

급성 염증을 동반한  
지속성 외래 복막투석 환자에서  
혈청 렙틴(Leptin)과  
급성기 반응 물질의 변화

연세대학교 대학원

의 과학 사업 단

김 주 성

급성 염증을 동반한  
지속성 외래 복막투석 환자에서  
혈청 렙틴(Leptin)과  
급성기 반응 물질의 변화

지도 한 대 석 교수

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2001년 12월 일

연세대학교 대학원

의 과학 사업 단

김 주 성

# 김주성의 석사 학위논문을 인준함

심 사 위 원 \_\_\_\_\_ 인

심 사 위 원 \_\_\_\_\_ 인

심 사 위 원 \_\_\_\_\_ 인

연세대학교 대학원

2001년 12월 일

## 감사의 글

본 논문이 완성되기까지 끊임없는 지도와 자상함으로 이끌어 주신 한대석 교수님께 진심으로 감사드리며, 본 연구를 위하여 각별히 조언을 아끼지 않으신 임승길 교수님, 최규현 교수님께 깊은 감사를 드립니다. 아울러 항상 힘이 되어 주는 내과 의국원 여러분들, 연구와 자료 수집에 도움을 주신 윤향숙 선생님께 감사드립니다. 그리고 언제나 사랑과 격려로 대해 주신 부모님, 사랑하는 아내와 가족 그리고 친구들에게 이 논문을 드립니다.

저 자 씬

# 차 례

국문요약 .....	1
I. 서 론 .....	3
II. 재료 및 방법 .....	5
1. 연구 대상 .....	5
2. 실험방법 .....	5
가. 급성 염증 및 치료 .....	5
나. 혈청 렙틴, 인슐린, IGF-1, TNF- $\alpha$ 농도의 측정 .....	6
다. 혈액 및 복막액의 백혈구수 및 중성구수 측정 .....	6
라. 급성기 반응 물질의 측정 .....	7
마. 다른 혈액 인자의 측정 .....	7
바. 체질량지수 .....	7
사. 통계학적 분석 .....	7
III. 결 과 .....	8
1. 대상환자의 임상적 특징 .....	8
2. 급성 염증 동반시 혈청 렙틴의 변화 .....	10
3. 혈액 및 복막액의 백혈구수와 중성구수의 변화 .....	12
4. 급성기 반응 물질의 변화 .....	13
5. 다른 혈액 인자의 변화 .....	14
6. 체중과 체질량지수의 변화 .....	15
7. 혈청 렙틴 농도의 변화와 다른 인자와의 상관관계 .....	15
IV. 고 찰 .....	18
V. 결 론 .....	23

참고문헌 .....	25
영문요약 .....	30

## 그림 차례

그림 1. 대상 환자의 혈청 렙틴/BMI의 변화.....	11
그림 2. 초기와 2주간 및 초기와 6주간 혈청 %렙틴 변화와 혈액 %CRP의 변화.....	16
그림 3. 초기와 2주간 혈청 렙틴 변화와 혈액 백혈구 수 및 TNF- $\alpha$ 의 변화.....	17
그림 4. 초기와 6주간 혈청 렙틴 변화와 혈액 백혈구 수 및 TNF- $\alpha$ 의 변화.....	17

## 표 차례

표 1. 대상환자의 임상적 특징.....	8
표 2. 대상환자의 혈청 렙틴, 인슐린, IGF-1 과 TNF- $\alpha$ 의 변화 .....	10
표 3. 대상환자의 혈액 및 복막액의 백혈구수와 중성 구수의 변화 .....	12
표 4. 대상환자의 급성기 반응 물질의 변화 .....	13
표 5. 다른 혈액 인자의 변화 .....	14
표 6. 대상환자의 체중과 체질량지수의 변화 .....	15



급성 염증을 동반한 지속성 외래 복막투석 환자에서  
혈청 렙틴(Leptin)과 급성기 반응 물질의 변화

말기 신부전 환자에 있어서 혈청 렙틴 농도가 증가되어 있음이 여러 연구 보고에 의해 증명되어 있으며, 이러한 렙틴 농도 증가가 이들 환자들에서 흔히 관찰되는 식욕 감소 및 영양 실조를 유발하는 하나의 원인으로 작용한다는 주장이 보고되고 있다. 특히 복막투석 환자에서는 혈청 렙틴 농도가 지속적으로 증가되며 이는 정확한 기전이 밝혀지지 않는 않지만, 신장 제거율의 감소와 함께 고인슐린 혈증, 염증 반응등에 의한 이차적인 생성 증가 등이 관여한다고 보고되고 있다. 최근에는 염증 반응과 혈청 렙틴과의 연관성에 관한 여러 보고가 되고 있지만 실제 투석 환자들에서 염증 반응이 혈청 렙틴 농도에 미치는 영향에 대해서는 확실하게 규명되어 있지 않다. 따라서 본 연구는 복막투석 환자에 있어서 혈청 렙틴과 급성기 반응 물질의 상관관계에 대한 구체적인 연구를 시행하여 급성 염증 반응 동반시 혈청 렙틴 농도의 변화와 환자의 영양 상태에 미치는 영향에 대해서 알아보고자 하였다.

대상은 말기 신부전으로 지속성 외래 복막투석을 받는 환자중 급성 염증(복막염, 폐렴)을 주소로 내원한 환자의 혈청 렙틴과 급성기 반응 물질, 다른 혈액학 인자 및 체중, 체질량지수를 각각 급성 염증시(초기), 염증 회복시(2주), 평상시 상태(6주)에 측정하여 분석하였다.

1. 혈청 렙틴 농도는 초기에 가장 높았으며, 2주후와 6주후에는 감소하는 소견을 보였으며, 특히 남자에서 통계학적으로 유의하게 감소하였다.
2. 급성기 반응 물질인 CRP를 비롯한 혈액 백혈구수, 중성구수등은 초기에 가장 높았으며 2주후 및 6주후에 지속적으로 감소하여 정상 범위로 회복되었다.

3. 혈청 렙틴의 변화는 급성기 반응 물질의 변화와 통계학적으로 유의한 상관관계를 보이지는 않았으나, 염증의 지표인 혈액 백혈구수와 중성구수의 변화에 통계학적으로 유의한 양의 상관관계를 보였다. 또한 염증을 유발하는 사이토카인 TNF- $\alpha$ 의 변화와도 통계학적으로 유의한 양의 상관관계를 보였다.
4. 지속성 외래 복막투석을 받는 말기 신부전 환자에서 급성 염증이 발생 시 혈청 렙틴이 증가하지만 체중과 체질량지수의 변화는 없었으며, 렙틴의 증가가 식욕 및 영양 상태에 미치는 영향에 대해서는 본 연구 결과로 확실하게 언급할 수 없었다.

이상의 결과로 말기 신부전으로 지속성 외래 복막투석을 시행받는 환자에서 급성 염증이 동반시 다른 급성기 반응 물질과 같이 혈청 렙틴 농도는 상승하나, 급성기 반응 물질과 통계학적으로 유의한 상관관계는 관찰할 수 없었다. 하지만, 염증의 지표인 혈액 백혈구수 및 사이토카인인 TNF- $\alpha$ 와는 양의 상관관계가 관찰되었다. 급성 염증 동반시 증가되는 혈청 렙틴 농도가 식욕 감퇴와 영양 상태의 불균형에 미치는 영향에 대해서는 더 연구가 필요할 것으로 생각된다.

