

## 제2형 남자 당뇨병환자에서 비만과 비비만에 따른 아디포넥틴의 혈중 농도와 다중결합체의 차이

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실, 가톨릭대학교 간호대학<sup>1</sup>

장상아, 손호영, 이정민, 손태서, 권혁상, 손현식, 윤건호, 김희승<sup>1</sup>, 차봉연, 이광우

The Differences of Circulating Adiponectin Levels and Multimerization According to Obesity in Type 2 Diabetes Mellitus of Men

Sang Ah Chang, Ho Young Son, Jung Min Lee, Tae Seo Sohn, Hyuk Sang Kwon, Hyun Shik Son, Kun Ho Yoon, Hee Seung Kim<sup>1</sup>, Bong Yun Cha, Kwang Woo Lee

Department of Internal Medicine, College of Medicine, College of Nursing<sup>1</sup>, The Catholic University of Korea

### Abstract

**Background:** Adiponectin is adipose tissue derived hormone, which has been shown to play an important role in the regulation of glucose and lipid metabolism. Low adiponectin levels are associated with obesity and diabetes and coronary artery disease. In addition to adiponectin level, the adiponectin multimerization and its ratio to total adiponectin have also affect on metabolic risk factors and insulin resistance. However, the adiponectin multimerization pattern in type 2 diabetes of Korean has not been established. We investigated adiponectin levels and adiponectin multimerization pattern according to obesity in type 2 diabetes males of Korean.

**Method:** The subjects of this study were 86 of diabetes patients and 89 of control subjects whose fasting blood glucose was below 110 mg/dL. They were divided into two subgroup, non-obese and obese, according to BMI (non-obese  $25 < \text{BMI}$ ). Anthropometric parameter and other metabolic risk factors were measured. Insulin resistance was presented by HOMA-IR. Plasma adiponectin level was measured by radioimmunoassay method. Adiponectin multimerization was fractionated by SDS-PAGE under non-reducing and non-heat denaturing state and performed immunoblotting.

**Result:** Serum adiponectin levels were significantly reduced in obese than non obese group in diabetes patients ( $7.73 \pm 5.2$  versus  $12.56 \pm 8$   $\mu\text{g/mL}$ ,  $P = 0.003$ ). Correlational analyses demonstrated that BMI, body weight, waist circumference, diastolic pressure, glucose and height correlated significantly with adiponectin levels in the diabetes patients. The HOMA-IR did not affect the plasma adiponectin levels in diabetic patients. There were no differences in adiponectin multimerization distribution and ratio between obese and non-obese group in the diabetes, however middle molecular weight multimers (MMW, ~110~160 Kda, hexamer) ratio in the control subjects were significantly reduced in obese group than non-obese group ( $49 \pm 9$  versus  $56 \pm 11\%$ ,  $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** The adiponectin levels were lower in obese than non-obese group of diabetes males in Korea. Adiponectin levels correlated with BMI and weight but not insulin resistance. The differences of adiponectin multimerization distribution and ratio between obese and non-obese group in diabetes were not detected. (J Kor Diabetes Assoc 31:243~252, 2007)

**Key Words:** Adiponectin multimerization, Type 2 diabetes

## 서 론

아디포넥틴은 인슐린저항성, 당뇨병 및 비만과 심혈관질환에 관련이 있으며, 당뇨병환자나 허혈성 심질환을 동반한 당뇨병환자, 비만 환자에서 혈중 아디포넥틴 농도가 낮음이 보고되고 있다<sup>1,2)</sup>.

아디포넥틴 혈중 농도에 영향을 미치는 여러 요인들 중, 비만과 인슐린저항성 어느 것이 더 결정적인지는 흥미 있는 문제이다. 즉 아디포넥틴 농도가 체지방량에 따라 유의하게 관련있다는 보고들이 있으며<sup>2,3)</sup>, Abbassi<sup>4)</sup> 등은 당뇨병이 없는 정상인에서 인슐린저항성이 비만, 비비만에 관계없이 아디포넥틴의 농도에 더 영향을 미친다는 것을 보고하여, 단순한 비만보다는 인슐린저항성에 의한 대사성 변화가 아디포넥틴의 농도에 더 영향을 준다는 것을 시사하였다.

한편, 아디포넥틴이 인슐린저항성을 감소시키는 것의 분자적 기전 중의 하나로, 아디포넥틴의 여러 분자량의 동중체 즉 다중결합체(multimerization)와 관계있다는 보고들이 있다<sup>5)</sup>. Pajvani<sup>6)</sup> 등은 thiazolidinedione과 같은 인슐린감수성을 높이는 약을 투여하면 아디포넥틴 혈중 농도의 변화보다는 아디포넥틴 여러 동중체 중 고분자량 다중결합체가 증가하여 인슐린감수성이 증가하는 것을 보였고, 각각의 다중결합체들이 서로 다른 인슐린 신호체계를 활성화시킨다는 보고도 있다<sup>7)</sup>.

우리나라의 당뇨병환자들은 비만형 보다는 비비만형이 많고, 비비만인 경우, 인슐린저항성의 정도도 심하지 않다<sup>8)</sup>. 따라서 저자들은 우리나라 남자 당뇨병환자에서 비만과 비비만에 따른 아디포넥틴의 혈중 농도의 차이와 인슐린저항성의 관계를 조사하였고, 또한 아디포넥틴의 다중결합체가 비만과 비비만에서 차이가 있는지 대조군과 비교하여 살펴보았다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구대상

2003, 2004년 충주 지역의 보건소를 중심으로 한 지역주민의 대사증후군 역학 조사에 관계한 40세 이상의 남자 주민들을 대상으로 하였다<sup>9)</sup>.

총 175명의 대상자들을 체질량지수를 기준으로, 비비만(체질량지수 < 25)과 비만(체질량지수 ≥ 25)으로 나누었으며, 미국 당뇨병학회의 분류에 따른 제2형 당뇨병환자와 정상 공복혈당을 보이는 사람을 대조군으로 선정하였다.

### 2. 연구 방법

#### 1) 신체 계측

모든 대상자에서 표준화된 신체 계측기와 체중계로 신장과 체중을 측정하였다. 허리둘레는 10번째 늑골아래와 장골

능 사이의 가장 오목한 부위를 측정하였으며, 가장 오목한 부위를 확인할 수 없는 경우에는 10번째 늑골아래와 장골능 사이의 중간 부분을 측정하였다. 혈압 측정은 10분간 안정 상태를 유지한 후 앉은 자세에서 수은 혈압계로 수축기 혈압과, 이완기 혈압을 측정하였다. 우측 상완의 혈압을 2회 측정하여 이완기 혈압의 차이가 5 mmHg 이하인 경우 두 값의 평균값을 구하였다.

