

## 혈중 아디포넥틴 및 레지스틴 농도와 대사성 위험인자와의 상관관계

광명성애병원 내분비내과

유성태 · 박석오 · 김세화

### The Relation of Serum Adiponectin and Resistin Concentrations with Metabolic Risk Factors

Seong Tae Ryu, Seok O Park, Se Hwa Kim

*Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine, Gwangmyung Sung-Ae Hospital*

#### ABSTRACT

**Background:** Adiponectin is a fat cell-secreted cytokine, which has been reported to improve insulin sensitivity and have antiatherogenic properties. However, it is still unclear whether resistin plays a significant role in the development of insulin resistance in humans. The aim of this study was to investigate the relationship of the adiponectin and resistin concentrations with insulin resistance, metabolic markers and adiposity in healthy and type 2 diabetic subjects.

**Methods:** Eighty-three type 2 diabetic and 139 healthy subjects were studied. Blood samples were drawn after fasting to determine the fasting plasma glucose, insulin, resistin, adiponectin, total cholesterol, triglyceride and HDL-cholesterol levels. The subcutaneous and visceral fat areas were measured at the umbilical level using computed tomography.

**Results:** The serum adiponectin concentrations were significantly lower in the diabetic ( $6.7 \pm 2.3 \mu\text{g/mL}$ ) than in the obese ( $8.2 \pm 2.4 \mu\text{g/mL}$ ,  $P < 0.01$ ) and non-obese subjects ( $9.9 \pm 4.5 \mu\text{g/mL}$ ,  $P < 0.01$ ). The serum resistin concentrations were similar between the non-obese, obese and type 2 diabetic subjects. From a multiple regression analysis, the fasting glucose, HDL-cholesterol and HOMA-IR were found to be independent determinants of the log of the adiponectin level in the diabetes group. In healthy subjects, the gender, BMI, HOMA-IR, visceral fat area and HDL-cholesterol were associated with the log of the adiponectin level. However, the log of the resistin level was not associated with the markers of insulin resistance and obesity.

**Conclusion:** This study showed that the serum adiponectin concentration was closely related to the insulin resistance marker in both healthy and type 2 diabetic subjects. However, the resistin concentration was not associated with the markers of insulin resistance and/or obesity (J Kor Soc Endocrinol 20:444~451, 2005).

**Key Words:** Adiponectin, Resistin, Type 2 Diabetes Mellitus, Obesity, Insulin Resistance

#### 서 론

비만은 인슐린 저항성을 매개로 하여 제2형 당뇨병 및

심혈관 질환의 가장 중요한 병인중의 하나로 알려져 있으며, 지방세포가 아디포카인(adipocytokine)을 분비함으로써 능동적으로 인슐린 저항성에 영향을 미친다는 것이 밝혀졌다. 이중 아디포넥틴(adiponectin)은 지방세포에서 분비되어 혈액 내에 매우 풍부하게 존재하며[1], 비만하거나 인슐린 저항성이 있는 경우[2,3], 그리고 제2형 당뇨병 환자에서 감소

접수일자: 2005년 6월 25일

통과일자: 2005년 8월 7일

책임저자: 김세화, 광명성애병원 내분비내과

되어 있음[4]이 일관되게 증명되고 있다. 또한 저아디포넥틴 혈증은 동맥경화질환의 새로운 위험인자로 대두되고 있는데, 고혈압, 허혈성 심질환 환자, 당뇨병 환자들 중에서도 특히 대혈관 합병증이 동반되어 있는 환자에서 아디포넥틴 농도가 감소되어 있다[4~6]. 한편 레지스틴(resistin)은 지방 세포 분화동안 발현이 유도되고 성숙한 지방세포를 인슐린 감작제인 로지글리타존에 노출시켰을 때 그 발현이 저하되는 단백질로 증가한 지방조직과 인슐린 저항성을 연결시키는 매개체로 생각되었다[7]. 그러나 초기 보고이후 레지스틴과 인슐린 저항성과의 관계에 대한 보고의 결과들이 상반되면서[8~11], 사람에서 레지스틴의 생리작용에 대한 연구가 더 필요한 실정이다. 이에 저자들은 제2형 당뇨병 환자, 당뇨병이 없는 건강한 대조군 및 비만군에서 아디포넥틴과 레지스틴을 측정하고 이들 아디포카인과 인슐린 저항성 지표, 지방량 및 대사성 위험인자와의 상관관계를 알아보려고 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2003년 5월부터 2004년 5월까지 광명성애병원 내분비내과에 내원한 제 2형 당뇨병 환자와 건강검진센터를 방문한 정상인을 대상으로 하였다. 비만군은 체질량지수가  $25 \text{ kg/m}^2$  이상인 경우를 선택하였고, 당뇨병군은 제2형 당뇨병을 가진 환자로 인슐린을 사용하거나 thiazolidinediones (TZDs) 계열의 약물을 사용하는 경우는 제외하였다. 또한 체질량지수가  $25 \text{ kg/m}^2$  미만이면서 다른 질환이 없는 건강한 경우를 대조군(비비만군)으로 선정하였다. 급성질환이 동반된 경우나 신기능 저하(혈청 크레아티닌  $> 1.3 \text{ mg/dL}$ ), 간기능 장애(alanine aminotransferase[ALT], aspartate aminotransferase [AST], 총 빌리루빈 수치가 정상 상한치의 2배 이상), 고혈압(혈압  $> 140/90 \text{ mmHg}$  또는 고혈압 약 복용 중), 울혈성 심부전(New York Heart Association class III 또는 IV) 등의 질환이 있는 경우, 임신인 경우, 최근 3개월동안 체중변화가  $3 \text{ kg}$  이상 있었던 경우는 연구 대상에서 제외하였다.

