

비만한 폐경 전 여성에서 체중감량이 내피세포기능에 미치는 영향

광명성애병원 내과, 연세대학교 의과대학 내과학교실¹

마세웅 · 김세화¹ · 남효성 · 정기명 · 유병현 · 이용주 · 박석오 · 임승길¹

Effect of Weight Loss on Endothelial Function in Obese Premenopausal Women

Se Woong Ma, Se Hwa Kim¹, Hyo Sung Nam, Kee Myoung Jung,
Byung Hyun Yu, Yong Ju Lee, Seok O Park, Sung Kil Lim¹

*Department of Internal Medicine, Gwangmyung Sung-Ae General Hospital; and
Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine¹*

ABSTRACT

Background: Endothelial dysfunction, a pathological feature of obesity, can predict the occurrence of cardiovascular disease. The endothelial function was compared in obese, non-obese, and type 2 diabetic women, and the effect of weight loss on endothelial function in obese premenopausal women was also investigated.

Methods: Twenty type 2 diabetes patients, 35 obese and 20 non-obese non-diabetic subjects were recruited. Both the endothelium-dependent vasodilation (EDV) and endothelium-independent vasodilation (EIV) were measured. The body composition, serum lipid, serum adiponectin and resistin were also measured. Weight loss in obese women was obtained by 6 months of calorific restriction, aerobic exercise and medication (sibutramine or orlistat).

Results: EDV was significantly impaired in the type 2 diabetes and obese groups compared to the control group ($6.0 \pm 1.3\%$ in diabetes group, $6.7 \pm 3.9\%$ in obese group, $12.4 \pm 4.1\%$ in control group, $P < 0.01$, respectively). The mean weight loss after 6 months was 8.5 ± 3.2 kg ($P < 0.001$) in the obese group. There was a significant increase in EDV after weight loss (from $5.8 \pm 3.5\%$ to $12.3 \pm 3.9\%$, $P < 0.05$). There was no change in EIV after weight loss. In addition, weight loss was associated with significant reductions in the levels of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and serum triglyceride ($P < 0.05$, respectively). However, there were no significant changes in the serum adiponectin and resistin levels after weight loss.

Conclusions: Our data demonstrated that weight loss was associated with improved endothelial function in obese premenopausal women, as assessed by brachial artery EDV and reduced hs-CRP (J Kor Endocrinol Soc 21:506~514, 2006)

Key Words: Adipocytokine, Endothelium-dependent vasodilation, Endothelium-independent vasodilation, Obesity, Weight loss

서 론

내피세포 기능이상은 죽상경화증의 초기 병변으로 알려져 있으며[1], 혈관벽에서 산화질소(nitric oxide)의 생물학적 활성의 감소로 인하여 내피세포의존성 혈관확장반응에 장애

접수일자: 2006년 10월 18일
통과일자: 2006년 12월 1일
책임저자: 임승길, 연세대학교 의과대학 내과학교실

가 있음을 의미한다. 제2형 당뇨병, 이상지질혈증, 고혈압 및 비만환자에서 내피세포 기능이상이 동반되어 있으며[2-5], 이는 향후 상기 질환이 있는 환자에서 관상동맥질환 발생위험의 증가와 밀접한 관련이 있다. 한편 비만환자에서 혈관내피세포 기능이상 of 정확한 병태생리는 아직까지 잘 알려져 있지 않으나, 지방세포에서 분비되는 다양한 시토카인(종양괴사인자- α , 인터루킨-6)과 증가된 유리지방산이 인슐린 저항성을 유발하고 염증반응을 촉진시킴으로써 내피세포 기능에 영향을 미치는 것으로 추론되고 있다[6,7].

체중감량은 심혈관질환의 여러 위험인자를 감소시키며, 위험인자 감소의 정도는 체중감량의 정도와 비례한다[8]. 또한 비만환자에서 체중감량을 통해 내피세포기능이 호전된다는 보고들이 있으나[9-11], 어느 정도의 체중감량이 내피세포기능에 영향을 미치는지, 또한 어떤 기전을 통해서인지는 아직 명확하지 않다.

따라서 본 연구에서는 단면적 연구로 폐경전 여성을 대상으로 비비만군, 비만군, 제2형 당뇨병을 가진 군으로 나누어 세 군 간의 내피세포 기능비교 및 내피세포 기능에 영향을 주는 변수들을 관찰하고, 비만군만을 대상으로 하여 체중감량을 시켰을 때 내피세포 기능이 호전되는지 살펴보고, 내피세포 기능변화를 일으키는 가능한 요인을 분석하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

