

폐경 후 여성에서 혈청 렙틴 농도와 대사증후군과의 관계

가톨릭대학교 의과대학 산부인과학교실

이석우 · 조현희 · 김미란 · 권동진 · 김은중 · 유영옥 · 김장흠

The relationship between serum leptin level and metabolic syndrome in postmenopausal women

Suk Woo Lee, M.D., Hyun Hee Cho, M.D., Mee Ran Kim, M.D., Dong Jin Kwon, M.D.,
Eun Jung Kim, M.D., Young Oak You, M.D., Jang Heup Kim, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology,
The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

Objective: Menopause status may lead to increases of body fat, abdominal obesity, and the incidence of metabolic syndrome (MS). Leptin is an adipokine that is secreted by adipocytes and plays an important role in regulating energy homeostasis and the reproductive system. This study examined the relationship among obesity, MS, and serum leptin levels in pre- and postmenopausal women.

Methods: We divided 168 women who visited St. Vincent Hospital of the Catholic University of Korea in 2006 and 2007 into premenopausal vs. postmenopausal, obese vs. non-obese groups based on their body mass index (BMI) and the presence of MS. We measured serum follicle-stimulating hormone (FSH) level, serum estradiol level, BMI, the waist-hip ratio (WHR) and visceral fat area (VFA), serum fasting glucose, lipid profile, blood pressure, and serum leptin level.

Results: Of 56 premenopausal and 112 postmenopausal women, there were 21 (37.5%) premenopausal and 51 (45.5%) postmenopausal women with MS. In the non-obese premenopausal and postmenopausal women, there were positive correlations between FSH, markers of abdominal obesity such as WHR and VFA, and serum leptin after adjusting for BMI in postmenopausal women. In the MS group, only WHR was correlated with the serum leptin level after adjusting for BMI in all groups.

Conclusion: Increased serum FSH level and abdominal obesity lead to an increased serum leptin level in postmenopausal women. Further studies are needed to clarify the relationship between leptin and the metabolic syndrome, risk of cardiovascular disease in postmenopausal women.

Key Words: Leptin, Metabolic syndrome, Postmenopause

비만은 체지방의 과다상태를 의미하는 것으로 미국 여성에서 33%가 비만인 것으로 보고되고 있으며,¹ 고혈압, 심혈관계질환, 제 2형 당뇨병, 통풍, 담낭질환, 대장직

장암, 자궁내막암, 유방암 등의 종양질환의 빈도를 높인다.^{2,3} 일반적으로 성인에서 체질량지수는 연령의 증가에 따라 증가하다가 50~59세에 최고조에 이르며, 60세 이후에는 감소하는 경향을 보인다.⁴ 여성의 경우 50대와 60대에 가장 높다고 보고되고 있는데,⁴ 한편 폐경에 이르는 평균 연령은 개인마다 다양하지만 평균 50세이며, 이는 체질량 지수가 증가하기 시작하는 시기와 일치한다.⁵ 여러 연

접 수 일 : 2009. 8. 3.
채 택 일 : 2010. 2. 9.
교신저자 : 유영옥
E-mail : yolew@catholic.ac.kr

구에 의하면 폐경 이행기에 체중 및 체지방의 증가가 시작되며,⁶ 에스트로겐 농도의 감소는 체지방 및 복부로의 지방 분포를 증가시킨다고 한다.⁷ 지질대사의 변화에서도 이 시기에 high density lipoprotein (HDL) 콜레스테롤은 감소하고 총중성지방, 총콜레스테롤, low density lipoprotein (LDL) 콜레스테롤은 증가하며,⁸ 인슐린 저항성을 높이는 것으로 보고되고 있다.⁹ 대사증후군은 고혈압과 복부비만, 고지혈증, 공복혈당 장애 등의 대사 이상을 나타내는 질환으로 최근에 대사증후군이 심혈관계 질환의 고위험인자를 선별하는데 이용되고 있다.^{10,11} 특히 복부비만은 대사증후군의 중요한 위험인자이며 내장비만의 증가와 연관이 있어 제2형 당뇨병 질환, 고혈압, 고중성지방혈증, 고LDL 콜레스테롤혈증의 위험인자일 뿐만 아니라 심혈관계 질환의 가장 중요한 위험인자이기도 하다.^{12,13} 폐경 후의 복부비만을 포함하는 대사증후군은 심혈관 질환의 증가에 의한 사망률의 증가 때문에 매우 중요한 질환으로 특히 폐경과의 관계에 대해 관심이 모아지고 있다.

최근에 지방세포에서 분비되는 여러 아디포카인 및 지방 호르몬이 대사증후군 및 비만, 인슐린 저항성 등의 대사질환에 관여한다고 보고되고 있다.¹⁴ 이들 중 대표적인 것이 렙틴이다. 렙틴은 OB (Lep) gene에서 발현된 펩티드 호르몬으로 백색지방세포에서 주로 생성되어 혈류를 통해 이동하여 중추신경계에 존재하는 렙틴 수용체에 결합하여 섭식 습관과 에너지 균형을 조절한다. 렙틴의 혈중 농도는 지방 세포량과 밀접한 관련이 있으며, 식욕과 음식 소비를 감소시키고, 열 생산을 높여 체중 감소를 유발한다.¹⁵ 또한 렙틴은 생식기관 및 성호르몬 조절에도 연관이 있어 시상하부의 성선자극 호르몬에 영향을 주어 뇌하수체에서 난포자극호르몬 및 황체 호르몬의 분비를 조절하고,¹⁶ 난소에 직접 작용하여 배란을 억제하며,¹⁷ 난소내 과립막 세포에서 스테로이드 합성을 억제한다.¹⁸ 폐경 후 여성에서 폐경 전에 비해 성호르몬의 변화, 체지방 및 체성분의 변화로 인해 혈중 렙틴의 농도에도 변화가 있을 것으로 생각된다.

