



## Effect of Adiponectin and Resistin on Coronary Plaque Composition and Coronary Artery Remodeling of Target Lesion in Patients with Stable Angina

Jong-Youn Kim<sup>1</sup>, Pil-Ki Min<sup>1,2</sup>, Young-Won Yoon<sup>1,2</sup>, Byoung Kwon Lee<sup>1</sup>, Bum-Kee Hong<sup>1</sup>, Hyuck Moon Kwon<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Cardiology Division, Heart Center, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, <sup>2</sup>Severance Institute for Vascular and Metabolic Research, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

### 혈중 Adiponectin과 Resistin의 농도가 안정형 협심증 환자의 표적 병변에서 관상동맥 죽상판의 조성과 관상동맥 재형성에 미치는 영향

김종윤<sup>1</sup>, 민필기<sup>1,2</sup>, 윤영원<sup>1,2</sup>, 이병권<sup>1</sup>, 홍범기<sup>1</sup>, 권혁문<sup>1</sup>

연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 심장내과<sup>1</sup>, 연세대학교 의과대학 혈관대사연구소<sup>2</sup>

**Objective:** The purpose of this study was to investigate the effect of adiponectin and resistin on coronary plaque composition determined by virtual histology (VH) intravascular ultrasound (IVUS) and coronary artery remodeling of target lesion in patients with stable angina.

**Methods:** We prospectively enrolled 48 patients who underwent coronary angiography and VH IVUS for stable angina (27 men, 61±9 years of age). Preintervention grayscale and VH IVUS analysis was done across the target lesion. Planar VH IVUS analysis at the minimum luminal site and volumetric analysis over a 10-mm-long segment centered at the minimum luminal site were performed. The subjects were divided into 2 groups based on remodeling index (RI): positive remodeling (PR) defined as RI>1.0 and non-PR as RI≤1.0. Blood samples for analysis of adiponectin and resistin were obtained from the femoral artery before coronary angioplasty.

**Results:** Of the 48 patients enrolled, 23 (48%) had PR in their target lesion and 25 (52%) were non-PR group. Clinical and angiographic characteristics, VH IVUS parameters were not different between the PR and the non-PR groups. Adiponectin and resistin levels showed no significant correlations with coronary plaque composition evaluated with VH IVUS. Adiponectin showed no significant difference between the two groups. However, resistin showed trend toward higher level in non-PR group (4.17±2.18 ng/mL vs. 6.11±4.26 ng/mL, *P*=0.056) and a significant negative correlation with RI (*r*=-0.303, *P*=0.036).

**Conclusion:** We found a negative correlation between the resistin level and RI of a de-novo target lesion in patients with stable angina.

**Key Words:** Adiponectin, Resistin, Atherosclerotic plaque, Intravascular ultrasound, Arterial remodeling

Received: July 9, 2012

Revised: July 23, 2012

Accepted: July 27, 2012

**Corresponding Author:** Pil-Ki Min, Cardiology Division, Heart Center, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Severance Institute for Vascular and Metabolic Research, Yonsei University College of Medicine, 211 Eunju-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-720, Korea

Tel: +82-2-2019-3310, Fax: +82-2-3463-3882, E-mail: cardioblues@yuhs.ac

\* This study was supported by a faculty research grant of Yonsei University College of Medicine for 2007 (6-2007-0134).

## 서론

죽상동맥경화증은 관상동맥질환의 주된 원인으로 알려져 있으며 혈관내 초음파 검사가 임상에 널리 활용되면서 죽상판(atheromatous plaque)의 조성이나 진행 양상에 대한 많은 연구들이 이루어져 왔다. 죽상동맥경화증이 진행함에 따라 나타나는 관상동맥 재형성(remodeling)은 Glagov 등<sup>1</sup>에 의해 처음으로 보고되었는데, 이후 혈관내 초음파검사를 이용한 연구에서도 확인되었다.<sup>2</sup> 보상성 재형성(positive or compensatory remodeling)은 죽상동맥경화증이 진행하면서 죽상판의 양이 늘어남에 따라 혈관의 크기가 보상적으로 늘어나 어느 정도까지 혈관의 내경이 유지되는 상태이며,<sup>3</sup> 주로 안정형 협심증보다는 급성 관동맥 증후군에서 흔히 관찰된다. 이러한 보상성 재형성 이외에도 죽상동맥경화증이 진행되면서 혈관의 크기가 국소적으로 줄어드는 이른바 축소성 재형성(negative or constrictive remodeling)이 관상동맥질환이나 중재시술 이후의 재협착 병변에서 관상동맥 협착의 또 하나의 기전으로 알려져 있으며<sup>4,5</sup> 주로 안정형 협심증에서 흔히 관찰되는 것으로 알려져 있다.<sup>6</sup>

혈관내 초음파 검사에 virtual histology (VH) 기법(Volcano Therapeutics, CA, USA)이 도입되면서 단순히 죽상판의 존재 여부나 그 분포 양상뿐만 아니라 죽상판의 조직 특성에 대해 더 많은 정보를 얻을 수 있게 되었는데,<sup>7</sup> 이는 혈관내 초음파 신호의 무선주파수(radiofrequency)의 스펙트럼 분석을 통하여 관상동맥의 죽상판을 조직 특성에 따라 섬유조직(fibrous), 지질 섬유조직(fibrofatty), 괴사(necrotic core), 석회화(dense calcium) 부위의 4가지 요소로 감별하여 각각 다른 색깔로 구분하여 나타내 준다. 이 기법을 이용함으로써 혈관내 초음파 검사에서 고위험군의 불안정 죽상판을 좀 더 세분화해서 감별하는 것이 가능하게 되었다.

