

폐경 전 여성에서 비만도에 따른 혈중 렙틴 농도와 대사증후군 관련인자와의 상관관계 비교

계명대학교 의과대학 내과학교실

김희경 · 박근규 · 김미경 · 장영윤 · 김상윤 · 정의달 · 김혜순 · 도주호 · 이인규

Comparison of the Relationship of Leptin to Metabolic Parameters Between Premenopausal Normal Weight and Obese Women

Hee-Kyoung Kim, Keun-Gyu Park, Mi-Kyung Kim, Young-Yun Jang
Sang-Yoon Kim, Eui-Dal Jung, Hye-Soo Kim, Ju-Ho Do and In-Kyu Lee

Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

- Abstract -

Background: Leptin is mainly secreted from adipose tissue, and it is a crucial factor for metabolic syndrome that is characterized by obesity, insulin resistance, hypertension and dyslipidemia. We measured the serum leptin concentrations and compared them with the body fat distribution and metabolic risk factors in premenopausal normal weight and obese women.

Methods: 231 premenopausal obese women participated in this study. The subjects were grouped based on their body mass index (BMI). The number of normal weight group women ($BMI < 25 \text{ kg/m}^2$) and the number of obese group women ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$) were 90 and 141, respectively. We measured the plasma leptin concentration and such metabolic risk factors as fasting glucose, insulin, triglyceride (TG), systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP). The subcutaneous adipose tissue area (SAT) and the visceral adipose tissue area (VAT) were determined by computed tomography. The BMI, waist to hip ratio (WHR) and homeostasis model assessment (HOMA-IR) were calculated.

Results: In the obese group, the leptin levels were positively correlated with the BMI and SAT as well as with such metabolic risk factors as fasting serum glucose, insulin, HOMA-IR, TG, SBP and DBP. Although leptin levels were positively correlated with BMI and SAT in the normal weight group, they were not correlated with the metabolic risk factors.

Conclusion: The present study showed that the leptin levels in the normal weight group were not associated with the metabolic risk factors. Therefore, the degree of obesity must be considered before leptin can be used as a predictor for metabolic syndrome including diabetes and coronary heart disease (*J Kor Diabetes Assoc* 29:223~230, 2005).

Key Words: Leptin, Obesity, Metabolic syndrome, Body mass index

서 론

최근 인슐린저항성에 따른 고인슐린혈증과 내당뇨장애,

제2형 당뇨병, 이상지혈증, 고혈압과 같은 일련의 질환은 동시에 발생하고, 비만증과 밀접한 관련성을 가지고 있어 상호 연관성을 갖는 하나의 질환군이라는 개념이 확립되었다

¹⁾ 이러한 대사이상의 군집현상을 Reaven이 'syndrome X'라고 명명하였으며²⁾ 그 기전이 인슐린저항성과 밀접한 관련이 있어서 '인슐린저항성증후군'으로 불리기도 하다가³⁾ 1998년 이후 세계보건기구에서 '대사증후군'으로 용어를 통일할 것을 권고하였다⁴⁾.

과거 지방조직은 잉여 에너지인 중성지방을 저장하는 장소로 간주되어 왔다. 그러나 지방조직에서 종양괴사인자-알파(TNF- α), 렙틴(leptin), 아디포네_xtin(adiponectin), 인터루킨-6, 플라스미노겐 활성억제자-1(PAI-1) 그리고 아실화 자극단백질 등 다양한 아디포사이토카인(adipocytokine)들이 분비되는 것이 알려지고, 이들에 대한 다양한 기능이 밝혀짐에 따라 지방조직은 생물학적으로 활발한 기능을 가진 내분비기관으로 인식되고 있다⁵⁻⁸⁾. 더욱이 아디포사이토카인들과 대사증후군과의 상관성에 대한 연구가 진행되면서 비만에 따른 아디포사이토카인의 발현 변화가 대사증후군의 발병에 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀지고 있다.

비만 유전자(ob gene)의 산물인 렙틴은 염색체 7q32에 위치한 167개의 아미노산 단백질로서 지방세포에서 합성되고 분비된다. 렙틴은 시상하부에 작용하여 음식섭취를 억제하고 말초조직에서 에너지 소비를 증가시켜 비만을 조절하는 역할을 한다⁹⁾. 비만 유전자의 돌연변이로 렙틴이 결핍된 ob/ob 마우스는 과식증, 비만증, 제2형 당뇨병 등이 발생하고 이 마우스에 유전자재조합 렙틴을 주사하면 섭식 및 에너지 균형을 되찾고 체중이 감소한다^{10,11)}. 사람의 경우 몇몇 보고에 의해 렙틴 유전자 수용체의 돌연변이가 비만과 관련이 있음이 알려져 있지만^{12,13)}, 사람에서 비만할수록 혈중 렙틴 농도가 증가하는 것은 체지방의 증가에 따른 렙틴 저항성으로 설명하고 있다¹⁴⁾. 최근 연구에 의하면 렙틴이 인슐린의 세포내 신호전달 체계인 IRS(insulin receptor substrate)- PI3K(phosphatidyl inositol 3-kinase)를 활성화하고¹⁵⁾, 렙틴과 인슐린이 독립적인 상관관계가 있음이 보고되어^{16,17)} 렙틴 저항성과 인슐린저항성 사이에 상호 연관성이 있음을 알 수 있다. 그러나 비만증에서 나타나는 인슐린 저항성이 고렙틴혈증에서 비롯되었는지 반대로 렙틴 저항성이 고인슐린혈증에 의해 발생하였는지는 아직 명확하지 않은 상태로 단지 체지방량에 비례하여 렙틴의 분비가 증가한다는 사실만이 증명되어 있을 뿐이다. 그러므로 렙틴과 대사증후군과의 상관성을 이해하기 위해서는 비슷한 비만도를 가진 사람을 대상으로 렙틴과 대사증후군 관련 인자와의 상관성을 알아보는 것이 필요하리라 생각된다.

