

## 제2형 당뇨병환자에서 혈중 렙틴과 신체계측치 및 생화학적 지표들과의 관련성

경북대학교 의과대학 내과학교실, 대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실<sup>1</sup>

문성수·전재한·이정은·박순홍·김희경·도윤정·정의달<sup>1</sup>·이인규·김보완·김정국

Blood Leptin, Anthropometric and Biochemical Parameters in Type 2 Diabetics

Seong su Moon, Jae han Jeon, Jung eun Lee, Soon hong Park, Hee kyung Kim, Jeong yun Doh,  
Ye dal Jung<sup>1</sup>, In kyu Lee, Bo wan Kim, Jung guk Kim

*Department of Internal Medicine, Kyungpook National University School of Medicine; and  
Department of Internal Medicine<sup>1</sup>, Catholic University of Daegu School of Medicine*

### – Abstract –

**Background:** Leptin is a hormone which is produced in adipose tissue and regulates food intake and body weight. Leptin is known to correlate with body adiposity such as body mass index. Blood leptin concentration is not different between non-diabetics and diabetics. And It affect not only food intake but may be one of the key factors in the development of insulin resistance. Recent studies suggest a complex relationship between leptin and insulin resistance or insulin. Therefore we examined the relationship between leptin and anthropometric, biochemical parameters, and insulin resistance in type 2 diabetics.

**Method:** The study subjects were 144 patients with type 2 diabetes who visited Kyungpook national university hospital. Anthropometric parameters such as body fat mass, soft lean mass, BMI, arm circumference, skin fold thickness of several sites were measured. Percent body fat were calculated from Brozek fomula, body density were calculated from Jackson and Pollock fomula. Fasting blood leptin and metabolic variables such as C-peptide, HbA1C, insulin, HDL, LDL, TG, total cholesterol, FFA, HOMA-IR were measured. The relationships of blood leptin concentration with clinical data were analyzed with SPSS program.

**Result:** Blood leptin concentrations were  $8.2 \pm 5.39$  ng/mL in women with type 2 diabetes and  $5.1 \pm 5.55$  ng/mL in men with type 2 diabetes ( $P$ -value: 0.01). Percent body fat, FFA were higher in women than men but arm circumference, soft lean mass, waist circumference were higher in men than women ( $P$ -value < 0.05). Leptin concentration correlated with BMI, percent body fat, insulin, TG, body fat mass, waist circumference, HOMA-IR. And insulin, C-peptide, total cholesterol, TG were also correlated with leptin only in women with type 2 diabetes. Waist circumference and percent body fat were independent variables which influence blood leptin concentration in multiple regression analysis.

**Conclusion:** Blood leptin concentrations are related to parameters such as percent body fat, waist circumference, BMI, body fat mass, insulin, TG, HOMA-IR in type 2 diabetics. The relationship between leptin and obesity or HOMA-IR suggests that leptin may be a one of factors in developement of insulin resistance. (*J Kor Diabetes Assoc* 31:75~82, 2007)

**Key Words:** Insulin Resistance, Leptin, Type 2 Diabetics

## 서 론

렙틴은 지방조직에서 생산되는 ob 유전자의 산물로서 1994년 렙틴 유전자가 첫 발견된 이후 비만 및 대사질환과 관련된 많은 연구 결과들이 보고되고 있다. 렙틴의 주요 작용은 뇌하수체에 존재하는 렙틴 수용체와 관련된 것으로 음식의 섭취를 줄이며 에너지 소비를 높여 체중조절에 관여한다고 알려져 있으며 체중의 증가뿐만 아니라 고혈당, 인슐린저항성, 당뇨병 등의 대사 장애와 조절작용 및 면역기능에도 영향을 미치고, 뇌하수체, 갑상선, 부신피질, 성선 등 기타 내분비선의 기능을 조절해 주는 다양한 역할이 있음이 알려져 있다<sup>1,2)</sup>.

렙틴 유전자의 결핍으로 렙틴이 생성되지 않은 ob/ob쥐는 중증의 비만과 함께 인슐린저항성 및 당뇨병을 일으키게 되지만 렙틴을 주사하면 체중감소와 더불어 고혈당, 고인슐린혈증이 개선된다고 하나<sup>3)</sup> 인간의 경우 비만인에서 오히려 혈중 렙틴이 정상인에 비해 증가되어 있고 비만은 렙틴 결핍보다는 오히려 렙틴 저항성이 관련되어 있을 것으로 주장하고 있다<sup>4-6)</sup>. 그 예로 Segal 등<sup>7)</sup>은 인슐린저항성이 있는 경우가 그렇지 않은 사람들에 비해 혈중 렙틴 농도가 높으며 이는 인슐린저항성과 관련이 있다고 하였으나 정상인에 비해 상승된 렙틴은 체중증가를 억제하기 위한 생리적 현상인지 혹은 렙틴이 직접적으로 인슐린저항성과 당뇨병 발생에 중요한 역할을 하는지는 좀 더 연구되어야 할 문제이다.

