

제2형 당뇨병환자에서 관상동맥 석회화와 혈중 아포지방단백 A-1과의 관련성

경북대학교 의과대학 내과학교실

서현애 · 최연경 · 전재한 · 이정은 · 정지윤 · 문성수 · 이인규 · 김보완 · 김정국

The Relationship Between Coronary Artery Calcification and Serum Apolipoprotein A-1 in Patients with Type 2 Diabetes

Hyun Ae Seo, Yeon Kyung Choi, Jae Han Jeon, Jung Eun Lee, Ji Yun Jeong, Seong Su Moon, In Kyu Lee, Bo Wan Kim, Jung Guk Kim

Department of Internal Medicine, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu, Korea

Abstract

Background: The incidence of type 2 diabetes mellitus is increasing annually and patient mortality is high. Coronary artery calcification is a predictor of coronary artery disease. Cardiovascular events, which are the main cause of death in type 2 diabetes patients, may be preventable by addressing risk factors associated with coronary artery calcification. We examined the relationships between coronary artery calcification, lipid profiles, and apolipoprotein levels.

Methods: We calculated the coronary calcium scores (CCS) of 254 subjects with type 2 diabetes (113 males, 141 females) via multi-detector row computed tomography (MDCT). Height, body weight, blood pressure, HbA1c, c-peptide, lipid profile and apolipoprotein were assessed concurrently.

Results: In patients with type 2 diabetes, Agatston score and apolipoprotein A-1 were significantly negatively correlated in both males and females (males $P = 0.015$, females $P = 0.021$). The negative correlation between Agatston score and apolipoprotein A-1 was retained for the entire patient sample after adjustments for age and sex ($P = 0.022$). Stepwise multiple regression analyses with the Agatston score as the dependent variable indicate that apolipoprotein A-1 is an independent predictor (β coefficient = -0.047 , 95% CI = $-0.072 \sim -0.021$, $P < 0.001$) of coronary artery calcification.

Conclusion: The results of our study suggest that apolipoprotein A-1 is a useful independent indicator of coronary artery calcification. (Korean Diabetes J 33:485-493, 2009)

Key words: Apolipoproteins, Atherosclerosis, Cardiovascular diseases, Lipids, Type 2 diabetes mellitus

서론

제2형 당뇨병의 유병률은 해마다 증가하고 있다. 당뇨병 유병률은 2005년을 기준으로 30세 이상 성인에서 9.1%

(당뇨병환자 256만명/30세 이상 인구 2,817만명)로 조사되었고¹⁾ 이에 따른 당뇨병환자의 의료비 지출도 막대하게 증가하고 있는 실정이다^{2,3)}. 당뇨병환자의 사망원인을 고찰해보면 감염성질환, 악성종양, 허혈성 심질환, 뇌혈관질환 등

접수일자: 2009년 9월 7일, 통과일자: 2009년 12월 7일.

교신저자: 김정국, 경북대학교 의과대학 내과학교실, E-mail: jugkim@knu.ac.kr

* 이 논문은 2009년 교육과학기술부로부터 지원받아 수행된 연구임(지역거점연구단 육성사업/노화극복·웰빙을 위한 융합의료기술개발 사업단).

* 이 논문은 2009년도 정부(과학기술부)의 재원으로 한국과학재단의 지원을 받아 수행된 연구임(NO. 20090063267).

이 있으며 뇌혈관질환과 허혈성 심질환을 합한 심혈관질환이 30.6%로 가장 많은 사망원인으로 조사되었다⁴⁾. 가속화된 죽상 경화증은 심근경색을 포함한 심혈관질환을 일으키며 이는 제2형 당뇨병환자에게 생명을 위협하는 주요한 원인으로 당뇨병이 없는 환자에 비해 2~10배 가량 발생 위험이 높다⁵⁾. 따라서 죽상 경화증의 정도를 예측함으로써 이로 인한 심혈관질환의 이환율 및 사망률을 감소시킬 수 있으며 이는 사회 경제적으로도 긍정적으로 작용할 수 있다.

관상동맥의 석회화는 정상 혈관벽에서는 관찰되지 않는 것으로 죽상 경화증을 일으키는 주요 기전으로 이해되고 있다⁶⁾. 죽상 경화성 석회화는 20대 이후에 발생하며 지방 줄무늬(fatty streak) 형성 직후 생성된다⁷⁾. 젊은 성인의 경우 지질 핵심의 지질 입자 사이에 결정 칼슘(crystalline calcium)이 소량 집합되어 있는 것이 관찰되며⁸⁾ 칼슘은 나이가 들수록 그리고 진행된 병변에서 더 빈번하게 많은 양이 침착된다⁹⁾. 따라서 관상동맥의 석회화가 많은 것은 죽상 경화성 변화가 많이 진행된 상태이며 이는 죽상 경화증과 관련된 심혈관질환의 위험을 증가시킨다¹⁰⁾.

