

한국인 제2형 당뇨병 환자에서 렙틴 농도와 작고 밀집한 저밀도 지단백 콜레스테롤 농도와의 관계

연세대학교 의과대학 내과학교실¹, 연세대학교 의과대학 내분비연구소²

심완섭¹ · 김혜진¹ · 강은석^{1,2} · 이유미^{1,2} · 안철우^{1,2} · 임승길^{1,2} · 이현철^{1,2} · 차봉수^{1,2}

The Relationship between the Leptin Concentration and the Small Dense Low Density Lipoprotein Cholesterol Concentration in Korean Type 2 Diabetic Patients

Wan Sub Shim¹, Hae Jin Kim¹, Eun Seok Kang^{1,2}, Yu Mie Rhee^{1,2},
Chul Woo Ahn^{1,2}, Sung Kil Lim^{1,2}, Hyun Chul Lee^{1,2}, Bong Soo Cha^{1,2}

Department of Internal Medicine¹, Institute of Endocrine Research², Yonsei University College of Medicine

ABSTRACT

Background: Leptin has been suggested as a possible cause of atherosclerotic disease. The small dense low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) has also been regarded as a new surrogate marker in atherosclerotic disease. The aim of this study was to evaluate the relationship between the leptin concentration and the small dense LDL-C concentration in Korean type 2 diabetic patients.

Methods: One hundred-ninety one type 2 diabetic patients, who did not use any medication that could affect the concentration of lipid such as statin, fibrate, thiazolidinediones and corticosteroid, were enrolled in this study. We analyzed the relationship between leptin, the small dense LDL-C and the other metabolic parameters.

Results: The small dense LDL-C concentrations were higher in the group with the highest tertile of the leptin value, both in males and females than those patients in the group with the lowest tertile of the leptin value. The small dense LDL-C concentrations were also higher in the group with the highest tertile of leptin divided by the BMI value both in males and females than those patients in the group with the lowest tertile of the leptin value. The leptin concentration was positively correlated with the small dense LDL-C, total cholesterol, triglyceride, LDL-C, insulin and HOMAIR values after adjusting for age, gender and BMI.

Conclusion: The association between leptin and small dense LDL-C could be a factor that explains the association between leptin and cardiovascular disease. (J Kor Soc Endocrinol 21:319~327, 2006)

Key Words: Leptin, Precipitation method, Small dense LDL, Type 2 diabetes mellitus

서 론

제2형 당뇨병 환자는 당뇨병이 아닌 경우에 비해 심혈관계 질환이 생길 가능성이 2~4배 가량 높다[1]. 비만은 고인슐린혈증, 인슐린저항성, 고혈당, 고혈압, 이상지질혈증과 연

관되어 있으며[2], 심혈관계 질환의 강력한 위험인자로, 혈액 내 렙틴 농도의 증가와 연관되어 있다[3~4].

렙틴은 지방세포의 비만유전자에 의해 생성되는 16-kDa 크기의 단백질로 체내 열량 과잉상태에서 뇌의 시상하부에 작용하여, 음식 섭취를 억제시키고 에너지 소비를 증가시켜 체지방의 조절을 통해 비만을 조절하는 기능을 한다[5]. 렙틴의 체중조절 작용 이외에, 렙틴의 일부 심혈관계 역할은 렙틴이 심혈관계 질환의 발생에 중요한 역할을 할 수도 있음을 시사한다[6~8]. 또한 일부 연구에서 렙틴은 심혈관계

접수일자: 2005년 12월 26일

통과일자: 2006년 6월 4일

책임저자: 차봉수, 연세대학교 의과대학 내과학교실

질환 발생의 독립적인 위험인자로 여겨지고 있다[9~13].

작고 밀집한(small sense) 저밀도지단백(low-density lipoprotein, LDL)은 크고 부유성인(large buoyant) 저밀도 지단백보다 동맥경화를 더욱 잘 일으키는 것으로 알려져 있으며[14~17], 심혈관계 질환을 예측하는 새로운 표시인자로 주목받고 있다[18,19].

현재까지 저밀도지단백의 입자 크기를 측정하는 방법이 흔히 사용되었으나 절대적인 양을 정량화하지 못한다[20]. 초원심분리방법은 작고 밀집한 저밀도지단백 분획을 분리하는 표준적인 방법으로 저밀도지단백을 정량화할 수 있는 장점이 있다[21~22]. 그러나 초원심분리방법은 오랜 검사시간이 필요하고 특수한 기구가 필요하기 때문에 임상에 일반적으로 사용하기에는 적합하지 않다.

최근 Hirano 등[20]은 침전법으로 비교적 용이하게 작고 밀집한 저밀도지단백 콜레스테롤을 정량적으로 측정하는 방법을 개발하였으며, 이 방법으로 측정한 작고 밀집한 저밀도 지단백 콜레스테롤이 초원심분리방법으로 얻은 값과 유사하고 두 가지 방법으로 측정한 값 사이에서 훌륭한 연관관계가 있음을 보고하였다.