이에 본 저자들은 폐경 후 여성에서 혈청 렙틴과 여성 호르몬, 복부비만, 대사증후군과의 연관성에 관해 폐경 전과 비교하여 고찰하고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1. 대상

2006년 1월부터 2007년 12월 사이에 가톨릭대학교 의과대학부속 성빈센트병원 산부인과 폐경기 클리닉을 방문한 여성 중 본 연구의 목적을 충분히 이해하고 동의한 여성 168명을 대상으로 하였으며, 폐경 전 여성은 56명, 폐경 후 여성은 112명이었다. 폐경 후 여성군은 과거력상 양측 난소 절제술의 과거력이 없고 마지막 생리가 끝난 지 적어도 1년이 경과되었으며, 혈청 난포자극호르몬 (follicular stimulating hormone, FSH) 농도가 40 mIU/mL 이상인 여성을 대상으로 하였다. 폐경 전 여성군은 FSH농도가 40 mIU/mL 미만인 여성을 대상으로 하였으며, 북미폐경학회에서 정한 STRAW (Stages of Reproductive Aging Workshop) staging system에 따라 정상 생리주기보다 7일 이상의 다양한 생리 주기를 보이거나 60일 이상의 무월경을 2회 이상 경험한 폐경이행기에 해당하는 여성도 포함되었다.¹⁹ 두 그룹 모두 과거에 체성분 및 체지방에 영향을 주는 항비만 제제, 스테로이드 제제 복용이나 여성 호르몬 보충요법을 받고 있지 않으며, 체중 감량을 위한 식이요법이나 행동요법을 시행하지 않는 여성을 대상으로 하였다.

2. 신체계측 및 체성분 검사

신체계측 및 체성분 검사는 체성분 분석기 Inbody 720 (Biospace Inc., Seoul, Korea)을 사용하여 생체 전기 임피던스법 (bioelectrical impedance analysis, BIA)으로 체성분을 측정하였다. 피검자들은 직립자세로 팔과 다리를 약간 벌린 자세를 취하고 측정계의 표시된 위치에 맨발로 올라선 후 손으로 전극 손잡이를 잡고 기계의 측정 순서대로 측정을 시행하였다. 체성분 검사에서 제공된 자료는 신장, 체중, 체질량지수, 체지방비율 (percent of body fat, PBF), 허리 엉덩이둘레비율 (waist-hip ratio), 내장비만면적 (visceral fat area)이다. 정밀도는 변동계수 1.0%였다. 'Japan Society for the Study of Obesity'에서 정한 아시아-태평양인의 비만 질환의 정의에 따라 체질량지수가 25 kg/m² 이상일 경우 비만, 25 kg/m² 미만일 경우 비비만으로 정의하였고,²⁰ 복부비만의 경우 내장지방면적이 100 cm² 이상이거나,²⁰ WHO에서 정한 허리-엉덩이 둘레

비율이 0.85를 초과하는 경우로 정의하였다.^{21,22}

3. 혈청 지질단백질, 공복혈당 및 혈압 측정

첫 방문 전 8시간 금식 후 아침에 채혈을 하여 총콜레스테롤 (Total cholesterol, TC), 총중성지방 (Total triglyceride, TG), HDL 콜레스테롤, 공복혈당을 측정하였다. 모두 7600-110 Automatic Analyzer (HITACHI Inc., Tokyo, Japan)를 사용하였으며, 총콜레스테롤은 EIKEN 시약을 이용한 효소법 (Enzymatic, Colorimetry), 총중성지방은 TG-L 효소 시약-1을 이용한 GPO효소법, HDL 콜레스테롤은 DAIICHI 시약을 이용한 Selective inhibition 방법, 혈당은 EIKEN 시약을 이용한 효소법 (GOD-POD Colorimetry)으로 측정하였다. LDL 콜레스테롤은 Friedewald formula ($LDL=TC-HDL-(TG/5)$)를 이용하여 측정하였다. 총콜레스테롤, 총중성지방, HDL 콜레스테롤, 혈당의 변동계수 (coefficient of variation)는 intra-assay의 경우 각각 2.0%, 2.2%, 2.6%, 2.3%였고, inter-assay의 경우 각각 1.6%, 2.6%, 0.9%, 1.6%였다. 첫 방문 당시 이미 고지혈증이나 당뇨병이 진단되어 statin 등의 항고지혈증 치료제나 경구용 혈당강하제 및 인슐린을 투여받고 있는 여성에 대해서는 본원에서 진단받은 경우 진단 초기 또는 약물 투여 이전의 검사 수치를 분석하였다. 혈압의 경우 두 차례 클리닉을 방문하여 안정 시 측정한 혈압의 평균치를 적용하였으며, 고혈압을 진단받고 항고혈압 제제를 복용하는 경우와 대사증후군의 진단 기준에서 수축기 혈압 130 mmHg 이상, 이완기 혈압 85 mmHg 이상일 때 고혈압군으로 간주하였다.

4. 혈청 렙틴과 FSH, estradiol의 측정

혈청 렙틴 농도는 연구 대상자에게서 방문 전 8시간 금식 후 아침에 채혈을 하여 얻은 혈액을 3,000 rpm으로 5분간 원심 분리하였으며, 분리된 혈청은 -70℃의 냉동실에 보관하였고, 추후 일괄적으로 보관된 혈액을 이용하여 Quantikine human leptin immunoassay (R&D system, Inc., Minneapolis, USA)의 방법으로 측정하였다. 변동계수 (coefficient of variation)는 intra-assay에서 3.2%, inter-assay에서 3.5%이었다. 혈청 FSH와 estradiol 농

도의 측정은 연구 대상자의 혈액을 이용하여 각각 CMIA (chemiluminescent microparticle immunoassay) 방법을 이용한 ARCHITECT FSH assay와 ARCHITECT estradiol assay (Abbott Architect, Inc., Illinois, USA)의 방법으로 측정하였다. FSH와 estradiol의 변동계수는 intra-assay의 경우 각각 2.8%, 4.2%이었고, inter-assay의 경우 각각 4.1%, 6.6%이었다.

