

제 2형 당뇨병 환자에서 혈청 High Sensitivity C-reactive Protein과 경동맥 내중막두께 및 미세혈관합병증과의 관계

연세대학교 의과대학 내과학교실, 관동대학교 의과대학 내과학교실*

강은석 · 김형진* · 이시훈 · 김혜진 · 김유미
허규연 · 심완섭 · 안철우 · 차봉수 · 임승길 · 이현철

=Abstract=

Serum high sensitivity C-reactive protein is associated with carotid intima-media thickness, but not with microvascular complications in type 2 diabetes

Eun Seok Kang, M.D., Hyeung Jin Kim, M.D.*, Sihoon Lee, M.D.,
Hae Jin Kim, M.D., Yoo Mee Kim, M.D., Kyu Yeon Hur, M.D.,
Wan Sub Shim, M.D., Cheol Woo Ahn, M.D., Bong Soo Cha, M.D.,
Sung Kil Lim, M.D. and Hyun Chul Lee, M.D.

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

*Department of Internal Medicine, Kwandong University College of Medicine, Gangneung, Korea**

Background : High sensitivity C-reactive protein (hsCRP) is more sensitive than standard CRP assay in evaluating a risk of coronary heart diseases and other atherosclerotic events. By this time, there are several reports that type 2 diabetic subjects have higher level of hsCRP than non-diabetic subjects. However, there are few reports about factors which have influence upon the level of serum hsCRP in type 2 diabetic subjects. We had evaluated the association of serum hsCRP level with risk factors of cardiovascular diseases, carotid intima-media thickness (IMT) and microvascular complications in type 2 diabetic subjects.

Methods : 105 patients (59 men and 46 women) with type 2 diabetes were recruited, and subjects with severe cardiovascular diseases were excluded. All subjects were undergone carotid ultrasonography for evaluation of carotid IMT. Serum hsCRP concentrations were measured. For evaluation of microvascular complications, fundus photography, nerve conduction velocity test were performed, and 24-hour urine protein/albumin excretion amounts were measured.

Results : Serum hsCRP level was correlated with mean left IMT ($r=0.366, p=0.003$), maximal left IMT ($r=0.370, p=0.002$), mean right IMT ($r=0.281, p=0.023$) and maximal right IMT ($r=0.370, p=0.002$). Body mass index ($r=0.377, p<0.001$), waist circumference ($r=0.342, p<0.001$), waist-hip ratio ($r=0.229, p=0.020$), serum total cholesterol ($r=0.202, p=0.024$), serum triglyceride ($r=0.292, p=0.022$) and serum low density lipoprotein ($r=0.133, p=0.044$). There was no difference of serum hsCRP level between groups with or without retinopathy (1.26 ± 0.83 vs 1.13 ± 1.13 mg/L, $p=0.704$), neuropathy (1.30 ± 1.27 vs 0.88 ± 0.80 mg/L, $p=0.203$) or nephropathy (1.10 ± 0.93 vs 1.06 ± 1.06 mg/L, $p=0.863$).

• 접수 : 2003년 4월 7일

• 통과 : 2003년 7월 18일

• 교신저자 : 김형진, 경기도 고양시 덕양구 화정동 697-24번지, 관동대학교 의과대학 명지병원(412-270)

E-mail : khj1212@kwandong.ac.kr

Conclusion : We conclude that serum hsCRP level is correlated with carotid IMT and the risk factors of cardiovascular diseases, and may be useful to predict accelerated atherosclerotic process in type 2 diabetic subjects. But, diabetic microvascular complications do not effect on the level of serum hsCRP.(Korean J Med 65:443-450, 2003)

Key Words : High sensitivity C-reactive protein, Carotid intima-media thickness, Microvascular complication, Type 2 diabetes mellitus

서 론

당뇨병의 만성합병증은 당뇨병성 망막증, 신증, 신경병증 같은 미세혈관 합병증과 심근경색, 뇌혈관장애, 말초혈관장애 같은 대혈관 합병증으로 분류된다. 대혈관 합병증은 당뇨병 환자에서 정상인에 비해 3~4배 많이 발병하고 비교적 젊은 연령에서 나타나 당뇨병 환자의 중요한 사망 원인이 된다¹⁾. DCCT (Diabetes Control and Clinical Trial) 연구에 의하면 1형 당뇨병 환자에서 적극적인 인슐린 치료를 시행한 군이 일반적인 인슐린 치료를 시행한 군보다 당뇨병성 미세혈관 합병증이 60% 가까이 예방되었다고 보고하였다²⁾. 또한 UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) 연구에 의하면 2형 당뇨병 환자에서도 철저한 혈당조절을 통해 전체적으로 미세혈관 합병증을 25% 정도 감소시켰고, 고혈당 조절이 미세혈관 합병증을 예방한다는 결론을 얻었다.