현재까지 제2형 당뇨병 환자에서 렙틴 농도와 작고 밀집한 저밀도지단백 콜레스테롤 농도와의 관계에 대한 연구는 거의 없었다. 이에 저자들은 한국인 제2형 당뇨병 환자에서 렙틴 농도와 작고 밀집한 저밀도지단백 콜레스테롤과의 관계에 대하여 규명하고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2004년 7월부터 2005년 1월까지 내원한 제2형 당뇨병 환자 중, 최근 3개월간 치료방법의 변화가 없으며 지질 대사에 영향을 미치는 스타틴, 파이프레이트, thiazolidinedione, 스테로이드 계열의 약을 사용하고 있지 않는 환자들 중 무작위로 추출한 191명의 환자들을 대상으로 하였다. 대상 환자 중 9 명의 환자가 인슐린을 사용하고 있었으며, 이들에게서 측정한 인슐린은 통계분석에서 제외하였다.

2. 방법

신장과 체중은 가벼운 옷을 입은 상태에서 신체 계측기와 전자저울로 측정하였으며, 체중을 신장의 제곱으로 나누어서 체질량지수를 계산하였다. 대상 환자는 10시간 이상 금식 후 채혈을 하였으며 공복 포도당(glucose oxidase법), 당화혈색소(high performance liquid chromatography), 혈청 인슐린(immunoradiometric assay, RIABEAD II, Abbott, Japan), 총콜레스테롤, 고밀도지단백 콜레스테롤, 중성지방, 저밀도지단백 콜레스테롤 농도를 측정하였다. 총콜레스테롤

과 중성지방은 자동분석기(Autoanalyzer Hitachi 7150, Hitachi Ltd., Tokyo, Japan)를 이용하여 효소법으로 측정하였고, 고밀도 지단백 콜레스테롤은 침전제를 이용하여 유미지립(chylomicron), 저밀도지단백 및 초저밀도지단백을 침전시킨 후 상층액에 있는 고밀도지단백층에서 콜레스테롤을 다시 효소법으로 측정하였다. 저밀도지단백 콜레스테롤 농도는 효소법(cholestest-LDL)으로 측정하였다. 공복 혈청 렙틴 농도는 방사면역법(RIA kit, Linco Research, St. Louis, MO)을 이용하여 측정하였다. HOMA_{IR} (homeostasis model assessment of insulin resistance)은 다음과 같이 계산하였다.

$$\text{HOMA}_{\text{IR}} = [\text{공복인슐린}(\mu\text{U/mL}) \times \text{공복혈당}(\text{mmol/L})/22.5]$$

작고 밀집한 저밀도지단백 콜레스테롤은 다음과 같은 방법으로 측정하였다[20]. Heparin sodium salt 150 U/mL와 MgCl₂ 90 mmol/L를 함유한 침전 용액을 동량의 혈장에 첨가 및 혼합한 후에 10분간 37°C에서 배양하였다. 그 후 15분간 얼음위에 둔 후에, 4°C에서 15분간 15,000 rpm으로 원심분리하였다. 침전물은 항상 튜브의 바닥에 가라앉아 있었고 상층액은 투명하였다. 상층액의 일정한 부분을 제거하여 총콜레스테롤과 고밀도지단백 콜레스테롤을 측정하였다. 작고 밀집한 저밀도지단백 콜레스테롤은 상층액에서 측정된 총콜레스테롤에서 고밀도지단백 콜레스테롤을 뺀 값으로 하였다. 본 검사법으로 측정한 작고 밀집한 저밀도지단백 콜레스테롤 농도의 검사자 내 측정오차는 7.5%, 검사자 간 측정오차는 6.8%이었다. 작고 밀집한 저밀도지단백 콜레스테롤의 비율은 작고 밀집한 저밀도지단백 콜레스테롤을 저밀도지단백 콜레스테롤로 나눈 후 100을 곱하여 계산하였다. 크고 부유성인 저밀도지단백 콜레스테롤은 저밀도지단백 콜레스테롤에서 작고 밀집한 저밀도지단백 콜레스테롤을 뺀 값으로 하였다. 크고 부유성인 저밀도지단백 콜레스테롤의 비율은 크고 부유성인 저밀도지단백 콜레스테롤을 저밀도지단백 콜레스테롤로 나눈 후 100을 곱하여 계산하였다.

성별에 따라 렙틴 농도의 차이가 있어 남자와 여자로 나누어 통계분석을 하였다. 렙틴 농도에 따른 임상 양상차이가 있는지를 알아보기 위하여 남녀별로 렙틴 농도에 따라 3등분 한 후 각각 임상 지표를 비교하였다. 심혈관질환(관상동맥질환, 중풍, 말초혈관질환)의 과거력이 있는 환자와 없는 환자의 두 군으로 나누어 비교하였다.

나이, 성별, 체질량지수를 보정한 후 렙틴과 작고 밀집한 저밀도지단백 콜레스테롤 값 및 비율과 다른 임상 지표들과의 편상관 관계를 조사하였다.