관상동맥 칼슘수치는 최근 심혈관질환을 진단하는데 있어서 비침습적인 지표로 주목을 받고 있으며¹¹⁾ 다중 검출 컴퓨터 단층 촬영(multi detector-row computed tomography, MDCT)를 이용하여 관상동맥 칼슘을 정량, 측정할 수 있다¹²⁻¹⁴⁾. Agatston 수치는 다중 검출 컴퓨터 단층 촬영에서 칼슘의 밀도를 측정하는 방법으로 관상동맥에 침착된 칼슘량 측정에 가장 널리 사용되는 방법이다^{15,16)}. 다중 검출 컴퓨터 단층 촬영상 칼슘수치 지침에 따르면 증상 없는 동일한 나이, 성별을 가진 사람의 칼슘수치와 비교하여 백분위 순위로 심혈관질환 위험의 정도를 나눈다¹⁷⁾. Agatston 칼슘수치 0은 죽상 경화성 플라크가 없으며 심혈관질환의 위험이 매우 낮음을 의미한다. 1~10은 최소의 플라크가 있으며 의미있는 심혈관질환의 발생가능성이 낮은 것이다. 11~100은 경한 플라크가 있고 경한 관상동맥 협착이 있는 것이고 101~400은 중등도의 플라크가 있으며 비 폐색성 관상동맥 질환이 어느 정도 있을 가능성이 크다. Agatston 칼슘수치 400 이상은 광범위한 플라크가 있으며 최소 하나의 유의한 관상동맥협착(직경 50% 이상의 협착)이 발생하였을 가능성이 있음을 시사한다¹⁸⁾. 이와 같이 Agatston 수치에 따라 심혈관질환의 정도를 평가할 수 있다.

아포지방단백 A-1은 혈장의 고밀도 지질 단백을 구성하는 주된 폴리펩티드로¹⁹⁾ 주된 기능은 고밀도 지질 단백질 복합체 내에서 lecithin cholesterol acyltransferase (LCAT)을 활성화시키고 이것은 콜레스테롤의 에스테르화 반응을 촉매

한다. 그 결과 콜레스테롤-고밀도 지질 단백질 복합체는 더욱 잘 용해되어 고밀도 지질 단백질의 콜레스테롤 이동능력을 증가시켜 각 조직에서 간으로 콜레스테롤을 이동시키고 이후 콜레스테롤의 체외 유출을 조장한다²⁰⁾. 또한 아포지방단백 A-1은 혈청 프로스타시클린(prostacyclin)안정화 요소로써 분리되며 프로스타시클린 2는 아이코사노이드(eicosanoid)로 알려진 지질 분자 중 하나로 혈관내피세포와 평활근에서 합성되어 강력한 혈관확장 및 혈소판응집 저해제로 작용한다. 고밀도 지질 단백질과 아포지방단백 A-1에 의한 프로스타사이클린 2의 안정화는 손상받은 혈관부위에 혈전 축적을 방해하여 혈관을 보호하고 이러한 작용은 심혈관질환의 발생과 진행에 보호 효과를 가진다²¹⁾. 아포지방단백 B는 저밀도 지질 단백을 구성하는 지방단백으로 각 조직으로 콜레스테롤 이동에 관여하며 저밀도 지질 단백질 수용체의 리간드로 작용하여 혈관 내 단백질세포를 모으고 혈소판 응집 작용을 증진시킴으로 죽상 경화증에 관여한다^{22,23)}.

이와 같이 아포지방단백은 심혈관질환과 밀접한 관련이 있는 인자로 현재까지 많은 연구에서 관상동맥 칼슘수치와 죽상 경화증 위험인자와의 상관관계에 대한 많은 연구가 있어 왔으나 아포지방단백과의 관계에 대해서는 혈압, 흡연력, 성별, 나이, 총 콜레스테롤, 고밀도 지질 단백질 등과 같은 전통적인 위험인자에 비해 상관관계에 대한 조사가 적었다.

이에 본 연구에서는 Agatston 방법을 이용하여 관상동맥 칼슘을 수치화 하였으며 Agatston 수치에 따른 혈중 지질 및 아포지방단백수치의 차이를 조사하고 아포지방단백 A-1과 관상동맥 칼슘치의 연관성을 알아보았다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

2008년 1월부터 2009년 3월까지 경북대학교병원에서 제2형 당뇨병을 진단받고 치료중인 환자 254명(남113, 여141명)을 대상으로 하였다. 평균연령은 남자 56 ± 12 세며 여자는 60 ± 12 세였다. 제2형 당뇨병은 2009년 미국당뇨병학회 당뇨병 진단기준에 따라 75 g 당 부하 2시간 후 혈장 포도당농도가 200 mg/dL 이상이거나, 임의로 측정된 혈장 포도당수치 200 mg/dL 이상이며 당뇨병의 전형적인 증상이 있을 때 또는 8시간 이상 금식 후 혈장 포도당농도가 126 mg/dL 이상일 경우로 진단하였다²⁴⁾. 대상환자 중 패혈증, 암, 간질환, 감염, 심부전이 있는 환자들은 제외하였다.

2. 연구방법

1) 신체 계측 및 혈액검사

모든 대상 환자들은 신체계측을 하였고 키(m)와 몸무게(kg)를 측정하여 체질량지수(body mass index, BMI = kg/m²)를 계산하였다. 신장과 체중은 바른 자세로 시선은 앞으로 향하게 한 후 신장과 체중을 동시에 잴 수 있는 자동신장체중계를 이용하여 측정하였다.