지방세포에서 유래한 adipocytokine은 염증반응을 촉진하고 죽상동맥경화증을 촉진하며 혈관 내피세포의 기능을 저하시켜 심혈관계 질환의 위험을 증가시키는 것으로 알려져 있다.<sup>8,9</sup> 이중 adiponectin과 resistin은 이러한 전신 작용의 핵심적인 매개체로서 서로 밀접하게 연관되며 상반된 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다.<sup>10</sup> Adiponectin 농도가 낮을수록 관상동맥 죽상판의 지질 성분 함량이 높고,<sup>11</sup> 보상성 재형성을 보이는 환자군에서 adiponectin의 농도가 낮게 나타났다<sup>12</sup>는 일부 보고들이 있으나 그 수는 많지 않으며, 특히 resistin이 죽상판의 조성과 관상동맥

재형성에 미치는 영향에 관한 연구는 거의 없는 실정이다.

따라서, 본 연구에서는 대표적인 adipocytokine인 adiponectin과 resistin의 혈중 농도가 안정형 협심증 환자의 표적 병변에서 VH 혈관내 초음파로 관찰한 관상동맥 죽상판의 조직 특성과 관상동맥 재형성에 미치는 영향을 살펴보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상 환자

2007년 10월부터 2008년 6월까지 강남세브란스병원 심장내과에 안정형 협심증으로 입원하여 관상동맥 조영술 및 혈관내 초음파 검사를 시행한 환자 중 20세 이상의 성인으로 단일 혈관에 대해 처음으로 관상동맥 중재시술을 시행 받는 환자만을 대상으로 하였으며 급성 관동맥 증후군 환자와 이전에 관상동맥 중재 시술을 받은 환자 및 두 개 이상의 혈관에 대해 중재 시술을 시행 받는 환자는 제외하였다. 그 밖에 병변이 혈관의 개구부에 위치하고 있거나 만성 완전 폐색 병변, 혈관내 초음파의 시행이 어려운 병변을 가진 환자는 제외하였으며, 혈액학적으로 불안정한 환자, 간기능이 저하된 환자(AST/ALT 수치가 정상치의 3배 이상)나 신장 기능이 저하된 환자(serum creatinine >2.0 mg/dL) 등은 제외하였다. 시술에 대한 설명을 듣고 서면 동의서를 작성한 환자에 한해 연구를 진행하였다.

### 2. 시술 및 검사 방법

모든 환자에서 시술 전 aspirin (100-325 mg) 및 clopidogrel (300-600 mg) 부하 용량 및 heparin 5000 IU를 투여하였고 시술 하는 동안 activated clotting time이 250 sec 이상 유지될 수 있도록 필요에 따라 heparin을 추가로 정주하였다. 관상동맥 조영술은 대퇴 동맥을 통하여 통상적인 방법으로 시행하였으며, 중재적 시술이 필요한 하나의 표적 병변에 대하여 중재 시술을 시행하기 전에 혈관내 초음파 검사를 시행하였다.

혈관내 초음파 검사는 20MHz 2.9Fr 혈관내 초음파 카테터(Eagle Eye, Volcano Therapeutics, CA, USA)를 이용하여 200 µg의 nitroglycerin을 관상동맥내로 주입 후 병변의 원위부까지 카테터를 위치시키고 motorized pullback system을 이용하여 초당 0.5 mm의 속도로 pull-back 하면서 gray-scale과 virtual histology 영상을 기계에 저장 시킨 후 분석하였다. Gray-scale 혈관내 초음파 영상에서는 external elastic membrane (EEM),

Table 1. Baseline clinical characteristics

	PR (N=23)	Non-PR (N=25)	P value
Age (years)	62.9±7.5	59.7±10.5	0.241
Male	14 (61%)	13 (52%)	0.536
Height (cm)	165.1±10.6	162.6±8.8	0.378
Weight (kg)	68.4±11.8	69.1±10.9	0.814
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.0±3.5	26.1±2.8	0.251
Ejection fraction (%)	68.2±4.2	69.4±4.7	0.386
Clinical history			
Hypertension	14 (61%)	17 (68%)	0.606
Diabetes mellitus	7 (30%)	6 (24%)	0.616
Current smoker	5 (22%)	7 (28%)	0.617
Blood lipid levels (mg/dL)			
Total cholesterol	158.4±32.2	149.7±34.5	0.369
Triglyceride	138.0±81.7	126.3±49.4	0.547
HDL-cholesterol	43.5±11.2	40.8±8.9	0.361
LDL-cholesterol	97.7±28.4	92.2±29.1	0.516
FBG (mg/dL)	101.1±15.4	99.2±17.5	0.701
Serum insulin (IU/mL)	5.1±4.2	6.8±5.3	0.236
HOMA index	1.3±1.2	1.8±1.5	0.288
Medication			
Aspirin	22 (96%)	24 (96%)	1.000
Statin	18 (78%)	21 (84%)	0.719
ACEI/ARB	20 (87%)	18 (72%)	0.292
Beta-blockers	11 (48%)	14 (56%)	0.571

