

## 대사증후군 남성에서의 혈중 Osteoprotegerin의 아디포넥틴과의 상관성과 비만도에 따른 차이

나 우 리 · 손 정 민<sup>†</sup>

원광대학교 식품영양학전공

### Association of Plasma Osteoprotegerin with Adiponectin and Difference according to Obesity in Men with Metabolic Syndrome

Woori Na, Cheongmin Sohn<sup>†</sup>

Major in Food and Nutrition, Wonkwang University, Iksan, Korea

#### Abstract

Osteoprotegerin (OPG) plays a core role in bone reformation by antagonizing the effect of receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ -B ligand (RANKL), and mediates vascular calcification in cardiovascular disease patients. Thus, we aimed to examine the relationship between serum OPG levels and cardiovascular factors and inflammatory markers in metabolic syndrome patients (MS). This cross-sectional study included 96 men who visited the diet clinic between May and July 2011. Patients were classified into 2 groups based on NCEP-ATP guidelines: normal and with MS ( $n = 50$  and  $46$ , respectively). Physical measurements, biochemical assay were measured. Serum OPG and IL-6, diponectin and hs-CRP were assessed. MS were aged  $50.02 \pm 10.85$  years, and normal patients  $52.07 \pm 9.56$  years, with no significant differences. Significant differences were not observed in BMI between the 2 groups. Moreover, significant differences were not observed in serum OPG, however, the serum OPG level ( $4.41 \pm 1.86$  pmol/L) differed significantly between an overweight MS ( $BMI > 25$ ) and normal patients. OPG was correlated to age ( $r = 0.410$ ,  $p = 0.000$ ), HDL-cholesterol ( $r = 0.209$ ,  $p = 0.015$ ), and log adiponectin ( $r = 0.175$ ,  $p = 0.042$ ). Multiple regression analyses using the enter method showed that age ( $\beta = 0.412$ ,  $p = 0.000$ ) and BMI ( $\beta = 0.265$ ,  $p = 0.000$ ) considerably affected OPG. In conclusion, our study showed that serum OPG levels are correlated with cardiovascular risk factors, such as BMI, HDL-cholesterol and adiponectin in MS and adiponectin, suggesting that serum OPG has potential as a cardiovascular disease indicator and predictor. (*Korean J Community Nutr* 16(6) : 762~770, 2011)

**KEY WORDS** : osteoprotegerin · cardiovascular disease risk factors · inflammatory markers · adiponectin

#### 서 론

Osteoprotegerin(OPG)은 종양괴사인자 수용체(Tumor necrosis factor receptor) 계열(super-family)에 속하며 골 재형성 과정에서 핵심적인 역할을 하는 물질로 알려져 있다. 이는 파골세포의 분화 및 활성화물질로 알려진 receptor

activator of nuclear factor  $\kappa$ -B ligand(RANKL)의 작용에 길항하는 유인수용체(decoy receptor)로 파골세포의 분화와 성숙을 억제하는 기능을 한다. 또한 OPG는 골 조직 외에도 심장 대혈관 조직에서 강하게 발현되며(Simonet 등 1997), OPG 유전자를 결손시킨 쥐에서 골다공증 및 대동맥과 신동맥의 석회화가 발생하고(Bucay 등 1998), 유전적으로 OPG를 과발현시킨 동물 모델 실험에서 동맥 석회화를 예방할 수 있어(Min 등 2000), OPG가 혈관 석회화의 저해 인자로 작용하는 것으로 알려져 있다. 반면, 혈관 석회화가 진행되고 있지 않은 심혈관계 질환자에 있어 혈중 OPG가 정상인에 비하여 높고(Browner 등 2001; Jono 등 2002; Schoppet 등 2003), O'Sullivan 등(2010)과 Chen 등(2011)의 연구에서는 제2형 당뇨병 환자에서 혈중

접수일: 2011년 11월 10일 접수  
수정일: 2011년 12월 2일 수정  
채택일: 2011년 12월 5일 채택

<sup>†</sup>Corresponding author: Cheongmin Sohn, Major in Food and Nutrition, Wonkwang University, 344-2 Sinyong-Dong, Iksan, Jeonbuk 570-749, Korea  
Tel: (063) 850-6656, Fax: (063) 850-7301  
E-mail: ccha@wku.ac.kr

OPG가 정상인보다 높아, OPG가 동맥경화증의 위험이 높은 대상자에서 보상 기전에 의해 상승 발현되고 있는 것으로 사료되고 있으며, 이는 심혈관계 질환의 발병 예측 인자로서 OPG의 유용성이 제시되고 있다. 그러나 일부 비 비만 대사증후군과 정상인을 비교한 선행 연구에서 두 군간 OPG의 농도 차이를 보이지 않고 있으며 (Gannage-Yared 등 2006; Nabipour 등 2010), 비만인과 정상인의 혈중 OPG를 비교한 연구에서 오히려 정상인보다 비만인의 혈중 OPG의 농도가 낮아 (Ashley 등 2011), 비만도가 OPG 농도 변화에 영향을 미치는 요인으로 추측된다. 그러나 아직까지 이에 관한 연구가 부족하여 혈중 OPG와 비만도와와의 상관성 연구가 요구되는 바이다.

