

제 2 형 당뇨병에서 혈관 합병증의 병태생리

성균관대학교 의과대학 내과학교실

김 선 우

당뇨병의 가장 중요한 합병증은 혈관 합병증이며 특히 제 2 형 당뇨병에서는 심혈관, 뇌혈관 합병증으로 인한 사망이 가장 많다. 당뇨병성 혈관 합병증을 미세혈관 합병증과 대혈관 합병증으로 분류하고 있으나 합병증 발생의 기전면에서 보면 이러한 분류가 큰 의미가 없는 것으로 보인다. 특히 제 2 형 당뇨병에서의 대혈관 합병증은 인슐린 저항에 의한 기전과 함께 장기간에 걸친 고혈당에 의한 혈관 손상이 매우 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀지고 있다. 따라서 본 강좌에서는 고혈당에 의한 혈관 손상 기전과 인슐린 저항에 의한 혈관 손상 기전을 모두 복습해 볼 수 있도록 노력하였다.

제 1 형 당뇨병과 제 2 형 당뇨병 모두 고혈당에 의한 혈관 손상으로 인해 당뇨병 특유의 미세 혈관 합병증이 생긴다. 그 결과 시력 상실, 신 부전, 신경염이라는 매우 고통스럽고 치명적인 합병증을 유발한다. 제 2 형 당뇨병에서는 이러한 미세 혈관 합병증과 함께, 촉진된 동맥경화증으로 인한 심혈관, 뇌혈관, 말초 혈관 합병증이 추가된다. 또한 이들 대혈관 합병증은 제 2 형 당뇨병의 진단 이전부터 시작하는 특징을 가지고 있다.

미세 혈관 합병증은 표적 장기에 따라 다른 증상을 보이지만 공통적으로는 고혈당에 의한 혈관 세포의 손상이라고 할 수 있다. 세포내 포도당 농도가 증가하면 NO (nitric oxide)의 활성은 감소하고 AII (angiotensin II)와 ET (endothelin-1)의 활성은 증가하여 혈류 장애가 생기고, VEGF (vascular endothelial growth factor)의 증가로 혈관 벽의 투과성이 증가한다. 시간이 지남에 따라 혈관 내피 세포가 소실되고, TGF (transforming growth factor- β) 등의 성장 인자에 의한 세포외 물질 (extracellular matrix) 증가와, PAS (periodic acid-Schiff)-양성 혈장 단백질의 세포 밖 침착으로 모세혈관이 막히게 된다.

이러한 결과로 망막에서는 부종과 허혈, 저산소증으

로 신생혈관증식이 생기고, 신장에서는 단백뇨, 혈관사이 바당질 (mesangial matrix)의 확장, 사구체경화증이 생기며, 말초 신경에서는 축삭 변성 (multifocal axonal degeneration)이 생긴다.

제 2 형 당뇨병에서 가장 중요한 사망 원인인 동맥경화증도 내피세포의 이상에서 시작한다고 알려져 있다. 제 2 형 당뇨병에서 내피세포 이상의 원인은 크게 인슐린 저항과 고혈당 두가지로 정리할 수 있다. 인슐린 저항은 특히 하계 PI3 (phosphatidylinositol-3-OH) kinase 과정을 저해하여, 동맥경화증 예방 인자인 NO 생성은 억제되는 한편, Ras→Raf→MEK→MAP (mitogen-activated protein) kinase 과정을 통한, 혈관 평활근 세포의 증식과 PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) 생산은 증가하여 동맥경화증이 촉진된다.

당뇨병이 아직 생기지 않은 대사 증후군에서도 동맥경화증의 위험이 높다. 그 원인 중 중요한 것은 지방세포로부터 동맥경화증을 촉진하는 여러 물질들이 분비되기 때문이다. 즉 인슐린 저항으로 지방분해 (lipolysis)가 생기고, 지방의 분포 이상 ('ectopic fat syndrome')으로 지방 산화가 감소하면 혈 중 FFA (free fatty acid)가 더욱 증가하여 혈관 손상을 촉진시킨다. 또한 지방세포로부터 분비된 여러 cytokine과 성장 인자는 혈관의 염증과 혈관 평활근 (VSMC; vascular smooth muscle cell)의 비후를 초래하여 동맥경화증을 촉진한다.

인슐린 저항과 고혈당은 혈소판 이상, 과응고 상태 (hypercoagulable state), 당뇨병성 이상지질혈증과도 연관되어 있어서, 제 2 형 당뇨병에서 동맥경화증이 더 촉진되는 원인이 된다.

고혈당으로 인한 미세혈관과

대혈관의 손상 기전

지금까지 거론되고 있는 가설은 대개 다음 4 가지로 요약할 수 있다. A) polyol pathway flux, B) AGE

(advanced glycation end-product), C) PKC (protein kinase C), D) hexosamine pathway flux

1. Polyol pathway flux의 증가

정상인에서는 전체 당 대사 중 aldose reductase에 의한 당 대사 부분이 매우 적으나 고혈당으로 세포내 당 농도가 증가하면 포도당이 sorbitol로 전환되는 양이 많아지고 이 과정에서 NADPH가 감소한다. 이러한 polyol pathway flux의 증가로 생기는 내피 세포 손상의 기전으로는 sorbitol로 인한 세포내 삼투압 증가, ($\text{Na}^+ + \text{K}^+$) ATPase 활성의 감소, 세포내 NADH/NAD⁺ 증가, 세포내 NADPH 감소 등이 열거되고 있다.

이들 중 sorbitol로 인한 삼투압의 증가는 처음 생각했던 것 같은 세포 손상을 주지 못하는 정도라고 밝혀졌다. 고혈당으로 세포내 PKC가 증가하면 PLA2 (phospholipase A2) 활성도가 증가하고 여기서 생긴 arachidonic acid와 PGE2로 인해 ($\text{Na}^+ + \text{K}^+$)ATPase가 억제된다. NAD⁺에 의해 sorbitol 산화가 증가하면 세포내 NADH/NAD⁺ 비가 증가하여 GAPDH (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase)가 억제되고, triose phosphate는 증가한다. 증가된 triose phosphate로 인해 AGE 전구물질인 methylglyoxal이 증가하고, PKC를 활성화하는 DAG (diacylglycerol)도 증가한다. 포도당이 sorbitol로 환원되면서 NADPH가 소모되는 데, NADPH는 GSH (reduced glutathione)의 재생산에 필요하므로 세포내 산화 스트레스는 더 증가하게 된다. Aldose reductase를 overexpression시킨 transgenic 쥐의 렌즈에서 GSH가 낮은 것이 관찰되었다. 또한 aldose reductase knockout (homozygous) 쥐에서는 당뇨병으로 인해 신경세포의 GSH 함량이 감소하거나, 운동 신경 전달 속도가 감소하는 것을 볼 수 없었다. 지금까지 polyol pathway의 억제를 통한 치료효과에 대한 결과가 미흡하였으나 최근 강력한 aldose reductase 억제제인 zenarestat는 당뇨병성 신경병증에 대한 치료효과가 유효하였음이 입증되었다.

