

제2형 당뇨병 환자와 정상인에서 혈중 렙틴 농도와 인슐린저항성 및 비만도와의 관계

아주대학교 의과대학 내분비대사내과학교실

이성규 · 노혜림 · 오윤정 · 김윤정 · 홍은경 · 채봉남 · 정윤석 · 이관우 · 김현만

Plasma Leptin, Insulin Resistance, and Obesity Index of Type 2 Diabetics and Normal Subjects among Koreans

Seong-Kyu Lee, Hye-Lim Noh, Yoon-Jung Oh, Yoon-Jung Kim, Eun-Gyoung Hong
Bong-Nam Chae, Yoon-Sok Chung, Kwan-Woo Lee and Hyeon-Man Kim

Department of Endocrinology and Metabolism, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

ABSTRACT

Background: Leptin has been reported to be correlated with the amount of adipose tissue in humans. The plasma leptin concentrations were not different between diabetics and non-diabetics in Mexican-Americans; however, the leptin might stimulate or diminish insulin secretion and induce insulin resistance. Then, it can be postulated that leptin may one of the key factors in the development of insulin resistance. Therefore we were to note any differences in FPL (fasting plasma leptin levels) between diabetics and normal subjects, and to investigate variables such as PBF (percentage body fat), BMI (body mass index), FPI (fasting plasma insulin) to determine their effects on the variation of FPL. We also were to investigate whether FPL influenced the GUR (glucose utilization rate).

Methods: The subjects were 116 type 2 diabetics and 45 normal subjects in Korean. PBF, BMI, WHR (waist hip ratio) were measured. Fasting plasma insulin and leptin levels were measured by radioimmunoassay. Euglycemic and/or hyperglycemic clamp tests were performed in 19 diabetics and 16 normal subjects.

Results: 1. There was no difference in FPL between diabetics and normal subjects.
2. A significant difference was found in FPL between female and male subjects.

접수일자: 1998년 12월 31일

통과일자: 1999년 2월 8일

책임저자: 이관우, 아주대학교병원 내분비대사 내과

* 본 논문의 요지는 1998년 4월 제11차 아시아-오세아니아
내분비학술대회에서 발표되었음.

3. Gender and body composition such as PBF, BMI contributed plasma leptin levels.
4. FPL was associated with GUR (Insulin resistance) only in male subjects.
5. During 2h clamp tests, the acute increments of insulin or glucose did not change the leptin levels.

Conclusion: These data suggested that there was no difference in FPL between diabetics and normal subjects, whereas gender, body composition such as PBF, BMI contributed leptin levels (J Kor Soc Endocrinol 14:122~133, 1999).

Key Words: Leptin, Insulin resistance, Obesity index, Diabetes

서 론

Ob 유전자의 산물인 렙틴은 지방조직에서만 생산되는 것으로 알려져 있고[1], 혈중 렙틴 농도는 인간에서 지방조직의 양 및 비만도와 상관관계가 있는 것으로 알려져 있다[2,3]. 말초조직의 지방량에 대한 정보를 중추신경계로 전달하는 것이 렙틴의 주요한 역할이지만[4,5], 처음에 추측한 것처럼 렙틴이 체내 지방량을 중추신경계로 전달하는 완전한 신호는 아닌 것으로 밝혀지고 있다[6].

카테콜라민, 지방산 등에 의해서는 Ob 유전자의 발현이 저하되고, [1,7,8,9], 스테로이드 호르몬이나, 이용 가능한 포도당이 많은 상태에서의 인슐린은 지방조직에서 Ob 유전자의 발현을 증가시켜 렙틴의 분비를 증가시키는 것으로 보고되어 있다[10]. 이렇게 체내 에너지 바란스가 양성인 경우에 지방조직에서 생산되고 분비된 렙틴은 뇌의 시상하부에 영향을 미쳐 음식 섭취와 에너지 소비를 변화시켜 체지방을 조절하게 하는 역할을 한다고 알려져 있다[4,5,6]. 또한 지방조직에서 분비된 렙틴은 췌장의 베타세포에서 인슐린 분비에 영향을 미치는 것으로 보고되어 있는데, MIN6 베타세포주와 백서 베타세포에서 기저 인슐린 분비를 촉진하고, 고농도에서는 인슐린 분비를 약간 감소시키며[11], 분리된 쥐의 췌장에서는 인슐린 분비를 억제하는 것으로 알려져 있다[12,13]. Kieffer TJ 등[14]은 체내 지방량이 베타세포에 영향을 미쳐 인슐린 분비를 감소시키는 adipoinsular axis가 존재한다고 제안하였다. 그러나 사람에서는 렙틴이 베타세포에서 인슐린 분비를 억제하는지 혹은 자극하는지는 아직 확실하게 밝혀져 있지 않다. 일반적으로 알려진 바로는 체내 지방량의 증가에 따라서 증가되는 렙틴은 중추신경계를 통하여 췌

장에서 인슐린 분비의 음성 되먹이기에 영향을 주는 것으로 추정하고 있다[15,16].

최근 사람에서 당뇨병과 렙틴과의 관계에 대한 연구들이 있었는데, 이들 결과들을 살펴보면 혈중 렙틴 농도는 서구인에서 당뇨병 환자와 비당뇨 정상인간에 차이가 없는 것으로 보고 되었으나[17], 남성에서는 고렙틴혈증은 인슐린저항성과 관련이 있다고 보고되었다[18]. 따라서 렙틴이 인슐린저항성의 발생에 하나의 중요한 요인일 가능성이 있다.

본 연구에서는 당뇨병 환자와 정상인간에 혈중 렙틴 농도에 차이가 있는지를 알아 보고, 공복 혈중 렙틴 농도에 영향을 미치는 요인들을 알아 보며, 공복 혈중 렙틴 농도와 인슐린저항성의 관계를 알아 보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

제2형 당뇨병 환자 116명과 정상 성인 45명을 대상으로 하였다. 남성은 당뇨병 환자가 73명, 정상 성인이 30명이고, 여성은 당뇨병 환자가 43명, 정상 성인이 15명 이었다(Table 1). 정상 대조군은 한국인 건강한 성인중 간질환 및 신장질환 등의 질환이 없고 당대사에 이상을 초래하는 약물 등을 복용하지 아니하며, 경구당부하검사상 정상내당능을 보이는 대상자로 하였다. 당뇨병군은 경구당부하검사를 통하여 당뇨병으로 진단된 환자를 대상으로 하였다. 이들중 19명의 당뇨병 환자와 16명의 정상 성인에서는 정상혈당 고인슐린 혈중 클램프검사와 고혈당 정상인슐린혈중 클램프검사를 하였다.

