

당뇨병과 골다공증

성균관대학교 의과대학 내과학교실

오기원

Diabetes and Osteoporosis

Ki Won Oh

Department of Internal Medicine, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Abstract

Increased life expectancy and increased obesity have contributed to an increasing incidence of osteoporosis and diabetes mellitus. Recent meta-analyses and cohort studies confirm that diabetes is associated with a higher risk of fracture. Patients with type 2 diabetes exhibit increased fracture risks despite a higher bone mass, which are mainly attributable to non-skeletal risk factors. Patients with type 1 diabetes may have impaired bone formation because of absence of the anabolic effects of insulin and insulin-like growth factor I (IGF-I) system. Several clinical studies have reported adverse skeletal actions of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) agonist in humans. Obesity regulates bone metabolism not only by increasing weight loading but also by modulating adipokines that are known to affect bone remodeling. (Korean Diabetes J 33:169-177, 2009)

Key words: Adipokines, Diabetes mellitus, Insulin, Insulin-like growth factor-I, Obesity, Osteoporosis, PPAR gamma

서 론

골다공증은 골밀도의 감소와 골질(bone quality)의 저하로 인하여 골강도(bone strength)가 손상되어 가벼운 충격에도 골절이 쉽게 발생하는 질환이다. 골다공증으로 인한 고관절 및 척추 골절은 직접 사망의 원인이 되기도 하며, 영구적인 장애가 동반되고 많은 의료비가 소모되는 합병증이 흔히 병발된다. 최근 국내에서 발표된 50세 이상의 지역사회 인구집단의 요추골 골밀도 자료에 근거한 한국인에서의 골다공증의 현황은 4,148명의 호남지역의 인구집단에서 여성에서는 40.1%가 골다공증이었으며, 남성에서는 6.5%가 골다공증이었고, 1,157명의 안성지역의 인구집단에서 여성에서는 29.6%가 골다공증이었으며, 남성에서는 15.2%가 골다공증이었고, 1,309명의 충주지역의 인구집단에서 여성에서는 46.9%가 골다공증이었으며, 남성에서도 14.7%가 골다공증이였다. 지역사회 인구집단의 연령구성에 따라 차이

가 있으나, 대략적인 우리나라 중년 이후의 골다공증 유병률은 여성에서는 30~47%, 남성에서는 7~15%로 관찰된다. 1991년 우리나라 호남지역에서 조사된 고관절 골절의 발병률은 여성에서는 십만 명 당 41명이었으며, 남성에서는 십만 명 당 48명이었으나, 2001년 건강보험심사평가원(Health Insurance Review Agency) 자료에 근거한 50세 이상의 한국인에서 고관절 골절의 발병률은 여성에서는 십만 명 당 251명이었으며, 남성에서는 십만 명당 163명으로, 우리나라에서는 최근 십 년간 고관절 골절의 발병률이 여성에서는 여섯 배, 남성에서는 네 배 정도 증가함이 관찰되었다. 우리나라에서는 급속한 사회경제적 성장과 의료수준의 개선으로 평균 수명은 1970년에 62세에서 2007년에는 80세로 증가하였고, 이에 따라 1960년에 노인 인구 비율이 전 인구의 2.9%이었으나 2005년에는 9.1%로 세 배 이상 증가하였다. 골다공증은 연령증가에 비례하여 발병률이 상승되는 대표적인 질환으로, 노인 인구가 증가되는 국가에서는 골다공증

및 골다공증성 골절의 발생이 현저히 증가하고 있다.

한편 전 세계적으로 당뇨병환자도 기하급수적으로 증가하고 있다. 2003년에 1억 9천만 명이었던 당뇨병환자는 2025년에는 3억 3천만 명으로 증가될 것으로 추산되고 있으며, 특히 아시아 지역은 세계보건기구에서 가장 주목을 하고 있는 지역으로 약 50% 이상의 증가율을 보여 현저하게 빠른 속도의 당뇨병환자 증가가 발생하고 있다. 국민건강영양조사(Korean National Health and Nutrition Examination Survey, KNHANES)에 의하면 우리나라의 당뇨병환자는 30세 이상의 성인에서 9.1%에 달하며, 2030년에는 한국인 7명 중에 1명이 당뇨병환자일 것으로 예측되고 있다. 최근의 당뇨병환자의 증가의 주된 원인 중의 하나는 비만환자의 증가이나, 높은 체질량지수(body mass index, BMI)는 그동안 골다공증 및 골절에 대하여는 보호인자로 생각되어 왔다. 우리나라에서도 지난 수십 년 동안의 급속한 사회경제적 성장과 생활방식의 변화로 인하여 제2형 당뇨병뿐만 아니라 비만도 현저하게 증가하여, 국민건강영양조사자료에 의하면 한국인에서의 비만 유병률은 체질량지수 25 kg/m^2 이상을 기준으로 남성에서는 32.9%이었으며, 여성에서는 27.4%이었다. 비만과 골다공증은 병인적 연관성을 가지며, 체중과 골밀도 및 골다공증성 골절 위험도는 밀접하게 연관된다. 정상적인 노화과정의 골조직에서 골다공증과 골수 지방과 다중(bone marrow adiposity)이 흔히 동시에 발생하며, 이에 따라 골다공증은 뼈의 비만으로도 표현되기도 한다. 지방세포와 조골세포는 모두 공통적인 간엽줄기세포로부터 기원하며, 두 가지 세포의 분화 및 증식 과정에는 peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR γ)와 다양한 사이토카인 및 성호르몬 등이 공통적인 조절인자로 역할을 하며, 최근에는 지방세포에서 분비되는 아디포카인(adipokine)들이 당뇨병과 비만 및 골대사에 공통적으로 관련됨이 보고되고 있다.

