

제2형 당뇨병과 Retinol-Binding Protein 4

성균관의대 강북삼성병원 내분비내과

이원영 · 이은정

Type 2 Diabetes Mellitus and Retinol-Binding Protein 4

Won-Young Lee, Eun-Jung Rhee

*Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine,
Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine*

Abstract

New function of retinol-binding protein 4 (RBP4) was identified in addition to the traditional role as a vitamin A transport protein. In the state of insulin resistance even before the onset of type 2 DM, GLUT4 expression by adipocytes is decreased, but those by skeletal muscle is well preserved. Decreased adipocyte GLUT4 causes expression of RBP4 by adipocytes, thus increasing serum RBP4 levels. Increased RBP4 induces insulin resistance on liver and skeletal muscle, thus acting as a diabetogenic signal from adipose tissue. Glucose disposal rate examined by clamp study is inversely related with serum RBP4 levels in humans. In this section, recent works on the metabolism and function of RBP4 were summarized. (KOREAN DIABETES J 32:295-300, 2008)

서 론

비타민 A 수송단백으로 알려졌던 retinol binding protein 4 (RBP4)가 인슐린저항성을 매개함이 보고되었다. 지방조직의 GLUT4 결핍 줘에서 지방조직 및 혈중 RBP4 농도가 높으며, 반대로 지방조직의 GLUT4 과발현 줘에서는 지방조직 및 혈중 RBP4 농도가 낮음이 관찰되어 당뇨병 유발 신호물질이 될 것으로 제시되었고, 이후 RBP4와 당뇨병, 심혈관질환 위험인자의 관계에 대한 연구결과들이 계속 보고되고 있다. 본 종설에서는 RBP4와 당뇨병과의 관계에 대한 최근연구들을 정리해보고자 한다.

지방조직 GLUT4 발현과 RBP4의 관계

GLUT4는 골격근 및 지방세포의 세포막을 경유하여 포도당을 수송하는 역할을 한다. 이 과정은 각 세포에서 포도당 섭취의 속도조절 단계이며, 인슐린에 의해 촉진된다. 비만 또는 제2형 당뇨병과 같이 인슐린저항성이 있는 상태에서, 지방조직 GLUT4 발현은 흔히 감소되어 있지만, 골격근

의 GLUT4 발현은 잘 보존된다. Abel ED 등은, 지방조직 GLUT4 결핍이 인슐린저항성과 당뇨병 발병에 어떤 영향을 미치는지를 알아보기 위해 지방조직에서 선택적으로 GLUT4를 결핍시킨 쥐를 만들었다(adip-GLUT4 (-/-)). 그 결과, 골격근에서의 GLUT4 발현은 보존되었음에도 불구하고, 골격근 및 간에서 인슐린저항성이 초래되었고 고인슐린혈증과 혈당상승이 관찰되었다¹⁾. 즉, 지방조직에서의 GLUT4 결핍이 인슐린저항성을 초래하며, 추후 당뇨병 발병위험을 증가시킬 수 있음을 의미한다.

같은 연구자 그룹인 Yang Q 등은, 상기 현상을 설명하고자 adip-GLUT4 (-/-) 쥐의 지방조직으로부터 알려지지 않은 인자가 분비되어 골격근에서 인슐린저항을 유발했을 것이라는 가설을 세우고 추가 실험을 하였다²⁾. Adip-GLUT4 (-/-) 쥐의 부고환 지방조직에서 RNA를 추출하여 12,000여개의 유전자를 대상으로 DNA array 분석을 하였다. 그 결과 adip-GLUT4 (-/-) 쥐에서 증가된 다섯 개의 mRNA를 검출하였고, 그 중의 하나가 retinol binding protein 4 (RBP4)로 밝혀졌다. 그 이전까지는 RBP4가 retinol의 수송역할 만을 담당한다고 알려졌다. RT-PCR을 통해서 adip-GLUT4

(-/-) 쥐의 지방조직에서 RBP4 mRNA가 2.3배 증가하였고, 반대로 지방조직에서 GLUT4를 과발현시킨 adip-GLUT4-Tg 쥐에서는 RBP4 mRNA가 대조군 쥐에서보다 54% 감소됨을 관찰하였다. 즉 지방조직에서 GLUT4 mRNA 발현과 RBP4 mRNA 발현이 서로 역비례 함을 보고하였다. 간에서의 RBP4 발현은 변화가 없었다²⁾.