따라서 저자들은 정상체중군과 비만군에서 혈중 렙틴 농도와 대사증후군 관련 인자와의 상관관계를 조사함으로써 정상 체중일 경우와 비만증이 있을 경우 혈중 렙틴 농도와 대사증후군 관련 인자와의 상관성에 차이가 있는지를 알아보기로 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2003년 2월부터 2004년 7월까지 계명대학교 동산의료원 건강검진센터와 비만센터 방문자 중 당뇨병, 내분비 질환 및 신기능 장애가 없고 경구용 피임약, 항고혈압제 및 항고지혈증제제를 복용하지 않는 231명의 폐경 전 여성을 대상으로 하였다. 대상자들은 75 g 당부하검사를 통하여 당뇨병이 없는 것을 확인하였다. 비만의 정의는 체질량지수가 25 kg/m^2 이상으로 하여 정상체중군($\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$, n = 90)과 비만군($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$, n = 141)으로 나누었다.

2. 방법

1) 신체계측 및 복부지방 측정

대상자들의 신장과 체중을 자동화된 계측기계(FA-94H, Fanics, Korea)로 측정하고 체질량지수(body mass index, BMI)를 계산하였다. 허리 및 엉덩이 둘레는 직립자세에서 줄자를 이용하여 측정하였고, 허리엉덩이 둘레 비(waist to hip ratio, WHR)를 계산하였다. 복부지방의 측정은 전산화 단층촬영(Somatom Plus 32, Siemens, Germany)으로 4번과 5번 요추골 부위에서 촬영하여 내장된 컴퓨터 프로그램을 이용하여 피하지방과 내장지방을 계산하였다.

2) 혈압측정

혈압측정은 10분 이상 안정 상태를 취한 후 자동혈압계(FA-94H, Fanics, Korea)로 수축기 및 이완기 혈압을 두 번 측정하여 평균치를 구하였다.

3) 혈액검사

혈액검사를 위해 10시간 금식 후 다음날 아침에 채혈하였다. 공복혈당은 포도당 산화법(COBAS integra 800, Roche, Switzerland)으로 측정하였고, 혈중 인슐린은 방사면역 측정 키트(Insulin Myria, TechnoGenetics, Milano, Italy)로 측정하였다. 인슐린저항성의 지표로 homeostasis model assessment(HOMA-IR)를 이용 하였는데 HOMA-IR은 [공복시 인슐린 농도($\mu\text{U/mL}$) × 공복혈당(mmol/L)]/22.5으로 계산하였다¹⁸⁾. 혈청 지질 분석은 지질 분석 계측기(COBAS integra 800, Roche, Switzerland)로 총 콜레스테롤, 중성 지방, 고밀도-콜레스테롤을 측정하였고 저밀도-콜레스테롤 농도를 계산하였다. 혈중 렙틴 농도는 방사면역측정 키트(Linco Research, St. Charles, MO, USA)를 사용하여 측정하였다.

4) 통계분석

측정결과를 정규 분포화 시키기 위해 모든 측정결과를

로그값으로 전환하였다. 통계분석은 SPSS 11.0 프로그램을 이용하였고 측정치는 평균과 표준오차로 표시하였다. 두 군 간의 비교는 Mann-Whitney U test를 이용하였고 렘틴과 대사증후군 관련 인자와 내장지방 및 체지방의 상관관계는 Pearson's correlation method를 이용하였다. 혈중 렘틴 농도를 결정하는 독립변수를 구하기 위해 다중회귀분석을 하였다. 통계학적인 유의수준은 $P < 0.05$ 로 하였다.

결 과

1. 대상자의 임상 및 생화학적 특성

대상자의 나이 분포는 18세에서 53세였으며 평균나이는

39.5 ± 0.6 세였다. 공복 혈당은 4.7 ± 0.1 mmol/L였고, 공복 혈중 인슐린 농도는 86.8 ± 9.7 pmol/L였으며 HOMA-IR은 2.8 ± 0.4 이었다. 혈청지질은 총 콜레스테롤이 4.78 ± 0.07 mmol/L, 중성지방이 1.31 ± 0.05 mmol/L, 고밀도-콜레스테롤이 1.39 ± 0.02 mmol/L, 저밀도-콜레스테롤이 2.83 ± 0.06 mmol/L이었다. 수축기혈압은 126.3 ± 1.2 mmHg였고, 이완기혈압은 78.5 ± 0.9 mmHg이었다. 체질량 지수는 27.5 ± 0.4 kg/m², 허리엉덩이 둘레 비는 0.86 ± 0.05 , 내장지방은 104.6 ± 4.2 cm², 과하지방은 236.9 ± 7.2 cm²이었다. 혈청 렘틴 농도는 18.8 ± 1.0 µg/mL이었다. 정상체중군은 90명이었고 비만군은 141명이었으며 나이는 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 두 군 간의 임상 및 생화학적 특성은 Table 1에 나타내었다.

