

고지방 저지방 비비만 여성에서 전염증성 사이토카인과 인슐린저항성

계명대학교 의과대학 가정의학교실, 경북대학교 의과대학 내과학교실¹서영성, 이인규¹, 김대현

Proinflammatory Cytokines and Insulin Resistance in Nonobese Women with High Body Fat and Low Fat Free Mass

Young-Sung Suh, In-Kyu Lee¹, Dae-Hyun KimDepartment of Family Medicine, Keimyung University School of Medicine; and
Department of Internal Medicine¹, Kyungpook National University School of Medicine**Abstract****Background:** Adipose tissue produces and releases a variety of proinflammatory cytokines. The aim of this study was to investigate whether proinflammatory cytokines are increased and insulin resistance is presented in nonobese women with high body fat and low fat free mass.**Methods:** Sixty nonobese adult premenopausal women (body mass index, BMI < 25 kg/m²) were included in this study. Body composition was determined by dual energy absorptiometry (DXA). Fasting glucose, lipid profiles, tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), C reactive protein (CRP) and basal insulin were measured.**Results:** The subjects with high body fat ($\geq 30\%$) had higher CRP levels ($P = 0.024$), IL-6 levels ($P = 0.008$), insulin levels ($P = 0.003$), and homeostasis model assessment-IR (HOMA-IR) ($P = 0.020$) than those of the subjects with low body fat. In a subset of 32 subjects with high body fat ($\geq 30\%$), the number of subjects with high fat free mass index (FFMI) (≥ 13.5 kg/m²) had higher atherogenic index than that of subjects with low FFMI (FFMI < 13.5 kg/m²) ($P < 0.05$). IL-6 was correlated with % body fat, fat mass index (FMI), and fat mass ($P < 0.05$). HOMA-IR was correlated with % body fat and FMI ($P < 0.05$). To investigate predictors of cytokines and HOMA-IR, multiple regression analysis was used. % body fat was a predictor for IL-6 and, while age and % body fat were predictors of HOMA-IR in study subjects.**Conclusions:** This study suggests that insulin resistance may be present in nonobese women with high body fat and low fat free mass. (J Kor Diabetes Assoc 31:136~143, 2007)**Key Words:** Fat free mass, Nonobese women, Proinflammatory cytokine

서 론

체중은 정상이나 체지방이 많은 사람은 노인에서 뿐만 젊은 성인에서도 비교적 흔하다¹⁾. 일반적으로 20대 중반부터 노화의 시작과 동시에 체중이 증가하기 시작하며, 나이가 증가함에 따라 지방량의 증가로 체중이 증가하나 상대적으로 근육량은 감소한다. 따라서 근육량이 감소된 노인에서 근육량의 감소로 인한 근력약화로 손상의 위험 증가뿐 아니

라 인슐린이 작용하는 근육량의 감소로 인슐린저항성을 초래할 수 있으며 결국 대사증후군과 비만의 발병을 촉진할 수도 있을 것으로 추정된다²⁾. 대사증후군의 발병 기전은 명확히 밝혀지지 않았으나 인슐린저항성에 있어 여러 면역지표들과의 상관성을 알아보는 연구들이 시도되어 왔으며, 특히 전염증성 사이토카인 (proinflammatory cytokine)인 TNF- α (tumor necrosis factor- α), IL-6 (interleukin-6), 급성 반응 물질인 CRP (c-reactive protein)와의 연관성이 연구됨에 따

접수일자: 2006년 7월 10일, 통과일자: 2007년 2월 27일, 책임저자: 이인규, 경북대학교 의과대학 내과학교실
서영성, 계명대학교 의과대학 가정의학과

* 본 연구는 2004년 계명대학교 비사연구비의 지원으로 수행된 연구임.

라 체내 염증성 반응이 제2형 당뇨병과 대사성 증후군의 원인이 된다는 주장이 제기되었다^{3,4)}.

지방세포는 단순히 지방조직의 기능만 있는 것이 아니라 TNF- α , IL-6 등을 분비하는 내분비 기관으로서의 역할이 밝혀져 있다⁵⁾. 지방조직의 증가는 TNF- α , IL-6 등과 같은 사이토카인 증가되며 증가된 사이토카인으로 인해 인슐린저항성을 증가시킬 뿐만 아니라 근육량도 감소시킨다^{6,7)}. 즉, 같은 체중을 유지하더라도 상대적으로 지방량이 증가하면 반대로 체지방량 (fat free mass)은 감소한다는 의미이다. 따라서 이러한 체성분의 변화가 지속되면 비록 정상 체중자라도 근육량에 대한 체지방량의 상대적 증가로 인하여 비만군에서와 같은 대사적 장애를 유발할 가능성이 매우 높다고 할 수 있다.

한편, 비만과 관련된 체내 염증성 반응에 대한 연구에서, 비만의 진단에 흔히 사용되어지는 체질량 지수 (body mass index, BMI)는 체지방률 (% body fat)을 정확히 반영하지 못하고 있다⁸⁾. 따라서 정상 BMI군에서 높은 체지방률을 가지면서 상대적으로 근육량이 적은 사람에 대한 연구가 부족한 실정이다.