또한 정상인에서 혈중 렙틴 농도는 신체계측지수, 체지방량, 혈중 인슐린 농도와 밀접한 관련이 있고 당뇨병환자에서도 정상인과 마찬가지로 이와 같은 관련성을 보인다고 한다<sup>4,5,8)</sup>. 그러나 국내 제2형 당뇨병환자에서 렙틴과 신체계측지수 및 생화학적 지표와의 관련성에 대한 연구는 극히 드문 실정으로 저자는 제2형 당뇨병환자에서 혈중 렙틴 농도와 신체계측지수 및 여러 생화학적 지표와의 관련성을 조사하였다.

## 연구 대상 및 방법

### 1. 대상

경북대학교병원 내분비내과와 외래로 내원한 제2형 당뇨병환자들 중에서 무작위로 추출하여 선택된 144명 (남자 70명, 여자 74명)을 대상으로 임상 및 생화학적 특성을 조사하였다 (Table 1, 2).

### 2. 방법

#### 1) 체성분 분석

대상 환자를 biospace사 inbody 3.0 체성분 분석기를 이용하여 근육량, 체지방량, 복부지방량 등 체성분을 측정하였다.

**Table 1.** Clinical Characteristics of the Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

	Male (n = 70)	Female (n = 74)	P-value	Total (n = 144)
Age (year)	55.0 ± 11.47	57.5 ± 2.18	0.210	56.3 ± 1.86
Leptin (ng/mL)*	5.1 ± 5.55	8.2 ± 5.39	0.010	6.7 ± 5.66
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.7 ± 3.21	24.8 ± 4.35	0.909	24.8 ± 3.83
Arm circumference (cm)*	23.6 ± 2.28	20.8 ± 3.36	0.000	22.2 ± 3.21
Percent body fat (%)*	14.4 ± 3.16	22.8 ± 5.14	0.000	18.8 ± 5.99
Insulin (μU/mL)	8.1 ± 6.41	6.6 ± 4.10	0.122	7.3 ± 5.37
C-peptide (ng/mL)	2.6 ± 4.57	2.0 ± 1.10	0.275	2.3 ± 3.26
HbA1C (%)	7.5 ± 1.70	8.1 ± 2.22	0.106	7.8 ± 2.00
LDL (mg/dL)	128.3 ± 35.70	120.9 ± 33.65	0.208	124.5 ± 34.73
TG (mg/dL)	155.3 ± 92.57	137.4 ± 62.97	0.175	146.1 ± 78.99
HDL (mg/dL)	47.3 ± 20.74	49.9 ± 13.88	0.383	48.7 ± 17.54
TC (mg/dL)	197.5 ± 42.53	199.4 ± 42.02	0.560	195.4 ± 42.17
FFA (mEq/L)*	0.5 ± 0.34	0.8 ± 0.33	0.000	0.6 ± 0.35
Soft lean mass (Kg)*	51.6 ± 6.00	37.8 ± 4.76	0.000	44.5 ± 8.78
Body fat mass (Kg)	19.0 ± 16.45	18.8 ± 5.62	0.945	18.9 ± 12.11
Abdomen fat ratio (%)	0.9 ± 0.24	0.9 ± 0.06	0.301	0.9 ± 0.17
Waist circumference (cm)*	92.5 ± 7.14	85.9 ± 8.89	0.000	89.2 ± 8.69
HOMA-IR	2.4 ± 1.87	2.15 ± 1.37	0.332	2.29 ± 1.62

\* P < 0.05 male vs female

BMI, body mass index; LDL, low density lipoprotein; TG, triglyceride; HDL, high density lipoprotein; TC, total cholesterol; FFA, free fatty acid.

## 2) 비만지표 측정

모든 대상자들에게 체질량지수 (body mass index, BMI) 및 체지방률 (percent body fat, %BF)을 측정하였다. 신장 및 체중을 측정하고 이를 이용하여 체질량지수를 구하였으며 대상자를 평평한 바닥에 세우고 줄자를 이용하여 허리둘레를 측정하였다. 허리둘레는 배꼽의 높이에서 측정하였고 체지방률은 남녀 각각 다른 3부위에서 피부주름두께를 측정하여 Jackson과 Pollock공식을 이용하여 체밀도를 계산한 다음, 체밀도와 연령을 이용하여 Brozek 공식으로 산출하였다. 피부주름두께는 Eiken type caliper를 이용하여 남자에게는 흉부, 복부, 대퇴부에서 각각 측정하였고 여자에서는 삼두박근, 복부, 대퇴부에서 각각 측정하였다.