그러나 이러한 혈당조절만으로는 심근경색이나 뇌혈관 질환 같은 대혈관 합병증은 감소하는 경향을 보였으나 통계학적으로 의미는 없었다³⁾. 또한 당뇨병의 미세혈관 합병증은 당뇨병의 유병기간, 고혈당의 정도와 밀접한 관계가 있으나 대혈관 합병증은 이러한 경향이 뚜렷하지 않다. 우리 나라에서도 2형 당뇨병 환자에서 대혈관 합병증과 당뇨병의 이환 기간과의 연관성이 약하다고 보고 되었다⁴⁾. 이러한 대혈관 합병증은 당뇨병 환자의 예후에 큰 영향을 미치므로 대혈관 합병증의 발생을 조기에 진단하고 발생을 예측할 수 있는 지표가 필요하게 되었다.

다양한 방법들이 여러 연구에 의해 제시되어 왔는데 그 중 대표적인 것이 혈중 지질, 지단백 농도, 미세단백뇨 정량, 경동맥 내중막두께 측정이다⁵⁾. 특히 고해상도 B-mode 초음파를 이용한 경동맥 내중막두께 측정은 당뇨병 환자에서 죽상동맥경화증의 진행 정도를 평가하는 비침습적인 방법으로 현재 유용하게 사용되고 있다⁶⁾. 한편 C-reactive protein (CRP)은 간에서 합성되는 acute

phase reactant이고 혈중 CRP농도의 증가는 심혈관계 합병증과 아주 밀접한 관계가 있다고 알려져 있으나⁹⁾ 통상적인 latex agglutinin 법에 의한 CRP의 검출 한도는 3~8 mg/L로 심혈관계 합병증 발생 여부를 알아보기 위해 쓰기에는 민감도가 낮아서 부적절하다. High-sensitivity C-reactive protein (hsCRP)은 latex based immunoassay로 측정하는데 0.15 mg/L의 검출 한도를 갖는다. 그래서 hsCRP는 관상동맥 질환과 죽상동맥경화증의 위험을 평가하는데 기존의 표준 CRP보다 더 민감하여 낮은 수치에서 정상인과 심혈관 질환의 위험이 높은 사람들을 구별할 수 있다.

현재까지 제 2형 당뇨병 환자에서 정상인에 비해 높은 혈청 hsCRP치를 보인다고 보고 되어지고 있으나 제 2형 당뇨병 환자에서 혈청 hsCRP치와 관련이 있는 인자들에 대한 연구는 미미한 실정이다. 이에 저자들은 제 2형 당뇨병 환자에서 혈청 hsCRP치가 경동맥 내중막의 두께와의 관련성 및 죽상동맥경화증 위험인자와의 관계를 밝히고 당뇨병성 미세혈관 합병증의 존재가 혈청 hsCRP치에 영향을 미치는지를 알아보고자 본 연구를 진행하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

2002년 5월부터 2002년 10월까지 본원 당뇨병센터에 내원한 환자들 중에서 케톤산증의 병력이 없고, 케톤뇨가 없는 105명의 제 2형 당뇨병 환자(평균연령 48.1±12.8세, 남자 59명, 여자 46명)를 대상으로 하였으며 각종 염증성 질환으로 CRP가 상승된 환자들을 배제하기 위해서 hsCRP치가 5 mg/L 이상인 사람은 연구 대상에서 제외하였다. 또한 CBC상 백혈구 수치가 10,000/ μ L 이상인 사람도 염증반응 있는 환자로 판단해 제외하였다. 급성 질환(상기도 감염, 급성 감염)이나 만성 염증성

질환(류마티스관절염, 골관절염, 통풍, 친식, 자가면역질환, 만성간염, 염증성장질환)을 앓고 있는 사람들도 제외되었으며 심혈관계 질환(협심증, 급성심근경색증, 뇌경색, 말초혈관질환)을 앓고 있거나 기왕력이 있는 환자, 1 주일에 2회 이상 음주하는 사람과 30 pack year 이상의 흡연가도 제외하였다. 단순한 고혈압이 있는 환자는 연구 대상에 포함시켰다. 또한 경동맥 내중막두께 측정시 석회화가 있거나 죽전(plaque)이 있는 환자는 연구 대상에서 제외하였다.

