

## 베타 3-아드레날린 수용체의 유전자형이 고혈당증 유발에 미치는 영향

오현희<sup>1</sup> · 최선미<sup>1</sup> · 양현성<sup>1</sup> · 김길수<sup>2</sup> · 윤유식<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>한국한의학연구원 의료연구부

<sup>2</sup>기린한방병원

### Effects of $\beta$ 3-Adrenergic Receptor Polymorphism on the Hyperglycemia in Korean Subjects

Hyun-hee Oh<sup>1</sup>, Sun-Mi Choi<sup>1</sup>, Hyun-Sung Yang<sup>1</sup>, Kil-Soo Kim<sup>2</sup> and Yoo-Sik Yoon<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Korea Institute of Oriental Medicine, Seoul 135-100, Korea

<sup>2</sup>Kirin Oriental Hospital, Seoul 137-905, Korea

#### Abstract

This study was conducted to examine the effects of  $\beta$ 3-adrenergic receptor polymorphism on the blood glucose level and obesity in 530 volunteers, who attended a weight loss program in a local obesity clinic. The age differences in total subjects and the distribution of male and female were  $26.55 \pm 0.31$  yr, 9.1% (n=48), 90.9% (n=492). The genotype distribution of  $\beta$ 3-AR gene polymorphism were WW type 75%, WR type 22% and RR type 3%. Among many parameters, fasting blood glucose was significantly higher in WR+RR type (p=0.001) compared with WW type. When the subjects were divided into two groups by 6.105 mmol/L of the fasting blood glucose level, the frequency of hyperglycemia was 23.3% in WW type subjects, while there was an increase to 35.6% in WR+RR type subjects (p=0.011,  $\chi^2$ -analysis). When hyperglycemia group was compared with normoglycemia group, obesity index (p=0.044), %body fat (p=0.046) and TG (p=0.000) were significantly higher, and HDL (p=0.006) was significantly lower in the hyperglycemia. When all of the above factors were included in stepwise logistic regression analysis to find risk factors of hyperglycemia, the results were that the odds ratio for hyperglycemia were 2.015 (p=0.011) for WR+RR type of  $\beta$ 3-AR gene, 2.165 (p=0.000) for TG and 0.419 (p=0.059) for HDL cholesterol. There was a significantly positive correlation between the blood glucose vs BMI, WHR, body fat in the WW type (r=0.099, 0.119, 0.082). However, in the WR and RR type there were no significance between the blood glucose vs BMI, WHR, body fat. These data suggest that the WR+RR genotype of  $\beta$ 3-AR has a very strong association with increased blood glucose level and might be a significant risk factor for hyperglycemia among Korean subjects.

**Key words:** fasting blood glucose, hyperglycemia,  $\beta$ 3-adrenergic receptor, polymorphism

#### 서 론

복부비만 및 연령, 가족력, 생활습관, 고혈압, 고중성지방혈증 등은 인슐린 비의존성 당뇨병(NIDDM)의 위험인자로 거론되고 있으며, 또한 최근에는 *ob* gene, TNF- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ ), lipoprotein lipase와  $\beta$ 3-adrenergic receptor( $\beta$ 3-AR) 등의 유전자 다형성과 NIDDM 및 비만과의 관계를 설명하고자 시도되고 있다(1-4). 지방조직에서 지방의 분해과정은  $\beta$ -adrenergic receptor를 통한 카테콜아민의 작용에 의해 조절되어지며, 이들 유전자의 다형성은 지방분해과정에서 중요한 역할을 한다고 보고되어지고 있다(4,5).  $\beta$ 3-AR은 설치류에 있어서 세포내 G-단백질과 연계되어 갈색지방세포와 흰색지방세포에서 열 생산 및 지방의 산화를 유도하며 이때 생성된 유리지방산을 문맥으로 이동시켜 혈

중 지질대사를 조절하고, 사람에서는 주로 복부지방에서 발현되며 피하지방에도 존재한다(4-7).  $\beta$ 3-AR 유전자의 다형성은 1995년 Walston 등(8)에 의해 처음 보고되었는데, 세포내 첫번째 고리의 64번째 아미노산 서열 중 트립토판이 알지닌으로 치환되므로써 이형변형 집합형(Trp64Arg, WR), 동형변형 집합형(Arg64, RR)과 정상형인 동형정상 집합형(Trp64, WW)으로 분류하고, 인종간에 분포의 차이가 보고되고 있다(9-11).

변이형 유전자(WR/RR형)를 가진 사람은 선천적으로 카테콜아민에 대한 감수성이 낮아지게 되어 상대적으로 비만으로 유발될 가능성을 선천적으로 가지고 있으므로 NIDDM의 조기발병 및 인슐린 저항성에 관여한다는 많은 연구가 시도되고 있으나, 상반되는 결과들이 보고되고 있다(12-15). Sakane 등(14)은 심한 비만증 환자의 경우 지방세포의 크기

\*Corresponding author. E-mail: ysyoon@kiom.re.kr  
Phone: 82-2-3442-1994, Fax: 82-2-3447-1994

가 매우 증가하고, 그 자체가  $\beta 3$ -AR에 의한 지방의 산화를 활성화하여 혈중 유리지방산을 증가시킨다. 그리고 간문맥의 유리지방산 증가와 감소된 LPL의 활성화는 조직의 인슐린 감수성을 감소시켜 저항성을 유발한다고 보고하였다. 그러나  $\beta 3$ -AR 변이형에 의해 직접적으로 혈당 조절에 관한 연구의 시도는 전무후무하다.

그러므로 본 연구에서는 한국인 남녀를 대상으로  $\beta 3$ -AR의 유전자 다형성이 비만과 혈당 증가에 미치는 영향을 연구하고자 한다. 첫째, 한국인의  $\beta 3$ -AR의 유전자 다형성의 빈도를 조사하고 둘째, 이들 유전자 다형성에 의한 체중, 체지방, 체구성 성분 및 혈중 생화학적 지표를 비교하고 셋째, 유전자의 다형성과 고혈당의 상관성을 분석하고, 넷째, 이상의 변수들 중에서 고혈당의 유발에 가장 큰 영향을 미치는 인자를 알아보려고 함이다.