---

핵심되는 말 : 렙틴, 급성기 반응 물질, 지속성 외래 복막투석

# 급성 염증을 동반한 지속성 외래 복막투석 환자에서 혈청 렙틴(Leptin)과 급성기 반응 물질의 변화

<지도 한 대 석 교수>

연세대학교 대학원 의과학사업단

김 주 성

## 1. 서 론

렙틴(Leptin)은 16kDa의 펩타이드 호르몬으로 Zhang등이 1994년에 처음 보고하였다.<sup>1</sup> 렙틴은 비만유전자(*ob gene*)의 영향으로 지방세포에서 생성되어 분비되며, 음식 섭취와 열량 소모율을 변화시켜 체중을 조절하는 역할을 하는 것으로 알려졌다.<sup>2</sup> 비만유전자의 돌연변이로 렙틴이 결핍된 경우 과식증, 저대사증등이 유발되며 이는 *ob/ob* 마우스에서 비만증으로 나타났다.<sup>3</sup> 이들 마우스에 정상 렙틴을 투여하게 되면 식욕 감퇴와 열량 소모율 증가로 체중이 감소된다.<sup>4</sup> 하지만 렙틴이 인체에 미치는 생리적 역할은 아직 확실히 규명되어 있지 않고, 다만 혈청 렙틴 농도가 비만한 사람에서 증가되어 있으며 이는 렙틴 전달체계의 장애가 비만증과 연관성이 있는 것으로 생각되고 있다.<sup>5,6</sup>

렙틴은 인체내 다른 펩타이드 호르몬처럼 신장에서 제거되므로 신장 기능이 감소되어 있는 말기 신부전 환자의 혈청 렙틴 농도는 증가한다.<sup>7-9</sup> 말기 신부전 환자의 혈청 렙틴 농도 증가에 대한 기전으로 신장 제거율의 감소, 고인슐린혈증, 염증 반응과의 연관성이 제시되고 있으나 정확한 기전은 밝혀지지 않았다.<sup>10-12</sup> 특히, 렙틴은 혈액 투석에 의해서도 제거되지 않으며 장기적으로 복막 투석을 시행 받는 환자에서는 오히려 혈청 렙틴이 증가하는 것으로 알려졌다.<sup>13</sup> 최근에는 말기 신부전 환자에서 영양실조의 원인으로 혈청 렙

틴 농도 증가가 제시되고 있다.<sup>12</sup> 증가된 혈청 렙틴은 혈액뇌장벽을 통과하여 시상하부에 직접 작용하여 식욕 감퇴를 일으켜 음식물 섭취 부족으로 영양 실조를 유발하는 것으로 알려졌다.<sup>5</sup>

염증이 있는 경우에는 급성기 반응 물질이 증가하는 것으로 알려져 있으며 아울러 식욕 감퇴와 체중 감소가 동반된다. 최근에는 염증시의 체중 감소는 복합적인 대사 변화에도 불구하고 영양분 섭취 부족으로 설명되고 있다.<sup>14-16</sup> 염증 반응에 의한 식욕 감퇴에 대한 정확한 기전은 불명확하나, TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, IFN- $\gamma$  등 사이토카인이 식욕 감퇴를 일으키는 것으로 밝혀졌으며 이들 사이토카인은 지방세포의 대사를 조절하는 것으로 알려졌다.<sup>14-21</sup> Grunefeld등은 햄스터를 대상으로 염증 반응을 유발시 지방세포에서 렙틴 분비가 증가되며 이로 인해서 식욕 감퇴가 생기며 체중이 감소됨을 증명하였다.<sup>25</sup> Stenvinkel등은 36명의 복막투석 환자를 대상으로, 복막투석전의 초기 혈액 c-reactive protein(CRP)가 증가된 환자에서 복막투석 1년후 혈청 렙틴 농도가 투석전보다 더 큰 폭으로 증가함을 보고하였고, 초기 혈액 CRP는 혈청 렙틴 농도 변화와의 상관관계가 있음을 보고하여, 혈청 렙틴과 염증 반응이 관계가 있음을 시사하였다.<sup>26</sup> 하지만 Don등은 혈액투석 환자를 대상으로 한 연구에서 혈청 렙틴 농도와 CRP는 음의 상관관계를 보이고 다른 급성기 반응 물질과도 음의 상관관계를 보인다고 주장하였다.<sup>27</sup> 현재까지는 급성 염증 상태에 있는 복막투석 환자에서 혈청 렙틴과 급성기 반응 물질의 상관관계에 대한 구체적인 연구는 없는 실정이며, 특히 혈청 렙틴 농도의 변화와 환자의 영양 상태에 미치는 영향에 대한 연구가 없어서 이에 대한 연구가 필요하다.

본 연구는 급성 감염을 동반한 지속성 외래 복막투석 환자에서 혈청 렙틴과 급성기 반응 물질과의 상관관계를 알아보고, 염증 반응이 혈청 렙틴에 미치는 영향에 대해서 알아보고자 한다. 또 혈청 렙틴이 영양 상태에 미치는 영향에 대해서 알아보고자 한다.

## II. 재료 및 방법

### 1. 연구 대상

2000년 5월 1일부터 2001년 7월 31일까지 15개월간 연세대학교 의과대학 부속 세브란스 병원에 급성 염증(복막염, 폐렴)을 주소로 내원한 28명의 지속성 외래 복막투석 환자를 대상으로 하였다. 환자는 말기 신부전 진단 받고, 신대체 요법으로 지속성 외래 복막투석을 6개월 이상 시행한 경우 연구에 포함하였으며, 최근 1개월간 급성 염증이 있거나, 만성 염증 질환, 악성 종양, 영양 결핍, 당뇨병이 있는 경우 연구에서 제외하였다.

### 2. 실험방법

#### 가. 급성 염증 및 치료

환자가 복막염이나 폐렴을 주소로 내원한 경우 급성 염증으로 정의하였다. 복막염으로 내원한 경우 복막액을 채취하여, 백혈구 및 균 배양 검사를 시행하였다. 복막염의 진단 기준으로 1996년 Keane등이 제시한 지침을 사용하였다.<sup>28</sup>

- (1) 복막염의 증상이나 징후
- (2) 복막액이 불투명하고 복막액의 백혈구수가 100/ $\mu$ l 이상으로 증가
- (3) 복막액 배양 결과 균주의 동정

이중 2가지 이상에 해당되면 복막염으로 진단하였다. 내원당시 1세대 cephalosporin 항생제와 aminoglycoside를 복막강내 5일간 주입하였으며, 5일후 복막액의 백혈구수와 배양 균종 및 항생제 감수성 결과에 따라서 동일 항생제 혹은 다른 항생제로 전환을 하였다.

폐렴은 임상적 증상이 있으면서 흉부 방사선 사진상 폐음영의 전형적인 소견이 보이는 경우 진단하였으며 내원 당시 객담 균 배양 검사를 시행하였다. 치료는 1993년 미 흉부학회에서 제시한 치료 지침에 따라 3세대 cephalosporin과 aminoglycoside를 혈액내 정주하였으며, 5일후 객담 균 배양 결과 및 항생제 감수성 결과에 따라 항생제를 사용하였다.<sup>29)</sup> 치료는 임상적으로 호전될 때까지 시행하였다.

#### 나. 혈청 렙틴, 인슐린, IGF-1, TNF- $\alpha$ 농도의 측정

혈청 렙틴, 인슐린, IGF-1, TNF- $\alpha$  농도의 측정을 위해 급성 염증이 있는 내원 당시, 급성 염증이 회복되는 2주후 및 정상시 상태인 6주후에 최소 8시간의 공복 후에 채혈 하였다. 측정방법은 통상적으로 이용되는 radioimmunoassay kit를 이용하여 leptin(Linco Research Lab, St. Charles, MO, USA), insulin (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA), IGF-1과 TNF- $\alpha$ (Biosource Europe, Nivelles, Belgium)을 측정하였다.

#### 다. 혈액 및 복막액의 백혈구수 및 중성구수 측정

급성 복막염을 주소로 내원한 경우에는 내원 당시 복막액을 채취하여 백혈구수 및 중성구수를 측정하였으며, 같은 시기에 혈액내 백혈구수 및 중성구수를 측정하였다. 환자는 5일 후 다시 내원하여 복막액의 백혈구수 및 중성구수를 측정하였다.

## 라. 급성기 반응 물질의 측정

임상적으로 흔히 알려져 있는 적혈구침강속도(erythrocyte sedimentation rate, ESR)과 c-reactive protein(CRP)을 측정하였다.