Table 1. Clinical characteristics of patients

	Total	Male	Female	P value
N	191	101	90	
Age (years)	57.2 ± 11.2	55.2 ± 12.1	59.4 ± 9.6	0.009
Duration of diabetes (years)	6.7 ± 7.4	6.8 ± 7.8	6.6 ± 7.0	ns
BMI (kg/m ²)	25.3 ± 3.1	25.1 ± 2.5	25.6 ± 3.6	ns
Fasting glucose (mmol/L)	8.05 ± 2.35	8.41 ± 2.61	7.65 ± 1.96	0.026
HbA _{1c} (%)	7.8 ± 1.7	7.8 ± 1.7	7.8 ± 1.7	ns
Total cholesterol (mmol/L)	4.99 ± 0.84	4.80 ± 0.83	5.20 ± 0.81	0.001
Triglyceride (mmol/L)	1.71 ± 1.14	1.70 ± 1.30	1.73 ± 0.97	ns
HDL-C (mmol/L)	1.26 ± 0.27	1.22 ± 0.28	1.30 ± 0.24	0.028
LDL-C (mmol/L)	3.14 ± 0.78	3.06 ± 0.80	3.24 ± 0.75	ns
sd-LDL-C (mmol/L)	0.79 ± 0.43	0.81 ± 0.45	0.77 ± 0.40	ns
Percentage of sd-LDL-C (%)	25.6 ± 14.0	26.9 ± 14.5	24.1 ± 13.3	ns
lb-LDL-C (mmol/L)	2.35 ± 0.72	2.25 ± 0.73	2.47 ± 0.70	0.037
Percentage of lb-LDL-C (%)	74.4 ± 14.0	73.1 ± 14.5	75.9 ± 13.3	ns
Insulin (pmol/L)	59.5 ± 37.3	54.2 ± 31.7	65.3 ± 42.2	ns
HOMA _{IR}	2.93 ± 2.15	2.79 ± 2.07	3.09 ± 2.24	ns
Leptin (ng/mL)	8.16 ± 5.73	4.82 ± 3.02	11.90 ± 5.75	< 0.001

Data are expressed as means ± SD.

BMI, body mass index; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; sd-LDL-C, small dense low density lipoprotein cholesterol; lb-LDL-C, large buoyant low density lipoprotein cholesterol; ns, not significant.

Table 2. Clinical characteristics according to the tertile of leptin in male

Tertile of leptin	1	2	3
N	33	34	34
Range of leptin (ng/mL)	1.12 ~ 2.85	2.86 ~ 5.37	5.38 ~ 17.68
Age (years)	54.5 ± 10.0	54.9 ± 14.1	56.4 ± 12.0
Duration of diabetes (years)	6.1 ± 8.1	6.0 ± 6.9	8.3 ± 8.3
BMI (kg/m ²)	23.4 ± 1.9	25.1 ± 2.0*	26.7 ± 2.5**
Fasting glucose (mmol/L)	7.53 ± 2.13	8.87 ± 2.93	8.80 ± 2.56
HbA _{1c} (%)	7.5 ± 1.7	8.1 ± 2.0	7.9 ± 1.2
Total cholesterol (mmol/L)	4.64 ± 0.88	4.73 ± 0.91	5.03 ± 0.65
Triglyceride (mmol/L)	1.25 ± 1.33	1.82 ± 1.41*	2.01 ± 0.97*
HDL-C (mmol/L)	1.33 ± 0.33	1.14 ± 0.24	1.19 ± 0.24
LDL-C (mmol/L)	2.90 ± 0.80	3.01 ± 0.91	3.26 ± 0.66
sd-LDL-C (mmol/L)	0.67 ± 0.39	0.78 ± 0.39	0.98 ± 0.51*
Percentage of sd-LDL-C (%)	24.1 ± 15.9	26.0 ± 12.4	30.3 ± 14.8
lb-LDL-C (mmol/L)	2.23 ± 0.81	2.23 ± 0.73	2.28 ± 0.69
Percentage of lb-LDL-C (%)	75.9 ± 15.9	74.0 ± 12.4	69.7 ± 14.8
Insulin (pmol/L)	37.1 ± 24.1	50.5 ± 25.0*	74.5 ± 33.5**
HOMA _{IR}	1.69 ± 1.15	2.58 ± 1.18*	4.06 ± 2.70**

Data are expressed as means ± SD.

BMI, body mass index; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; sd-LDL-C, small dense low density lipoprotein cholesterol; lb-LDL-C, large buoyant low density lipoprotein cholesterol.

* $P < 0.05$ vs. tertile 1.

† $P < 0.05$ vs. tertile 2.

3. 통계 분석

통계분석은 SPSS program (version 11.0 SPSS Inc, Chicago, USA)을 이용하였고 통계수치는 평균 ± 표준편차로 표시하였다. 성별에 따른 두 군의 평균치 분석은 independent sample t-test를 사용하였다. 남성과 여성에서 각각 렙틴 농도에 따라 3등분 한 후, 일원분산분석(one-way ANOVA test, posthoc test, Tukey test)을 통해 비교하였다. 심혈관 질환의 과거력 유무에 따라 independent t test를 시행하였다. 범주형 변수는 χ^2 -test로 비교하였다. 중성지방, 렙틴, 인슐린, HOMA_{IR}은 정규분포를 하지 않아 자연로그로 치환한 후 통계 분석을 시행하였다. 나이, 성별, 체질량지수를 보정한 후 렙틴과 다른 대사지표들과의 관계를 편상관분석하였다. 통계 결과의 유의 수준은 P값을 0.05 미만으로 하였다.

결 과

1. 대상 환자들의 임상적 특성

전체 환자 191명의 평균 나이는 57.2 ± 11.2세, 당뇨병의 유병기간은 6.7 ± 7.4년, 체질량지수는 25.3 ± 3.1 kg/m²이었다. 전체 환자의 평균 렙틴농도는 8.16 ± 5.73 ng/mL, 남

자 4.82 ± 3.02 ng/mL, 여자 11.90 ± 5.75 ng/mL이었다. 각 임상적 특성을 성별로 비교한 것은 Table 1과 같으며, 여자에서 남자보다 나이, 총콜레스테롤, 고밀도지단백 콜레스테롤, 크고 부유성인 저밀도지단백 콜레스테롤, 렙틴 농도가 높았고 공복 혈당치가 낮았다.