Table 1. Characteristics of Normal Weight and Obese Subjects

Factors	Normal weight group (n = 90)	Obese group (n = 141)	P value*
Age (years)	40.4 ± 0.9	39.0 ± 0.8	0.267
BMI	21.9 ± 0.2	30.2 ± 0.3	< 0.0001
WHR	0.82 ± 0.01	0.89 ± 0.01	< 0.0001
SAT (cm ²)	147.7 ± 4.76	279.9 ± 8.19	< 0.0001
VAT (cm ²)	57.9 ± 3.2	127.1 ± 5.0	< 0.0001
Fasting serum glucose (mmol/L)	4.2 ± 0.1	4.9 ± 0.1	< 0.0001
Fasting serum insulin (pmol/L)	38.5 ± 2.9	110.2 ± 13.9	< 0.0001
Total cholesterol (mmol/L)	4.62 ± 0.12	4.85 ± 0.08	0.117
Triglyceride (mmol/L)	1.08 ± 0.06	1.42 ± 0.06	0.001
HDL-cholesterol (mmol/L)	1.52 ± 0.05	1.33 ± 0.03	< 0.0001
LDL-cholesterol (mmol/L)	2.61 ± 0.10	2.93 ± 0.07	0.008
HOMA-IR	1.00 ± 0.1	3.7 ± 0.5	< 0.0001
Leptin (ng/mL)	7.2 ± 0.5	24.3 ± 1.2	< 0.0001
SBP (mmHg)	119.4 ± 2.1	129.7 ± 1.3	< 0.0001
DBP (mmHg)	73.4 ± 1.7	81.0 ± 0.9	< 0.0001

Data are presented as means \pm S.E.M. Abbreviation: BMI, body mass index; WHR, waist-to-hip ratio; SAT, subcutaneous adipose tissue area; VAT, visceral adipose tissue area; HOMA-IR, homeostasis model assessment insulin resistance; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure. *p-values were determined by Mann-Whitney U test on logarithmic transformed data.

Table 2. Correlation Between Serum Leptins and Body Fat Distribution in Normal Weight and Obese Subjects

	Normal weight group		Obese group	
	r*	P*	r*	P*
BMI	0.412	< 0.0001	0.254	0.002
WHR	0.104	0.397	- 0.052	0.552
SAT (cm ²)	0.301	0.013	0.320	< 0.0001
VAT (cm ²)	0.128	0.297	- 0.015	0.864

Abbreviation: BMI, body mass index; WHR, waist-to-hip ratio; SAT, subcutaneous adipose tissue area; VAT, visceral adipose tissue area. *p-values were determined by Mann-Whitney U test on logarithmic transformed data.

2. 혈청 렙틴 농도와 체지방분포와의 상관관계

혈청 렙틴 농도와 체지방분포와의 상관관계를 분석한 결과 두 군 모두에서 혈청 렙틴 농도는 체질량지수와 피하지 방향과는 양의 상관관계를 보였으나 허리엉덩이 둘레 비, 내장지방량과는 유의한 상관관계를 보이지 않았다 (Table 2).

3. 혈청 렙틴 농도와 대사증후군 관련 인자와의 상관관계

대사증후군과 관련된 인자와의 상관관계의 분석에서 정상체중군에서는 혈청 렙틴 농도는 모든 대사증후군 관련인자와 유의한 상관관계를 보이지 않았으나 (Fig. 1) 비만군에서는 혈청 렙틴 농도는 공복시 혈당 및 인슐린 농도, HO-

Table 3. Stepwise Multiple Regression Analysis in Normal and Obese Subjects

	Normal weight group		Obese group	
	β^*	P value*	β^*	P value*
BMI	0.404	0.001	HOMA-IR	0.269
			SAT	0.214
			DBP	0.162
R ²	0.163		R ²	0.195
F	12.846		F	11.052

Abbreviation: BMI, body mass index; HOMA-IR, homeostasis model assessment insulin resistance; SAT, subcutaneous adipose tissue area; DBP, diastolic blood pressure. *All data are transformed into logarithms.

