2형당뇨병 환자에서 인슐린저항성과 염증이 동반질환에 미치는 병합효과

김은정¹, 이은영², 이용호³, 최영주⁴, 박석원³, 이은직³, 이현철⁵, 허갑범^{4,†}

¹현대유비스병원, ²가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 내과학교실, ³연세대학교 의과대학 내과학교실,

⁴허내과의원, 21세기 당뇨병 혈관연구소, ⁵연세이현철내과의원

Combined Effects of Insulin Resistance and Inflammation on Comorbidities of Type 2 Diabetes

Eun Jung Kim¹, Eun Young Lee², Yong-Ho Lee³, Young Ju Choi⁴, Seok Won Park³, Eun Jig Lee³, Hyun Chul Lee⁵, Kap Bum Huh^{4,†}

¹Hyundai Uvis Hospital, Incheon,

²Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul,

³Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul,

⁴Huh's Diabetes Center and the 21st Century Diabetes and Vascular Research Institute, Seoul,

⁵Yonsei Lee Hyun Chul's Clinic, Seoul, Korea

Abstract

Background: Insulin resistance (IR) and inflammation are closely related to each other and share common pathophysiological and metabolic mechanisms. We aimed to investigate the combined effect of IR and inflammation on comorbidities of type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Methods: A total 3,758 patients with T2DM were recruited through Huh's Diabetes Center from January 2003 to June 2009. Insulin sensitivity was measured by a rate constant for plasma glucose disappearance (*Kitt*, %/min) using short insulin tolerance test. High sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) was used as

[†]He has passed away on January 23, 2020.

Correspondence: Eun Young Lee

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 222 Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul 06591, Korea, E-mail: leyme@catholic.ac.kr

Received: May 12, 2021; Revised: May 18, 2021 Accepted: May 18, 2021

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2021 Korean Diabetes Association

a surrogate for inflammation.

Results: Patients with the lowest tertile of *Kitt* (IR group) showed worse cardio-metabolic parameters while those with the highest tertile of hs-CRP levels had worse cardio-metabolic parameters. The prevalence of metabolic syndrome, fatty liver, albuminuria, and carotid atherosclerosis decreased with *Kitt* tertile, but increased with hs-CRP tertile. In multiple regression analysis, both *Kitt* and hs-CRP were independent risk factors for comorbidities of T2DM. In addition, they showed synergistic effects on these comorbidities.

Conclusion: Both IR and inflammation were significantly associated with comorbidities of T2DM in a dose dependent manner. In addition, the coexistence of IR and inflammation may synergistically contribute to increased comorbidities of T2DM.

Keywords: Albuminuria; Atherosclerosis; Diabetes mellitus, type 2; Fatty liver; Inflammation; Insulin resistance; Metabolic syndrome

서론

인슐린저항성과 만성염증은 2형당뇨병 및 심혈관질환 발생에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다[1,2]. 인슐린저항성은 잘 알려진 바와 같이 당뇨병 발생의 중요한 병태생리일 뿐만 아니라 여러 당뇨병의 동반질환 및 합병증 증가에도 중요한 역할을 하는 것으로 여러 연구에서 보고된 바 있다[3,4]. 만성염증 역시 대사증후군, 심혈관질환, 2형당뇨병, 비알코올 지방간질환 등과 같은 심혈관대사질환과 연관성이 깊은 것으로 보고되어 왔다[1,2,5-7]. 여러 연구에서 만성염증 지표의 하나인 고감도 C-반응단백(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)과 인슐린저항성의 밀접한 상관성을 보고하였는데, 이는 인슐린저항성과 만성염증이 서로 영향을 미치며 연관이 깊을 뿐만 아니라 서로 공통의 병태생리 및 대사 기전을 가지고 있음을 시사한다[1,8,9]. 그러나 대부분의 이전 연구들은 여러 심혈관대사질환에 미치는 인슐린저항성과 만성염증의 단독 영향을 분석하였으며, 이 둘의 병합효과를 비교한 경우도 특정 질환에 대해서 분석한 경우가 대부분이었다[2,3,10-14]. 따라서, 본 연구에서는 2형당뇨병 환자에서 인슐린저항성과 만성염증이 당뇨병의 여러 동반질환에 미치는 영향을 함께 비교해보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

2003년 1월부터 2009년 6월에 걸쳐 단일 당뇨병 클리닉에 내원한 2형당뇨병 환자 9,531명을 대상으로 하였다. 이 중, 공복 시 혈청 C-peptide 0.6 nmol/L 미만이거나(1,129명) 염증지표가 검사되지 않은 경우(5,149명)를 제외한 3,758명(남자 1,952명, 여자 1,806명)을 분석 대상으로 하였다.

2. 연구 방법

1) 신체계측 및 혈청학적 검사

모든 대상자들은 신장(m), 체중(kg), 허리둘레(cm)를 측정하였으며, 체질량지수(body mass index, BMI)는 체중(kg)을 신장(m)의 제곱으로 나누어 산출하였다. 허리둘레(cm)는 정면을 보고 서 있는 자세에서 늑골하부 최하위와 골반 장골능과의 중간 부위를 줄자로 측정하였다. 혈압은 의자에 앉은 상태에서 5분간 안정 후 자동혈압계를 이용하여 수축기 및 확장기 혈압을 측정하였다.