또한 adip-GLUT4 (-/-) 쥐에서 대조군 쥐보다 혈청 RBP4 농도가 2.5배 증가됨을 관찰하였다. Yang Q 등은 RBP4가 당뇨병 유발신호물질이 (diabetogenic signal) 될 수 있고, 혈중 RBP4 농도를 낮추는 것이 새로운 당뇨병 치료전략이 될 수 있다고 하였다. 그들은 RBP4를 과발현시키거나 정상 쥐에 recombinant RBP4를 주사하여 인슐린저항성이 초래됨을 관찰하였다. 또한 adip-GLUT4 (-/-) 쥐에 rosiglitazone을 투여하여 지방조직의 RBP4 mRNA 발현이 감소하였고, 높았던 혈청 RBP4 농도가 정상화됨을 보고하였다²⁾.

비만 쥐에 합성 retinoid인 fenretinide를 투여하여 혈청 RBP4 농도가 감소됨도 확인되었다. RBP4는 정상적으로 transthyretin과 결합하여 혈장을 순환하고, RBP4-transthyretin 복합체는 요 배설이 되지 않을 만큼 충분히 크지만, fenretinide를 투여하면 RBP4가 retinol 대신 fenretinide와 결합을 하게 되고, fenretinide의 커다란 side chain 때문에 transthyretin 이 RBP4에 접근이 되지 못해 결합이 줄어든다. Transthyretin 이 결합하지 못한 RBP4-fenretinide 복합체는 크기가 작아 소변으로 배설되며 혈청 RBP4 농도는 감소되며, 결과적으로 fenretinide 투여가 혈청 RBP4 정상화 및 인슐린감수성

증가를 초래하였다²⁾.

RBP4와 인슐린감수성의 관계에 대한 분자생물학적 기전

Wild type 쥐에서는 인슐린 주사 후 골격근 PI3-kinase 활성이 26배 증가한 반면, RBP4 과발현 쥐 (RBP4-Tg)에서는 PI3-kinase 활성이 대조군 쥐의 인슐린에 대한 반응정도에 비해 30% 감소하였다. 또한 wild type 쥐에서 21일간 RBP4를 주사한 결과, 골격근에서 인슐린 자극에 의한 IRS-1 인산화가 24% 감소하고 PI3-kinase는 34% 감소하여, RBP4가 골격근 인슐린 신호전달을 억제함을 알 수 있었다. 골격근에서의 PI3-kinase 활성 및 인슐린 신호전달체계는 RBP4에 의해 영향받지 않았다²⁾.

그러나 RBP4는 골격근과는 다른 기전이지만 간에 역시 영향을 미친다. Wild type 쥐에 RBP4를 주사하면 간의 PEPCK (phosphoenolpyruvate carboxykinase) 효소의 mRNA 발현이 41% 증가하였다. 즉 포도당신합성의 핵심 과정을 촉진한다. 쥐 hepatoma 세포 배양을 통해 RBP4를 처리하면 역시 PEPCK 단백발현이 94% 증가하고, 포도당 생성이 현저히 증가하여, RBP4가 직접적으로 PEPCK 발현을 자극함을 알 수 있었다.