2. 연구방법

1) 기초 자료

105명의 제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 횡적 연구를 시행하였다. 환자들의 혈압, 신장, 체중, 체질량지수, 허리-둔부 둘레비를 측정된 후 과거병력, 가족력을 문진을 통해 기록하였다. 12시간 이상 금식한 상태에서 정맥혈을 EDTA 함유된 튜브에 채취해 총 콜레스테롤, 중성지방, 저밀도지단백, 고밀도지단백을 측정하였고, 공복 및 식후 2시간 혈당, 인슐린, C-펩타이드를 측정하였고, 당화 혈색소를 측정하였다. 미세혈관 합병증 유무를 검사하기 위해 24시간 소변을 모아 단백질과 알부민량을 정량하였고 망막증 유무를 보기위해 안저 촬영을 하였으며(Canon Non-Mydriatic Retinal Camera CR5-45NM, Canon Inc. Tokyo Japan) 신경 합병증 유무를 보기 위해 신경전도속도를 측정(Neuroscreen, Toennies & Jaeger)하였다. 당뇨병성 신증은 24시간 소변에서 알부민이 300 mg 이상 검출되거나 단백질이 500 mg 이상 검출된 경우로 정의하였다.

2) 총경동맥의 내중막 두께 측정

경동맥초음파에 의한 내중막 두께 측정은 고해상도 B-mode 초음파기(SSD 2000, Alkoda, Tokyo, Japan)의 7.5 MHz의 선상 탐촉자(axial resolution : 0.2 mm)를 이용하여 시행하였다. 환자를 양와위로 하고 좌우 경동맥을 각각 측정하였다. 환자의 총경동맥의 근위벽과 원위벽을 확인한 후, 두 평행선이 갈라지는 곳을 확인하고 원위벽에서 내중막 두께를 측정하였다. 가장 내중막 두께가 두꺼운 지점에서 근위부 1 cm, 원위부 1 cm 총 세 곳의 내중막 두께(좌우 총 6 곳)를 측정하여 평균을 구하여 내중막 두께를 측정하였다. 총경동맥의 원위벽의 첫번째 고음영선(echogenic line)인 내막-내강 사이

(intimal-luminal interface)에서 두 번째 고음영선인 외막(tunica adventitia)까지의 거리를 캘리퍼의 일종인 Digimatic (Mitutoyo coporation CD-15B, Japan)을 이용해 측정하였다. 측정 시 오차를 줄이기 위하여 동일한 검사자가 측정하였다.

3) 혈청 hsCRP치 측정

Bering사의 BN II Nephelometer Analyser (Dade Behring Ins, Newark, DE, USA)를 이용하여 latex-enhanced immunonephelometric assay로 측정하였고 검출 한도는 0.18 mg/L였다.

4) 통계처리

자료분석은 SPSS 통계 프로그램(SPSS system for Windows 11.0, SPSS Inc. Chicago, IL, USA)을 사용하였고 통계수치는 평균표준오차로 표시하였다. 성별, 체질량지수(BMI), 허리-둔부 둘레비(WHR)와 혈청 hsCRP 치와의 관계는 피어슨(Pearson) 상관계수분석과 선형회귀분석을 시행해 검증하였고 미세혈관 합병증 유무와 혈청 hsCRP치와의 관계는 2표본 T-검정을 이용해 분석하였다. *p* 값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 하였다.

결 과

1. 대상 환자들의 임상적 특징

총 105명의 환자를 대상으로 하였고, 남자 59명, 여자 46명이었다. 환자들의 평균 연령은 53.90±10.91세였다. 평균 hsCRP치는 1.06±1.03 mg/L였고, 남녀간에 유의한 차이는 없었다(0.89±0.80 mg/L vs 1.271.19 mg/L; *p*=0.077). 평균 공복혈당은 9.35±3.59 mmol/L였고, 평균 당화 혈색소는 8.62±2.20%였다. 당뇨병성 망막증은 11명의 환자에서 있었고, 신경병증은 24명, 신증은 22명에서 있었다(표 1).

2. 경동맥 내중막 두께와 죽상동맥경화 위험인자들과의 관계

경동맥 내중막 두께와 죽상동맥경화증의 위험인자들 간의 상관관계를 보면 환자의 연령과는 관계가 없고 (*r*=0.073, *p*=0.561), 체중(*r*=0.263, *p*=0.0042), 체질량지수