혈청학적 검사는 8시간 이상 금식한 후 시행하였으며,

공복혈당, 당화혈색소, 알라닌아미노기전달효소(alanine aminotransferase, ALT), 아스파르트산아미노기전달효소(aspartate aminotransferase, AST), 총콜레스테롤, 중성지방, 고밀도 및 저밀도지단백질 콜레스테롤, 공복 인슐린 및 C-peptide와 hs-CRP를 측정하였다.

2) 인슐린저항성 및 베타세포기능 평가

대상자들의 인슐린저항성은 단시간 인슐린내성검사(short insulin tolerance test)를 이용하여 평가하였다. 단시간 인슐린내성검사는 10시간 이상 금식한 상태에서 시행하였으며, 선행 연구에 기술된 바와 동일한 방법을 사용하였다[15]. 간략하게, 한쪽 전박정맥에 20 G 카테터를 삽입하여 인슐린 주사 및 검사 종료 후 포도당을 정주하였으며, 반대쪽 수부정맥에 20 G 카테터를 삽입하여 채혈을 하였다. 인슐린(Humulin R; Eli Lilly, Indianapolis, IN, USA)은 0.1 U/kg으로 투여하였으며, 채혈은 각 0, 3, 6, 9, 12, 15분에 시행하였다. 인슐린저항성 지표인 K_{itt} (rate constant for plasma glucose disappearance)는 다음과 같은 공식을 이용하여 계산하였으며, $t_{1/2}$ 은 시간대별로 측정한 포도당 농도를 프로그램에 입력하여 자연로그로 환산 후 3~15분의 값을 이용하여 회귀선의 기울기를 계산하여 이로부터 기저혈당이 반으로 떨어지는 시간으로 하였다.

$$K_{itt} = 0.693 / t_{1/2} \times 100 (\%/min)$$

비교를 위한 또 다른 인슐린저항성의 지표로 HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance index)을 이용하였고, 췌장 베타세포의 기능 지표로는 HOMA- β 를 이용하였으며, 각 지표는 다음과 같은 계산식으로 산출하였다[16].

$$HOMA-IR = \text{공복인슐린}(\mu\text{U/mL}) \times \text{공복혈당}(\text{mg/dL}) / 405$$

$$HOMA-\beta = [360 \times \text{공복인슐린}(\mu\text{U/mL})] / [\text{공복혈당}(\text{mg/dL}) - 63]$$

3) 동반질환 평가

대사증후군은 개정된 National Cholesterol Education

Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III)를 이용하였으며, 본 연구 대상자들은 이미 2형당뇨병이 진단되었으므로 다음 4가지 중 2가지 이상을 만족하는 경우 대사증후군으로 정의하였다[17].

- 1) 허리둘레 남자 ≥ 90 cm, 여자 ≥ 80 cm
- 2) 중성지방 ≥ 150 mg/dL
- 3) 저밀도지단백질 콜레스테롤 남자 < 40 mg/dL, 여자 < 50 mg/dL
- 4) 수축기혈압 ≥ 130 mm Hg, 이완기혈압 ≥ 85 mm Hg, 또는 항고혈압제 복용

알부민뇨는 일회성 소변(spot urine)을 이용하여 알부민/크레아티닌비를 계산하여 30 mg/g 이상인 경우로 정의하였다[18]. 지방간은 복부초음파에서 정도 이상의 지방간을 보이는 경우로 정의하였으며, 동맥경화증은 경동맥초음파상 내경동맥두께가 1.0 mm 이상이거나 동맥경화반이 있는 경우로 정의하였다[19]. 본 연구는 후향적 의무기록 연구로 동의 면제 받았으며, 세브란스병원 연구윤리위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인을 받았다(IRB No. 4-2019-0270).

3. 통계분석

인슐린저항성(K_{itt})과 염증 수치(hs-CRP)의 삼분위수에 따라 대상자를 분석하였다. 연구 대상자의 특성은 평균 $\pm$ 표준편차 또는 전체의 백분율로 표현하였다. 정규분포를 따르지 않는 데이터의 경우 중앙값(사분위수 범위)으로 표현하였다. 인슐린저항성과 염증 수치의 삼분위수에 따른 분석은 ANOVA를 이용하였으며, 당뇨병 동반질환 분포의 차이는 chi-square test를 이용하여 분석하였다. 인슐린저항성과 염증이 2형당뇨병의 동반질환에 미치는 영향을 파악하기 위해 다중회귀분석을 시행하였으며 나이, 성별, 당뇨병 유병기간, 체질량지수, 수축기 혈압, 흡연, 당화혈색소, 크레아티닌, 저밀도지단백질 콜레스테롤 및 당뇨병, 고혈압, 고지혈증에 대한 투약을 보정하였다. 성별에 따른 하위분석을 시행하였다. 모든 통계분석은 IBM SPSS Statistics (ver. 20.0; IBM, Armonk, NY, USA)를 사용하였으며, P 값이 0.05 미만인 경

Table 1. Baseline characteristics of subjects according to the tertile of *Kitt* (n = 3,758)