Jackson과 Pollock 공식 (3-site formulas)<sup>9,10)</sup>

- Body density (BD 남성)  

$$= 1.1093800 - 0.0008267 \times (\text{3부위 피부주름두께의 합}) + 0.0000016 \times (\text{3부위 피부주름두께의 합})^2 - 0.0002574 \times (\text{나이})$$
- Body density (BD 여성)  

$$= 1.0994921 - 0.0009929 \times (\text{3부위 피부주름두께의 합}) + 0.0000023 \times (\text{3부위 피부주름두께의 합})^2 - 0.0001392 \times (\text{나이})$$

Brozek 공식<sup>11)</sup>

$$\%BF = (4.570 / \text{Body density} - 4.142) \times 100$$

흉부피부주름두께는 전액와부선과 유두사이의 중간지점에서 대각선으로 잡은 피부주름두께로 측정하였고 복부피부주름두께는 배꼽에서 2 cm 바깥지점에서 세로로 잡은 피부주름두께로 측정하였다. 삼두박근부위 피부주름두께는 견봉과 주두사이의 중간지점에서 후중양선을 따라 세로로 잡은 피부주름두께를 측정하였고 대퇴부위 피부주름두께는 골반과 무릎사이의 중간지점에서 전대퇴부를 따라 세로로 잡은 피부주름두께로 측정하였다.

## 3) 혈액 검사

8시간 이상 금식 후 혈액을 채취하여 plain tube에 검체의 항원과 방사성 동위원소가 표지된 항원이 항혈청에 경쟁적으로 반응하고, 원심침전법으로 B/F를 분리하는 방사면역법 (Human leptin RIA kit, Linco Research)으로 혈청 렙틴 농도를 측정하였으며 electrochemiluminescence immunoassay로 인슐린 농도를 측정하였으며 Radioimmunoassay로 C-peptide를 측정하였고 Bio-Rad VARIANTTM II Hemoglobin Testing system을 사용하여 ion-exchange high performance liquid chromatography으로 당화혈색소 (HbA1C)를 측정하였다. 인슐린저항성은 HOMA 방법으로 계산하였다. HOMA-IR은 공복 인슐린 농도 ( $\mu\text{Iu/mL}$ )  $\times$  공복 혈당 ( $\text{mg/dL}$ )/405로 정의하였다.

## 3. 통계분석

대상자들을 남녀 군으로 나누어서 각 군의 모든 측정치를 평균값  $\pm$  표준 편차로 표시하였다. 성별에 따른 각 평균

**Table 2.** Hypoglycemic Agents of the Patients with Type 2 Diabetes

	Male (n = 70)	Female (n = 74)
S	9	9
S + A	6	12
S + B	15	10
S + T	3	0
S + I	0	1
S + A + B	4	5
S + A + T	2	1
S + A + I	0	1
S + B + T	2	1
B	1	2
B + A	5	3
B + T	2	5
B + I	2	2
B + A + I	1	0
A	2	6
A + I	0	1
I	3	1
No	13	15

S, sulfonylurea; A,  $\alpha$ -glucosidase inhibitor; B, biguanide; T, thiazolidinedione; I, insulin; No, no medication.

치를 unpaired *t*-test로 비교하였고 남녀별 혈당강하 약제는 Fisher의 정확한 검정을 이용하여 교차분석을 하였으며 SPSS ver 10.0 통계프로그램을 이용하여 혈중 렙틴 농도와 각 신체계측 및 생화학적 지표와의 상관계수를 구했으며 또한 렙틴과 상관성이 있다고 판단된 변수들 중 체질량지수 (BMI), 체지방률 (percent body fat %BF), 중성지방 (TG), HOMA-IR, 허리둘레를 독립변수로 하여 다변량 회귀분석을 시행하여 각 변수의 상관관계를 규명하였다. *P*값 0.05이하를 유의수준으로 정하였다.

## 결 과

### 1. 대상군의 임상 및 생화학적 특성

남자 70명, 여자 74명을 포함 총 144명을 대상으로 하여 성별에 따른 각 집단의 신체 계측 및 생화학 검사를 시행하였다.

