

비당뇨병성 말기신부전 환자에서 심혈관질환 발생의 예측 인자로서 아디포넥틴의 유용성

연세대학교 의과대학 내과학교실¹, CHA의과대학대학 분당차병원 내과학교실²

안혜림¹ · 문성진¹ · 박형천¹ · 이용규¹ · 김좌경¹ · 김범석¹ · 김형종² · 한대석¹ · 하성규¹

Serum Adiponectin as a Predictor for Cardiovascular Outcomes in Non-Diabetic End-Stage Renal Disease Patients

Hye Rim An, M.D.¹, Sung Jin Moon, M.D.¹, Hyeong Cheon Park, M.D.¹
Yong Kyu Lee, M.D.¹, Jwa-Kyung Kim, M.D.¹, Beom Seok Kim, M.D.¹
Hyung-Jong Kim, M.D.², Dae Suk Han, M.D.¹ and Sung Kyu Ha, M.D.¹

Department of Internal Medicine¹, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Department of Internal Medicine², CHA University College of Medical Science
Bundang CHA Hospital, Sungnam, Korea

Purpose: Adiponectin (ADPN) has been known to protect against cardiovascular disease (CVD) in metabolic syndrome with normal renal function for its anti-inflammatory and anti-atherogenic property. However, it is still unclear whether ADPN is associated with cardiovascular outcomes in end-stage renal disease (ESRD) patients.

Methods: This study included 80 non-diabetic ESRD patients [mean age, 52.8±13.7 years; dialysis duration, 67.1±52.0 months; hemodialysis (HD), 35 pts; peritoneal dialysis (PD), 45 pts] who survived for more than 3 months after the start of dialysis, and serum ADPN levels were measured at the beginning of the study. We conducted a longitudinal follow-up to evaluate the association of serum ADPN level with cardiovascular outcomes for 29.3±6.7 months.

Results: ADPN was inversely correlated with fasting serum insulin ($r=-0.309$, $p=0.006$) and HOMA-IR ($r=-0.321$, $p=0.004$) in ESRD patients. In a multiple linear regression analysis adjusted for age, gender, waist to hip ratio (WHR), and HDL-cholesterol, HOMA-IR ($\beta=-0.880$, $p=0.041$) was an independent factor associated with serum ADPN level. Kaplan-Meier analysis revealed that patients with higher ADPN levels (≥ 15.8 $\mu\text{g/mL}$) had a significantly higher survival rate compared with lowers (<15.8 $\mu\text{g/mL}$) ($p=0.032$). Cox proportional hazard model adjusted for age, WHR, creatinine, CRP, and previous CVD history revealed that serum ADPN level (HR, 0.899; 95% CI, 0.818-0.987; $p=0.026$) was an independent determinant of cardiovascular outcomes.

Conclusion: These findings suggest that lower ADPN levels independently predict cardiovascular events in non-diabetic ESRD patients.

Key Words: Adiponectin, End-stage renal disease, Cardiovascular disease

서 론

접수: 2010년 4월 12일, 수정: 2010년 5월 18일,

승인: 2010년 6월 4일

책임저자: 하성규 서울시 강남구 도곡동 146-7

연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 내과학교실

Tel: 02)2019-3310, Fax: 02)3463-3882

E-mail: Hask1951@yuhs.ac

말기신부전 환자의 주된 사망 원인은 심혈관계 합병증으로, 이는 고혈압, 당뇨, 이상지질혈증, 동맥경화 등의 잘 알려진 위험 인자들뿐만 아니라 인슐린 저항성과도 관련이 있다¹⁾. 신부전

환자에서는 인슐린 저항성이 신부전의 초기부터 나타나 신기능이 저하될수록 더욱 증가하는데, 이들에서 인슐린 저항성의 악화 인자로는 비타민 D 결핍, 이차부갑상선항진증, 적혈구형성인자 (erythropoietin, EPO)의 결핍, 빈혈, 대사산증, 지질 대사 이상, 교감 신경계 이상, 레닌-알도스테론 체계의 이상 외에도 지방세포에서 분비되는 호르몬의 이상 등을 들 수 있다²⁾.

아디포넥틴 (adiponectin)은 지방세포에서 분비되는 아디포 사이토카인 (adipocytokine) 중의 하나로 지방세포의 apM1 gene에 의해 생성되는 244개의 아미노산으로 구성된 단백질로서 항 염증 (anti-inflammatory) 특성을 가져 인슐린 저항성의 병리기전에 관여하고³⁾, 건강한 성인뿐만 아니라 당뇨 환자에서 비만 정도 및 인슐린 저항성과 음의 상관관계를 보이는 것으로 알려져 있다^{3, 4)}.

이와 함께 최근에는 아디포넥틴이 심혈관질환의 예측 인자인 C-반응단백 (C-reactive protein, CRP)과 음의 상관관계를 보이며⁵⁾ 항 염증 단백질로서 인슐린 저항성 및 동맥경화의 과정에도 작용하여 허혈성 심질환, 심부전 등의 심혈관질환의 발생과 연관성이 있다고 보고되고 있다⁶⁻⁸⁾. 특히 심혈관질환이 동반된 환자에서 감소되어 있어 이의 농도 측정이 말기신부전 환자에서 심혈관질환 발생의 유의한 예측 인자가 될 수 있다는 연구들이 있으나^{1, 9, 10)} 아직까지 국내에서는 혈액 또는 복막투석을 받는 말기신부전 환자에서 아디포넥틴과 심혈관질환 발생의 상관관계에 대해 보고된 바가 없다.