#### 2) 혈액 검사

12시간 이상 공복 후, 혈액에서 당 대사 지표로 공복혈장 포도당과 인슐린농도를 측정하였으며, 총 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도(HDL) 지단백 콜레스테롤 농도를 자동 분석기(Hitachi 747, Hitachi, Ltd., Tokyo, Japan)을 통하여 측정하였다.

혈장 인슐린 농도는 방사면역 측정법을 통하여 측정하였다. 공복혈장 포도당 농도와 인슐린 농도로부터 Homeostasis model assessment를 통한 인슐린저항성 지표(HOMA-IR)를 계산하였다<sup>10)</sup>.

혈장 아디포넥틴 농도는 상업화된 RIA kit (Linco, St.Louis, MO)를 사용하여 측정하였고, intra-assay 변동계수는 1.78%, interassay 변동 계수는 9.25%이었다.

#### 3) 면역 블로팅 분석

각 군에서 25명씩을 선정하여, 아디포넥틴 다중결합체를 분리해 내기 위하여 비환원(non-reducing) 조건하에서 SDS-PAGE 전기영동을 실시하였다. 혈청에 β-mercaptoethanol이 들어있지 않은 4X Laemmli's 샘플 버퍼를 섞었다. 샘플은 2 μL의 혈청을 3~8% tris-acetate gradient gel을 사용하여 크기를 분획하였다. 단백질을 nitrocellulose membrane에 이동시킨 후 3시간 동안, 상온, pH 7.5에서 5% milk in Tris-buffered saline으로 blocking시켰다. Membrane의 1차 항체 배양으로, 사람 아디포넥틴 monoclonal Ab (BD Biosciences, Palo Alto, CA)을 1:500으로 희석하여 상온에서 1시간 동안 배양하였다. 2차 항체로는 anti-mouse Ig G conjugated with horseradish peroxidase (Amersham Biosciences, Buckinghamshire, UK)를 사용하였다. 밴드는 SuperSignal West Pico chemiluminescent substrate (Pierce Chem Co., Rockford, IL)를 사용하여 검출하였고, Hyperfilm ECL film (Amersham Biosciences)에 인화하였다. 밴드 density의 정량은 Multigage software (Fuji film co ltd, Japan)를 사용하였다. 각 밴드는 분자량 표지자에 따라 고분자량, 중간분자량, 저분자량 다중결합체로 나누었으며<sup>5)</sup> 총 밴드 정량에 대한 각 다중결합체의 비율은 %로 나타내었다.

#### 4) 통계분석

통계는 SPSS 11 프로그램을 사용하였다. 계측치는 평균 표준편차로 표시하였다. 네 군의 비교는 ANOVA로 검정하

였으며, 연령 보정을 위해서는 ANCOVA를 시행하였다. 각 군의 비만군과 비비만군의 비교는 Student-t 검정으로 하였다. 아디포넥틴 농도와 대사 지표들과의 상관관계는 Pearson correlation coefficient 로 검정하였고,  $P < 0.05$ 를 유의한 값으로 나타내었다.

## 결 과

### 1. 각 군의 신체적 계측 및 임상적 특징 비교

각 군의 신체적 계측 및 임상적 특징은 Table 1과 같다.

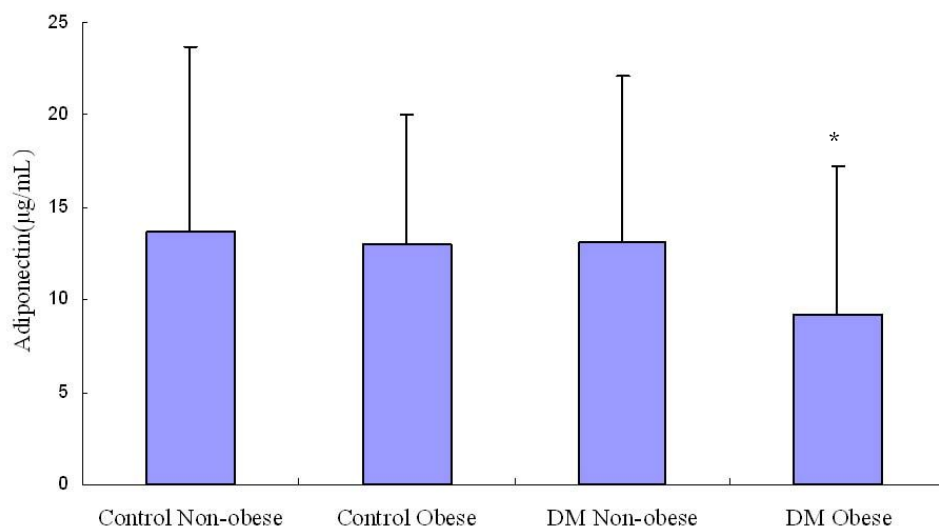
대조군, 당뇨병군 모두에서 연령은 비비만군에서 높았다. 대조군에서 비만군은 비비만군에 비해 인슐린과 HOMA-IR 이 높아서 인슐린저항성이 유의하게 높음을 알 수 있었다 ( $P < 0.01$ ).

당뇨군은 체질량지수, 체중, 허리둘레와 허리 엉덩이 둘레 비가 비만군에서 높았다. 또한 총 콜레스테롤과 저밀도 콜레스테롤 농도가 비만군에서 유의하게 증가되어 있었으나, 인슐린과 HOMA-IR의 차이는 없어서 인슐린저항성은 비만, 비비만군에서 차이가 없었다.

**Table 1.** Demographic and clinical characteristics of the control and diabetes mellitus (DM) divided into non obese and obese groups

