

대한내과학회지 : 제 63 권 제 1 호 2002

제2형 당뇨병 환자 및 당뇨병과 심혈관계질환이 없는 성인을 대상으로 조사한 심혈관계질환의 위험인자와 혈청 high sensitivity C-reactive protein 사이의 관련성 비교

연세대학교 의과대학 내과학교실

김형진 · 배상운 · 김대중 · 김수경 · 김세화 · 이유미 · 정상수
안철우 · 차봉수 · 송영득 · 임승길 · 김경래 · 이현철 · 허갑범

=Abstract=

Association of serum high sensitivity C-reactive protein with risk factors of cardiovascular diseases in type 2 diabetic and nondiabetic subjects without cardiovascular diseases

Kim Hyeung-Jin, M.D., Pae SW, M.D., Kim Dae-Jung, M.D.,
Kim Soo-Kyung, M.D., Kim Se-Hwa, M.D., Rhee Yu-Mie, M.D.,
Chung Sang-Su, M.D., Ahn Chul-Woo, M.D., Cha Bong-Soo, M.D.,
Song Young-Duk, M.D., Lim Sung-Kil, M.D., Kim Kyung-Rae, M.D.,
Hyun-Chul Lee, M.D. and Huh Kap-Bum, M.D.,

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

Background : High sensitivity C-reactive protein (hsCRP) is more sensitive than standard CRP assay for evaluation of risk of coronary heart diseases and other atherosclerotic events. But, there were no data of association of serum hsCRP with risk factors of cardiovascular diseases and nonalcoholic fatty liver in Korean type 2 diabetic and nondiabetic subjects.

Methods : A hundred type 2 diabetic subjects (51 men and 49 women) from Severance Hospital and 200 nondiabetic subjects participating medical checkup in Health Promotion Center (105 men and 95 women) were recruited and subjects with acute illnesses and chronic inflammatory diseases such as upper respiratory infection, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, or viral hepatitis were excluded. A standardized interview was conducted by trained personnel; detailed information was collected on medical history, dietary habits and lifestyle characteristics, including smoking, alcohol and physical activity. Body mass index (BMI) was computed and biochemical study were undergone using fasting blood. All subjects were done abdominal ultrasonography for evaluation of fatty liver. Serum hsCRP concentration was measured by Nephelometer Analyzer II (Behring Co.) and a lower detection limit of test was 0.18 mg/L.

Results : There was no difference in sex, BMI, presence of fatty liver, concentration of total cholesterol, triglyceride, high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and uric acid between diabetic and nondiabetic subjects. Age, total

-
- 접수 : 2001년 9월 24일
 - 통과 : 2002년 4월 24일
 - 교신저자 : 이현철, 서울특별시 서대문구 신촌동 134, 연세대학교 의과대학 내과학교실 (120-752)
E-mail : endohclee@yumc.yonsei.ac.kr

cholesterol/HDL-C ratio, fasting blood glucose and incidence of hypertension were higher in diabetic than nondiabetic subjects, but a rate of smoking was higher in nondiabetic than diabetic subjects. The mean concentration of serum hsCRP was remarkably increased in type 2 diabetic subjects than nondiabetic subjects (1.34 ± 1.87 vs 0.71 ± 0.80 mg/L, $p < 0.05$). After adjustment of different variables between both groups, there was significantly difference of the concentration of serum hsCRP ($p < 0.05$). In nondiabetic subjects, by univariate analysis, there was a positive correlation between hsCRP and age ($r = 0.26$, $p < 0.05$), BMI ($r = 0.34$, $p < 0.05$), systolic blood pressure ($r = 0.21$, $p < 0.05$), diastolic blood pressure ($r = 0.16$, $p < 0.05$), triglyceride ($r = 0.27$, $p < 0.05$), total cholesterol/HDL-C ratio ($r = 0.22$, $p < 0.05$), uric acid ($r = 0.15$, $p < 0.05$) and a negative correlation between serum hsCRP and HDL-C ($r = -0.16$, $p < 0.05$). Interestingly, subjects with fatty liver had shown increased serum hsCRP concentration than subjects without fatty liver (0.99 ± 0.96 vs 0.58 ± 0.69 mg/L, $p < 0.05$). But there were no correlation of serum hsCRP with the history of smoking, sex, physical activity, fasting plasma glucose and presence of hypertension. After multiple regression analysis, only BMI and age were associated with serum hsCRP. In diabetic subjects, there were significant correlation of serum hsCRP with HDL-C and fasting plasma glucose, but other risk factors of cardiovascular diseases and fatty liver were not. When we compared serum hsCRP according to numbers of risk factors of cardiovascular diseases in nondiabetic subjects, group without risk factors had 0.41 ± 0.55 mg/L, group with one risk factor had 0.48 ± 0.40 mg/L, group with two risk factors had 0.75 ± 0.88 mg/L, group with three risk factors had 1.08 ± 0.87 mg/L and group with four risk factors had 1.55 ± 1.21 mg/L. There was significant difference of serum hsCRP according to numbers of risk factors of cardiovascular diseases ($p < 0.05$).