2. 남자에서 렙틴 농도에 따른 임상 양상의 비교

남자에서 렙틴 농도에 따라 3등분으로 나누어 비교시 렙틴 농도가 가장 높은 군에서 체질량지수, 중성지방, 작고 밀집한 저밀도지단백 콜레스테롤, 인슐린, HOMA_{IR}치가 렙틴 농도가 가장 낮은 군에 비하여 높았다(Table 2).

3. 여자에서 렙틴 농도에 따른 임상 양상의 비교

여자에서 렙틴 농도에 따라 3등분으로 나누어 비교시 렙틴 농도가 가장 높은 군에서 체질량지수, 총콜레스테롤, 작고 밀집한 저밀도지단백 콜레스테롤, 인슐린, HOMA_{IR}치가 렙틴 농도가 가장 낮은 군에 비하여 높았다(Table 3).

4. 심혈관 질환의 과거력 유무에 따른 두 군의 비교

심혈관질환의 과거력이 있는 환자는 총 16명(8.4%)이었다. 심혈관 질환의 유무에 따른 작고 밀집한 저밀도지단백

Table 3. Clinical characteristics according to the tertile of leptin in female

Tertile of leptin	1	2	3
N	29	31	30
Range of leptin (ng/mL)	4.19 ~ 8.52	8.90 ~ 12.86	13.13 ~ 37.52
Age (years)	56.7 ± 9.9	59.5 ± 9.2	62.0 ± 9.4
Duration of diabetes (years)	5.4 ± 5.9	5.8 ± 6.4	8.4 ± 8.3
BMI (kg/m ²)	22.9 ± 2.1	25.7 ± 3.0*	28.1 ± 3.6**
Fasting glucose (mmol/L)	7.30 ± 2.20	8.15 ± 1.89	7.52 ± 1.74
HbA _{1c} (%)	7.3 ± 1.6	7.9 ± 1.8	8.2 ± 1.5
Total cholesterol (mmol/L)	4.82 ± 0.69	5.43 ± 0.76*	5.34 ± 0.86*
Triglyceride (mmol/L)	1.53 ± 1.05	1.78 ± 0.84	1.88 ± 1.01
HDL-C (mmol/L)	1.33 ± 0.28	1.32 ± 0.23	1.26 ± 0.22
LDL-C (mmol/L)	2.98 ± 0.72	3.43 ± 0.74	3.29 ± 0.73
sd-LDL-C (mmol/L)	0.59 ± 0.33	0.88 ± 0.43*	0.84 ± 0.39*
Percentage of sd-LDL-C (%)	19.7 ± 11.1	27.0 ± 16.4	25.6 ± 10.7
lb-LDL-C (mmol/L)	2.40 ± 0.62	2.55 ± 0.80	2.44 ± 0.66
Percentage of lb-LDL-C (%)	80.3 ± 11.1	73.0 ± 16.4	74.4 ± 10.7
Insulin (pmol/L)	51.5 ± 44.0	66.5 ± 41.0*	78.3 ± 38.4*
HOMA _{IR}	2.42 ± 2.36	3.11 ± 1.93*	3.77 ± 2.27*

Data are expressed as means ± SD.

BMI, body mass index; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; sd-LDL-C, small dense low density lipoprotein cholesterol; lb-LDL-C, large buoyant low density lipoprotein cholesterol.

* P < 0.05 vs. tertile 1.

† P < 0.05 vs. tertile 2.

Table 4. Comparison of clinical characteristics of patients between with history of cardiovascular disease and without cardiovascular disease

	CVD (-)	CVD (+)	P value
N	175	16	
Age	56.8 ± 11.1	62.6 ± 9.9	< 0.05
Female (%)	47%	44%	0.781
Duration of diabetes (years)	6.4 ± 7.5	9.4 ± 5.7	0.25
BMI (kg/m ²)	25.2 ± 3.0	26.8 ± 3.3	< 0.05
Fasting glucose (mmol/L)	7.95 ± 5.11	9.22 ± 2.27	< 0.05
HbA _{1c} (%)	7.8 ± 1.7	8.2 ± 1.5	0.329
Total cholesterol (mmol/L)	4.99 ± 0.83	5.11 ± 0.80	0.581
Triglyceride (mmol/L)	1.72 ± 0.83	1.80 ± 0.80	0.435
HDL-C (mmol/L)	1.27 ± 0.27	1.15 ± 0.17	0.096
LDL-C (mmol/L)	3.14 ± 0.76	3.21 ± 0.82	0.734
sd-LDL-C (mmol/L)	0.79 ± 0.43	0.92 ± 0.37	0.222
Percentage of sd-LDL-C (%)	25.3 ± 13.9	30.4 ± 13.9	0.164
lb-LDL-C (mmol/L)	2.36 ± 0.71	2.29 ± 0.73	0.716
Percentage of lb-LDL-C (%)	74.7 ± 13.9	69.6 ± 13.9	0.164
Insulin (pmol/L)	58.6 ± 37.8	71.7 ± 31.5	0.063
HOMA _{IR}	2.83 ± 2.14	4.14 ± 2.04	< 0.01
Leptin (ng/mL)	8.22 ± 5.85	7.85 ± 4.55	0.803

Data are expressed as means ± SD.