	T1 (n = 1,236)	T2 (n = 1,267)	T3 (n = 1,255)	P for trend
Mean <i>Kitt</i>	1.08 ± 0.31	1.93 ± 0.23 ^a	3.18 ± 0.67 ^{a,b}	< 0.001
Age (y)	58.5 ± 10.7	57.9 ± 10.1	56.5 ± 10.0 ^{a,b}	< 0.001
Sex, male (%)	646 (52.3)	637 (50.3)	646 (51.5)	0.599
Duration (y)	7.0 (3.0~13.0)	6.0 (2.0~10.0) ^a	5.0 (1.0~10.0) ^{a,b}	< 0.001
SBP (mm Hg)	138.0 ± 18.9	137.0 ± 18.0	132.1 ± 16.6 ^{a,b}	< 0.001
DBP (mm Hg)	87.1 ± 11.8 ^a	86.2 ± 11.5	84.2 ± 11.1 ^{a,b}	< 0.001
Waist (cm)	86.3 ± 8.6	84.0 ± 8.2 ^a	81.4 ± 8.2 ^{a,b}	< 0.001
BMI (kg/m ²)	25.4 ± 3.4	24.7 ± 3.0 ^a	23.9 ± 2.9 ^{a,b}	< 0.001
HbA1c (%)	9.0 ± 2.1	8.2 ± 1.8 ^a	7.7 ± 1.6 ^{a,b}	< 0.001
FPG (mg/dL)	185.2 ± 67.2	154.3 ± 52.3 ^a	138.3 ± 41.1 ^{a,b}	< 0.001
PPG (mg/dL)	271.6 ± 91.3	227.4 ± 84.3 ^a	201.6 ± 81.0 ^{a,b}	< 0.001
HbA1c (%)	9.0 ± 2.1	8.2 ± 1.8 ^a	7.7 ± 1.6 ^{a,b}	< 0.001
Insulin (IU/L)	10.2 ± 5.5	8.5 ± 4.3 ^a	7.4 ± 3.9 ^{a,b}	< 0.001
C-peptide (ng/mL)	2.3 ± 1.0	2.0 ± 0.8 ^a	1.7 ± 0.7 ^{a,b}	< 0.001
HOMA-IR	3.9 (2.7~5.6)	2.8 (2.0~3.9) ^a	2.2 (1.6~3.0) ^{a,b}	< 0.001
HOMA-β	31.5 (17.6~54.5)	35.4 (20.9~58.6) ^a	37.9 (22.7~59.0) ^a	< 0.001
AST (IU/L)	30.3 ± 16.4	26.4 ± 12.3 ^a	25.0 ± 10.2 ^{a,b}	< 0.001
ALT (IU/L)	34.5 ± 25.4	29.1 ± 19.4 ^a	25.8 ± 16.9 ^{a,b}	< 0.001
Total cholesterol (mg/dL)	201.6 ± 44.0 ^a	198.3 ± 38.2	189.8 ± 38.4 ^{a,b}	< 0.001
Triglyceride (mg/dL)	147.5 (106.0~212.5)	128.0 (90.0~177.0) ^a	105.0 (74.5~147.0) ^{a,b}	< 0.001
HDL-cholesterol (mg/dL)	48.2 ± 12.8	50.1 ± 13.1 ^a	51.4 ± 13.5 ^{a,b}	< 0.001
LDL-cholesterol (mg/dL)	117.5 ± 36.4	117.0 ± 33.0	112.1 ± 32.6 ^{a,b}	< 0.001
Albuminuria (mg/g)	38.0 (16.0~115.0)	24.0 (10.0~57.0) ^a	17.0 (8.0~37.0) ^{a,b}	< 0.001
Mean IMT (mm)	0.85 ± 0.18	0.84 ± 0.18	0.82 ± 0.17 ^{a,b}	< 0.001
Max IMT (mm)	0.92 ± 0.21	0.91 ± 0.21	0.89 ± 0.20 ^{a,b}	< 0.001
Insulin use	221 (17.9)	132 (10.4)	94 (7.5)	< 0.001
Oral hypoglycemia agent	841 (68.0)	858 (67.7)	778 (62.0)	< 0.001
Anti-hypertensive medication	435 (35.2)	368 (29.0)	303 (24.1)	< 0.001
Lipid-lowering agent	252 (20.4)	235 (18.5)	192 (15.3)	< 0.001

Values are presented as mean ± standard deviation, number (%), or mean (interquartile range).

T, tertile; *Kitt*, rate constant for plasma glucose disappearance; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; BMI, body mass index; FPG, fasting plasma glucose; PPG, postprandial plasma glucose; HOMA, homeostatic model assessment; IR, insulin resistance; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; IMT, intima media thickness.

^aP < 0.05 vs. T1, ^bP < 0.05 vs. T2.

Fig. 1. Prevalence of various comorbidities according to the tertile of *Kitt* (A) and hs-CRP (B).

P for trend was indicated in each graph.

Kitt, rate constant for plasma glucose disappearance; hs-CRP, high sensitivity C-reactive protein; T, tertile.

우를 통계적으로 유의한 것으로 평가하였다.