이에 본 연구에서는 유지 혈액 및 복막투석 중인 비당뇨병성 말기신부전 환자에서 아디포넥틴과 인슐린 저항성 등의 생화학 지표들을 측정하고, 추적 기간 동안 새로운 심혈관질환의 발생을 조사하여 심혈관질환 발생의 예측 인자로서 아디포넥틴의 유의성을 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

본 연구는 2004년1월부터 2006년 5월까지 연세대학교 의과대학 강남세브란스병원, 세브란스병원 및 CHA의과대학 분당차병원에서 3개월 이상 유지 혈액 또는 복막투석을 시행 받은 비당뇨병성 말기신부전 환자 80명 (남자 35명, 여자 45명)을 연구 대상으로 하였다. 이들은 혈액투석 35명, 복막투석 45명으로 모두 임상적으로 안정되어 있었으며 혈액투석은 혈액투석 적절도 (spKt/V) 1.3 이상으로 주 3회, 회당 4시간 이상 시행 받는 환자, 복막투석은 주당 투석 적절도 (weekly Kt/V) 1.7

이상을 유지하는 환자들을 대상으로 하였다. 단, 임상시험 2개월 이내에 중앙성 질환이나 급성 감염성 질환 또는 병발된 염증의 소견이 있었던 환자, 복막투석 또는 혈액투석과 연관된 감염이 있었던 환자 및 2개월 이내에 지질 강하제 (lipid lowering agent)나 아스피린 (aspirin) 등의 항 혈소판제를 추가하여 복용한 환자는 대상에서 제외하였다.

2. 임상적 특징 조사 및 인체계측

모든 환자에서 성별, 연령, 기저 질환, 혈압, 투석기간 등의 임상적 특징을 조사하고 신장 (H)과 체중 (W)을 측정하여 Quetelet's index ($BMI=W/H^2$, kg/m^2)를 이용한 체질량지수 (Body mass index, BMI)를 산출하였다. 체지방 중심성 분포의 지표로는 허리 대 엉덩이 둘레 비 (waist to hip ratio, WHR)를 사용하였다.

3. 아디포넥틴과 생화학 지표의 측정

기본 혈액 검사로 헤모글로빈, 혈중요소질소, 크레아티닌, 알부민, C-반응단백, 혈청 지질 성분 (lipid profile) 등의 혈액 검사를 시행하였으며 연구시점과 이전에 1개월 간격으로 3회 측정된 결과의 평균을 구하였다. 단, 이 중 총 콜레스테롤, 저밀도 콜레스테롤, 고밀도 콜레스테롤, 중성 지방 등의 지질 성분은 3개월 간격으로 2회 측정된 검사의 평균으로 하였다. 혈액투석은 주중 투석 직전에, 복막투석 환자는 투석액을 넣고 있는 상태에서 채혈하였으며 각각에 대해 투석 적절도 (spKt/V, weekly Kt/V)를 구하고 24시간 소변을 수집하여 잔여 신기능을 조사하였다.

인슐린 저항성의 지표로는 1985년 Matthews 등¹¹⁾이 만든 HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance)을 이용하였고 12시간 이상 공복 상태에서 혈당 및 혈장의 인슐린 농도를 측정된 뒤 이를 계산하였으며 공식은 다음과 같다.

$$HOMA-IR = \text{fasting insulin } (\mu\text{U/mL}) \times \text{fasting plasma glucose } (\text{mg/dL}) / 405$$

혈청 아디포넥틴 농도는 혈장을 영하 70°C에 냉동 보관하였다가 동시에 검사를 진행하였다. 항 인간 아디포사이토카인 항체 (adipocytokine antibody, Komed Co., Seoul, Korea)를 이용하여 항원-항체 반응을 유발한 후 효소 연결 면역흡착 측정법 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)을 이용하여 그 농도를 측정하였다.

4. 심혈관질환의 과거력 조사 및 추적 관찰

모든 환자에서 문진 및 면담, 또는 원내기록 조회를 통해 연구 시작 시점 이전에 발생한 심혈관질환의 병력을 조사하였다. 심혈관질환으로는 허혈성 심질환 (불안정성 협심증, 심근경색), 심부전, 말초 혈관 질환 (동정맥류의 혈전을 제외한 동맥 또는 정맥 내 혈전증 포함), 허혈성 뇌질환 (일과성 뇌허혈, 뇌경색), 뇌출혈 및 상기 원인으로 인한 사망을 포함하였다. 이후 연구 시작일부터 최대 33개월까지 전향적으로 추적 관찰 하여 심혈관 질환이 발생한 경우를 일차 종료 시점 (primary end point) 으로 하였다. 일차 종료 시점의 확인은 환자 면담 및 원내 기록 조회를 통해 시행하였으며 원외 발생 환자의 경우 전화를 통한 가족 면담의 방법을 이용하였다.