Table 1. Clinical characteristics of study population

N	105
Sex (M/F)	59/46
Age (years)	53.90±10.91
Systolic Blood Pressure (mmHg)	136.51±19.86
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	85.37±7.89
Height (cm)	162.43±8.59
Weight (kg)	66.13±11.86
BMI (kg/m ²)	25.01±3.60
Waist (cm)	86.43±9.31
Hip (cm)	91.89±6.97
WHR	0.94±0.07
hsCRP (mg/L)	1.06±1.03
Glucose AC (mmol/L)	9.35±3.59
Glucose PC (mmol/L)	14.80±5.66
HbA1c (%)	8.62±2.20
BUN (mg/dL)	14.33±3.68
Cr (mg/dL)	0.93±0.20
Uric acid (mg/dL)	4.69±1.20
Total Cholesterol (mmol/L)	5.33±1.27
Triglyceride (mmol/L)	4.35±2.75
HDL cholesterol (mmol/L)	1.19±0.35
LDL cholesterol (mmol/L)	3.25±1.22
24Hr Urine Protein (mg/day)	365.97±1456.74
24Hr Urine albumin (mg/day)	289.12±1214.89
C-peptide AC (nmol/L)	2.00±0.84
C-Peptide PC (nmol/L)	4.39±2.29
Insulin AC (uIU/mL)	6.57±3.62
Insulin PC (uIU/mL)	37.21±34.30
HOMA-IR	1.80±2.19
Left Mean IMT (mm)	0.66±0.19
Left Maximal IMT (mm)	0.74±0.23
Right Mean IMT (mm)	0.63±0.16
Right Maximal IMT (mm)	0.71±0.19
Mean IMT (mm)	0.63±0.17

Data are mean±SD.

HOMA-IR = homeostasis assessment of insulin resistance
= fasting insulin (U/mL)/fasting plasma glucose
(mmol/L)/22.5

($r=0.317$, $p=0.014$), 허리둘레($r=0.265$, $p=0.041$), 총 콜레스테롤($r=0.401$, $p=0.001$), 저밀도 콜레스테롤($r=0.497$, $p<0.001$)의 수치와 비례하여 경동맥 내중막 두께가 증가함을 알 수 있었다. 그 외 이완기 혈압, 당화혈색소, 혈당, 24시간 요 단백질, 알부민 배설량과 경동맥 내중막 두께와는 유의한 상관관계를 보이지 않았다(표 2).

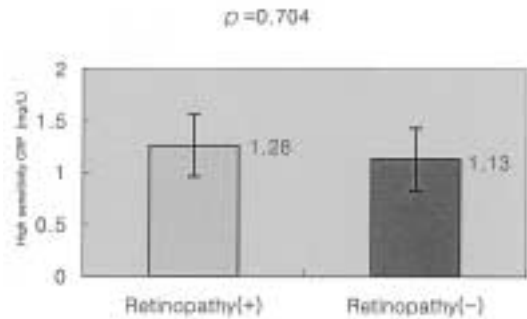


Figure 1. Serum hsCRP level according to presence or absence of diabetic retinopathy.

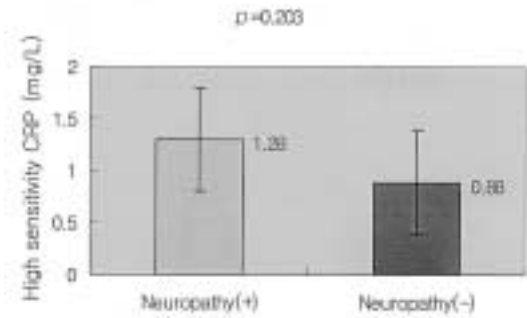


Figure 2. Serum hsCRP level according to presence or absence of diabetic neuropathy.

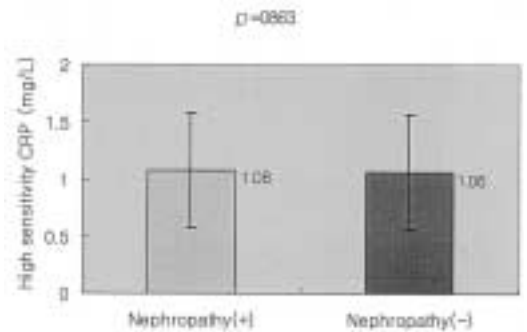


Figure 3. Serum hsCRP level according to presence or absence of diabetic nephropathy.

3. 혈청 hsCRP치와 죽상동맥경화 위험인자들과의 관계

혈청 hsCRP치와 죽상동맥경화증의 위험인자들간의 상관관계를 보면 환자의 신장($r=0.203$, $p=0.046$), 체질량지수($r=0.336$, $p<0.001$), 허리둘레($r=0.331$, $p<0.001$), 엉덩

Table 2. Simple correlation between IMT and risk factors of cardiovascular diseases in type 2 diabetic patients

