

대사증후군 위험인자 집적도, hs-CRP, 죽상동맥 경화증의 연관성 고찰

국립의료원 내과

노혜진 · 권낙현 · 주신배

Severity of Coronary Atherosclerosis; Influence of Metabolic Syndrome Risk Factor Clustering and hs-CRP

Hye Jin Noh, MD, Nak Hyun Kwon, MD and Shin Bae Joo, MD

Department of Internal Medicine, National Medical Center, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : Metabolic syndrome and high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) are known to be strong predictors of coronary atherosclerosis. Even though there have been many observations and much research concerning the association of coronary atherosclerosis with CRP and metabolic syndrome, certain problems still need to be resolved in order to produce clear mechanistic illustrations. Therefore, the correlations of metabolic syndrome, hs-CRP and the severity of coronary atherosclerosis were evaluated herein. **Subjects and Methods :** 271 patients, aged between 29 and 87, who had undergone diagnostic coronary angiograms at the National Medical Center, between January, 2004 and June, 2006 were evaluated. Coronary angiograms were performed in patients who complained of typical chest pain and had risk factors associated with coronary atherosclerosis. The correlations of metabolic syndrome, hs-CRP and coronary atherosclerosis were analyzed in these patients. **Results :** Positive relationships were found between the metabolic syndrome risk factor clustering and an increased level of hs-CRP ($p < 0.01$). The severity of coronary atherosclerosis increased with the increasing number of metabolic syndrome risk factors. As metabolic syndrome risk factor clustering increased, the quantity of 1, 2 and 3 vessel diseases also increased (Odd ratios 1.61, 1.83 and 2.50; $p = 0.001$, < 0.001 and < 0.001 , respectively). In contrast to metabolic syndrome risk factor clustering, no definite relationship between the hs-CRP level and the severity of coronary atherosclerosis was observed. **Conclusion :** The more metabolic syndrome risk factors clustered, the greater the severity of coronary atherosclerosis. The extension of coronary atherosclerosis maybe predicted using evaluation of metabolic syndrome risk factor clustering in patients with angina. (Korean Circulation J 2006;36:802-808)

KEY WORDS : Metabolic X syndrome ; C-reactive protein ; Coronary angiography ; Coronary atherosclerosis.

서론

대사증후군은 성인층에서 높은 이환율을 보이고 있으며 고령화될수록 더 높은 이환율을 보이고 있다. 대부분의 연구들

은 대사증후군이 인슐린비의존형 당뇨병의 발생뿐만 아니라 심혈관계 질환의 이환율, 사망률에 영향을 미치는 중요한 위험인자 역할을 하는 것에 일치된 소견을 보고하고 있다.¹⁻⁵⁾ 대사증후군은 복부, 내장 비만 및 인슐린 저항성을 통하여 이상지혈증, 고혈압 등이 발생하는 것으로 현재까지 알려져 있으나, 그 정확한 인과관계는 아직도 정확하게 규명되어 있지 않다.⁶⁾ 그러나 대사증후군 요소들의 관계가 연쇄적 혹은 동시 다발적 발현인가는 아직 분명하지 않지만, 이 요소들의 연관관계와 진행, 합병증 형성에 염증반응이 중심역할을 하는 것이 최근 밝혀지고 있다.⁷⁻⁹⁾ 이는 최근의 연구들이

논문접수일 : 2006년 8월 4일

수정논문접수일 : 2006년 11월 10일

심사완료일 : 2006년 12월 4일

교신저자 : 주신배, 100-799 서울 중구 을지로 6가 18-79

국립의료원 내과

전화 : (02) 2262-4757 · 전송 : (02) 2269-7036

E-mail : sbjookr@yahoo.co.kr

대사증후군 환자에서 혈중 hs-CRP 수치가 증가된 소견을 보고¹⁰⁾하는 것과 맥을 같이 하고 있는 것으로 생각된다. 현재까지 hs-CRP는 전신염증반응 표지자로서 심혈관 질환의 중증도와 예후를 가늠할 수 있는 인자로도 알려져 있다.¹¹⁾¹²⁾

따라서, 대사증후군에서 염증반응이 중요한 역할을 한다면, 대사 증후군의 진행정도 또는 대사증후군의 위험인자들의 집적정도에 따라 혈중 hs-CRP 수치는 증가할 것으로 생각되며, 관동맥 죽상경화증의 중증도 또한 증가할 것으로 가정할 수 있을 것이다. 저자들은 대사증후군 위험인자들의 집적도와 혈중 hs-CRP 수치의 관계를 고찰하고 관동맥 죽상경화증 중증도와 연관성을 관찰하여 상기의 가설을 검증하고자 하였다.

대상 및 방법

대 상

본 연구는 2004년 1월에서 2006년 6월까지 국립의료원에 흉통을 주소로 내원한 환자 중 관상동맥질환의 임상적 진단을 목적으로 관상동맥 조영술을 시행한 271명을 대상으로 시행되었다. 대상군의 연령은 29세에서 87세까지 분포하였으며 여자가 108명 남자가 163명이었다. 고혈압 환자는 143명(52%), 당뇨병 환자는 86명(31%)이었다. 다른 감염성 질환이나 비감염성 염증 질환이 있는 환자 및 검사자료가 불충분한 환자는 대상에서 제외하였다.