5. 통계분석

모든 자료의 통계 처리는 SPSS for window version 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하여 분석하였고, 기

술적 자료는 평균±표준편차 또는 환자수 (백분율, %)로 표시하였다. 비연속 변수의 비교에는 Chi-square test, 연속 변수의 비교는 Student's t-test, 아디포넥틴의 농도와 임상 및 생화학 지표들의 상관관계는 Pearson상관분석을 사용하였으며, 다중 선형 회귀 분석 (multiple linear regression analysis)을 시행하여 아디포넥틴에 영향을 미치는 요인을 찾아보았다. 아디포넥틴의 중앙값 (median)을 기준으로 두 군으로 나누어 Kaplan-Meier 생존 분석을 시행하고, Log-rank 검사를 이용하여 유의성을 검정하였다. 새로운 심혈관질환의 발생 유무에 따라 두 군으로 나누어 임상 및 생화학 지표들을 비교하였고, 심혈관질환 발생의 예측인자를 알아보기 위해 단변량 및 다변량 Cox비례 위험 모형 (univariate and multivariate Cox proportional hazard model)을 시행하여 심혈관질환의 발생에 영향을 미치는 요인들의 위험비 (hazard ratio)를 산출하였다. p 값이 0.05 미만일 때 통계학적으로 유의한 수준으로 판정하였으며, 단변량 분석에서 p 값이 0.1 미만인 인자들을 보정하여 다변량 분석을 시행하였다.

결 과

Table 1. Baseline Clinical and Biochemical Characteristics of ESRD Patients

	Total (n=80)
Age, years	52.8±13.7
Gender (Female), n (%)	45 (56.3)
Dialysis modality (HD), n (%)	35 (43.8)
Dialysis duration, months	67.1±52.0
Body mass index, kg/m ²	22.2±2.5
Waist to hip ratio	0.81±0.08
Systolic blood pressure, mmHg	146.5±20.9
Diastolic blood pressure, mmHg	78.6±14.2
BUN, mg/dL	62.2±18.9
Creatinine, mg/dL	11.6±3.4
Hemoglobin, g/dL	10.7±1.3
Albumin, g/dL	3.81±0.50
Total cholesterol, mg/dL	179.1±43.9
Triglyceride, mg/dL	132.1±82.8
LDL-cholesterol, mg/dL	108.3±37.9
HDL-cholesterol, mg/dL	44.8±10.4
C-reactive protein, mg/L	1.49±1.84
Glucose, fasting, mg/dL	90.0±17.8
Insulin, fasting, μU/mL	11.7±7.7
HOMA-IR	2.57±1.79
Adiponectin, μg/mL	16.4±6.1

Abbreviations: ESRD, end-stage renal disease; HD, hemodialysis; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance.

1. 말기신부전 환자군의 임상 및 생화학적 특성

말기신부전 환자군의 평균 연령은 52.8±13.7 (범위, 24-80)세, 평균 투석 기간은 67.1±52.0개월 이었으며 그 외의 임상 및 생화학 지표들은 다음과 같았다 (Table 1). 말기신부전의 원인 질환으로는 만성사구체신염 37명 (46%), 고혈압 22명 (28%), 다낭신장병 5명 (6%) 외 원인 미상이 16명 (20%)이었다.

이들에서 아디포넥틴의 평균은 16.4±6.1 μg/mL이었으며 혈액 및 복막투석 환자군으로 나누어 비교하였을 때는 각각 15.1±6.1, 17.5±5.9 μg/mL으로 두 군 사이에 통계적으로 유의한 차이는 없었다 (p=0.083).

2. 말기신부전 환자에서 아디포넥틴의 농도에 영향을 미치는 인자

상관분석에서 말기신부전 환자의 아디포넥틴 농도는 공복 혈장 인슐린 (r=-0.309, p=0.006), HOMA-IR (r= -0.321, p=0.004)과 유의한 음의 상관관계를 보였다 (Table 2) (Fig. 1). 그 외 나이, 성별, 투석방법, 투석기간, 체질량지수, 허리 대 엉덩이 둘레 비, 총 콜레스테롤 등의 지질 성분, C-반응단백 등

은 유의한 상관관계가 없었다.

말기신부전 환자에서 나이, 성별을 보정하여 구한 다중 선형 회귀 분석에서는 HOMA-IR ($\beta = -0.880$, $p = 0.041$)만이 아디포넥틴의 농도를 결정하는 독립적으로 유의한 인자로 나타났다. 그 외 허리 대 엉덩이 둘레 비 ($\beta = -3.988$, $p = 0.693$), 고밀도 콜레스테롤 ($\beta = 0.002$, $p = 0.978$) 등은 유의하지 않

Table 2. Correlation Analysis of Variables Associated with Serum Adiponectin Level in ESRD Patients

	Pearson's R (r)
Age	-0.122
Gender	0.265 [†]
Dialysis modality	0.198
Dialysis duration	0.224
Body mass index	0.004
Waist to hip ratio	-0.144 [†]
Systolic blood pressure	-0.037
Diastolic blood pressure	0.029
BUN	0.080
Creatinine	0.191
Hemoglobin	-0.163
Albumin	-0.149
Total cholesterol	0.171
Triglyceride	0.117
LDL-cholesterol	0.128
HDL-cholesterol	0.166 [†]
C-reactive protein	-0.057
Glucose, fasting	-0.147
Insulin, fasting	-0.309*
HOMA-IR	-0.321*

* $p < 0.05$, [†] $p < 0.1$.

Abbreviations: ESRD, end-stage renal disease; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance.

