

베타3-아드레날린성 수용체 유전자 변이와 체지방 분포

계명대학교 의과대학 내과학교실, 가정의학교실¹, 진단방사선과학교실², 경북대학교 의과대학 내과학교실³, 영남대학교 의과대학 내과학교실⁴, 대구가톨릭대학 의과대학 내과학교실⁵, 대구파티마병원 내과⁶, 윤영길내과의원⁷

윤태승 · 김용득 · 김혜순 · 김미정 · 서영성¹ · 권중혁² · 최진수² · 김정국³ · 하승우³
김보완³ · 원규장⁴ · 이형우⁴ · 손호상⁵ · 이지현⁵ · 윤현대⁵ · 김원호⁶ · 윤영길⁷ · 이인규

Association of Polymorphism in β 3-Adrenergic Receptor Gene with Fat Distribution

Tae Sung Yun, M.D., Yong Deuk Kim, Hye Soon Kim, M.D., Mi Jung Kim, M.D.,
Young Sung Suh¹, M.D., Jung Hyeok Kwon², M.D., Jin Soo Choi², M.D.,
Jung Guk Kim³, M.D., Sung Woo Ha³, M.D., Bo Wan Kim³, M.D., Kyu Chang Won⁴, M.D.,
Hyong Woo Lee⁴, M.D., Ho Sang Shon⁵, M.D., Ji Hyun Lee⁵, M.D., Hyun Dae Yoon⁵, M.D.,
Won Ho Kim⁶, M.D., Young Gil Yun⁷, M.D., In Kyu Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Department of Family Medicine¹, Department of Radiology²,
Keimyung University, School of Medicine, Daegu, Korea

Department of Internal Medicine, Kyungpook National University, School of Medicine, Daegu, Korea³

Department of Internal Medicine, Youngnam University, School of Medicine, Daegu, Korea⁴

Department of Internal Medicine, Catholic University of Daegu, School of Medicine, Korea⁵

Department of Internal Medicine, Daegu Fatima Hospital, Korea⁶, Yun's Diabetes Clinic⁷

ABSTRACT

Background: Reasons for obesity include environmental factors and, more largely so, genetic factors. There have been many studies on these genetic factors. So far, genes related to obesity such as Leptin, Uncoupling Protein (UCP), Peroxisome proliferator activated receptor-gamma (PPAR- γ), and Beta3-adrenergic receptor (β 3-AR) gene have been discovered. Among these, β 3-AR is expressed in visceral adipose tissue and is thought to contribute to the regulation of resting metabolic rate and lipolysis. The missense mutation of β 3-AR gene, resulting in replacement of tryptophan by arginine at position 64 (Trp64Arg), is associated with decreased resting metabolic rate and weight gain. We performed this study to determine if Trp64Arg polymorphism of β 3-AR gene is associated

접수일자: 2003년 1월 28일

통과일자: 2003년 3월 19일

책임저자: 이인규, 계명대학교 동산의료원 내분비내과

* 본 연구는 대한내분비-당뇨병학회 영남지회 (대구경북지

역) 연구비 지원으로 이루어짐.

with obesity in Koreans.

Method: We investigated the relationship between the $\beta 3$ -AR gene mutation and body mass index (BMI), waist circumference, hip circumference, waist to hip ratio (WHR), area of subcutaneous fat, area of visceral fat, visceral to subcutaneous fat ratio (VSR), and lipid profile. 198 subjects were included in this study of which 97 were of normal weight and 101 were obese. Anthropometric data was obtained from physical examination and medical records.

Result: In the cases of $\beta 3$ -AR gene mutation of the obese group, the ratio of Trp/Arg and Arg/Arg are 43% and 5%, respectively, which were higher than the normal group (36%, 1%), although a statistical significant was not found. There was significant difference in the area of subcutaneous fat. Normal group (Trp/Trp) measured at $213.9 \pm 109.6 \text{ cm}^2$ versus $244.0 \pm 127.7 \text{ cm}^2$ (Trp/Arg) and $323.9 \pm 189.9 \text{ cm}^2$ (Arg/Arg) for the mutation groups. Circumference of waist, circumference of hip, WHR, area of visceral fat, and VSR were higher in the mutation groups than in normal subject, but not significantly different.

Conclusion: These results suggest that a genetic mutation in the $\beta 3$ -AR gene can affect body fat composition, and is associated with obesity in Korean adults (J Kor Soc Endocrinol 18:184~192, 2003).

