

관상동맥질환과 Retinol Binding Protein 4

고려대학교 의과대학 내과학교실

최경묵

Coronary Artery Disease and Retinol Binding Protein 4

Kyung Mook Choi

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

서 론

비만의 유병률은 전 세계적으로 급격히 증가하고 있으며 심각한 공공 보건의료의 문제를 유발하고 있다. 비만과 과체중이 제2형 당뇨병과 심혈관질환을 비롯한 수많은 질환들과 밀접한 연관을 보인다는 사실은 이미 많은 연구들을 통하여 잘 알려져 있다. 최근 지방조직은 단순한 잉여 에너지의 저장소라는 전통적인 개념에서 벗어나 전신적인 대사에 적극적으로 참여하는 활동적인 내분비기관으로 알려지고 있는데 지방조직에서 분비되는 아디포카인(adipokines)들이 이에 핵심적인 역할을 하고 있는 것으로 보인다. Retinol binding protein 4 (RBP4)를 포함한 아디포카인들은 비만, 인슐린저항성, 염증 및 죽상경화증을 매개하는 중요한 연결고리를 제공하며 이를 통하여 심혈관질환의 발병에도 연관된다는 증거들이 근래 증가하고 있다¹⁾.

GLUT4는 지방조직과 근육조직에서 포도당 섭취(glucose uptake)를 매개하는 주요한 포도당 전달체(glucose transporter)로 포도당 항상성에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 지방조직에 특이적으로 GLUT4 발현이 소실된 생쥐(adipose-GLUT4^{-/-} mice)의 경우 전신적인 인슐린저항성이 발생하는데 이러한 쥐의 지방조직과 혈중에서 RBP4의 농도가 증가하는 것이 발견되었다²⁾. RBP4를 과발현시키거나 유전자 재조합 RBP4를 생쥐에 주사할 경우 인슐린저항성이 유발되는 반면에 RBP4의 발현을 소실시킨 생쥐는 인슐린 저항성이 감소된다. 또한 인슐린 감작제인 rosiglitazone을 투여할 경우 RBP4가 정상화되는 것이 관찰된다. RBP4가 인슐린저항성에 영향을 미치는 기전으로 근육조직에서 인슐린 신호전달이 감소되는 것과 간조직의 포도당신생 효소(gluconeogenic enzyme)인 phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK)의 발현이 RBP4에 의해 유발되는 것이 확인되었

다. 이에 따라 저자들은 RBP4가 제2형 당뇨병의 병인으로 작용한다는 점과 RBP4를 감소시키는 것이 당뇨병의 새로운 잠재적 치료방법이 될 수 있을 것으로 제시하였다³⁾. 이후 여러 연구들에서 RBP4는 여러 가지 비만 모델의 쥐들뿐 아니라 비만, 인슐린저항성 및 제2형 당뇨병을 가진 사람에서도 증가하는 것이 확인되었고^{3,4)} 운동이나 비만 수술을 통하여 체중감소를 시킬 경우 혈중 RBP4 농도를 감소시킬 수 있다는 결과들도 보고되었다^{5,6)}.

이러한 연구들에 기반하여 RBP4와 심혈관질환의 연관성에 대하여 몇 가지 연구들이 최근 발표된 바 있다. 혈관내피 기능부전(endothelial dysfunction)은 죽상경화증과 심혈관질환의 발병에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있는데 50명의 제2형 당뇨병환자에서 혈중 RBP4 농도는 flow-mediated dilatation (FMD)와 유의한 음의 상관관계를 보이는 것이 보고되었다⁷⁾. Mallat 등은 EPIC-Norfolk 연구대상자 중에서 심혈관질환이 발생한 대상자(n = 1036)와 연령과 성별이 일치되는 대조군(n = 1889)을 이용한 nested case-control 연구결과를 보고하였다⁸⁾. 이 연구에서 심혈관질환 발생자는 대조군에 비해 혈중 RBP4 농도가 유의하게 증가하였으며 RBP4 농도의 사분위수군(quartile group)에서 RBP4가 증가할수록 심혈관질환이 위험도가 증가하는 것이 발견되었으나 심혈관질환 위험인자들을 보정하였을 때 이러한 연관관계는 소실되었다. RBP4 농도는 체질량지수, 허리-엉덩이 둘레비(waist-to-hip ratio), 수축기 및 이완기 혈압, 총 콜레스테롤과 저밀도 지단백(low density lipoprotein, LDL) 콜레스테롤과 약한 양의 상관관계를 보이고 C-reactive protein (CRP)와는 음의 상관관계를 보였다. 혈중 RBP4 농도와 가장 강한 상관관계를 보인 변수는 혈중 중성지방 농도였다. Ingelsson 등은 1,008명의 Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) 연구대상자에서

