

제2형 당뇨병환자에서 미세혈관 합병증과 염증 인자들의 연관성

가천의과학대학교 길병원 내분비 내과, 인하대학교 의과대학 내과학교실¹양선미 · 김성용 · 이기영 · 김연선 · 남문석¹ · 박이병

Inflammatory Markers are Associated with Microvascular Complications in Type 2 Diabetes

Sun Mee Yang, Sung Yong Kim, Ki Young Lee, Yeun Sun Kim, Moon Suk Nam¹, Ie Byung ParkDivision of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Gil Medical Center, Gachon University of Medicine and Science; and Department of Internal Medicine, Inha University College of Medicine¹

Abstract

Background: Inflammatory markers are known to be sensitive predictors of atherosclerotic disease such as coronary heart disease. Diabetic patients have higher level of inflammatory markers such as fibrinogen, high sensitivity C-reactive protein (hsCRP) or IL-6. We investigated the association of inflammatory markers with microvascular complications in type 2 diabetes.

Methods: We studied cross-sectionally 244 consecutive patients with type 2 diabetes without macrovascular disease such as cerebral infarct, coronary heart disease and peripheral arterial disease. The urinary albumin/creatinine ratio was determined in a morning, untimed, urine specimen. Ophthalmoscopic examinations were performed to evaluate diabetic retinopathy. Diabetic neuropathy was examined by 10-g monofilament, Neuropathic Disability Score and Michigan Neuropathy Screening Instrument.

Results: 47 patients (23.5%) had diabetic retinopathy, 81 (34.6%) had nephropathy and 132 (54.2%) had neuropathy. Fibrinogen and erythrocyte sedimentation rate (ESR) were significantly higher in the patients with nephropathy, retinopathy and neuropathy than in those without ($P = 0.009$, 0.003 and 0.047 ; $P = 0.011$, 0.02 and 0.006 , respectively). There were no differences in the hsCRP and IL-6 level between in patients with microvascular complications and in those without. Inflammatory parameters were correlated with each other. The hsCRP was correlated with IL-6 ($r = 0.40$, $P < 0.001$) and fibrinogen ($r = 0.45$, $P < 0.001$), but fibrinogen was not significantly correlated with IL-6 ($r = 0.13$, $P = 0.08$).

Conclusion: Although IL-6, hsCRP and fibrinogen may be associated with microvascular complications in type 2 diabetes, we show that fibrinogen is a strong marker of microvascular complications. (*J Kor Diabetes Assoc* 31:472~479, 2007)

Key Words: Fibrinogen, hsCRP, IL-6, Inflammatory makers, Microvascular complications, Type 2 diabetes

서 론

염증은 동맥경화를 유발하는데 중요한 역할을 하며 염증 인자(inflammatory marker)는 동맥경화와 심혈관질환을 예측할 수 있는 민감한 지표로 알려져 있다^{1,2)}. 고혈당 상태에서는 다양한 세포로부터 염증 인자의 분비가 촉진되고 지방세포에서 급성 반응 인자들의 형성과 분비가 유발된다³⁻⁵⁾. 또한,

당뇨병환자에서 피브리노겐(fibrinogen), high sensitivity C-reactive protein (hsCRP), IL-6 등과 같은 염증 인자는 비교적 높은 것으로 알려져 있으며 당뇨병의 만성적인 합병증 중 심혈관질환을 예측하기 위한 염증 인자와의 연관성은 이미 알려져 있다⁶⁻⁹⁾. 최근에 염증 인자는 심혈관질환과 같은 대혈관 합병증의 연관성 이외에도 미세단백¹⁰⁾나 당뇨병성 망막증 등¹¹⁾의 미세혈관 합병증의 경우에도 연관성이 있다고 보고되었다. 본 연구에서는 대혈관 합병증이 없는

접수일자: 2007년 7월 30일, 통과일자: 2007년 10월 11일, 책임저자: 박이병, 가천의과학대학교 내분비 내과

* 본 연구는 보건복지부 보건의료기술진흥사업의 지원에 의하여 이루어진 것임. (A05-0463-B50704-05N1-00040B)

제2형 당뇨병환자에서 미세혈관 합병증과 이러한 염증 인자들의 연관성에 대해서 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

단면적 연구 방법으로 244명의 제2형 당뇨병환자를 대상으로 하였다. 모든 환자는 케톤산증의 과거력과 케톤뇨가 없었으며 GAD antibody가 음성이었다. 뇌경색, 심혈관계 질환, 말초혈관질환 등의 대혈관 합병증이 동반된 경우, 급·만성 감염증이있는 경우, 임신부인 경우, 혈중 크레아티닌 > 2 mg/dL, hsCRP > 10 mg/L인 경우는 제외하였다.

2. 자료 수집

대상군의 현 병력과 가족력, 체질량지수(BMI)를 포함한 신체 측정이 포함되었으며 공복 시 혈액 검사로, 포도당, 당화혈색소, 지질(총 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도 지단백 콜레스테롤)을 검사하였고, ESR, hsCRP, 피브리노겐, IL-6를 측정하였다. 소변 검사로 미세알부민, 크레아티닌을 검사하였다.

