

한국인 성인에서 관상동맥질환과 혈중 Retinol-Binding Protein 4 농도와의 연관성

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 내분비내과¹, 심장내과²

김지훈¹ · 이은정¹ · 최은숙¹ · 원종철¹ · 박철영¹ · 이원영¹ · 오기원¹ · 김병진² · 성기철² · 김범수² · 강진호²
박성우¹ · 김선우¹ · 이만호² · 박정로²

The Relationship between Serum Retinol-Binding Protein 4 Levels and Coronary Artery Disease in Korean Adults

Ji-Hoon Kim¹, Eun-Jung Rhee¹, Eun-Suk Choi¹, Jong-Chul Won¹, Cheol-Young Park¹, Won-Young Lee¹,
Ki-Won Oh¹, Byung-Jin Kim², Ki-Chul Sung², Bum-Soo Kim², Jin-Ho Kang², Sung-Woo Park¹, Sun-Woo Kim¹,
Man-Ho Lee², Jung-Roe Park²

¹Department of Endocrinology and Metabolism, ²Cardiology, Kangbuk Samsung Hospital,
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Abstract

Background: A recently discovered adipokine, retinol-binding protein-4 (RBP-4), is reportedly associated with insulin resistance and metabolic syndrome. This study was performed to analyze the relationship between serum RBP-4 levels and coronary artery disease (CAD) in Korean adults.

Methods: In 235 subjects (mean age 58 years) in whom coronary artery angiograms were performed due to complaints of chest pain, serum RBP-4 levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. Coronary artery angiograms were performed in all subjects and the severity of CAD was assessed by the number of stenotic vessels. The presence of metabolic syndrome was defined by AHA/NHLBI criteria with body mass index substituted for waist circumference.

Results: Coronary angiogram showed that 101 subjects (43%) had normal coronary vessel, 82 subjects (34.9%) had 1-vessel disease, 31 subjects (13.2%) had 2-vessel disease and 21 subjects (8.9%) had 3-vessel disease. Subjects with coronary artery stenosis showed a higher mean age (60.5 ± 10.0 years), fasting glucose ($123.3 \text{ mg} \pm 45.0 \text{ mg/dL}$) and lower mean value for high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) level ($49.0 \pm 13.2 \text{ mg/dL}$), although serum RBP-4 levels were not significantly different between those with and without CAD. Mean age and fasting glucose level increased significantly as the number of stenotic vessels increased, although serum RBP4 level showed no significant differences among the different groups. Among the metabolic parameters, only serum triglyceride levels showed a significant correlation with serum RBP-4 levels.

Conclusion: There was no difference in mean serum RBP-4 levels between subjects with or without coronary artery disease in Korean adults. Further studies are warranted to draw a clear conclusion on the effect of RBP-4 on atherosclerosis. (Korean Diabetes J 33:105-112, 2009)

Key words: Atherosclerosis, Coronary artery disease, Retinol-binding protein-4

접수일자: 2009년 2월 16일, 통과일자: 2009년 4월 13일

교신저자: 이은정, 성균관대 강북삼성병원 내분비내과, E-mail: hongisiri@hanmail.net

서 론

최근 연구들은 지방 조직을 단순한 지방덩어리가 아닌 아디포카인이라 불리는 다양한 단백질을 분비하는 중요한 장기로 인식해야 함을 강조한다¹⁾. 이러한 아디포카인들은 멀리 떨어진 표적장기에 영향을 미쳐서 식욕, 체중, 에너지 균형, 인슐린의 작용 등에 영향을 미친다.

제2형 당뇨병에서의 병리기전은 잘 알려져 있으며 인슐린분비의 이상, 간에서의 당신생의 증가, 표적 장기(근육, 지방, 간)에서의 인슐린에 대한 저항성, 그리고 중성지방-rich 입자와 유리지방산 농도의 증가에 의한 지질독성 등이 그 원인으로 알려진다²⁾. 이처럼 다양한 기전에 의해서 당뇨병이 발병하는 것으로 알려져 있지만, 각각의 인자들이 병인에 작용하는 정도는 개개인에 따라 큰 차이를 보인다. 현재로서는 단일 병리 기전에 의해서 제2형 당뇨병이 발병하는지, 다양한 인자들의 복합적인 작용인지에 대해서는 정확히 알려져 있지 않다.

관상동맥질환의 위험인자로는 고혈압, 나이, 흡연, 높은 저밀도 지단백 콜레스테롤, 낮은 고밀도 지단백 콜레스테롤, 고혈당, 비만, 신체적 비활동, 혈액응고 이상 등이 널리 알려져 있다³⁾. 당뇨병환자에서의 높은 관상동맥질환 유병률은 인슐린저항성과 동맥경화증과의 연관성에서 설명되며, 이처럼 심혈관질환 위험인자들이 군집되어 나타나는 현상을 대사증후군이라 하여 복부비만에 의한 인슐린저항성이 결국은 심혈관질환 위험도를 증가시킬 수 있음이 알려져 있다⁴⁾. 이렇듯 복부비만은 단순한 체형의 변화가 아닌 동맥경화증을 증가시키는 주원인으로, 이에 대한 중재가 시급하다.