혈중 지질은 총 콜레스테롤, 저밀도 지질 단백질, 고밀도 지질 단백질, 중성지방을 측정하였으며 혈액채취는 전날 밤부터 최소한 8시간 이상 금식한 공복상태에서 이루어졌다. 저밀도 지질 단백질, 고밀도 지질 단백질은 효소 선택 보호 방법을 사용하였고 총 콜레스테롤은 효소 열량 검사를 사용하였으며 중성지방은 효소 비색 검사로 Histachi Molecular D2400 기계(Roche, Tokyo, Japan)를 이용하였다. 아포지방단백 A-1과 아포지방단백 B는 면역탁도방법을 이용하여 Roche/Hitachi 902 기계(Roche, Indianapolis, IN, USA)를 사용하여 측정하였다. 렙틴은 표지 면역 검정법으로 Human leptin RIA kit (Linco Research Co., St. Charles, MO, USA)를 사용하였고 당화 혈색소는 고성능의 액체 크로마

토그래피 방법으로 VARIANTTM II 기계(Bio-Rad Lab, Richmond, CA, USA)를 사용하였다.

관상동맥의 석회화는 MDCT를 Aquilion CT (Toshiba, Tokyo, Japan)로 촬영하여 Agatston 방법을 이용하여 계산하였다.

2) 통계학적 분석

통계학적 분석은 SPSS 12.0 for window (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 프로그램을 이용하였다. Pearson Correlation으로 상관분석을 하였고, 나이와 성별로 보정하여 편 상관 분석을 시행하였다. 편 상관 분석에서 Agatston 수치는 변수들의 분포를 표준화하여 정규분포를 이루도록 하기 위해 Agatston 수치 0점이 존재하여 모든 Agatston 값에 1을 더한 후 자연 로그를 취하였다(이하 Ln (Agatston + 1)). 백분위 순위에 따라 나눈 Agatston 수치에 따른 혈중 지질, 아포지방단백 A-1, 아포지방단백 B의 차이는 일원배치 분산분석(ANOVA)를 시행하여 알아보았다. 또한 Agatston 수치에 대한 각 위험인자의 기여도는 다중회귀분석을 사용하였다. $P < 0.05$ 를 통계학적으로 의미 있는 값으로 정하였다.

Table 1. Basal characteristics in the subjects

	Male (n = 113)	Female (n = 141)	P-value
	Mean ± S.D	Mean ± S.D	
Age (yr)	56 ± 12	60 ± 12	0.097
Body Weight (kg)	67.7 ± 1.2	61.9 ± 3.8	0.310
Height (cm)	167.8 ± 5.7	154.8 ± 5.9	0.544
BMI (kg/m ²)	24.3 ± 3.9	24.4 ± 4.5	0.177
SBP (mm Hg)	126.5 ± 16.2	125.1 ± 16.4	0.495
DBP (mm Hg)	77.0 ± 10.1	74.4 ± 9.2	0.042
BUN (mg/dL)	20.7 ± 10.4	17.1 ± 7.2	0.002
Cr (mg/dL)	1.07 ± 0.6	0.8 ± 0.6	0.007
FBS (mg/dL)	163.2 ± 65.2	154.7 ± 61.9	0.293
Ln (Agatston+1)	2.2 ± 1.4	2.5 ± 3.1	0.39
ApoA1 (mg/dL)	122.2 ± 24.1	130.1 ± 27.4	0.297
ApoB (mg/dL)	88.9 ± 27.7	88.7 ± 30.8	0.551
LDL (mg/dL)	112.4 ± 36.9	123.4 ± 119.5	0.163
TG (mg/dL)	160.8 ± 94.8	157.4 ± 84.0	0.352
HDL (mg/dL)	43.8 ± 12.4	48.7 ± 12.6	0.570
T-chol (mg/dL)	196.2 ± 206.9	183.5 ± 48.7	0.208
FFA (mEq/L)	0.6 ± 0.4	0.8 ± 0.4	0.395
Leptin (ng/mL)	4.6 ± 7.0	7.7 ± 8.1	0.165
HbA1c (%)	9.0 ± 2.6	8.9 ± 2.0	0.003*
C-pep (ng/mL)	2.2 ± 1.4	2.5 ± 3.1	0.73
ACR (mg/g)	155.5 ± 430.4	85.2 ± 202.6	0.003*

* $P < 0.05$. ACR, urine albumin- creatinine ratio; ApoA1, Apolipoprotein A-1; ApoB, Apolipoprotein B; BMI, body mass index; C-pep, C-peptide level at fasting state; DBP, diastolic blood pressure; FBS, fasting blood sugar; FFA, free fatty acid; HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; SBP, systolic blood pressure; T-chol, total cholesterol; TG, triglyceride.

결 과

1. 대상자의 일반적 특성

대상 환자들의 인체측정학적 생화학적 특성은 Table 1과 같다.