## 마. 다른 혈액 인자의 측정

다른 혈액 인자와 혈청 렙틴 농도간의 상관관계를 알아보기 위하여 공복 상태에서 혈액을 채취하여 혈색소, 헤마토크릿, 혈소판, 혈중 요소 질소(BUN), 크레아티닌(Cr), 칼슘, 인, 요산, 총단백질, 알부민, 총 콜레스테롤을 측정하였다.

## 바. 체질량지수

키와 체중을 내원 당시, 2주후 및 6주후에 측정하여 각 시기별로 체질량지수(body mass index,  $\text{kg}/\text{m}^2$ )를 계산하였다.

## 사. 통계학적 분석

통계학적 분석은 개인 컴퓨터용 SPSS 9.0 for windows 통계 프로그램을 이용하였으며 모든 결과치는 평균±표준편차로 표기하였다. 내원 당일, 2주후 및 6주후 측정한 혈중 지표 및 체질량지수의 결과는 Student paired t-test 검사로 비교하였다. 남자군과 여자군의 비교는 unpaired t-test 검정을 시행하였다. 혈청 렙틴과 다른 혈중 지표와의 연관성은 Pearson 상관계수(r)로 표현하였다. 통계적 유의수준은 p값이 0.05 미만으로 하였다.

### III. 결 과

#### 1. 대상환자의 임상적 특징

총 28명의 대상환자 중 남자는 12명, 여자는 16명이었으며, 60대가 10명으로 가장 많았다. 평균연령은 남자가  $58.6 \pm 7.7$ 세, 여자가  $53.2 \pm 14.9$ 세이었다(표 1). 환자의 말기 신부전의 원인으로서는 사구체 신염이 10명으로 가장 많았으며, 고혈압이 8명, 원인 질환 미상이 8명, 기타원인이 2명이었다. 지속성 외래 복막투석의 기간은 짧게는 7개월이었으며, 긴 환자는 133개월(약 11년)이었고 평균  $50.0 \pm 35.7$ 개월이었다. 지속성 외래 복막투석 기간 중 평균 복막염의 횟수는  $2.5 \pm 2.8$ 회였다(표 1).

내원 당시의 평균 신장은 남자  $167.0 \pm 5.1$ cm, 여자  $153.4 \pm 6.8$ cm로 남자가 더 컸으며( $p < 0.01$ ), 체중도 남자  $64.9 \pm 7.2$ kg, 여자  $55.0 \pm 9.8$ kg로 남자가 더 무거웠다( $p < 0.01$ ). 하지만 체질량지수는 남자  $23.2 \pm 1.6$ kg/m<sup>2</sup>, 여자  $23.4 \pm 4.4$ kg/m<sup>2</sup>로 유의한 차이는 없었다(표 1).

표 1. 대상환자의 임상적 특징

변수(단위)	남(n=12)	여(n=16)	총(n=28)
평균연령(세)	$58.6 \pm 7.7$	$53.2 \pm 14.9$	$55.5 \pm 12.4$
복막투석 기간(개월)	$56.5 \pm 39.9$	$45.1 \pm 32.6$	$50.0 \pm 35.7$
복막염의 횟수(회)	$2.3 \pm 1.7$	$2.7 \pm 3.5$	$2.5 \pm 2.8$
신장(cm)	$167.0 \pm 5.1$	$153.4 \pm 6.8^*$	$159.3 \pm 9.1$
체중(kg)	$64.9 \pm 7.2$	$55.0 \pm 9.8^*$	$59.3 \pm 10.0$
체질량지수(kg/m <sup>2</sup> )	$23.2 \pm 1.6$	$23.4 \pm 4.4$	$23.3 \pm 3.4$

\* 남자군에 비하여  $p < 0.01$



급성 염증의 원인으로 복막염이 25예, 폐렴이 3예이었다. 복막염의 원인으로서는  $\alpha$ -Streptococcus 3예, Staphylococcus coagulase negative(SCN) 6예, Methicillin Resistant Staphylococcus aureus(MRSA) 1예, 그람음성 균주는 4예, 원인 균주 불명이 11예이었다. 폐렴의 원인으로서는 연쇄상구균, 그람 음성균, 원인 균주 불명이 각각 1예씩이었다.

## 2. 급성 염증 동반시 혈청 렙틴의 변화

급성 염증(초기)시 대상 환자의 평균 혈청 렙틴 농도는 남자 10.9±10.8ng/ml, 여자 41.8±32.8ng/ml로 여자의 렙틴 농도가 더 높았다(p<0.01). 남자에서 평균 혈청 렙틴 농도는 2주 후에 5.0±4.8ng/ml, 6주 후에 5.2±6.5ng/ml로 각각 초기에 비하여 통계학적으로 유의하게 감소하였다(p<0.05). 반면, 여자에서는 2주 후에 38.1±35.6ng/ml, 6주 후에 32.8±32.2ng/ml로 초기에 비하여 감소하였으나, 통계학적으로 유의한 변화를 보이지는 않았다(p>0.05)(표2). 이것은 혈청 렙틴을 체질량지수(BMI)로 나눈 값의 변화에도 비슷한 양상으로 나타났다(표2)(그림1). 혈청 인슐린 농도, IGF-1 농도는 남자와 여자에서 각각 기간별 통계학적으로 유의한 변화를 보이지는 않았다. TNF-α는 남자와 여자에서 감소하는 소견은 보였으나, 같은 기간 동안 통계학적으로 유의한 변화를 보이지는 않았다(p>0.05)(표 2).

표 2. 대상환자의 혈청 렙틴, 인슐린, IGF-1과 TNF-α의 변화

변수(단위)	남(n=12)			여(n=16)		
	초기	2주	6주	초기	2주	6주
렙틴(ng/ml)	10.9±10.8	5.0±4.8*	5.2±6.5*	41.8±32.8*	38.1±35.6*	32.8±32.2*
렙틴/BMI (ng/ml/kg/m <sup>2</sup> )	0.47±0.44	0.22±0.21*	0.22±0.26*	1.77±1.40*	1.62±1.60*	1.35±1.29*
인슐린(μU/ml)	33.5±24.5	26.9±13.5	25.0±12.6	31.9±21.1	27.12±15.5	28.9±19.1
IGF-1(ng/ml)	368.7±130.1	404.2±162.7	342.2±95.8	315.7±76.3	324.4±86.6	329.0±150.3
TNF-α(pg/ml)	57.5±10.9	56.3±17.3	55.9±10.2	71.1±38.4	63.1±33.2	55.1±12.6

\*0주에 비하여 p<0.05

\*남자군에 비하여 p<0.01

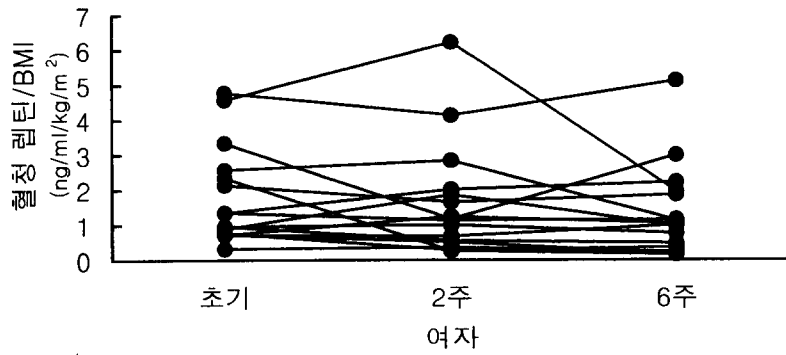
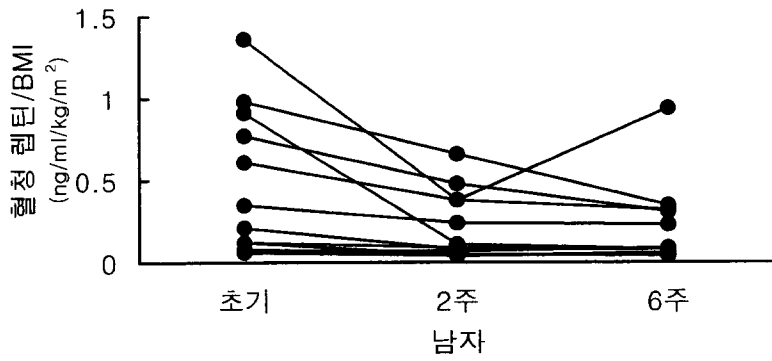


그림 1. 대상 환자의 혈청 렙틴/BMI의 변화.