Table 1. Demographic Details in Subjects

	Diabetics		Normal subjects	
	Female (n=43)	Male (n=73)	Female (n=15)	Male (n=30)
Age (years)	46 ± 12	47 ± 11 ¹⁾	40 ± 12	39 ± 10
PBF (%)	27.0 ± 5.6 ²⁾	20.0 ± 5.3	28.0 ± 8.8 ³⁾	19.5 ± 4.7
BMI (kg/m ²)	24.0 ± 2.6	24.0 ± 2.3	23.5 ± 4.4	23.8 ± 2.8
WHR	0.88 ± 0.0 ^{1,2)}	0.92 ± 0.06 ¹⁾	0.80 ± 0.11 ⁴⁾	0.88 ± 0.05
FPI (uIU/mL)	7.13 ± 4.25 ¹⁾	6.35 ± 3.62	5.01 ± 1.45	6.63 ± 4.78
FPL (ng/mL)	6.69 ± 3.35 ²⁾	3.79 ± 2.08	7.77 ± 3.76 ⁴⁾	4.83 ± 3.40
FPG (mg/dL)	186 ± 71 ¹⁾	181 ± 80 ¹⁾	98 ± 29	95 ± 8

1) p<0.01 compared with normal subjects in same gender

2) significant difference (p<0.01) compared with male in diabetics

3) significant difference (p<0.01) compared with male in normal subjects

4) significant difference (p<0.05) compared with male in normal subjects

WHR: waist hip ratio, PBF: percentage body fat, BMI: body mass index, FPI: fasting plasma insulin level, FPL: fasting plasma leptin level, FPG: fasting plasma glucose level

2. 방법

(1) **신체계측학적 검사:** 대상군들에서 신장, 체중 및 신체 각 부위의 둘레를 측정하였다. 신체 둘레 (body circumference)는 직립 자세에서 줄자로 제대수준의 허리/엉덩이둘레를 측정하였다. 중심성 비만증의 지표로 허리/엉덩이둘레의 비 (waist hip ratio; WHR)를 계산하였다. 체지방량은 전기저항의 원리를 이용한 BIA(bio-impedance analyzer) (RJL, USA) 체지방분석기를 사용하여 피검자의 성별, 연령, 신장, 체중, 체격, 운동 정도에 의해 교정된 총체지방량을 측정하였다.

(2) **경구당부하검사:** 10시간 이상 금식후 오전 8시에 기저치 검사를 위해 채혈후 75 g의 포도당을 경구 투여후 30분, 60분, 90분 및 120분에 각각 채혈하여 혈당 및 인슐린치를 측정하였다. 혈당은 glucose oxidase법으로, 인슐린은 방사면역측정법 (Linco사의 키트)으로 측정하였다.

(3) **혈중 렙틴 농도 측정:** 공복시 및 클램프검사시 채취한 혈액으로 방사면역측정법 (Linco사의 키트)을 이용하여 측정하였다.

(4) **고혈당 정상인슐린혈중 클램프검사:** 대상자들을 200g 이상의 탄수화물을 포함한 체중 유지식사를 검

사 3일전까지 하도록 하였다. 검사전날 저녁 이후 12시간 이상 금식하도록한 후 검사당일 오전 8시에 DeFronzo 등[19]이 고안한 방법으로 검사를 시행하였다. 한쪽 전주정맥 (antecubital vein)에 채혈을 위한 polyethylene catheter를 넣고, 반대쪽 전주정맥에 포도당 주입을 위한 두번째 catheter를 넣었다. 20% 포도당을 15분간 priming dose를 정주하여 기저 혈당치보다 125 mg/dL 높게 혈당을 상승시키고 (Table 2), 이후 5분마다 혈당을 측정하여 negative feedback 원리로 계산하여 포도당을 정맥내 주입하고 혈당을 일정하게 유지시켰다. 클램프검사 2시간후의 혈중 포도당 농도와 렙

Table 2. 초기 포도당 주입률(고혈당 정상인슐린혈중 클램프검사)

시 간 (분)	포도당 주입률 (mg/m ² body surface area)	시 간 (분)	포도당 주입률 (mg/m ² body surface area)
0~1	1768	7~ 8	442
1~2	1428	8~ 9	408
2~3	1156	9~10	374
3~4	918	10~11	340
4~5	782	11~12	306
5~6	646	12~13	272
6~7	544	13~14	238
		total	9622

Table 3. 포도당 주입량 및 대사량 계산

$Si(\text{포도당 주입량}) = SVi(\text{주입용량}) + SMi(\text{대사량})$	
$SVi = \frac{(Gd - Gi) \times 10 \times (0.19 \times \text{body wt})}{Ginf \times 15} \times P.F.$	
Gd:	원하는 혈당 농도 (mg/dL)
Gi:	해당 시간에서의 실제 혈당 농도 (mg/dL)
포도당 용적 (L):	0.19 × 체중 (kg)
Ginf:	주입액의 포도당 농도 (mg/dL)
P.F.:	infusion pump factor
SMi= SMi-2 × FMi × FMi-1;	metabolic component
SMi-2:	metabolic component calculated two iteration previously
FMi:	(Gd-Gb)/(Gi-Gb); dimensionless correction factor
FMi-1:	dimensionless correction factor one iteration previously
Gb:	basal glucose concentration (mg/dL)

총 포도당 대사량 (M) = 주입된 포도당량 (Ginf) - 소변으로의 포도당 손실량(UC) - 용적보정(SC) 용적 보정 = (G2-G1) × 0.095 G1: 처음 혈당 농도 (mg/dL) G2: 마지막 혈당 농도 (mg/dL)

틴 농도를 측정하여 2시간후의 혈중 포도당 농도 변화가 혈중 렙틴 농도의 변화에 미치는 영향을 알아 보았다.