체내 염증지표는 대사증후군과 제2형 당뇨병 질환의 발병 및 심혈관질환의 진행 예측 인자로서 보고되고 있다 (Feingold & Grunfeld 1992). High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP)는 심혈관계 질환의 강력한 예측인자로 알려져 있으며 (Ridker 등 2000), Interukine-6 (IL-6)는 간의 중성지방 분비를 촉진하며 (Nonogaki 등 1995), CRP의 상승을 초래하는 인자로 심혈관계 질환자에서 높게 나타나고 있다 (Stenvinkel 등 2002). 또한 아디포넥틴은 인슐린 감수성을 개선시키며 (Maeda 등 2002), 비만인과 제2형 당뇨병 환자 및 심혈관계 질환자에서도 낮은 농도를 보이고 있다 (Maahs 등 2005). 선행 염증지표와 OPG의 상관성 연구에서 IL-6와 hs-CRP는 비만인과 제2형 당뇨병 환자에서 OPG와 양의 상관관계를 나타내었다 (Altinova 등 2011). 그러나 아디포넥틴은 제2형 당뇨병 환자에서는 OPG와 상관성이 없게 나타났으나 (Avignon 등 2005; Chen 등 2011), 비만인에서는 OPG와 양의 상관관계를 나타내어 (Gannage-Yared 등 2008; Ashley 등 2011), 대상자에 따라 상이한 결과를 보이고 있다.

현재까지 심혈관계 질환 발생 위험도가 높은 대사증후군에서 비만도를 고려한 혈중 OPG의 변화에 대한 연구가 부족한 실정이다. 따라서 본 연구에서는 대사증후군 그룹과 정상 그룹의 OPG 농도를 비교하고, OPG와 심혈관위험 지표 및 염증지표와의 상관성을 분석하여 대사증후군 대상자에서 심혈관계 질환의 발병 가능성의 예측인자로서 OPG의 유용성을 알아보려고 한다.

## 연구대상 및 방법

### 1. 연구대상자

본 연구는 실험-대조군 연구로 2011년 5월부터 7월까지 건강상담을 위해 방문한 성인 남성 96명을 대상으로 진행하

였다. 대사증후군의 진단 기준은 미국 국립 콜레스테롤 교육 프로그램 (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III; NCEP-ATPIII)과 세계보건기구 (World Health Organization; WHO) 아시아 태평양 비만 진단 복부둘레 기준에 따랐다. 혈중 중성지방 150 mg/dL 이상, 혈중 HDL-콜레스테롤 40 mg/dL 미만, 공복혈당 100 mg/dL 이상, 수축기 혈압 130 mmHg 이상 또는 이완기 혈압 85 mmHg 이상, 복부둘레 90 cm 이상으로 하였다. 그리고 고혈압약제를 복용한 대상자는 혈압요인, 당뇨병 약제를 복용하고 있는 대상자는 공복혈당요인에 해당되는 것으로 분류하였다. 대사증후군의 5가지 요인 중 3가지 이상 해당하는 대상자 중 연구에 동의한 46명을 실험 그룹으로 선정하였으며, 나이와 체중을 고려하여 정상인 50명을 대조군으로 선발하여 실시하였다. 본 연구는 원광대학교 생명윤리위원회 (Institutional Review Board; IRB)의 승인을 받아 진행하였다.

### 2. 신체계측 및 혈압 측정

신발은 벗고 옷은 가볍게 입은 상태에서 자동신장체중측정기 (GL-150KT, Korea)를 이용하여 신장과 체중을 측정하였다. 체성분 분석기 Inbody 3.0 (Biospace, Korea)을 이용하여 체질량지수 (Body Mass Index; BMI), 체지방, 근육량, 체수분 및 체지방률을 측정하였다. 복부둘레는 직립자세에서 줄자를 이용하여 골반 장골능과 늑골의 하한선의 중간위치를 측정하였다. 혈압은 10분간 휴식을 취한 뒤 편안하게 앉은 자세로 자동혈압계 (Jawon medical, Korea)를 사용하여 수축기 및 이완기 혈압을 2회 측정하여 평균값을 이용하였다.

### 3. 식이섭취 조사

식이섭취 조사는 24시간 회상법을 이용하여 조사 전날 섭취한 음식명, 음식에 사용된 재료 및 분량을 질의 응답형식으로 조사하였다. 섭취분량을 기억하는데 도움이 되도록 곡류군, 어육류군, 채소군, 과일군, 우유군, 지방군의 식품모형을 사용하였다. 조사된 식품 섭취량에 따른 영양소 섭취량 분석은 한국영양학회 영양평가 프로그램 (Computer Aided Nutritional Analysis Program for Professionals 3.0)을 이용하였다.

### 4. 혈액검사

혈액검사는 대상자에게 12시간 이상 공복상태를 유지시킨 상태에서 채혈하였으며, 채혈한 정맥혈은 3000 rpm에서 15분간 원심분리하여 혈청만을 취하였다. 자동생화학 분

석기 BS-220(Mindray, China)을 이용하여 혈당, 중성지방, HDL-콜레스테롤 및 총 콜레스테롤을 분석하였다. LDL-cholesterol은 Friedewald 공식  $[\text{total cholesterol (mg/dL)} - (\text{HDL-cholesterol (mg/dL)}) - \text{TG (mg/dL)} / 5]$  으로 산출하였다(Friedewald 등 1972). hs-CRP는 Latex agglutination법을 이용하였으며 Hitachi 7600-110(Hitachi, Japan)으로 분석하였다. 혈중 IL-6, 아디포넥틴 및 OPG는 enzyme immunoassay(EIA) 법으로 각각 human IL-6 전용 kit (Bender Med Systems, Austria), human 아디포넥틴 전용 kit(Adipogen, Korea), human OPG 전용 kit (Biovendor, Czech Republic)를 이용하여 enzymelinked immunosorbent assay(ELISA) reader (Molecular Devices, USA)로 분석하였다. 인슐린은 전기적화학발광법(Electro Chemi Luminescence Immunoassay, ECLIA)으로 화학발광 자동면역분석기(Modular E170, Germany)를 이용하여 측정하였다. 인슐린저항성의 지표인 homeostasis model assessment index for insulin resistance(HOMA-IR)은  $[\text{glucose (mg/dL)} \times \text{insulin } (\mu\text{U/ml}) / 405]$ 의 식을 이용하여 산출하였다(Matthews 등 1985).

