

심혈관 질환 합병증이나 당뇨병이 없는 성인에서 인슐린 저항성과 Monocyte Chemoattractant Protein-1과의 연관성

울지대학교 의과대학 울지대학병원 가정의학교실

윤주호 · 최희정 · 윤경선 · 김상환[†]

연구배경: 인슐린저항성이 초래하는 죽상경화증은 심혈관 질환의 합병증을 유발하는 주요 요인이다. 또한 죽종 형성은 만성 염증에 의해 유발되며, 이러한 과정의 초기에 monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)이 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 이 연구는 심혈관 질환의 합병증이나 당뇨병이 없는 성인을 대상으로 인슐린저항성과 MCP-1의 연관성에 대해 알아보려고 하였다.

방법: 이 연구는 2006년 4월부터 2006년 11월까지 건강검진을 위해 일개 병원을 방문한 성인 남녀 중 당뇨병이나 심근경색, 관상동맥질환, 뇌졸중의 병력이 있는 사람을 제외한 171명을 대상으로 하였다. 대상자들의 공복혈당과 공복 인슐린을 측정하여 homeostasis model assessment-estimated insulin resistance (HOMA-IR)을 계산한 후, HOMA-IR을 삼분위로 나누어 이들 군 간에 MCP-1 측정치에 차이가 있는지를 알아보았다. 또한 MCP-1과 나이, 체질량지수, 수축기혈압, 이완기혈압, 중성지방, 총콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, 공복 혈당, 공복 인슐린, HOMA-IR 등과의 상관관계를 살펴보고, 이를 토대로 MCP-1과 관련이 있는 변수를 찾기 위해 다중회귀분석을 하였다.

결과: MCP-1은 HOMA-IR과 양의 상관관계를 보였으며($r=0.28$; $P<0.01$), HOMA-IR이 상위 삼분위 군으로 갈수록 MCP-1의 평균 측정치는 유의하게 높았다($P_{\text{trend}}<0.01$). MCP-1은 나이, 수축기혈압, 이완기혈압, 중성지방, 공복 혈당 및 인슐린 등과 양의 상관관계를 보였으며, 다중회귀분석에서는 HOMA-IR과 나이, 성별만이 MCP-1 측정치에 영향을 줄 수 있는 독립적인 요인으로 나타났다.

결론: 당뇨병이나 심혈관 질환이 없는 성인에서 인슐린 저항성은 죽상경화증 발생 초기에 중요한 역할을 하는 MCP-1의 혈중 농도와 관련되어 있다.

중심 단어: MCP-1, 인슐린 저항성, HOMA-IR, 죽상경화증

서 론

생활습관의 서구화와 전반적인 생활수준의 향상은 생활습관이 중요한 병인으로 작용하는 고혈압이나 비만, 당뇨병, 이상지질혈증과 같은 대사관련 만성질환의 발생을 급격히 증가시키고 있다.¹⁻³⁾ 이러한 대사관련 만성질환의 발생과 밀접한 관련이 있는 요인으로 인슐린 저항성을 들고 있는데, 인슐린저항성은 혈중 포도당 농도를 정상으로 유지하는데 많은 양의 인슐린이 요구되는 상태로, 인슐린에 대한 세포의 반응저하나 무반응 상태를 의미한다.

1988년 Reaven⁴⁾이 이들 대사관련 만성질환의 발생에

있어 인슐린저항성이 중심적인 역할을 하므로 이를 하나의 증후군으로 인식해야 한다는 것을 제안한 이래, 인슐린저항성과 관련된 대사이상인 심혈관질환의 위험을 증가시킨다는 근거들이 보고되면서, 1998년 세계보건기구에 의해 대사증후군이라는 명명 하에 그 개념이 정립되었다.⁵⁾

죽상경화증은 최근 전 세계적으로 중요한 보건문제가 되고 있는 뇌혈관 및 심혈관질환의 직접적인 원인으로 알려져 있다.⁶⁾ 죽상경화증의 병인으로 여러 가지가 제안되어왔으나, 최근 만성염증이 죽상경화증의 가장 중요한 병인으로 널리 받아들여지고 있으며⁷⁾, 특히 단핵구와 대식세포가 죽상경화 발생 초기 염증반응에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.⁸⁻¹⁰⁾