(5) 정상혈당 고인슐린혈중 클램프 검사: DeFronzo 등[19]이 고안한 방법으로 외부에서 투여한 인슐린에 대한 조직의 포도당 이용률을 측정하였다. 즉 인슐린을 정주하여 혈장 인슐린 농도를 급격히 올려 약 100 μU/mL로 유지하고, negative feedback 원리를 이용하여 혈당을 기저 상태인 90 mg/dL로 일정하게 유지하도록 포도당 주입을 조절하였다. 이와 같이 조절된 정상 혈당 상태에서의 포도당 주입률은 곧 신체 모든 조직으로의 포도당 흡수율과 동일시 할 수 있다. 인슐린 주사액은 생리 식염수에 속효성 인간 인슐린을 300 mU/mL의 농도로 섞고 주사액 50cc당 환자 혈액 2cc를 섞어서 플라스틱 표면에 인슐린이 붙는 것을 방지하였다. 포도당 주입량 및 대사량과 인슐린 주입량은 각각 Table 3과 Table 4에 제시한대로 계산하고, 클램프 검사중 마지막 20분간의 대사되는 포도당 양을 mg/kg/min으로 계산하여 인슐린저항성(포도당 이용

Table 4. 초기 인슐린 주입률 (정상혈당 고인슐린 혈중 클램프검사)

시 간 (분)	인슐린 주입률 (mU/m ² body surface area)	시 간 (분)	인슐린 주입률 (mU/m ² body surface area)
0~1	127.6	5~6	71.4
1~2	113.6	6~7	63.6
2~3	101.2	7~8	56.8
3~4	90.2	8~9	50.4
4~5	80.2	9~10	45.0
		10~120	40.0

율, GUR)로 하였다. 또한 클램프검사 2시간후에 혈중 인슐린 농도와 혈중 렙틴 농도를 측정하여 2시간후의 인슐린 농도 변화가 혈중 렙틴의 농도 변화에 미치는 영향을 알아 보았다.

3. 통계처리 및 분석

모든 통계학적 처리는 SPSS/PC+Window를 이용하여 있으며, Student's t-test 및 Linear regression, ANOVA test를 하였다. 모든 측정 결과는 평균±표준편차로 표시하였다. p값이 0.05이하이면 통계적 유의성이 있는 것으로 하였다.

결 과

1. 대상군의 특성

당뇨병 환자와 정상인의 평균 연령은 각각 47±11세, 39±11세이었고, 체지방량은 22.6±6.4%, 22.0±7.3%, 체질량지수는 24.0±2.4 kg/m², 23.7±3.4 kg/m², 허리/엉덩이 둘레비는 0.90±0.06, 0.85±0.08, 공복 혈당 농도는 183±77, 96±17 mg/dL, 공복 혈중 인슐린 농도는 6.64±3.87, 6.09±4.04 uIU/mL, 공복 혈중 렙틴 농도는 4.86±2.97, 5.81±3.75 ng/mL이었다. 당뇨병 환자와 정상인간에 같은 성별에서 비교하여 보면 (Table 1), 같은 성별에서는 당뇨병 환자와 정상인간에 허리/엉덩이 둘레비에 차이가 있었고, 체지방량, 체질량지수, 공복 혈중 렙틴 농도는 차이가 없었다. 다만 나이에 있어 당뇨병 환자와 정상인간에 남성 당뇨병 환자가 더 많았고, 공복 인슐린 농도의 경우는

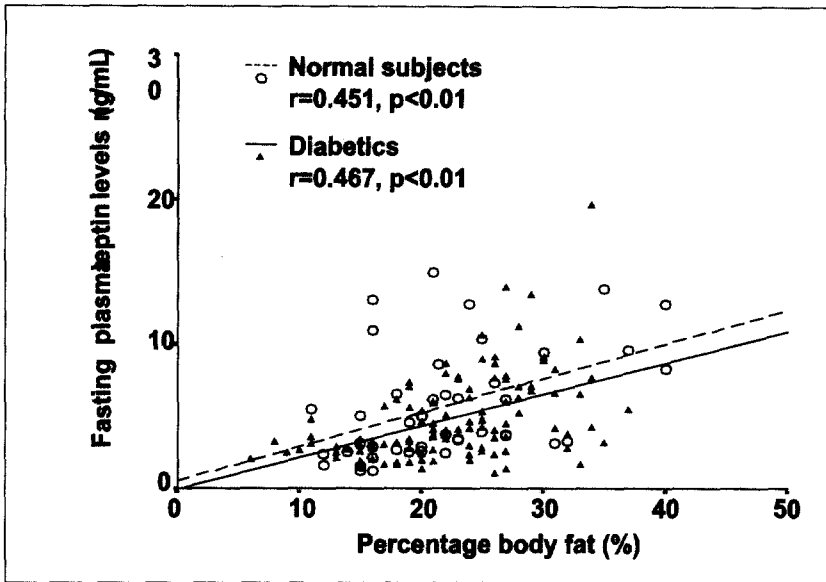


Fig. 1. The relationship between fasting plasma leptin levels and percentage body fat.