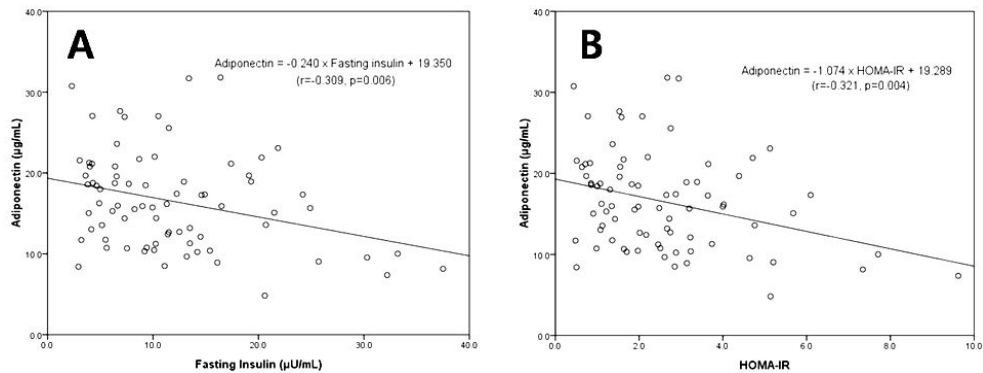


Fig. 1. Correlations between fasting insulin (A), HOMA-IR (B) and serum adiponectin level in ESRD patients. Pearson's correlation analysis revealed significant negative correlations between fasting insulin, HOMA-IR and serum adiponectin level. Abbreviations: ESRD, end-stage renal disease; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance.

았다 (Table 3).

3. 새로운 심혈관질환 발생의 유무에 따른 임상 및 생화학 지표의 비교

평균 29.3±6.7 (범위, 5-33)개월의 추적 기간 동안 심혈관질환이 새로 발생했거나 이로 인해 사망한 환자는 총 21명 (26.3%)으로 각각 심근경색 3명 (3.8%), 불안정성 협심증 1명 (1.3%), 심부전 2명 (2.5%), 말초 혈관 질환 1명 (1.3%), 허혈성 뇌질환 3명 (3.8%), 사망 11명 (13.8%) 이었다. 이 중 사망한 환자들은 심근경색 4명 (5.0%), 심부전 2명 (2.5%), 급성 심장사 (sudden cardiac death) 2명 (2.5%), 허혈성 뇌경색 2명 (2.5%), 뇌출혈 1명 (1.3%)이었다.

심혈관질환이 발생한 군과 발생하지 않은 군 사이의 임상 및 생화학 지표들을 비교하였을 때, 심혈관질환이 새로 발생한 군에서 나이 (61.3±11.5 vs. 49.73±13.2세, $p = 0.001$), 허리

Table 3. Multiple Linear Regression Analysis for Independent Factors Associated with Serum Adiponectin Level in ESRD Patients

	Adiponectin			
	β	\pm SE	p	R ²
Age	-0.006	0.062	0.924	
Gender	2.503	1.385	0.075	
Waist to hip ratio	-3.988	10.043	0.693	0.361
HDL-cholesterol	0.002	0.070	0.978	
HOMA-IR	-0.880	0.423	0.041	

Abbreviations: ESRD, end-stage renal disease; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; SE, standard error.

대 엉덩이 둘레 비 (0.86 ± 0.08 vs. 0.80 ± 0.07 , $p=0.002$), C-반응단백 (2.45 ± 2.32 vs. 1.14 ± 1.49 mg/L, $p=0.023$) 이 유의하게 높았고, 혈청 크레아티닌 (10.0 ± 3.0 vs. 12.1 ± 3.4 mg/dL, $p=0.014$)과 아디포넥틴 (13.5 ± 5.8 vs. 17.5 ± 5.8 $\mu\text{g/mL}$, $p=0.009$) 값은 낮았다. 또한 심혈관질환이 새로 발생한 군에서 연구 이전에 심혈관질환 과거력을 가진 환자의 비율이 더 높게 나타났다 (42.9 vs. 10.2% , $p=0.002$). 그 외 투석방법, 투석기간, 체질량지수, 총 콜레스테롤 등의 지질 성분, 공복 혈당 및 혈장 인슐린, HOMA-IR은 양 군 사이에 유의한 차이가 없었다.

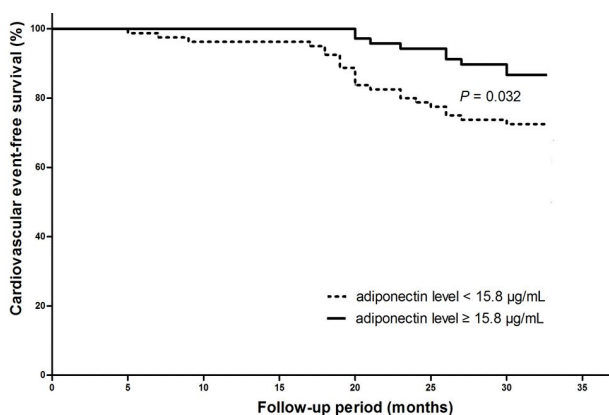


Fig. 2. Cardiovascular event-free survival curves according to median adiponectin level 15.8 $\mu\text{g/mL}$.

4. 아디포넥틴 농도에 따른 심혈관질환의 발생 및 이의 예측 인자

말기신부전 환자를 아디포넥틴의 중앙값 (15.8 $\mu\text{g/mL}$)을 기준으로 두 군으로 나누어 아디포넥틴의 농도에 따른 심혈관질환의 누적 발생률을 비교하였을 때, 양 군 사이에 유의한 차이를 보이며 ($p=0.032$) 낮은 아디포넥틴 군에서 누적 발생률이 더 증가하였다 (Fig. 2).