### 3. 혈액 및 복막액의 백혈구수와 중성구수의 변화

급성 염증시 대상 환자의 평균 백혈구수는 남자 11383±7138/μl, 여자 10490±4626/μl로 남자가 더 높았으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(p>0.05). 남자에서 평균 백혈구수는 2주후에 7162±2479/μl, 6주후에 6444±1601/μl로 각각 초기에 비해서 통계학적으로 유의하게 감소하였다(p<0.05). 여자도 2주후에 5938±1757/μl, 6주후에 6051±1767/μl로 감소하였다(p<0.01). 중성구수도 비슷한 양상을 보였다(표 3).

복막염을 주소로 내원한 25명의 환자의 평균 복막액 백혈구수는 남자 2828±2831/μl, 여자 1514±1295/μl로 남자가 더 높았으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(p>0.05). 복막염이 치료중인 5일후 평균 복막액 백혈구수는 남자 3.1±3.9/μl, 여자 12.9±15.9/μl로 감소하였다(p<0.01). 복막액 중성구수도 비슷한 양상을 보였다(표 3).

표 3. 대상환자의 혈액 및 복막액의 백혈구수와 중성구수의 변화

변수(단위)	남(n=12)			여(n=16)		
	초기	2주	6주	초기	2주	6주
백혈구(μl)	11383±7138	7162±2479*	6444±1601*	10490±4626	5938±1757**	6051±1767**
중성구(μl)	9628±7166	4864±2294*	4158±1122*	8720±4465	4035±1429**	3978±1546**
복막 백혈구* (μl)	2828±2831	3.1±3.9**		1514±1295	12.9±15.9**	
복막 중성구* (μl)	2534±2775	0**		1258±1118	0.8±1.4**	

+ 복막 백혈구 및 복막 중성구는 2주가 아닌 5일 후에 측정함

\*0주에 비하여 p<0.05

\*\*0주에 비하여 p<0.01

#### 4. 급성기 반응 물질의 변화

급성기 반응 물질인 적혈구침강속도(erythrocyte sedimentation rate, ESR)의 평균은 급성 염증시 남자  $64.5 \pm 9.5/\text{mm}^3$ , 여자  $65.2 \pm 11.2/\text{mm}^3$ 로 통계학적으로 유의한 차이는 없었다( $p > 0.05$ ). 남자에서 ESR은 2주후에  $60.6 \pm 7.7/\text{mm}^3$ 로 통계학적으로 유의한 변화는 없었으나, 6주후에는  $50.8 \pm 11.9/\text{mm}^3$ 로 초기에 비해서 유의하게 감소하였다( $p < 0.05$ ). 여자도 2주후에  $63.5 \pm 8.6/\text{mm}^3$ 로 통계학적으로 유의한 변화는 없었으나, 6주후에는  $60.0 \pm 8.0/\text{mm}^3$ 로 초기에 비해서 유의하게 감소하였다( $p < 0.05$ )(표 4).

C-reactive protein(CRP)는 급성 염증시 남자  $9.3 \pm 7.0 \text{ mg/dl}$ , 여자  $6.4 \pm 5.0 \text{ mg/dl}$ 로 통계학적으로 유의한 차이는 없었다( $p > 0.05$ ). 남자에서 CRP는 2주후  $1.2 \pm 1.8 \text{ mg/dl}$  및 6주후  $0.5 \pm 0.7 \text{ mg/dl}$ 로 각각 통계학적으로 유의하게 감소하였다( $p < 0.01$ ). 여자에서도 CRP는 2주후  $0.5 \pm 0.4 \text{ mg/dl}$ , 6주후  $0.5 \pm 0.7 \text{ mg/dl}$ 로 각각 통계학적으로 유의하게 감소하였다( $p < 0.01$ )(표 4).

표 4. 대상환자의 급성기 반응 물질의 변화

변수(단위)	남(n=12)			여(n=16)		
	초기	2주	6주	초기	2주	6주
ESR( $\text{mm}^3$ )	$64.5 \pm 9.5$	$60.6 \pm 7.7$	$50.8 \pm 11.9^*$	$65.2 \pm 11.2$	$63.5 \pm 8.6$	$60.0 \pm 8.0^*$
CRP( $\text{mg/dl}$ )	$9.3 \pm 7.0$	$1.2 \pm 1.8^{**}$	$0.5 \pm 0.7^{**}$	$6.4 \pm 5.0$	$0.5 \pm 0.4^{**}$	$0.5 \pm 0.7^{**}$

\*0주에 비하여  $p < 0.05$

\*\*0주에 비하여  $p < 0.01$

### 5. 다른 혈액 인자의 변화

대상 환자의 혈중 요소 질소(BUN)과 크레아티닌(Cr)은 남자와 여자에서 통계학적으로 유의한 차이가 없었으며, 2주와 6주후에도 통계학적으로 유의한 변화를 보이지 않았다. 여자에서 혈청 단백질은 초기에  $6.0 \pm 3.1 \text{g/dl}$ 에서 2주후  $6.6 \pm 0.7 \text{g/dl}$ , 6주후  $6.6 \pm 0.6 \text{g/dl}$ 로 통계학적으로 유의하게 증가하였으며 ( $p < 0.01$ ) 이러한 변화는 남자에서는 관찰되지 않았다. 혈청 알부민도 비슷한 양상의 변화를 보였다(표 5).

표 5. 다른 혈액 인자의 변화

변수(단위)	남(n=12)			여(n=16)		
	초기	2주	6주	초기	2주	6주
BUN(mg/dl)	$57.2 \pm 17.5$	$55.4 \pm 13.9$	$60.9 \pm 19.6$	$48.4 \pm 19.1$	$51.4 \pm 19.4$	$48.4 \pm 18.9$
Cr(mg/dl)	$13.5 \pm 3.1$	$14.0 \pm 2.8$	$14.5 \pm 3.5$	$9.6 \pm 3.7$	$10.3 \pm 4.5$	$9.6 \pm 3.6$
단백질(g/dl)	$5.9 \pm 0.9$	$6.0 \pm 0.7$	$6.0 \pm 0.7$	$6.0 \pm 0.7$	$6.6 \pm 0.7^*$	$6.6 \pm 0.6^*$
알부민(g/dl)	$3.1 \pm 0.6$	$3.1 \pm 0.5$	$3.2 \pm 0.4$	$3.0 \pm 0.4$	$3.3 \pm 0.4^*$	$3.4 \pm 0.4^*$

\*0주에 비하여  $p < 0.01$

## 6. 체중과 체질량지수의 변화

대상 환자의 평균 체중은 남자가 여자보다 높았으며, 통계학적으로 유의한 차이를 보였다( $p < 0.05$ ). 하지만 남자, 여자 모두에서 통계학적으로 유의한 평균 체중의 변화는 없었다 ( $p > 0.05$ ). 체질량지수도 비슷한 양상의 변화를 보였다(표 6).