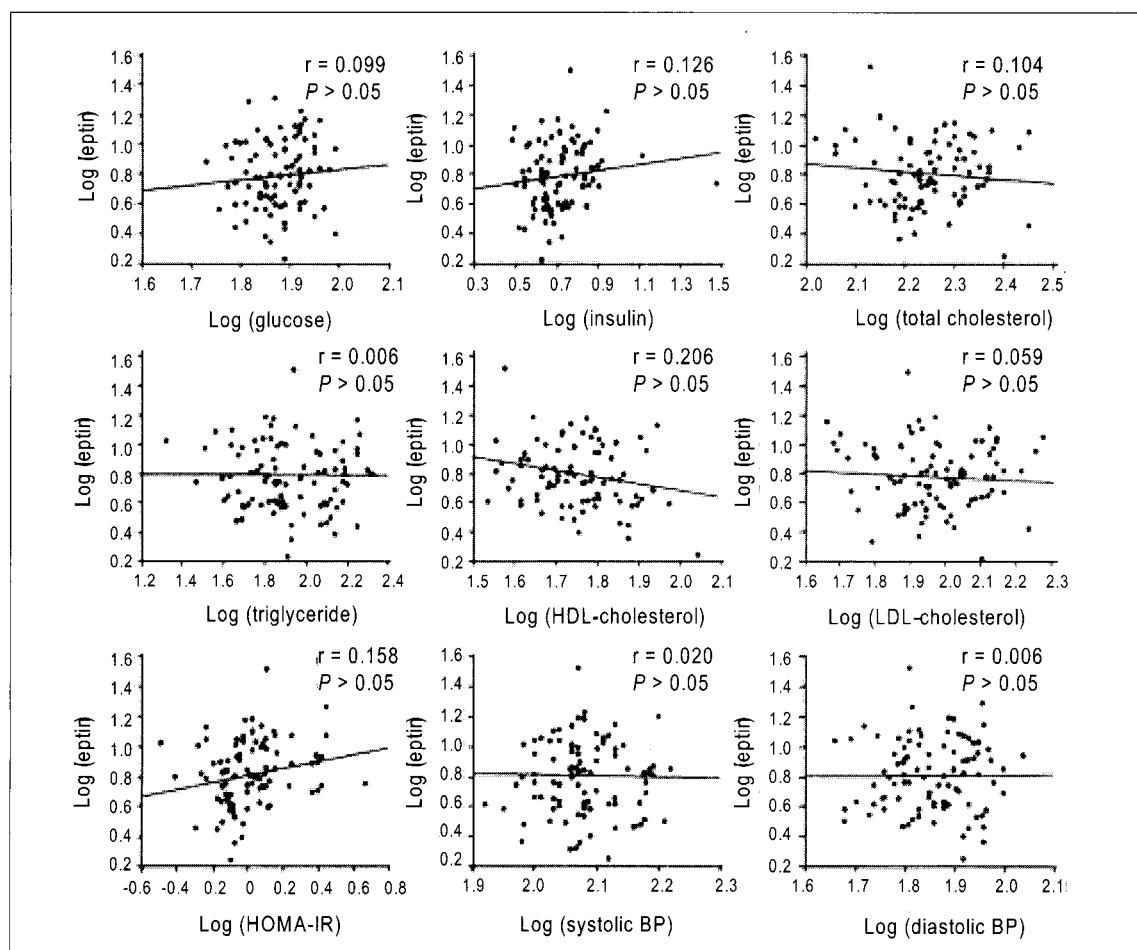


Fig. 1. Correlations between serum levels of leptin and metabolic parameters in normal weight group All data were logarithmic transformed statistics

