

베타 2-아드레날린 수용체의 유전자 변이형이 비만도에 미치는 영향

김길수* · 오현희 · 최선미 · 양현성 · 배정환* · 윤유식

기린한방병원*, 한국한의학연구원 의료연구부

Effects of β 2-Adrenergic Receptor Polymorphism on Obesity

Kil-Soo Kim* · Jung-Hwan Bac* · Hyun-hee Oh · Sun-Mi Choi · Hyun-Sung Yang · Yoosik Yoon

*Kirin Oriental Hospital

Korea Institute of Oriental Medicine

Objectives :

The lipolytic effects of catecholamines in adipose tissue are mediated by members of adrenergic receptors. This study was conducted to examine the effects of β 2-AR Gln27Glu (Q27E) polymorphism on obesity indices and risk among obesity clinic patients.

Methods :

532 subjects, 38 men and 494 women, who attended a weight loss program in a local obesity clinic were analyzed. Height, weight, BMI, WHR and obesity index were measured or calculated. Body composition was measured by bio-impedance analysis. Genotype of β 2-AR polymorphism in codon 27 was analyzed by PCR-RFLP method. Serum concentrations of fasting glucose, total and HDL cholesterol, and triglyceride were determined by auto-biochemical analyzer.

Results:

The Genotype distributions of β 2-AR gene were QQ type 81.3%, QE type 17.9% and EE type 8%. Therefore, the frequency of E allele of β 2-AR gene was 0.170 in the total subjects. The frequency of the β 2-AR variant genotype(QE+EE) was significantly higher in obese group(BMI \geq 25) compared with non-obese group(p=0.027). Weight was significantly higher in variant(QE+EE) type compared with normal(QQ) type in total subjects(p=0.001), male(p=0.022) and female(p=0.013). BMI, obesity index and WHR were also significantly higher in QE+EE type. Body fat mass was significantly higher in QE+EE type in total subjects(p=0.005) and female(p=0.027). When forward stepwise regression analysis was used to create a model of risk predictors of obesity(BMI \geq 25), QE+EE type of β 2-AR gene was found to be a significant risk factor for obesity (p=0.042, ORs 1.597).

Conclusions:

QE+EE genotype of β 2-AR was associated with increased obesity indices and might be a significant risk factor for obesity.

Key words : β 2-adrenergic receptor, polymorphism, Gln27Glu, obesity

I. 서 론

비만은 지방의 과도한 축적으로 에너지 섭취와 소비의 불균형으로 야기되며 영양, 환경 및 유전의 상호작용에 의해 영향을 받는다. 특히 체질량지수의 80%정도는 유전적인 영향을 받으며 지방조직의 분포, 신체 활동, 기초대사율 및 식사 습관의 30-40%가 유전적인 영향이 있다고 보고되고 있다¹⁻³⁾.

지방조직에서 지방의 분해과정은 주로 β -1, 2, 3 adrenergic receptor(β -ARs)를 통한 카테콜아민의 작용에 의해 조절되어지며, 이들 유전자의 다형성은 지방분해과정에서 중요한 역할을 한다고 연구되어지고 있다^{4,5)}. 특히, β 2-AR는 평활근 및 지방조직에 존재하여 카테콜아민에 의해 중성지방을 산화시켜 평활근의 이완 및 에너지 대사를 조절한다. 사람에게서 β 2-AR 유전자는 세 가지 기능적 변이형인 Thr164Ile, Arg16Gly와 Gln27Glu을 나타낸다^{6,7)}. Gln27Glu의 유전자 변이는 β 2-AR의 27번 아미노산인 글루타민이 글루탐산으로 치환된 것으로 동형정상접합형(Gln27, QQ), 이형변이접합형(Gln27Glu, QE) 및 동형변이접합형(Glu27, EE)의 세 가지 형태의 유전자가 발현된다. 변이형 유전자(Gln27Glu, Glu27)를 가진 사람은 선천적으로 카테콜라민에 대한 감수성이 낮아지게 되어 상대적으로 비만이 유발될 가능성을 선천적으로 가지고 있다⁸⁻¹⁰⁾. Large등은 β 2-AR 유전자 다형성이 비만, 에너지 소비 및 지방조직의 지방분해 작용에 중요할 수 있다고 보고하였고 Valerie등의 연구에서 동형변이접합형이 정상형에 비해 체지방이 20kg 증가하고, 지방세포의 크기는 50% 증가시키며, 비만여성에게서 5배 이상의 빈도를 나타낸다고 보고하였다^{11,12)}. 그러나 한국인을 대상으로 한 Kim등의 연구와 2편의 연구에서는 β 2-AR 유전자 다형성과 비만과의 상관성이 나타나지 않았다¹³⁻¹⁵⁾.