## 5. 통계분석

본 연구에 사용된 모든 통계분석은 SPSS program (Korea ver. 12.0)을 이용하여 모든 변인에 대해 평

균  $\pm$  표준편차(Mean  $\pm$  SD)를 산출하였으며 정상그룹과 대사증후군그룹의 차이는 t-test로 검정하였다. 또한 정상그룹과 대사증후군그룹의 비만도에 따른 차이를 알아보기 위하여 BMI 25 이상과 BMI 25 미만으로 나누어 t-test로 검정하였다. 아디포넥틴, hs-CRP 및 IL-6는 정규분포화시키기 위해 로그값으로 치환하여 분석하였다. OPG와 생화학 지표와의 상관성은 Pearson's correlation coefficients를 구하였으며, 편상관관계를 이용하여 BMI를 통제하여 보정한 후 부분상관계수도 구하였다. OPG와의 단변량 분석에서  $p < 0.1$  이하 변수인 나이, BMI, 아디포넥틴, HDL-콜레스테롤을 회귀분석의 공변수로 포함하여, OPG에 대한 영향력을 파악하기 위해 입력(enter)방법으로 다중 회귀분석(multiple regression analysis)을 실시하였다. 모든 통계적 유의수준은  $p < 0.05$ 를 기준으로 하였다.

## 결 과

### 1. 신체계측 및 대사증후군 진단항목 분석

본 연구대상자의 신체계측 및 대사증후군 진단항목을 분석한 결과는 Table 1에 제시하였다. 대상자의 평균 나이는 정상그룹 52.07  $\pm$  9.56세, 대사증후군그룹은 50.02  $\pm$  10.85세이었으며 두 그룹간의 유의한 차이가 없었다. 체구성 성분은 두 그룹 간에 차이를 보이지 않았으며, 대사증후군 진단 항목은 복부둘레( $p < 0.001$ ), 중성지방( $p <$

**Table 1.** General characteristics and metabolic syndrome indicators of the subjects

Variables	Control (n = 50)	Metabolic Syndrome (n = 46)	Total (N = 96)	t-value
Age (years)	52.07 $\pm$ 9.56 <sup>1)</sup>	50.02 $\pm$ 10.85	50.87 $\pm$ 10.35	1.258
Height (cm)	169.03 $\pm$ 5.83	172.02 $\pm$ 5.03	170.77 $\pm$ 5.56	-3.360***
Weight (kg)	71.66 $\pm$ 7.57	78.01 $\pm$ 8.03	75.36 $\pm$ 8.57	-4.993***
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>2)</sup>	25.06 $\pm$ 2.15	26.36 $\pm$ 2.60	25.81 $\pm$ 2.50	-3.425***
Lean body mass (kg)	56.23 $\pm$ 5.88	55.92 $\pm$ 4.88	56.08 $\pm$ 5.40	0.353
Muscle mass (kg)	52.04 $\pm$ 5.30	51.70 $\pm$ 4.56	51.88 $\pm$ 4.94	0.426
Total body water (kg)	40.25 $\pm$ 4.42	40.14 $\pm$ 3.47	40.20 $\pm$ 3.98	0.163
Body fat (%)	24.29 $\pm$ 4.00	25.38 $\pm$ 3.46	24.93 $\pm$ 3.72	-1.756
Metabolic syndrome indicators				
WC (cm) <sup>3)</sup>	88.85 $\pm$ 5.88	92.90 $\pm$ 6.16	91.21 $\pm$ 6.35	-4.180***
Triglyceride (mg/dL)	123.45 $\pm$ 67.70	184.19 $\pm$ 61.70	158.70 $\pm$ 70.76	-5.769***
FPG (mg/dL) <sup>4)</sup>	95.16 $\pm$ 13.97	103.69 $\pm$ 20.90	100.13 $\pm$ 18.76	-3.072**
HDL-Chol (mg/dL) <sup>5)</sup>	48.95 $\pm$ 9.19	41.71 $\pm$ 8.50	44.74 $\pm$ 9.47	5.033***
Blood pressure				
SBP (mmHg) <sup>6)</sup>	118.15 $\pm$ 12.02	127.63 $\pm$ 12.63	123.67 $\pm$ 13.20	-4.785***
DBP (mmHg) <sup>7)</sup>	73.00 $\pm$ 10.00	81.08 $\pm$ 10.30	77.70 $\pm$ 10.91	-4.947***

1) Mean  $\pm$  SD, 2) BMI: Body mass index, 3) WC: Waist circumference, 4) FPG: Fasting plasma glucose, 5) HDL-Chol: High-density lipoprotein cholesterol, 6) SBP: Systolic blood pressure, 7) DBP: Diastolic blood pressure  
Significantly different at \*\*:  $p < 0.01$ , \*\*\*:  $p < 0.001$  by t-test

0.001), 공복혈당 ( $p < 0.01$ ), 수축기혈압 ( $p < 0.001$ ), 이완기혈압 ( $p < 0.001$ )은 대사증후군그룹에서 유의하게 높았으며, HDL-콜레스테롤 ( $p < 0.001$ )은 정상그룹에서 유의하게 높았다.