Monocyte chemoattracted protein-1 (MCP-1)은 단핵구를 혈관내피세포 쪽으로 이동하고 부착하게 하는 케모카인(chemokine)의 일종으로, 혈관내피세포나 대식세포, 혈관 평활근세포에서 만들어진다.⁹⁾ 혈관 내피세포로 단핵구

접수일: 2007년 8월 30일, 승인일: 2008년 2월 11일

[†]교신저자: 김상환

Tel: 042-611-3229, Fax: 042-611-3776

E-mail: fanin@eulji.ac.kr

가 모여들게 하는 MCP-1의 작용은 죽상경화증이 발생하는데 있어 초기에 가장 중요한 단계로, 이미 여러 연구에서도 증가된 MCP-1의 발현이 죽상동맥경화증 발생에 영향을 미치는 것으로 보고하고 있다. MCP-1은 사이토카인(cytokine)이나¹¹⁾ 저밀도지질단백¹²⁾, 안지오텐신 전환효소 II¹³⁾, 호모시스테인¹⁴⁾ 등에 의해 발현이 증가되며, 2형 당뇨병 환자¹⁵⁾, 고혈압¹⁶⁾, 이상지질혈증¹⁷⁾, 신부전증¹⁸⁾, 심근경색증^{19,20)}, 불안정형 협심증²¹⁾ 환자에서 유의하게 높고, 나이²²⁾가 들수록 상승하는 것으로 알려져 있다. 반면, 운동²³⁾이나 폐경 후 여성에서 에스트로겐 치료²⁴⁾는 MCP-1을 저하시키는 것으로 알려져 있다.

인슐린저항성을 기본으로 하는 대사관련 이상은 심혈관질환의 발생위험을 증가시키고, 죽상경화증은 만성염증반응에 의해 발생한다. 현재까지의 연구들은 대개 2형 당뇨병이나 심근경색증, 불안정 협심증이나 비만과 같이 현성질환이 있고 인슐린저항성을 가지고 있는 환자들을 대상으로 인슐린저항성과 MCP-1의 연관성에 대해 이루어졌으나, MCP-1은 죽상경화증의 초기에 중요한 역할을 하므로²⁵⁾ 아직 현성질환이 발생하지 않은 성인을 대상으로 인슐린저항성과 MCP-1이 어떠한 연관성이 있는지 알아보는 것도 의미가 있을 것으로 생각된다. 이에 저자들은 심혈관질환의 합병증이나 당뇨병이 없는 성인 남녀를 대상으로 인슐린저항성을 나타내는 대표적인 지표 중 하나인 HOMA-IR을 이용하여, 인슐린저항성이 MCP-1과 어떠한 연관성이 있는지 알아보기 위한 단면 연구를 시행하였다.

방 법

1. 연구대상 및 방법

이 연구는 2006년 4월부터 2006년 11월까지 건강검진을 위해 일개 병원을 방문한 30세 이상의 성인 남녀 171명을 대상으로 하였다. 이 연구에 참여를 동의하지 않았거나, 병력상 급성 감염질환, 1형 또는 2형 당뇨병, 심근경색증, 협심증, 말초동맥질환, 뇌졸중 등이 있는 사람은 대상에서 제외하였다.

설문지와 의사의 문진을 통해 모든 대상자의 과거 병력과 현 병력, 복용 중인 약물, 음주력과 흡연력 등을 조사하였다. 신체검사로 체중과 신장은 각각 킬로그램과 센티미터 단위로 소수점 한 자리까지 측정하였으며, 체질량지수(체중(kg)/신장(m)²)는 체중과 신장을 이용하여 계산하였다. 허리둘레는 바로 선 자세에서 가장 낮은 갈비뼈와 엉덩이 능선의 중간지점에서 측정하였고, 엉덩이 둘레는 넓다리 뼈 큰 돌기를 가로 질러 수평으로 측정하여, 허리-엉덩이 둘레비를 계산하였다.