표 6. 대상환자의 체중과 체질량지수의 변화

변수(단위)	남(n=12)			여(n=16) <sup>+</sup>		
	초기	2주	6주	초기	2주	6주
체중(kg)	64.9±7.2	65.0±7.7	64.6±7.5	55.0±9.8	54.7±10.3	54.5±9.3
체질량지수 (kg/m <sup>2</sup> )	23.2±1.6	23.2±1.8	23.1±1.7	23.4±4.4	23.3±4.5	23.3±4.3

<sup>+</sup>남자군에 비하여  $p < 0.01$

## 7. 혈청 렙틴 농도의 변화와 다른 인자와의 상관관계

급성 염증이 있는 초기에서 회복시 2주의 혈청 %렙틴 농도의 변화는 같은 기간의 급성기 반응 물질인 혈액 %CRP의 변화와는  $r=0.193(p > 0.05)$ 로 의미있는 상관관계를 보이지는 않았다(그림 2). 혈청 렙틴 농도의 변화와 ESR의 변화와도  $r=0.222(p > 0.05)$ 로 의미있는 상관관계를 보이지 않았다. 하지만 같은 기간 동안 혈청 렙틴 농도의 변화와 혈액 백혈구수 변화와는  $r=0.387(p < 0.05)$ 로 양의 상관관계를 보였으며 혈액 중성구수 변화와는  $r=0.419(p < 0.05)$ 로 양의 상관관계를 보였고, 싸이토카인 TNF- $\alpha$ 와도  $r=0.548(p < 0.05)$ 로 양의 상관관계를 보였다(그림 3).

급성 염증이 있는 초기와 평상시 상태인 6주의 혈청 %렙틴 농도의 변화와 같은 기간의 급성기 반응 물질인 혈액 %CRP의 변화와는  $r=0.276(p>0.05)$ 로 의미있는 상관관계를 보이지는 않았다(그림 2). 혈청 렙틴의 변화와 ESR의 변화는  $r=0.034(p>0.05)$ 로 의미있는 상관관계를 보이지 않았다. 혈청 렙틴 농도 변화에 대한 혈액 백혈구수 변화와 혈액 중성구수 변화와는 각각  $r=0.275(p>0.05)$ ,  $r=0.321(p>0.05)$ 로 상관관계를 보이지 않았으나, 싸이토카인 TNF- $\alpha$ 와는  $r=0.701(p<0.01)$ 로 양의 상관관계를 보였다(그림 4).

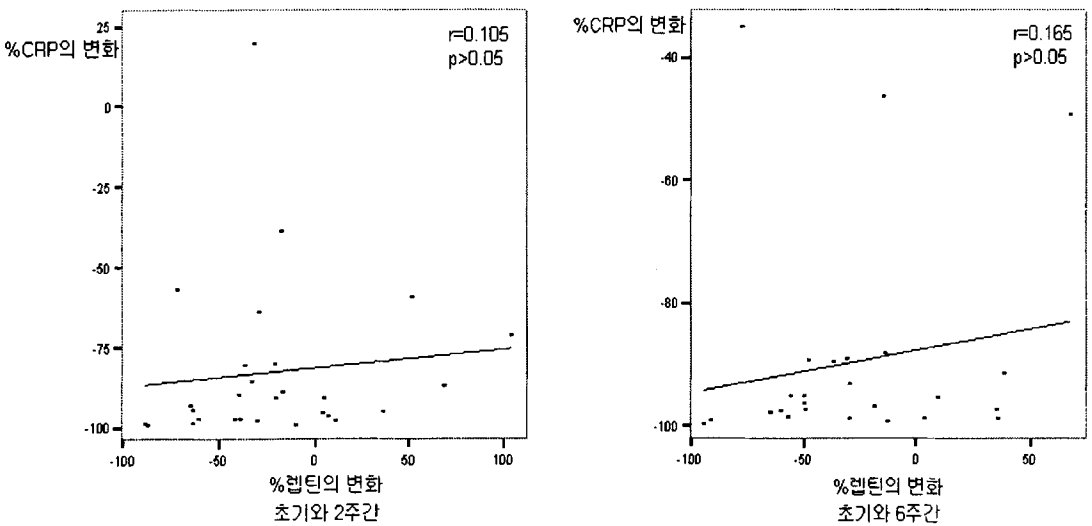


그림 2. 초기와 2주간 및 초기와 6주간 혈청 %렙틴 변화와 혈액 %CRP의 변화



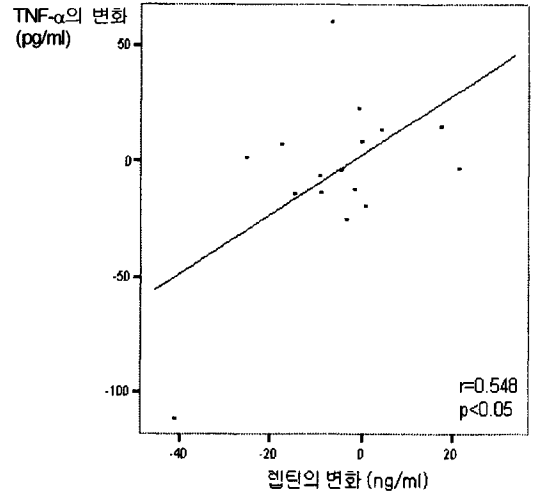
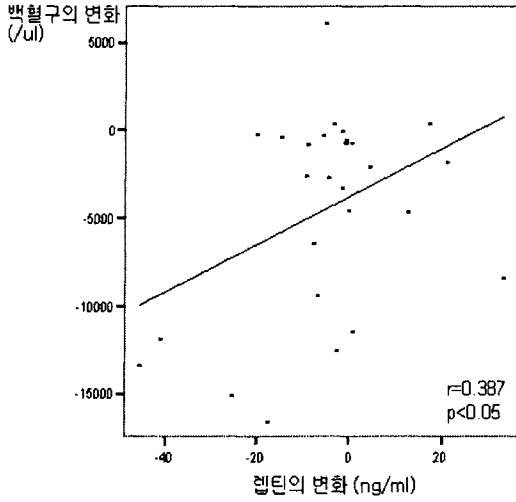


그림 3. 초기와 2주간 혈청 렙틴 변화와 혈액 백혈구수 및 TNF- $\alpha$ 의 변화.

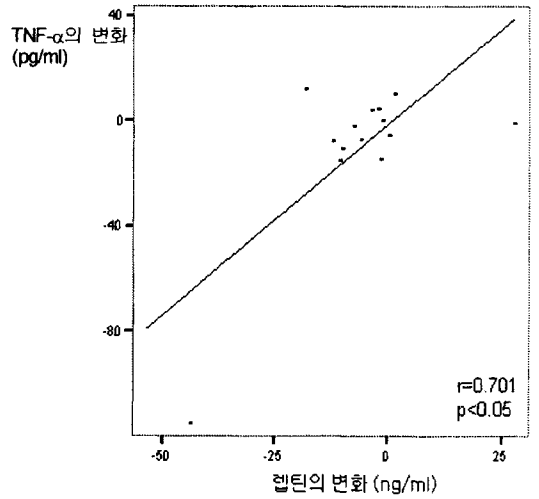
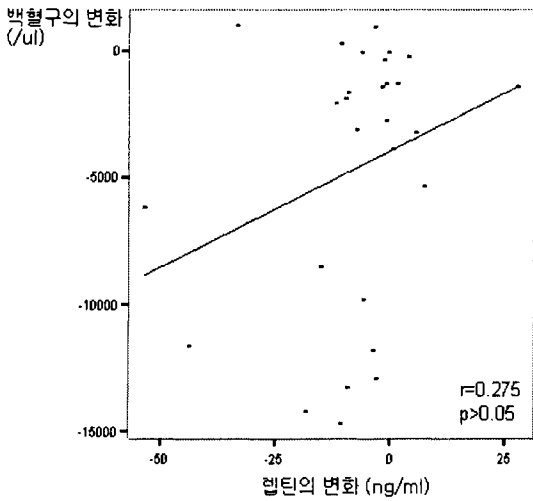


그림 4. 초기와 6주간의 혈청 렙틴 변화와 혈액 백혈구수 및 TNF- $\alpha$ 의 변화.