5. 대사증후군의 진단

대사증후군의 진단 기준으로는 2001년 미국 콜레스테롤 교육 프로그램 (the National Cholesterol Education Program)의 Adult Treatment Panel III 보고서 (NECP-ATP III)에 따라 복부비만 (허리둘레>88 cm), 고중성지방 혈증 (150 mg/dL 이상), 저HDL-콜레스테롤 혈증 (50 mg/dL 미만), 내당능장애 (공복시혈당 \geq 110 mg/dL), 고혈압 (수축기 혈압 \geq 130 mmHg, 이완기 혈압 \geq 85 mmHg) 등 5개의 진단 요소 중 3개 이상 해당될 때 대사증후군으로 진단하도록 하였다.²² 그러나 복부비만의 경우 본 병원 폐경기 클리닉에서 연구 대상자 개개인의 허리둘레 측정이 쉽지 않아 1998년 WHO에서 정의된 대사증후군의 진단 기준인 허리 엉덩이둘레비율이 0.85 초과일 때 복부비만으로 정의하였다²¹ (Table 1).

6. 통계분석

모든 결과는 평균 \pm 표준편차로 표시하였고, 통계적 분석은 SPSS version 12.0을 이용하였다. 폐경 전후 여성간의 체질량지수, 허리 엉덩이둘레비율, 총중성지방, 고밀도 지단백질, 저밀도 지단백질, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 혈청 렙틴 농도의 차이는 two-sample *t*-test를 사용하였

Table 1. 대사증후군의 임상진단 기준

1. 복부비만 (허리 엉덩이둘레비율): 0.85 초과
2. 중성지방: 150 mg/dL 이상
3. HDL 콜레스테롤: 50 mg/dL 이하
4. 공복혈당: 110mg/dL 이상이거나 경구 혈당강하제 및 인슐린 투여 중인 경우
5. 혈압: 130/85 mmHg 이상이거나 혈압약을 복용 중인 경우

고, 여성 호르몬, 체질량지수, 체지방비율, 허리 엉덩이둘레비율, 내장지방면적, 대사증후군 및 위험 요소들과 혈청 렙틴과의 관계는 ANCOVA, 상관분석 및 선형회귀분석을 이용하였다. 통계적 유의수준은 $P<0.05$ 인 경우에 유의하게 판정하였다.

결 과

1. 대상의 일반적 특성

총 연구 대상자들은 168명이었고 이중 폐경 전 여성은 56명, 폐경 후 여성은 112명이었다. 폐경 전 여성 가운데

대사증후군으로 진단받은 여성은 21명 (37.5%), 폐경 후 여성은 51명 (45.5%)이었고, 폐경 전 비만군의 여성은 23명 (41.1%), 폐경 후 비만군의 여성은 53명 (47.3%)이었다. 복부비만을 나타내는 지표인 허리 엉덩이둘레비율이 0.85를 초과하거나 내장지방면적이 100 cm^2 이상인 경우 폐경 전 여성에서 각각 22명 (39.3%), 16명 (28.6%)이었고, 폐경 후 여성에서 각각 99명 (88.4%), 75명 (67.0%)이었다. 폐경 후 여성에서 폐경 전 여성에 비해 체질량지수가 높았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었으며, 체지방비율은 폐경 후 여성에서 유의하게 증가되었다 ($P=0.041$). 혈청 렙틴 또한 통계적으로 유의하게 폐경 후 여성에서 혈

Table 2. Clinical characteristics of the Korean premenopausal and postmenopausal women

	Premenopause (n=56)	Postmenopause (n=112)	P value
Age (year)	46.3±2.7	56.2±5.8	<0.01
Height (cm)	156.4±5.0	155.1±4.8	0.09
Weight (kg)	58.7±8.1	60.0±7.5	0.484
FSH (mIU/mL)	17.2±12.1	56.0±18.4	<0.01
Estradiol (pg/mL)	89.9±72.3	13.6±10.4	<0.01
BMI (kg/m^2)	24.0±3.2	24.8±3.2	0.120
WHR	0.87±0.05	0.91±0.05	<0.01
PBF (%)	33.6±6.1	36.0±5.0	0.041
VFA (cm^2)	90.0±21.3	108.2±19.3	<0.01
Leptin (pg/dL)	13,569.82±8,124.0	16,235.4±7,784.3	0.045
Total cholesterol (mg/dL)	186.6±33.6	196.7±33.6	0.065
Total triglyceride (mg/dL)	127.3±83.0	137.2±61.2	0.428
HDL cholesterol (mg/dL)	49.1±10.0	50.0±11.2	0.942
LDL cholesterol (mg/dL)	112.1±32.4	120.5±29.2	0.106
FPG (mg/dL)	95.8±17.8	100.0±20.0	0.168
SBP (mmHg)	126.4±14.8	125.1±14.8	0.607
DBP (mmHg)	80.8±11.4	80.4±11.7	0.824
Metabolic syndrome (%)	37.5	45.5	<0.01
Obesity ($\text{BMI} \geq 25\text{ kg/m}^2$) (%)	41.1	47.3	<0.01
Abdominal obesity (%)			
WHR>0.85	39.3	88.4	<0.01
VFA $\geq 100\text{ cm}^2$	28.6	67.0	<0.01

Data are presented as the means±SD.

P value by Student *t*-test.

P value of metabolic syndrome (%), obesity (%), abdominal obesity (%) by chi-square test.

FSH: follicular stimulating hormone, BMI: body mass index, WHR: waist-hip ratio, PBF: percent body fat, VFA: visceral fat area, HDL: high density lipoprotein, LDL: low density lipoprotein, FPG: fasting plasma glucose, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, MS: metabolic syndrome.