혈중 RBP4 농도는 경동맥 내중막 두께 및 죽상경화판(atherosclerotic plaque)의 echogenicity와 유의한 연관관계를 보인다고 보고하면서 RBP4가 죽상경화증의 발생에 연관될 수 있다고 시사하였다⁹⁾. 이들은 PIVUS 대상자 외에 507명의 Uppsala Longitudinal Study of Adult Men (ULSAM) 대상자를 추가한 또 다른 연구에서 혈중 RBP4 농도가 대사증후군 및 대사증후군 구성요소들과 남, 녀 모두에서 연관되며 남자에서 뇌혈관질환(cerebrovascular disease)과 연관됨을 보고하였다¹⁰⁾. 하지만 이 연구에서 혈중 RBP4 농도는 대상자들의 이전의 심근경색증 병력과 유의한 연관성을 보이지 않았다.

본 학회지에 게재된 논문에서 저자들은 심장내과에 흉통을 주소로 내원하여 관상동맥조영술을 실시한 한국인을 대상으로 RBP4와 관상동맥질환과의 연관성을 보고하였다. 이 연구에서 각 대사지표들과 RBP4 농도와의 연관성을 보았는데 혈중 중성지방 농도만이 혈중 RBP4 농도와 유의한 상관성을 보였고 다른 인자들과는 연관관계를 보이지 않았으며 당뇨병, 대사증후군 유무나 대사증후군 위험인자 수에 따라서도 유의한 차이를 보이지 않았다. 특히 관상동맥질환 환자 134명과 정상군 101명 사이의 평균 혈중 RBP4 농도는 차이가 없었고, 협착된 혈관 수에 따른 차이도 보이지 않아 혈중 RBP4가 동맥경화증에 미치는 영향은 적을 것으로 결론을 내렸다.

RBP4와 인슐린저항성에 관하여 아직 논란이 있으며 혈중 RBP4 농도가 인슐린저항성, 비만과 상관관계가 있다는 보고도 있지만 Janke 등이 보고한 바와 같이 인슐린저항성 및 비만과 유의한 연관관계를 보이지 않았다는 보고도 있다¹¹⁾. 국내에서 진행된 Cho 등의 연구에서 내당능장애나 제2형 당뇨병환자에서 정상인에 비해 RBP4 농도가 유의하게 증가되었다고 보고되었으나⁴⁾, 이번 연구에서는 공복혈당, 제2형 당뇨병 모두 대조군의 RBP4농도와 유의한 차이를 보이지 않아 관련이 없는 것으로 보고하였다. 또한 이번 연구에서는 대사증후군 유무에 따라 RBP4 농도의 차이가 없다고 관찰하였으나, 3,289명의 중국인을 대상으로 한 대규모의 연구에서 혈중 RBP4 농도는 대사증후군과 유의하게 연관되며 CRP, 아디포넥틴(adiponectin), 인슐린저항성 지표(HOMA-IR) 및 체질량지수를 보정한 상태에서도 독립적인 연관성을 유지하는 것으로 보고되었다(odds ratio 2.25; 95% confidence interval 1.72-2.94; highest vs. lowest quartile)¹²⁾. 한편 제2형 당뇨병과 관상동맥질환을 가진 365명의 남자환자들을 대상으로 한 연구에서는 RBP4가 인슐린저항성 지표나 당화혈색소와 유의한 연관관계를 보이지 않았으며

