

Effects of the Serum Adiponectin to Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) Ratio on Carotid Intima-Media Thickness in Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Patients

Kwang Youn Kim, Jung Ae Hong, Ha Won Hwang, Sun Ho Lee, Ju Ri Park, Sung Hoon Yu, Jun Goo Kang, Ohk Hyun Ryu, Seong Jin Lee, Eun Gyung Hong, Doo-Man Kim, Jae Myung Yoo, Sung Hee Ihm, Moon Gi Choi, Hyung Joon Yoo, Chul Sik Kim

Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine, College of Medicine, Hallym University, Korea

처음 진단된 제2형 당뇨병 환자에서 아디포넥틴 대 종양괴사인자-알파 농도의 비율이 경동맥 내중막 두께에 미치는 영향

김광윤, 홍정애, 황하원, 이선희, 박주리, 유성훈, 강준구, 류옥현, 이성진, 홍은경, 김두만, 유재명, 임성희, 최문기, 유형준, 김철식

한림대학교 의과대학 내과학교실 내분비내과

Objectives: Type 2 diabetes, a leading cause of cardiovascular disease, is well known for its association with accelerated atherosclerosis. Adiponectin and tumor necrosis factor - α (TNF- α), which are produced and secreted in adipose tissue, have been suggested as predictors for cardiovascular disease. However, little is known about the influence of adiponectin and TNF- α ratio on the progression of carotid atherosclerosis in newly diagnosed type 2 diabetic patients. This study was conducted to evaluate the influence of serum adiponectin/TNF- α levels on the progression of carotid atherosclerosis.

Methods: One hundred eleven newly diagnosed type 2 diabetes patients were enrolled. Anthropometric and biochemical data including serum adiponectin, TNF- α were measured for each participant. Also we measured carotid intima-media thickness (CMT) at baseline and at 1 year follow-up (n=81). We finally examined the relationship among serum adiponectin over TNF- α levels (ADPN/TNF- α), baseline CMT, and progression of CMT at 1 year.

Results: ADPN/TNF- α negatively correlated with baseline CMT ($r=-0.231$, $p=0.025$). Moreover, progression of CMT was significant at 1 year (0.011 ± 0.138 mm). There was a negative correlation between ADPN/TNF- α and progression of CMT at 1 year ($r=-0.172$, $p=0.038$). In multiple regression analysis, age and HbA1c were found to be independent risk factors for baseline CMT. However, only HbA1c was an independent risk factor for the progression of CMT.

Conclusion: ADPN/TNF- α was negatively associated with baseline CMT and the progression of CMT at 1 year. Overall glycemic control is the most important factor in the progression of CMT in patients with type 2 diabetes.

Key Words: Diabetes Mellitus, Type 2, Adiponectin, TNF- α , Carotid Atherosclerosis, Carotid Intima Media Thickness

Received: October 10, 2013

Revised: April 30, 2015

Accepted: May 15, 2015

Corresponding Author: Chul Sik Kim, Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine, College of Medicine, Hallym University, 22, Gwanpyeong-ro 170beon-gil, Dongan-gu, Anyang-si, Gyeonggi-do 431-796, Korea
Tel: +82-31-386-2269, Fax: +82-31-380-2269, E-mail: ironeat@gmail.com

This is an Open Access article distributed under the terms of the creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서론

제2형 당뇨병 환자에서는 고혈당, 인슐린저항성, 고혈압 및 이상지질혈증 등이 복합적으로 작용을 하여 죽상동맥경화증을 일으키게 된다.¹ 최근 제2형 당뇨병 환자에서 죽상동맥경화증을 유발하는 새로운 위험요인을 규명하기 위한 연구 및 죽상동맥경화증을 조기에 발견하기 위한 시도가 활발히 진행되고 있는데² 그 중 B-mode 초음파를 이용하여 측정하는 경동맥 내중막두께(carotid intima-media thickness, CIMT)는 죽상동맥경화증 정도를 잘 나타내며 심혈관질환의 대리표지자로 잘 알려져 있다.^{3,4} 단면적 연구에서 밝혀진 제2형 당뇨병 환자의 CIMT에 영향을 미치는 요인으로는 나이, 당뇨병 유병기간, 성별, 콜레스테롤, 혈압, 체질량지수 등이 있으며² 전향적인 분석에서는 제2형 당뇨병 환자의 CIMT의 진행에 영향을 주는 요인으로 혈당조절상태,^{5,6} 인슐린저항성,⁵ 혈소판 활성화⁷ 등이 있다.

아디포넥틴(adiponectin, ADPN)과 종양괴사인자-알파(tumor necrosis factor- α , TNF- α)는 지방세포에서 특이적으로 발현되고 분비되는 아디포사이토카인으로⁸ 아디포넥틴은 제2형 당뇨병 환자⁹ 및 관상동맥질환 환자에서 농도가 낮은 것으로 알려져 있으며¹⁰ 인슐린저항성 발생에도 중요한 역할을 한다.¹¹ TNF- α 또한 비만 및 인슐린저항성과 관련이 많으며 당뇨병 관련 합병증 발생에도 관련이 있다.¹²⁻¹⁴ 한편 아디포넥틴과 TNF- α 는 상호 억제하는 작용을 가지고 있는데, 이로 인해 아디포넥틴의 농도가 낮고 TNF- α 의 농도가 높은 경우 죽상동맥경화증이 동반될 가능성이 더욱 높을 수 있다.¹⁵

