영양상태평가를 위한 생화학지표로서 레티놀 결합 단백질의 역할

이세열^{1,2} · 배상인^{1,2} · 유희철^{1,2,3}

¹전북대학교 의학전문대학원 외과학교실, ²전북대학교병원 영양집중지원팀, ³전북대학교 임상의학연구소/전북대학교병원 의생명연구원

Role of Retinol Binding Protein as a Biochemical Markers for Nutritional Status Assessment

Se Youl Lee, M.D.^{1,2}, Sang In Bae, M.D.^{1,2}, Hee Chul Yu, M.D., Ph.D.^{1,2,3}

¹Department of Surgery, Chonbuk National University Medical School, ²Nutritional Support Team, Chonbuk National University Hospital, ³Research institute of Clinical Medicine of Chonbuk National University-Biomedical Research Institute of Chonbuk National University Hospital, Jeonju, Korea

Malnutrition has a significant impact on the recovery of patients. Assessment of nutritional status and appropriateness of nutritional support is of clinical importance. In the various nutritional assessment methods, biochemical markers (albumin, pre-albumin, retinol binding protein, and transferrin) are widely used for high sensitivity and objectivity. For application of the biochemical markers, it should be understood that the markers have merits and de-merits. Author investigates the retinol binding protein, one of the most sensitive biochemical markers, in more detail. Retinol binding protein (RBP) is synthesized in liver (mainly, parenchymal cells) and catalyzed in kidney. RBP transports retinol, alcohol form of vitamin A, from liver to tissue. Also, RBP and transthyretin (TTR, formerly called pre-albumin) form a macromolecular complex to prevent glomerular filtration of the low molecular weight RBP in the kidney. RBP is a very useful biochemical marker because it has short half-life and immediate response to deficiency or in support of calorie and protein. However, because serum RBP level is greatly affected by the liver and kidney function, understanding of the underlying disease of patients is necessary. Moreover, it is not widely used due to very short half-life and non-generalized measurement methods. Consequently, understanding the characteristics of RBP is necessary and effort should be made to properly utilize the RBP in nutrition support and assessment. (*Surg Metab Nutr* 2015;6:7-10)

Key Words: Retinol binding protein, Biochemical marker, Nutritional assessment

서 론

인간은 적절한 영양공급을 통해 신체의 항상성을 유지하여 생명을 지속시킬 수 있다. 하지만 영양의 균형이 깨지면 항상성을 잃고 병적인 상태로 진행하게 될 뿐만 아니라 영양결핍은 환자의 회복을 저해하는 아주 중요한 요인이라는 것은 잘 알려

져 있다. 영양결핍을 정의하기는 쉽지 않아, 단순히 칼로리나 단백질 부족, 또는 비타민이나 미네랄 부족뿐만 아니라 영양과잉 또한 영양결핍상태가 될 수 있기 때문에 상황에 따른 적절한 판단이 필요하다.[1]

1974년 Butterworth [2]에 의해 입원환자에서 영양결핍이 많다고 처음 보고된 이후 많은 연구들에서 영양결핍이 있는 경우 회복이 늦고, 합병증 발생이 증가할 뿐만 아니라 사망률도 증가하는 것이 확인되어져 있다.[3] 그러나, 영양결핍이 있는 경우라도 조기에 발견하여 적절한 영양공급을 해주면 앞서 언급한 위험성들을 줄일 수 있다는 것도 잘 알려져 있다.[4] 최근

Received December 26, 2014. Accepted March 4, 2015.

Correspondence to: Hee Chul Yu, Department of Surgery, Chonbuk National University Medical School, 20 Geonji-ro, Deokjin-gu, Jeonju 561-180, Korea
Tel: +82-63-250-1576, Fax: +82-63-271-6197
E-mail: hcyu@jbnu.ac.kr

영양결핍에 대한 관심이 증가하면서 영양 상태를 정확히 파악하고 적절하게 영양 공급이 이루어지고 있는지에 대한 여러 가지 평가 방법들이 제시되고 있다. 이 중 수술 전후 영양 상태나 영양 지원의 적절성을 객관적이고 즉각적으로 평가하기 위해 여러 가지 생화학적 지표들이 이용되고 있는데, 민감도와 특이도가 높은 생화학적 지표는 없는 실정이다.