3. 미세혈관 합병증의 측정

당뇨병성 미세혈관 합병증군은 1개 이상의 미세혈관 합병증을 가진 환자로 정의하였다. 당뇨병성 망막증은 안과 의사가 안저검사를 통해 비증식성, 증식성 망막증이 있는 경우, 당뇨병성 신증은 감염이나 다른 신질환의 증거가 없으며, 요 단백을 정량화하기 위해서 24시간 뇨의 채취가 필요하나, 외래 방문한 환자를 대상으로 하였기 때문에 24시간 소변단백뇨 측정이 다소 어려워 아침 첫 소변에서 일회뇨를 가지고 알부민/크레아티닌 비(spot urinary albumin/creatinine ratio, ACR)를 측정하여 반정량적인 단백뇨 측정을 하였다. ACR < 30 µg/mg인 경우는 정상 신기능(normoalbuminuria), ACR > 30 µg/mg인 경우는 당뇨병성 신증으로 진단하였다¹²⁾. 당뇨병성 말초신경병증은 10-g monofilament와 Michigan Neuropathy Screening Instrument를 평가하고 10-g mono-filament로 미세 감각을 측정하여 4곳 이상을 감지하지 못하는 경우, Michigan Neuropathy Screening Instrument를 시행하여 총 8점 중에 2.5점 이상일 때 신경병증으로 진단하였다^{13,14)}.

4. 혈청 피브리노겐, hsCRP, IL-6의 측정

피브리노겐은 rate nephelometry method를 이용하여 측정하였으며 측정범위는 190~430 mg/dL이다. hsCRP는 high-sensitivity latex-enhanced, immunonephelometric assay 방법으로 측정 범위는 0.1~12 mg/dL이며, IL-6는 enzyme-linked immunosorbent assay 방법으로 측정하였으며 측정 범위는 10.24~400 pg/mL이다.

5. 통계학적 검사

자료의 통계학적 분석은 컴퓨터 통계프로그램인 SPSS version 14.0 (SPSS Inc. IL)를 이용하였으며 모든 측정치는 평균 ± 표준오차로 하였다. 미세혈관 합병증과 각각 염증 인자와의 상관성은 피어슨 상관분석(Pearson correlation analysis)과 다변량로지트 회귀분석(multivariate logistic regression analysis)을 이용하였다. 두 군 간의 비교는 student's t-test를 이용하였고, P 값이 0.05 미만일 때를 통계학적으로 유의한 차이가 있다고 판정하였다.

결 과

1. 연구 대상의 일반적인 특성

대상 환자 244명 중 남자는 119명(48.8%)으로 평균 연령은 54.4 ± 10.6 세(25~80)이며, 평균 체질량지수는 24.6 ± 3.9 kg/m² (16.5~32.3)이었다. 당뇨병의 유병기간은 평균 7.8 ± 6.3 년(1~30)이며, 평균 당화혈색소는 $8.4 \pm 2.0\%$ (5.2~17.4)였다. 47명(23.5%)이 당뇨병성 망막증으로 진단되었고, 당뇨병성 신증은 81명(34.6%), 당뇨병성 말초신경병증은 93명(38.8%)에서 진단되었다(Table 1).

2. 당뇨병성 망막증의 유무와 염증 인자와의 관계

당뇨병성 망막증은 남성보다 여성에서 동반된 비율(48.3%)이 높았으며($P < 0.01$), 당뇨병성 망막증이 동반된 군의 평균 연령이 59.5 ± 9.5 세로, 당뇨병성 망막증이 동반되지 않은 군의 평균 연령 53.3 ± 10.2 세보다 높았다($P < 0.001$). 또한, 당뇨병성 망막증이 동반된 군에서 당뇨병성 망막증이 동반되지 않은 군보다 당뇨병 유병기간이 길었고($11.9 \pm$

Table 1. Basal characteristics of type 2 diabetes

N	244
Age (years)	54.4 ± 10.6
Male (%)	48.8
Waist circumference (cm)	89.0 ± 8.6
BMI (kg/m ²)	24.6 ± 4.0
Duration of diabetes (years)	7.8 ± 6.3
HbA1c (%)	8.4 ± 2.0
Retinopathy (%)	23.5 (47/200)
Nephropathy (%)	34.6 (81/234)
Neuropathy (%)	38.8 (93/240)
Hypertension (%)	36.1
Smoking (%)	25.4
Alcohol (%)	37.7
ACE inhibitors (%)	7.4
Antiplatelet agent (%)	15.2
Statin (%)	18.0
Thiazolidinediones (%)	27.5

BMI, body mass index; ACE inhibitors, angiotensin-converting enzyme inhibitors.