중농도가 높은 것으로 연구되었다 ($P=0.045$). 총콜레스테롤, 총중성지방, HDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, 공복 혈당, 수축기 혈압, 이완기 혈압 모두 두 군간 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 복부비만을 나타내는 지표인 허리 엉덩이둘레비율, 내장지방면적은 폐경 후 여성에서 통계적으로 유의하게 증가하였다 (모두 $P<0.01$) (Table 2).

폐경 전후 여성을 각각 비비만군, 비만군으로 나누어 비교한 혈청 렙틴 농도는 각각 폐경 전 비비만 여성은 $10,408.9 \pm 5,654.8$ pg/dL, 비만 여성은 $18,105.1 \pm 9,055.3$ pg/dL, 폐경 후 비비만 여성은 $12,790.6 \pm 6,121.8$ pg/dL, 비만 여성은 $20,070.1 \pm 7,687.4$ pg/dL이었다. 폐경 전후 여성에서 이들 비비만군과 비만군 간의 혈청 렙틴 농도의 통계적인 유의성이 존재하였다 (Fig. 1).

2. 혈청 난포자극 호르몬, 에스트로겐과 혈청 렙틴과의 관계

전 대상자들을 비만군 및 비비만군으로 나누어 혈청 FSH, 에스트라디올과 혈청 렙틴과의 관계를 비교하였을 때 비비만군에서 체질량지수를 보정한 뒤에도 FSH가 높을수록 혈청 렙틴의 농도가 증가하였다 ($P=0.029$). 그러나 에

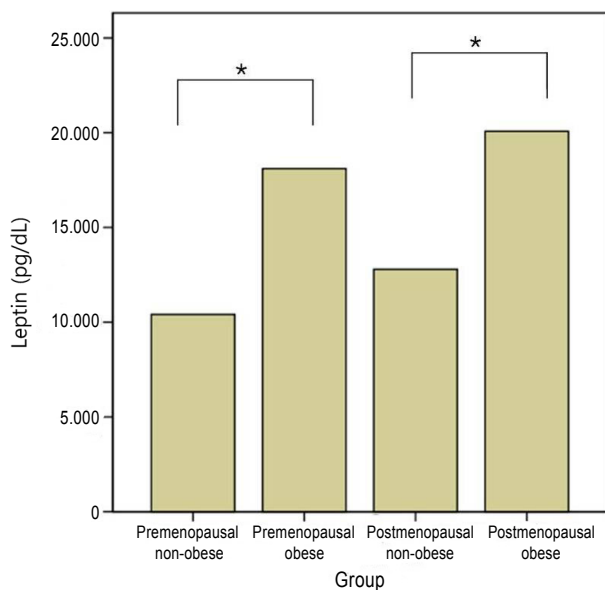


Fig. 1. Mean leptin concentrations by menopausal status in non-obese and obese groups.

* $P<0.05$.

스트라디올과는 통계적 유의성은 없었다 ($P=0.090$). 비만군에서는 혈청 렙틴과 FSH, 에스트라디올과는 통계적으로 유의한 차이는 없었다 (각각 $P=0.083$, $P=0.342$) (Fig. 2).

3. 체질량지수, 체지방비율, 복부비만, 내장비만과 혈청 렙틴과의 관계

전체 여성에서 체질량지수, 체지방비율, 허리 엉덩이둘레비율, 내장지방면적은 서로 양의 상관관계를 보였고 혈청 렙틴도 위의 체성분 조성들과 양의 상관관계를 보였다 (Table 3). 혈청 렙틴과 복부비만과의 연관성을 평가하기 위해서 비만군의 폐경 후 여성에서 선형회귀분석을 이용하여 체질량지수를 보정하였을 경우 허리 엉덩이둘레비율 및 내장지방면적과 혈청 렙틴과는 통계적 유의성이 있었으나 폐경 전 여성에서는 두 가지 모두 유의성이 없었다. 비비만군에서도 폐경 전후 모두 비만군과 같은 결과를 보였다 (Table 4).

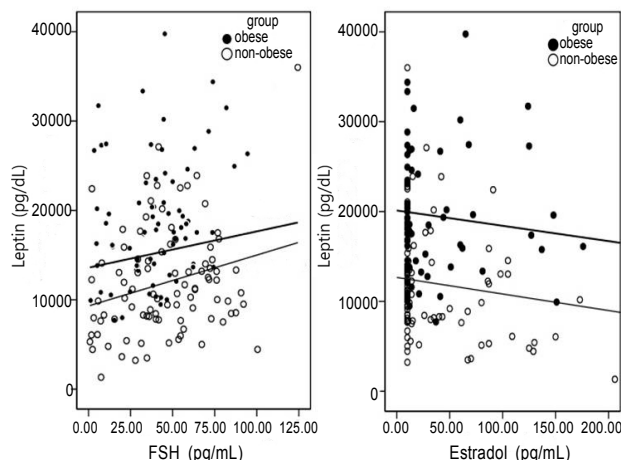


Fig. 2. Correlation between serum leptin and serum FSH, estradiol after adjustment of BMI. There was a significant positive correlation between serum FSH and serum leptin concentration in non-obese women ($r=0.286$, $P=0.029$). But, there was a no correlation between serum FSH and serum leptin concentration in obese women ($r=0.081$, $P=0.083$). There were also no correlations between serum estradiol and serum leptin concentration in non-obese and obese women ($r=0.032$, $p=0.090$ and $r=0.012$, $P=0.342$, respectively). Correlation analyses used BMI adjusted linear regression analysis.

BMI: body mass index, FSH: follicular stimulating hormone.

4. 대사증후군과 혈청 렙틴과의 관계

대사증후군을 진단받은 군에서 그렇지 않은 군에 비해 혈청 렙틴의 농도는 유의하게 높았다 ($P=0.003$). 그러나 체질량지수를 보정하였을 경우 두 군간의 유의성은 보이지 않았다 ($P=0.773$, Table 없음). 체질량지수를 보정하여 대사증후군 각각의 위험인자와 혈청 렙틴과의 상관관계를 비교하였을 때 복부비만을 나타내는 허리 엉덩이둘레비율만이 상관관계를 보였다 (Table 5).

