

한국의 제2형 당뇨병 및 비당뇨병성 비만 환자에서 체지방 분포와 혈청 아디포넥틴 농도와의 관계

연세대학교 의과대학 내과학교실

김철식 · 박진아 · 조민호 · 박종숙 · 남주영 · 김뜰미
윤수지 · 안철우 · 차봉수 · 임승길 · 김경래 · 이현철

Relationship of Body fat Distribution to Serum Adiponectin Level in Korean Diabetic and Non-diabetic Obese Patients

Chul Sik Kim, M.D., Jina Park, M.D., Min Ho Cho, M.D., Jong Suk Park, M.D.,
Joo Young Nam, M.D., Dol Mi Kim, M.D., Soo Jee Yoon, M.D., Chul Woo Ahn, M.D.,
Bong Soo Cha, M.D., Sung Kil Lim, M.D., Kyung Rae Kim, M.D., Hyun Chul Lee, M.D.

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

요 약

연구배경: 제 2형 당뇨병과 비만은 공통적 병인기전으로서 인슐린저항성이 매개되어 있으며, 지방세포에서 특이적으로 발현되고 만들어지는 아디포넥틴은 당대사 및 인슐린저항성에 중요한 역할을 하며 비만한 사람 및 제2형 당뇨병 환자뿐만 아니라, 관상동맥질환 환자들에게서 혈청 아디포넥틴 농도의 감소를 관찰할 수 있다. 따라서 본 연구에서는 제 2형 당뇨병을 동반한 비만증 환자와 단순 비만증 환자에서 혈청 아디포넥틴의 농도와 내장지방 및 골격근내 지방 등의 연관성 및 인슐린 저항성의 특징을 규명하고자 하였다.

방법: 체질량지수 25 kg/m² 이상의 비만한 제 2형 당뇨병환자 16명과, 체질량지수와 연령을 맞춘 단순 비만 환자 12명을 대조군으로 선정하여 성별, 현재의 신체계측, 혈압 측정, 그리고 혈액 생화학 및 내분비검사를 시행하였고, 혈청 아디포넥틴 농도를 측정하였다. 또한, 복부내장지방 전산화단층촬영을 이용하여 복부지방면적, 복부피하지방면적, 정상밀도 골격근면적 및 저밀도 골격근면적을 구하였고, HOMA-IR 및 HOMA-β를 측정하였다. 또한, 혈청 아디포넥틴 농도와 신체계측, 임상적 특성 및 인슐린 저항성과의 상관관계를 분석하였다.

결과: 단순 비만인과 당뇨병 비만인에서 연령, 신장, 체중, 체질량지수, 체지방률, 허리둘레 및 혈압 등은 차이가 없었으나, 당뇨 비만인에서 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 중성지방, 유리지방산의 농도가 의미있게 높았고, HDL-콜레스테롤의 농도는 낮았다. 한편 복부피하지방 면적, 내장지방면적 및 내장지

교신저자: 안철우, 서울시 강남구 도곡동146-92번지, 영동세브란스병원 내과

Tel: 02)3497-2334, Fax: 02)3463-3882, E-mail: acw@yumc.yonsei.ac.kr

* 본 연구는 보건복지부 보건의료기술진흥사업 (03-PJ1-PG1-CH05-0005) 및 연세대학교 학술연구비의 부분적인 지원에 의하여 이루어진 것임.

방면적/피하지방면적비 (VSR)는 단순 비만인에서 높았으며, 반면에 대퇴부 저밀도근육면적은 당뇨병 비만인에게서 높았다. 또한, HOMA-IR 수치는 양군간의 차이는 없었으나, C-peptide 값과 HOMA-β는 당뇨병 비만인에서 낮게 나타났고, 혈청 아디포넥틴 농도는 단순 비만인에서 높게 나타났으며, 아디포넥틴 농도와 유의한 음의 상관관계를 보이는 변수는 나이, 체중, 키, 체질량지수, 수축기혈압, 당화혈색소, HOMA-IR, 내장지방면적, 저밀도근육면적이었으며 다변량회귀분석 결과 아디포넥틴 농도와 상관관계가 높은 변수는 나이, 당화혈색소, HOMA-IR, 내장지방면적 및 저밀도근육면적으로 나타났다.