CVD, cardiovascular disease; BMI, body mass index; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; sd-LDL-C, small dense low density lipoprotein cholesterol; lb-LDL-C, large buoyant low density lipoprotein cholesterol.

Table 5. Partial pearson's correlation with leptin (log) and other parameters after adjustment of age, sex and BMI

	Correlation coefficienty (r)	P value
sd-LDL-C	0.240	0.001
Percentage of sd-LDL-C	0.133	0.081
HbA _{1c}	0.096	ns
Total cholesterol	0.219	0.004
Triglyceride (log)	0.308	< 0.001
HDL-C	-0.034	ns
LDL-C	0.150	0.049
Insulin (log)	0.387	< 0.001
HOMA _{IR} (log)	0.415	< 0.001

BMI, body mass index; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; sd-LDL-C, small dense low density lipoprotein cholesterol; lb-LDL-C, large buoyant low density lipoprotein cholesterol; ns, not significant.

콜레스테롤과 렙틴 농도의 차이는 없었다(Table 4).

었다(Table 5).

5. 나이, 성별, 체질량지수를 보정한 후 렙틴과 대사지표와의 편상관 관계

나이, 성별, 체질량지수를 보정한 후 렙틴은 작고 밀집한 저밀도지단백 콜레스테롤, 총콜레스테롤, 중성 지방, 저밀도 지단백 콜레스테롤, 인슐린, HOMA_{IR}과 양의 상관관계가 있

고 찰

비만은 흔히 대사증후군과 연관되어 있으며, 고중성지방 혈증, 고인슐린혈증, 고혈압, 고밀도지단백 콜레스테롤의 감소 등을 특징으로 하며, 동맥경화성 관상동맥질환 발생에 강

력한 위험인자이다[2]. 비만은 혈액 내 렙틴 농도의 증가와 연관되어 있으며[3,4], 신체 지방 양은 렙틴 농도와 관련되어 있다[23].

렙틴은 지방세포의 비만 유전자에 의해 생성되는 펩티드 호르몬으로 음식섭취와 대사에 영향을 미쳐 체중을 조절하는 역할을 한다[5]. 렙틴은 원래 에너지 항상성에 관련된 매개체로 여겨졌음에도 불구하고, 렙틴의 일부 심혈관계 역할은 렙틴이 심혈관계 질환의 발생에 중요한 역할을 할 수도 있음을 나타낸다. 렙틴은 혈관 평활근세포의 증식과 이동을 자극하고[24], 혈관 석회화를 가속화시키고[25], 교감신경을 활성화시키고[7], 혈압을 증가시키고[6], 동맥경화에 기여할 수 있는 산화 스트레스를 내피세포에서 유도하고[26], 혈소판 응집을 증가시킴으로 응고를 촉진시킨다[8]. 또한 렙틴의 혈관에 대한 직접적인 영향은 렙틴이 부족하여 결과적으로 많이 먹고 비만하게 되는 *ob/ob* 생쥐가 동맥경화에 저항성이 있다는 것으로 알 수 있다[27,28]. 이형접합체에서 동맥경화는 *ob/ob* 동형접합체와 대조군의 중간이었으며, 이는 렙틴과 동맥경화가 양의 상관관계(dose-dependent)가 있음을 나타낸다[28]. 이러한 렙틴과 심혈관질환과의 관련은 많은 연구에서 보고되었다. 렙틴 농도는 처음 발생하는 심근경색증과 출혈성 뇌졸중의 독립적인 위험인자였다[9,10]. 고렙틴혈증은 남성에서 다른 전통적인 위험인자와 독립적으로 뇌졸중의 미래 위험을 예측한다[11]. 즉 렙틴 농도가 높은 사람은 렙틴 농도가 낮은 사람보다 뇌졸중이 빨리 발생하였다. 렙틴과 심혈관계 질환의 위험에 대한 대규모의 전향적인 연구인 WOSCOPS에서 렙틴은 5년간의 경과 관찰 기간 중 관상동맥질환 발생의 독립적인 예측인자였다[12]. 관상동맥 조영술에서 관상동맥질환이 확인이 된 환자에서 렙틴은 지질인자와 C-reactive protein을 포함한 다른 위험인자에 독립적으로 미래의 심혈관계 질환에 대한 예측인자였다[13]. 그러나 일부 연구에서 혈중 렙틴 농도는 관상동맥질환과 연관되어 있지 않았다. Quebec 연구에서 렙틴 농도의 증가는 허혈성 심장질환의 예측인자가 아니었다[29]. 렙틴 농도는 심혈관질환 사망률의 음의 예측인자 이었다[30]. 이러한 상반되는 결과를 고려시, 인간에서 렙틴과 심혈관계 질환과의 관계의 병태생리를 조사하는 것은 매우 중요하다.