따라서 본 연구는 폐경 전 고지방 저제지방인 비비만 여성에서 TNF- α , IL-6, CRP와 인슐린저항성의 지표가 되는 Homeostasis model Assessment IR (HOMA-IR)⁹⁾에 대해 알아보고, 혈청 내 전염증성 사이토카인 농도와 인슐린저항성의 관계를 확인하고자 시행하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

대상군은 2004년 12월부터 2005년 11월까지 1년간 동산의료원 건강증진센터를 방문한 20세 이상 성인 중 체질량지수가 25 kg/m^2 미만인 여성으로 하였다. 이들은 급성 감염성 질환 및 면역성 질환 또는 허혈성 심질환, 뇌졸중, 당뇨병, 악성종양 등의 기저질환이 없는 폐경 전 여성 60명으로 마른 비만군 28명과 정상 체지방군 32명이었다.

2. 연구방법

1) 신체계측 및 체성분 검사

키와 체중은 신장-체중 자동측정계 (FA-94H, Fanics, Korea)를 이용하여 측정하고, 허리둘레와 엉덩이둘레는 줄자를 이용하여 호기 후 편한 상태에서 기립 시 배꼽을 지나 는 선을 허리둘레 길이로 하며, 엉덩이 둘레 중 가장 큰 둘레선을 엉덩이둘레 길이로 하였다. 체질량지수 (body mass index, BMI)는 체중 (kg)을 키의 제곱 (m^2)으로 나누어 계산하였다. 또한 체성분 검사결과에 따라 체지방지수 (fat mass index, FMI, kg/m^2)와 체지방지수 (fat free mass index, FFMI, kg/m^2)를 계산하였다.

체지방 및 체지방을 포함한 체성분 검사는 이중에너지방

사선 흡수측정기 (Dual Energy X-ray Absorptiometry, DXA) (DPX-L, LUNAR, USA)로 측정하였다. DXA 측정 결과에 따라 체지방률이 대상군에서 중간 값인 체지방률 30% 이상인 군과 미만인 군으로 나누었고, FFMI에 따라 대상군의 FFMI 중간 값인 13.5 kg/m^2 이상인 군과 미만인 군으로 나누어 분석하였다. 정의에 사용된 BMI 기준은 세계 보건 기구에서 아시아인의 비만기준으로 제시한 바를 참고하였다¹⁰⁾. 대상군은 모두 4군으로 나누었으며, 이들은 FFMI 13.5 kg/m^2 미만인 군에서 체지방률 30% 미만인 1군과 이상인 2군, FFMI 13.5 kg/m^2 이상인 군에서 체지방률 30% 미만인 3군과 이상인 4군이었다.

2) 혈액검사

12시간 이상의 공복상태에서 혈액을 채취하여 TNF- α , IL-6, CRP, 인슐린, 혈당, 혈중지질을 측정하였다. 동맥경화 지수 (atherogenic index, AI)는 총콜레스테롤을 고밀도 지단백콜레스테롤로 나눈 값으로 정의하였다. TNF- α 와 IL-6는 human immunoassay kit (Quantikine DTA00C & D6050, R&D systems Inc. USA)를 사용하였고, CRP는 high sensitivity-CRP (hs-CRP)로 Nephelometry법으로 검사하였다. 인슐린저항성은 HOMA-IR 값으로 측정하며 공복혈당 (mmol/L)에 기저 인슐린 값 ($\mu\text{U/mL}$)을 곱하여 22.5로 나눈 것으로 계산하였다.

3. 통계분석

체지방률에 따른 두 군 간 및 체지방률과 체지방지수에 따라 분류된 4군 간의 신체계측지수, 혈당, 혈중 지질, 인슐린, TNF- α , IL-6, CRP의 혈중치 및 HOMA-IR의 차이는 T-test, General Linear Model 및 Mann-Whitney U-test를 이용하여 비교하였다. 또한 신체계측지수와 혈중염증인자 간의 상관분석은 나이를 보정한 후 시행하였고 각 혈중 염증인자를 설명할 수 있는 신체계측지수를 찾기 위해 단계별 회귀분석을 시행하였다. 모든 자료의 통계 분석은 윈도우 SPSS version 12.0 (SPSS Inc., Chicago, USA)를 이용하였고 P 값이 0.05 미만일 때 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 연구대상군의 일반적 특징

대상군은 모두 60명으로 체지방률에 따라 30% 이상인 군 (32명)과 미만인 군 (28명)으로 나누었다. 각각 나이는 체지방률을 30% 미만인 군에서 28.6 ± 5.6 세 이상인 군 32.1 ± 9.0 세로 차이가 없었고, BMI는 각각 $19.4 \pm 1.3 \text{ kg/m}^2$ 과 $21.5 \pm 1.8 \text{ kg/m}^2$ 으로 두 군 간 유의한 차이가 있었다 ($P = 0.000$). 또한 허리둘레 ($P = 0.000$), 둔부둘레 ($P = 0.019$), 지방지수 ($P = 0.000$)에서도 유의한 차이가 있었다 (Table 1).

2. 체지방률에 따른 혈당, 혈중지질, 인슐린, HOMA-IR, CRP, TNF- α 및 IL-6의 차이.

혈중지질 및 공복혈당은 체지방률에 따른 두 군 간의 차이가 없었으나, AI는 나이를 보정한 결과 체지방률 30% 이상인 군에서 유의하게 높았다 ($P = 0.032$).

