

혈중 Adiponectin과 본태성 고혈압, 좌심실 비대 및 이완 장애의 연관성

고려대학교 의과대학 순환기내과학교실,¹ 연세대학교 의과대학 심장혈관병원 심장내과학교실²

홍순준¹ · 박창규¹ · 박재석¹ · 안정천¹ · 신성희¹ · 박성미¹
임홍의¹ · 김응주¹ · 서홍석¹ · 오동주¹ · 노영무¹ · 장양수²

The Relationship between Serum Adiponectin, Essential Hypertension, LV Mass Index, and LV Diastolic Function

Soon Jun Hong, MD¹, Chang Gyu Park, MD¹, Jae Suk Park, MD¹, Jeong Cheon Ahn, MD¹,
Sung Hee Shin, MD¹, Sung Mi Park, MD¹, Hong Euy Lim MD¹, Eung Joo Kim, MD¹,
Hong Seok Seo, MD¹, Dong Joo Oh, MD¹, Young Moo Ro, MD¹ and Yangsoo Jang, MD²

¹Division of Cardiology, Korea University Medical College, Seoul, ²Division of Cardiology,
Yonsei Cardiovascular Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : Adiponectin is known for its anti-inflammatory and anti-atherogenic effects. The purpose of this study is to characterize the relationships among serum adiponectin, essential hypertension (EH), left ventricular mass index (LVMI), and LV diastolic function. **Subjects and Methods** : Serum adiponectin by RIA and body mass index were measured in 275 patients (M : F=137 : 138). We calculated LVMI, E/A ratio, deceleration time (DT), and isovolumetric relaxation time (IVRT) by using echocardiograms. **Results** : The serum adiponectin level of the hypertensive group was significantly lower than that of the non-hypertensive group (9.9 ± 9.8 ug/mL vs. 12.9 ± 9.5 ug/mL, $p < 0.05$). Plasma adiponectin was negatively correlated with LVMI ($r = -0.329$, $p < 0.001$), BMI ($r = -0.290$, $p < 0.001$), and IVRT ($r = -0.485$, $p < 0.05$), but was positively correlated with E/A ($r = +0.359$, $p < 0.001$). **Conclusion** : These results suggest that a decrease in serum adiponectin is associated with an increase in blood pressure and BMI, progress of LVH, and decrease in LV diastolic function. (Korean Circulation J 2003;33(12):1126-1133)

KEY WORDS : Adiponectin ; Hypertension ; Left ventricular hypertrophy.

서 론

최근에 인체 지방조직에서 cDNA 분석을 통해 collagen VIII, X과 complement factor C1q와 구조적 상

동성을 지닌 adiponectin 이라는 새로운 단백질을 발견하였으며,¹⁾ 그 기능에 대해서는 활발한 연구가 진행되고 있다. Adiponectin은 지방조직에서만 발현되는 단백질로서 GBP-28, apM1, AdipoQ, Acrp30의 여러가

논문접수일 : 2003년 6월 23일

수정논문접수일 : 2003년 8월 20일

심사완료일 : 2003년 9월 18일

교신저자 : 박창규, 152-050 서울 구로구 구로동 80번지 고려대학교 의과대학 순환기내과학교실

전화 : (02) 818-6635 · 전송 : (02) 864-3062 · E-mail : kuhpark@yahoo.com

지 이름으로도 알려져 있다.¹⁾ Adiponectin은 244-amino acid protein으로서 apM1 gene의 생산물로 밝혀졌으며 특히 인체 지방조직에 다량 존재한다고 알려져 있다.¹⁾

지방조직은 에너지 저장을 위한 기능 외에도 여러 호르몬을 분비하여 여러 대사과정에 관여한다는 사실이 알려지고 있다. Adipocytokines이라는 명칭은 지방조직에서 유래한 여러 생물학적 활성 물질을 통칭하는 것으로 여기에는 adiponectin뿐만 아니라 leptin, acylation-stimulating protein(ASP), tumor necrosis factor- α (TNF- α), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), interleukin-6 (IL-6) 등이 포함된다.¹⁻⁴⁾ Adiponectin은 지금까지 알려진 지방조직에서 분비되는 단백질 중 유일하게 비만환자에서 감소되는 물질로 알려져 있다. Adiponectin은 체질량지수(body mass index), 체지방질량(body fat mass), 수축기 혈압, 이완기 혈압, 혈중 총콜레스테롤, 혈중 LDL-콜레스테롤, 혈중 중성지방, 혈중 요산 농도, 혈중 leptin 농도, 공복시 혈중 인슐린 농도와 역상관 관계가 있으며 혈중 HDL-콜레스테롤과는 상관 관계가 있는 것으로 알려져 있다. 또한 adiponectin은 비만 환자뿐 아니라 2형