2. 세포내 AGE의 증가

처음 AGE는 세포외 단백질과 포도당 사이의 비효소적 반응에 의해 생성된다고 알려졌었으나, 최근에 밝혀진 바로는 세포내 포도당의 증가가 직접 세포내, 외의 AGE 생성에 중요한 유발 인자로 증명되었다. 포도당 농도가 증가하면 세포내 glyoxal, methylglyoxal, 3-deoxyglucosone

등의 dicarbonyl이 세포내, 외 단백질의 아미노기와 반응하여 AGE를 생성한다.

세포내 AGE 전구물질이 표적 세포를 손상시키는 기전으로 다음 세가지 정도가 알려져 있다. 첫째, AGE에 의한 단백질 구조 변성과 이에 따른 기능 이상, 둘째, AGE 전구물질에 의해 변형된 세포외 바탕질과 다른 바탕질과의 비정상적인 결합, 혹은 세포외막의 바탕질 단백질(integrin) 수용체와의 결합, 셋째, AGE 전구물질에 의해 변형된 혈장 단백질은 내피세포, 사구체간질(mesangial) 세포, 대식세포에 있는 AGE 수용체와 결합한다. RAGE (receptor for AGE)는 면역글로불린과 유사한 분자 구조를 가지고 있으며 결합 후 ROS 형성을 통해 NF- κ B를 활성화하여 유전자 발현에 이상을 초래한다.

내피 세포를 고 포도당 농도에 노출시키면 일 주일 안에 세포내 AGE가 생성된다. 내피세포 내에서 AGE에 의해 변형되는 주된 단백질으로는 basic fibroblast growth factor가 있다. AGE 형성에 따라 기능 이상이 생기는 바탕질 물질로는 I 형, IV 형 아교질(collagen), laminin 등이 있다. 대식세포, 사구체간질 세포, 혈관 내피 세포 표면에는 AGE 수용체가 있어서 AGE가 결합되면 각각의 표적 세포에서 PDGF, TGF 등의 성장 인자, interleukin, TNF α , 등의 cytokine, pro-coagulatory 물질 등이 생산된다.

당뇨병성 신증을 가진 제 1 형 당뇨병 환자를 상대로 한 대규모 연구에서 AGE 억제제인 aminoguanidine를 투여하여 신증과 망막증의 진행을 억제하는 효과를 볼 수 있었다. 또한 RAGE를 차단하는 동물 실험에서도 대혈관 합병증과 당뇨병성 신증 발생을 억제한 효과를 관찰할 수 있었다.

3. PKC의 활성화

세포내 해당(glycolysis) 과정에 생기는 DAG에 의해 여러 isoform의 PKC가 활성화된다. DAG이외에도 고혈당 자체로 인한 AGE 수용체 결합과, polyol pathway에 의해, 공통적으로 ROS가 증가하고 이 과정을 통해 PKC가 활성화된다.

일찍이 PKC 활성화에 의해 NO 감소와 ET 증가로 망막과 신장의 혈류에 장애가 오는 것이 알려졌다. PKC는 그 밖에도 PAI-1과 NF- κ B의 활성화를 증가시키는 것으로 알려져 있다. 당뇨병 동물에서 PKC β 억제제를 투여하여 PKC 활성도를 감소시켰으로써 망막과 신사구

체의 혈류를 개선 시킬 수 있었다는 보고가 있다.

4. Hexosamine pathway flux의 증가

포도당의 해당 (glycolysis) 과정에서, F-6-P(fructose-6-phosphate)가 해당 과정으로 가지 않고 hexosamine pathway로 들어가면 GFAT (glutamine:fructose 6-phosphate amidotransferase)에 의하여 glucosamine-6-phosphate로 전환된다. 이 물질은 UDP-N-acetylglucosamine을 매개로 proteoglycan이나 O-linked glycoprotein로 전환되므로 F-6-P는 이들의 기질(substrate)로 작용한다고 볼 수 있다. GFAT를 억제하면 고혈당에 의한 TGF α , TGF β 1, PAI-1의 전사를 차단할 수 있다. 이 과정은 고혈당과 고지혈증에 의한 인슐린 저항의 기전에도 중요한 역할을 한다.

Sp1 등 전사 인자의 serine, threonine에 N-acetylglucosamine (GlcNAc)이 결합하면 PAI-1과 TGF β 1 유전자의 전사가 증가한다.

이들 네가지 요소들을 한가지 기전으로 묶을 수 있는 가설은 아직 명확치가 않다. 그러나 최근의 연구 경향은 이들 모두가 공통적으로, 미토콘드리아의 ETC (electron transport chain)에 의한 superoxide 과다 생산 과정을 거치는 것으로 모아지고 있다.

세포내 포도당 농도가 증가하면 해당 (glycolysis) 과정 중 생기는 전자 생산량이 증대되고 이로 인해 inner mitochondrial membrane 사이에 높은 electrochemical potential difference가 생기게 된다. 따라서 ubisemiquinone 같은, superoxide를 만드는 electrone-transport intermediate의 수명이 길어진다. 이와 같은 미토콘드리아의 superoxide 과생산은 manganese superoxide dismutase (MnSOD)나 uncoupling protein-1 (UCP-1)을 overexpression 시킴으로써 완전히 차단할 수 있다. 이와 같이 superoxide 과생산을 억제하면 내피 세포에서도 포도당 농도로 생기는 polyol pathway flux 증가, 세포내 AGE 증가, PKC 활성화, hexosamine pathway 활성화를 모두 막을 수 있다.