남녀별 나이는 남자 평균  $55.0 \pm 11.47$ 세, 여자 평균  $57.5 \pm 2.18$ 세, 혈중 렙틴 농도는 남자  $5.1 \pm 5.55$  ng/mL, 여자  $8.2 \pm 5.40$  ng/mL, 체질량지수는 남자  $24.7 \pm 3.21$  kg/m<sup>2</sup>, 여자  $24.8 \pm 4.35$  kg/m<sup>2</sup>이었으며, 그외 팔둘레, 허리둘레, 체지방률 등 신체계측치와 인슐린, C-peptide, HbA1C, 혈중지질치 등 생화학적지수는 Table 1과 같다. 남녀 성별에 따라서 여자가 혈중 렙틴 농도 (남자  $5.1 \pm 5.55$

ng/mL, 여자  $8.2 \pm 5.40$  ng/mL), 체지방률 (남자  $14.4 \pm 3.16\%$ , 여자  $22.8 \pm 5.14\%$ ), 유리지방산 (남자  $0.5 \pm 0.34$  mEq/L, 여자  $0.8 \pm 0.33$  mEq/L)에서 남자보다 유의하게 높은 수치를 나타내었고 (*P* < 0.05), 팔둘레, 허리둘레, 근육량은 남자에서 여자보다 유의하게 높은 수치를 나타내었다 (*P* < 0.05). 남녀별 혈당강하 약제의 사용 (Table 2)에는 교차분석상 유의한 차이가 없었다 (*P* = 0.438).

### 2. 렙틴과 비만지표와의 상관관계

제2형 당뇨병환자에서 혈중 렙틴 농도와 임상 및 생화학적 지표와의 관련성을 비교한 결과 체질량지수, 체지방률 (percent body fat), 체지방량, 허리둘레 등은 혈중 렙틴 농도의 상승에 비례하여 증가하는 유의한 상관관계를 나타냈으며 나이, 팔둘레, 근육량, 허리/엉덩이 둘레비 (WHR)는 렙틴과 관련성이 없었다 (Table 3).

### 3. 렙틴과 생화학적 지표와의 상관관계

혈중 인슐린 및 HOMA-IR이 렙틴과 유의한 관련성이 있는 것으로 나타났으나 혈당조절 정도 및 내인성 인슐린 분비를 시사하는 HbA1C 및 c-peptide와는 관련이 없었다 (Table 3). 중성지방은 혈중 렙틴과 관련이 있었으나 그 외에 저밀도지단백콜레스테롤, 고밀도지단백콜레스테롤, 총콜레스테롤, 유리지방산 등은 렙틴과 관련이 없었다 (Table 3).

**Table 3.** Relationship of Serum Leptin and Clinical Data in the Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

	Coefficient	<i>P</i> -value
Age	0.142	0.076
BMI*	0.385	0.000
Arm circumference	0.023	0.781
Percent body fat*	0.544	0.000
Insulin*	0.203	0.017
C-peptide	0.066	0.452
HbA1C	0.046	0.588
LDL	0.055	0.524
TG*	0.177	0.034
HDL	-0.019	0.821
TC	0.147	0.081
FFA	0.108	0.230
Soft lean mass	-0.083	0.322
Body fat mass*	0.234	0.005
Abdomen fat ratio	0.110	0.191
Waist circumference*	0.341	0.000
HOMA-IR*	0.275	0.021

BMI, body mass index; LDL, low density lipoprotein; TG, triglyceride; HDL, high density lipoprotein;

TC, total cholesterol; FFA, free fatty acid.

\* *P* < 0.05

#### 4. 성별에 따른 렙틴과 여러 인자와의 상관관계

남성의 경우 관련된 인자로서 체질량지수, 체지방률, 허리둘레, HOMA-IR 등이 혈중 렙틴 농도와 유의한 관련이 있었고 여성의 경우는 남성과는 달리 체질량지수, 체지방률, 허리둘레, HOMA-IR 외에도 인슐린, 중성지방, 체지방량, C-peptide, 총콜레스테롤이 렙틴과 관련성이 있었다 (Table 5,6).

#### 5. 렙틴과 상관관계가 있는 임상 및 대사지수와의 다중 회귀분석

렙틴과 관련성이 있었던 체질량지수, 체지방률, HOMA-IR, 중성지방, 복부지방량, 허리둘레 등의 변수들을 다중 회귀분석한 결과, 허리둘레 ( $\beta = 0.223$ ,  $P < 0.01$ ), 체지방률 ( $\beta = 0.468$ ,  $P < 0.01$ ) 이 혈중 렙틴에 유의한 영향을 미치는 변수로 판명되었다 (Table 4).

#### 고 찰

1994년 비만유전자 (ob)의 염기서열이 밝혀지고 이 유전자의 코딩 단백질이 지방세포에서 유래되는 렙틴이라는 물질로 밝혀짐에 따라 렙틴의 생리적 기능이 체내 지방량을 조절하는 필수 호르몬이란 것이 알려지게 되었다. 렙틴의 주요 작용은 뇌하수체에 존재하는 렙틴 수용체와 관련된 것으로 음식의 섭취를 줄이며 에너지 소비를 높여 체중조절에 관여한다고 알려져 있으며 체중의 증가뿐만 아니라 고혈당, 인슐린저항성, 당뇨병 등의 대사 장애와 조절작용 및 면역 기능에도 영향을 미치고, 뇌하수체, 갑상선, 부신피질, 성선 등 기타 내분비선의 기능을 조절해 주는 다양한 역할이 있음이 알려지고 있다<sup>1,2)</sup>.

