

비만환자에서 혈중 Ghrelin과 체지방분포

계명대학교 의과대학 가정의학교실, 내과학교실¹

서영성 · 김대현 · 이인규¹

Circulating Ghrelin Levels and Fat Distribution in Obese Patients

Young Sung Suh, M.D., Dae Hyun Kim, M.D., In Kyu Lee, M.D.¹

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

요 약

연구배경: 최근 음식섭취와 체내 영양분 상태에 대한 신호를 시상하부에 전달하고 성장호르몬의 분비를 촉진한다고 알려진 ghrelin이 발견되었다. 이 연구는 아직 비만환자에서 ghrelin과 체지방 분포에 대한 연구가 드물어 ghrelin과 복부내장지방량의 관련성에 대하여 알아보고자 시행하였다.

방법: 대상군은 동산의료원 가정의학과 비만클리닉을 방문한 성인 환자중 BMI 25 kg/m² 이상을 비만군으로 하고 건강검진을 목적으로 방문하고 BMI 25 kg/m² 미만인 성인을 정상체중군으로 하여 키, 체중, 허리둘레와 엉덩이둘레를 측정하였다. 체지방 분포는 CT를 이용하여 L4-5 level (배꼽부위)에서 촬영한 후 내장된 컴퓨터를 이용하여 복부피하지방량과 복부내장지방량을 계산하였다. 혈중 ghrelin은 공복시 채혈하여 분리된 혈청에서 RIA 방법으로 측정하였다.

결과: 대상군은 180명으로 정상체중군 57명 (BMI 22.4±1.8 kg/m²) 비만군 123명 (31.9±3.3 kg/m²)이었으며 두 군간의 남녀비 및 나이는 차이가 없었다. 두 군간 혈중 ghrelin은 정상체중군에서 615.0±341.3 pg/mL로 비만군의 517.1±141.4 pg/mL에 비해 현저하게 높았다 (P=0.007). 비만군에서 신체체중지수를 혈중 ghrelin 500 pg/mL 미만인 군과 이상인 군으로 나누어 비교해본 결과 BMI (P=0.007), 허리둘레 (P=0.026), 둔부둘레 (P=0.006), 복부내장지방량 (P=0.023)에서 현저한 차이가 있었다. 비만군에서 다중회귀분석한 결과 혈중 ghrelin을 가장 잘 추정할 수 있는 신체체중지수는 BMI였다 (R²=0.06, P=0.006).

결론: 비만환자에서 혈중 ghrelin은 체지방 분포보다 전체 지방량을 반영하는 것으로 추정된다.

중심단어: 비만, ghrelin, 복부내장지방, BMI

교신저자: 서영성, 계명대학교 동산의료원

본 연구는 2001학년도 계명대학교 비사연구기금으로 이루어졌음.

서 론

음식섭취와 에너지 대사에 영향을 미치는 체내 물질로 최근 발견된 체내 단백질은 leptin, orexins, resistin 등이 있으며^{1,2)}, 가장 최근에는 Kojima 등³⁾이 쥐의 위 점막세포에서 분비되어 시상하부에 작용하여 성장호르몬 (Growth hormone, 이하 GH) 분비 촉진제로 작용하는 ghrelin을 발견하였다. ghrelin은 GH 분비기전에서 성장호르몬 분비촉진제-성장 호르몬 분비촉진제 수용체 신호체계 (Growth hormone Secretagogue(이하 GHS)-GHS receptor signaling system)의 존재를 설명할 수 있게 되었고, GH 분비를 위해 GHRH, somatostatin 및 ghrelin도 관여하고 있음을 알게 되었다. 또한 ghrelin은 음식섭취와 체내 영양분 상태에 대한 신호를 시상하부에 전달하는데 중요한 역할을 한다고 알려져 있다³⁾.