공복 인슐린은 체지방률 30% 미만인 군에서 $3.4 \pm 1.5 \mu\text{U/mL}$ 으로 30% 이상인 군에서 $4.9 \pm 2.2 \mu\text{U/mL}$ 에 비해 유의하게 낮았고 ($P = 0.003$), HOMA-IR는 각각 0.6 ± 0.3 , 0.9 ± 0.4 으로 체지방률 30% 미만인 군에서 유의하게 낮았다 ($P = 0.020$). 혈중 CRP는 체지방률 30% 미만인 군에서 $0.02 \pm 0.04 \text{ mg/dL}$ 으로 30% 이상인 군의 $0.08 \pm 0.24 \text{ mg/dL}$ 에 비해 유의하게 낮았다 ($P = 0.024$). IL-6는 체지방률 30% 미만인 군에서 $3.3 \pm 1.4 \text{ pg/mL}$ 으로 체지방률 30% 이상인 군의 $4.5 \pm 1.6 \text{ pg/mL}$ 에 비해 통계학적으로 유의하게 낮았다 ($P = 0.008$). TNF- α 는 체지방률 30% 미만인 군에서 $10.7 \pm 1.9 \text{ pg/mL}$ 으로 체지방률 30% 이상인 군의 $11.4 \pm 1.9 \text{ pg/mL}$ 에 비해 낮았으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다 (Table 1).

3. 체지방지수 및 체지방률에 따른 공복혈당, 혈중지질, 인슐린, HOMA-IR, CRP, TNF- α 및 IL-6의 차이

대상군은 모두 4군으로 나누었으며, 이들은 대상군의 FFMI의 중간 값인 13.5 kg/m^2 를 기준으로 미만인 군에서

체지방률 30% 미만인 군 (1군)과 이상인 군 (2군), FFMI 13.5 kg/m^2 이상인 군에서 체지방률 30% 미만인 군 (3군)과 이상인 군 (4군)으로 나눈 후 혈중지질, AI, 공복혈당, 인슐린, HOMA-IR, CRP, TNF- α 및 IL-6를 비교하였다. 체지방률 30% 이상이면서 FFMI가 13.5 kg/m^2 미만인 군 (2군)과 체지방률 30% 미만이면서 FFMI 13.5 kg/m^2 이상인 군 (3군) 간의 비교 결과 인슐린 ($P < 0.05$), CRP ($P < 0.05$), IL-6 ($P < 0.05$)에서 유의한 차이가 있었다. FFMI가 13.5 kg/m^2 이상인 군내에서 체지방률 30% 이상인 군 (4군)과 30% 미만인 군 (3군) 간의 비교에서 총콜레스테롤 ($P < 0.05$), 중성지방 ($P < 0.05$), AI ($P < 0.05$), HOMA-IR ($P < 0.05$)이 유의하게 높았다.

또한 체지방률 30% 이상인 군에서 FFMI가 13.5 kg/m^2 미만인 군 (2군)과 13.5 kg/m^2 이상인 군 (4군)으로 나누어 비교해본 결과 체지방률 30% 이상이면서 FFMI 13.5 kg/m^2 이상인 군 (4군)에서 AI ($P < 0.01$)가 FFMI 13.5 kg/m^2 미만인 군 (2군)에서 보다 유의하게 높았다.

한편 체지방률 30% 미만이면서 FFMI 13.5 kg/m^2 미만인 군 (1군)과 체지방률 30% 이상이면서 FFMI 13.5 kg/m^2 이상인 군 (4군) 간의 비교결과 고밀도 지단백 콜레스테롤, AI에서 유의한 차이가 있었다 ($P < 0.05$) (Table 2).

FFMI 13.5 kg/m^2 미만인 군에서 체지방률 30% 미만인 군 (1군)과 이상인 군 (2군)으로 나눈 두 군 간 및 FFMI 13.5 kg/m^2 이상이면서 체지방률 30% 미만인 군 (1군과 3군) 간

Table 1. Comparisons of serum lipid profiles, fasting glucose and insulin, HOMA-IR, CRP, TNF- α , and IL-6 according to % body fat

	Body fat < 30% (n = 28)	Body fat \geq 30% (n = 32)	P value
Age (yrs)	28.6 ± 5.6	32.1 ± 9.0	0.089
Body mass index (kg/m^2)	19.4 ± 1.3	21.5 ± 1.8	0.000
Waist circumference (cm)	70.1 ± 4.2	75.4 ± 5.6	0.000
Hip circumference (cm)	89.8 ± 3.2	92.2 ± 4.0	0.019
Fat mass index (kg/m^2)	5.2 ± 0.7	7.2 ± 1.0	0.000
Fat free mass index (kg/m^2)	13.4 ± 0.8	13.3 ± 0.9	0.837
Total cholesterol (mg/dL)	172.1 ± 29.5	77.4 ± 26.8	0.469
Triglyceride (mg/dL)	69.0 ± 29.4	79.5 ± 30.8	0.185
HDL cholesterol (mg/dL)	62.5 ± 11.0	56.8 ± 10.5	0.084*
Fasting blood glucose (mg/dL)	76.8 ± 8.2	78.6 ± 12.4	0.522
Atherogenic index	2.8 ± 0.4	3.2 ± 0.7	0.032*
Insulin ($\mu\text{U/mL}$)	3.4 ± 1.5	4.9 ± 2.2	0.003*
HOMA-IR	0.6 ± 0.3	0.9 ± 0.4	0.020*
CRP (mg/dL)	0.02 ± 0.04	0.08 ± 0.24	0.024†
TNF- α (pg/mL)	10.7 ± 1.9	11.4 ± 1.9	0.209*
IL-6 (pg/mL)	3.3 ± 1.4	4.5 ± 1.6	0.008*

Data are presented mean \pm SD, P value by T-test.

* P value by General linear model after adjustment for age.

† P value by Mann-Whitney U test.