PR: positive remodeling, BMI: body mass index, HDL: high-density lipoprotein, LDL: low-density lipoprotein, FBG: fasting blood glucose, HOMA: homeostatic model assessment, ACEI: angiotensin converting enzyme inhibitor, ARB: angiotensin receptor blocker

lumen, plaque and media (P&M)을 각각 분석하였고 virtual histology 분석을 통하여 P&M 조직의 특성을 각각 fibrotic, fibrofatty, necrotic core, dense calcium으로 분류하였다. 표적 병변에서 혈관 내경이 가장 좁은 지점을 선택하여 EEM, lumen, P&M의 단면적을 구하였고, virtual histology상의 4가지 조직 특성의 백분율을 구하였다. 관상동맥 재형성 지수 (remodeling index)는 최소 내경을 가지는 병변의 EEM을 reference EEM으로 나눈 값으로 정의하였으며 plaque burden은 EEM에서 P&M가 차지하는 백분율로 정의하였다. 관상동맥 재형성 지수에 따라 전체 환자를 재형성 지수가 1.0보다 큰 보상성 재형성군(positive remodeling; PR)과 1.0 이하의 보상성 재형성이 없는 군(non-PR)으로 나누어 분석하였다. 최소 내경을 가지는 지점을 중심으로 근위부와 원위부 각각 5 mm 지점까지 총 10 mm의 혈관에 대해 1 mm 간격으로 pcVH software (Volcano Therapeutics)를 이용하여 영상을 분석하여 체적 분석을 시행하

였다. EEM, lumen, P&M의 체적을 각각 구하였고 virtual histology를 이용한 죽상 경화반의 4가지 조직 특성에 따라 각각의 체적의 백분율을 구하였다.

시술 당일 아침에 high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP)를 포함한 기본적인 혈액 검사를 위한 채혈을 시행하였고 adiponectin과 resistin의 측정을 위한 채혈은 시술 직전 혈액을 채취하여 원심 분리 후 영하 80도에 보관하였다가 이후에 외부 검사 기관(서울의과학연구소)에 의뢰하여 분석하였다. Adiponectin은 human adiponectin 125 tubes RIA kit (Linco Research, St. Charles, MO, USA)를 이용하였고, resistin은 Quantikine<sup>®</sup> human Resistin Immunoassay (R&D systems, Minneapolis, MN, USA)를 이용하여 분석하였다.

### 3. 통계 분석

자료의 통계 처리와 분석은 PASW statistics version 18.0

Table 2. Angiographic Characteristics

	PR (N=23)	Non-PR (N=25)	P value
Number of coronary artery disease			0.290
1 vessel disease	10 (44%)	14 (56%)	
2 vessel disease	8 (35%)	5 (20%)	
3 vessel disease	1 (4%)	4 (16%)	
Target plaque location			0.479
LAD/LCX/RCA	19 / 1 / 3	22 / 2 / 1	
Lesion length (mm)	21.6±7.6	19.9±6.0	0.452
Reference diameter (mm)	3.2±0.4	3.3±0.3	0.224
Minimum lumen diameter (mm)	0.8±0.3	0.9±0.5	0.584
Diameter stenosis (%)	75.0±8.9	72.0±14.1	0.407

PR: positive remodeling, LAD: left anterior descending artery, LCX: left circumflex artery, RCA: right coronary artery, AHA: American Heart Association, ACC: American College of Cardiology

Table 3. Data for Intravascular Ultrasound and Virtual Histology

	PR (N=23)	Non-PR (N=25)	P value
CSA with minimum lumen area			
EEM CSA (mm <sup>2</sup> )	15.2±4.4	12.1±1.3	0.016
Lumen CSA (mm <sup>2</sup> )	4.9±1.9	4.1±1.3	0.090
P&M CSA (mm <sup>2</sup> )	10.3±4.1	8.0±3.6	0.046
Plaque burden (%)	66.4±12.0	64.2±3.6	0.488
Fibrous CSA (%)	57.4±14.1	56.5±17.0	0.854
Fibrofatty CSA (%)	11.8±8.8	13.1±17.7	0.756
Necrotic core CSA (%)	23.5±9.7	23.1±14.1	0.915
Dense calcium CSA (%)	7.4±11.8	7.3±11.9	0.985
Remodeling index	1.2±0.1	0.8±0.1	<0.001
Volumetric analysis			
EEM volume (mm <sup>3</sup> )	134.3±41.8	146.8±46.0	0.332
Lumen volume (mm <sup>3</sup> )	50.0±16.9	69.1±24.6	0.003
P&M volume (mm <sup>3</sup> )	84.3±38.3	77.7±28.7	0.503
Plaque burden (%)	60.9±12.5	52.7±9.02	0.013
Fibrous volume (%)	58.5±10.9	55.8±11.9	0.417
Fibrofatty volume (%)	11.3±5.5	14.4±14.4	0.340
Necrotic core volume (%)	23.0±7.7	21.7±11.3	0.647
Dense calcium volume (%)	7.2±8.3	8.1±6.7	0.676

PR: positive remodeling, CSA: cross sectional area, EEM: external elastic membrane, P&M: plaque and media

(SPSS, Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하였다. 범주형 자료는 백분율로 표시하고 chi-square 분석으로 비교하였고, 연속형 자료는 평균±표준편차로 표시하고 unpaired t-test를 이용하여 분석하였다. 두 연속 변수의 관련성은 Pearson's correlation coefficient를 이용한 단순상관분석을 시행하였다. P값이 0.05

미만인 경우에 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다.