## 재료 및 방법

### 연구 대상 및 기간

2002년에 체중 조절을 목적으로 한방병원(기린한방병원, 강남)의 내원자 중 본 연구에 자발적으로 참여한 남녀 530명을 대상으로 하였다. 체중감량 프로그램을 시행하기 전에 체중과 신체계측을 실시하였고, 비만의 분류는 체지방지수(BMI, body mass index,  $\text{kg}/\text{m}^2$ )에 따라 25 이상은 비만군, 25 이하는 정상군으로 분류하였으며, 고혈당의 분류는 서울대학병원의 임상병리검사의 의뢰지침에 근거하여 공복시 혈중 포도당 농도가 6.105 mmol/L(110 mg/dL) 이상을 고혈당으로 판정하였다(15).

### 연구 방법

조사 대상자들은 12시간 공복 후 신체계측, 체성분 분석, 혈압을 측정후에 혈액을 채취하여 혈장(1% EDTA)과 혈청을 분리한 후  $-70^\circ\text{C}$ 에 보관하였다가 각각 유전자 분석과 혈중 생화학 분석에 사용하였다.

**신체계측:** 신장, 체중, 엉덩이둘레, 허리둘레를 측정하였다. 신장과 체중은 자동 신장-체중기(Jenix, 동신통상)로 측정하였고, 체지방지수(BMI)를 산출하였다. 비만도 지수(obesity index, %)는 Broca 법에 의해 표준체중을 산출한 후 계산하였다. 허리와 엉덩이 둘레의 측정은 호흡을 가볍게 내뱉는 상태에서 배꼽을 중심으로 허리둘레를 측정하고 엉덩이의 가장 튀어나온 부분을 중심으로 수평이 되게 엉덩이 둘레를 측정하여 WHR(waist-hip ratio)을 구하였다.

**체성분 및 혈압측정:** 체수분량, 체단백질량, 체지방량, 체지방률은 현재 체성분의 측정에 있어서 신뢰도와 타당성이 비교적 높은 것으로 평가되는 체지방측정기(바이오스페이스(주), Inbody 2.0)를 이용하여 측정하였다. 혈압은 안정된 상태를 취하게 한 후 자동혈압측정기를 이용하여 2회 측정 후 평균을 구하였다(16).

**혈액내 DNA 추출 및 유전자 분석:** 전혈에서 genomic

DNA를 추출한 후(DNA extract kit, Qiagen), 분리한 DNA를 주형으로 하여 10 pmol의  $\beta 3$ -AR up-primer(5'-CCA GTG GGC TGC CAG GGG-3'), down-primer(5'-GCC AGT GGC GCC CA CGG-3'), 1 mM dNTP,  $10\times$  반응완충용액, 1 unit의 Taq DNA polymerase를 혼합한 후, 4차 증류수로 총 용량을 맞추었다. 이를 PCR(Perkin Elmer, USA)기에서  $96^\circ\text{C}$ 에서 5분간 전처리를 하고,  $96^\circ\text{C}$ 에서 40초간 변성(denaturation),  $65^\circ\text{C}$ 에서 30초간 결합(annealing)시키고,  $72^\circ\text{C}$ 에서 30초간 확장(extension)시키는 과정을 35회 반복하고 최종적으로  $72^\circ\text{C}$ 에서 10분간 확장(last-denaturation)하였다. PCR 산물을 3% agarose gel에 전기영동하여 248 bp에서 밴드를 확인한 후, 이를 BstNI 제한 효소와  $10\times$  반응완충용액과 4차 증류수,  $10\times$ BSA를 혼합시킨 후  $60^\circ\text{C}$  항온수조에 넣고 1시간 반응시켰다. 반응 후 산물을 다시 4% agarose gel에 전기영동하여 97 bp, 64 bp, 61 bp, 15 bp, 11 bp에 나타나면 Trp64 동형정상접합형(WW), 158 bp, 97 bp, 64 bp, 61 bp, 15 bp, 11 bp에 나타나면 Trp64Arg 이형변이접합형(WR), 158 bp, 61 bp, 15 bp, 11 bp에 나타나면 Arg64 동형변이접합형(RR)으로 판독하였다(Fig. 1).

**혈청의 생화학적 분석:** 공복시 포도당 농도, 총-, HDL 콜레스테롤, 중성지방, 혈중 단백질, 알부민, 빌리루빈, GOT, GPT는 자동 생화학 분석기로 분석하였고 LDL 콜레스테롤은 Friedewald formula [ $\text{LDL cholesterol} = \text{TC} - \text{HDL} - \text{TG}/5$ ]에 의해 계산하였다.

**통계처리:** 조사된 모든 자료는 SPSS(Statistics Package for Social Science ver 10.0)를 이용하여 평균값과 표준오차를 구하였다. 고혈당군과 정상혈당군에서 유전자 다형성의 빈도 분포는 Chi-square ( $\chi^2$ ) test로 판정하였고, 유전자 다형성과 혈당에 따른 차이는 성별과 나이를 공변량으로 하여 다변량분석(GLM, General Liner Model)으로 분석하였다. 고혈당의 유발에 영향을 주는 변수의 판정을 위해서는 로지스틱 회귀분석으로 유의성과 위험도를 분석하였고, 각각의 유전자 다형성 군에서 변수들 사이의 상관관계는 coefficient (r)으로 분석하였다. 통계적 유의수준은 신뢰구간 95%에서 판정하였다.

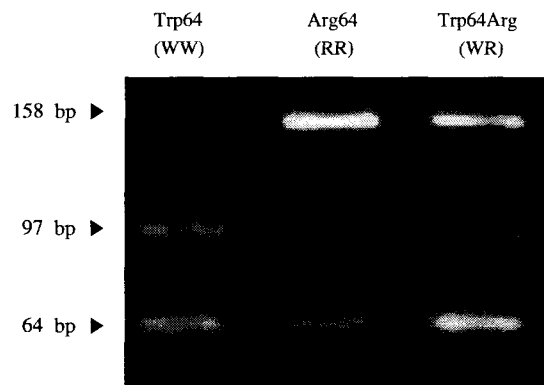


Fig. 1. Polymorphism of the  $\beta 3$ -adrenergic receptor gene.

결과 및 고찰

연구 대상자의 일반적 임상특징

본 연구에 참여한 530명의 평균 연령은 26.55±0.31이었고, 남성이 9.1%(48명), 여성은 90.9%(492명)이었다(Table 1). 평균 체중은 67.92 kg이었고, BMI는 26.05, 비만도는 124.38%로 비만으로 판정되었다. 체지방량은 23.61 kg, 체지방률은 34.66%이고 체지방량은 44.33 kg이었다. 혈중 생화학적 지표인 공복시 혈당은 5.64 mmol/L로 정상수준이었고, 총-, HDL, LDL 콜레스테롤, 중성지방 역시 정상수준이었다(15).