Retinol-Binding Protein-4 (RBP-4)는 최근 발견된 아디포카인의 한 종류로서, 비만, 내당능장애 같은 인슐린저항성이 있는 이에서 혈중농도가 높음이 알려졌고 제2형 당뇨병, 대사증후군환자에서 증가됨이 보고된 바가 있다⁵⁻⁷⁾. 운동이나 생활습관개선, 위 밴드수술(gastric banding surgery)을 통한 비만도의 개선이 혈중RBP-4를 줄였다는 보고도 있으며⁵⁻⁷⁾, RBP-4가 심혈관질환을 가지고 있는 이에서 인슐린저항성의 표지자로 쓰일 수 없다는 보고가 있다⁸⁾. 또한 최근 RBP-4 농도가 관상동맥질환을 가진 대상에서 증가되어 있고, 기존의 전통적인 심혈관질환 위험인자를 보정했을 때는 의미가 없다는 연구 결과가 발표된 바 있으나⁹⁾, 한국인에서의 혈중 RBP-4 농도와 관상동맥질환과의 연관성에 대한 연구는 거의 없다. 본 저자들은 순환기내과에 흉통을 주소로 내원하여 관상동맥 조영술을 시행한 환자들을 대상으로 RBP-4와 관상동맥질환과의 연관성을 조사하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

2003년 5월부터 9월 사이에 성균관대의 강북삼성병원 심장내과에 흉통을 주소로 내원하여 관상동맥 조영술을 시행한 235명을 대상으로 연구를 진행하였다. 대상자 중 남자는 140명(59.6%), 여자는 95명(40.4%)이었고 평균 나이는 58세였다. 대상자 중 급성감염, 만성 신부전증(serum creatinine ≥ 2.0 mg/dL), 약성 종양, 다른 심각한 내과질환이 있는 경우는 배제하였다. 흡연, 기왕력, 복용 약의 여부, 관상동맥 조영술 시행 시기는 차트 검토를 통하여 얻었다.

2. 신체 계측 및 혈액 검사

키, 체중, 수축기, 이완기 혈압은 두 번 측정하여 평균값을 이용하였다. 혈압의 측정은 5분 이상 안정을 취하게 한 후 의자에 앉은 상태에서 반 자동 혈압계(ERKA type 113, German)를 이용하여 우측 팔에서 1회 측정하였으며 정상이 아닌 경우에는 검진이 끝난 후 다시 안정한 후에 재측정하였다. 체중과 키는 킬로그램과 센티미터 단위로 각각 소수점 두 자리까지 측정하였으며, 체질량지수는 체중(kg)/키(m)²으로 계산하였다. 12시간 이상 공복상태를 확인 후 공복 혈당은 헥소카이네즈법으로 측정하였고 총 콜레스테롤과 중성지방, 고밀도 지단백 콜레스테롤, 저밀도 지단백 콜레스테롤은 12시간 금식 후 혈청에서 측정하였다. 총 콜레스테롤과 중성지방은 효소비색검사(enzymatic colorimetric test)로 측정하였고, 고밀도 지단백 콜레스테롤은 선택저해(selective inhibition)방법으로 측정하였으며 저밀도 지단백 콜레스테롤은 동질효소비색검사(homogeneous enzymatic colorimetric test)로 측정하였다.

3. 혈중 RBP-4의 측정

혈액 채취는 밤새 8시간 이상 금식 후 아침에, 관상동맥 조영술 전에 시행하였고, 혈청은 분리하여 -80℃에 저장하였다가 나중에 한꺼번에 측정하였다. 측정은 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)방법(Biosource, Nivelles, Belgium)으로 측정하였다. Intra-assay coefficient of variance (CV)는 2.643~9.220%였고, inter-assay CV는 3.478~10.274%였다.

4. 당뇨병과 대사증후군의 정의

당뇨병의 유무는 미국당뇨병학회(American Diabetes Association)의 criteria 또는 당뇨병으로 치료받은 과거력이

있는 경우로 정의하였고, 아래에 제시된 American Heart association/National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/NHLBI)의 기준을 따라서, 아래의 인자들 5개 중 3개 이상인 경우 대사증후군으로 정의하였으며¹⁰⁾, 모든 환자들에서 허리둘레를 재지는 못해서, 복부 비만의 기준 대신에, 체질량지수 $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ 으로 대체하여 사용하였다¹¹⁾.