### 결 과

본 연구에는 총 48명의 환자가 등록되었고 이 중 남자가 27명,

Table 4. Correlations of adiponectin, resistin, and hs-CRP with coronary plaque composition determined by virtual histology intravascular ultrasound

Biomarkers	Plaque composition	r	P value	
Adiponectin	CSA with minimum lumen area			
	Fibrous CSA (%)	0.002	0.991	
	Fibrofatty CSA (%)	-0.100	0.498	
	Necrotic core CSA (%)	0.157	0.286	
	Dense calcium CSA (%)	-0.045	0.763	
	Volumetric analysis			
	Fibrous volume (%)	0.049	0.740	
	Fibrofatty volume (%)	-0.101	0.497	
	Necrotic core volume (%)	0.094	0.523	
	Dense calcium volume (%)	-0.049	0.742	
Resistin	CSA with minimum lumen area			
	Fibrous CSA (%)	-0.075	0.614	
	Fibrofatty CSA (%)	0.100	0.499	
	Necrotic core CSA (%)	0.097	0.510	
	Dense calcium CSA (%)	-0.121	0.413	
	Volumetric analysis			
	Fibrous volume (%)	-0.003	0.986	
	Fibrofatty volume (%)	0.131	0.375	
	Necrotic core volume (%)	-0.056	0.704	
	Dense calcium volume (%)	-0.117	0.427	
hs-CRP	CSA with minimum lumen area			
	Fibrous CSA (%)	0.044	0.780	
	Fibrofatty CSA (%)	-0.158	0.318	
	Necrotic core CSA (%)	0.015	0.927	
	Dense calcium CSA (%)	0.066	0.677	
	Volumetric analysis			
	Fibrous volume (%)	-0.032	0.841	
	Fibrofatty volume (%)	-0.012	0.938	
	Necrotic core volume (%)	-0.035	0.824	
	Dense calcium volume (%)	0.105	0.508	

hs-CRP: high sensitivity C-reactive protein, CSA: cross sectional area.

평균 연령은 61±9세였다. 관상동맥 재형성 지수에 따라 분류하였을 때 PR군이 23명, Non-PR군이 25명이었으며 이들의 기본적인 특성은 Table 1과 같았으며 두 군 간에 임상적인 특성과 생화학적 검사 결과 및 약물 복용의 과거력에서 의미 있는 차이는 보이지 않았다. 관상동맥 조영술상 단일 혈관 질환이 각각 44%, 56%로 가장 많았으며 표적 병변이 위치한 혈관은 대부분 좌전하행지였고, 표적 병변의 협착 정도나 병변의 길이, 혈관 크기에 있어서도 양 군 간에 의미 있는 차이는 없었다(Table 2).

혈관내 초음파 소견을 보면 협착이 가장 심한 병변에서 죽상경화반의 면적이 PR군에서 크게 나타났고(10.3±4.1 mm<sup>2</sup> vs.

8.0±3.6 mm<sup>2</sup>, P=0.046), 체적 분석에서는 PR군에서 Lumen의 체적이 적고(50.0±16.9 mm<sup>3</sup> vs. 69.1±24.6 mm<sup>3</sup>, P=0.003) plaque burden이 더 높게 나타났다(60.9±12.5% vs. 52.7±9.02%, P=0.013) (Table 3). 하지만 virtual histology를 이용한 분석에서는 면적과 체적 분석 모두에서 양 군 간에 죽상 경화반의 조성에 있어서 뚜렷한 차이를 보이지 않았다.

혈중 adiponectin, resistin 및 hs-CRP의 농도가 virtual histology로 평가한 죽상 경화반의 조성에 미치는 영향을 분석하기 위하여 상관 분석을 시행하였으나 섬유조직, 지질섬유조직, 괴사, 석회화 등의 조성은 모두 이들과 유의한 상관 관계를 보이지