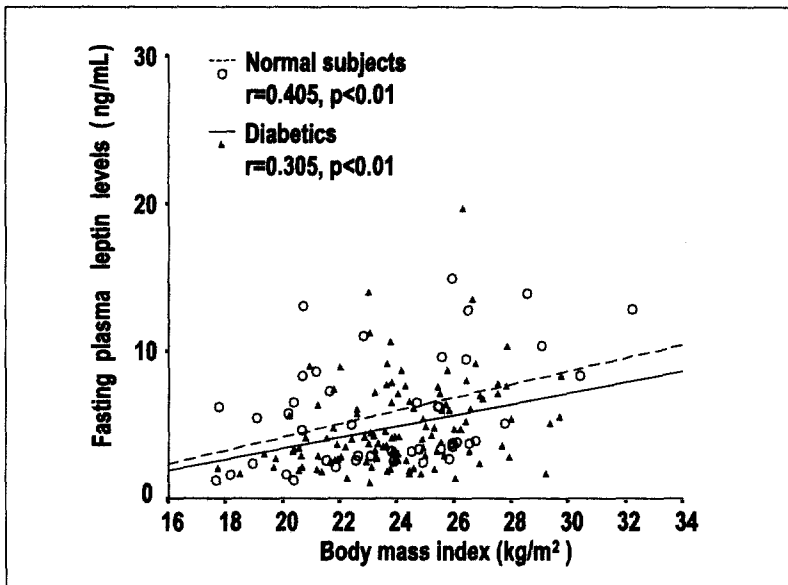


Fig. 2. The relationship between fasting plasma leptin levels and body mass index.

당뇨병 환자와 정상인간에 여성에서만 차이가 있었다. 남녀를 비교해보면 (Table 1), 당뇨병 환자에서나 정상인에서 여성이 남성보다 체지방량, 혈중 렙틴 농도가 높았으며, 허리/엉덩이 둘레비는 낮았다.

정상혈당 고인슐린혈증 클램프검사와 고혈당 정상인슐린혈증 클램프검사를 한 대상은 35명으로 당뇨병 환자 19명 (남자 14명, 여자 5명), 정상 성인 16명 (남자 11명, 여자 5명)이었다. 이들 당뇨병 환자와 정상인

Table 5. Fasting Plasma Leptin Levels According to BMI

	Female		Male	
	Diabetics (n=43)	Normal subjects (n=15)	Diabetics (n=73)	Normal subjects (n=30)
BMI<22	4.40±2.33 (n=9)	6.95±3.42 ¹ (n=8)	3.00±1.31 (n=17)	3.01±1.96 (n=8)
22≤BMI<25	6.96±2.87 ² (n=21)	3.32±0.11 (n=2)	3.13±1.26 (n=31)	4.41±2.84 (n=9)
BMI≥25	7.86±4.05 ¹ (n=13)	10.86±2.40 ¹ (n=5)	5.14±2.63 (n=25)	6.24±3.97 (n=13)

1: p<0.05, 2: p<0.01 compared with male subjects

Table 6. Fasting Plasma Leptin Levels According to PBF

	Female		Male	
	Diabetics (n=42)	Normal subjects (n=13)	Diabetics (n=71)	Normal subjects (n=30)
PBF<25%	4.67±2.10 (n=9)	6.81±4.43 (n=5)	3.68±1.75 (n=57)	4.67±3.52 (n=25)
PBF≥25%	7.23±3.49 ¹ (n=33)	8.54±3.89 (n=8)	4.44±3.15 (n=14)	5.66±2.86 (n=5)

1: p<0.05 compared with male subjects in diabetics

의 평균 연령은 각각 33±6세, 28±5세 (p<0.01)이었고, 체지방량은 23.4±6.1%, 20.7±6.7%, 체질량지수는 24.8±1.8kg/m², 22.5±3.3kg/m² (p<0.05), 허리/엉덩이 둘레비는 0.88±0.04, 0.83±0.08 (p<0.05), 공복 혈당 농도는 125±24, 92±10 mg/dL (p<0.01), 공복 혈중 인슐린 농도는 7.97±5.68, 8.30±5.43 uIU/mL, 공복 혈중 렙틴 농도는 5.27±2.89, 3.99±2.43 ng/mL, 포도당 이용률은 5.90±4.27, 9.17±2.85 mg/kg/min (p<0.05)이었다. 연령, 체질량지수, 허리/엉덩이 둘레비, 공복 혈당 및 포도당 이용률은 당뇨병 환자와 정상인간에 유의한 차이가 있었다.

2. 체질량지수에 따른 혈중 렙틴 농도

대상자들을 체질량지수 22 kg/m²미만, 체질량지수 22~25 kg/m², 체질량지수가 25 kg/m²이상인 경우로 분류하여 당뇨병 환자와 정상인 간에 혈중 렙틴 농도

를 비교하여 보면 (Table 5), 같은 성별에서는 당뇨병 환자와 정상인 간에는 혈중 렙틴 농도에 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 이러한 결과는 혈중 렙틴 농도에 영향을 미칠 수 있는 체질량지수 정도가 같은 그룹에서도 당뇨병 환자와 정상인간에 혈중 렙틴 농도의 차이가 없다는 것을 나타낸다. 남녀간에 (Table 5) 공복 혈중 렙틴 농도의 차이를 비교하여 보면, 체질량지수 22kg/m² 미만이고 당뇨병 환자인 경우와, 체질량지수가 22~25 kg/m²이고 정상인인 경우를 제외하고는 같은 체질량지수군에서 당뇨병 환자나 정상인에서 여성이 남성보다 공복 혈중 렙틴 농도가 높았다. 이것은 당뇨병 유무와 관계없이 같은 체질량지수군에서 여성이 남성보다 혈중 렙틴 농도가 높다는 것을 시사하고 있다.

3. 체지방량에 따른 혈중 렙틴 농도

대상군을 체지방량 25%미만인 군과 25%이상인 군

Table 7. Relationship between FPL (Log₁₀FPL) and PBF or BMI or FPI (Log₁₀FPI) in Diabetics and Normal Subjects Relationship

	Diabetics (n=116)		Normal subjects (n=45)	
	Log ₁₀ FPL	FPL	Log ₁₀ FPL	FPL
PBF	r=0.460, p<0.01	r=0.467, p<0.01	r=0.498, p<0.01	r=0.451, p<0.01
BMI	r=0.330, p<0.01	r=0.305, p<0.01	r=0.434, p<0.01	r=0.405, p<0.01
Log ₁₀ FPI	r=0.335, p<0.01		NS	
FPI		r=0.270, p<0.01		NS
Gender	r=0.499, p<0.01	r=0.388, p<0.01	r=0.388, p<0.01	r=0.466, p<0.01

1: p<0.05 compared with male subjects in diabetics

Table 8. Relationship Between GUR and FPL or Obesity Index in 35 Diabetics and Normal Subjects