신체계측 및 혈액검사

신체계측은 입원 당시, 표준화된 방법을 사용하여 키, 체중을 측정하였고 체질량지수(body mass index, BMI)는 신장과 체중을 측정하여 계산(kg/m^2)하여 구했다. 혈압은 입원 1시간 후 앉은 상태에서 상박동맥(Brachial artery)을 통하여 수은혈압계로 수축기 혈압과 확장기 혈압을 측정하였고 2회 측정하여 평균 혈압을 채택하였다. 모든 환자들은 입원 다음 날 이른 아침 공복 상태에서 혈액화학검사를 시행하였다. 관동맥 죽상경화증의 위험인자로 알려진 저밀도 지단백 콜레스테롤은 Friedewald formula를 통해 계산하였다.

hs-CRP

C-reactive protein(CRP)보다 민감도가 높은 것으로 알려져 있는 hs-CRP를 측정하였으며 hs-CRP는 아침 공복 상태에서 채혈한 혈액의 혈장으로 HITACH 7600-110 및 HITACH 7170(HITACH, 일본)으로 Pureauto-S CRP Latex(Daiichi, 일본)를 이용한 LATEX 응집 비탁법으로 측정하였다. hs-CRP의 기준치는 0.3 mg/dL 미만으로 정의하였으며 검사방법의 CV(Coefficient of variation)는 5% 미만이었다.

대사증후군

대사증후군의 위험인자는 NCEP-ATP III(National Cholesterol Education Program in Adult Treatment Panel III)¹³⁾

기준을 적용하였다. 비만에 대한 정의는, 아직까지 국내에서의 대규모 역학조사에 의한 정확한 기준이 정해져있지 않은 상태이다. 그리고 본 연구에서 허리둘레를 따로 측정하지 않아, 최근 보건복지부에서 발표한 국민건강 영양조사¹⁴⁾를 근거로 허리둘레는 체질량지수로 대신하였다. 체질량지수 25를 초과하는 경우, 중성지방은 150 mg/dL 이상, 고밀도 지단백 콜레스테롤은 남자 40 mg/dL 미만, 여자 50 mg/dL 미만인 경우 위험인자로 포함하였다. 혈압은 수축기 혈압이 130 mmHg 이상이거나, 이완기 혈압이 85 mmHg 이상인 경우, 혈당은 공복혈당이 110 mg/dL 이상인 경우를 위험인자로 분류하였다. 고혈압 환자는 143명(52%), 당뇨병 환자는 86명(31%)이었으며, 투약으로 진단기준에 포함되지 않은 고혈압 환자 14명(5%), 당뇨 환자 13명(4%)은 제외하였다. 본 연구에서는 고혈압 및 당뇨 진단 후 투약 환자는 고려하지 않고 혈압, 혈당 수치만 위험인자 기준으로 정의하였다. 이상지혈증 치료 약물을 투약 중인 환자는 스타틴 지질 저하제를 복용중인 환자가 대부분으로 저밀도 지단백 콜레스테롤, 중성지방과 고밀도 지단백 콜레스테롤 모두에 영향을 줄 수 있으므로 역시 정의에서 제외하였다. 결국, 본 연구에서는 다음의 5가지 위험요인을 기준으로 대사증후군의 집적도를 조사하였다.

- 1) BMI $>25 \text{ kg/m}^2$
- 2) 중성지방 $\geq 150 \text{ mg/dL}$
- 3) 고밀도 지단백 콜레스테롤 남자 $<40 \text{ mg/dL}$, 여자 $<50 \text{ mg/dL}$
- 4) 혈압 $\geq 130/85 \text{ mmHg}$ (수축기 혹은 이완기 혈압)
- 5) 공복혈당 $\geq 110 \text{ mg/dL}$

관상동맥 조영술

모든 대상 환자는 좌 또는 우 대퇴동맥을 통하여 관상동맥 조영술을 시행하였다. 혈관촬영은 좌전경사면의 두경사면과 미경사면, 우전경사면의 두경사면과 미경사면으로 표준영상을 얻었고, 조영술 시행 시 관찰된 소견에 따라 또 다른 투사면에서 추가로 시행하였다. 조영술 소견은 조영술 기계내의 전산화 된 QCA(quantitative coronary angiogram)로 2회 이상 혈관내경 협착을 계측하여 관동맥 죽상경화증의 중증도를 분석하였다. 관동맥 죽상경화증의 중증도는 세 개의 관상동맥(좌전하행지, 좌회선지, 우관동맥) 중 50% 이상의 내경 협착을 보이는 동맥의 숫자에 따라, 일 혈관 질환, 이 혈관 질환, 삼 혈관 질환으로 분류하였으며 분지의 병변은 무시하였다. 좌관동맥 주관부에 50% 이상의 협착이 있는 경우 한 혈관 질환으로 분류하였다. 정상 및 무의미한 병변 소견을 보인 경우 정상대조군으로 하여 모두 4군으로 대상군을 분류하였다.¹⁵⁻¹⁷⁾ 관동맥 죽상경화증은 관상동맥 조영술 후의 진단에 따른 혈관 개수로 수치화 하였다.

통계 방법

통계적 분석은 SPSS version 11.0 통계 패키지를 이용하였

다. 환자들의 일반적 특성 중 연속 변수는 Kruskal-Wallis Test, 범주형 변수는 Chi-Square Test를 이용하였고 중앙값(최소값-최대값)으로 표시하였다. 대사증후군, hs-CRP, 관동맥 죽상경화증 중증도의 관계는 비모수(Non parametric) 통계 방법의 하나인 Spearman's correlation과 다중회귀분석(Multiple regression) 및 다항 로지스틱 회귀분석(Multinomial logistic regression)을 통해 분석하였다. P가 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의하다고 정의하였다.