이를 정리하면 다음과 같다. Superoxide 과생산으로 GAPDH활성이 억제되면 해당 (glycolysis) 과정이 잘 이루어지지 않고 세포내 포도당의 과잉으로 인한 반응이 생긴다. Triose phosphate가 DAG로 전환되어 PKC 활성을 증가시키고 methylglyoxal로 전환되어 AGE가

많이 생기게 된다. F-6-P는 UDP-N-acetylglucosamine을 증가시켜서 hexosamine에 의한 단백질 변형을 초래한다. 포도당이 polyol pathway로 들어가면 NADPH를 소비시키고 GSH가 고갈된다.

위에서 열거한 4 가지 기전은 고혈당으로 인한 세포내 대사 이상을 설명할 수 있다. 또한, 현재는 정상 혈당이지만 과거의 고혈당을 경험하였던 경우(posthyperglycemic normglycemia; hyperglycemic memory)에서 볼 수 있는 혈관 합병증도 superoxide의 과생산으로 설명할 수 있을 것이다. 즉 고혈당으로 인한 superoxide 과생산은 aldose reductase 활성화도, AGE 형성, PKC 활성화도, hexosamine pathway 활성화도 등을 증가시킬 뿐 아니라, mtDNA (mitochondrial DNA)의 변이를 초래한다. 특히 mtDNA는 특징적으로 intron이 없으며, 보호작용에 필요한 histone도 없고 효율적인 DNA 복원 장치가 없으므로 핵 DNA 보다 변이를 일으킬 확률이 10~20 배 높다. 따라서 과거의 고혈당으로 생긴 변이 mtDNA로 ETC에 이상이 생긴 경우, 혈당이 현재 정상이라도 superoxide 생성이 증가된 상태가 지속되므로 고혈당이 없더라도 위에서 열거한 4 가지 기전으로 혈관 손상이 계속될 것이다.

또한 공복 혈당은 잘 조절되더라도 식후 혈당 조절이 안 되는 경우에, 매년 반복해서 고혈당이 생길 때 마다 산화 스트레스가 반복하여 내피 세포에 손상을 주는 것으로 알려져 있다. 따라서 혈관 손상의 예방 측면에서 식후 혈당의 조절이 더 중요하다고 할 수 있다. 이는 소위 'hyperglycemia memory'의 발생 기전과도 관련 있는 것으로 추측된다.

더불어서 앞으로 연구되어야 할 과제 중의 하나는 DCCT 등에서 보았듯이 혈관 합병증에 취약한 가계의 유전자 정체를 밝히는 것이다.

대혈관 합병증의 기전

특징적으로 당뇨병에서만 나타나는 미세혈관 합병증과는 달리 대혈관 합병증은 당뇨병이 없는 경우에도 유사하게 생길 수 있다. 그러나 당뇨병에서는 심혈관 질환이 더 빨리 진행하고 범위가 넓으며 여러 혈관을 포함하는 특징을 가지고 있다. 제 2 형 당뇨병

이상지질혈증이 더 빈발하게 나타나지만 이들 위험요소를 보정하더라도 당뇨병 자체에 의한 심혈관 합병증의 위험은 매우 높다. 즉 당뇨병 환자에서는 당뇨병 자체만으로 관상 동맥 질환의 위험도가 75~90 % 이상 높으며

다른 위험요소에 당뇨병이 추가되는 경우 위험도는 훨씬 높아진다.

당뇨병 유무에 관계없이 동맥경화증의 시작은 내피 세포의 손상에서 시작된다. 내피 세포에 이상이 생기면 MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1) 같은 chemokine이 분비되어 백혈구와 혈소판이 내피에 잘 붙게 하는 내피 부착 물질 (endothelial adhesion molecule) 들이 많이 생기며 지단백과 혈장 단백질의 혈관 투과성이 증가한다. 그 결과 내피 아래층으로 난핵구, 대식세포, LDL이 침윤되고 LDL은 산화되어 대식세포에 먹히게 된다. 활성화된 대식세포, 백혈구, 응집된 혈소판 등은 평활근 세포의 증식을 자극하고 세포의 바탕질을 증가시켜서, 혈전이 잘 되는 물질들이 뭉치를 형성하고, 그 주위는 섬유소로 덮힌 막을 형성한다. 바탕질 금속단백 분해효소 (matrix metalloproteinase)에 의해 이 섬유소막이 터지면 혈전과 동맥 폐색이 일어난다. 당뇨병에서는 내피세포의 이상이 더 심하게 생기고 이상지질혈증이 더 악화되어 있는 조건 때문에 동맥경화증이 촉진되는 것으로 생각된다.

당뇨병에서 동맥 내피세포의 이상이 생기는 기전은 인슐린 저항과 고혈당 모두가 관여하는 것으로 생각된다. 인슐린은 동맥경화증의 방어 인자인 동시에 촉진 요소로도 작용한다. 인슐린이 동맥경화증을 방어하는 주된 기능은 내피 세포에서 NO 생산을 촉진하는 것으로, NO는 혈소판이 응집하고 혈관 벽에 붙는 것을 강력하게 억제한다. 또한 NO는 동맥경화증의 진행에 관여하는 여러 유전자 발현을 조절한다. NO가 억제하는 물질들로는 MCP-1, 표면 부착 물질인 CD11/CD18, P-selectin, VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1), ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) 등이 있다. 그밖에 NO는 혈관 투과성을 감소시키고 LDL의 산화물을 낮춘다. 또한 NO는 혈관 평활근 세포의 증식을 억제하는 기능도 가지고 있다.

인슐린의 동맥경화증 촉진 효과는 크게 두 가지로, PDGF (platelet-derived growth factor)를 통한 VSMC의 증식과 VSMC의 PAI-1 생산을 촉진하는 것이다. 전술한 바와 같이 인슐린의 NO 생산에 관여하는 신호 전달과, VSMC에 대한 효과에 관여하는 신호 전달은 각기 다르므로 인슐린 저항은 신호 전달 계-선택적으로 작용한다고 추측된다. 즉 인슐린 저항이 있으면 PI3 kinase를 경유하는 NO 생산과 GLUT4 동원 과정은 저하되고,

MAP kinase를 통한 성장인자로서의 작용은 항진 되므로, 인슐린의 항-동맥경화증 작용은 감소하고 동맥경화증 촉진 작용은 촉진되는 결과가 된다.