본원 내분비내과와 건강검진센터에 내원한 폐경전 여성을 대상으로 하였다. 비만군은 체질량지수가 25 kg/m^2 이상 이면서 동반된 질환이 없는 여성 35명을 선택하였고, 당뇨병군은 제2형 당뇨병을 가진 여성으로 당뇨병기간이 5년 미만 이면서 당뇨병으로 인한 합병증(미세혈관 및 대혈관 합병증)이 없는 환자 20명을 선택하였다. 혈당조절이 불량한 경우(당화혈색소 $> 10\%$), 인슐린을 사용하거나 내피세포 기능에 영향을 줄 수 있는 thiazolidinedione 계열의 약물을 사용하는 경우는 제외하였다. 또한 체질량지수가 23 kg/m^2 미만 이면서 다른 질환이 없는 건강한 폐경전 여성 20명을 대조군(비비만군)으로 선정하였다. 신기능 저하(혈청 크레아티닌 $> 1.3 \text{ mg/dL}$), 간기능 장애(alanine aminotransferase [ALT], aspartate aminotransferase [AST], 총빌리루빈 수치가 정상 상한치의 2배 이상), 고혈압(혈압 $> 140/90 \text{ mmHg}$ 또는 고혈압약 복용 중), 울혈성 심부전(New York Heart Association class III or IV) 등의 질환이 있는 경우, 임신인 경우, 최근 3개월 이내에 운동을 새롭게 시작한 경우나, 최근 3개월 동안 체중변화가 3 kg 이상 있었던 경우는 연구 대상에서 제외하였다.

2. 연구 방법

1) 신체계측 및 체지방 분포 측정

모든 여성에서 연구시작 시 기저 검사로 신체계측을 시행하였는데, 키와 몸무게는 가벼운 옷차림 상태에서 신발은 신지 않은 상태로 측정하였다. 체질량지수는 몸무게(kg)를 키(m)의 제곱으로 나눈 계산 값으로 하였다. 허리둘레는 기립 자세에서 최하위 늑골하부와 골반 장골능과의 중간부위를 측정하였다. 복부지방 분포를 알아보기 위하여 복부단층촬영을 시행하였으며, 제대수준을 횡단하여 이 부위에서 Hounsfield number $-150 \sim -50$ 에 속하는 부위를 측정하여 총 복부지방면적(total abdominal fat area)을 구하고, 복부와 배부의 복막을 경계로 안쪽을 내장지방조직(visceral fat tissue)으로, 바깥쪽을 피하지방조직(subcutaneous fat tissue)으로 나누어 각각 면적을 구하였으며, 내장지방면적/피하지방면적 비(visceral fat vs. subcutaneous fat area ratio, VSR)를 산출하였다. 비만한 여성에서 6개월간의 체중감량 후에 신체계측 및 체지방측정을 다시 하였다.

2) 혈청학적 검사

모든 대상군은 10시간 이상 금식한 상태에서 공복혈당, 총콜레스테롤, 트리글리세리드, 고밀도지단백(high-density lipoprotein, HDL)-콜레스테롤, ALT, AST, 총빌리루빈, 혈액요소질소, 크레아티닌, 인슐린, high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), 유리지방산을 측정하였다. 인슐린은 방사선면역측정법(Linco Research Inc, Missouri, USA)을 이용하여 측정하였다. 저밀도지단백(low-density lipoprotein, LDL)-콜레스테롤 농도는 Friedewald 공식으로 계산하였다. 인슐린저항성은 HOMA방법으로 계산하였고, HOMA-IR (Homeostasis model assessment of insulin resistance)은 공복 시 인슐린(IU/mL) \times 공복혈당(mmol/L)/22.5로 정의하였다. 아디포넥틴과 레지스틴은 혈청을 -80°C 에서 보관 후 동시에 enzyme-linked immunosorbent assay (KOMED, Korea) 법으로 측정하였다. 아디포넥틴의 intra-assay 변동계수는 2.72%, inter-assay 변동계수는 4.63%, 레지스틴의 intra-assay 변동계수는 3.73%, inter-assay 변동계수는 5.6%이었다.

3) 혈관내피세포 기능검사

혈관내피세포 기능을 평가하기 위해 고해상도 초음파를 이용하여 상완동맥에서 내피세포의존성 및 내피세포비의존성 혈관확장반응을 측정하였다.

(1) 내피세포의존성 혈관확장반응 측정(Flow-mediated, endothelium-dependent vasodilation)

모든 대상군은 10시간 이상 금식한 상태에서 오전에 가슴에 심전도 전극을 부착하고 침상에 양와위 자세로 누워

10분간 안정을 취한 후 혈압 및 맥박을 측정하고, 고해상도 초음파기계(Acuson Sequoia, Mountain View, CA, USA)를 이용하여 좌측 상완동맥의 직경을 측정하여 기저치로 정하였다. 이후 좌측 전완 근위부에 감겨져 있는 혈압계의 압력을 환자의 수축기 혈압보다 60 mmHg 높게 압력을 올려 상완동맥의 혈류를 차단한 후 5분 후 혈압계의 압력을 급속히 0 mmHg까지 내려 상완동맥 내 과혈류를 유발시켰다. 과혈류 발생 60초 동안 과혈류에 의한 상완동맥의 혈관 확장반응을 video로 측정하였다. 혈관 직경의 측정은 탐촉자 근위부 혈관벽면의 내막과 중막이 만나는 접촉면부터 반대쪽 혈관벽면의 내막까지로 하였으며, 과혈류 발생 후 60초 전후에서 최대 확장된 직경을 측정하여 기저치 직경에 대한 늘어난 직경을 백분율로 계산하여 내피세포의존성 혈관확장 반응으로 나타내었다.