- 1) 비만: BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$
- 2) 고 중성지방혈증: $\geq 150 \text{ mg/dL}$
- 3) 저 고밀도 지단백 콜레스테롤:
남자에서는 $< 40 \text{ mg/dL}$, 여자에서는 $< 50 \text{ mg/dL}$
- 4) 고혈압: $\geq 130/85 \text{ mm Hg}$
- 5) 공복고혈당: $\geq 100 \text{ mg/dL}$

5. 관상동맥 조영술

관상동맥 조영술은 모든 환자에서 시행하였다. 시술은 해당시술을 최소 3년 이상 시행한 숙련된 순환기내과 의사에 의하여 시행되었다. 의미있는 협착의 정의는, 혈관 내경이 50% 이상 좁아진 경우로 정의하였고, 의미있는 협착혈관 개수에 따라서, 정상군, 단일혈관질환군, 두혈관질환군, 세혈관질환군으로 나누어 분석하였다.

6. 통계학적 분석

모든 통계적 분석은 SPSS version 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL)을 사용하였다. 각 변수의 평균값은 평균 \pm 표준편차로 표시하였다. 변수들 간의 이변량 상관분석은 Pearson's correlation analysis를 이용하여 시행하였으며, 협착된 관상동맥수에 따른 각 변수의 평균값의 비교는 one-way ANOVA test로 분석하였으며, 사후 검정에는 Tukey 방법을 사용하였고, 관상동맥질환 여부와 대사증후군 여부에 따른 각 변수의 평균값의 비교는 Student's t-test로 분석하였다. P 값은 0.05 미만을 유의한 것으로 정의하였다. 각 변수들을 보정하고 두 군 간의 RBP-4 농도의 비교는 ANCOVA로, 여러 변수들을 보정한 후 관상동맥질환 여부에 RBP-4가 영향을 주는지는, 로지스틱 회귀분석을 이용하여 분석하였다.

결 과

1. 연구 대상

대상자의 평균 연령은 58.0 ± 11.2 세였고, 그 중 남자는 140명으로, 59.6%였다. 평균 체질량지수는 $25.4 \pm 2.9 \text{ kg/m}^2$ 로 비만한 체형이었으며, 혈중 RBP-4의 농도는 48.8

Table 1. Baseline characteristics of the participants

N = 235	
Age (years)	58.0 ± 11.2
BMI (kg/m^2)	25.4 ± 2.9
Fasting blood glucose (mg/dL)	115.9 ± 39.8
Systolic BP (mm Hg)	134.6 ± 18.7
Diastolic BP (mm Hg)	84.6 ± 10.8
Triglyceride (mg/dL)	158.6 ± 99.4
Total cholesterol (mg/dL)	192.1 ± 43.4
HDL-C (mg/dL)	50.8 ± 12.8
LDL-C (mg/dL)	112.0 ± 30.9
Serum RBP-4 ($\mu\text{g/mL}$)	48.8 ± 34.5
Male/female (%)	140/95 (59.6/40.4)
Numbers of the stenotic vessels (%)	
Normal	101 (43.0)
1-vessel	82 (34.9)
2-vessel	31 (13.2)
3-vessel	21 (8.9)
Diabetes mellitus (%)	72 (30.6)
Metabolic syndrome (%)	109 (46.4)
Subjects on antihypertensive treatment (%)	142 (60.4)
Subjects on aspirin (%)	92 (39.1)
Subjects on statin (%)	55 (23.4)

Data was given as mean \pm SD and number of cases (%). BMI, body mass index; BP, blood pressure; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; RBP-4, retinol-binding protein-4.

± 34.5 ug/mL (range 3.902~295.80 ug/mL)였고 공복혈당은 115.9 ± 39.8 mg/dL였다. 대상자 중 당뇨병을 가진 대상자는 72명(30.6%)이었고, 대사증후군을 가진 대상자는 109명(46.4%)이었다.

관상동맥 조영술상 심혈관질환을 가진 군은 134명(57%)이었고, 정상군은 101명(43.0%)이었다. 심혈관질환군 중 단일혈관질환군은 82명(34.9%), 두혈관질환군은 31명(13.2%), 세혈관질환군은 21명(8.9%)이었다(Table 1).

2. 관상동맥질환 정도에 따른 심혈관질환 위험인자들의 평균값의 비교

관상동맥질환 여부에 따라서 심혈관질환 위험인자들의 평균값을 비교했을 때, 관상동맥 질환을 가진 대상자들에서

정상군보다 높은 평균 연령(54.7 ± 11.8 vs 60.5 ± 10.0 세, $P < 0.01$), 공복 혈당(106.0 ± 29.1 vs 123.3 ± 45.0 mg/dL, $P < 0.01$), 낮은 고밀도 지단백 콜레스테롤 농도(53.1 ± 12.0 vs 49.0 ± 13.2 mg/dL, $P = 0.016$)를 보였으나 체질량 지수($P = 0.273$), 총 콜레스테롤농도($P = 0.739$), 저밀도 지단백 콜레스테롤 농도($P = 0.834$), 수축기 혈압($P = 0.090$), 이완기 혈압($P = 0.382$)과 혈중 RBP-4 농도($P = 0.994$)는 관상동맥질환군과 정상군 사이에 의미있는 차이를 보이지 않았다(Table 2).