요약하면, 당뇨병 발생 이전부터 인슐린저항이 있는 상태에서 지방세포의 GLUT4 결핍이 관찰되는 바, 이는 지방세포로부터 RBP4 방출을 증가시키고 혈중에 증가된 RBP4는

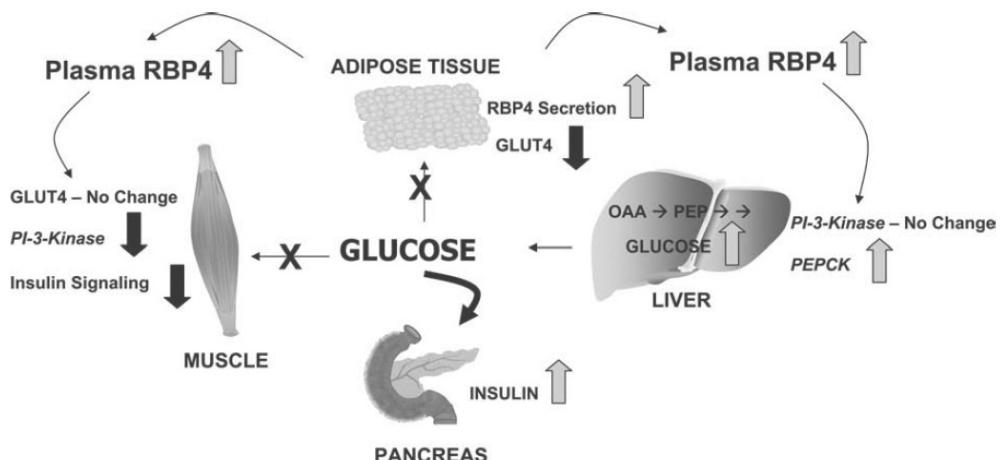


Fig. 1. RBP4가 골격근, 간에서의 인슐린저항성에 미치는 영향. 혈청 RBP4 농도가 높아지면 골격근에서 IRS-1 (insulin receptor substrate-1), PI3-kinase (phosphoinositide-3-kinase)의 인산화를 억제하여 인슐린 신호전달을 억제한다. 반면 간에서는 PI3-kinase에 영향을 미치지 않고, PEPCK 단백 발현을 증가시켜 간에서의 포도당 생성을 촉진한다 (별첨: 참고문헌 28).

골격근에서 포도당 섭취를 억제하고, 간에서는 포도당 생성을 자극한다.

인체 내장지방 및 피하지방 조직에서의 RBP4 발현 비교

인체 내 RBP4는 간에서 약 80%, 지방조직에서 나머지 20%가 저장된다고 보고되었다³⁾. 또한 내장지방조직의 RBP4 발현이 피하지방조직에서의 발현보다 증가되어 있고, 마른 사람에 비해서 내장지방형 비만환자 및 피하지방형 비만환자에서의 내장지방조직 RBP4 발현이 각각 60배 및 12 배 증가된다고 보고되었다⁴⁾. 비만환자들은 마른 사람에 비해서 혈청 RBP4 농도가 2~3배 높았고, 혈중에서 RBP4와 결합하여 안정화시키는 transthyretin 농도도 35% 증가하였다. 또한 쥐에서와 마찬가지로 인체에서도 내장지방조직 GLUT4 mRNA와 RBP4 mRNA가 역비례 하였으며 지방 세포 크기와 RBP4는 정비례함을 보고하였다. 즉, 비만에서 증가되는 RBP4의 중요한 원천이 내장지방에 있다고 할 수 있겠다⁴⁾.

또한 골격근 및 간에서 지방축적이 될수록 혈청 RBP4 농도가 높다고 보고되었다⁵⁾. Perseghin G 등은 MR spectroscopy를 통해 soleus intramyocellular lipid (IMCL)와 intrahepatic lipid (IHL)를 측정하여 RBP4와의 관련성을 확인하였다. 혈청 RBP4 농도는 나이, 성별, 체질량지수를 보정한 후에도 인슐린감수성과 유의한 역상관관계를 나타냈고(클램프 연구), 단계별 회귀분석 결과 아디포넥틴, 렙틴이 인슐린감수성과 유의한 관계가 없었지만 RBP4는 인슐린감수성과 유의하게 관련되었다. 또한 혈청 RBP4 농도는 IMCL 및 IHL과 비례하여, RBP4가 인슐린저항성의 좋은 표지자이고, ectopic fat 축척과 관련됨을 보고하였다⁵⁾.