## IV. 고 찰

1994년 Zhang등에 의해서 발견된 렙틴은 비만유전자(*ob gene*)의 생성물로 167개 아미노산으로 구성된 펩타이드 호르몬이며, 지방 세포에서 생성되어 분비되며, 음식 섭취와 열량 소모율을 변화시켜 체중을 조절하는 역할을 하는 것으로 알려졌다.<sup>2</sup> 비만유전자의 돌연변이로 렙틴이 결핍된 *ob/ob* 마우스에서 과식증, 저대사증, 비만증이 나타나고, 이들 마우스에 유전자 재조합 정상 렙틴을 투여하게 되면 식욕 감퇴와 열량 소모율 증가로 체중을 감소시킨다.<sup>3,4</sup> 하지만 렙틴이 인체에 미치는 생리적 역할은 아직 확실히 규명되어 있지 않고, 다만 혈청 렙틴 농도가 비만한 사람에서 증가되어 있으며 이는 렙틴 전달체계의 장애가 비만증과 연관성이 있는 것으로 생각되고 있다.<sup>5,6</sup> 특히 복막 투석을 시행 받는 말기 신부전 환자에서는 혈청 렙틴 농도가 지속적으로 증가됨이 보고되었고, 이러한 증가가 식욕의 감퇴를 일으키고 영양 상태의 불균형을 일으키는 하나의 원인으로 주장된 바 있다.<sup>9,12,30,31</sup>

복막투석을 시행하는 환자의 혈청 렙틴이 지속적으로 증가하는 이유는 명확히 알려지지 않았으나, 크게 세 경우로 요약된다. 첫째, 체지방량과 혈청 렙틴과의 연관성이다. 복막투석 환자에서는 투석을 시작한 이후로 체지방량이 증가되며 렙틴은 지방세포에서 분비되고 지방량과 렙틴 mRNA 및 혈청 렙틴 농도가 양의 상관성이 있는 것이 증명되었다.<sup>9</sup>

둘째, 복막투석액에 포함되어 있는 당에 지속적으로 노출됨으로 인해서 만성 과인슐린혈증 상태가 된다. 혈청 렙틴은 만성 인슐린 노출시에는 40%의 농도 증가가 일어나지만, 급성 인슐린 노출시에는 혈청 렙틴의 농도 변화가 없음이 보고되었다.<sup>32,33</sup> 또 Stenvinkel등은 체지방량과는 독립적으로 인슐린이 혈청 렙틴 농도와 연관이 있음을 증명하였다.<sup>10</sup>

셋째는 염증 반응에 의한 혈청 렙틴 농도의 증가이다. 복막 투석 환자를 비롯한 만성 신부전 환자에서 염증 반응에 관여하는 싸이토카인이 증가 되어 있으며 이러한 염증 반응이 렙틴 mRNA를 자극할 것으로 주장되고 있다.<sup>34</sup> 실제로 Nordfors등은 말기 신부전 환자에서 염증 반응이 있는 경우 지방 세포의 렙틴 mRNA가 증가 되었음을 보고하였다.<sup>35</sup> 또 실험동물에서 싸이토카인이 지방 세포의 렙틴 mRNA를 증가 시킴을 보고되고 있다.<sup>25,36,37</sup> 하지만 염증 반응이 혈청 렙틴 농도에 미치는 영향에 대해서는 여러 다른 의견이 제시되고 있으며 투석 환자에서 급성 감염에 의한 혈청 렙틴의 변화에 관한 연구는 없는 실정이다.

본 연구에서는 지속성 외래 복막투석을 안정적으로 6개월 이상 시행 받는 환자 중 영양 상태가 양호하며, 당뇨병, 만성 염증 질환, 악성 종양이 없는 환자 중 급성 염증을 주소로 내원한 환자를 대상으로 하였으며, 따라서 급성 염증 외에 혈청 렙틴 농도를 변화시킬 수 있는 다른 원인을 최대한 배제하였다.

급성 염증을 주소로 내원 당시(초기)의 혈청 렙틴의 농도는 급성 염증이 회복 되는 시기(2주) 및 환자가 평상시의 상태로 돌아갔을 때의 시기(6주)에 비해서 증가되어 있음을 알 수 있었으며, 이는 특히 남자에서 통계학적으로 유의하였다. 이는 남자가 여자에 비해서 기저치 혈청 렙틴 농도가 낮으므로, 급성 염증에 의한 혈청 렙틴 농도의 변화가 더 뚜렷한 것으로 생각된다.

급성 염증의 지표로 간주되는 혈액 백혈구 및 복막염 환자의 복막액 백혈구의 수치와 급성기 반응 물질인 CRP 및 ESR는 혈청 렙틴 농도와 같이 초기에 가장 높았으며 2주 및 6주에는 통계학적으로 유의하게 감소하였다. 하지만 초기와 2주 및 초기와 6주 기간별 혈청 렙틴 농도의 변화와 급성기 반응 물질인 CRP와 ESR의 변화와는 통계학적으로 유의한 양의 상관관계를 보이지는 않았다. Landt등과 Parry등은 복막투석 환자를 대상으로 한 단면적인 연구에서 혈청 렙틴 농도와 CRP는 연관성이 관찰되지 않다고 보고하였다.<sup>38,39</sup> Stenvinkel등은 36명의 복막투석 환자를 대상으로, 복막투석

전의 초기 혈액 c-reactive protein(CRP)가 증가된 환자에서 복막 투석 1년후 혈청 렙틴 농도가 투석전보다 더 큰 폭으로 증가함을 보고하였고, 초기 혈액 CRP와 혈청 렙틴 농도 변화와는 양의 상관관계가 있음을 보고하여, 혈청 렙틴과 염증 반응이 관계가 있음을 시사하였다.<sup>26</sup> 반면 Don등은 혈액투석 환자를 대상으로 혈청 렙틴 농도와 CRP는 음의 상관관계를 보이며, 염증 반응시 나타나는 식욕 감퇴와 렙틴은 무관하다고 주장하였다.<sup>27</sup> 본 연구에서 0주와 2주 및 6주 기간별 혈청 렙틴의 변화와 CRP등의 급성기 반응 물질의 변화 사이에 뚜렷한 상관관계는 관찰되지 않았으나 회복기 및 평상시에서의 이들 농도가 급성 발병시 보다 모두 감소하여 렙틴의 혈청 농도 상승에 급성기 반응이 영향을 미침을 암시하였다.

한편, 본 연구에서 혈청 렙틴 농도의 변화는 혈액 백혈구수의 변화 및 혈액 중성구수의 변화와 통계학적으로 유의한 양의 상관관계를 보였다. 이는 급성 염증의 지표로 볼 수 있는 백혈구수의 변화와 상관관계가 있는 것으로 급성 염증시 혈청 렙틴은 증가하며, 혈액 백혈구수와 양의 상관관계에 있음을 증명한다.

염증 반응시 혈중 농도가 증가되는 싸이토카인인 TNF- $\alpha$ 는 각 시기별로 평균치의 유의한 차이는 관찰되지는 않았지만, 기간별 혈청 렙틴 농도 변화와 같은 기간별 TNF- $\alpha$ 의 변화는 통계학적으로 유의한 양의 상관관계를 보였다. Heimbürger등도 비록 단면적인 연구이지만 복막투석 환자에서 혈청 렙틴 농도와 혈청 TNF- $\alpha$ 의 농도는 양의 상관관계가 있음을 보고하였다.<sup>10</sup> 그러나, Coyne등은 8명의 혈액투석을 지속적으로 받는 말기 신부전 환자를 대상으로 혈청 렙틴 농도와 TNF- $\alpha$  농도간에 연관성을 찾지 못하였다.<sup>11</sup>

이상의 성적으로, 임상적으로 급성 염증이 있는 시기에 혈청 렙틴 농도는 유의하게 증가하였으며, 시기별 혈청 렙틴 농도의 변화는 같은 시기별 급성 염증의 지표인 혈액내 백혈구수의 변화와 싸이토카인(TNF- $\alpha$ )의 변화와 양의 상관관계에 있음을 알 수 있다. 따라서 결론적으로 복막투석 환자에서 급성 염증시에는 혈청 렙틴의 농도는 유의하게 증가한다고 할 수 있다.