결론: 본 연구결과에서 동일한 인슐린 저항성에서 내장지방은 비만환자에서 유의하게 높았고, 저밀도 근육은 당뇨병 환자에서 더 높은 것은 유전적 또는 환경적 측면에서 두 질환의 인슐린 저항성에 기여하는 인자 뿐 만 아니라, 아디포넥틴 등의 adipocytokine 농도의 차이를 시사한다. 이러한 adipocytokine과 인슐린저항성의 특징은 비만과 제 2형 당뇨병의 임상양상과 죽상경화증을 비롯한 합병증의 양상도 다소 상이하게 표현되는데 영향을 미칠 수 있을 것으로 사료된다.

중심단어: 아디포넥틴, 제2형 당뇨병, 비만, 내장지방, 피하지방, 인슐린저항성

서 론

당뇨병과 비만은 발병과 병태생리에 서로 밀접한 관계가 있는 질환으로 그 예방과 합병증 관리가 중요한 보건의료상의 문제로 대두되어있다. 당뇨병과 비만에는 동맥경화증에 의한 관상동맥질환, 뇌혈관질환 및 말초혈관질환 등의 혈관합병증이 있으며¹⁻³⁾, 그 기전에 대하여 다각적인 연구가 진행되고 있지만 아직까지도 정확한 병인을 규명하고 있지 못한 실정이다. 특히 제2형 당뇨병과 비만은 공통적 병인기전으로서 인슐린저항성이 매개되어 있으며⁴⁻⁷⁾, 이에 따라 인슐린 저항성과 관련되어 죽상동맥경화증을 비롯한 당뇨병성 합병증의 병태생리를 규명하려는 시도가 진행되고 있다.

특히, 비만은 체지방량의 증가라는 정의에서도 볼 수 있듯이 비만에서 나타나는 여러 대사적 이상에서 피하지방보다 내장지방의 역할이 보다 중요하다고 되어 있는데, 내장 지방의 증가는 간문맥 혈중 유리 지방산 농도를 높여 간에서 인슐린 감수성을 감소시키는 것으로 보고되고 있다⁸⁻¹⁰⁾. 또한, 유리지방산 이외에도 지방세포에서 분비하는 단백질 중에서 지방세포에서 특이적으로 발현되고 만들어지는 아디포넥틴은 당대사 및 인슐린저항성에 중요한 역할을 하며 비만한 사람 및 제2형 당뇨병 환자에서 감소되어 있음이 밝혀졌

다^{11,12)}. 또한 관상동맥질환 환자들에게서 혈청 아디포넥틴 농도의 감소를 관찰할 수 있는데 이는 아디포넥틴이 죽상생성을 억제하는 효과가 있고 그 감소는 곧 동맥경화증의 발생에 중요한 역할을 하는 것으로 보고되고 있으며¹³⁻¹⁵⁾, 최근에는 내장지방이외에도 저밀도 근육이 비교적 많은 지방을 가지고 있으며 여러 연구에서도 인슐린 저항성과 관련이 있는 것으로 보고되고 있다¹⁶⁻¹⁸⁾.

따라서 본 연구에서는 죽상생성을 억제하는 효과를 가지고 있는 아디포넥틴이 제2형 당뇨병 환자 및 비만 환자에서 감소되어 있다는 점을 감안하여, 제2형 당뇨병을 동반한 비만증 환자와 단순 비만증 환자에서 혈청 아디포넥틴의 농도와 내장지방 및 골격근내 지방 등의 연관성 및 인슐린 저항성의 특징을 규명하고자 하였다.

방 법

1. 대상

2003년 9월 연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 내분비내과에서 세계보건기구 진단기준에 의거하여 당뇨병으로 진단받고 2년 이상 식이·운동요법이나 경구용 혈당강하제로 치료받는 체질량지수 25 kg/m²

이상의 비만한 제2형 당뇨병 환자 16명과, 체질량지수와 연령을 맞춘 당뇨병이 없으며, 포도당대사에 영향을 미치는 질병이 없으며, 스테로이드 제제 등의 약물을 복용하고있지 않는 체질량지수 25 kg/m^2 이상의 본원 비만클리닉을 내원한 단순 비만 환자 12명을 대조군으로 선정하여 이들 환자에서 통일된 프로토콜에 의거하여 성별, 현재의 신체계측, 혈압 측정, 그리고 혈액 생화학 및 내분비검사를 시행하였다.

각 군 대상자 모두 원발성 고지혈증이 의심되는 환자, 신부전증 환자(혈청 크레아티닌 $>2.0 \text{ mg/dL}$), 간기능 장애자는 대상에서 제외하였다.