Table 2. Inflammatory markers and clinical data of type 2 diabetic patients with and without retinopathy

Variable	Retinopathy(-)	Retinopathy(+)	P value
Sex (M/F)	85:68	14:33	0.003
Age (years)	52.8 ± 10.16	59.5 ± 9.5	0.001
Duration of diabetes (years)	6.4 ± 5.6	11.9 ± 6.3	0.001
BMI (kg/m ²)	24.5 ± 3.0	23.9 ± 2.5	0.179
Waist circumference (cm)	88.5 ± 9.1	88.3 ± 8.3	0.885
Smoking (%)	27.3	0.018	
Hypertension (%)	26.3	58.7	0.001
HbA1c (%)	8.0 ± 2.0	8.2 ± 1.5	0.483
Total cholesterol (mg/dL)	184.9 ± 32.7	196.1 ± 39.2	0.087
Triglycerides (mg/dL)	147.7 ± 90.5	170.8 ± 99.7	0.171
HDL (mg/dL)	47.6 ± 13.6	49.4 ± 15.0	0.420
LDL (mg/dL)	107.6 ± 29.5	115.3 ± 29.0	0.287
ESR (mm/h)	11.5 ± 9.8	19.1 ± 18.1	0.011
Fibrinogen (mg/dL)	371.49 ± 85.32	412.26 ± 100.47	0.009
Log hsCRP (mg/L)	-1.03 ± 0.46	-1.09 ± 0.37	0.350
Log IL-6 (pg/mL)	0.04 ± 0.40	0.01 ± 0.52	0.778

Data are mean ± SD or %. BMI, body mass index; HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; hsCRP, high sensitivity C-reactive protein.

Table 3. Inflammatory markers and clinical data of type 2 diabetic patients with and without nephropathy

Variable	Nephropathy(-)	Nephropathy(+)	P value
Sex (M/F)	77:76	39:42	0.785
Age (years)	53.3 ± 10.2	55.4 ± 10.5	0.016
Duration of diabetes (years)	7.0 ± 6.1	9.0 ± 6.1	0.018
BMI (kg/m ²)	24.5 ± 2.8	25.3 ± 5.2	0.178
Waist circumference (cm)	88.3 ± 8.8	90.8 ± 8.0	0.058
Smoking (%)	25.6	22.7	0.740
Hypertension (%)	30	46.8	0.014
HbA1c (%)	8.0 ± 1.7	8.2 ± 1.9	0.336
Total cholesterol (mg/dL)	184.0 ± 35.8	191.4 ± 35.7	0.146
Triglycerides (mg/dL)	147.6 ± 81.9	168.9 ± 109.9	0.139
HDL (mg/dL)	47.1 ± 13.8	48.1 ± 14.0	0.607
LDL (mg/dL)	107.9 ± 31.4	102.7 ± 26.1	0.676
ESR (mm/h)	12.4 ± 11.8	18.1 ± 15.7	0.020
Fibrinogen (mg/dL)	373.37 ± 90.62	412.29 ± 98.99	0.003
Log hsCRP (mg/L)	-1.02 ± 0.44	-1.02 ± 0.45	0.999
Log IL-6 (pg/mL)	0.07 ± 0.40	-0.01 ± 0.44	0.391

Data are mean ± SD or %. BMI, body mass index; HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; hsCRP, high sensitivity C-reactive protein.

6.3 년 vs 6.4 ± 5.6 년, $P < 0.001$), 고혈압의 유병률이 높았다(58.7% vs 26.3%, $P < 0.001$). ESR과 피브리노겐의 수치는 당뇨병성 망막증이 동반된 군에서 각각 19.1 ± 18.1 mm/h, 412.2 ± 100.4 mg/dL로 당뇨병성 망막증이 동반되지 않은 군의 11.5 ± 9.8 mm/h, 371.4 ± 85.3 mg/dL보다 높았다($P = 0.011$, $P = 0.009$, respectively). 그러나 log hsCRP와 log IL-6의 농도는 두 군 간의 차이가 없었다(Table 2).

3. 당뇨병성 신증의 유무와 염증 인자와의 관계

당뇨병성 신증의 유무에 따라 남녀의 차이는 없었으나,

당뇨병성 신증이 동반된 군이 평균 연령이 55.4 ± 10.5세로, 당뇨병성 신증이 동반되지 않은 군의 평균 연령 53.3 ± 10.2세보다 높았다($P = 0.016$). 또한, 당뇨병성 신증이 동반된 군에서 당뇨병 유병기간이 길었으며 고혈압의 유병률이 높았다(9.0 ± 6.1년 vs 7.0 ± 6.1년, 46.8% vs 30.0%, $P = 0.018$, $P = 0.014$). ESR과 피브리노겐의 수치는 당뇨병성 신증이 동반된 군에서 각각 18.1 ± 15.7 mm/h, 414.2 ± 98.9 mg/dL로 당뇨병성 신증이 동반되지 않은 군의 12.4 ± 11.8 mm/h, 373.3 ± 90.6 mg/dL보다 높았다($P = 0.02$, $P = 0.02$, respectively). 그러나, log hsCRP와 log IL-6는 두

Table 4. Inflammatory markers and clinical data of type 2 diabetic patients with and without neuropathy

Variable	Neuropathy (-)	Neuropathy (+)	P value
Sex (M/F)	81:66	37:56	0.020
Age (years)	52.5 ± 9.3	57.2 ± 11.6	0.001
Duration of diabetes (years)	6.7 ± 5.7	9.4 ± 6.8	0.001
BMI (kg/m ²)	24.8 ± 2.9	24.5 ± 5.0	0.561
Waist circumference (cm)	88.9 ± 8.8	89.2 ± 8.4	0.771
Smoking (%)	39.1	37.5	0.046
Hypertension(%)	26.3	58.6	0.001
HbA1c (%)	7.9 ± 1.7	8.3 ± 2.0	0.146
Total cholesterol (mg/dL)	184.5 ± 37.1	190.4 ± 34.5	0.087
Triglycerides (mg/dL)	145.7 ± 80.2	173.3 ± 109.8	0.031
HDL (mg/dL)	47.8 ± 14.2	47.1 ± 13.2	0.488
LDL (mg/dL)	97.8 ± 28.1	113.4 ± 21.1	0.226
ESR (mm/h)	12.3 ± 11.9	17.3 ± 13.5	0.006
Fibrinogen (mg/dL)	379.61 ± 95.51	401.94 ± 90.36	0.047
hsCRP (mg/L)	-1.01 ± 0.46	-1.01 ± 0.44	0.994
IL-6 (pg/mL)	0.04 ± 0.39	0.05 ± 0.45	0.932