### 2. 방법

#### 1) 신체계측 및 체지방측정

모든 대상인에서 연구시작시 기저 검사로 신체계측을 시행하였는데, 키와 몸무게는 가벼운 옷차림 상태에서 신발은 신지 않은 상태로 측정하였다. 체질량지수는 몸무게(kg)를 키(m)의 제곱으로 나눈 계산값으로 하였다. 허리둘레는 기립자세에서 최하위 늑골하부와 골반 장골능과의 중간부위를 측정하였다. 체지방량 및 체지방률은 생체전기저항 분석법(Inbody 3.0, Biospace Co, Seoul, Korea)을 이용하여 측정하였다. 복부단층촬영을 시행하여 제대수준에서 Houns-

field number -150~-50에 속하는 부위를 측정하여 총 복부 지방면적(total abdominal fat area)을 구하고, 복부와 배부의 복막을 경계로 안쪽을 내장지방조직(visceral fat tissue)으로, 바깥쪽을 피하지방조직(subcutaneous fat tissue)으로 나누어 각각 면적을 구하였으며, 내장지방면적/피하지방면적비(visceral fat vs. subcutaneous fat area ratio, VSR)를 산출하였다.

#### 2) 혈액검사

모든 대상군은 10시간이상 금식한 상태에서 공복혈당, 총콜레스테롤, 중성지방, 고밀도지단백 콜레스테롤을 측정하였고, 저밀도지단백 콜레스테롤 농도는 Friedewald 공식으로 계산하였다. 인슐린 저항성은 HOMA방법으로 계산하였고, HOMA-IR (Homeostasis model assessment of insulin resistance)은 공복시 인슐린 농도(IU/mL)×공복혈당(mmol/L)/22.5로 정의하였다. 또한 혈청을  $-80^\circ\text{C}$ 에서 보관 후 enzyme-linked immunosorbent assay (Komed, Korea) 방법으로 아디포넥틴과 레지스틴을 측정하였다. 아디포넥틴의 intra-assay 변동계수는 2.72%, inter-assay 변동계수는 4.63%; 레지스틴의 intra-assay 변동계수는 3.73%, inter-assay 변동계수는 5.6%이었다.

### 3. 통계분석

통계학적인 분석은 SPSS 10.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA)를 이용하였고, 모든 측정값은 평균  $\pm$  표준편차로 표시하였다. 세 군간의 비교는 One-way ANOVA를 사용하였고, Scheffe's 사후 비교분석을 시행하였다. 혈청 아디포넥틴 및 레지스틴과 다른 변수와의 상관관계는 피어슨 상관분석법을 이용하였고, 아디포넥틴과 레지스틴에 가장 영향을 주는 인자를 찾기위해 다중회귀분석(entered multiple linear regression)을 시행하였다. 통계적인 유의수준은  $P$ 값이 0.05미만으로 하였다.

## 결 과

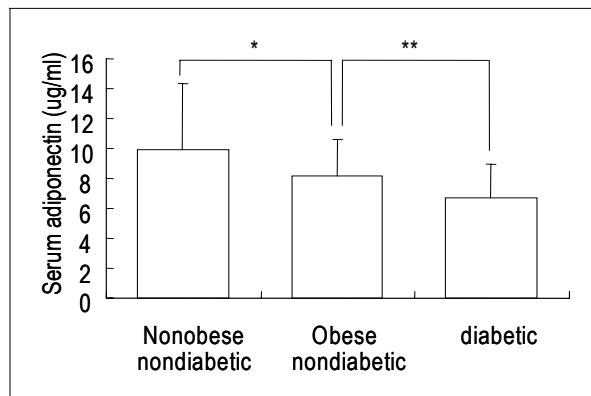
### 1. 대상인들의 임상적 특성

대상인을 대조군, 비만군 및 당뇨병군으로 나누어 임상적 특징과 대사성 위험인자들을 비교하였다. 대상인은 총 222명 이었고 평균연령  $40 \pm 11.6$ 세였으며 당뇨병군에서 평균  $49 \pm 12.2$ 세로 가장 높았으며, 평균 당뇨병기간은  $4.3 \pm 1.8$ 년이 었다. 각군에서 남녀구성 비율은 비슷하였으며, 제 2형 당뇨병환자는 체질량지수가  $25.7 \pm 3.7 \text{ kg/m}^2$ 으로 비만군의  $29.0 \pm 3.3 \text{ kg/m}^2$ 보다 낮았으나 내장지방/피하지방 비는  $0.6 \pm 0.2$ 로 오히려 당뇨병군에서 내장지방형 비만 소견을 보였다 (Table 1)