검사실 검사는 12시간 이상 공복 상태에서 오전 10시 이전에 채혈하여 시행하였다. 혈당, 총콜레스테롤과 중성지방, High density lipoprotein (HDL) 콜레스테롤은 ADVIA 1650 Chemistry system (Bayer, Tarrytown, NY, USA)를 이용하여 측정하였고, LDL 콜레스테롤은 Friedewald's 방정식(총 콜레스테롤(mg/dl)-[(중성지방(mg/dl)/5)+HDL 콜레스테롤(mg/dl)])을 이용하여 계산하였다. 인슐린은 Immulite 2000 (DPC, Pacific Concourse, LA, USA)를 이용하여 측정하고, 측정된 인슐린과 혈당치를 이용하여 HOMA-IR을 계산하였다([공복 혈당(mg/dl)/18×공복 인슐린(μ U/ml)]/22.5). 혈중 MCP-1은 enzyme-linked immunosorbent assay (R&D system, Minneapolis, USA)로 측정하였다.

2. 통계 분석

공복 인슐린, 중성지방과 HOMA-IR은 정규분포를 하지 않아 통계분석 전 자연로그로 변환하여 사용하였다. 성별에 따른 대상자들의 일반적인 특성은 t-test를 하였으며, 나이, 비만정도, HOMA-IR를 세 집단으로 나누어 선형성 검정에는 P for trend검정을 하였다. 여러 변수들과 MCP-1의 상관관계를 알아보기 위해 Pearson 상관분석을 시행하였고, 또한 MCP-1에 독립적인 영향을 주는 인자를 알아보기 위하여 상관분석에서 MCP-1과 관련된 변수들과 성별, 체질량지수를 포함하여 다중회귀분석을 하였다. 분석에 사용한 프로그램은 SAS for windows (version 9.0)이었고, 통계적 유의수준은 0.05 미만으로 하였다.

결 과

1. 연구 대상자의 일반적 특징

연구 대상자는 171명으로 남성이 52명, 여성이 119명이었다. 대상자들의 평균 연령은 남성에서 53.3±9.0, 여성에서 56.6±7.6세로 여성에서 높았으나(P=0.01), 체질량지수나 공복혈당, 인슐린, HOMA-IR 등은 차이가 없었다. 평균 MCP-1 농도는 남성에서 393.0±113.1, 여성에서 355.2±98.1 pg/ml로 남성에서 유의하게 높았다(P=0.03)(표 1).

2. 나이, 비만, 인슐린저항성 정도에 따른 MCP-1의 농도

평균 MCP-1의 농도는 50세 미만에서 321.7±79.7, 50대에서는 368.8±106.3, 그리고 60대 이상에서는 388.8±106.5 pg/ml로 연령대가 증가할수록 평균 MCP-1 측정치는 의미 있게 증가하였다(P_{trend}<0.05). 그러나 비만 분류에 따라서는 MCP-1의 농도차를 보이지 않았다. HOMA-IR을 삼분위 한 후 MCP-1의 평균 농도를 살펴본 결과, 인

Table 1. General characteristics of subjects.

Variables	Male (n=52)	Female (n=119)	P value*
Age (yr)	53.3±9.0	56.6±7.6	0.014
Adiposity index			
Body mass index (kg/m ²)	24.2±2.5	24.0±3.0	0.676
Waist circumference (cm)	86.0±7.3	80.1±9.2	<0.001
Waist-hip ratio	0.89±0.04	0.84±0.06	<0.001
Blood pressure (mmHg)			
Systolic	125.3±15.4	124.5±17.6	0.780
Diastolic	79.4±11.7	74.5±11.0	0.009
Glucose tolerance index			
Fasting blood sugar (mg/dl)	91.3±10.1	90.6±8.7	0.658
Fasting insulin [§] (μIU/ml)	4.6±3.5	5.0±3.3	0.486
HOMA-IR ^{†§}	1.1±1.0	1.2±0.8	0.562
Lipid profile			
Total cholesterol (mg/dl)	188.4±31.3	211.0±40.0	<0.001
Triglycerides [§] (mg/dl)	130.0±79.8	129.4±193.0	0.355
HDL-cholesterol (mg/dl)	45.5±12.5	51.7±11.3	0.002
LDL-cholesterol (mg/dl)	116.9±31.0	135.2±34.6	0.001
MCP-1 [†] (pg/ml)	393.0±113.1	355.2±98.1	0.028