	GUR (mg/kg/min)					
	Total subjects (n=35)		Female (n=10)		Male (n=25)	
	r	p	r	NS	r	P
FPL	r=-0.406,	p<0.05	r=-0.532,	NS	r=-0.413,	P<0.05
PBF	r=-0.512,	p<0.01	r=-0.496,	NS	r=-0.610,	P<0.01
BMI	r=-0.453,	p<0.01	r=-0.441,	NS	r=-0.583,	P<0.01
WHR	r=-0.276,	NS	r=-0.562,	NS	r=-0.427,	P<0.05

GUR: glucose utilization rate

으로 분류하여 혈중 렙틴 농도를 비교하여 보면은 다음과 같다(Table 6). 같은 성별에서는 체지방량 25% 미만인 군과 25%이상인 군 모두에서 당뇨병 환자와 정상인간에 혈중 렙틴 농도의 유의한 차이는 없었다. 남녀간에 혈중 렙틴 농도의 차이는 체지방량 25%이상인 군에서 당뇨병 여성에서 당뇨병 남성보다 혈중 렙틴 농도가 높았다. 체지방량 25%이상이고 비당뇨 정상인에서는 여성에서 남성보다 혈중 렙틴의 농도가 높았으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 이러한 결과는 체지방량이 많은 상태에서는 같은 비만도에서 여성이 남성보다 혈중 렙틴 농도가 높다는 것을 나타내었다.

4. 혈중 렙틴 농도와 혈중 인슐린 농도, 비만도와와의 관계

당뇨병 환자에서, 혈중 렙틴 농도와 체지방량과는 r=0.467, p<0.01로 연관이 있었고, 혈중 렙틴 농도와

체지방량지수와는 r=0.305, p<0.01로 연관이 있었다(Fig. 1, 2, Table 7). 그러나 혈중 렙틴 농도와 혈중 인슐린 농도와는 r=0.207, p<0.01로 연관이 적었다(Table 7). 정상인에서는, 혈중 렙틴 농도와 체지방량과는 r=0.451, p<0.01로 연관이 있었으며, 혈중 렙틴 농도와 체지방량지수와는 r=0.405, p<0.01로 연관이 있었다(Fig. 1, 2, Table 7). 그러나 혈중 렙틴 농도와 혈중 인슐린 농도와는 연관이 없었다(Table 7). 다중회기분석을 해보면, 당뇨병 환자에서는 성별(beta=0.450, p<0.01), 체지방량지수(beta=0.256, p<0.01), 공복 인슐린 농도(beta=0.190, p<0.05)가, 정상인에서는 체지방량(beta=0.464, p<0.01)이 혈중 렙틴 농도와 연관을 나타내고 있었다.

5. 혈중 렙틴 농도와 인슐린저항성 (포도당 이용률)과의 관계

2시간 동안 시행한 정상혈당 고인슐린혈중 클램프 검사에서 혈당은 88 ± 7 mg/dL로, 목표치 90 mg/dL를 비교적 잘 유지하였다. 남성에서는 인슐린저항성 (포도당 이용률)과 체지방량 ($r = -0.610$, $p < 0.01$), 체질량지수 ($r = -0.583$, $p < 0.01$), 허리/엉덩이 둘레비 ($r = -0.427$, $p < 0.05$) 및 공복 혈중 렙틴 농도 ($r = -0.413$, $p < 0.05$)가 관련이 있었으나, 이러한 현상은 여성에서는 나타나지 않았다 (Table 8). 다중회기 분석을 해보면 남자에서는 $\beta = -0.610$, $p < 0.01$, 남녀 전체에서는 $\beta = -0.575$, $p < 0.01$ 로 오직 체지방량만이 인슐린저항성과 관계가 있었다.

6. 단기간의 혈당 상승 및 인슐린 상승이 혈중 렙틴 농도에 미치는 영향

고혈당 정상인슐린혈중 클램프검사에서 2시간후 혈중 포도당 농도는 230 ± 32 mg/dL이었고, 혈중 포도당 상승치는 119 ± 15 mg/dL이었으며, 혈중 렙틴 농도의 변화는 -0.04 ± 1.35 ng/mL로 2시간 동안의 포도당 농도의 변화는 혈중 렙틴 농도의 변화와 통계적으로 유의한 상관성이 없었다 ($r = 0.040$, $p = 0.848$). 또한 정상혈당 고인슐린혈중 클램프검사에서 2시간후 혈중 포도당 농도는 88 ± 7 mg/dL이었고, 혈중 인슐린 상승치는 115 ± 61.9 uIU/mL이었으며, 혈중 렙틴 농도의 변화는 0.59 ± 2.72 ng/mL로 2시간 동안의 인슐린 농도의 변화는 혈중 렙틴 농도의 변화와 통계적으로 유의한 상관성이 없었다 ($r = -0.225$, $p = 0.208$). 이러한 결과는 단기간의 혈당 상승 및 인슐린 농도 상승은 혈중 렙틴 농도에 영향을 주지 못 한다는 보고와 부합한다 [20].

고 찰

Considine RV 등[3]에 의하면 비당뇨 서구인에서 평균 체질량지수가 23.0 kg/m²인 군에서는 혈중 렙틴 농도가 7.5 ± 9.3 ng/mL이었고, 평균 체질량지수가 35.1 kg/m²인 비만군에서는 혈중 렙틴 농도가 $31.3 \pm$