영양평가를 위해 이용되는 대표적인 생화학적 지표로는 혈청 albumin, pre-albumin, transferrin, retinol binding protein (RBP)들이 있다. 이들 지표들은 반감기가 서로 다르고 각각의

장, 단점들을 가지고 있어 이러한 특성을 파악하여 각 환자의 영양상태나 영양지원의 적절성을 평가하는데 유효 적절하게 사용해야 한다(Table 1). 저자들은 이 중 RBP에 대해 자세히 살펴보고자 한다.

본 론

1. Retinol binding protein의 구조

RBP는 1968년 Kanai 등[5]에 의해 사람의 혈청에서 처음

Table 1. Biochemical markers for nutritional status

Protein	Half-Life	Advantages	Disadvantages	Reference Range	Medical Decision Point
Albumin	21 days	<ul style="list-style-type: none"> - Easy and inexpensive to measure - Reimbursement easy 	<ul style="list-style-type: none"> - Long half-life (21 days) - Affected by dehydration/overhydration - Often given as part of therapy - Affected by liver and kidney disease 	3.6~5.5 g/dl	3.0 g/dl
Transferrin	8 days	<ul style="list-style-type: none"> - Shorter half-life - Levels decreased in severe malnutrition 	<ul style="list-style-type: none"> - Affected by iron deficiency - Sensitive to hormones and antibiotics - Greatly decreased in patients with liver disease 	200~400 mg/dl	150 mg/dl
Retinol binding protein	12 hours	<ul style="list-style-type: none"> - Very short half-life - Parallels well with prealbumin - Excellent sensitivity to nutritional status 	<ul style="list-style-type: none"> - Affected by infection/inflammation - Greatly affected by kidney disease - Decreased in liver cirrhosis/vitamin A deficiency/hyperthyroidism 	3.0~6.0 mg/dl	1.6 mg/dl
Pre-albumin	2 days	<ul style="list-style-type: none"> - Short half-life - Excellent sensitivity to nutritional status - High in tryptophan - Good for risk stratification/classification 	<ul style="list-style-type: none"> - Affected by infection/inflammation - Decreased in end stage liver disease 	17~34 mg/dl	11 mg/dl

Modified from Mears. [1]

Fig. 1. Pathway for retinol and retinol binding protein (RBP). Retinol, alcohol form of vitamin A, was absorbed in small intestine and it was stored in liver via chyle. RBP is synthesized in liver (mainly, parenchymal cell) and catalyzed in kidney. RBP and transthyretin (TTR) make a macromolecular complex and transport the retinol from liver to tissue. *RBP = retinol binding protein; †TTR = transthyretin. Modified from Montedonico et al. [11]

발견되었고, 크기가 21 kDa인 단백질이다. RBP는 single polypeptide chain의 구조를 가지고 있으며, 76 kDa 크기의 transthyretin (TTR, pre-albumin)과 강한 상호작용을 하여 주로 TTR-RBP의 복합체 형태로 존재한다.[6] 이 복합체는 비타민A의 알코올 형태인 retinol을 운반하는 기능을 가지고 있고 저 분자인 RBP가 신장을 통해 배출되는 것을 막아주는 역할을 한다.[7] RBP의 대부분은 간의 실질 세포(parenchymal cells)에서 합성되지만, 간의 성상세포(stellate cells)나 신장, 고환, 태반 그리고 뇌 및 상피세포 등 다양한 장기와 조직에서도 합성이 일어나는 것으로 알려져 있고,[8] 신장에서 대사작용에 의해 분해되어 소변으로 배출된다.[9] Retinol은 소장에서 흡수되고 카일(chyle)에 혼입되어 체 순환계를 통해 간으로 이동한 뒤 저장된다. 간에 저장되어 있던 retinol은 RBP를 통해 이동하는데, 혈액 내에서 retinol, TTR과 1:1:1의 비율로 결합한 뒤, RBP 수용체를 지닌 세포로 운반되어 체내에서 비타민 A를 전달한다(Fig. 1).[10] 이렇게 흡수된 비타민 A는 눈의 망막에 작용하여 시각 기능에 관여하고, 상피 세포 등에서 호르몬과 같이 중요한 성장 인자로 작용한다.[11]