2. 방법

1) 신체계측 및 혈압 측정

모든 수검자는 가벼운 옷을 착용한 상태로 신체계측을 하였다. 신장과 체중을 측정하고, 체중 (kg)을 신장의 제곱 (m^2)으로 나누어 체질량지수를 계산하였다. 허리둘레는 수검자가 평평한 바닥에 다리를 30 cm 정도 벌리고 서있는 상태에서 줄자를 이용하여 가장 낮은 늑골과 장골능선 사이에서 측정하였다. 체지방률은 임피던스 (impedance)의 원리를 이용한 체지방측정기 (Body fat analyzer, Model TBF-105N: Cas Co., Seoul, Korea)를 이용하여 측정하였다.

2) 채혈 및 혈청학적 검사

혈당, 혈청 인슐린, 총콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, 중성지방을 측정하기 위해 저녁 10시부터 금식한 후 다음날 아침 9시에 채혈하였다. 혈당은 glucose oxidase method (747 automatic analyzer, Hitachi, Tokyo, Japan)을 이용하여 측정하였고 혈청 인슐린과 C-펩타이드는 방사면역측정법 (Linco Research Inc., Missouri, USA)을 이용하여 측정하였다.

혈청 총콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, 중성지방은 효소비색법 (enzymatic colorimetric method)을 이용한 자동분석기 (Au5200, Olympus, Tokyo, Japan)를 이용하여 측정하였고, LDL-콜레스테롤은 Friedwald 공식을 이용하여 산출하였으며¹⁹⁾, 공복 시 혈청 C-peptide (RIA kit, Daiichi, Japan)와 인슐린 (IRMA kit, Dainabot, Japan)을 측정하였다.

3) 혈청 아디포넥틴 농도

혈청을 영하 70°C 에 냉동 보관하였다가 동시에 검사를 진행하였다. 항인간 아디포넥틴 항체 (Komed Co., Seoul, Korea)를 이용하여 항원항체 반응을 유발한 후 ELISA 법 (Hitachi 747 analyzer, Tokyo, Japan)을 이용하여 아디포넥틴 농도를 측정하였다.

4) 컴퓨터 단층촬영에 의한 내장지방 및 골격근 지방 측정

복부내장지방 전산화단층촬영 (Tomoscan 350; Phillips, Mahway, NJ)을 이용하여 대상인의 4번째 요추 상단을 횡단하는 부위에서 Hounsfield unit -150에서 -50에 속하는 부위를 측정하여 복부지방면적 (abdominal fat area)을 구하였으며 복막을 경계로 안쪽을 내장지방면적, 바깥쪽을 피하지방면적 (subcutaneous fat area)으로 하여 내장지방면적 (visceral fat area)을 구하였으며 내장지방면적/피하지방면적비 (visceral fat area vs. subcutaneous fat area ratio, VSR)를 산출하였다.

골격근의 양을 측정하기 위하여 대퇴 중간부위 (mid-portion between upper margin of patella and greater trochanter)를 횡단하는 부위에서 Hounsfield unit에서 0에서 +100에 속하는 부위를 대퇴부 골격근 육으로 구분하고 이중 Hounsfield unit 0에서 +30에 속하는 부위를 측정하여 저밀도골격근면적 (Low density muscle area)을 구하였고 Hounsfield unit +31부터 +100까지를 정상밀도 골격근면적 (Normal density muscle area)으로 하였다.

Table 1. Anthropometric Characteristics of Study Subjects

	Non Diabetic Obesity	Diabetic Obesity
Age (year)	41.6±5.1	41.1±5.7
Sex (M:F)	3:13	3:9
Weight (kg)	82.2±13.3	73.55±11.8
Height (cm)	163.7±6.9	159.1±6.0
BMI (kg/m^2)	30.5±3.2	29.1±3.3
Body Fat (%)	31.6±5.9	30.3±4.3
Waist circumference (cm)	89.5±7.3	87.7±8.1

Data are means±SD. BMI, body mass index.

Table 2. Clinical and Biochemical Characteristics of Study Subjects

	Non Diabetic Obesity	Diabetic Obesity
SBP (mmHg)	133.7±20.0	134.1±19.2
DBP (mmHg)	84.1±13.1	85.1±12.9
Cholesterol (mg/dL)	182.5±19.1	200.0±13.7*
Triglyceride (mg/dL)	134.8±16.6	159.8±15.7*
HDL-C (mg/dL)	50.3±5.3	38.2±6.5*
LDL-C (mg/dL)	105.2±10.8	137.1±12.0*
FFA (mg/dL)	563.1±90.9	683.0±86.5*
HbA _{1c} (%)	5.5±0.4	7.0±0.4**
Fasting plasma glucose (mg/dL)	100.5±9.4	148.7±11.4**
Serum insulin (μU/mL)	11.0±5.0	8.3±3.6
C-peptide (μU/mL)	3.7±1.9	2.3±0.6*
HOMA-β	104.9±48.2	84.1±21.7*