Conclusion : Serum hsCRP is correlated with risk factors of cardiovascular diseases and may be useful tool for prediction of accelerated, atherosclerotic process in nondiabetic subjects. Although there is association of serum hsCRP with few risk factors of cardiovascular diseases, serum hsCRP is elevated in diabetic subjects. Therefore it is necessary to evaluate usefulness of serum hsCRP using carefully selected diabetic subjects. In addition, our study had shown that subjects with nonalcoholic fatty liver have increased risk of cardiovascular events. (Korean J Med 63:36-45, 2002)

Key Words : High sensitivity C-reactive protein, Risk factors, Cardiovascular diseases, Nonalcoholic fatty liver, Type 2 diabetes

서 론

죽상동맥경화증은 죽전에 활성화된 림프구, 대식세포 및 이상지질이 침착하며 근세포의 이동 및 신생혈관 등으로 특징지워지는 염증성 병변으로 interleukin-6 (IL-6)와 tumor necrosis factor- α (TNF- α)와 같은 cytokines 및 C-reactive protein (CRP)과 같은 급성기 반응단백이 증가하는 것으로 알려져 있다¹⁻³. 혈청 CRP의 증가가 심혈관계질환과 관련되어 있다는 가정은 1940년대부터 있어왔으나 당시의 표준적인 혈청 CRP 측정법은 측정의 하한이 3~8 mg/L에 불과하여 낮은 정상범위에서 염증의 정도를 구분해내지 못하였으므로 심혈관계질환의 위험을 검출하는데 부적절하였으며, 최근 까지도 측정의 하한이 1 mg/L로 심혈관계질환의 위험도를 평가하는데 한계가 있었다⁴.

최근에 혈청 CRP 측정시 더 나은 항체와 개선된 기술을 사용하여 high-sensitive assay나 ultrasensitive assay가 개발되었고 상업적으로도 이용이 가능해졌으며, 외국에서는 몇 개의 표준화 프로그램이 진행되기도 하였다⁵⁻⁷. 이런 프로그램들에서 혈관질환의 위험을 평가하는 혈청 high sensitivity CRP (hsCRP)의 감별력은 혈청 총콜레스테롤과 거의 같은 수준으로 보고되었고 임상적 이용이 활발해지고 있으나 국내에서는 관상동맥질환을 가진 환자들을 대상으로 표준적인 CRP 측정법을 이용한 보고들이 대부분이어서⁸⁻¹¹ 심혈관질환이 없는 사람들의 위험을 평가하는데 적절한 지표도 없는 형편이다.

우리는 이 연구에서 제2형 당뇨병 환자 및 당뇨병과 심혈관질환이 없는 성인을 대상으로 심혈관계질환의 위험인자들과 비알콜성 지방간의 유무에 따라 혈청 hsCRP의

농도를 비교하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

세브란스병원 당뇨병센터 외래로 내원한 제2형 당뇨병 환자와 건강증진센터에 내원한 당뇨병이 없는 성인을 조사 대상으로 하였다. 급성 질환 (상기도 감염, 급성 감염 등), 만성 염증성 질환 (골관절염, 류마티스관절염, 통풍, 천식, 만성 간염 그리고 염증성 장질환 등), 심혈관계질환 (협심증, 급성 심근경색증, 뇌경색 그리고 말초혈관질환)을 앓고 있거나 기왕력이 있는 환자들과 1주일에 2회 이상 음주를 하는 사람들은 제외하였으나 고혈압 환자는 제외하지 않았다. 제2형 당뇨병 환자 100명 (남자 51명, 여자 49명)과 당뇨병이 없는 성인 200명 (남자 105명, 여자 95명)이 조사에 포함되었다.

2. 연구방법

모든 대상자들에게 병력 및 과거력과 흡연력, 음주력, 신체활동도에 대한 면담이 실시되었다. 체질량지수 (BMI)와 혈압을 측정하였고 10시간 금식 후 공복혈액을 채취하여 혈청 hsCRP, 총콜레스테롤, 중성지방, 고밀도지단백, 공복혈당 및 요산을 측정하였다. 혈청 hsCRP는 Behring 사의 Nephelometer Analyzer II로 측정하였으며, 측정치의 하한은 0.18 mg/L였다. 방사선과 전문의가 Diasonics 사의 DIASONIC SPEOTRA로 복부초음파 검사를 시행하여 비정상적으로 간반향이 증가한 경우 지방간으로 진단하였으며¹²⁾, HBs Ag과 anti-HCV가 음성, 음주력이 주당 1회 이하 그리고 지난 3개월간 간독성 약물을 복용한 기왕력이 없으며 지방간을 가진 경우 비알코올성 지방간으로 진단하였다^{13, 14)}.

제2형 당뇨병 환자와 당뇨병이 없는 성인 사이에 hsCRP의 평균치를 비교하였고 심혈관계질환의 위험인자들 및 지방간 유무와 hsCRP 사이의 관련성을 조사하였다. 그리고 위험인자들을 나이 (남자≥45세, 여자≥55세), 흡연 (하루 10개피 이상), 비만 (BMI≥25 kg/m²)¹⁵⁾, 고혈압 (수축기혈압≥140 mmHg, 이완기혈압≥90 mmHg, 혹은 항고혈압약제의 복용), 이상지혈증 (총콜레스테롤≥6.24 mmol/L, 중성지방≥2.25 mmol/L, 고밀도지단백<1.03 mmol/L, 혹은 총콜레스테롤/고밀도지단백의 비≥5)로 분류하고¹⁶⁻¹⁸⁾ 위험인자의 개수에 따른 hsCRP 수치

를 비교하였다 (고밀도지단백이 1.55 mmol/L 이상인 경우 총 위험인자의 개수에서 하나를 빼주었다)^{19, 20)}. 당뇨병을 가지지 않은 대상자를 상기와 같이 정의한 심혈관계질환의 위험인자의 개수에 따라 다섯 개의 군으로 나누어서 (위험인자가 없는 군; 59명, 위험인자가 1개인 군; 48명, 위험인자가 2개인 군; 39명, 위험인자가 3개인 군; 30명 그리고 위험인자가 4개인 군; 22명) hsCRP 수치의 차이를 비교하였다.

