

정상 및 비만여성에서 혈중 leptin과 부위별 골밀도와의 관계

계명대학교 의과대학 가정의학교실, 계명대학교 의과대학 내과학교실¹

서영성 · 김대현 · 이인규¹

Relation between Serum Leptin Level and Regional Bone Density in Normal and Obese Adult Women

Young Sung Suh, Dae Hyun Kim, In Kyu Lee¹

Department of Family Medicine, Keimyung University School of Medicine, Taegu, Korea

Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine, Taegu, Korea¹

ABSTRACT

Background: Body weight is a major determinant of bone mass and related with serum leptin concentration. However, little is known about the relationship between serum leptin level and bone mass. This study was undertaken to determine whether circulating serum leptin were correlated with total bone mineral density and regional bone mineral density.

Method: This study included 54 normal weight women (BMI 18.5~24.9 kg/m²) and 34 obese women who had visited health promotion center and obesity clinic in Keimyung University Dongsan Medical Center from October 1999 to March 2000. We evaluated serum leptin concentration, abdominal subcutaneous and visceral fat amount by CT and total and regional bone mineral density (BMD) by DEXA.

Results: Total and regional BMD in obese women were significantly higher than that normal weight women. Serum leptin concentration was significantly associated with BMI and abdominal subcutaneous fat amount in both group, total body fat % in normal weight women. However, serum leptin concentration was not associated with total body BMD and regional BMD. In normal weight women, hip circumference was correlated with spinal and pelvic regional BMD. BMI was associated with pelvic regional BMD. In obese women, spine regional BMD was negatively associated with waist circumference, WHR, abdominal visceral fat amount. Pelvic regional BMD was negatively associated with WHR.

Conclusions: We concluded that regional bone density was not significant associated with serum leptin concentration, visceral fat amount was negatively associated with BMD in obese women, and hip circumference was positively associated with BMD in Korean normal weight women.

Key Words: Serum Leptin, Regional BMD, Visceral Fat

서 론

체중은 골량을 결정하는 주요인자로 알려져 있으며 [1], 체중이 무거운 사람은 가벼운 사람에 비해 노인이 되어도 높은 골밀도를 유지한다[2]. 비만자에서 골다공증에 대한 보호작용은 체중부하에 의한 효과[3], 지방세포에서 androgen과 estrogen의 aromatization 증가[4] 및 sex hormone binding globulin의 감소[5] 또는 혈중 insulin의 증가로 인한 골생성의 증가[6]를 들 수 있다.

obesity gene (ob)에서 생산된 leptin[7]은 leptin receptor에 작용하며 음식조절과 에너지 소비를 조절하는 negative feedback으로 지방조직의 양에 대한 정보를 뇌에 전달하여 체중을 조절한다[8]. 혈중 leptin은 대체로 지방조직의 양과 비례하므로 비만자에서 혈중 leptin 농도가 정상 체중자에 비하여 높다[9]. ob/ob mouse에서는 leptin gene의 변이로 고도비만, 불임, 식욕과다, 저체온, 당뇨병 등이 발병하는 것으로 알려져 있다[10]. 또한 leptin은 혈관신생, 면역기능, 생식, 골형성에 관여하는 것으로 알려져 있다[11].

Liu 등[12]은 leptin 결핍 비만쥐에 leptin을 투여한 결과 골생성과 관련된 조직학적 조건이 호전됨을 보고 하였으나 Ducey 등[13]은 골생성을 저해한다고 보고하였다. 사람에 대한 연구에서도 leptin이 골수의 stromal cell에 작용하여 조골세포(osteoblast)로의 분화를 촉진하여 골량을 증가시킬 수 있다는 연구와[14], leptin과 골형성 및 흡수 골지표간의 관련성이 관련성이 적다는 연구도[15] 있었다. 최근 폐경후 여성골다공증 환자의 혈중 leptin 농도와 골량과의 관계에 대한 연구에서 정상골량 비만군보다 골다공증 비만군에서 약한 연관성이 있었다[16]. 따라서 본 연구는 우리나라 성인 여성에서 혈중 leptin 농도와 부위별 골밀도 및 비만 관련변수들과 관련성에 대하여 연구해 보고자 한다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

1999년 10월부터 2000년 3월 까지 대구의 모대학

병원 건강증진센터 및 비만클리닉을 방문한 환자 중 본 연구의 목적에 동의하고 칼슘관련 대사성질환이나 비만관련 대사성질환이나 최근 의도적 및 비의도적인 체중감량이 없고 BMI (Body mass index)가 18.5~24.9 kg/m²인 54명을 정상체중군으로 선택하였다. 비만군은 갑상선기능장애 및 약물남용의 증거가 없으면서 칼슘관련 대사성질환이나 비만관련 대사성 질환이 없이 BMI 30 kg/m²이상인 34명을 선택하였다.