한국인은 서양인에 비하여 비만 환자의 수가 적을

뿐 아니라 고도 비만의 경우는 드물다고 알려져 있지만, 최근에는 소아비만과 더불어 성인비만 환자의 수가 증가하고 있는 추세이다¹⁶⁾. 그러나 한국인을 대상으로 한 β 2-AR 유전자 다형성에 관한 연구는 아직 미비할 뿐 아니라 다양한 결과가 보고되고 있다. 그러므로 본 연구의 목적은 한국인 남녀를 대상으로 β 2-AR의 유전자 변이가 비만의 발병에 미치는 영향을 연구하고자 함이다. 첫째, 한국인의 β 2-AR의 유전자 다형성의 빈도를 조사하고 둘째, 이들 유전자 다형성에 의한 체중, 체지방, 체성분 및 혈액 생화학적 지표를 비교하고 셋째, 이상의 변수들 중에서 비만의 발병에 영향을 미치는 인자를 알아보고자 함이다.

II. 대상 및 방법

1. 연구대상의 선정

2002년에 체중 조절을 목적으로 기린한방병원을 방문 한 사람 중 본 연구에 자발적으로 참여한 남녀 532명을 대상으로 하였다. 체중감량 프로그램을 시행하기 전에 체혈과 신체계측을 실시하였고, 비만의 분류는 체지방지수(BMI, kg/m²)에 따라 25이상인 대상은 비만군, 25이하인 대상은 비비만군으로 분류하였다. 연구 대상자들은 12시간 공복 후 신체계측, 체성분, 혈압을 측정한 후에 혈액을 채취해 혈액생화학분석 및 유전자 분석을 수행하였다.

2. 신체계측 및 체성분, 혈압측정

대상자들의 신장, 체중, 엉덩이 둘레, 허리둘레를 측정하였다. 신장과 체중은 자동 신장 체중계(Jenix, 동신통상)로 측정하였고, 체지방지수를 산출하였다. 비만도 지수(Obesity Index, %)는 Broca 법에 의해 표준 체중을 산출한 후 계산하였다[(현재체중/표준체중)×100]. 허리와 엉덩이 둘레의 측정은 호흡을 가볍게 내

백은 상태에서 배꼽을 중심으로 허리둘레를 측정하고 엉덩이의 가장 튀어나온 부분을 중심으로 수평이 되게 엉덩이둘레를 측정하여 WHR(Waist-Hip Ratio)을 구하였다. 체수분량, 체단백질량, 체지방량 그리고 체지방률은 현재 체성분의 측정에 있어서 신뢰도와 타당성이 비교적 높은 것으로 평가되는 체지방측정기(Inbody 2.0, 바이오스페이스)를 이용하여 측정하였다. 혈압은 가능한 한 안정된 상태를 취하게 한 후 자동혈압측정기를 이용하여 2회 측정하여 평균을 내었다.

3. 혈액의 DNA 추출 및 유전자 분석

1) 혈액에서 genomic DNA 추출

-70°C에 보관되어 있는 200 μ l의 전혈에서 DNA extract kit(Qiagen mini kit)를 이용하여 genomic DNA를 추출하였다.

2) β 2-AR의 유전자 typing

2 μ l의 분리된 DNA 주형과 β -2AR up primer (5'-GGC CCA TGA CCA GAT CAG CA-3'), down primer(5'-GAA TGA GGC TTC CAG GCG TG-3')(10pmol) 2 μ l, 1mM dNTP mix 3 μ l, 10배 반응 완충용액 3 μ l, 1unit의 Taq DNA polymerase 0.2 μ l를 섞고 TDW를 사용하여 총 용량을 30 μ l로 맞추었다. 이를 PCR기에 넣고 94°C에서 2분간 전처리를 하고, 94°C에서 30초간 변성, 60°C에서 30초간 결합시키고, 72°C에서 30초간 확장시키는 과정을 40회 반복하고 최종적으로 72°C에서 10분간 확장하였다. PCR 산물 10 μ l를 ethidium bromide가 첨가된 2.5% agarose gel에 전기영동 하여 band를 확인하여 353bp에서 나타나면 PCR이 제대로 된 것으로 판단하고 이를 Fnu4HI restriction enzyme 0.5unit과 10배 반응완충용액 3 μ l, TDW 17 μ l와 혼합시킨 후 37°C 항온수조에 넣고 2시간 반응시켰다. 반응 후 산물 10 μ l를 ethidium