결 과

대상환자들의 일반적 특성

대상군은 남자 163명(60%), 여자 108명(40%), 평균 연령 남자 59세, 여자 62세였다. 전체 대상군에서 고혈압 환자 143명(52%), 당뇨 환자 86명(31%)이었다. 연령, BMI 및 혈액 검

Table 1. General characteristics of the subjects (classification by gender)

| Variables | Mean | | |
|---------------------------|---------------|-------------|---------------|
| | Total (n=271) | Men (n=163) | Women (n=108) |
| Age (years) | 61.0 | 59.4 | 62.4 |
| BMI (kg/m ²) | 25.1 | 24.7 | 25.7 |
| FBS (mg/dL) | 124.0 | 124.9 | 122.9 |
| T-Chol (mg/dL) | 167.0 | 165.7 | 169.8 |
| TG (mg/dL) | 124.0 | 125.1 | 122.5 |
| HDL (mg/dL) | 37.8 | 37.7 | 37.8 |
| LDL (mg/dL) | 107.5 | 107.9 | 106.9 |
| SBP (mmHg) | 133.0 | 130.6 | 136.0 |
| DBP (mmHg) | 80.9 | 80.9 | 80.7 |
| hs-CRP (mg/L) | 1.8 | 1.9 | 1.7 |
| Diabetes (n, %) | 86 (31%) | 47 (17%) | 39 (14%) |
| Hypertension (n, %) | 143 (52%) | 76 (28%) | 67 (24%) |
| Metabolic syndrome (n, %) | 144 (53%) | 83 (31%) | 61 (22%) |

BMI: body mass index, FBS: fasting glucose, T-Chol: total cholesterol, TG: triglyceride, HDL: high density lipoprotein, LDL: low density lipoprotein, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, hs-CRP: high sensitivity C reactive protein

Table 2. General characteristics of the subjects (classification by coronary atherosclerosis)

| Variables | Mean \pm SD | | | | p |
|--------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|--------|
| | Normal (n=107) | 1 vessel (n=70) | 2 vessel (n=58) | 3 vessel (n=36) | |
| Age (years) | 57.1 \pm 12.5 | 60.5 \pm 11.0 | 65.2 \pm 10.6 | 63.2 \pm 9.7 | 0.556 |
| BMI (kg/m ²) | 24.8 \pm 2.9 | 25.6 \pm 3.2 | 24.9 \pm 3.0 | 25.4 \pm 2.8 | 0.008 |
| FBS (mg/dL) | 113.8 \pm 40.8 | 119.3 \pm 38.3 | 125.0 \pm 43.7 | 133.5 \pm 42.7 | 0.242 |
| T-Chol (mg/dL) | 163.9 \pm 35.9 | 164.4 \pm 42.7 | 164.7 \pm 43.7 | 168.9 \pm 43.8 | 0.970 |
| TG (mg/dL) | 103.3 \pm 67.0 | 113.9 \pm 68.3 | 111.6 \pm 57.9 | 143.1 \pm 68.7 | 0.138 |
| HDL (mg/dL) | 36.2 \pm 9.8 | 33.9 \pm 8.5 | 33.5 \pm 12.0 | 30.6 \pm 10.4 | 0.157 |
| LDL (mg/dL) | 106.4 \pm 36.3 | 106.4 \pm 38.3 | 108.7 \pm 40.3 | 111.4 \pm 42.6 | 0.955 |
| SBP (mmHg) | 135.0 \pm 25.1 | 137.0 \pm 16.6 | 134.8 \pm 20.6 | 139.2 \pm 21.8 | 0.860 |
| DBP (mmHg) | 81.6 \pm 13.4 | 84.5 \pm 10.5 | 81.9 \pm 14.0 | 82.9 \pm 13.9 | 0.706 |
| hs-CRP (mg/L) | 0.7 \pm 2.5 | 1.4 \pm 2.2 | 2.4 \pm 2.5 | 4.1 \pm 4.3 | <0.001 |

BMI: body mass index, FBS: fasting glucose, T-Chol: total cholesterol, TG: triglyceride, HDL: high density lipoprotein, LDL: low density lipoprotein, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, hs-CRP: high sensitivity C reactive protein, SD: standard deviation

사 결과는 성별에 따른 큰 차이를 보이지 않았다(Table 1). hs-CRP는 관동맥 죽상경화증의 중증도가 증가함에 따라 증가하는 소견을 보였으나 연령 및 각각의 대사증후군 위험인자들은 의미있는 차이를 보이지 않았다(Table 2).

대사증후군

전체 대상군의 대사증후군 이환률은 53%로 나타났으며, 남자 31%, 여자 22%였다. 단변수 분석 상에서 대사증후군의 집적도는 hs-CRP와 서로 상관성이 있었으며, 대사증후군의 집적도가 증가함에 따라 연령, 혈중 총 콜레스테롤을 제외한 다른 위험인자들도 의미 있게 증가하는 소견을 보였다(Table 3, 4). 연령, 저밀도 지단백 콜레스테롤, hs-CRP와 같이 비교하였을 때 대사증후군의 집적도는 관동맥 죽상경화 중증도와 가장 상관성이 높은 것으로 나타났으며(Table 5), hs-CRP와 두 인자만을 가지고 비교하였을 때에는 관동맥 죽상경화증 중증도에 유일하게 연관이 있는 소견을 보였다(Table 6).

hs-CRP

단변수 분석상에서 hs-CRP 수치와 관동맥 죽상경화증의 중증도는 연관성이 있었고($p < 0.01$, Spearman's $\rho = 0.291$) (Table 4), 대사증후군 위험인자의 집적도와 관련하여 이들이 증가할수록 hs-CRP는 증가되는 소견을 보였으나 선형증가 형태는 아니었다($p < 0.01$, Spearman's $\rho = 0.246$) (Table 3-5). 알려진 다른 심혈관 질환 위험인자들과 다중 회귀분석 시 hs-CRP는 다른 인자들에 비해 관동맥 죽상경화증과 보다 약한 상관성을 보였다($\beta = 0.10606$, $p < 0.0001$) (Table 5). 그러나 대사증후군의 집적도와 hs-CRP, 두 인자 회귀분석 시 대사증후군의 집적도에 비해 hs-CRP는 관동맥 죽상경화증의 중증도의 증가와 상관성이 없는 것으로 관찰되었다(Table 6).