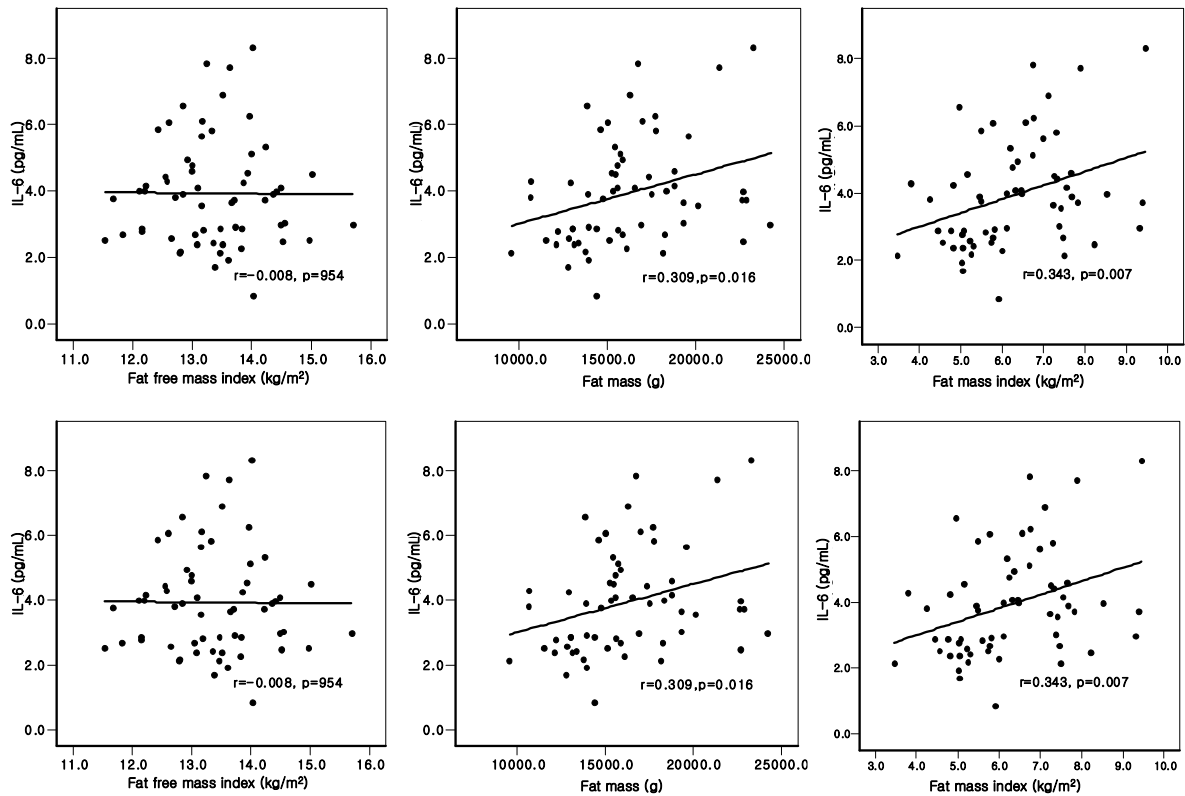
CRP, c-reactive protein; HDL, high density lipoprotein; HOMA-IR, homeostasis model assessment IR; IL-6, interleukin-6; TNF- α , tumor necrosis factor- α .

Table 2. Comparisons of serum lipid profiles, fasting blood glucose, CRP, TNF- α , and IL-6 according to body fat % and fat free mass index (FFMI)

	FFMI < 13.5 kg/m ²		FFMI \geq 13.5 kg/m ²	
	Fat < 30%	Fat \geq 30%	Fat < 30%	Fat \geq 30%
	(group 1)	(group 2)	(group 3)	(group 4)
	(n = 16)	(n = 18)	(n = 12)	(n = 14)
Age (yrs)	27.6 \pm 4.5	29.5 \pm 8.7	30.0 \pm 6.8	35.4 \pm 8.6
Body mass index (kg/m ²)	18.6 \pm 0.9	20.3 \pm 1.2 ^{※※}	20.5 \pm 1.0 ^{♀♀}	22.9 \pm 1.1 ^{♀♀§§†}
Fat mass index (kg/m ²)	4.9 \pm 0.6	6.7 \pm 0.7 ^{※※}	5.5 \pm 0.6 ^{♀♀}	7.9 \pm 0.9 ^{♀♀§§†}
Fat free mass index (kg/m ²)	12.8 \pm 0.4	12.7 \pm 0.6	14.1 \pm 0.6 ^{♀♀}	14.1 \pm 0.4 ^{♀♀§§}
Waist circumference (cm)	69.4 \pm 3.4	72.3 \pm 4.1	71.0 \pm 5.2	79.1 \pm 4.5 ^{♀♀§§†}
Hip circumference (cm)	88.6 \pm 2.9	90.4 \pm 2.4	91.5 \pm 2.9 ^{♀♀}	94.1 \pm 4.6 ^{♀♀§§}
Total cholesterol (mg/dL)	177.2 \pm 35.1	170.5 \pm 26.0	65.3 \pm 19.4	186.2 \pm 26.1 [†]
Triglyceride (mg/dL)	73.1 \pm 35.8	75.5 \pm 34.4	63.6 \pm 17.9	84.7 \pm 25.8 [†]
HDL cholesterol (mg/dL)	64.3 \pm 12.1	59.1 \pm 10.7	60.0 \pm 9.4	53.9 \pm 9.8 [†]
Fasting blood glucose (mg/dL)	74.6 \pm 9.1	76.3 \pm 7.8	79.8 \pm 5.9	81.6 \pm 16.3
Atherogenic index	2.8 \pm 0.4	3.0 \pm 0.7	2.8 \pm 0.5	3.5 \pm 0.6 ^{†‡ §§}
Insulin (μ U/mL)	3.5 \pm 1.6	4.7 \pm 2.3	3.1 \pm 1.3 [#]	5.2 \pm 2.2 [‡]
HOMA-IR	0.66 \pm 0.3	0.87 \pm 0.4	0.66 \pm 0.3	1.01 \pm 0.4 [†]
CRP (mg/dL)	0.02 \pm 0.05	0.11 \pm 0.32	0.01 \pm 0.01 [#]	0.03 \pm 0.05
TNF- α (pg/mL)	10.8 \pm 0.8	11.3 \pm 1.8	10.6 \pm 2.8	11.6 \pm 2.1
IL-6 (pg/mL)	3.5 \pm 1.5	4.3 \pm 1.4	3.1 \pm 1.3 [#]	4.7 \pm 1.9 [†]