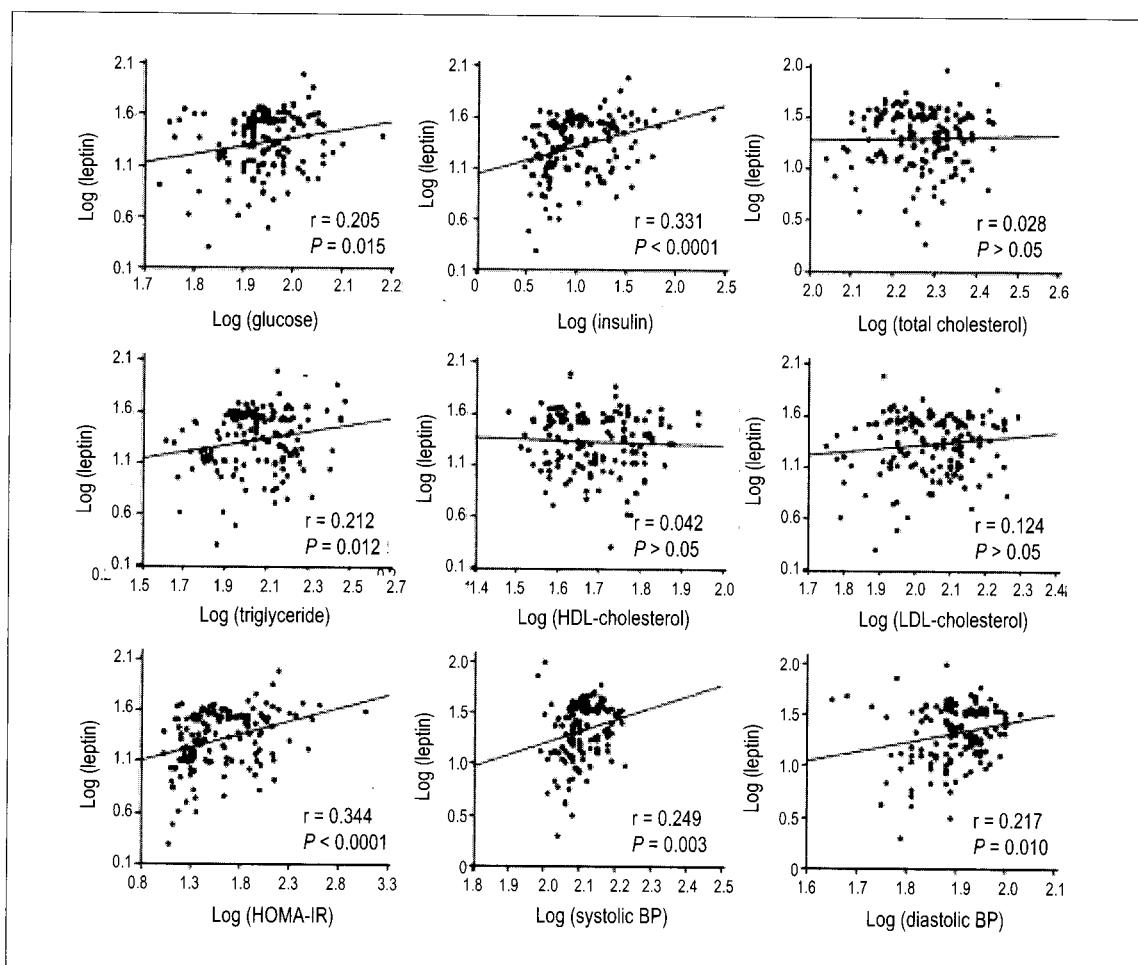


Fig. 2. Correlations between serum levels of leptin and metabolic parameters in obese group All data were logarithmic transformed statistics

MA-IR, 중성지방, 수축기 및 이완기 혈압과 유의한 양의 상관관계를 보였고 총 콜레스테롤, 고밀도 및 저밀도 콜레스테롤과는 통계적으로 유의한 상관관계를 보이지 않았다 (Fig. 2).

4. 다중회귀분석

비만군에서 혈중 렙틴 농도와 통계적으로 유의한 상관관계를 가지는 체질량지수, 피하지방량, 공복시 혈당 및 인슐린, HOMA-IR, 중성지방, 수축기 및 이완기 혈압을 선택하여 단계적 다중회귀분석을 시행한 결과 HOMA-IR, 피하지방과 이완기 혈압이 독립변수로 나타났다 (Table 3).

고 졸

지금까지의 연구에 의하면 혈중 렙틴 농도는 체지방량이 증가함에 따라 증가하고 특히 피하지방량의 증가와 밀접한 관련이 있었다^{19~21)}. Masuzaki 등은 내장지방세포보다 피하지방세포에서 렙틴 mRNA의 합성과 렙틴 단백질의 분비가 더 높음을 보고하였으며¹⁹⁾, Van Harmelen 등의 연구에서는

정상체중과 비만체중의 두 군 모두에서 피하지방의 렙틴 분비율이 내장지방보다 2~3배 높음을 보고 하였다^{20,21)}. 폐경 전 여성을 대상으로 한 본 연구에서도 정상체중군과 비만군 모두에서 혈청 렙틴 농도는 체질량지수와 피하지방량과 통계적으로 유의한 양의 상관관계를 보였으나 내장지방량과는 유의한 상관관계를 보이지 않아 혈중 렙틴 농도는 피하지방량과 관련이 있음을 확인 할 수 있었다.

렙틴과 인슐린이 세포내 동일 신호전달체계를 가진다는 사실은 렙틴과 인슐린저항성과 관련성이 있음을 암시한다. Niswender 등은 렙틴을 쥐의 시상하부에 주입할 경우 인슐린의 세포내 신호전달 체계인 PI3K 효소가 활성화되고, PI3K를 통해 세포내 신호를 자극하여 음식섭취가 감소됨을 보고하였다²²⁾. PI3K 활성의 저하에 의해 인슐린저항성이 발생함은 여러 연구를 통해 잘 알려져 있다^{23,24)}. 그리고 렙틴 저항성과 PI3K와의 관련성은 Huang 등의 보고를 살펴보면 알 수 있는데 PI3K 효소의 활성이 저하되어 있는 비만 쥐에서는 렙틴 저항성으로 인해 렙틴을 투여하여도 간내 지질 축적을 억제하지 못함을 보여 주었다²⁵⁾. 또한 체지방을 보정한 후에도 인슐린이 렙틴과 독립적인 상관관계가 있음을

보여 주는 여러 임상보고들은^{16,17)} 렙틴 저항성과 인슐린저항성이 상호 연관성이 있음을 뒷받침한다. 그러나 비만증에서 나타나는 인슐린저항성이 고렙틴혈증에서 비롯되었는지 반대로 렙틴 저항성이 고인슐린혈증에 의해 발생하는지는 아직 명확하지 않는 상태로 단지 체지방량에 비례하여 혈중 렙틴 농도가 증가한다는 사실만이 증명되어 있을 뿐이다.