협착된 혈관 수에 따른 각 변수들의 평균 수치를 비교하였는데, 심혈관질환이 있는 군에서 정상군보다 평균 연령이 높았고, 협착된 혈관수가 증가할수록 평균 연령($P < 0.01$), 공복혈당 농도($P < 0.01$)가 증가하였으며, 연령은 사후 검

Table 2. Comparisons of the variables according to the presence of coronary artery stenosis

	CAD absent (N = 101)	CAD present (N = 134)	*P value
Age (years)	54.7 ± 11.8	60.5 ± 10.0	< 0.01
Fasting blood glucose (mg/dL)	106.0 ± 29.1	123.3 ± 45.0	< 0.01
BMI (kg/m^2)	25.2 ± 2.9	25.6 ± 2.8	0.273
Systolic BP (mm Hg)	132.1 ± 21.7	136.5 ± 15.8	0.090
Diastolic BP (mm Hg)	83.9 ± 10.4	85.1 ± 11.1	0.382
Triglyceride (mg/dL)	153.3 ± 105.5	162.5 ± 94.9	0.498
Total cholesterol (mg/dL)	193.1 ± 39.5	191.3 ± 46.2	0.739
HDL-C (mg/dL)	53.1 ± 12.0	49.0 ± 13.2	0.016
LDL-C (mg/dL)	112.5 ± 28.6	111.6 ± 32.6	0.834
Serum RBP-4 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	48.70 ± 38.2	48.73 ± 8.56	0.994

Data was given as mean \pm SD. * Analyses were performed with Student's t-test. BMI, body mass index; BP, blood pressure; CAD, coronary artery disease; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; RBP-4, retinol-binding protein-4.

Table 3. Comparisons of the variables according to the number of stenotic vessels

	Groups divided according to the number of stenotic vessels				*P value
	Normal	1-vessel	2-vessel	3-vessel	
Age (years)	54.7 ± 11.8	58.6 ± 10.2	62.5 ± 9.5	65.1 ± 8.0	< 0.01
FBS (mg/dL)	106.0 ± 29.1	121.7 ± 46.7	122.7 ± 49.0	130.5 ± 30.4	< 0.01
BMI (kg/m^2)	25.2 ± 2.9	25.9 ± 2.8	26.0 ± 2.8	24.2 ± 2.9	0.069
SBP (mm Hg)	132.1 ± 21.7	136.0 ± 16.9	133.6 ± 12.8	142.9 ± 14.2	0.092
DBP (mm Hg)	83.9 ± 10.4	84.1 ± 12.7	85.5 ± 8.5	88.6 ± 6.5	0.295
TG (mg/dL)	153.3 ± 105.5	170.7 ± 109.6	151.5 ± 71.3	146.9 ± 54.7	0.590
TC (mg/dL)	193.1 ± 39.5	191.4 ± 48.8	188.3 ± 37.4	195.1 ± 49.6	0.939
HDL-C (mg/dL)	53.1 ± 12.0	49.3 ± 14.9	47.6 ± 7.5	50.0 ± 13.2	0.094
LDL-C (mg/dL)	112.5 ± 28.6	109.7 ± 33.3	114.9 ± 31.8	114.3 ± 31.9	0.837
Serum RBP-4 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	48.70 ± 38.2	47.3 ± 34.7	52.8 ± 28.8	48.7 ± 23.2	0.900

Data was given as mean \pm SD. * Analyses were performed with one-way ANOVA test. BMI, body mass index; BP, blood pressure; FBS, fasting blood glucose; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; RBP-4, retinol-binding protein-4; TC, total cholesterol; TG, triglyceride.

Table 4. Bivariate correlation coefficient between the metabolic parameters and serum RBP4 level

	Age	FBS	BMI	SBP	DBP	TG	T-chol	HDL-C	LDL-C	RBP-4
Age	-	0.01	0.02	0.122	0.08	-0.13	-0.01	0.04	0.03	0.04
FBS	0.01	-	-0.02	-0.06	-0.06	0.01	0.03	-0.10	0.01	0.03
BMI	0.02	0.02	-	0.07	0.09	0.23 [†]	0.16 [*]	-0.09	0.09	-0.07
SBP	0.12	0.06	0.07	-	0.59 [†]	0.22 [†]	0.15 [*]	0.03	0.10	0.06
DBP	0.08	0.06	0.09	0.59 [†]	-	0.23 [†]	0.14 [*]	0.07	0.05	0.06
TG	0.13	0.01	0.23 [†]	0.22 [†]	0.23 [†]	-	0.35 [†]	-0.01	0.03	0.18 [†]
T-chol	0.01	0.03	0.16 [*]	0.15 [*]	0.14 [*]	0.35 [†]	-	0.45 [†]	0.78 [†]	0.07
HDL-C	0.04	0.10	-0.09	0.03	0.07	-0.01	0.45 [†]	-	0.18 [†]	0.02
LDL-C	0.03	0.01	0.09	0.01	0.05	0.03	0.78 [†]	0.18 [†]	-	0.01
RBP-4	0.04	0.03	-0.07	0.06	0.06	0.18 [†]	0.07	0.02	0.01	-

* $P < 0.05$ in bivariate correlation analyses, [†] $P < 0.01$ in bivariate correlation analyses. BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure; FBS, fasting blood glucose; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; RBP-4, retinol-binding protein-4; SBP, systolic blood pressure; T-chol, total cholesterol; TG, triglyceride.