Variables	Pearson r	p-value
Age (years)	0.073	NS
Systolic Blood Pressure (mmHg)	0.327	NS
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	0.206	NS
Height (cm)	0.002	NS
Weight (kg)	0.263	0.042
BMI (kg/m ²)	0.317	0.014
Waist (cm)	0.265	0.041
Hip (cm)	0.176	NS
WHR	0.204	NS
Glucose AC (mmol/L)	0.108	NS
Glucose PC (mmol/L)	0.179	NS
HbA1c (%)	0.170	NS
BUN (mg/dl)	-0.083	NS
Cr (mg/dl)	-0.028	NS
Uric acid (mg/dl)	0.076	NS
Total Cholesterol (mmol/L)	0.401	0.001
Triglyceride (mmol/L)	0.208	NS
HDL cholesterol (mmol/L)	-0.028	NS
LDL cholesterol (mmol/L)	0.497	0.001
24Hr Urine Protein (mg/day)	0.208	NS
24Hr Urine albumin (mg/day)	0.207	NS
C-peptide AC (nmol/L)	-0.132	NS
C-Peptide PC (nmol/L)	-0.235	NS
Insulin AC (pmol/L)	0.180	NS
Insulin PC (pmol/L)	-0.249	NS
HOMA	0.279	0.023
hsCRP (mg/L)	0.330	0.007

NS, no significant

이들레($r=0.212$, $p=0.037$), 허리-둔부 둘레비($r=0.229$, $p=0.024$), BUN ($r=-0.211$, $p=0.033$), Cr ($r=-0.228$, $p=0.021$), 총 콜레스테롤($r=0.201$, $p=0.043$), 중성지방($r=0.280$, $p=0.005$)의 수치와 비례하여 혈청 hsCRP치가 증가함을 알 수 있었다. 그 외 혈당, 당화혈색소, 인슐린, C-펩타이드, 24시간 요 단백질/알부민 배설량과 혈청 hsCRP치와는 유의한 상관관계를 보이지 않았다(표 3).

4. 혈청 hsCRP치와 경동맥 내중막 두께와의 관계

좌측 경동맥의 평균 내중막 두께는 0.63 ± 0.17 mm로 혈청 hsCRP치와는 양의 상관관계($r=0.330$, 0.007)를 보

Table 3. Simple correlation between serum hsCRP level and risk factors of cardiovascular diseases in type 2 diabetic patients

	Pearson r	p-value
Age (years)	0.005	NS
Systolic Blood Pressure (mmHg)	0.179	NS
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	0.205	NS
Height (cm)	-0.203	0.046
Weight (kg)	0.166	NS
BMI (kg/m ²)	0.336	0.001
Waist (cm)	0.331	0.001
Hip (cm)	0.212	0.037
WHR (Waist Hip Ratio)	0.229	0.024
Glucose AC (mmol/L)	0.160	NS
Glucose PC (mmol/L)	0.149	NS
HbA1c (%)	0.138	NS
BUN (mg/dl)	0.211	0.033
Cr (mg/dl)	0.056	0.021
Uric acid (mg/dl)	-0.035	NS
Total Cholesterol (mmol/L)	0.201	0.043
Triglyceride (mmol/L)	0.280	0.005
HDL cholesterol (mmol/L)	-0.058	0.565
LDL cholesterol (mmol/L)	0.191	0.055
24Hr Urine Protein (mg/day)	-0.052	NS
24Hr Urine albumin (mg/day)	-0.065	NS
C-peptide AC (nmol/L)	-0.004	NS
C-Peptide PC (nmol/L)	-0.068	NS
Insulin AC (pmol/L)	-0.092	NS
Insulin PC (pmol/L)	-0.030	NS
HOMA	0.047	NS

BMI, Body mass index; NS, no significant

였다. 좌측 경동맥의 최대 내중막 두께의 평균치는 0.74 ± 0.23 mm로 혈청 hsCRP치와는 양의 상관관계를 보였고($r=0.370$, $p=0.002$) 우측 경동맥의 최대 내중막 두께의 평균치는 0.71 ± 0.19 mm로 혈청 hsCRP치와는 양의 상관관계를 보였다($r=0.370$, $p=0.002$). 좌측 경동맥의 평균 내중막 두께는 0.66 ± 0.19 mm로 혈청 hsCRP치와 상관관계가 있었으며($r=0.366$, $p=0.003$), 우측 경동맥의 평균 내중막 두께도 0.63 ± 0.16 mm로 혈청 hsCRP치와 상관관계가 있었다($r=0.281$, $p=0.023$).

5. 혈청 hsCRP치와 당뇨병의 미세혈관합병증과의 관계

1) 당뇨병성 망막증 유무와 혈청 hsCRP치와의 관계

망막증이 있는 11명의 경우 평균 혈청 hsCRP치는 1.26 ± 0.83 mg/L, 망막증이 없는 경우 1.13 ± 1.13 mg/L ($p=0.704$)로 두 군간의 차이는 통계학적 의미가 없었다.

2) 당뇨병성 신경병증 유무와 혈청 hsCRP치와의 관계

신경병증이 있는 24명의 경우 평균 혈청 hsCRP치는 1.30 ± 1.27 mg/L, 신경증이 없는 경우 0.88 ± 0.80 mg/L ($p=0.203$)로 두 군간의 차이는 통계학적 의미가 없었다.