당뇨병, 심혈관 질환에서도 감소되어 있는 것으로 보고되고 있다.¹⁾

본 연구의 목적은 혈중 adiponectin과 본태성 고혈압과의 관계를 알아보고, 좌심실 비대 및 이완 장애와 혈중 adiponectin 수치와의 연관성에 대해서 알아보고자 한다.

대상 및 방법

고려대 구로병원에 내원한 275명의 환자(남 : 여 = 137 : 138)를 대상으로 하였고, 평균 연령은 56.7 ± 12.3 세(20~87세)였다(Table 1). 고혈압은 수축기 혈압이 140 mmHg 또는 이완기 혈압이 90 mmHg 이상인 경우로 정하였다. 혈압은 외래에서 10분 이상 안정을 취한 상태에서 수은 혈압기를 통해 측정하였으며, Korotkoff sound의 첫번째와 다섯번째 단계를 각각 수축기 혈압과 이완기 혈압으로 정의하였다. 2분 간격으로 2번 측정한 값의 평균치를 혈압으로 정하였다. 고혈압 가족력의 기준으로는 사촌이내의 가족 중 고혈압 진단 기준에 합당한 경우로 정하였다.

심초음파의 경우 Acuson-Sequoia를 이용하여 좌심

Table 1. Baseline clinical characteristics of patients

	Non-hypertension group (n=89)	Hypertension group (n=186)	p
Age (years)	56.6 \pm 13.3	56.9 \pm 11.8	NS
M/F	47/42	90/96	
Risk factors (%)			
Diabetes mellitus	10.6%	15.1%	NS
Smoking	40.0%	33.4%	NS
Family history of HTN	20.7%	48.4%	<0.05
CAD	45.6%	50.4%	NS
BSA (m ²)	1.72 \pm 0.20	1.72 \pm 0.17	NS
BMI (kg/m ²)	25.1 \pm 5.4	25.3 \pm 3.5	NS
FBS (mg/dL)	107.1 \pm 37.7	106.2 \pm 29.8	NS
Fasting insulin (uIU/mL)	12.2 \pm 15.0	7.2 \pm 5.3	NS
HbA1c (%)	6.0 \pm 1.1	6.0 \pm 1.1	NS
Total cholesterol (mg/dL)	183.8 \pm 43.4	190.5 \pm 38.6	NS
HDL-cholesterol (mg/dL)	45.2 \pm 10.6	47.9 \pm 13.5	NS
Triglyceride (mg/dL)	127.8 \pm 79.3	144.9 \pm 83.9	NS
LDL-cholesterol (mg/dL)	113.1 \pm 40.4	115.4 \pm 35.3	NS
Lipoprotein (a) (mg/dL)	20.2 \pm 17.9	20.8 \pm 20.7	NS
Uric acid (mg/dL)	5.4 \pm 1.6	5.3 \pm 1.5	NS

M/F : male/female, HTN : hypertension, CAD : coronary artery disease, BSA : body surface area, BMI : body mass index, FBS : fasting blood sugar, NS : not significant, HDL : high density lipoprotein, LDL : low density lipoprotein

실 이완기말, 수축기말 내부 길이와 심실중격 및 후벽두께를 측정하였다. 좌심실 질량(left ventricular mass)의 경우 Devereux's formula($1.04[(LVID+PWT+IVST)^3-LVID^3] \times 0.8+0.6$)를 이용하여 측정하였으며, 좌심실 질량 지수(left ventricular mass index : LVMI)의 경우 Mosteller formula($BSA(m^2) = \{[(height(cm) \times weight(kg))] / 3600\}^{1/2}$)를 이용하여 체표면적을 구한후 좌심실 질량 지수를 체표면적으로 나누어 측정하였다(LVID : left ventricle diastolic internal dimension, PWT : posterior wall thickness, IVST : interventricular septal thickness).