Data are mean ± SD or %. BMI, body mass index; HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; hsCRP, high sensitivity C-reactive protein.

Table 5. Logistic regression model with microvascular complications as dependent variables

Variable	Retinopathy		Neuropathy		Nephropathy	
	95% CI	P value	95% CI	P value	95% CI	P value
Duration (years)	1.1-2.3	0.009	0.9-1.2	0.511	0.9-1.1	0.337
Fibrinogen (mg/dL)	1.0-1.0	0.030	1.0-1.1	0.010	1.0-1.1	0.043
Log hsCRP (mg/L)	0.0-0.0	0.393	0.0-0.4	0.035	0.0-0.8	0.543
SBP (mmHg)	0.9-1.3	0.052	1.0-1.1	0.038	0.9-1.0	0.114
HbA1c (%)	0.3-4.6	0.655	0.8-2.9	0.189	0.5-1.9	0.982
Log IL-6 (pg/mL)	0.0-10.1	0.343	0.0-4.5	0.625	0.2-8.8	0.872
ESR (mm/h)	0.8-1.1	0.379	0.7-1.6	0.632	1.0-1.3	0.130

SBP, systolic blood pressure.

군간의 차이가 없었다(Table 3).

4. 당뇨병성 말초신경병증의 유무와 염증 인자와의 관계

당뇨병성 말초신경병증이 동반된 군의 평균 연령은 57.2 ± 11.6세로, 당뇨병성 말초신경병증이 동반되지 않은 군의 평균 연령 52.5 ± 9.3세보다 높았다($P = 0.001$). 또한, 당뇨병성 말초신경병증이 동반된 군에서 당뇨병성 말초신경병증이 동반되지 않은 군보다 당뇨병 유병기간이 길었으며 고혈압의 유병률이 높았다(9.4 ± 6.8 년 vs 6.7 ± 5.7 년, 58.6% vs 26.3%, $P < 0.001$). ESR과 피브리노겐의 수치는 당뇨병성 말초신경병증이 동반된 군에서 각각 17.3 ± 13.5 mm/h, 401.2 ± 90.3 mg/dL로 당뇨병성 말초신경병증이 동반되지 않은 군의 12.3 ± 11.9 mm/h, 379.6 ± 95.5 mg/dL보다 높았다($P = 0.006$, $P = 0.047$, respectively). 그러나 log hsCRP와 log IL-6는 두 군 간의 차이가 없었다(Table 4).

5. 당뇨병성 미세혈관 합병증에 영향을 미치는 여러 변수들을 고려한 다변량로지 회귀분석

당뇨병성 미세혈관 합병증을 일으키는 위험요인들인 당뇨병의 유병기간, 수축기 고혈압과 당화혈색소를 보정한 후 당뇨병성 망막증과 염증 인자들과의 관계를 살펴보면, 당뇨병의 유병기간, 피브리노겐이 당뇨병성 망막증의 독립적인 위험인자임을 알 수 있었다. 당뇨병성 신증의 경우 피브리노겐, log hsCRP와 수축기 혈압이 독립인자임을 알 수 있었으며 당뇨병성 신경병증의 경우 피브리노겐만이 당뇨병성 미세혈관 합병증의 독립적인 위험인자임을 알 수 있었다(Table 5).

6. 염증 인자들과 여러 변수들과의 선형 상관 분석

염증 인자들과 당뇨병성 미세혈관 합병증의 위험인자로 알려진 여러 변수들과 상관관계를 선형상관 분석을 통해 살펴 보았을 때, 알부민/크레아티닌 비($r = 0.662$)와 당화혈색소($r = 0.221$)에 비례해서 피브리노겐 수치가 증가함을 알

Table 6. Correlation coefficients of fibrinogen, hsCRP and IL-6 with anthropometric, clinical and metabolic parameters

	Fibrinogen		hsCRP		IL-6	
	r	P	r	P	r	P
BMI (kg/m ²)	-0.001	0.993	0.156	0.020	0.032	0.729
Age (years)	0.072	0.286	0.036	0.596	0.273	0.003
Duration of diabetes	-0.009	0.900	-0.188	0.005	-0.118	0.207
ACR (μ g/mg)	0.662	< 0.001	-0.029	0.674	-0.021	0.791
HbA1c (%)	0.221	0.001	0.140	0.036	0.041	0.660
WBC (10^3 /mm ³)	0.125	0.063	0.219	0.001	0.102	0.271
Fibrinogen (mg/dL)	1.000		0.490	< 0.001	0.136	0.080
hsCRP (mg/L)			1.000		0.404	< 0.001
IL-6 (pg/mL)						1.000

ACR, urinary albumin to creatinine ratio; BMI, Body mass index; WBC, white blood cell.