| Characteristics                 | Control     |              | DM          |             |
|---------------------------------|-------------|--------------|-------------|-------------|
|                                 | Non-obese   | obese        | Non-obese   | obese       |
| n                               | 42          | 47           | 41          | 45          |
| Age (years)                     | 63 ± 6      | 59 ± 10*     | 61 ± 7      | 57 ± 9.1‡   |
| BMI (kg/m)                      | 21.1 ± 2.3  | 27.0 ± 2.3†  | 22.4 ± 1.9  | 27.3 ± 1.9§ |
| Height (cm <sup>2</sup> )       | 162.5 ± 4.9 | 163.9 ± 7.9  | 162.7 ± 6.8 | 165 ± 4.8   |
| Weight (kg)                     | 55.8 ± 6.8  | 72.8 ± 10.4† | 59.5 ± 8.4  | 74.8 ± 6.1§ |
| Waist circumference (cm)        | 83.2 ± 6.3  | 94.0 ± 6.7†  | 85.0 ± 6.4  | 95.6 ± 5.9§ |
| WHR                             | 0.90        | 0.96*        | 0.91        | 0.97§       |
| Systolic blood pressure (mmHg)  | 137 ± 23    | 137 ± 19     | 148 ± 22    | 144 ± 17    |
| Diastolic blood pressure (mmHg) | 83 ± 12     | 88 ± 11      | 87 ± 10     | 90 ± 11     |
| Fasting plasma glucose (mmol/L) | 4.9 ± 0.4   | 5.2 ± 2.0    | 8.4 ± 1.5   | 9.3 ± 2.2   |
| Fasting plasma insulin (pmol/L) | 21.6 ± 15   | 33 ± 17.4*   | 40.2 ± 30.6 | 47.4 ± 79.2 |
| Total cholesterol (mmol/L)      | 4.8 ± 0.9   | 5.1 ± 1.0    | 4.7 ± 1.0   | 5.6 ± 1.1†  |
| LDL-cholesterol (mmol/L)        | 2.9 ± 0.8   | 3.1 ± 0.8    | 2.8 ± 0.9   | 3.3 ± 1.0   |
| HDL-cholesterol (mmol/L)        | 1.2 ± 0.2   | 1.3 ± 0.2    | 1.2 ± 0.3   | 1.2 ± 0.3   |
| Triglyceride (mmol/L)           | 1.7 ± 1.5   | 1.9 ± 1.2    | 2.2 ± 1.7   | 2.6 ± 1.5   |
| HOMA-IR                         | 1.0 ± 0.7   | 1.8 ± 1.0†   | 3.8 ± 3.6   | 4.2 ± 6.3   |

Data are means ± SD. BMI, Body mass index; WHR, Waist hip ratio. \*  $P < 0.05$ , †  $P < 0.001$  for comparison non obese versus obese within control group, ‡  $P < 0.05$ , §  $P < 0.001$  for comparison non obese versus obese within DM group.

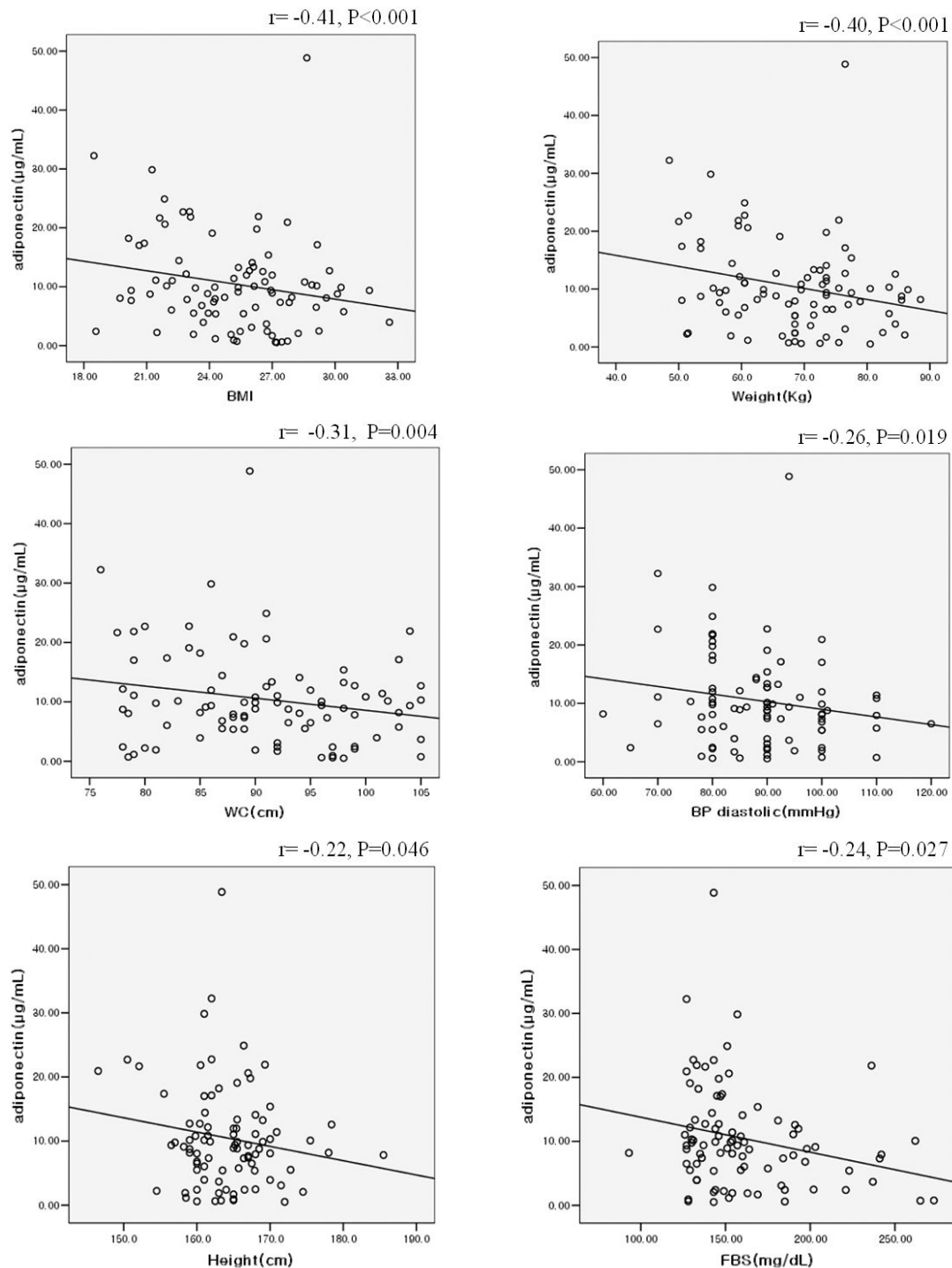


**Fig. 1.** Circulating adiponectin levels according to obesity in Control and DM subjects. Non-obese, BMI < 25; Obese, BMI ≥ 25. Results are mean + SD. \*  $P = 0.003$ .

## 2. 대조군과 당뇨군에서 비만 비비만에 따른 혈청 아디포넥틴의 차이

Fig. 1에 각 군의 아디포넥틴 농도를 나타내었다. 네 군을 비교하였을 때 당뇨군의 비만군에서 혈청 아디포넥틴 농도가 다른 군에 비해 유의하게 감소되어 있었다( $P = 0.003$ ). 이

는 각 군의 연령을 보정한 상태에서도 같은 결과를 나타내었다. 각 군에서 비만 정도에 따른 비교에서, 아디포넥틴 농도는 대조군에서 비만군과 비비만군 사이에 차이를 보이지 않았고, 당뇨군에서는 비만군에서 비비만군보다 유의하게 낮았다.