Data are means±SD. SBP and DBP, systolic blood pressure and diastolic blood pressure; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; FFA, free fatty acid; HOMA-β, Homeostasis model assessment for β-cell function, respectively. * : P<0.05, compared to subjects with non diabetic obesity; ** : P<0.001, compared to subjects with non diabetic obesity

5) 인슐린 저항성 및 인슐린 분비능의 측정

인슐린저항성에 대한 측정은 homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR)를 이용하였고 인슐린분비능은 homeostasis model assessment of β-cell function (HOMA-β)이용하여 측정하였으며 공식은 각각 다음과 같다.

$$\text{HOMA-IR} = \text{fasting insulin } (\mu\text{U/mL}) \times \text{fasting plasma glucose (mmol/l)} / 22.5$$

$$\text{HOMA-}\beta = 20 \times \text{fasting insulin } (\mu\text{U/mL}) / [\text{fasting plasma glucose (mmol/l)} - 3.5]$$

6) 통계적 분석 방법

각 군간의 연령, 성별, 체중, 신장, 체질량지수, 체지방률, 허리둘레 및 수축기 및 이완기 혈압, 총콜레스테롤, 중성지방, HDL-콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 유리지방산, 당화혈색소, 공복 혈당, 인슐린, C-peptide, HOMA-β, 혈청 아디포넥틴 농도, HOMA-IR 그리고 컴퓨터 단층 촬영상 지방과 근육면적 등은 독립적 표본의 t-검정을 이용하여 검증하였고, 혈청 아디포넥틴

농도와 신체계측, 임상적 특성 및 인슐린저항성과의 상관관계를 분석하기 위해 Pearson 상관분석, 단계선택법을 이용한 다변량선형회귀분석을 시행하였다.

통계분석은 SPSS program for Windows version 11.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였고, p 값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의 하다고 평가하였다.

결 과

1. 연구대상의 신체 계측치 및 임상적 특성

본 연구대상의 나이는 35세부터 48세까지로 단순 비만인과 당뇨병 비만인의 차이는 없었다. 양 군 간의 신장, 체중, 체질량지수 및 허리둘레의 차이는 없었으며 체지방률도 양 군 간에 차이가 존재하지 않았다 (Table 1).

연구대상의 임상적, 생화학적인 특징은 Table 2와 같다. 양 군 간의 혈압의 차이는 없었으나, 비만한 당뇨병 환자의 경우 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 중성지방

Table 3. The Characteristics of Body Components Between Groups

	Non Diabetic Obesity	Diabetic Obesity
Abdominal fat area (cm ²)	448.9±111.4	316.2±113.1*
Visceral fat area (cm ²)	159.6±55.5	128.8±33.7*
SQ fat area (cm ²)	290.0±101.5	194.5±93.3*
VSR	0.6±0.7	0.4±0.2*
Thigh fat area (cm ²)	121.4±44.4	127.2±31.2
Low density muscle (cm ²)	16.2±7.2	23.6±6.5*
Normal density muscle (cm ²)	111.6±24.6	97.2±30.1

Data are means±SD. SQ, subcutaneous; VSR, visceral fat area vs. subcutaneous fat area ratio; VMR, visceral fat area vs. low density muscle area ratio, respectively. * : P<0.05, compared to subjects with non diabetic obesity.

Table 4. Insulin Resistance and Adiponectin Level of Subjects

	Non Diabetic Obesity	Diabetic Obesity
Adiponectin (μg/mL)	5.34±1.27	4.96±1.21*
HOMA-IR	2.3±1.7	2.8±1.8

Data are means±SD. HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance, respectively. * : P<0.05, compared to subjects with non diabetic obesity

및 유리지방산의 농도가 단순비만환자에 비해 높았고, HDL-콜레스테롤의 농도는 낮았다. 한편 양군간의 혈청 인슐린농도의 차이는 없었으나, 공복 시 혈당 및 당화혈색소는 당뇨병 비만인에게서 높게 나타났으며 C-peptide 값과 인슐린 분비능을 나타내는 HOMA-β (Homeostasis model assessment for β-cell function)는 단순 비만인에 비해 당뇨병 비만인에서 낮게 나타났다 (Table 2).