β3-AR의 유전자 다형성의 상대 빈도수

529명의 한국인을 대상으로 분석한 β3-AR 유전자 다형성의 분포는 Fig. 2와 같다. 연구대상자 전체에서 정상형인 WW형은 75%이었고 변이형인 WR, RR형은 22%, 3%이었고, 정상군에서는 각각 75%, 23%, 2%이었고, 비만군에서는 각각 76%, 21%, 3%로 정상군과 비만군에서 분포의 차이는 보이지 않았다.

BMI 27을 기준하여 비만을 판정한 Kim 등(17)의 연구에서는 한국인의 WR+RR형이 비만인(BMI 29.8 kg/m<sup>2</sup>)에서는 63%, 정상인은 30%으로 비만군에서, Sakane 등(14)은 일본여성을 대상으로 비만인(BMI 33.3 kg/m<sup>2</sup>)과 정상인에서

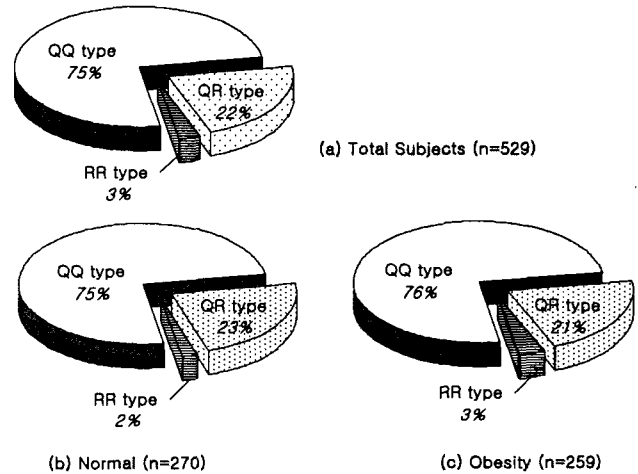


Fig 2. The genotype frequency of β3-adrenergic receptor gene in the adult Korean subjects (n=529). Obesity was defined as a BMI more than 25. Normal was defined as a BMI below 25.

Table 1. Clinical characteristics of the subjects

		Total subject (n=530)
Age	(year)	26.55±0.31 <sup>1)</sup>
Sex		M 48, F 492
Physical characteristics		
Height	(cm)	161.33±0.42
Weight	(kg)	67.92±0.65
Body mass index (BMI)	(kg/m <sup>2</sup> )	26.05±0.21
Obesity index	(%)	124.38±0.94
Waist-hip ratio (WHR)		0.88±0.01
Systolic blood pressure	(mmHg)	116.07±0.64
Diastolic blood pressure	(mmHg)	71.70±0.51
Body composition		
Water	(kg)	30.19±0.24
Fat mass	(kg)	23.61±0.37
Lean body mass	(kg)	44.33±0.35
Protein mass	(kg)	11.34±0.25
Percent body fat	(%)	34.66±0.59
Serum biochemical parameters		
Blood glucose	(mmol/L)	5.64±0.05
Total cholesterol	(mmol/L)	4.62±0.04
LDL cholesterol	(mmol/L)	2.77±0.03
HDL cholesterol	(mmol/L)	1.29±0.01
Triglyceride	(mmol/L)	1.26±0.03
Total protein	(g/dL)	7.74±0.03
Albumin	(g/dL)	4.34±0.05
Total bilirubin	(μmol/L)	0.75±0.05
GOT	(IU/L)	22.70±0.83
GPT	(IU/L)	28.41±1.32

<sup>1)</sup>Mean ± SE.

빈도수를 분석한 결과 WR+RR형이 41%, 32%로 역시 비만군에서 변이형의 빈도수가 높았으며 본 연구의 결과보다도 비만군에서 변이형의 빈도가 많았다.

β3-AR 다형성을 분석한 6편의 논문에 의하면 한국인의 빈도수는 WW형이 0.72, WR, RR형이 각각 0.25, 0.03이었고, 일본인은 WW, WR, RR형이 각각 0.66, 0.30, 0.04으로 한국인에 비해 변이형의 빈도가 높았고, 핀란드인과 피마인디언의 경우 변이형의 빈도가 각각 0.47, 0.54로 피마인디언의 경우 각각의 인종들 중에서 가장 높은 빈도로 변이형이 나타났다(Table 2).

β3-AR 유전자의 다형성에 따른 신체지수, 체구성, 혈청 생화학적 지표의 비교

비만의 지표로 사용되는 체중, BMI, 비만도, WHR, 체지방량, 체지방률은 β3-AR의 유전자 다형성에 따라 유의적인 차이가 없었다(Table 3). 그러나 공복시 혈당은 변이형인 WR+RR형에서 정상형인 WW형보다 유의적으로 6.12% 증가하였다(p=0.001). LDL 콜레스테롤과 중성지방은 WR+RR형에서 각각 5.8%, 7.3% 증가하였다.

같은 결과로 프랑스의 비만환자를 대상으로 한 Fumeron 등(18)의 연구에서도 변이형과 체중의 증가는 관련성은 없었고, Oksanen 등(19)이 핀란드의 고도 비만환자를 대상으로 한 연구에서도 유전자의 다양성과 체중은 상관성이 없었다. 한국인을 대상으로 한 Chang 등(20)의 연구와 Kim 등(21)의 연구에서도 유전자 다형성에 따라 체중, BMI, 혈중 지질 농도, 체지방량에서 유의적인 차이를 보이지 않았고, 젊은 팔레스타인을 대상으로 한 Urhammer 등(22)의 연구도 같은 결과를 보고하였다. 그러나 핀란드인(23), 피마인디언(8), NID-DM을 가지고 있는 일본인(6)을 대상으로 한 3편의 연구에서는 변이형에서 공복시 혈당이 유의적으로 증가하는 결과를 보고하여 본 연구결과와 같이 WR+RR형과 혈당과의 상

Table 2. The relative frequencies of the  $\beta 3$ -adrenergic receptor genotype this study compared with those of other studies