24.1 ng/mL이었다. D-Jack S 등[10]의 보고에서는 비당뇨 서구인에서 평균 체질량지수가 23.6 kg/m²인 군에서는 혈중 렙틴 농도가 14.2 ± 2.2 ng/mL이었고, 평균 체질량지수가 33.6 kg/m²인 비만군에서는 혈중 렙틴 농도가 37.2 ± 3.6 ng/mL이었다. Haffner SM 등[17]의 보고에서는 평균 체질량지수가 29.6 kg/m²인 멕시코계 미국인 비당뇨 정상인에서 혈중 렙틴 농도는 20.7 ng/mL이었고, 평균 체질량지수가 32.9 kg/m²인 멕시코계 미국인 비당뇨 정상인에는 혈중 렙틴 농도가 23.5 ng/mL이었다. 본 연구대상자들 중 비당뇨 정상인에서는 평균 체질량지수가 23.7 kg/m²이었는데 혈중 렙틴 농도는 5.81 ± 3.75 ng/mL이었다. 따라서 혈중 렙틴 농도는 연구 대상자들의 비만도나 보고자들에 따라 차이가 있는 것으로 생각되며, 서구인과 비교하여 볼 때 한국인의 혈중 렙틴의 농도는 약간 낮은 것으로 보이나 비슷한 체질량지수군에서는 혈중 렙틴의 농도의 차이는 아주 크지는 않을 것으로 생각된다. 당뇨병 환자들에서의 혈중 렙틴 농도는 Widjaja A 등[21]의 보고에 의하면 남자 백인(체질량지수 28.5 kg/m²)에서 혈중 렙틴 농도가 11.7 ng/mL, 남자 아프로-카리브인 (Afro-Caribbean)(체질량지수 27.1 kg/m²)에서 혈중 렙틴 농도가 10.2 ng/mL, 남자 아시아인(26.3 kg/m²)에서 혈중 렙틴 농도가 10.4 ng/mL이었고, 여자 백인(체질량지수 31.3 kg/m²)에서 혈중 렙틴 농도가 20.0 ng/mL, 여자 아프로-카리브인(체질량지수 29.1 kg/m²)에서 혈중 렙틴 농도가 17.0 ng/mL, 여자 아시아인(29.3 kg/m²)에서 혈중 렙틴 농도가 18.2 ng/mL로 체질량지수로 보정하였을 때 여자 당뇨병 환자에서 남자 당뇨병 환자보다 혈중 렙틴 농도가 더 높았고, 세 종족 간에는 혈중 렙틴 농도의 차이가 없었다. Haffner SM 등[17]의 보고에서는 평균 체질량지수가 31.1 kg/m²인 멕시코계 미국인 당뇨병 환자에서 혈중 렙틴 농도는 23.1 ng/mL이었다. 본 연구 대상자들 중 당뇨병 환자에서는 평균 체질량지수가 24.0 kg/m²이었는데, 혈중 렙틴 농도는 4.86 ± 2.97 ng/mL이었다. 당뇨병 환자에서도 서구인에 비해 한국인에서 낮은 농도를 보이고 있었으나, 체질량지수가 서구인 대상자들에 비해서 낮았기 때문에 직접적인 비교는 어려웠다. 그러나 당뇨병 환자의 혈중 렙틴 농도도 비당뇨 정상인과 마찬가지로

같은 체질량지수군에서 비교한다면 서구인 당뇨병 환자와 한국인 당뇨병 환자에서의 차이는 아주 크지는 않을 것으로 생각된다. 당뇨병 환자와 정상인에서의 혈중 렙틴 농도의 비교도 같은 비만도에서 비교하여야 의미가 있을 것인데, Haffner SM 등[17]의 연구 대상자들인 멕시코계 미국인에서는 연령, 성별, 체질량지수로 보정하여 비교하였을 때, 당뇨병 환자(평균 체질량지수 31.1 kg/m^2)와 비당뇨 정상인(평균 체질량지수 32.9 kg/m^2)에서 혈중 렙틴 농도는 각각 $23.1 \pm 2.9 \text{ ng/mL}$, $23.5 \pm 2.2 \text{ ng/mL}$ 로 차이가 없었다. 본 연구에서도 같은 성별에서, 당뇨병 환자와 비당뇨 정상인의 혈중 렙틴 농도를 비교하여 보면 체질량지수도 차이가 없었고, 혈중 렙틴 농도도 차이가 없었다(Table 1).

따라서 서구인이나 한국인에서 비당뇨 정상인과 당뇨병 환자간에 혈중 렙틴 농도는 차이가 없는 것으로 생각된다. 또한 비당뇨 정상인이나 당뇨병 환자에서 연령, 성별, 체질량지수 등과 같은 비만도가 고려되어지면, 서구인보다 한국인에서 공복 혈중 렙틴 농도가 낮지만 차이는 아주 크지 않을 것으로 추정된다. 만약 종족간에, 혹은 연구자들마다, 혈중 렙틴 농도에 차이가 있다면 먼저 이러한 렙틴 농도에 영향을 미치는 요인들을 분석해 보아야 할 것으로 사료된다.

혈중 렙틴 농도에 영향을 미치는 요인들은 지방조직의 양 및 비만도로 알려져 있다. Considine RV 등[3]의 연구 대상자들은 다양한 비만도를 보이는 비당뇨 서구인(체질량지수 $23.0 \pm 2.5 \text{ kg/m}^2$ 인 군과 $35.1 \pm 7.2 \text{ kg/m}^2$ 인 군)이었는데, 혈중 렙틴 농도는 체지방량($r=0.85$, $p<0.001$), 체질량지수($r=0.66$, $p<0.001$) 및 공복 혈중 인슐린 농도($r=0.57$, $p<0.001$)와 관련이 있었고, 이중 체지방량이 가장 밀접하게 관련이 있었다. 본 연구에서도 비당뇨 정상인(체질량지수 $23.7 \pm 3.4 \text{ kg/m}^2$)에서 혈중 렙틴 농도는 체지방량($r=0.451$, $p<0.01$), 체질량지수($r=0.405$, $p<0.01$)와 관련이 있었다. 그러나 본 연구 대상자에서는 r 값이 낮았는데, 이유는 본 연구 대상자들에서는 정상체중군이 많아서 그런 것인지 혹은 한국인의 특징인지는 명확하지 않았다. 또한 본 연구에서는 비당뇨 정상인에서 혈중 렙틴 농도가 공복 혈중 인슐린 농도와 관련이 없었는데, 이유는 Considine RV 등[3]의 대상자들은 발표 논문에 인