## 2. 심혈관질환 지표 및 염증지표 분석

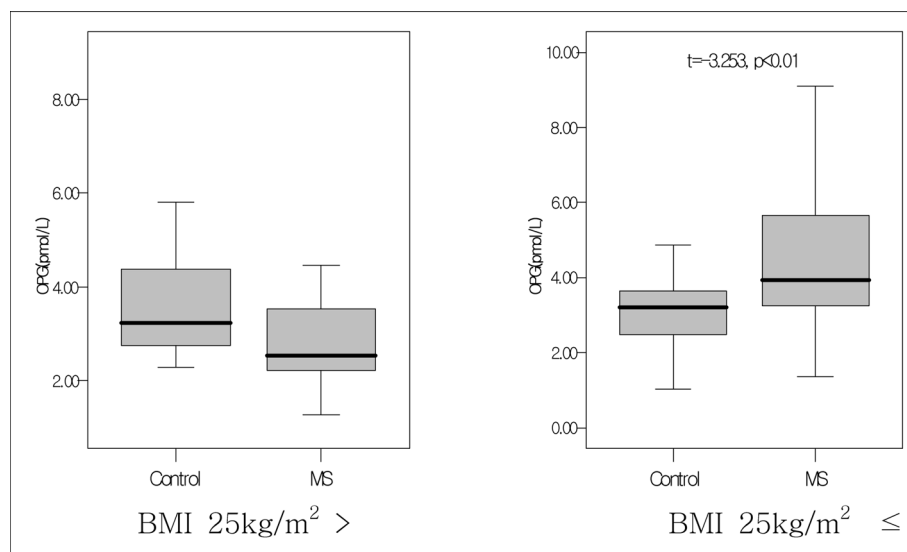
정상그룹과 대사증후군그룹간 생화학적 지표의 차이는 Table 2와 같다. 인슐린의 평균농도는 정상그룹  $5.32 \pm 3.05$   $\mu\text{U/mL}$ , 대사증후군그룹  $12.68 \pm 7.48$   $\mu\text{U/mL}$ 로 유의한 차이를 보였으며 ( $p < 0.001$ ), hs-CRP의 평균농도는 정상그룹  $1.79 \pm 3.08$  mg/dL, 대사증후군그룹은  $1.49 \pm 1.86$  mg/dL로 유의한 차이는 나타나지 않았다. 또한 아디포넥틴의 평균농도는 정상그룹  $12.86 \pm 6.82$   $\mu\text{g/mL}$ , 대사증후군그룹은  $7.58 \pm 2.29$   $\mu\text{g/mL}$ 이었으며 ( $p < 0.001$ ),

IL-6는 정상그룹  $0.84 \pm 1.07$  pg/mL, 대사증후군그룹  $1.50 \pm 2.86$  pg/mL로 두 그룹간의 유의한 차이를 보였다 ( $p < 0.05$ ). HOMA-IR의 평균농도는 정상그룹  $1.54 \pm 1.06$ , 대사증후군그룹은  $3.31 \pm 1.99$ 으로 유의한 차이를 보였으나 ( $p < 0.001$ ), OPG의 평균농도는 정상그룹이  $3.57 \pm 1.40$  pmol/L이고, 대사증후군그룹은  $3.76 \pm 1.68$  pmol/L로 약간 높게 나타났으나 유의적이지는 않았다. 그러나 비만도에 따른 OPG의 두 그룹간의 차이는 유의한 것으로 나타났다(Fig. 1). OPG는 BMI 25 미만에서 정상그룹이  $3.64 \pm 1.28$  pmol/L, 대사증후군그룹이  $2.81 \pm 0.97$  pmol/L로 유의한 차이를 보였으며 ( $p < 0.01$ ), BMI가 25 이상에서도 정상그룹이  $3.37 \pm 1.34$  pmol/L, 대사증후군그룹이  $4.41 \pm 1.86$  pmol/L로 유의하게 더 높게 나타났다( $p < 0.01$ ).

**Table 2.** Risk factors for cardiovascular disease and inflammatory markers

Variables	Control (n=50)	Metabolic Syndrome (n=46)	Total (N=96)	t-value
Cholesterol (mg/dL)	$195.10 \pm 40.18^{11}$	$197.50 \pm 31.43$	$196.50 \pm 35.25$	-0.403
LDL-Chol (mg/dL) <sup>2)</sup>	$111.43 \pm 31.14$	$110.64 \pm 27.37$	$110.97 \pm 28.91$	0.164
Insulin ( $\mu\text{U/mL}$ )	$5.32 \pm 3.05$	$12.68 \pm 7.48$	$9.61 \pm 7.04$	-8.497***
HOMA-IR <sup>3)</sup>	$1.54 \pm 1.06$	$3.31 \pm 1.99$	$2.39 \pm 1.81$	-6.895***
Adiponectin ( $\mu\text{g/mL}$ )	$12.86 \pm 6.82$	$7.58 \pm 2.29$	$9.79 \pm 5.39$	6.044***
IL-6 (pg/mL) <sup>4)</sup>	$0.84 \pm 1.07$	$1.50 \pm 2.86$	$1.22 \pm 2.31$	-2.020*
hs-CRP (mg/mL) <sup>5)</sup>	$1.79 \pm 3.08$	$1.49 \pm 1.86$	$1.65 \pm 2.56$	0.750
OPG (pmol/L) <sup>6)</sup>	$3.57 \pm 1.40$	$3.76 \pm 1.68$	$3.68 \pm 1.57$	-0.774

1) Mean  $\pm$  SD, 2) LDL-Chol: Low-density lipoprotein cholesterol, 3) HOMA-IR: Homeostasis model assessment of insulin resistance, 4) IL-6: Interleukine 6, 5) hs-CRP: High-sensitivity C-reactive protein, 6) OPG: Osteoprotegerin  
Significantly different at \*:  $p < 0.05$ , \*\*\*:  $p < 0.001$  by t-test



**Fig. 1.** Difference of OPG levels between MS group and control group according to body mass index.

### 3. 영양소 섭취량 분석

두 그룹간의 영양소 섭취 분석 결과는 Table 3과 같다. 섭취 열량은 정상그룹  $1863.72 \pm 452.50$  kcal, 대사증후군 그룹이  $1948.20 \pm 537.40$  kcal으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 단백질, 지방, 탄수화물 및 콜레스테롤 섭취량도 유의한 차이를 보이지 않았으나, 식이섬유 섭취량은 정상그룹  $22.93 \pm 8.16$  g/일, 대사증후군  $19.67 \pm 8.57$  g/일로 유의한 차이를 보였다 ( $p < 0.05$ ).