과거의 개념으로는 심혈관계가 수축과 이완이라는 피동적인 역할만을 하는 것으로 인식되어 왔다. 그러나 내피세포 자체에 RAS (rennin angiotensin system)가 있고 이 것에 의해 VSMC의 수축과 이완이 조절된다는 사실이 확인되었다. AII는 혈관 수축 작용 이외에 소위 혈류역동학적 악영향 (non-hemodynamic effect)이 중요하다고 밝혀지고 있다. AII가 AT1 수용체와 결합하면 AT1 수용체 (G 단백질: Gq α)의 활성화로 PLC에 의해 PIP2가 IP3와 DAG로 분해된다. IP3는 세포내의 칼슘 이온 농도를 증가시켜서 혈관 수축을 일으키는 한편 MAP kinase를 활성화한다. MAP kinase의 활성화는 성장인자 수용체의 활성화와 같은 결과 (Ca-dependent protein tyrosine kinase 활성화, \rightarrow Ras, \rightarrow Raf, \rightarrow MEK, \rightarrow MAP kinase 활성화)를 초래하여 심혈관 세포의 증식과 이주, 바탕질의 증가를 촉진한다. AII는 직접 여러 protooncogene의 발현을 촉진시킨다는 증거도 있다. 특히 AII는 고혈압이나 혈관성형술 등으로 혈관에 스트레스가 가해지면 혈관 세포의 증식을 더 촉진한다. 또한 AII는 내피세포의 VCAM, ICAM 발현을 촉진한다.

고혈당 역시 내피 세포의 NO 생산을 억제하고 PDGF를 통한 VSMC 증식, 내피 세포의 PAI-1 생산을 촉진한다. 그 밖에도 고혈당은 내피 세포, 혈소판, 난핵구/대식세포에 대한 동맥경화증 촉진 효과를 나타낸다. 이들 효과로는 MCP-1 증가, ICAM-1, VCAM-1의 증가, 혈소판 활성화, IV형 아교질 (collagen)과 fibronectin의 분비 촉진 등이 있다.

혈관 합병증의 기전에서 중요한 부분을 차지하는 것은 혈전 형성이다. 고혈당, 인슐린, TG-고함량의 지단백은 모두 내피 세포의 PAI-1 유전자 전사를 촉진한다. 고인슐린혈증은 조직 인자 (TF; tissue factor) 유전자 발현을 촉진하고 혈소판 억제를 방해한다. 그 결과 응고 과반응 (procoagulable)상태가 된다.

또한 TF는 factor VII를 VIIa로 전환하여 외인성 응고 과정 (extrinsic coagulation pathway)을 자극한다. PPAR γ 는 기저 및 TNF α 자극에 의한 PAI-1 분비를 억제한다. 사람의 내피 세포에서 PPAR γ 에 의한 PAI-1 발현의 억제가 관찰되었다.

인슐린 저항과 고혈당 모두 당뇨병성 이상지질혈증의

원인으로 알려져 왔다. 인슐린 저항이 있는 경우 VLDL은 높고 HDL은 낮으며, small dense LDL의 특징을 나타낸다. 낮은 HDL과 small dense LDL은 각각 독립적으로 대혈관 질환의 위험인자로 작용한다. 이와 같은 현상은 지방세포에 대한 인슐린 저항으로 FFA가 증가하기 때문이다. FFA는 간에서 VLDL 분비를 증가시킨다. VLDL은 CETP (cholesteryl ester transfer protein)의 작용으로 TG (triglyceride)를 HDL과 LDL로 보내고, HDL과 LDL로부터는 cholesteryl ester를 받으므로 HDL과 LDL의 cholesteryl ester 양은 줄어든다. 따라서 TG 함량이 많아진 HDL에는 간으로 되돌려 줄 cholesteryl ester 양이 줄어들고 ApoA-1은 소실되어 콜레스테롤의 역이송에 필요한 HDL의 전체량이 감소하게 된다. TG 함량이 많고 cholesteryl ester량은 적은 LDL은 small, dense LDL이 되어 혈관 벽을 쉽게 침투하고 산화도 더 잘 일어나게 된다.

고혈당은 식후 지단백의 소실을 더디게 하여, 동맥경화증을 촉진하는 성질을 가진, 콜레스테롤 고함량의 remnant particle을 증가시킴으로써 당뇨병성 이상지질혈증을 만든다. 그 기전은 고혈당으로 인해 간세포에서 perlecan 발현이 감소되기 때문으로 보인다. Perlecan은 heparan sulfate proteoglycan으로, perlecan과 apoB-48를 함유한 지단백 remnant particle이 결합해야 LDL-수용체-연관 단백질의 섭취가 효율적으로 일어날 수 있다.

UKPDS와 그 밖의 연구에서 고혈당은 제 2형 당뇨병 환자에서 대혈관 합병증의 중요하고 연속적인 위험인자로 증명되었다. 제 1형 당뇨병에서도 HbA1C는 심혈관 질환의 독립적인 위험인자로 알려져 있다. DCCT에서도 적극적인 치료 군에서 대혈관 합병증이 41% 감소한 결과를 보여주고 있다.

대사 증후군과 대혈관 질환의 관계

대사 증후군은 제 2형 당뇨병 발생의 위험인자로서의 중요성도 있지만 그 자체가 독립적인심혈관, 뇌혈관 질환의 위험요소라는 면에서도 매우 중요하다. 실제로 대혈관 질환은 미세혈관 질환보다 훨씬 낮은 혈당 농도에서도 잘 생길 수 있다. 이러한 사실은 내당능 장애 (IGT; impaired glucose tolerance)나 공복 혈당 장애 (IFG; impaired fasting glucose) 경우 대혈관 질환의 발생 위험이 제 2형 당뇨병 못지않게 높다는 사실로 더 확실해졌으며 이에 따라 IGT와 IFG를 위험인자가 아닌 독립된 질환

으로 보는 시각도 생기게 되었다. 특히 IFG보다 IGT에서 혈관 질환 발생이 높았으며 이러한 사실은 인슐린 저항이 대혈관 질환의 중요한 원인임을 시사한다.