관동맥 죽상경화증의 중증도

대상군의 관상동맥 조영술 소견상 정상소견 107명(39%), 일혈관질환 70명(25%), 이혈관질환 58명(21%), 삼혈관질환 36명(13%)으로 나타났다(Table 2). 관상동맥 조영술상의 죽상동

Table 3. clinical characteristics of patients in relation to the metabolic syndrome score

| | MS score | | | | | |
|---------------------------------------|------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | 0 (n=13) | 1 (n=34) | 2 (n=71) | 3 (n=98) | 4 (n=40) | 5 (n=15) |
| Age (yrs) | 56 (34-75) | 53 (35-80) | 64 (29-85) | 62 (30-87) | 64 (43-78) | 59 (40-83) |
| hs-CRP (mg/dL)* | 0.12 (0.01-.46) | 0.11 (0.02-2.67) | 0.25 (0.01-64.50) | 0.91 (0.01-19.81) | 0.90 (0.01-14.59) | 0.75 (0.02-16.38) |
| T-Chol (mg/dL) | 151 (107-194) | 166 (115-294) | 154 (63-310) | 162 (78-384) | 169 (73-247) | 191 (136-259) |
| BMI (kg/m ²) [†] | 22.2 (18.1-24.4) | 23.9 (16.3-30.1) | 24.7 (18.0-32.9) | 25.2 (17.2-34.7) | 27.6 (21.0-35.7) | 27.4 (25.6-30.0) |
| TG (mg/dL) [†] | 78 (24-110) | 82 (26-213) | 86 (27-458) | 107 (30-330) | 150 (41-497) | 215 (150-397) |
| HDL (mg/dL) [†] | 51 (40-73) | 46 (21-91) | 38 (15-63) | 33 (15-63) | 33 (21-71) | 32 (24-44) |
| FBS (mg/dL) [†] | 93 (76-108) | 106 (80-361) | 107 (18-343) | 114 (71-417) | 129 (91-305) | 148 (99-259) |
| SBP (mmHg) [†] | 110 (100-126) | 120 (90-170) | 130 (90-180) | 137 (90-249) | 132 (90-180) | 140 (120-169) |
| DBP (mmHg)* | 70 (51-80) | 80 (60-93) | 80 (60-110) | 80 (50-123) | 80 (60-120) | 80 (70-100) |
| Sex | | | | | | |
| Male | 12 (7.4) | 24 (14.7) | 44 (27.0) | 55 (33.7) | 20 (12.3) | 8 (4.9) |
| Female | 1 (0.9) | 10 (9.3) | 27 (25.0) | 43 (39.8) | 20 (18.5) | 7 (6.5) |
| CA score [†] | | | | | | |
| 0 vessel | 8 (7.5) | 24 (22.4) | 31 (29.0) | 32 (29.9) | 11 (10.3) | 1 (0.9) |
| 1 vessel | 2 (2.9) | 5 (7.1) | 23 (32.9) | 25 (35.7) | 10 (14.3) | 5 (7.1) |
| 2 vessel | 3 (5.2) | 3 (5.2) | 10 (17.2) | 28 (48.3) | 11 (19.0) | 3 (5.2) |
| 3 vessel | 0 (0.0) | 2 (5.6) | 7 (19.4) | 13 (36.1) | 8 (22.2) | 6 (16.7) |

Data are median and (minimum-maximum) or n (%). *: p<0.01, †: p<0.001. MS: metabolic syndrome, CA: coronary atherosclerosis, hs-CRP: high sensitivity C reactive protein, T-Chol: total cholesterol, BMI: body mass index, TG: triglyceride, HDL: high density lipoprotein, FBS: fasting glucose, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure

Table 4. Correlation of clinical characteristics

| | hs-CRP | T-Chol | TG | HDL | FBS | BMI | AGE | SBP | DBP | MS score |
|----------|---------------------|--------------------|---------------------|---------------------|--------------------|---------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| T-Chol | 0.036 | | | | | | | | | |
| TG | 0.017 | 0.251 [†] | | | | | | | | |
| HDL | -0.210 [†] | 0.201 [†] | -0.174 [†] | | | | | | | |
| FBS | 0.205 [†] | 0.042 | 0.124* | -0.104 | | | | | | |
| BMI | -0.025 | 0.032 | 0.206 [†] | -0.098 | 0.088 | | | | | |
| AGE | 0.086 | -0.035 | 0.003 | -0.088 | 0.161 [†] | -0.183 [†] | | | | |
| SBP | 0.152* | 0.082 | 0.007 | -0.058 | 0.112 | 0.026 | 0.025 | | | |
| DBP | 0.141* | 0.132* | -0.002 | -0.003 | 0.043 | 0.026 | -0.106 | 0.665 [†] | | |
| MS score | 0.246 [†] | 0.104 | 0.442 [†] | -0.408 [†] | 0.371 [†] | 0.426 [†] | 0.082 | 0.282 [†] | 0.186 [†] | |
| CA score | 0.291 [†] | 0.092 | 0.221 [†] | -0.153* | 0.175 [†] | 0.022 | 0.252 [†] | 0.082 | 0.012 | 0.322 [†] |