렙틴의 혈중 농도는 인종별, 연령별, 성별에 따라 차이를 보인다는 연구가 많은데 서구인의 경우 Considine 등<sup>12)</sup>의 연구에 의하면 체질량 지수가 23 kg/m<sup>2</sup>인 경우 혈중 렙틴 농도는  $7.5 \pm 6.3$  ng/mL이나 비슷한 체질량지수인 한국인을 대상으로 한 김 등<sup>13)</sup>의 보고에서는 남성은 렙틴 농도가

**Table 4.** Results of Multiple Linear Regression Analysis for Serum Leptin Concentration

	$\beta$	P-value
Waist circumference*	0.223	0.007
Age	0.103	0.165
Percent body fat*	0.468	0.000
HOMA-IR	0.100	0.202
TG	0.128	0.104

\*  $P < 0.05$

**Table 5.** Relationship of Serum Leptin and Clinical Data in the Male Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

	Coefficient	P-value
Age	0.084	0.488
BMI*	0.477	0.000
Arm circumference	0.205	0.091
Percent body fat*	0.499	0.000
Insulin	0.154	0.218
C-peptide	0.053	0.679
HbA1C	-0.037	0.769
LDL	-0.030	0.808
TG	0.131	0.281
HDL	0.058	0.636
TC	0.069	0.573
FFA	0.151	0.253
Soft lean mass	0.205	0.089
Body fat mass	0.135	0.267
Abdomen fat ratio	0.074	0.540
Waist circumference*	0.486	0.000
HOMA-IR*	0.245	0.036

BMI, body mass index; LDL, low density lipoprotein; TG, triglyceride; HDL, high density lipoprotein; TC, total cholesterol; FFA, free fatty acid.

\*  $P < 0.05$

5.13 ± 4.66 ng/mL이었고 여성은 혈중 렙틴 농도가 11.9 ± 10.4 ng/mL으로 남성은 서구인에 비해 다소 낮지만 한국인 여성에서는 좀 더 높은 경향을 보인다. 한국인 남성에서 서구인에 비해 렙틴의 수치가 낮은 이유는 상대적으로 체질량 지수가 낮고 연구 전의 체중 변화와 칼로리 섭취 상태 등의 차이에 의한 것으로 생각되고 있다.

대체로 여성이 남성에 비해 렙틴이 높은 이유는 체내 총 지방량이 남성에 비해 많은 것으로 설명하고 있으며 위의 김 등<sup>13)</sup>의 연구와는 달리 당뇨병환자와 일반인을 대상으로 비교한 이 등<sup>14)</sup>의 연구에 의하면 같은 체질량지수에서 비교했을 때 당뇨병환자 및 일반인에서 혈중 렙틴 농도에 차이가 없었고 한국인과 서구인에서도 같은 체질량지수에서 비교했을 때 차이가 없다고 보고하고 있다.

반면 당뇨병환자인 백인, 아프로-카리브인, 아시아인을 대상으로 한 Widjaja 등<sup>15)</sup>의 보고에 의하면 체질량지수로 보정하였을 때 여자 당뇨병환자에서 남자 당뇨병환자보다 혈중 렙틴 농도가 더 높았고 세 종족 간에는 혈중 렙틴 농도차이가 없었다.

본 연구에서는 제2형 당뇨병환자의 혈중 렙틴 농도는 남자 5.1 ± 5.55 ng/mL, 여자 8.2 ± 5.39 ng/mL, 체질량지수는 남자는 24.7 ± 3.21 kg/m<sup>2</sup>, 여자는 24.79 ± 4.35 kg/m<sup>2</sup>이었다. 이는 비슷한 체질량지수에서 여자가 남자보다 렙틴 농도가 높게 나왔으며 국내의 보고들과 비슷한 결과를 보였다<sup>16,17)</sup>.