결과

1. 인슐린저항성과 염증에 따른 연구 참여자의 특성

연구 대상자는 총 3,758명으로 남자 1,952명(51.9%), 여자 1,806명(48.1%)이었으며, 평균 연령은 57.6 ± 10.3 세였다. 인슐린저항성이 높을수록 평균 연령과 당뇨병 유병기간이 증가하였으며, 성별에는 차이가 없었다(Table 1). 또한, 인슐린저항성이 높을수록 체질량지수가 높고 허리둘레가 증가하였으며, 혈압이 높았다. 대사지표들도 인슐린저항성이 높을수록 좋지 않은 결과를 보였는데, 인슐린저항성이 높을수록 공복 및 식후혈당, 당화혈색소, 총콜레스테롤, 중성지방 및 저밀도지단백질 콜레스테롤 수치가 높았으며, 고밀도지단백질 콜레스테롤 수치는 낮았다. 이와 일관되게 인슐린저항성이 높을수록 인슐린과 경구혈당강하제를 투여하는 비율이 높았으며, 고혈압약과 지질강하제를 복용하는 비율 또한 높았다. 평균 알부민뇨와 평균 및 최대 내경동맥두께 또한 인슐린저항성이 높을수록 유의하게 증가하였다.

염증 표지자인 hs-CRP를 이용한 대상자 분석에서는 염증 수치가 높을수록 오히려 연령이 낮았으며, 당뇨병 유병기간

이 짧아졌다(Supplementary Table 1). 체질량지수와 허리둘레 및 혈압은 염증 수치가 높을수록 증가하였다. 또한, 염증 수치가 높을수록 좋지 않은 대사지표들도 나쁜 결과를 보였는데, 염증 수치가 높을수록 공복 및 식후혈당, 당화혈색소, 총콜레스테롤, 중성지방 및 저밀도지단백질 콜레스테롤 수치가 높았으며, 고밀도지단백질 콜레스테롤 수치는 낮았다. 그러나 인슐린, 경구혈당강하제 및 지질강하제를 복용하는 비율은 염증 수치에 따른 차이를 보이지 않았다. 최대 내경동맥두께는 염증 수치에 따른 차이를 보이지 않았으나 평균 알부민뇨 및 평균 내경동맥두께는 염증 수치가 높을수록 증가했다.

2. 인슐린저항성과 염증에 따른 당뇨병 동반질환 유병률 및 위험도

인슐린저항성과 염증이 당뇨병의 동반질환 및 합병증에 미치는 영향을 알아보기 위해 대사증후군, 지방간, 알부민뇨, 동맥경화증 유병률을 조사하였다(Fig. 1). 인슐린저항성이 증가할수록 대사증후군, 지방간, 알부민뇨, 동맥경화증 모두 유병률이 유의하게 증가하였으며(Fig. 1A), 인슐린저항성이 높은 군(Tertile 1, T1)은 인슐린저항성이 낮은 군(Tertile 3, T3)에 비해 대사증후군, 지방간, 알부민뇨 및 동맥경화증에 대한 오즈비(95% 신뢰구간)가 각각 2.971

Table 2. Odds ratio of various comorbidities according to the tertile of *Kitt* and hs-CRP

		<i>Kitt</i>		hs-CRP	
		Unadjusted	Adjusted ^a	Unadjusted	Adjusted ^a
		OR (95% CI) <i>P</i>	OR (95% CI) <i>P</i>	OR (95% CI) <i>P</i>	OR (95% CI) <i>P</i>
Metabolic syndrome	T1	2.971 (2.520~3.503) < 0.001	1.928 (1.511~2.461) < 0.001	1.000 (reference)	1.000 (reference)
	T2	1.836 (1.561~2.159) < 0.001	1.442 (1.149~1.809) 0.002	1.995 (1.694~2.349) < 0.001	1.466 (1.163~1.850) 0.002
	T3	1.000 (reference)	1.000 (reference)	2.782 (2.360~3.278) < 0.001	1.909 (1.510~2.413) < 0.001
Fatty liver	T1	2.776 (2.335~3.300) < 0.001	2.499 (1.968~3.714) < 0.001	1.000 (reference)	1.000 (reference)
	T2	1.991 (1.679~2.360) < 0.001	1.756 (1.409~2.189) < 0.001	1.960 (1.652~2.324) < 0.001	1.544 (1.239~1.923) < 0.001
	T3	1.000 (reference)	1.000 (reference)	2.602 (2.190~3.091) < 0.001	1.723 (1.378~2.155) < 0.001
Albuminuria	T1	3.098 (2.605~3.684) < 0.001	1.756 (1.414~2.180) < 0.001	1.000 (reference)	1.756 (1.414~2.180) < 0.001
	T2	1.782 (1.500~2.117) < 0.001	1.465 (1.192~1.801) < 0.001	1.416 (1.195~1.678) < 0.001	1.241 (1.008~1.529) 0.042
	T3	1.000 (reference)	1.000 (reference)	1.738 (1.470~2.056) < 0.001	1.512 (1.225~1.867) < 0.001
Carotid atherosclerosis	T1	1.365 (1.154~1.614) 0.013	0.992 (0.790~1.245) 0.944	1.000 (reference)	1.000 (reference)
	T2	1.237 (1.046~1.464) < 0.001	1.141 (0.920~1.414) 0.229	1.116 (0.944~1.319) 0.200	1.187 (0.956~1.473) 0.121
	T3	1.000 (reference)	1.000 (reference)	1.145 (0.969~1.352) 0.112	1.338 (1.075~1.666) 0.009

Kitt, rate constant for plasma glucose disappearance; hs-CRP, high sensitivity C-reactive protein; OR, odds ratio; CI, confidence interval; T, tertile.