앞에서도 언급했듯이 염증 반응이 혈청 렙틴 농도에 미치는 영향에 대해서는 여러 의견이 제시되고 있다. Nordfors등은 만성 신부전 환자에서 혈청 CRP 농도가 25mg/dl 이상 증가되어 있는 경우에 지방 세포의 렙틴 mRNA 발현이 증가되어 있음을 증명하였으나 혈청 렙틴 농도의 의미있는 증가는 관찰 되지 않는다고 보고하였다.<sup>35</sup> 또 Don등은 혈액투석을 지속적으로 받는 말기 신부전 환자 29명을 대상으로 혈중 CRP 농도가 최고일 때와 최소일 때 양의 급성기 반응 물질과 음의 급성기 반응 물질 및 혈청 렙틴 농도를 비교해 본 결과, 렙틴은 양의 급성기 반응 물질보다는 음의 급성기 반응 물질과 유사하게 변화함을 보고하였다.<sup>27</sup> 이는 혈액 투석 환자를 대상으로 하는 전향적인 연구였으나, 혈중 CRP 농도가 증가하였다는 증거 외에는 급성 염증의 징후를 찾을 수 없었다. 따라서 혈중 CRP의 증가는 급성 염증에 의한 것이 아닌 만성 염증의 악화 또는 다른 원인으로 추정될 수도 있다.

마지막으로, 본 연구에서 혈청 렙틴 농도의 변화가 환자의 영양 상태에 미치는 영향에 대해서 알아보기 위해서, 시기별 체중, 체질량지수, 혈중 단백질 및 알부민을 측정하였다. 체중과 체질량지수는 시기별로 통계학적으로 유의한 변화를 보이지 않았으며, 혈중 단백질과 알부민은 여자에서 급성 염증이 있는 시기보다는 염증이 회복시 및 평상시 상태에 통계학적으로 유의하게 증가하는 소견을 보였다. 이중 혈청 알부민은 영양 상태를 반영하는 지표로 알려졌으며 특히 말기 신부전으로 투석을 시행 받고 있는 환자에 있어서는 예후와 연관이 있고, 단일 인자로 혈청 알부민 농도가 투석 환자의 사망률에 가장 큰 영향을 미치는 것으로 밝혀졌다.<sup>42,43</sup> 하지만, 본 연구에서 혈청 알부민의 증가가 영양 상태의 회복으로 나타났다고 보기에는 제한점이 있으며, Don등이 제시한 혈중 CRP의 감소에 의한 알부민의 감소에 대한 가능성도 고려해야 한다.<sup>27</sup> 특히, 혈청 렙틴 농도의 변화와 혈중 단백질 및 알부민의 변화와는 유의한 상관관계를 나타내지는 않았으며, 혈청 렙틴이 객관적으로 환자의 영양 상태에 미치는 영향에 대해서는 본 연구의 결과로 구체적인 언급을

할 수 없다. 따라서, 급성 염증 동반시 증가되는 혈청 렙틴 농도가 식욕 감퇴와 영양 상태의 불균형에 미치는 영향에 대해서는 더 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## V. 결 론

급성 염증(복막염과 폐렴)을 주소로 내원한 지속성 외래 복막투석 환자를 대상으로 혈청 랩틴 농도와 급성기 반응 물질, 다른 혈액학 인자 및 체질량지수를 각각 급성 염증시(초기), 염증 회복시(2주), 평상시 상태(6주)에 측정하여 급성 염증이 혈청 랩틴에 미치는 영향을 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 혈청 랩틴 농도는 초기에 가장 높았으며, 2주후와 6주후에는 감소하는 소견을 보였으며, 특히 남자에서 통계학적으로 유의하게 감소하였다.
2. 급성기 반응 물질인 CRP를 비롯한 혈액 백혈구수, 중성구수등은 초기에 가장 높았으며 2주후 및 6주후에 지속적으로 감소하여 정상 범위로 회복되었다.
3. 혈청 랩틴의 변화는 급성기 반응 물질의 변화와 통계학적으로 유의한 상관관계를 보이지는 않았으나, 염증의 지표인 혈액 백혈구수와 중성구수의 변화에 통계학적으로 유의한 양의 상관관계를 보였다. 또한 염증을 유발하는 싸이토카인 TNF- $\alpha$ 의 변화와도 유의한 양의 상관관계를 보였다.
4. 지속성 외래 복막투석을 받는 말기 신부전 환자에서 급성 염증시 혈청 랩틴이 증가하지만 체중과 체질량지수의 변화는 없었으며, 식욕 및 영양 상태에 미치는 영향에 대해서는 본 연구 결과로 확실하게 언급할 수 없었다.

이상의 결과로, 본 연구자는 말기 신부전으로 지속성 외래 복막투석을 시행받는 환자에서 급성 염증이 동반시 혈청 랩틴 농도는 상승하며, 대표적인 급성기 반응 물질인 CRP의 변화와는 통계학적으로 유의한 상관관계를 보이지 못하여서 급성기 반응 물질이라

결론 내리기는 어렵다. 하지만, 염증의 지표인 혈액 백혈구수 및 사이토카인인 TNF- $\alpha$ 와는 양의 상관관계가 관찰되었다. 급성 염증 동반시 증가되는 혈청 렙틴 농도가 식욕 감퇴와 영양 상태의 불균형에 미치는 영향에 대해서는 더 연구가 필요할 것으로 생각된다.



## 참고문헌

1. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-32.
2. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med* 1995;1:1155-61.
3. 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* 1995;269:546-9.
4. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, et al. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 1995;269:543-6.
5. Stephens TW, Basinski M, Bristow PK, Bue-Valleskey JM, Burgett SG, Craft L, et al. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature* 1995;377:530-2.
6. Considine RV, Sinha MK, Heimann ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Eng J Med* 1996;334:292-5.
7. Sharma K, Considine RV, Michael B, Dunn SR, Weisberg LS, Kurnik BR, et al. Plasma leptin is partly cleared by the kidney and is elevated in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997;51:1980-5.
8. Merabet E, Dagogo-Jack S, Coyne DW, Klein S, Santiago JV, Hmiel SP, et al. Increased plasma leptin concentration in end-stage renal disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:847-50.
9. Howard JK, Lord GM, Clutterbuck EJ, Ghatei MA, Pusey CD, Bloom SR. Plasma immunoreactive leptin concentration in end-stage renal disease. *Clin Sci* 1997;93:119-26.
10. Stenvinkel P, Heimburger O, Lonnqvist F. Serum leptin concentrations

- correlate to plasma insulin concentrations independent of body fat content in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:1321-5.
11. Boden G, Chen X, Kolaczynski JW, Polansky M. Effects of prolonged hyperinsulinemia on serum leptin in normal human subjects. *J Clin Invest* 1997;100:1107-13.
  12. Johansen KL, Mulligan K, Tai V, Schambelan M. Leptin, body composition, and indices of malnutrition in patients on dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:1080-4.
  13. Heimbürger O, Lonnqvist F, Danielsson A, Nordenstrom J, Stenvinkel P. Serum immunoreactive leptin concentration and its relation to the body fat content in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:1423-30.
  14. Tracey KJ, Wei H, Manogue KR, Fong Y, Hesse DG, Nguyen HT, et al. Cachectin/tumor necrosis factor induces cachexia, anemia, and inflammation. *J Exp Med* 1988;167:1211-2.
  15. Grunfeld C, Wilking H, Neese R, Gavin LA, Moser AH, Gulli R, et al. Persistence of the hypertriglyceridemic effect of tumor necrosis factor despite development of tachyphylaxis to its anorectic/cachectic effects in rats. *Cancer Res* 1989;49:2554-60.
  16. Socher SH, Friedman A, Martinez D. Recombinant human tumor necrosis factor induces acute reductions in food intake and body weight in mice. *J Exp Med* 1988;167:1957-62.
  17. Plata-Salaman CR, Borkoski JP. Chemokines/intercrines and central regulation of feeding. *Am J Physiol* 1994;266:1711-5.
  18. Oldenburg HS, Rogy MA, Lazarus DD, Van Zee KJ, Keeler BP, Chizzonite RA, et al. Cachexia and the acute-phase protein response in inflammation are regulated by interleukin-6. *Eur J Immunol* 1993;23:1889-94.
  19. Stovroff MC, Fraker DL, Swedenborg JA, Norton JA. Cachectin/tumor necrosis factor: a possible mediator of cancer anorexia in the rat. *Cancer Res* 1988;48:4567-72.