따라서 본 연구에서는 제2형 당뇨병 환자에서 초기 혈청 아디포넥틴 대 TNF- α 의 농도 비율(ADPN/TNF- α)이 낮은 경우 죽상동맥경화증의 진행을 심화시켜 차후 심혈관질환의 발생이 증가될 수 있음을 규명하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

본원 내분비내과 외래에 내원한 환자 중 처음으로 제2형 당뇨병을 진단받고 연구에 동의한 111명을 연속적으로 모집하였다. 이들로부터 병력청취, 신체검진, 생화학검사 및 CIMT를 측정하였으며 1년이 지난 후 해당 검사를 다시 시행하였다. 그 중 1년 간격으로 2번의 CIMT 검사를 완료한 81명을 최종적으로 분석하였다.

제1형 당뇨병, 관상동맥질환, 뇌혈관질환, 말초혈관질환, 신기능저하(혈중 creatinine 수치가 2.0 mg/dL 이상으로 정의), 간기능장애(혈중 alanine aminotransferase 또는 aspartate aminotransferase가 정상 상한치의 3배 이상인 경우로 정의), 부신피질호르몬 사용, 임신, 악성 종양이나 심한 감염 상태, 쿠싱증후군, 말단비대증, 갑상선기능이상, 여성호르몬 투여 중, 알코올중독 및 약물 남용 등인 경우는 연구에 포함시키지 않았다. 또한 1년의 추적 관찰 기간 중 CIMT의 진행에 유의한 영향을 미칠 가능성이 높은 thiazolidinedione 계열의 약물을 사용하는 경우, 분석에서 제외하였다.⁵

대상자에서 당뇨병 진단은 1985년도에 정해진 세계보건기구 기준을 따랐으며¹⁶ 당뇨병성 고혈압의 진단은 수축기 혈압 130 mmHg 이상 또는 이완기 혈압 80 mmHg 이상이거나¹⁷ 고혈압 약물을 복용 중인 경우로 하였으며, 이상지질혈증은 LDL 콜레스테롤이 100 mg/dL 이상, HDL 콜레스테롤이 남자의 경우 40 mg/dL 미만, 여자의 경우 50 mg/dL 미만 또는 지질강화제를 복용하는 경우로 하였다. 위 연구는 본원 임상시험심사위원회의 승인을 받았으며 각각의 환자에게서 서면 동의서를 받았다.

2. 신체검사

각 환자에서 혈압은 앉은 상태에서 심장 높이에서 혈압계를 사용하여 측정하였다. 신체계측은 공복상태에서 가벼운 복장을 한 상태에서 시행하였으며 체질량지수는 몸무게(kilogram)를 키(meter) 제곱한 값으로 나누어 계산하였다(kg/m²). 허리둘레는 선 상태로 양 발을 약 30 cm 벌린 자세에서 갈비뼈의 가장 아랫부분과 장골능 사이의 가운데 부위를 줄자를 사용하여 측정하였다.

3. 생화학검사

10시간 이상의 금식 후 오전에 혈액 검사를 시행하였다. 혈당은 hexokinase법을 이용한 자동측정기(Hitachi 747; Roche, Montclair, NJ, USA), 당화혈색소(HbA1c)는 고성능 액체 크로마토그래피(high-performance liquid chromatography) 원리를 이용한 자동측정기(Variant II; Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA)로 측정하였다. 인슐린 농도는 INS-IRMA kit (BioSource, Europe, SA, Nivelles, Belgium)를 사용하여 측정하였다. 총콜레스테롤 및 HDL 콜레스테롤은 직접효소법(Hitachi 747; Daiichi, Tokyo, Japan), 중성지방은 효소비색법(Hitachi 747; Roche, Japan/Germany)을 이용하여 측정하였

으며 LDL 콜레스테롤은 Friedewald 공식을 이용하여 계산하였다. 인슐린저항성은 homeostasis model assessment method [HOMA-IR, 공복 인슐린(μ U/mL) \times 공복 혈당(mmol/L)/22.5]을 이용하여 구하였다. 혈청 아디포넥틴과 TNF- α 는 각각 상용키트 (AdiopMark; MESDIA, Seoul, Korea / R&D Systems, MN, USA)의 프로토콜을 따라 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)법을 이용하여 측정하였다. 한편 아디포넥틴 및 TNF- α 측정의 변이 계수는 각각 4.7%, 4.2%이었다.

4. 경동맥 내중막두께 측정

환자의 CIMT는 한 명의 검사자가 8 MHz 선형 탐침(Sequoia C512; Siemens, Munich, Germany)을 이용한 B-mode 초음파로 측정을 하였다. CIMT는 좌측과 우측 경동맥의 종단면을 따라 총경동맥이 내경동맥과 외경동맥으로 분리되는 분지점의 근위부에 위치한 총경동맥의 원벽(far wall)에서 내중막두께가 최고인 지점을 정하고 이 지점과 이를 중심으로 근위 10 mm, 원위 10 mm 위치에서 측정하였다. 측정의 재현성을 위하여 계산한 CIMT 측정의 일간 변이계수는 4.9%였다. CIMT 측정이 예정된 부위에 석회화되고 혈관의 내강 내로 돌출된 병변인 죽전(plaque)이 있는 경우에는 죽전이 포함되지 않은 근위부에서 측정하였다.