Table 5. Comparisons of the variables according to the metabolic disease status defined by AHA/NHLBI

	Metabolic syndrome present	Metabolic syndrome absent	<i>P</i> value
Age (years)	57.2 ± 10.1	58.1 ± 11.8	0.537
Fasting blood glucose (mg/dL)	122.1 ± 37.3	111.4 ± 42.3	0.046
BMI (kg/m ²)	26.4 ± 2.3	24.6 ± 3.0	< 0.01
Systolic BP (mm Hg)	140.3 ± 15.7	129.6 ± 19.8	< 0.01
Diastolic BP (mm Hg)	88.4 ± 11.5	81.0 ± 9.1	< 0.01
Triglyceride (mg/dL)	213.1 ± 105.5	115.6 ± 44.3	< 0.01
Total cholesterol (mg/dL)	201.3 ± 49.1	184.8 ± 36.8	0.005
HDL-C (mg/dL)	49.0 ± 9.6	52.0 ± 14.9	0.069
LDL-C(mg/dL)	113.5 ± 33.0	110.8 ± 29.2	0.514
RBP-4 (μg/mL)	53.0 ± 38.9	45.9 ± 30.5	0.133

Data was given as mean ± SD. AHA/NHLBI, American Heart association/National Heart, Lung, and Blood Institute; BMI, body mass index; BP, blood pressure; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; RBP-4, retinol-binding protein-4.

정에서는 정상군과 두혈관질환군, 세혈관질환군 간에만 의미있는 차이를 보였으며, 혈관 협착이 있는 군 간에는 의미있는 차이를 보이지 않았다. 또한 공복혈당 농도는 사후 검정에서 정상군과 단일혈관질환군, 세혈관질환군 간에만 의미있는 차이를 보였으며, 혈관 협착이 있는 군 간에는 의미있는 차이를 보이지 않았다. 협착된 혈관 수에 따른 평균 혈중 RBP-4 농도는 의미있는 차이를 보이지 않았다($P = 0.900$) (Table 3). 이번량 변수분석을 통한 각 대사성 지표들과 혈중 RBP-4 농도와의 연관성을 분석하였는데, 혈중 중성지방 농도만이 혈중 RBP-4와 통계학으로 유의한 상관성을 보였으나, 상관성은 크지 않았다($r = 0.177$, $P = 0.007$) (Table 4). 대사증후군 여부에 따른 혈중 RBP-4 농도도 유의한 차이를 보이지 않았다(53.0 ± 38.9 vs. 45.9 ± 30.5 μg/mL, $P = 0.133$) (Table 5).

이러한 결과들은, 연령, 공복혈당, 당뇨병 여부, 약제 복용력, 혈압 등을 보정하고도 의미있는 차이를 보이지 않았으며 비만도(25 kg/m^2)에 따라서 나누어 분석을 해 보아도 유의한 차이를 보이지 않았다. 또한 RBP-4의 농도가 정규 분포를 하지 않아, 로그변환을 하여 다시 분석하였으나, 관상동맥질환 여부에 따라 유의한 차이를 보이지 않았다.

고 찰

본 연구에서는 혈중 RBP-4와 관상동맥질환과의 연관성을 분석하였는데, 혈중 RBP-4는 인슐린저항성이나 당뇨병과의 연관성이 보고되었던 기존의 결과들과는 달리¹⁸⁾, 관상동맥의 협착의 정도와는 유의한 연관성을 보이지 않았다.

전 세계적으로 제2형 당뇨병, 또한 이에 따른 심혈관질환

은 폭발적으로 증가하고 있다. 이는 인구의 증가, 급속한 고령화, 도시화, 비만, 활동의 감소 등 여러 가지 원인이 있으나 그 중 비만이 중요한 역할을 하는 것은 여러 보고를 통해 잘 알려져 있고¹²⁾, 이런 비만은 서양뿐 아니라 동양에서도 점점 증가하고 있는 추세이다¹³⁾. 비만은 인슐린저항성, 제2형 당뇨병, 이상지질혈증, 고혈압, 심혈관질환의 위험인자인데, 전체 지방의 양보다는 지방세포의 복부 분포가 병리학적으로 더 중요하다는 것이 알려져 있고, 이런 지방세포는 에너지 저장 기관일 뿐 아니라 여러가지 호르몬과 시토키인을 분비하는 내분비기관임이 잘 알려져 있는데, 성숙하지 않은 큰 지방세포의 군집은 이에서 분비되는 아디포카인과 시토키인들에 의해서 혈관 염증을 일으키고, 심혈관질환의 원인이 된다¹⁴⁾.