Unit: mean±S.D. *P value by t-test, [†]HOMA-IR: homeostasis model assessment-estimated insulin resistance, [‡]MCP-1: monocyte chemoattractant protein-1, [§]Values have been analysed after natural log-transformation.

Table 2. The difference of MCP-1 concentration according to age, obesity and HOMA-IR.

Variables	Number	MCP-1* (pg/ml)	P for trend
Age (yr)			
< 50	33	321.7±79.7	0.003
50~60	79	368.8±106.3	
60≤	59	388.8±106.5	
Body mass index [†]			
Normal	68	348.3±81.1	0.059
Overweight	42	372.6±119.6	
Obesity	61	383.0±113.4	
Tertile of HOMA-IR [‡]			
< 0.67	56	336.3±91.6	0.001
0.67~1.25	58	361.3±73.5	
1.25≤	57	401.9±129.9	

Unit: mean±S.D. *MCP-1: monocyte chemoattractant protein-1, [†]Overweight: 23≤BMI<25, Obesity: BMI≥25 (kg/m²), [‡]HOMA-IR: homeostasis model assessment-estimated insulin resistance.

Table 3. Correlations between serum MCP-1 and other variables.

Variable	r*	P value
Age (yr)	0.242	0.002
Body mass index (kg/m ²)	0.094	0.224
Waist-hip ratio	0.067	0.406
Systolic Blood pressure (mmHg)	0.292	<0.001
Diastolic Blood pressure (mmHg)	0.305	<0.001
Total cholesterol (mg/dl)	-0.120	0.119
Triglycerides [†] (mg/dl)	0.189	0.014
HDL-cholesterol (mg/dl)	-0.125	0.105
LDL-cholesterol (mg/dl)	-0.163	0.033
Fasting blood sugar (mg/dl)	0.164	0.033
Fasting insulin [†] (μIU/ml)	0.276	<0.001
HOMA-IR ^{†‡}	0.277	<0.001

*Correlation coefficient, P value by Pearson's correlation analysis, [†]Values have been analysed after natural log-transformation, [‡]HOMA-IR: homeostasis model assessment-estimated insulin resistance.

Table 4. Factors affecting MCP-1 concentration.

Variables	β	Standard error	P value*
Age	2.66	0.98	0.007
Gender (female)	-38.83	16.71	0.021
log (HOMA-IR [†])	32.52	14.00	0.021

*Calculated by multiple regression analysis using MCP-1 as the dependent variable. Adjusted by body mass index, systolic blood pressure, log (triglycerides), LDL-cholesterol, [†]HOMA-IR: homeostasis model assessment-estimated insulin resistance.

슐린저항성이 증가할수록 평균 MCP-1 측정치는 의미 있게 증가하였다(표 2).

3. MCP-1과 관련 변수와의 상관성

심혈관질환의 위험을 증가시키는 것으로 알려져 있는 변수들 중에서 나이(r=0.24; P<0.01), 수축기 혈압(r=0.29; P<0.01), 이완기 혈압(r=0.31; P<0.01), 중성지방(r=0.19; P=0.01), 공복 혈당(r=0.16; P=0.03), 공복 인슐린(r=0.28; P<0.01), HOMA-IR(r=0.28; P<0.01) 등이 MCP-1 측정치와 유의한 양의 상관관계를 나타내었다(표 3).

4. 혈중 MCP-1농도에 영향을 주는 요인

MCP-1에 독립적인 영향을 주는 인자들을 결정하기 위해 종속변수를 MCP-1으로, 독립변수를 나이, 성별, 체질량지수, 수축기혈압, 중성지방, LDL 콜레스테롤, 그리고

HOMA-IR로 하여 다중회귀분석을 하였을 때, 나이와 성별, HOMA-IR이 MCP-1에 영향을 주는 인자들로 나타났으며, HOMA-IR이 2.7배씩 증가할 때 혈중 MCP-1의 농도가 32.5 pg/ml 증가하였다(P=0.02)(표 4).