Cox 비례 위험 모형을 통해 말기신부전 환자에서 새로운 심혈관질환의 발생에 영향을 미치는 변수를 알아보았으며 단변량 분석에서는 나이 (HR, 1.055; 95% CI, 1.020-1.090; $p=0.002$), 허리 대 엉덩이 둘레 비 (HR, 24.48; 95% CI, 0.55-109.30; $p=0.001$), 크레아티닌 (HR, 0.869; 95% CI, 0.771-0.980; $p=0.022$), C-반응단백 (HR, 1.282; 95% CI, 1.079-1.524; $p=0.005$), 심혈관질환의 과거력 (HR, 3.462; 95% CI, 1.476-8.121; $p=0.004$) 및 아디포넥틴 (HR, 0.892; 95% CI, 0.818-0.972; $p=0.044$)이 유의하게 나타났다. 그 외 성별, 투석방법, 투석기간, 체질량지수, 총 콜레스테롤 등의 지질 성분, 공복 혈당 및 혈장 인슐린, HOMA-IR 등은 유의하지 않았다. 단변량 분석에서 유의하게 나타난 인자들로 보정한 다변량 분석에서는 아디포넥틴 (HR, 0.899; 95% CI, 0.818-0.987; $p=0.026$)이 말기신부전 환자에서 심혈관질환 발생의 독립적인 예측 인자였다 (Table 4).

Table 4. Univariate and Multivariate Cox Proportional Hazard Models for Cardiovascular Outcomes in ESRD Patients

Predictor variable	Cardiovascular outcomes			
	Unadjusted		Adjusted for covariates*	
	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
Age (per year)	1.055 (1.020-1.090)	0.002	1.031 (0.981-1.084)	0.228
Gender (vs. female)	1.049 (0.453-2.427)	0.912	-	-
Hemodialysis (vs. PD)	0.511 (0.218-1.197)	0.122	-	-
Dialysis duration (per 1 month increment)	0.992 (0.982-1.002)	0.110	-	-
Body mass index (per 1.0 kg/m^2 increment)	1.098 (0.922-1.307)	0.294	-	-
Waist to hip ratio (per 0.1 increment)	24.48 (0.55-109.30)	0.001	6.273 (0.002-24700)	0.327
Creatinine (per 1.0 mg/dL increment)	0.869 (0.771-0.980)	0.022	1.061 (0.899-1.253)	0.484
HDL-cholesterol (per 1.0 mg/dL increment)	0.975 (0.934-1.018)	0.246	-	-
C-reactive protein (per 1.0 mg/L increment)	1.282 (1.079-1.524)	0.005	1.209 (0.988-1.481)	0.065
HOMA-IR (per 1.0 increment)	1.137 (0.929-1.390)	0.212	-	-
Cardiovascular disease history (vs. No)	3.462 (1.476-8.121)	0.004	2.076 (0.810-5.320)	0.128
Adiponectin (per 1.0 $\mu\text{g/mL}$ increment)	0.892 (0.818-0.972)	0.044	0.899 (0.818-0.987)	0.026

*The following parameters were included in the model; age, waist to hip ratio, creatinine, C-reactive protein, cardiovascular disease history, and adiponectin.

Abbreviations: CI, confidence interval; ESRD, end-stage renal disease; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; HR, hazard ratio; PD, peritoneal dialysis.

고 찰

지방세포는 종양괴사인자 (tumor necrosis factor- α , TNF- α), 플라스미노겐 활성물질 억제 인자 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1), 렙틴 (leptin), 아디포넥틴 등의 다양한 매개 인자 및 호르몬을 분비하여 인체의 생물학적 기능을 조절하는 하나의 내분비 기관으로 생각되고 있다¹²⁾. 지방세포에서 분비되는 이러한 생물학적 매개인자들을 아디포사이토카인이라 하며 이중에서도 아디포넥틴은 지방세포의 apM1 gene 에 의해 생성되는 244개의 아미노산으로 구성된 단백질로 인슐린 저항성 및 지질 대사를 호전시키고 항 죽종 형성 작용 및 항 염증 작용을 나타내는 것으로 알려져 있다. 정상인보다 비만, 당뇨, 고혈압, 말초 동맥 폐쇄 질환 및 관상 동맥 증후군 환자에서 감소되는 것으로 보고되었으며, 혈청 아디포넥틴 농도와 심혈관질환 발생의 연관성은 최근까지도 활발히 연구되고 있다^{3, 4, 13-15)}.

아디포넥틴은 내피 세포 내 신호전달체계인 NF- κ B (nuclear factor kappa-B)를 억제하여 접착분자 (adhesion molecules)의 발현을 억제하고 내피 세포에서 유래되는 염증성 사이토카인의 합성을 막아 죽종 형성을 억제함이 시험관 내 실험에서 증명되었으며⁷⁾ 대식세포 (macrophage)의 종양괴사인자 분비를 억제하고 대식세포 내에 변형된 형태의 지단백 (modified lipoprotein) 축적을 감소시켜 거품세포 (foam cell)의 형성을 억제하고, 혈관 평활근 세포 (vascular smooth muscle cell)의 증식을 유도하여 죽상 경화판 (atherosclerotic plaque)을 안정화시킨다는 연구도 있었다¹⁴⁾. 이와 함께 정상인에서 심혈관질환의 예측 인자로 쓰이는 C-반응단백 및 IL-6와 음의 상관관계를 보여, 항 염증 성질 또한 심혈관질환의 발생을 예방하는 또 다른 기전으로 생각된다⁵⁾.