254명의 환자를 대상으로 하였고 남자의 평균연령은 56 ± 12 세, 여자는 60 ± 12 세였다. 남자의 평균키는 167.7 ± 5.7 cm, 여자는 154.8 ± 5.9 cm이었으며 남자의 몸무게는 67.7 ± 1.2 kg, 여자의 몸무게는 61.9 ± 3.8 kg였다. BMI는 남자 24.3 ± 3.9 kg/m², 여자 24.4 ± 4.5 kg/m²이었다. Ln (Agatston + 1)은 남자 2.2 ± 1.4 , 여자 2.5 ± 3.1 이었다. 저밀도 지질 단백질은 여자 123.4 ± 119.5 mg/dL로 남자 112.4 ± 36.9 mg/dL에 비해 증가된 수치를 보였으나 중성지방, 총 콜레스테롤은 남자가 증가된 수치를 보여 남, 여에서 지질의 유의한 차이는 보이지 않았다. 아포지방단백 A-1은 남자에서 122.2 ± 24.1 mg/dL, 여자는 130.1 ± 27.4 mg/dL로 여자에게서 높은 값을 나타내었으나 통계학적 의미는 없었으며 아포지방단백 B는 남자에서 88.9 ± 27.7 mg/dL, 여자는 88.7 ± 30.8 mg/dL이었다. 당화 혈색소는 남자 $9.0 \pm 2.6\%$, 여자 $8.9 \pm 2.0\%$ 으로 남, 여에서 유의한 차이가 있었다.

2. Ln (Agatston + 1)과 생화학적 지표와의 관계

Ln (Agatston + 1)과 생화학적 지표와의 관계에서 남자, 여자 모두에서 고밀도 지질 단백질은 음의 상관관계를 나타내었으며 이는 여자에서 유의한 의미가 있었다($P = 0.030$).

또한 남자, 여자 모두에서 Ln (Agatston + 1)과 아포지방단백 A-1은 음의 상관관계를 보였으며 유의한 의미를 가지고 있었다(남 $P = 0.015$, 여 $P = 0.007$) (Table 2, Fig. 1, 2).

Ln (Agatston + 1)과 아포지방단백 B는 유의한 상관관계를 보이지 않았다(남 $P = 0.378$, 여 $P = 0.440$).

Ln (Agatston + 1)과 인체측정학적 생화학적 지표와의 관계를 나이와 성별로 보정한 결과는 Table 3과 같다. 그 결과 아포지방단백 A-1은 $r = -0.151$ 및 $P = 0.022$ 로 유의한 음의 상관관계를 가지고 있었다(Table 3).

3. 백분위 순위에 따른 Agatston 수치와 혈중 지질, 아포지방단백과의 관계

백분위 순위에 따라 Agatston 수치에 따른 혈중 지질 및 아포지방단백의 차이를 알아보았으며 그 결과 저밀도 지질 단백질은 Agatston 수치 101~400에서 가장 높은 평균값 156.4 ± 216.7 mg/dL을 나타내고 Agatston 400 이상의 경우 105.2 ± 39.4 mg/dL을 가지고 있었다. 중성지방, 총 콜레스테롤도 Agatston 수치 101~400에서 가장 높은 평균값을 가지며 400 이상의 경우 더 낮은 값을 가지고 있었다. 저밀도 지질 단백질과 아포지방단백 A-1은 Agatston 수치의 차이에 의미있게 기여하는 것으로 나타났다(저밀도 지질 단백질 $P = 0.039$, 아포지방단백 A-1 $P = 0.001$) (Table 4). Agatston 수치에 따른 지질 강하제 복용 환자의 비율은 101~400에서 10.8%로 가장 낮았고 400 이상의 경우 39.0%로 가장 높았다(Table 5).

Table 2. Correlations between Ln (Agatston + 1) and biochemical markers in males and females

	Male		Female	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
C-pep	0.081	0.394	0.030	0.729
ACR	0.252	0.008*	0.155	0.071
ApoA1	-0.234	0.015*	-0.229	0.007*
ApoB	0.086	0.378	-0.066	0.440
LDL	0.060	0.530	0.025	0.773
TG	-0.076	0.428	0.084	0.326
T-chol	-0.058	0.548	-0.128	0.133
HDL	-0.070	0.465	-0.184	0.030*
FFA	-0.017	0.272	0.055	0.529
hsCRP	0.157	0.102	0.088	0.316
HbA1C	-0.172	0.071	0.109	0.202
Height	-0.225	0.021*	-0.244	0.006*
Weight	-0.226	0.021*	-0.110	0.215

* $P < 0.05$. ACR, urine albumin-creatinine ratio; ApoA1, Apolipoprotein A-1; ApoB, Apolipoprotein B; C-pep, C-peptide level at fasting state; FFA, free fatty acid; HDL, high density lipoprotein; hsCRP, high sensitivity C-reactive protein; LDL, low density lipoprotein; T-chol, total cholesterol; TG, triglyceride.

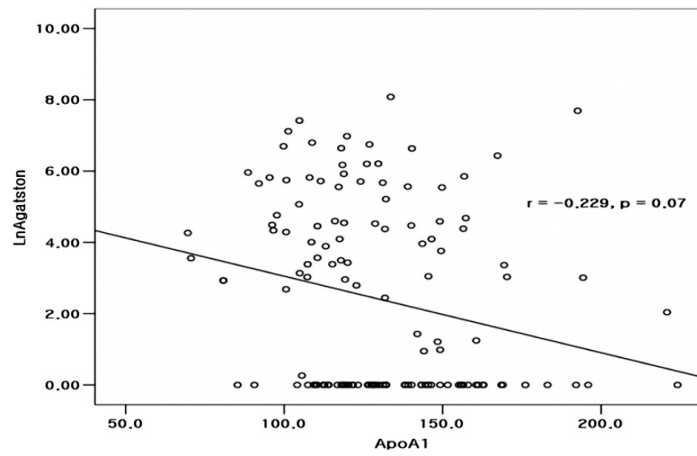


Fig. 1. Negative correlation was seen between Ln (Agatston + 1) and serum apolipoprotein A-1 in females (LnAgatston = Ln (Agatston + 1)).

