

혈중 아디포카인 농도와 대사지표와의 상관관계

서울대학교 의과대학 내과학교실

박 경 수

Relation between Adiponectin and Metabolic Risk Factors

Kyong Soo Park

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

서 론

최근 지방조직은 과거에 생각했던 것처럼 단순한 잉여 에너지의 저장소가 아니라, 지방세포 분비 물질들을 분비하여 인슐린 저항성과 지질/탄수화물 대사, 면역기능, 염증반응, 혈관벽 및 혈압 유지, 및 생식기능 등에 중요한 역할을 하는 내분비기관으로 다시 주목을 받고 있다[1]. 지방세포에서 분비되는 물질들을 아디포카인(adipokine)이라고 하는데, 이는 세포에서 분비되어 자기 자신이나 다른 세포의 기능에 영향을 주는 물질을 지칭하는 사이토카인에서 유래된 단어로 지방세포에서 분비되는 사이토카인이라는 뜻이며, adipocytokine이라고도 쓰인다. 대표적인 아디포카인으로는 렙틴, tumor necrosis factor (TNF)- α , interleukin-6, plasminogen activator inhibitor-1, 아디포넥틴, 레지스틴 등이 있고, 최근 visfatin, retinol binding protein 4 (RBP4) 등 새로운 아디포카인들이 계속 알려지고 있다. 아디포카인들의 공통적인 특징은 이들의 분비가 급격한 환경의 변화보다는 보다 장기적인 항상성의 변화-체중변화, 인슐린 감수성의 변화 등에 반응하여 대처하도록 되어 있다는 점이다. 지방조직이 단순히 지방만을 축적하지 않고, 왜 이렇게 다양한 아디포카인들을 분비하도록 발달되었는지는 명확하지 않다. 다만 지방을 축적하는 저장고로서 남아있는 에너지 저장량을 감지하여 그 정보를 아디포카인 분비를 통해 에너지를 소모하는 다른 조직들에게 알려주기 위해 발달하기 시작했을 것으로 짐작된다. 아디포카인들은 인슐린감수성에 영향을 미치며, 지질대사, 면역기능, 염증반응 및 혈관벽에서의 작용 등 대사질환과 밀접한 관련이 있어 이들의 혈중 농도와 대사지표와의 관계, 작용기전 등에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다.

아디포넥틴은 adipocyte complement-related protein of 30kd (ACRP30), adipose most abundant gene transcript (ap-M1), gelatin binding protein of 28 kd (GBD28), adipoQ

등 여러 가지 다른 이름으로 불리는데, 지방세포에서만 분비되며 혈중에 매우 높은 농도(ug/mL범위)로 존재한다. 혈장 아디포넥틴 농도는 여성에 비해 남성에서 그 농도가 유의하게 낮으며 혈장 아디포넥틴 농도가 낮은 사람은 제2형 당뇨병의 위험이 높고 인슐린저항성과 비만이 있는 사람에서도 지방과 혈장에서의 아디포넥틴이 감소되어 있다 이들에게서 인슐린저항성이 개선되고 체중이 줄면 아디포넥틴의 발현도 증가한다. 체중이 줄거나, 칼로리를 제한하거나, 추위에 노출될 경우 또 TZD를 사용한 경우에 아디포넥틴 농도는 증가한다[2]. 이번 호에 실린 유 등[3]의 논문도 혈중 아디포넥틴 농도와 대사지표와의 상관관계를 분석하였다. 대상 환자 수가 많지 않고, 비당뇨병 대조군과 당뇨병 환자군의 평균 연령이 열 살이상 차이가 나는 제한점이 있지만 혈중 아디포넥틴 농도가 당뇨병 환자에서 비당뇨병 대조군에 비해 낮고, 체질량지수 및 HOMA-IR과 음의 상관관계가 있는 것은 기존의 국내 연구결과와 유사하다[4]. 아디포넥틴은 아디포넥틴 수용체(adipoR1, adipoR2)와 결합하여 adenosine monophosphate kinase (AMPK)를 활성화시켜 간의 포도당 생성을 억제하고, 근육의 지방산 산화를 촉진하여 인슐린감수성을 증가시킨다. AdipoR1은 globular domain에 높은 친화력을 갖는 수용체로 대부분의 조직에 발현되며, adipoR2는 아디포넥틴 분자 전체와 globular domain 양쪽에 다 친화력을 보이는 수용체로 간에 많이 발현된다[5]. 한편 아디포넥틴은 혈중에 trimer나 hexamer, 630 kd의 고분자량 아디포넥틴 isoform 등의 형태로 있으며, 이 oligomer의 상태가 아디포넥틴의 활성화와 밀접한 연관이 있다고 알려져 있다[6].