(2) 내피세포비의존성 혈관확장반응의 측정(Endothelium-independent vasodilation)

내피세포의존성 혈관확장 반응을 측정 후 대상자들은 앙와위 자세로 20분간 누워서 안정을 취한 후, 기저치 상완동맥 직경을 다시 측정하였다. 니트로글리세린 스프레이 0.6 mg를 설하로 투여한 후 3분 후에 혈관직경 중 최대로 확장된 직경을 이용하여 기저치에 대한 변화를 백분율로 계산하였다.

4) 체중감량 프로그램

비만여성들은 식사요법, 운동, 행동수정요법, 비만약제 등을 통하여 체중감량 프로그램에 참여하였다. 먼저 식사요법은 에너지 섭취를 평소보다 300~500 kcal/day 감량하고, 전체 칼로리 섭취 중 탄수화물을 50~60%, 단백질을 15% 전후, 지방을 30% 이하로 감소시키도록 식사일기와 영양사 상담을 통하여 교육하였다. 또한 매일 30분 이상의 유산소 운동을 매주 4~5회 이상 하도록 교육하였다. 항비만약제는 sibutramine 10 mg 하루 1회 또는 orlistat 120 mg 하루 3회 복용하도록 하였다.

3. 통계 및 분석

통계학적인 분석은 SPSS 11.0 for windows (SPSS Inc, Chicago, IL, USA)를 이용하여 실행하였다. hs-CRP 값(mean \pm SE)을 제외한 모든 데이터는 mean \pm SD으로 표기하였다. 세 군 간의 비교는 One-way ANOVA를 사용하였고, Scheffe's 사후 비교분석을 시행하였다. 내피세포기능과 다른 변수와의 상관관계는 피어슨 상관분석법을 이용하였고, 여러가지 변수들을 고려하여 다중회귀 분석을 실행하였다. 또한 비만군에서 체중감량 전후의 내피세포기능 및 다른 변수들의 변화는 non-parametric Wilcoxon test를 사용하여 비교하였다. P값이 0.05 미만일 경우 결과값이 통계학적

Table 1. Baseline characteristics of study subjects

Variable	Non-diabetes		Diabetes
	Non-obese (n = 20)	Obese (n = 35)	(n = 20)
Age (years)	32 \pm 7	33 \pm 9	38 \pm 7 [†]
SBP (mmHg)	106 \pm 25	121 \pm 13 [*]	123 \pm 15 [*]
DBP (mmHg)	64 \pm 15	72 \pm 9 [*]	74 \pm 12 [*]
BMI (kg/m ²)	21.0 \pm 1.9	29.8 \pm 4.0 [*]	26.4 \pm 3.8 ^{†*}
Waist circumference (cm)	74.7 \pm 6.7	92.3 \pm 9.2 [*]	87.9 \pm 9.3 [*]
Subcutaneous fat area (cm ²)	121 \pm 51	309 \pm 102 [*]	212 \pm 77 [*]
Visceral fat area (cm ²)	29.7 \pm 11.3	70.1 \pm 26.9 [*]	87.4 \pm 42.0 [*]
VSR	0.25 \pm 0.07	0.24 \pm 0.10	0.42 \pm 0.18 ^{†*}
Fasting glucose (mg/dL)	89 \pm 7	92 \pm 7	156 \pm 51 ^{†*}
HOMA-IR	1.3 \pm 0.6	2.4 \pm 1.4 [*]	3.8 \pm 2.9 ^{†*}
Total cholesterol (mg/dL)	173 \pm 29	184 \pm 35	201 \pm 36 ^{†*}
LDL-cholesterol (mg/dL)	96 \pm 26	100 \pm 29	115 \pm 28
HDL-cholesterol (mg/dL)	66 \pm 12.9	63 \pm 28.6	55 \pm 15.0
Triglyceride (mg/dL)	57 \pm 25	106 \pm 61 [*]	169 \pm 138 ^{†*}
hs-CRP (mg/dL)	0.047 \pm 0.013	0.172 \pm 0.047	0.184 \pm 0.042 ^{†*}
Free fatty acid (Eq/L)	411 \pm 128	448 \pm 219 [*]	723 \pm 345 ^{†*}

All data are expressed as the mean \pm SD except hs-CRP which is presented as mean \pm SE.

^{*} P < 0.01 vs. non-obese women.

[†] P < 0.05 vs. obese women.

DBP, diastolic blood pressure; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; hs-CRP, high sensitivity C-reactive protein; SBP, systolic blood pressure; VSR, visceral fat vs. subcutaneous fat area ratio.

으로 의미있다고 간주하였다.

결 과

1. 대상인들의 임상적 특성

대상인은 총 75명이었고, 모두 폐경 전 여성이었다. 대상인을 대조군, 비만군 및 당뇨병군으로 나누어 신체적 특징 및 임상적 특징을 비교하였다(Table 1). 전체 대상인의 평균 나이는 33 ± 8.6 세였고, 당뇨병군에서는 38 ± 6.9 세로 높은 경향을 보였으며, 평균 당뇨병기간은 3.5 ± 1.8 년이었다. 또한 각 군의 특성에 맞게 비만군에서 체질량지수가 $29.8 \pm 4.0 \text{ kg/m}^2$ 으로 가장 높았고, 대조군은 $21.0 \pm 1.9 \text{ kg/m}^2$, 당뇨병군은 $26.4 \pm 3.8 \text{ kg/m}^2$ 으로 당뇨병군에서 비만한 경향을 나타냈으며, 복부지방 분포에서도 비만군은 내장지방/피하지방 비가 0.25 ± 0.07 로 피하지방형 비만을, 당뇨병군은 0.42 ± 0.18 로 특징적인 내장지방형 비만을 보였다.