3. 통계적 분석

통계분석은 SPSS win 10.0을 이용하였다. 제2형 당뇨병 환자와 당뇨병이 없는 성인 사이에 차이가 나는 나이, 고혈압 빈도, 흡연율, 규칙적인 운동 여부, 혈청 총콜레스테롤/고밀도지단백 비 및 공복혈당의 차이를 공분산분석으로 보정한 후 혈청 hsCRP의 차이를 비교하였다.

제2형 당뇨병 환자와 당뇨병이 없는 성인 각각에서 단순상관관계 분석을 통해 나이, 체질량지수, 수축기혈압, 이완기혈압, 혈청 총콜레스테롤, 혈청 중성지방, 혈청 고밀도지단백, 혈청 저밀도지단백, 혈청 총콜레스테롤/고밀도지단백 비, 공복혈당 그리고 혈청 요산과 hsCRP 사이의 피어슨 (Pearson) 상관계수를 구하였다. 또한 각각에서 성별, 고혈압유무, 흡연유무, 규칙적인 운동 유무, 비알코올성 지방 간 유무에 따라 혈청 hsCRP의 차이를 독립표본 T-검정으로 비교하였다.

당뇨병이 없는 성인을 대상으로 다중회귀분석을 통하여 나이, 수축기혈압, 이완기혈압, 체질량지수, 혈청 중성지방, 혈청 고밀도지단백, 혈청 총콜레스테롤/고밀도지단백 비 그리고 혈청 요산과 혈청 hsCRP 사이의 관계를 조사하였다.

당뇨병이 없는 성인을 심혈관계질환의 위험인자 개수에 따라 5개의 군 (5개의 위험인자를 가진 군은 수가 적어 분석에서 제외)으로 나누고 위험인자의 개수에 따른 혈청 hsCRP의 차이를 분산분석을 통하여 비교하였다.

결 과

1. 당뇨병 환자와 당뇨병이 없는 성인 사이의 특성 및 hsCRP의 비교

제2형 당뇨병 환자와 당뇨병이 없는 성인 사이에 성별, 체질량지수, 총콜레스테롤, 중성지방, 고밀도지단백,

Table 1. Clinical characteristics of type 2 diabetic and nondiabetic subjects

	Diabetic subjects (n=100)	Nondiabetic subjects (n=200)	<i>p</i> -value
Age (years)	56.4±11.8	44.1±12.3	<0.05
Sex (M/F)	51/49	105/95	NS
BMI (kg/m ²)	24.2±2.9	23.6±3.2	NS
Systolic BP (mmHg)	ND	118±18	NS
Diastolic BP (mmHg)	ND	75±13	NS
Hypertension (%)	45	14	<0.05
Smoking (%)	30	53	<0.05
Regular exercise (%)	60	44	<0.05
Total cholesterol (mmol/L)	5.07±0.87	4.93±0.80	NS
Triglyceride (mmol/L)	1.91±1.52	1.60±1.20	NS
HDL cholesterol (mmol/L)	1.24±0.35	1.33±0.34	NS
LDL cholesterol (mmol/L)	2.78±1.06	2.84±0.75	NS
TC/HDL-C ratio	4.27±1.18	3.92±1.17	<0.05
FBS (mmol/L)	9.01±3.51	5.13±0.80	<0.05
UA (μmol/L)	286.20±77.40	297.00±80.40	NS
Fatty liver (%)	41	31	NS
High sensitivity CRP (mg/L)	1.34±1.87	0.71±0.80	<0.05

Values are mean±SD.
NS, no significant.

저밀도지단백, 요산 및 지방간 유무는 차이가 없었으나 나이, 정기적인 운동의 비율 및 공복혈당은 당뇨병 환자가 보다 높았고, 흡연을 및 총콜레스테롤/고밀도지단백 비는 당뇨병이 없는 성인이 보다 높았다. hsCRP는 당뇨병 환자가 당뇨병이 없는 성인보다 의미있게 높았으며 (1.34±1.87 vs 0.71±0.80 mg/L, *p*<0.05), 양군에서 차이가 나는 나이, 정기적인 운동여부, 공복혈당, 흡연을 및 총콜레스테롤/고밀도지단백 비를 공분산분석으로 보정한 후에도 그 차이는 의미가 있었다 (표 1).

2. 심혈관계질환의 위험인자와 hsCRP 사이의 관련성

당뇨병이 없는 성인의 경우, 혈청 hsCRP는 나이 (*r*=0.26), 수축기혈압 (*r*=0.21), 이완기혈압 (*r*=0.16), 체질량지수 (*r*=0.34), 중성지방 (*r*=0.27), 총콜레스테롤/고밀도지단백 비 (*r*=0.25) 및 요산 (*r*=0.15)과 양의 상관관계를 보였고 고밀도지단백 (*r*=-0.16)과는 음의 상관관계를 보였다 (*p*<0.05). 그러나 총콜레스테롤, 저밀도지단백, 공복혈당과는 상관관계가 없었고, 또한 성별, 흡연유무, 정기적인 운동의 유무 및 고혈압의 유무에 따른 혈청 hsCRP 농도에도 차이가 없었다. 다중회귀분석에서 나

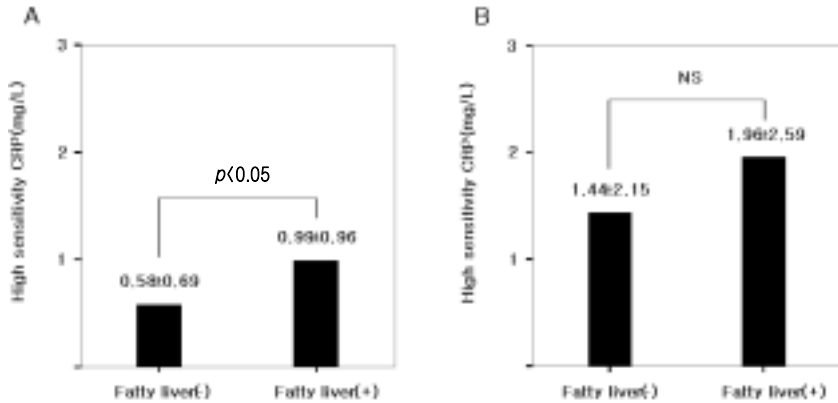
Table 2. Result of multiple regression analysis of cardiovascular risk factors with high sensitivity CRP in nondiabetic subjects

