대사성 질환 및 심혈관질환에서 아디포넥틴의 역할 및 치료전략으로서의 유용성

양혜경, 박철영*

성균관의대 강북삼성병원 내분비대사내과

Insight into Adiponectin Role in Metabolic and Cardiovascular Disease as a Potential Therapeutic Strategy

Hyekyung Yang, Cheol-Young Park*

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

지방조직은 에너지를 지방으로 축적하는 저장장소이면서, 생물학적 활성을 띠는 다양한 물질을 분비하여 전신 대사 조절에 관여하는 내분비기관으로 인식되고 있다. 지방세포에서 분비되어 다른 기관에서 활성을 갖는 이러한 물질들을 아디포카인(adipokine)이라고 하며, leptin, tumor necrosis factor alpha (TNF α), interleukin 6, resistin, adiponectin, retinol binding protein 4 등이 이에 속한다.¹ 이들 아디포카인은 지질 및 당 대사, 에너지 항상성 및 인슐린 감수성, 염증반응 등을 조절하여 비만과 관련된 대사질환의 발병과 밀접한 관련이 있는 것으로 보인다.²

이 중 아디포넥틴(adiponectin)은 혈중에 매우 높은 농도(2-20 μ g/mL)로 존재하며 전체 혈장 단백질의 약 0.01%를 차지하는 아디포카인이다.³ 비만, 제2형 당뇨병 및 인슐린 저항성이 심할수록 혈장 아디포넥틴 농도가 낮고, 고혈압이나 동맥경화, 심혈관질환에서도 그 농도가 감소되어 있는 것으로 밝혀졌다.³⁻⁵ 여러 연구들을 통해 체질량지수, 혈청 중성지방 농도, 당뇨병이나 심혈관 질환의 유무가 혈장 아디포넥틴의 농도와 유의한 상관관계가 있음이 보고되었다.^{6,7} 또한 유전자 연구를 통하여 아디포넥틴과 관련된 유전적 변이가 아디포넥틴의 혈중 농도에 영향을 미치며, 체중, 허리둘레, 혈압, 공복 혈당 및 인슐린 농도, 인슐린 저항성도 밀접한 연관성이 있는 것으로 밝혀졌다.⁸ 따라서 아디포넥틴의 감소는 당뇨병 등의 대사질환이나 심혈관

질환의 발병에 있어 중요한 역할을 하며, 혈중 아디포넥틴 농도는 비만을 포함한 대사질환과 심혈관질환의 발병 위험을 예측하는 지표로서 유용하리라 본다.

그뿐 아니라, 아디포넥틴은 인슐린 감수성을 높이고 항염증 및 혈관 보호 작용 등의 긍정적 효과를 보인다는 점에서 주목받고 있다. 여러 연구를 통해 아디포넥틴은 간에서의 당 신생을 억제하고 근육에서 포도당 흡수 및 지방산 산화를 증가시키며, 인슐린 감수성을 높여 metabolic profile을 개선시키는 것으로 알려져 있다.⁹⁻¹¹ 또한 in vivo 실험에서 아디포넥틴이 췌장과 지방조직에도 작용하여 각각 인슐린 분비와 포도당 흡수를 자극하여 인슐린 작용을 개선시키는 것으로 보고되었다.^{12,13} 한편, 아디포넥틴은 내피세포에서 TNF α 와 같은 염증성 사이토카인과 adhesion molecules의 생성을 억제하고 항염증성 사이토카인인 IL-10의 발현을 증가시킨다. 혈관 내피세포에서는 endothelial nitric oxide synthase (eNOS) 활성 및 nitric oxide 생성을 촉진시키고 활성 산소종(reactive oxygen species)의 생성을 억제하여 내피세포기능의 손상을 억제하는 것으로 보고되었다.^{7,14}

이러한 아디포넥틴의 긍정적 효과가 밝혀지면서 비만과 그와 관련된 각종 대사질환 및 심혈관질환의 예방 및 관리 차원에서 아디포넥틴의 생성을 돕기 위한 연구가 활발히 보고되고 있다. 일반적으로 혈액 중 아디포넥틴의 농도는 정상인보다 비만인 사람에서 낮는데, 내

Corresponding author Cheol-Young Park <http://orcid.org/0000-0002-9415-9965>
Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, 29 Saemunan-ro, Jongno-gu, Seoul 03181, Korea
Tel +82-2-2001-2440 Fax +82-2-2001-1588 E-mail cydoctor@chol.com

