

제2형 당뇨병 환자에서 혈청 아디포넥틴이 경동맥 죽상경화증의 진행에 미치는 영향

류혜진 · 최경묵

고려대학교 의과대학 내과학교실 내분비내과

Impact of the Serum Adiponectin Concentration on the Progression of Carotid Atherosclerosis in Patient with Type 2 Diabetes Mellitus

Hye Jin Yoo, Kyung Mook Choi

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

아디포넥틴은 1990년대 중반 처음 발견된 대표적 아디포카인으로 [1], 아디포넥틴을 표지하는 유전자는 당뇨병의 위험을 증가시키는 곳으로 보고되고 있는 1번 염색체 장완 27번에 위치한다. 아디포넥틴은 244개의 아미노산으로 이루어져 있으며 크게 globular domain과 collagenous domain으로 구성되며, 기본적인 형태는 삼량체(trimer)이고 여섯 개의 삼량체로 구성된 고분자량 아디포넥틴(high molecular weight, HMW complex)이 저분자량 아디포넥틴(low molecular weight, LMW complex)에 비하여 생물학적 활성이 더 높다. 아디포넥틴 mRNA는 지방세포를 비롯하여 조골세포, 근육세포 및 심근세포에서 광범위하게 발현되며, 2003년에 밝혀진 아디포넥틴 수용체 AdipoR1과 AdipoR2는 각각 골격근과 간에서 주로 발현된다[2]. 아디포넥틴은 일반적으로 혈장에 3-30 $\mu\text{g/mL}$ 의 농도로 비교적 많은 양이 존재하는 아디포카인으로 근육 및 간에서 adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK)를 활성화시킴으로써 혈당의 이용 및 지방산 산화를 촉진하고 간 포도당 생산을 억제하여 인슐린 감수성을 향상시킨다[3]. 최근에는 인슐린 감수성 개선 작용 외에도 *in vivo* 실험에서 아디포넥틴이 췌장에서 인슐린 분비를 직접적으로 촉진시키며[4], 중추신경계에 작용하여 식이 섭취와 에너지 소모를 조절하는 기전도 가지고 있는 것으로 보고되고 있다[5]. 현재까지 비만, 제2형 당뇨병 및 지방간 등의 다양한 대사 질환과 아디포넥틴과의 연관성을 단면적, 전향적으로 살펴본 많은 임상연구가 진행되었다. 본 교실에서는 60세 이상의 노인 372명을 3년간 추적 관찰하였을 때, 기저 아디포넥틴 농도가 하위 삼분위에 속한 군이 가장 높은 삼분위에 속한 군에 비하여 연령과 고지혈증을 보정한 후에도 대사 증후군 발생 위험도가 2.7배가량($P = 0.031$; 95% confidence interval [CI], 0.94-6.70) 증가함을 보고하였다[6]. 아디포넥틴과 제2형 당뇨병의 발생을 전향적으로 살펴본 가장 대표적인 연구로는

총 14,598명의 참가자들을 포함한 13개의 전향적 연구들의 메타분석 결과로, 기저 아디포넥틴 농도가 1 log $\mu\text{g/mL}$ 증가할 때마다, 당뇨병 발생의 상대 위험도는 0.72 (95% CI, 0.67-0.78)로 감소하였다[7].