Matsubara 등은 체질량 지수에 따라 세 군(BMI; ≤ 22.0, 22~25.0, ≥ 25.0)으로 나누어 렙틴과 대사증후군 관련 인자를 측정하여 각 인자가 체질량지수가 높은 군으로 갈 수로 증가함을 관찰하였으나 각각의 군에서 렙틴과 인슐린저항성과의 상관관계에 대한 분석은 하지 않았다²⁶⁾. 저자들은 본 연구에서 체질량 지수에 따라 대상자를 나누어 분석한 결과 혈중 렙틴 농도와 대사증후군 관련인자와의 관련성이 달라짐을 확인하여 렙틴 저항성과 인슐린저항성과의 상관관계는 체중 및 체질량지수에 따라 달라짐을 간접적으로 확인할 수 있었다. 그러나 본 연구에서 과체중에 해당하는 대상자들을 정상체중군에 포함함으로서 과체중군에서 렙틴과 인슐린저항성 관련인자와의 상관관계를 분석하지 못한 것은 본 연구의 제한점으로 생각된다. 그러므로 렙틴 저항성과 인슐린저항성과의 관계를 명확히 하기 위해서는 동일 체지방량 혹은 체질량 지수를 가진 사람들을 대상으로 인슐린 저항성을 직접적으로 반영할 수 있는 검사를 실시하고 이를 혈중 렙틴 농도와 비교하여 그 관련성을 분석하는 것이 필요하리라 사료된다.

렙틴과 지질에 대한 상관관계는 보고자마다 일치하지 않는데 본 연구에서는 정상체중군에서는 중성지방이 렙틴 농도와 관련이 없었으나, 비만군에서는 유의한 양의 상관관계가 있는 것으로 나타났다. Haluzic 등²⁷⁾은 비만한 사람을 대상으로 시행한 연구결과 고밀도 콜레스테롤만이 렙틴 농도에 독립적으로 연관되어 있다고 보고 하였고, Ostlund 등²⁸⁾은 정상체중군과 비만군에서 콜레스테롤과 혈중 렙틴 농도 와는 상관관계가 없다고 보고하였다. 한편 Kavazarakis 등²⁹⁾과 Kanda 등³⁰⁾은 어린이와 폐경 후 여성에서 렙틴은 비만도와 무관하게 중성지방과 유의한 양의 상관관계가 있다고 보고하였고, Rosenbaum 등³¹⁾은 중성지방은 지방세포에 에너지가 저장되는 주된 형태로 지방량이 많을수록 증가하는 경향이 있어 전체적으로 볼 때 렙틴 농도와 상관관계가 있음을 보고하였다.

또한 렙틴은 교감신경의 긴장과 동맥압 조절에 관여한다. Agata 등³²⁾은 비만인에서 렙틴 농도가 혈압과 양의 상관관계를 가진다고 보고하였고, Matsumura 등³³⁾은 렙틴을 토끼의 뇌실내 주입한 결과 중추신경계 교감신경흥분을 통한 혈압 상승이 발생한다고 보고하였다. 그리고 쥐의 말초혈관에서 렙틴은 AMP-activated protein kinase의 표현과 활성화된 산화질소와 endothelin-1과 같은 혈관활성 매개체를 통하여 혈관을 확장시킴으로써 혈압강하 효과를 나타낸다

는 보고가 있다^{34~36)}. 그러나 사람에서 렙틴과 혈압의 관계에 대한 직접적인 연구는 많지 않는 상태로 본 연구에서 비만도에 따른 렙틴 농도와 혈압의 상관관계를 알아본 결과 혈중 렙틴 농도가 정상체중군에서는 수축기 및 이완기 혈압과 관련이 없었으나, 비만군에서는 유의한 양의 상관관계가 있었다.

이상의 내용을 종합하면 렙틴은 체질량에 따라 증가하며, 체질량 증가에 따른 렙틴 저항성의 발생이 고혈압 및 인슐린저항성과 같은 대사증후군의 인자와 관련이 있는 것으로 나타났다. 본 연구에서 정상 체중군과 비만군으로 분류하여 렙틴과 대사증후군과의 관계를 알아본 결과 정상체중군에서는 혈청 렙틴 농도가 대사증후군 관련인자와 상관이 없었으나, 비만군에서는 혈청 렙틴 농도가 공복시 혈당 및 인슐린 농도, HOMA-IR, 중성지방, 수축기 및 이완기 혈압과 유의한 양의 상관관계를 보여 대사증후군과 관련성이 있음을 알 수 있었다. 이는 정상 체중시 렙틴은 생리적 기능을 하고 있으나, 비만시 증가된 렙틴 농도는 렙틴 저항성과 관련된 병리적 기능을 가짐을 암시한다. 따라서 렙틴의 생리적 기능과 병리적 기능에 대한 이해 증가시키기 위해서는 대상자의 비만도에 따른 대규모 전향적 연구가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

연구배경: 비만 유전자의 산물인 렙틴은 지방세포에서 특이적으로 발현되는 단백질로, 체지방량의 증가에 따라 혈중 농도가 증가하고 비만과 인슐린저항성을 포함한 대사증후군과 밀접한 관계가 있는 것으로 알려져 있다. 그러나 현재까지 정상 체중인 경우 혈중 렙틴 농도와 대사증후군과의 상관관계에 대한 연구는 미진한 상태이다. 따라서 본 연구는 폐경 전 여성에서 비만도에 따른 혈중 렙틴 농도와 체지방 분포 및 대사증후군 관련인자와의 상관관계를 조사하여 정상 체중군과 비만군에서 렙틴과 대사증후군 관련인자와의 관계를 알아보기로 자행하였다.