※ $P < 0.05$ and ※※ $P < 0.01$; group 1 vs group 2, # $P < 0.05$ and ## $P < 0.01$; group 2 vs group 3, ϕ $P < 0.05$ and $\phi\phi$ $P < 0.01$ group 1 vs group 3, † $P < 0.05$ and ‡ $P < 0.01$; group 3 vs group 4, § $P < 0.05$ and §§ $P < 0.01$ group 2 vs group 4 by Mann Whitney U-test, \int $P < 0.05$ and $\int\int$ $P < 0.01$; group 1 vs group 4, and by General linear model after adjusted for age.

CRP, c-reactive protein; HDL, high density lipoprotein; HOMA-IR, homeostasis model assessment IR; IL-6, interleukin-6; TNF- α , tumor necrosis factor- α

**Fig 1.** Correlations between Interleukin-6 (IL-6) and anthropometric data in study subjects.

의 각 혈중 측정치의 차이는 없었다.

4. 혈청 전염증성 사이토카인과 및 HOMA-IR와 신체 계측지수와의 상관분석 및 회귀분석

신체계측지수와 혈중 전염증성 사이토카인 및 HOMA-IR 간의 상관분석결과 CRP 및 TNF- α 와 상관성 있는 신체계측지수는 없었고, IL-6는 BMI ($r = 0.260$, $P = 0.045$), FMI ($r = 0.343$, $P = 0.007$), 체지방률 ($r = 0.361$, $P = 0.005$), 체지방량 ($r = 0.309$, $P = 0.016$)과 유의한 상관관계가 있었다 (Fig. 1). HOMA-IR은 BMI ($r = 0.344$, $P = 0.007$), FMI ($r = 0.384$, $P = 0.002$), 체지방량 ($r = 0.287$, $P =$

0.026), 허리둘레 ($r = 0.321$, $P = 0.014$), 체지방률 ($r = 0.357$, $P = 0.005$)과 상관성이 있었다 (Fig 2).

나이를 보정한 후 혈중 염증성 사이토카인 및 HOMA-IR과 신체계측지수 간의 시행한 상관분석결과 CRP와 TNF- α 는 유의한 상관성을 보이는 신체계측지수가 없었다. 그러나 IL-6는 체지방률, FMI, 체지방량과 유의한 상관성이 있었다 ($P < 0.05$). 또한 HOMA-IR은 체지방률 및 FMI와 유의한 상관성이 있었다 ($P < 0.05$) (Table 3).

혈중염증인자를 잘 설명할 수 있는 신체계측지수를 알기 위해 단계별 회귀분석을 시행하였다. 그 결과 TNF- α 는 신체계측지수 중에 없었고, IL-6는 체지방률이 가장 잘 설명