따라서 고혈압, 이상지질혈증, 복부 비만, 제 2형 당뇨병을 모두 인슐린 저항의 여러 형태로 보았을 때 이들 과 대혈관 질환의 고리 역할을 하는 것이 무엇인지에 대한 연구가 필요하게 되었다. 본태성 고혈압 환자의 50% 이상에서 인슐린 저항을 볼 수 있으나, 이상지질혈증이 나 IGT가 인슐린 저항과 연관되어 있는 정도 만큼 뚜렷한 인과 관계는 갖고 있지 않다. 그 이유는 인슐린 저항과 고혈압이 각각 비만이라는 매개체를 공유하기 때문이다. 따라서 대사 증후군과 대혈관 질환을 연결하는 고리는 비만이라고 할 수 있다.

비만과 대사 증후군을 연결하는 고리는 lipotoxicity로 요약할 수 있다. 지방산이 증가하면 골격근 세포에서 인슐린의 당 섭취를 방해할 뿐 아니라 혈관에도 손상을 주게 된다. 지방산이 인슐린 저항으로 혈중에 많이 유입되면, 미토콘드리아에서 지방산의 산화가 감소하면 골격근 세포 안에는 fatty acyl CoA와 지방산 대사 산물이 축적되어 당 섭취와 당산화가 감소한다. 또한 비만인 경우 교감신경계의 활성이 증가되어 있고 혈 중 ET의 농도가 높으며 인슐린에 의한 내피세포-유도 혈관 확장이 감소되어 있다. 더불어 지방세포에서 분비되는 여러 cytokine은 혈관의 염증을 자극하여 동맥경화증 촉진에 중요한 역할을 한다. 이 과정에서 PPAR isoform과 SREBP (sterol regulatory element-binding protein) 등의 전사 인자가 신호 전달 체계의 중간 역할을 하고, 결과적으로는 MAP kinase를 통한 효과를 나타낸다. 이 과정에서 인슐린은 이들 전사 인자를 조절한다. 따라서 인슐린 저항이 있는 경우 이들 콜레스테롤과 지방 대사 조절에 이상을 초래함과 동시에 지방세포로부터 혈관에 손상을 주는 여러 물질을 분비하게 된다.

지방세포에서 분비되는 물질을 기능상 다음 몇 가지로 분류할 수 있다. A) 혈관 염증 호르몬 (TNF, IL-6, complements, ASP) B) 심혈관계 호르몬 (PAI-1, renin-angiotensin system) C) 대사 호르몬 (FFA, adiponectin, resistin, agouti) D) 내분비 호르몬 (leptin, corticosteroids, sex steroids). 이들 중 동맥경화증과 관계가 많은 호르몬에 대해서 간략하게 정리하였다.

1. 혈관 염증에 관여하는 호르몬

지방세포에서는 전통적인 개념으로 면역 기능을 가진 것으로 알려진 물질들을 분비한다.

1) TNF

TNF는 사람의 지방세포 분화를 억제하고 지방세포의 세포자멸사를 촉진하며 지방분해를 유도함으로써 지방세포의 양이 늘지 않게 하는 작용을 한다. TNF는 비만과 인슐린 저항의 연결 고리 역할을 하는 물질 중 하나이다. TNF의 혈중 농도는 지방세포의 양에 비례하며 인슐린 저항의 정도와도 평행한다. TNF는 GLUT4 발현을 억제하고, IRS-1의 serine 인산화 등 인슐린의 신호 전달 계를 방해한다. 그러나 사람에서 TNF가 당 대사에 영향을 준다는 확실한 증거는 아직 없다. 따라서 지방세포에서 분비되는 TNF는 autocrine 혹은 paracrine 기능을 하는 것으로 보인다. TNF가 당뇨병성 혈관 합병증에 중요한 이유 중의 하나는 AGE 수용체 활성화에 의해 TNF가 증가되기 때문이다. 또한 TZD는 PPAR γ 의 활성화를 통해서 TNF α 의 효과를 억제한다. 음식 중 omega-6 지방산 특히 linoleic acid 섭취량이 많은 경우 TNF에 의한 내피 세포 손상을 더 촉진한다는 보고도 있다.

2) IL-6

TNF와 같이 비만과 인슐린 저항이 있는 경우에 농도가 높으며 염증 호발(pro-inflammatory) 상황에서 증가한다. TNF는 피하 지방에서 보다 내장 지방세포에서 많이 분비된다. 쥐에서는 시상하부에서도 생산되는 것으로 보아 식욕과 에너지 소모 기전에 관여하는 것으로 보인다.

지방세포에서 분비되고, 지방세포 자체에 작용하여 lipoprotein lipase 활성을 감소시키고 지방분해를 촉진하며 기저 당 흡수를 증가시킨다.

IL-6는 지방세포에서도 분비되지만 고혈당에 의해 내피 세포에서도 분비된다. 이는 내장 비만이나 조절 안된 당뇨병에서 혈중 섬유소원(fibrinogen)이 증가되는 원인이다. IL-6은, 단핵구에서 분비되는 IL-1과 TNF에 의해서도 분비가 촉진되며 따라서 이들 cytokine을 억제하는 어유(fish oil), alpha-linolenic acid, pentoxifylline에 의해 분비가 억제된다. 적당량의 음주나 여성 호르몬 보충 요법 또한 IL-6 생산과 활성을 억제한다.

3) 보체와 ASP (acylation-stimulating protein)

지방세포에서 분비되는 보체 계 물질로는 factor B, C3, factor D (adipsin) 세가지가 있다. adipsin은 비만 쥐에서 감소되어 있어서 에너지 대사에 관여하는 것으로 보인다. 이와는 달리 사람에서는 지방세포 양과 음식 섭취가 증가함에 따라 adipsin이 증가하며 금식, cachexia, 지방이상증(lipodystrophy)에서는 감소되어 있다. adipsin은 ASP 합성에 필요한 물질로 밝혀져 있다. adipsin은 C3a로부터 만들어지며 식사와 함께 증가하고 TG 합성과 축적에 관여하는 것으로 추정된다.

2. 심혈관 계 호르몬

복부 비만과 심혈관 질환의 연결 고리 역할을 하는 호르몬으로는, 진술한 혈관 염증에 관여하는 여러 cytokine과 인슐린, 지질, 혈압을 조절하는 인자들, 지질, 스테로이드 호르몬 등이 있다.