당뇨병의 정의는 과거에 당뇨병으로 진단을 받았거나, 현재 당뇨병으로 치료 중이거나, 공복시 혈당이 126 mg/dL 이상인 경우로 정하였다. 관동맥 질환은 관동맥 촬영에서 미만성 동맥경화증이나 국소적 협착소견이 관찰될 경우로 정하였다. 체질량지수(body mass index : BMI)는 다음 공식($BMI=kg \div (height \text{ in meters})^2$)에 의하여 계산되었으며, 체질량지수가 25를 초과할 경우 비만이라고 정의하였다.⁵⁾

흡연은 비흡연군(non-smoker), 금연군(ex-smoker), 흡연군(smoker)으로 나누었으며 금연군의 경우 1년이상 금연한 경우로 정하였다. 이차성 고혈압 환자, 심부전 환자, 심근 경색 환자, 간장 질환자, 신장 질환자 및 지질대사에 영향을 미치는 약물 복용자는 제외시켰다.

혈액 채취 및 측정 방법

혈액은 12시간 금식 후 채취하여 지질치 및 혈중 lipoprotein(a)를 측정하였다. Lipoprotein(a)는 immunozyne lipoprotein(a) Kit(Immuno GmbH, Heidelberg, Swiss)를 이용한 효소 면역 방법(ELISA)으로 측정하였다. 그 외 혈청 총콜레스테롤과 중성지방은 효소법에 의해 Berkman Synchron Spectrophoto-

meter Uvi DEC-77을 이용하였으며 LDL-콜레스테롤은 중성지방이 400 mg/dL 이하인 경우에만 Friedwald 공식, 즉 $[LDL-cholesterol=total\ cholesterol-HDL-(triglyceride \div 5)]$ 을 이용하여 계산하였다.

혈중 adiponectin 수치는 radioimmunoassay kit (The LINCO Research, Inc., Missouri, USA)를 이용하여 측정하였다.

통계처리

SPSS 10.0 통계 처리 프로그램으로 통계처리 하였으며 모든 측정치는 평균값±표준편차로 표시하였고 변수의 특성에 따라 Student t-test와 chi-square test를 시행하였다. 변수 상호간의 상관 관계는 Pearson 계수를 이용하여 통계 처리 하였으며, 단순상관분석법을 시행 후 유의한 결과를 확인한 변수에 대해서 다단계 다변량 선형회귀분석을 시행하였다. 통계적 유의성은 p값이 0.05 이하인 경우로 정하였다.

결 과

대상 환자의 임상적 특징 (Table 1)

전체 대상 환자(n=275)의 평균 연령은 56.7 ± 12.3 세(20~87세)로 남녀비는 137 : 138이었다. 비고혈압군(n=89)과 고혈압군(n=186) 사이에 연령의 차이는 없었다. 위험인자의 비교에 있어서 당뇨, 흡연, 관동맥 질환의 경우 두 군간에 유의한 차이는 없었으나, 고혈압의 가족력의 경우 고혈압군에서 48.4%로 비고혈압군의 20.7%보다 유의하게 높게 나타났다. 공복혈당, 공복 혈중인슐린, HbA1c의 경우 두 군 사이에 유의한 차이는 관찰할 수 없었다. 지질수치의 경우 혈중 총콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, 중성지방, LDL-콜레스테롤, lipoprotein(a)의 경우 고혈압군에서 더 높게 측정되었

Table 2. The comparison of serum adiponectin and hemodynamic parameters between hypertensive and non-hypertensive groups

	Non-hypertension group (n=89)	Hypertension group (n=186)	p
Adiponectin (ug/mL)	12.9± 9.5	9.9± 9.8	<0.05
SBP (mmHg)	131.4±22.4	153.6±24.6	<0.001
DBP (mmHg)	82.0± 12.8	93.6±15.1	<0.001
HR (BPM)	76.0±12.5	77.0±14.0	NS
Mean BP (mmHg)	98.5±15.0	113.6±17.0	<0.001
Pulse pressure (mmHg)	49.4±15.3	60.0±16.8	<0.001

SBP : systolic blood pressure, DBP : diastolic blood pressure, HR : heart rate, BP : blood pressure, NS : not significant