^aAdjusted for age, sex, duration of diabetes, body mass index, systolic blood pressure, smoking, HbA1c, creatinine, low-density lipoprotein cholesterol, diabetes medication, antihypertensive medication, and lipid-lowering agent.

(2.520~3.503), 2.776 (2.335~3.300), 3.098 (2.605~3.684), 1.365 (1.154~1.614)로 높았다(Table 2). 동맥경화증을 제외한 대사증후군, 지방간 및 알부민뇨에 대한 오즈비는 성별, 나이, 당뇨병 유병기간, 체질량지수, 당화혈색소 등의 교란변수를 보정한 이후에도 인슐린저항성이 높은 군(T1)에서 유의하

게 높았다.

인슐린저항성과 유사하게 대사증후군, 지방간, 알부민뇨, 동맥경화증의 유병률은 염증 수치가 증가할수록 유의하게 증가하였다(Fig. 1B). 염증 수치가 높은 군(T3)은 염증 수치가 낮은 군(T1)에 비해 대사증후군, 지방간 및 알부민뇨

에 대한 오즈비(95% 신뢰구간)가 각각 2.782 (2.360~3.278), 2.602 (2.190~3.091)로 높았으며, 이는 교란변수를 보정한 이후에도 유의하였다(Table 2). 동맥경화증의 경우 교란변수를 보정한 이후에 염증 수치가 높을수록 유의하게 높은 오즈비를 보였다.

3. 인슐린저항성과 염증이 당뇨병 동반질환에 미치는 병합효과

인슐린저항성과 염증이 당뇨병 동반질환 및 합병증에 미치

는 병합효과를 보기 위해 각 삼분위수를 병합한 9개의 군의 오즈비를 비교하였다(Fig. 2). 인슐린저항성만 높거나 염증 수치만 높은 경우보다 인슐린저항성과 염증 수치 모두 높은 경우 유의하게 당뇨병 동반질환 및 합병증의 오즈비가 증가하였다. 예를 들어, 알부민뇨의 경우 인슐린저항성이 낮으면서 염증 수치가 낮은 경우를 기준으로 하였을 때 인슐린저항성과 염증 수치가 모두 높은 경우 오즈비가 2.265로, 이는 인슐린저항성만 높거나(오즈비 1.314) 염증 수치만 높은(오즈비 1.152) 경우보다 높은 오즈비를 보였다. 대사증후군과 지방간도 비슷한 결과를 나타냈다. 동맥경화증의 경우에는 인슐

Fig. 2. Multiplicative effect of *Kitt* and hs-CRP on the odds of metabolic syndrome (A), fatty liver (B), albuminuria (C), and carotid atherosclerosis (D).

Adjusted for age, sex, duration of diabetes, body mass index, systolic blood pressure, smoking, HbA1c, creatinine, low-density lipoprotein cholesterol, diabetes medication, antihypertensive medication, and lipid-lowering agents. *Kitt*, rate constant for plasma glucose disappearance; hs-CRP, high sensitivity C-reactive protein; T, tertile.

린저항성보다는 염증 수치가 높을 때 높은 오즈비를 보였다.

남자와 여자로 나누어 하위분석을 하였을 때 인슐린저항성과 염증 정도가 대사증후군과 지방간에 미치는 병합효과는 여성에서 남성보다 더 뚜렷하게 나타났다(Supplementary Fig. 1). 이와 반대로 인슐린저항성과 염증 정도가 알부민뇨와 동맥경화증에 미치는 병합효과는 남성에서 여성보다 더 뚜렷하게 나타났다.

고찰

본 연구 결과는 2형당뇨병 환자에서 인슐린저항성과 만성 염증이 당뇨병의 여러 동반질환 및 합병증에 미치는 영향을 확인하고, 특히 인슐린저항성과 만성염증이 같이 동반된 경우 그 위험도가 더욱 증가하는 것을 확인하였다는 점에서 그 의미가 있다.

인슐린저항성은 당뇨병 발생 이전부터 증가하여 당뇨병 발병 이후에도 지속적으로 증가하는 것으로 알려져 있으며, 당뇨병의 여러 동반질환 및 합병증 발생에 중요한 역할을 한다 [20]. 본 연구에서는 인슐린저항성이 높은 경우 대사증후군, 지방간 및 알부민뇨의 위험도가 각각 1.9배, 2.5배, 1.8배 증가하였으며, 이는 용량-의존적인 상관성을 보였다. 인슐린저항성은 여러 연구들에서 대사증후군과 지방간을 예측하는 인자로 많이 연구되어 왔다[12,13,21,22]. 연구마다 인슐린저항성에 대한 지표가 다르지만, 본 연구와 같이 인슐린저항성이 높은 경우 대상증후군과 지방간 위험도가 증가하는 동일한 결과들이 보고된 바 있다[12,13,21,22]. 2형당뇨병 환자를 대상으로 한 전향적 연구에서 인슐린저항성이 있는 경우 알부민뇨의 발생위험도는 1.8배 증가하는 것으로 보고되었으며, 본 연구와 유사하게 용량-의존적인 상관성을 보였다[11]. 본 연구에서 심혈관질환의 척도로 사용되는 경동맥의 동맥경화증은 1.4배 정도 증가하였으나, 여러 교란변수를 보정 후에는 통계적 유의성을 보이지 않았다. 이전 연구에서 인슐린저항성이 높은 경우 경동맥의 동맥경화증 위험도가 1.4배 증가하는 것으로 보고되어 본 연구 결과와 차이가 있다[10]. 이는 이전 연구와 동맥경화증과 인슐린저항성을 구분하는 정의에 차이가 있

었던 점과 본 연구에서는 이전 연구에서 보정되지 않은 당뇨병 유병기간, 당화혈색소 및 약제 등을 보정했기 때문으로 생각된다.