Copyright © 2015 Korean Society for the Study of Obesity

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

장지방이 증가할수록 혈중 아디포넥틴의 농도는 낮고 인슐린 저항성이 증가되며, 이와 더불어 고인슐린혈증과 표적 장기에서 아디포넥틴 수용체의 발현이 감소되어 아디포넥틴 효과를 감소시키는 것으로 보인다.¹⁵ 실제로 비만인에서 10-20% 가량 체중이 감소되면 백색지방조직과 혈액 내 아디포넥틴 발현이 증가되는 것으로 보고되었다.^{3,16} 또한 칼로리 제한과 식사 조절에 의해서도 아디포넥틴 농도가 증가한다는 결과들도 나왔다. 그러나 다른 한편에서는 식사 제한을 하지 않은 주기적인 운동이나 체중 감량이 없는 상태에서의 운동만으로는 아디포넥틴의 수준이 조절되기 힘들다고 보고되고 있다.¹⁷ Han 등¹⁸의 연구에서도 운동만 하였을 때보다 칼로리 제한 및 식사 조절과 운동을 병행하였을 때 체중 및 체질량지수를 유의적으로 감소시켰고, 아디포넥틴의 혈중 농도 역시 유의적으로 증가됨을 확인하였다. 따라서 식사요법과 운동을 병행한 생활습관의 교정, 즉 체중 감소가 아디포넥틴을 증가시키는 효과적인 치료법임을 보여 준다. 이 외에도 peroxisome proliferator-activated receptor- α (PPAR- α) 또는 - γ (PPAR- γ) 효능제, 일부 statin, ACE blocker, resveratrol과 같은 natural compounds 등의 약물들이 혈액 중 아디포넥틴 농도를 증가시키는 것으로 밝혀졌다. 이러한 내인성 아디포넥틴을 증가시키는 방법 외에, 재조합 아디포넥틴 단백질이나 아디포넥틴 수용체 효능제의 대사질환이나 심혈관질환에 대한 치료 효과에 대한 연구도 이루어지고 있다.¹⁹

아디포넥틴은 비만, 제2형 당뇨병, 고혈압과 같은 대사질환 및 심혈관질환의 발병과 밀접한 관계가 있으며 이들 질환의 위험을 예측하는 지표로 활용할 수 있을 것이다. 또한 최근 연구들을 통해 아디포넥틴의 생성과 감수성을 조절하는 것이 이들 질병을 예방하고 개선하는데 매우 효과적인 방법이 될 수 있음을 제시한다고 본다.

Conflicts of Interest

The authors have no conflicts of interest to declare.

References

1. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol* 2010;316:129-39.
2. Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC. Adipokines and insulin resistance. *Mol Med* 2008;14:741-51.
3. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;257:79-83.
4. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, Matsuzawa Y, Tanaka S, Tataranni PA, et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet* 2002;360:57-8.
5. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004;291:1730-7.
6. Ryo M, Nakamura T, Kihara S, Kumada M, Shibazaki S, Takahashi M, et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J* 2004;68:975-81.
7. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999;100:2473-6.
8. Menzaghi C, Ercolino T, Di Paola R, Berg AH, Warram JH, Scherer PE, et al. A haplotype at the adiponectin locus is associated with obesity and other features of the insulin resistance syndrome. *Diabetes* 2002;51:2306-12.
9. Lee B, Shao J. Adiponectin and energy homeostasis. *Rev Endocr Metab Disord* 2014;15:149-56.
10. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002;8:1288-95.
11. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003;423:762-9.
12. Wijesekara N, Krishnamurthy M, Bhattacharjee A, Suhail A, Sweeney G, Wheeler MB. Adiponectin-induced ERK and Akt phosphorylation protects against pancreatic beta cell apoptosis and increases insulin gene expression and secretion. *J Biol Chem* 2010;285:33623-31.
13. Wu X, Motoshima H, Mahadev K, Stalker TJ, Scalia R, Goldstein BJ. Involvement of AMP-activated protein kinase in glucose uptake stimulated by the globular domain of adiponectin in primary rat adipocytes. *Diabetes* 2003;52:1355-63.
14. Ntaios G, Gatselis NK, Makaritsis K, Dalekos GN. Adipokines as mediators of endothelial function and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2013;227:216-21.
15. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006;116:1784-92.
16. Golbidi S, Laher I. Exercise induced adipokine changes and the metabolic syndrome. *J Diabetes Res* 2014;2014:726861.
17. Rokling-Andersen MH, Reseland JE, Veierød MB, Anderssen SA,

- Jacobs DR Jr, Urdal P, et al. Effects of long-term exercise and diet intervention on plasma adipokine concentrations. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1293-301.
18. Han JS, Zhoh CK, Lee EJ. The effect of obesity management program on blood lipid profile and adiponectin in obese women. *Korean J Obes* 2013;22:231-6.
19. Nigro E, Scudiero O, Monaco ML, Palmieri A, Mazzarella G, Costagliola C, et al. New insight into adiponectin role in obesity and obesity-related diseases. *Biomed Res Int* 2014;2014:658913.