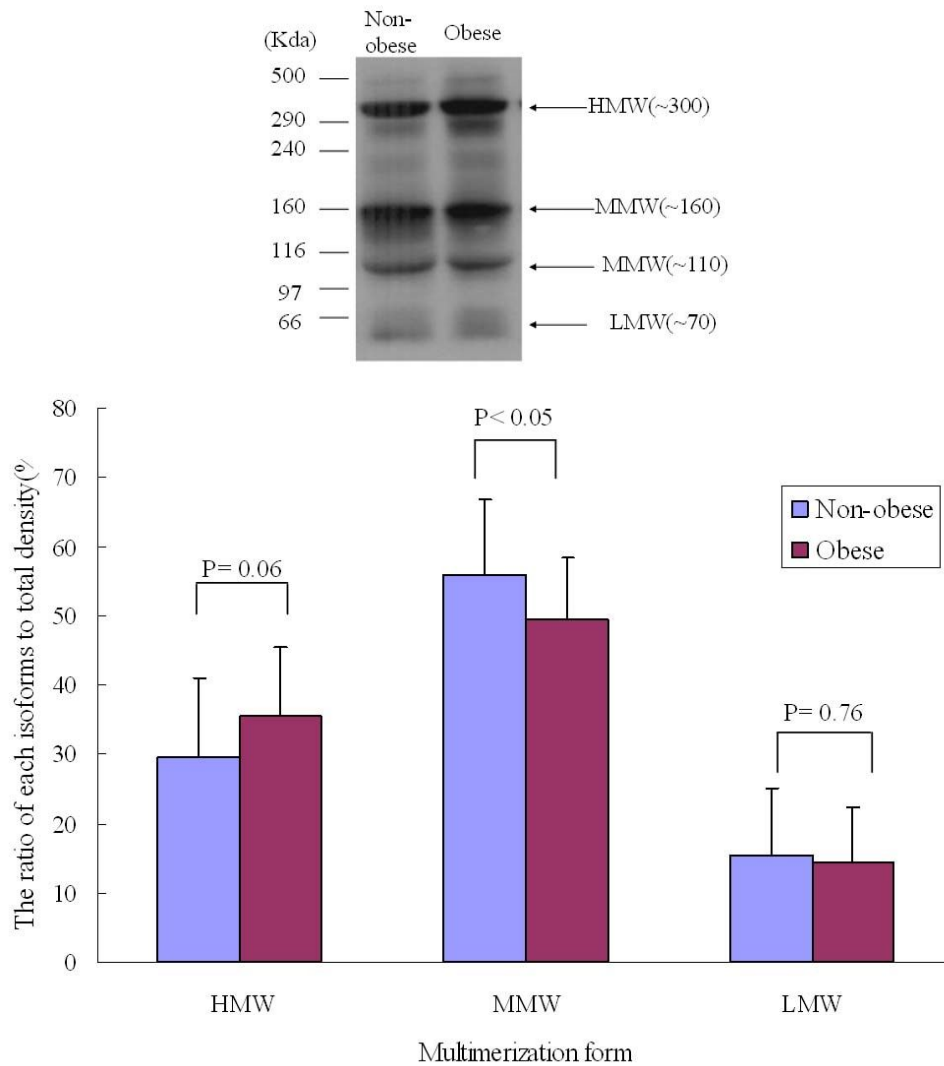


**Fig. 2.** The relationship between adiponectin levels and metabolic parameters in DM patients. BMI, Body mass index; WC, Waist circumference; FBS, Fasting blood sugar.

**Table 2.** The relationship between BMI and other metabolic factor adjusted by age in Control and DM subjects

|                   | Control |       | DM     |           |
|-------------------|---------|-------|--------|-----------|
|                   | r       | P     | r      | P         |
| Adiponectin       | 0.02    | 0.88  | -0.4   | < 0.001*  |
| BP systolic       | 0.08    | 0.47  | -0.07  | 0.56      |
| BP diastolic      | 0.19    | 0.08  | -0.01  | 0.97      |
| FBS               | -0.07   | 0.56  | 0.01   | 0.91      |
| Insulin           | 0.25    | 0.02* | 0.01   | 0.9       |
| HOMA-IR           | 0.22    | 0.04* | -0.003 | 0.97      |
| Total cholesterol | 0.21    | 0.06  | 0.4    | < 0.001** |
| Triglyceride      | 0.23    | 0.04* | 0.13   | 0.28      |
| HDL-cholesterol   | -0.1    | 0.38  | 0.04   | 0.77      |
| LDL-cholesterol   | 0.17    | 0.13  | 0.41   | < 0.001** |

BP, Blood pressure; DM, Diabetes Mellitus; FBS, Fasting blood sugar.



**Fig. 3.** Distribution of adiponectin multimer in serum in Control (Non-obese = 25, Obese = 25) subjects. Samples were size fractionated by SDS-PAGE under non-reducing conditions followed by Western blot. Results are expressed as (% of) the total densitometric signal of each band for each individual. Mean + SD. HMW (high molecular weight form), MMW (middle molecular weight form), LMW (low molecular weight form).

### 3. 혈장 아디포넥틴과 신체적 계측치 및 대사성 인자와의 관계

혈장 아디포넥틴과 다른 인자들과의 관계를 보았을 때, 대조군은 혈장 아디포넥틴과 비만에 관한 신체 계측치들이나 인슐린저항성과 관계는 보이지 않았고, 중성지방과 음의 상관관계를 보였다( $r = -0.217$ ,  $P = 0.042$ ). 당뇨병군은 혈장 아디포넥틴은 체질량지수, 체중, 허리둘레, 확장기 혈압, 공복혈당 및 키와 음의 상관관계를 보였다(Fig. 2).