고 찰

이 연구에서는 당뇨병이 발생하지 않은 성인에서 인슐린저항성과 MCP-1의 연관성을 관찰하였다. 심혈관 질환의 발생에 있어서 동맥벽의 염증성 변화는 죽상경화증의 발생에 있어 핵심적인 역할을 하고, 부착분자나 사이토카인, 케모카인 등이 죽상경화성 병변의 시작과 진행에 관여할 것이라는 생각을 뒷받침해주는 근거들이 제시되고 있다.²⁶⁾ 관상동맥질환의 발생 초기 매우 중요한 역할을 하는 것으로 알려진 MCP-1은 일종의 케모카인으로, E-셀렉틴이 발현된 혈관내피세포에 단핵구가 모여들어 단단히 부착하도록 하고, 혈관내피 밑의 공간에 단핵구를 침윤시키는 작용을 한다.²⁷⁾ 뿐만 아니라, MCP-1은 단핵구를 활성화하여 조직인자나 과산화물 음이온, 전-염증성 유전자의 발현도 유도한다.²⁸⁾ 사이토카인, 변형된 LDL 콜레스테롤, 안지오텐신 II, 호모시스테인, 활성화된 혈소판 등은 혈관평활근세포나 내피세포, 대식세포 등에서 MCP-1의 발현을 유발하며, 이들 세포에서 MCP-1의 생성을 증가시킨다.

이 연구에서는 심혈관질환의 합병증이나 당뇨병이 없는 성인에서 MCP-1이 나이, 혈압, 중성지방, 공복 혈당, 인슐린, HOMA-IR과 의미 있는 양의 상관관계를 보여주었고, 나이, 성별, 그리고 HOMA-IR은 MCP-1에 영향을 주는 독립적인 인자로 나타났다. 나이는 MCP-1에 영향을 주는 인자로 나타났는데, 이는 405명의 건강한 성인 남녀를 대상으로 시행하였던 Inadera 등²²⁾의 연구결과와 일치하는 결과이며, 나이가 죽상경화증 발생의 위험인자라는 사실과도 부합된다. 또한 이번 연구에서 남성에서 여성에 비해 MCP-1 농도가 높은 것은 중년 남성에서 심혈관질환의 발생이 많은 것과 관련이 있으리라 본다.

이 연구에서 혈압은 MCP-1과 유의한 양의 상관관계를 보였지만, 독립적인 요인은 아니었다. 치료받지 않은 고혈압 환자와 고혈압이 없는 사람을 대조군으로 하였던 Parissis 등¹⁶⁾의 연구에서는 고혈압 환자군에서 MCP-1의 측정치가 유의하게 높았고, 고혈압군에서 MCP-1 측정치와 평균 동맥압이 유의한 상관관계가 있는 것으로 보고하였으나 고혈압 군이 정상군에 비해 연령이 높았고 공복혈당이나 인슐린저항성에 대한 고려나 보정이 없는 한계가 있어 본 연구와의 차이가 있었다. 한편, 복부비만은 대사증후군의 핵심요소 중 하나이면서 인슐린 저항

성과 밀접한 관련이 있는데, 이 연구에서 허리둘레나 체질량지수, 허리-엉덩이 둘레비 등은 MCP-1과 무관한 것으로 나타났다. 그러나 체질량지수 25 kg/m² 이상의 비만군과 25 kg/m² 미만인 비비만군을 대상으로 하였던 김 등²⁹⁾의 연구에서는 허리둘레가 MCP-1과 유의한 양의 상관관계를 나타내었고, 비만 유무에 상관없이 HOMA-IR과 MCP-1은 유의한 양의 상관관계를 보였다고 하였다. 이번 연구에서는 이러한 비만지표가 MCP-1과 유의한 상관관계를 보이지 않았는데, 이는 김 등²⁹⁾의 연구가 비만인을 대상으로 하였던 반면, 이 연구에는 비만과 무관하게 대상을 정했기 때문으로 생각된다.