bromide가 첨가된 2.5% agarose gel에 전기영동 하여 174bp, 97bp, 55bp, 27bp에 band가 나타나면 Gln27 동형정상접합형(QQ), 229bp, 174bp, 97bp, 55bp, 27bp에만 band가 나타나면 Gln27Glu 이형변이접합형(QE), 229bp, 97bp, 27bp에 나타나면 Glu27 동형변이접합형(EE)으로 판독하였다.

4. 혈청의 생화학적 분석

공복시 포도당 농도, 총콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, 중성지방, 혈중 단백질, 알부민, 빌리루빈, GOT, GPT 등을 자동 생화학분석기로 분석하였다.

5. 통계처리

조사된 모든 자료의 통계처리는 SPSS(Statistics Package for Social Science ver 10.0)를 이용하여 평균값과 표준오차를 구하였다. 유전자 다형성에 의한 신체구성 및 혈중 생화학적 변수들의 차이는 성별과 나이 변수를 공변량으로 하여 GLM(General Liner Model)으로 분석하였다. 비만군, 비비만군에 있어서 유전자 다형성의 변이 빈도는 Chi-square(χ^2) test로 판정하였고, 비만의 발병에 영향을 주는 변수의 판정을 위해서는 로지스틱 회귀분석으로 유의성과 위험도를 분석하였고 통계적 유의수준은 p<0.05에서 판정하였다.

III. 결 과

1. 연구 대상자의 임상특징

본 연구에 참여한 532명의 평균 연령은 26.75 \pm 0.65세 이고, 남성은 7.1%(38명), 여성은 92.9%(494명) 이었다(Table I). 남녀의 평균체중은 한국인영양권장량

(7차 개정)의 표준체중보다 모두 높게 관찰되었다. 평균 체질량지수는 남성의 경우 고도비만으로, 여성은 비만으로 판정되었고, 표준체중 대비의 비만도는 남성은 평균 147%, 여성은 123%로 관찰되었다. 혈압은 모두 정상이었다.

2. 한국인의 β 2-AR의 유전자 다형성의 상대 빈도수

530명의 피험자를 대상으로 β 2-AR 유전자 다형성의 분포는 <Table II>와 같다. 연구대상자 전체에서 QQ

Table 1. Clinical Characteristics of the Subjects.

		Total subjects (n=532)	Males (n=38)	Females (n=494)
Age	(year)	26.75±0.40 ¹⁾	26.32±2.04	26.79±0.40
<i>Physical Characteristics</i>				
Height	(cm)	160.84±0.52	166.56±2.03	160.39±0.53
Weight	(Kg)	67.87±0.67	91.06±4.16	66.08±0.58
BMI	(Kg/m ²)	26.02±0.22	31.28±0.89	25.60±0.21
Obesity index	(%)	124.36±0.94	147.38±3.04	122.60±0.93
WHR		0.88±0.01	0.99±0.01	0.87±0.01
SBP	(mmHg)	116.08±0.63	122.97±3.04	115.53±0.63
DBP	(mmHg)	71.83±0.51	77.54±2.98	71.37±0.49
<i>Body Composition</i>				
Fat mass	(Kg)	23.60±8.46	31.79±1.97	22.96±0.35
Lean body mass	(Kg)	14.14±4.01	20.23±1.52	13.66±0.13
Protein mass	(Kg)	11.34±5.68	15.62±1.10	11.01±0.25
Percent body fat	(%)	34.66±13.54	34.09±1.05	34.70±0.63

¹⁾ Mean ± SE

BMI; Body mass index, WHR; Waist-Hip ratio, SBP; Systolic blood pressure, DBP; Diastolic blood pressure

형의 빈도는 81.3%, QE형은 17.9%, EE형은 8%이어서 변이형 유전자(E형)의 빈도는 0.170로 관찰되었다.