방법: 총 231명의 폐경 전 여성을 대상으로 체질량지수 (body mass index, BMI)에 따라 정상체중군(BMI < 25 kg/m², n = 90)과 비만군(BMI ≥ 25 kg/m², n = 141)으로 나누어 신체계측을 하고 컴퓨터 단층촬영으로 피하지방량과 내장지방량을 측정하였다. 대사증후군 관련인자로는 공복시 혈당과 인슐린 농도, HOMA-IR, 혈중 총콜레스테롤, 중성지방, 그리고 고밀도 및 저밀도 콜레스테롤을 측정하고, 수축기 및 이완기 혈압을 측정하였다.

결과: 정상체중군에서 혈중 렙틴 농도와 체질량지수 및 피하지방량의 상관지수는 각각 0.412 ($P < 0.0001$) 및 0.301 ($P = 0.013$)로 양의 상관관계가 있었으나 대사증후군 관련인자와는 통계적으로 유의한 상관성이 없었다. 비만군에서

혈중 렙틴 농도와 체질량지수와 피하지방량의 상관지수는 각각 0.254 ($P = 0.002$), 0.320 ($P < 0.0001$)였고 공복시 혈당 및 인슐린 농도, 및 HOMA-IR와의 상관지수는 각각 0.205 ($P = 0.015$), 0.331 ($P < 0.0001$), 0.344 ($P < 0.0001$)였고, 중성지방과 수축기 및 이완기 혈압과의 상관지수는 0.212 ($P = 0.012$), 0.249 ($P = 0.003$), 0.217 ($P = 0.010$)로 유의한 상관관계를 보였으나, 혈중 총콜레스테롤, 고밀도 및 저밀도 콜레스테롤과는 통계적으로 유의한 상관관계가 없었다.

결론: 본 연구에서 체지방량 증가에 따라 혈중 렙틴 농도가 증가하는 결과는 기존의 연구보고와 동일하였다. 비만군에서 혈중 렙틴 농도는 대사증후군과 밀접한 관련성이 있는 것으로 나타났으나, 정상체중군에서 혈중 렙틴 농도는 대사증후군 관련인자와 상관관계가 없는 것으로 나타났다. 따라서 렙틴의 생리적 기능과 병리적 기능에 대한 명확한 규명을 위해서는 대상자의 비만도가 반드시 고려되어야 할 것으로 된다.

참 고 문 헌

1. Hauner H: *Insulin resistance and the metabolic syndrome: A challenge of the new millennium.* Eur J Clin Nutr 56:S25-9, 2002
2. Reaven GM: *Banting Lecture 1988; Role of insulin resistance in human disease.* Diabetes 37:1595-1607, 1988
3. Ferranniti E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP: *Hyperinsulinemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome.* Diabetologia 34:416-22, 1991
4. Alberti KG, Zimmet PZ: *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus-provisional report of a WHO consultation.* Diabet Med 15:539-53, 1998
5. Matsuzawa Y, Funahashi T, Nakamura T: *Molecular mechanism of metabolic syndrome X: contribution of adipocytokines adipocyte-derived bioactive substances.* Ann N Y Acad Sci 892:146-54, 1999
6. Funahashi T, Nakamura T, Shimomura I, Maeda K, Kuriyama H, Takahashi M, Arita Y, Kihara S, Matsuzawa Y: *Role of adipocytokines on the pathogenesis of atherosclerosis in visceral obesity.* Intern Med 38:202-6, 1999
7. Simomura I, Funahashi T, Takahashi M, Maeda K, Kotani K, Nakamura T, Yamashita S, Miura M, Fukuda Y, Takemura K, Tokunaga K, Matsuzawa Y: *Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: possible contributor to vascular disease in obesity.* Nat Med 2:800-3, 1996
8. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM: *Adipocyte expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance.* Science 259: 87-91, 1993
9. Yoshimatsu H, Itateyama E, Kondou S, Tajima D, Himeno K, Hidaka S, Kurokawa M, Sakata T: *Hypothalamic neuronal histamine as a target of leptin in feeding behavior.* Diabetes 48:2286-91, 1996
10. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM: *Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue.* Nature 372: 425-32, 1994
11. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, Lallone RL, Burley SK, Friedman JM: *Weight reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene.* Science 269:543-6, 1995
12. Clement K, Vaisse C, Lahliou N, Cabrol S, Pellooux V, Cassuto D, Gourmelen M, Dina C, Chambaz J, Lacorte JM, Basdevant A, Bougnères P, Lebouc Y, Froquel P, Guy-Grand B: *A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction.* Nature 392:398-401, 1998
13. Mammes O, Aubert R, Betoule D, Pean F, Herbst B, Visvikis S, Siest G, Fumeron F: *LEPR gene polymorphisms: associations with overweight, fat mass and response to diet in women.* Eur J Clin Invest 31:398-404, 2001
14. Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, Ohannesian JP, Opentanova I, Goldman WH, Lynn RB, Zhang PL, Sinha MK, Considine RV: *Decreased cerebrospinal fluid/serum leptin ratio in obesity levels: a possible mechanism for leptin resistance.* Lancet 348:159-61, 1996
15. Kellerer M, Koch M, Metzinger E, Mushack J, Capp E & Haring HU: *Leptin activated PI-3 kinase in C2C12 myotubes via janus kinase-2 (JAK-2) and insulin receptor substrate-2 (IRS-2) dependent pathways.* Diabetologia 40:1358-62, 1997
16. Kim YB, Uotani S, Pierroz DD, Flier JS, Kahn BB: *In vivo administration of leptin activates signal transduction directly in insulin-sensitive tissues: overlapping but distinct pathways from insulin.* Endocrinology 142:229-36, 2001