대사증후군이나 인슐린저항성의 유용한 지표가 아닌 것으로 보인다고 보고되었다¹³⁾. 특기할 점은 최근 보고된 연구에서 혈중 RBP4 농도가 estimated glomerular filtration rate (eGFR)이 감소함에 따라 증가하며 제2형 당뇨병환자에서의 RBP4의 증가는 비만과 제2형 당뇨병을 연결하는 것이라기 보다는 신장기능 부전에 의한 것이라는 주장이 있어¹⁴⁾ 이번 연구에서도 eGFR에 대한 보정이 고려되었다면 보다 좋은 연구가 되었을 것으로 생각된다.

이러한 연구결과들의 차이가 발생한 원인은 아직 확실치 않으며 저자들이 제시한 바와 같이 연구 대상자들 간의 기본적 특성, 표본 크기, 측정 방법 등의 차이가 어느 정도 영향을 미쳤을 것으로 보인다. 이상에서 간략하게 알아본 바와 같이 RBP4와 인슐린저항성, 대사증후군 및 심혈관질환과의 연관성에 대해서는 아직 상당한 논란이 있으며 이번 연구의 경우에도 단면적 연구(cross-sectional study)로서의 제한점을 가지고 있으므로 대규모의 전향적 연구를 통하여 이에 대한 보다 확실한 결론을 얻을 수 있을 것으로 생각된다. 향후 RBP4를 포함한 여러 아디포카인들의 심층적인 연구를 통하여 대사증후군, 제2형 당뇨병 및 심혈관질환의 예방과 치료에 새로운 가능성을 제시할 수 있을 것으로 보이며 이에 대한 보다 많은 연구가 기대된다.

참 고 문 헌

1. Matsuzawa Y: *Therapy Insight: adipocytokines in metabolic syndrome and related cardiovascular disease*. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 3:35-42, 2006
2. 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
3. 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
4. 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
5. Haider DG, Schindler K, Prager G, Bohdjalian A, Luger A, Wolzt M, Ludvik B: *Serum retinol-binding protein 4 is reduced after weight loss in morbidly obese subjects. J Clin Endocrinol Metab* 92:1168-71, 2007
6. Lim S, Choi SH, Jeong IK, Kim JH, Moon MK, Park KS, Lee HK, Kim YB, Jang HC: *Insulin-sensitizing effects of exercise on adiponectin and retinol-binding protein-4 concentrations in young and middle-aged women. J Clin Endocrinol Metab* 93:2263-8, 2008
7. Park SE, Kim DH, Lee JH, Park JS, Kang ES, Ahn CW, Lee HC, Cha BS: *Retinol-binding protein-4 is associated with endothelial dysfunction in adults with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis*, 2008
8. Mallat Z, Simon T, Benessiano J, Clement 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
9. Ingelsson E, Lind L: *Circulating retinol-binding protein 4 and subclinical cardiovascular disease in the elderly. Diabetes Care* 32:733-5, 2009
10. Ingelsson E, Sundstrom J, Melhus H, Michaelsson K, Berne C, Vasan RS, Riserus U, Blomhoff R, Lind L, Arnlov J: *Circulating retinol-binding protein 4, cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease in elderly. Atherosclerosis*, 2009
11. 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
12. 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
13. von Eynatten M, Lepper PM, Liu D, Lang K, Baumann M, Nawroth PP, Bierhaus A, Dugi KA, Heemann U, Allolio B, Humpert PM: *Retinol-binding protein 4 is associated with components of the metabolic syndrome, but not with insulin resistance, in men with type 2 diabetes or coronary artery disease. Diabetologia* 50:1930-7, 2007
14. Henze A, Frey SK, Raila J, Tepel M, Scholze A, Pfeiffer AF, Weickert MO, Spranger J, Schweigert FJ: *Evidence that kidney function but not type 2 diabetes determines retinol-binding protein 4 serum levels. Diabetes* 57:3323-6, 2008