BMI 25를 기준으로 나눈 정상군과 비만군에서 β 2-AR 유전자형의 분포는 전체 대상자와 여성에서 유

의적인 차이를 보였다($p=0.027, 0.034$, Table III). 비만군에서는 변이형의 비율이 전체 대상자는 58.9%, 남성과 여성은 각각 87.5%, 56.3%로 50% 이상의 분포를 나타냈다.

Table II. Genotype Frequency of the β 2-Adrenergic Receptor in the Korean Subject.

	QQ	QE	EE	
Total Subjects	431 (81.3%)	95 (17.9%)	4 (8%)	530 (100%)
Male	30 (78.9%)	7 (18.4)	1 (2.6)	38 (100)
Female	401 (81.5%)	88 (17.9%)	3 (0.6%)	492 (100%)

Table III. Genotype Frequency of the β 2-Adrenergic Receptor with BMI grade in the Subject.

Genotype	Total subjects			Males			Females		
	Obese ¹⁾	Control ²⁾	Total	Obese	Control	Total	Obese	Control	Total
QQ	196 ³⁾ (47.3) ⁴⁾	218 (52.7)	414 (100.0)	28 (93.3)	2 (6.7)	30 (100.0)	168 (43.8)	216 (56.3)	384 (100.0)
QE + EE	56 (58.9)	39 (41.1)	95 (100.0)	7 (87.5)	1 (12.5)	8 (100.0)	49 (56.3)	38 (43.7)	87 (100.0)
Total	252 (49.5)	257 (50.5)	509 (100.0)	35 (92.1)	3 (7.9)	38 (100.0)	217 (46.1)	254 (56.3)	471 (100.0)
p-value	0.027 ⁵⁾			0.587			0.034		

¹⁾ Obese was defined as a body mass index(BMI) of more than 25

²⁾ Control, non-obese, was defines as a bodt mass index(BMI) of below 25

³⁾ n, Number of subjects

⁴⁾ Percent(%) within genotype of β 2-adrenergic receptor

⁵⁾ Values were compared by χ^2 analysis

3. β 2-AR 유전자의 다형성에 따른 신체지수, 체구성, 혈청 생화학적 지표의 비교

체중은 전체 대상자($p=0.001$), 남성($p=0.022$), 여성($p=0.013$)에서 β 2-AR 유전자 정상군에 비해 변이군이 유의적으로 높게 관찰되었다(Table IV). 정상군 대비 변이군의 체중의 증가율은 전체 대상자는 8.6%, 남성은 19.5%, 여성은 6.3%로 여성에 비해 남성의 증가율의 폭이 더 컸다. BMI와 비만도, WHR도 체중의 변화 및 증가율과 같은 결과를 보였다. 체지방은 정상군에 비해 변이군이 전체 대상자($p=0.005$), 여성

($p=0.027$)에서는 유의적으로 증가하였고, 남성에서도 증가하는 경향을 보였다 ($p=0.058$). 정상군에 대한 변이군의 체지방의 증가율은 전체 대상자에서 12.3%, 남성 29.2%, 여성 9.6%로 체중과 같이 여성에 비해 남성의 증가율의 폭이 더 크게 나타났다. 공복시 혈당은 전체 대상자와 남성에서 정상군보다 변이군이 유의적으로 증가하였고 HDL 콜레스테롤은 변이군에서 7.7% 유의적으로 감소하였다. 총 콜레스테롤과 중성지방은 군간에 유의적인 차이를 보이지 않았다.

Table IV. Comparison of Physical Characteristics, Body Composition and Serum Biochemical Characteristics by Genotype of the β 2-Adrenergic Receptor in the Subject.