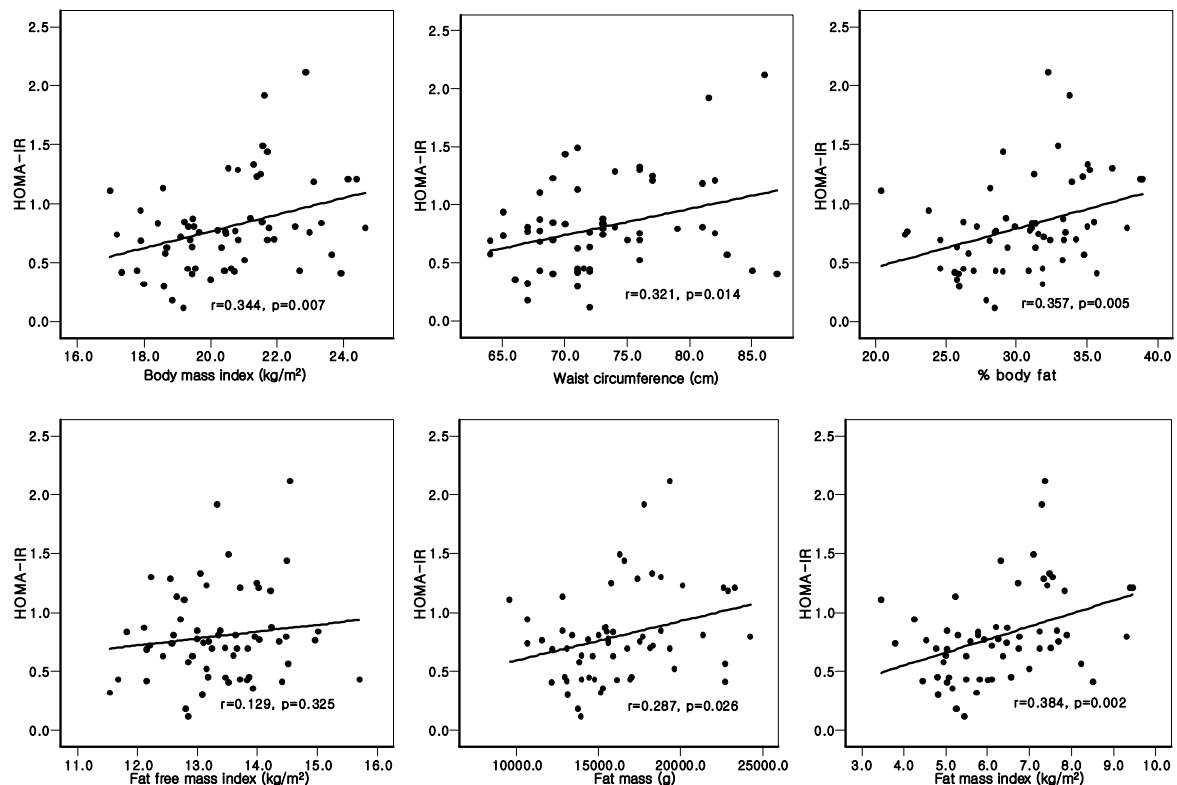


Fig 2. Correlations between homeostasis model assessment IR. (HOMA-IR) and anthropometric data in study subjects.

Table 3. Partial correlations after adjustment for age

	CRP	TNF- α	IL-6	HOMA-IR
Body mass index	-.036	.051	.194	.218
Waist circumference	.122	.055	-.141	.243
Hip circumference	-.058	.005	-.076	.127
Body fat %	.060	.129	.326*	.307*
Fat mass index	.022	.104	.299*	.299*
Fat free mass index	-.127	-.047	-.080	-.011
Fat mass	.009	.081	.288*	.250

Values are correlation coefficients.

* $P < 0.05$.

CRP, c-reactive protein; HOMA-IR, homeostasis model assessment IR; IL-6, interleukin-6; TNF- α , tumor necrosis factor- α .

Table 4. Predictors of CRP, TNF- α , IL-6, HOMA-IR by stepwise multiple regression analysis.

	β			
	CRP	TNF- α	IL-6	HOMA-IR
Age	0.264	-	-	0.354
Body mass index	-	-	-	-
Waist circumference	-	-	-	-
Hip circumference	-	-	-	-
Body Fat %	-	-	0.370	0.286
Fat mass index	-	-	-	-
Fat free mass index	-	-	-	-
Fat mass	-	-	-	-
R ²	0.070	-	0.137	0.251

CRP, c-reactive protein; HOMA-IR, homeostasis model assessment IR; IL-6, interleukin-6; TNF- α , tumor necrosis factor- α

할 수 있는 신체체중지수였다 ($\beta = 0.370$, $R^2 = 0.137$). HOMA-IR은 연령 ($\beta = 0.354$)과 체지방률 ($\beta = 0.286$)이었다 ($R^2 = 0.251$) (Table 4).

고 찰

비만환자에서는 염증성 표지물질인 CRP, IL-6, TNF- α 등이 증가하고 이 물질들은 심혈관계 질환과 깊은 연관성을 가진다^{11,12}. 즉, 지방세포는 TNF- α , IL-6와 같은 염증성 사이토카인과 plasminogen activator inhibitor-1과 같은 섬유소 용해 조절인자를 분비하여 혈관 내피기능에 영향을 주고, 동맥경화 발생 초기과정에서 중요한 chemokine과 adhesion molecule의 혈관내피세포 발현을 유도한다¹³. IL-6는 염증 표지자인 CRP의 합성을 조절하며, CRP는 동맥경화증의 발병에서 염증이 관여함을 암시하므로 건강한 사람이라도 혈중 CRP가 높다면 심혈관 질환의 발병 가능성이 높다는 것을 예견할 수 있다^{12,14}.

1997년 Vgontzas 등¹⁵이 BMI와 IL-6와의 관련성을 보고한 후 비록 내장지방량이 전체 지방량의 10%이내에 불과하나 피하지방세포보다 내장지방세포에서 IL-6를 3배 더 많이 분비하며, 혈관내피세포 활성인자 지표도 총 체지방량보다는 지방분포가 혈중 사이토카인과 혈관 내피세포의 기능에 더 큰 영향을 미친다고 하였다¹⁶. 또한 IL-6가 직접 간을 자극하여 중성지방의 합성을 증가시켜 복부비만에서 고중성지방혈증을 일으키게 한다¹⁷. 본 연구에서 체지방률에 따른 CRP 및 IL-6 혈청치의 비교결과 체지방률 30% 이상인 군의 혈청치가 더 높은 것은 기존연구와 일치하는 결과이다. 또한 복부 비만군에서 IL-6가 더 높다는 타 연구결과¹⁶에 비해 복부비만이 없는 본 연구 대상군들은 정상체중군에서 체지방량이나 체지방률이 많을수록 혈중 IL-6치가 높음을 알 수 있었고, 회귀분석결과 체지방률이 IL-6의 혈청치를 예측할 수 있는 주요인이었던 점 등은 복부비만이 없는 정상체중자의 경우 체지방률이 IL-6 혈청치에 비례하는 것으

로 추정할 수 있다.