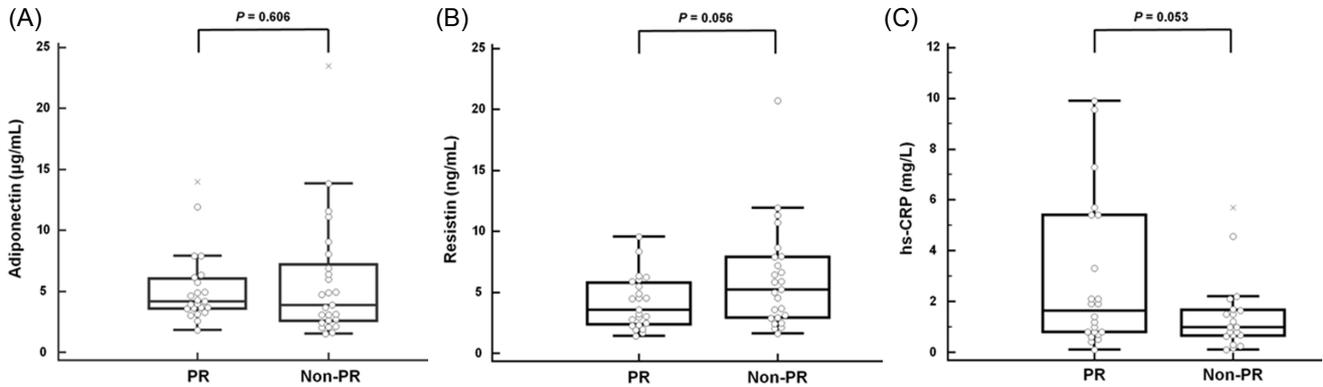


Fig. 1. Level of (A) adiponectin, (B) resistin, and (C) hs-CRP in the PR and Non-PR groups. The line within the box denotes the median, and the box spans the interquartile range (25th to 75th percentiles). The whiskers extend from the 10th to 90th percentiles. PR, positive remodeling; hs-CRP, high sensitivity C-reactive protein.

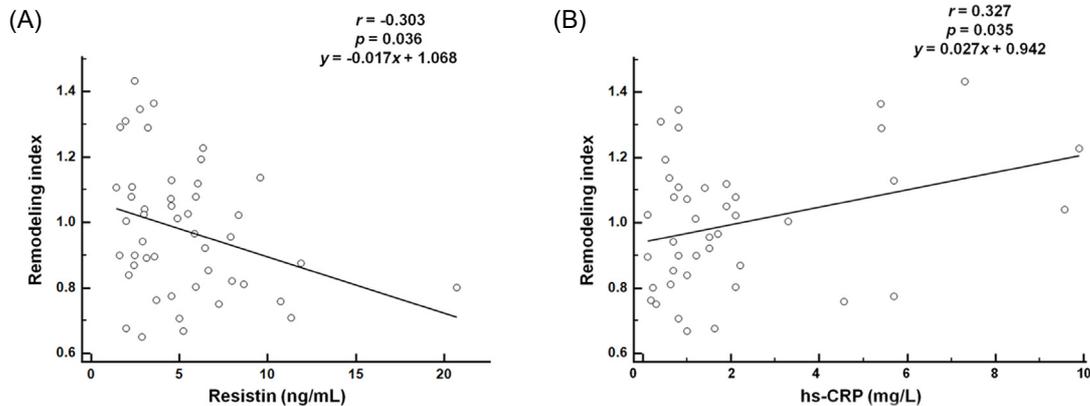


Fig. 2. Correlation between coronary artery remodeling index and (A) resistin ( $r=-0.303$ ,  $P=0.036$ ,  $y=-0.017x+1.068$ ) or (B) hs-CRP ( $r=0.327$ ,  $P=0.035$ ,  $y=0.027x+0.942$ ). hs-CRP, high sensitivity C-reactive protein.

않았다(Table 4).

Adiponectin의 혈중 농도는 PR군과 Non-PR군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았다( $5.18 \pm 2.90 \mu\text{g/mL}$  vs.  $5.79 \pm 4.99 \mu\text{g/mL}$ ,  $P=0.606$ ) (Fig. 1A). Resistin과 hs-CRP 또한 양 군 간에 통계학 적으로 의미 있는 차이는 없었으나 resistin은 Non-PR 군에서 다소 높은 경향을 보였고( $4.17 \pm 2.18 \text{ ng/mL}$  vs.  $6.11 \pm 4.26 \text{ ng/mL}$ ,  $P=0.056$ ) (Fig. 1B), hs-CRP는 PR군에서 높은 경향을 나타내었다( $2.86 \pm 3.00 \text{ mg/L}$  vs.  $1.42 \pm 1.42 \text{ mg/L}$ ,  $P=0.053$ ) (Fig. 1C). Resistin과 관상동맥 재형성 지수와의 연관성을 분석한 결과 재형성 지수는 resistin과 뚜렷한 음의 상관관계를 보여 혈중 resistin의 농도가 높을수록 재형성 지수는 낮게 나타났다( $r=-0.303$ ,  $P=0.036$ ) (Fig. 2A). 반면에 hs-CRP의 농도가 높을수

록 재형성 지수는 높게 나타나 뚜렷한 양의 상관관계를 보였다( $r=0.327$ ,  $P=0.035$ ) (Fig. 2B). Adiponectin의 경우 관상동맥 재형성 지수와는 의미 있는 상관관계를 보이지 않았으나 전체 환자에서 표적병변의 plaque burden과 음의 상관관계를 보여 혈중 adiponectin의 농도가 높을수록 표적병변의 plaque burden이 적었다( $r=-0.316$ ,  $P=0.029$ ) (Fig. 3).

### 고찰

본 연구에서는 안정형 협심증 환자에서 adiponectin과 resistin의 혈중 농도가 표적 병변 죽상판의 조성과 관상동맥 재형 성에 미치는 영향을 살펴보았다. VH 혈관내 초음파로 관찰한

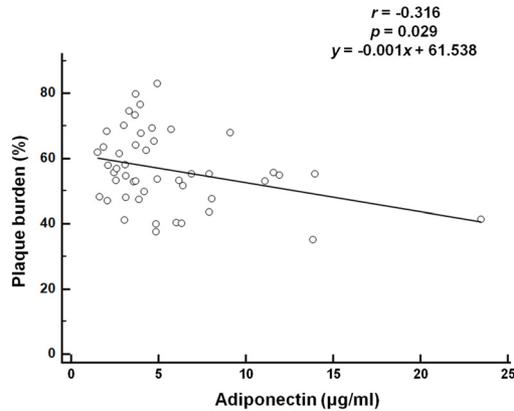


Fig. 3. Correlation between target lesion plaque burden and adiponectin ( $r=-0.316$ ,  $P=0.029$ ,  $y=-0.001x+61.538$ ).