20. Plata-Salaman CR, Borkoski JP. Interleukin-8 modulates feeding by direct action in the central nervous system. *Am J Physiol* 1993;265:877-82.
21. Yang ZJ, Koseki M, Meguid MM, Gleason JR, Debonis D. Synergistic effect of rhTNF-alpha and rhIL-1 alpha in inducing anorexia in rats. *Am J Physiol* 1994;267:1056-64.
22. Fantino M, Wieteska L. Evidence for a direct central anorectic effect of tumor necrosis factor-alpha in the rat. *Physiol Behav* 1993;53:477-83.
23. Bodnar RJ, Pasternak GW, Mann PE, Paul D, Warren R, Donner DB. Mediation of anorexia by human recombinant tumor necrosis factor through a peripheral action in the rat. *Cancer Res* 1989;49:6280-4.
24. McCarthy DO, Kluger MJ, Vander AJ. Effect of centrally administered interleukin-1 and endotoxin on food intake of fasted rats. *Physiol Behav* 1986;36:745-9.
25. Grunfeld C, Zhao C, Fuller J, Pollack A, Moser A, Friedman J, et al. Endotoxin and cytokines induce expression of leptin, the ob gene product, in hamsters. *J Clin Invest* 1996;97:2152-7.
26. Stenvinkel P, Lindholm B, Lonnqvist F, Katzarski K, Heimbürger O. Increases in serum leptin levels during peritoneal dialysis are associated with inflammation and a decrease in lean body mass. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1303-9.
27. Don BR, Rosales LM, Levine NW, Mitch W, Kaysen GA. Leptin is a negative acute phase protein in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001;59:1114-20.
28. Keane WF, Alexander SR, Bailie GR, Boeschoten E, Gokal R, Golper TA, et al. Peritoneal dialysis-related peritonitis treatment recommendations: 1996 update. *Perit Dial Int* 1996;16:557-73.
29. American Thoracic Society. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1418-26.

30. Dagogo-Jack S, Ovalle F, Landt M, Gearing B, Coyne DW. Hyperleptinemia in patients with end-stage renal disease undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1998;18:34-40.
31. Young GA, Woodrow G, Kendall S, Oldroyd B, Turney JH, Brownjohn AM, et al. Increased plasma leptin/fat ratio in patients with chronic renal failure: a cause of malnutrition? *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2318-23.
32. Kolaczynski JW, Nyce MR, Considine RV, Boden G, Nolan JJ, Henry R, et al. Acute and chronic effects of insulin on leptin production in humans: Studies in vivo and in vitro. *Diabetes* 1996;45:699-701.
33. Vidal H, Auboeuf D, De Vos P, Staels B, Riou JP, Auwerx J, et al. The expression of ob gene is not acutely regulated by insulin and fasting in human abdominal subcutaneous adipose tissue. *J Clin Invest* 1996;98:251-5.
34. Pereira BJ, Shapiro L, King AJ, Falagas ME, Strom JA, Dinarello CA. Plasma levels of IL-1 beta, TNF alpha and their specific inhibitors in undialyzed chronic renal failure, CAPD and hemodialysis patients. *Kidney Int* 1994;45:890-6.
35. Nordfors L, Lonnqvist F, Heimbürger O, Danielsson A, Schalling M, Stenvinkel P. Low leptin gene expression and hyperleptinemia in chronic renal failure. *Kidney Int* 1998;54:1267-75.
36. Sarraf P, Frederich RC, Turner EM, Ma G, Jaskowiak NT, Rivet DJ, et al. Multiple cytokines and acute inflammation raise mouse leptin levels: potential role in inflammatory anorexia. *J Exp Med* 1997;185:171-5.
37. Moshlyedi AK, Josephs MD, Abdalla EK, Mackay SL, Edwards CK, Copeland EM, et al. Increased leptin expression in mice with bacterial peritonitis is partially regulated by tumor necrosis factor alpha. *Infect Immun* 1998;66:1800-2.
38. Landt M, Parvin CA, Dagogo-Jack S, Bryant B, Coyne DW. Leptin elimination in hyperleptinaemic peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:732-7.

39. Parry RG, Johnson DW, Carey DG, Hibbins M, Chang W, Purdie D, et al. Serum leptin correlates with fat mass but not dietary energy intake in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1998;18:569-75.
40. Heimbürger O, Wang T, Lonnqvist F, Stenvinkel P. Peritoneal clearance of leptin in CAPD patients: impact of local insulin administration. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:723-7.
41. Coyne DW, Dagogo-Jack S, Klein S, Merabet E, Audrain J, Landt M. High-flux dialysis lowers plasma leptin concentration in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998;32:1031-5.
42. Mitch WE, Maroni BJ. Factors causing malnutrition in patients with chronic uremia. *Am J Kidney Dis* 1999;33:176-9.
43. Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990;15:458-82.

## Abstract

# Serum leptin and acute phase reactants in continuous ambulatory peritoneal dialysis(CAPD) patients with acute inflammation

Joo Seong Kim

*Brain Korea 21 Project for Medical Sciences  
The Graduate School, Yonsei University*

(Directed by Professor Dae Suk Han)

Leptin is 16kDa peptide hormone synthesized and secreted by adipocytes and plays an important role in the regulation of energy metabolism and weight. Elevated leptin levels have been documented in uremic patients, especially in those who are treated by peritoneal dialysis. Although the decrease of glomerular filtration rate, hyperinsulinemia and inflammation are suspected to play a role in increasing the leptin level in uremic patients, the exact cause of hyperleptinemia is still not clear. Recently, many literatures reported the relationship between inflammatory reaction and serum leptin level, but revealed conflicting results. The aim of the present prospective study was therefore to study longitudinal changes in leptin during acute inflammation in patients under peritoneal dialysis and correlate with the changes in acute phase reactants and also to ascertain the role leptin plays on

nutritional aspect of these patients.

28 patients under going continuous ambulatory peritoneal dialysis due to chronic renal failure with acute inflammation(peritonitis or pneumonia) was enrolled. Serum leptin and other hematologic parameters were measured on the first day(initial) of acute inflammation, followed by repeated measurements at the 2<sup>nd</sup> week and 6<sup>th</sup> week following initial inflammatory episodes. Body weight and height were also measured at the same time period.

Serum leptin level were highest on the 0 week and decreased as the acute inflammation resolved. The change in serum leptin level were especially significant in the male patients. The changes in the acute phase reactants(C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate) did not correlate significantly with the changes of the serum leptin level. However, the changing pattern between leukocytes and serum leptin level correlated significantly. The changing pattern between cytokine(TNF- $\alpha$ ) and serum leptin level also correlated significantly. During the period, the body weight and the body mass index did not change and we could not specify the role of increased serum leptin plays on nutritional status.

In conclusion, this data indicate that in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients serum leptin level is increased significantly during the period of acute inflammation. Moreover, changing pattern of serum leptin

and leukocytes and cytokine(TNF- $\alpha$ ) correlated significantly, further supporting the notion that acute inflammation causes the serum leptin to increase. However, further studies are needed to determine the exact role of hyperleptinemia in the pathogenesis of anorexia and malnutrition in patients with acute inflammation.

---

Key Words : leptin, acute phase reactants, continuous ambulatory peritoneal dialysis