3) 당뇨병성 신증 유무와 혈청 hsCRP치와의 관계

신증이 있는 경우 22명의 평균 혈청 hsCRP치는 1.10 ± 0.93 mg/L, 신증이 없는 경우 1.06 ± 1.06 mg/L ($p=0.863$)로 두 군간의 차이는 통계학적 의미가 없었다.

고 찰

당뇨병 환자에서 죽상동맥경화증의 위험은 잘 알려져 있다. 당뇨병 환자에서 관상동맥 질환의 위험은 2~4배 증가한다고 하고⁹⁾ 또한 염증반응이 죽상동맥경화증 발생 및 진행에 중요한 역할을 한다고 알려져 있다¹⁰⁾. 염증반응의 존재와 정도의 평가에 CRP의 측정은 오래 전부터 시도 되어 왔었다. CRP는 활성화된 단핵구, 대식세포로부터 유리되는 IL-6, TNF, IL-1과 같은 Cytokine에 의해 자극되어 간세포에서 합성되며¹¹⁾ CRP의 혈중 농도는 염증반응의 정도를 알아볼 수 있는 단순하고 객관적인 지표이다⁷⁾. 최근에는 죽상동맥경화증을 염증성 반응의 일종으로 해석하고 있으므로 죽상동맥경화증에서 CRP의 증가는 충분히 예상할 수 있는 일이다. 여러 연구에 의하면 증상 없는 정상인에서의 CRP의 상승은 향후 심혈관 질환 발생과 깊게 연관되어 있고 관상동맥 질환 환자에서 CRP 상승은 이후 발생하는 심근허혈을 예측할 수 인자로 보고 되었다. 이러한 보고들에 의하면 혈청 CRP가 심혈관 질환의 1차 예방의 위험도 평가의 지표로 사용될 수 있음을 시사한다.

통상적으로 쓰이는 CRP 측정은 latex agglutinin 법으로 측정하는데 검출 한도가 3~8 mg/L에 불과하여 관상동맥 질환이나 뇌혈관 질환의 예측인자로 사용하기에는 민감도가 부적절하다. 그래서 미량의 CRP level을 측정하는 법이 필요하게 되어서 등장한 것이 high sensitivity C-reactive protein (hsCRP)이며 hsCRP는 latex

based immunoassay로 측정하는데 검출 한도가 0.15 mg/L이다. 혈청 hsCRP는 98%의 정상인에서 1.0 mg/dL 이하로 보고되었으며¹²⁾, Latex법은 ELISA법에 의해 측정된 치와 비슷한 값을 보인다고 한다¹³⁾.

여러 연구에 의하면 제 2형 당뇨병 환자에서는 정상인보다 높은 혈청 hsCRP치를 갖는다고 보고 되었고 혈청 hsCRP치가 심혈관 질환의 위험인자들과 명백한 관련성을 보인다고 하였다¹⁴⁾. Ridker 등에 의하면 건강한 성인 남자에서 전향적으로 연구한 결과 혈청 hsCRP의 기저치가 높은 환자에서 낮은 환자군에 비해 첫 심근경색이 발생할 확률이 2.9배 증가된다고 보고하였고¹⁵⁾, 여성과^{16, 17)} 노인에서도 비슷한 결과를 보여주는 논문이 있었다¹⁸⁾. 혈청 hsCRP치는 다른 심혈관 질환의 위험인자와는 독립적으로 심혈관 질환의 위험도를 예측할 수 있으며 총 콜레스테롤/고밀도 지단백의 비와 같이 고려하면 더욱 정확히 심혈관 질환의 위험도를 예측할 수 있다¹⁹⁾. CRP는 다른 관상동맥 질환의 위험인자와는 다르게 급성기 반응물질(acute phase reactant)로 급성심근경색 이후 CRP는 급격히 상승해 2~4일째에 최고치에 이르고 3~4주에 기저치로 돌아간다²⁰⁾. CRP의 최고치는 심근경색의 크기에 비례하고 조기 재관류 요법에 의하여 그 수치가 감소된다²¹⁾. 최근의 연구들에 의하면 12개의 관상동맥 질환의 위험인자 중 장래의 심혈관 질환을 예측하는 지표는 혈청 hsCRP치가 가장 강력하였다고 하였고¹⁶⁾, 급성심근경색 환자의 1/2에서는 콜레스테롤 치가 정상이었다²²⁾는 점으로 보아 다른 관상동맥 질환의 위험인자 외에도 혈청 hsCRP치를 같이 고려해 심혈관 질환의 위험을 평가하는 것이 더욱 유용할 것으로 사료된다.