Key Words: Obesity, Beta3-adrenergic receptor, Subcutaneous fat

서 론

비만은 에너지 대사의 불균형으로 인해 체지방이 과잉 축적되어 발생하는 것으로[1] 1997년 세계보건기구에서는 체질량지수가 $25 \sim 29.9 \text{ kg/m}^2$ 인 경우를 과체중, 30 kg/m^2 이상인 경우를 비만으로 정의하였다. 비만은 현재 전 세계적으로 빠른 속도로 증가하고 있고, 이제는 미용상의 문제를 지나서 주요 보건 문제 [2~3]로 대두되었다. 현재까지 알려진 비만의 원인은 크게 유전적 요인과 환경적 요인으로 나누어지며, 이들 간의 상호작용에 의한 다인자적인 요인으로 인한 에너지 섭취와 소비의 불균형에 의해 발생한다고 알려져 있다[4]. 비만에 관련된 분자 생물학적 요인에 대하여는 알려진 바가 많지 않았으나, 1994년 록펠러 대학의 Friedman 등이 생쥐에서 비만 유전자를 찾아내어 비만이 유전자의 변이와 연관되어 있다는 것이 알려졌다[5]. 그 후 지속적으로 비만에 관련된 분자 생물학적 연구가 활발히 진행되었고, 이제까지 알려진 비만

에 관한 유전자로는 랙틴 수용체, $\beta 3$ -adrenergic receptor gene ($\beta 3$ -AR), Uncoupling-Protein (UCP), Prerxisome Proliferator Activated Receptor-Gamma (PPAR- γ) 등이 있다[6~7]. 이 중 $\beta 3$ -AR는 주로 갈색 지방 세포에 존재하며, 피하 지방보다 내장 지방 조직에서 더 많이 발견되고, G 단백질과 결합되어 있으며, 아드레날린성 신호에 의해 활성화되어 세포내 c-AMP 가 증가하여 지방 분해와 열 발생을 일으킨다고 알려져 있다[8]. $\beta 3$ -AR 유전자의 이상이 생기면, 결과적으로 지방 분해와 열 발생에 장애로 인해, 비만이 초래될 수 있으므로[9] 비만 관련 유전자로서 $\beta 3$ -AR 유전자 연구가 활발히 진행되었다. $\beta 3$ -AR 유전자의 변형이 Pima Indians인과[10], Finland인[11]의 체중 증가와 인슐린비의존성 당뇨병의 조기 발병과 관계 있다는 보고가[12] 있었다. 그 후에 연구 대상 인종과 보고자에 따라 상반된 연구 결과[12~18]가 있었고, 국내에서도 비만과 연관성에 대한 서로 다른 보고[19~22]가 있어, 본 연구는 좀 더 확대되고 보정된 비만군과 정상

Table 1. General Characteristics of Study Subjects

	Obese (N=101)	Normal (N=97)	p value
Age (years)	37.9±14.55	36.9±13.27	NS
Sex (male/female)	38/63	37/60	NS
BMI (kg/m^2)	33.1±2.59	22.0±1.74	
Waist (cm)	99.8±8.45	76.2±6.62	
Hip (cm)	107.6±6.59	91.2±4.52	
WHR	0.93±0.074	0.84±0.056	
Subcutaneous (cm^2)	318.9±96.44	132.2±50.28	<0.001
Visceral fat (cm^2)	162.8±60.62	65.6±34.06	<0.001
VSR	0.60±0.323	0.59±0.374	

BMI: body mass index, WHR: waist-hip ratio

VSR: visceral to subcutaneous fat ratio. Date are means±SD

Table 2. Allele Frequency Between Normal and Obese Subjects

	Trp/Trp	Trp/Arg	Arg/Arg	p value
Normal (BMI < 25)	61 (63%)	35 (36%)	1 (1%)	NS
Obese (BMI ≥ 30)	53 (52%)	43 (43%)	5 (5%)	NS
Total	114 (58%)	78 (39%)	6 (3%)	

BMI: body mass index, NS: not significant

군을 대상으로 β_3 -AR 유전자의 변이가 한국인에서 비만과 관련 있는지 유무를 확인하기 위하여 β_3 -AR 유전자 변이에 따른 체지방량 차이 및 임상 양상에 대해 알아보고자 시행되었다.