관상동맥 죽상판의 조직 특성과 관련해서는 adiponectin이나 resistin 모두 의미 있는 연관성을 보이지 않았으며, 관상동맥 재형성의 경우 adiponectin은 유의한 상관관계를 보이지 않았으나 resistin의 경우 재형성 지수가 낮을수록 높은 경향을 보였다. 아울러 hs-CRP는 죽상판의 조직 특성과의 연관성은 발견하지 못했으나 관상동맥 재형성 지수가 높을수록 높은 경향을 나타내었다.

Adiponectin은 당뇨병이나 대사증후군의 발생에 있어 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으며 비만이나 당뇨병, 관상동맥 질환을 가진 환자에서 혈중 농도가 유의하게 감소되어 있다고 널리 알려져 있다.<sup>13-17</sup> 뿐만 아니라 안정형 협심증 환자에 비해 급성 관동맥 증후군 환자에서 특히 그 농도가 감소되어 있고, 특히 병변의 개수가 많을수록, 복잡한 병변을 가진 환자일수록 그 농도가 감소되어 있다는 보고도 있다.<sup>18</sup> 안정형 협심증 환자에서 adiponectin과 죽상판의 특성과의 연관성은 대부분의 연구에서 급성 관동맥 증후군 환자에서처럼 병변이 복잡하거나<sup>18</sup> 석회화 성분이 적고 지질 성분이 많은 고위험 죽상판을 가진 환자일수록 그 농도가 낮게 나타난다<sup>11,19</sup>고 보고하고 있으나 Otake 등<sup>20</sup>의 연구에서는 급성 관동맥 증후군을 가진 환자군과는 달리 안정형 협심증 환자군에서는 adiponectin과 죽상판의 조성과의 연관성을 발견하지 못하였다. 본 연구도 안정형 협심증 환자를 대상으로 하였고 대상 환자수도 상대적으로 적어 adiponectin과 죽상판의 조직 특성과의 연관성은 발견할 수 없었다. 다만 plaque burden과는 음의 상관 관계를 보여 plaque burden이 더 높은 환자일수록 adiponectin의 농도가 낮게 나타나 이전 연구들과 유사한 결과를 보여주었다. Resistin의 경우 당뇨병이나 관상동맥질환에서 몇몇

염증 표지인자들과의 연관성이 보고되긴 했으나,<sup>21,22</sup> 죽상판의 조성과의 관련 연구는 없으며, 본 연구에서도 resistin과 죽상판의 조직 특성과의 관련성은 발견하지 못하였다.

관상동맥 재형성과 adipocytokine에 대한 연구는 많지 않은데, lwata 등<sup>12</sup>은 안정형 협심증 환자 100명을 대상으로 adiponectin, TNF- $\alpha$ , hs-CRP와 관상동맥 재형성과의 관련성을 조사하였다. 이 연구에서 보상성 재형성을 보인 군과 보상성 재형성이 없었던 군을 비교한 결과 TNF- $\alpha$ 와 hs-CRP의 농도는 차이가 없었으나 adiponectin은 보상성 재형성을 보였던 군에서 유의하게 낮았다. 또한, 다른 여러 인자들을 고려했을 때에도 adiponectin은 보상성 재형성을 예측하는 독립적인 예측인자임을 보고하였으며, 그 기전은 명확하지 않으나 아마도 adiponectin이 죽상판의 염증반응을 감소시켜 죽상판의 안정화에 기여할 것으로 생각하였다. 한편, 일부 연구에서는 adiponectin이 좌심실 재형성에 관여하여 adiponectin이 높을수록 좌심실질량이 낮았다는 보고도 있다.<sup>23</sup> 하지만, 본 연구에서는 이러한 adiponectin의 효과를 관찰할 수 없었고 오히려 hs-CRP가 높을수록 관상동맥 재형성 지수가 큰 경향을 보여주었다. Resistin의 경우 관상동맥 재형성과 관련된 연구는 없으나 Reilly 등<sup>22</sup>의 연구에서 resistin의 농도가 높을수록 컴퓨터 단층 촬영으로 관찰한 관상동맥의 석회화 점수가 높게 나타남을 보고하였다. Grayscale 혈관내 초음파를 이용한 연구들<sup>24,25</sup>에서는 일반적으로 축소성 재형성을 보이는 죽상판에서 석회화 성분의 함량이 높은 것으로 보고하고 있어 본 연구에서 resistin의 농도가 높을수록 관상동맥 재형성 지수가 낮아지는 것을 연관 지어 생각해 볼 수 있겠으나 VH 혈관내 초음파를 이용한 연구들에서는 혈관 재형성과 죽상판 석회화 정도의 연관성에 대해 다소 다른 결과를 보여주고 있다. 관상동맥 재형성과 VH 혈관내 초음파를 이용한 죽상판의 조직 성분들의 비교 연구들을 보면 보상성 재형성을 보이는 관상동맥 죽상판에서 지질 함량이 높고 석회화 성분이 적게 나타난다고 보고한 연구들도 있으나,<sup>26-28</sup> 일부 연구들에서는 상반된 결과를 보여주었다.<sup>29,30</sup> 당뇨병이 관상동맥의 죽상동맥경화증의 진행과 혈관 재형성에 대한 영향을 고찰했던 한 연구<sup>31</sup>에서는 당뇨병 환자군에서 좀 더 광범위한 죽상동맥경화증의 진행을 보였고 보상성 재형성이 잘 나타나지 않았는데 아직 정확한 기전은 알려져 있지 않으나 본 연구에서 resistin의 농도가 높을수록 보상성 재형성보다는 축소성 재형성이 나타나는 현상으로 미루어 당뇨병에서의 혈관 재형성 양상이 일부 adipocytokine의 영향을 받을 것으로 생각해 볼 수 있겠다.