지방세포의 역할 중 내분비기능은 지방세포에 의해 분비되는 신포단백질에 의해서 행하여지는데 이런 신포단백질을 아디포사이토킨 또는 아디포카인이라 하고 여기에는 렙틴(leptin), 아디포넥틴(adiponectin), 종양괴사인자(TNF)- α , 인터루킨(IL)-6 등이 있다¹⁵⁾. 이런 아디포카인들은 여러 조직에 작용하여, 염증, 면역, 호르몬 작용을 하는데, 특히 여러 조직에서 인슐린의 반응을 조절하며, 인슐린저항성의 병인에 중요한 역할을 하고, 이상지질혈증, 고혈압, 조기의 심근경색의 유발 같은 대사합병증들과 연관이 있다고 알려져 있다. 그 중 retinol에 특히 결합을 잘하는 새로운 아디포카인인 RBP-4는 인슐린 분비를 감소시키고 인슐린저항성을 증가시킨다고 알려져 있는데, 이는 지방세포에서 분비되는 어떤 물질이 근육에서의 인슐린저항성을 유발함이 알려져 있고, 비만, 인슐린저항성을 가지고 있는 대상에서 증가되어 있음에서 밝혀졌으며, 이 물질이 RBP-4임으로 알려졌다⁹⁾. RBP-4가 인슐린저항성과 무증상 염증의 직접적인 유발요인이 되어 심혈관질환을 조기에 야기할 수 있을 거라는 보고도 있었으나¹⁶⁾, 한국인 성인을 대상으로 한 이번 연구에서는 관상동맥질환 환자 134명과 정상군 101명사이의 평균 혈중 RBP-4농도는 차이가 없었고, 협착된 혈관 수에 따른 차이도 보이지 않아 혈중 RBP-4가 동맥경화증에 미치는 영향은 적을 것으로 생각된다.

Glucose-Transporter-4 (GLUT-4)는 골격근과 지방세포의 세포막을 경유하여 포도당을 수송하는데 이 과정은 각 세포의 포도당 섭취의 속도조절 단계이며 이는 인슐린에 의해 촉진된다¹⁷⁾. GLUT-4의 지방조직에서의 감소는, 전체적인 인슐린저항성과 연관되어 있으며, 동물실험에서 RBP-4가 지방세포의 GLUT-4 발현을 억제하고, 인슐린저항성을 야기하는 것으로 밝혀졌는데, Yang 등은 지방세포 GLUT-

4-knockout mice에서, rosiglitazone을 사용하여 인슐린저항성을 감소시켰더니, 지방세포에서 증가된 RBP-4농도가 줄어들었고⁵⁾, fenretinide로 비만 쥐를 치료하였더니, RBP-4 신장 내 배설이 증가하고 혈중 RBP-4가 정상화되고 인슐린저항성이나 당대사들이 좋아짐을 보고한 바 있다. Graham 등에 의하면, 혈중 RBP-4 농도와 인슐린저항성, 비만과 상관관계가 있다는 보고도 있지만¹⁸⁾, Janke 등에 의하면 인슐린저항성과 비만과 연관관계를 보이지 않았다는 보고도 있다¹⁹⁾. 또 다른 연구에 의하면, 증가된 RBP-4농도와 Homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR)로 평가한 인슐린저항성과의 관계에 관련이 있는 것으로 보였으나⁷⁾, 일부 조사는 관련이 없었다²⁰⁾. 우리의 연구에서는, 공복혈당, 제2형 당뇨병 모두 대조군 간의 RBP-4 농도의 차이를 보이지 않아, 관련이 없는 것으로 나타났다. 이처럼 각 연구마다 결과가 다르게 나오는 것은, 환자들 간의 기본적인 특성, 표본크기, 측정방법 등에 차이가 있어서인 것으로 생각된다.