Populations	Sample (n)	WW, Trp64	WR, Trp64Arg	RR, Arg64
<b>Korean<sup>1)</sup></b>	<b>1546</b>	<b>0.72</b>	<b>0.25</b>	<b>0.03</b>
1. Yoon et al. <sup>2)</sup>	529	0.75	0.22	0.03
2. Hong et al. <sup>3)</sup>	216	0.76	0.25	0.00
3. Ahn et al. <sup>4)</sup>	500	0.70	0.27	0.03
4. Lee et al. <sup>5)</sup>	114	0.68	0.28	0.04
5. Oh et al. <sup>6)</sup>	53	0.70	0.26	0.04
6. Park et al. <sup>7)</sup>	134	0.74	0.23	0.03
<b>Japanese<sup>8)</sup></b>	<b>1033</b>	<b>0.66</b>	<b>0.30</b>	<b>0.04</b>
7. Nagase et al. <sup>9)</sup>	186	0.61	0.36	0.03
8. Shima et al. <sup>10)</sup>	261	0.67	0.29	0.04
9. Sakane et al. <sup>11)</sup>	387	0.63	0.33	0.03
10. Yanagisawa et al. <sup>12)</sup>	199	0.72	0.23	0.05
German <sup>13)</sup>	1259	0.88	0.11	0.01
Finnish <sup>14)</sup>	170	0.53	0.42	0.05
Pima Indians <sup>15)</sup>	642	0.46	0.45	0.09

<sup>1)</sup>Calculated by study of 1~6 as total Korean population (n=1546).

<sup>2)</sup>This study.

<sup>3)</sup>Hong et al., Comparative analysis of obesity by  $\beta$ -II, III adrenergic receptor gene polymorphism in Korean young females, Korean J Nutr, 35(8), 870-879, 2002.

<sup>4)</sup>Ahn et al., Significance of  $\beta 3$ -adrenergic receptor gene polymorphism in the pathogenesis of NIDDM in Koreans, The Korean Association Internal Medicine, 53(6), 817-830, 1997.

<sup>5)</sup>Lee et al., Associations of polymorphisms in uncoupling protein 2 and  $\beta 3$ -adrenergic receptor with obesity in Korean adults, The Korean Society of Endocrinology, 17(2), 236-245, 2002.

<sup>6)</sup>Oh et al., Relation of  $\beta 3$ -adrenergic receptor gene polymorphism to the patterns of body fat distribution and insulin sensitivity in female nondiabetic offspring of patients with NIDDM, The Korean Society of Endocrinology, 14(4), 706-718, 1999.

<sup>7)</sup>Park et al., Effects of  $\beta 3$ -adrenergic receptor gene mutation on the body fat distribution and weight loss in obese subjects, The Korean Society of Endocrinology, 13(4), 590-600, 1998.

<sup>8)</sup>Calculated by study of 7~10 as total Japanese population (n= 1546).

<sup>9)</sup>Nagase et al., Lack of association between the Trp64 Arg mutation in the  $\beta 3$ -adrenergic receptor gene and obesity in Japanese men, J Clin Endocrinol and Metab, 82(4), 1284-1287, 1997.

<sup>10)</sup>Shima et al., Association of the Trp64 Arg mutation of  $\beta 3$ -adrenergic receptor with fatty liver and mild glucose intolerance in Japanese subjects, Clin Chim Acta, 274, 167-176, 1998.

<sup>11)</sup>Sakane,  $\beta 3$ -adrenergic-receptor polymorphism: a genetic marker for visceral fat obesity and the insulin resistance syndrome, Diabet, 40, 200-204, 1997.

<sup>12)</sup>Yanagisawa et al., Polymorphism of the  $\beta 3$ -adrenergic receptor gene and weight gain in pregnant diabetic women, Diabet Res Clin Prac, 44, 41-47, 1999.

<sup>13)</sup>Buettner et al., The Trp64Arg polymorphism of the  $\beta 3$ - adrenergic receptor gene is not associated with obesity or type 2 diabetes mellitus in a large population-based caucasian cohort, J Clin Endocrinol and Metab, 83(8), 2892-2897, 1998.

<sup>14)</sup>Valve et al., Synergistic effect of polymorphism in uncoupling protein 1 and  $\beta 3$ -adrenergic receptor genes on basal metabolic rate in obese Finns, Diabet, 41, 357-361, 1998.

<sup>15)</sup>Walston et al., Time of onset of non-insulin diabetes mellitus and genetic variation in the  $\beta 3$ -adrenergic receptor gene, N Engl J Med, 333, 343-347, 1995.

관성을 제시하였다. 그러나 건강한 여대생을 대상으로 한 이전의 연구에서 BMI, 비만도, 허리둘레와 체지방은 정상군보다 변이형에서 증가하였고(18), Shima 등(7)은 261명의 일본인을 대상으로 조사하였을 때 변이형에서 BMI가 유의적으로 증가하였고, Kadowaki 등(6)의 연구에서도 변이형에서 BMI와 WHR, 수축기 혈압, 인슐린 농도가 증가하는 결과를 보고하였다. Valve 등(24)은 변이형에서 지방분해와 열생산의 저하로 기초대사량이 감소하여 혈청 중성지방이 감소하는 원인이 된다고 설명하고 있다. 건강한 30세 이상의 성인 114명을 대상으로 한 Lee 등(25)의 연구에서는 HDL 콜레스테롤이 RR형에서 WW, WR형에 비해 유의적으로 감소하였고, 중국인을 대상으로 한 Thomas 등(26)은 변이형에서 BMI

와 체중, HDL 콜레스테롤이 유의적으로 증가함을 보고하였다. 건강한 일반인을 대상으로 한 Park 등(27)의 연구에서는 BMI 25을 기준으로 하여 비만인에서 WHR과 CT촬영에 의한 내장 지방량은 유전자 변이형에서 유의적으로 증가하였고 혈중 유리지방산과 중성지방은 정상형에서 유의적으로 증가하였다.

이상의 결과로 비만이나 혈중 지질농도를 설명하는 여러 지표들에 있어서  $\beta 3$ -AR 유전자만으로는 설명하기 부족하였고 이는  $\beta 3$ -AR 유전자 단독으로는 비만을 유발할 수 없다는 가능성을 시사하였다. 또한 한국인에서  $\beta 3$ -AR 유전자 변이형은 비만의 주된 원인은 아니었지만, 체지방의 분포에 관여한다는 것을 설명하였다.