만성염증은 선천면역(innate immunity) 활성을 통해 여러 전염증성 사이토카인(proinflammatory cytokine)을 분비하고 인슐린저항성을 유발하여 당뇨병의 병태생리에 관여할 뿐만 아니라 당뇨병의 미세혈관 및 대혈관 합병증과 연관이 있는 것으로 알려져 있다[2,23,24]. 여러 염증표지자 중 hs-CRP는 정도의 전신 염증(low grade systemic inflammation)을 반영하고 면역세포와 혈관내피세포에 작용하여 죽상동맥경화증을 촉진하여 여러 질환에서 유용한 바이오마커로 사용되어 왔다[2,5-7,25]. 본 연구에서는 hs-CRP가 높은 경우 대사증후군과 지방간 위험도가 각각 1.9배, 1.7배, 1.5배 증가하였으며, 인슐린저항성과 마찬가지로 용량-의존적인 상관성을 보였다. 한국인을 대상으로 한 연구에서 hs-CRP가 높은 경우 대사증후군의 위험도는 2.6배, 지방간 위험도는 1.3배 높게 나타나 본 연구와 일치하는 연구 결과를 보였다[6,7]. 많은 실험 및 임상연구에서 당뇨병신장병증 발생에 염증이 중요한 역할을 하는 것을 입증되었으며[26-28], 본 연구에서도 hs-CRP가 높은 경우 알부민뇨의 위험도가 1.5배 증가하였다. 흥미롭게도 경동맥의 동맥경화증은 여러 교란변수를 보정했을 때 더 유의한 상관성을 보였다(오즈비 1.338). 실제 전향적 연구들의 병합분석(pooled analysis)에서 hs-CRP는 심혈관질환과 유의한 관련성을 보였는데, 관상동맥질환의 상대 위험도를 1.2배, 허혈성 뇌졸중과 심혈관질환 사망률의 상대 위험도를 각각 1.3배 증가시킨 것으로 보고되었다[2].

본 연구에서 인슐린저항성과 만성염증이 같이 동반된 경우 당뇨병의 여러 동반질환과 합병증 위험도가 상승효과를 보이며 유의하게 증가하는 것을 보였는데, 이는 인슐린저항성과 만성염증이 병태생리 및 대사기전에서 서로 영향을 미친다는 것을 시사한다. 여러 연구에서 인슐린저항성과 만성염증은 비만과 지방독성을 공통분모로 서로 깊은 상관성이 있음이 밝혀졌으며, 서로 상호작용면서 악순환(vicious cycle)함으로써 당뇨병 및 합병증 발생에 기여하는 것으로 알려져 있다[1,23,24,29]. 염증은 대식세포에 작용하여 면역계를 활

성화시키는 interleukin- 1β 등과 같은 전염증성 사이토카인(proinflammatory cytokine) 생산을 통해 인슐린저항성을 유발할 수 있다[1,8]. 반대로 인슐린저항성은 지방세포에서 대식세포(macrophage) 축적과 염증을 유발한다[9]. 종합하면, 본 연구 결과는 대사적 병태생리기전이 임상결과에 어떻게 반영되는지 잘 나타냄으로써 2형당뇨병 환자에서 합병증 조기 발견 및 예방을 위해 인슐린저항성과 염증 표지자 활용에 대한 의의를 제시한다.

본 연구는 인슐린저항성의 최적 기준인 정상혈당클램프 검사와 상관성이 높으면서 재현성이 높은 단시간 인슐린내성검사를 통해 인슐린저항성을 측정했다는 장점이 있다[15]. 또한, 이전 연구들이 특정 합병증에 초점을 맞추어 진행된 반면, 본 연구는 당뇨병의 여러 동반질환을 동시에 조사하여 통합적인 결과를 제시하였으며, 상대적으로 많은 수의 2형당뇨병 환자를 포함하였다.

본 연구의 제한점으로는 단면 연구로써 인슐린저항성과 만성염증이 당뇨병의 동반질환 및 합병증에 미치는 영향의 인과관계는 알기 어려운 점을 고려해야 한다. 또한 단일 기관에서 이루어진 연구로 선택편향(selection bias)을 고려해야 하며, 일반화에 제한이 있을 수 있다. 그러나 많은 수의 2형당뇨병 환자를 대상으로 하였기 때문에 비록 단일 기관에서 수행되었으나 일반적인 2형당뇨병 환자의 특성이 반영되었을 것으로 생각된다.

결론적으로, 2형당뇨병 환자에서 인슐린저항성과 만성염증은 당뇨병의 동반질환 및 합병증 증가와 깊은 상관관계가 있는 것으로 나타났다. 특히, 인슐린저항성과 만성염증이 동반되었을 때 여러 합병증의 위험도가 상승효과를 보이는 것을 고려할 때 당뇨병 환자에서 이러한 표지자를 사용하여 합병증 발생의 고위험군을 선별하고 적극적으로 대처하는 것이 필요할 것으로 생각된다.