평균 CIMT는 좌측과 우측의 CIMT를 측정값 6곳의 평균으로 구하였으며 CIMT의 진행(Δ CIMT)는 1년 후 측정된 평균 CIMT값에서 이전에 시행한 평균 CIMT값을 뺀 값으로 정하였으며 Δ CIMT가 0보다 큰 경우 죽상동맥경화증의 진행으로 간주하였다.⁷

5. 통계

연속형 변수자료는 평균 \pm 표준 편차로 제시하였다. 중성지방 및 아디포넥틴 대 TNF- α 농도의 비율(ADPN/TNF- α)은 정규분포를 따르지 않아 자연로그로 치환한 후 통계자료로 이용하였다. 1년 동안 CIMT가 진행한 군과 진행하지 않은 군으로 나누어 양군의 생화학적, 임상적 특징의 차이를 t -test로 비교하였다. 또한 ADPN/TNF- α 와 초기 CIMT값 및 Δ CIMT와의 관계를 알아보기 위하여 상관분석을 시행하였으며, 초기 CIMT 값 및 Δ CIMT에 미치는 요인을 알아보기 위하여 다중 다단계 회귀분석을 시행하였다. 자료의 통계분석은 SPSS (Windows version 18.0, SPSS Inc. IL, USA)를 이용해 시행하였으며 p 값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

결 과

대상자 중 여성의 비율은 약 46%였으며 연구 참여 당시 평균 나이는 47세였고 약 1/3은 흡연을 하는 중이었으며 42%에서는 고혈압이 동반되어 있었으며 평균 혈압은 126.9 \pm 14.7 mmHg이었고 HOMA-IR은 2.6 \pm 1.7이었다. HbA1c는 7.5 \pm 1.7%, HDL 콜레스테롤은 48.9 \pm 12.9 mg/dL, 자연로그로 치환 후 계산한 중성지방 값은 5.07 \pm 0.53이었으며, LDL 콜레스테롤은 115.6 \pm 37.9 mg/dL이었다. 한편 1년 후에 대상자들의 평균 HbA1c는 6.8 \pm 1.6%, HDL 콜레스테롤은 49.3 \pm 13.4 mg/dL, 중성지방은 5.08 \pm 0.54(자연로그로 치환 후), LDL 콜레스테롤은 89.2 \pm 35.3 mg/dL로 HbA1c와 LDL 콜레스테롤의 유의한 감소가 있었다(각각 $p=0.008$, $p<0.001$; by paired t -test).

한편 연구 시작 당시 평균 CIMT는 0.745 mm였으며 1년 후에는 0.756 mm로 0.011 mm의 유의한 증가가 있었다($p=0.001$). 본 연구에서는 CIMT의 진행 유무에 따라 두 군으로 나누었는데, 진행군에서는 1년 동안 0.032 mm의 CIMT의 증가가 있었으며, 비진행군에서는 CIMT가 1년 동안 0.013 mm 감소하였다. CIMT 진행군의 초기 혈당 상태는 비진행군에 비하여 불량했으며 ADPN/TNF- α 는 유의하게 낮았다. 한편 비만 정도, 혈압, 인슐린저항성, 콜레스테롤 측면에서는 양 군 간에 유의한 차이가 없었다(Table 1).

한편 대상자의 1년의 연구 기간 동안 약물 사용은 큰 변화가 없었는데, 이들은 메트포민제를 가장 많이 사용하였으며 설문요소는 그 절반 정도에서 사용되었다. 유의하게 사용이 증가된 경구용 혈당 강하제는 Dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) 저해제로 초기에는 37%에서 사용하였으나 1년 후에는 56% 정도로 사용비율이 증가하였다. 처음부터 인슐린제를 투여한 대상자는 4.9%로 적었으며 1년 후에는 7.4%로 약간 증가하였으나 유의한 변화는 아니었다. 아스피린은 약 1/2에서 복용하였으며, 사용 혈압약 중 레닌-안지오텐신 계통 (renin angiotensin system) 억제약물이 가장 많았으며 다음으로 칼슘길항제였다. 한편 초기에 대상자의 43.2%에서 스타틴제를 사용했으며 1년 후에는 59.3%로 사용비율이 증가하였다 (Table 2). 한편 진행군과 비진행군 사이의 유의한 약제변화의 차이는 없었다(자료 제시하지 않음).

연구 시작 시점에서 아디포넥틴 농도가 CIMT와 유의한 음의 연관성이 있었지만($r=-0.162$, $p=0.043$; 아디포넥틴 농도는 자연로그로 치환 후 계산) CIMT의 1년 동안의 진행과는 유의한

Table 1. Baseline clinical and biochemical characteristics of the subjects according to progression of carotid intima-media thickness