한편, 2형 당뇨병과 MCP-1에 관한 문헌들을 살펴보면 일관성 있는 결과를 보여주지 못하고 있다. Nomura 등¹⁵⁾이 37명의 2형 당뇨병 환자와 20명의 건강한 성인을 대조군으로 하여 MCP-1 측정치의 차이를 비교한 연구에서는 대조군에 비해 당뇨병 환자군에서 유의하게 MCP-1 측정치가 높은 것으로 보고하였으나, Herder 등³⁰⁾이 236명의 2형 당뇨병 환자, 242명의 내당능 장애환자, 244명의 정상인을 비교한 연구에서는 이들 세 군 간에서 측정된 MCP-1 측정치에 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다. 본 연구에서는 인슐린저항성의 지표로 HOMA-IR을 이용하기 위해 당뇨병 환자를 대상에서 제외하였기 때문에 당뇨병이 있는 사람과 없는 사람에서 MCP-1 측정치에 유의한 차이가 있는지는 알 수 없었다. 그러나 최근 연구 결과에 의하면, MCP-1이나 MIP-1 α (macrophage inflammatory protein-1 α), MRP-2 (macrophage inflammatory protein-related protein-2), 인터루킨-8 뿐 아니라, 이들 케모카인의 수용체 역시 지방세포에서도 발현되는 것으로 보고하였고^{31,32)} 3T3-L1 지방세포와 *ob/ob* 쥐를 이용한 실험에서는 인슐린저항성이 있는 지방세포와 쥐에서도 인슐린이 MCP-1의 발현 및 분비를 증가시키는데, 이는 MCP-1이 인슐린저항 상태에서는 인슐린에 민감한 유전자라는 것을 의미한다. 또한, 대조군에 비해 비만한 쥐에서 백색지방으로부터 MCP-1 mRNA 발현이 증가되었고, 이렇게 증가된 MCP-1은 다시 지방세포의 기능을 변화시켜 인슐린에 의한 포도당 섭취를 감소시키고 몇몇 지방세포 유전자(지질단백 리파제, 아딕신(adipsin), GLUT-4, 베타 3-아드레날린성 수용체, PPAR- γ 등)의 발현을 감소시켰다고 하였다.³³⁾ 한편, 인슐린은 중요한 대사기능 외에도 항염증 작용을 한다고 하는데, 사람 대동맥 내피세포에서 인슐린은 핵내의 NF-kappa B 결합능력을 감소시키고 MCP-1의 유도를 억제한다고 한다.³⁴⁾ 따라서 비만과 MCP-1과의 관계를 해석할 때는 혈중 인슐린보다 인슐린저항성이 죽상경화증 발생 기전과 관련이 있으리라 본다. 또한 증가된 지방세포 자체에 의한 MCP-1의 생성증

가도 고려해야 하므로 명확한 인과관계를 알기 위해서는 추가적인 연구들이 필요할 것으로 생각된다.

이 연구의 제한점으로는 대상자가 우리나라 성인을 대표하지 못한다는 것이다. 대상자들은 건강검진을 위해 내원한 사람들이면서 연구 참여에 동의한 사람들을 대상으로 하였기 때문에 선택 치우침이 작용했을 가능성이 있다. 따라서 이 연구의 결과를 일반인에 확대 적용하는데 주의가 필요하다. 또한 이 연구는 단면연구로 이루어졌기 때문에 HOMA-IR과 MCP-1과의 인과관계를 추론할 수 없다. 그러나 이 연구의 장점으로는 아직 당뇨병이나 심혈관 질환의 합병증이 발생하지 않은 사람들에서 인슐린저항성이 죽상경화증 초기 발생 단계에 중요한 역할을 하는 MCP-1에 독립적으로 영향을 줄 수 있는 요인임을 알 수 있었고, 더 나아가 인슐린저항성이 죽상경화증으로 진행하는데 있어, MCP-1이 일부 작용을 할 것이라는 것을 추론해볼 수 있다. 또한 외래에서 쉽게 측정 가능한 HOMA-IR은 질병의 전단계에서 예방관리에 유용하게 사용할 있을 것으로 생각된다. 그러나 인슐린저항성, 케모카인, 죽상경화증 간에 명확한 인과관계를 알기 위해서는 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