술린 농도가 제시되지는 않았지만 공복 혈중 인슐린 농도가 비만도에 따라 고인슐린혈증을 보이며, 본 연구 대상자들 보다 높았기 때문이 아닌가 추측된다. 당뇨병 환자들을 대상으로 한 연구인 Widjaja A 등[21]의 보고에서는 제2형 당뇨병 환자에서 비당뇨인과 유사하게 혈중 렙틴 농도(로그값)는 체질량지수, 체지방량, 공복 인슐린 농도(로그값)와 관련이 있었다. 다중회기분석에서는 성별($\beta=0.219$, $p<1 \times 10^{-17}$), 체질량지수($\beta=0.0190$, $p<1 \times 10^{-17}$), 혈중 인슐린 농도(로그값)($\beta=0.065$, $p=4.6 \times 10^{-17}$)가 관련이 있었고, 가장 중요하게 성별과 체질량지수가 혈중 렙틴 농도(로그값)에 관련이 있었다. 본 연구 대상자인 당뇨병 환자에서도 혈중 렙틴 농도(로그값)는 체질량지수($r=0.330$, $p<0.01$), 체지방량($r=0.460$, $p<0.01$), 공복 인슐린 농도(로그값)($r=0.335$, $p<0.01$)와 관련이 있었다(Table 7). 또한 본 연구 대상자들에서 인슐린과 렙틴의 로그값으로 다중회기분석을 해보면, 결과에는 제시하지 않았지만, 성별($\beta=0.462$, $p<0.01$), 체질량지수($\beta=0.260$, $p<0.01$), 공복 혈중 인슐린 농도(로그값)($\beta=0.251$, $p<0.01$)가 혈중 렙틴 농도(로그값)에 관련이 있었다. 본 연구 결과 한국인에서도 서구인과 마찬가지로 혈중 렙틴 농도는 체질량지수, 체지방량 같은 비만도와 성별이 관련이 있는 것으로 생각된다. 다만 혈중 렙틴 농도와 혈중 인슐린 농도와의 관련은 당뇨병 환자에서만 의미가 있는 것으로 보여졌다.

Widjaja A 등[21]의 연구에서 당뇨병의 치료방법, 종족, 성별, 나이, 체질량지수로 보정한 후, 높은 혈중 렙틴 농도를 갖는 제2형 당뇨병 환자는 혈중 인슐린 농도가 높았고, 인슐린 치료를 받는 당뇨병 환자들은 다른 치료를 받는 당뇨병 환자들 보다 혈중 인슐린 농도와 렙틴 농도가 높았다. 이러한 사실은 인슐린이 지방세포에서 렙틴 생산을 자극한다는 보고[7,10]와 부합한다. 반면 인슐린감수성 장애는 혈중 인슐린 수치를 올리고 시상하부의 렙틴 수용체를 하향조절하여 혈중 렙틴 농도를 올릴 수 있다[18]. 그래서 높은 혈중 렙틴 농도는 부분적으로 고인슐린혈증이나 인슐린감수성 장애에 의해 영향을 받는지도 모른다고 추론할 수 있겠다. 그러나 증가된 렙틴 농도와 증가된 인슐린 농도와의 상호 관련성에 대하여는, 인슐린에 의해 렙

틴 분비가 증가된 것인지 혹은 인슐린저항성에 의해 혈중 인슐린과 혈중 렙틴이 둘다 증가하는 것인지 아직 알려져 있지 않다. 혈중 렙틴 농도와 인슐린저항성에 대한 본 연구의 결과는 공복 혈중 렙틴 농도와 인슐린저항성과 연관이 있었고, 또한 체지방량, 체질량지수, 허리/엉덩이 둘레비가 인슐린저항성과 관련이 있었으며, 이러한 현상은 남성에서만 나타났다. 다중 회귀분석을 해보면 인슐린저항성과 연관은 체지방량만이 유일하였다. 따라서 인슐린저항성은 렙틴에 의한 것이라기 보다는 체지방량에 의한 것이라고 볼수 있는데, 여성에서 체지방량이 더 많기 때문에 여성에서 이러한 현상이 일어나야 하나, 오히려 남성에서만 이러한 현상이 나타나 단순한 체지방량이 인슐린저항성을 야기시킨다고 해석할 수가 없었다. 또한 혈중 렙틴과 체지방량이 둘다 인슐린저항성과 독립적으로 관련이 있고, 혈중 렙틴과 체지방량 사이에도 상호 관련이 있기 때문에 본 연구에서는 혈중 렙틴이 직접적으로 인슐린저항성에 영향을 미친다고는 결론을 내릴 수가 없었다. Kennedy A 등[18]의 연구에서도 고렙틴혈중은 인슐린저항성($r=-0.57$, $p<0.0001$) 및 허리/엉덩이 둘레비($r=0.75$, $p<0.0001$)와 관련이 있었는데 이러한 현상은 남성에서만 나타났다. 또한 혈중 렙틴은 허리/엉덩이 둘레비로 측정된 체지방의 분포와 관련이 있고, 이러한 현상은 여성에서는 두드러지지 않았다. Kennedy A 등[18]은 아마도 남성호르몬이 체지방 분포에 영향을 끼쳐서 나타난 현상으로 추론하였다. 즉 남성호르몬이 중심성 비만에 영향을 미치는데, 이 과정에서 렙틴이 어떤 위력을 발휘할 것으로 추론하였다. 이러한 관점에서 본다면 인슐린저항성은 고렙틴혈중의 직접적인 결과라기 보다는 몸통부위(truncal) 지방 축적의 결과로 해석할 수 있겠다. 앞으로 성호르몬의 렙틴-시상하부 축의 조절에 대한 평가도 필요하리라 사료된다.

결론적으로 혈중 렙틴 농도는 당뇨병 환자와 비당뇨 정상인에서 차이가 없고, 남성이나 여성이나가 혈중 렙틴 농도에 더 영향을 미치며, 체질량지수, 체지방량 같은 비만도가 혈중 렙틴 농도에 영향을 미치는 요인으로 사료되었다. 또한 렙틴과 인슐린저항성과의 관계는 좀 더 연구가 필요한 것으로 생각되었다.