	All patients	Progression	No progression	<i>p</i> value
Number (%)	81	44 (54.3)	37 (45.7)	
Mean Δ CIMT (mm/yr)	0.011 \pm 0.138	0.032 \pm 0.045	-0.013 \pm 0.026	0.000
Age (years)	47.4 \pm 10.7	48.4 \pm 9.3	46.2 \pm 11.8	0.361
Female (%)	45.7	43.2	48.6	0.623
Current smoker (%)	35.8	36.4	35.1	0.909
Body mass index (kg/m ²)	25.2 \pm 3.1	25.6 \pm 3.1	24.8 \pm 3.2	0.259
Waist circumference (cm)	88.9 \pm 7.7	89.8 \pm 8.0	87.9 \pm 7.5	0.274
Hypertension (%)	42.0	40.9	43.2	0.832
Systolic blood pressure (mmHg)	126.9 \pm 14.7	127.1 \pm 16.1	126.7 \pm 15.5	0.910
Diastolic blood pressure (mmHg)	79.1 \pm 9.2	79.9 \pm 9.6	78.1 \pm 9.3	0.396
Hypercholesterolemia (%)	61.7	63.6	59.5	0.700
HbA1c (%)	7.5 \pm 1.7	7.9 \pm 1.8	7.1 \pm 1.7	0.043
HOMA-IR	2.6 \pm 1.7	2.7 \pm 1.9	2.5 \pm 1.5	0.598
Total cholesterol (mg/dL)	196.2 \pm 39.4	199.3 \pm 42.1	192.6 \pm 35.2	0.438
HDL cholesterol (mg/dL)	48.9 \pm 12.9	48.2 \pm 13.9	49.7 \pm 11.3	0.594
Ln [triglyceride (mg/dL)]	5.07 \pm 0.53	5.10 \pm 0.59	5.03 \pm 0.45	0.547
LDL cholesterol (mg/dL)	115.6 \pm 37.9	118.2 \pm 36.6	112.4 \pm 39.5	0.498
Ln [ADPN/TNF- α]	8.30 \pm 0.77	8.12 \pm 0.76	8.49 \pm 0.79	0.036
Medications				
Metformin (%)	87.7	88.6	86.5	0.770
Sulfonylurea or meglitinide (%)	43.2	40.9	45.9	0.649
DPP4 inhibitors (%)	37.0	38.6	35.1	0.745
α -glucosidase inhibitors (%)	8.6	9.1	8.1	0.875
Insulins (%)	4.9	4.5	5.4	0.859
Aspirin (%)	53.1	54.5	51.4	0.774
β -blockers (%)	3.7	4.5	2.7	0.662
Ca-blockers (%)	11.1	11.4	10.8	0.937
RAS inhibition (%)	30.9	29.5	32.4	0.779
Statins (%)	43.2	43.2	43.2	0.996

Data are presented as mean \pm SD.

CIMT; carotid intima-media thickness, LDL; indicates low-density lipoprotein, HDL; high-density lipoprotein, HOMA-IR; homeostatic model assessment for insulin resistance, TNF- α ; Tumor necrosis factor- α , DPP4; dipeptidyl peptidase-4, RAS; renin angiotensin system

관련은 없는 것으로 나타났다($r=-0.124$, $p=0.072$; 아디포넥틴 농도는 자연로그로 치환 후 계산). TNF- α 농도의 경우 연구 시작 시점에서 CIMT와 양의 연관성이 있었으나 통계적으로 유의하지는 않았으며($r=0.070$, $p=0.072$; TNF- α 농도는 자연로그로 치환 후 계산, 0.001), 1년 동안의 CIMT 진행과도 마찬가지로 ($r=0.058$, $p=0.113$; TNF- α 농도는 자연로그로 치환 후 계산). 한편 아디포넥틴 및 TNF- α 농도의 비율과 CIMT, CIMT의 진행을 상관 분석한 결과 ADPN/TNF- α 비율은 낮을수록 경동맥의 죽상동맥경화증이 심한 것으로 나타났으며($r=-0.231$, $p=0.025$, Fig. 1), 이러한 경향이 있는 경우 이후 1년 동안의 죽상동맥경화증이 유의하게 점점 진행되는 경향을 보였다($r=-0.172$, $p=0.038$, Fig. 2).

한편 어떠한 요인이 CIMT에 영향을 미치는 지를 알아보기

Table 2. Differences in medication use in 1 year

	Baseline	1 year later	<i>p</i> value
Metformin (%)	87.7	84.0	0.503
Sulfonylurea or meglitinide (%)	43.2	40.7	0.752
DPP4 inhibitors (%)	37.0	55.6	0.018
α -glucosidase inhibitors (%)	8.6	6.2	0.551
Insulins (%)	4.9	7.4	0.517
Aspirin (%)	53.1	53.1	1.000
β -blockers (%)	3.7	4.9	0.701
Ca-blockers (%)	11.1	14.8	0.486
RAS inhibitors (%)	30.9	34.6	0.618
Statins (%)	43.2	59.3	0.041

DPP4; dipeptidyl peptidase-4, RAS; renin angiotensin system

위한 다중회귀분석에는 기준에 CIMT와 연관이 있는 것으로 알려져 있는 위험인자인 나이, 성별, 흡연, 신체계측치수, 혈압, 혈당,

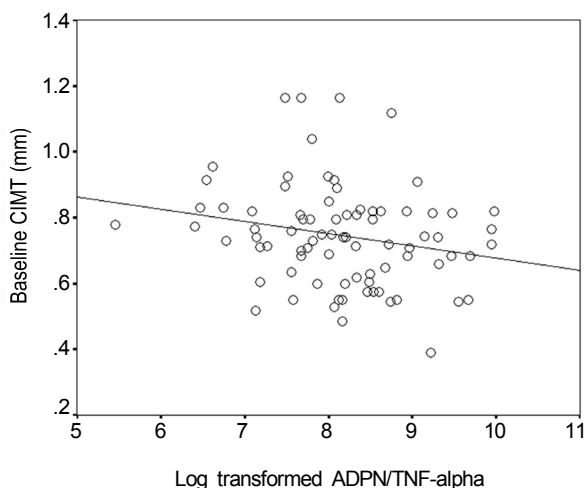


Fig. 1. Correlation between serum adiponectin/TNF- α level (log transformed) and baseline CIMT. $r=-0.231$, $p=0.025$. TNF- α ; Tumor necrosis factor- α , CIMT; carotid artery intima-media thickness