CONFLICTS OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

REFERENCES

1. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol* 2011;11:98-107.
2. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010;375:132-40.
3. Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, Aguayo C, Salomon C, Zuñiga FA. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol* 2018;17:122.
4. Soumya D, Srilatha B. Late stage complications of diabetes and insulin resistance. *J Diabetes Metab* 2011;2:1000167.
5. Sinha SK, Nicholas SB, Sung JH, Correa A, Rajavashisth TB, Norris KC, et al. hs-CRP is associated with incident diabetic nephropathy: findings from the Jackson Heart Study. *Diabetes Care* 2019;42:2083-9.
6. Song Y, Yang SK, Kim J, Lee DC. Association between C-reactive protein and metabolic syndrome in Korean adults. *Korean J Fam Med* 2019;40:116-23.
7. Lee J, Yoon K, Ryu S, Chang Y, Kim HR. High-normal levels of hs-CRP predict the development of non-alcoholic fatty liver in healthy men. *PLoS One* 2017;12:e0172666.
8. Chen L, Chen R, Wang H, Liang F. Mechanisms linking inflammation to insulin resistance. *Int J Endocrinol* 2015;2015:508409.
9. Shimobayashi M, Albert V, Woelnerhanssen B, Frei IC, Weissenberger D, Meyer-Gerspach AC, et al. Insulin resistance causes inflammation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2018;128:1538-50.
10. Park SW, Kim SK, Cho YW, Kim DJ, Song YD, Choi YJ, et al. Insulin resistance and carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2009;205:309-13.

11. Hsu CC, Chang HY, Huang MC, Hwang SJ, Yang YC, Tai TY, et al. Association between insulin resistance and development of microalbuminuria in type 2 diabetes: a prospective cohort study. *Diabetes Care* 2011;34:982-7.
12. Lee S, Choi S, Kim HJ, Chung YS, Lee KW, Lee HC, et al. Cutoff values of surrogate measures of insulin resistance for metabolic syndrome in Korean non-diabetic adults. *J Korean Med Sci* 2006;21:695-700.
13. Isokuortti E, Zhou Y, Peltonen M, Bugianesi E, Clement K, Bonnefont-Rousselot D, et al. Use of HOMA-IR to diagnose non-alcoholic fatty liver disease: a population-based and inter-laboratory study. *Diabetologia* 2017;60:1873-82.
14. Hossain IA, Akter S, Bhuiyan FR, Shah MR, Rahman MK, Ali L. Subclinical inflammation in relation to insulin resistance in prediabetic subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *BMC Res Notes* 2016;9:266.
15. Park SW, Yun YS, Ahn CW, Nam JH, Kwon SH, Song MK, et al. Short insulin tolerance test (SITT) for the determination of in vivo insulin sensitivity-a comparison with euglycemic clamp test. *Korean Diabetes J* 1998;22:199-208.
16. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004;27:1487-95.
17. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/ National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-52.
18. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis* 2014;63:713-35.
19. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997;146:483-94.
20. Fujimoto WY. The importance of insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Am J Med* 2000;108 Suppl 6a:9S-14S.
21. Esteghamati A, Ashraf H, Khalilzadeh O, Zandieh A, Nakhjavani M, Rashidi A, et al. Optimal cut-off of homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) for the diagnosis of metabolic syndrome: third national surveillance of risk factors of non-communicable diseases in Iran (SuRFNCD-2007). *Nutr Metab (Lond)* 2010;7:26.
22. Motamed N, Miresmail SJ, Rabiee B, Keyvani H, Farahani B, Maadi M, et al. Optimal cutoff points for HOMA-IR and QUICKI in the diagnosis of metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease: a population based study. *J Diabetes Complications* 2016;30:269-74.
23. Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:813-23.
24. Nguyen DV, Shaw LC, Grant MB. Inflammation in the pathogenesis of microvascular complications in diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2012;3:170.
25. Yousuf O, Mohanty BD, Martin SS, Joshi PH, Blaha MJ, Nasir K, et al. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease: a resolute belief or an elusive link? *J Am Coll Cardiol* 2013;62:397-408.
26. Dalla Vestra M, Mussap M, Gallina P, Bruseghin M, Cernigoi AM, Saller A, et al. Acute-phase markers of inflammation and glomerular structure in patients with type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2005;16 Suppl 1:S78-82.
27. Kelly DJ, Chanty A, Gow RM, Zhang Y, Gilbert

- RE. Protein kinase C β inhibition attenuates osteopontin expression, macrophage recruitment, and tubulointerstitial injury in advanced experimental diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1654-60.
28. Hasegawa G, Nakano K, Sawada M, Uno K, Shibayama Y, Ienaga K, et al. Possible role of tumor necrosis factor and interleukin-1 in the development of diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1991;40:1007-12.
29. Kahn SE, Zinman B, Haffner SM, O'Neill MC, Kravitz BG, Yu D, et al. Obesity is a major determinant of the association of C-reactive protein levels and the metabolic syndrome in type 2 diabetes. *Diabetes* 2006;55:2357-64.