2. 컴퓨터 단층 촬영상 지방과 근육면적

컴퓨터 단층 촬영상 총 복부지방면적 및 복부피하지방면적은 당뇨병 비만인에 비교하여 단순비만인에게서 높았으며, 복부내장지방면적 및 내장지방면적/피하지방면적비 (VSR)도 당뇨병 비만인에 비교하여 단순비만인에게서 높았다. 한편, 대퇴부 피하지방면적 및 대퇴부 정상밀도근육면적은 양 군 간의 차이가 없었으나 대퇴부 저밀도근육면적은 단순 비만인에 비교하여 당뇨병 비만인에게서 높았다 (Table 3).

3. 인슐린 저항성 및 혈청 아디포넥틴 농도 비교

HOMA-IR 수치는 당뇨병 비만인에게서 2.8±1.8, 단순 비만인에서는 2.3±1.7로 양군간에 인슐린저항성은 차이가 없었으며, 단순 비만인의 혈청 아디포넥틴 농도가 5.34±1.27 μg/mL로 4.96±1.21 μg/mL인 당뇨병 비만인에 비해 높게 나타났다.

4. 혈청 아디포넥틴 농도와 신체 계측치 및 생화학 지표들과의 상관관계

혈청 아디포넥틴 농도와 가장 중요한 상관관계를 보이는 인자를 찾기 위한 상관분석 및 회귀분석의 결과를 보면, 단변량상관분석상 혈청 아디포넥틴 농도와 통계적으로 유의한 음의 상관관계를 보이는 변수는 나이, 체중, 키, 체질량지수, 수축기혈압, 당화혈색소, HOMA-IR, 내장지방면적, 저밀도근육면적이었다 (Table 5).

다변량회귀분석을 시행한 결과 혈청 아디포넥틴 농도와 상관관계가 높은 변수는 연령 (β=-0.518,

Table 5. Correlation of Serum Adiponectin Concentrations with Anthropometric and Clinical Characteristics

	univariate	
	r	p
Age (year)	-0.518	0.006
Sex (man=1)	-0.003	0.987
Weight (kg)	-0.318	<0.001
Height (cm)	-0.164	0.032
BMI (kg/m ²)	-0.368	0.016
Body fat (%)	-0.042	0.784
Waist circumference (cm)	-0.402	0.052
SBP (mmHg)	-0.221	0.008
DBP (mmHg)	-0.102	0.150
Cholesterol (mg/dL)	0.166	0.409
Triglyceride (mg/dL)	-0.063	0.756
HDL-C (mg/dL)	-0.154	0.443
LDL-C (mg/dL)	0.278	0.160
FFA (mg/dL)	0.046	0.823
HbA _{1c} (%)	-0.487	0.010
Serum insulin (μIU/mL)	-0.001	0.994
C-peptide (ng/mL)	-0.077	0.707
HOMA-IR	-0.184	0.010
Visceral fat (cm ²)	-0.359	0.032
Low density muscle (cm ²)	-0.457	0.017

Data are means±SD. BMI, body mass index; SBP and DBP, systolic blood pressure and diastolic blood pressure; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; FFA, free fatty acid, respectively.

p=0.006), 내장지방량 (β=-0.267, p=0.046), HOMA-IR (β=-0.184, p=0.010), 당화혈색소 (β=-0.487, p=0.010) 및 저밀도근육면적 (β=-0.384, p=0.020)으로 나타났다 (Table 6).

고 찰

지방세포는 여러 단백질을 분비하는 일종의 내분비

Table 6. Multiple Regression of Serum Adiponectin Concentrations with Anthropometric and Clinical Characteristics (R² = 0.680)

	multivariate	
	β	p
Age (year)	-0.518	0.006
HbA _{1c} (%)	-0.487	0.010
HOMA-IR	-0.184	0.010
Visceral fat (cm ²)	-0.267	0.046
Low density muscle (cm ²)	-0.384	0.020

기관이며 지방세포에서 분비하는 단백질에는 leptin, tumor necrosis factor (TNF)-α, plasminogen-activator inhibitor type 1 (PAI-1), adipon, resistin, leptin, 아디포넥틴 등이 있으며 흔히 이들을 adipocytokine 이라 칭한다²⁰. Adipocytokine 중 대부분은 비만과 양의 상관관계를 가지나 아디포넥틴은 음의 상관관계를 가져 비만할수록 혈청 아디포넥틴 농도는 감소하는 경향을 보이게 되며 또한 당대사 및 인슐린 저항성에 중요한 역할을 하여 비만인 외에도 제 2형 당뇨병 환자, 심혈관계 환자에게서 감소되어 있음이 밝혀져 있다²¹⁻²³.