**Table 3. Comparison of physical characteristics, body composition, serum biochemical parameters by genotype of the  $\beta$ 3-adrenergic receptor in subjects**

Genotype		WW (n=334)	WR+RR (n=109)	p-value
Physical characteristics				
Weight	(kg)	67.69±0.68 <sup>1)</sup>	66.41±1.54	0.335
Body mass index (BMI)	(kg/m <sup>2</sup> )	25.98±0.24	26.24±0.51	0.388
Obesity index	(%)	124.57±1.07	126.96±2.26	0.180
Waist-hip ratio (WHR)		0.88±0.01	0.89±0.01	0.226
Fat mass	(kg)	23.54±0.42	24.33±0.89	0.222
Percent body fat	(%)	24.32±0.30	34.76±0.57	0.404
Systolic blood pressure	(mmHg)	116.09±0.78	115.79±15.55	0.790
Diastolic blood pressure	(mmHg)	71.75±0.66	71.49±1.01	0.726
Serum biochemical parameters				
Blood glucose	(mmol/L)	5.55±0.04	5.89±0.12	<b>0.001</b>
Total cholesterol	(mmol/L)	4.60±0.04	4.77±0.08	0.080
LDL cholesterol	(mmol/L)	2.74±0.04	2.90±0.07	0.061
HDL cholesterol	(mmol/L)	1.30±0.02	1.27±0.03	0.226
Triglyceride	(mmol/L)	1.23±0.03	1.32±0.07	0.143
Total protein	(g/dL)	7.77±0.03	7.79±0.05	0.792
Albumin	(g/dL)	4.42±0.13	4.25±0.05	0.204
Total bilirubin	( $\mu$ mol/L)	0.79±0.06	0.75±0.09	0.773
GOT	(IU/L)	24.62±1.19	21.59±0.80	0.203
GPT	(IU/L)	29.33±1.65	25.85±1.84	0.373

<sup>1)</sup>Mean ± SE.

<sup>2)</sup>Values were for comparisons of two groups by GLM (covariance) analysis, adjusted for gender and age.

**혈당에 따른  $\beta$ 3-AR 유전자 다형성의 빈도수의 분포**

공복시 혈당을 기준으로 6.105 mmol/L 이상은 고혈당군, 이하는 정상혈당군으로 판정한 후  $\beta$ 3-AR 유전자 다형성의 빈도수와  $\chi^2$  test 결과는 Table 4와 같다. 고혈당군과 정상혈당군에서 WR+RR형의 빈도는 각각 35.6%, 23.3%로 고혈당군이 약 50% 정도 많았다(p=0.011).

혈당에 따라 비만도와 체지방율은 정상혈당군에 비해 고혈당군에서 각각 6.1%(p=0.044), 3.4% 정도 유의적으로 증가하였다(p=0.046, Table 5). 또한 고혈당군에서 HDL 콜레스테롤은 10.9% 감소하였고(p=0.006), 중성지방은 32.2% 증가하였다(p=0.000). 총-, LDL 콜레스테롤은 군간에 유의적 차이는 보이지 않았지만, 각각 고혈당군에서 4.8%, 6.9% 증가하는 양상을 보였다. 결과적으로 혈당에 따라 혈중 지질 중 중성지방의 변화가 가장 크게 나타났다.

당뇨환자를 대상으로 체중에 따라  $\beta$ 3-AR 유전자 다형성의 빈도를 연구한 Ahn 등(28)의 결과에서 비만군에서 변이형은 38.5%, 비비만군 26.9%에 비해 유의적으로 높은 빈도를 나타내었다(p=0.037). Widen 등(23)은 유전자의 다형성에

따라 체지방량의 차이는 없었지만, 내장지방을 CT(computerised tomographic)로 직접 측정된 결과 비만여성에게서 WW형보다 WR, RR형의 순으로 유의적으로 증가하는 결과를 보고하였다. 혈당도 같은 결과를 나타내므로써 복부 비만과 인슐린 저항성의 상관성을 설명하였다. 총콜레스테롤은 WW형에 비해 WR, RR형에서 증가하였지만, 중성지방은 RR형에서만 증가하였고, HDL 콜레스테롤도 RR형에서만 유의적으로 감소하는 결과를 보고하였다. Buettner 등(12)은 700명의 여성에서 변이형과 정상형 사이에 BMI, HbA<sub>1c</sub>, 총-, HDL 콜레스테롤, 혈압, 공복시 인슐린 농도에서 유의적인 차이를 보이지 않았지만, 공복시 혈당은 WW, WR형보다 RR형에서 각각 57%, 91% 증가하였다. 또한 559명의 남성에서는 변이형에서 총콜레스테롤이 증가하였고, 공복시 인슐린 역시 RR형에서 WW, WR형보다 각각 46%, 41% 증가하였다.

결과적으로 유전자 변이형은 내장지방의 양을 증가시키고, 이는 인슐린 저항성을 유도하여 당뇨의 원인이 될 수 있음을 시사하는 결과이다.

**Table 4. Genotype frequency of the  $\beta$ 3-adrenergic receptor according to blood glucose level in subjects**

		Hyperglycemia <sup>1)</sup>	Control <sup>2)</sup>	Total	p-value
Genotype	WR	67 <sup>3)</sup> ( 64.4) <sup>4)</sup>	297 ( 76.7)	364 ( 74.1)	0.011 <sup>5)</sup>
	WR+RR	37 ( 35.6)	90 ( 23.3)	127 ( 25.9)	
	Total	104 (100.0)	387 (100.0)	491 (100.0)	

<sup>1)</sup>Hyperglycemia was defined as a blood glucose level of more than 6.105 mmol/L (110 mg/dL).

<sup>2)</sup>Control, normoglycemia was defined as a blood glucose level of below 6.105 mmol/L (110 mg/dL).

<sup>3)</sup>Number of subjects.

<sup>4)</sup>Percent (%) within genotype of  $\beta$ 3-adrenergic receptor.

<sup>5)</sup>Values were compared by  $\chi^2$  analysis.

**Table 5. Comparison of physical characteristics and serum biochemical parameters according to blood glucose level in the subject**