Data are spearman's rho. *: p<0.05, †: p<0.01. T-Chol: total cholesterol, TG: triglyceride, HDL: high density lipoprotein, FBS: fasting glucose, BMI: body mass index, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, MS: metabolic syndrome, CA: coronary atherosclerosis, hs-CRP: high sensitivity C reactive protein

맥경화증 중증도는 대사증후군 위험인자가 집적될수록 증가하였다(Odd ratio 1.61, 1.83, 2.50, p=0.001, p<0.001, p<0.001)(Table 6). 심혈관 질환의 다른 위험인자들과의 다중 회귀분석시 대사증후군의 집적도가 가장 밀접한 상관관계를 보여주고, hs-CRP, 연령 순으로 약한 상관성을 관찰할 수 있었으며, 저밀도 지단백 콜레스테롤은 연관성이 없는 것으로 나타났다(R-square=0.2461, p=0.0003, p<0.0001, p=0.0553, p=0.5452)(Table 5). 대사증후군 위험인자의 집적도와 hs-CRP, 이 두 변수만의 관동맥 죽상경화증 중증도에 대한 상관성을 보기 위한 회귀분석 결과에서는 대사증후군 위험인자의 집적도에 따라 관동맥 죽상경화증 중증도는 증가하는 소견을 보였으나, hs-CRP는 의미있는 상관성은 없었다(Table 6).

고 찰

지금까지 관동맥 죽상경화증의 위험인자에 대해서 국내, 외에서 많은 연구가 진행되어 왔으며, 관상동맥 질환은 명확한 한 가지 요인만으로는 설명할 수 없는 다 인자 복합성 질환이라 할 수 있겠다.¹²⁾ 관동맥 죽상경화증의 여러 위험 인자 중 최근 가장 관심이 증가되고 있는 인자들로 대사증후군 및 염증반응을 들 수 있다.⁷⁾¹⁸⁾ 국외에서는 이 두 가지 인자들과 관동맥 죽상경화증에 대한 대규모 연구가 많이 진행되었으나 아직까지 국내에서는 대규모 연구가 적은 실정이다. 본 연구는 위의 두 가지 위험인자와 관동맥 죽상경화증 중증도의 상호관계 및 두 위험인자 상호관계를 고찰하였다. 진단목적으

Table 5. Correlation of multiple risk factors with CA severity

| Factor | β | Standard error | p |
|----------|----------|----------------|---------|
| hs-CRP | 0.10606 | 0.02604 | <0.0001 |
| MS score | 0.26727 | 0.07228 | 0.0003 |
| Age | 0.01244 | 0.00644 | 0.0553 |
| LDL | -0.00119 | 0.00197 | 0.5452 |

CA score = $-0.47748 + 0.10606$ (hs-CRP) + 0.26727 (MS score) + 0.01244 (Age) - 0.00119 (LDL) (R-square = 0.2461). β : coefficient of regression, R-square: coefficient of determination. hs-CRP: high sensitivity C reactive protein, MS: metabolic syndrome, CA: coronary atherosclerosis, LDL: low density lipoprotein

Table 6. Adjusted odds of CA score

| CA score | | Odd ratio (95% CI) | p |
|----------|----------|--------------------|--------|
| 1 vessel | MS score | 1.61 (1.20-2.16) | 0.001 |
| | hs-CRP | 1.01 (0.88-1.15) | 0.915 |
| 2 vessel | MS score | 1.83 (1.33-2.53) | <0.001 |
| | hs-CRP | 1.07 (0.95-1.21) | 0.253 |
| 3 vessel | MS score | 2.50 (1.66-3.78) | <0.001 |
| | hs-CRP | 1.15 (1.03-1.29) | 0.014 |

Data are adjusted for age and sex. CI: confidence interval, MS: metabolic syndrome, CA: coronary atherosclerosis, hs-CRP: high sensitivity C reactive protein

로 관상동맥 조영술을 시행한 환자 군을 토대로 대사증후군의 위험인자 집적도, hs-CRP, 관동맥 죽상경화증 중증도의 상관성을 관찰하였으므로 관찰 연구(Observational study)라고 할 수 있었다.

본 연구에서는 대사증후군 위험인자 집적도가 증가할수록 hs-CRP는 증가하였고, 관동맥 죽상경화증의 중증도도 증가하는 것으로 나타났다. 그러나, hs-CRP는 관동맥 죽상경화증의 중증도에 대하여 단 변수 분석과 다 변수 분석결과가 상이하여 독립적으로 관동맥 죽상경화 중증도와와의 상관관계를 확인하지 못하였다. 다만, 대사증후군 위험인자 수의 증가에 비례하여 hs-CRP 수치도 증가함을 알 수 있었다.