Genotype		Total subjects (n=439) ²⁾			Males (n=35) ³⁾			Females (n=409) ³⁾		
		QQ (n=359)	QE+EE (n=80)	P-value	QQ (n=28)	QE+EE (n=7)	P-value	QQ (n=334)	QE+EE (n=75)	P-value
Weight	(Kg)	67.10±0.66 ¹⁾	72.86±2.52	0.001	88.11±3.20	105.29±15.22	0.022	65.60±0.62	69.75±2.02	0.013
BMI	(Kg/m ²)	25.89±0.25	27.24±0.64	0.001	30.94±0.74	35.14±3.33	0.027	25.52±0.25	26.52±0.54	0.008
Obesity index	(%)	123.96±1.02	130.65±2.85	0.006	144.46±3.01	162.57±12.26	0.025	122.52±1.03	127.81±2.59	0.025
WHR		0.88±0.01	0.90±0.01	0.006	0.98±0.01	1.05±0.05	0.012	0.87±0.01	0.89±0.01	0.037
SBP	(mmHg)	115.97±0.77	115.54±1.59	0.842	120.96±3.18	128.57±7.10	0.095	115.58±0.78	114.12±1.52	0.676
DBP	(mmHg)	71.79±0.63	71.31±1.20	0.913	77.43±3.60	78.43±4.73	0.496	71.32±0.60	70.57±1.20	0.865
Fat mass	(Kg)	23.25±0.39 ¹⁾	26.11±1.22	0.005	30.32±1.59	39.17±7.72	0.058	22.74±0.39	24.92±1.02	0.027
Lean body mass	(Kg)	14.00±0.20	14.72±0.58	0.087	18.84±1.48	25.43±4.93	0.024	13.64±0.16	13.76±0.24	0.774
Percent body fat	(%)	34.15±0.28	35.37±0.71	0.102	33.49±1.25	36.95±2.45	0.302	34.12±0.29	35.29±0.73	0.112
Glucose	(mg/dL)	100.48±0.83 ¹⁾	107.24±5.35	0.020	108.04±4.18	159.29±50.82	0.050	99.79±0.86	102.11±3.04	0.229
TC	(mg/ml)	181.23±2.23	173.16±3.26	0.175	178.07±10.12	166.57±13.40	0.846	180.66±2.49	170.65±3.94	0.088
HDL	(mg/ml)	50.77±0.69	47.15±1.46	0.037	45.57±5.13	32.00±2.20	0.232	51.87±0.72	48.56±1.50	0.056
TG	(mg/ml)	110.23±2.93	107.35±6.92	0.754	174.29±16.65	169.29±50.38	0.917	104.60±2.65	101.12±5.54	0.734

¹⁾ Mean ± SE

²⁾ Values were for comparisons of two groups by GLM(covariance) analysis, adjusted for gender and age

³⁾ Values were for comparisons of two groups by GLM(covariance) analysis, adjusted for age

BMI; Body mass index, WHR; Waist-Hip ratio, SBP; Systolic blood pressure, DBP; Diastolic blood pressure, TC; Total cholesterol, HDL; HDL cholesterol, TG; Total triglyceride, GOT; glutamic oxaloacetic transaminase, GPT; glutamic pyruvic transaminase

4. β2-AR 유전자의 변이형에 의한 비만의 위험도 평가

체질량지수 25 kg/m²을 기준으로 하여 유전자형, 혈액생화학수치, 체성분 수치 등의 모든 측정 결과들을 로지스틱 회귀분석으로 분석한 결과 β2-AR 유전자 변이형(QE+EE 형), (p=0.042, ORs 1.597)과 체지방량, 체지방률, 혈당이 유의적인 영향을 미치는 것으로 분석되었다(Table 5). 특히 β2-AR 유전자 변이형인 QE+EE 형은 비만의 위험도를 1.6배 (60%) 증가시키고, 혈당의 10 mg/dL 증가는 비만의 위험도를 1.015 배 (15%) 증가시키는 것으로 관찰되었다. 체지방량 및 체지방률이 비만에 영향을 미치는 것은 당연한 결과로 볼 수 있다.

지방의 분해에 관여하는 호르몬으로써 베타 아드레날린 수용체에 의해 매개되어 G-단백질과 함께 호르몬의존성 지질분해효소(hormone sensitive lipase)를 활성화시킴으로써 중성지방의 분해에 관여하며 특히 사람에게서는 지방세포에 존재하는 β2-AR가 중추적인 역할을 한다고 알려져 있다. 본 연구에서는 비만클리닉 내원 환자를 대상으로 β2-AR의 유전자의 변이형이 비만 관련지표 및 비만위험도에 미치는 영향을 조사하였다.

본 연구에서 β2-AR의 유전자 다형성의 빈도는 변이형인 QE형이 17.5%, EE형은 8%이었고, 남녀를 구분하였을 때 남성에게서 변이형의 빈도가 높았다. Hong 등의 20대 한국여성을 대상으로 한 연구에서는

Table V. Logistic Regression Model of Obesity (n=439).