**Table 1.** Baseline Characteristics of Study Subjects

Parameters	Non-diabetic subjects		Diabetic subjects
	Nonobese	Obese	
Number (man/women)	55 (19/36)	84 (27/57)	83(30/53)
Age (years)	37.3 ± 10.3	35.8 ± 12.2	49.5 ± 12.2* <sup>†</sup>
Systolic BP (mmHg)	112.6 ± 23.3	124.4 ± 12.1*	126.7 ± 15.3*
Diastolic BP (mmHg)	70.1 ± 16.7	74.4 ± 9.3	79.3 ± 11.1
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.8 ± 1.8	29.0 ± 3.3*	25.7 ± 3.7* <sup>†</sup>
Waist circumference (cm)	81.9 ± 7.2	93.5 ± 8.7*	91.8 ± 9.3*
Fat mass (kg)	13.9 ± 3.7	26.4 ± 7.3*	21.0 ± 5.4*
SC fat area (cm <sup>2</sup> )	185.5 ± 33.3	307.9 ± 93.0*	198.3 ± 82.5 <sup>†</sup>
Visceral fat area (cm <sup>2</sup> )	39.5 ± 17.3	76.8 ± 37.6	101.1 ± 39.3* <sup>†</sup>
VSR	0.2 ± 0.1	0.3 ± 0.1	0.6 ± 0.2* <sup>†</sup>
Total cholesterol (mg/dL)	172.2 ± 28.8	190.4 ± 34.2	207.9 ± 39.1* <sup>†</sup>
Triglyceride (mg/dL)	83.4 ± 51.5	126.8 ± 78.7	172.2 ± 83.4*
HDL-cholesterol (mg/dL)	61.9 ± 17.2	63.5 ± 20.2	61.2 ± 20.3
HOMA-IR	1.3 ± 0.5	2.4 ± 1.3	3.2 ± 2.3* <sup>†</sup>
Fasting plasma glucose (mg/dL)	91.9 ± 8.3	95.6 ± 8.8	149.7 ± 48.7* <sup>†</sup>
HbA1c (%)			7.9 ± 1.5
Plasma insulin (uU/mL)	5.6 ± 2.3	9.9 ± 5.3	8.3 ± 5.4* <sup>†</sup>
Free fatty acid (uEq/dL)	457.2 ± 205.2	516.6 ± 246.6	647.4 ± 334.7
Uric acid (mg/dL)	4.3 ± 1.6	4.7 ± 1.6	4.5 ± 1.4

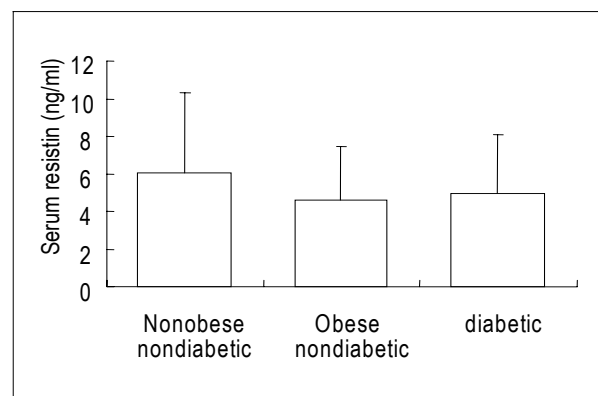
Results are expressed as the mean ± SD. \* $P < 0.01$  versus nonobese subjects; <sup>†</sup> $P < 0.01$  versus obese subjects; <sup>‡</sup> $P < 0.05$  versus obese subjects. BMI: Body mass index, SC fat area: subcutaneous fat area, VSR: visceral fat vs. subcutaneous fat area ratio, HOMA-IR: homeostasis model assessment of insulin resistance.



**Fig. 1.** Serum adiponectin concentrations in non-obese, obese, and type 2 diabetic subjects. Serum adiponectin concentrations were significantly lowered in diabetic subjects than non-diabetic subjects. Non-obese non-diabetic subjects showed higher adiponectin concentrations than those of obese subjects. \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$

## 2. 전체대상군에서 혈청 아디포넥틴과 레지스틴의 비교

혈청 아디포넥틴은 당뇨군  $6.7 \pm 2.3$  µg/mL, 비만군  $8.2 \pm 2.4$  µg/mL 및 대조군  $9.9 \pm 4.5$  µg/mL로 당뇨군에서 가장 낮고 대조군에서 가장 높았으며, 각 군에서 의미있는 차이를 나타냈다(Fig. 1). 혈청 레지스틴은 당뇨군  $4.9 \pm 3.1$



**Fig. 2.** Serum resistin concentrations in non-obese, obese, and type 2 diabetic subjects. Serum resistin concentrations were not different among non-obese, obese, and type 2 diabetic subjects.

ng/mL, 비만군  $4.6 \pm 2.8$  ng/mL, 대조군  $6.0 \pm 4.3$  ng/mL으로 각 군에서 의미있는 차이가 없었다(Fig. 2).