대상 및 방법

1. 대상

정상군은 건강 검진을 목적으로 동산의료원 건강증진센터를 방문한 18~66세 성인으로 남자 37명 여자 60명으로 체질량지수는 18.5~24.9 kg/m^2 이었다. 비만군은 체중 조절을 목적으로 동산의료원 비만클리닉을 방문한 18~66세 성인으로 남자 38명 여자 63명이며 체질량지수는 30~39.3 kg/m^2 이었다. 대상군에서 제외되는 기준은 최근 3개월 내 3 kg 이상의 체중 감량, 조절되지 않는 고혈압, 수술 후 장 유착력, 악성 종양력, 만성적인 약물 치료를 필요로 하는 신경정신과적 문

제, 주정 중독, 임신 및 수유부, 호르몬 치료받는 폐경기 여성, 부신피질 호르몬 복용자였다.

2. 방법

1) 신체계측 및 지방 분포의 측정

모든 대상자에서 신장 및 체중은 신장·체중 자동측정계(FA-94H, Fanics, Korea)를 이용하여 측정하여, 체질량지수(Boby mass index)를 체중(kg)/[신장(m)]²로 계산하였고, 허리둘레와 엉덩이둘레는 줄자를 이용하여, 호기 후 편한 상태에서 기립시 배꼽을 지나는 선을 허리둘레로 하였고, 엉덩이 둘레는 가장 큰 둘레 선으로 측정하여 허리 엉덩이 둘레비를 계산하였다(waist to hip ratio, WHR). 복부 지방량의 측정은 컴퓨터 단층 촬영을 이용하여(Somatotom Plus 32, Siemens, Germany) L4-5 level (배꼽부위)에서 촬영한 후 내장된 컴퓨터를 이용하여 복부 피하지방면적과 내장지방면적을 측정하여, 내장지방/피하지방면적비(visceral

Table 3. Clinical Characteristics of Subjects according to $\beta 3$ -AR Alleles

	Trp/Trp(N=114)	Trp/Arg(N=78)	Arg/Arg(N=6)	p value
Age (years)	36.3±13.69	38.7±13.76	43.0±19.57	NS
BMI (kg/m^2)	27.0±5.90	28.3±6.02	32.5±6.00	NS
Waist (cm)	87.5±14.19	90.3±13.79	97.1±12.73	NS
Hip (cm)	98.9±9.68	101.1±10.32	105.3±10.44	NS
Waist-hip ratio	0.87±0.081	0.88±0.072	0.919±0.048	NS
Subcutaneous fat (cm^2)	213.9±109.68	244.0±127.72	323.9±189.83	0.040
Visceral fat (cm^2)	109.8±69.72	122.7±69.21	150.0±61.74	NS
VSR	0.59±0.311	0.59±0.395	0.59±0.448	NS
TChol (mmol/L)	4.61±1.15	4.95±1.14	5.00±1.02	NS
TG (mmol/L)	1.45±0.84	1.72±0.33	1.27±0.68	NS
HDL (mmol/L)	1.26±0.32	1.28±0.33	1.27±0.46	NS
LDL (mmol/L)	2.69±0.93	2.88±0.96	2.89±0.73	NS

BMI: body mass index, VSR: visceral to subcutaneous fat ratio

TChol: total cholesterol, TG: triglyceride, HDL: high density lipoprotein

LDL: low density lipoprotein, NS: not significant

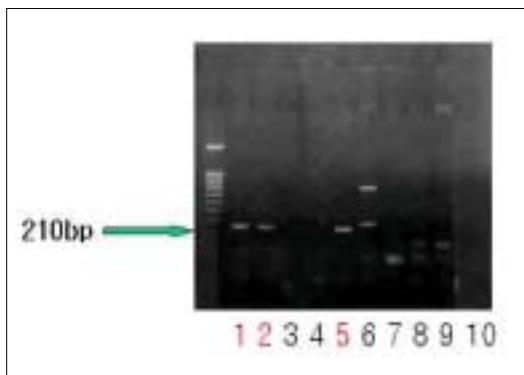


Fig. 1. Detection of $\beta 3$ -AR gene. Lane 1,2,5 show $\beta 3$ -AR gene

to subcutaneous fat ratio, VSR)를 계산하였다. 두 군 간의 혈청 지질 분포를 확인하기 위하여 10시간 이상 공복 시행후 지질 분석 계측기(COBAS integra 800, Roche, Switzerland)를 이용하여 총 콜레스테롤, 중성 지방, 고밀도 지단백을 측정하였고, 저밀도 지단백을 계산하였다.