1) PAI-1

당뇨병에서는 응고활성 표식자인, prothrombin activation fragment 1+2, thrombin-anti-thrombin complexes 등이 증가되어 있다. 또한 fibrinogen, factor VII, factor VIII, factor XI, factor XII, kallikrein, von Willebrand factor 등의 응고 인자들도 증가되어 있다. 반대로 anticoagulant protein C (PC)는 감소되어 있다. 당뇨병에서는 피덩이(clot)의 구조가 잘 용해되지 않게 되어 있고 PAI-1이 증가되어 있어 섬유소용해(fibrinolysis) system이 억제된 상태이다. 또한 순환 혈소판 응집체(platelet aggregate), 혈소판 작용제(agonis)에 의한 혈소판 응집, platelet contractile force (PCF), beta-thromboglobulin, platelet factor 4, thromboxane B2, 등의 혈소판에서 유리된 물질들이 모두 증가되어 있어 당뇨병에서는 혈소판이 활성화되어 있음을 알 수 있다.

PAI-1은 항-섬유소용해 단백질로 주로 간에서 생성되거나 지방세포에서도 분비된다. PAI-1은 심근 경색증이나 정맥 혈전증에서 증가되어 있어서 복부 비만과 심혈관 질환의 고리 역할을 하는 물질로 생각된다. PAI-1의 농도는 내장 지방세포에서 높으며 포도당, 당질코르티코이드, 인슐린에 의해 증가한다. 또한 진술한 바와 같이 TZD(thiazolidinedione)에 의해 PAI-1 발현이 감소되는 것으로 보아 PPAR γ 가 PAI-1 발현에 관여하는 것으로 보인다.

2) RAS (renin angiotensin system)

지방 조직에서는 RAS와 AII 수용체가 모두 합성된다. AII는 전통적으로 알려진 혈압 상승 작용 이외에도 지방세포의 지방형성 (lipogenesis)과 지방세포 분화를 촉진한다. VSMC에서 AII는 인슐린에 의한 IRS-1의 tyrosine 인산화를 억제하여 PI-3 kinase와의 결합을 방해한다. 또한 AII는 인슐린 수용체, IRS-1, PI-3 kinase의 serine 인산화를 촉진함으로써 인슐린의 신호 전달을 억제한다. 이와 같은 기전으로 AII는 지방세포의 분화를 억제하는 것으로 보인다. 이는 RAS를 억제하는 치료로 당뇨병 발생을 감소시킨 임상 결과에 대한 설명이 될 수 있다.

3. 대사 호르몬

정상적인 골격근 세포의 대사는 적응력이 매우 뛰어나서 공복 시에는, 에너지를 얻는 주된 과정이 지방 산화이므로 세포의 지방산 섭취율이 높은 반면, 식후에는 인슐린 자극에 의한 당 섭취, 산화, 글리코겐 저장이 증가하고 지방 산화는 억제된다. 인슐린 저항의 일반적인 개념은 인슐린에 의한 당 대사 과정의 장애라고 볼 수 있으나 지방 대사의 입장에서는 지방분해의 촉진과 지방 산화의 장애라고 할 수 있다. 따라서 인슐린 저항이 생기는 장소는 골격근 세포지만 인슐린 저항을 조절하는 역할을 하는 것은 지방세포와 간이라고 할 수 있다. 즉 이들 기관은 서로 cross-talk을 하며 그 매개 역할을 하는 것으로 FFA가 중요시 되고 있다.

1) FFA

인슐린 저항이 있거나 고 지방 식사를 하면 식후 혈중 FFA가 증가한다. FFA는 그 자체로 인슐린 분비와 인슐린 작용을 저해하여 인슐린 신호 전달과 인슐린-자극에 의한 당 섭취를 억제한다. FFA와 그 대사 물질은 PPAR α, γ 의 내인성 ligand로서 중요한 역할을 한다. PPAR α 는 주로 간세포에서 발현되며, 이 수용체가 FFA와 fibrates에 의해 활성화 되면, 간에서 혈중 FFA 섭취가 증가하여 혈중 FFA 청소가 이루어 진다. PPAR γ 는 주로 지방세포와 골격근 세포에서 발현되며 ligand는 TZD, prostaglandin J, linoleic acid 유도체 (derivative) 들 이다. PPAR γ 가 활성화되면 지방형성이 촉진되고 인슐린 감수성이 증가하며 FFA 농도가 감소한다. 즉 FFA는 PPAR를 활성화하고 PPAR는 다시 FFA대사를 조절한다.

식후 FFA가 골격근 세포와 지방세포에 섭취되고 TG로 에스테르화되는 과정에서 C3 (complement component 3)가 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀졌다. 또한 C3는 인슐린 저항의 발생에 관계되며, 간세포로 FFA가 과다하게 유입되어 인슐린 저항이 생기므로, C3가 FFA 대사와 인슐린 저항의 연결 고리 역할을 하는 것으로 추측된다. 더욱이 동맥경화증이 보체 반응을 통한 염증 과정이라는 개념에서 FFA는 보체-의존 과정에 기여하는 것으로 보인다. TZD의 항-동맥경화증 효과에도 이러한 과정이 동원된다고 추측할 수 있다.

2) Adiponectin

Adiponectin (AdipoQ, Acrop30)은 지방세포에서만 분비되며 비만과 인슐린 저항이 있는 경우 혈중 농도가 낮다. 구조는 C1q와 유사하며 주된 기능은 간에서의 당생산을 억제하고 골격근 세포의 TG를 낮추어 인슐린 감수성을 높이고 항-동맥경화증 작용을 하는 것이다. 따라서 adiponectin은 비만과 연관된 대사 증후군에서 중요한 역할을 하는 것으로 보인다. 비만이나 지방이상증 동물 모두에서 adiponectin을 투여하여 인슐린 저항이 완화되는 것을 관찰할 수 있었으며 이는 adiponectin이 치료제로 이용될 수 있을 것임을 시사한다. TZD도 adiponectin을 증가시키는 것으로 알려져 있다.

3) Resistin

Resistin은 분자량이 큰 polypeptide로 쥐에서는 지방 세포에서만 분비되는 호르몬이다. Resistin은 인슐린 저항을 촉진하고 비만 쥐에서 증가되어 있으며 TZD에 의해 감소한다. 최근 resistin은 번역 기능을 가진 Fizz3라는 물질과 동일하다고 알려졌다. 사람에서는 분화 전 비만세포에서 생산되며 인슐린 저항과 관계 있는 지는 아직 확실치 않다.