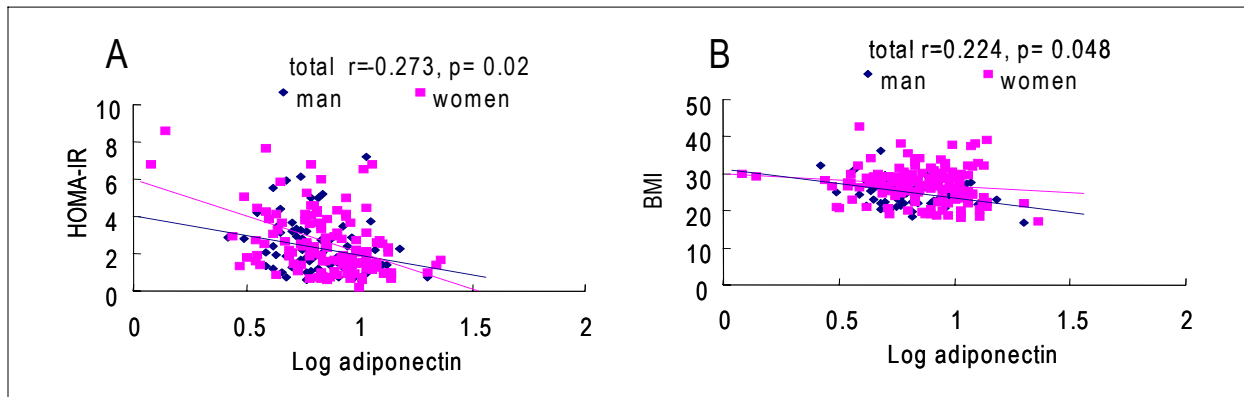
## 3. 혈청 아디포넥틴과 대사성 위험인자와의 상관관계

로그치환된 혈청 아디포넥틴은 편상관관계에서 나이, 성별, 당뇨유무를 보정한후 수축기혈압 ( $r = -0.169$ ,  $P < 0.05$ ), fat mass ( $r = -0.299$ ,  $P < 0.05$ ), 복부내장지방면적 ( $r = -0.413$ ,

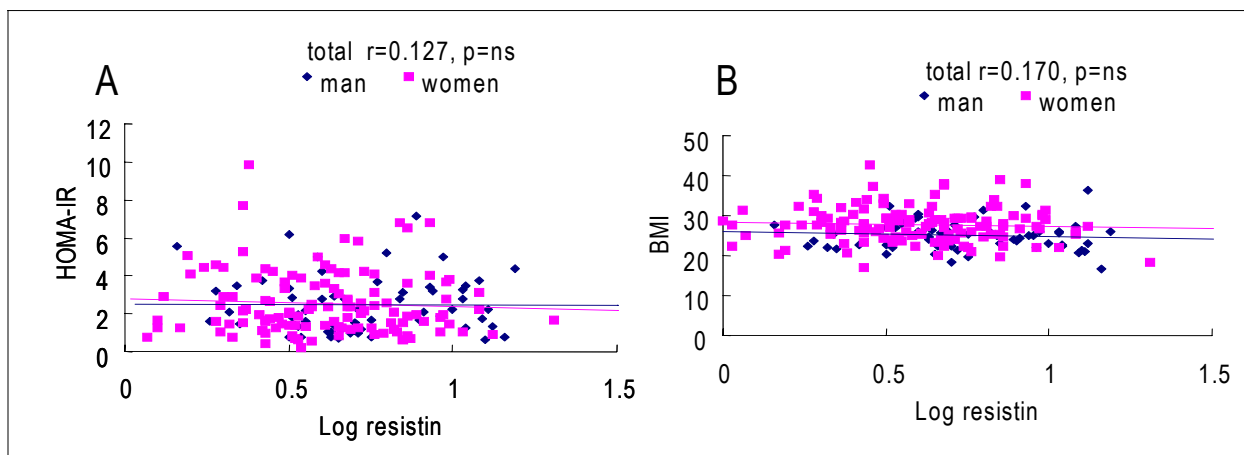
**Table 2.** Multiple Regression Analysis of Anthropometric, Metabolic Factors as Predictors of Serum Adiponectin Levels

Variables	Diabetes subjects		Non-diabetes subjects	
	Beta	<i>P</i> value	Beta	<i>P</i> value
Age	5.64E-02	ns	-1.67E-02	ns
Gender	-1.37	ns	2.51	<0.01
Systolic BP	-8.42E-02	ns	1.52E-02	ns
Diastolic BP	7.91E-02	ns	2.48E-02	ns
BMI	5.19E-02	ns	-0.231	<0.01
SC fat area	-3.22E-03	ns	-1.55E-04	ns
Visceral fat area	-2.05E-02	ns	-3.16E-02	<0.05
Total cholesterol	-1.08E-03	ns	-1.65E-02	ns
Triglyceride	4.43E-04	ns	1.37E-03	ns
HDL-cholesterol	0.13	<0.05	4.61E-02	<0.05
Fasting glucose	-2.63E-02	<0.05	-6.57E-02	ns
HOMA-IR	-0.232	<0.05	-0.549	<0.05

BMI: Body mass index, SC fat area: subcutaneous fat area, HOMA-IR: homeostasis model assessment of insulin resistance.