		Hyperglycemia <sup>3)</sup> (n=91)	Control <sup>4)</sup> (n=337)	p-value
Physical characteristics				
Weight	(kg)	71.25 ± 1.82 <sup>1)</sup>	72.82 ± 0.70	0.296
Body mass index (BMI)	(kg/m <sup>2</sup> )	27.14 ± 0.54	25.75 ± 0.24	0.200
Obesity index	(%)	131.09 ± 2.33	123.58 ± 1.06	<b>0.044</b>
Waist-hip ratio (WHR)		0.90 ± 0.01	0.88 ± 0.01	0.076
Fat mass	(kg)	25.53 ± 0.93	23.26 ± 0.42	0.121
Percent body fat	(%)	35.38 ± 0.57	34.18 ± 0.30	<b>0.046</b>
Systolic blood pressure	(mmHg)	120.07 ± 1.68	114.92 ± 0.75	<b>0.034</b>
Diastolic blood pressure	(mmHg)	73.70 ± 1.43	71.14 ± 0.58	0.316
Serum biochemical parameters				
Blood glucose	(mmol/L)	6.71 ± 0.12	5.35 ± 0.03	<b>0.000</b>
Total cholesterol	(mmol/L)	4.82 ± 0.09	4.60 ± 0.04	0.069
LDL cholesterol	(mmol/L)	2.93 ± 0.08	2.74 ± 0.04	0.084
HDL cholesterol	(mmol/L)	1.19 ± 0.03	1.32 ± 0.02	<b>0.006</b>
Triglyceride	(mmol/L)	1.56 ± 0.09	1.18 ± 0.03	<b>0.000</b>
Total protein	(g/dL)	7.81 ± 0.05	7.79 ± 0.03	0.841
Albumine	(g/dL)	4.29 ± 0.04	4.34 ± 0.03	0.366
Total bilirubin	(μmol/L)	0.71 ± 0.10	0.75 ± 0.03	0.637
GOT	(IU/L)	24.27 ± 1.37	22.91 ± 12.93	0.584
GPT	(IU/L)	33.93 ± 3.28	26.89 ± 1.43	0.591

<sup>1)</sup>Mean ± SE.<sup>2)</sup>Values were for comparisons of two groups by GLM (covariance) analysis, adjusted for gender and age.<sup>3)</sup>Hyperglycemia was defined as a blood glucose level of more than 6.105 mmol/L (110 mg/dL).<sup>4)</sup>Control, normoglycemia, was defined as a blood glucose level of below 6.105 mmol/L (110 mg/dL).**Table 6. Final logistic regression model of hyperglycemia (n=428)**

Variable	β	SE	df	p-value	Odds ratio	95% CI	
Total triglyceride	0.773	0.220	1	0.000	2.165 / mmol <sup>1)</sup>	1.406	3.335
Blood albumin	-0.711	0.268	1	0.008	0.491 / g/dL	0.290	0.831
WR+RR type <sup>1)</sup>	0.701	0.277	1	0.011	2.015	1.172	3.465
HDL cholesterol	-0.870	0.461	1	0.059	0.419 / mmol <sup>1)</sup>	0.170	1.034

Hyperglycemia defined as a blood glucose level of more 6.105 mmol/L (110 mg/dL), base on the indicator of Clinical Pathology (8 Ver.), Seoul National University Hospital, Korea.

<sup>1)</sup>Mutation of β3-adrenergic receptor gene.**β3-AR 유전자의 변이형에 의한 고혈당의 위험도**

혈당의 증가에 가장 영향을 미치는 지표를 분석하기 위해 로지스틱 회귀분석한 결과 중성지방(p=0.000), 혈중 알부민(p=0.008), β3-AR의 유전자 다형성(p=0.011), HDL 콜레스테롤(p=0.059) 순으로 나타났다(Table 6). 특히 중성지방의 증가와 β3-AR의 유전자의 WR+RR형은 고혈당의 유발 위험도를 각각 2.165배, 2.015배 증가시키고, HDL 콜레스테롤의 증가는 위험도를 0.491배 감소시키는 결과를 나타내었다.

Table 7은 각각의 RR, WR, WW형에서 혈당과 BMI, WHR, 체지방량의 상관성을 분석한 결과이다. WW형에서는 비만의 판정지표인 BMI, WHR, 체지방량과 혈당이 유의적인 정 상관관계를 나타내나 변이형인 WR, RR형에서는 이들의 상관성이 나타나지 않는다.

335명의 필란드인을 당뇨병군과 정상혈당군으로 나누어 분석한 결과 당뇨병군에서는 체지방량, WHR, 식후 2시간의 혈당, 식후 2시간의 인슐린 농도가 β3-AR 유전자 정상형과 변이형 간에 유의적인 차이가 없었지만, NIDDM의 발병시기는

**Table 7. The correlation coefficient (r) between the serum blood glucose and body mass index, waist-hip ratio, body fat by the genotype of the β3-adrenergic receptor in subjects**

Genotype		WW type	WR type	RR type
Blood glucose vs	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	<b>0.099</b> (p=0.030)	0.134 (p=0.078)	-0.124 (p=0.344)
	WHR	<b>0.119</b> (p=0.012)	0.097 (p=0.154)	-0.210 (p=0.256)
	Fat (kg)	0.082 (p=0.060)	0.105 (p=0.135)	-0.118 (p=0.350)

변이형이 56 ± 11세, 정상형이 61 ± 11세로 변이형에서 유의적으로 증가하였다(23). 그러나 정상혈당군에서는 WHR, 식후 2시간의 혈당, 식후 2시간의 인슐린 양이 변이형에서 유의적으로 증가하였고, 이때 WHR의 증가는 식후 2시간 후의 조직으로 인슐린의 유입이 감소되는 결과로 설명하였다. 261명의 일본인으로 NIDDM의 발병 및 헤모글로빈 A<sub>1c</sub> 농도를 분석한 결과 WW형과 WR, RR형에서 유의적인 차이를 나타내지 않았지만, RR형에서 정상범위보다 증가하는 경향을 보

였고, 공복시 혈당은 RR형에서 WW형보다 유의적으로 증가하였다. 또한 지방간의 생성과  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase와 amino transpeptidase의 활성이 WW형에 비해 RR형에서 2배 이상 증가한 결과를 보고하였다(7). 이는 유전자의 변이가 지방간의 생성을 증가시켜서 간의 손상을 유도하고 혈중 효소의 활성의 변화에 영향을 미치는 것으로 생각할 수 있다. 그러나  $\beta 3$  AR 유전자는 간에서는 발현이 되지 않아서 어떤 기전으로 지방간을 유도하는지 명확하지 않지만 지방간이 지방세포의 지방산화에 의해 유발될 수 있다고 할 때, 비정상적인 지질과 지단백질의 대사는 중성지방을 축적시키고, 이는 고중성지방혈증의 임상증상인 지방간을 유도할 것이라 추측된다(4,7,13). 즉  $\beta 3$ -AR 유전자의 변이는 지방조직의 cAMP를 조절함으로써 카테콜아민의 작용을 감소시키고, 발열작용과 기초대사량을 감소시켜 지방조직의 산화와 에너지의 이용을 감소시킨다. 한편으로 이러한 결과로 유도된 축적된 복부지방은 지방세포 내로 직접 혹은 인슐린과 길항작용으로 포도당의 수송을 억제시키고, 지단백질 분해효소(HSL)를 활성화시켜 혈중으로 유리지방산을 방출시키고, 유리지방산은 혈관 내피세포의 지단백질 분해효소(LPL)를 조절하여 지단백질의 중성지방 분해를 억제한다(7,13). 이러한 결과는 간에서 중성지방의 합성을 증가시켜 지방간의 원인이 되고, 지방간에 의한 효소 활성의 변화나 대사 이상의 초래는 인슐린 저항성과 동맥경화와 같은 대사장애를 유발시킬 수 있는 원인이 될 수 있음을 고려해 볼 수 있겠다.