고 찰

비만은 과도하게 누적된 에너지 축적량이 에너지 소비량을 넘어설 때 존재하는 에너지 대사의 불균형 상태로 고지혈증, 고혈압, 제2형 당뇨병, 심혈관 질환, 종양성 질환 등의 합병증을 유발하게 된다. 우리나라 여성에서도 비만의 유병률이 1998년 27%에서 2005년 28%로 증가하였으며, 특히 50세 이후에서 비만과 대사증후군의 유병률이 증가하고 있다.²³ 여성은 폐경이 되면 체중 및 체지방의 증가의 가속화, 체지방 분포의 변화가 있다는 여러 연구가 보고되고 있다. Gambacciani 등의 연구에서 무월경 6~24

Table 3. Correlation between serum leptin concentration and BMI, PBF, WHR, VFA

	BMI	PBF	WHR	VFA	Leptin
BMI	1				
PBF	0.790*	1			
WHR	0.832*	0.803*	1		
VFA	0.747*	0.825*	0.924*	1	
Leptin	0.552*	0.638*	0.593*	0.642*	1

Correlation analyses used spearman correlation coefficient (ρ).

BMI: body mass index, PBF: percent body fat, WHR: waist-hip ratio, VFA: visceral fat area.

* $P<0.01$.

Table 4. Correlation between serum leptin level and abdominal obesity in premenopausal and postmenopausal women

	Premenopausal non-obese women (n=33)		Postmenopausal non-obese women (n=59)		Premenopausal obese women (n=23)		Postmenopausal obese women (n=53)	
	Beta (stand)	P value	Beta (stand)	P value	Beta (stand)	P value	Beta (stand)	P value
WHR	0.209	0.262	0.337	0.031	0.380	0.202	0.438	0.026
VFA	0.349	0.073	0.391	0.005	0.484	0.065	0.519	0.001

Correlation analyses used BMI adjusted linear regression analysis.

WHR: waist-hip ratio, VFA: visceral fat area.

Table 5. Correlation between serum leptin concentration and components of metabolic syndrome

	WHR	HDL	TG	FPG	SBP	DBP	Leptin
WHR	1						
HDL	-0.056	1					
TG	0.097	-0.348*	1				
FPG	0.155	-0.175†	0.137	1			
SBP	0.086	-0.145	0.164†	0.067	1		
DBP	-0.007	-0.067	0.038	0.166†	0.745*	1	
Leptin	0.288*	-0.055	-0.061	0.086	0.036	0.078	1

Correlation analyses used partial correlation coefficient.

WHR: waist-hip ratio, HDL: high density lipoprotein, TG: triglyceride, FPG: fasting plasma glucose, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure.

* $P<0.01$, † $P<0.05$.

개월 사이의 초기 폐경기 여성들을 36개월간 전향적으로 관찰한 결과 평균 5 kg의 체중 증가가 관찰되었으며, 체지방의 증가 및 제지방 감소 등의 신체 구성의 변화도 관찰되었다.²⁴ Lovejoy 등의 연구에서는 43세 이상의 폐경 전 여성 153명을 4년간 CT로 복부피하지방면적을 측정하여 폐경 유무와 관계없이 연령이 증가할수록 지방 면적은 증가하였으나 복부내장지방면적은 연구 기간 동안 폐경에 이른 여성에서만 유의하게 증가되었다.²⁵ 복부비만이 증가하게 되면 인슐린 저항성 및 유리 지방산이 증가하게 되고, apolipoprotein B가 증가하여 고중성지방 혈증을 유발하며, 간리파제 (hepatic lipase) 활동성 증가에 의해 저밀도 콜레스테롤은 증가하고, 고밀도 콜레스테롤은 감소하게 된다. 이는 폐경 후 지질대사이상과 비슷한 양상을 보인다.⁸ 또한 복부내장지방의 증가는 인슐린 저항성 및 제2형 당뇨병 발생증가와 연관이 있다.¹² 복부지방의 증가 및 지질대사 이상, 인슐린 저항성은 대사증후군에 부합되는 소견이며, 폐경은 나이, 체질량지수, 신체적 활동 등을 보정한 후에도 대사증후군의 위험도를 60% 증가시킨다.²⁶ 위 사실을 감안할 때 폐경 자체가 심혈관 질환의 주요 위험인자임을 생각할 수 있다.

최근에는 지방 조직에서 다수의 아디포카인들이 분비되어 지방 대사 및 인슐린 저항성, 동맥 경화증과 연관이 있다고 보고되고 있다. 그 종류로는 렙틴, 아디포넥틴, 레지스틴 등이 있으며, 이중 렙틴은 ob 유전자에서 발현된 펩티드 호르몬으로 렙틴 수용체가 체내 여러 장기에 다양하게 분포하며, 수용체에 결합하여 식욕과 에너지 조절 및 생식 기능의 조절에 관여한다.^{27,28}

렙틴 수용체는 중추 신경계의 시상하부에 존재하는 궁상핵 (arcuate nucleus), 등쪽내측시상하부 핵 (dorso-medial hypothalamic nucleus), 뇌실주위핵 (paraventricular nucleus), 배쪽내측시상하부핵 (ventromedial hypothalamic nucleus) 등에 존재한다. 지방 조직의 증가에 의해 지방 세포에서 렙틴의 분비가 증가할 경우 혈류를 타고 이동하여 중추 신경계로 들어가 시상하부의 여러 핵에 있는 렙틴 수용체에 결합하여 섭식 및 체중을 조절하기 위한 여러 신경 펩티드와 신경전달물질을 분비한다. 렙틴의 농도가 감소할 경우 뉴로펩티드 Y (NPY)의 분비를 증가시켜 섭식을 증가시키고 에너지 소비를 감소시키며, 렙틴의 농도가 증가할 경우 멜라닌세포 자극 호르몬 (melanocyte-