서구 비만환자에서 혈중 ghrelin치는 같은 나이의 비만하지 않는 사람보다 낮은 혈중치를 보이며, 피마 인디언에서 더 낮은 혈중치를 보이는 것으로 보고되었다^{4,5)}. 이는 비만환자에서의 혈중 ghrelin이 하향조절 (down-regulation) 된 것으로 추정되며, 혈중 인슐린과 leptin치는 반비례하는 하는 것으로 생각되고 있다. 따라서 비만환자에서 혈중 GHS의 내인성 리간드 (endogenous ligand)인 ghrelin이 낮아 혈중 GH치의 감소를 일으켜 비만해진다고 할 수도 있다⁵⁾. 그러나 아직 비만환자에서 ghrelin에 대한 연구가 많지 않아 ghrelin이 체지방 분포에 미치는 영향에 대하여 알려진 바가 적다. 비만은 leptin, orexins, resistin과 같은 몇몇 호르몬으로 전체 원인과 결과를 설명하기는 힘들나 분명히 식욕조절 및 지방분포와 깊은 관련을 보이고²⁾ 특히 가장 최근에 발견된 ghrelin은 식욕 및 체지방 분포와 높은 관련이 있는 GH 분비와 관련되고 ghrelin을 투여했을 때 GH의 분비가 증가하므로⁶⁾ 복부내장 지방량과도 깊은 관련성이 있으리라 추정되므로 본 연구를 시작하였다.

방 법

1. 연구대상

연구기간중 체중조절을 목적으로 동산의료원 가정

의학과 비만클리닉을 방문한 성인 환자중 BMI 25 kg/m² 이상을 비만군으로 하고 같은 건강검진을 목적으로 방문하고 BMI 25 kg/m² 미만인 성인을 정상체중군으로 하여 모두 180명이었다. 이들중 최근 3개월 내 3kg 이상의 체중 증감이 있었거나 현재 갑상선기능 장애, 조절되지 않는 제2형 당뇨병, 부신피질호르몬 장기 복용자 및 출산 6개월 이내의 여성은 제외하였다.

2. 신체계측 및 혈중 ghrelin 측정

신체 계측중 키와 체중은 신장-체중 자동측정계 (FA-94H, Fanics, Korea)를 이용하여 측정하고, 허리둘레와 엉덩이둘레는 줄자를 이용하여 호기 후 편한 상태에서 기립시 배꼽을 지나는 선을 허리둘레 길이로 하며, 엉덩이 둘레중 가장 큰 둘레선을 엉덩이둘레 길이로 한다. 체지방 분포는 CT를 이용하여 (Somatom Plus 32, Siemens, Germany) L4-5 level (배꼽부위)에서 촬영한 후 내장된 컴퓨터를 이용하여 복부피하지방량과 복부내장지방량을 계산하였다.

혈중 ghrelin은 공복시 채혈하여 분리된 혈청에서 ¹²⁵I-labelled bioactive ghrelin을 이용하여 RIA 방법 (Phoenix Pharmaceuticals, Belmont, CA., USA)으로 측정하였다.

3. 통계분석

비만군과 정상 체중군간의 신체계측지수의 비교는 t-test를 이용하여 두 군간의 차이를 비교하였고, 혈중 ghrelin은 정규분포하지 않아 Mann Whitney test를 시행하였다. 또한 다중회귀분석을 이용하여 혈중 ghrelin을 가장 설명할 수 있는 신체계측지수를 분석하였다. 모든 자료의 통계처리는 SPSS 10.0을 이용하였고, 통계학적인 유의 수준은 0.05미만으로 하였다.

결 과

1. 대상군의 일반적 특징

대상군은 180명으로 정상체중군 57명 비만군 123명이었으며 두 군간의 남녀비의 차이는 없었다. 대상군의 나이는 정상체중군 39.4±12.2세 비만군 40.2±13.0세로 두 군간 유의한 차이가 없었고, 신체계측지

Table 1. General Characteristics of Study Subjects (N=180)

Characteristics	Nonobese (N=57)	Obese (N=123)	P value
Age (year)	39.4±12.2	40.2±13.0	0.694
Sex (male/female)*	17/41	30/95	0.278
Body mass index (kg/m ²)	22.4±1.8	31.9±3.3	0.000
Waist circumference (cm)	76.2±6.8	96.9±8.5	0.000
Hip circumference (cm)	91.5±4.3	106.1±6.3	0.000
Waist to hip ratio	0.83±0.06	0.91±0.06	0.000
Visceral fat (cm ²)	66.0±35.1	149.9±62.7	0.000
Subcutaneous fat (cm ²)	136.4±43.5	310.6±100.0	0.000
Visceral fat/subcutaneous fat	0.53±0.32	0.54±0.30	0.851
Ghrelin (pg/ml) [†]	615.0±341.3	517.1±141.4	0.007

Data are mean±standard deviation, except sex was number.