인체에서의 RBP4 연구결과

Graham TE 등은 인체에서의 RBP4 역할을 확인하고자 아래의 3가지 항목을 검증하였다⁶⁾. 첫째, 쥐에서와 마찬가지로 사람에서도 혈청 RBP4가 인슐린저항성과 관련되는지(클램프 연구), 둘째, 운동으로 인슐린감수성을 호전시키면 RBP4의 변화가 초래되는지(운동 전후 클램프 연구), 셋째, 제2형 당뇨병의 가족력이 있지만 정상혈당을 가진 사람에서 혈청 RBP4 농도를 확인하고, 이들에서 지방조직 GLUT4 발현과 혈청 RBP4 농도와 관련되는지를 확인하였다.

첫째, 혈청 RBP4와 인슐린저항성의 관계를 확인한 결과,

혈청 RBP4 농도와 클램프 검사상 포도당이용률(glucose disposal rate) 사이에 역상관관계가 유의하게 관찰되었다. 마른 사람보다 비만한 사람에서 혈청 RBP4 농도가 유의하게 높았고, 정상혈당군보다 내당능장애 또는 제2형 당뇨병 환자에서 혈청 RBP4 농도가 높았다. 혈청 RBP4 농도는 혈당, 인슐린, 당화혈색소, 수축기 고혈압과 비례하였고 HDL-C 농도와 역비례하였다.

둘째, 4주간 운동 전후로 클램프 검사를 실시하여 혈청 RBP4 농도 변화와의 관련성을 확인한 결과, 운동 전후 포도당이용률의 증가 정도와 혈청 RBP4 감소정도는 비례하였다. 운동 후 인슐린감수성 호전 정도에 따라 3군으로 나누었을 때, 인슐린감수성이 가장 적게 증가한 군에서는 RBP4 농도가 오히려 증가하였고, 나머지 2군에서는 RBP4 농도가 감소하였다. 운동 후 혈청 아디포넥틴은 유의하게 증가하였고 hsCRP는 유의하게 감소하였지만, 인슐린감수성 호전 정도에 따른 3군 간에 차이가 없이 각각 증가, 또는 감소하여 인슐린감수성 변화에 따른 변화를 반영함에 있어서는 RBP4가 아디포넥틴, hsCRP보다 더 민감하다고 평가되었다.

셋째, 제2형 당뇨병의 가족력을 가진 건강한 사람(정상 혈당)을 대상으로 조사한 결과 포도당이용률과 혈청 RBP4는 나이, 체질량지수를 보정한 후에도 역상관관계가 관찰되었다. 또한 공복 인슐린, 경구당부하 검사 중의 인슐린 농도, 중성지방, 수축기 고혈압과도 역시 비례하였다. 또한 같은 대상군에서 지방조직검사를 한 결과, 피하지방세포에서의 GLUT4 발현이 포도당이용률과 유의하게 정비례하고 혈청 RBP4 농도와 유의하게 역비례 함을 확인하여, 쥐에서의 결과가 인체에서도 일치됨을 보고하였다⁶⁾.