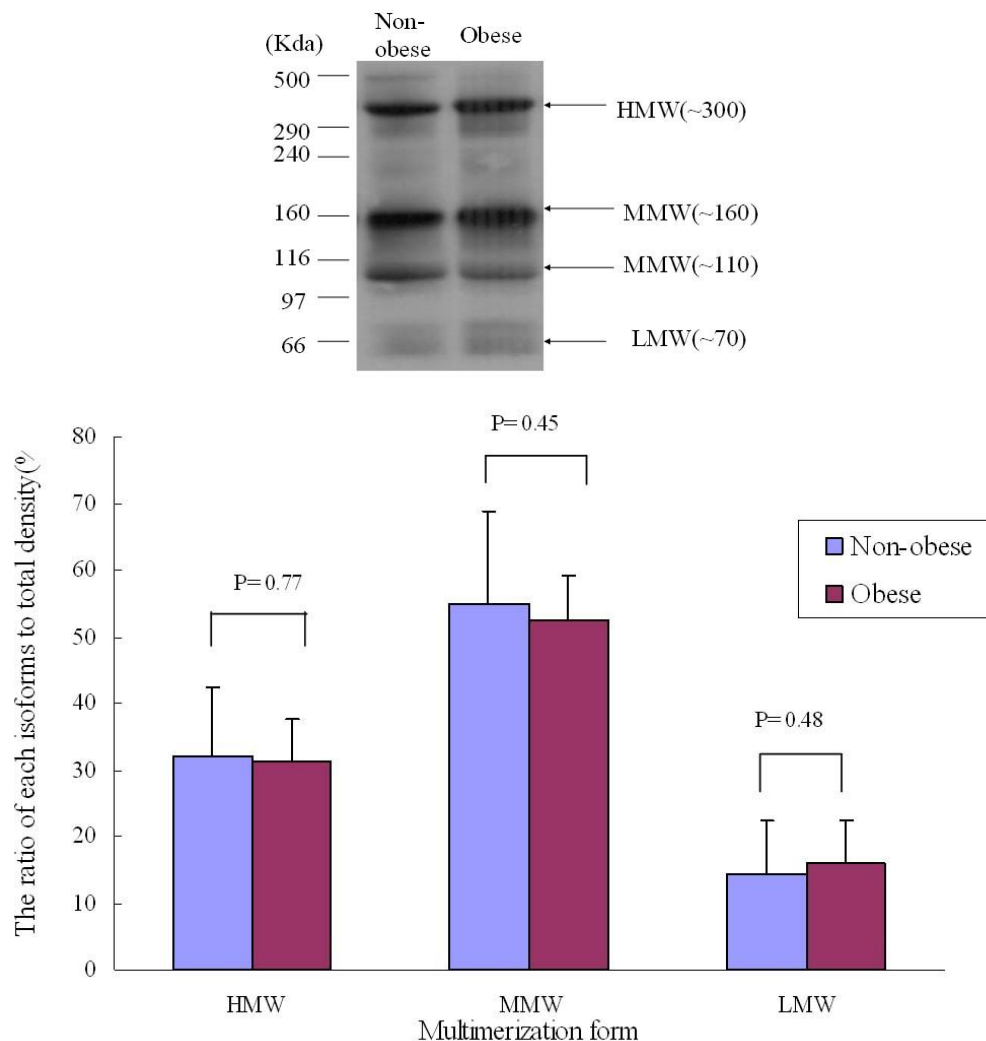
또한 대조군과 당뇨병군에서 비만 비비만에 따른 다른 대사성 요소들과 상관관계를 보았을 때, 대조군은 체질량지수와 아디포넥틴과는 상관관계가 없었으나, 당뇨병군은 체질량지수와 아디포넥틴이 음의 관계를 보여주었다(Table 2).

### 4. 대조군과 당뇨병군에서 비만 비비만에 따른 아디포넥틴 다중결합체의 차이

웨스턴 블로팅으로 아디포넥틴 다중결합체의 밴드들을 얻을 수 있었다(Fig. 3, 4).

대표적인 밴드들을 고분자량체(~300 Kda), 2개의 중간분자량체(~110, ~160 Kda) 및 저분자량체(~70 Kda)로 각각 구분하였다<sup>5,28</sup>. 이 밴드들은 albumin을 제거하고 전기영동을 할 때에도 같은 밴드가 나오는 것을 확인하였다. 각 다중결합체결합체의 비율은 각 밴드 밀도의 합인 총 밀도에 따른 각 분자량 다중결합체의 밀도를 퍼센트로 구하였다.

전체 당뇨병군과 대조군 사이의 아디포넥틴 총밀도 및 각 다중결합체의 비율은 차이가 없었다. 또한 당뇨병군 내에서 비만군과 비비만군 사이에 아디포넥틴 총밀도와 각 다중결합체 밀도의 차이도 없었고 대조군에서도 비만군과 비비만



**Fig. 4.** Distribution of adiponectin multimers in serum in DM (Non-obese = 25, Obese = 25) subjects. Samples were size fractionated by SDS-PAGE under non-reducing conditions followed by Western blot. Results are expressed as (% of) the total densitometric signal of each band for each individual. Mean  $\pm$  SD.

군 사이에 차이를 보이지 않았다.

그러나 총밀도에 대한 각각 다중결합체 비율의 차이를 본 결과, 대조군에서는 중간분자량체의 비율이 비비만군에서 비만군보다 유의하게 상승되어 있었으며( $P < 0.05$ ), 고분자량체의 비율은 비만군에서 더 상승되는 경향을 보였으나, 통계적으로 유의하지는 않았다( $P = 0.06$ ). 저분자량체의 비율은 비만군과 비비만군 사이에 차이는 없었다(Fig. 3). 당뇨병군에서는 총밀도에 대한 각 다중결합체 비율의 차이는 비만군, 비비만군 사이에 발견되지 않았다(Fig. 4).

##### 5. 아디포넥틴 다중결합체와 대사성 인자와의 상관관계

각 아디포넥틴 다중결합체 및 총밀도에 대한 각 다중결합체 비율과 여러 대사성 인자와의 상관관계를 검증하였다. 총밀도 및 각 다중결합체와 나이, 체중, 체질량지수, 허리둘레, 혈압, 공복혈당, 총 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도지단백 콜레스테롤, 저밀도지단백 콜레스테롤, HOMA-IR과 상관관계를 보이지 않았다. 그러나 각 다중결합체 비율과 다른 대사성 인자들과의 관계에서는 고분자량체는 체질량지수( $r = 0.238$ ,  $P = 0.022$ ) 및 체중( $r = 0.238$ ,  $P = 0.022$ )과 양의 상관관계를 보였고, 중간분자량체는 체질량지수( $r = -0.258$ ,  $P = 0.012$ ) 및 체중( $r = -0.278$ ,  $P = 0.007$ )과 음의 상관관계를 보였다. 이는 대조군의 비만군에서 중간분자량체 비율이 감소하고 고분자량체 비율이 증가하는 것과 연결되는 결과로 생각되었다.

## 고 찰

저 아디포넥틴혈증은 비만이나, 당뇨병 또는 심혈관질환이 있는 사람들에게서 나타나며, 아디포넥틴은 새로운 대사 증후군의 표지자로 떠오르고 있다<sup>1,2)</sup>. 즉 아디포넥틴은 인슐린감수성을 증가시키고, 혈관에 직접 작용하여 항죽상동맥증 작용을 나타내며, 아디포넥틴 투여는 혈당이나 지방대사를 개선시키는 것으로 되어있다.