Table 3. The comparison of serum adiponectin and various echocardiographic parameters between hypertensive and non-hypertensive groups

	Non-hypertension group (n=89)	Hypertension group (n=186)	p
Adiponectin (ug/mL)	12.9± 9.5	9.9± 9.8	<0.05
LVMI (g)	97.0±18.7	117.3±35.4	<0.001
E/A ratio	1.1± 0.4	0.8± 0.3	<0.05
Deceleration time (msec)	177.3±40.8	200.0±61.2	NS
IVRT (msec)	91.3±27.6	106.9±25.4	NS
Ejection fraction (%)	59.2± 9.4	61.2± 9.5	NS

LVMI : left ventricular mass index, IVRT : isovolumetric relaxation time, NS : not significant

으나 통계적 유의성은 없었다. 혈중 요산 수치의 경우도 두군 사이에 차이는 없었다.

고혈압군과 비고혈압군 사이의 혈중 Adiponectin과 혈액학적 수치의 비교(Table 2)

고혈압군에서 혈중 adiponectin이 9.9 ± 9.8 ug/mL로 비고혈압군의 12.9 ± 9.5 ug/mL에 비해 유의하게 낮은 수치를 보였다($p < 0.05$). 고혈압군에서 수축기 혈압, 이완기 혈압, 평균 혈압, 맥압(pulse pressure)이 유의하게 비고혈압군에 비해 높게 측정되었으나 맥박(heart rate)의 경우 두 군 사이에 유의한 차이는 없었다.

고혈압군과 비고혈압군 사이의 심초음파 수치의 비교(Table 3)

고혈압군에서 좌심실 질량 지수(LVMI)가 117.3 ± 35.4 g으로 비고혈압군의 97.0 ± 18.7 g보다 유의하게 높은 수치를 보여주었다. 심장의 이완 장애를 시사하는 E/A ratio의 경우 고혈압군에서 유의하게 낮게 측정되었다. 감속 시간(deceleration time : DT)과 균등용적 이완 시간(isovolumetric relaxation time : IVRT)의 경우 고혈압군에서 높게 나왔으나 통계적 유의성은 없었다. 심실 구출(ejection fraction)의 경우 두 군 사이에 차이는 없었다.

혈중 Adiponectin과 여러 인자들 사이의 상관 관계(Table 4)

혈중 adiponectin과 좌심실 질량 지수(LVMI) 사이에는 뚜렷한 역상관 관계($r = -0.329$, $p < 0.001$)가 있었다. 심장 이완 장애의 지표로 사용되고 있는 E/A ratio와는 뚜렷한 상관 관계($r = +0.359$, $p < 0.001$)를 보였으며 균등용적 이완 시간(IVRT)과는 뚜렷한 역상관 관계($r = -0.485$, $p < 0.05$)를 보였다. 감속 시간(DT)과는 역상관 관계를 보였으나 통계적 유의성은 없었다. 비만

Table 4. The correlation among serum adiponectin and various variables

	Pearson correlation coefficient	p
LVMI (g)	-0.329	<0.001
E/A ratio	+0.359	<0.001
Deceleration time (msec)	-0.087	NS
Ejection fraction (%)	+0.005	NS
IVRT (msec)	-0.485	<0.05
Body mass index (kg/m ²)	-0.290	<0.001
Systolic BP (mmHg)	-0.045	NS
Diastolic BP (mmHg)	-0.010	NS
Heart rate (BPM)	-0.034	NS
Mean BP (mmHg)	-0.027	NS
Pulse pressure (mmHg)	-0.060	NS
Fasting blood sugar (mg/dL)	-0.108	NS
Serum insulin (uIU/mL)	+0.132	NS
HbA1c (%)	-0.155	NS
Total cholesterol (mg/dL)	-0.070	NS
HDL-cholesterol (mg/dL)	-0.035	NS
Triglyceride (mg/dL)	-0.028	NS
LDL-cholesterol (mg/dL)	-0.046	NS
Lipoprotein (a) (mg/dL)	-0.027	NS
Uric acid (mg/dL)	+0.001	NS

LVMI : left ventricular mass index, IVRT : isovolumetric relaxation time, BP : blood pressure, NS : not significant, HDL : high density lipoprotein, LDL : low density lipoprotein

도를 나타내는 체질량 지수와는 역상관 관계($r = -0.290$, $p < 0.001$)를 나타냈다.