내장 지방의 증가는 간문맥 혈중 유리 지방산 농도를 높여 간에서 인슐린 감수성을 감소시키는 것으로 보고되어 있으며⁸⁻¹⁰, 저밀도 근육은 비교적 많은 지방을 가지고 있으며 여러 연구에서도 인슐린 저항성과 관련이 있는 것으로 보고되고 있다¹⁶⁻¹⁸.

당뇨병과 비만은 발병과 병태생리에 서로 밀접한 관계가 있는 질환으로 특히 제2형 당뇨병과 비만은 공통적 병인기전으로서 인슐린저항성이 매개되어 있지만, 동등한 인슐린저항성이 존재하는 경우라 하여도 그 임상양상은 다소 차이가 존재한다^{24,25}. 이것은 아마도 제 2형 당뇨병의 병인기전은 인슐린 저항성과 인슐린분비장애의 함수관계로 병발되어²⁶ 그 임상양상의 차이를 설명하는 것으로 사료된다. 즉, 제 2형 당뇨병의 병인기전은 인슐린저항성 뿐만 아니라, 인슐린 분비 장애가 동반하기 때문에 이러한 다소 상이한 병인기전의 차이는 두 질병의 임상적 특징이 달라질 수 있다고 생각된다. 실제로 본 연구에서 단순 비만인과 당뇨병 비만인의 인슐린 저항성

(insulin sensitivity index, HOMA-IR)은 통계적으로 유의한 차이는 없었으나, 이상지혈증 등을 비롯한 임상양상의 차이가 있었고, 양 군 간의 인슐린 분비능 (HOMA-β)은 통계학적으로 유의한 차이를 나타내어 이러한 사실을 뒷받침해주는 것으로 사료된다. 한편, 양군간의 내장지방과 저밀도근육면적의 차이가 있었다는 것은 흥미로운 결과이다. 즉, 동일한 체질량지수 및 인슐린 저항성의 정도에도 불구하고, 피하지방면적은 단순 비만인에게서 유의하게 높았고, 저밀도근육면적은 당뇨병 비만인에게서 더 높은 사실은 두 질환의 인슐린 저항성에 기여하는 인자들의 차이가 있음을 보여주는 소견이다.

즉, 당뇨병과 비만의 임상양상은 다소 차이가 존재하는 다른 원인으로, 인슐린 저항성의 정도는 같다고 하여도 그 원인 및 기전이 상이하기 때문일 수도 있다. 인슐린 저항성은 다양한 유전적, 환경적 인자들의 영향으로 나타나며 그 기전도 표적장기별의 인슐린저항성의 차이, 인슐린 수용체 전, 수용체 그 자체, 수용체 이후의 신호전달의 문제 등으로 매우 이질적이기 때문이다²⁷⁾. 따라서, 근본적으로 비만과 제2형 당뇨병의 인슐린 저항성의 원인 및 기전은 물론 공통된 요소도 공유하겠지만, 다른 인자들에 의해 결과로서 인슐린 저항성은 부분도 같다고 해도, 병태생리학적 과정에서 유전적 및 환경적 측면에서 차이가 있는 것이 아닌가를 시사하는 결과라고 할 수 있다.

또 하나의 가능성은 본 연구결과에 따르면, 같은 수준의 인슐린 저항성에서, 단순 비만인의 혈청 아디포넥틴 농도는 당뇨병 비만인에 비해 더 높게 나타난 것으로 보아, 이러한 비만 환자에서의 제 2형 당뇨병과 다른 아디포넥틴, 렙틴, TNF-α 등의 다양한 adipocytokine의 상호작용의 가능성도 고려해야 할 것이다.

한편, 혈청 아디포넥틴의 농도와 상관분석을 시행한 결과 연령, 몸무게, 신장, 체질량지수, 허리둘레, 수축기혈압, 당화혈색소, HOMA-IR, 내장지방면적 등이 유의한 상관성을 보여 기존에 알려진 바와 유사하였으며, 특히 저밀도지방면적도 통계학적으로 유의하였고, 다중회귀분석으로 아디포넥틴의 농도에 영향을 미치는 인자를 분석해 보았을 때, 기존에 잘 알려진 연령, 체지방지수, 내장지방면적 및 인슐린저항성 이외에도