Variable	β	SE	df	P-value	Odds ratio	95% CI
Variant of β2AR gene : QE+EE type	0.468	0.231	1	0.042	1.597	1.016 2.510
Fat	0.613	0.057	1	0.000	1.845 / 5Kg	1.650 2.063
% Fat	0.167	0.020	1	0.000	1.182 / 5%	1.136 1.229
Glucose	0.015	0.006	1	0.007	1.015 / 10mg/dL	1.004 1.026

Obesity was defined as a body mass index(BMI) of more than 25

¹⁾Forward stepwise regression analysis

IV. 고 찰

우리 몸에서 에너지를 저장하는 가장 큰 기관은 지방조직으로 열량의 섭취와 신체활동에 따라 과잉의 에너지를 주로 중성지방형태로 저장하고 있다^{17,18)}. 따라서 지방조직에서 중성지방의 분해는 에너지 균형의 조절에 중추적인 역할을 한다. 카테콜아민은 이러한

QQ형은 84.3%, QE형은 15.7%, EE은 0%로 본 연구에 비해 변이형의 빈도가 낮은 결과를 나타냈다¹⁴⁾. 195명의 한국인 남녀를 대상으로 한 Kim등의 연구에서는 비비만인과 비만인의 QE형은 20.9%, 23.9%이었고 EE형은 역시 발견되지 않았다. 그러나 일부 연구에서는 당뇨가 있는 비비만인과 비만인의 QE형은 22.7%, 14.5% 이었고, EE형은 2.3%, 0%로 본 연구의 결과보다 높은 변이형의 빈도를 보였다¹⁵⁾. 278명의 일본 남

성을 대상으로 한 Yasumichi의 연구에서 QE형은 10.1%이었지만, BMI 26.5를 기준으로 분류하였을 때 비비만인의 QE형은 6.9%, EE형은 0.5%이었고, 비만인의 QE형이 21.3%, EE형은 0%로 비만인에게서 변이형의 빈도가 높게 보고되었다¹⁹⁾. 본 연구에서도 471명의 여성을 BMI 25기준으로 분류하였을 때 비만인과 비비만인의 QE형은 각각 22.6%, 15.0%로 Yasumichi 등의 연구와 같은 결과이었다. 또한 574명의 일본 남녀를 대상으로 한 Yomada 등의 연구에서도 QE형은 15.2%이었지만, BMI 27를 기준으로 분류하였을 때 비비만인의 QE형은 13.1%, EE형은 0.4%이었고, 비만인의 QE형은 22.6%, EE형은 2.4%를 보고하였다²⁰⁾. 스웨덴 여성 140명을 대상으로 한 Large 등의 연구에서는 QE형이 49.2%, EE형은 15.7%이었고, BMI 27을 기준으로 분류하여 비비만인과 비만인의 QE형은 53.4%, 46.3%이었고, EE형은 3.4%, 24.4%로 동양인에 비해 변이형의 빈도가 매우 높은 결과를 보였다¹¹⁾. 같은 결과로 프랑스인들을 대상으로 한 Merihaeghe 등과 Ehrenborg의 연구에서도 QE형은 각각 64.7%, 61.7%로 인종적인 차이를 보였다^{21,22)}. 본 연구에서는 변이형의 빈도가 이전의 연구와 일본인을 대상으로 한 연구에 비해 높았다. 이는 본 연구의 대상자가 체중감량을 목적으로 병원을 찾은 사람들로써 체중이 증가된 사람들이 대부분이었기 때문으로 생각된다. 또한 여성보다 남성에게서 변이형의 빈도가 높은 것을 보아 성별과 연령, 질병의 상태에 따라 여러 연구자들의 변이형에 대한 빈도수는 차이가 있을 것으로 생각되어진다. 그리고 서양인에 비해 동양인에서 변이형의 낮은 빈도는 고도비만이나 비만환자의 수가 서양인에 비해 적은 것을 반영한다고 할 수 있겠다.