본 연구에서는 아디포넥틴 농도는 당뇨병군의 비만군에서만 감소되어 있었다. 따라서 비만이 아디포넥틴 농도를 감소시킨다는 것을 알 수 있었으나, 인슐린저항성 표지자인 HOMA-IR차이는 비만과 비비만 사이에 보이지 않아서 아디포넥틴이 낮아진 것은 인슐린저항성의 증가로는 설명할 수 없었다. 당뇨병군에서 비만과 비비만 사이에 인슐린저항성의 차이가 없었던 이유로는 인슐린저항성의 표지자인 HOMA-IR이 인슐린저항성을 측정하는 혈당 클램프방법(glucose clamp method) 같은 표준 측정 방법이 아니었으므로 그 정확도에 문제가 있었을 수 있다. 또한 환자들이 한 지역 내에 거주하는 사람들로 지역적 특이성과 40세 이상의 남자만을 대상으로 한 점을 들 수 있다. 또한 혈당조절을 위한 혈당 강하제나 인슐린 투여 등도 정확한 인슐린저항성의

측정에 영향을 주었을 수 있다. 본 당뇨병군에서 인슐린저항성의 지표인 HOMA-IR과 관계 있었던 것은 공복 혈당, 인슐린 그리고 고밀도 콜레스테롤이었으며 비만 계측치들과의 상관관계는 보이지 않았다.

대조군에서는 비만군과 비비만군 사이에 인슐린저항성 지수의 차이를 보이고 있었으나 아디포넥틴의 농도의 차이는 없었다. 이 결과 역시 비만할수록 아디포넥틴 농도가 감소한다는 다른 연구들과는 일치하지 않았다. 이러한 차이는 각 연구마다 비만의 기준인 체질량지수가 다른 점, 또 실험 대상자들의 차이 등을 들 수 있다. 우리나라의 당뇨병과 아디포넥틴에 관한 연구들을 보면 제2형 당뇨병에서 아디포넥틴이 정상보다 낮고, 인슐린저항성과의 관계가 있다는 보고들이 있다. 김<sup>11)</sup> 등은 체질량지수가 평균 25인 남녀 모두를 대상으로, 아디포넥틴을 측정하였을 때, 비만 남자군을 제외한 비만, 비비만 여자군, 비비만 남자군에서 아디포넥틴이 대조군보다 당뇨병군에서 감소함을 보여 주었고, 정<sup>12)</sup> 등의 보고도 아디포넥틴의 혈중 농도가 당뇨병군에서 낮음을 보여 주었다. 본 연구에서는 남자만을 대상으로 하였는데, 당뇨병의 비만군에서 아디포넥틴 농도의 감소를 보여 주어 김<sup>11)</sup> 등의 연구와는 차이를 보이고 있었다. 당뇨병군과 대조군의 아디포넥틴 농도의 차이는 당뇨병군에서 대조군보다 낮은 경향을 보이고 있었으나, 통계적으로 유의성은 보이지 않았다.

또한 대조군, 당뇨병군 모두 인슐린저항성과 아디포넥틴과의 상관관계는 나타나지 않았다. 이는 인슐린저항성의 측정 방법이 표준화된 방법인 혈당 클램프 방법이 아니어서 정확한 수치를 얻지 못한 이유일 수도 있지만, 아디포넥틴과 인슐린저항성의 관계는 민족에 따라 다르다는 보고들이 있다. 백인과 아시아 인디언, 흑인을 대상으로 아디포넥틴과 인슐린저항성의 상관 관계를 보았을 때, 인슐린저항성과 아디포넥틴과 상관관계를 보인 그룹은 오직 백인뿐이었다<sup>13,14)</sup>. 따라서 민족적 인종적 차이가 아디포넥틴과 인슐린저항성의 상관을 결정할 가능성에 대해서 생각할 수도 있다.

다른 대사적 특징과 아디포넥틴의 관계에서 대조군과 당뇨병군 각각 다른 특징을 보여 주는 것을 알 수 있었다. 대조군에서 아디포넥틴은 중성지방과 음의 상관관계를 보이는 것을 알 수 있었는데, 다른 연구에서도 아디포넥틴과 지질 대사 이상을 보고한 것과 같다고 할 수 있다<sup>15,16)</sup>. 그러나 고밀도 지단백과는 상관관계를 보이지 않았다. 반면에 당뇨병군에서는 지질 대사와 아디포넥틴과 상관관계는 보이지 않았다. 당뇨병군에서 아디포넥틴과 상관관계가 가장 높았던 것은 체질량지수와 체중이었다. 허리둘레 역시 아디포넥틴과 상관관계가 높았으나 체질량지수와 체중보다는 낮았다. 허리둘레는 중심성비만의 계측치로 아디포넥틴이 복부비만과 관계 있음을 다시 한번 확인할 수 있었다<sup>17)</sup>.

아디포넥틴과 혈압의 관계에 대한 연구는 대상자와 고혈압 유무에 대해서 일정하지 않은 결과를 보여주고 있다. 수

축기 및 확장기혈압, 특히 수축기혈압과 아디포넥틴이 음의 상관관계를 갖는다는 보고도 있고<sup>18)</sup>, 혈압과는 관계가 없다는 보고도 있으며<sup>19)</sup>, 고혈압에서는 아디포넥틴 농도가 낮거나<sup>20,21)</sup>, 증가된다는 보고도 있다<sup>22)</sup>. 본 연구에서는 확장기혈압과 아디포넥틴이 음의 상관관계가 있었지만, 수축기혈압과의 관계는 없었다. 공복 혈당이 높을수록 아디포넥틴 농도가 감소되었는데, 이는 아디포넥틴이 공복혈당과 음의 상관관계를 갖는다는 연구와도 일치하는 소견이다<sup>23)</sup>.

아디포넥틴의 다중결합체에 대한 대사적인 의미에 대한 연구는 그리 많지 않다. 다만 고분자량체를 투여 시 생쥐에서 포도당을 낮추며<sup>6,24)</sup>, 중간분자량체와 고분자량체 모두 NF $\kappa$ B를 활성화 시킨다는 보고도 있다<sup>7)</sup>. 아디포넥틴 단중체나 삼중체는 AMPK를 활성화 시키지만, 고분자량체나 중간분자량체는 AMPK에는 효과가 없다는 결과도 있다<sup>25)</sup>.

아디포넥틴 다중결합체를 분리해내는 방법으로는 Gel filtration chromatography와 Velocity gradient study가 있다. 그러나 이러한 방법은 시간과 노동이 많이 들어서 불편한 점이 있다. Waki<sup>5)</sup> 등은 SDS-PAGE로 전기영동 후에 웨스턴 블로팅으로 아디포넥틴 다중결합체를 분리해 내는 방법이 기존의 Gel filtration chromatography 방법과 같이 잘 분리된다는 것을 밝혀내었다. 따라서 여러 연구에서 SDS-PAGE법으로 아디포넥틴 다중결합체를 분리하였고<sup>26,27)</sup>, 본 연구도 그에 따라 비환원 상태, 열을 가하지 않은 상태에서 혈청을 전기영동하여 아디포넥틴 다중결합체를 분리해 내었다. 그리고 동시에 전기영동 시킨 분자량 표지자로 다중결합체의 분자량을 읽어 대표적인 밴드들은 고분자량체(~300 Kda), 2개의 중간분자량체(~110~160 Kda), 저분자량체(~70 Kda)를 정하였다<sup>28)</sup>.