*P value was X² test, [†] P value was Mann Whitney test, and other variables were t-test.

Table 2. Comparisons of Anthropometric data According to Ghrelin Levels in Obese subjects (N=123)

	< 500 pg/mL (N=59)	≥ 500 pg/mL (N=64)	P value
Age (year)	41.9±13.8	38.5±12.3	0.147
Body mass index (kg/m ²)	32.8±3.5	31.2±2.9	0.007
Waist circumference (cm)	98.8±8.0	95.4±8.7	0.026
Hip circumference (cm)	107.7±6.2	104.6±6.0	0.006
Waist to hip ratio	0.92±0.06	0.91±0.06	0.607
Visceral fat (cm ²)	163.2±57.8	137.6±64.9	0.023
Subcutaneous fat (cm ²)	324.9±107.9	297.3±90.6	0.125
Visceral fat/subcutaneous fat	0.57±0.32	0.51±0.29	0.312

Data are mean±standard deviation.

Table 3. Multiple Stepwise Regression Analysis to Estimate Serum Ghrelin Levels from Anthropometric Data

	B	SE	P-value	R ²
Obese subjects Constant	85.093	12.111	0.000	
Body mass index (kg/m ²)	-1.045	0.377	0.006	0.060
Total subjects Constant	121.533	18.928	0.000	
Hip circumference (cm)	-0.657	0.186	0.001	0.066

수에서 복부내장지방량/복부피하지방량비 (이하 VSR) 을 제외하고 두 군간 모두 현저한 차이가 있었다 (p=0.000). 혈중 ghrelin은 정상체중군에서 615.0±341.3 pg/mL로 비만군의 517.1±141.4 pg/mL에 비해 현저하게 높았다 (p=0.007) (Table 1).

2. 비만군에서 ghrelin에 따른 신체계측지수 차이

신체계측지수를 혈중 ghrelin을 500 pg/mL 미만인 군과 이상인 군으로 나누어 비교해 본 결과 BMI

($p=0.007$), 허리둘레 ($p=0.026$), 둔부둘레 ($p=0.006$)에서 현저한 차이가 있었다. 체지방 분포는 복부피하지방량 및 VSR에서 두 군간 차이가 없었으나 복부내장지방량에서 500 pg/mL 미만인 군이 500 pg/mL 이상인 군에 비해 현저하게 많았다 ($p=0.023$) (Table 2).

3. 혈중 ghrelin의 추정

혈중 ghrelin을 가장 추정할 수 있는 신체계측지수를 찾기 위해 다중회귀분석한 결과 비만군에서 BMI가 가장 유의한 변수였고 ($R^2=0.06$, $P=0.006$) 전체 대상군에서는 둔부둘레였다 ($R^2=0.066$, $P=0.001$) (Table 3).

고 찰

음식섭취와 에너지 대사에 영향을 미치는 체내 물질로 neuropeptide Y (이하 NPY), agouti-related protein (AGRP), orexins, melanin concentrating hormone (MCH), α -melanocyte stimulating hormone (MSH), neuromedin U, cocaine-and amphetamine regulated transcript (CART), corticotropin releasing hormone (CRH), leptin, resistin 등이 있으며 이들중 NPY가 식욕조절과 에너지대사의 가장 중요한 호르몬으로 알려져 있다¹⁾. Ghrelin은 NPY보다는 약하지만 지금까지 발견된 여러 체내 식욕증가 물질보다 강력한 식욕증가 물질로 알려져 있다⁷⁾. Ghrelin은 위의 말초를 통한 투여보다 뇌에 직접투여 되었을 때 음식섭취를 더 증가시켜 체중증가를 일으키고⁸⁾, 지방의 사용을 감소시켜 체중을 증가시킨다⁹⁾. 실제 비만환자에서 혈중 ghrelin치는 정상인에 비해 낮고 체중감량시 증가하는 것은 비만환자에서 ghrelin이 하향조절 되어 있는 것으로 설명한다^{5,10)}.