β 2-AR 유전자 변이군에서 체중, BMI, 비만도와 WHR은 남녀 모두에서 정상군에 비해 높게 관찰되었다. Kim 등의 연구에서는 체중을 비롯 BMI, WHR과 혈중 지질수준 등이 유전자의 다형성에 따라 차이를

보이지 않았지만¹⁵⁾, 기존의 다수의 연구에서는 β 2-AR 유전자 변이가 BMI를 비롯한 비만지수와 유의한 상관관계가 있는 것으로 보고되고 있다^{12,19,20,22-24)}. Yasumichi의 연구에서는 QE+EE형에서 BMI 및 CT 촬영에 의한 피하지방의 양이 증가하였고, 경구 포도당 주입 2시간 후의 혈중 포도당 농도 역시 증가하였다¹⁹⁾. Valerie 등은 BMI, 체지방량, WHR, 지방세포의 크기와 공복시 인슐린의 양이 QQ형에 비해 EE형에서 유의적으로 증가하므로써 β 2-AR 유전자의 변이는 비만의 가장 중요한 위험인자라고 보고하였다¹²⁾. Ehrenborg 등의 연구에 의하면 혈중 콜레스테롤과 중성지방은 QQ형에서 QE형, EE형의 순으로 유의적으로 증가하였다. 또한 BMI와 VLDL의 중성지방이 EE형에서 정의 상관관계를 나타냄으로써 이러한 지단백질의 변화는 BMI의 증가를 야기한다고 설명하고 있다^{22,23)}.

β 2-AR 유전자의 변이는 지방 조직에서 β 2-AR에 대한 카테콜아민의 감수성을 감소시킴으로써 지방의 산화를 감소시켜 체중의 증가를 유도한다. 특히 식이섭취량이 동일하다 하더라도 비만인은 정상인에 비해 지방조직 이외의 조직에서 지방의 이용이 감소되고 식이지방의 지방축적이 증가하는 것을 고려할 때, 지방의 산화가 감소된다는 것은 체중증가의 악순환을 유발할 수 있겠다. 본 연구에서도 β 2-AR 유전자의 변이는 체중과 공복시 혈당을 증가시켰고, 이러한 증가의 양상은 여성보다는 비만도가 높은 남성에게서 더 확연하게 나타났다. 또한 체중이나 BMI의 증가를 역시 남성에게서 높게 나타났다. 동양인에 비해 비만도가 높은 서양인의 연구결과에서 β 2-AR 유전자의 변이에 의한 혈중 지질이나 체격지수, 체지방량 등이 유의적인 차이를 보이는 것도 같은 결과일 것이라 생각된다.

비만은 고혈압, 인슐린비의존성 당뇨병, 고지단백혈증, 동맥경화 등과 같은 만성 질환의 주요 위험인자로서 현재 한국인 사망원인의 2위인 허혈성 심질환이나 뇌졸중 및 조기사망을 유발할 수 있다. 그러므로

앞으로의 연구에서 좀더 많은 연구 대상자를 모집하여 한국인의 비만관련 유전자의 다형성 분포 자료를 확립하고, 또한 비만으로의 이환 위험도 연구 및 변이군을 대상으로 한 식사구성이나 운동 처방 등을 통해 체중조절에 미치는 영향을 조사함으로써 유전자 다형성을 고려한 맞춤형의 방법으로 비만을 예방 및 치료할 수 있는 추가적인 연구가 필요하겠다.

참고문헌

1. Bouchard C, Perusse L. Genetics of obesity. *Annu Rev Nutr* 1993;13:337-354
2. Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, Seidel KD, Dietz WH. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med* 1997;337:869-873
3. Arner P, Hoffstedt J. Adrenoreceptor genes in human obesity. *J Inter Med* 1999;245(6):667-672
4. Kenji H, Toshitsugu I, Toshimitsu I, Atsushi Y, Hidelci S, Haruo N. Association of a genetic variation the β 3-adrenergic receptor gene with coronary heart disease among Japanese. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;232:728-730
5. Widen E, Lehto M, Kanninen T, Walston J, Shuldiner AR, Groop LC. Association of a polymorphism in the β 3-adrenergic receptor gene with features of the insulin resistance syndrome in Finns. *N Engl J Med* 1999;333:348-351
6. Green SA, Turki J, Hall IP, Liggett SB. Implications of genetic variability of human 2-adrenergic receptor structure. *Pulm Pharmacol* 1995;8:1-10
7. Lafontan M, Berlan M. Fat cell adrenergic receptors and the control of white and brown fat cell function. *J Lipid Res*. 1993;34(7):1057-91. Review
8. Yasumichi M, Hoon KM, Yoichi I, Yomiyoshi K, Kazuki Y, Satomi IS, Kentaro Y, Yasuo A, Yasuo O, Satoshi K, Yoshio Y, Takashi K. The Gln27Glu β 2-Adrenergic receptor variant is associated with obesity with to subcutaneous fat accumulation in Japanese men. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;258:138-140
9. Valerie L, Lena H, Signy R, Fredrik L, Per E, Lars L, Peter A. Human beta-2 adrenoceptor gene polymorphisms are highly frequent in Obesity and associate with altered adipocyte beta-2 adrenoceptor function. *J Clin Invest* 1997;100:3005-3013
10. Meirhaeghe A, Hetheeque N, Cottel D, Amouyel P. Impact of polymorphisms of the human β 2-adrenoceptor gene on obesity in a French population. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:382-387
11. Large V, Hellstrom L, Reynisdottir S, Lonnqvist F, Eriksson P, Lannfelt L, Arner P. Human beta-2 adrenoceptor gene polymorphisms are highly frequent in obesity and as sociate with altered adipocyte beta-2 adrenoceptor function. *J Clin Invest* 1997;100:3005-3013
12. Valerie L, Lena H, Signy R, Fredrik L, Per E, Lars L, Peter A. Human beta-2 adrenoceptor gene polymorphisms are highly frequent in Obesity and associate with Altered Adipocyte Beta-2 adrenoceptor function. *J Clin Invest* 1997;100: 3005-3013
13. Kim SH, Kim BJ, Kim DJ, Hahm JR, Ahn KJ, Chung JH, Min YK, Lee MS, Kim KW. Polymorphisms of beta-2 adrenergic receptor gene in Koreans with obesity and noninsulin-