2. 대상군에서 혈청 아디포시토카인과 내피세포 기능의 평가

혈청 아디포넥틴은 당뇨병군 $5.7 \pm 2.1 \text{ } \mu\text{g/mL}$, 비만군 $7.9 \pm 2.2 \text{ } \mu\text{g/mL}$ 및 대조군 $10.4 \pm 3.5 \text{ } \mu\text{g/mL}$ 로 당뇨병군에서 가장 낮고 대조군에서 가장 높았으며, 각 군에서 의미 있는 차이를 나타냈다. 혈청 레지스틴은 당뇨병군 $3.6 \pm 1.8 \text{ ng/mL}$, 비만군 $4.9 \pm 1.5 \text{ ng/mL}$ 및 대조군 $5.5 \pm 3.0 \text{ ng/mL}$ 로 각 군에서 의미있는 차이는 없었다(Fig. 1). 또한 내피세포의존성 혈관확장반응은 당뇨병군 $6.0 \pm 1.3\%$, 비만군 $6.7 \pm 3.9\%$, 대조군 $12.4 \pm 4.1\%$ 로, 당뇨병군과 비만군에서 대조군보다 의미있게 감소되어 있었다($P < 0.01$, respectively). 내피세포비의존성 혈관확장반응에서도 당뇨병군과 비만군 모두 대조군에서보다 감소된 반응을 보였으나($P < 0.01$, respectively), 당뇨병군과 비만군에서는 차이를 나타내지 않았다(Fig. 2).

3. 내피세포기능과 여러 변수들의 상관관계

당뇨병군을 제외한 비만군과 대조군에서 내피세포의존성

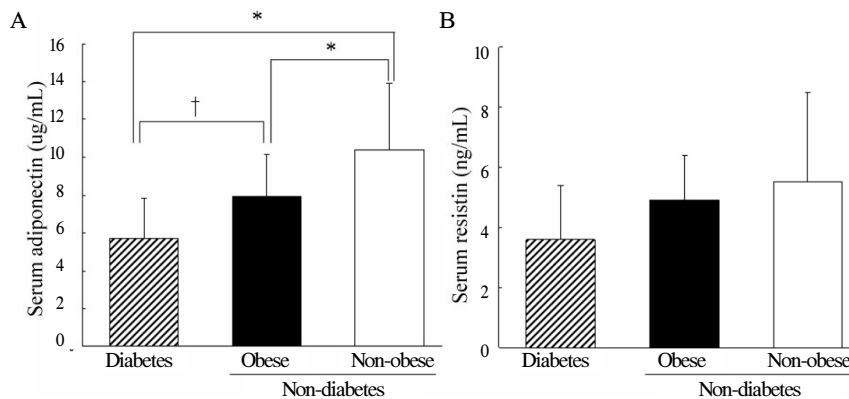


Fig. 1. Baseline serum adiponectin (A) and resistin (B) concentration in non-obese, obese and diabetic women. Results are expressed as the mean \pm SD. * $P < 0.01$; † $P < 0.05$.

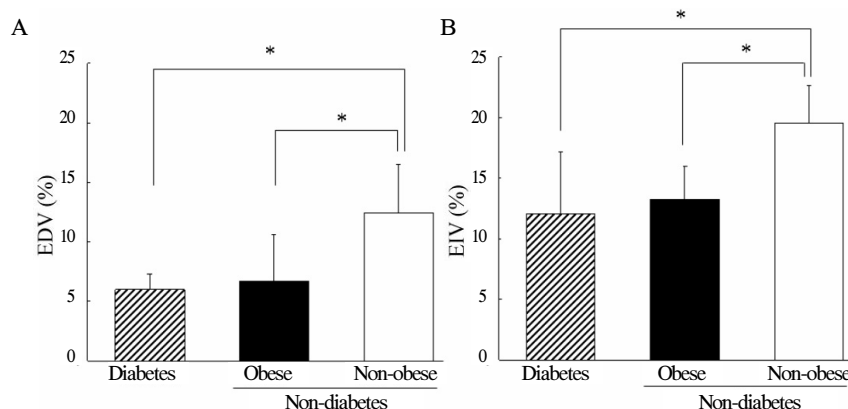


Fig. 2. Endothelium-dependent (A) and endothelium-independent (B) vasodilation in non-obese, obese and diabetic women. EDV, endothelium-dependent vasodilation; EIV, endothelium-independent vasodilation. * $P < 0.01$.