Ghrelin은 주로 위점막에서 분비되지만 지방조직을 포함한 체내 여러 장기에서도 분비되며, ghrelin 수용체는 뇌하수체에 가장 많고 갑상선, 췌장, 비장, 심장 및 부신조직에서도 발견된다¹¹⁾. 따라서 ghrelin은 식욕증가 및 성장호르몬 분비작용 뿐만 아니라 심장, 신장, 탄수화물대사, 췌장, 성선 기능 및 세포 증식에도 관여하는 것으로 알려져 있고, 이외에도 수많은 작용을 할

것으로 추정하고 있다. ghrelin의 분비 조절 기전은 잘 밝혀지지 않았으나 에너지 과잉이 급성(과식) 또는 만성으로 지속되면 (비만) 혈중 ghrelin치가 감소하며^{5,12)}, 공복시나 거식증인 경우 증가한다^{13,14)}. 따라서 식전 ghrelin의 상승은 식사시작을 위한 배고픔 신호를 유발하는 것으로 추정된다¹⁵⁾.

본 연구는 한국인을 대상으로 한 연구로서 혈중 ghrelin 치가 정상 체중군에서 비만군에 비해 높은 것은 국외 연구와 일치하는 결과라 할 수 있다⁹⁾. 일본인을 대상으로 한 Shiya 등¹⁶⁾의 연구에서도 혈중 ghrelin치를 비교한 결과 BMI 18.5 kg/m² 미만인 군에서 정상 체중군 및 비만군에 비해 현저하게 높았으며 BMI와 반비례한다고 보고하였다. 또한, 소아를 대상으로 한 Bellone 등¹⁷⁾의 연구에서도 성인처럼 혈중 ghrelin은 BMI와 반비례하는 것으로 보고되었다.

체지방 분포에 영향을 미치는 체내 물질로 인슐린, 성장호르몬 및 IGF-1, 성호르몬, 부신피질 호르몬과 같은 각종 호르몬이 있으며^{18~20)}, 특히 복부비만시 GH 혈중치가 낮으므로²¹⁾ GH 분비에 관여하는 ghrelin의 혈중치 변화와 체지방 분포와도 관련 있을 것으로 추정할 수 있다. 지금까지 체지방 분포와 혈중 ghrelin에 대한 연구는 드물었으나 본 연구에서 혈중 ghrelin을 500 pg/mL 미만인 군과 이상인 군으로 나누어 비교해본 결과 500 pg/mL 미만인 비만환자에서 더 비만하고 복부내장지방이 많았으나 회귀분석결과 혈중 ghrelin을 가장 잘 예측할 수 있는 변수 BMI였다. 또한 전체 대상군을 모두 포함한 회귀분석에서는 둔부둘레가 혈중 ghrelin을 가장 잘 예측할 수 있었다. 이는 혈중 ghrelin이 복부내장지방량보다 전체 지방량과 더 높은 관련이 있는 것으로 추정할 수 있다.

이상의 연구결과 한국인에서도 혈중 ghrelin은 BMI와 반비례하며 복부내장 지방량보다 전체 지방량이 더 높은 관련성을 가지고 있었다. 향후 한국인을 대상으로 체중증감에 따른 혈중 ghrelin의 변화에 대한 추가적인 연구가 지속되어야 한다.

ABSTRACT

Background: Ghrelin, a novel GH-releasing peptide

isolated from human and rat stomach, stimulates food intake and GH secretion. We investigated the relationships between plasma ghrelin concentrations and fat distributions in obese patients.

Methods: The subjects included 57 nonobese subjects and 123 subjects with obesity. Waist and hip circumference were measured by standard method. Abdominal CT was used to measure abdominal adipose tissue at the level of lumbar vertebrae 4~5. Fasting blood samples for ghrelin were collected from all subjects.