**Fig. 3.** Association between logarithmically transformed adiponectin concentrations and HOMA-IR (A) or BMI (B) in all subjects. There were negative correlations between HOMA-IR, BMI, and log adiponectin. Correlation coefficients and *P* values were calculated by Pearson correlation.



**Fig. 4.** Association between logarithmically transformed resistin concentrations and HOMA-IR (A) or BMI (B) in all subjects. There were no correlations between HOMA-IR, BMI, and log resistin. Correlation coefficients and *P* values were calculated by Pearson correlation.

**Table 3.** Multiple Regression Analysis of Anthropometric, Metabolic Factors as Predictors of Serum Resistin Levels

Variables	Diabetes subjects		Non-diabetes subjects	
	Beta	P value	Beta	P value
Age	3.78E-02	ns	1.67E-02	ns
Gender	-2.40	<0.01	-1.01	ns
Systolic BP	6.46E-02	ns	5.09E-02	ns
Diastolic BP	-0.10	ns	-9.09E-02	ns
BMI	1.61E-02	ns	-0.138	ns
SC fat area	9.14E-03	ns	4.31E-04	ns
Visceral fat area	-2.84E-02	ns	-2.76E-02	ns
Total cholesterol	1.80E-02	ns	-6.32E-03	ns
Triglyceride	-5.14E-03	ns	-1.69E-03	ns
HDL-cholesterol	-4.09E-02	ns	-2.17E-02	ns
Fasting glucose	-1.09E-02	ns	-1.53E-02	ns
HOMA-IR	1.08	ns	2.34	ns

BMI: Body mass index, SC fat area: subcutaneous fat area, HOMA-IR: homeostasis model assessment of insulin resistance

$P < 0.01$ ), 공복혈당 ( $r = -0.285$ ,  $P < 0.05$ ), 중성지방 ( $r = -0.352$ ,  $P < 0.001$ ), 저밀도 콜레스테롤 ( $r = -0.184$ ,  $P < 0.05$ ), HOMA-IR ( $r = -0.273$ ,  $P < 0.05$ ), 체질량지수 ( $r = -0.224$ ,  $P < 0.05$ )과 음의 상관관계를 보였고 (Fig. 3), 고밀도 콜레스테롤 ( $r = 0.324$ ,  $P < 0.001$ )과는 양의 상관관계를 보였다.

다중회귀분석상 당뇨병에서는 공복혈당, HOMA-IR, 고밀도 콜레스테롤이, 비당뇨군에서는 성별, 체질량지수, 복부 내장지방면적, 고밀도 콜레스테롤 및 HOMA-IR이 독립적으로 아디포넥틴에 영향을 미치는 변수로 나타났다 (Table 2).

#### 4. 혈청 레지스틴과 대사성 위험인자와의 상관관계

로그치환된 혈청 레지스틴은 편상관관계에서 나이, 성별, 당뇨병유무를 보정한후 고밀도 콜레스테롤 ( $r = -0.193$ ,  $P < 0.05$ )과 음의 상관관계를 보였으며 체질량지수, HOMA-IR 등과는 상관관계를 보이지 않았다 (Fig. 4). 다중회귀분석에서는 당뇨병에서 성별만이 의미있게 영향을 미치는 변수였으며, 비당뇨군에서는 체질량지수, HOMA-IR 등 모든 변수들이 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다 (Table 3).

## 고 찰

지방조직은 단순히 잉여의 에너지를 저장하는 저장소가 아니라 지방세포 분비 물질들을 분비하여 인슐린 저항성과 지질/탄수화물 대사, 면역기능, 염증반응, 혈관벽과 혈압유지 및 생식기능 등에 중요한 역할을 하고 있는 내분비기관으로 새롭게 인식되고 있다[12]. 이렇게 지방세포에서 분비되는 물질들을 아디포카인이라고 하는데 대표적인 아디포카인으로는 렙틴 (leptin), 종양괴사인자- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ), 아디포넥틴, 인터루킨-6 (interleukin-6),

유리지방산, plasminogen activator inhibitor-1, 레지스틴 등이 있다.