혈관확장반응에 영향을 미치는 변수들을 알아보았다. 단순 상관분석에서는 체질량지수($r = -0.523$, $P < 0.01$), 허리둘레($r = -0.490$, $P < 0.05$), 피하지방면적($r = -0.422$, $P < 0.05$), hs-CRP ($r = -0.466$, $P < 0.05$) 등이 내피세포의존성 혈관확장반응과 음의 상관관계가 있었으며, 연령과 HOMA-IR로 보정을 한 후에도 체질량지수($r = -0.572$, $P < 0.05$), 허리둘레($r = -0.639$, $P < 0.05$), 피하지방면적($r = -0.373$, $P < 0.05$)은 의미있는 음의 상관관계를 나타냈다.

그러나 양 군 모두에서 내피세포의존성 혈관확장반응과 상관관계를 보일 것으로 예측되었던 혈청 아디포넥틴과 레지스틴은 의미있는 연관성을 나타내지 않았다.

4. 비만군에서 체중감량 후 내피세포기능의 변화와 관련변수들의 상관관계

비만군 35명 중 20명이 체중감량 프로그램에 참여 하였으며, 이 중 13명이 6개월간의 체중감량 프로그램을 완료하

Table 2. Effects of weight loss in anthropometric and metabolic variables of 13 obese women

Variables	Before weight loss	After weight loss	P value
Age (years)	33 ± 6		
SBP (mmHg)	119 ± 14	114 ± 7	NS
DBP (mmHg)	70 ± 7	68 ± 5	NS
BMI (kg/m ²)	30.5 ± 5.6	27.4 ± 5.3	< 0.001
Weight (kg)	79.3 ± 17.3	70.8 ± 16.4	< 0.001
Waist circumference (cm)	95.5 ± 11.4	88.0 ± 11.8	< 0.001
Subcutaneous fat area (cm ²)	319.8 ± 131.2	242.1 ± 133.4	< 0.001
Visceral fat area (cm ²)	78.7 ± 21.8	58.0 ± 20.2	< 0.01
Fasting glucose (mg/dL)	96 ± 9	94 ± 7	NS
HOMA-IR	2.9 ± 1.4	2.7 ± 1.2	NS
Total cholesterol (mg/dL)	195 ± 46	192 ± 45	NS
LDL-cholesterol (mg/dL)	113 ± 32	122 ± 40	NS
HDL-cholesterol (mg/dL)	50.8 ± 13.9	51.1 ± 7.6	NS
Triglyceride (mg/dL)	136 ± 82	84 ± 37	< 0.05
hs-CRP* (mg/dL)	0.178 ± 0.088	0.112 ± 0.074	< 0.05
Free fatty acid (Eq/L)	441 ± 183	424 ± 234	NS
Adiponectin (μg/mL)	6.2 ± 3.7	6.5 ± 2.3	NS
Resistin (ng/mL)	4.2 ± 3.4	4.9 ± 1.4	NS

Results are expressed as the mean ± SD.

* hs-CRP is logarithmically transformed before analysis and is presented as mean ± SE.

DBP, diastolic blood pressure; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; hs-CRP, high sensitivity C-reactive protein; SBP, systolic blood pressure.



Fig 3. Effect of weight loss in endothelial function of obese women. EDV, endothelium-dependent vasodilation; EIV, endothelium-independent vasodilation. * $P < 0.05$.

Table 3. Bivariate regression analysis of endothelium-dependent vasodilation improvement on anthropometric and metabolic factors

Variables	β	P value
Δ BMI	-0.770	0.073
Δ Weight change	-0.790	0.062
Δ Subcutaneous fat area	-0.781	0.067
Δ Visceral fat area	-0.336	0.515
Δ High sensitivity C-reactive protein	-0.957	0.187
Δ Triglyceride	-0.256	0.625

있고 7명은 중도탈락 하였다. 이들 중 12명이 sibutramine을 사용하였고, 1명이 orlistat를 복용하였다. 6개월 후 평균체중은 8.5 ± 3.2 kg ($10.7 \pm 4.1\%$) 감량되어 의미있는 감소를 보였으며, 허리둘레 7.5 ± 2.6 cm 감소($P < 0.001$), 복부피하지방 면적 77 ± 32 cm² 감소하였다($P < 0.001$). 혈중 지질 중에서 트리글리세리드가 52 ± 21 mg/dL (38%) 감소하여 의미있는 변화를 보였으며($P < 0.05$), hs-CRP는 0.178 ± 0.088 mg/dL에서 0.112 ± 0.074 mg/dL로 의미있는 감소를 나타냈다(37%, $P < 0.05$). 반면 아디포넥틴과 레지스틴의 변화는 거의 없었다(Table 2). 체중감량 후 내피세포의존성 혈관확장반응은 $5.8 \pm 3.5\%$ 에서 $12.3 \pm 3.9\%$ 로 증가되어 의미있는 호전을 나타냈으나($P = 0.021$), 내피세포비의존성 혈관확장반응은 $12.9 \pm 2.8\%$ 에서 $14.7 \pm 2.1\%$ 로 변화가 없었다($P = 0.208$) (Fig. 3). 내피세포의존성 혈관확장반응의 증가 정도와 체중, 피하지방면적, 내장지방면적, hs-CRP 및 혈청 지질농도 변화와는 상관관계가 없었다(Table 3).