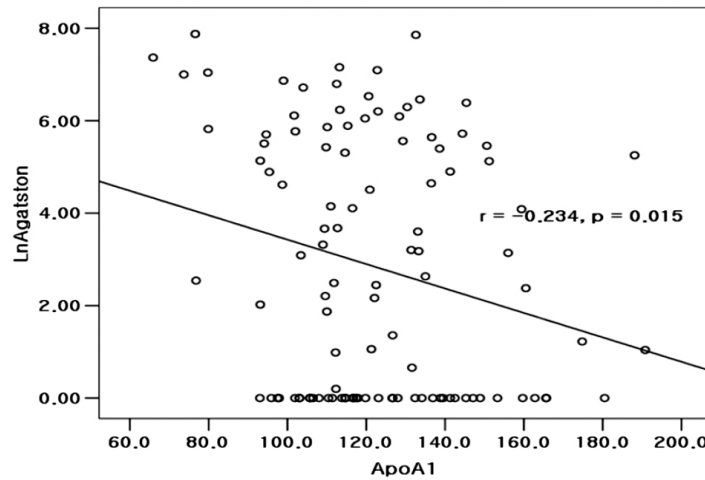


Fig. 2. Negative correlation was seen between Ln (Agatston + 1) and serum apolipoprotein A-1 in males (LnAgatston = Ln (Agatston + 1)).

Table 3. Correlations between Ln (Agatston + 1) and biochemical markers in diabetic patients (under age & sex control)

	<i>r</i>	<i>P</i>
C-pep	0.023	0.727
ApoA1	-0.151	0.022*
ApoB	0.041	0.536
LDL	0.019	0.780
TG	0.061	0.356
T-chol	-0.029	0.657
HDL	-0.060	0.364
FFA	-0.033	0.623
HbA1C	0.010	0.881
hsCRP	0.044	0.507

* $P < 0.05$. ApoA1, Apolipoprotein A-1; ApoB, Apolipoprotein B; C-pep, C-peptide level at fasting state; FFA, free fatty acid; HDL, high density lipoprotein; hsCRP, high sensitivity C-reactive protein; LDL, low density lipoprotein; T-chol, total cholesterol; TG, triglyceride.

Table 4. One-way analysis of variance Agatston score and LDL, TG, T-chol, HDL, ApoA-1 and ApoB

	Agatston score				P-value
	0~10	11~100	101~400	> 400	
	Mean \pm SD	Mean \pm SD	Mean \pm SD	Mean \pm SD	
LDL (mg/dL)	116.2 \pm 40.3	104.9 \pm 36.1	156.4 \pm 216.7	105.2 \pm 39.4	0.039*
TG (mg/dL)	158.5 \pm 92.4	145.8 \pm 75.4	182.0 \pm 94.3	155.1 \pm 86.6	0.287
T-chol (mg/dL)	210.0 \pm 193.6	171.9 \pm 44.7	192.1 \pm 55.1	167.6 \pm 43.8	0.488
HDL (mg/dL)	48.3 \pm 13.0	46.5 \pm 14.0*	43.6 \pm 10.1*	43.0 \pm 11.4	0.070
ApoA1 (mg/dL)	133.2 \pm 25.9	121.2 \pm 25.4	120.2 \pm 24.6	117.6 \pm 25.1	0.001*
ApoB (mg/dL)	89.5 \pm 31.2	82.5 \pm 2.5	98.9 \pm 32.3	84.7 \pm 26.6	0.057

* $P < 0.05$. ApoA1, apolipoprotein A-1; ApoB, apolipoprotein B; HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; T-chol, total cholesterol; TG, triglyceride.

Table 5. Percentage of lipid lowering agent recipients

Agatston score	Total number	Dose recipients	Percentage (%)
0~10	130	19	14.6
11~100	54	11	20.3
101~400	37	4	10.8
400 >	33	13	39.0

Table 6. Multiple linear regression analysis with Ln (Agatston + 1) as the dependent variables

Variables	β coefficient	T	P-value
ApoA1	-0.047	-3.611	0.000*
ApoB	0.002	0.201	0.841
LDL	0.000	0.218	0.828
TG	0.004	1.492	0.137
T-chol	0.054	0.142	0.887
HDL	0.000	2.009	0.046*
FFA	-0.006	-0.016	0.987
HSCRP	0.037	0.480	0.632
HbA1C	-0.040	-0.518	0.605

R square 0.083. * $P < 0.05$. ApoA1, apolipoprotein A-1; ApoB, apolipoprotein B; FFA, free fatty acid; HDL, high density lipoprotein; HSCRP, High sensitivity C-reactive protein; LDL, low density lipoprotein; T-chol, total cholesterol; TG, triglyceride.

4. 다형회귀분석으로 알아본 Ln (Agatston + 1)의 위험인자 분석

Ln (Agatston + 1)과 생화학적 특성을 독립변수로 하여 다형 회귀분석으로 살펴보았을 때 아포지방단백 A-1은 $P < 0.001$ 로 Agatston 수치에 의미있게 영향을 미치는 위험인자로 나타났다(coefficient = -0.047, 95% CI = -0.072 to -0.021, $P < 0.001$).