아디포넥틴은 신부전 환자에서 정상인보다 그 농도가 높게 나타나는데^{16, 17)} 이는 다른 폴리펩티드 (polypeptide) 호르몬과 마찬가지로 이의 생분해 (biodegradation) 및 제거 (elimination)가 주로 신장에서 이루어지기 때문이다¹⁸⁾. 그러나 신부전이나 신부전 환자에서 영양결핍 및 질환의 중증도에 비례하여 혈청 아디포넥틴의 농도가 증가하는 것으로 나타나^{19, 20)} 다른 요인들도 관여할 것으로 생각된다. 본 연구에서도 말기신부전 환자의 아디포넥틴 농도는 혈액 및 복막투석을 받는 환자 모두에서 비슷하며 이전 연구들에서 알려진 대로^{16, 17)} 정상인의 평균치에 비하여 높게 나타났다. 정상인에서는 아디포넥틴이 신기능의 지표인 크레아티닌과 유의한 음의 상관관계를 보이는 것으로

알려져 있으나 본 연구의 말기신부전 환자에서는 유의한 상관관계를 보이지 않았으며 일부 다른 연구에서도 신부전 환자에서 크레아티닌과의 관계가 명확하지 않아^{9, 21)} 아디포넥틴 대사 과정에서의 신장의 역할 및 신기능에 따른 아디포넥틴의 농도 변화에 대해서는 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

만성신부전 환자에서 높은 심혈관계 합병증의 발생은 인슐린 저항성의 증가와도 관련이 있다. 인슐린 저항성은 신부전의 초기부터 나타나 신기능이 감소할수록 악화된다²²⁾. 만성신부전에서의 인슐린 저항성의 악화 인자로는 비타민 D 결핍, 이차부갑상선항진증, 적혈구형성인자의 결핍, 빈혈, 대사산증, 지질 대사 이상, 교감신경계 이상, 레닌-알도스테론 체계 이상 이외에도 지방세포의 사이토카인 분비 이상을 들 수 있으며 특히 아디포넥틴과 인슐린 저항성의 연관성은 여러 연구에서 증명되어 있다²⁾. 본 연구에서도 말기신부전 환자에서 인슐린 저항성의 지표인 HOMA-IR이 정상인에 비해 증가되어 있었으며, 아디포넥틴의 농도는 HOMA-IR과 유의한 음의 상관관계를 나타내었다.

또한 아디포넥틴은 중성 지방과는 음의 상관관계, 고밀도 콜레스테롤과는 양의 상관관계를 보이며 지질 대사를 조절하는 효소 (enzyme)로 작용하여^{1, 9)} 말기신부전 환자에서도 동맥경화의 위험인자 중 하나인 이상지질혈증을 호전시키므로 아디포넥틴의 증가가 심혈관질환의 위험을 줄이는 데 도움이 될 수 있다는 보고도 있다²³⁾. 그러나 본 연구에서는 말기신부전 환자에서 총 콜레스테롤, 중성 지방, 저밀도 콜레스테롤, 고밀도 콜레스테롤 모두 아디포넥틴과 유의한 관계를 보이지 않았으며 지질 성분은 심혈관질환의 발생에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 이는 아마도 80명의 말기신부전 환자 중 26명 (32.5%)에서 연구 시작 최소 3개월 이전부터 지질 강하제를 복용하고 있어 연구 당시에 이상지질혈증이 교정되어 있는 상태였기 때문일 것으로 생각된다. 최근 한 연구에서는 이상지질혈증 환자를 대상으로 지질 강하제를 투여하여 이를 교정했을 때 아디포넥틴이 증가하는 것을 확인하였다²⁴⁾. 본 연구에서는 아디포넥틴의 1회 측정으로 이러한 변화를 확인할 수 없었지만 말기신부전 환자에서 지질 강하제의 투여가 아디포넥틴의 농도에 미치는 영향에 대한 추가적 연구가 진행된다면 이러한 관계를 좀 더 명확하게 해 줄 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구를 통해 저자들은 비당뇨병성 말기신부전 환자에서 아디포넥틴과 심혈관질환 위험 인자들의 상관관계 및 아디포넥틴이 새로운 심혈관질환의 발생에 어떠한 영향을 미치는지 알아보고자 하였고, 인슐린 저항성이 아디포넥틴의 농도를 결정하는 독립적으로 유의한 인자이며 아디포넥틴은 심혈관질환 발생의 예측 인자임을 확인하였다. 본 연구 이전에도 혈액 또는 복막투석