TNF- α 는 lipopolysaccharide와 같은 내독소 (endotoxin; 그람 음성 세균의 세포벽)의 자극에 의해 분비되어 급성 반응성 물질로서 뿐만 아니라 지질대사 및 지방세포의 기능에도 영향을 미친다¹⁸. 따라서 TNF- α 는 호르몬 감수성 리파제 자극에 의한 지방분해 증가, 지단백 리파제 저해, 지방아세포의 분화억제, 지방세포의 사멸 유도 및 인슐린저항성을 일으킨다¹⁹. 즉 TNF- α 는 당대사 (말초 조직의 지방섭취 방해)와 지질대사를 변화시킬 수 있고 (혈중 중성지방 증가), 인슐린저항성에서 중요한 역할을 하며 혈관내피세포를 손상시켜 응혈촉진과 섬유소 침착을 조장하여 동맥경화를 일으킨다. 본 연구에서는 체지방률에 따라 나눈 두 군에서 체지방률 높은 군에서 TNF- α 혈중치가 높았으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 이는 정상 체중군을 대상으로 하였으므로 체지방률이 높다거나 절대적인 체지방량은 비만군에 비해 많지 않은 결과와 작은 표본수로 인한 결과로 생각된다.

비만환자에서 증가된 혈중 TNF- α , IL-6, CRP 치는 대사 증후군과 인슐린저항성과 관련 있는 것으로 알려져 있다²⁰. 본 연구에서는 인슐린저항성의 지표가 되는 HOMA-IR의 비교를 위해 체지방률에 따라 비교해 본 결과 높은 체지방률 군에서 HOMA-IR가 현저하게 높았고 상관분석결과 체지방률과 체지방지수와 유의한 상관성이 있었다. 또한 회귀 분석결과 나이와 체지방률이 HOMA-IR을 잘 설명할 수 있는 주요인이었다.

노인에서 근육량의 감소와 상대적인 체지방량의 증가는 인슐린저항성을 높이고 제2형 당뇨병, 고지혈증, 고혈압을 유발하는 것으로 알려져 있다²¹. 이는 본 연구에서의 대상군이 비비만 폐경 전 여성이지만, 정상체중군에서 비슷한 BMI일때 체지방률이 30% 이상인 군에서의 혈중 CRP, IL-6, 인슐린 등이 체지방 30% 미만인 군보다 높았던 결과와 (2군과 3군 간 비교) 정상체중이면서 FFMI 13.5 kg/m² 이상인 군내에서 체지방률 30% 이상인 군 (4군)과 미만인 군 간 (3군)의 혈중 IL-6와 인슐린은 30% 이상인 군에서 유

의하게 높았던 것을 어느정도 설명할 수 있으리라 생각된다. 따라서 노인이 아니라도 비만하지 않으면서 체지방량이 많거나 상대적으로 체지방량이 적으면 인슐린저항성이 높아질 수 있음을 시사하는 것이라 생각된다.

이상의 연구결과 체중이 정상범위에 속하나 체지방이 많고 체지방이 적은 여성에서 염증성 사이토카인의 증가를 확인할 수 있었고 이는 인슐린저항성과 유의한 상관관계가 있었다. 따라서 고지방 저체지방인 여성에서도 보다 적극적인 진단과 치료로 대사성 질환의 발병위험을 낮추고 인슐린저항성을 개선시켜야 할 것이다. 그러나 본 연구에서 작은 표본수의 단면적 연구이므로 향후 더 많은 대상군을 포함한 전향적 연구가 필요하며 이를 통한 고지방 저체지방인 환자의 새로운 진단 기준 및 치료기준이 제시되어야 할 것으로 사료된다.

요 약

연구배경: 마른 비만은 노인에서 근육량의 감소로 인한 손상의 위험 증가뿐 아니라 인슐린이 작용하는 근육량의 감소로 인슐린저항성을 초래할 수 있을 것으로 추정된다. 또한 전염증성 사이토카인인 TNF- α , IL-6가 제2형 당뇨병과 대사성 증후군의 원인이 된다는 주장이 제기되었다. 따라서 본 연구는 고지방 저체지방지수를 가진 폐경전 비만 여성에서 TNF- α , IL-6, CRP와 인슐린저항성의 지표가 되는 HOMA-IR에 대해 알아보고자 하였다.

방법: 대상군은 동산의료원 건강증진센터를 방문한 20세 이상 성인 중 BMI 25 kg/m² 미만이면서 본 연구에 동의한 폐경 전 여성 60명으로 체지방률 30% 미만인 28명과 이상인 32명이었다. 체지방 및 체지방을 포함한 체성분 검사는 이중에너지방사선 흡수측정기 (DXA)로 측정하였다. 12시간 이상의 공복상태에서 혈액을 채취하여 TNF- α , IL-6, CRP, 인슐린, 혈당, 혈중지질을 측정하였다. 인슐린저항성은 HOMA-IR 값으로 하였다.

결과: 1. 체지방률을 30% 미만인군과 이상인 군 간의 혈중지질 및 혈당의 차이는 없었으나 AI에서 나이를 보정한 결과 체지방률 30% 이상인 군에서 유의하게 높았다 ($P = 0.032$). 인슐린 ($P = 0.003$), HOMA-IR ($P = 0.020$), CRP ($P = 0.024$) 및 IL-6 ($P = 0.008$)은 체지방률 30% 이상인 군에서 30% 미만인 군에 비해 유의하게 높았다.