2. 연구 방법

신체 계측중 키와 체중은 가벼운 옷차림으로 신장-체중 자동측정계 (FA-94H, Fanics, Korea)를 이용하여 측정하였고, 허리둘레와 둔부둘레는 줄자를 이용하여 호기 후 편한 상태에서 기립시 배꼽을 지나는 선을 허리둘레 길이로 하였고, 엉덩이 둘레중 가장 큰 둘레선을 엉덩이둘레 길이로 하였다. 복부지방량은 CT를 이용하여 (Somatom Plus 32, Siemens, Germany) L4-5 level (배꼽부위)에서 촬영한 후 내장된 컴퓨터를 이용하여 복부피지지방량과 복부내장지방량을 계산하였다.

부위별 골밀도와 총체지방량은 전신 골밀도기 (Lunar, DPX-L Madison, WI, USA)를 이용하여 측정하였고, 연구자 1인이 척추부, 골반부, 상지부, 하지부 및 전체 골량을 각각 구분하여 분석하였다 (Fig. 1).

혈중 leptin 치의 측정을 위해 12시간 공복 후 정맥 채혈하였으며 방사성면역법 (Active Human Leptin IRMA, DSL-23100, Diagnostic Systems Lab. Inc., Webster, TX, USA)으로 측정하였다.

3. 자료분석

Kolmogorov-Smirnov test 결과 혈중 leptin은 정규 분포를 하지 않아 Mann-Whitney U test로 두 군간의 차이를 검정하였고, 그의 변수들은 두 군간 골밀도 비교를 위해 T-test를 시행하였다. 각 부위 골밀도와 leptin 및 비만관련 인자들의 상관성을 보기 위해 pearson's 상관분석을 하였다. 모든 연구자료는 SPSS 8.0 package (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하였고 통계적인 유의성은 0.05미만으로 하였다.

결 과

1. 일반적인 특징

연구대상 중 정상체중군 54명의 평균나이는 $41.8 \pm$

11.87세로 비만군 34명의 평균나이는 46.5 ± 13.41 세보다 적었으나 유의한 차이는 없었다. BMI, 총체지방량, 허리둘레, 둔부둘레, 허리-둔부둘레비 (이하 WHR), 혈중 leptin 치 복부내장 및 피하지지방량에서 두 군간 유의한 차이가 있었다 ($p < 0.001$) (Table 1).

2. 골밀도의 차이

골밀도의 차이를 각 부위별로 나누어 비교해본 결과 상지부, 하지부, 척추부 및 골반부에서 두 군간 유의한 차이가 있었고 ($p < 0.05$, $p < 0.001$), 전체 골밀도에서도 두 군간 유의한 차이가 있었다 ($p < 0.05$) (Table 2).

3. 혈중 leptin과 부위별 골밀도간의 상관 분석

혈중 leptin 치와 비만관련변수간의 관계는 체질량 지수와 복부피하지지방량과는 두 군 모두에서 유의한 상관성이 있었고 ($p < 0.05$, $p < 0.01$), 정상체중군에서 전체 체지방량과 유의한 상관성이 있었고 ($p < 0.01$) WHR과 복부내장지방량과는 무관하였다 (Table 3).