ABSTRACTS

Relationship between Insulin Resistance and Circulating Levels of Monocyte Chemoattractant Protein-1 in Healthy Adults

Joo Ho Yoon, M.D., Hee Jeong Choi, M.D., Ph.D., Kyung Sun Yoon, M.D., Sang Hwan Kim, M.D., M.P.H.

Department of Family Medicine, Eulji University Hospital, Eulji University School of Medicine, Daejeon, Korea

Background: Insulin resistance is one of the underlying causes for atherosclerosis. The monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) plays a crucial role in initiating atherogenesis by recruiting monocytes/macrophages to vessel wall. In this study, we investigated the relationship between homeostasis model assessment-estimated insulin resistance (HOMA-IR) and circulating level of MCP-1 in healthy adults.

Methods: By reviewing the medical records of 171 healthy adults, we determined the circulating level of MCP-1, body mass index, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, triglycerides, total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, fasting glucose, fasting

insulin level and HOMA-IR. We studied the relationship between the variables by Pearson correlation coefficients and multiple linear regression analysis.

Results: MCP-1 correlated positively with HOMA-IR ($r=0.28$; $P<0.01$). Age, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, triglycerides, LDL-cholesterol, fasting glucose and insulin level also showed statically significant correlation. Age, gender, HOMA-IR were the variables which affected MCP-1 by multiple regression analysis adjusting for body mass index, systolic blood pressure, triglycerides, and LDL-cholesterol.

Conclusion: In our study, circulating levels of MCP-1 were associated with insulin resistance. These findings support the potential role of MCP-1 as a biomarker for subclinical atherosclerosis. (J Korean Acad Fam Med 2008;29:189-194)

Key words: MCP-1, insulin resistance, HOMA-IR, atherosclerosis

참 고 문 헌

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365(9455):217-23.
2. Yanovski SZ, Yanovski JA. Obesity. *N Engl J Med* 2002; 346(8):591-602.
3. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998;21(9):1414-31.
4. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37(12):1595-607.
5. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15(7):539-53.
6. Fuster V, Gotto AM Jr. Risk reduction. *Circulation* 2000;102 Suppl 4:94-102.
7. Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation* 2004;109:II2-10.
8. Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis. The road ahead. *Cell* 2001;104(4):503-16.
9. Hansson GK. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21(12):1876-90.
10. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340(2):115-26.