또한 고밀도 지질 단백질도 $P = 0.046$ 으로 Agatston 수치에 의미있게 영향을 미치는 위험인자였다(Table 6).

고 찰

죽상 경화증은 장시간의 무증상기를 거치며 초기에 진행

을 역전시키거나 늦출 수 있기 때문에 증상발현 전 이의 발견은 심혈관질환의 예방과 조기 발견에 매우 중요하다^{25,26}. 따라서 제2형 당뇨병환자에서 주요한 사망원인인 심혈관질환을 조기에 진단하고 이로 인한 증상발현의 방지를 위하여 죽상 경화증을 예측하는 것은 큰 도움이 될 것으로 기대된다. 현재 죽상 경화증의 정도를 수치적으로 예측하기 위한 많은 노력들이 있으며 이는 제2형 당뇨병환자들의 심혈관질환의 평가를 위해 중요하다. 따라서 관상동맥 칼슘 수치 측정정은 매우 중요한 의미를 가진다고 하겠다.

이번 단면 연구에서는 관상동맥 죽상 경화증의 정도를 Agatston 칼슘 수치로 측정하였고 Ln (Agatston + 1)과 혈중 지질(총 콜레스테롤, 저밀도 지질 단백질, 고밀도 지질 단백질, 중성지방), 아포지방단백 A-1, 아포지방단백 B의 연관

성을 살펴보았다. 그 결과 아포지방단백 A-1과 유의한 상관관계가 있었다. 이는 나이와 성별로 보정하였을 때도 유의한 관계가 있었다. 또한 Agatston 수치를 백분위 순위에 따른 칼슘수치 지점에 따라 4가지 군으로 나누어 혈중 지질, 아포지방단백의 평균값을 구하였다. 저밀도 지질 단백질, 중성지방, 총 콜레스테롤수치는 Agatston 수치 101~400에서 가장 높고 Agatston 수치 400 이상인 군에서는 오히려 감소한 값을 보였다. 이것은 Agatston 수치 400 이상에서 상당한 양의 죽상 경화성 플라크가 관상동맥 협착을 일으켜 이로 인해 증상이 발생하고 이후 의료기관을 방문하여 지질 강하제 복용 및 생활양식 개선으로 인해 오히려 혈중 지질수치가 감소하였을 가능성이 있을 것으로 보인다. 실제 본 연구 대상 환자의 지질 강하제 복용력을 살펴보면 Agatston 101~400에서 37명 중 4명이 지질 강하제를 복용하고 있어 10.8%로 가장 낮았고 Agatston 400 이상의 환자 33명 중 13명이 복용하여 39.0%로 가장 높았다. 이는 2형 당뇨병환자에서 지질 강하제를 이용한 고지혈증의 치료가 중요함을 보여준다고 하겠다. 또한 저밀도 지질 단백질과 아포지방단백 A-1이 Agatston 수치의 백분위 순위에 의미있게 기여하고 있었다. 고밀도 지질 단백질은 본 연구에서 $P = 0.070$ 로 통계학적 유의성을 보이지 않았다. 아포지방단백 B도 $P = 0.057$ 로 통계학적 유의성이 없었다. 아포지방단백 A-1이 고밀도 지질 단백질을 구성하는 폴리펩타이드며 아포지방단백 B가 저밀도 지질 단백질을 구성하는 지질 단백질인 것을 고려하였을 때 고밀도 지질 단백질과 아포지방단백 B 또한 통계학적 유의성이 있을 것으로 기대되는 지표로 좀 더 많은 수의 환자를 대상으로 한 연구가 필요하겠다. 또한 여성 환자의 경우 폐경 여부를 고려하지 않아 이를 이용한 추가적 연구도 필요하겠다.

아포지방단백과의 관계에서 Mazzone 등이 발표한 제2형 당뇨병환자에서 관상동맥 칼슘과 전통적인 그리고 비전통적인 심혈관질환 위험인자와의 관계에 대한 연구에서 관상동맥 칼슘수치는 고밀도 지질 단백질과 유의한 관계가 없으나 중성지방과는 유의한 차이를 보였다²⁷⁾. 그리고 아포지방단백 B와는 유의한 관계가 있었으나 아포지방단백 A-1과는 의미있는 상관관계가 없는 것으로 보고하였다. Detrano 등이 발표한 여러 인종에서 관상동맥 질환의 예측 인자로서의 관상동맥 칼슘에 대한 연구에서는 총 콜레스테롤, 고밀도 지질 단백질, 중성지방이 관상동맥질환의 발생한 경우와 그렇지 않은 경우에서 유의한 차이를 보였다²⁸⁾. 이 연구에서 아포지방단백과의 관계는 조사되지 않았다. 그리고 Gerrior 등이 발표한 건강한 사람에서 3년간의 코호트 연구, 비정상 관상동맥 칼