정상체중군에서 혈중 leptin 치와 골밀도는 유의한 상관성이 없었고, WHR, 총체지방량, 복부내장지방량 및 피하지지방량과도 유의한 상관성이 없었다. 정상체중군에서 둔부둘레는 척추부 및 골반부 골밀도와 유의한 상관성이 있었고 ($p < 0.05$), BMI 골반부 골밀도와 유의

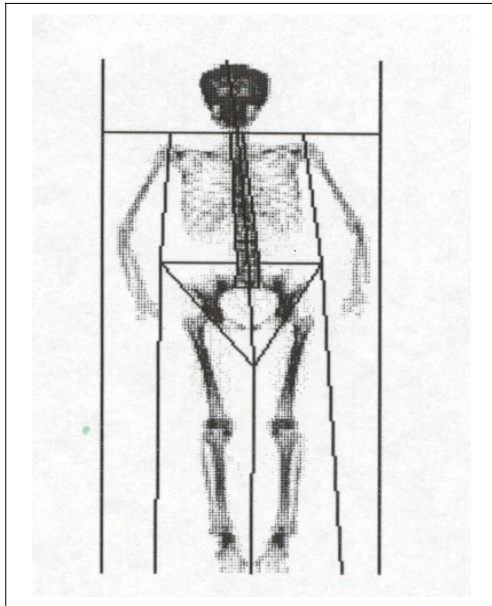


Fig. 1. Screen display of total bone mineral density. Black lines superimposed upon the skeleton demarcate major anatomic regional areas.

Table 1. General Characteristics of Study Subjects

	Obese women(N=34)	Normal weight women(N=54)
Age (years)	46.5 ± 13.41	41.8 ± 11.87
BMI (kg/m^2)*	31.9 ± 2.35	21.6 ± 1.88
Total body fat %*	45.0 ± 3.17	33.3 ± 4.79
Waist circumference (cm)*	95.2 ± 7.99	73.5 ± 6.40
Hip circumference (cm)*	105.4 ± 5.63	90.0 ± 3.96
WHR*	0.90 ± 0.00	0.82 ± 0.01
Serum leptin level (ng/mL)*	15.5 ± 11.01	6.0 ± 2.94
Subcutaneous fat (cm^2)*	327.0 ± 78.70	143.1 ± 39.52
Visceral fat (cm^2)*	157.2 ± 52.59	58.2 ± 2.69

Serum leptin level; Mann-Whitney U test, Other factors; T-test

* $p < 0.001$,

BMI; body mass index, Total body fat %; measured by DEXA

WHR; Waist-Hip ratio, Subcutaneous fat; abdominal subcutaneous fat amount, Visceral fat; abdominal visceral fat amount.

Table 2. Comparisons of Total and Regional Bone Mineral Density in Both Group
(Mean; g/cm²)

	Total BMD*	Arm*	Spine**	Pelvis**	Leg**
Normal weight subjects(N=54)	1.132	0.829	1.191	1.065	1.124
Obese subjects(N=34)	1.193	0.827	1.316	1.174	1.243

*p<0.05, **p<0.001

BMD; bone mineral density.

Table 3. Relationships between Serum Leptin Level and Obesity Related Factors

	BMI	Waist	Hip	WHR	Total	Subcut	Visceral
Normal weight subject(N=54)	.287*	.223	.250	.114	.501**	.365**	.188
Obese subjects(N=34)	.543**	.155	.325	-.070	.326	.345*	-.091

All values are correlation coefficient by pearson's correlation analysis

* p<0.05, ** p<0.01

Waist; waist circumference, Hip; hip circumference, WHR; Waist-Hip ratio, Total; total body fat % measured by DEXA, Subcut; abdominal subcutaneous fat amount by CT, Visceral; abdominal visceral fat amount by CT.

Table 4. Correlations among Serum Lepin Level, Bone Mineral Density and Anthro-pometric Factors in Normal Weight Subjects

	Total BMD	Arm	Spine	Pelvis	Leg
Leptin	.069	-.025	.074	.124	.156
BMI	.089	.089	.165	-.086	.070
Waist	-.011	.048	.016	-.271	.032
Hip	.199	.168	.268*	.044	.111
WHR	-.163	-.049	-.181	-.356*	-.036
Total fat	-.088	-.264	.064	-.142	.115
Subcut fat	.000	-.057	.078	-.130	.018
Visceral fat	-.082	-.090	-.105	-.125	.018

All values are correlation coefficient by pearson's correlation analysis

* p<0.05

Waist; waist circumference, Hip; hip circumference, WHR; Waist-Hip ratio, Total fat; total body fat % measured by DEXA, Subcut fat; abdominal subcutaneous fat amount, Visceral; abdominal visceral fat amount.

한 상관성이 있었다(p<0.05) (Table 4).