	Beta	<i>p</i> -value
Age	0.190	<0.05
Systolic BP	0.037	NS
Diastolic BP	-0.035	NS
BMI	0.221	<0.05
Triglyceride	0.192	NS
HDL-C	0.039	NS
TC/HDL-C ratio	-0.026	NS
Uric acid	0.048	NS

NS, no significant.

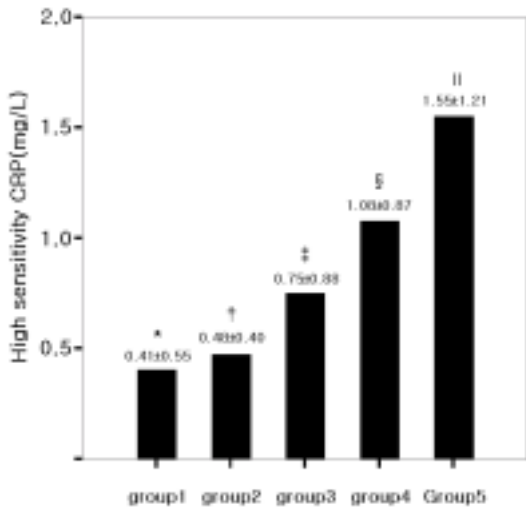
이, 수축기혈압, 이완기혈압, 체질량지수, 중성지방, 고밀도지단백, 총콜레스테롤/고밀도지단백의 비 및 요산 중에서 나이와 체질량지수만이 혈청 hsCRP와 관련성이 있었다 (표 2).

제2형 당뇨병 환자에서 고밀도지단백 (*r*=-0.24)과 공복혈당 (*r*=0.21)은 hsCRP와 관련성이 있었으나 (*p*<0.05), 나이, 성별, 체질량지수, 흡연유무, 정기적인 운동의 유무, 고혈압유무, 총콜레스테롤, 중성지방, 고밀도지단백, 총콜레스테롤/고밀도지단백 비 및 요산은 관련성이 없었다.



Values are mean±SD.
NS, no significant.

Figure 1. Comparison of the concentrations of high sensitivity CRP by the presence of fatty liver. (A) nondiabetic subjects, (B) type 2 diabetic subjects.



group 1; without risk factors (n=59), group 2; with 1 risk factor (n=48), group 3; with 2 risk factors (n=39), group 4; with 3 risk factors (n=30) and group 5; with 4 risk factors (n=22).

*; p<0.05 in comparison with group 4 and group 5
†; p<0.05 in comparison with group 4 and group 5
‡; p<0.05 in comparison with group 5
§; p<0.05 in comparison with group 1 and group 2
||; p<0.05 in comparison with group 1, group 2, and group 3
Values are mean±SD.

Figure 2. Comparison of the concentrations of high sensitivity CRP according to numbers of risk factors of cardiovascular diseases in nondiabetic subjects without cardiovascular diseases (analysis by one way ANOVA).

3. 지방간의 유무에 따른 hsCRP의 비교

당뇨병이 없는 성인을 지방간의 유무에 따라 나누어 혈청 hsCRP의 농도를 비교하였을 때, 지방간이 없는 군 (59명)에 비해 지방간이 있는 군 (41명)이 의미있게 hsCRP가 높았다 (0.58±0.69 vs 0.99±0.96 mg/L, p<0.05). 그러나 당뇨병환자의 경우 지방간이 없는 군 (138명)과 지방간을 가진 군 (62명) 사이에 혈청 hsCRP 농도는 차이가 없었다 (그림 1).

4. 심혈관질환 위험인자의 개수에 따른 hsCRP의 비교

위험인자들의 개수가 많을수록 높은 hsCRP를 보였으며 (0개; 0.41±0.55, 1개; 0.48±0.40, 2개; 0.75±0.88, 3개; 1.08±0.87, 4개; 1.55±1.21 mg/L), 4개의 위험인자들을 가진 군은 위험인자가 없는 군, 1개인 군 그리고 2개인 군과 의미있는 혈청 hsCRP 농도의 차이를 보였고 3개의 위험인자들을 가진 군은 위험인자가 없는 군 및 1개의 위험인자를 가진 군과 의미있는 혈청 hsCRP 농도의 차이를 보였다 (그림 2).

또한 각각의 위험인자들의 개수에 따라 95% 신뢰구간 범위를 구하였는데, 위험인자가 없는 경우 0.25~0.56 mg/L, 위험인자가 1개인 경우 0.36~0.60 mg/L, 위험인자가 2개인 경우 0.44~1.06 mg/L, 위험인자가 3개인 경우 0.75~1.40 mg/L 그리고 위험인자가 4개인 경우 0.9

3~2.17 mg/L의 혈청 hsCRP 농도를 보였다.