### 4. OPG와 심혈관질환 및 염증지표와의 관계

혈중 OPG와 생화학 지표와의 상관관계는 Table 4와 같다. 혈중 OPG는 나이 ( $p = 0.000$ ), BMI ( $p = 0.003$ ), HDL-콜레스테롤 ( $p = 0.038$ ), 아디포넥틴 ( $p = 0.044$ )

과 유의한 양의 상관관계를 보였다. BMI 보정 후에도 혈중 OPG는 나이 ( $p = 0.000$ ), HDL-콜레스테롤 ( $p = 0.015$ ) 및 아디포넥틴 ( $p = 0.042$ )과 양의 상관관계를 보여 동일한 결과를 나타냈다.

### 5. 다중회귀 분석을 통한 OPG의 관련요인 분석

OPG에 미치는 나이, BMI, HDL-콜레스테롤, 아디포넥틴의 영향을 알아보기 위하여 입력 (enter) 방법에 의하여 다중회귀분석을 실시한 결과는 Table 5와 같다. 설명력을 23.6%로 나이 ( $\beta = 0.412$ ,  $p = 0.000$ )와 BMI ( $\beta = 0.265$ ,  $p = 0.000$ )가 높을수록 유의하게 OPG가 높아지는 것으로 나타났으며, 아디포넥틴과 HDL-콜레스테롤의 유의한 상관성은 보이지 않았다.

**Table 3.** Dietary intakes of the subjects

Variables	Control (n = 50)	Metabolic Syndrome (n = 46)	Total (N = 96)	t-value
Energy (kcal)	1863.72 $\pm$ 452.50	1784.20 $\pm$ 537.40	1804.05 $\pm$ 495.03	-1.053
Protein (g)	73.68 $\pm$ 20.28	81.67 $\pm$ 29.34	77.50 $\pm$ 25.257	-1.953
Fat (g)	48.14 $\pm$ 20.40	54.55 $\pm$ 24.01	51.20 $\pm$ 22.36	-1.783
Carbohydrate (g)	267.75 $\pm$ 69.49	241.43 $\pm$ 85.06	255.19 $\pm$ 78.18	2.098
Fiber (g)	22.93 $\pm$ 8.16	19.67 $\pm$ 8.57	21.37 $\pm$ 8.49	2.425*
Cholesterol (mg)	351.44 $\pm$ 215.47	347.47 $\pm$ 156.38	349.54 $\pm$ 188.98	0.132
CHO: Pro: Fat (%) <sup>2)</sup>	58:16:23	54:16:27	57:17:25	

1) Mean  $\pm$  SD

2) Cho : Pro : Fat (%) : Carbohydrate : Protein : Fat (%)

Significantly different at \*:  $p < 0.05$  by t-test

**Table 4.** Relationship between OPG and cardiovascular disease risk factors and inflammatory markers

Variables	Total (N = 96)		Adjusted BMI (N = 96)	
	Correlation coefficients (r)	Significance (p)	Correlation coefficients (r)	Significance (p)
Age (years)	0.410	0.000	0.480	0.000
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>1)</sup>	0.231	0.003	-	-
SBP (mmHg) <sup>2)</sup>	0.036	NS	-0.024	NS
DBP (mmHg) <sup>3)</sup>	0.042	NS	0.009	NS
FPG (mg/dL) <sup>4)</sup>	0.120	NS	0.098	NS
Triglyceride (mg/dL)	-0.096	NS	-0.075	NS
HDL-Chol (mg/dL) <sup>5)</sup>	0.175	0.038	0.209	0.015
LDL-Chol (mg/dL) <sup>6)</sup>	0.077	NS	0.076	NS
Cholesterol (mg/dL)	0.102	NS	0.131	NS
Log hs-CRP <sup>7)</sup>	-0.105	NS	-0.094	NS
Log adiponectin	0.170	0.044	0.175	0.042
Log IL-6 <sup>8)</sup>	-0.052	NS	-0.097	NS
HOMA-IR <sup>9)</sup>	0.131	NS	0.098	NS

1) BMI: Body mass index, 2) SBP: Systolic blood pressure, 3) DBP: Diastolic blood pressure, 4) FPG: Fasting plasma glucose, 5) HDL-Chol: High-density lipoprotein cholesterol, 6) LDL-Chol: Low-density lipoprotein cholesterol, 7) hs-CRP: High-sensitivity C-reactive protein, 8) IL-6: Interleukine-6, 9) HOMA-IR: Homeostasis model assessment of insulin resistance

**Table 5.** Multiple regression of blood OPG levels on risk factors for cardiovascular disease and adiponectin

Variables	R <sup>2</sup>	$\beta$	p
Age (years)	0.236	0.412	0.000
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>1)</sup>		0.265	0.000
HDL-Chol (mg/dL) <sup>2)</sup>		0.103	0.185
Log adiponectin		0.058	0.458

1) BMI: Body Mass Index

2) HDL-Chol: High-density lipoprotein cholesterol

## 고 찰

본 연구는 대사증후군 남성에 있어 OPG와 심혈관계 질환 지표 및 염증지표와의 관련성을 분석하고자 시행하였으며 그 결과 OPG는 HDL-콜레스테롤과 아디포넥틴과는 양의 상관관계가 있고, BMI와는 음의 상관관계가 있음을 확인하였다. BMI를 보정한 후에도 OPG는 심혈관계 질환의 인자인 HDL-콜레스테롤과 아디포넥틴과의 연관성을 계속 보이고 있는 것으로 나타났다.