Adiponectin은 그 외에 수축기 혈압, 이완기 혈압, 맥박, 평균 혈압, 맥압과는 역상관 관계를 보였으나 통계적 유의성은 없었다. 공복 혈당, HbA1c, 혈중 총콜레스테롤, 중성지방, HDL-콜레스테롤, LDL-콜레스테롤,

Table 5. Multiple linear regression analysis between serum adiponectin and selected variables

	Regression coefficient	Standard error	p
LVMI (g)	-0.285	0.009	<0.05
E/A ratio	0.182	0.398	NS
IVRT (msec)	-0.225	0.050	<0.05
Body mass index (kg/m ²)	-0.220	0.037	<0.05

LVMI : left ventricular mass index, IVRT : isovolumetric relaxation time, NS : not significant

lipoprotein(a)와도 역상관 관계를 보여주고 있었으나 유의성은 없었다.

다변량 선형회귀분석에서는 좌심실 질량 지수(LVMI) ($\beta = -0.285$, $p < 0.05$), 체질량 지수($\beta = -0.220$, $p < 0.05$), 균등용적 이완 시간(IVRT) ($\beta = -0.225$, $p < 0.05$)이 혈중 adiponectin 수치와 통계적으로 유의한 역상관 관계를 보였다(Table 5) (Adiponectin=89.2-0.285[좌심실 질량 지수]-0.220[체질량 지수]-0.225[균등용적 이완 시간], $R^2=0.55$)

고 찰

Adiponectin의 인체 내 역할에 대해서는 새로운 것들이 밝혀지고 있으며 지금까지 발표된 내용은 adiponectin이 항염증반응과 항동맥경화 작용을 가진 단백질이라는 것이다.^{6,7)} Adiponectin은 사람의 혈중에 5~30 ug/mL로 존재하며 이는 총 혈중 단백질의 0.01%를 차지한다.⁸⁾ 지방조직에서 apM1 유전자 발현이 저하될 경우 혈중 adiponectin이 감소하게 되며 이는 비만과 2형 당뇨병의 병태생리에 중요한 역할을 한다.¹⁾ 비만환자의 혈중 평균 adiponectin 수치는 3.7 ug/mL로 정상인의 평균수치인 8.9 ug/mL보다 낮은 것으로 보고되어 있다.⁸⁾ 이와 같이 adiponectin은 비만과 역상관 관계에 있으며 비만자에서도 몸무게를 줄일 경우 혈중 adiponectin이 증가하는 것으로 알려져 있다.⁹⁾ 본 연구에서도 혈중 adiponectin과 체질량지수 사이에는 역상관 관계가 있음을 보여주고 있다($r = -0.290$, $p < 0.001$). 비만과 고혈압은 대사성 증후군으로 나타나며 인슐린 저항성 증가가 기전으로 알려져 있는데 adiponectin은 인슐린 감수성을 증가시키는 것으로 알려져 있다.

본태성 고혈압 환자에서 정상 환자에서보다 혈중 adiponectin 수치가 낮다는 사실은 발표된바 있으나,¹⁰⁾ 어떤 작용을 통해 본태성 고혈압 환자에서 adiponectin