비만군에서 상지부 및 척추부 골밀도는 허리둘레와 음의 상관성을 보였고(p<0.05, p<0.01), WHR은 척추부 및 골반부 골밀도와 유의한 상관성을 보여주었고(p<0.05, p<0.01), 복부내장지방량에서도 척추부 골밀

도와 유의한 상관성이 있었다(p<0.01). 혈중 leptin 치, 둔부둘레, 체질량지수, 총체지방량 및 복부피하지방량과 각 부위별 골밀도와 유의한 관련성이 없었다 (Table 5).

Table 5. Correlations among Serum Lepin Level, Bone Mineral Density and Anthropometric Factors in Obese Subjects

	Total BMD	Arm	Spine	Pelvis	Leg
Leptin	-.156	-.037	.203	.124	-.110
BMI	-.118	-.192	-.113	-.086	-.235
Waist	-.233	-.376*	-.499**	-.271	-.262
Hip	.003	-.206	-.196	.044	-.088
WHR	-.287	-.290	-.444**	-.356*	-.241
Total fat	-.156	-.189	-.033	-.142	-.268
Subcut fat	-.019	-.043	-.153	-.130	.067
Visceral fat	-.148	-.323	-.453**	-.125	-.058

All values are correlation coefficient by pearson's correlation analysis

* p<0.05 ** p<0.01

Waist; waist circumference, Hip; hip circumference, WHR; Waist-Hip ratio, Total fat; total body fat % measured by DEXA, Subcut fat; abdominal subcutaneous fat amount, Visceral; abdominal visceral fat amount.

고 찰

비만자들은 정상체중자들에 비해 골량과 혈중 leptin 이 증가되어 있다[1,9,17]. 혈중 leptin치는 신생아기부터 노인에 이르기까지 남성보다 지방조직량이 많고 지방조직당 leptin 생산율이 많은 여성에서 높으며[18~20], 여성에서 폐경은 혈중 leptin 치와 무관한 것으로 알려져 있으므로[21] 본 연구에서는 여성을 대상으로 하였고 폐경유무를 구분하지 않았다.

지방조직에서 분비된 leptin은 여러 경로를 통해 체중조절에 관여하는 것 이외 ACTH/glucocorticoid와 GHRH/GH 축과 같은 골대사에 영향을 미치는 호르몬의 되먹이기 회로 중의 하나로 밝혀졌다[22]. 또한 leptin은 사람의 골수에 직접 작용하여 조골세포로의 분화를 촉진시키며 골대사에 영향을 미친다고도 하였으나 연구가 부족하다[14,23]. Odabashi 등[16]이 폐경기여성의 골다공증환자와 정상 골밀도군의 혈중 leptin 치를 비교한 연구에서 유의한 차이를 보여주지 못하였으며 본 연구에서도 비만군 및 정상체중군 모두에서 leptin과 골밀도간의 유의한 상관 관계가 없었던 결과와 유사하다 할 수 있다.

혈중 leptin 치가 BMI, 총체지방량 및 복부피지방량과 비례하였으나 복부내장지방량과 무관하였다는

본 연구결과는 외국연구의 결과와 동일하였다[24]. 또한 김은미 등[25]의 연구에서도 복부피지방량이 내장지방량보다 혈중 leptin치와 높은 상관성을 보인 결과와 일치하였다. 이는 피하지방세포의 크기가 내장지방세포보다 크며 증가된 leptin gene expression으로 인한 결과로 알려져 있다[26]. Bennett 등[27]의 연구에서 둔부 둘레가 leptin 치와 높은 상관성을 보인 것도 본 연구의 결과와 유사하다 할 수 있다. 즉 혈중 leptin 치와 관련되는 지방은 전체적인 지방량을 반영하므로 국소 지방량을 나타내는 허리둘레보다 둔부둘레가 전체 지방량을 잘 반영한다고 할 수 있다.

비만자의 골밀도가 정상체중군에 비해 상지부, 하지부, 척추부, 골반부 및 전체 골밀도에서 유의하게 높았다. 이는 체중과 부위별 골밀도에 대한 Takata 등[28]의 연구에서 처럼 비만이 체중 부하골인 척추부, 골반부 및 하지부의 골량감소를 막는다는 결과와 일부 일치 하였다. 한편, 비만변수와 골밀도와의 관계에서 같은 군내에서 골밀도와 허리-둔부 둘레비 및 복부내장지방량과 반비례하였으므로 복부내장이 적을수록 높은 골밀도를 나타낸다고 볼 수도 있다. 그러나, Murillo-Urbe 등[29]은 upper level body fat distribution일 때 더 높은 골밀도를 가진다고 보고하여 본 연구와 상반되었다.