고 찰

제2형 당뇨병 환자에서 CRP의 수치에 대한 보고는 매우 드물다. Hoorn Study에서 CRP가 높은 상위 삼분위를 조사하였을 때 다른 군보다 공복혈당과 제2형 당뇨병의 유병율이 높았다는 보고가 있었다²¹⁾. 우리의 보고에서 비록 제2형 당뇨병 환자가 당뇨병이 없는 성인보다 의미있게 높은 hsCRP를 보였으나 당뇨병 환자에서 hsCRP는 공복혈당과 고밀도지단백 이외의 다른 위험인자들과는 관련성을 보이지 않았다. 이런 현상에 대한 원인으로 두 가지 설명이 가능한데, 한 가지는 조사된 당뇨병 환자들이 고혈압, 이상지혈증 및 죽상동맥경화증으로 인해 여러 가지 약물들을 (안지오텐신 전환효소억제제, 칼슘통로 차단제, statin 제제, fibrate 제제, cilostazol 및 아스피린) 복용하고 있어 결과에 혼선이 있었을 수 있으며, 다른 가능성으로는 심혈관질환의 위험요소들 외에 hsCRP를 증가시킬 수 있는 다른 요인들의 존재를 고려해 볼 수 있다. 예를 들어 제2형 당뇨병에서 단백뇨가 있을 경우 CRP가 증가한다는 보고가 국내에서 있었다⁸⁾.

당뇨병을 가진 환자에서 심혈관질환의 유병율이 높은 것은 일반적인 사실이며, 우리의 보고에서 심혈관질환을 가지지 않은 당뇨병 환자들이 높은 hsCRP를 보이는 현상은 당뇨병 환자에서 hsCRP가 심혈관질환의 위험성을 평가하는데 이용될 수 있음을 시사한다. 또한 향후에 당뇨병 환자에서 약제의 영향을 배제한 조사가 필요하리라 생각된다.

Frohich 등이 서부 독일의 성인을 대상으로 대사증후군의 구성 요소들과 hsCRP의 상관관계를 조사한 결과 hsCRP는 나이, 체질량지수, 총콜레스테롤, 고밀도지단백, 중성지방, 공복혈당 그리고 요산과 의미있는 관련성을 보였으며 이 중 체질량지수가 가장 큰 상관관계를 보였다²²⁾. 우리의 조사에서는 나이, 체질량지수, 고밀도지단백, 중성지방 그리고 요산과 의미있는 관련성을 보였고 체질량지수가 가장 큰 상관관계를 보여 유사한 결과를 얻었으나 총콜레스테롤 및 공복혈당과는 관련성이 없어 Frohich 등의 조사와 차이를 보였다. 또한 운동과 흡연 유무에 따라 hsCRP가 차이가 난다는 보고가 있었으나^{23, 24)} 우리의 조사에서는 차이가 없는 것으로 나왔다. 이러한 차이가 서구인들과 한국인 사이의 인종적 차이에 따른 것일 수도 있으나 Frohich 등의 조사가 1,700

명 이상을 대상으로 하였고, 운동과 죽상동맥경화증의 관계를 밝힌 Smith의 조사가²³⁾ 800명을 대상으로 하였는데 비해 우리의 조사 대상자는 200명 정도로 대상자의 수가 충분치 못하여 다른 결과가 나왔을 가능성이 있는 것 같다. 실제로 Frohich 등의 조사에서 총콜레스테롤이나 공복혈당은 다른 인자들보다 비교적 낮은 상관관계를 보였다. 이러한 차이의 원인을 알기위해 앞으로 대대적인 한국인을 대상으로 한 조사가 필요할 것으로 보인다.

전통적으로 CRP와 심혈관질환의 관련성에 대한 기전은 체지방조직 및 cytokines으로 설명되고 있다. 인간의 지방조직은 염증성 cytokine인 IL-6²⁵⁾와 TNF- α ²⁶⁾를 생산해 내는데, 이 두 cytokines은 간에서 지방과 급성기 반응물질의 합성을 증가시킨다²⁷⁾. 또한 TNF- α 는 인슐린이 매개하는 세포의 포도당 섭취를 억제하고 지단백 리파제 (lipoprotein lipase)의 활성도를 감소시킨다. 그러므로 지방조직은 CRP의 증가와 인슐린 저항성에 중요한 역할을 하며, CRP와 인슐린 저항성과의 관련성은 체질량지수와 인슐린 저항성의 관계에 의해 유발된다고 할 수 있다. 체중을 감량했을 때 TNF- α 의 mRNA가 감소하고 TNF- α 의 혈중치도 감소한다는 사실은 이러한 가정을 뒷받침해 준다²⁸⁾. 본 논문에서 심혈관질환의 위험인자들과 hsCRP와의 관련성을 조사하였을 때 체질량지수가 가장 큰 관련성을 보였다.

비알코올성 지방간이 비만^{29, 30)}, 이상지혈증³¹⁾ 및 당뇨병^{32, 33)}과 관련있다는 보고는 오래 전부터 있어왔으며, 지방간이 대사성증후군의 한 요소로 포함되어야 한다는 주장이 최근에 대두되고 있다³⁴⁾. 흥미롭게도 우리의 보고에서 비알코올성 지방간의 유무에 따라 의미있는 hsCRP의 차이를 보였으며, 이는 비알코올성 지방간이 있을 경우 심혈관질환의 위험이 높다는 가정을 뒷받침해 준다.

심혈관질환이 없는 사람들에서 심혈관질환의 위험이 증가할수록 hsCRP 수치는 상승하는 것으로 알려져 있다. 일반적으로 서구인에서 hsCRP가 1.5 mg/dL 보다 큰 경우는 2% 이내라고 하며⁴⁾ 심혈관질환이 없는 건강한 성인의 90%가 3.5 mg/L이내, 95%가 0.17~4.7 mg/L 내에 있었고, hsCRP의 평균과 중앙값이 각각 1.39 mg/L, 0.90 mg/L로 보고되었다²⁰⁾. 우리의 조사에서는 95%이내의 대상자가 0.17~3.27 mg/L의 hsCRP를 보였고 평균값과 중앙값이 각각 0.73 mg/L, 0.43 mg/L를 보

여 서구인에 비해 낮은 수치를 보였다. 또한 Frohich 등이 대사증후군의 위험을 가지지 않은 성인에서 hsCRP의 95% 신뢰구간이 0.97~1.26 mg/L라고 보고하였는데 우리의 조사에서는 심혈관질환의 위험인자가 없는 한국 성인에서 hsCRP의 95% 신뢰구간이 0.26~0.54 mg/L로 보고되어 서구인에 비해 낮은 수치를 보였다. 이러한 차이는 인종적인 차이를 반영하는 것으로 보이며 미래의 심혈관질환의 발생과 관련이 있는 지를 알기위해 전향적인 연구가 필요하리라 생각된다.