슘수치의 예측에 관한 연구에서 총 콜레스테롤은 관상동맥 칼슘수치와 의미있는 관계를 보였으나 저밀도 지질 단백질, 중성지방은 유의한 의미를 가지지 않았으며, 아포지방단백 A-1은 관상동맥 칼슘수치와 의미있는 관계를 보이지 않았으나 아포지방단백 B는 의미있는 관계를 가지고 있었다²⁹⁾. 이는 Mazzone의 연구와 동일한 결과를 나타냈다. 그러나 본 연구에서는 이와 달리 아포지방단백 A-1과는 의미있는 상관관계를 보였으나 아포지방단백 B와는 상관관계가 없는 것으로 나타났다. 이는 본 연구가 한국인을 대상으로 한 연구로 인종 간의 특이성에 기인한 것으로 생각되나 이를 확증하기 위한 추가적 연구가 필요하다. 또한 총 콜레스테롤, 고밀도 지질 단백질, 저밀도 지질 단백질, 중성지방 모두 Agatston 칼슘수치와 의미있는 상관관계를 보이지 않았다. 그러나 이 연구는 단면적인 연구이므로 향후 환자군의 투약 처방을 고려한 혈중 지질수치, 인슐린저항성의 정도와 관상동맥의 석회화 정도의 의미있는 관련성은 다수의 환자를 대상으로 한 장기적인 추적 연구가 필요하다. 또한 여자 환자의 경우 평균 연령 60 ± 12 세로 이들의 폐경 여부를 포함한 추가 연구가 필요하며 본 연구는 특정 지역의 환자를 대상으로 하여 더 많은 한국인을 대상으로 한 연구가 필요하겠다.

본 연구 결과를 요약하면, 관상동맥 칼슘수치와 혈중 지질, 아포지방단백과의 상관관계를 알아보고 아포지방단백 A-1은 한국인 제2형 당뇨병환자에서 관상동맥 칼슘수치와 의미있는 상관관계를 가지며 나이와 성별로 보정하였을 때도 의미 있는 상관관계를 가지고 있었다. 따라서 이를 측정함으로써 죽상 경화증 예측에 도움을 주며 이를 토대로 심혈관질환을 예측하고 이로 인한 질병발생 및 사망을 줄이는 것에 도움을 줄 것으로 기대되며 아포지방단백 A-1은 죽상 경화증을 예측하는 지표로 사용할 수 있을 것으로 생각된다.

요 약

연구배경: 제2형 당뇨병은 해마다 증가하고 있으며 제2형 당뇨병환자의 사망률은 매우 높다. 관상동맥 석회화는 심혈관질환의 예측인자로 알려져 있고 관상동맥 석회화와 연관된 위험인자를 줄임으로써 제2형 당뇨병환자의 주요 사망원인인 심혈관질환은 예방될 수 있다. 이에 본 연구는 관상동맥 석회화의 위험인자, 그 중 혈중 지질 및 아포지방단백에 주목하여 관상동맥 칼슘수치와의 관계에 대해 조사하였다.

방법: 경북대학교병원을 방문한 제2형 당뇨병환자 254명(남자 113명, 여자 141명)을 대상으로 multi detector-row computed tomography (MDCT)를 이용하여 관상동맥 칼슘

수치를 측정하였다. 키, 몸무게, 혈압, 당화혈색소, C-peptide, 혈중지질, 아포지방단백을 함께 측정하였다.

결과: 제2형 당뇨병환자에서 Agatston 수치는 아포지방단백 A-1과 음의 상관관계를 보이며 남자, 여자 모두에서 유의한 상관관계를 보였다(남 $P = 0.015$, 여 $P = 0.007$). 나이와 성별을 통제변수로 하여 보정한 결과에서도 유의한 상관관계를 보였다($P = 0.022$). Agatston 수치를 독립변수로 하여 혈중 지질, 아포지방단백과의 연관성을 다중회귀분석으로 살펴본 것을 때 아포지방단백 A-1은 독립적으로 연관성이 있는 인자였다(β coefficient = -0.047, 95% CI = -0.072 to -0.021, $P < 0.001$).

결론: 본 연구 결과 아포지방단백 A-1은 관상동맥 칼슘 수치와 독립적으로 연관성이 있는 것으로 나타났다. 따라서 아포지방단백 A-1은 관상동맥 석회화를 예측하는 지표 중 하나로 사용될 수 있을 것으로 판단된다.