혈중 렙틴 농도에 영향을 미치는 요소로는 지방조직의 양 및 비만도가 밀접한 관련이 있는데 Considine 등<sup>12)</sup>의

연구에 의하면 혈중 렙틴 농도는 체지방량, 체질량지수, 공복 혈중 인슐린 농도와 관련이 있고 특히 체지방량이 가장 높은 상관관계를 보인다고 하였다. 본 연구에서도 혈중 렙틴 농도는 체질량지수 ( $r = 0.385, P < 0.01$ ), 체지방량 ( $r = 0.544, P < 0.01$ ), 혈중 인슐린 ( $r = 0.203, P < 0.01$ ), 중성지방 ( $r = 0.177, P < 0.034$ ), 체지방량 ( $r = 0.814, P < 0.01$ ), 허리둘레 ( $r = 0.341, P < 0.01$ ) 와 유의한 상관관계를 보였고 특히 체지방량이 가장 상관관계가 높은 것으로 확인되었다. 특히 중성지방이 생화학적 표지자들 중 의미 있는 요소로 확인되고 있는데 중성지방은 지방세포에 에너지가 저장되는 주된 형태로 지방량이 많을수록 증가하는 경향이므로 전체적으로 볼 때 렙틴과의 상관관계가 있다고 하겠다<sup>18)</sup>. 특히 최근에는 과도한 혈중 지방이 인슐린저항성을 유발한다는 가설이 설득력 있게 제시되고 있어<sup>19,20)</sup> 비만과 인슐린저항성이 당뇨병의 발생에 중요한 역할을 하는 제2형 당뇨병에 있어서 렙틴은 인슐린저항성과 밀접한 관련이 있을 가능성을 시사한다.

그러나 렙틴 농도와 인슐린 농도와의 상호 관련성에 대해서는 인슐린이 직접적으로 렙틴의 생산을 자극하는지 인슐린저항성에 의해 혈중 인슐린 농도와 혈중 렙틴 농도 둘 다 증가하는 것인지는 아직 알려져 있지 않다. 이 등<sup>15)</sup>의 연구에서 남성에서 인슐린저항성은 공복 혈중 렙틴 농도, 체지방량, 체질량지수, 허리/엉덩이 둘레비와 관련이 있었으며, 다중회귀분석하면 인슐린저항성은 체지방량과 유일한 연관성이 있다고 하여 인슐린저항성은 렙틴 그 자체보다는 체지방량의 증가에 의한 것이라고 설명하였다. 반면 여성에

**Table 6.** Relationship of Serum Leptin and Clinical Data in the Female Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

	Coefficient	P-value
Age	0.112	0.341
BMI*	0.350	0.001
Arm circumference	0.144	0.224
Percent body fat*	0.553	0.000
Insulin*	0.405	0.000
C-peptide*	0.336	0.004
HbA1C	0.045	0.704
LDL	0.207	0.080
TG*	0.349	0.002
HDL	-0.184	0.116
TC*	0.266	0.023
FFA	-0.109	0.385
Soft lean mass	0.246	0.035
Body fat mass*	0.662	0.000
Abdomen fat ratio*	0.573	0.000
Waist circumference*	0.515	0.000
HOMA-IR*	0.258	0.038

BMI, body mass index; LDL, low density lipoprotein; TG, triglyceride; HDL, high density lipoprotein; TC, total cholesterol; FFA, free fatty acid.

\*  $P < 0.05$

서는 체지방량이 상대적으로 남성에 비해 더 많지만 이러한 현상이 나타나지 않는 것으로 보아 단순한 체지방량의 상승만으로 인슐린저항성과 관련을 설명하기는 어렵다고 하였다.

Kennedy 등<sup>21)</sup>의 연구에 의하면 남성에서 고렙틴혈증은 인슐린저항성 및 허리/엉덩이둘레비와 관련이 있었는데 반면 여성에서는 뚜렷하지 않다고 하였고 성별 차이에 따른 렙틴의 영향은 남성호르몬과 밀접한 관련을 가지고 체지방 분포에 영향을 끼치며 이 과정에서 렙틴이 어떠한 역할을 하여 발생된 현상으로 추측하고 있다. 이러한 관점에서는 렙틴이 인슐린저항성에 직접적으로 영향을 미치는 것이 아니라 남성호르몬과 비만과 관련된 어떤 단계 중 하나에 작용을 한 결과라고 생각할 수 있겠다.

본 연구에서는 렙틴은 체질량지수, 체지방률, 혈중 인슐린 농도, 중성지방, 체지방량, 허리둘레, HOMA-IR 등과 관련이 있고 남녀 공통으로 체질량지수, 체지방률 (%BF), 허리둘레, HOMA-IR은 렙틴과 관련성이 있다고 확인되었으며 (Table 5, 6) 특히 여성 제2형 당뇨병환자에서는 C-peptide, 총콜레스테롤, 혈중 인슐린 농도, 중성지방, 체지방량도 렙틴과 관련성이 있다고 확인되었다 (Table 6). 이것은 여성 제2형 당뇨병환자에서 체지방 및 중심성 비만이 더 있기 때문인지, 여성 제2형 당뇨병환자에서 렙틴이 여러 대사에 더 영향을 미치는지, 아니면 다른 요인이 작용하는지는 앞으로 더 연구해야 할 것으로 생각된다.