본 연구결과 두 군 모두 혈중 leptin 치와 부위별 골밀도 및 전체 골밀도간에 유의한 관계가 없었고, 정상체중군에서 허리둘레나 허리-둔부 둘레비보다 둔부둘레가 골밀도와 유의한 관계가 있었고, 비만군에서는 허리둘레가 골밀도와 음의 상관성을 보여주었다. 즉 혈중 leptin치와 골밀도와는 무관하였으며 정상체중군은 둔부둘레가 클수록 골밀도가 높고 비만군에서는 복부내장지방이 적을수록 골밀도가 높음을 알 수 있었다.

요약 및 결론

비만자에서 정상 체중자보다 높은 혈중 leptin 치를 유지하나 혈중 leptin 치와 골밀도와 직접적인 관련성에 대하여 일지된 연구는 없었다. 따라서 본 연구는 혈중 leptin 치와 부위별 골밀도 및 비만 관련변수들과의 관련성에 대하여 연구한 결과 다음과 같은 결과를 얻었다.

비만군과 정상체중군간 BMI, 총체지방량, WHR, 혈중 leptin 치 복부내장, 피하지방량 및 부위별 골밀도에서 유의한 차이가 있었다. 혈중 leptin 치와 BMI 및 복부피하지방량과는 각군내에서 유의한 상관관계가 있었고, 혈중 leptin 치와 부위별 골밀도 및 전체 골밀도에서 각 군내에서 유의한 상관성이 없었다.

정상체중 군에서 둔부둘레는 척추부 및 골반부 골밀도와 유의한 상관성이 있었고, BMI는 골반부 골밀도와 유의한 상관성이 있었다. 비만군에서 상지 및 척추부 골밀도와 허리둘레 간은 음의 상관성을 보였고, WHR와 척추부 및 골반부 골밀도와 유의한 상관성이 있었고, 복부내장지방량에서도 척추부 골밀도와 유의한 상관성이 있었다.

이상의 연구 결과 혈중 leptin 치와 부위별 골밀도는 무관하였으므로 leptin 이외의 요인으로 인하여 비만군의 골밀도가 높은 것으로 사료되며 향후 대규모 역학적인 연구와 추가적인 연구가 필요하리라 사료된다.

참 고 문 헌

1. Mazess RB, Barden HS, Ettinger M, Johnston C,

Dawson-Hughes B, Baran D, Powell M, Notelovitz M: *Spine and femur density using dual-photon absorptiometry in US white women. Bone Miner* 2:211-210, 1987

2. Tremollieres FA, Pouilles JM, Ribot C: *Vertebral postmenopausal bone loss is reduced in overweight women: a longitudinal study in 155 early postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab* 77:683-6, 1993

3. Slemenda CW: *Body composition and skeletal density--mechanical loading or something more? J Clin Endocrinol Metab* 80:1761-3, 1995

4. Revilla M, Villa LF, Sanchez-Atrio A, Hernandez ER, Rico H: *Influence of body mass index on the age-related slope of total and regional bone mineral content. Calcif Tissue Int* 61:134-8, 1997

5. Reid I, Evans MC, Ames RW: *Volumetric bone density of the lumbar spine is related to fat mass but not lean mass in normal postmenopausal women. Osteoporosis Int* 4:362-7, 1994

6. Reid IR, Evans MC, Cooper GJ, Ames RW, Stapleton J: *Circulating insulin levels are related to bone density in normal postmenopausal women. Am J Physiol* 265:E655-9, 1993

7. 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

8. Sorensen TI, Echwald S, Holm JC: *Leptin in obesity. Br Med J* 313:953-4, 1996

9. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL, Caro JF: *Serum Immunoreactive-Leptin Concentrations in Normal-Weight and Obese Humans. N Engl J Med* 334:292-295, 1996