관상동맥 재형성은 사실 죽상동맥경화증이 진행하면서 나타나 는 동적인 과정이기 때문에 어느 한 시점에서의 결과를 가지고 판단하기에는 어려운 점이 있으며 기존의 연구 결과들이 다소 상이한 결과를 보여주는 것도 어느 정도 단면연구의 한계라고 볼 수 있을 것이다. 또한 VH 혈관내 초음파를 이용하여 관찰한 죽상판의 조직 특성도 이전의 grayscale에 비해서는 진일보한 방법이지만 이 역시 한계가 있어 실제의 조직병리학적 특성을 완벽히 반영할 수 없다고 하겠다. 본 연구 역시 단면 연구이며 대상 환자수가 많지 않고 상대적으로 관상동맥 질환의 진행이 심하지 않았던 안정형 협심증 환자들을 대상으로 하고 있어 죽상판의 조직 특성이나 재형성의 미세한 차이들을 비교하기에는 한계가 있었을 것으로 생각한다. 또한 서로 다른 길이의 표적 병변들을 비교하기 위하여 전체 병변을 보지 않고 가장 협착이 심한 병변 주변의 10 mm만을 분석하였는데, 이러한 방법적인 차이도 이전 연구 결과들과의 차이를 초래했을 가능성도 있다. 죽상동맥경화증의 진행은 혈관의 모든 부위에서 동일하지 않고 죽상판의 조성이나 관상동맥 재형성 또한 진행 시점에 따라 달라질 수 있기 때문에 adipocytokine의 영향을 좀 더 잘 이해하고 고찰하기 위해서는 향후 폭넓은 환자를 대상으로 장기간의 비교 관찰 연구가 필요할 것으로 생각한다.

안정형 협심증 환자를 대상으로 한 본 연구에서 adiponectin과 resistin의 농도는 표적 병변의 죽상판 조성과는 의미 있는 연관 관계가 없었으며, 관상동맥 재형성의 경우 혈중 resistin의 농도가 높을수록 관상동맥 재형성 지수가 낮게 나타났고, adiponectin의 농도는 재형성 지수와 뚜렷한 연관 관계를 보이지 않았다.