결과적으로  $\beta 3$ -AR 유전자의 변이형은 혈당 및 중성지방을 증가시키고, 혈당의 증가는 체지방 및 중성지방을 증가시키고, HDL 콜레스테롤은 감소시킨다. 또한 고혈당과 변이형의 빈도는 유의적인 상관성을 나타내었다. 결과적으로  $\beta 3$ -AR 유전자의 변이형은 혈중 지질의 조성을 조절하므로써 혈당을 증가시키고, 이는 고혈당의 위험성을 예견할 수 있는 독립적인 지표로 나타났다. 그러나 고혈당 및 인슐린 저항성에서  $\beta 3$ -AR의 유전적 요인의 역할은 매우 복잡하며, 또한 환경적 요인과 유전자들 사이의 상호작용을 통해 표현형이 된다. 따라서 유전자의 상호작용에 대한 연구와 인체의 각 조직과 에너지 대사 및 지질대사와 관련 있는 효소들의 활성과 연계하여  $\beta 3$ -AR의 유전자 변이에 의한 혈당의 조절에 관한 기전적인 연구가 필요하겠다.

### 요 약

한국인 남녀 530명을 대상으로  $\beta 3$ -AR의 유전자 다형성이 비만과 혈당의 증가에 미치는 영향을 연구한 결과 연구대상자들의 평균 연령은  $26.55 \pm 0.31$ 세이었고, 남성이 9.1%, 여성이 90.9%이었다.  $\beta 3$ -AR의 유전자 다형성의 분포는 WW형 0.75, WR형 0.22, RR형 0.03이었고, BMI  $25 \text{ kg/m}^2$ 를 기준으로 하여 정상군에서 WW, WR, RR형의 빈도수는 각각 0.75, 0.23, 0.02이었고, 비만군에서는 각각 0.76, 0.21, 0.03이었다.

유전자 다형성에 따라 혈당은 WR+RR형에서 WW형에 비해 유의적으로 증가하였다( $p=0.001$ ). 혈당  $6.105 \text{ mmol/L}$ 을 기준으로  $\beta 3$ -AR의 유전자 다형성의 빈도수를 분석한 결과 WR+RR형의 빈도수가 고혈당군에서는 35.6%이었고 정상혈당군에서는 23.3%으로 변이형의 빈도가 고혈당군에서 유의적으로 높았다( $p=0.011$ ). 혈당에 따라 비만도와 체지방율은 고혈당군에서 유의적으로 증가하였다( $p=0.044, 0.046$ ). HDL 콜레스테롤은 정상혈당군에서 유의적으로 증가하였고( $p=0.006$ ), 중성지방은 고혈당군에서 유의적으로 증가하였다( $p=0.000$ ). 혈당의 증가에 가장 영향을 미치는 지표를 분석하기 위해 다단계 로지스틱 회귀분석한 결과 중성지방( $p=0.000$ ), 혈중 알부민( $p=0.008$ ),  $\beta 3$ -AR의 유전자 다형성( $p=0.011$ ), HDL 콜레스테롤( $p=0.059$ ) 순으로 나타났다. 특히 중성지방의 증가와  $\beta 3$ -AR의 유전자의 WR+RR형은 고혈당의 유발 위험율을 각각 2.165배, 2.015배 증가시키고, HDL 콜레스테롤의 증가는 위험율을 0.491배 감소시키는 결과를 보인다. 각각의 유전자 다형성 군에서 혈당과 BMI, WHR, 체지방량의 상관성을 분석한 결과에서 정상군에서는 비만의 판정지표인 BMI, WHR, 체지방량과 혈당이 유의적인 정의 상관관계를 나타내었으나 변이형인 WR, RR형에서는 이들 변수간에 상관성이 보이지 않았다. 결과적으로  $\beta 3$ -AR 유전자의 변이형에서 혈당은 증가하였고, 고혈당에서는 체지방 및 중성지방이 증가하였고, HDL 콜레스테롤은 감소하였다. 또한 고혈당과 변이형의 빈도는 유의적인 상관성을 나타내었다. 따라서  $\beta 3$ -AR 유전자의 변이형은 혈당과 혈중 지질의 조성변화에 영향을 미치며 이는 고혈당의 위험성을 예견할 수 있는 독립적인 지표로 나타났다.

### 문 헌

1. Pouliot MC, Despres JP, Nadeau A, Moorjani S, Prud'Homme D, Lupien PJ, Tremblay A, Bouchard C. 1992. Visceral obesity in men. Associations with glucose tolerance, plasma insulin, and lipoprotein levels. *Diabetes* 41: 826-834.
2. Eriksson J, Franssila-Kallunki A, Ekstrand A, Saloranta C, Widen E, Schalin C, Groop L. 1989. Early metabolic defects in person at increased risk for non-insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 321: 337-343.
3. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. 1993. Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 259: 87-91.
4. Emorine LJ, Marullo S, Briand-Sutren MM, Patey G, Tate K, Delavie-Klutcho C, Strosberg AD. 1989. Molecular characterization of the human  $\beta 3$ -adrenergic receptor. *Science* 245: 1118-1121.
5. Aynacioglu AS, Cascorbi I, Gungor K, Ozkur M, Bekir N, Roots I, Brockmoller J. 1999. Population frequency, mutation linkage and analytical methodology for the Arg16Gly, Gln-27Glu and Thr164Ile polymorphism in the beta-3 adrenergic receptor among Turks. *Br J Clin Pharmacol* 48: 761-765.
6. Kadowaki H, Yasuda K, Iwamoto K, Otabe S, Shimokawa K, Silver K, Walston J, Yoshinaga H, Kosaka K, Yamada N. 1995. A mutation in the  $\beta 3$ -adrenergic receptor gene is associated with obesity and hyperinsulinemia in Japanese