본 연구에서 렙틴 농도에 따라 3군으로 나누어 비교시, 렙틴 농도가 가장 높은 군에서 작고 밀집한 저밀도지단백 콜레스테롤 농도가 높았다($P < 0.05$). 또한 렙틴 농도는 나이, 성별, 체질량지수를 보정한 후에 작고 밀집한 저밀도지단백 콜레스테롤과 상관 관계를 보였다($P < 0.05$). Hirano 등[31]은 작고 밀집한 저밀도지단백 콜레스테롤 농도가 정상인에 비하여 당뇨병 환자, 관상동맥질환 환자에서 증가되어 있다고 보고하였다. 또한 초원심분리 방법을 사용하여 측정된 작고 밀집한 저밀도지단백이 관상동맥질환 환자에서 증가되어 있었고, 작고 밀집한 저밀도지단백이 100 mg/dL

이상인 경우가 낮은 농도를 가진 경우에 비하여 관상동맥질환의 위험이 4.5배 증가하였다[22]. 작고 밀집한 저밀도지단백은 산성화에 더욱 민감하며 [14], 저밀도지단백 수용체에 의한 섭취가 감소되어 머무르는 시간이 길고[15], scavenger 수용체와 상호 작용이 증가하고[16], 저밀도지단백의 입자 크기가 작기 때문에 동맥 벽에 들어가는 능력이 증가되어 있어[17] 더욱 동맥경화성인 것으로 생각된다. 또한 저밀도지단백 입자크기는 제2형 당뇨병 환자에서 산성화된 저밀도지단백과 음의 상관관계가 있었으며[32], 폐경 후 여성에서 혈중 렙틴 농도는 산성화된 저밀도지단백과 연관되어 있었다[33]. 이러한 점을 고려시 렙틴에 의존적인 작고 밀집한 저밀도지단백 콜레스테롤이 동맥경화를 촉진하는 새로운 매개체로 역할을 하였을 가능성이 있다.

렙틴은 체질량지수와 독립적으로 혈중 인슐린 농도와 관계있고[34], 또한 체중의 변화와 독립적으로 인슐린저항성과 상관관계를 보였다[35]. 인슐린저항성이 있는 남자는 인슐린 감수성인 사람보다 지방량에 관계없이 렙틴 농도가 높았다[34]. 이러한 점은 본 연구에서 렙틴 농도가 나이, 성별, 체질량지수를 보정한 후에도 인슐린 농도 및 인슐린저항성과 연관성($P < 0.05$)을 보인 것과 일치한다.

렙틴은 체질량지수와 독립적으로 혈중 중성지방과 상관 관계를 보였다[36]. 이는 본 연구에서 렙틴 농도가 나이, 성별, 체질량지수를 보정한 후에도 중성지방의 농도와 연관관계($P < 0.05$)를 보인 것과도 일치한다.

본 연구에서 작고 밀집한 저밀도 단백질 콜레스테롤의 농도는 30.5 ± 16.6 mg/dL로 Hirano 등[31]이 당뇨병 환자에서 보고한 55 ± 17 mg/dL보다는 낮다. 이러한 차이는 Hirano 등[31]의 연구에서는 총콜레스테롤 217 ± 36 mg/dL, 중성지방 163 ± 88 mg/dL, 저밀도지단백 콜레스테롤 162 ± 20 mg/dL, 고밀도지단백 콜레스테롤 61 ± 14 mg/dL로 본 연구의 총콜레스테롤 193.0 ± 32.5 mg/dL, 중성지방 151.5 ± 101.5 mg/dL, 저밀도지단백 콜레스테롤 121.4 ± 30.2 mg/dL, 고밀도지단백 콜레스테롤 48.7 ± 10.4 mg/dL에 비하여 총콜레스테롤, 중성지방, 저밀도지단백 콜레스테롤, 고밀도지단백 콜레스테롤이 높았기 때문으로 생각된다. 총콜레스테롤, 중성지방 및 저밀도지단백 콜레스테롤은 작고 밀집한 저밀도지단백 콜레스테롤과 양의 상관관계가 있고, 고밀도지단백 콜레스테롤과는 음의 상관관계가 있어 Hirano 등[31]의 연구에서 총콜레스테롤, 중성지방, 저밀도지단백 콜레스테롤 농도가 더 높은 점에 의하여 작고 밀집한 저밀도지단백 콜레스테롤 농도가 더 높은 것으로 생각된다.

본 연구에서는 심혈관질환 유무에 따른 작고 밀집한 저밀도지단백 콜레스테롤 및 렙틴 농도를 비교하였을 때 양 군간에 유의한 차이는 없었다. 이는 본 연구가 지질대사에 영향을 미치는 약제(스타틴, 파이프레이트, 스테로이드, thiazolidinedione)의 약제를 사용하지 않은 환자들만을 대상

으로 하였기 때문으로 생각된다. 심혈관계 질환이 있는 환자들은 많은 경우에서 지질대상에 영향을 미치는 약제(특히 스타틴 혹은 파이버레이트 계열)를 사용하며, 특히 이상지질혈증이 있는 경우에는 지질 대사에 영향을 미치는 약제를 사용하는 경우가 더욱 많아 본 연구에서 제외되었을 가능성이 크다. 또한 이상지질혈증이 있는 환자들의 경우 체질량지수가 높고(즉 렙틴 농도가 높고), 작고 밀집한 저밀도지단백 콜레스테롤 농도가 높을 가능성이 크다. 따라서 본 연구에서는 이러한 환자들이 제외되어 본래의 심혈관계 질환을 가지는 환자들 군보다 본 연구 대상의 환자들이 렙틴과 작고 밀집한 저밀도지단백 콜레스테롤 농도가 낮을 가능성이 크다. 그러므로 본 연구의 대상 환자들을 대상으로 심혈관질환의 유무에 따라 렙틴 및 작고 밀집한 저밀도지단백 콜레스테롤 농도가 차이가 있는지를 판단하는 것은 선택오류(selection bias)를 가지게 될 가능성이 크다고 판단된다.