당뇨병환자의 골밀도에 대한 대부분의 관찰연구 결과와 최근의 메타분석에서는, 일반적으로 제1형 당뇨병환자에서는 골밀도가 저하되었고 제2형 당뇨병환자에서는 골밀도가 다소 상승하였다¹⁾. 그러나 당뇨병환자에서의 골절 발생에 대한 대표적인 메타분석 결과들에서는, 제1형 당뇨병에서는 고관절 골절의 비교위험도가 6.3~6.9배로 현저히 증가하였으며, 제2형 당뇨병에서도 고관절 골절의 비교위험도가 1.4~1.7배로 유의하게 증가되었다²⁾. 당뇨병환자에서 골밀도를 기준으로 계산된 고관절 골절의 비교위험도는, 제1형 당뇨병에서는 1.4배로 실제 관찰된 골절 위험도보다 현저하게 적었으며, 제2형 당뇨병에서는 0.8배로 오히려 위험도가 감

소할 것으로 예측되어, 실질적으로 임상현장에서 당뇨병환자에서 발생하는 골절의 위험도와는 큰 불일치가 존재하였다^{1,2)}. 실제로 당뇨병환자에서는 골밀도 이외에도 다양한 비골격계 요인들이 골절 발생에 역할을 하는 것으로 보고되고 있는 상황으로, 당뇨병환자의 골절 비교위험도 및 골절의 위험인자에 대하여 알아보고, 인슐린과 insulin-like growth factor-I (IGF-I) 계통, PPAR γ , 아디포카인 등이 에너지 항상성과 골대사에 공통적으로 미치는 영향에 대하여 요약하고자 한다.

당뇨병과 골절 위험도

당뇨병환자의 골밀도에 대한 문헌 중 선별된 대표적인 65편의 연구결과와 메타분석에서는, 혈당 조절상태를 반영하는 당화혈색소는 골밀도와 연관되지 않았으며, 체질량지수가 골밀도의 가장 중요한 결정 인자로 관찰되었다. 상기 메타분석에서 당뇨병을 유형별로 분석하면 제2형 당뇨병에서는 체질량지수가 골밀도의 중요한 예측자로 관찰되었지만 제1형 당뇨병에서는 연관성이 소실되었다¹⁾. 당뇨병환자의 골절에 대한 대표적인 16편의 연구결과와 메타분석에서는 836,941명의 자료에서 139,531 증례의 골절을 평가하여, 고관절 골절의 비교위험도가 제1형 당뇨병에서는 6.3배이었으며, 제2형 당뇨병에서는 1.7배이었고, 추적 관찰 기간이 10년 이상인 연구에서는 2.7배이었으며, 10년 미만인 연구에서는 1.6배이었고, 남성에서는 2.8배이었으며, 여성에서는 2.1배이었다²⁾. 개별적인 주요 연구 결과를 살펴보면, Nurses' Health Study에서 34세에서 59세 사이의 109,983명의 여성을 1980년부터 2002년까지 추적 관찰한 자료에서는 1,398명의 고관절 골절환자가 발생하였고, 고관절 골절의 비교위험도는 제1형 당뇨병에서는 6.4배이었으며, 제2형 당뇨병에서는 2.2배이었다. 상기 연구에서 제2형 당뇨병의 고관절 골절의 비교위험도는 당뇨병의 유병기간이 12년 이상인 환자에서는 3.1배이었으며, 5년 미만인 환자에서는 1.7배이었고, 체질량지수가 30 kg/m^2 미만인 환자에서는 2.5배이었으며, 체질량지수가 30 kg/m^2 이상인 환자에서는 2.2배이었고, 인슐린을 사용한 환자에서는 3.4배이었으며, 인슐린을 사용하지 않았던 환자에서는 1.9배이었다³⁾. 미국 아이오와 지역의 평균연령 62세의 32,089명의 폐경 후 여성을 1986년부터 11년간 추적 관찰한 자료에서는 490명의 고관절 골절환자가 발생하였고, 고관절 골절의 비교위험도는 제1형 당뇨병에서는 12.3배이었으며, 제2형 당뇨병에서는 1.7배이었다. 상기 연구에서 제2형 당뇨병의 고관절