수 있었고, hsCRP는 체질량지수($r = 0.156$), 당화혈색소($r = 0.140$), 백혈구($r = 0.219$)와 피브리노겐($r = 0.49$)와 유의한 관계가 있음을 알 수 있었다. IL-6는 나이($r = 0.273$)와 hsCRP ($r = 0.404$)수치에 비례해서 증가함을 보여주었다 (Table 6).

고 찰

염증 인자들이 제1형, 제2형 당뇨병환자에서 대혈관 합병증의 유발과정에 중요한 역할을 한다는 것은 잘 알려진 사실이다. 그러나 최근의 연구에서 당뇨병성 망막증, 신증과 말초신경병증 등의 미세혈관 합병증 유발 과정에도 이러한 염증 인자들과 연관이 있음을 보여주고 있다. 김 등¹⁵⁾은 제2형 당뇨병환자를 대상으로 당뇨병성 미세혈관 합병증이 동반된 군이 피브리노겐 농도가 증가되어 있음을 보고하였으나, 염증 인자로서의 중요성은 언급하지 않았다. Kenneth 등¹¹⁾은 제1형 당뇨병환자들을 대상으로 hsCRP, IL-6, PGE1, PGE2 등의 염증 인자들과의 연관성을 연구하였고 특히 PGE2가 당뇨병성 망막증과 연관이 깊음을 보고하였다. 또한, Kang 등¹⁶⁾은 제2형 당뇨병환자를 대상으로 당뇨병성 미세혈관 합병증과 hsCRP와의 연관성을 연구하여 당뇨병성 신증이 가장 뚜렷한 연관성이 있다고 보고하였다.

본 연구도 제2형 당뇨병환자의 미세혈관 합병증과 염증 인자들의 연관성에 대해 알아보고자 하였다. 피브리노겐과 ESR의 농도는 당뇨병성 미세혈관 합병증이 있는 군이 없는 군에 비해 의미있게 높았으며($P < 0.05$) 미세혈관 합병증에 영향을 미칠 수 있는 다른 독립인자를 교정한 후에도 당뇨병성 미세혈관 합병증의 독립적인 위험인자로 작용함을 알 수 있었다($P < 0.05$). 또한, 피브리노겐의 농도는 알부민/크레아티닌 비와 양의 상관관계가 있었다($P < 0.01$). 그러나, log hsCRP와 log IL-6의 농도는 미세혈관 합병증이 있는 군과 없는 군 간의 뚜렷한 차이가 없었다.

염증 인자들이 당뇨병성 미세혈관 합병증에 어떠한 유발

과정을 거쳐 영향을 미치는지는 아직 정확히 밝혀진 바가 없었으며¹⁷⁻²¹⁾, 단순히 만성적인 염증 상태가 직접적으로 고혈당의 기간과 정도에 영향을 주거나 당뇨병성 합병증을 유발하는 어떤 원인에 영향을 주었으리라 생각되었다. 그러나, 최근의 연구들에서는 만성적인 염증 상태가, 특히 부분적으로, 당뇨병성 급·만성 합병증의 발생과 진행에 영향을 주었다고 보고되었다^{18,19)}. 제2형 당뇨병과 인슐린저항성 증후군에서 급성기 반응 물질(acute phase reactants)이 증가하는 것으로 볼 때, 이런 질환들이 부분적으로 급성기 반응의 진행과 관련이 있을 것이라는 가설이 최근 제기되었다. 지방세포에서 leptin, tumor necrosis factor- α (TNF- α), IL-6 등을 분비하며 이러한 염증 인자들이 hsCRP의 간생성을 증가시키는 급성 반응을 유발한다는 것이다. 따라서 hsCRP의 농도와 당뇨병의 상관관계는 간접적으로 인슐린저항성을 일으키는 TNF- α 와 IL-6에 영향을 받게 되는 것이다^{22,23)}. 피브리노겐 농도의 증가와 당뇨병성 미세혈관 합병증의 연관성을 설명하는 기전으로 여러 논문들은^{24,25)} 피브리노겐을 비롯한 여러 혈액 응고 인자들의 상승으로 생긴 혈장 농도의 증가와 적혈구 유연성의 감소로 인한 미세혈관 저항의 증가와 조직의 허혈을 들고 있다. Jones 등²⁶⁾은 당뇨병환자에서 피브리노겐 생존이 짧아져 있고 이것이 고혈당의 교정에 의해 가역적임을 보여 줌으로서 혈당치의 급격한 변화가 피브리노겐 농도가 증가된 상황에서 트롬빈 활성화에 중요한 역할을 할 가능성을 시사하고 있다. 15년 이상의 유병률을 가진 인슐린의존형 당뇨병환자를 대상으로 한, Collier 등²⁷⁾의 연구는 당뇨병성 망막증이 없는 환자에서 피브리노겐 수치의 상승은 미미한 반면, 망막증을 가진 환자에서는 유의한 상승이 있음을 보여 주었다. 또한, Jesen 등²⁸⁾은 당뇨병성 신증이 없는 군에 비해 당뇨병성 신증이 있는 군에서 피브리노겐 농도가 상승함을 보고하였다. 우리의 연구에서도 당뇨병성 망막증이 있는 환자군의 농도가 412.2 ± 100.4 mg/dL로 당뇨병성 망막증이 동반되지 않은 군의 371.4 ± 85.3 mg/dL보다 의미있게 높았으며($P = 0.009$) 당뇨병성