당화혈색소 및 저밀도근육면적도 의미가 있었다. 혈당 조절 정도의 지표인 당화혈색소가 통계학적으로 유의한 변수라는 것은 당뇨병 그 자체가 아디포넥틴 농도에 영향을 미치는 요인이라는 것을 의미하며, 따라서 당뇨병 환자에서 혈당조절 정도가 아디포넥틴의 농도 및 인슐린 저항성과 연관이 있음을 보여주고 있다. 또한, 내장지방면적과 저밀도근육면적은 이 두 가지 요소 모두 다중회귀분석에서 아디포넥틴 농도에 결정적이라는 사실은 내장지방과 마찬가지로 저밀도 근육은 인슐린저항성의 지표이자 인슐린 저항성을 유발하는 요소라는 이전의 본 연구진의 다른 연구결과를 비판 및 제2형 당뇨병 환자에서 확인하였으며²⁸⁾, 기존의 보고들과는 달리, 성별에 따른 아디포넥틴 농도가 차이가 없는 것은 대상자 중 남자의 숫자가 적었기 때문인 것으로 생각된다.

결론적으로 본 연구결과, 비만환자와 당뇨병환자에서 동일한 인슐린저항성에서도 아디포넥틴 및 인슐린 저항성에 기여하는 인자들의 차이가 있음을 알 수 있었고 이러한 다소 상이한 adipocytokine과 인슐린저항성의 특징은 비만과 제 2형 당뇨병의 임상양상의 차이 뿐만 아니라 죽상경화증을 비롯한 합병증의 양상도 다소 다르게 표현되는데 영향을 미칠 수 있을 것으로 사료된다.

ABSTRACT

Background: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) and obesity share a common pathogenesis involving an insulin resistance, and adiponectin, a factor specific to adipose tissue, plays an important role in a glucose metabolism and an insulin resistance. The adiponectin level is reduced not only in patients with obesity and T2DM, but also in patients with coronary artery disease. Thus, the aim of this study is to investigate and characterize the insulin resistance and to evaluate the relationship between adiponectin level and visceral and skeletal muscle fat areas among obese, T2DM patients and non diabetic obese patients.

Methods: The anthropometric parameters, biochemical profiles, clinical characteristics and serum adiponectin concentrations of 16 obese type 2 diabetic subjects ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$) and 12 obese non diabetic subjects were measured. And, abdominal adipose tissue areas and mid-thigh skeletal muscle areas were measured by computed tomography (CT). The HOMA-IR and HOMA- β scores were calculated to assess the insulin sensitivity and insulin secretory function. We analysed the relationship between serum adiponectin level with body fat distribution, anthropometric parameters, biochemical profiles, and clinical characteristics.

Results: There were no differences in age, height, weight, BMI, body fat, waist circumference, and blood pressure between T2DM obesity group and non diabetic obesity group, where as total cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceride and free fatty acid levels were significantly higher in T2DM obesity group. However, the abdominal subcutaneous fat area, visceral fat area, VSR were higher in non diabetic obesity group, while mid-thigh low density muscle areas were greater in T2DM group. Moreover, no significant difference was noted in HOMA-IR between the two groups, but C-peptide, serum adiponectin concentration, and HOMA- β were lower in T2DM obesity group. The age, weight, height, BMI, systolic blood pressure, HbA_{1c}, HOMA-IR, visceral fat area, and low density muscle area were in negative correlations with the serum adiponectin concentration. Also, in the multiple regression analysis, age, HbA_{1c}, HOMA-IR, visceral fat area and low density muscle area were found to correlate well with the serum adiponectin concentration.

Conclusion: This study demonstrates that in the setting of similar insulin resistance levels, the abdominal visceral fat area is significantly higher in non diabetic obesity group, and the low density

muscle area is higher in diabetic obesity group. This implies that in addition to various genetic and environmental factors that affect insulin resistance, adipocytokine concentration, such as adiponectin, has a significant role in glucose metabolism and insulin resistance. Moreover, the present study suggests that aforementioned characteristics of insulin resistance and adipocytokines may lead to somewhat different clinical manifestations and complications such as atherosclerosis in the diabetic and obese patients.