렙틴과 관련성이 있는 변수들을 다중회귀분석을 했을 때 허리둘레와 체지방률 (percent body fat)이 혈중 렙틴 농도에 유의한 영향을 미친다는 결과를 보였다<sup>22-24)</sup>. 이는 렙틴이 신체비만도 및 특히 중심성 비만과 연관이 있고<sup>25)</sup> 또한 이러한 요인은 인슐린저항성과 관련이 있으므로 렙틴이 직접적으로 인슐린저항성을 야기한다기보다는 기존의 연구들과 마찬가지로 중심성비만이 혈중 렙틴 농도의 상승 및 인슐린저항성을 유발한다고 생각할 수 있으나 이에 대한 연구가 더 필요할 것으로 판단된다.

결론적으로 본 연구는 제2형 당뇨병환자에 있어서 혈중 렙틴 농도와 신체 계측지수 및 여러 생화학적 지표와의 연관성을 알아보고 체질량지수와 같은 비만지수 및 체지방량과 관련성이 있었으며 혈중 인슐린 농도 및 HOMA-IR과 밀접한 관련이 있는 것으로 보아 렙틴이 비만뿐만 아니라 인슐린저항성 또는 당뇨병과의 연관성이 있을 것으로 생각되며 지방대사 등에 중요한 영향을 미칠 것으로 판단된다.

## 요 약

배경: 혈중 렙틴 농도는 체내 지방세포의 양과 관련이 있으나 정상인과 당뇨병환자에 있어서 혈중 렙틴 농도는 차이가 없다고 알려져 있다. 렙틴이 단순히 섭식조절 및 체중을

조절하는 기능 이외에 여러 대사장애 특히 인슐린저항성 및 당뇨병과의 관련성이 제시되고 있는 바 본 연구는 제2형 당뇨병환자에 있어서 렙틴과 여러 종류의 신체계측지수 및 생화학적 지수와 관련성을 알아보고자 하였다.

방법: 경북대학교병원 내분비내과를 방문한 제2형 당뇨병환자 144명을 대상으로 하였다. 대상군에서 체성분분석기를 이용하여, 체지방량, 근육량, 복부지방률 등을 측정하였고, 신체계측을 통해 체질량지수, 팔둘레, 삼두박근부위 피부주름두께, 대퇴피부주름두께 복부피부주름두께, 가슴부위 피부주름두께를 측정하였으며 Jackson과 pollock공식을 이용하여 Body density를 구하였고 Brozek공식을 이용하여 체지방률을 구하였다. 공복 시 혈중 렙틴 농도, 인슐린, C-peptide, HbA1C, 저밀도지단백 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도지단백 콜레스테롤, 총콜레스테롤, 유리지방산, HOMA-IR 등을 측정하였고 혈중 렙틴 농도와 각 변수들 간의 상관관계를 분석하였다.

결과: 혈중 렙틴 농도는 남자  $5.1 \pm 5.55$  ng/mL, 여자  $8.2 \pm 5.39$  ng/mL이었으며 남녀 성별에 따라서 혈중 렙틴 농도, 체지방률, 유리지방산에서 여자가 남자보다 유의하게 높은 수치를 나타내었고 팔둘레, 근육량, 허리둘레는 남자에서 여자보다 유의하게 높은 수치를 나타내었다. 전체 제2형 당뇨병환자에서 체질량지수, 체지방률, 인슐린, HOMA-IR, 중성지방, 체지방량, 허리둘레는 렙틴과 유의한 상관관계를 나타냈으며 나이, 팔둘레, c-peptide, HbA1c, 저밀도지단백 콜레스테롤, 고밀도지단백 콜레스테롤, 총콜레스테롤, 유리지방산, 근육량, 복부지방률은 렙틴과는 유의한 상관관계가 없었다. 여자 대상군에서는 인슐린, C-peptide, 총콜레스테롤에서도 렙틴과 관련성이 있지만 남자 대상군에서는 체질량지수, 체지방률, 허리둘레 HOMA-IR외에는 렙틴과 상관성이 없었다. 렙틴과 상관관계가 있었던 변수들을 다중 회귀 분석한 결과 허리둘레와 체지방률이 렙틴에 유의한 영향을 미치는 변수로 나타났다.

결론: 제2형 당뇨병환자에 있어서 혈중 렙틴 농도는 체질량지수, 체지방률, 체지방량, 허리둘레, 인슐린, 중성지방과 관련이 있으며 인슐린저항성을 간접적으로 나타내는 HOMA-IR과 관련성이 있었다. 이는 렙틴과 비만 및 인슐린저항성과의 연관성을 시사한다고 하겠다.