2) 유전자 분석

(1) Genomic DNA 추출

대상자에서 말초 혈액 10 mL를 EDTA튜브에 채혈 하여 페놀-크로뮴포름 기법을 사용하여 DNA를 분리하였다. 건조시킨 DNA를 TE 완충용액(10 mM Tris HCL, pH 8.0, 1 mM EDTA)에 녹여, 농도를 분광 광도계로 측정한 후 -70°C에 보관하였다.

(2) 중합효소 연쇄반응

중합효소 연쇄 반응을 위한 β -AR의 sense primer를 5'-CCA GTG GGC TGC CAG GGG-3', reverse primer를 5'-GCC AGT GGC GCC CAA CGG-3'로 하여 제작하였다. 중합효소 연쇄반응 용액은 PCR tube에 추출한 genomic DNA 400 ng, antisenser primer 30 pM, sense primer 30 pM, dNTP 2.5 mM, MgCl₂ 1.5 mM, 2 unit의 taq polymerase, 중합효소 연쇄반응 완충용액(10 mM Tris-HCL, 50 mM KCL, 0.1% Triton X-100)을 넣어 총 반응액은 30 μL 가 되도록 하였다. DNA 증폭을 위한 중합효소 연쇄반응은 Omni Gene (Hybaid Limited., U.K.)을 이용하여 반응

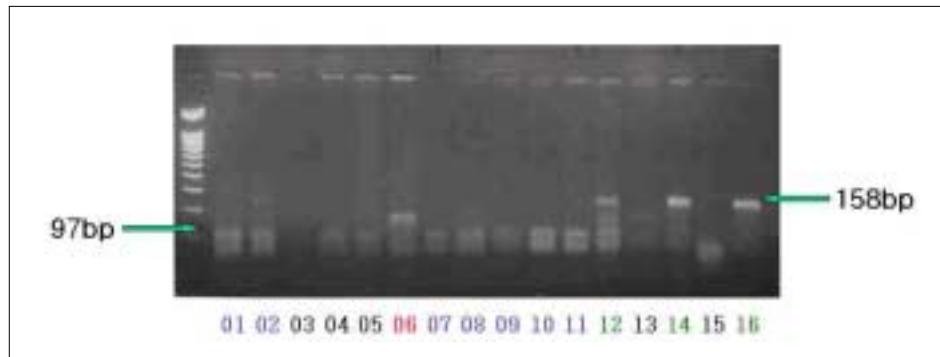


Fig. 2. Restriction fragment length polymorphism of the PCR amplified products
Lane 1,2,4,5,7,8,9,10,11,15 show wild type homozygote (Trp/Trp).
Lane 12,14,16 show heterozygote mutant (Trp/Arg).
Lane 6 shows homozygote mutant (Arg/Arg).

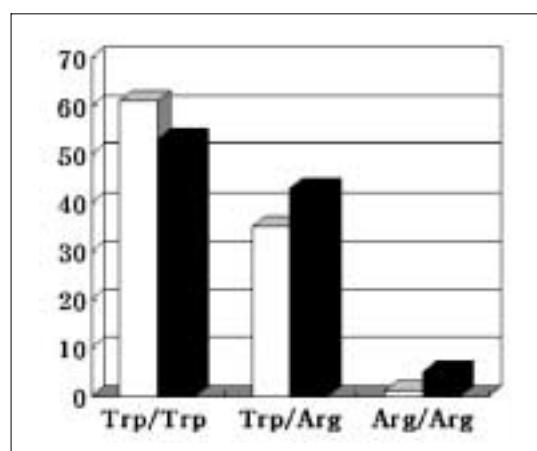


Fig. 3. Allele frequency of β_3 -AR in Korean adults

혼합액을 94°C에서 30초 가열하여 template DNA를 단일체로 변성시키고 (denaturation), 이후 변성을 94°C에서 30초, 결합 (annealing)을 65°C에서 30초, 연장 (extension)을 72°C에서 30초 동안 시행하도록 한 주기를 만든 후, 이 주기를 35주기 반복하여 DNA를 증폭한 후 마지막 연장은 72°C에서 10분간 유지하였다. 이후 반응이 끝난 용액을 1.0% 한천 겔을 이용하여 100V에서 1시간 동안 전기영동 시행하여, 210 bp의 증폭된 β_3 -AR 유전자를 확인하였다 (Fig. 1).