OPG는 파골세포를 형성하는 RANKL에 길항하는 유인수용체로 작용하여 골 재형성의 증추적인 역할을 하는 것으로 알려져 있으며 (Simonet 등 1997), 혈관 석회화 및 심혈관계 질환자에서도 높은 농도를 보였다 (Min 등 2000; Schoppet 등 2003). 복부비만, 당뇨병, 고혈압 및 이상지질혈증이 군집된 대사증후군에서 OPG 연구를 살펴보면 건강한 50대 성인남성을 대상으로 한 Gannage-Yared 등 (2006)과 폐경여성을 대상으로 한 Nabipour 등 (2010)의 연구에서 대사증후군그룹과 정상그룹에서 유의한 차이를 보이지 않았다. 본 연구결과에서도 OPG 농도는 대사증후군그룹  $3.76 \pm 1.68$  pmol/L, 정상그룹  $3.57 \pm 1.40$  pmol/L로 유의한 차이는 보이지 않았다. 그러나 BMI 25 이상의 비만인에 있어 정상그룹이  $3.37 \pm 1.34$  pmol/L, 대사증후군그룹이  $4.41 \pm 1.86$  pmol/L로 유의하게 높은 것으로 나타났다. 이는 정상군보다 심혈관계 질환 (Avignon 등 2005) 및 제2형 당뇨병환자 (Chen 등 2011)에서 혈중 OPG가 유의하게 높게 발표된 선행연구와 유사한 결과로, 비만인에 있어서 OPG의 상승은 대사증후군의 발병을 예측할 수 있는 지표로서의 가능성을 보이고 있다.

아디포넥틴은 인슐린 감수성을 개선시키는 아디포카인으로, 비만인 (Arita 등 1999), 당뇨병 환자 (Hotta 등 2000) 및 대사증후군 환자 (Park 등 2008)에서 정상인에 비해 혈중 농도가 낮은 것으로 보고되고 있다. 본 연구에서도 대사증후군그룹의 아디포넥틴은  $7.58 \pm 2.29$   $\mu$ g/mL로 정상

그룹  $12.86 \pm 6.82$   $\mu$ g/mL 보다 낮아 선행연구와 일치하는 결과를 나타내었다. 또한 본 연구에서 아디포넥틴은 비만도를 제어한 이후에도 혈중 OPG와 유의한 양의 상관관계를 보여, 이는 건강한 성인 남성에서 두 요인이 양의 상관성을 보인 선행연구와 일치하는 결과를 나타냈다 (Gannage-Yared 등 2006; Ashley 등 2011). 따라서 Ashley 등 (2011)이 제안한 바와 같이 OPG는 아디포넥틴과 유사한 기능을 체내에서 담당할 것으로 사료된다. 그러나 일부 당뇨병 환자를 대상으로 한 선행연구에서 OPG와 아디포넥틴은 유의한 상관성을 보이지 않고 있어 (Chen 등 2011), 심혈관계 질환 관련 질병, 즉 당뇨병, 고혈압 및 심장질환자의 OPG와 아디포넥틴과의 상호 기전에 관한 추후 연구가 이루어져야 할 것으로 보인다.

본 연구에서 나이, BMI, HDL-콜레스테롤, 아디포넥틴이 OPG와 양의 상관관계를 보였으며, BMI 보정 후에도 나이, HDL-콜레스테롤, 아디포넥틴이 유의한 양의 상관관계를 보여, 나이가 증가함에 따라 OPG의 농도가 증가한 선행연구와 유사한 결과를 보였다 (Wu 등 2008). 그러나 회귀분석 결과 나이와 BMI만이 OPG의 농도에 영향을 미치는 유의성이 있는 인자로 나타났으며, HDL-콜레스테롤과 아디포넥틴은 유의성을 볼 수 없었다.

체내 염증의 정도를 나타내는 hs-CRP는 동맥경화증에서 전신감염 및 만성질환의 위험도에 대해 예민한 표지자이다 (Berk 등 1990; Ridker 등 2000). 대사증후군과 정상인을 대상으로 hs-CRP의 농도를 비교한 선행연구에서 두 그룹간에 유의한 차이를 보였으나 (Esposito 등 2004; Hong 등 2009), 본 연구에서는 대사증후군그룹과 정상그룹 사이에 유의한 차이를 보이지 않았다. CRP의 생산을 촉진하는 IL-6는 당뇨병 및 대사증후군에서 증가하는 것으로 알려져 있으며 (Pradhan 등 2001; Stenvinkel 등 2002), 본 연구에서도 대사증후군에서 더 높은 양상을 보였다. 그러나 당뇨병 환자를 대상으로 한 O'Sullivan 등 (2010)의 연구에서와 같이 본 연구에서도 OPG와 IL-6는 유의한 상관성을 나타내지 않았다. 이는 주로 잠재적 혈관 염증지표로 알려진 IL-6와 hs-CRP와는 다른 기전 즉 혈관중막의 석회화 작용 등이 연관되어 심혈관계 질환이 유발될 때 OPG가 관련되어 있으리라 추측되는 바이다 (Anand 등 2006).

OPG와 영양소 섭취 정도를 조사한 선행 연구에서는 OPG의 기능 중 파골세포에서 유인수용체로 작용하는 역할에 초점을 맞추어 골과 관련한 영양소, 즉 칼슘 (Bae & Kim 2010), 마그네슘 (Rude 등 2005), 아라키돈산 (Coetzee 등 2007) 등이 세포나 동물모델 연구에서 조사되었으며, 그 결과 OPG와 상관성이 있는 것으로 보고되고 있다. 그러나

본 연구에서는 OPG와 칼슘과 포화지방산과의 상관성을 보이지 않아 향후, 심혈관계 질환 및 골형성 관련 영양소와 OPG의 관련성에 대한 연구가 필요할 것으로 보인다.

본 연구의 제한점으로 혈중 OPG와 심혈관지표와 염증지표의 분석만을 시행하여 OPG의 발현에 미치는 골 대사 인자에 대한 조사가 부족하다는 점이며, 또한 대상자가 성인남성으로 제한되어 폐경 후 호르몬 분비의 변화에 따른 심혈관 질환 및 골다공증의 위험도가 높은 여성 대상자를 제외한 점이다. 골 외에도 혈관, 심장 등에서 발현되는 OPG의 골격계 및 심혈관계 질환의 발병 가능성의 예측 지표로의 유용성을 검증하기 위해서는 향후 대상자의 확대 및 각 조직에서 OPG의 발현에 따른 작용기전에 대한 연구가 이루어져 하겠다.