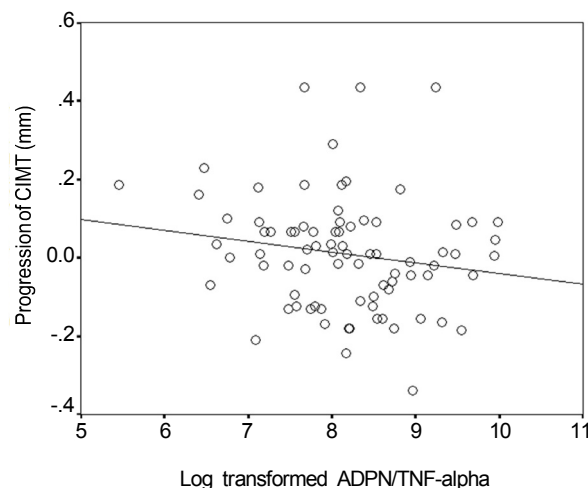


Fig. 2. Correlation between serum adiponectin/TNF- α level and progression of CIMT. $r=-0.172$, $p=0.038$. TNF- α ; Tumor necrosis factor- α , CIMT; carotid artery intima-media thickness

Table 3. Multivariate logistic regression modeling for predictors of carotid artery intima-media thickness in type 2 diabetic patients

Parameters tested	β	p value
Age (years)	0.332	0.037
Gender (Female=0, Male=1)	0.195	0.184
Smoking (No=0, Yes=1)	0.202	0.162
BMI (kg/m ²)	0.183	0.192
WC (cm)	0.144	0.262
Systolic blood pressure (mmHg)	0.062	0.616
Diastolic blood pressure (mmHg)	0.147	0.251
HbA1c (%)	0.447	0.014
HOMA-IR	0.153	0.211
HDL-C (mg/dL)	-0.083	0.597
Ln [Triglyceride (mg/dL)]	0.052	0.767
LDL-C (mg/dL)	0.252	0.096
Ln [Adiponectin (ng/mL)/TNF- α (pg/mL)]	-0.196	0.139

CIMT; carotid artery intima-media thickness, LDL-C; low density lipoprotein cholesterol, BMI; body mass index, WC; waist circumference, HOMA-IR; homeostatic model assessment for insulin resistance, HDL-C; high density lipoprotein cholesterol, TNF- α ; Tumor necrosis factor- α

콜레스테롤 농도 및 ADPN/TNF- α 등을 포함하였다. 분석결과 나이($\beta=0.332$, $p=0.037$)와 혈당조절 상태가($\beta=0.447$, $p=0.014$, Table 3) CIMT에 유의한 영향을 미치는 요인으로 나타났다(Table 3). 또한 1년 동안의 CIMT의 증가에 유의한 영향을 미치는 요인으로서는 혈당조절 상태만이 유의한 것으로 나타났다($\beta=0.313$, $p=0.038$, Table 4).

Table 4. Multivariate logistic regression modeling for predictors of progression of carotid artery intima-media thickness in type 2 diabetic patients

Parameters tested	β	p value
Baseline mean CIMT (mm)	0.102	0.419
Age (years)	0.195	0.086
Gender (Female=0, Male=1)	0.016	0.916
Smoking (No=0, Yes=1)	0.172	0.192
BMI (kg/m ²)	0.020	0.858
WC (cm)	0.031	0.725
Systolic blood pressure (mmHg)	0.023	0.865
Diastolic blood pressure (mmHg)	0.081	0.723
HbA1c (%)	0.313	0.038
HOMA-IR	0.123	0.315
HDL-C (mg/dL)	-0.067	0.748
Ln [Triglyceride (mg/dL)]	0.018	0.902
LDL-C (mg/dL)	0.008	0.902
Ln [Adiponectin (ng/mL)/TNF- α (pg/mL)]	-0.115	0.326

CIMT; carotid artery intima-media thickness, BMI; body mass index, WC; waist circumference, HOMA-IR; homeostatic model assessment for insulin resistance, HDL-C; high density lipoprotein cholesterol, LDL-C; low density lipoprotein cholesterol, TNF- α ; Tumor necrosis factor- α

고찰

제2형 당뇨병 환자에서 죽상동맥경화증 관련 심혈관질환으로 인한 사망률은 제2형 당뇨병이 없는 사람들에 비해 2-4배 정도

높은 것으로 알려져 있으며,¹⁸ 제2형 당뇨병 환자의 전체 사망원인의 70-80%는 심혈관질환인 것으로 알려져 있다.¹⁹ 제2형 당뇨병 환자의 죽상동맥경화증 발생은 고혈당, 인슐린저항성, 이상지질혈증, 고혈압, 혈액응고 장애 등의 복합한 작용으로 일어난다.²⁰ 때문에 제2형 당뇨병 환자에서 죽상동맥경화증 발생을 감소시키기 위해서는 적절히 혈당을 낮춰야 할 뿐 아니라 고혈압, 이상지질혈증에 대한 치료 등 종합적인 관리가 필요하다.²¹