참 고 문 헌

- Kim SG, Choi DS: *The present state of diabetes mellitus in Korea. J Korean Med Assoc* 51:791-8, 2008
- Maciejewski ML, Maynard C: *Diabetes-related utilization and costs for inpatient and outpatient services in the Veterans Administration. Diabetes Care* 27(suppl 2):B69-73, 2004
- Hogan P, Dall T, Nikolov P: *Economic costs of diabetes in the US in 2002. Diabetes Care* 26:917-32, 2003
- Park SK, Park MK, Suk JH, Kim MK, Kim YK, Kim II, Kang YH, Lee KJ, Lee HS, Lee CW, Kim BH, Lee KI, Kim MK, Kim DK: *Cause-of-death trends for diabetes mellitus over 10 years. Korean Diabetes J* 33:65-72, 2009
- Kannel WB, McGee DL: *Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. JAMA* 241:2035-8, 1979
- Wexler L, Brundage B, Crouse J, Detrano R, Fuster V, Maddahi J, Rumberger J, Stanford W, White R, Taubert K: *Coronary artery calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and clinical implications. A statement for health professionals from the American Heart Association. Writing Group. Circulation* 94:1175-92, 1996
- Stary HC: *The sequence of cell and matrix changes in atherosclerotic lesions of coronary arteries in the first forty years of life. Eur Heart J* 11(suppl E):3-19, 1990
- McCullough PA: *Effect of lipid modification on progression of coronary calcification. J Am Soc Nephrol* 16(suppl 2):S115-9, 2005
- Doherty TM, Detrano RC: *Coronary arterial calcification as an active process: a new perspective on an old problem. Calcif Tissue Int* 54:224-30, 1994
- LaMonte, MJ, FitzGerald SJ, Church TS, Barlow CE, Radford NB, Levine BD, Pippin JJ, Gibbons LW, Blair SN, Nichaman MZ: *Coronary artery calcium score and coronary heart disease events in a large cohort of asymptomatic men and women. Am J Epidemiol* 162:421-9, 2005
- Weintraub WS, Diamond GA: *Predicting cardiovascular events with coronary calcium scoring. N Engl J Med* 358:1394-6, 2008
- Gaudio C, Mirabelli F, Pelliccia F, Francone M, Tanzilli G, Michele SD, Leonetti S, Vincentis GD, Carbone I, Mangieri E, Catalano C: *Early detection of coronary artery disease by 64-slice multidetector computed tomography in asymptomatic hypertensive high-risk patients. Int J Cardiol* 135:280-6, 2009
- Oudkerk M, Stillman AE, Halliburton SS, Kalender WA, Mohlenkamp S, McCollough CH, Vliegenthart R, Shaw LJ, Stanford W, Taylor AJ, Van Ooijen PM, Wexler L, Raggi P: *Coronary artery calcium screening: current status and recommendations from the European Society of Cardiac Radiology and North American Society for Cardiovascular Imaging. Eur Radiol* 18:2785-807, 2008
- Sabour S, Atsma F, Rutten A, Grobbee DE, Mali W, Prokop M, Bots ML: *Multi Detector-Row Computed Tomography (MDCT) had excellent reproducibility of coronary calcium measurements. J Clin Epidemiol* 61:572-9, 2008
- Hall EF: *Commentary: Use of EBCT in epidemiological studies: the effect of noise and body size on coronary calcium scores. Int J Epidemiol* 34:179-80, 2005

16. Schlosser T, Hunold P, Schmermund A, Kuhl H, Waltering KU, Debatin JF, Barkhausen J: *Coronary artery calcium score: influence of reconstruction interval at 16-detector row CT with retrospective electrocardiographic gating. Radiology* 233:586-9, 2004
17. Hoff JA, Chomka EV, Krainik AJ, Daviglus M, Rich S, Kondos GT: *Age and gender distributions of coronary artery calcium detected by electron beam tomography in 35,246 adults. Am J Cardiol* 87: 1335-9, 2001
18. Halliburton SS, Stillman AE, White RD: *Noninvasive quantification of coronary artery calcification: methods and prognostic value. Cleve Clin J Med* 69(suppl 3):S6-11, 2002
19. Shoulders CC, Kornbliht AR, Munro BS, Baralle FE: *Gene structure of human apolipoprotein A1. Nucleic Acids Res* 11:2827-37, 1983
20. Atzmon G, Gabriely I, Greiner W, Davidson D, Schechter C, Barzilai N: *Plasma HDL levels highly correlate with cognitive function in exceptional longevity. J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 57:M712-5, 2002
21. Yui Y, Aoyama T, Morishita H, Takahashi M, Takatsu Y, Kawai C: *Serum prostacyclin stabilizing factor is identical to apolipoprotein A-I (Apo A-I). A novel function of Apo A-I. J Clin Invest* 82:803-7, 1988
22. Chumakova OS, Zateishchikov DA, Sidorenko BA: *Apolipoprotein B: structure, function, gene polymorphism, and relation to atherosclerosis. Kardiologiia* 45:43-55, 2005
23. Sun H, Unoki H, Wang X, Liang J, Ichikawa T, Arai Y, Shiomi M, Marcovina SM, Watanabe T, Fan J: *Lipoprotein(a) enhances advanced atherosclerosis and vascular calcification in WHHL transgenic rabbits expressing human apolipoprotein(a). J Biol Chem* 277:47486-92, 2002
24. American Diabetes Association: *Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care* 32(suppl 1):S62-7, 2009
25. Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, Sheedy PF, Schwartz RS: *Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study. Circulation* 92:2157-62, 1995
26. Sangiorgi G, Rumberger JA, Severson A, Edwards WD, Gregoire J, Fitzpatrick LA, Schwartz RS: *Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: a histologic study of 723 coronary artery segments using nondecalcifying methodology. J Am Coll Cardiol* 31:126-33, 1998
27. Mazzone T, Meyer PM, Kondos GT, Davidson MH, Feinstein SB, D'Agostino RB Sr, Perez A, Haffner SM: *Relationship of traditional and nontraditional cardiovascular risk factors to coronary artery calcium in type 2 Diabetes. Diabetes* 56:849-55, 2007
28. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Bruke G, Folsom AR, Liu K, Shea S, Szklo M, Bluemke DA, O'Leary DH, Tracy R, Watson K, Wong ND, Kronmal RA: *Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. N Engl J Med* 358:1336-45, 2008
29. Gerrior J, Tang A, Fauntleroy J, Hendricks K, Mangili A, Schaefer E, Gorbach S, Wanke C: *Predictors of abnormal coronary calcification at 3 years in the nutrition for healthy living cohort study. Conf Retrovir Opportunistic Infect* 13:5-8, 2006