대사증후군

대사증후군에 관한 정의는 여러 연구기관에 제시되고, 다시 수정되어 발표되고 있다. 그러나, 각 국가, 민족 별 특성의 차이에도 불구하고 아직 우리나라에 알맞은 제안은 없는 상태이다.¹⁹⁾ 본 연구에서 활용한 NCEP-ATP III 기준에 의한 경우 허리둘레(남>102 cm, 여>88 cm)는 한국인을 포함한 동양인에게 너무 관대하다고 생각된다. 비만의 기준을 BMI가 30 kg/m²로 정의하면 한국인의 2%만이 비만으로 분류되어 이 또한 현실적이지 못한 것 같다. 임시로 아시아 태평양 지역에서 정한 복부 비만의 기준(허리둘레 남>96 cm, 여>80 cm)을 적용할 경우, 남자 30%, 여자 15%로 전체 인구의 22%가 대사증후군으로 나타나 중국, 일본, 미국 등 다른 나라와 비슷해진다.²⁰⁾ 본 연구에서는 한국인에서 비만의 기준을 하향 조정, 아시아 태평양 지역 기준에 준하며 한국인의 표준 비만도 BMI>25 kg/m²를 활용하였다. 최근 국내에서 시행한 대규모 연구에서도 BMI>25 kg/m²인 경우 심혈관

질환의 사망률이 의미 있게 증가함을 알 수 있었다.²¹⁾ 앞으로 한국인에서 대사증후군 비만기준의 조정은 불가피할 것으로 사료된다.

대사증후군 위험인자 집적도, hs-CRP, 관동맥 죽상경화 중증도

본 연구는 협심증이 의심되는 환자군을 대상으로 하였기 때문에 일반인보다 대사증후군 유병률이 훨씬 높게 나타났으며 hs-CRP 수치나 관동맥 죽상경화증 중증도가 높게 나타날 가능성이 많은 연구이다. 본 연구의 대사증후군의 집적도가 증가할수록 혈중 hs-CRP가 증가하는 소견은 다른 연구들처럼 예견되는 소견이다. Ridker 등⁷⁾이 14,719명의 여성을 대상으로 8년 동안 관찰한 결과, 대사증후군의 위험인자수가 증가할수록 그에 비례하여 hs-CRP의 수치도 의미 있게 증가함을 보고한 소견과 일치한다. 대사증후군의 집적이 결국은 염증의 활성도와 관련이 된다면, 염증의 표지자인 hs-CRP는 자연히 증가할 것으로 생각되고, 본 연구의 결과는 그러한 소견을 보였다. 그러나, hs-CRP는 대사증후군의 위험인자의 집적에 따라 증가하였지만, 관동맥 죽상경화증의 정도와 연관해서는 단 변수 분석과 다 변수분석에서 일치하지 않아, 독립적으로 관동맥 죽상경화증의 중증도와 관련되어 증가하는 소견을 확인할 수 없었다. 이는 현재까지 hs-CRP가 혈관질환의 급성 염증 여부, 염증의 지속성 등에 관한 표지자로서 심혈관 사건의 주요한 예측인자로 작용할 수 있다는 점²²⁾²³⁾ 외에 혈관 죽상경화의 광범위성을 표현하기에 적합하지 않을 수도 있다는 점을 생각해 볼 수 있겠다. 그러나, CRP는 70여년 전 급성염증의 부산물로서 염증반응의 표지자로 알려진 이후 죽상중 형성 및 관상동맥질환의 중요한 위험인자로 제시되고 있을 뿐만 아니라, 염증을 유발시키는 강력하고 직접적인 유발인자가 될 수 있음이 최근의 여러 연구²⁴⁻²⁷⁾에서 보고되고 있어 CRP의 위치와 역할에 대하여 아직은 분명히 할 수 없다. 본 연구에서 다인자 로지스틱 회귀분석시, 관동맥 죽상경화 중증도에 대한 hs-CRP의 상관성이 결여된 것으로 나타난 것은, 대사증후군의 집적도와 hs-CRP의 연관성이 선형 증가관계를 나타내지 못했던 점 등이 반영된 것으로 생각된다. 이는 무엇보다 더 먼저, 대상군이 충분치 못한 점에서 연유한 것으로 생각되며 따라서 더 많은 환자를 대상으로 한 대규모 연구들이 필요할 것으로 사료된다.

대사증후군의 위험인자인 비만, 이상지혈증, 고혈압, 인슐린 저항성 등은 관동맥 죽상경화증의 발생 위험도를 높이는 것으로 알려져 왔다.⁸⁾²⁸⁾ 2002년 NECP-ATP III(National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III)는 대사증후군을 임상적으로 주목해야 할 심혈관계 질환의 복합적인 위험인자로 발표하였다.¹³⁾ WISE(Women's Ischemia Syndrome Evaluation)연구를 토대로 755명의 여성을 대상으로 한 Oscar와 동료들의 연구에 따르면, 대사증후군 환자는 대사증후군이 없는 환자보다 4년 생존률이 더 낮았으며(94.3%, 97.8%) 심혈관계 사건이 없는 생존률도 더 낮았다(87.8%,

93.5%).²⁹⁾ 이와 관련하여 본 연구에서 대사증후군 위험인자 집적도는 hs-CRP의 증가와 함께 여러 측면의 통계분석에서 일치되어 관동맥 죽상경화증의 정도가 심해지는 소견을 보여주었다. 이는 다른 인자들 특히, hs-CRP가 통계적 불일치성을 보였던 것에 비해, 대사증후군의 집적도가 관동맥의 죽상경화증의 정도를 결정하는 더 중요한 인자일 수 있음을 시사하는 것으로 사료된다.

본 연구의 의의

대사증후군 및 염증반응은 서양인을 대상으로 한 많은 연구에서 심혈관계 질환에 대한 독립적인 위험인자로 작용함이 밝혀져 왔다. 그러나 국내 환자들을 대상으로 한 연구는 그리 많지 않으며 특히 대사증후군과 염증반응의 정도를 보여주는 hs-CRP와 관련하여 관동맥 죽상경화증 중증도를 동시에 비교한 연구는 매우 적은 실정이다.³⁰⁾ 또한 기존의 연구들은 미세한 변화를 반영할 수 있는 hs-CRP 방법이 아니었거나 염증지표의 혈중농도에 영향을 미칠 수 있는 변수들 즉, 대사증후군 위험인자 집적도와 관동맥 죽상경화증 중증도에 대한 분석이 아직 미흡한 점이 있었다. 이에 본 연구는 아직까지 국내에서 잘 다루어지지 않았던 주제에 대한 연구라는 점에서 의의를 찾고자 하며 실제로 관상동맥 조영술을 시행한 환자를 토대로, 최근 염증을 증재하고 유발시킬 수 있다고 알려지고 있는 hs-CRP와 대사증후군과의 상관관계를 연구하였다는 점에서 임상적인 의미가 있다고 생각된다.