## 참 고 문 헌

1. Zang Y, Proenca R, maffei M, Barone, M, Leopold L, Friedman JM: *Positional cloning of the mouse ob gene and its human homologue. Nature* 37:425-32, 1994
2. Campfield L, Smith M, Guisez Y, Devos R, Burn P: *Recombinant mouse OB protein:evidence for a*

- peripheral signal linking adiposity and central neural networks. Science* 269:546-8, 1995
3. Pellymouter M, Cullen M, Baker M: *Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. Science* 269:540-3, 1995
  4. Bray GA, York DA: *Leptin and clinical medicine: a new piece in the puzzle of obesity. J Clin Endocrinol Metab* 82:2771-6, 1997
  5. Considine RV, Caro JF: *Leptin: genes, concepts and clinical perspective. Horm Res* 46:249-56, 1996
  6. Tuominen JA, Ebeling P, Stenman UH, Stephens TW, Koivisto VA: *Leptin synthesis is resistant to acute effects of insulin in IDDM patients. J Clin Endocrinol Metab* 82: 381-2, 1997
  7. Segal K, Landt M, Klein S: *Relationship between insulin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obese men. Diabetes* 45:987-91, 1996
  8. Coleman DL: *Obese and diabetes: two mutant genes causing diabetes-obesity syndromes in mice. Diabetologia* 14:141-8, 1978
  9. Pollock ML, Laughridge EE, Coleman B, Linnerud AC, Jackson A: *Prediction of body density in young and middle-aged women. J Appl Physiol* Apr;38(4):745-9, 1975. Jackson AS, Pollock ML: *Generalized equations for predicting body density of men. Br J Nutr* Jan;91(1):161-8, 2004
  11. Kim HK, Matsuura Y, Tanaka K, Inagaki A, Nakadomo F: *The equation relating body density to percent body fat in boys and girls. Ann Physiol Anthropol* Mar;12(2):71-7, 1993
  12. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, McKee LJ, Bauer TL, Caro JF: *Serum leptin concentrations in normal weight and obese humans. N Eng J Med* 334:292-5, 1996
  13. 김동립, 김난희, 신동현, 김신곤, 최경목, 김진관, 신 철, 이성관, 백세현, 최동섭: *plasma leptin concentration, obesity, and insulin resistance in healthy korean population. 당뇨병* 26:100-1, 2002
  14. 이성규, 노혜림, 오윤정, 김윤정, 홍은경, 채봉남, 정윤 석, 이관우, 김현민: 제2형 당뇨병환자와 정상인에서 혈 중 렙틴 농도와 인슐린저항성 및 비만도와의 관계. *대한내분비학회지* 14:122-33, 1999
  15. 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* 82:654-7, 1997
  16. 심대중, 심상훈, 감신영, 최윤상, 최을순, 이화영, 최홍 업: 한국인의 인슐린비의존형 당뇨병과 정상 대조군간의 leptin 농도 차이. *대한비만학회지* 8:102-8, 1999
  17. 김영일, 정운이, 김진엽, 김상욱, 이무송, 박중열, 홍성 관, 이기엽: 지역주민에서 내당능에 따른 혈청 leptin 농도 및 연관 인자. *당뇨병* 23:592-600, 1999
  18. Comizio R, Pietrobelli A, Tan YX, Wang Z, Withers RT, Heymsfield SB, Boozer CN: *Total body lipid and triglyceride response to energy deficit: relevance to body composition models, Am J Physiol* May;274(5 Pt 1):E860-6 1998
  19. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW: *Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. Lancet* 365:1333-46, 2005
  20. Schrauwen P, Hesselink MK: *Oxidative capacity, lipotoxicity, and mitochondrial damage in type 2 diabetes. Diabetes* 53:1412-7, 2004
  21. Kennedy A, Getts 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* 82:1293-300, 1997
  22. Tufano A, Marzo P, Enrini R, Morricone L, Caviezel F, Ambrosi B: *Anthropometric, hormonal and biochemical differences in lean and obese women before and after menopause. Endocrinol Invest* 27:648-53, 2004
  23. Huang KC, Lin RC, Kormas N, Lee LT, Chen CY, Gill TP, Caterson ID: *Plasma leptin is associated with insulin resistance independent of age, body mass index, fat mass, lipids, and pubertal development in nondiabetic adolescents. Int J Obes Relat Metab Disord* 28:470-5, 2004
  24. Hodge AM, Boyko EJ, de Courten M, Zimmet PZ, Chitson P, Tuomilehto J, Alberti KG: *Leptin and other components of the Metabolic Syndrome in Mauritius-a factor analysis. Int J Obes Relat Metab Disord.* 25:126-31, 2001
  25. Soderberg S, Ahren B, Eliasson M, Dinesen B, Olsson T: *The association between leptin and proinsulin is lost with central obesity. J Intern Med* 252:140-8, 2002