(3) 유전자 다형성 판독

증폭된 β_3 -AR 유전자를 제한효소 MVa I (Boehringer Ingelheim Co. Germany)로 절단한 후 전기 영동을 시행하였다. 중합효소 연쇄반응 산물 12 μ L을 10% buffer 1.5 μ L과 혼합 한 후 제한 효소 MVa I 0.08 μ L 첨가하여 반응시킨 다음, 전기영동을 시행한 후 ethidium bromide 용액으로 염색하여 자외선 투사기에서 관찰하고 폴라로이드 카메라로 촬영하여 절단된 DNA 분절로 이루어진 띠를 관찰하였다. 제한효소로 절단된 DNA 절편에 97염기쌍이 관찰된 경우를 동형접합체 (Trp/Trp), 158염기쌍과 97염기쌍이 모두 관찰된 경우를 이형접합체변이 (Trp/Arg), 158염기쌍만 관찰된 경우 동형접합체변이 (Arg/Arg)로 판독하였다 (Fig. 2).

3) 통계 분석

비만군과 대조군에서 유전자변이의 빈도를 조사하고, 카이자승 검사로 유의성을 검증하였다. 유전자군을 정상군, 이형접합체변이군, 그리고 동형접합체변이군으로 나누어, 임상적 및 생화학적 지표와 체지방 분포 등 비만 관련 변수들을 one way ANOVA를 사용하여 비교 분석하였다. 통계는 SPSS Ver. 11.0 프로그램을 이용하였고, 통계학적인 유의수준은 p value <0.05로 하였다.

결 과

1. 일반적인 특징

대상군은 모두 198명이었고, 정상 체중군은 남자 38명 여자 63명으로 101명이었고, 비만군은 남자 37명 여자 60명으로 97명이었다. 평균 나이는 정상군이 38.0 ± 14.5 세, 비만군이 37.0 ± 13.2 세로 두 군간 유의한 차이가 없었다. 신체 계측지수는 비만군과 정상군에서 BMI가 각각 33.1 ± 2.5 kg/m²와 22.0 ± 1.7 kg/m²였고, 허리둘레가 각각 99.8 ± 8.4 cm, 76.2 ± 6.6 cm, 피하지방 면적이 각각 318.9 ± 96.4 cm²와 132.2 ± 50.2 cm²였으며, 내장지방면적이 각각 162.8 ± 60.6 cm²와 65.6 ± 34.0 cm²로 모두 두 군간 유의한 차이가 있었다($p < 0.001$) (Table 1).

2. $\beta 3$ -AR 수용체 유전자 변이 빈도

$\beta 3$ -AR 수용체 유전자의 대립형질 변이 빈도는 전체 198명 중 Trp/Trp (Wild type) 58%, Trp/Arg (Heterozygote type) 39%, Arg/Arg (Homozygote type) 3%였으며, 정상 체중군에서 Trp/Trp 63%, Trp/Arg 36%, Arg/Arg 1%였고, 비만군에서는 각각 52%, 43%, 5% (Fig. 3)로 비만군에서 변이 유전자 빈도가 높았으나, 통계학적으로 유의한 차이는 없었다 (Table 2)(Fig. 3).

3. $\beta 3$ -AR 수용체 유전자 변이 변이에 따른 임상 특징

$\beta 3$ -AR 유전자 변이에 있어서 정상 유전자인 Trp/Trp 경우 피하지방면적이 213.9 ± 109.6 cm² 소견 보였으나, 변이 유전자 동반시에는 Trp/Arg 244.0 ± 127.7 cm², Arg/Arg 323.9 ± 189.8 cm²로 유의한 증가 소견 보였다 ($p = 0.040$). 체질량지수, 허리둘레, 엉덩이 둘레, 허리엉덩이둘레비, 내장지방면적, 내장지방/피하지방면적비 등에 있어 통계학적 의의는 보이지 않으나, 전반적인 항목에 있어 증가 소견을 보였고, 지질 대사에 있어 총 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도 지단백, 저밀도 지단백 등에서는 $\beta 3$ -AR 유전자 변이 동반 시 통계학적으로 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다.

고 칠

비만은 최근 여유로워진 경제 환경의 영향으로 점차 증가 추세에 있으며, 이제는 미용 상의 문제를 지나, 고혈압, 당뇨병, 동맥경화증 등의 초기 발병 주요 인자로 인식되어, 적극적인 조절이 필요한 것으로 받아들여지고 있다. 비만의 원인은 크게 환경적인 요인과 유전적인 요인으로 나누어지며, 환경적인 요인은 경제 발전에 따른 식생활의 풍요와 생활환경의 변화로 절대 운동량의 부족으로 야기되는 에너지 소모 감소 등을 들 수 있으며, 유전적인 요인이 관여하는 것은 비만이 특정 가족에서 집단 발생하는 것과 입양아의 쌍생아 연구[23] 등으로 알 수 있다. 최근에는 분자 생물학적 접근으로 비만 유전자에 대한 연구가[24] 활발히 진행되고 있다.