결론

본 연구를 통하여 다음의 몇 가지를 추론해 볼 수 있다.

- 1) 대사증후군 위험요소의 집적도가 증가할수록 관동맥 죽상경화증 중증도는 심해질 수 있다.
- 2) 대사증후군 위험요소의 집적도가 증가할수록 hs-CRP가 증가한 것은 대사증후군에 의한 염증의 산물으로써 염증의 정도를 반영하는 지표일 수 있다.
- 3) 최근의 여러 다른 연구에서, hs-CRP가 심혈관 질환의 발생과 예후에 있어 독립적인 예측인자일 가능성을 제시하고 있으나 본 연구에서는 이를 검증하지 못하였다.

연구의 제한점

본 연구는 흉통을 호소하여 관상동맥 조영술이 시행되었던 환자 군을 대상으로 한 임상 관찰연구이다. 이는 전향적으로 조건이 균등하게 조정된 연구에 비해 전술한 가설을 검증하기에 결정력이 다소 약할 수밖에 없으며, 연구에 영향을 줄 수 있는 바이어스의 개입이 불가피한 연구이다. 그리고 심혈관 질환의 위험인자로 널리 알려져 있는 흡연력이나 저밀도 지단백 콜레스테롤 수치가 약물복용 관계로 정확하게 반영되지 못한 점, 연구대상이 충분히 크지 않은 점 등은 통계적 변수로 작용했을 것으로 생각된다. 계수의 신뢰도가 떨어진다는 점도 고려해야 할 것 같다.

다른 하나는 허혈성 심질환의 증상이 없었던 일반인에서 대사증후군 위험요소들에 대한 hs-CRP의 연관성에 관한 고찰이 결여되어 있어 본 연구의 가설과 결과를 지지할 수 있는 기반이 다소 약한 것도 본 연구의 제한점으로 생각된다. 그러나 증상이나 위험인자가 전혀 없는 일반인을 대상으로 관상동맥 조영술을 시행하는 것은 한계가 있어 일반인을 대상으로 한 연구는 시행할 수 없었다.

요약

배경 및 목적 :

아직까지 그 인과 관계가 명확히 밝혀져 있지는 않지만 대사증후군을 구성하는 위험인자가 많은 환자 군에서 hs-CRP 수치가 증가되어 있다는 연구결과들이 많이 발표되어 왔으며 대사증후군 및 hs-CRP는 관동맥 죽상경화증의 강력한 예측인자로서 널리 알려져 있다. 이러한 연구결과들은 염증반응이 관동맥 죽상경화증의 발생과 경과에 중심적 역할을 하는 것과 연관되어 있을 것이다. 이 연구의 목표는 대사증후군 위험인자 집적도, hs-CRP 및 관동맥 죽상경화증 중증도와 의 연관성을 고찰함으로써 관동맥 죽상경화증과 대사증후군 위험인자 및 염증반응의 상관관계를 알아보고자 한다.

방 법 :

2004년 1월부터 2006년 6월까지 국립의료원에서 관상동맥 조영술을 시행한 29세에서 87세 환자 271명을 대상으로 연구하였다. 관상동맥 조영술은 전형적인 흉통을 호소하면서 관동맥 죽상경화증의 위험도가 높은 환자를 대상으로 시행되었다. 5개의 대사증후군 위험인자와 hs-CRP 및 관상동맥 조영술 결과의 상관관계를 비모수(Nonparametric) 통계 방법 중 하나인 Spearman's correlation, 다중 회귀분석(Multiple regression) 및 다항 로지스틱 회귀분석(Multinomial logistic regression)을 통하여 연구하였다.

결 과 :

Spearman's correlation 분석 결과, 대사증후군과 hs-CRP 및 관동맥 죽상경화증은 각각 양의 상관관계를 나타냈다(Table 4) ($p < 0.01$). 다중 회귀분석 결과, 관동맥 죽상경화증과 그 위험인자로 잘 알려진 대사증후군, hs-CRP, 연령이 상관관계를 나타냈으며 그 중 대사증후군의 집적도가 가장 밀접한 관계를 나타냈다. 그러나 저밀도 지단백 콜레스테롤은 관동맥 죽상경화증과 상관관계가 없는 것으로 나타났다($R^2 = 0.2461$, $p = 0.0003$, $p < 0.0001$, $p = 0.0553$, $p = 0.5452$)(Table 5). 다항 로지스틱 회귀분석(Multinomial logistic regression) 결과, 대사증후군 점수가 올라갈수록 한 혈관 질환은 1.61배, 두 혈관 질환은 1.83배, 삼 혈관 질환은 2.50배로 관동맥 죽상경화증 중증도의 비교위험도가 증가하는 것을 알 수 있었다($p = 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$)(Table 6). 그러나 hs-CRP와 관동맥 죽상경화증의 상관관계는 통계적으로 유의하지 못하였다.