Key Words: Adiponectin, type 2 diabetes mellitus, Obesity, Visceral fat, Subcutaneous fat, Insulin resistance

참 고 문 헌

1. Schwartz MW. Progress in the search for neuronal mechanisms coupling type 2 diabetes to obesity. *J Clin Invest* 2001;108:963-964
2. Fujiwara S, Emoto M, Komatsu M, Motoyama K, Morioka T, Koyama H, Shoji T, Inaba M, Nishizawa Y. Arterial Wall Thickness is Associated with Insulin Resistance in Type 2 Diabetic Patients. *J Atheroscler Thromb* 2003; 10:246-52.
3. Solymoss BC, Bourassa MG, Campeau L, Lesperance J, Marcil M, Varga S. Incidence, coronary risk profile and angiographic characteristics of prediabetic and diabetic patients in a population with ischemic heart disease. *Can J Cardiol* 2003;19:1155-60.
4. Kim JK, Gavrilova O, Chen Y, Reitman ML, Shulman GI. Mechanism of Insulin Resistance in A-ZIP/F-1 Fatless Mice. *J Biol Chem* 2000;275: 8456-8460.
5. Scott CL. Diagnosis, prevention, and intervention for the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2003;

- 92:35i-42i.
6. Scheen AJ. Current management strategies for coexisting diabetes mellitus and obesity. *Drugs* 2003;63:1165-84.
 7. Miller JL. Insulin resistance syndrome. Description, pathogenesis, and management. *Postgrad Med* 2003 May Spec No 27-34.
 8. Ferranini E, Barrett EJ, Bevilacqua S, DeFronzo RA. Effect of fatty acids on glucose metabolism and utilization in man. *J Clin Invest* 1983;72:1737-1747.
 9. Milan G, Granzotto M, Scarda A, Calcagno A, Pagano C, Federspil G, Vettor R. Resistin and adiponectin expression in visceral fat of obese rats: effect of weight loss. *Obes Res* 2002;10:1095-103.
 10. Miyazaki Y, Glass L, Triplitt C, Wajcberg E, Mandarino LJ, DeFronzo RA. Abdominal fat distribution and peripheral and hepatic insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;283:E1135-43.
 11. Havel PJ. Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones: leptin, acylation stimulating protein, and adiponectin. *Curr Opin Lipidol* 2002;13:51-59.
 12. Ryan AS, Berman DM, Nicklas BJ, Sinha M, Gingerich RL, Meneilly GS, Egan JM, Elahi D. Plasma adiponectin and leptin levels, body composition, and glucose utilization in adult women with wide ranges of age and obesity. *Diabetes Care* 2003 Aug 26:2383-8.
 13. Rahmouni K, Haynes WG. Leptin signaling pathways in the central nervous system: interactions between neuropeptide Y and melanocortins. *Bioessays* 23;12:1095-1099.
 14. Barton M, Carmona R, Ortmann J, Krieger JE, Traupe T. Obesity-associated activation of angiotensin and endothelin in the cardiovascular system. *Int J Biochem Cell Biol* 2003;35:826-37.
 15. 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 hypo-adiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:85-9.
 16. Kelley DE, Price JC, Cobelli C. Skeletal muscle triglycerides: an aspect of regional adiposity and insulin resistance. *Diabetes Care* 2001;24:933-941.
 17. Kelley DE, Goodpaster B, Wing RR, Simoneau JA. Skeletal muscle fatty acid metabolism in association with insulin resistance, obesity, and weight loss. *Am J Physiol* 1999;277:E1130-E1141.
 18. Divisova J, Kazdova L, Hubova M, Meschisvili E. Relationship between insulin resistance and muscle triglyceride content in nonobese and obese experimental models of insulin resistance syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2002;967:440-445.
 19. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
 20. 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* 2001;7:941-6.
 21. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I,

- Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;257:79-83.
22. 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* 2000;20:1595-9.
23. Ryan AS, Berman DM, Nicklas BJ, Sinha M, Gingerich RL, Meneilly GS, Egan JM, Elahi D. Plasma adiponectin and leptin levels, body composition, and glucose utilization in adult women with wide ranges of age and obesity. *Diabetes Care* 2003;26:2383-8.
24. Haffner SM. Insulin resistance, inflammation, and the prediabetic state. *Am J Cardiol* 2003; 92:18J-26J.
25. van Wijk JP, Halkes CJ, Erkelens DW, Castro Cabezas M. Fasting and daylong triglycerides in obesity with and without type 2 diabetes. *Metabolism* 2003;52:1043-9.
26. Buchanan TA. Pancreatic beta-cell loss and preservation in type 2 diabetes. *Clin Ther* 2003; 25(Suppl. B):B32-46.
27. Dagogo-Jack S. Ethnic disparities in type 2 diabetes: pathophysiology and implications for prevention and management. *J Natl Med Assoc* 2003;95:774, 779-89.
28. Kim DM, Nam SY, Ahn CW, Kim KW, Yoon SJ, Kim JU, Cha BS, Lim SK, Kim KR, Lee HC, Huh KB. Correlation between midthigh low density muscle and insulin resistance in obese nondiabetic patients in Korea. *Diabetes Care* 2003;26:1825-30.