Graham TE 등의 보고에서, 포도당이용률이 비슷했던 내당능장애환자와 제2형 당뇨병환자군을 비교하였을 때, 공복 인슐린 농도가 제2형 당뇨병환자에서 유의하게 낮았지만, 두 군 사이의 혈청 RBP4 농도는 비슷하였다. 또한 혈청 RBP4는 혈장 인슐린과 비례하였지만 운동 후에 인슐린 감수성이 호전되지 않은 군에서는 그 비례 관계가 성립되지 못하였다. 따라서 운동 후 감소되는 혈장 인슐린 농도가 혈청 RBP4 농도 감소를 항상 초래하진 않는다고 할 수 있겠다. 그렇지만 인슐린은 지방조직 RBP4 발현에 대해 permissive threshold가 있다고 할 수 있겠다⁶⁾. 실제 새로 진단된 제1형 당뇨병환자에서는 혈청 RBP4 농도가 감소되고 인슐린 치료 후 정상으로 회복됨이 보고된 바 있다⁷⁾.

그러나 일부 연구에서는 혈청 RBP4 농도와 인슐린저항성이 관련되지 않는다는 보고도 있다. 정상혈당을 가진 473

명의 일본인을 대상으로 조사한 결과, 혈청 RBP4는 인슐린 농도, 체질량지수와 유의한 관련성이 없었고 중성지방, 요산 농도와는 관련되었다고 하였다⁸⁾. 혈청 RBP4가 인슐린과 유의하게 관련되지 않는다는 또 다른 보고들도 있다⁹⁻¹¹⁾. 그러나 Graham TE 등⁶⁾은 RBP4와의 관련성에 대해서는, 혈청 인슐린보다는 클램프 연구를 통해 인슐린저항성을 정확히 평가할 필요가 있다고 지적한 바 있다. 한국인을 대상으로 한 연구에서도 혈청 RBP4 농도는 정상혈당군보다 내당능장애/당뇨병군에서 유의하게 높았고, HOMA-IR 값과 단순 상관관계가 있으며, RBP4 농도에는 성별과 공복혈당이 독립적으로 관련된다고 보고된 바 있다¹²⁾.

검사방법에 따라 RBP4 농도차이가 있고, 이것이 인체에서 혈청 인슐린과 RBP4 농도 사이에 연구에 따라 다양한 결과를 보이는 이유 중의 하나가 될 수 있겠다¹³⁾. ELISA, EIA 방법보다는 정량적 western blotting이 표준검사법이라고 제시된 바 있다¹³⁾.

임신성 당뇨병 또는 임신성 당뇨병의 과거력이 있는 당뇨병환자군에서도 혈청 RBP4 농도 또는 RBP4/retinol 비가 높다고 보고되었고¹⁴⁻¹⁶⁾, 혈압, 지질, 요산, 지방간과도 관련되며, 운동 후에는 RBP4 농도가 유의하게 감소된다는 또 다른 보고도 있다¹⁷⁻¹⁹⁾. 신기능과도 관련되어, 혈청 RBP4 농도는 eGFR과 유의하게 역상관관계를 가지며, 미세단백뇨와는 유의한 관련이 없다고 보고되었다²⁰⁾. 반면 제2형 당뇨병 환자에서 미세단백뇨가 있는 군에서 없는 군보다 혈청 RBP4 농도가 유의하게 높다는 보고도 있다²¹⁾. RBP4는 갑상선기능과도 관련된다고 보고된 바, 불현성 갑상선기능저하증 환자에서 혈장 RBP4 농도가 높고, 나이, 성별, 체질량지수를 보정한 후에도 혈장 RBP4와 TSH가 유의하게 비례한다고 보고되었다²²⁾. RBP4가 심혈관질환에 영향을 미치는지는 아직 불분명하며 본 고설 연구에 의하면, 관상동맥조영술을 시행받은 235명을 대상으로 관상동맥 병변 개수에 따른 혈청 RBP4 농도차이는 유의하지 않았다²³⁾.

최근에는, RBP4 유전자가 있는 염색체 10번 주변의 유전자와 고인슐린혈증 및 제2형 당뇨병의 조기발병이 관련되며, 여러 종족에서 RBP4 유전자다형성이 혈청 RBP4 농도 및 제2형 당뇨병과 관련된다는 보고가 있어, 후보유전자로서도 제시되고 있다²⁴⁻²⁷⁾.