최근 연구에서 총 아디포넥틴 농도보다는 아디포넥틴 다중결합체 중의 고분자량체가 기능적으로 가장 활동적이며 인슐린감수성과 밀접한 관계가 있음을 증명하고 있다<sup>5,6,26,27)</sup>. 그러나 본 연구에서 대조군 아디포넥틴 다중결합체의 비율을 보면, 비만군에서 중간분자량체(~110, ~160 Kda)의 비율이 비비만군보다 유의하게 감소하였으며, 고분자량체(~300 Kda)가 증가하는 경향을 보였다. 대조군의 비만군에서 비비만군보다 고분자량체의 비율이 증가하는 경향을 보이면서 중간분자량체가 감소하는 것의 의미는 확실하지 않다. 그러나 비만군에서 당뇨병과 대조군의 차이가 있는 것 중의 하나는 인슐린저항성임을 알 수 있다. 따라서 고분자량체 증가가 인슐린감수성을 증가시키는 것이라면, 대조군의 비만군에서 비비만군보다 중간분자량체가 감소하면서 고분자량체의 비율이 증가하는 것은, 비만에 의한 인슐린저항성의 점진적 증가에 대한 보상 반응으로 당뇨 발병을 억제할 가능성이 있을 수 있다. 이를 확인하기 위하여 비만군에서 대조군과 당뇨병과의 다중결합체 차이를 보았더니 대조군의 비만군에서 당뇨병 비만군보다 고분자량체의 비율이

높은 경향을 보이고 있었다. 대조군과는 달리 당뇨병에서 비만군과 비비만군 사이에 아디포넥틴 다중결합체의 차이를 보이지 않았던 것은 비만군과 비비만군 사이에 인슐린저항성의 차이가 나타나지 않은 것이 한 요인일 수 있다. 또 다른 요인으로서는 대상자가 남성들만이어서 고분자량체의 변화가 명확하지 않았을 가능성이 있다. 왜냐하면 아디포넥틴은 여자보다는 남자에서 농도가 더 낮고<sup>2)</sup>, 테스토스테론의 영향으로 아디포넥틴 다중결합체 중 고분자량체도 유의하게 감소되어있는 것으로 보고되기 때문이다<sup>27,29)</sup>.

본 연구의 제한점을 보면 40세 이상의 남자만을 대상으로 하였고, 특정 지역 대상자이며, 단면적 연구인 점등이 있다. 그러나, 본 연구는 한국인 비만과 당뇨병환자에서 아디포넥틴의 다중결합체에 대한 최초의 연구이며, 그 결과로 당뇨병이 아닌 단순 비만군에서 아디포넥틴 고분자량체의 비율이 증가하는 경향을 보이면서 중간분자량체 비율이 감소하는 것을 알 수 있었다.

결론적으로 한국인 남자의 제2형 당뇨병에서 혈중 아디포넥틴의 농도는 당뇨병과 비만이 함께 있는 경우에 유의하게 감소함을 알 수 있었다. 그러나 아디포넥틴 다중결합체는 비만군과 비비만군 사이에 차이가 없었다. 대조군은 혈중 아디포넥틴의 농도는 비만군과 비비만군 사이에 차이가 없지만, 아디포넥틴 다중결합체는 비만군에서 중간분자량체의 비율이 유의하게 감소하며 고분자량체 비율이 증가하는 경향을 보였다.

## 요 약

**연구배경:** 아디포넥틴은 당 대사 및 지방 대사에 관여하고 항죽상경화증 작용이 있는, 지방조직에서 분비하는 호르몬이다. 아디포넥틴의 혈중 농도뿐만 아니라 아디포넥틴 다중결합체의 분포도 이러한 대사성 변화에 영향을 주는 것으로 알려져 있다. 이에 본 연구에서는 한국인 제2형 당뇨병에서 비만과 비비만에 따른 아디포넥틴의 혈중 농도 및 다중결합체 분포의 특징을 관찰하고자 하였다.

**방법:** 충주지역사회의 보건소를 중심으로 한 역학조사에 참여했던 대상자들 중에서 제2형 당뇨병환자 86명(비만/비비만 41/45)과 정상 89명(비만/비비만 42/47), 총 175명의 남자를 대상으로 하였다. 신체 계측 및 대사상 지표들(혈압, 혈청 지질 분포, 인슐린, 혈당)을 측정하였고, HOMA-IR로 인슐린저항성을 계산하였다. 혈장 아디포넥틴은 방사면역적 검사로 측정하였으며, 아디포넥틴 다중결합체는 전기영동 후 웨스턴 블로팅으로 밴드를 검출한 후 그 밀도를 측정하였다.

**결과:** 혈중 아디포넥틴 농도는 당뇨 비만군에서 다른 군들에 비해 유의하게 감소되었다. 혈중 아디포넥틴 농도는 대조군에서는 중성지방과 음의 상관관계를 보였으며, 당뇨



군에서는 체질량지수 및 체중, 허리둘레, 확장기 혈압, 공복 혈당, 키와 음의 상관관계를 보였다. 아디포넥틴 다중결합체는 대조군의 비만군에서 중간분자량체의 비율이 비비만군보다 유의하게 감소하였고, 고분자량체가 증가하는 경향을 보였으나 통계적 의의는 없었다. 당뇨병군에서는 비만군과 비비만군 사이에 아디포넥틴 다중결합체의 밀도와 비율의 차이는 없었다.

**결론:** 한국인 제2형 당뇨병 남자 당뇨병에서 아디포넥틴의 농도는 비만군에서 비비만군에 비해 유의하게 감소 되었다. 또한 혈중 아디포넥틴은 체질량지수 및 체중과 음의 상관관계를 보였고, 인슐린저항성과의 상관관계는 보이지 않았으며, 아디포넥틴 다중결합체의 분포 및 비율의 차이도 발견되지 않았다.