Munford는 최근에 죽상동맥경화증에서 CRP의 증가 기전 및 역할에 대해 새로운 가설을 주장하였다³⁵⁾. 그는 죽상동맥경화증에서 CRP가 증가하는 기전으로 두 가지 가능성을 제시하였는데, 그 중 하나는 죽상동맥경화증과 같은 동맥내의 염증반응시 산화된 저밀도지단백이 대식세포를 자극하여 IL-6와 같은 여러 가지 염증성 cytokines을 생산하게 하여 간에서 CRP의 생산을 자극한다는 것이고, 다른 하나는 흡연, 기관지염이나 위염과 같은 염증, 산화 스트레스와 관련된 노화 및 비만과 같은 자극들이 간에서 CRP의 생성을 자극한다는 것이다. 또한 CRP가 대식세포의 콜레스테롤 섭취를 자극하여 동맥경화증의 진행에 보조적인 역할을 할 수도 있다는 가설도 제시하였다.

이런 주장은 아직 논쟁의 여지가 많으나 CRP와 죽상동맥경화증의 위험과의 관련성은 보편적으로 받아들여지고 있다. Multiple Risk Factors Intervention Trial (MRFIT)에서는 남성 흡연자들을 17년간 추적 관찰한 결과 높은 high sensitivity CRP를 가진 경우 관상동맥질환의 상대위험도가 2.8배 증가하였음을 보고하였고³⁶⁾, Physician's Health Study (PHS)에 의한 대규모 조사에서 높은 CRP를 가진 사람들은 뇌경색의 위험이 2배, 심근경색의 위험이 3배, 말초혈관질환의 위험이 4배 증가함을 보고하였다^{37, 38)}. 또한 일반적인 심혈관질환의 위험인자들과 hsCRP를 비교하였을 때 미래의 심혈관질환을 예측하는 능력은 hsCRP가 가장 강력하였다³⁹⁾. 그리하여 1999년 11월에는 미국 식품의약품안전청에서 hsCRP가 심혈관계질환의 위험을 예측하는데 도움이 될 수 있다고 발표하였다.

국내에서는 주로 관상동맥 질환을 가진 환자군에서 높은 CRP 수치에 대한 보고가 있었으나 심혈관질환의 발생 전에 그 위험을 예측하는 CRP의 가능성에 대한 보고는 없었다. 본 논문에서 심혈관질환이 없는 사람들을

대상으로 심혈관질환의 위험요소들과 hsCRP는 비교적 좋은 관련성을 보였으며, 심혈관질환의 위험인자들의 개수에 따른 hsCRP의 평균치를 비교하였을 때 위험인자들의 수가 많을수록 hsCRP의 평균치는 의미있게 상승하였다. 이러한 결과는 hsCRP가 향후 심혈관질환의 위험을 예측해주며 치료의 결정을 하는데 이용될 수 있음을 시사한다.

증가된 hsCRP를 가진 위험군에게 아스피린이나 statin 제제를 투여하였을 때 hsCRP의 점진적인 감소에 대한 보고가 있었으며^{37, 40)}, 최근에는 thiazolidinedione계열의 약물을 사용하여 같은 결과를 얻었다는 보고가 있었다⁴¹⁾. 이와같은 보고들을 고려해볼 때 hsCRP가 높은 고위험군에 대해 예방적인 약제의 투여시 치료에 대한 반응으로 연속적인 hsCRP의 측정이 사용될 수 있음을 시사하며, 향후 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

향후 심혈관질환의 위험을 예측하는데 있어서 hsCRP는 몇 가지 장점을 가지고 있다. 먼저 간편한 측정방법을 들 수 있는데, 성별이나 나이에 의해 크게 영향을 받지 않으며, 또한 혈청 CRP는 일반적으로 장기간 안정적인 이어서 한 실험에서는 영하 20도에서 6개월간 수치가 변동이 없었다고 한다²⁰⁾. 그리고 IL-6와 같은 cytokines과는 달리 hsCRP는 일중변동을 보이지 않으므로 하루 중 어느 때나 측정이 가능하다⁴⁾. 마지막으로 죽상동맥경화증을 진단하기위해 동맥의 내중격두께를 측정하는 초음파검사에 비해 훨씬 적은 비용으로 심혈관계질환의 위험을 예측할 수 있다. 이런 장점들은 심혈관계질환의 대규모 예방사업이나 심혈관계질환의 위험이 낮은 사람으로부터 위험성이 높은 군을 감별하는데 hsCRP가 유용하게 사용될 수 있음을 시사해 준다.

hsCRP가 비교적 동결과 장기간의 보관에 안정적이며 재현성도 높다고 알려져 있으나 다른 염증이나 손상에 민감한 반응을 보이는 것이 가장 큰 제한점이다. 관절염이나 급성손상에 영향을 받을 뿐만 아니라 급성 호흡기감염에도 민감하게 증가하므로 2~3주의 간격을 두고 측정하는 것이 바람직하다. 또한 15 mg/L 이상의 수치를 보일 경우 99% 이상에서 활동성 염증을 시사하므로 심혈관질환의 위험을 예측하는데 거의 가치가 없었다고 한다⁴²⁾.

hsCRP는 심혈관질환을 가지지 않은 사람들에서 심혈관질환의 위험성을 평가하는 유용한 방법이라고 생각되며 비알콜성 지방간을 가진 군은 심혈관질환의 위험

성이 높은 것으로 보인다. 당뇨병 환자에서 hsCRP의 유용성은 아직 불확실하므로 보다 면밀하게 선정된 군을 대상으로 추가적인 조사가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목적 : 제2형 당뇨병 환자 및 심혈관계질환과 당뇨병이 없는 성인에서 심혈관계질환의 위험인자들과 비알콜성 지방간의 유무에 따라 hsCRP의 농도를 비교하고자 하였다.