## 요약 및 결론

본 연구는 대사증후군 남성에서 혈중 OPG가 심혈관지표와의 관련성을 분석하여 심혈관계 질환의 예측지표로서 사용 가능성을 알아보고자 대사증후군으로 진단된 성인 남성 46명과 정상인 50명을 대상으로 단면연구를 시행하였다. 신체측측, 혈압, 혈당, 중성지방, 총콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, 혈중 OPG, IL-6, 아디포넥틴 및 hs-CRP를 측정하였다. 대사증후군그룹과 정상그룹의 심혈관지표 및 염증지표의 차이를 비교하였으며, OPG와 심혈관지표의 상관관계 및 영향력을 분석하였다.

1. 본 연구대상자의 평균나이는 정상그룹  $52.07 \pm 9.56$  세, 대사증후군그룹  $50.02 \pm 10.85$  세였으며, 유의적인 차이를 보이지 않았다. 대사증후군 진단항목은 HDL-콜레스테롤을 제외하고 모두 유의하게 대사증후군그룹에서 높았다.

2. 인슐린의 평균농도는 정상그룹  $5.32 \pm 3.05 \mu\text{U/mL}$ , 대사증후군그룹  $12.68 \pm 7.48 \mu\text{U/mL}$ 로 유의한 차이를 보였으며 ( $p < 0.001$ ), 아디포넥틴의 평균농도는 정상그룹이  $12.86 \pm 6.82 \mu\text{g/mL}$ , 대사증후군그룹이  $7.58 \pm 2.29 \mu\text{g/mL}$  이었다 ( $p < 0.001$ ). HOMA-IR의 평균농도는 정상그룹  $1.54 \pm 1.06$ , 대사증후군그룹은  $3.31 \pm 1.99$  으로 유의한 차이를 보였으나 ( $p < 0.001$ ). OPG의 평균농도는 정상그룹  $3.57 \pm 1.40 \text{ pmol/L}$ , 대사증후군그룹  $3.76 \pm 1.68 \text{ pmol/L}$  로 두 그룹간의 유의한 차이를 보이지 않았다.

3. 비만도에 따른 두 그룹의 OPG 농도는 BMI  $25 \text{ kg/m}^2$  미만에서 정상그룹이  $3.64 \pm 1.28 \text{ pmol/L}$ , 대사증후군그룹이  $2.81 \pm 0.97 \text{ pmol/L}$ 로 유의한 차이를 보였으며 ( $p < 0.01$ ), BMI가 25 이상인에서는 정상그룹이  $3.37 \pm 1.34 \text{ pmol/L}$ , 대사증후군그룹이  $4.41 \pm 1.86 \text{ pmol/L}$ 으

로 유의한 차이를 보였다 ( $p < 0.01$ ).

4. 혈중 OPG와 심혈관질환 지표는 나이 ( $p = 0.000$ ), BMI ( $p = 0.003$ ), HDL-콜레스테롤 ( $p = 0.038$ ), 아디포넥틴 ( $p = 0.044$ ) 유의한 양의 상관관계를 보였으며, BMI 보정후에도 나이 ( $p = 0.000$ ), HDL-cholesterol ( $p = 0.015$ ), 아디포넥틴 ( $p = 0.042$ )과 유의한 양의 상관관계를 보였다.

5. 다중회귀분석을 통하여 OPG에 대한 영향력을 파악한 결과, 나이 ( $\beta = 0.412$ ,  $p = 0.000$ ), BMI ( $\beta = 0.265$ ,  $p = 0.000$ )가 OPG에 유의하게 영향을 미치는 것으로 나타났다 ( $r^2 = 0.235$ ).

이상의 결과에서는 대사증후군 남성에서 비만 정도에 따라 OPG의 농도의 차이를 보였으며, 나이, BMI, HDL-콜레스테롤 및 아디포넥틴과 OPG가 유의한 양의 상관관계가 있는 것으로 나타나 혈중 OPG가 심혈관질환의 예측지표로서의 사용 가능성을 확인하였다.

## 참고 문헌

- Altinova AE, Toruner F, Akturk M, Bukan N, Yetkin I, Cakir N, Arslan M (2011): Relationship between serum osteoprotegerin, glycemic control, renal function and markers of atherosclerosis in type 2 diabetes. *Scand J Clin Lab Invest* 71(4): 340-343
- Anand DV, Lahiri A, Lim E, Hopkins D, Corder R (2006): The relationship between plasma osteoprotegerin levels and coronary artery calcification in uncomplicated type 2 diabetic subjects. *J Am Coll Cardiol* 47(9): 1850-1857
- 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 (1999): Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 257: 79-83
- Ashley DT, O'Sullivan EP, Davenport C, Devlin N, Crowley RK, McCaffrey N, Moyna NM, Smith D, O'Gorman DJ (2011): Similar to adiponectin, serum levels of osteoprotegerin are associated with obesity in healthy subjects. *Metabolism* 60(7): 994-1000
- Avignon A, Sultan A, Piot C, Elaerts S, Cristol JP, Dupuy AM (2005): Osteoprotegerin is associated with silent coronary artery disease in high-risk but asymptomatic type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 28: 2176-2180
- Bae YJ, Kim MH (2010): Calcium and magnesium supplementation improves serum OPG/RANKL in calcium-deficient ovariectomized rats. *Calcif Tissue Int* 87(4): 365-372
- Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW (1990): Elevation of C-reactive protein in "active" coronary artery disease. *Am J Cardiol* 65(3): 168-172
- Browner WS, Lui LY, Cummings SR (2001): Associations of serum osteoprotegerin levels with diabetes, stroke, bone density,

