-menopausal women: links between osteoporosis and cardiovascular disease? *Eur J Clin Invest* 1994;24:813-7.
- 5) Parhami F, Morrow AD, Balucan J, et al. Lipid oxidation products have opposite effects on calcifying vascular cell and bone cell differentiation: a possible explanation for the paradox of arterial calcification in osteoporotic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:680-7.
- 6) Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* 1998;12:1260-8.

- 7) Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, et al. *Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. Cell* 1997;89:309-19.
- 8) Browner WS, Lui LY, Cummings SR. *Associations of serum osteoprotegerin levels with diabetes, stroke, bone density, fractures, and mortality in elderly women. J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:631-7.
- 9) Jono S, Ikari Y, Shioi A, et al. *Serum osteoprotegerin levels are associated with the presence and severity of coronary artery disease. Circulation* 2002;106:1192-4.
- 10) Schoppet M, Sattler AM, Schaefer JR, Herzum M, Maisch B, Hofbauer LC. *Increased osteoprotegerin serum levels in men with coronary artery disease. J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1024-8.
- 11) Erdogan B, Aslan E, Bagis T, et al. *Intima-media thickness of the carotid arteries is related to serum osteoprotegerin levels in healthy postmenopausal women. Neurol Res* 2004;26:658-61.
- 12) Boekholdt SM, Hack CE, Sandhu MS, et al. *C-reactive protein levels and coronary artery disease incidence and mortality in apparently healthy men and women: The EPIC-Norfolk prospective population study 1993-2003. Atherosclerosis* 2005.
- 13) Ikonomidis I, Lekakis J, Revela I, Andreotti F, Nihoyannopoulos P. *Increased circulating C-reactive protein and macrophage-colony stimulating factor are complementary predictors of long-term outcome in patients with chronic coronary artery disease. Eur Heart J* 2005;26:1618-24.
- 14) Hong YJ, Jeong MH, Lim JH, et al. *The prognostic significance of statin therapy according to the level of C reactive protein in acute myocardial infarction patients who underwent percutaneous coronary intervention. Korean Circ J* 2003;33:891-900.
- 15) Mori T, Sasaki J, Kawaguchi H, et al. *Serum glycoproteins and severity of coronary atherosclerosis. Am Heart J* 1995;129:234-8.
- 16) Koo BK, Choi DH, Ryu SK, et al. *Role of inflammation on coronary artery disease in Koreans. Korean Circ J* 2002;32:988-95.
- 17) Khera A, de Lemos JA, Peshock RM, et al. *Relationship between C-reactive protein and subclinical atherosclerosis: the Dallas Heart Study. Circulation* 2006;113:38-43.
- 18) Oh ES, Rhee EJ, Oh KW, et al. *Circulating osteoprotegerin levels are associated with age, waist-to-hip ratio, serum total cholesterol, and low-density lipoprotein cholesterol levels in healthy Korean women. Metabolism* 2005;54:49-54.
- 19) Oh KW, Rhee EJ, Lee WY, et al. *Circulating osteoprotegerin and receptor activator of NF-kappaB ligand system are associated with bone metabolism in middle-aged males. Clin Endocrinol* 2005;62:92-8.
- 20) Olesen P, Ledet T, Rasmussen LM. *Arterial osteoprotegerin: increased amounts in diabetes and modifiable synthesis from vascular smooth muscle cells by insulin and TNF-alpha. Diabetologia* 2005;48:561-8.
- 21) Avignon A, Sultan A, Piot C, Elaerts S, Cristol JP, Dupuy AM. *Osteoprotegerin is associated with silent coronary artery disease in high-risk but asymptomatic type 2 diabetic patients. Diabetes Care* 2005;28:2176-80.
- 22) Knudsen ST, Foss CH, Poulsen PL, Andersen NH, Mogensen CE, Rasmussen LM. *Increased plasma concentrations of osteoprotegerin in type 2 diabetic patients with microvascular complications. Eur J Endocrinol* 2003;149:39-42.
- 23) Schmidt HH, Hill S, Makariou EV, Feuerstein IM, Dugi KA, Hoeg JM. *Relation of cholesterol-year score to severity of calcific atherosclerosis and tissue deposition in homozygous familial hypercholesterolemia. Am J Cardiol* 1996;77:575-80.
- 24) Kaden JJ, Bickelhaupt S, Grobholz R, et al. *Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulate aortic valve calcification. J Mol Cell Cardiol* 2004;36:57-66.
- 25) Dhore CR, Cleutjens JP, Lutgens E, et al. *Differential expression of bone matrix regulatory proteins in human atherosclerotic plaques. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1998-2003.
- Yun TJ, Chaudhary PM, Shu GL, et al. *OPG/FDCR-1, a TNF receptor family member, is expressed in lymphoid cells and is up-regulated by ligating CD40. J Immunol* 1998;161:6113-21.