지금까지 밝혀진 아디포카인중 아디포넥틴은 혈당강하, 항염증, 항동맥경화작용 등의 긍정적인 효과를 보이는 유일한 사이토카인 (cytokine)이다. 비만한 사람의 지방과 혈장에서 아디포넥틴이 감소되어 있으며, 특히 복부지방이 증가할수록 혈중 아디포넥틴 농도가 감소하는 것은 아직 기전이 확실치 않으나 TNF- $\alpha$ 와 같은 물질에 의한 억제작용이 역할을 할것으로 생각되고 있다[13]. 또한 인슐린 저항성이 주된 발병기전인 제2형 당뇨병환자에서도 아디포넥틴이 감소되어 있으며 인슐린 감작제중의 하나인 TZDs 사용시 아디포넥틴이 증가하는데 이는 아디포넥틴 유전자에 peroxisome proliferators-activated receptor response element (PPRE)가 존재하여 PPAR- $\gamma$  agonist인 TZDs에 의해 아디포넥틴의 promoter activity, mRNA발현, 혈중농도가 증가하는 것으로 알려져 있다[14,15]. 아디포넥틴의 혈당 강하효과의 기전은 간과 근육에 직접 작용하여 인슐린 저항성을 개선시키는 것으로 추론되며[16~18], 가능한 기전으로 간과 근육에서 adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMP kinase)를 활성화하여 acetyl CoA carboxylase (ACC)를 억제하여 지방산 산화를 촉진하고 간의 포도당 합성 효소인 phosphoenolpyruvate carboxykinase와 glucose-6-phosphatase의 발현을 억제한다는 것이 제시되고 있다. 한편 저아디포넥틴혈증은 동맥경화질환의 새로운 위험인자로 대두되고 있는데, 고혈압, 허혈성 심질환환자, 당뇨병 환자들 중에서도 특히 대혈관 합병증이 동반되어 있는 환자에서 아디포넥틴 농도가 감소되어 있다. 본 연구에서 아디포넥틴은 제2형 당뇨병군 ( $6.7 \pm 2.3 \mu\text{g/mL}$ )과 비만군 ( $8.2 \pm 2.4 \mu\text{g/mL}$ )에서 정상체중의 대조군 ( $9.9 \pm 4.5 \mu\text{g/mL}$ )에 비해 의미있게 감소되었으며, 당뇨병군과 비만군도 의미있는 차이를 나타냈다. 또한

아디포넥틴은 나이, 성별, 당뇨유무를 보정한 후 복부내장지방면적( $r=-0.413$ ), BMI( $r=-0.224$ ), HOMA-IR( $r=-0.273$ ), 중성지방( $r=-0.594$ ) 등과 의미있는 음의 상관관계를, 고밀도 콜레스테롤( $r=0.442$ )과는 양의 상관관계를 나타냈다. 더욱이 다중회귀분석에서도 당뇨병군과 비당뇨군 모두에서 인슐린 저항성의 지표인 HOMA-IR이 독립적으로 혈중 아디포넥틴과 상관관계를 나타냈다. Nishizawa 등[19]은 성호르몬이 아디포넥틴에 미치는 영향을 보고하였는데, 남성의 경우 여성에 비해 혈중 아디포넥틴 농도가 감소해 있었고 androgen이 아디포넥틴의 감소를 유발하고 이로 인해 남성에서 당뇨병 및 심혈관질환이 여성에 비해 증가하는 이유중의 하나로 설명하였다. 본 연구에서도 당뇨유무에 상관없이 여성에서 남성보다 높은 아디포넥틴 수치를 나타냈다( $8.0 \pm 3.4 \mu\text{g/mL}$  vs  $6.9 \pm 3.1 \mu\text{g/mL}$ ).

한편 Stepan[7] 등이 비만한 쥐에서 혈중 레지스틴 농도가 증가해 있고, 인슐린 저항성이 없는 정상 쥐에게 레지스틴을 주입한 후 인슐린저항성이 발생하고 항레지스틴항체에 의해 소실된 것을 보고하여, 레지스틴이 비만과 인슐린저항성을 연결시키는 것으로 생각되어 왔다. 그러나 이후의 보고에서 레지스틴과 인슐린저항성의 관계가 서로 상반된 결과를 보이고 있다[8~11,20]. 한국인에서 레지스틴과 인슐린 저항성과의 관계를 연구한 보고를 살펴보면, 윤[21] 등은 정상인에 비해 제2형 당뇨병 환자에서 혈중 레지스틴이 증가해 있으나, 비만의 지표나 HOMA-IR과 상관관계를 보이지 않았다고 하였다. 또한 정[22] 등도 제2형 당뇨병환자에서 Rosiglitazone을 6개월 사용하였을 때 혈중 레지스틴이 감소하였으나, 레지스틴이 비만이나 HOMA-IR과는 연관이 없음을 보고하였다. 본 연구에서는 혈청 레지스틴이 비만군, 대조군, 그리고 제2형 당뇨병군에서 의미있는 차이를 나타내지 않았다. 또한 다중회귀분석에서 레지스틴과 HOMA-IR, 체질량지수, 복부지방면적등과는 상관관계를 보이지 않아서 인슐린 저항성과 레지스틴이 상관관계가 없음을 보여주었다. 레지스틴은 사람에서 주로 대식세포등의 염증세포에서 주로 발현되고[23~26], 인슐린 저항성이나 비만과 상관이 있는 지방세포에서는 적게 발현되기 때문에 동물모델에서의 레지스틴의 역할과는 다를 것으로 추론되고 있다. 최근에 Reilly[27] 등은 당뇨유무에 상관없이 혈중 레지스틴이 염증표지자 및 관상동맥 석회화와 상관관계를 보여 C-reactive protein과 무관하게 죽상경화증에서의 염증지표의 가능성이 있음을 보고하였다. 반면 레지스틴이 adiposity와 인슐린 저항성과는 상관관계를 보이지 않음을 보고하였다.