- fractures, and mortality in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 86(2): 631-637
- Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Capparelli C, Scully S, Tan HL, Xu WL, Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS (1998): Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* 12(9): 1260-1268
- Chen WJ, Rijzewijk LJ, van der Meer RW, Heymans MW, van Duinkerken E, Lubberink M, Lammertsma AA, Lamb HJ, de Roos A, Romijn JA, Smit JW, Bax JJ, Bjerre M, Frystyk J, Flyvbjerg A, Diamant M (2011): Association of plasma osteoprotegerin and adiponectin with arterial function, cardiac function and metabolism in asymptomatic type 2 diabetic men. *Cardiovasc Diabetol* 10(1): 67[Epub ahead of print]
- Coetzee M, Haag M, Kruger MC (2007): Effects of arachidonic acid, docosahexaenoic acid, prostaglandin E2 and parathyroid hormone on osteoprotegerin and RANKL secretion by MC3T3-E1 osteoblast-like cells. *J Nutr Biochem* 18(1): 54-63
- Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, D'Armiento M, D'Andrea F, Giugliano D (2004): Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* 292(12): 1440-1446
- Feingold KR, Grunfeld C (1992): Role of cytokines in inducing hyperlipidemia. *Diabetes* 41(2): 97-101
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS (1972): Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 18(6): 499-502
- Gannage-Yared MH, Fares F, Semaan M, Khalife S, Jambart S (2006): Circulating osteoprotegerin is correlated with lipid profile, insulin sensitivity, adiponectin and sex steroids in an ageing male population. *Clin Endocrinol* 64(6): 652-658
- Gannage-Yared MH, Yaghi C, Habre B, Khalife S, Noun R, Germanos-Haddad M, Trak-Smayra V (2008): Osteoprotegerin in relation to body weight, lipid parameters insulin sensitivity, adipocytokines, and C-reactive protein in obese and non-obese young individuals: results from both cross-sectional and interventional study. *Eur J Endocrinol* 158(3): 353-359
- Hong YM, Song YW, Kim HS, Park HS, Min JH, Jung JW, Kim NS, Noh CI (2009): Metabolic syndrome in the overweight and obese adolescents and the impact of obesity on the cardiovascular system. *Korean J Pediatr* 52(10): 1109-1118
- 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 (2000): Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20(6): 1595-1599
- Jono S, Ikari Y, Shioi A, Mori K, Miki T, Hara K, Nishizawa Y (2002): Serum osteoprotegerin levels are associated with the presence and severity of coronary artery disease. *Circulation* 106(10): 1192-1194
- Maahs DM, Ogden LG, Kinney GL, Wadwa P, Snell-Bergeon JK, Dabelea D, Hokanson JE, Ehrlich J, Eckel RH, Rewers M (2005): Low plasma adiponectin levels predict progression of coronary artery calcification. *Circulation* 111(6): 747-753
- Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H, Furuyama N, Kondo H, Takahashi M, Arita Y, Komuro R, Ouchi N, Kihara S, Tochino Y, Okutomi K, Horie M, Takeda S, Aoyama T, Funahashi T, Matsuzawa Y (2002): Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med* 8: 731-737
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC (1985): Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28(7): 412-419
- Min H, Morony S, Sarosi I, Dunstan CR, Capparelli C, Scully S, Van G, Kaufman S, Kostenuik PJ, Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS (2000): Osteoprotegerin reverses osteoporosis by inhibiting endosteal osteoclasts and prevents vascular calcification by blocking a process resembling osteoclastogenesis. *J Exp Med* 192(4): 463-474
- Nabipour I, Kalantarhormozi M, Larijani B, Assadi M, Sanjideh Z (2010): Osteoprotegerin in relation to type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Metabolism* 59(5): 742-747
- Nonogaki K, Fuller GM, Fuentes NL, Moser AH, Staprans I, Grunfeld C, Feingold KR (1995): Interleukin-6 stimulates hepatic triglyceride secretion in rats. *Endocrinology* 136(5): 2143-2149
- O'Sullivan EP, Ashley DT, Davenport C, Devlin N, Crowley R, Agha A, Thompson CJ, O'Gorman D, Smith D (2010): Osteoprotegerin and biomarkers of vascular inflammation in type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 26(6): 496-502
- Park JY, Kim JW, Kim JM, Han Y, Park SK, Mok JY, Park MK, Lee HJ, Kim DK (2008): Adiponectin Concentrations in Type 2 Diabetic Patients with or without Metabolic Syndrome. *Korean Diabetes J* 32(3): 224-235
- Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM (2001): C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 286(3): 327-334
- Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N (2000): C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 342(12): 836-843
- Rude RK, Gruber HE, Wei LY, Frausto A (2005): Immunolocalization of RANKL is increased and OPG decreased during dietary magnesium deficiency in the rat. *Nutr Metab (Lond)* 2(1): 24
- Schoppet M, Sattler AM, Schaefer JR, Herzum M, Maisch B, Hofbauer LC (2003): Increased osteoprotegerin serum levels in men with coronary artery disease. *J Clin Endocrinol Metab* 88(3): 1024-1028
- Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Lthy R, Nguyen HQ, Wooden S, Bennett L, Boone T, Shimamoto G, DeRose M, Elliott R, Colombero A, Tan HL, Trail G, Sullivan J, Davy E, Bucay N, Renshaw-Gegg L, Hughes TM, Hill D, Pattison W, Campbell P, Sander S, Van G, Tarpley J, Derby P, Lee R, Boyle WJ (1997): Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 89(2): 309-319



Stenvinkel P, Heimbürger O, Jogestrand T (2002): Elevated interleukin-6 predicts progressive carotid artery atherosclerosis in dialysis patients: Association with *Chlamydia pneumoniae* seropositivity. *Am J Kidney Dis* 39(2): 274-282

Wu XY, Wu XP, Xie H, Zhang H, Luo XH, Liu SP, Peng YQ, Dai

RC, Liao EY (2008): Relationship between age-related reference values of serum osteoprotegerin and leptin in native Chinese women and compared with those in women of other races. *Clin Chim Acta* 389(1-2): 72-78