stimulating hormone, MSH), 콜레시스토키닌 (cholecystokinin, CCK), CART (cocaine- and amphetamine-regulated transcript)의 분비를 증가시켜 섭식을 감소시키고 에너지 소비를 증가시켜 체중 조절을 하게 된다.²⁹ 또한 렙틴은 지방 조직에서 지방 형성을 억제하며,³⁰ 인슐린 저항성의 개선 작용을 보인다.³¹ Buettener 등은 시상하부의 STAT3 경로를 통해 음식 섭취 조절과 간에서 포도당 생산, 성선호르몬 분비를 조절한다고 보고하였다.³² 그러나 지방 조직의 증가에 의해 혈청 렙틴이 증가할 경우 여러 합병증을 유발하게 되는데 Buettener 등은 수용체에 변이가 있는 경우 인슐린 저항성이 있음을 보고하였으며,³² Wallace 등은 렙틴의 증가는 관상 동맥 질환의 독립적 위험인자라고 보고하였다.³³ 이처럼 렙틴은 체중 조절뿐만 아니라 지방, 포도당 등의 대사 조절 및 여성 호르몬 조절, 골량 조절 등의 여러 가지 기능을 수행하며 체내 지방이 증가할 경우 렙틴 농도도 증가하여 여러 대사 합병증을 유발한다.

본 연구에서는 폐경 후 여성에서 폐경 전 여성에 비해 혈청 렙틴 농도가 높았다. 폐경 후 지질대사 및 체지방, 체성분의 변화와 FSH, 에스트라디올 등 여성 호르몬의 변화는 렙틴의 농도에 변화를 줄 것으로 생각된다. 폐경에 따른 렙틴 농도의 차이는 논란이 있어 왔지만, 최근 연구에 의하면 폐경 후 렙틴의 농도는 증가하는 것으로 보고되고 있다. Moschos 등은 렙틴이 시상하부, 뇌하수체에 작용하여 성선자극 호르몬 및 난포자극호르몬, 황체호르몬의 분비를 자극하지만, 난소에서는 에스트라디올의 생산 및 이상 난포의 성숙을 방해하여 중추적 역할과 말초적 역할이 서로 상반된 역할을 하고 있음을 보고하였다.³⁴ Shimizu 등은 에스트로겐은 혈청 렙틴의 생산을 증가시켜 폐경 후에는 폐경 전보다 혈청 렙틴의 농도가 감소한다고 보고하였지만,³⁵ Chu 등은 폐경 후 체중의 증가에 의해 렙틴을 포함한 아디포카인의 농도가 증가함을 보고하였고,³⁶ Sowers 등은 난포자극 호르몬의 증가는 렙틴의 증가와 관계가 있으며 비만이 아닌 군에서 폐경 전보다 폐경 후에서 렙틴이 증가한다고 보고하였다.³⁷ 본 연구는 Chu 등과 Sowers 등의 연구 결과와 일치하였다. 비비만군과 달리 비만군에서 FSH와 혈청 렙틴과 통계적인 유의성이 없는 것은 지방세포의 증가로 렙틴 농도 또한 증가 상태로 있기 때문으로 생각할 수 있다. 위 결과로 난포 자극 호르몬이

렙틴의 분비에 영향을 주는 것으로 사료되며, 폐경기에 여성 호르몬과 렙틴과의 관계는 심혈관 질환과 연관하여 더 깊은 연구가 필요할 것으로 보인다.

체내 지방의 분포에 따라 비만을 구분할 때 여성형 비만 (gynecoid obesity)과 남성형 비만 (android obesity)으로 구분하며, 남성형 비만은 지방이 복벽 및 내장, 장간막에 분포하는 복부비만 형태이며, 내장 지방 증가와 관계가 있어 고인슐린혈증, 내당능 장애, 당뇨, 고혈압, 지질대사 이상 등의 심혈 관계 질환과 관련이 있다.³⁸ 'Japan Society for the Study of Obesity'에서는 내장지방면적이 100 cm^2 이상이고 여성의 허리 둘레가 90 cm 이상일 경우 비만과 관계된 합병증이 증가한다고 보고하였다.²⁰ 본 연구에서도 체질량지수를 기준으로 하였을 때 폐경 후 여성에서 비만군은 47.3%였으나, 복부비만을 나타내는 허리 엉덩이둘레비율이 0.85 초과인 여성은 88.4%, 내장 지방 면적이 100 cm^2 이상인 여성은 67.0%로 체질량지수에 비해 복부비만의 빈도가 더 높았다. 이는 폐경 후 여성에서 지방 분포의 변화로 인해 복부비만의 유병률이 증가함을 의미한다. 복부비만과 혈청 렙틴과의 연관성에 관한 연구는 일부만 보고되고 있는데, Mahabir 등과 Ritland 등은 중심성 비만과 혈청 렙틴과 양의 상관관계가 있다고 보고하였다.^{39,40} 본 연구에서도 체질량지수가 25 kg/cm^2 미만의 폐경 후 여성에서도 혈청 렙틴과 허리 엉덩이둘레비율 및 내장지방면적과 양의 상관관계를 보였다. 이는 체질량지수가 정상인 폐경 후 여성에서는 렙틴의 증가가 복부비만과 연관이 있는 것으로 결론지을 수 있다.