결론적으로 렙틴 농도가 증가할수록 작고 밀집한 저밀도 지단백 콜레스테롤의 농도는 증가하며, 렙틴 농도를 체질량지수로 보정한 후에도 마찬가지로의 결과를 보였다. 렙틴은 연령, 성별, 체질량지수를 보정한 후에도 작고 밀집한 저밀도 지단백 콜레스테롤 농도와 상관관계가 있었다. 이러한 점은 렙틴 농도의 증가에 의한 심혈관계 질환이 증가되는 것을 설명하는 하나의 요인이 될 수 있다.

요 약

연구배경: 최근 렙틴은 동맥경화 질환의 가능한 원인으로 제안되고 있다. 작고 밀집한 저밀도지단백 콜레스테롤도 동맥경화 질환의 새로운 표지인자로 여겨지고 있다. 본 연구의 목적은 한국인 제2형 당뇨병 환자에서 렙틴 농도와 작고 밀집한 저밀도지단백 콜레스테롤 농도와의 관계를 평가하고자 하였다.

방법: 지질 농도에 영향을 미칠 수 있는 스타틴, 파이버레이트, thiazolidinedione, 코르티코스테로이드 등을 사용하고 있지 않는 191명의 환자를 대상으로 하였다. 렙틴과 작고 밀집한 저밀도지단백 콜레스테롤과 다른 대사인자와의 관계를 분석하였다.

결과: 렙틴 3분위에서 작고 밀집한 저밀도지단백 콜레스테롤 농도는 남자 및 여자에서 높았다. 렙틴 농도를 체질량지수로 나눈 값에 따른 3분위에서 작고 밀집한 저밀도지단백 콜레스테롤 농도는 남자 및 여자에서 높았다. 렙틴 농도는 작고 밀집한 저밀도지단백 콜레스테롤, 총콜레스테롤, 중성지방, 저밀도지단백 콜레스테롤, 인슐린, HOMA_{IR}과 양의 상관관계가 있었다.

결론: 렙틴과 작고 밀집한 저밀도지단백 콜레스테롤과의 관계는 렙틴 농도의 증가에 의한 심혈관계 질환이 증가되는 것을 설명하는 하나의 요인이 될 수 있다.

참 고 문 헌

1. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 339:229-234, 1998
2. Abate N: Obesity and cardiovascular disease. Pathogenetic role of the metabolic syndrome and therapeutic implications. *Diabetes Complications* 14:154-174, 2000
3. Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski JW, Zhang PL, Considine RV: Leptin: the tale of an obesity gene. *Diabetes* 45:1455-1462, 1996
4. Chu NF, Spiegelman D, Rifai N, Hotamisligil GS, Rimm EB: Glycemic status and soluble tumor necrosis factor receptor levels in relation to plasma leptin concentrations among normal weight and overweight US men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24:1085-1092, 2000
5. Friedman JM, Halaas JL: Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 395:763-770, 1998
6. Shek EW, Brands MW, Hall JE: Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension* 31:409-414, 1998
7. Haynes WG, Morgan DA, Walsh SA, Mark AL, Sivitz WI: Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. *J Clin Invest* 100:270-278, 1997
8. Konstantinides S, Schafer K, Koschnick S, Loskutoff DJ: Leptin-dependent platelet aggregation and arterial thrombosis suggests a mechanism for atherothrombotic disease in obesity. *J Clin Invest* 108:1533-1540, 2001
9. Soderberg S, Ahren B, Jansson JH, Johnson O, Hallmans G, Asplund K, Olsson T: Leptin is associated with increased risk of myocardial infarction. *J Intern Med* 246:409-418, 1999
10. Soderberg S, Ahren B, Stegmayr B, Johnson O, Wiklund PG, Weinehall L, Hallmans G, Olsson T: Leptin is a risk marker for first-ever hemorrhagic stroke in a population-based cohort. *Stroke* 30:328-337, 1999
11. Soderberg S, Stegmayr B, Stenlund H, Sjöström LG, Agren A, Johansson L, Weinehall L, Olsson T: Leptin, but not adiponectin, predicts stroke in males. *J Intern Med* 256:128-136, 2004
12. Wallace AM, McMahon AD, Packard CJ, Kelly A,