11. Takahashi M, Masuyama J, Ikeda U, Kasahara T, Kitagawa S, Takahashi Y, et al. Introduction of monocyte chemoattractant protein-1 synthesis in human monocytes during transendothelial migration in vitro. *Circ Res* 1995;76(5):750-7.
12. Cushing SD, Berliner JA, Valente AJ, Territo MC, Navab M, Parhami F, et al. Minimally modified low density lipoprotein induces monocyte chemotactic protein 1 in human endothelial cells and smooth muscle cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87(13):5134-8.
13. Chen XL, Tummala PE, Olbrych MT, Alexander RW, Medford RM. Angiotensin II induces monocyte chemoattractant protein-1 gene expression in rat vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1998;83(9):952-9.
14. Sung FL, Slow YL, Wang G, Lynn EG, O K. Homocysteine stimulates the expression of monocyte chemoattractant protein-1 in endothelial cells leading to enhanced monocyte chemotaxis. *Mol Cell Biochem* 2001;216:121-8.
15. Nomura S, Shouzu A, Omoto S, Nishikawa M, Fukuhara S. Significance of chemokines and activated platelets in patients with diabetes. *Clin Exp Immunol* 2000;121(3):437-43.
16. Parisis JT, Venetsanou KF, Kalantzi MV, Mentzifok DD, Karas SM. Serum profiles of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and C-C chemokines in hypertensive patients with or without significant hyperlipidemia. *Am J Cardiol* 2000;85(6):777-9.
17. Garlich CD, John S, Schmeisser A, Eskafi S, Stumpf C, Karl M, et al. Upregulation of CD40 and CD40 ligand (CD154) in patients with moderate hypercholesterolemia. *Circulation* 2001;104(20):2395-400.
18. Papayianni A, Alexopoulos E, Giamalis P, Gionanlis L, Belechri AM, Koukoudis P, et al. Circulating levels of ICAM-1, VCAM-1, and MCP-1 are increased in haemodialysis patients: association with inflammation, dyslipidaemia, and vascular events. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(3):435-41.
19. de Lemos JA, Morrow DA, Sabatine MS, Murphy SA, Gibson CM, Antman EM, et al. Association between plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1 and long-term clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;107(5):690-5.
20. Soejima H, Ogawa H, Yasue H, Kaikita K, Takazoe K, Nishiyama K, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition reduces monocyte chemoattractant protein-1 and tissue factor levels in patients with myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999;34(4):983-8.
21. Aukrust P, Berge RK, Ueland T, Aaser E, Damås JK, Wikeby L, et al. Interaction between chemokines and oxidative stress: possible pathogenic role in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(2):485-91.
22. Inadera H, Egashira K, Takemoto M, Ouchi Y, Matsushima K. Increase in circulating levels of monocyte chemoattractant protein-1 with aging. *J Interferon Cytokine Res* 1999;19(10):1179-82.
23. Trøseid M, Lappegård KT, Claudi T, Damås JK, Mørkrid L, Brendberg R, et al. Exercise reduces plasma levels of the chemokines MCP-1 and IL-8 in subjects with the metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2004;25(4):349-55.
24. Pervin S, Singh R, Rosenfeld ME, Navab M, Chaudhuri G, Nathan L. Estradiol suppresses MCP-1 expression In vivo : implications for atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18(10):1575-82.
25. Frangogiannis NG. Chemokines in the ischemic myocardium: from inflammation to fibrosis. *Inflamm Res* 2004;53(11):585-95.
26. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104(3):365-72.
27. Takahashi M, Masuyama J, Ikeda U, Kitagawa S, Kasahara T, Saito M, et al. Suppressive role of endogenous endothelial monocyte chemoattractant protein-1 on monocyte transendothelial migration in vitro. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15(5):629-36.
28. Schecter AD, Rollins BJ, Zhang YJ, Charo IF, Fallon JT, Rossikhina M, et al. Tissue factor is induced by monocyte chemoattractant protein-1 in human aortic smooth muscle and THP-1 cells. *J Biol Chem* 1997;272(45):28568-73.
29. Kim CS, Park HS, Kawada T, Kim JH, Lim D, Hubbard NE, et al. Circulating levels of MCP-1 and IL-8 are elevated in human obese subjects and associated with obesity-related parameters. *Int J Obes (Lond)* 2006;30(9):1347-55.
30. Herder C, Müller-Scholze S, Rating P, Koenig W, Thorand B, Haastert B, et al. Systemic monocyte chemoattractant protein-1 concentrations are independent of type 2 diabetes or parameters of obesity: results from the Cooperative Health Research in the Region of Augsburg Survey S4 (KORA S4). *Eur J Endocrinol* 2006;154:311-7.
31. Gerhardt CC, Romero IA, Canello R, Camoin L, Strosberg AD. Chemokines control fat accumulation and leptin secretion by cultured human adipocytes. *Mol Cell Endocrinol* 2001;175:81-92.
32. Kim CS, Kawada T, Yoo H, Kwon BS, Yu R. Macrophage inflammatory protein-related protein-2, a novel CC chemokine, can regulate preadipocyte migration and adipocyte differentiation. *FEBS Lett* 2003;548:125-30.
33. Sartipy P, Loskutoff DJ. Monocyte chemoattractant protein 1 in obesity and insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(12):7265-70.
34. Aljada A, Ghanim H, Saadeh R, Dandona P. Insulin inhibits NFκB and MCP-1 expression in human aortic endothelial cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(1):450-3.