본 연구에서는 혈청 hsCRP치와 경동맥 내중막 두께는 유의한 상관관계를 보였고, 체질량 지수, 허리-둔부 둘레비, 저밀도지단백, 고밀도지단백, 총 콜레스테롤, 중성지방과도 유의한 상관관계를 보인다. 제 2형 당뇨병 환자에서 죽상동맥경화증의 정도를 예측하고 추적 관찰하는데 혈청 hsCRP치가 유용한 지표로 쓰일 것으로 사료된다. 하지만 혈청 hsCRP치로 심혈관 질환의 위험성을 예측하려고 한다면 다른 질환(알러지, 간질환, 천식 등)이 동반되어 있을 때 어떻게 해석해야 하는지에 대한 지침이 필요할 것으로 사료된다. 예를 들어 급성감염이나 손상이 있는 경우 CRP가 증가하므로 급성 상기도염이나 다른 급성 질환이 있는 경우 적절한 시간이 지난 뒤 다시 검사하는 것이 필요하다. 혈청 hsCRP치가 15

mg/L 이상일 경우 99% 이상에서 활동성염증을 시사하므로 심혈관 질환의 예측에 도움이 되지 않는다²³⁾. 또한 관절염이나 전신성 홍반성낭창이 있는 환자에서는 혈관 질환의 위험을 적절히 평가할 수 없다는 점을 고려해야 한다. 이전에 급성심근경색을 앓았던 경우는 CRP가 지속적으로 상승해 있을 수 있어서 환자의 기저치를 알기가 어렵다. 이런 경우는 CRP를 1개월 간격으로 2회 측정하면 심혈관 질환의 예측율을 증가시킬 수 있다고 한다²⁴⁾. 비록 위와 같은 제한점이 있으나 혈청 hsCRP는 측정이 간편고 비교적 높은 재현성을 보이며 일중변동이 없어서 하루 중 어느 때에도 측정이 가능하며 장기간 보존해도 안정적이다²⁵⁾. 또한 경동맥 내중막두께 측정보다 비용이 적게 드는 장점이 있다.

당뇨병성 망막증, 신증, 신경병증 같은 당뇨병성 미세 합병증과 혈청 CRP치와의 관계는 많이 연구되지 않았는데 김 등²⁶⁾이 72명의 제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 연구한 바에 따르면 단백뇨가 있는 경우 혈청 CRP가 증가한다는 보고가 있었다. 하지만 본 연구에 의하면 혈청 hsCRP치는 당뇨병의 미세혈관 합병증과는 관련이 없는 것으로 나타났다. 이러한 차이는 전자는 CRP를 측정했고 본 연구에서는 hsCRP로 측정해서 나타난 결과의 가능성이 있을 것으로 사료된다. 본 연구 결과로는 혈청 hsCRP치의 측정은 당뇨병의 미세혈관 합병증 예측 및 추적관찰에는 도움이 안될 것으로 판단되나 경동맥 내중막 두께와는 상관관계가 있으므로 대혈관 합병증의 발생 예측에는 어느 정도 도움이 되리라 사료된다. 본 연구에서는 혈청 hsCRP치 측정의 정확성 및 재현성에 대해서는 검증하지 않았다. 같은 환자에서 2회 정도 hsCRP 값을 측정해 재현성을 검증하였으면 보다 정확한 연구가 되었을 것으로 사료된다.

요 약

목적 : High sensitivity C-reactive protein (hsCRP)가 2형 당뇨병 환자에서 증가된다고 알려져 있으나 hsCRP치에 영향을 주는 인자들에 대한 연구가 미미한 실정이므로 본 저자들은 2형 당뇨병 환자에서 hsCRP에 영향을 미치는 인자들을 평가하였다.

방법 : 제 2형 당뇨병 환자 105명(남자 59명, 여자 46명)을 대상으로 하였고, 중증 심장혈관 질환 환자는 제외하였다. 모든 환자들에서 경동맥 초음파를 실시해 경동맥 내중막두께를 측정하였고, 혈청 hsCRP치를 측정

하였다. 미세혈관 합병증을 평가하기 위해 안저촬영과 신경전도속도 측정 및 24시간 소변의 단백질과 알부민을 측정하였다.