아디포넥틴은 비만, 대사 증후군, 제2형 당뇨 이외에도 최근 동맥경화증을 비롯한 심혈관질환에도 직접적인 영향을 준다는 실험실적, 임상적 연구들이 다수 보고되고 있다. 아디포넥틴은 AMPK 인산화로 산화질소(nitric oxide, NO) synthase를 활성화함으로써 혈관 내피 세포에서 NO 생성을 촉진시키며[8], NF- κ B 신호 전달 경로를 간섭함으로써 TNF- α 에 의한 부착분자(adhesion molecules)의 표현을 억제하고[9], 동맥경화증의 진행에 필수적인 대식세포의 거품세포(foam cell)로의 전환[10] 및 평활근 세포의 증식을 억제한다[11]. 이와 같이 실험실적 연구 결과들은 아디포넥틴의 항염증 및 항동맥경화증의 작용 기전을 대체로 일관성 있게 지지하는 데 반하여 아디포넥틴과 심혈관질환의 연관성에 대한 임상 연구들의 결과는 다소 논란의 여지가 남아 있다. 기저 아디포넥틴의 혈중 농도와 심혈관질환 발생에 대한 전향적 연구는 2000년대 중반부터 보고되기 시작하였는데, 최초로 Pischon 등[12]이 18,255명 성인 남성을 6년간 추적 관찰한 Health Professional Follow-up Study (HPFS) 코호트 연구 결과에 의하면 혈중 아디포넥틴 농도가 상위 5분위에 속한 군이 하위 5분위에 속한 군에 비하여 심근경색 발생의 위험이 유의하게 감소하였다(RR, 0.39; 95% CI, 0.23-0.64; P for trend < 0.001). 이러한 연관성은 당화혈색소나 고감도 C-반응 단백질(high sensitivity C-reactive protein, hsCRP)을 보정하였을 때는 유의하였으나, 저밀도 및 고밀도

Copyright © 2012 Korean Endocrine Society

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

지단백 수치를 보정한 후에는 그 유의성이 약화되었다. 가장 최근에 보고된 25,663명의 건강한 성인 남녀를 약 7.7년간 추적 관찰한 EPIC-Norfolk study의 연구 결과에서는 기저 아디포넥틴 혈중 농도가 1 µg/mL 증가할수록 관상동맥질환의 위험도가 유의하게 감소하지만, 기존의 고식적인 심질환 위험인자들을 보정한 후에는 그 유의성이 사라져, 혈중 아디포넥틴을 추가적으로 측정하는 것이 심질환 위험도를 예측하는 데 부가적인 이득을 제공하지는 않을 것으로 예상하였다[13]. 하지만, 증세를 동반한 말초혈관질환(peripheral artery disease) 발생을 관심 질환으로 13.2년간 추적 관찰한 Women's Health Study의 하위 연구에서는 전통적인 심질환 위험인자를 모두 보정한 후에도 기저 아디포넥틴 농도가 상위 삼분위에 속한 경우 말초혈관질환의 발생률이 유의하게 감소하여[14], 관심 혈관 질환의 종류 및 중증도 단계에 따라 아디포넥틴이 미치는 역할의 상대적인 중요도가 다를 것으로 생각된다. 제2형 당뇨병 환자에서 기저 혈중 아디포넥틴의 농도에 따른 심혈관질환 발병률의 차이를 분석한 최초의 연구는 HPFS 코호트 참여자 중 745명의 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 5년간 추적 관찰한 연구이다. 연구 결과 다른 위험 요인을 보정한 후에도 혈중 아디포넥틴 농도가 높을수록 심혈관질환 발병률은 유의하게 감소하였지만, 고밀도 지단백 수치를 보정한 후에는 그 연관성이 약화되었다(RR, 0.78; 95% CI, 0.57-1.06) [15]. 한국인 제2형 당뇨병 환자 343명을 42개월 추적 관찰한 연구에서도, 기저 아디포넥틴 농도가 낮으면 심혈관계 질환의 발생이 유의하게 증가하고, 이러한 상관 관계는 지질 수치를 포함한 전통적인 심혈관 위험인자를 보정한 후에도 유효하였다(RR, 3.03; 95% CI, 1.09-8.41; $P = 0.034$) [16]. 하지만, 이 두 가지의 연구 이외에 제2형 당뇨병 환자에서 전향적으로 기저 아디포넥틴 농도와 심혈관질환의 발생을 살펴 본 후속 연구들이 활발히 발표되지는 않았다. 제2형 당뇨병 환자의 경우는 이미 심혈관질환에 대한 위험인자를 상당히 많이 동반하고 있으며, 심혈관질환에 영향을 미치는 약제들을 다수 복용하고 있기 때문에, 아디포넥틴 농도가 심혈관질환 발생에 미치는 영향력을 명확히 규명하기 위해서는 적절한 혼란 변수의 통제 및 해석이 매우 중요하다.