## 참고문헌

- Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987;316:1371-1375.
- Hermiller JB, Tenaglia AN, Kisslo KB, Phillips HR, Bashore TM, Stack RS, Davidson CJ. In vivo validation of compensatory enlargement of atherosclerotic coronary arteries. *Am J Cardiol* 1993;71:665-668.
- Losordo DW, Rosenfield K, Kaufman J, Pieczek A, Isner JM. Focal compensatory enlargement of human arteries in response to progressive atherosclerosis. In vivo documentation using intravascular ultrasound. *Circulation* 1994;89:2570-2577.
- Pasterkamp G, Wensing PJ, Post MJ, Hillen B, Mali WP, Borst C. Paradoxical arterial wall shrinkage may contribute to luminal narrowing of human atherosclerotic femoral arteries. *Circulation* 1995;91:1444-1449.
- Kimura T, Kaburagi S, Tamura T, Yokoi H, Nakagawa Y, Hamasaki N, Nosaka H, Nobuyoshi M, Mintz GS, Popma JJ, Leon MB. Remodeling of human coronary arteries undergoing coronary angioplasty or atherectomy. *Circulation* 1997;96:475-483.
- Schoenhagen P, Ziada KM, Kapadia SR, Crowe TD, Nissen SE, Tuzcu EM. Extent and direction of arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndromes: an intravascular ultrasound study. *Circulation* 2000;101:598-603.
- Nair A, Kuban BD, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Nissen SE, Vince DG. Coronary plaque classification with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Circulation* 2002;106:2200-2206.
- Burnett MS, Lee CW, Kinnaird TD, Stabile E, Durrani S, Dullum MK, Devaney JM, Fishman C, Stamou S, Canos D, Zbinden S, Clavijo LC, Jang GJ, Andrews JA, Zhu J, Epstein SE. The potential role of resistin in atherogenesis. *Atherosclerosis* 2005;182:241-248.
- Frankel DS, Vasan RS, D'Agostino RB, Sr., Benjamin EJ, Levy D, Wang TJ, Meigs JB. Resistin, adiponectin, and risk of heart failure the Framingham offspring study. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:754-762.
- Yaturu S, Daberry RP, Rains J, Jain S. Resistin and adiponectin levels in subjects with coronary artery disease and type 2 diabetes. *Cytokine* 2006;34:219-223.
- Marso SP, Mehta SK, Frutkin A, House JA, McCrary JR, Kulkarni KR. Low adiponectin levels are associated with atherogenic dyslipidemia and lipid-rich plaque in nondiabetic coronary arteries. *Diabetes Care* 2008;31:989-994.
- Iwata A, Miura S, Mori K, Kawamura A, Nishikawa H, Saku K. Associations between metabolic factors and coronary plaque growth or arterial remodeling as assessed by intravascular ultrasound in patients with stable angina. *Hypertens Res* 2008;31:1879-1886.
- 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. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;257:79-83.
14. 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 concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1595-1599.
  15. 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;100:2473-2476.
  16. Kojima S, Funahashi T, Maruyoshi H, Honda O, Sugiyama S, Kawano H, Soejima H, Miyamoto S, Hokamaki J, Sakamoto T, Yoshimura M, Kitagawa A, Matsuzawa Y, Ogawa H. Levels of the adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, have a close relationship with atheroma. *Thromb Res* 2005;115:483-490.
  17. Nakamura Y, Shimada K, Fukuda D, Shimada Y, Ehara S, Hirose M, Kataoka T, Kamimori K, Shimodozono S, Kobayashi Y, Yoshiyama M, Takeuchi K, Yoshikawa J. Implications of plasma concentrations of adiponectin in patients with coronary artery disease. *Heart* 2004;90:528-533.
  18. Otsuka F, Sugiyama S, Kojima S, Maruyoshi H, Funahashi T, Matsui K, Sakamoto T, Yoshimura M, Kimura K, Umemura S, Ogawa H. Plasma adiponectin levels are associated with coronary lesion complexity in men with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1155-1162.
  19. Broedl UC, Leberherz C, Lehrke M, Stark R, Greif M, Becker A, von Ziegler F, Tittus J, Reiser M, Becker C, Goke B, Parhofer KG, Leber AW. Low adiponectin levels are an independent predictor of mixed and non-calcified coronary atherosclerotic plaques. *PLoS ONE* 2009;4:e4733.
  20. Otake H, Shite J, Shinke T, Watanabe S, Tanino Y, Ogasawara D, Sawada T, Hirata K, Yokoyama M. Relation between plasma adiponectin, high-sensitivity C-reactive protein, and coronary plaque components in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2008;101:1-7.
  21. On YK, Park HK, Hyon MS, Jeon ES. Serum resistin as a biological marker for coronary artery disease and restenosis in type 2 diabetic patients. *Circ J* 2007;71:868-873.
  22. Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML, Rohatgi A, Lazar MA, Rader DJ. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation* 2005;111:932-939.
  23. McManus DD, Lyass A, Ingelsson E, Massaro JM, Meigs JB, Aragam J, Benjamin EJ, Vasan RS. Relations of Circulating Resistin and Adiponectin and Cardiac Structure and Function: The Framingham Offspring Study. *Obesity (Silver Spring)* 2011.
  24. Sabate M, Kay IP, de Feyter PJ, van Domburg RT, Deshpande NV, Ligthart JM, Gijzel AL, Wardeh AJ, Boersma E, Serruys PW. Remodeling of atherosclerotic coronary arteries varies in relation to location and composition of plaque. *Am J Cardiol* 1999;84:135-140.
  25. Fuessl RT, Kranenberg E, Kiausch U, Baer FM, Sechtem U, Hopp HW. Vascular remodeling in atherosclerotic coronary arteries is affected by plaque composition. *Coron Artery Dis* 2001;12:91-97.
  26. Varnava AM, Mills PG, Davies MJ. Relationship between coronary artery remodeling and plaque vulnerability. *Circulation* 2002;105:939-943.
  27. Rodriguez-Granillo GA, Serruys PW, Garcia-Garcia HM, Aoki J, Valgimigli M, van Mieghem CA, McFadden E, de Jaegere PP, de Feyter P. Coronary artery remodelling is related to plaque composition. *Heart* 2006;92:388-391.
  28. Takeuchi H, Morino Y, Matsukage T, Masuda N, Kawamura Y, Kasai S, Hashida T, Fujibayashi D, Tanabe T, Ikari Y. Impact of vascular remodeling on the coronary plaque compositions: an investigation with in vivo tissue characterization using integrated backscatter-intravascular ultrasound. *Atherosclerosis* 2009;202:476-482.
  29. Fujii K, Carlier SG, Mintz GS, Wijns W, Colombo A, Bose D, Erbel R, de Ribamar Costa J, Jr., Kimura M, Sano K,

- Costa RA, Lui J, Stone GW, Moses JW, Leon MB. Association of plaque characterization by intravascular ultrasound virtual histology and arterial remodeling. *Am J Cardiol* 2005;96:1476-1483.
30. Surmely JF, Nasu K, Fujita H, Terashima M, Matsubara T, Tsuchikane E, Ehara M, Kinoshita Y, Takeda Y, Tanaka N, Katoh O, Suzuki T. Association of coronary plaque composition and arterial remodelling: a virtual histology analysis by intravascular ultrasound. *Heart* 2007;93:928-932.
31. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Kalidindi S, Wolski K, Moon KW, Sipahi I, Schoenhagen P, Nissen SE. Effect of diabetes on progression of coronary atherosclerosis and arterial remodeling: a pooled analysis of 5 intravascular ultrasound trials. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:255-262.