결 론

비만과 당뇨병 간의 밀접한 연결고리를 설명하는 아디포카인의 하나로서 RBP4에 대한 후속 연구들이 발표되고 있

다. 논란이 있지만 인슐린저항성을 가장 잘 나타내는 클램프 연구와 인체 지방조직 GLUT4 발현연구에서 증명된 바와 같이, 인체에서도 RBP4가 인슐린저항성 및 당뇨병과 밀접한 관련이 있다고 할 수 있겠다. 비만 상태에서, 지방조직의 GLUT4 발현이 왜 감소되고, GLUT4 감소 시 RBP4 발현증가가 어떤 기전에 의해 초래되는지에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다. 또한 향후 새로운 당뇨병 및 심혈관질환 발생과 관련이 되는지 등에 대한 임상연구 결과도 기대된다. Kahn BB 그룹의 주장처럼 혈중 RBP4 농도를 낮추는 것이 새로운 당뇨병 치료전략이 될 것인지는 추가연구에 의해 검증될 수 있을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- Abel ED, Peroni O, Kim JK, Kim YB, Boss O, Hadro E, Minnemann T, Shulman GI, Kahn BB: *Adipose-selective targeting of the GLUT4 gene impairs insulin action in muscle and liver*. *Nature* 409:729-33, 2001
- 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
- Soprano DR, Blaner WS: *Plasma retinol-binding protein*. In Sporn MB, Roberts AB, Goodman DS, editors. *The retinoids: Biology, chemistry and medicine*. 2nd ed. p.257-82, New York, Raven Press 1994
- Klöting N, Graham TE, Berndt J, Kralisch S, Kovacs P, Wason CJ, Fasshauer M, Schön MR, Stumvoll M, Blüher M, Kahn BB: *Serum retinol-binding protein is more highly expressed in visceral than in subcutaneous adipose tissue and is a marker of intra-abdominal fat mass*. *Cell Metab* 6:79-87, 2007
- Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F, Esposito A, Belloni E, Canu T, Ragogni F, Scifo P, Del Maschio A, Luzi L: *Serum retinol-binding protein-4, leptin, and adiponectin concentrations are related to ectopic fat accumulation*. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 4883-8, 2007
- Graham TE, Yang Q, Blüher 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
7. Basu TK, Basualdo C: *Vitamin A homeostasis and diabetes mellitus.* *Nutrition* 13:804-6, 1997
 8. Takashima N, Tomoike H, Iwai N: *Retinol-binding protein 4 and insulin resistance.* *N Engl J Med* 355:1392, 2006
 9. 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
 10. Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Catalán V, Ramírez B, Silva C, Rotellar F, Gil MJ, Salvador J, Frühbeck G: *Serum retinol-binding protein 4 is not increased in obesity or obesity-associated type 2 diabetes mellitus, but is reduced after relevant reductions in body fat following gastric bypass.* *Clin Endocrinol* 69:208-15, 2008
 11. Janke J, Engeli S, Boschmann M, Adams F, Böhnke J, Luft FC, Sharma AM, Jordan J: *Retinol-binding protein 4 in human obesity.* *Diabetes* 55:2805-10, 2006
 12. 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
 13. Graham TE, Wason CJ, Blüher M, Kahn BB: *Shortcomings in methodology complicate measurements of serum retinol binding protein (RBP4) in insulin-resistant human subjects.* *Diabetologia* 50:814-23, 2007
 14. Chan TF, Chen HS, Chen YC, Lee CH, Chou FH, Chen IJ, Chen SY, Jong SB, Tsai EM: *Increased serum retinol-binding protein 4 concentrations in women with gestational diabetes mellitus.* *Reprod Sci* 14:169-74, 2007
 15. Choi SH, Kwak SH, Youn BS, Lim S, Park YJ, Lee H, Lee N, Cho YM, Lee HK, Kim YB, Park KS, Jang HC: *High Plasma Retinol Binding Protein-4 and Low Plasma Adiponectin Concentrations Are Associated with Severity of Glucose Intolerance in Women with Previous Gestational Diabetes Mellitus.* *J Clin Endocrinol Metab* 2008 May 20. [Epub ahead of print]
 16. Krzyzanowska K, Zemany L, Krugluger W, Schernthaner GH, Mittermayer F, Schnack C, Rahman R, Brix J, Kahn BB, Schernthaner G: *Serum concentrations of retinol-binding protein 4 in women with and without gestational diabetes.* *Diabetologia* 51:1115-22, 2008
 17. Seo JA, Kim NH, Park SY, Kim HY, Ryu OH, Lee KW, Lee J, Kim DL, Choi KM, Baik SH, Choi DS, Kim SG: *Serum retinol-binding protein 4 levels are elevated in non-alcoholic fatty liver disease.* *Clin Endocrinol* 68:555-60, 2008
 18. Shin MJ, Kang SM, Jang Y, Lee JH, Oh J, Chung JH, Chung N: *Serumretinol binding protein 4 levels are associated with serum adiponectin levels in non-diabetic, non-obese subjects with hypercholesterolemia.* *Clin Chim Acta* 378:227-9, 2007
 19. 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
 20. Cabré A, Lázaro I, Girona J, Manzanares J, Marimón F, Plana N, Heras M, Masana L: *Retinol-binding protein 4 as a plasma biomarker of renal dysfunction and cardiovascular disease in type 2 diabetes.* *J Intern Med* 262:496-503, 2007
 21. Raila J, Henze A, Spranger J, Mohlig M, Pfeiffer AF, Schweigert FJ: *Microalbuminuria is a major determinant of elevated plasma retinol-binding protein 4 in type 2 diabetic patients.* *Kidney Int* 72:505-11, 2007
 22. Choi SH, Lee YJ, Park YJ, Kim KW, Lee EJ, Lim S, Park do J, Kim SE, Park KS, Jang HC, Cho BY: *Retinol binding protein-4 elevation is associated with serum thyroid-stimulating hormone level independently*