대사증후군환자에서 여러 염증성 시토키인과 아디포카인이 연관되어 있는 것이 알려져 있으며 이 중 RBP-4는 Yang 등에 의하면 쥐에 purified RBP-4를 주입하였더니 근육에서 인슐린 신호가 불안정해질 뿐 아니라, 간에서 Phosphoenolpyruvate kinase의 발현이 증가하는 것을 발견하였고, 이는 인슐린저항성과 연관성이 있다고 보고하였다⁹⁾. 이처럼 많은 연구들에서 RBP-4가 인슐린저항성, 공복혈당, 이상지질혈증 같은 대사이상 시 증가한다는 것이 보여지고 있지만⁷⁾, 일부에서는 관련이 없는 것처럼 나타나기도 하였다¹⁸⁾. 본 연구에서는 대사증후군 존재 여부에 따른 RBP-4농도의 차이는 없는 것으로 나타났으며, 대사증후군의 각 구성요소들과 RBP-4 농도와의 연관성도 조사하였으나, 그 구성요소들과의 연관성 또한 없는 것으로 나타났으나, 중성지방만이 연관이 있는 것으로 나타났다. 이는 Qi 등에 의한 연구에서, 대사증후군 요소들 중 중성지방과 RBP-4가 가장 연관이 강하다는 보고와도 일치하는 것으로, 여러 보고들을 통해 혈당, BMI, 허리둘레를 보정하여도 이 연관성은 일정하게 보였다⁶⁾. 본 연구에서는 허리둘레와의 연관성을 분석하지는 못했지만, 허리둘레를 대치한 체질량지수와와의 연관성은 보이지 않았다. 다른 여러 연구에서도 체질량지수와 RBP-4와의 연관성이 논문에 따라 결과가 다르게 나오는 등^{5,7)} 논란의 여지가 있으나, Cho 등에 의하면, 체질량지수가 아닌 허리둘레와 RBP-4와의 연관성은 혈중농도가 증가할수록 허리둘레도 증가하였다는 보고가 있어⁷⁾, 아마 RBP-4농도의 상승에는 전체적인 지방량 보다는, 내장지방의 양이 더 영향을 미

칠 것이라는 것을 추정할 수 있었다.

본 연구는 몇 가지 제한점을 가지고 있다. 첫째, 대상 수가 적어서 유의한 결과를 도출하지 못했을 가능성이 있다. 단순히 혈중 RBP-4 농도와 당뇨병, 인슐린저항성과의 연관성을 본 연구들¹⁸⁾과는 달리, 관상동맥 조영술을 시행한 대상자들에서 혈중 RBP-4 농도를 켜 것으로, 대상자를 모집하는 데에 조금 어려운 부분이 있었지만, 역시 유의한 결과를 내기에는 대상자수가 작았을 가능성을 배제할 수 없다. 둘째, 혈중 RBP-4 농도는 정규 분포를 하지 않아 분포범위가 컸으며 이상값에 대한 정확한 원인을 분석할 수 없었다. 이는 아직까지 혈중 RBP-4 농도가 조직이나 세포 수준이 아닌, 전신적인 순환계에서 정확히 어떤 확실한 작용을 하는지 알 수 없고, 혈중 RBP-4 농도에 영향을 미치는 인자들에 대한 연구가 많지 않아, 정확한 설명을 하기가 어렵다. 셋째, 관상동맥질환의 중증도를 정확히 개별화하지 못했다. 협착된 혈관의 수가 동맥경화증의 중증도를 모두 반영하는 것은 아니므로, 관상동맥 조영술을 시행할 때부터 중증도를 평가할 수 있도록 측정을 정확히 해야 하는데, 그러지 못했다.

결론적으로, 본 연구에서 관상동맥협착 정도와 혈중 RBP-4 농도는 연관성이 없는 것으로 나타났으며, 대사증후군 유무와 RBP-4와도 연관성은 없는 것으로 나타났다. 이로써 한국인 성인에서 혈중 RBP-4 농도는 협착된 혈관의 수나 질환유무에 따른 차이를 보이지 않아, RBP-4가 동맥경화질환에 미치는 영향은 적을 것으로 생각되나, 다른 연구에서는 관련이 있을 것 이라는 보고도 있어⁹⁾, 연구 결과에 대한 논란이 있으므로 좀 더 대규모 전향적 연구를 통한 결론의 도출이 필요할 것으로 생각된다.

요 약

배경: 혈중 RBP-4는 새로이 밝혀진 아디포카인으로 최근 인슐린저항성과 대사증후군과의 연관성이 밝혀져 있다. 저자들은 한국인 성인에서 혈중 RBP-4 농도와 관상동맥질환과의 연관성에 관해서 분석하였다.

방법: 순환기내과에 흉통을 주소로 내원하여 관상동맥 조영술을 시행 받은 235명의 대상자(평균 연령 58세)에서 enzyme-linked immunosorbent assay를 이용하여 혈중 RBP-4 농도를 측정하였다. 모든 환자들에서 관상동맥 조영술을 시행하였고, 관상동맥질환의 중증도는 정상군, 단일혈관질환군, 두혈관질환군, 세혈관질환군으로 분류하였다. 모든 환자에서 신체계측, 공복혈당, 지질 농도 등을 측정하였다. 대사증후

군 여부는, 허리둘레 대신 체질량지수를 적용한 AHA/NHLBI 진단기준으로 분석하였다.