골절의 비교위험도는 당뇨병의 유병기간이 13년 이상인 환자에서는 2.3배이었으며, 인슐린을 사용한 환자에서는 2.7배이었다⁴⁾. Women's Health Initiative Study에서는 평균연령 64세의 93,676명의 여성을 7년간 추적 관찰한 자료에서, 5,285명의 당뇨병환자에서는 고관절과 요추골의 기저 골밀도가 더 높았으나 골절의 비교위험도가 1.2배로 유의하게 증가되었고, 증가된 골절의 비교위험도는 고관절, 골반, 대퇴골, 족부, 상완골, 요추골 등 전신에서 관찰되었다⁵⁾. 미국 로체스터 지역에서 23,236 person-years를 1970년부터 1994년까지 추적 관찰한 자료에서는 평균연령 61.7세의 700명의 당뇨병환자에서 1,369 증례의 골절이 발생하였고, 당뇨병환자에서 골절의 비교위험도가 1.3배이었으며, 고연령, 과거 골절력, 이차성 골다공증의 위험인자, 부신피질호르몬 사용, 당뇨병성 신경병증, 인슐린 사용 등이 위험인자로 관찰되었으며, 많은 운동량, 높은 체질량지수, 메트포르민 사용은 보호인자로 관찰되었다⁶⁾. 캐나다 매니토바 지역에서 318,776명을 1984년부터 2004년까지 추적 관찰한 자료에서는 평균연령 57.9세의 82,094명의 당뇨병환자에서 5,691증례의 골절이 발생하였으며, 당뇨병 유병기간과 동반질환의 증가가 골절의 위험인자로 관찰되었고 당뇨병의 유병기간이 5년 이상인 환자에서는 골다공증성 골절의 비교위험도가 1.2배이었으며, 고관절 골절의 비교위험도는 1.4배로 상승되었다⁷⁾. 노르웨이의 트롬세 연구에서는 25세에서 98세 사이의 27,159명을 1994년부터 2001년까지 6년간 추적 관찰하여 1,249 증례의 비척추골 골절이 발생하였고, 제1형 당뇨병 남성 환자에서는 비척추골 골절의 비교위험도가 3.1배로 상승하였으며, 고관절 골절의 비교위험도가 17.8배로 상승하였고, 여성에서는 고관절 골절의 비교위험도가 제1형 당뇨병에서는 8.9배로 상승하였으며, 제2형 당뇨병에서는 2.0배로 상승하였고, 인슐린을 사용하는 당뇨병환자에서는 고관절 골절의 비교위험도가 남성에서는 4.4배로 상승하였으며, 여성에서는 2.5배로 상승하였다⁸⁾. 네덜란드 로테르담 연구에서는 6,655명의 55세 이상의 남녀 중 792명의 당뇨병환자에서는 골밀도가 증가하였으나 비척추골 골절의 비교위험도가 1.3배로 상승하였으며, 내당능장애에서도 골밀도가 증가하였으나 비척추골 골절의 비교위험도가 0.8배로 저하되었고, 새로 진단된 당뇨병환자에서는 비척추골 골절의 비교위험도가 상승되지 않았으나 기존에 진단되어 치료 중인 당뇨병환자에서는 비척추골 골절의 비교위험도가 1.7배로 관찰되었다⁹⁾. 미국에서 70세에서 79세 사이의 2,979명의 남녀를 조사한 자료에서도 당뇨병에서 골절 비교위험도가 1.6배로 증가되었으나 내당능장애에서는 골절의 비교위

험도가 유의하게 증가되지 않았으며, 골절을 동반한 당뇨병 환자에서는 고관절 골밀도, 제지방량, 신체 활동능력 등이 낮았으며, 뇌혈관질환, 신경병증, 낙상 등과 관련되었다¹⁰⁾. 덴마크에서 평균연령 43세의 124,655명의 골절환자와 373,962명의 대조군을 조사한 연구에서는 고관절 골절의 비교위험도는 당뇨병환자에서 1.4~1.7배 상승하였으며, 전체 골절의 비교위험도는 당뇨병환자에서 1.2~1.3배 상승하였고, 제2형 당뇨병에서는 전완 골절이 유의하게 증가되었으며, 제1형 당뇨병에서는 척추 골절이 유의하게 증가되었고, 메트포르민과 설폰요소제 사용자에서는 골절 위험도가 감소하였다¹¹⁾. 소규모 연구에서 65세 이상의 혈액투석 중인 제2형 당뇨병 여성 환자에서는 척추 골절의 유병률이 32.3%로 비 당뇨병 혈액투석환자보다 척추 골절의 비교위험도가 2.4배 높게 관찰되었고, 혈액투석환자에서 고연령과 당뇨병이 척추 골절의 독립적인 위험인자로 관찰되었으며, 비 당뇨병 혈액투석환자에서는 척추 골절환자에서 연령이 높았으며, 골밀도가 낮았으나 당뇨병으로 인한 혈액투석환자에서는 척추 골절환자에서 연령과 골밀도가 차이가 없었다¹²⁾. 호주에서 3,654명의 49세 이상의 남녀를 2년간 추적 관찰한 연구에서는 골절 비교위험도가 당뇨병성 망막증에서는 5.4배, 당뇨병 유병기간이 10년 이상인 환자에서는 3.3배, 인슐린 치료를 받는 환자에서는 5.9배, 백내장에서는 2.5배 증가하였다¹³⁾. 캐나다 온타리오 지역에서 66세 이상 197,412명을 평균 6.1년간 추적 관찰한 연구에서는 당뇨병환자는 비 당뇨병 대상보다 동반질환이 많았으며, 골밀도 검사를 적게 시행하였고, 골밀도를 감소시키거나 낙상 위험을 증가시키는 약물을 많이 복용하였으며, 당뇨병환자에서는 골절의 비교위험도가 1.1~1.2배로 상승하였으며, 인슐린을 사용하는 당뇨병환자에서는 골절의 비교위험도가 1.3~1.7배로 상승하였다¹⁴⁾. 평균연령 62세의 400명의 당뇨병족환자를 2년간 추적 관찰한 자료에서는 64%의 환자에서 낙상이 발생하였고 41%의 환자에서는 다수의 낙상을 경험하였다. 다수 낙상의 위험인자로는 체질량지수가 30 kg/m² 이상, 당뇨병성 신경병증, 심혈관계질환 등이 동반된 경우이었으며, 낙상의 비교위험도는 성별에 따른 차이가 없었으나 낙상과 관련된 골절의 발생률은 여성에서 남성보다 3.6배 높게 관찰되었다¹⁵⁾. 평균연령 74세의 고령의 150명의 제2형 당뇨병 여성 환자에서는 1년간 41%의 환자에서 낙상이 발생하였고 낙상은 당뇨병성 신경병증과 관련되었다¹⁶⁾. 상기 자료들에 의하면 당뇨병환자에서는 고 연령, 낮은 체질량지수, 과거 골절력, 적은 운동량, 긴 당뇨병 유병기간, 기타 이차성 골다공증의 위험인자, 인슐린 사용으로 인한 저혈당 위험, 당뇨병성 신경병증, 당뇨병성 망

막증, 당뇨병성 신증, 대혈관 합병증 등의 동반 질환이 골절의 위험인자로 생각된다.