결과 : 혈청 hsCRP치는 좌측경동맥의 평균 내중막두께($r=0.366$, $p=0.003$), 좌측경동맥의 최대 내중막두께($r=0.370$, $p=0.002$), 우측경동맥의 평균 내중막두께($r=0.281$, $p=0.023$), 우측경동맥의 최대 내중막두께($r=0.370$, $p=0.002$)와 상관관계를 보였다. 체질량지수($r=0.377$, $p<0.001$), 허리둘레($r=0.342$, $p<0.001$), 허리-둔부 둘레비($r=0.229$, $p=0.020$), 혈청 총 콜레스테롤($r=0.202$, $p=0.024$), 혈청 중성지방($r=0.292$, $p=0.022$), 혈청 저밀도 지단백($r=0.133$, $p=0.044$)과도 상관관계가 있었다. 그러나 혈청 hsCRP치와 망막증 유무(1.26 ± 0.83 vs 1.13 ± 1.13 mg/L, $p=0.704$), 신경병증 유무(1.30 ± 1.27 vs 0.88 ± 0.80 mg/L, $p=0.203$), 신증 유무(1.10 ± 0.93 vs 1.06 ± 1.06 mg/L, $p=0.863$) 유무와는 관계가 없었다.

결론 : 혈청 hsCRP치는 경동맥 내중막두께와 심혈관 질환 위험인자와는 상관관계가 있어서 제 2형 당뇨병 환자에 있어서 죽상동맥경화증의 정도를 예측, 추적 관찰하는데 유용한 지표라 사료되나 당뇨병의 미세혈관합병증은 혈청 hsCRP치와 관련성이 없는 것으로 사료된다.

REFERENCES

- 1) Kannel WB, McGee DL. *Diabetes and cardiovascular disease. JAMA 241:2035-2038, 1979*
- 2) American Diabetes Association. *Implication of the Diabetes Control and Clinical Trial. Diabetes Care 25:S25-S27, 2002*
- 3) American Diabetes Association. *Implication of the United Kingdom Prospective Diabetes Study. 25: Diabetes Care S28-S49, 2002*
- 4) 류진숙, 이기엽, 김용태, 송영기, 김기수, 이문호. 연령 및 이환기간에 따른 당뇨병 만성합병증의 유병율과 상호연관성. *당뇨병 16:145-150, 1992*
- 5) Mykkanen L, Zaccaro DJ, O'Leary DH, Howard G, Robbins DC, Haffner SM. *Microalbuminuria and carotid artery intima-media thickness in non-diabetic and NIDDM subjects. Stroke 28:1710-1716, 1997*
- 6) Grobee DE, Bots ML. *Carotid intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. J Intern Med 236:567-573, 1994*
- 7) Pepys MB. The acute phase response and C-reactive protein. In: Weatherall DJ, Ledingham JCG, Warrell DA, eds. *Oxford textbook of medicine. 3rd*

- ed. p. 1527, Oxford University Press, 1995
- 8) Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, Haverkate F, van de Loo JC. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *N Engl J Med* 332:635-641, 1995
 - 9) Pyorala K, Laakso M, Uusitupa M. Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view. *Diabetes Metab Rev* 3:463-524, 1987
 - 10) Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 362:801-809, 1993
 - 11) Dinarello CA. Interleukin-1 and the pathogenesis of the acute-phase response. *N Engl J Med* 311:1413-1418, 1984
 - 12) Zebrack JS, Anderson JL, Maycock CA, Horne BD, Bair TL, Muhlestein JB. Usefulness of High-sensitivity C-reactive protein in predicting long-term risk of death or acute myocardial infarction in patients with unstable or stable angina pectoris or acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 89:145-149, 2002
 - 13) Rifai N, Tracy RP, Ridker PM. Clinical efficacy of an automated high-sensitivity C-reactive protein assay. *Clin Chem* 45:2136-2141, 1999
 - 14) 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 non-diabetic subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19:3071-3078, 1999
 - 15) Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 336:973-979, 1997
 - 16) 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
 - 17) Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 98:731-733, 1998
 - 18) Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, Ives DG, Evans RW, Cushman M, Meilahn EN, Kuller LH. Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17:1121-1127, 1997
 - 19) Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 97:2007-2011, 1998
 - 20) Kushner I, Broder ML, Karp D. Serum C-reactive protein kinetics after acute myocardial infarction. *J Clin Invest* 61:235-242, 1978
 - 21) Pietila K, Hermens WT, Harmoinen A, Baardman T, Pasternack A, Topol EJ, Simoons ML. Comparison of peak serum C-reactive protein and hydroxybutyrate dehydrogenase levels in patients with acute myocardial infarction treated with alteplase and streptokinase. *Am J Cardiol* 80:1075-1077, 1997
 - 22) Kannel WB. Range of serum cholesterol values in the population developing coronary artery disease. *Am J Cardiol* 76:69C-77C, 1995
 - 23) Rifai N, Ridker PM. Proposed cardiovascular assessment algorithm using high-sensitivity C-reactive protein and lipid screening. *Clin Chem* 47:28-30, 2001
 - 24) 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
 - 25) Wergeland R, Oyen O, Bentdal 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
 - 26) 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