10. Huang L, Li C: *Leptin: a multifunctional hormone. Cell Res* 10:81-92, 2000

11. Friedman JM, Halaas JL: *Leptin and the regulation of body weight in mammals. Nature* 395:763-770, 1998
12. Liu C, Gossmann A, Bain S, Strachan M, Puerner D, Bailez C, Hurnes J, Yamamoto G, Sprugel K, Kuijper J, Weigle S, Durnam D, Moor E: *Leptin stimulates cortical bone formation in obese mice. J Bone Miner Res* 12:S115, 1997
13. Ducy P, Amling M, Takeda S, Priemel M, Schilling AF, Beil FT, Shen J, Vinson C, Rueger JM, Karsenty G: *Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. Cell* 100:197-207, 2000
14. Thomas T, Gori F, Khosla S, Jensen MD, Burguera B, Riggs BL: *Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. Endocrinology* 140:1630-1638, 1999
15. Goulding A, Taylor RW: *Plasma leptin values in relation to bone mass and density and to dynamic biochemical markers of bone resorption and formation in postmenopausal women. Calcif Tissue Int* 63:456-458, 1998
16. Odabasi E, Ozata M, Turan M, Bingol N, Yonem A, Cakir B, Kutlu M, Ozdemir IC: *Plasma leptin concentrations in postmenopausal women with osteoporosis. Eur J Endocrinol* 142:170-173, 2000
17. Khosla S, Atkinson EJ, Riggs BL, Melton LJ 3rd: *Relationship between body composition and bone mass in women. J Bone Miner Res* 11:857-63, 1996
18. Lonnerdal B, Havel PJ: *Serum leptin concentrations in infants: effects of diet, sex, and adiposity. Am J Clin Nutr* 72:484-489, 2000
19. Hellstrom L, Wahrenberg H, Hruska K, Reynisdottir S, Arner P: *Mechanisms behind gender differences in circulating leptin levels. J Intern Med* 247:457-462, 2000
20. Horlick MB, Rosenbaum M, Nicolson M, Levine LS, Fedun B, Wang J, Pierson RN Jr, Leibel RL: *Effect of puberty on the relationship between circulating leptin and body composition. J Clin Endocrinol Metab* 85:2509-2518, 2000
21. Hadji P, Hars O, Bock K, Sturm G, Bauer T, Emons G, Schulz KD: *The influence of menopause and body mass index on serum leptin concentrations. Eur J Endocrinol* 143:55-60, 2000
22. Blum WF: *Leptin - the voice of the adipose tissue. Hor res* 48:2-8, 1997
23. Gainsford T, Willson TA, Metcalf D, Handman E, McFarlane C, Ng A, Nicola NA, Alexander WS, Hilton DJ: *Leptin can induce proliferation, differentiation, and functional activation of hemopoietic cells. Proc Natl Acad Sci Am* 93:14564-8, 1996
24. Van Harmelen V, Reynisdottir S, Eriksson P, Thorne A, Hoffstedt J, Lonnqvist F, Arner P: *Leptin secretion from subcutaneous and visceral adipose tissue in women. Diabetes* 47:913-917, 1998
25. 김은미, 조은영, 권석주, 이종호, 송영득, 이현철, 허갑범: 성인여성에서 체지방량 및 체지방분포가 혈청렙틴농도에 미치는 영향. 대한비만학회지 8: 244-255, 1999
26. Masuzaki H, Ogawa Y, Isse N, Satoh N, Okazaki T, Shigemoto M, Mori K, Tamura N, Hosoda K, Yoshimasa Y: *Human obese gene expression. Adipocyte-specific expression and regional differences in the adipose tissue. Diabetes* 44:855-8, 1995
27. Bennett FI, McFarlane-Anderson N, Wilks R, Luke A, Cooper RS, Forrester TE: *Leptin concentration in women is influenced by regional distribution of adipose tissue. Am J*

- Clin Nutr* 66:1340-4, 1997
28. Takata S, Ikata T, Yonezu H: *Characteristics of bone mineral density and soft tissue composition of obese Japanese women: Application of dual-energy X-ray absorptiometry. J Bone Miner Metabol* 17:206-210, 1999
29. Murillo-Urbe A, Carranza-Lira S, Martinez-Trejo N, Santos-Gonzalez J: *Influence of weight and body fat distribution on bone density in postmenopausal women. Int J Fertil Womens Med* 45:225-231, 2000