Results: Circulating ghrelin levels in nonobese subjects were significantly higher (615.0 ± 341.3 pg/mL) than in obese subjects (517.1 ± 141.4 pg/mL) ($P=0.007$). In obese subjects, there were significantly more visceral fat amounts of patient with < 500 pg/mL of ghrelin levels than that's of patient with ≥ 500 pg/mL of ghrelin levels ($P=0.023$). But, in stepwise regression analysis, BMI was a significant independent determinant of fasting ghrelin in obese patients (R^2 0.06, $P=0.006$) and hip circumference was a major determinants of fasting ghrelin levels in total subjects (R^2 0.066, $P=0.001$).

Conclusions: In this study, we found that circulating ghrelin levels in obese subjects are lower than nonobese subjects. The major determinant of ghrelin levels in obese subjects are BMI rather than visceral fat amount.

Key Words: Ghrelin, Obesity, Abdominal visceral fat, BMI

참 고 문 헌

1. Bray GA. Reciprocal relation of food intake and sympathetic activity: experimental observations and clinical implications. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24(Suppl. 2):S8-17.
2. Trayhurn P. Biology of leptin--its implications and consequences for the treatment of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25(Suppl. 1):S26-8.
3. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999;402(6762):656-60.
4. Wren AM, Small CJ, Ward HL, Murphy KG, Dakin CL, Taheri S, et al. The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. *Endocrinology* 2000;141:4325-8.
5. Tschop M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001;50:707-9.
6. Broglio F, Arvat E, Benso A, Gottero C, Muccioli G, Papotti M, et al. A natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86: 5083-6.
7. Shintani M, Ogawa Y, Ebihara K, Aizawa-Abe M, Miyanaga F, Takaya K, et al. Ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, is a novel orexigenic peptide that antagonizes leptin action through the activation of hypothalamic neuropeptide Y/Y1 receptor pathway. *Diabetes* 2001;50:227-32.
8. Asakawa A, Inui A, Kaga T, Yuzuriha H, Nagata T, Ueno N, et al. Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. *Gastroenterology* 2001;120:337-45.
9. Tschop M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; 407(6806):908-13.
10. Hansen TK, Dall R, Hosoda H, Kojima M,

- Kangawa K, Christiansen JS, et al. Weight loss increases circulating levels of ghrelin in human obesity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56:203-6.
11. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, Morris DG, McGee P, Fairclough P, et al. The Tissue Distribution of the mRNA of Ghrelin and Subtypes of Its Receptor, GHS-R, in Humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2988.
12. Ravussin E, Tschop M, Morales S, Bouchard C, Heiman ML. Plasma ghrelin concentration and energy balance: overfeeding and negative energy balance studies in twins. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4547-51.
13. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, et al. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4753-8.
14. Toshinai K, Mondal MS, Nakazato M, Date Y, Murakami N, Kojima M, et al. Upregulation of Ghrelin expression in the stomach upon fasting, insulin-induced hypoglycemia, and leptin administration. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;281:1220-5.
15. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001;50:1714-9.
16. Shiiya T, Nakazato M, Mizuta M, Date Y, Mondal MS, Tanaka M, et al. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:240-4.
17. Bellone S, Rapa A, Vivenza D, Castellino N, Petri A, Bellone J, et al. Circulating ghrelin levels as function of gender, pubertal status and adiposity in childhood. *J Endocrinol Invest* 2002; 25:RC13-5.
18. Johannsson G, Marin P, Lonn L, Ottosson M, Stenlof K, Bjorntorp P, et al. Growth hormone treatment of abdominally obese men reduces abdominal fat mass, improves glucose and lipoprotein metabolism, and reduces diastolic blood pressure. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:727-34.
19. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, Benussi C, De Simone L, Genazzani AR. Climacteric modifications in body weight and fat tissue distribution. *Climacteric* 1999;2:37-44.
20. Kunitomi M, Wada J, Takahashi K, Tsuchiyama Y, Mimura Y, Hida K, et al. Relationship between reduced serum IGF-I levels and accumulation of visceral fat in Japanese men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:361-9.
21. Marin P, Kvist H, Lindstedt G, Sjostrom L, Bjorntorp P. Low concentrations of insulin-like growth factor-I in abdominal obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993 Feb;17:83-9.