고 찰

본 연구에서는 비만하거나 제2형 당뇨병을 가진 폐경 전 여성이 정상체중을 가진 여성보다 내피세포의존성 혈관확장반응이 감소되어 있으며, 비만한 여성에서 10% 정도의 체중감량 후 내피세포의존성 혈관확장반응이 의미있게 호전됨을 보여주었다.

내피세포의 기능장애는 내피세포 내에서 혈관확장과 수축, 성장촉진과 억제, 죽상경화 병변의 유발과 억제, 혈전형성과 용해의 균형이 완전 혹은 부분적으로 상실되었을 경우로 정의할 수 있다[12]. 또한 내피세포 기능장애는 당뇨병과 죽상경화증의 발생과 진행에 반드시 일어나는 초기현상으로 당뇨병과 관상동맥질환을 임상에서 진단하기 훨씬 이전부터 발생하는 것으로 알려져 있어[13], 혈관 내피세포기능을 평가하는 것은 중요한 의미를 가진다. 내피세포의 기능을 평가하는 방법으로 초기에 사용되었던 도자를 이용한 침습적 방법과 비침습적으로 상완동맥에서 고해상도 초음파를 이용하여 과혈류 유발에 의한 혈관확장반응의 측정이 있다. 최근에는 상완동맥에서 혈류증가에 의한 혈관확장반응을 측정하는

방법이 도자를 이용한 침습적 방법과 상관관계가 좋으며, 비침습적이고 비교적 용이하게 시행할 수 있는 장점을 가지고 있어서 많이 사용되고 있다[14,15].

체중감량과 내피세포기능 간의 상관관계에 대한 연구들을 보면, 체중감량이 심혈관질환의 위험인자 표지자들에 긍정적인 효과와 함께 내피세포기능도 호전시킴을 보여주고 있지만[16,17], 어느 정도의 체중감량이 내피세포기능을 호전시키는지와 내피세포기능의 호전을 일으키는 기전을 정확하게 입증한 연구는 거의 없다. Bergholm 등[9]은 임신성 당뇨병이 있었던 비만 여성을 대상으로 orlistat를 사용하여 체중감량(기저체중의 8% 감량)을 시켰을 때 내피세포의존성 혈관확장반응이 의미있게 호전되는 것을 보고하였고, orlistat 사용군에서 체중감소와 함께 의미있게 감소된 LDL-콜레스테롤이 내피세포의존성 혈관확장반응의 호전에 영향을 준 것으로 설명하였다. 그러나 이 연구에서 흥미로운 결과는 식사 조절만으로 체중감량을 시킨 경우에는 orlistat를 사용했을 때와 비슷한 체중감소에도 불구하고 내피세포의존성 혈관확장반응이 호전되지 않았다는 것이다. 저자들은 대조군에서 8% 정도의 체중감량으로는 HDL-콜레스테롤 증가 및 트리글리세리드의 감소가 거의 없었고, 인슐린감수성 등의 변화가 매우 작았기 때문에 내피세포기능에 영향을 미치지 않은 것 이라고 설명하였다.

본 연구에서 기저체중 10%의 체중감량 후 내피세포의존성 혈관확장반응이 의미있게 증가하는 것을 관찰하였다. 혈중 총콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, LDL-콜레스테롤 등은 거의 변화하지 않았고, 트리글리세리드만이 의미있게 감소하였다. 또한 내피세포의존성 혈관확장반응의 증가 정도와 트리글리세리드의 감소와 의미있는 상관관계는 없었으나, 트리글리세리드 감소에 따른 LDL 입자의 크기 증가가 내피세포기능에 영향을 미쳤을 것으로 추측하고 있다. 왜냐하면 LDL 입자의 크기는 혈중 트리글리세리드와 밀접하게 연관되어 있으며, 고트리글리세리드혈증이 있는 환자에서 LDL 입자의 크기가 더 작은 것으로 알려져 있고[18], LDL 입자 중 크기가 작고 밀도가 높은 LDL이 관상동맥질환의 위험을 증가시킨다는 것이 명백하게 규명되었기 때문이다[19]. 최근 Wakatsuki 등[20]은 폐경 후 여성에서 고트리글리세리드혈

증에 의한 small LDL의 증가가 내피세포 기능장애와 연관되어 있을 가능성을 보고하였다. 이들은 small LDL이 많은 폐경 후 여성에서 그렇지 않은 여성에 비해 내피세포의존성 혈관확장반응이 감소되어 있으며, 내피세포의존성 혈관확장반응과 LDL직경이 강한 양의 상관관계를 나타냄을 보여주었다.

앞에서 기술한 바와 같이 지금까지의 연구결과들은 생활양식의 변화와 식이조절을 통해 체중감소를 유도하거나 orlistat을 같이 복용하여 효과를 보고한 것이 대부분이다. 그러나 최근 Shechter 등[21]이 관상동맥질환을 가진 비만한 남자환자에서 식이조절과 생활양식의 변화와 함께 sibutramine을 사용하여 체중을 감량시켰을 때 내피세포기능이 호전됨을 보고하였다. 본 연구에서는 대부분의 여성에서(92%) sibutramine을 복용하였고, 1명에서만 orlistat을 복용하였으며, orlistat을 복용한 여성을 제외하고 분석을 하였을 때에도 내피세포기능의 호전이나 hs-CRP감소 등의 결과가 비슷하였다. 그러나 체중감소 자체의 효과인지 sibutramine자체가 내피세포기능에 영향을 미칠 수 있는지에 대해서는 명확하게 알려져 있지 않다.