수치가 낮게 측정되는지는 아직 정확히 밝혀진 것이 없다. Adiponectin의 항동맥경화 효과는 발표된 바 있으며,¹⁾ adiponectin의 감소에 의한 동맥경화의 진행이 동맥의 경직을 유발할 수 있고 이는 고혈압의 진행으로 이어질 수 있음을 시사하는 소견이라 생각된다. 대동맥이 경직되면 신전성이 떨어져 맥파속도가 빨라지게 된다. 그러므로 맥파속도는 동맥경화의 표식자 및 예후 예측인자로도 사용될 수 있다고 한다.¹¹⁾ 또한 adiponectin과 심이완 장애와의 연관성에 대해서는 연구된 바가 없다. 보통 심초음파를 이용하여 좌심실 질량 지수(LVMI)가 남자의 경우 134 g/m² 초과, 여자의 경우 110 g/m²을 초과한 경우 좌심실 비대라고 정의한다.¹²⁾ 좌심실 비대는 the Joint National Committee(JNC VI)와 the World Health Organization(WHO)/ International Society of Hypertension(ISH) 지침에 의하면 표적 장기 손상(TOD)에 해당하므로 좌심실 비대의 확인은 고혈압 치료 시작을 결정하는데도 중요하다.¹²⁾ 좌심실 비대의 경우 심혈관 질환의 사망률 예측에 독립적 위험인자로 작용하는 것으로 알려져 있으며,¹²⁾ 심전도와 흉부 방사선 사진을 통해 간접적으로 확인할 수 있다. 그러나 Framingham Study의 자료에서 알 수 있듯이 심전도를 통해서만 2.1%밖에 확인할 수 없었던 좌심실 비대가 심초음파를 통해서만 16%까지 확인되어 검사 방법에 따라 고혈압의 치료 시작에 차이가 날 수 있음을 보여주고 있다.¹³⁾ 심전도만의 자료를 바탕으로 치료를 시작한다면 실제로 좌심실 비대가 있는 많은 고혈압 환자들에게 조기에 적절한 치료가 이루어질 수 없음을 보여주는 예라고 할 수 있다. 이러한 자료에도 불구하고 심초음파를 좌심실비대 확인 목적으로 모든 환자에게 사용할 수 없는 것은 경제적인 문제도 있으며 모든 곳에서 쉽게 심초음파를 이용할 수 없다는 현실때문이다. 모든 고혈압 환자에서 좌심실비대나 심이완 장애가 동반되는 것은 아니므로 좌심실비대의 존재 유무

에 따라 치료 시작과 추적관찰에 차이가 있을 수 있다. 그리고 심전도나 흉부 방사선 촬영으로 간접적으로 좌심실비대를 예측할 수는 있지만 정확성이 떨어지기 때문에 환자의 정확하고 빠른 진단 및 치료를 위해선 보다 간편하고, 경제적이며, 재생가능한 검사 방법의 필요성이 대두되었다. 심초음파의 경우 장비가 갖추어진 일부 국한된 병원에서만 시행할 수 있으며, 경제성의 문제와 숙달된 심초음파 전문의의 필요성에 의해 검사 접근성이 용이하지 못하다. 또한 만성폐쇄성 폐질환 환자에서와 같이 정확한 구조물의 확인이 어려운 경우도 존재한다. 이러한 이유로 adiponectin과 같은 혈액 측정 방법을 이용하여 좌심실 비대 가능성을 예측할 수 있다면 보다 빠르고 쉽게 본태성 고혈압 치료에 적용할 수 있으리라 생각된다. Adamczak 등¹⁰⁾의 연구에서는 adiponectin과 혈압 사이에 역상관 관계가 존재함을 발표하였으며, 본 연구에서도 같은 결과가 나왔으나 통계적 유의성은 없었다. 본태성 고혈압이 있으면서 기준보다 낮은 혈중 adiponectin 수치를 보이는 경우에는 초기부터 보다 적극적인 혈압조절을 함으로써 표적 장기 손상(TOD)의 예방 및 진행 억제에 이룰 수 있으며 고혈압에 의한 여러 부작용을 최소화 할 수 있을 것으로 생각된다.

교감신경의 활성화가 고혈압 유발에 중요한 기전인데,¹⁰⁾ 현재 adiponectin의 감소와 교감신경 활성화의 연관성에 대해서도 연구가 진행 되고있다. Fasshauer 등¹⁴⁾의 연구에 의하면 β -adrenergic 자극에 의해서 지방세포에서 adiponectin 유전자 발현이 억제되는 것을 확인하여 교감 신경의 과도한 자극이 혈중 adiponectin을 저하시키는 일부 원인으로 작용할 가능성도 있다. 교감신경의 과민반응이 고혈압, 비만, 대사 이상에 앞서 나타난다는 사실은 이미 발표된바 있으며,¹⁵⁾ 교감신경 활성화는 심박수 증가에 의해 간접적으로 판단할 수 있다. 본 연구에서도 고혈압 유무에 따라 심박수의 차이는 없었으나, 혈중 adiponectin이 증가할수록 심박수는 감소한다는 사실을 확인할 수 있었다. 빠른 심박수는 고혈압, 대사 이상과 연관되어 있으며 고혈압, 동맥경화 등의 심혈관 질환의 전조 증상임이 밝혀지고 있다.¹⁵⁾