2. Retinol binding protein의 유용성

혈청 RBP는 rabbit anti-human RBP polyclonal antibodies를 이용하여 라텍스 응집법(latex agglutination)이나 혼탁측정법(nephelometry)을 원리로 한 면역화학분석 장치를 이용하여 측정한다.[12,13] 혈청 RBP의 농도는 단백질과 칼로리 결핍 시 빠르게 낮아지며 적절한 공급에 매우 민감하게 반응하고 체내에 소량 존재하면서 반감기가 10~12시간으로 짧아 즉각적으로 영양상태를 평가할 수 있는 유용한 지표로 알려져 있다.[1,14]

Helms 등[15]은 경정맥 영양이 필요한 25명의 중증영양결핍 환아를 대상으로 단백질 공급의 적절성을 평가하는데 pre-albumin과 RBP가 유용하다는 연구결과를 발표하였고, Ihara 등[16]도 수술을 받은 환자의 수술 후 단백질 영양상태를 평가하는데 pre-albumin과 RBP를 같이 이용할 것을 권장하였다. 국내에서는 Bae 등[17]은 췌두십이지장절제술을 받은 환자 36명을 대상으로 혈청 RBP가 수술 후 영양상태 및 영양지원의 적절성을 잘 반영하는지를 라텍스 응집을 이용한 N-assay LA RBP (Nitro Boseki Co., Tokyo, Japan)를 사용하여 혈청 RBP를 측정하였다. 결과는 혈청 RBP와 pre-albumin 그리고 apo A1은 수술 전, 후 변화 양상에서 수술 후 1일째 유의한 감소를 보이고 이 후 서서히 증가하는 양상을 보였으며, 상호간의 유의

한 상관관계를 보여, 혈청 RBP는 pre-albumin과 더불어 수술 후 즉각적인 영양상태의 평가나 영양 지원의 적절성을 평가하기 위해 민감하고 빠른 혈액학적 지표로 사용이 가능하다고 보고하였다. 또한 RBP (특히 RBP4)가 비만과 2형 당뇨와 밀접한 관계가 있다는 여러 발표들도 있는데, Yang 등[18]은 혈청 RBP4 값이 비만한 사람에서 높았으며, RBP4가 근육과 간에 영향을 주어 RBP가 증가할수록 인슐린 저항성이 증가하고, RBP가 감소할수록 인슐린의 기능이 좋아진다고 보고하였다.

3. Retinol binding protein의 한계

혈청 RBP는 영양상태를 판단하는데 도움을 주고 단백질과 칼로리 공급에 매우 민감하게 반응하는 즉각적인 평가지표로 알려져 있다. 하지만 RBP는 주로 간에서 합성이 이루어지고 신장을 통해 배출되기 때문에 혈청 RBP 농도는 간과 신장의 기능에 영향을 받는다.[19] 특히 간경화가 있어 간 기능이 떨어지는 경우 간에서 RBP의 합성이 줄어들어 혈청 RBP 수치가 낮아진다.[20] 그 외에도 심한 염증이 동반되거나 비타민 A나 Zinc 결핍이나 갑상선 기능 항진증인 경우에도 혈청 RBP 농도가 낮아진다.[3,19] 반대로 만성 신부전 환자에서는 신장에 의한 이화작용이 저하되어 혈청 RBP의 농도가 높게 나타난다.[21] 이를 통해 RBP를 신장기능을 평가하는 도구로 사용할 수도 있다는 연구도 있다.[22] 이와 같이 RBP를 이용하여 영양상태를 평가할 때는 환자가 가지고 있는 기저질환에 대한 적절한 평가가 필요하겠다. 또한, 반감기가 10~12시간으로 매우 짧을 뿐만 아니라 측정방법 또한 보편화 되어있지 않아 임상적 적용이 쉽지 않다. 그리고 국내에서는 보험적용이 되지 않을 뿐만 아니라 측정을 위한 시약도 공급되고 있지 않아 널리 이용되지 못하고 있는 한계점이 존재한다.