- logy 141:2328-39, 2000
17. Kim DL, Kim NH, Shin DH, Kim SG, Choi KM, Kim JK, Shin C, Lee SG, Baik SH, Choi DS: *Plasma leptin concentration, obesity, and insulin resistance in Healthy Korean population.* J Kor Diabetes 26:100-11, 2002
18. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: *Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man.* Diabetologia 28:412-9, 1985
19. Masuzaki H, Ogawa Y, Isse N, Satoh N, Okazaki T, Shigemoto M, Mori K, Tamura N, Hosoda K, Yoshimasa Y, Jingami H, Kawada T, Nakao K: *Human obese gene expression: Adipocyte-specific expression and regional difference in the adipose tissue.* Diabetes 44:855-88, 1995
20. Harmelen VV, Reynisdottir S, Eriksson P, Thérne A, Hoffstedt J, Lönngqvist F, Arner P: *Leptin secretion from subcutaneous and visceral adipose tissue in women.* Diabetes 47:913-7, 1988
21. Minocci A, Savia G, Lucantoni R, Berselli ME, Tagliaferri M, Calo G, Petroni ML, de Medici C, Viberti GC, Liuzzi A: *Leptin plasma concentrations are dependent on body fat distribution in obese patients.* Int J Obes Relat Metab Disord 24:1139-44, 2000
22. Niswender KD, Morton GJ, Stearns WH, Rhodes DJ, Myers Jr MG, Schwartz MW: *Intracellular signaling: Key enzyme in leptin-induced anorexia.* Nature 413:794-5, 2001
23. Roden M, Price TB, Perseghin G, Petersen KF, Rothman DL, Cline GW, Shulman GI: *Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans.* J Clin Invest 97:2859-65, 1996
24. Dresner A, Laurent D, Marcucci M, Griffin ME, Dufour S, Cline GW, Slezak LA, Andersen DK, Hundal RS, Rothman DL, Petersen KF, Shulman GI: *Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity.* J Clin Invest 103:253-9, 1999
25. Huang W, Dedousis N, Bhatt BA, O'Doherty RM: *Impaired activation of phosphatidylinositol 3-kinase by leptin is a novel mechanism of hepatic leptin resistance in diet-induced obesity.* J Biol Chem 279:21685-700, 2004
26. Matsubara M, Maruoka S, Katayose: *Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentrations in normal-weight and obese women.* Eur J Endocrinology 147:173-80, 2002
27. Haluzic M, Fiedler J, Nedvidkova J: *Serum leptin levels in patients with hyperlipidemias.* Nutrition 16:429-33, 2000
28. Ostund E, Yang JW, Klein S: *Relation between plasma leptin level and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates.* J Clin Endocrinol Metab 81:3909-13, 1996
29. Kavazarakis E, Moustaki M, Gourgiotis D, Drakatos A, Bossios A, Zeis PM, Xatzidimoula A, Karpathios T: *Relation of serum leptin levels to lipid profile in healthy children.* Metabolism 50:1091-4, 2001
30. Kanda T, Ichikawa S, Sumino H, Sakamaki T, Nakamura T, Tsukui S, Nara M, Kobayashi I, Tamura J: *Positive correlation between circulating leptin levels and lipid lipoproteins in postmenopausal women administered hormone replacement therapy.* Res Commun Mol Pathol Pharmacol 107:179-85, 2001
31. Rosenbaum M, Leibel RL: *Pathophysiology of childhood obesity.* Adv Pediatr 35:73-137, 1988
32. Agata J, Masuda A, Higashiura K, Murakami H, Miyazaki Y, Shimamoto K: *High plasma immunoreactive leptin level in essential hypertension.* Am J Hypertens 10: 1171-4, 1997
33. Matsumura K, Abe I, Tsuchihashi T, Fujishima M: *Central effects of leptin on cardiovascular and neurohormonal responses in conscious rabbits.* Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 278:R1314-20, 2000
34. Steinberg GR, Rush JW, Dyck DJ: *AMPK expression and phosphorylation are increased in rodent muscle after chronic leptin treatment.* Am J Physiol Endocrinol Metab 284:E648-54, 2003
35. Vecchione C, Maffei A, Colella S, Aretini A, Poulet R, Frati G, Gentile MT, Fratta L, Trimarco V, Trimarco B, Lembo G: *Leptin effect on endothelial nitric oxide synthase phosphorylation pathway.* Diabetes 52:168-73, 2002
36. Quehenberger P, Exner M, Sunder-Plassmann R, Ruzicka K, Bieglmayer C, Endler G, Muellner C, Speiser W, Wagner O: *Leptin induces endothelin-1 in endothelial cells in vitro.* Circ Res 90:711-8, 2002