본 연구의 제한점은, 연구대상자의 수가 적었고 당뇨병군이 정상인에 비해 연령이 높았으며 폐경후 여성을 따로 분류하지 않았기 때문에 이것이 결과에 영향을 미쳤을 가능성이 있다는 점이다.

결론적으로 본 연구에서 혈중 아디포넥틴은 인슐린 저항성이 있는 비만군과 당뇨병군에서 대조군에 비해 감소되어 있으며, 당뇨유무에 상관없이 HOMA-IR이 아디포넥틴에 영향을 미치는 독립적인 변수로 나타났다. 이에 반해 혈중 레지스틴은 세군간에 의미있는 차이가 없었으며, 인슐린 저항성이나 복부비만과 같은 adiposity 정도와 상관관계를 보이지 않았다.

## 요 약

**연구배경:** 아디포넥틴은 비만 및 인슐린저항성과 연관이 있으며, 혈당강하, 항염증, 항죽상경화작용 등의 긍정적인 효과를 보이는 것으로 알려져 있다. 이에반해 사람에서 레지스틴의 생리적 역할에 대해서는 아직까지 규명되지 않은 상태이다. 이에 본 연구에서는 정상인과 제2형 당뇨병환자에서 아디포넥틴 및 레지스틴과 인슐린 저항성, adiposity, 대사성 위험인자 등과의 관련성에 대해 알아보고자 하였다.

**방법:** 본원 내분비내과와 검진센터를 방문한 83명의 2형 당뇨병환자와 139명의 정상인을 대상으로 단면적 연구를 시행하였다. 대상인들의 키, 체중, 체지방량을 측정하였고, 총 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도 지단백 콜레스테롤 농도, 아디포넥틴 및 레지스틴을 측정하였다. 인슐린 저항성은 공복 인슐린과 혈당을 측정하여 HOMA-IR법으로 계산하였다. 또한 복부단층촬영을 하여 복부피하지방면적과 내장지방면적을 구하였다.

**결과:** 아디포넥틴은 당뇨병군에서 가장 낮고 대조군에서 가장 높았으며, 각 군에서 의미있는 차이를 보였다. 이에 반해 레지스틴은 각 군에서 비슷한 수치를 나타냈다. 로그 아디포넥틴은 나이, 성별, 당뇨유무를 보정한 후 수축기혈압( $r = -0.169$ ,  $P < 0.05$ ), 체질량지수( $r = -0.224$ ,  $P < 0.05$ ), 복부내장지방면적( $r = -0.413$ ,  $P < 0.001$ ), 공복혈당( $r = -0.285$ ,  $P < 0.05$ ), HOMA-IR( $r = -0.273$ ,  $P < 0.05$ ), 중성지방( $r = -0.352$ ,  $P < 0.001$ ), 저밀도 콜레스테롤( $r = -0.184$ ,  $P < 0.05$ )과 음의 상관관계를 보였고, 고밀도 콜레스테롤( $r = 0.324$ ,  $P < 0.001$ )과는 양의 상관관계를 보였다. 다중회귀분석상 당뇨병군에서는 공복혈당, HOMA-IR 및 고밀도 콜레스테롤이, 비당뇨군에서는 성별, 체질량지수, 복부내장지방면적, HOMA-IR 및 고밀도 콜레스테롤이 독립적으로 혈중 아디포넥틴 농도에 영향을 미치는 것으로 나타났다. 이에반해 로그 레지스틴은 고밀도 콜레스테롤( $r = -0.193$ ,  $P < 0.05$ )과 음의 상관관계를 보였으며 체질량지수, HOMA-IR 등과는 상관관계를 보이지 않았다.