여러 연구에서 렙틴과 대사증후군과의 연관성에 대해 보고되고 있다. Huang 등은 비만 및 과체중의 청소년에서 혈청 렙틴은 인슐린 저항성과 관계가 있다고 보고하였으며,⁴¹ Franks 등은 렙틴이 비만과는 무관하게 대사증후군의 특징을 악화시킨다고 보고하였다.⁴² 렙틴은 호염증성 사이토카인인 TNF α 와 IL-6 등의 분비를 증가시켜 인슐린 저항성을 높이며,⁴³ 교감 신경계의 활성화와 신장내 나

트륨의 배설의 억제를 통해 혈압을 증가시킨다.⁴⁴ 본 연구에서는 체질량지수를 보정하였을 경우 렙틴은 대사증후군과 연관성을 보이지 못했으며, 각각의 위험인자 중에서 복부비만을 제외한 다른 인자들도 렙틴과의 연관성을 보이지 못했다. 그러나 복부비만 자체만으로도 인슐린 저항성, 대사증후군 등의 중요한 위험인자이며, 렙틴이 복부비만 및 인슐린 저항성, 혈압 상승과 관계가 있는 만큼 대사증후군과의 연관성에 대해 더 깊은 연구가 필요하다.

본 연구에서는 몇 가지 한계점을 보이고 있다. 첫째, 내장지방 면적의 측정에 있어 생체전기 임피던스법을 사용하였다. 내장지방의 평가 방법으로는 컴퓨터단층촬영법 (computerized tomography, CT)이 정확하지만 비용이 비싸고 시간과 고가의 장비가 요구되며 방사선 노출로 인해 대중적으로 적용하는데 한계가 있다. Ryo 등의 연구에 의하면 성인을 대상으로 한 CT와 BIA의 내장지방 측정에 대한 비교 연구에서 결정계수가 0.88로 BIA는 내장지방 측정에 있어 유용한 방법임을 보고하였다.⁴⁵ 둘째, NECP-ATP III에 의한 대사증후군의 진단 기준인 허리둘레 대신 허리 엉덩이둘레비율을 사용하였다. 셋째, 방문 당시 고지혈증이나 당뇨, 고혈압을 치료하고 있는 환자들의 혈청 렙틴 농도는 다를 것으로 생각되지만 이를 고려하지 않았다. 위 사항들을 고려한 충분한 연구 대상자를 포함하는 후속 연구가 필요하다.

렙틴은 체내 에너지 대사뿐만 아니라 인슐린 저항성, 지방 조절, 여성 호르몬 및 생식기계 조절, 골량 조절 등 체내 여러 가지 기능을 하는 호르몬이며 최근에는 심혈 관계의 위험인자로도 인식되고 있다. 본 연구에서도 렙틴이 여성 호르몬 및 복부비만과 연관성을 보였으며 대사증후군의 위험인자와 일부 연관성을 보였다. 이로 인해 본 연구에서 밝혀진 복부비만을 제외한 대사증후군의 위험인자와 폐경과의 관계에 대하여 더욱 많은 연구가 이루어져 폐경 여성의 심혈관계 질환의 예방 및 치료에 도움이 되어 할 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA* 2002; 288: 1723-7.
2. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348: 1625-38.
3. Bray GA. Medical consequences of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2583-9.
4. Kuczmarski RJ, Flegal KM, Campbell SM, Johnson CL. Increasing prevalence of overweight among US adults. The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960 to 1991. *JAMA* 1994; 20: 205-11.
5. Poehlman ET, Toth MJ, Gardner AW. Changes in energy balance and body composition at menopause: a controlled longitudinal study. *Ann Intern Med* 1995; 123: 673-5.
6. Pasquali R, Casimiri F, Labate AM, Tortelli O, Pascal G, Anconetani B, et al. Body weight, fat distribution and the menopausal status in women. The VMH Collaborative Group. *Int J Obes Related Metab Disord* 1994; 18: 614-21.
7. Björkelund C, Lissner L, Andersson S, Lapidus L, Bengtsson C. Reproductive history in relation to relative weight and fat distribution. *Int J Obes Related Metab Disord* 1996; 20: 213-9.
8. Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2404-11.
9. Lindheim SR, Buchanan TA, Duffy DM, Vijod MA, Kojima T, Stanczyk FZ, et al. Comparison of estimates of insulin sensitivity in pre- and postmenopausal women using the insulin tolerance test and the frequently sampled intravenous glucose tolerance test. *J Soc Gynecol Invest* 1994; 1: 150-4.
10. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-9.
11. Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR, et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation* 2004; 110: 1245-50.
12. Després JP. Abdominal obesity as important component of insulin resistance syndrome. *Nutrition* 1993; 9: 452-9.
13. Kannel WB, Cupples LA, Ramaswami R, Stokes J 3rd, Kreger BE, Higgins M. Regional obesity and risk of cardiovascular disease; the Framingham Study. *J Clin Epidemiol* 1991; 44: 183-90.
14. Prins JB. Adipose tissue as an endocrine organ. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16: 639-51.
15. Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski JW, Zhang PL, Considine RV. Leptin: the tale of an obesity gene. *Diabetes* 1996; 45: 1455-62.
16. Nagatani S, Guthikonda P, Thompson RC, Tsukamura H, Maeda KI, Foster DL. Evidence for GnRH regulation by leptin: leptin administration prevents reduced LH secretion during fasting. *Neuroendocrinology* 1998; 67: 370-6.
17. Duggal PS, Van Der Hoek KH, Milner CR, Ryan NK, Armstrong DT, Magoffin DA, et al. The in vivo and in vitro effects of exogenous leptin on ovulation in the rat. *Endocrinology* 2000; 141: 1971-6.
18. Agarwal SK, Vogel K, Weitsman SR, Magoffin DA. Leptin antagonizes the insulin-like growth factor-I augmentation of steroidogenesis in granulosa and theca cells of the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1072-6.
19. Soules MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W, et al. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Fertil Steril* 2001; 76: 874-8.
20. Examination Committee of Criteria for 'Obesity Disease' in Japan; Japan Society for the Study of Obesity. New criteria for 'obesity disease' in Japan. *Circ J* 2002; 66: 987-92.
21. 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* 1998; 15: 539-53.
22. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-421.
23. 국민영양조사. 보건복지부 2005.
24. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, De Simone L, Orlandi R, Genazzani AR. Prospective evaluation of body weight and body fat distribution in early postmenopausal women with and without hormonal replacement therapy. *Maturitas* 2001; 39: 125-32.
25. Lovejoy JC, Champagne CM, de Jonge L, Xie H, Smith SR. Increased visceral fat and decreased energy expenditure during the menopausal transition. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32: 949-58.
26. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2003; 163: 427-36.
27. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman J. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-32.
28. Hileman SM, Pierroz DD, Flier JS. Leptin, nutrition, and reproduction: Timing is everything. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 804-7.
29. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395: 763-70.
30. Buettner C, Muse ED, Cheng A, Chen L, Scherer T, Poci A, et al. Leptin controls adipose tissue lipogenesis via central, STAT3-independent mechanisms. *Nat Med* 2008; 14: 667-75.
31. Greco AV, Mingrone G, Giancaterini A, Manco M, Morroni M, Cinti S, et al. Insulin resistance in morbid obesity: reversal with intramyocellular fat depletion. *Diabetes* 2002; 51: 144-51.
32. Buettner C, Poci A, Muse ED, Ergen AM, Myers MG Jr, Rossetti L. Critical role of STAT3 in leptin's metabolic actions. *Cell Metabol* 2006; 4: 49-60.
33. Wallace AM, McMahon AD, Packard CJ, Kelly A, Shepherd J, Gaw A, et al. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). *Circulation* 2001; 104: 3052-6.
34. Moschos S, Chan JL, Mantzoros CS. Leptin and reproduction: a review. *Fertil Steril* 2002; 77: 433-44.
35. Shimizu H, Shimomura Y, Nakanishi Y, Futawata T, Ohtani K, Sato N, et al. Estrogen increases in vivo leptin production in rats and human subjects. *J Endocrinol* 1997; 154: 285-92.
36. Chu MC, Cosper P, Orio F, Carmina E, Lobo RA. Insulin resistance in postmenopausal women with metabolic syndrome and the measurements of adiponectin, leptin, resistin, ghrelin. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 100-4.
37. Sowers MR, Wildman RP, Mancuso P, Eyvazzadeh AD, Kaovonen-Gutierrez CA, Rillamas-Sun E, et al. Change in adipocytokines and ghrelin with menopause. *Maturitas* 2008; 59: 149-57.
38. Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, Pennert K, Rybo E, Sjöström L. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenburg. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 289: 1257-61.
39. Mahabir S, Baer D, Johnson LL, Roth M, Campbell W, Clevidence B, et al. Body mass index, percent body fat and regional body fat distribution in relation to leptin concentrations in healthy, non-smoking postmenopausal women in a feeding study. *Nutr J* 2007; 6: 3.
40. Ritland LM, Alekel DL, Matvienko OA, Hanson KB, Stewart JW, Hanson LN, et al. Centrally located body fat is related to appetitive hormones in healthy postmenopausal women. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 889-97.