결과: 관상동맥 조영술상 정상군은 101명(43.0%), 단일혈관질환군은 82명(34.9%), 두혈관질환군은 31명(13.2%), 세혈관질환군은 21명(8.9%)이었다. 관상동맥 협착을 가진 대상자들에서 정상군보다 높은 평균 연령(60.5 ± 10.0 years), 공복 혈당(123.3 ± 45.0 mg/dL), 낮은 고밀도 지단백 콜레스테롤 농도(49.0 ± 13.2 mg/dL)를 보였으나, 혈중 RBP-4 농도는 관상동맥질환군과 정상군 사이에 의미있는 차이를 보이지 않았다. 협착된 혈관 수에 따른 각 변수들의 평균 수치를 비교하였는데, 정상군에서 세혈관질환군으로 갈수록 평균 연령, 공복 혈당 농도가 증가하였으나, 협착된 혈관 수에 따라서 혈중 RBP-4 농도는 의미있는 차이를 보이지 않았다. 각 대사성 지표들 중 중성지방 농도만이 혈중 RBP-4와 의미있는 연관성을 보였다($r = 0.177$, $P = 0.007$).

결론: 한국인 성인에서 관상동맥질환 여부에 따른 혈중 RBP-4 농도는 협착된 혈관의 수나 질환 여부에 따라 차이가 없어서 동맥경화증에 미치는 영향은 적은 것으로 생각되나 대규모의 연구를 통한 결론이 내려져야 할 것이다.

참 고 문 헌

1. Rasouli N, Kern PA: *Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. J Clin Endocrinol Metab* 93(suppl 1):S64-73, 2008
2. Poitout V, Robertson RP: *Glucolipotoxicity: fuel excess and beta-cell dysfunction. Endocr Rev* 29:351-66, 2008
3. Deedwania P: *Evolving treatment options for prevention of cardiovascular events in high-risk hypertensive patients. J Clin Hypertens (Greenwich)* 9:883-8, 2007
4. Gallagher EJ, LeRoith D, Karnieli E: *The metabolic syndrome--from insulin resistance to obesity and diabetes. Endocrinol Metab Clin North Am* 37:559-79, 2008
5. Yang Q, Graham TE, Mody N, Preitner F, Peroni OD, Zabolotny JM, Kotani K, Quadro L, Kahn BB: *Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. Nature* 436:356-62, 2005
6. Qi Q, Yu Z, Ye X, Zhao F, Huang P, Hu FB, Franco OH, Wang J, Li H, Liu Y, Lin X: *Elevated retinol*

- binding protein 4 levels are associated with metabolic syndrome in Chinese people. *J Clin Endocrinol Metab* 92:4827-34, 2007
7. Cho YM, Youn BS, Lee H, Lee N, Min SS, Kwak SH, Lee HK, Park KS: Plasma retinol-binding protein 4 concentrations are elevated in human subjects with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 29:2457-61, 2006
8. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: *Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III)*. *JAMA* 285:2486-97, 2001
9. Mallat Z, Simon T, Benessiano J, Clément K, Taleb S, Wareham NJ, Luben R, Khaw KT, Tedgui A, Boekholdt SM: Retinol-binding protein 4 and prediction of incident coronary events in healthy men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 94:255-60, 2009
10. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA et al.; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute: *Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement*. *Circulation* 112:2735-52, 2005
11. WHO Western Pacific Region, IASO and IOTF: *The Asia-Pacific Perspective: Redefining Obesity and Its Treatment*. Sydney, Australia, Health Communications Australia Pty Limit, 2000
12. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H: *Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030*. *Diabetes Care* 27:1047-55, 2004
13. Gu D, Reynolds K, Wu X, Chen J, Duan X, Reynolds RF, Whelton PK, He J: *Prevalence of the metabolic syndrome and overweight among adults in China*. *Lancet* 365:1398-405, 2005
14. Bulcao C, Ferreira SR, Giuffrida FM, Ribeiro-Filho FF: *The new adipose tissue and adipocytokines*. *Curr Diabetes Rev* 2:19-28, 2006
15. van Dam RM, Hu FB: *Lipocalins and Insulin Resistance: Etiological Role of Retinol-Binding Protein 4 and Lipocalin-2*. *Clin Chem* 53:5-7, 2007
16. Balagopal P, Graham TE, Kahn BB, Altomare A, Funanage V, George D: *Reduction of elevated serum retinol binding protein in obese children by lifestyle intervention: association with subclinical inflammation*. *J Clin Endocrinol Metab* 92:1971-74, 2007
17. Shepherd PR, Kahn BB: *Glucose transporters and insulin action—implications for insulin resistance and diabetes mellitus*. *N Engl J Med* 341:248-57, 1999
18. Graham TE, Yang Q, Bluher M, Hammarstedt A, Ciaraldi TP, Henry RR, Wason CJ, Oberbach A, Jansson PA, Smith U, Kahn BB: *Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects*. *N Engl J Med* 354:2552-63, 2006
19. Janke J, Engeli S, Boschmann M, Adams F, Bohnke J, Luft FC, Sharma AM, Jordan J: *Retinol-binding protein 4 in human obesity*. *Diabetes* 55:2805-10, 2006
20. Erikstrup C, Mortensen OH, Pedersen BK: *Retinol-binding protein 4 and insulin resistance*. *N Engl J Med* 355:1393-4, 2006