요 약

연구배경: 혈중 렙틴 농도는 인간에서 지방조직의 양과 상관관계가 있는 것으로 알려져 있다. 혈중 렙틴 농도는 서구인 당뇨병 환자와 정상인간에 차이가 없는 것으로 보고 되었고, 또한 렙틴은 인슐린 분비나 인슐린저항성에 어떤 영향을 미치는 것으로도 보고 되어 있다. 본 연구에서는 당뇨병 환자와 정상인간에 혈중 렙틴 농도에 차이가 있는 지를 알아 보고, 공복 혈중 렙틴 농도에 영향을 미치는 요인들을 알아 보며, 공복 혈중 렙틴 농도와 인슐린저항성과의 관계를 알아 보고자 하였다.

방법: 제2형 당뇨병 환자 116명과 특별한 내과적 및 외과적 질환이 없는 정상 성인 45명을 대상으로 하였다. 남성은 당뇨병 환자가 73명, 정상 성인이 30명이고, 여성은 당뇨병 환자가 43명, 정상 성인이 15명이었다. 대상군들에서 체지방량, 체질량지수 및 허리/엉덩이 둘레비를 측정하였다. 혈중 렙틴 농도와 인슐린 농도는 공복시 채취한 혈액으로 방사면역측정법으로 측정하였다. 19명의 당뇨병 환자와 16명의 정상 성인에서는 정상혈당 고인슐린혈중 클램프검사와 고혈당 정상인슐린혈중 클램프검사를 실시하여 단기간의 인슐린 상승 및 포도당 상승이 혈중 렙틴 농도의 변화에 미치는 영향을 알아 보았으며, 인슐린저항성(포도당 이용률)과 혈중 렙틴 농도와의 관계도 알아 보았다.

결과:

1. 혈중 렙틴 농도는 당뇨병 환자와 정상인에서 차이가 없었다.
2. 혈중 렙틴 농도는 남성과 여성에서 차이가 있었고, 여성에서 더 높았다.
3. 혈중 렙틴 농도에 주로 영향을 미치는 것은 성별 및 체질량지수와 체지방량과 같은 비만도이었다.
4. 혈중 렙틴 농도는 클램프검사 대상군에서 인슐린저항성과 관계가 있었으나, 남성과 여성 두 그룹으로 나누었을 때는 남성에서만 관계가 있었다.
5. 단기간의 인슐린 상승 및 포도당 상승은 혈중 렙틴 농도의 변화에 영향을 미치지 않았다.

결론: 본 연구에서는 당뇨병 환자와 정상인간에 혈

중 렙틴 농도에 차이가 없었고, 성별 및 체질량지수와 체지방량과 같은 체형이 혈중 렙틴 농도에 영향을 미쳤다.

참 고 문 헌

1. Collins S, Surwit RS: Pharmacologic manipulation of *ob* expression in a dietary model of obesity. *J Biol Chem* 271:9437-9440, 1996
2. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, Fei H, Kim S, Lallone R, Ranganathan S, Kern PA, Friedman JM: *Leptin* levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and *ob* RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nature Med* 1:1155-1161, 1995
3. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriaucinas 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
4. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P: Recombinant mouse *OB* protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* 269:546-549, 1995
5. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM: Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372:425-432, 1994
6. Wurtman RJ: What is leptin for, and does it act on the brain? *Nature Med* 2:492-493, 1996
7. 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* 269:543-546, 1995
8. De Vos P, Saladin R, Auwerx J, Staels B: Induction of *ob* gene expression by corticosteroids is accompanied by body weight loss and reduced food intake. *J Biol Chem* 270:15958-15961, 1995
9. Rentsch J, Chiesi M: Regulation of *ob* gene mRNA levels in cultured adipocytes. *FEBS Letters* 379:55-59, 1996
10. Dagogo-Jack S, Fanelli C, Paramore D, Brothers J, Landt M: Plasma leptin and insulin relationships in obese and nonobese humans. *Diabetes* 45:695-698, 1996
11. Tanizawa Y, Okuya S, Ishihara H, Asano T, Yada T, Oka Y: Direct stimulation of basal insulin secretion by physiological concentration of leptin in pancreatic beta cells. *Endocrinology* 138:4513-4516, 1997
12. Ookuma M, Ookuma K, York DA: Effects of leptin on insulin secretion from isolated rat pancreatic islets. *Diabetes* 47:219-223, 1998
13. Kieffer TJ, Heller RS, Leech CA, Holz GG, Habener JF: Leptin suppression of insulin secretion by the activation of ATP-sensitive K^+ channels in pancreatic beta-cells. *Diabetes* 46:1087-1093, 1997
14. Kieffer TJ, Heller RS, Habener JF: Leptin receptors expressed on pancreatic beta-cells. *Biochemical & Biophysical Research Communications* 224:522-527, 1996
15. Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski JW, Zhang PL, Considine RV: Leptin: The role of an obesity gene. *Diabetes* 45:1455-1462, 1996
16. Bray GA, York DA: Leptin and clinical medicine: A new piece in the puzzle of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 82:2771-2776, 1997
17. Haffner SM, Stern MP, Miettinen H, Wei M, Gingerich RL: Leptin concentrations in diabetic and nondiabetic Mexican-Americans. *Diabetes* 45:822-824, 1996
18. Kennedy A, Gettys TW, Watson P, Wallace P,

- Ganaway E, Pan Q, Garvey WT: *The metabolic significance of leptin in humans: Gender-based differences in relationship to adiposity, insulin sensitivity, and energy expenditure. J Clin Endocrinol Metab* 82:1293-1300, 1997
19. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R: Glucose clamp technique: *A method for quantifying insulin secretion and resistance. Am J Physiol* 237:E214-E223, 1979
20. Kolaczynski JW, Nyce MR, Considine RV, Boden G, Nolan JJ, Henry R, Mudaliar SR, Olefsky J, Caro JF: *Acute and chronic effects of insulin on leptin production in humans: Studies in vivo and in vitro. Diabetes* 45:699-701, 1996
21. Adji Widjaja, Irene M Stratton, Horn R, Holman RR, Turner R, Brabant G: *Plasma leptin, obesity, and plasma insulin in type 2 diabetics. J Clin Endocrinol Metab* 82:654-657, 1997
-