신증이 있는 환자군의 농도가 412.2 ± 98.9 mg/dL로 당뇨병성 신증이 동반되지 않은 군의 373.3 ± 90.6 mg/dL보다 높은 일차된 결과를 보여주었다($P = 0.02$). 또한, Kohzo 등²⁸⁾이 72명의 일본인을 대상으로 당뇨병성 미세혈관증과 hsCRP, 피브리노겐의 연관성을 보고한 연구에서 우리와 유사한 결론을 보고하였으나, 이러한 결론을 설명하기에는 좀 더 많은 수의 대상군이 필요하며 이 환자군을 대상으로 두 가지 인자와 당뇨병성 대혈관 합병증과의 상관관계의 연구도 필요하다는 것이다.

반면, Saraheimo 등³⁰⁾이 제1형 당뇨병환자에서 당뇨병성 신증이 hsCRP와 연관성이 있다고 보고하였으며, Kang 등³⁾은 제2형 당뇨병환자를 대상으로 당뇨병성 미세혈관 합병증과 hsCRP와의 연관성을 연구하여 당뇨병성 신증이 가장 뚜렷한 연관성이 있다고 보고하였다. 그러나, 우리의 연구에서는 hsCRP의 농도와 당뇨병성 신증의 연관 관계가 뚜렷하게 보이지 않았다. hsCRP농도는 많은 인자들과 관계된다고 알려져 있다. Sesmilo 등³¹⁾은 흡연가에서 hsCRP, IL-6와 soluble intercellular adhesion molecule type-1이 높은 농도를 보이며 금연했을 때 다시 감소하였으며, 성장호르몬 결핍으로 인한 성장 호르몬 치료를 받은 경우에도 hsCRP농도가 감소함을 보였다. Smith 등³²⁾도 심근경색이 발생할 가능성이 높은 군에서 장기간 운동을 하였을 때 53%까지 hsCRP농도가 감소함을 보고하였다. 뿐만 아니라, aspirin, HMG CoA reductase Inhibitor (statin), angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI)와 thiazolidinediones 등도 hsCRP농도를 감소시키는 것으로 알려져 있다^{2,32)}. 우리의 연구에서 약물 복용 중인 환자는 전체 환자의 54.9%로 다른 연구들의 대상환자와 비교하였을 때 비교적 높은 비율이었으며 이러한 결과가 hsCRP와 당뇨병성 미세혈관 합병증과의 연관 관계에 영향을 주었으리라 생각된다. 그러나, 의무기록으로 이러한 약제의 사용 유무, 흡연과 운동 정도를 조사하였으며 운동이나 흡연, 약제의 개수, 사용기간, 동반 질환의 중증도에 대한 평가를 정량화할 수 없어 정확한 상관관계를 분석하는 데에는 한계가 있었다.

우리의 연구에서는 ESR이 각각의 당뇨병성 미세혈관 합병증과 연관 관계를 보였으나, 여러 변수들을 고려한 다변량로짓 회귀분석에서는 의미가 없었다. ESR은 혈액 속의 단백질에 의해 가장 많이 영향을 받게 되며, 이들 단백질의 특성에 따라서 침강속도가 빨라지기도 하고 느려지기도 한다. 일반적인 ESR의 증가는 염증 또는 조직손상으로 인한 α_2 , β , γ 글로불린과 섬유소의 증가를 의미하나 빈혈이나 임신, 담배, 비만 등으로 증가할 수도 있다.^{34,35)} 따라서, 이러한 연구 결과는 피브리노겐의 증가로 인한 간접적인 영향과 함께 ESR의 상승에 직접적인영향을 주는 요소들을 고려하지 않았기 때문에, 다른 당뇨병성 미세혈관 합병증에 영향을 주는 변수들을 고려한 다변량로짓 회귀분석에서는 의

미가 없었으리라 생각된다.

본 연구에는 몇 가지의 제한점이 있다. 우리의 연구는 의무기록과 문진을 통한 단면적 연구 방법으로 시간의 흐름에 따른 진행 과정을 알기 힘들며 대상군의 과거 병력을 정확히 파악하기 힘들다는 것이다. 또한, 당뇨병으로 인한 대혈관 합병증은 주로 동맥경화에 의해 기인된 심혈관질환, 뇌혈관 질환 및 말초 동맥 협착 등에 의한 질환 등이 포함되며, 이러한 질환들의 검사 방법으로는 비관혈적 검사 방법인 안정 시 12유도 심전도, 운동부하 심전도, 안정 시 심초음파, 운동부하 심초음파, 심근 관류영상 등과 ABI, PWV, IMT의 측정도 도움이 될 수 있다. 그러나 우리의 연구는 심혈관계 질환의 유무를 문진을 통한 과거력과 12-lead resting ECG를 보고 대상군에서 제외시켰기 때문에 증상이 없는 협심증 환자나 심전도의 변화가 뚜렷하지 않은 심근경색증(non-ST elevation MI)을 완전히 배제하지는 못했다는 점이다.