인슐린 및 IGF-I과 골대사

제1형 당뇨병의 동물 모델인 Streptozotocin-induced Diabetic Rat에서는 오스테오칼신 혈청 농도, 조골세포 수 및 골 무기질 축적이 감소하는 저골교체 상태가 나타난다¹⁷⁾. 조골세포에서도 인슐린 수용체가 존재하며, 일반 쥐를 이용한 동물실험에서 인슐린 투여에 의해 골형성의 골조직형태 계측학적인 지표가 증가되고 골흡수의 지표는 억제되며, 골 무기질은 증가된다¹⁸⁾. 다른 제1형 당뇨병의 동물 모델인 nonobese diabetic (NOD) mice에서는 감소된 오스테오칼신 혈청 농도가 인슐린 치료로 정상화 되었으며, 골형성의 장애도 인슐린 치료로 호전된다¹⁹⁾. 실제로 네덜란드의 로테르담 연구에서도 높은 인슐린 농도는 높은 골밀도 및 낮은 골절률과 연관되었다²⁰⁾. 인슐린은 조골세포 배양에서 insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) 유전자 발현을 억제하기 때문에, 제1형 당뇨병에서 인슐린 결핍이나 제2형 당뇨병에서 인슐린저항성 상태에서는 골조직의 IGFBP-1이 증가하여 골형성을 자극하는 IGF-I은 감소하게 된다. 세포 내 인슐린과 IGF-I 신호전달체계에 필수적인 요소인 인슐린 수용체 기질이 결손 된 쥐에서는 조골세포 기능이 저하된 저골교체 상태가 관찰되어 IGF-I의 골형성 조절자로서의 역할을 알 수 있다²¹⁾. Streptozotocin-induced Diabetic Rat에서는 IGF-I, IGF-I 수용체, 인슐린 수용체의 발현이 저하되고 골성장이 감소하며, glucose transporter 4 (GLUT4)가 인슐린 수용체가 아닌 IGF-I 수용체를 통하여 초기 골성장에 관여한다²²⁾. 낮은 IGF-I 혈청 농도와 조골세포 기능장에는 임상적으로 제1형 당뇨병에서 저골교체 골감소증으로 관찰된다. 7년간 집중적인 인슐린 치료를 받은 제1형 당뇨병에서는 골밀도가 유지되고 골흡수 표지자가 저하되어, 인슐린이 결핍된 제1형 당뇨병환자의 뼈 건강의 유지에 있어 인슐린 치료의 중요성을 알 수 있다²³⁾.

PPAR γ 와 골대사

4,360명의 제2형 당뇨병환자를 대상으로 시행된 대규모 임상시험인 A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT)에서 당뇨병 치료제인 PPAR γ 작동 약인 티아졸리디네디온(thiazolidinedione) 계열의 로지글리타존(rosiglitazone)을 투여 받은 여성에서 말단골 골절 위험도 증가가 관찰되었다²⁴⁾.

상기 연구에서 골절 빈도는 로지글리타존 투여자에서 2.74 골절/100명/년, 메트포르민 투여자에서 1.54골절/100명/년, 글리브라이드 투여자에서 1.29골절/100명/년으로 관찰되어, 로지글리타존의 골절 비교위험도는 메트포르민 및 글리브라이드와 비교하여 1.8배와 2.1배이었으며, 골절 부위는 주로 상지와 하지에서 발생하였다²⁵⁾. 당뇨병 치료제로 광범위하게 사용되고 있는 다른 PPAR γ 작동 약인 티아졸리디네디온 계열의 피오글리타존(pioglitazone)도 8,157명의 투여자와 7,442명의 대조군과의 비교에서 여성에서 말단골 골절 비교위험도 증가가 관찰되었으며, 피오글리타존 투여자에서는 1.9골절/100명/년이었으며, 대조군에서는 1.1골절/100명/년이었다²⁶⁾. 최근의 영국의 일반 진료 자료에 의하면 티아졸리디네디온 계열의 약물 투여자에서 골절의 비교위험도가 2.4배로 관찰되었으며, 골절환자에서의 로지글리타존 투여자는 2.4배이었으며, 피오글리타존 투여자는 2.6배이었다²⁷⁾. 티아졸리디네디온을 1년 이상 사용한 10개의 대표적인 무작위 대조군 연구만을 선별한 13,715명의 제2형 당뇨병환자의 메타분석에서는 골절의 비교위험도가 1.5배로 증가하였으며, 특히 여성 환자에서는 골절의 비교위험도가 2.2배로 증가하였다²⁸⁾. 제2형 당뇨병환자에서 티아졸리디네디온 투여와 골밀도 변화를 평가한 메타분석에서는 티아졸리디네디온 사용자에서 요추골과 고관절 골밀도가 모두 유의하게 감소함이 관찰되었다²⁸⁾. 티아졸리디네디온 투여와 생화학적 골교체 표지자 변화를 관찰한 연구를 살펴보면, 제2형 당뇨병 남성 환자의 연구에서는 로지글리타존 투여자에서 골소실이 항진되었으며²⁹⁾, 건강한 폐경 후 여성에서도 14주간의 로지글리타존 투여로 골형성 표지자가 감소하고 골밀도가 감소하였³⁰⁾, 폐경 후 당뇨병 여성 환자에서도 12주간의 로지글리타존 투여로 골형성 표지자가 감소하였으며³¹⁾, 70세 이상의 고령의 당뇨병 여성 환자에서도 로지글리타존 투여자에서 골소실이 항진되었다³²⁾. 티아졸리디네디온 계열 약물의 골대사에 관한 연구 자료들은 대부분 일관되게 골격계 부작용이 관찰되며, 이에 따라 제2형 당뇨병 환자에서 티아졸리디네디온은 골절의 고위험 인자로 고려되고 있는 상황이다^{33,34)}.