동맥경화의 초기 단계에는 대식세포에서 혈관 평활근 분화를 촉진하는 여러 사이토킨과 성장 인자들을 분비하게 되는데 adiponectin은 대식세포에서의 TNF- α 분비를 억제하는 효과가 있으며, 대식세포에서의 지질

축적과 대식세포에서 거품세포(foam cell)의 전환을 억제하는 작용을 한다.^{11,16)} 최근 연구에 의하면 adiponectin이 결핍된 쥐의 혈관에 손상을 줄 경우 심한 신혈관내막 비후(neointimal thickening)와 활발한 혈관 평활근의 증식을 관찰할 수 있었다.¹⁾ 또한 adiponectin은 대식세포의 cholesterol ester 축적과 class A scavenger receptor gene expression을 억제하는 효과가 있음이 증명되었다.¹⁶⁾ 그리고 adiponectin은 platelet-derived growth factor, heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor(HB-EGF), basic fibroblastic growth factor, epidermal growth factor 등의 성장 인자에 의한 평활근 세포의 DNA 합성을 억제한다.¹⁷⁾ Adiponectin은 또한 염증반응에 대한 내피세포의 내인성 조절자로 작용한다는 사실이 증명되었다.¹⁸⁾ 이러한 항염증작용과 항동맥경화 작용에 의해서 동맥경화의 진행을 억제하는 것으로 생각되며, 그 결과 고혈압의 발생도 줄이는 것으로 생각한다. 내피세포의 기능이상이나 손상은 고혈압 유발 원인 중 하나이다. 따라서 인슐린 저항성과 내피세포의 염증작용을 조율하는 지방조직의 adiponectin 생성이나 분비 장애는 고혈압 발생에 밀접한 관계가 있으리라 생각된다. 이번 연구에서 혈중 adiponectin은 혈압과 역상관 관계를 보였으며, 혈중 adiponectin이 감소할수록 좌심실 비대가 심해짐을 보여주었다. 이러한 결과를 바탕으로 고혈압 환자의 치료에 있어서 혈중 adiponectin 수치가 낮을 경우 좌심실 비대와 같은 표적 장기 손상과의 연관성이 높아지므로 보다 적극적인 혈압 조절이 필요하다고 할 수 있겠다.

결론적으로 혈중 adiponectin의 감소는 혈압상승과 좌심실 비대 및 이완 장애와 연관이 있어 심혈관 질환의 위험인자로 작용할 가능성을 시사한다.

요 약

배경 및 목적 :

최근에 인체 지방조직에서 adiponectin이라는 새로운 단백질을 발견하게 되었으며, adiponectin이 좌심실 비대와 이완 장애에 미치는 영향에 대한 연구는 전무한 실정이다. 본 연구의 목적은 혈중 adiponectin과 본태성 고혈압과의 관계를 알아보고, 좌심실 비대 및 이완 장애와 혈중 adiponectin의 연관성을 알아보고자 하였다.

방 법 :

고려대 구로병원에 내원한 275명의 환자(남 : 여 = 137 : 138)를 대상으로 하였고, 평균 연령은 56.7 ± 12.3세(20~87세)였다. 좌심실 질량(left ventricular mass)의 경우 Devereux's formula를 이용하여 측정하였으며, 좌심실 질량 지수(left ventricular mass index : LVMI)의 경우 좌심실 질량을 체표면적으로 나눠서 구하였다. 좌심실 이완기능은 E/A, DT, IVRT로 평가하였으며, 혈중 adiponectin 수치는 RIA kit(The LINCO Research, Inc., Missouri, USA)를 이용하여 측정하였다.

결 과 :

고혈압군에서 혈중 adiponectin이 9.9 ± 9.8 ug/mL로 비고혈압군의 12.9 ± 9.5 ug/mL에 비해 유의하게 낮은 수치를 보여주었다($p < 0.05$). 고혈압군에서 좌심실 질량 지수(LVMI)가 117.3 ± 35.4 g으로 비고혈압군의 97.0 ± 18.7 g보다 유의하게 높은 수치를 보였다. 심장의 이완 장애를 시사하는 E/A ratio의 경우 고혈압군에서 유의하게 낮았다($p < 0.05$). 혈중 adiponectin과 좌심실 질량 지수(LVMI)사이에는 역상관 관계($r = -0.329$, $p < 0.001$)가 있었고, 균등용적 이완 시간(IVRT)과도 뚜렷한 역상관 관계($r = -0.485$, $p < 0.05$)를 보였다. 다변량 선형회귀분석에서도 좌심실 질량 지수(LVMI) ($\beta = -0.285$, $p < 0.05$)는 혈중 adiponectin수치와 유의한 역상관 관계를 보였다.