## 참 고 문 헌

1. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA: *Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. J Clin Endocrinol Metab* 86:1930-5, 2001
2. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y: *Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin in obesity. Biochem Biophys Res Commun* 257:79-83, 1999
3. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, Chen CI, Tai TY, Chung LM: *Weight reduction increases plasma levels of adipocyte-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. J Clin Endocrinol Metab* 96:3815-19, 2001
4. Abbasi F, Chu JW, Lamendola C, McLaughlin T, Hayden J, Reaven GM, Reaven PD: *Discrimination between obesity and insulin resistance in the relationship with adiponectin. Diabetes* 53:585-90, 2004
5. Waki H, Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Uekida S, Kita S, Hara K, Hada Y, Vasseur F, Froguel P, Kimura S, Nagai R, Kadowaki T: *Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. J Biol Chem* 278:40352-63, 2003
6. Pajvani UB, Hawkins M, Combs TP, Rajala MW, Doebber T, Berger JP, Wagner JA, Wu M, Knopps A, Xiang AH, Utzschneider KM, Kahn SE, Olefsky JM, Buchanan TA, Scherer PE: *Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity. J Biol Chem* 279:12152-62, 2004
7. Taso TS, Thomas E, Murrey HE, Hug C, Lee DH, Ruderman NB, Heuse JE, Lodish HF: *Role of disulfide bonds in ACrp 30/adiponectin structure and signaling specificity. Different oligomers activate different signal transduction pathways. J Biol Chem* 278:50810-7, 2003
8. Chang SA, Kim HS, Yoon KH, Ko SH, Kwon HS, Kim SR, Lee WC, Yoo SJ, Son HS, Cha BY, Lee KW, Son HY, Kang SK: *Body mass index is the most important determining factor for the degree of insulin resistance in non-obese type 2 diabetic patients in Korea. Metabolism* 53:142-6, 2004
9. 권혁상, 박용문, 이해정, 이진희, 최윤희, 고승현, 이정민, 김성래, 강소영, 이원철, 안명숙, 노재홍, 강진모, 김동석, 윤건호, 차봉연, 이광우, 강성구, 손호영: 한국 성인에서의 NCEP-ATP III 기준을 적용한 대사증후군 유병률과 임상적 특징. *내과학회지* 68:359-68, 2005
10. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: *Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia* 28:412-9, 1985
11. Kim MJ, Yoo KH, Park HS, Chung SM, Jin CJ, Lee Y, Shin YG, Chung CH: *Plasma adiponectin and insulin resistance in Korean type 2 Diabetes mellitus. Yonsei Med J* 46:42-50, 2005
12. 정혜승, 조영민, 김경원, 윤병수, 유강열, 박홍제, 신찬수, 김성연, 이홍규, 박경수: 인슐린저항성 개선제가 제2형 당뇨병환자의 Adipokine 농도에 미치는 영향. *당뇨병* 27:476-89, 2003
13. Ferris WF, Naran NH, Crowther NJ, Rheeder P, Merwe LV, Chetty N: *The relationship between insulin sensitivity and serum adiponectin levels in three population groups. Norm Metab Res* 37:695-701, 2005
14. Hulver MA, Saleh O, MacDonald KG, Pories WJ, Barakat HA: *Ethnic differences in adiponectin levels. Metabolism* 53:1-3, 2004
15. Zietz B, Herfarth H, Paul G, Ehling A, Muller-Ladner U, Scholmerich J, Schaffler A: *Adiponectin represents an independent cardiovascular risk factor predicting serum HDL-cholesterol levels in type 2 diabetes.*

- FEBS Lett* 454:103-4, 2003
16. Matsubara M, Maruoka S, Katayose S: *Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia. J Clin Endocrinol Metab* 87:2764-9, 2002
  17. Gavrilu A, Chan JL, Yiannakouris N, Kontogianni M, Miller LC, Orlova C, Mantzoros CS: *Serum adiponectin levels are inversely associated with central fat distribution and estrogen levels but are not directly regulated by acute fasting and leptin administration in humans: cross-sectional and interventional studies. J Clin Endocrinol Metab* 88:4823-31, 2003
  18. Huang KC, Chen CL, Chung LM, Ho SR, Tai TY, Yang WS: *Plasma adiponectin levels and blood pressures in nondiabetic adolescents females. J Clin Endocrinol Metab* 42:76-81, 2003
  19. Furuhashi M, Ura N, Higashihara K, Murakami H, Tanaka M, Moniwa N, Yoshida D, Shimamoto K: *Blockade renin-angiotensin system increases adiponectin concentration in patients with essential hypertension. Hypertension* 42:76-81, 2003
  20. Adamczak M, Wiecek A, Funahashi T, Chudek J, Kokot F, Matsuzawa Y: *Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. Am J Hypertens* 16:72-5, 2003
  21. Kazumi T, Kawaguchi A, Sakai K, Hirano T, Yoshino G: *Young men with high-normal blood pressure have lower serum adiponectin, smaller LDL size, and higher elevated heart rate than those with optimal blood pressure. Diabetes Care* 25:971-6, 2002
  22. Mallamaci F, Zoccali C, Cuzzola F, Tripepi G, Cutrupi S, Parlongo S, Tanaka S, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y: *Adiponectin in essential hypertension. J Nephrol* 15:507-11, 2002
  23. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, Carr DB, Sinha MK, Boyko EJ, Retzlaff BM, Knopp RH, Brunzell JD, Kahn SE: *Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. Diabetologia* 46:459-69, 2003
  24. Tonelli J, Li W, Kishore P, Pajvani UB, Kwon E, Weaver C, Scherer PE, Hawkins M: *Mechanism of early insulin-sensitizing effects of thiazolidinediones in type 2 diabetes. Diabetes* 53:1621-9, 2004 [erratum in *Diabetes* 54:587, 2005]
  25. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, Yamashita S, Noda M, Kita S, Ueki S, Eto K, Akanuma Y, Froguel P, Foufelle F, Ferre P, Carling D, Kimura S, Nagai R, Kahn BB, Kadowaki T: *Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty acid-oxidation by activating AMP-activated protein kinase. Nat Med* 8:1288-95, 2002
  26. Lara-Castro C, Luo L, Wallace P, Klein R, Garvey WT: *Adiponectin multimeric complexes and the metabolic syndrome trait cluster. Diabetes* 55:249-59, 2006
  27. Xu A, Chan KW, Hoo RLC, Wang Y, Tan KCB, Zhang J, Chen B, Lam MC, Tse C, Cooper GJS, Lam KSL: *Testosterone selectively reduces the high molecular weight form of adiponectin by inhibiting its secretion from adipocytes. J Biol Chem* 280:18073-80, 2005
  28. Bobbert T, Rochlitz H, Wegewitz U, Akpulat S, Mai K, Weickert M, Mohlig M, Pfeiffer A, Spranger J: *Changes of adiponectin oligomer composition by moderate weight reduction. Diabetes* 54:2712-19, 2005
  29. Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, Maeda N, Kuriyama H, Nagaretani H, Matsuda M, Kondo H, Furuyama N, Kihara S, Nakamura T, Tochino Y, Funahashi T, Matsuzawa Y: *Androgen decrease plasma adiponectin, and insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. Diabetes* 51:2734-41, 2002