결론:

대사증후군의 위험인자 집적도가 증가할수록 hs-CRP 및 관동맥 죽상경화증 중증도가 증가하였다. hs-CRP가 증가한 것은 대사증후군의 위험요소 증가에 의한 염증의 증가 정도를 반영하는 것 일 수 있으며 염증반응이 증가함으로써 관동맥 죽상경화증이 증가할 수 있음을 추측할 수 있었다. 그러나 hs-CRP와 관동맥 죽상경화증의 관계는, 단변수분석과 다변수 분석결과가 상이하여, 관동맥 죽상경화증 중증도에 대한 hs-CRP의 역할을 정확히 검증하지 못하였다.

중심 단어 : 대사증후군 ; hs-CRP ; 관상동맥 조영술 ; 관동맥 죽상경화증.

■ 감사문

본 논문의 전반적인 검토를 해주신 국립의료원 순환기내과 이홍순 부장님, 통계자료정리에 큰 도움을 주신 국립의료원 심혈관조영실의 최동균 선생님, 김성호 선생님, 통계처리를 해주신 전남대학교 산업의학과 채홍재 교수님께 진심으로 감사드립니다.

REFERENCES

- 1) Ford ES. *The metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease and all-causes: finding from national health and nutrition examination survey II mortality study*. *Atherosclerosis* 2004;173:309-14.
- 2) Onat A, Ceyhan K, Basar O, Erer B, Toprak S, Sansoy V. *Metabolic syndrome: major impact on coronary risk in a population with low cholesterol levels: a prospective and cross-sectional evaluation*. *Atherosclerosis* 2002;165:285-92.
- 3) Cha BS, Kim HJ. *Metabolic syndrome and cardiovascular disease*. *Korean Circ J* 2003;33:645-52.
- 4) Marroquin OC, Kip KE, Kelley DE, et al. *Metabolic syndrome modifies the cardiovascular risk associated with angiographic coronary artery disease in women*. *Circulation* 2004;109:714-21.
- 5) Scott CL. *Diagnosis, prevention, and intervention for the metabolic syndrome*. *Am J Cardiol* 2003;92 (Suppl):35i-42i.
- 6) Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. *The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men*. *JAMA* 2002;288:2709-16.
- 7) Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. *C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events*. *Circulation* 2003;107:391-7.
- 8) Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JJ, Smith SC Jr, Lenfant C. *Definition of metabolic syndrome*. *Circulation* 2004;109:433-8.
- 9) Frohlich M, Imhof A, Berg G, et al. *Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome*. *Diabetes Care* 2000;23:1835-9.
- 10) Kip KE, Marroquin OC, Kelley DE, et al. *Clinical importance of obesity versus the metabolic syndrome in cardiovascular risk in women*. *Circulation* 2004;109:706-13.
- 11) Yeh ET. *CRP as a mediator of disease*. *Circulation* 2004;109 (Suppl):III1-4.
- 12) Kim KH, Jeong MH, Shin JH, et al. *The role of chronic infection and inflammation in Korean patients with coronary artery disease*. *Korean Circ J* 2000;30:1107-16.
- 13) National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood. *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (adult treatment panel III) final report*. *Circulation* 2002;106:3143-421.
- 14) The Ministry of Health and Welfare in Korea. *Public Health and Nutrition Survey: the part of examination: 2001*. p.71-2.
- 15) Jones WB, Riley CP, Reeves TJ, Sheffield LT. *Natural history of coronary artery disease*. *Bull N Y Acad Med* 1972;48:1109-25.
- 16) Bruschke AV, Proudfit WL, Sones FM Jr. *Progress study of 590 consecutive nonsurgical cases of coronary disease followed 5-9 years*. *Circulation* 1973;47:1147-53.
- 17) The CASS Principal Investigators. *The National Heart, Lung, and Blood Institute Coronary Artery Surgery Study (CASS)*. *Circulation* 1981;63:II-81.
- 18) Koren-Morag N, Goldbourt U, Tanne D. *Relation between the metabolic syndrome and ischemic stroke or transient ischemic attack*. *Stroke* 2005;36:1366-71.
- 19) He Y, Jiang B, Wang J, et al. *Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to cardiovascular disease in an elderly Chinese population*. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1588-94.
- 20) Cho HG. *Atherosclerosis and Lipid Metabolism*. Seoul: Jin Company; 2005. p.62-3.
- 21) Jee SH, Sull JW, Park JY, et al. *Body-mass index and mortality in Korean men and women*. *N Engl J Med* 2006;355:779-87.
- 22) Yeh ET, Palusinski RP. *C-reactive protein: the pawn has been promoted to queen*. *Curr Atheroscler Rep* 2003;5:101-5.
- 23) Yeh ET, Willerson JT. *Coming age of C-reactive protein*. *Circulation* 2003;107:370-1.
- 24) Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. *Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells*. *Circulation* 2000;102:2165-8.
- 25) Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. *Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women*. *Circulation* 1998;98:731-3.
- 26) Ridker PM. *High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease*. *Circulation* 2001;103:1813-8.
- 27) Yeh ET, Anderson HV, Pasceri V, Willerson JT. *C-reactive protein: linking inflammation to cardiovascular complication*. *Circulation* 2001;104:974-5.
- 28) Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H, D'Agostino RB. *Clustering of metabolic factors and coronary heart disease*. *Arch Intern Med* 1999;159:1104-9.
- 29) Marroquin OC, Kip KE, Kelly ED, et al. *Metabolic syndrome modifies the cardiovascular risk associate with angiographic coronary artery disease in women*. *Circulation* 2004;109:714-21.
- 30) Koo BK, Choi DH, Rye SK, et al. *Role of inflammation on coronary artery disease in Koreans*. *Korean Circ J* 2002;32:988-95.