- Shepherd J, Gaw A, Sattar N: Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). *Circulation* 104:3052-3056, 2001
13. Wolk R, Berger P, Lennon RJ, Brilakis ES, Johnson BD, Somers VK: Plasma leptin and prognosis in patients with established coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 44:1819-1824, 2004
14. de Graaf J, Hak-Lemmers HL, Hectors MP, Demacker PN, Hendriks JC, Stalenhoef AF: Enhanced susceptibility to in vitro oxidation of the dense low density lipoprotein subfraction in healthy subjects. *Arterioscler Thromb* 11:298-306, 1991
15. Teng B, Sniderman AD, Soutar AK, Thompson GR: Metabolic basis of hyperapobetalipoproteinemia. Turnover of apolipoprotein B in low density lipoprotein and its precursors and subfractions compared with normal and familial hypercholesterolemia. *J Clin Invest* 77:663-672, 1986
16. Galeano NF, Al-Haideri M, Keyserman F, Rumsey SC, Deckelbaum RJ: Small dense low density lipoprotein has increased affinity for LDL receptor-independent cell surface binding sites: a potential mechanism for increased atherogenicity. *J Lipid Res* 39:1263-1273, 1998
17. Björnheden T, Babyi A, Bondjers G, Wiklund O: Accumulation of lipoprotein fractions and subfractions in the arterial wall, determined in an in vitro perfusion system. *Atherosclerosis* 123:43-56, 1996
18. Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, Buring JE, Willett WC, Krauss RM: Low density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA* 260:1917-1921, 1988
19. Koba S, Hirano T, Yoshino G, Sakai K, Sakaue T, Adachi M, Katagiri T: Remarkably high prevalence of small dense low-density lipoprotein in Japanese men with coronary artery disease, irrespective of the presence of diabetes. *Atherosclerosis* 160:249-256, 2002
20. Hirano T, Ito Y, Saegusa H, Yosino G: A novel and simple method for quantification of small dense LDL. *J Lipid Res* 44:2193-2220, 2003
21. Capell WH, Zambon A, Austin MA, Brunzell JD, Hokanson JE: Compositional differences of LDL particles in normal subjects with LDL particles in normal subjects with LDL subclass phenotype A and LDL subclass phenotype B. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 16:1040-1046, 1996
22. Griffin BA, Freedman DJ, Tait GW, Thomson J, Caslake MJ, Packard CJ, Shepherd J: Role of plasma triglyceride in the regulation of plasma low density lipoprotein (LDL) subfractions: relative contribution of small, dense LDL to coronary heart disease risk. *Atherosclerosis* 106:241-253, 1994
23. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL, Caro JF: Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 334:292-295, 1996
24. Oda A, Taniguchi T, Yokoyama M: Leptin stimulates rat aortic smooth muscle cell proliferation and migration. *Kobe J Med Sci* 47:141-150, 2001
25. Parhami F, Tintut Y, Ballard A, Fogelman AM, Demer LL: Leptin enhances the calcification of vascular cells: artery wall as a target of leptin. *Circ Res* 88:954-960, 2001
26. Yamagishi SI, Edelstein D, Du XL, Kaneda Y, Guzman M, Brownlee M: Leptin induces mitochondrial superoxide production and monocyte chemoattractant protein-1 expression in aortic endothelial cells by increasing fatty acid oxidation via protein kinase A. *J Biol Chem* 276:25096-25100, 2001
27. Yen TT, Allan JA, Pearson DV, Schinitzky MR: Dissociation of obesity, hypercholesterolemia and diabetes from atherosclerosis in ob/ob mice. *Experientia* 33:995-996, 1977
28. Nishina PM, Naggert JK, Verstuyft J, Paigen B: Atherosclerosis in genetically obese mice: the mutants obese, diabetes, fat, tubby, and lethal yellow. *Metabolism* 43:554-558, 1994
29. Couillard C, Lamarche B, Mauriege P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S, Lupien PJ, Despres JP: Leptinemia is not a risk factor for ischemic heart disease in men. Prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. *Diabetes Care* 21:782-786, 1998
30. Piemonti L, Calori G, Mercalli A, Lattuada G, Monti P, Garancini MP, Costantino F, Ruotolo G, Luzi L, Perseghin G: Fasting plasma leptin, tumor necrosis factor-alpha receptor 2, and monocyte chemoattracting protein 1 concentration in a population of glucose-tolerant and glucose-intolerant women: impact on cardiovascular mortality. *Diabetes Care* 26:2883-2889,

- 2003
31. Hirano T, Ito Y, Koba S, Toyoda M, Ikejiri A, Saegusa H, Yamazaki J, Yoshino G: Clinical significance of small dense low-density lipoprotein cholesterol levels determined by the simple precipitation method. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24:558-563, 2004
 32. Scheffer PG, Bos G, Volwater HG, Dekker JM, Heine RJ, Teerlink T: Associations of LDL size with in vitro oxidizability and plasma levels of in vivo oxidized LDL in type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 20:563-567, 2003
 33. Porreca E, Di Febbo C, Moretta V, Angelini A, Guglielmi MD, Di Nisio M, Cuccurullo F: Circulating leptin is associated with oxidized LDL in postmenopausal women. *Atherosclerosis* 175:139-143, 2004
 34. Zimmet PZ, Collins VR, de Courten MP, Hodge AM, Collier GR, Dowse GK, Alberti KG, Tuomilehto J, Hemraj F, Gareeboo H, Chitson P, Fareed D: Is there a relationship between leptin and insulin sensitivity independent of obesity? A population-based study in the Indian Ocean nation of Mauritius. Mauritius NCD Study Group. *Int J Obes Relat Metab Disord* 22:171-177, 1998
 35. Zimmet P, Boyko EJ, Collier GR, de Courten M: Etiology of the metabolic syndrome: potential role of insulin resistance, leptin resistance, and other players. *Ann N Y Acad Sci* 18;892:25-44, 1999
 36. Haffner SM, Mykkanen L, Rainwater DL, Karhapaa P, Laakso M: Is leptin concentration associated with the insulin resistance syndrome in nondiabetic men? *Obes Res* 7:164-169, 1999