최근에는 일차 평가 지표(primary end point)로 심질환 발생 여부를 장기간 추적 관찰하는 대신 심질환 위험 표지자(surrogate marker)로 대체 평가하는 방법들이 활용되고 있는데, 그 대표적인 수단이 경동맥 내중막 두께(carotid intima-media thickness)이다. 제2형 당뇨병을 대상으로 진행한 여러 전향적 연구에서 경동맥 내중막 두께는 심혈관질환 발생에 대한 일관되고 독립적인 예측 인자이다[17]. 23개의 연구들을 메타 분석한 결과 제2형 당뇨병 환자는 정상군에 비하여 경동맥 내중막 두께가 평균적으로 0.13 mm 증가하였는데[18], 제2형 당뇨병 환자에서 경동맥 내중막 두께를 증가시키는 요인으로 고식적인 심혈관질환의 위험 인자인 나이, 흡연, 인슐린저항성, 복부 비만, 고혈압 및 고지혈증 등이 제시되고 있다. 제2형 당뇨병 환자에서 아디포넥틴과 경동맥 내중막 두께의 연관성을 살펴본 최초의 연구

는 Dullaart 등[19]이 2007년에 보고한 단면 연구로, 다른 혼란 변수를 모두 보정한 후에도 혈중 아디포넥틴은 경동맥 내중막 두께를 결정짓는 유의한 인자였고($\beta = -0.18$; $P = 0.017$), 내당능 장애 환자와 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 진행한 연구에서도 비슷한 결과를 보였다[20]. 하지만, 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 기저 아디포넥틴 수치와 경동맥 내중막 두께의 변화를 전향적으로 살펴 본 연구는 전무하였다는 점에서 이번 *Endocrinology and Metabolism* 27권 1호에 실린 “제2형 당뇨병 환자에서 혈청 아디포넥틴이 경동맥 죽상경화증의 진행에 미치는 영향” 논문은 매우 흥미롭다고 하겠다. 연구의 주요 결과로 111명의 제2형 당뇨병 환자를 사용 약제 변동은 거의 없이 1년간 추적 관찰하였을 때 기저 아디포넥틴 농도와 경동맥 내중막 두께의 변화 사이에는 통계적으로 유의하지는 않았지만 음의 연관 경향성을 보였고($r = -0.156$, $P = 0.080$), 다중선형회귀분석 결과 혈당 조절 상태만이 1년 동안의 경동맥 내중막 두께의 변동에 유의한 영향을 끼치는 독립적 인자였다. 아마도 1년이라는 추적 기간이 기저 아디포넥틴 농도에 따른 경동맥 내중막 두께의 유의한 변화를 추적하기에는 다소 짧았던 것으로 생각되며, 이번 대상자들의 과반수 이상이 경동맥 내중막 두께의 변화에 영향을 줄 수 있는 항고지혈증 약제 및 항혈소판제를 복용하고 있어 중요한 혼란 변수로 작용하였을 것으로 생각된다.

아디포넥틴은 현재 비만, 제2형 당뇨병 및 지방간 등의 대사 질환과 밀접한 연관성이 있는 가장 대표적인 아디포카인으로, 어떠한 특성을 갖고 있는 대상자들에게 아디포넥틴의 심혈관질환에 대한 예측 인자로서의 가치가 독립적으로 부각되는지 좀 더 세분화된 대상자 선정이 필요하겠으며, 혈관내피세포 기능 부전 단계, 동맥경화증 진행 단계 및 혈전 불안정성 단계 등 심혈관질환 진행 정도에 따른 아디포넥틴과의 연관성 차이에 대한 명확한 규명도 추가적으로 요구된다.