**결론:** 혈중 아디포넥틴은 당뇨유무와 상관없이 인슐린 저항성의 지표인 HOMA-IR과 높은 상관성을 나타냈으나, 레지스틴은 인슐린저항성 및 비만지표와 상관관계를 나타내지 않았다.

## 참 고 문 헌

1. Tsao TS, Lodish HF, Freubis J: *ACRP30, a new hormone controlling fat and glucose metabolism*. *Eur J Pharmacol* 440:213-221, 2002
2. 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* 86:1930-1935, 2001
3. 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* 46:459-469, 2003
4. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Ouchi N, Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T, Hasegawa K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Hanafusa T, Matsuzawa Y: *Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20:1595-1599, 2000
5. 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* 15:507-511, 2002
6. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, Arita Y, Okamoto Y, Shimomura I, Hiraoka H, Nakamura T, Funahashi T, Matsuzawa Y: *Osaka CAD Study Group. Coronary artery disease: Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23:85-89, 2003
7. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA: *The hormone resistin link obesity to diabetes*. *Nature* 409:307-312, 2001
8. McEternan CL, McEternan PG, Harte AL, Levick PL, Barnett AH, Kumar S: *Resistin, central obesity, and type 2 diabetes*. *Lancet* 259:46-47, 2002
9. Kim KH, Lee K, Moon YS, Sul HS: *A cysteine-rich adipose tissue-specific secretory factors inhibits adipocyte differentiation*. *J Biol Chem* 276:11252-11256, 2001
10. Way JM, Gorgun CZ, Tong Q, Uysal KT, Brown KK, Harrington WW, Oliver JR, Wilson TM, Klierer SA, Hotamisligil GS: *Adipose tissue resistin expression is severely suppressed in obesity and stimulated by peroxisome proliferators-activated receptor agonists*. *J Biol Chem* 276:25651-25653, 2001
11. Savage DB, Sewter CP, Klenk ES, Segal DG, Vidal-Puig A, Considine RV, Orahilly S: *Resistin/Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor- an action in human*. *Diabetes* 50:2199-2202, 2001
12. Ahima RS, Flier JS: *Adipose tissue as an endocrine organ*. *Trends Endocrinol Metab* 11:327-332, 2000
13. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, Kihara S, Nishizawa H, Kishida K, Nagaretani H, Matsuda M, Komuro R, Ouchi N, Kuriyama H, Hotta K, Nakamura T, Shimomura I, Matsuzawa Y: *PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein*. *Diabetes* 50:2094-2099, 2001
14. Phillips SA, Ciaraldi TP, Kong AP, Bandukwala R, Aroda V, Carter L, Baxi S, Mudaliar SR, Henry RR: *Modulation of circulating and adipose tissue adiponectin levels by antidiabetic therapy*. *Diabetes* 52:667-674, 2003
15. Combs TP, Wagner JA, Berger J, Doebber T, Wang WJ, Zhang BB, Tanen M, Berg AH, O'Rahilly S, Savage DB, Chatterjee K, Weiss S, Larson PJ, Gottesdiener KM, Gertz BJ, Charron MJ, Scherer PE, Moller DE: *Induction of adipocyte complement-related protein of 30kilodaltons by PPARgamma agonists: a potential mechanism of insulin sensitization*. *Endocrinology* 143:998-1007, 2002
16. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE: *The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action*. *Nat Med* 7:947-953, 2001
17. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Ebbets-Reed D, Erickson MR, Yen FT, Bihain BE, Lodish HF: *Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:2005-2010, 2001
18. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, Murakami K, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O, Akanuma Y, Gavrilova O, Vinson C, Reitman ML, Kagechika H, Shudo K,

- Yoda M, Nakano Y, Tobe K, Nagai R, Kimura S, Tomita M, Froguel P, Kadowaki T: *The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. Nat Med* 7: 941-946, 2001
19. Nishizawa T, 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: *Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte derived protein. Diabetes* 51:2734-2741, 2002
20. Lee JH, Chan JL, Yiannakouris N, Kontogianni M, Estrada E, Seip R, Orlova C, Mantzoros C: *Circulating Resistin Levels Are Not Associated with Obesity or Insulin Resistance in Humans and Are Not Regulated by Fasting or Leptin Administration: Cross-Sectional and Interventional Studies in Normal, Insulin Resistant, and Diabetic Subjects. J Clin Endocrinol Metab* 88:4848-4856, 2003
21. 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
22. 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
23. Fami JN, Cheema PS, Bahouth SW, Lloyd Hiler M: *Resistin release by human adipose tissue explants in primary culture. Biochem Biophys Res Commun* 300: 674-678, 2003
24. Yang RZ, Huang Q, Xu A, McLenithan JC, Eisen JA, Shuldiner AR, Alkan S, Gong DW, eison JA: *Comparative studies of resistin expression and phylogenomics in human and mouse. Biochem Biophys Res Commun* 310:927-935, 2003
25. Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ, Murdock PR, Holbrook JD, Plumpton C, Macphee CH, Smith SA: *Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. Biochem Biophys Res Commun* 300:472-276, 2003
26. Kaser S, Kase A, Sandhofer A, Ebenbichler CF, Tilg H, Patsch JR: *Resistin messenger-RNA expression is increased by proinflammatory cytokines in vitro. Biochem Biophys Res Commun* 309:286-290, 2003
27. Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML, Rohatgi A, Lazar MA, Rader DJ: *Resistin is an inflammatory markers of atherosclerosis in humans. Circulation* 111:932-939, 2005