방법 : 세브란스병원 당뇨병센터에서 치료 중인 제2형 당뇨병 환자 100명 (남자 51명, 여자 49명)과 건강증진센터를 방문한 200명의 당뇨병이 없는 성인 (남자 105명, 여자 95명)을 대상으로 병력, 혈압, 체질량지수 및 생활습관을 조사하고 공복혈액을 채취하였다. hsCRP는 Behring사의 Nephelometer Analyzer II로 측정하였으며, 측정의 하한은 0.18 mg/L였다.

결과 : 당뇨병 환자군과 당뇨병이 없는 군 사이에 hsCRP는 의미있는 차이를 보였고 (1.34 ± 1.87 vs 0.71 ± 0.80 mg/L, $p < 0.05$) 양군 사이에 차이가 나는 나이, 흡연율, 정기적인 운동의 비율, 총콜레스테롤/고밀도지단백 비 및 공복혈당을 보정한 후에도 의미있는 차이를 보였다. 당뇨병이 없는 성인에서 hsCRP와 나이 ($r=0.16$), 체질량지수 ($r=0.34$), 수축기혈압 ($r=0.21$), 이완기혈압 ($r=0.16$), 중성지방 ($r=0.27$), 고밀도지단백 ($r=-0.16$), 총콜레스테롤/고밀도지단백 비 ($r=0.22$) 및 요산 ($r=0.15$) 이 상관관계를 보였다 ($p < 0.05$). 흥미롭게도 당뇨병이 없는 성인의 경우 비알콜성 지방간을 가진 군이 그렇지 않은 군에 비해 의미있게 높은 hsCRP를 보였다 (0.99 ± 0.96 vs 0.58 ± 0.69 mg/L). 그러나 흡연유무, 성별, 정기적인 운동여부, 공복혈당 그리고 고혈압의 유무와는 관련성을 보이지 않았다. 다중회귀분석을 시행한 후 오직 체질량지수와 나이만이 hsCRP와 관련이 있었다.

제2형 당뇨병 환자에서는 단지 HDL-C과 공복혈당만이 hsCRP와 관련성을 보였고, 그 외의 요소들과는 관련성이 없었다. 심혈관계질환의 위험인자들의 개수에 따라 hsCRP의 농도를 비교하였을 때, 위험인자가 없는 군은 0.41 ± 0.55 mg/L, 위험인자가 1개인 군은 0.48 ± 0.40 mg/L, 위험인자가 2개인 군은 0.75 ± 0.88 mg/L, 위험인자가 3개인 군은 1.08 ± 0.87 mg/L 그리고 위험인자가 4개인 군은 1.55 ± 1.21 mg/L로 위험인자가 많을수록 hsCRP가 높은 것으로 나타났다.

결론 : hsCRP는 심혈관계질환을 가지지 않은 사람들에 있어 심혈관계질환의 위험성을 평가하는 유용한 방법이라고 생각된다. 당뇨병 환자에서 hsCRP의 유용성은 아직 불확실하므로 보다 면밀하게 선정된 환자군을 대상으로 추가적인 조사가 필요할 것으로 생각된다.

색인단어 : High sensitivity C-reactive protein, 심혈관계질환, 위험인자, 비알콜성 지방간, 제2형 당뇨병

REFERENCES

- 1) Tomoda H, Aoki N. Prognostic value of C-reactive protein levels within six hours after the onset of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 140:324-328, 2000
- 2) Morrone G, Ciliberto G, Oliviero S, Arcone R, Dente L, Content J, Cortese R. Recombinant interleukin 6 regulates the transcriptional activation of a set of human acute phase genes. *J Biol Chem* 263:12554-12558, 1988
- 3) Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today* 15:74-80, 1994
- 4) Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 103:1813-1818, 2001
- 5) Rifai N, Tracy RP, Ridker PM. Clinical efficacy of an automated high-sensitivity C-reactive protein assay. *Clin Chem* 45:2136-2141, 1999
- 6) Roberts WL, Sedrick R, Moulton L, Spencer A, Rifai N. Evaluation of four automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. *Clin Chem* 46:461-468, 2000
- 7) Roberts WL, Moulton L, Law TC, Farrow G, Cooper-Anderson M, Savory J, Rifai N. Evaluation of nine automated high sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological application. *Clin Chem* 47:418-425, 2001
- 8) 김난희, 오정현, 최경묵, 김용현, 김상진, 백세현, 최동섭. Syndrome X를 동반한 제2형 당뇨병에서 혈청 sialic acid, CRP 및 TNF- α 의 농도. *당뇨병* 23:307-314, 1999
- 9) 이원하, 이윤, 김종란, 이성윤, 정진욱, 권현철, 김준수, 김덕경, 이상훈, 박정의, 서정돈, 이원로. 협심증환자의 혈장 염증성 지표 및 T-림프구의 활성화에 관한 연구. *순환기* 30:56-65, 2000
- 10) 두영철, 박우정, 박성훈, 김경호, 최지용, 조구영, 최영