환자에서 아디포넥틴 농도가 심혈관질환의 발생과 음의 상관관계를 보이며 낮은 아디포넥틴 농도가 심혈관질환 발생의 예측인자라는 몇 가지 연구 결과가 발표 되었다^{1, 9, 22, 25}. 그러나 이와는 반대로 Ohashi 등²⁶이 혈액투석 환자를 3년간 추적 관찰한 연구에서는 아디포넥틴이 사망한 환자군에서 더 높게 나타났으며 고아디포넥틴 혈증이 혈액투석 환자에서 사망률을 예측할 수 있는 인자라고 주장한 바 있어, 아직까지도 아디포넥틴과 심혈관질환의 발생 및 사망률의 관계는 논란의 여지가 있다. 그러나 이 연구에서는 대상 환자들의 체질량지수가 본 연구에서보다 낮게 나타나 체질량지수의 저하 및 영양결핍 등의 인자가 환자의 사망률을 증가시켰을 가능성을 배제할 수 없었다. 말기신부전은 소모성 질환으로 중증의 상태일수록 영양결핍이 심해지면서 단백질-에너지 소모 상태 (protein-energy wasting)로 진행되고 이로 인해 아디포넥틴이 증가하여 사망률의 증가를 가져올 수 있다는 가설¹⁹과 아디포넥틴의 증가 자체가 길항작용을 하여 에너지 소비를 증가시켜 소모 상태를 더 악화시키므로 사망률의 증가와 관련이 있을 것이라는 가설²⁷ 등이 있다. 본 연구에서는 말기신부전 환자의 체질량지수 및 허리 대 엉덩이 둘레 비가 다른 연구들에 비하여 높은 편이었으며, 오히려 심혈관질환이 발생한 군에서 대사 증후군의 또 다른 지표인 허리 대 엉덩이 둘레 비가 높게 나타나 단백질-에너지 소모 상태가 심하지 않은 환자를 대상으로 하였다는 점도 Ohashi 등²⁶의 연구와는 다른 결과를 가져왔을 것으로 생각된다. 이처럼 말기신부전 상태는 심혈관질환의 발생이나 사망에 영향을 미치는 여러 위험인자들이 얽혀있어 이러한 인자들간의 상관관계를 명확하게 밝혀내기가 어려우며 이로 인해 서로 다른 연구 결과들이 나타날 수 있어 앞으로 상호관계에 대한 지속적인 연구가 필요하겠다.

본 연구는 말기신부전 환자 80명 중 추후 심혈관질환 발생 군이 21명으로 연구 대상 환자가 적었기에 그 통계적인 의미가 부족할 수 있으며 1회의 아디포넥틴 농도 측정으로 수개월 뒤 심혈관질환의 발생을 예측하는 데 무리가 있을 수 있다는 제한점이 있다. 또한 체질량지수나 사구체 여과율 이외에도 심혈관질환의 발생에 영향을 미치는 다른 인자들과의 상호 관련성에 대해 명확하게 규명하지 못했다는 점에 그 한계가 있겠다. 그럼에도 본 연구는 국내에서 처음으로 비당뇨병성 말기신부전 환자에서 아디포넥틴과 심혈관질환 발생의 상관관계를 밝힌 연구라는 것에 그 의의가 있을 것으로 본다.

결론적으로, 혈액 및 복막투석을 받는 비당뇨병성 말기신부전 환자에서 아디포넥틴은 새로운 심혈관질환의 발생에 영향을 미치는 독립적인 인자이며 이를 예측하는 지표로 쓰일 수 있겠다. 단, 향후 말기신부전 환자를 대상으로 단백질-에너지 소모 상태의

변화에 따른 아디포넥틴의 농도와 심혈관질환의 발생 및 사망률의 변화를 확인하는 장기적인 대규모 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목적: 아디포넥틴은 항 염증 및 항 죽종 형성의 특성을 보여 신기능이 정상인 대사증후군 환자에서 심혈관질환의 보호 효과를 가지는 것으로 알려져 있다. 그러나 유지 혈액 및 복막투석을 받는 말기신부전 환자에서는 아디포넥틴과 심혈관질환의 발생 및 사망률의 관계가 아직까지 명확하지 않다. 이에 저자들은 말기신부전 환자에서의 아디포넥틴과 심혈관질환 발생의 관련성을 알아보려고 하였다.

방법: 3개월 이상 유지 혈액 또는 복막투석을 받은 비당뇨병성 말기신부전 환자 80명 (나이, 52.8±13.7세; 투석기간, 67.1±52.0개월; 혈액투석, 35명; 복막투석, 45명)을 대상으로 기본 임상 및 생화학 지표를 조사하고 연구 시작일에 혈청 아디포넥틴을 측정하였다. 이들에게서 심혈관질환의 과거력을 수집하였으며 평균 29.3±6.7개월간 추적 관찰하여 새로운 심혈관질환의 발생을 조사하였다.

결과: 말기신부전 환자에서 아디포넥틴은 공복 혈장 인슐린 ($r=-0.309$, $p=0.006$) 및 HOMA-IR ($r=-0.321$, $p=0.004$)과 음의 상관관계를 보였으며 나이, 성별 등을 보정하여 구한 다중 선형 회귀 분석에서는 HOMA-IR ($\beta=-0.880$, $p=0.041$)이 아디포넥틴의 농도를 결정하는 독립적으로 유의한 인자였다. 아디포넥틴의 중앙값을 기준으로 심혈관질환의 누적 발생률을 비교하였을 때, 아디포넥틴이 높은 군 ($\geq 15.8 \mu\text{g/mL}$)이 낮은 군 ($<15.8 \mu\text{g/mL}$)보다 유의하게 더 높은 누적 생존율을 보였다 ($p=0.032$). 나이, 허리 대 엉덩이 둘레 비, 크레아티닌, C-반응단백 및 심혈관질환의 과거력으로 보정한 다변량 Cox 비례 위험 모형에서는 아디포넥틴 농도 (HR, 0.899; 95% CI, 0.818-0.987; $p=0.026$)가 새로운 심혈관질환 발생의 유의한 예측 인자로 나타났다.