지방조직에서 생산 분비되는 아디포사이토킨에는 아디포넥틴, 렙틴, 레지스틴, TNF- α , plasminogen-activator inhibitor type 1 (PAI-1), 아디핀 등이 있는데 그 중 아디포넥틴은 인슐린저항성 및 당대사에 중요한 역할을 한다.¹¹ 또한 제2형 당뇨병 환자,⁹ 비만 환자,²² 관상동맥질환 환자에서¹⁰ 아디포넥틴 농도가 감소되어 있으며, 전향적 연구에서 아디포넥틴 농도가 낮은 사람은 높은 경우보다 심혈관질환 발생확률이 높으며,²³ 제2형 당뇨병 환자에서도 아디포넥틴 농도가 낮은 경우 향후 심혈관질환의 발생확률이 높은 것으로 알려져 있다.²⁴ TNF- α 또한 비만, 인슐린저항성 및 죽상동맥경화증 발생과 관련이 있으며^{12,13,25,26} 이와 연관되어 TNF- α 를 억제시키는 치료를 하는 경우 죽상동맥경화증의 감소가 나타날 수 있다.²⁷ 한편 아디포넥틴과 TNF- α 는 지질대사, 인슐린저항성, 염증반응에 서로 반대작용을 가지고 있으며 또한 서로 생산과 활성을 억제하는 작용을 가지고 있다.^{28,29,30} 때문에 아디포넥틴의 농도가 낮고 TNF- α 의 농도가 높은 경우에는 죽상동맥경화증이 발생 및 진행할 가능성이 더욱 높을 수 있다.¹⁵

최근 제2형 당뇨병 환자와 같이 심혈관질환 고위험군에서 죽상동맥경화증을 조기에 발견하기 위하여 CIMT 측정이 많이 사용되고 있는데 CIMT는 제2형 당뇨병 환자의 대혈관협착증 발생과 밀접한 관련이 있는 것으로 알려져 있다.³ 하지만 이러한 결과는 주로 단면 연구에서 나타나는 것으로, 전향적인 연구에서 CIMT에 영향을 미치는 인자가 무엇인지에 대한 연구는 그리 많지 않다.⁷ 이전에 관상동맥우회수술을 받은 146명의 남성을 대상으로 한 연구에서 CIMT의 진행률이 3배 클 경우 이후 약 9년 동안에 관상동맥질환이 발생할 확률이 3배 이상 증가하였으며,³¹ CIMT의 진행과 심혈관질환 발생예측에 대한 메타분석에서 CIMT가 연간 0.1 mm 증가하는 경우 뇌졸중 발생 위험을 18%, 심근경색 발생 위험이 15% 높아지는 것으로 보고되었다.⁴ 이러한 결과는 단면적으로 얻은 CIMT 값뿐 아니라 일정기간 CIMT의 진행도 심혈관질환 발생의 조기 표지자로 활용될 수 있음을 의미하며³² 이에 대한 예방적 약물 치료를 결정하는 데 도움이 될 수 있음을

뜻한다.³³ 한편 CIMT의 진행에 영향을 미치는 위험요인으로는 당뇨병, 고혈압, 흡연, 낮은 HDL cholesterol, 높은 LDL cholesterol, 중성지방 등이 있으며³⁴ 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 연구에서는 인슐린저항성,⁵ 혈당^{5,6} 그리고 혈소판 활성도⁷ 등이 CIMT의 진행에 미치는 위험요인으로 알려져 있다.

최근 아디포넥틴이 높은 경우 CIMT가 낮음을 보이는 여러 연구가 보고되었는데,³⁵⁻³⁷ 이러한 아디포넥틴의 항죽상동맥경화 효과는 염증유발 물질 및 혈관유착 물질 생성 억제,³⁸ 대식세포 제거 수용체 하향조절 및 혈관평활근세포 증식 억제효과 때문으로 알려져 있다.³⁹ TNF- α 의 경우, 그 농도가 높을 경우 CIMT가 높게 나타나며,⁴⁰ 실제 TNF- α 를 낮추는 치료를 하는 경우 CIMT의 진행이 억제된 연구 결과들이 여러 보고되고 있다.^{27,41,42} 하지만 저자가 파악한 바로는 이제까지 처음 진단된 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 초기 ADPN/TNF- α 농도와 CIMT의 진행을 관찰한 연구는 시행된 적이 없다.

처음 진단된 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 시행한 본 연구에서 초기 ADPN/TNF- α 농도는 단면적 분석에서 CIMT와 유의한 음의 상관관계가 나타났을 뿐 아니라 1년 동안의 CIMT 진행과도 유의한 음의 상관관계를 가졌다. 즉 초기 아디포넥틴 농도가 낮고 TNF- α 농도가 높을수록 차후 죽상동맥경화증의 진행이 빨라진다. 하지만 이러한 상관관계에도 불구하고 초기 ADPN/TNF- α 비율은 CIMT 및 향후 진행에 독립적인 영향을 미치는 위험요인은 아닌 것으로 나타났는데, 가능한 이유로는 제2형 당뇨병 환자에서는 고혈당과 같이 죽상동맥경화증 진행과 관련된 전통적인 위험요인이 강력하게 작용을 하기 때문에 죽상동맥경화증의 진행에 상대적으로 초기 ADPN/TNF- α 농도의 기여가 크게 나타나지 않았을 수도 있다는 점을 들 수 있다. 또한 CIMT의 진행을 보기에는 1년의 기간이 좀 적었거나 또는 여러 당뇨병 관련 치료약물의 사용이 유의한 CIMT의 진행을 억제하였을 가능성도 있다. 또한 본 연구에 포함된 대상자들이 처음 당뇨병을 진단 받은 집단이기 때문에 각종 대사 지표가 비교적 양호한 상태였으므로 CIMT상태 및 진행이 저명하지 않았을 수도 있다.