- subjects. *Biochem Biophys Res Commun* 15: 555-560.
7. Shima Y, Tsukada T, Nakanishi K, Ohta H. 1998. Association of the Trp64Arg mutation of the  $\beta$ 3-adrenergic receptor with fatty liver and mild glucose intolerance in Japanese subjects. *Clin Chim Acta* 274: 167-176.
  8. Walston J, Silver K, Bogardus C, Knowler WC, Celi FS, Austin S, Manning B, Strosherg AD, Stern MP, Raben N, Sorkin JD, Roth J, Shuldiner AR. 1995. Time of onset of non-insulin-dependent diabetes mellitus and genetic variation in  $\beta$ 3-adrenergic receptor gene. *N Engl J Med* 333: 343-347.
  9. Mitchell BD, Blangero J, Comuzzie AG, Almasy LA, Shuldiner AR, Silver K, Stern MP, MacCluer JW, Hixson JE. 1995. A paired sibling analysis of the beta-3 adrenergic receptor and obesity in Mexican Americans. *J Clin Invest* 101: 584-587.
  10. Jeyasingam CL, Bryson JM, Caterson ID, Yue DK, Donnelly R. 1997. Expression of the  $\beta$ 3-adrenoreceptor gene polymorphism (Trp64Arg) in obese diabetic and non-diabetic subjects. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 24: 733-735.
  11. Festa A, Krugluger W, Shnawa N, Hopmeier P, Haffner SM, Schernthaner G. 1999. Trp64Arg polymorphism of the  $\beta$ 3-adrenergic receptor gene in pregnancy: association with mild gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 64: 1695-1699.
  12. Buettner R, Schaffler A, Arndt H, Rogler G, Nusser J, Zietz B, Enger I, Hugl S, Cuk A, Scholmerich J, Palitzsch KD. 1998. The Trp64Arg polymorphism of the  $\beta$ 3-adrenergic receptor gene is not associated with obesity or type 2 diabetes mellitus in a large population-based caucasian cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 2892-2897.
  13. Hoffstedt J, Poirier O, Thorne A, Lonnqvist F, Herrmann SM, Cambien F, Arner P. 1999. Polymorphism of the human  $\beta$ 3-adrenoceptor gene forms a well-conserved haplotype that is associated with moderate obesity and altered receptor function. *Diabetes* 48: 203-205.
  14. Sakane N, Yoshida T, Umekawa T, Kondo M, Sakai Y, Takahashi T. 1997.  $\beta$ 3-adrenergic-receptor polymorphism: a genetic marker for visceral fat obesity and the insulin resistance syndrome. *Diabetologia* 40: 200-204.
  15. Seoul National University Hospital. 1999. *Indicator of Clinical Pathology* (8 ed). Seoul National University Hospital, Korea. p 76-78.
  16. Lukaski HC. 1987. Methods for the assessment of human body composition : Traditional View. *Am J Clin Nutr* 46: 537-556.
  17. Kim BJ, Kim SH, Kim DJ, Hahm JR, Kim JS, Ahn KJ, Chung JH, Min YK, Lee MS, Lee MK, Kim KW. 1998. The significance of the  $\beta$ 3-adrenergic receptor gene polymorphism in obese Koreans. *J Korean Diet Assoc* 22: 450-456.
  18. Fumeron F, Durack-Bown I, Betoulle D, Cassard-Doulcier AM, Tuzet S, Bouillaud F, Melchior JC, Ricquier D, Apfelbaum M. 1996. Polymorphisms of uncoupling protein (UCP) and beta 3-adrenoreceptor genes in obese people submitted to a low calorie diet. *Int J Obes Relat Metab Disord* 20: 1051-1054.
  19. Oksanen L, Mustajoki P, Kaprio J, Kainulainen K, Janne O, Kontula K. 1996. Polymorphism of the  $\beta$ 3-adrenergic receptor gene in morbid obesity. *Intern J Obes* 20: 1055-1061.
  20. Chang SP, Woo JT, Kim YS, Choi YK, Shin HD, Paeng JR. 1997.  $\beta$ 3-adrenoreceptor and uncoupling protein gene polymorphism and weight loss in obese control program. *J Korean Soc Study Obes* 6: 111-121.
  21. Kim JH, Yun SK, Kim CH, Byun DW, Kim YS, Suh KI, Yoo MH. 1999. Association between uncoupling protein-1 and 3-adrenergic receptor gene polymorphisms and energy metabolism in normal Korean adults. *J Korean Diet Assoc* 23: 803-812.
  22. Urhammer SA, Clausen JO, Hansen T, Pedersen O. 1996. Insulin sensitivity and body weight changes in young white carriers of the codon 64 amino acid polymorphism of the  $\beta$ 3-adrenergic receptor gene. *Diabetes* 45: 1115-1120.
  23. Widen E, Lehto M, Kanninen T, Walston J, Shuldiner AR, Groop LC. 1999. Association of a polymorphism in the  $\beta$ 3-adrenergic receptor gene with features of the insulin resistance syndrome in Finns. *N Engl J Med* 333: 348-351.
  24. Valve R, Heikkinen S, Rissanen A, Laakso M, Unsitupa M. 1998. Synergistic effect of polymorphism in uncoupling protein 1 and  $\beta$ 3-adrenergic receptor genes on basal metabolic rate in obese Finns. *Diabetologia* 41: 357-361.
  25. Lee HJ, Park HY, Sung YA, Hong YS. 2002. Associations of polymorphism in uncoupling protein 2 and  $\beta$ 3-adrenergic receptor with obesity in Korean adults. *Korean Soc Endocrin* 17: 236-245.
  26. Thomas GN, Tomlinson B, Chan JC, Young RP, Critchley JA. 2000. The Trp64Arg polymorphism of the  $\beta$ 3-adrenergic receptor gene and obesity in Chinese subjects with components of the metabolic syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24: 545-551.
  27. Park SW, Lee HC, Kwon SJ, Cho EY, Lee JH, Song YD, Lim SK, Kim KR, Hub KB. 1998. Effects of  $\beta$ 3-adrenergic receptor gene mutation on the body fat distribution and weight loss in obese subjects. *Korean Soc Endocrin* 13: 590-600.
  28. Ahn KJ, Kim KA, Kim YS, Choung JH, Koh EM, Min YK, Lee MS, Lee MK, Kim JW, Kim KW, Kim SW, Uang IM, Kim YS, Chang R, Choi YK. 1997. Significance of  $\beta$ 3-adrenergic receptor gene polymorphism in the pathogenesis of NIDDM in Koreans. *Korean Assoc Internal Medicine* 53: 817-830.

(2003년 6월 25일 접수; 2003년 9월 23일 채택)