레지스틴은 가장 최근에 발견된 아디포카인으로 adipose tissue-specific secreted factor (ADSF) 혹은 found in inflammatory zone (FIZZ3) 등으로 불린다. 레지스틴은 지방분화과정에서 증가되면서 PPAR- γ 리간드 치료에 의해서 감소되는 transcript를 찾는 과정에서 발견되었으며, 동시에 다

른 그룹에 의해 지방세포의 분화를 억제하는 인자로 발견되었다. 최초의 보고에서는 비만 동물 모델에서 레지스틴 발현이 증가되어 있고, PPAR- γ 리간드인 thiazolidinedione (TZDs)들에 의해 감소하는 것으로 관찰되어 레지스틴은 비만과 인슐린저항성 사이를 매개하는 동시에 TZDs의 약리 효과도 매개하는 물질일 것이라고 주장되었지만[7], 그 뒤를 이은 연구 결과들은 레지스틴이 설사 인슐린저항성과 TZDs의 작용에 연관되어 있다고 하더라도 보다 간접적이고 복잡한 기전이라는 사실을 시사하고 있다. 그러나 최근 발표된 결과들을 종합해 보면, 레지스틴 결핍인 생쥐에서 공복시 간의 포도당 합성이 저하되어 있는 것으로 보아 레지스틴의 생리적 기능 중 하나는 간에서의 포도당 생성을 증가시켜 공복시 혈당이 떨어지지 않도록 유지하는 것으로 보인다[8]. 레지스틴이 쥐에서 인슐린저항성을 증가시키는 기전은 아직 명확하지 않다. 레지스틴 수용체는 아직 확인되어 있지 않으며, 다만 SOCS3발현을 증가시켜서 인슐린신호전달을 억제한다는 보고가 있다[9]. 사람에서 레지스틴에 대한 연구는 별로 많지 않다. 사람에서는 지방조직의 레지스틴 발현이 쥐보다 훨씬 적다. 혈장 레지스틴 농도가 비만인에서 증가되어 있지만 체질량으로 보정한 경우 인슐린저항성과는 상관관계가 없다는 보고도 있고, 인슐린 저항성과 양의 상관관계가 있다는 보고도 있어 사람에서 레지스틴이 인슐린 저항성과 비만에 미치는 영향에 대해서는 앞으로 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다[10]. 이번 호에 실린 유 등 [3]의 논문에서 혈중 레지스틴 농도는 인슐린저항성이나 비만과는 상관관계가 없음을 보여주고 있어 기존의 국내 연구와 같은 결과를 보여주고 있다[3]. 한편 당뇨병 환자에서 혈중 레지스틴 농도가 비당뇨병 대조군과 차이가 없다고 하였는데, 제2형 당뇨병 환자에서 혈중 레지스틴 농도가 인슐린 저항성이나 비만도와 상관없이 증가되어 있으며, 공복 혈당과 혈장 레지스틴 농도가 유의한 상관관계가 있으며 고혈당이 혈중 레지스틴 농도를 올리는 기전은 sp1을 매개로 일어나는 것으로 생각되고 있다[4,11]. 또한 당뇨병 환자에게 TZDs를 투여한 경우 혈장 레지스틴이 유의하게 감소한다 [12].

아디포넥틴과 레지스틴은 인슐린저항성, 비만, 당뇨병 뿐 아니라 심혈관질환과도 연관성이 있음이 보고가 되고 있다. 관동맥질환이 있는 환자에서 혈중 아디포넥틴 농도가 감소되어 있으며, 항염증작용과 혈관보호 작용으로 죽상경화증을 억제한다[13]. 한편 혈장 레지스틴이 관동맥석회화와 상관관계가 있으며, 조기 관동맥질환이 있는 환자에서 혈장 레지스틴이 증가되어 있다는 보고도 있으며, 레지스틴은 adhesion molecule, ET-1, PAI-1 등의 발현을 증가시키고 혈관평활근의 증식과 이주를 증가시킨다[10]. 흥미로운 것은 죽상경화반에 레지스틴이 강하게 염색되는데, 이는 주로 침윤된 대식구로부터 분비된 것으로 생각되며 paracrine act-

ion으로 혈관벽에 작용하는 것이 아닌가 여겨진다[14].