- of obesity in elderly subjects with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 93:2313-8, 2008
23. 이은정, 김세연, 박희순, 최은숙, 김지훈, 원종철, 박철영, 이원영, 김병진, 김범수, 성기철, 오기원, 강진호, 박성우, 김선우. 한국인 성인에서 관상동맥질환과 혈중 retinol-binding protein 4 농도와의 연관성. *Korean Diabetes Journal* 32(suppl 2):208, 2008
24. van Hoek M, Dehghan A, Zillikens MC, Hofman A, Witteman JC, Sijbrands EJ: An RBP4 promoter polymorphism increases risk of type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2008 May 22. [Epub ahead of print]
25. Hu C, Jia W, Zhang R, Wang C, Lu J, Wu H, Fang Q, Ma X, Xiang K: Effect of RBP4 gene variants on circulating RBP4 concentration and type 2 diabetes in a Chinese population. *Diabet Med* 25:11-8, 2008
26. Craig RL, Chu WS, Elbein SC: Retinol binding protein 4 as a candidate gene for type 2 diabetes and prediabetic intermediate traits. *Mol Genet Metab* 90: 338-44, 2007
27. Munkhtulga L, Nakayama K, Utsumi N, Yanagisawa Y, Gotoh T, Omi T, Kumada M, Erdenebulgan B, Zolzaya K, Lkhagvasuren T, Iwamoto S: Identification of a regulatory SNP in the retinol binding protein 4 gene associated with type 2 diabetes in Mongolia. *Hum Genet* 120:879-88, 2007
28. Wolf G: Serum retinol-binding protein: a link between obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes. *Nutr Rev* 65:251-6, 2007