4) Agouti

쥐에서 agouti 단백질은 털 색과 체중 조절 기능을 갖고 있으며 지방 조직 대사와 인슐린 분비에도 관여한다. Agouti 유전자 non-coding 부위의 우성 변이를 일으키면 털은 황색이 되고 비만, 제 2 형 당뇨병, 중앙 형성 등이 나타난다. 이러한 비만 체형이 되는 기전은 α -MSH와 MCR4 (melanocortin type 4 receptor)의 결합이 방해되기 때문이다. 사람에서는 MCR4가 시상하부와 지방세포

에서 발현되며 에너지 균형과 체중 조절에 중요하다.

사람에서는 쥐의 agouti에 해당하는 ASIP (agouti signal protein)이 있으며 BMI와 연관이 있다는 보고가 있으나 확실치 않다.

4. 내분비 호르몬

지방 세포가 전통적 의미의 내분비 기관이라는 가장 좋은 증거는 렙틴을 예로 알 수 있다. 렙틴은 에너지 저축을 조절하고 생식능력을 조절한다. 지방세포는 코르티솔과 코르티손의 상호 전환, 안드로겐으로부터 에스트로겐으로의 전환을 관장하며 이러한 지방세포에서의 스테로이드 호르몬 대사는 지방량과 지방 분포를 포함한 에너지 대사에 중요한 기능을 담당하고 있다.

1) 렙틴

렙틴은 지방세포에서만 생산되는 호르몬으로 여러 수용체를 통하여 중추, 말초 조직 모두에 작용한다. 쥐에서는 렙틴이 감소하면 식욕이 증가하고 대사율과 활동이 감소하여 비만하게 되며 불임 등의 내분비 이상이 생긴다. 이들 동물에 렙틴을 투여하면 거의 모든 현상이 환원된다. 지방이상증에서 렙틴 치료로 인슐린 저항이 대부분 개선되는 결과를 볼 수 있다. 매우 희귀한 예이지만 사람에서도 이러한 결과를 보고한 바 있다.

동물과 사람 모두에서 렙틴 농도는 영양 상태에 의해 조절되며 비만에서 렙틴이 증가되어 있는 것은 인슐린 저항과 함께 렙틴 저항의 개념으로 받아들여지고 있다. 비만 환자에게 렙틴을 투여해도 효율적인 체중 감량의 효과를 볼 수 없어서, 처음 생각 했던 렙틴의 체중 조절 호르몬 가설은 의문시 된다. 체중 조절 보다는 중추에 작용하여 적절한 생식 능력의 준비가 되었음을 알리는 기능이 더 중요한 것으로 보인다.

2) 코르티코스테로이드

지방세포에는 11β -hydroxysteroid dehydrogenase type I 이 있어서 코르티손을 코르티솔로 전환한다. 이 효소의 활성도는 내장 지방세포에서 더 높으며 따라서 비만에서 이 효소의 기능 이상이 대사 증후군 발생에 어떤 역할을 하는 것이 아닌가 추측된다.

3) Sex steroid

지방세포에는 두 가지 중요한 성호르몬 전환 효소가

있는 데 첫째, 17β -hydroxysteroid oxidoreductase는 부신에서 분비된 androstenedione을 테스토스테론으로, estrone을 estradiol로 전환한다. 둘째, aromatase는 안드로겐을 에스트로겐으로 전환한다. 이러한 성 호르몬의 전환은 폐경기 여성에서 중요한 역할을 하며 비만한 여성에서의 남성화, 비만한 남성에서의 여성화에도 역할을 하는 것으로 보인다. 또한 지방 조직의 분포에도 영향을 주어 대사 증후군 발생에도 영향이 있을 것으로 추측된다.

결 론

당뇨병 관리에 있어 궁극적인 목표는 혈관 합병증을 예방하고 치료하는 것이라고 할 수 있다. 당뇨병성 혈관 합병증은 제 1 형과 2 형의 분류에 관계없이 혈관 내피의 손상으로 시작되며 그 원인은 고혈당으로 인한 산화 스트레스와 인슐린 저항에 의한 촉진된 동맥경화증, 고혈압, 이상지질혈증, 혈액 과응고 상태로 요약할 수 있다. 특히 제 2 형 당뇨병에서는 혈당이 당뇨병의 진단 기준에 도달하기 수년 전부터 혈관 장애가 시작한다. 따라서 제 2 형 당뇨병은 진단 시점이 아무리 초기라 하더라도 적극적인 혈당 관리는 물론 혈관 합병증의 위험 인자인 인슐린 저항에 포함되는 모든 요소에 대한 적극적인 치료가 필요하다. 이를 뒷받침하는 좋은 증거로서, 최근의 연구에서 밝혀진 바와 같이 위험인자의 관리를 적극적으로 하면 UKPDS에서 보다 월등한 대혈관 합병증 예방 효과를 볼 수 있다는 것이 증명되었다.

또한 앞으로 산화 스트레스와 대사 증후군에 취약한 여러 가지 유전적 소인이 무엇인지에 대한 분자 생물학적 연구가 더 필요할 것으로 보인다.

REFERENCES

- 1) Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyroala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 339:229-234, 1998
- 2) Vehkavaara S, Seppälä-Lindroos A, Westerbacka J, Groop PH, Yki-Järvinen H. In vivo endothelial function characterizes patients with impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 22:2055-2060, 1999
- 3) Avogaro A, Pairulli F, Valerio A, Miola M, Calverley M, Pava P, Vicini P, Cobelli C, Tiengo A, Calo L, DelPrato S. Forearm nitric oxide balance, vascular relaxation, and glucose metabolism in NIDDM