요약하면 아디포넥틴과 레지스틴은 인슐린저항성, 염증 반응 그리고 혈관내피세포 기능 및 죽상경화증 발생 등에 관련되어 있으며 이들 둘은 서로 상반된 작용을 하는 것으로 생각된다. 사람에서 혈중 아디포넥틴 농도는 인슐린저항성, 비만, 당뇨병, 관동맥질환 등이 있는 경우에 감소되어 있는 반면, 혈중 레지스틴 농도는 당뇨병과 관동맥질환의 경우 상승되어 있으나 비만 및 인슐린저항성과의 관련성은 그리 분명하지 않다. 이러한 차이의 이유에는 여러 가지가 있겠지만 아디포넥틴은 지방세포에서 분비되는 반면, 레지스틴은 사람에서는 주로 대식세포/단핵구에서 분비되는 것이 한 이유가 될 것으로 생각된다. 아디포넥틴과 레지스틴이 분자수준에서 어떻게 조절되며, 어떤 기전으로 작용하는지를 정확하게 규명하는 연구는 대사성 질환의 병인 규명 및 치료 표적 발굴에 매우 중요한 과제로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Ahima RS, Flier JS: *Adipose tissue as an endocrine organ. Trends Endocrinol Metab* 11:327-332, 2000
2. Fasshauer M, Paschke R: *Regulation of adipocytokines and insulin resistance. Diabetologia* 46:1594-1603, 2003
3. 유성태, 박석오, 김세화: 혈중 아디포넥틴 및 레지스틴 농도와 대사성 위험인자와의 상관관계. *대한내분비학회지* 20:444-451, 2005
4. Youn BS, Yu KY, Park HJ, Lee NS, Min SS, Youn MY, Cho YM, Park YJ, Kim SY, Lee HK, Park KS: *Plasma resistin concentrations measured by enzyme-linked immunosorbent assay using a newly developed monoclonal antibody are elevated in individuals with type 2 diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab* 89:150-156, 2004
5. 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
6. Kadowaki T, Yamauchi T: *Adiponectin and adiponectin receptors. Endocr Rev* 26:439-51, 2005
7. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA: *The hormone resistin links obesity to diabetes. Nature*

- 409:307-312, 2001
8. Banerjee RR, Rangwala SM, Shapiro JS, Rich AS, Rhoades B, Qi Y, Wang J, Rajala MW, Pocai A, Scherer PE, Steppan CM, Ahima RS, Obici S, Rossetti L, Lazar MA: *Regulation of fasted blood glucose by resistin. Science* 303:1195-1198, 2004
9. Steppan CM, Wang J, Whiteman EL, Birnbaum MJ, Lazar MA: *Activation of SOCS-3 by resistin. Mol Cell Biol* 25:1569-1575, 2005
10. Kusminski CM, McTernan PG, Kumar S: *Role of resistin in obesity, insulin resistance and Type II diabetes. Clin Sci (Lond)* 109:243-256, 2005
11. Chung SS, Choi HH, Kim KW, Cho YM, Lee HK, Park KS: *Regulation of human resistin gene expression in cell systems: an important role of stimulatory protein 1 interaction with a common promoter polymorphic site. Diabetologia* 48:1150-1158, 2005
12. Jung HS, Youn BS, Cho YM, Yu KY, Park HJ, Shin CS, Kim SY, Lee HK, Park KS: *The effects of rosiglitazone and metformin on the plasma concentrations of resistin in patients with type 2 diabetes mellitus. Metabolism* 54:314-320, 2005
13. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I: *Adiponectin and metabolic syndrome. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24:29-33, 2004
14. Jung HS, Park KH, Cho YM, Chung SS, Cho HJ, Cho SY, Kim SJ, Kim SY, Lee HK, Park KS: *Resistin is secreted from macrophages in atheromas and promotes atherosclerosis. Cardiovascular Research* 2005 (in press)