- 진, 박대균, 홍경순, 한규록, 이남호, 오동진, 유규형, 임종윤, 이광학, 이영. 불안정성협심증 환자에서 심혈관계 사건을 예측하는데 있어 CRP level 증가 시기의 의의. *순환기* 31:290-296, 2001
- 11) 정우곤, 정명호, 이상록, 박옥영, 염주협, 김원, 류제영, 김남호, 김건형, 안영근, 김성화, 조정관, 서순팔, 안병희, 박종춘, 김상형, 강정채. 경피적 관상동맥 중재술 후 혈전성 폐쇄 발생에 대한 fibrinogen, lipoprotein (a) 및 C-reactive protein의 역할. *순환기* 31:645-654, 2001
- 12) Saverymattu SH, Joseph AE, Maxwell JD. *Ultra-sound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis. Br Med J* 292:13-15, 1986
- 13) Lee JH, Rhee PL, Lee JK, Lee KT, Kim JJ, Koh KC, Paik SW, Rhee JC, Choi KW. *Role of hyperinsulinemia and glucose intolerance in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver in patients with normal body weight. Korean J Intern Med* 13:12-14, 1998
- 14) Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, McCullough AJ, Natale S, Forlani G, Melchionda N. *Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. Diabetes* 50:1844-1850, 2001
- 15) The asia-pacific perspective: *redefining obesity and its treatment. WHO. 2000*
- 16) Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. *Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation* 97:1837-1847, 1998
- 17) Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A. *Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein(a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. Am J Cardiol* 77:1179-1184, 1996
- 18) National Cholesterol Education Program. *Executive summary of the third report of the national cholesterol education program(NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults(adult treatment panel III). JAMA* 285:2486-2497, 2001
- 19) Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Price N, Dinges DF, Mullington JM. *Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. Clin Chem* 47:426-430, 2001
- 20) Wergeland R, Oyen O, Bentsdal O, Stokke O. *MicroCRP: a highly sensitive CRP method applied in the monitoring of renal allograft recipients. Scand J Clin Lab Invest* 59:405-416, 1999
- 21) Jager A, van Hinsbergh VW, Kostense PJ, Emeis JJ, Yudkin JS, Nijpels G, Dekker JM, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CD. *von Willebrand factor, C-reactive protein, and 5-year mortality in diabetic and nondiabetic subjects. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19:3071-3078, 1999
- 22) Frohlich M, Imhof A, Berg G, Hutchinson WL, Pepys MB, Boeing H, Muche R, Brenner H, Koenig W. *Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome. Diabetes Care* 23:1835-1839, 2000
- 23) Smith JK, Dykes R, Douglas JE, Krishnaswamy G, Berk S. *Long-term exercise and atherogenic activity of blood mononuclear cells in persons at risk of developing ischemic heart disease. JAMA* 281:1722-1727, 1999
- 24) Sesimalo G, Biller BM, 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* 133:111-122, 2000
- 25) Mohamed-Ali V, Pinkney JH, Coppack SW. *Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. Int J Obes Relat Metab Disord* 22:1145-1158, 1998
- 26) 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
- 27) Hotamisligil GS, Spiegelman BM. *Tumor necrosis factor- α : a key component of the obesity-diabetes link. Diabetes* 43:1271-1278, 1994
- 28) Katsuki A, Sumida Y, Murashima S, Murata K, Takarada Y, Ito K, Fujii M, Tsuchihashi K, Goto H, Nakatani K, Yano Y. *Serum levels of tumor necrosis factor- α are increased in obese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab* 83:859-862, 1998
- 29) Wanless IR, Lentz JS. *Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. Hepatology* 12:1106-1110, 1990
- 30) Eriksson S, Eriksson KF, Bondesson L. *Nonalcoholic steatohepatitis in obesity: a reversible condition. Acta Med Scand* 220:83-88, 1986
- 31) Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. *The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. Hepatology* 11:74-80, 1990
- 32) Lee RG. *Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. Hum Pathol* 20:594-598, 1989
- 33) Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. *Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. Gastroenterology* 107:1103-1109, 1994
- 34) Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, McCullough AJ, Natale S,

– Kim Hyeung-Jin, et al : Association of serum high sensitivity C-reactive protein with risk factors of cardiovascular diseases in type 2 diabetic and nondiabetic subjects without cardiovascular diseases –

- Forlani G, Melchionda N. *Nonalcoholic fatty liver diseases: a feature of the metabolic syndrome. Diabetes* 50:1844-1850, 2001
- 35) Munford RS. *Statins and the acute-phase response. N Engl J Med* 344:2016-2018, 2001
- 36) Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. *Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case control study. Am J Epidemiol* 144:537-547, 1996
- 37) Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. *Inflammation, aspirin, and the risks of cardiovascular disease in apparently healthy men. N Engl J Med* 336:973-979, 1997
- 38) Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. *Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. Circulation* 97:425-428, 1998
- 39) Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. *C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N Engl J Med* 342:836-843, 2000
- 40) Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moyer LA, Goldman S, Flaker GC, Braunwald E. *Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Circulation* 98:839-844, 1998
- 41) Ghanim H, Garg R, Aljada A, Mohanty P, Kumbkarni Y, Assian E, Hamouda W, Dandona P. *Suppression of nuclear factor- κ B and stimulation of inhibitor κ B by troglitazone: evidence for an anti-inflammatory effect and a potential antiatherosclerotic effect in the obese. J Clin Endocrinol Metab* 86:1306-1312, 2001
- 42) Rifai N, Ridker PM. *Proposed cardiovascular risk assessment algorithm using high-sensitivity C-reactive protein and lipid screening. Clin Chem* 47:28-30, 2001
-