결 론 :

혈중 adiponectin이 감소할수록 좌심실 비대가 심해지며, 혈중 adiponectin은 혈압과의 역상관 관계를 나타냈다. 따라서 본 연구는 고혈압 환자에서 혈중 adiponectin의 감소는 좌심실 비대 및 이완 장애와 연관이 있어 심혈관질환의 위험인자로 작용할 가능성을 시사하며 혈중 adiponectin 수치가 낮을 경우 심혈관질환의 예방을 위해 보다 적극적인 혈압 조절의 필요성을 제시하고 있다.

중심 단어 : 아디포넥틴 ; 좌심실 비대 ; 고혈압.

이 연구는 보건복지부 연구비(00-PJ3-PG6-GN01-0001) 지원에 의하여 이루어졌음.

REFERENCES

1) Diez JJ, Iglesias P. *The role of the novel adipocyte-derived*

hormone adiponectin in human disease. Eur J Endocrinol 2003;148:293-300.

- 2) Mantzoros CS. *The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. Ann Intern Med* 1999; 130:671-80.
- 3) Murray I, Sniderman AD, Havel PJ, Cianflone K. *Acylation stimulating protein (ASP) deficiency alters postprandial and adipose tissue metabolism in male mice. J Biol Chem* 1999; 274:36219-25.
- 4) Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. *Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. Science* 1993;259:87-91.
- 5) Park HS, Kim YS, Min WK, Lee CW, Park SW, Park SJ. *A case-control study on the risk factors for coronary artery disease among Korean. Korean Circ J* 1998;28:849-62.
- 6) Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. *Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. Circulation* 1999;100:2473-6.
- 7) Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. *Adiponectin, adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF- κ B signaling through cAMP-dependent pathway. Circulation* 2000;102:1296-301.
- 8) Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimonura 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 adipocyte specific protein, adiponectin, in obesity. Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257:79-83.
- 9) Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Ouchi N, Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T, Hasegawa K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Hanafusa T, Matsuzawa Y. *Plasma concentration of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1595-9.
- 10) Adamczak M, Wiecek A, Funahashi T, Chudek J, Kokot F, Matsuzawa Y. *Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. Am J Hypertens* 2003;16:72-5.
- 11) Lee JW. *Pulse pressure and systolic blood pressure. Korean Circ J* 2002;32:293-8.
- 12) Cuspidi C, Lonati L, Macca G, Sampieri L, Fusi V, Severgnini B, Salerno M, Michev I, Rocanova JJ, Leonetti G, Zanchetti A. *Cardiovascular risk stratification in hypertensive patients: impact of echocardiography and carotid ultrasonography. J Hypertens* 2001;19:375-80.
- 13) Levy D, Lahib SB, Anderson KM, Christianzen JC, Kannel WB, Castelli WP. *Determinants of sensitivity and specificity of electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy. Circulation* 1990;81:815-20.
- 14) Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R. *Adiponectin gene expression is inhibited by beta-adrenergic stimulation via protein kinase A in 3T3-L1 adipocytes. FEBS Lett* 2001;507:142-6.
- 15) Julius S, Valentini M, Palatini P. *Overweight and hypertension: a 2-way street? Hypertension* 2000;35:807-13.

- 16) Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, Ishigami M, Kuriyama H, Kishida K, Nishizawa H, Hotta K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. *Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. Circulation* 2001;103:1057-63.
- 17) Matsuda M, Shimomura I, Sata M, Arita Y, Nishida M, Maeda N, Kumada M, Okamoto Y, Nagaretani H, Nishizawa H, Kishida K, Komuro R, Ouchi N, Kihara S, Nagai R, Funahashi T, Matsuzawa Y. *Role of adiponectin in preventing vascular stenosis: the missing link of adipo-vascular axis. J Biol Chem* 2002;277:37487-91.
- 18) Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y. *Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. Circulation* 1999;100:2473-6.