결론

혈청 RBP 수치는 환자의 영양상태와 영양지원의 적절성을 평가하는데 유용한 생화학적 지표 중 하나로 생각된다. 하지만, 간이나 신장기능에 많은 영향을 받으며 검사의 임상 적용이 쉽지 않은 한계점이 있다. 따라서, 환자 상태에 따른 적절한 분석이 필요하며 표준화된 측정방법이 국내에서도 보편적으로 이용되기 위한 노력도 필요할 것으로 생각된다. 현재로서는 영양평가를 위해서는 RBP보다 다른 생화학지표들을 이용하는 것이 더 합리적이라 생각되나, 앞서 언급한 문제점들을 극복한다면 유용한 영양 생화학적 지표로 이용될 수 있을 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Mears E. Nutritional assessment: The key to positive outcomes and financial impact. *Lab Med* 2007;38:43–7.
2. Butterworth CE Jr. The skeleton in the hospital closet. *Nutr Today* 1974;9:4–8.
3. Banh L. Serum proteins as markers of nutrition: what are we treating? *Pract Gastroenterol* 2006;30:46–64.
4. Fuhrman MP, Charney P, Mueller CM. Hepatic proteins and nutrition assessment. *J Am Diet Assoc* 2004;104:1258–64.
5. Kanai M, Raz A, Goodman DS. Retinol-binding protein: the transport protein for vitamin A in human plasma. *J Clin Invest* 1968;47:2025–44.
6. de Pee S, Dary O. Biochemical indicators of vitamin A deficiency: serum retinol and serum retinol binding protein. *J Nutr* 2002;132(9 Suppl):2895S–901S.
7. Monaco HL. The transthyretin-retinol-binding protein complex. *Biochim Biophys Acta* 2000;1482:65–72.
8. Smeland S, Bjerknes T, Malaba L, Eskild W, Norum KR, Blomhoff R. Tissue distribution of the receptor for plasma retinol-binding protein. *Biochem J* 1995;305:419–24.
9. Newcomer ME, Ong DE. Plasma retinol binding protein: structure and function of the prototypic lipocalin. *Biochim Biophys Acta* 2000;1482:57–64.
10. Jo MW, Shin DS. Effect of dietary fibers on retinol binding protein (RBP, cRBP I, cRBP II) gene expression in rats fed high fat diet. *Korean J Nutr* 2005;38:817–26.
11. Montedonico S, Nakazawa N, Puri P. Congenital diaphragmatic hernia and retinoids: searching for an etiology. *Pediatr Surg Int* 2008;24:755–61.
12. Kanamori K, Shiba K, Sawada K, Kurihara Y, Mashige F, Sakatsume M, et al. Evaluation of the measurement of urinary retinol-binding protein by “N-Assay LA RBP Nittobo” for serum retinol-binding protein reagent. *JJCLA* 2008;33:876–81.
13. Shima H, Okano H, Tadokoro S, Hirose K, Tomuro Y, Huruiki S, et al. Evaluation of the assays of serum transferrin, retinol binding protein, and prealbumin by Behring Nephelometer Analyzer (BNA). *Jpn J Med Pharm Sci* 1994;32:145–53.
14. Winkler MF, Gerrior SA, Pomp A, Albina JE. Use of retinol-binding protein and prealbumin as indicators of the response to nutrition therapy. *J Am Diet Assoc* 1989;89:684–7.
15. Helms RA, Dickerson RN, Ebbert ML, Christensen ML, Herrod HG. Retinol-binding protein and prealbumin: useful measures of protein repletion in critically ill, malnourished infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986;5:586–92.
16. Ihara H, Matsumoto T, Shino Y, Hashizume N, Takase M, Nagao J, et al. Selective use of transthyretin and retinol-binding protein as markers in the postoperative assessment of protein nutritional status. *J Clin Lab Anal* 2003;17:1–5.
17. Bae SI, Yu HC, Jung MJ, Yang JD, Kim DS, Lee MR, et al. Assessment of serum retinol binding protein as a marker of nutritional status after pancreaticoduodenectomy. *Surg Metab Nutr* 2013;4:25–30.
18. Yang Q, Graham TE, Mody N, Preitner F, Peroni OD, Zabolotny JM, et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature* 2005;436:356–62.
19. Goodman DS. Plasma retinol-binding protein. *Ann N Y Acad Sci* 1980;348:378–90.
20. Chaves GV, Ferreira Peres WA, Gonçalves JC, Ramalho A. Vitamin A and retinol-binding protein deficiency among chronic liver disease patients. *Nutrition* 2014 [In press].
21. Cano N, Di Costanzo-Dufetel J, Calaf R, Durbec JP, Lacombe P, Pascal S, et al. Prealbumin-retinol-binding-protein-retinol complex in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 1988;47:664–7.
22. Pallet N, Chauvet S, Chassé JF, Vincent M, Avillach P, Levi C, et al. Urinary retinol binding protein is a marker of the extent of interstitial kidney fibrosis. *PLoS One* 2014;9:e84708.