2. 체지방률 30% 이상이면서 FFMI가 13.5 kg/m² 미만인 군 (2군)과 체지방률 30% 미만이면서 FFMI 13.5 kg/m² 이상인 군 (3군) 간의 비교 결과 인슐린 ($P < 0.05$), CRP ($P < 0.05$), IL-6 ($P < 0.05$)에서 유의한 차이가 있었다. 체지방률 30% 이상인 군에서 FFMI가 13.5 kg/m² 미만인 군 (2군)과 13.5 kg/m² 이상인 군 (4군) 간의 비교 결과 FFMI 13.5 kg/m² 이상인 군의 AI ($P < 0.01$)가 FFMI 13.5 kg/m²

미만인 군 보다 유의하게 높았다.

3. 나이를 보정한 후 혈중 염증 사이토카인과 신체계측지수간의 상관분석결과 IL-6는 체지방률, 체지방지수, 체지방량과 유의한 상관성이 있었다 ($P < 0.05$). 또한 HOMA-IR은 체지방률 및 체지방지수와 유의한 상관성이 있었다 ($P < 0.05$). 그러나 CRP와 TNF- α 는 유의한 상관성을 보이는 신체계측지수가 없었다.

4. 단계별 회귀분석 결과 IL-6는 체지방률을 가장 잘 설명할 수 있는 신체계측지수였다 ($\beta = 0.370$, $R^2 = 0.137$). HOMA-IR은 연령 ($\beta = 0.354$)과 체지방률 ($\beta = 0.286$)이었다 ($R^2 = 0.251$).

결론: 정상 BMI에 속하나 체지방이 많고 체지방이 적은 여성에서 염증성 사이토카인의 증가를 확인할 수 있었고 이는 인슐린저항성과 유의한 상관관계가 있었다. 따라서 고지방 저체지방인 여성에서도 보다 적극적인 진단과 치료로 대사성 질환의 발병위험을 낮추고 인슐린저항성을 개선시켜야 할 것이다. 향후 더 많은 대상군을 포함한 전향적 연구를 통하여 고지방 저체지방인 환자의 새로운 진단 기준 및 치료기준이 제시되어야 할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Castaneda C, Janssen I: *Ethnic comparisons of sarcopenia and obesity in diabetes. Ethn Dis* 15:664-70, 2005
2. Pedersen M, Bruunsgaard H, Weis N, Hendel HW, Andreassen BU, Eldrup E, Dela F, Pedersen BK: *Circulating levels of TNF-alpha and IL-6-relation to truncal fat mass and muscle mass in healthy elderly individuals and in patients with type-2 diabetes. Mech Ageing Dev* 124:495-502, 2003
3. Festa A, Ralph DA, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM: *Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome- The insulin resistance atherosclerosis study(IRAS). Circulation* 102:42-7, 2000
4. Chambers JC, Cda S, Bassett P, Karim Y, Thompson SG, Gallimore JR, Pepys MB, Kooner JS: *C-reactive protein, insulin resistance, central obesity, and coronary heart disease risk in indians from the United Kingdom compared with European whites. Circulation* 104:145-50, 2001
5. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM: *Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. Science* 259:87-9, 1993
6. Reid MB, Li YP: *Tumor necrosis factor-alpha and*

- muscle wasting: a cellular perspective. Respir Res* 2:269-72, 2001
7. Villareal DT, Banks M, Siener C, Sinacore DR, Klein S: *Physical frailty and body composition in obese elderly men and women. Obes Res* 12:913-20, 2004
 8. Smalley KJ, Knerr AN, Kendrick ZV, Colliver JA, Owen OE: *Reassessment of body mass indices. Am J Clin Nutr* 52:405-8, 1990
 9. 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
 10. 대한비만학회: 비만의 진단과 치료: 아시아-태평양 지역 지침, p10-12, 대한비만학회, 2000
 11. Berg AH, Scherer PE: *Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. Circ Res* 96:939-49, 2005
 12. Wilson AM, Ryan MC, Boyle AJ: *The novel role of C-reactive protein in cardiovascular disease: Risk marker or pathogen. Int J Cardiol* 106:291-7, 2006
 13. Bhagat K, Vallance P: *Inflammatory cytokines impair endothelium-dependent dilatation in human veins in vivo. Circulation* 96:3042-7, 1997
 14. Heinrich PC, Castell JV, Andus T: *Interleukin-6 and the acute phase response. Biochem J* 265:621-36, 1990
 15. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Kales A, Tyson K, Chrousos GP: *Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. J Clin Endocrinol Metab* 82:1313-6, 1997
 16. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Yannakoulia M, Chrysohooou C, Stefanadis C: *The implication of obesity and central fat on markers of chronic inflammation: The ATTICA study. Atherosclerosis* 183:308-15, 2005
 17. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS: *Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. J Clin Endocrinol Metab* 83:847-50, 1998
 18. Sewter CP, Digby JE, Blows F, Prins J, O'Rahilly S: *Regulation of tumour necrosis factor-alpha release from human adipose tissue in vitro. J Endocrinol* 163:33-8, 1999
 19. Prins JB, Niesler CU, Winterford CM, Bright NA, Siddle K, O'Rahilly S, Walker NI, Cameron DP: *Tumor necrosis factor-alpha induces apoptosis of human adipose cells. Diabetes* 46:1939-44, 1997
 20. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R: *Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. Circulation* 111:1448-54, 2005
 21. Karakelides H, Sreekumaran Nair K: *Sarcopenia of aging and its metabolic impact. Curr Top Dev Biol* 68:123-48, 2005