본 연구에서 체중감소 정도와 내피세포의존성 혈관확장반응의 증가 정도가 상관관계를 보이지 않았는데, 체중감소가 8.5 ± 3.2 kg으로 최소한 5 kg 정도의 체중이 감량되었기 때문에 어떤 threshold effect가 있을 것으로 추정되며, Shechter 등[21]도 내피세포기능의 호전정도와 체중감소의 정도 사이에는 상관관계가 없음을 보고하였다.

비교적 충분한 체중감량에도 불구하고 인슐린저항성, 아디포넥틴 및 레지스틴 등이 의미있는 차이를 보이지 않았다. 이의 원인에 대해서는 정확히 설명할 수는 없지만 표준편차가 크고, 대상인의 수가 적으며, HOMA 방법이 인슐린저항성을 정확하게 측정할 수 없는 점이 요인으로 작용할 가능성이 있다.

단면적 연구에서 내피세포의존성 및 비의존성 혈관확장반응이 비만군에서 당뇨병군에서와 비슷한 정도로 감소했는데, 이는 다른 질환이 동반되지 않은 단순비만에서도 이미 당뇨병과 마찬가지로 내피세포 기능이 감소할 수 있음을 보여주는 결과라고 하겠다. 또한 비만군에서 거의 당뇨병 환자와 같은 수준으로 감소되어 있던 내피세포의존성 혈관확장반응(비만군 6.7%, 당뇨병군 6.0%)이 기저체중 10%의 체중감량 후에 대조군과 비슷한 수준인 12%로 증가함을 보였는데, 이것은 운동을 병행한 체중감량이 심혈관질환의 위험인자 중의 하나인 내피세포 기능이상을 거의 정상인 수준으로 회복시킬 가능성을 제시한다고 하겠다.

본 연구의 제한점으로 첫째, 비만프로그램에 참여한 대상인의 수가 적었고, 이로 인해 내피세포의존성 혈관확장반응의 호전에 영향을 줄 가능성이 있는 여러 인자들과의 상관관계를 분석하는데 제한점을 가진다. 둘째로, 체중감량 방법

으로 운동과 비만약제가 포함되었기 때문에 체중감소 외에 운동이나 sibutramine 자체가 내피세포기능에 영향을 미쳤을 가능성을 배제할 수 없다. 셋째, LDL 입자의 크기를 측정하지 않았기 때문에 체중감량 후 LDL 입자의 크기가 변화가 있었는가를 측정하지 못했다는 점이다.

결론적으로 비만하거나 제2형 당뇨병을 가진 폐경 전 여성이 정상체중을 가진 여성보다 내피세포의존성 및 비의존성 혈관확장반응이 감소되어 있다. 또한 비만한 여성에서 10%의 체중감량은 내피세포의존성 혈관확장반응의 호전과 hs-CRP 및 트리글리세리드의 감소와 연관을 보였다. 향후 체중감량이 내피세포 기능변화에 영향을 미치는 기전에 대한 전향적인 대규모 연구가 이루어져야 할 것으로 판단된다.

요 약

연구배경: 제2형 당뇨병, 이상지질혈증, 고혈압 및 비만환자에서 혈관내피세포 기능 이상이 동반되어 있으며, 비만환자에서 혈관내피세포 기능 이상의 정확한 병태생리는 아직까지 잘 알려져 있지 않다. 본 연구에서는 비만한 폐경 전 여성에서 체중감량이 내피세포 기능에 미치는 영향과 이와 관련된 여러 인자들을 찾고자 하였다.

방법: 본원 내분비내과와 검진센터를 방문한 폐경전 여성을 대상으로 하였으며, 이들을 비비만군(대조군), 비만군 및 당뇨병군으로 나누어 내피세포 기능 및 혈청학적 검사를 시행하였으며, 비만군을 대상으로 6개월간의 체중감량 프로그램을 시행하여 체중감량 후 혈청학적 검사 및 내피세포 기능을 재평가 하였다.

결과: 연구대상자는 총 75명이었고, 내피세포의존성 및 비의존성 혈관확장반응은 대조군에 비해 비만군과 당뇨병군에서 의미있게 감소되어 있었다($P < 0.01$). 체중감량에 참여한 비만여성 13명이 체중감량 프로그램을 완료하였으며, 6개월 후 평균체중은 8.5 ± 3.2 kg (10.7 ± 4.1 %), 허리둘레 7.5 ± 2.6 cm, 복부피하지방 면적 77 ± 32 cm² 감소하였다($P < 0.001$, respectively). 체중감량 후 내피세포의존성 혈관확장반응은 $5.8 \pm 3.5\%$ 에서 $12.3 \pm 3.9\%$ 로 증가되어 의미있는 호전을 나타냈으나($P < 0.05$), 내피세포비의존성 혈관확장반응은 의미있는 변화가 없었다. 또한 체중감량 후 트리글리세리드는 38% ($P < 0.05$), high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP)은 37% ($P < 0.05$) 감소하여 의미있는 변화를 나타냈다. 그러나 내피세포의존성 혈관확장반응의 증가 정도와 체중, 피하지방면적, 내장지방면적, 중성지방 및 hs-CRP 변화와는 상관관계가 없었다.