결론적으로, IL-6, hsCRP와 피브리노겐 등의 염증 인자들이 제2형 당뇨병의 미세혈관 합병증과 연관되어 있다고 알려져 있지만, 우리의 연구에서는 피브리노겐의 농도가 미세혈관합병증이 있는 군에서 없는 군보다 의미있게 높았으며 피브리노겐은 당뇨병성 미세혈관 합병증의 강력한 인자임을 보여주었다.

요 약

연구배경: 염증 인자는 심혈관질환의 하나인 관상동맥 질환의 민감한 예측인자이며, 당뇨병환자들에서 피브리노겐, hsCRP 또는 IL-6와 같은 염증 인자들이 증가해 있다고 알려져 있다. 본 연구에서는 제2형 당뇨병환자에서 염증 인자들과 미세혈관 합병증과의 연관성을 알아보았다.

방법: 단면적 연구 방법으로 뇌혈관질환, 심혈관질환, 말초동맥질환 등과 같은 대혈관 합병증이 없는 제2형 당뇨병 환자 244명을 대상으로 하였다. 당뇨병성 신증 진단을 위한 미세알부민 검사는(urinary albumin/creatinine ratio, ACR) 아침 첫 소변으로 시행하였다. 당뇨병성 망막병증의 진단은 안저검사를 통해 진단하였으며, 당뇨병성 신경병증은 10-g monofilament와 Neuropathic Disability Score and Michigan Neuropathy Screening Instrument로 진단하였다.

결과: 당뇨병성 망막증은 47명(23.5%), 신증은 81명(34.6%) 그리고 신경병증은 132명(54.2%)이 진단되었다. ESR과 피브리노겐은 당뇨병성 미세혈관 합병증이 동반된 군이 합병증이 없는 군에 비해 의미있게 높았다($P = 0.009$, 0.003 and 0.047 $P = 0.011$, 0.02 and 0.006 , respectively). 그러나, hsCRP와 IL-6는 당뇨병성 미세혈관 합병증의 유무와 관련이 없었다. 염증 인자들의 상호 간에는 연관성이 있었다. hsCRP는 IL-6, 피브리노겐과 유의한 연관성이 있었으

나($r = 0.40$, $P < 0.001$ $r = 0.45$, $P < 0.001$), 피브리노겐은 IL-6와 연관성이 없었다($r = 0.13$, $P = 0.08$).

결론: IL-6, hsCRP, 피브리노겐 등의 염증 인자들이 제2형 당뇨병환자에서 미세혈관 합병증과의 연관성을 보인다고 알려져 있으나, 본 연구에서 가장 강력한 인자는 피브리노겐임을 보여주었다.

참 고 문 헌

- Ross R: *Atherosclerosis-an inflammatory disease*. *N Engl J Med* 340:115-26, 1999
- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH: *Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men*. *N Engl J Med* 336:973-9, 1997
- Guha M, Bai W, Nadler J.L, Natarajan R: *Molecular mechanisms of tumor necrosis factor alpha gene expression in monocytic cells via hyperglycemia-induced oxidant stress dependent and independent pathways*. *J. Biol. Chem.* 275:17728-39, 2000
- Lin Y, Rajala MW, Berger JP, Moller DE, Barzilai N, Scherer PE: *Hyperglycemia-induced production of acute phase reactants in adipose tissue*. *J. Biol. Chem.* 276:42077-83, 2001
- Aronson D, Bartha P, Zinder O, Kerner A, Markiewicz W, Avizohar O, Brook GJ, Levy Y: *Obesity is the major determinant of elevated C-reactive protein in subjects with the metabolic syndrome*. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 28:674-9, 2004
- Calles-Escandon J, Cipolla M: *Diabetes and endothelial dysfunction: a clinical perspective*. *Endocr Rev* 22:36-52, 2001
- Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF, Vita JA: *The clinical implications of endothelial dysfunction*. *J Am Coll Cardiol* 42:1149-60, 2003
- Tracy RP: *Inflammation, the metabolic syndrome and cardiovascular risk*. *Int J Clin Pract Suppl* 134:10-7, 2003
- Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Bandyopadhyay A: *The potential influence of inflammation and insulin resistance on the pathogenesis and treatment of atherosclerosis related complications in type 2 diabetes*. *J Clin Endocrinol Metab* 88:2422-9, 2003
- Gomes MB, Nogueira VG: *Acute-phase proteins and microalbuminuria among patients with type 2 diabetes*. *Diabetes Research and Clinical Practice* 66:31-9, 2004
- Kenneth E. Izuora, H. Peter Chase, William E. Jackson, Joseph R. Coll, Iris M. Osberg, Peter A. Gottlieb, Marian J. Rewers, Satish K. Garg: *Inflammatory Markers and Diabetic Retinopathy in Type 1 Diabetes*. *Diabetes Care* 28:714-5, 2005
- Silkensen JR, Kasiske BL: *Brenner & Rector's The Kidney: Laboratory Assessment of Kidney Disease*. 7th ed. P. 1125-6, Philadelphia, W.B. Saunders, 2004
- McNeely MJ, Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel VL, Reiber GE, Smith DG, Pecoraro RF: *The independent contributions of diabetic neuropathy and vasculopathy in foot ulceration. How great are the risks?* *Diabetes Care* 18:216-9, 1995
- Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, Brown MB, Canal N, Greene DA: *A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy*. *Diabetes Care* 17:1281-9, 1994
- 김숙경, 박형규, 김선옥, 박도준, 신찬수, 김성연, 조보연, 이흥규: 인슐린비의존형 당뇨병 환자에서 고피브리노겐증과 미세혈관 합병증. *당뇨병* 21:406-12, 1997
- Kang ES, Kim HJ, Ahn CW, Park CW, Cha BS, Lim KR, Lee HC: *Relationship of serum high sensitivity C-reactive protein to metabolic syndrome and microvascular complications in type 2 diabetes*. *Diabetes Res Clin Pract* 69:151-9, 2005
- Pankewycz OG, Guan JX, Benedict JF: *Cytokines as mediators of autoimmune diabetes and diabetic complications*. *Endocr Rev* 16:164-76, 1995
- Chakrabarti S, Cukiernik M, Hileto D, Evans T, Chen S: *Role of vasoactive factors in the pathogenesis of early changes of diabetic retinopathy*. *Diabetes Metab Res Rev* 16:393 -407, 2000
- Hudson BI, Bucciarelli LG, Wendt T, Sakaguchi T, Lalla E, Qu W, Lu Y, Lee L, Stern DM, Naka Y, Ramasamy R, Yan SD, Yan SF, D'Agati V, Schmidt AM: *Blockade of receptor for advanced glycation end-products:a new target for therapeutic intervention in diabetic complications and inflammatory disorders*. *Arch Biochem Biophys* 419:80-8, 2003
- Chaturvedi N, Sjoelie AK, Porta M, Aldington SJ, Fuller JH, Songini M, Kohnen EM EURODIAB Prospective Complications Study: *Markers of insulin resistance are strong risk factors for retinopathy*