참고문헌

1. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K: cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 221:286-289, 1996
2. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, Sugiyama T, Miyagishi M, Hara K, Tsunoda M, Murakami K, Ohteki T, Uchida S, Takekawa S, Waki H, Tsuno NH, Shibata Y, Terauchi Y, Froguel P, Tobe K, Koyasu S, Taira K, Kitamura T, Shimizu T, Nagai R, Kadowaki T: Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 423:762-769, 2003
3. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, Yamashita S, Noda M, Kita S, Ueki K, 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* 8:1288-1295, 2002

4. Lee YH, Magkos F, Mantzoros CS, Kang ES: Effects of leptin and adiponectin on pancreatic beta-cell function. *Metabolism* 60:1664-1672, 2011
5. Stokkova A: Leptin and adiponectin: from energy and metabolic dysbalance to inflammation and autoimmunity. *Endocr Regul* 43:157-168, 2009
6. Choi KM, Lee J, Lee KW, Seo JA, Oh JH, Kim SG, Kim NH, Choi DS, Baik SH: Serum adiponectin concentrations predict the developments of type 2 diabetes and the metabolic syndrome in elderly Koreans. *Clin Endocrinol (Oxf)* 61:75-80, 2004
7. Li S, Shin HJ, Ding EL, van Dam RM: Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 302:179-188, 2009
8. Chen H, Montagnani M, Funahashi T, Shimomura I, Quon MJ: Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. *J Biol Chem* 278:45021-45026, 2003
9. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y: Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 102:1296-1301, 2000
10. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, Ishigami M, Kuriyama H, Kishida K, Nishizawa H, Hotta K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y: Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 103:1057-1063, 2001
11. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Kumada M, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Shimomura I, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y: Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation* 105:2893-2898, 2002
12. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB: Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 291:1730-1737, 2004
13. Côté M, Cartier A, Reuwer AQ, Arsenault BJ, Lemieux I, Després JP, Wareham NJ, Kastelein JJ, Boekholdt SM, Khaw KT: Adiponectin and risk of coronary heart disease in apparently healthy men and women (from the EPIC-Norfolk Prospective Population Study). *Am J Cardiol* 108:367-373, 2011
14. Ho DY, Cook NR, Britton KA, Kim E, Creager MA, Ridker PM, Pradhan AD: High-molecular-weight and total adiponectin levels and incident symptomatic peripheral artery disease in women: a prospective investigation. *Circulation* 124:2303-2311, 2011
15. Schulze MB, Shai I, Rimm EB, Li T, Rifai N, Hu FB: Adiponectin and future coronary heart disease events among men with type 2 diabetes. *Diabetes* 54:534-539, 2005
16. Lim S, Koo BK, Cho SW, Kihara S, Funahashi T, Cho YM, Kim SY, Lee HK, Shimomura I, Park KS: Association of adiponectin and resistin with cardiovascular events in Korean patients with type 2 diabetes: the Korean atherosclerosis study (KAS): a 42-month prospective study. *Atherosclerosis* 196:398-404, 2008
17. Van de Veire NR, Djaber R, Schuijff JD, Bax JJ: Non-invasive imaging: non-invasive assessment of coronary artery disease in diabetes. *Heart* 96:560-572, 2010
18. Brohall G, Oden A, Fagerberg B: Carotid artery intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance: a systematic review. *Diabet Med* 23:609-616, 2006
19. Dullaart RP, de Vries R, van Tol A, Sluiter WJ: Lower plasma adiponectin is a marker of increased intima-media thickness associated with type 2 diabetes mellitus and with male gender. *Eur J Endocrinol* 156:387-394, 2007
20. Gokulakrishnan K, Indulekha K, Ganesan S, Anuradha S, Mohan V: Adiponectin and carotid intimal medial thickness in subjects with and without glucose intolerance (CURES-82). *Diabetes Technol Ther* 12:109-115, 2010