동물 실험과 인체 연구 모두에서 티아졸리디네디온은 PPAR γ 의 핵 수용체를 활성화시켜서 지방세포발생을 촉진한다. 지방세포와 조골세포는 모두 공통적인 간엽줄기세포로부터 기원하며, 두 가지 세포의 분화 및 증식 과정에는 PPAR γ 가 공통적인 조절인자로 상반되게 관련된다. 동물 실험에서 로지글리타존 투여에 의해 골체적이 유의하게 감소하고 골형성이 억제되며, 항진된 파골세포발생이 동반된 골소실이 일어난다. PPAR γ 작동 약인 로지글리타존 투여는

조골세포 감소, 골수 지방세포 증가, 파골세포 증가, 골수 간엽줄기세포의 다능성 소실 등의 골수 구조 및 기능의 변화를 일으키며³⁵⁾, 조골세포의 세포자멸사 증가에 의해 골형성이 감소하여 소주골 체적과 골밀도가 감소하게 된다³⁶⁾. 또한 PPAR γ 는 파골세포발생의 필수 매개자인 c-fos 발현을 직접적으로 조절하여 파골세포 분화와 골흡수를 촉진한다³⁷⁾. PPAR γ 의 유전자 다형성 검사에서도 유전자형에 따라 파골세포발생의 전 과정에 관련되는 핵심 억제자인 osteoprotegerin (OPG)의 혈청 농도의 차이가 보고되었다^{38,39)}. 골수기질세포주에 로지글리타존을 투여하면 IGF-I, IGF-II, IGFBP-4, IGF-I 수용체의 발현이 저하되어, 티아졸리디네돈은 IGF-I 계통에도 영향을 미치는 것으로 생각된다⁴⁰⁾.

아디포카인과 골대사

렙틴(leptin)은 가장 광범위하게 연구된 아디포카인으로 에너지 대사에 관련된 주된 작용은 식욕을 억제하고 에너지 소비를 증가시키며, 유전자적으로 렙틴이 결손된 *ob/ob* 쥐와 렙틴 수용체가 결손된 *db/db* 쥐에서는 심한 비만이 발생한다. 렙틴은 조골세포에서 발현되고 렙틴 수용체는 조골세포와 파골세포에서 발현되며, 렙틴은 동물실험에서 골소실을 예방하고 골형성을 증가시킨다⁴¹⁾. 그러나 렙틴을 중추신경계에 주사하면 시상하부를 통하여 골소실을 일으킨다⁴²⁾. 렙틴의 중추신경계에 대한 작용은 β_2 -아드레날린성 수용체, cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART), clock 유전자를 통하여 골형성과 골흡수를 조절한다⁴³⁾. 따라서 렙틴은 중추신경계를 통하여는 골량을 저하시키고, 말초에서 투여 시에는 골량을 증가시키는 이중적인 상반된 효과가 공존할 것으로 생각된다. 한편 인체에서 렙틴의 혈중 농도는 골밀도와 연관성이 관찰되나, 렙틴과 골량의 관련성 평가에는 지방량, 인슐린, 성호르몬 등의 교란변수의 보정이 필요하다.

인터루킨-6 (interleukin-6, IL-6)는 비만 및 인슐린 저항성과 연관된 염증성 아디포카인으로, 골흡수의 기전에 관련된 대표적인 인자중의 하나이고⁴⁴⁾, 인터루킨-6 혈중 농도는 폐경 후 골소실의 예측 표지자이다⁴⁵⁾. 종양괴사인자- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)도 비만 및 인슐린저항성과 연관된 염증성 아디포카인으로 파골세포의 골흡수를 항진시키고 골형성을 억제하며⁴⁶⁾, 종양괴사인자- α 는 직접적으로 파골세포발생을 자극한다⁴⁷⁾.

아디포넥틴(adiponectin)은 에너지 항상성을 조절하고 항염증 및 항동맥경화증 작용을 가진 아디포카인으로, 새로운

아디포카인 중 골대사에 관한 연구가 가장 광범위하게 보고되고 있다. 아디포넥틴 및 아디포넥틴 수용체는 조골세포와 파골세포에 존재하여 아디포넥틴이 골조직에 직접적인 효과가 있을 것으로 생각된다⁴⁸⁾. 아디포넥틴은 골형성에 대한 효과는 상반된 결과들이 보고되고 있다. 조골세포에서 receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand (RANKL)를 자극하고 OPG를 억제하여 파골세포 형성을 유도하고 골형성을 억제하는 효과가 보고된 반면⁴⁹⁾, 다른 보고들에서는 아디포넥틴이 파골세포를 억제하고 조골세포를 자극하여 골형성을 증가시키는 결과들도 관찰되고 있다⁵⁰⁾. 인체에서 아디포넥틴 유전자 다형성은 골밀도와 관련됨이 보고되었고⁵¹⁾, 아디포넥틴 혈중 농도는 골밀도와 연관성이 보고되고 있으며^{52,53)}, 아디포넥틴 혈중 농도는 제2형 당뇨병 남성 환자에서 척추 골절과도 관련되었다⁵⁴⁾.