- dependent diabetes mellitus(NIDDM). The Korean association internal Medicine 1999;56(4):474-488
14. Hong JM, Ahn HS, Kim JH, Park YS, Choi SM, Yoon YS, Comparative analysis of obesity by β -II, III adrenergic receptor gene polymorphism in Korean young females. Korean J nutr. 2002;35(8):870-879
 15. Kim SH, Kim DJ, Seo IA, Min YK, Lee MS, Kim KW, Lee MK. Significance of beta2-adrenergic receptor gene polymorphism in obesity and type 2 diabetes mellitus in Korean subjects. Metabolism 2002;51(7):833-7
 16. 01' National Health and Nutrition Survey. Ministry of Health and Welfare; 2002. p98-99
 17. Saleh J, Sniderman AD, Cianflone K. Regulation of Plasma fatty acid metabolism. Clin Chim Acta 1999;286(1-2):163-80. Review
 18. Sacks FM, Dzau VJ. Adrenergic effects on plasma lipoprotein metabolism. Speculation on mechanisms of action. Am J Med 1986;80(2A):71-81. Review
 19. Yasumichi M, Hoon KM, Yoichi I, Yomiyoshi K, Kazuki Y, Satomi IS, Kentaro Y, Yasuo A, Yasuo O, Satoshi K, Yoshio Y, Takashi K. The Gln27Glu β 2-Adrenergic receptor variant is associated with obesity with to subcutaneous fat accumulation in Japanese men. Biochem Biophys Res Commun 1999;258:138-140
 20. Yamada K, Ishiyama-Shigemoto S, Ichikawa F, Yuan X, Koyanagi A, Koyama W, Nonaka K. Polymorphism in the 5'-leader cistron of the β 2-adrenergic receptor gene associated with obesity and type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 1999;84(5):1754-7
 21. Meirhaeghe A, Hethèque N, Cottel D, Amouyel P, Impact of polymorphisms of the human β 2-adrenoceptor gene on obesity in a French population. Int J Obes Relat Metab Disord 2000;24(3):382-7
 22. Ehrenborg E, Skogsberg J, Ruotolo G, Large V, Eriksson P, Arner P, Hamsten A. The Q/E27 polymorphism in the β 2-adrenoceptor gene is associated with increased body weight and dyslipoproteinaemia involving triglyceride-rich lipoproteins. J Intern Med 2000;247(6):651-6
 23. Ukkola O, Rankinen T, Weisnagel SJ, Sun G, Peruse L, Chagnon YC, Despres JP. Interactions among the alpha 2-, beta 2-, and beta 3-adrenergic receptor genes and obesity-related phenotypes in the Quebec Family Study. Metabolism 2000;49(8):1063-1070
 24. Hellstrom L, Large V, Reynisdottir S, Wahrenberg H, Arner P. The different effects of a Gln27Glu beta 2-adrenoceptor gene polymorphism on obesity in males and in females. J Intern Med 1999;245(3):253-9