결론: 비당뇨병성 말기신부전 환자에서 낮은 아디포넥틴 농도는 심혈관질환 발생의 독립적인 예측 인자로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Benedetto FA, Cutrupi S, Parlongo S, Malatino LS, Bonanno G, Seminara G, Rapisarda F, Fatuzzo P, Buemi M, Nicocia G,

- Tanaka S, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y: Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 13:134-141, 2002
- 2) Eldin WS, Ragheb A, Klassen J, Shoker A: Evidence for increased risk of prediabetes in the uremic patient. *Nephron Clin Pract* 108:c47-c55, 2008
 - 3) Díez JJ, Iglesias P: The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol* 148:293-300, 2003
 - 4) 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* 257:79-83, 1999
 - 5) Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nishida M, Kumada M, Okamoto Y, Ohashi K, Nagaretani H, Kishida K, Nishizawa H, Maeda N, Kobayashi H, Hiraoka H, Matsuzawa Y: Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 107:671-674, 2003
 - 6) Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, Chen CL, Tai TY, Chuang LM: Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 86:3815-3819, 2001
 - 7) 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* 100:2473-2476, 1999
 - 8) Dieplinger B, Gegenhuber A, Poelz W, Haltmayer M, Mueller T: Prognostic value of increased adiponectin plasma concentrations in patients with acute destabilized heart failure. *Clin Biochem* 42:1190-1193, 2009
 - 9) Yu ZZ, Ni ZH, Gu LY, Lin AW, Fang W, Yao Q, Lindholm B, Qian JQ: Adiponectin is related to carotid artery plaque and a predictor of cardiovascular outcome in a cohort of non-diabetic peritoneal dialysis patients. *Blood Purif* 26:386-393, 2008
 - 10) Zoccali C, Tripepi G, Cambareri F, Catalano F, Finocchiaro P, Cutrupi S, Pizzini P, Testa A, Spoto B, Panuccio V, Enia G, Mallamaci F: Adipose tissue cytokines, insulin sensitivity, inflammation, and cardiovascular outcomes in end-stage renal disease patients. *J Ren Nutr* 15:125-130, 2005
 - 11) Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28:412-419, 1985
 - 12) Frayn KN, Karpe F, Fielding BA, Macdonald IA, Coppack SW: Integrative physiology of human adipose tissue. *Int J Obes Relat Metab Disord* 27:875-888, 2003
 - 13) Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM: Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 259:87-91, 1993
 - 14) Wiecek A, Kokot F, Chudek J, Adamczak M: The adipose tissue—a novel endocrine organ of interest to the nephrologist. *Nephrol Dial Transplant* 17:191-195, 2002
 - 15) Saito O, Saito T, Okuda K, Kotoda A, Akimoto T, Ando Y, Muto S, Ishikawa SE, Kusano E: Serum adiponectin and markers of endothelial injury in hemodialysis patients with arteriosclerosis obliterans. *Clin Exp Nephrol* 12:58-64, 2008
 - 16) Kamigaki M, Sakaue S, Tsujino I, Ohira H, Ikeda D, Itoh N, Ishimaru S, Ohtsuka Y, Nishimura M: Oxidative stress provokes atherogenic changes in adipokine gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 339:624-632, 2006
 - 17) Kim KY, Kim JK, Jeon JH, Yoon SR, Choi I, Yang Y: c-Jun N-terminal kinase is involved in the suppression of adiponectin expression by TNF- α in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 327:460-467, 2005
 - 18) Saraheimo M, Forsblom C, Fagerudd J, Teppo AM, Pettersson-Fernholm K, Frystyk J, Flyvbjerg A, Groop PH; FinnDiane study group : Serum adiponectin is increased in type 1 diabetic patients with nephropathy. *Diabetes Care* 28:1410-1414, 2005
 - 19) Lee HY, Her AY, Choi DW, Park MO, Baek HJ, Jung HH: Serum adiponectin level and cardiovascular disease in patients with end-stage renal disease. *Korean J Med* 71:646-653, 2006
 - 20) Kistorp C, Faber J, Galatius S, Gustafsson F, Frystyk J, Flyvbjerg A, Hildebrandt P: Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 112:1756-1762, 2005
 - 21) Stenvinkel P, Marchlewska A, Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Zhang Z, Hoff C, Holmes C, Axelsson J, Arvidsson S, Schalling M, Barany P, Lindholm B, Nordfors L: Adiponectin in renal disease: relationship to phenotype and genetic variation in the gene encoding adiponectin. *Kidney Int* 65:274-281, 2004
 - 22) Iwashima Y, Horio T, Kumada M, Suzuki Y, Kihara S, Rakugi H, Kawano Y, Funahashi T, Ogihara T: Adiponectin and renal function, and implication as a risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 98:1603-1608, 2006
 - 23) von Eynatten M, Hamann A, Twardella D, Nawroth

- PP, Brenner H, Rothenbacher D: Relationship of adiponectin with markers of systemic inflammation, atherogenic dyslipidemia, and heart failure in patients with coronary heart disease. *Clin Chem* 52:853-859, 2006
- 24) Kai T, Kanamasa K: Effects of increasing the dose of pravastatin on serum adiponectin level in Japanese mild hypercholesterolemic and hypertensive patients. *Arzneimittelforschung* 59:445-450, 2009
- 25) Rao M, Li L, Tighiouart H, Jaber BL, Pereira BJ, Balakrishnan VS: HEMO Study Group : Plasma adiponectin levels and clinical outcomes among haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 23:2619-2628, 2008
- 26) Ohashi N, Kato A, Misaki T, Sakakima M, Fujigaki Y, Yamamoto T, Hishida A: Association of serum adiponectin levels with all-cause mortality in hemodialysis patients. *Intern Med* 47:485-491, 2008
- 27) Park SH, Carrero JJ, Lindholm B, Stenvinkel P: Adiponectin in chronic kidney disease has an opposite impact on protein-energy wasting and cardiovascular risk: two sides of the same coin. *Clin Nephrol* 72:87-96, 2009