본 연구에는 여러 제한점이 있다. 먼저 이 연구는 단면분석이기 때문에 ADPN/TNF- α 와 CIMT와의 인과관계가 불명확할 수 있으며, 비록 연구대상자들의 1년의 연구 기간 동안에 약물치료의 유의한 차이가 없었으나 사용한 약물의 용량의 변화는 파악하지 못한 점이다.

결론적으로 본 연구에서 ADPN/TNF- α 은 CIMT로 파악되는

죽상동맥경화증 및 그 진행과 유의한 연관이 있었으나 독립적인 위험요인은 아니었으며 혈당조절상태만이 CIMT진행에 가장 영향을 주는 요인으로 나타났다. 하지만 이와 관련된 좀 더 추가 연구 및 장기간의 연구가 필요할 것으로 생각한다.

요 약

배경: 경동맥 내중막두께(carotid intima-media thickness, CIMT)는 죽상동맥경화증의 지표로서 심혈관질환의 발생과 밀접한 관련이 있다. 하지만 이러한 연관성은 대부분 단면적으로 실시된 연구에서 나타난 결과이며 전향적인 연구에서 CIMT의 진행에 영향을 미치는 요인에 대한 연구는 부족한 상태이다. 본 연구에서는 제2형 당뇨병 환자에서 초기 혈청 아디포넥틴의 농도와 종양괴사인자-알파(tumor necrosis factor- α , TNF- α)의 비율(ADPN/TNF- α)이 낮은 경우 죽상동맥경화증의 진행이 심화되어 심혈관질환의 발생이 증가될 수 있음을 알아보고자 하였다.

방법: 처음 진단 받은 제2형 당뇨병 환자 111명을 모집하였다. 이들에게서 신체검사와 생화학적 검사를 시행하였으며 ADPN/TNF- α 값을 구하였다. CIMT 측정을 위한 경동맥초음파 검사는 내원 당시 및 1년이 지난 후 시행하였다($n=81$ 명). 두 번의 검사에서 CIMT가 증가한 경우를 경동맥 죽상동맥경화증의 진행으로 간주하였다.

결과: 내원 당시 ADPN/TNF- α 와 CIMT와는 유의한 음의 상관관계가 있었다($r=-0.231$, $p=0.025$). CIMT은 1년 후에 유의한 증가가 있었다(0.011 ± 0.138 mm, $p=0.001$). 또한 ADPN/TNF- α 와 1년 동안 CIMT의 진행과도 유의한 관계가 관찰되었다($r=-0.172$, $p=0.038$). 한편 CIMT에 영향을 주는 위험요인으로서는 나이($\beta=0.332$, $p=0.037$), HbA1c ($\beta=0.447$, $p=0.014$) 등이 있었으며, 1년 동안의 CIMT 진행에 영향을 주는 요인은 HbA1c ($\beta=0.311$, $p=0.042$) 뿐이었다.

결론: 본 연구에서 ADPN/TNF- α 은 죽상동맥경화증 및 그 진행과 연관이 있었으나 독립적인 위험요인에는 미치지 못하였으며 혈당조절상태가 죽상동맥경화증의 진행에 가장 영향을 주는 요인으로 나타났다.

ACKNOWLEDGEMENT

본 연구는 2007년 한국지질·동맥경화학회 연구비를 수혜받아

수행되었음.

참고문헌

1. Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H, D'Agostino RB. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. Arch Intern Med 1999;159:1104-1109.
2. Yokoyama H, Katakami N, Yamasaki Y. Recent advances of intervention to inhibit progression of carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus. Stroke 2006;37:2420-2427.
3. Kim CS, Kim HJ, Won YJ, Kim DJ, Kang ES, Ahn CW, et al. Normative values of carotid artery intima-media thickness in healthy Korean adults and estimation of macrovascular diseases relative risk using this data in type 2 diabetes patients. Diabetes Res Clin Pract 2006; 72:183-189.
4. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. Circulation 2007;115:459-467.
5. Langenfeld MR, Forst T, Hohberg C, Kann P, Lübken G, Konrad T, et al. Pioglitazone decreases carotid intima-media thickness independently of glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results from a controlled randomized study. Circulation 2005;111: 2525-2531.
6. Katakami N, Yamasaki Y, Hayaishi-Okano R, Ohtoshi K, Kaneto H, Matsuhisa M, et al. Metformin or gliclazide, rather than glibenclamide, attenuate progression of carotid intima-media thickness in subjects with type 2 diabetes. Diabetologia 2004;47:1906-1913.
7. Fateh-Moghadam S, Li Z, Ersel S, Reuter T, Htun P, Plöckinger U, et al. Platelet degranulation is associated with progression of intima-media thickness of the common carotid artery in patients with diabetes mellitus type 2. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005;25:1299-1303.
8. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). Biochem Biophys Res Commun 1996;221:286-289.

9. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1930-1935.
10. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:85-89.
11. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med* 2001;7:941-946.
12. Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, Simsolo RB. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest* 1995;95:2111-2119.
13. Pickup JC, Chusney GD, Thomas SM, Burt D. Plasma interleukin-6, tumour necrosis factor alpha and blood cytokine production in type 2 diabetes. *Life Sci* 2000;67:291-300.
14. Navarro JF, Mora C, Maca M, Garca J. Inflammatory parameters are independently associated with urinary albumin in type 2 diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis* 2003;42:53-61.
15. Lim S, Jang HC. Clinical implication of adiponectin. *Korean Diabetes J* 2008;32:85-97.
16. World Health Organization. WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus: second report. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1980;646:1-80.
17. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2012. *Diabetes Care* 2012;35 Suppl 1:S11-S63.
18. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1979;241:2035-2038.
19. Kannel WB. Lipids, diabetes, and coronary heart disease: insights from the Framingham Study. *Am Heart J* 1985;110:1100-1107.
20. Pyörälä K, Laakso M, Uusitupa M. Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view. *Diabetes Metab Rev* 1987;3:463-524.
21. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2013. *Diabetes Care* 2013;36 Suppl 1:S11-S66.
22. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;257:79-83.
23. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004;291:1730-1737.
24. Lim S, Koo BK, Cho SW, Kihara S, Funahashi T, Cho YM, et al. Association of adiponectin and resistin with cardiovascular events in Korean patients with type 2 diabetes: the Korean atherosclerosis study (KAS): a 42-month prospective study. *Atherosclerosis* 2008;196:398-404.
25. Ohta H, Wada H, Niwa T, Kirii H, Iwamoto N, Fujii H, et al. Disruption of tumor necrosis factor-alpha gene diminishes the development of atherosclerosis in ApoE-deficient mice. *Atherosclerosis* 2005;180:11-17.
26. Lechleitner M, Herold M, Dzien-Bischinger C, Hoppichler F, Dzien A. Tumour necrosis factor-alpha plasma levels in elderly patients with Type 2 diabetes mellitus-observations over 2 years. *Diabet Med* 2002;19:949-953.
27. Brånén L, Hovgaard L, Nitulescu M, Bengtsson E, Nilsson J, Jovinge S. Inhibition of tumor necrosis factor-alpha reduces atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:2137-2142.
28. Matsuda M, Shimomura I, Sata M, Arita Y, Nishida M, Maeda N, et al. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. *J Biol Chem* 2002;277:37487-37491.
29. Durante-Mangoni E, Zampino R, Marrone A, Tripodi MF, Rinaldi L, Restivo L, et al. Hepatic steatosis and insulin resistance are associated with serum imbalance of adiponectin/tumour necrosis factor-alpha in chronic hepatitis C patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1349-1357.
30. Diehl AM, Li ZP, Lin HZ, Yang SQ. Cytokines and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2005;54:303-306.
31. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998;128:262-269.

32. Johnson HM, Douglas PS, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Li S, et al. Predictors of carotid intima-media thickness progression in young adults: the Bogalusa Heart Study. *Stroke* 2007;38:900-905.
33. Hodis HN, Mack WJ. Risk factor assessment, treatment strategy and prevention of coronary artery disease: the need for a more rational approach. *J Intern Med* 1994; 236:111-113.
34. Chambless LE, Folsom AR, Davis V, Sharrett R, Heiss G, Sorlie P, et al. Risk factors for progression of common carotid atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities Study, 1987-1998. *Am J Epidemiol* 2002; 155:38-47.
35. Nilsson PM, Engström G, Hedblad B, Frystyk J, Persson MM, Berglund G, et al. Plasma adiponectin levels in relation to carotid intima media thickness and markers of insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26:2758-2762.
36. Iglseider B, Mackevics V, Stadlmayer A, Tasch G, Ladurner G, Paulweber B. Plasma adiponectin levels and sonographic phenotypes of subclinical carotid artery atherosclerosis: data from the SAPHIR Study. *Stroke* 2005;36:2577-2582.
37. Pilz S, Horejsi R, Möller R, Almer G, Scharnagl H, Stojakovic T, et al. Early atherosclerosis in obese juveniles is associated with low serum levels of adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4792-4796.
38. Okamoto Y, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Libby P. Adiponectin: a key adipocytokine in metabolic syndrome. *Clin Sci (Lond)* 2006;110:267-278.
39. Yamauchi T, Nio Y, Maki T, Kobayashi M, Takazawa T, Iwabu M, et al. Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nat Med* 2007;13:332-339.
40. Matsuda M, Kawasaki F, Yamada K, Kanda Y, Saito M, Eto M, et al. Impact of adiposity and plasma adipocytokines on diabetic angiopathies in Japanese Type 2 diabetic subjects. *Diabet Med* 2004;21:881-888.
41. Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, Miranda-Filloo JA, Gomez-Acebo I, Testa A, Garcia-Porrúa C, et al. Anti-TNF- α -adalimumab therapy is associated with persistent improvement of endothelial function without progression of carotid intima-media wall thickness in patients with rheumatoid arthritis refractory to conventional therapy. *Mediators Inflamm* 2012;2012: 674265.
42. Del Porto F, Laganà B, Lai S, Nofroni I, Tinti F, Vitale M, et al. Response to anti-tumour necrosis factor α blockade is associated with reduction of carotid intima-media thickness in patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1111-1115.