지금까지 비만과 관련된 유전자들로 알려진 것은 Leptin, $\beta 3$ -AR, UCP, PPAR- γ 등이 있으며, 그 중에서 $\beta 3$ -AR 유전자는 1995년에 처음으로 비만과 관련된 유전자로 발견되었으며[10], 여러 연구 기관에서 $\beta 3$ -AR 유전자의 기능과 비만과의 연관성, 인슐린 비의존성 당뇨병의 초기 발현과 관련하여 여러 가지 연구 [12]들이 진행되었다. 비만과 관련하여 $\beta 3$ -AR 유전자는 보고자에 따라서 혹은 인종에 따라 연관성이 있다 [12~14]와 없대[15~17]로 서로 상반된 의견들이 제시되었으며, 특히 1997년에 Strosberg가 정리[18] 발표한 내용에 따르면 인종별, 보고자들에 의해 서로 상반된 연구 결과 발표가 있었다. 국내 보고에서도 김 등은 한국인의 비만증에서 $\beta 3$ -AR 유전자가 연관이 있다 [19]는 보고를 하였으나, 박 등, 김 등, 이 등이[20~22] 발표한 내용에 의하면 $\beta 3$ -AR 유전자 변이가 비만과의 직접적인 연관성이 없고, 주요 관련 인자가 아니라는 서로 다른 연구 보고가 있어, 본 연구에서는 연령과 조건을 보정하고 연구 대상자를 198명으로 늘려서 한국인에 있어 $\beta 3$ -AR 유전자의 다형성과 비만 관련 지수의 연관성을 알아보고자 하였다.

$\beta 3$ -AR 유전자는 1995년 Walston 등이 $\beta 3$ -AR 유전자의 64번째 아미노산인 tryptophan(tryptophan) arginine으로 치환된 변이 유전자를 발견하고, 이를 비만한 Pima Indians에서 높은 빈도로 발견됨을 처음 보고[10]하였

다. Elisabeth 등은 $\beta 3$ -AR 유전자의 변이가 복부 비만, 인슐린저항성, 인슐린비의존성 당뇨병의 조기 발병에 연관 있다고 보고하였다[12]. 지금까지 $\beta 3$ -AR 유전자에 대한 역할은 G 단백질의 연관된 수용체중의 한 가지로서 사람의 복부 지방에서 존재[9]하면서 아드레날린 신호에 의해서 cyclic AMP의 생산을 증가 시켜 지방 분해를 일으키고, 열 생산에 관여하는 것으로 알려져 있으며[26~27], 그 후에도 이 유전자의 변이와 인슐린비의존성 당뇨병의 조기 발병, 복부 비만과 연관이 있다는 여러 연구 결과가 나왔다[12~13]. 그러나, 연구 대상 인종에 따라 비만과 관련이 있다 혹은 없다 서로 보고가 엇갈리고 있는 가운데, 본 연구 결과에 의하면 한국인에 있어 $\beta 3$ -AR 유전자와 비만의 연관성을 대해서는 피하지방면적 증가에 있어 통계학적 유의성을 보였고, 나머지 비만 연관 인자들에 있어서는 통계학적 유의성을 가지지는 못하였지만 전반적인 항목에서 증가 소견을 보여, $\beta 3$ -AR 유전자와 비만과의 연관성이 있음을 시사하는 결과를 얻을 수 있었다. 지질 대사에 있어서는 Urhammer 등은 $\beta 3$ -AR 유전자 변이 동반시 총 콜레스테롤, 저밀도 지단백, 중성지방 증가 및 고밀도 지단백 감소를 보고[16]했으나, 본 연구에서는 통계학적 유의한 차이를 발견할 수 없었고, 이는 김 등이[21] 발표한 내용과 일치하는 소견이다.

$\beta 3$ -AR 유전자의 비만과 연관에 대한 본 연구에서는 복부 피하지방면적만 통계학적 유의성을 가지는 것으로 나타났으나, 통계학적 분석에 있어 동형접합체 변이 수가 작아 통계학적 의의를 가지기에 부족한 면이 있었고, 향후 이에 대한 좀더 적극적인 대규모의 연구가 진행되어야 $\beta 3$ -AR 유전자에 대한 비만 관련 유무에 대해서 좀 더 확실한 결론을 얻을 수 있으리라 생각된다.