Supplements

Supplementary Fig. 1. Multiplicative effect of *Kitt* and hs-CRP on the odds of metabolic syndrome (A), fatty liver (B), albuminuria (C), and carotid atherosclerosis (D) in males and females.

Adjusted for age, sex, duration of diabetes, body mass index, systolic blood pressure, smoking, HbA1c, creatinine, low-density lipoprotein cholesterol, diabetes medication, antihypertensive medication, and lipid-lowering agents. *Kitt*, rate constant for plasma glucose disappearance; hs-CRP, high sensitivity C-reactive protein; T, tertile.

Supplementary Table 1. Baseline characteristics of subjects according to the tertile of hs-CRP (n = 3,758)

	T1 (n = 1,245)	T2 (n = 1,251)	T3 (n = 1,262)	P for trend
hs-CRP (mg/dL)	0.30 ± 0.12	0.79 ± 0.20	57.0 ± 8.92 ^{a,b}	< 0.001
Age (y)	58.1 ± 9.7	57.7 ± 10.0	57.0 ± 11.1 ^a	0.035
Sex, male (%)	644 (51.7)	648 (51.8)	660 (52.3)	0.774
Duration (y)	7.0 (2.0~13.0)	6.0 (2.0~10.0) ^a	5.0 (2.0~10.0) ^a	< 0.001
SBP (mm Hg)	133.7 ± 18.3	136.5 ± 17.3 ^a	136.9 ± 18.4 ^a	< 0.001
DBP (mm Hg)	84.8 ± 11.4	86.0 ± 11.0 ^a	86.7 ± 12.0 ^a	< 0.001
Waist (cm)	80.9 ± 8.6	84.4 ± 7.6 ^a	86.4 ± 8.5 ^{a,b}	< 0.001
BMI (kg/m ²)	23.6 ± 3.0	24.8 ± 2.8 ^a	25.5 ± 3.4 ^{a,b}	< 0.001
HbA1c (%)	8.1 ± 1.9	8.3 ± 2.0 ^a	8.4 ± 1.9 ^a	< 0.001
FPG (mg/dL)	155.5 ± 55.8	158.2 ± 56.9	163.6 ± 60.5 ^a	0.002
PPG (mg/dL)	223.1 ± 90.2	233.5 ± 89.8	239.8 ± 89.8 ^a	0.001
HbA1c (%)	8.1 ± 1.9	8.3 ± 2.0 ^a	8.4 ± 1.9 ^a	< 0.001
Insulin (IU/L)	7.8 ± 4.6	8.7 ± 4.5 ^a	9.6 ± 5.0 ^{a,b}	< 0.001
C-peptide (ng/mL)	1.8 ± 0.8	2.0 ± 0.8 ^a	2.2 ± 1.0 ^{a,b}	< 0.001
HOMA-IR	2.5 (1.7~3.6)	2.9 (2.0~4.1) ^a	3.2 (2.2~4.8) ^{a,b}	< 0.001
HOMA-β	32.2 (19.1~54.5)	35.5 (20.3~57.8)	36.8 (21.2~60.5) ^a	0.001
AST (IU/L)	25.1 ± 10.3	27.0 ± 12.3 ^a	29.5 ± 16.4 ^{a,b}	< 0.001
ALT (IU/L)	26.3 ± 16.0	29.9 ± 20.4 ^a	33.1 ± 25.4 ^{a,b}	< 0.001
Total cholesterol (mg/dL)	191.4 ± 38.3	199.3 ± 41.8 ^a	198.9 ± 41.1 ^a	< 0.001
Triglyceride (mg/dL)	108.0 (76.0~151.5)	129.0 (95.0~190.0) ^a	138.0 (99.0~202.0) ^{a,b}	< 0.001
HDL-cholesterol (mg/dL)	53.1 ± 14.5	49.1 ± 12.5 ^a	47.7 ± 11.9 ^{a,b}	< 0.001
LDL-cholesterol (mg/dL)	111.5 ± 32.8	117.3 ± 35.0 ^a	117.5 ± 34.1 ^a	< 0.001
Albuminuria (mg/g)	20.0 (9.0~47.0)	25.0 (10.0~64.0) ^a	29.5 (13.0~80.0) ^{a,b}	< 0.001
Mean IMT (mm)	0.83 ± 0.18	0.84 ± 0.17	0.84 ± 0.19 ^a	0.021
Max IMT (mm)	0.90 ± 0.21	0.91 ± 0.20	0.91 ± 0.22	0.080
Insulin use	139 (11.2)	150 (12.0)	158 (12.5)	0.295
Oral hypoglycemia agent	845 (67.9)	822 (65.7)	810 (64.2)	0.052
Anti-hypertensive medication	340 (27.3)	366 (29.3)	400 (31.7)	0.016
Lipid-lowering agent	211 (16.9)	236 (18.9)	232 (18.4)	0.352

Values are presented as mean ± standard deviation, number (%), or mean (interquartile range).

hs-CRP, high sensitivity C-reactive protein; T, tertile; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; BMI, body mass index; FPG, fasting plasma glucose; PPG, postprandial plasma glucose; HOMA, homeostatic model assessment; IR, insulin resistance; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; IMT, intima media thickness.

^aP < 0.05 vs. T1, ^bP < 0.05 vs. T2.