41. Huang KC, Lin RC, Kormas N, Lee LT, Chen CY, Gill TP, et al. Plasma leptin is associated with insulin resistance independent of age, body mass index, fat mass, lipid and pubertal development in nondiabetic adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28: 470-5.
42. Franks PW, Brage S, Luan J, Ekelund U, Rahman M, Farooqi S, et al. Leptin predicts a worsening of the feature of the metabolic syndrome independently of obesity. *Obes Res* 2005; 13: 1476-84.
43. Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112: 1785-8.
44. Patel SB, Reams GP, Spear RM, Freeman RH, Villarreal D. Leptin: linking obesity, the metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Curr Hypertens Rep* 2008; 10: 131-7.
45. Ryo M, Maeda K, Onda T, Katashima M, Okumiyama A, Nishida M, et al. A new simple method for the measurement of visceral fat accumulation by bioelectrical impedance. *Diabetes Care* 2005; 28: 451-3.

= 국문초록 =

목적: 폐경이 되면 체지방 및 복부비만의 증가 및 대사증후군의 유병률이 증가하며 심혈관계 질환의 빈도가 증가하는 것으로 보고되고 있다. 렙틴은 지방 세포에서 분비되는 호르몬으로 에너지 대사 조절, 여성 생식 기관 조절 등에 관여한다. 폐경 전후 여성에서 혈청 렙틴과 대사증후군과의 연관성에 대하여 연구를 시행하였다.

연구 방법: 2006년 1월부터 2007년 12월까지 가톨릭대학교 의과대학 성빈센트병원 산부인과를 방문한 폐경 전 여성 56명, 폐경 후 여성 112명을 대상으로 하였으며 각각의 그룹에서 혈청 렙틴, 복부비만도, 대사증후군 위험인자들을 비교하였고 혈청 난포자극호르몬, 에스트라디올 등의 여성 호르몬과 복부비만도, 대사증후군과 렙틴과의 관계를 상관분석, 회귀분석 및 ANCOVA를 이용하여 분석하였다.

결과: 전체 여성 중 대사증후군을 진단받은 여성은 각각 폐경 전에서 37.5%, 폐경 후에서 45.5%이었고, 폐경 후 여성에서 폐경 전보다 혈청 렙틴 농도와 체지방비율이 더 높았다. 체질량 지수를 보정하였을 때 비비만군에서 난포자극호르몬이 높을수록 혈청 렙틴의 농도가 증가하였으며, 폐경 후 여성에서 복부비만도를 나타내는 허리 엉덩이둘레비율 및 내장지방면적과 렙틴은 양의 상관관계를 보였다. 렙틴과 대사증후군 및 위험인자와의 비교에서는 복부비만만이 유의한 양의 상관관계를 보였으며, 체질량지수를 보정하였을 경우 대사증후군 자체와는 연관성이 없었다.

결론: 폐경 후 여성에서 난포 자극 호르몬의 증가 및 복부비만은 혈청 렙틴 농도를 증가시킨다. 렙틴과 대사증후군의 기타 다른 위험인자들, 심혈관 질환의 위험성과의 관련성 규명에 대한 더 깊은 연구가 필요하다.

중심단어: 렙틴, 대사증후군, 폐경 후