- incidence in type 1 diabetes. The EURODIAB Prospective Complications study. Diabetes Care* 24:284-9, 2001
21. Hayaishi-Okano R, Yamasaki Y, Katakami N, Ohtoshi K, Gorogawa S, Kuroda A, Matsuhisa M, Kosugi K, Nishikawa N, Kajimoto Y, Hori M.: *Elevated C-reactive protein associates with early-stage carotid atherosclerosis in young subjects with type 1 diabetes. Diabetes Care* 25:1432-8, 2002
22. Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, Burt D: *NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. Diabetologia* 40:1286-92, 1997
23. Pickup JC, Crook MA: *Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? Diabetologia* 41:1241-8, 1988
24. Young MJ, Bennett JL, Liderth SA, Veves A, Boulton AJ, Douglas JT: *Rheological and microvascular parametes in diabetic peripheral neuropathy. Clin Sci(Colch)* 90:183-7, 1996
25. Bauduceau B, Renaudeau C, Mayaudon H, Helie C, Docorps M, Sonnet E, Yvert JP: *Modification of hematological parameters in microvascular complications of diabetes. Diabetes Metab* 21:188-93, 1995
26. Jones RL, Peterson CM: *The fluid phase of coagulation and the accelerated atherosclerosis of diabetes mellitus. Diabetes* 30(Suppl.2):33-8, 1981
27. Collier BS, Frank RN, Milton RC, Gralmick HR: *Plasma cofactors of platelet function: correlation with diabetic retinopathy and hemoglobin A1c: studies in diabetic patients and normal persons. Ann Intern Med* 88:311-6, 1978
28. Jensen T, Stender S, Deckert T: *Abnormalities in plasma concentrations of lipoproteins and fibrinogen in type 1 diabetic patients with increased urinary albumin. Diabetologia* 31:142-5, 1988
29. Takebayashi K, Suetsugu M, Matsutomo R, Wakabayashi S, Aso Y, Inukai T: *Correlation of High-sensitivity C-reactive Protein and Plasma Fibrinogen with Individual Complications in Patients with Type 2 Diabetes. Southern Medical Journal.* 99:23-7, 2006
30. Saraheimo M, Teppo AM, Forsblom C, Fagerudd J, Groop PH: *Diabetic nephropathy is associated with low-grade inflammation in Type 1 diabetic patients. Diabetologia* 46:1402-7, 2003
31. Sesmilo G, Biller B.M.K, Llevadot J, Hayden D, Hanson G, Rifai N, Klibanski A: *Effects of growth hormone administration on inflammatory and other cardiovascular risk markers in men with growth hormone deficiency. Ann. Intern. Med.* 133:111-22, 2000
32. Smith J.F, Dykes R, Douglas J.E, Krishnaswamy G, Berket S: *Long-term exercise and atherogenic activity of blood mononuclear cells in persons at risk of developing ischemic heart disease. JAMA* 281:1722-7, 1999
33. Takeda T, Hoshida S, Nishino MJ, Tanouchi J, Otsu K, Hori M: *Relationship between effects of statins, aspirin and angiotensin II modulators on high-sensitive C-reactive protein levels. Atherosclerosis* 169:155-8, 2003
34. Henry JB: *Clinical Diagnostics and Lab. Management by Laboratory Methods, 19th ed., Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1996*
35. Simons A: *Hematology, A Combined Theoretical and Technical Approach, 2nd ed. P. 276-80, Butterworth-Heineman, Boston, Oxford, 1997*