요 약

연구배경: 비만의 발생 원인은 크게 유전적인 요인과 환경적인 요인으로 나눌 수 있으며, 최근 비만과 관련된 유전자 연구가 활발히 진행되고 있다. 지금 까지 알려진 비만 관련 유전자로는 Leptin, UCP, PPAR- γ , $\beta 3$ -AR 유전자 등이 있으며, 이 중에서 $\beta 3$ -AR 유전자

는 내장 지방에 주로 존재하면서 G 단백질과 결합하여, 아드레날린성 신호에 의해 c-AMP 증가로 지방 분해와 열 발생을 일으킨다. 이 유전자의 64번째 아미노산인 tryptophan이 arginine으로 치환된 변이에서 기초 대사율 감소와 체중 증가가 있다는 보고가 있으나, 비만과 무관하다는 보고도 있어, 본 연구는 좀 더 많은 수를 대상으로 $\beta 3$ -AR 유전자 변이에 따른 비만과의 연관성을 확인 위해 시행되었다.

방법: 연구 대상자는 정상군 97명 비만군 101명으로 하여, $\beta 3$ -AR 유전자 변이에 따른 체질량지수, 허리 둘레, 엉덩이둘레, 허리엉덩이둘레비, 복부 내장지방면적, 피하지방면적, 내장지방/피하지방면적비율을 비교하고, 총 콜레스테롤, 중성 지방, 고밀도 지단백, 저밀도 지단백 등을 비교하였다.

결과: $\beta 3$ -AR 유전자의 다형성이 비만군에 있어 이 형접합체변이 (Trp/Arg)와 동형접합체 변이 (Arg/Arg) 비율이 43%, 5%로 정상인 36%, 1% 비해 높았으나 통계학적 유의성은 없었다. 복부 피하지방면적 비교에 있어 정상군 (Trp/Trp)에서는 $213.9 \pm 109.6 \text{ cm}^2$ 인 반면에 동형 접합체변이 (Trp/Arg)와 이형접합체변이 (Arg/Arg)군에서 각각, $244.0 \pm 127.7 \text{ cm}^2$, $323.9 \pm 189.8 \text{ cm}^2$ 로 통계학적 유의성이 있었으며, 그 외에 허리 둘레, 엉덩이 둘레, 허리 엉덩이 둘레비, 내장지방면적, 내장지방/피하지방면적비 등은 유전자 변이군에서 전반적인 증가는 있었지만 통계학적 유의성은 없었다.

결론: $\beta 3$ -AR 유전자 변이와 비만과의 관련에 대한 본 연구에 의하면, $\beta 3$ -AR 유전자 변이에 따른 비만 연관성을 복부 피하지방면적 증가에 있어서 통계학적으로 유의하게 증가 소견 보였으며, 그 외 다른 비만 관련 인자들에 있어 통계학적 의의는 없으나 전반적인 증가 소견을 보여, 한국인에 있어 $\beta 3$ -AR 유전자 변이는 비만과 연관성이 있을 것이라는 결론을 얻을 수 있었다.

참 고 문 헌

- Jeffrey S, Flier, Daniel W, Foster: *Williams Textbook of Endocrinology 9th ed. pp1061-1097 Philadelphia, W.B. Saunders Company 1998*

2. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP: *Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease. a 26-year follow-up of participants in the Framingham heart Study.* Circulation 67:968-977, 1983
3. Council on scientific affairs: *Treatment of obesity in adult.* JAMA 260:2547-2551, 1996
4. Stunkard AJ: *Current view on obesity.* Am J Med 100:230-236, 1996
5. Friedman JM, Halaas JL: *Leptin and the regulation of body weight in mammals.* Nature 395:763-770, 1998
6. Yiting Z, Ricardo P, Margherita M, Marisa B, Lori L, Jeffrey MF: *Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue.* Nature 372:425-432, 1994
7. Marry AP, Mary JC, Mary B, Randy H, Dwight W, Thoas B, Frank C: *Effect of obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice.* Science 269:540-549, 1995
8. Clement K, Vaisse C, Manning B, Basdevant A, Guy-Grand B, Ruiz J, Siliver KD, Shuldiner AR, Froguel P, Strosberg AD: *Genetic variation in the β -adrenergic receptor and an increased capacity to gain weight in patients with morbid obesity.* New Engl J Med 333:352-354, 1995
9. Giacobino JP: *Beta 3 adrenergic receptor. an Update.* Eur J Endocrinol 132:377-385, 1995
10. Walston J, Silver K, Bogardus C, Knowler WC, Celi FS, Austin S, Manning B, Strosberg AD, Stern MP, Raben N, Sorkin JD, Roth J, Shuldiner AR: *Time of onset of non-insulin-dependent diabetes mellitus and genetic variation in β -adrenergic receptor gene.* New Engl J Med 333:343-347, 1995
11. Widen E, Lehto M, Kanninen T, Walston J, Shuldiner AR, Groop LC: *Association of a polymorphism in the β -adrenergic receptor gene with features of the insulin resistance syndrome in Finns.* New Engl J Med 333:348-351, 1995
12. Fujisawa T, Ikegami H, Yamato E, Takekawa K, Nakagawa Y, Hamada Y, Oga T, Ueda H, Shintani M, Fukuda M, Ogihara T: *Association of Trp64Arg mutation of the beta 3 adrenergic receptor with NIDDM and body weight gain.* Diabetologia 39:349-352, 1996
13. Kurabayashi T, Carey DGP, Morrison NA: *The β -adrenergic receptor gene Trp64Arg mutation is overrepresented in obese women.* Diabetes 45:1358-1463, 1996
14. Sakane N, Yoshida T, Umekawa T, Konda M, Sakai Y, Takashi T: *β -adrenergic receptor polymorphism: a genetic marker for visceral fat obesity and the insulin resistance syndrome.* Diabetologia 40:200-204, 1997
15. Li LS, Lonnqvist F, Luthman H, Arner P: *Phenotypic characterization of the Trp64Arg polymorphism in the β -adrenergic receptor gene in normal weight and obese subjects.* Diabetologia 39:857-860, 1996
16. Urhammer SA, Clausen JO, Hansen T, Pedersen O: *Insulin sensitivity and body weight changes in young white carriers of the codon 64 amino acid polymorphism of the β -adrenergic receptor gene.* Diabetes 45:1115-1120, 1996
17. Snitker S, Odeleye OE, Hellmer J, Boschmann M, Monroe MB, Shuldiner AR, Ravussin E: *No effect of the Trp64Arg β -adrenergic receptor variant on in vivo lipolysis in subcutaneous adipose tissue.* Diabetologia 40:838-842, 1997
18. Strosberg AD: *Association of the β -adrenergic receptor polymorphism with obesity and diabetes; current status.* TiPS 18:449-455, 1997
19. 김병준, 김성훈, 김동준, 함종렬, 김진석, 안규정, 정재훈, 민용기, 이명석, 이문규, 김광원: *한국인 비만증에서 β -adrenergic receptor 수용체 유전자 다양성의 의의.* 당뇨병 22:450-456, 1998

20. 박석원, 이현철, 권석주, 조은영, 이종호, 소영득, 임승길, 김경례, 허갑범: 비만인에서 베타3-아드레날린성 수용체 유전자 변이에 따른 체지방 분포 양상과 체중 감량의 효과. 대한내분비학회지 13: 590-600, 1998
21. 김재한, 윤석기, 김철희, 변동원, 김영선, 서교일, 유명희: 정상 한국인에서 *Uncoupling Protein 1* 유전자 및 β -아드레날린 수용체 유전자의 다형성과 체내 에너지 대사와의 관계. 당뇨병 23:803-813, 1999
22. 이해진, 박혜영, 홍영선, 성연아: 한국 성인에서 *Uncoupling Protein 2*, β -아드레날린수용체의 유전자 다형성과 체중의 관계. 대한내분비학회지 17:236-245, 2002
23. Bouchard C, Perusse L: *Genetics of obesity*. Annu Rev Nutr 13:337-354, 1993
24. Bouchard C: *Genetics of obesity. An update on molecular markers*. Int J Obes 19:S10-13, 1995
25. Arch JRS, Ainsworth AT, Cawthorne MA, Piercy V, Sennitt MV, Thody VE, Wilson C, Wilson S: *Atypical-adrenoreceptor on brown adipocyte as target for anti-obesity drugs*. Nature 309:163-165, 1984
26. Emorine LJ, Marullo S, Briand-Sutren MM, Patey G, Tate K, Delavier-Klutchko C, Stosberg D: *Molecular characterization of the human β 3-adrenergic receptor*. Science 245:1118-1121, 1998
27. Arner P: *The β -adrenoceptor a cause and cure of obesity?* New Engl J Med 333:382-383, 1995