결론: 비만하거나 2형 당뇨병을 가진 폐경 전 여성이 정상체중을 가진 여성보다 내피세포의존성 및 비의존성 혈관확장반응이 감소되어 있다. 또한 비만한 여성에서 체중감소는 내피세포의존성 혈관확장반응의 호전과 hs-CRP 및 혈중

트리글리세리드의 감소와 연관이 있음을 보여주었다.

참 고 문 헌

- Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, Ventura G, Iacopino S, Scozzafava A, Ferraro A, Chello M, Mastroberto P, Verdecchia P, Schillaci G: Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 104:191-196, 2001
- Sorensen KE, Celermajer DS, Georgakopoulos D, Hatcher G, Betteridge DJ, Deanfield JE: Impairment of endothelium-dependent dilation is an early event in children with familial hypercholesterolemia and is related to the lipoprotein(a) level. *J Clin Invest* 93: 50-55, 1994
- Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron A: Obesity/ insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. *J Clin Invest* 97:2601-2610, 1994
- Cabellero AE: Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: A road to diabetes and heart disease. *Obes Res* 11:1278-1289, 2004
- Williams SB, Cusco JA, Roddy MA, Johnstone MT, Creager MA: Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 27:567-574, 1996
- Steinberg HO, Paradisi G, Hook G, Crowder K, Cronin J, Baron AD: Free fatty acid elevation impairs insulin-mediated vasodilation and nitric oxide production. *Diabetes* 49:1231-1238, 2000
- Dandona P, Weinstock R, Thusu K, Abdel RE, Aljada A, Wadden T: Tumor necrosis factor alpha in sera of obese patients: fall with weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 83:2907-2910, 1998
- Wing RR, Jeffery RW, Hellerstedt WL: A prospective study of effects of weight cycling on cardiovascular risk factors. *Arch Intern Med* 155:1416-1422, 1995
- Bergholm R, Tiikkainen M, Vehkavaara S, Tamminen M, Teramo K, Rissanen A, Yki-Jarvinen H: Lowering of LDL cholesterol rather than moderate weight loss improves endothelium-dependent vasodilation in obese women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care* 26:1667-1672, 2003
- Sasaki S, Higashi Y, Nakagawa K, Kimura M, Noma K, Hara K, Matsumura H, Goto C, Oshima T, Chayama K: A low-calorie diet improves endothelium-dependent vasodilation in obese patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 15:302-309, 2002
- Sciacca Q, Candigliota M, Ceravolo R, Scozzafava A, Sinopoli F, Corsonello A, Sesti G, Perticone F: Weight loss in combination with physical activity improves endothelial dysfunction in human obesity. *Diabetes Care* 26:1673-1678, 2003
- Quyyumi AA: Endothelial function in health and disease: New insights into the genesis of cardiovascular disease. *Am J Med* 105(Suppl 1A):S32-S39, 1998
- Mano T, Masuyama T, Yamamoto K, Naito J, Kondo H, Nagano R, Tanouchi J, Hori M, Inoue M, Kamada T: Endothelial dysfunction in the early stage of atherosclerosis precedes appearance of intimal lesions assessable with intravascular ultrasound. *Am Heart J* 131:231-238, 1996
- Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrang D, Lieberman EH, Ganz P, Creager MA, Yeung AC, Selwyn AP: Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulation. *J Am Coll Cardiol* 26:1235-1241, 1995
- Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A: Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23:168-175, 2003
- Hamdy O, Ledbury S, Mullooly C, Jamrema C, Porter S, Ovalle K, Sesti G, Perticone F: Lifestyle modification improves endothelial function in obese subjects with the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 26:2119-2125, 2003
- Ziccardi P, Nappo F, Giugliano C, Esposito K, Marfella R, Cioffi M, D'Andrea F, Molinari AM, Giugliano D: Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial function in obese women after weight loss over one year. *Circulation* 105:804-809, 2002
- McNamara JR, Jenner JL, Li Z, Wilson PWF, Schaefer EJ: Change in LDL particle size is associated with change in plasma triglyceride concentration. *Arterioscler Thromb* 12:1284-1290, 1992
- Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, Buring JE, Willet WC, Krauss RM: Low-density lipoprotein subclass patterns and the risk of myocardial infarction. *JAMA* 260:1917-1921, 1988
- Wakatsuki A, Ikenoue N, Shinohara K, Watanabe K,

- Fukaya T: Small low-density lipoprotein particles and endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women. *Atherosclerosis* 177:329-336, 2004
21. Shechter M, Beigel R, Freimark D, Matetzky S, Feiberg MS: Short-term sibutramine therapy is associated with weight loss and improved endothelial function in obese patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 97:1650-1653, 2006