레지스틴(resistin)은 비만 및 제2형 당뇨병과 관련된 새로운 아디포카인으로, 비만 및 인슐린저항성 상태에서 혈중 농도가 상승되며, 이는 PPAR γ 작동에 의해 억제되고, 레지스틴은 비만과 관련된 당대사에 중요한 역할을 한다. 레지스틴은 조골세포와 파골세포에서 모두 발현되고, 파골세포 발생을 항진시키며, 조골세포 증식에도 관련되어 골재형성 전반에 역할을 할 것으로 생각된다⁵⁵⁾. 레지스틴은 혈중 농도는 중년 남성에서 요추골 골밀도와 상관관계가 관찰되었으며⁵⁶⁾, 레지스틴 유전자 다형성은 남녀 모두에서 자기공명영상으로 검사한 골량과 유의한 관련성이 보고되었다⁵⁷⁾.

최근에 발견된 비스파틴(visfatin)은 과거 림프구에서 발현되는 53 kDa의 사이토카인인 pre-B cell colony-enhancing factor (PBEF)로 처음 보고되었으나, 최근 지방조직에서 풍부하게 발현되며, 인슐린 수용체를 통하여 다양한 세포에 인슐린과 유사한 작용을 하는 아디포카인으로 재조명되었으며⁵⁸⁾, 비만 및 제2형 당뇨병환자의 혈액에서 증가하는 것이 알려졌다. 비스파틴은 인체 조골세포에서 인슐린 수용체, 인슐린 수용체 기질-1, 인슐린 수용체 기질-2의 인산화를 유도하고 조골세포의 증식과 제1형 교원질의 발현을 항진시키며, 조골세포의 오스테오칼신의 분비를 저하시킨다⁵⁹⁾.

최근까지 보고된 대부분의 아디포카인들은 에너지 항상성 및 골대사에 모두 공통적인 역할을 하는 것으로 밝혀지고 있으며, 골형성과 골흡수에 영향을 미쳐서 직접적 및 간접적으로 골재형성의 조절에 역할을 할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Vestergaard P: Discrepancies in bone mineral density

- and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes - a meta-analysis. Osteoporos Int* 18:427-44, 2007
2. Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, Hu FB: *Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. Am J Epidemiol* 166:495-505, 2007
3. Janghorbani M, Feskanich D, Willett WC, Hu F: *Prospective study of diabetes and risk of hip fracture: the Nurses' Health Study. Diabetes Care* 29:1573-8, 2006
4. Nicodemus KK, Folsom AR; Iowa Women's Health Study: *Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women. Diabetes Care* 24:1192-7, 2001
5. Bonds DE, Larson JC, Schwartz AV, Strotmeyer ES, Robbins J, Rodriguez BL, Johnson KC, Margolis KL: *Risk of fracture in women with type 2 diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study. J Clin Endocrinol Metab* 91:3404-10, 2006
6. Melton LJ 3rd, Leibson CL, Achenbach SJ, Therneau TM, Khosla S: *Fracture risk in type 2 diabetes: update of a population-based study. J Bone Miner Res* 23:1334-42, 2008
7. Ahmed LA, Joakimsen RM, Berntsen GK, Fønnebo V, Schirmer H: *Diabetes mellitus and the risk of non-vertebral fractures: the Tromsø study. Osteoporos Int* 17:495-500, 2006
8. Leslie WD, Lix LM, Prior HJ, Derksen S, Metge C, O'Neil J: *Biphasic fracture risk in diabetes: a population-based study. Bone* 40:1595-601, 2007
9. de Liefde II, van der Klift M, de Laet CE, van Daele PL, Hofman A, Pols HA: *Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study. Osteoporos Int* 16:1713-20, 2005
10. Strotmeyer ES, Cauley JA, Schwartz AV, Nevitt MC, Resnick HE, Bauer DC, Tylavsky FA, de Rekeneire N, Harris TB, Newman AB: *Nontraumatic fracture risk with diabetes mellitus and impaired fasting glucose in older white and black adults: the health, aging, and body composition study. Arch Intern Med* 165:1612-7, 2005
11. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L: *Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk. Diabetologia* 48:1292-9, 2005
12. Inaba M, Okuno S, Kumeda Y, Yamakawa T, Ishimura E, Nishizawa Y: *Increased incidence of vertebral fracture in older female hemodialyzed patients with type 2 diabetes mellitus. Calcif Tissue Int* 76:256-60, 2005
13. Ivers RQ, Cumming RG, Mitchell P, Peduto AJ; Blue Mountains Eye Study: *Diabetes and risk of fracture: The Blue Mountains Eye Study. Diabetes Care* 24:1198-203, 2001
14. Lipscombe LL, Jamal SA, Booth GL, Hawker GA: *The risk of hip fractures in older individuals with diabetes: a population-based study. Diabetes Care* 30:835-41, 2007
15. Wallace C, Reiber GE, LeMaster J, Smith DG, Sullivan K, Hayes S, Vath C: *Incidence of falls, risk factors for falls, and fall-related fractures in individuals with diabetes and a prior foot ulcer. Diabetes Care* 25:1983-6, 2002
16. Patel S, Hyer S, Tweed K, Kerry S, Allan K, Rodin A, Barron J: *Risk factors for fractures and falls in older women with type 2 diabetes mellitus. Calcif Tissue Int* 82:87-91, 2008
17. Goodman WG, Hori MT: *Diminished bone formation in experimental diabetes. Relationship to osteoid maturation and mineralization. Diabetes* 33:825-31, 1984
18. Cornish J, Callon KE, Reid IR: *Insulin increases histomorphometric indices of bone formation In vivo. Calcif Tissue Int* 59:492-5, 1996
19. Thrailkill KM, Liu L, Wahl EC, Bunn RC, Perrien DS, Cockrell GE, Skinner RA, Hogue WR, Carver AA, Fowlkes JL, Aronson J, Lumpkin CK Jr: *Bone formation is impaired in a model of type 1 diabetes. Diabetes* 54:2875-81, 2005
20. Stolk RP, Van Daele PL, Pols HA, Burger H, Hofman A, Birkenhäger JC, Lamberts SW, Grobbee DE: *Hyperinsulinemia and bone mineral density in an*