- patients. Diabetes* 46:1040-1046, 1997
- 4) Sheetz MJ, King GL. Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications. *JAMA* 288:2579-2588
- 5) Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti KG. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabet Med* 19:708-723, 2002
- 6) Groop L, Orho-Melander M. The dysmetabolic syndrome. *J Intern Med* 250:105-120, 2001
- 7) Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 414:813-820, 2001
- 8) Lusis A J. Atherosclerosis. *Nature* 414:233-241, 2000
- 9) Hsueh WA, Law RE. Cardiovascular risk continuum: implications of insulin resistance and diabetes. *Am J Med* 105:4S-14S, 1998
- 10) Du XL et al. Hyperglycemia-induced mitochondrial superoxide overproduction activates the hexosamine pathway and induces plasminogen activator inhibitor-1 expression by increasing Sp1 glycosylation. *Proc Natl Acad Sci USA* 97:12222-12226, 2000
- 11) Temelkova-Kurktschiev TS et al. Postchallenge plasma glucose and glycemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or HbA1c levels. *Diabetes Care* 12:1830-1834, 2000
- 12) Lee AY, Chung SS. Contributions of polyol pathway to oxidative stress in diabetic cataract. *FASEB J* 13:23-30, 1999
- 13) Park L et al. Suppression of accelerated diabetic atherosclerosis by the soluble receptor for advanced glycation endproducts. *Nature Med* 4:1025-1031, 1998
- 14) Koya D, King GL. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes* 47:859-866, 1998
- 15) Craven PA, Studer RK, DeRubertis FR. Impaired nitric oxide-dependent cyclic guanosine monophosphate generation in glomeruli from diabetic rats. Evidence for protein kinase C-mediated suppression of the cholinergic response. *J Clin Invest* 93:311-320, 1994
- 16) Ishii H et al. Amelioration of vascular dysfunctions in diabetic rats by an oral PKC beta inhibitor. *Science* 272:728-731, 1996
- 17) Hawkins M, Barzilai N, Liu R, Iiu M, Chen W, Rossetti. Role of the Glucosamine Pathway in Fat-induced Insulin Resistance. *J Clin Invest* 99: 2173-2182, 1997
- 18) Yerneni KK, Bai W, Khan BV, Medford RM, Natarajan R. Hyperglycemia-induced activation of nuclear transcription factor kappaB in vascular smooth muscle cells. *Diabetes* 48:855-864, 1999
- 19) Hawkins M et al. Role of the glucosamine pathway in fat-induced insulin resistance. *J Clin Invest* 99:2173-2182, 1997
- 20) Yamagishi SI, Edelstein D, Du XL, Brownlee M. Hyperglycemia potentiates collagen-induced platelet activation through mitochondrial superoxide overproduction. *Diabetes* 50:1491-1494, 2001
- 21) Giardino I, Edelstein D, Brownlee M. BCL-2 expression or antioxidants prevent hyperglycemia-induced formation of intracellular advanced glycation endproducts in bovine endothelial cells. *J Clin Invest* 97:1422-1428, 1996
- 22) Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 104:365-372, 2001
- 23) Hansson GK. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21:1876-1890, 2001
- 24) Libby et al. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 105:1135-1143, 2002
- 25) LeRoith D, Zick Y. Recent advances in our understanding of insulin action and insulin resistance. *Diabetes Care* 24: 588-597, 2001
- 26) Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 106:473-481, 2000
- 27) Matthaei S et al. Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance. *Endocrin Rev* 21:585-618, 2000
- 28) Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 106:171-176, 2000
- 29) Steppan CM et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 409:307-312, 2001
- 30) Kranzhofer R, Browatzki M, Schmidt J, Kubler W. Angiotensin II activates the proinflammatory transcription factor nuclear factor-kappaB in human monocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 257:826-828, 1999
- 31) Sharma AM, Janke J, Gorzelniak K, Engeli S, Luft FC. Angiotensin blockade prevents type 2 diabetes by formation of fat cells. *Hypertension* 40:609-611, 2002
- 32) Pastore L, Tessitore A, Martinotti S, Toniato E, Alesse E, Bravi MC et al. Angiotensin II stimulates intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression by human vascular endothelial cells and increases soluble ICAM-1 release in vivo. *Circulation* 100:1646-1652, 1998
- 33) Xi XP, Graf K, Goetze S, Fleck E, Hsueh WA, Law RE. Central role of the MAPK pathway in ang II-mediated DNA synthesis and migration in rat

- vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19:73-82, 1999
- 34) Itoh H, Mukoyama M, Pratt RE, Gibbons GH, Dzau VJ. Multiple autocrine growth factors modulate vascular smooth muscle cell growth response to angiotensin II. *J Clin Invest* 91:2268-2274, 1993
- 35) Vinik AI, Erbas T, Park TS, Nolan R, Pittenger GL. Platelet dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 24:1476-1485, 2001
- 36) Carr ME. Diabetes: a hypercoagulable state *J Diabetes Complications* 15:44-54, 2001
- 37) Kohler HP. Insulin resistance syndrome: interaction with coagulation and fibrinolysis. *Swiss Med Wkly* 132:241-252, 2002
- 38) Bakker SJL, Ijzerman RG, Teerlink T, Westerhoff HV, Gans ROB, Heine RJ. Cytosolic triglycerides and oxidative stress in central obesity: the missing link between excessive atherosclerosis, endothelial dysfunction, and β -cell failure? *Atherosclerosis* 148:17-21, 2000
- 39) Taskinen M-R. Diabetic dyslipidemia. *Atheroscler Suppl.* 3:47-51, 2000
- 40) Ukkola O, Santaniemi M. Adiponectin: a link between excess adiposity and associated comorbidities? *J Mol Med* 80:696-702, 2002
- 41) Yamauchi T, Oike Y, Kamon J, Waki H, Komeda K, Tsuchida A, Date Y, Li MX, Miki II, Akanuma Y, Nagai R, Kimura S, Saheki T, Nakazato M, Naitoh T, Yamamura K, Kadowaki T. Increased insulin sensitivity despite lipodystrophy in *Crebbp* heterozygous mice. *Nat Genet* 30:221-226, 2002
- 42) Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Imai Y, Shimozawa N, Hioki K, Uchida S, Ito Y, Takakuwa K, Matsui J, Takata M, Eto K, Terauchi Y, Komeda K, Tsunoda M, Murakami K, Ohnishi Y, Naitoh T, Yamamura K, Ueyama Y, Froguel P, Kimura S, Nagai R, Kadowaki T. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis. *J Biol Chem* 278:2461-2468, 2003
- 43) Tomas E, Tsao TS, Saha AK, Murrey HE, Zhang Cc C, Itani SI, Lodish HF, Ruderman NB. Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 99:16309-16313, 2002
- 44) Reaven GM. Multiple CHD risk factors in type 2 diabetes: beyond hyperglycaemia. *Diabetes Obes Metab* 4 Suppl 1:S13-18, 2002
- 45) Gde P, Vedel P, Larsen N, Jensen G VH, Parving H-H, Pedersen O. Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 348:383-393, 2003