- elderly population: The Rotterdam Study. Bone* 18:545-9, 1996
21. Akune T, Ogata N, Hoshi K, Kubota N, Terauchi Y, Tobe K, Takagi H, Azuma Y, Kadowaki T, Nakamura K, Kawaguchi H: *Insulin receptor substrate-2 maintains predominance of anabolic function over catabolic function of osteoblasts. J Cell Biol* 159:147-56, 2002
22. Maor G, Karnieli E: *The insulin-sensitive glucose transporter (GLUT4) is involved in early bone growth in control and diabetic mice, but is regulated through the insulin-like growth factor I receptor. Endocrinology* 140:1841-51, 1999
23. Campos Pastor MM, López-Ibarra PJ, Escobar-Jiménez F, Serrano Pardo MD, García-Cervigón AG: *Intensive insulin therapy and bone mineral density in type 1 diabetes mellitus: a prospective study. Osteoporos Int* 11:455-9, 2000
24. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G; ADOPT Study Group: *Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med* 355:2427-43, 2006
25. Kahn SE, Zinman B, Lachin JM, Haffner SM, Herman WH, Holman RR, Kravitz BG, Yu D, Heise MA, Aftring RP, Viberti G; Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT) Study Group: *Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes: an Analysis from A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). Diabetes Care* 31:845-51, 2008
26. Meymeh RH, Woollorton E: *Diabetes drug pioglitazone (Actos): risk of fracture. CMAJ* 177:723-4, 2007
27. Meier C, Kraenzlin ME, Bodmer M, Jick SS, Jick H, Meier CR: *Use of thiazolidinediones and fracture risk. Arch Intern Med* 168:820-5, 2008
28. Loke YK, Singh S, Furberg CD: *Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. CMAJ* 180:32-9, 2009
29. Yaturu S, Bryant B, Jain SK: *Thiazolidinedione treatment decreases bone mineral density in type 2 diabetic men. Diabetes Care* 30:1574-6, 2007
30. Grey A, Bolland M, Gamble G, Wattie D, Horne A, Davidson J, Reid IR: *The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone decreases bone formation and bone mineral density in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled trial. J Clin Endocrinol Metab* 92:1305-10, 2007
31. Berberoglu Z, Gursoy A, Bayraktar N, Yazici AC, Bascil Tutuncu N, Guvener Demirag N: *Rosiglitazone decreases serum bone-specific alkaline phosphatase activity in postmenopausal diabetic women. J Clin Endocrinol Metab* 92:3523-30, 2007
32. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Vittinghoff E, Palermo L, Lecka-Czernik B, Feingold KR, Strotmeyer ES, Resnick HE, Carbone L, Beamer BA, Park SW, Lane NE, Harris TB, Cummings SR: *Thiazolidinedione use and bone loss in older diabetic adults. J Clin Endocrinol Metab* 91:3349-54, 2006
33. Mascitelli L, Pezzetta F: *Type 2 diabetes and fracture risk. Lancet* 368:732, 2006
34. Grey A: *Skeletal consequences of thiazolidinedione therapy. Osteoporos Int* 19:129-37, 2008
35. Lazarenko OP, Rzonca SO, Hogue WR, Swain FL, Suva LJ, Lecka-Czernik B: *Rosiglitazone induces decreases in bone mass and strength that are reminiscent of aged bone. Endocrinology* 148:2669-80, 2007
36. Sorocéanu MA, Miao D, Bai XY, Su H, Goltzman D, Karaplis AC: *Rosiglitazone impacts negatively on bone by promoting osteoblast/osteocyte apoptosis. J Endocrinol* 183:203-16, 2004
37. Wan Y, Chong LW, Evans RM: *PPAR-gamma regulates osteoclastogenesis in mice. Nat Med* 13:1496-503, 2007
38. Rhee EJ, Oh KW, Lee WY, Kim SY, Oh ES, Baek KH, Kang MI, Kim SW: *The effects of C161->T polymorphisms in exon 6 of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene on bone mineral metabolism and serum osteoprotegerin levels in healthy middle-aged women. Am J Obstet Gynecol* 192:1087-93, 2005
39. Rhee EJ, Oh KW, Yun EJ, Jung CH, Park CY, Lee WY, Oh ES, Baek KH, Kang MI, Park SW, Kim SW:

- The association of Pro12Ala polymorphism of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene with serum osteoprotegerin levels in healthy Korean women. Exp Mol Med 39:696-704, 2007*
40. Lecka-Czernik B, Ackert-Bicknell C, Adamo ML, Marmolejos V, Churchill GA, Shockley KR, Reid IR, Grey A, Rosen CJ: *Activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) by rosiglitazone suppresses components of the insulin-like growth factor regulatory system in vitro and in vivo. Endocrinology 148:903-11, 2007*
 41. Hamrick MW, Della-Fera MA, Choi YH, Pennington C, Hartzell D, Baile CA: *Leptin treatment induces loss of bone marrow adipocytes and increases bone formation in leptin-deficient ob/ob mice. J Bone Miner Res 20:994-1001, 2005*
 42. Ducey P, Amling M, Takeda S, Priemel M, Schilling AF, Beil FT, Shen J, Vinson C, Rueger JM, Karsenty G: *Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. Cell 100:197-207, 2000*
 43. Karsenty G: *Convergence between bone and energy homeostases: leptin regulation of bone mass. Cell Metab 4:341-8, 2006*
 44. Jilka RL, Hangoc G, Girasole G, Passeri G, Williams DC, Abrams JS, Boyce B, Broxmeyer H, Manolagas SC: *Increased osteoclast development after estrogen loss: mediation by interleukin-6. Science 257:88-91, 1992*
 45. Scheidt-Nave C, Bismar H, Leidig-Bruckner G, Woitge H, Seibel MJ, Ziegler R, Pfeilschifter J: *Serum interleukin 6 is a major predictor of bone loss in women specific to the first decade past menopause. J Clin Endocrinol Metab 86:2032-42, 2001*
 46. Bertolini DR, Nedwin GE, Bringman TS, Smith DD, Mundy GR: *Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation in vitro by human tumour necrosis factors. Nature 319:516-8, 1986*
 47. Kobayashi K, Takahashi N, Jimi E, Udagawa N, Takami M, Kotake S, Nakagawa N, Kinoshita M, Yamaguchi K, Shima N, Yasuda H, Morinaga T, Higashio K, Martin TJ, Suda T: *Tumor necrosis factor alpha stimulates osteoclast differentiation by a mechanism independent of the ODF/RANKL-RANK interaction. J Exp Med 191:275-86, 2000*
 48. Shinoda Y, Yamaguchi M, Ogata N, Akune T, Kubota N, Yamauchi T, Terauchi Y, Kadowaki T, Takeuchi Y, Fukumoto S, Ikeda T, Hoshi K, Chung UI, Nakamura K, Kawaguchi H: *Regulation of bone formation by adiponectin through autocrine/paracrine and endocrine pathways. J Cell Biochem 99:196-208, 2006*
 49. Luo XH, Guo LJ, Xie H, Yuan LQ, Wu XP, Zhou HD, Liao EY: *Adiponectin stimulates RANKL and inhibits OPG expression in human osteoblasts through the MAPK signaling pathway. J Bone Miner Res 21:1648-56, 2006*
 50. Yamaguchi N, Kukita T, Li YJ, Kamio N, Fukumoto S, Nonaka K, Ninomiya Y, Hanazawa S, Yamashita Y: *Adiponectin inhibits induction of TNF-alpha/RANKL-stimulated NFATc1 via the AMPK signaling. FEBS Lett 582:451-6, 2008*
 51. Lee WY, Rhee EJ, Oh KW, Kim SY, Jung CH, Yun EJ, Baek KH, Kang MI, Kim SW: *Identification of adiponectin and its receptors in human osteoblast-like cells and association of T45G polymorphism in exon 2 of adiponectin gene with lumbar spine bone mineral density in Korean women. Clin Endocrinol (Oxf) 65:631-7, 2006*
 52. Lenchik L, Register TC, Hsu FC, Lohman K, Nicklas BJ, Freedman BI, Langefeld CD, Carr JJ, Bowden DW: *Adiponectin as a novel determinant of bone mineral density and visceral fat. Bone 33:646-51, 2003*
 53. Richards JB, Valdes AM, Burling K, Perks UC, Spector TD: *Serum adiponectin and bone mineral density in women. J Clin Endocrinol Metab 92:1517-23, 2007*
 54. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T: *Relationships between serum adiponectin levels versus bone mineral density, bone metabolic markers, and vertebral fractures in type 2 diabetes mellitus. Eur J Endocrinol 160:265-73, 2009*
 55. Thommesen L, Stunes AK, Monjo M, Grøsvik K, Tamburstuen MV, Kjøbli E, Lyngstadaas SP, Reseland

- JE, Syversen U: *Expression and regulation of resistin in osteoblasts and osteoclasts indicate a role in bone metabolism. J Cell Biochem* 99:824-34, 2006
56. Oh KW, Lee WY, Rhee EJ, Baek KH, Yoon KH, Kang MI, Yun EJ, Park CY, Ihm SH, Choi MG, Yoo HJ, Park SW: *The relationship between serum resistin, leptin, adiponectin, ghrelin levels and bone mineral density in middle-aged men. Clin Endocrinol (Oxf)* 63:131-8, 2005
57. Pistilli EE, Gordish-Dressman H, Seip RL, Devaney JM, Thompson PD, Price TB, Angelopoulos TJ, Clarkson PM, Moyna NM, Pescatello LS, Visich PS, Zoeller RF, Hoffman EP, Gordon PM: *Resistin polymorphisms are associated with muscle, bone, and fat phenotypes in white men and women. Obesity* 15:392-402, 2007
58. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, Matsuki Y, Murakami M, Ichisaka T, Murakami H, Watanabe E, Takagi T, Akiyoshi M, Ohtsubo T, Kihara S, Yamashita S, Makishima M, Funahashi T, Yamanaka S, Hiramatsu R, Matsuzawa Y, Shimomura I: *Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. Science* 307:426-30, 2005
59. Xie H, Tang SY, Luo XH, Huang J, Cui RR, Yuan LQ, Zhou HD, Wu XP, Liao EY: *Insulin-like effects of visfatin on human osteoblasts. Calcif Tissue Int* 80:201-10, 2007