비만한 폐경전 여성에서 체중감량이 내피세포기능에 미치는 영향

연세대학교 대학원의 학 과김 세 화

비만한 폐경전 여성에서 체중감량이 내피세포기능에 미치는 영향

지도교수 임 승 길

이 논문을 석사학위 논문으로 제출함

2004년 12월 일

연세대학교 대학원의 학 과김 세 화

김세화의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 ______인 심사위원 ______인

연세대학교 대학원 2004년 12월 일

감사의 글

이 논문이 완성되기까지 항상 깊은 관심을 가지고 지도해주시고 격려해 주신 임승길 교수님께 진심으로 감사를 드리며, 본 연구를 위하여 세심한 조언을 아끼지 않으신 차봉수교수님과 이광훈 교수님께도 깊은 감사를 드립니다. 아울러좋은 조언들을 해주신 여러 선생님들께 다시 한번 감사를 드립니다. 사랑하는 부모님과 남편, 그리고 엄마를 제일 사랑하는 인기와 지인이에게도 고마움을 전합니다.

저 자씀

차 례

국문요약
I 서론
Ⅲ. 대상 및 방법
1. 연구 대상
2. 연구 방법 5
3. 통계 및 분석 {
III. 결과9
1. 대상인들의 임상적 특성9
2. 대상군에서 혈청 아디포사이토카인과 내피세포기능의 평가 10
3. 내피세포 기능과 여러 변수들의 상관관계12
4. 비만군에서 체중감량 전후 변수들의 변화13
5. 체중감량 전후의 내피세포기능의 변화와
다른변수와의 상관관계 14
IV. 고찰 15
V. 결론 18
참고문헌 19
영문요약

그림 차례

Fig.	1	Baseline serum adiponectin (A) and resistin (B) concentration in nonobese, obese, and diabetes women ————————————————————————————————————	10
Fig.	2	Endothelium-dependent (A) and endothelium-independent (B) vasodilation in nonobese, obese, and diabetes women	11
Fig.	3	Effect of weight reduction on endothelial function in obese women ————————————————————————————————————	14

표 차례

Table 1	. Baseline clinical and anthropometric characteristics of study subjects 9
Table 2	Bivariate and multivariate regression analyses of endothelium-dependent vasodilation on several variables in healthy obese and nonobese women ————————————————————————————————————
Table 3	. Effect of weight reduction in anthropometric and metabolic variables of obese women
Table 4	. Bivariate regression analysis of endothelium-dependent vasodilation improvement on anthropometric and metabolic factors

국문요약

비만한 폐경전 여성에서 체중감량이 내피세포기능에 미치는 영향

제2형 당뇨병, 이상지혈증, 고혈압 및 비만환자에서 내피세포 기능이상이 동반되어 있으며, 내피세포 기능이상은 죽상경화증의 초기병변으로 알려져 있다. 그러나 특히 비만에서 내피세포 기능 이상의 정확한 기전은 아직까지 잘 알려져 있지 않다. 본 연구의 목적은 비만한 폐경전 여성에서 기저체중의 10% 이상을 감량시켰을 때 내피세포 기능변화와 아디포사이토카인, 염증표지자 및 혈중 지질농도변화와의 상관관계를 보고자 하였다.

대상군은 모두 폐경전 여성이었으며, 비비만군(대조군), 비만군 및 당뇨군으로 나누어 신체계측, 혈청학적 검사 및 내피세포기능 평가를 하였으며, 비만군에서는 3-6개월간의 체중감량 후 기저검사를 재시행하였다. 내피세포 의존성 및 비의존성 혈관확장반응은 상완동맥에서 각각 과혈류 유발과 니트로글리세린 0.6 mg 설하 투여에 의한 혈관확장 반응으로 측정하였다.

내피세포의존성 혈관확장 반응은 대조군에(12.4%) 비해 비만군(6.7%) 및 당뇨군에서(6.0%) 의미있게 낮은 수치를 나타냈다(p<0.005). 내피세포 비의존성 혈관확장반응도 대조군에(19.7%) 비해 비만군(13.3%) 및 당뇨군(12.8%)에서 낮은 수치를 나타냈다(p<0.01). 비만군에서 체중감량후 체질량지수 3.2 kg/m² (p<0.001), 허리둘레 9 cm (p<0.001), 복부피하 지방면적 73.7 cm² (p<0.001) 감소되었다. 혈청 지질중에서는 중성지방만이 52 mg/ml 감소하여 의미있는 변화를 보였으나, 아디포넥틴, 레지스틴, 고감수성 C-반응성 단백질등은 의미있는 변화를 보이지 않았다. 내피세포의존성 혈관확장반응은 기저평균 4.9%에서 체중감량 후 12.3%로 증가되어의미있는 호전을 나타냈으나(p=0.021), 내피세포비의존성 혈관확장 반응은 12.9%에서 체중감량후 14.7%로 의미있는 변화를 보이지 않았다(p=0.208). 또한 내피세

포의존성 혈관확장반응의 증가와 중성지방, 고감수성 C-반응성 단백질 및 아디포 넥틴 등의 변화와는 상관관계를 나타내지 않았다.

결론적으로 비만하거나 제2형 당뇨병을 가진 여성이 정상체중을 가진 여성보다 내피세포의존성 및 비의존성 혈관확장 반응이 감소되어 있으며, 비만한 여성에서 기저체중의 10% 이상 감량은 내피세포의존성 혈관확장 반응을 의미있게호전시켰으나, 내피세포기능 변화와 아디포넥틴, 염증표지자 및 중성지방의 변화간의 상관관계를 보이지 않았다.

핵심되는말: 내피세포의존성 혈관확장반응, 내피세포비의존성 혈관확장반응, 비만, 아디포사이토카인, 고감수성 C-반응성 단백질

비만한 폐경전 여성에서 체중감량이 내피세포기능에 미치는 영향

<지도교수 임 승 길>

연세대학교 대학원 의학과

김 세 화

I. 서 론

내피세포 기능이상은 죽상경화증의 초기 병변으로 알려져 있으며¹, 혈관벽에서 산화질소(NO)의 생물학적 활성의 감소로 인하여 내피세포의존성 혈관확장반응에 장애가 있음을 의미한다. 제2형 당뇨병, 이상지혈증, 고혈압 및 비만환자에서 내 피세포 기능이상이 동반되며²⁻⁵, 내피세포 기능이상은 향후 상기 질환이 있는 환자 에서 관상동맥질환의 발생위험의 증가와 밀접한 관련이 있다.

한편 비만 환자에서 혈관내피세포 기능이상의 정확한 병태생리는 아직까지 잘 알려져 있지 않으나 지방세포에서 분비되는 다양한 사이토카인(tumor necrosis factor-alpha, 인터루킨-6)과 증가된 유리지방산이 인슐린 저항성을 유발하고 염증반응을 촉진시킴으로써 내피세포 기능에 영향을 미치는 것으로 추론되고 있다^{6.7}.

비만환자에서 체중감량이 심혈관질환의 여러 위험인자를 감소시키며, 위험인자 감소의 정도는 체중감량의 정도와 비례한다⁸. 또한 비만환자에서 체중감량을 통해 내피세포기능이 호전된다는 보고들이 있으나⁹⁻¹¹, 어느 정도의 체중감량이 내피세포기능에 영향을 미치는지, 체중감량에 의한 내피세포 기능호전의 기전이 무엇인지는 아직 명확하지 않다.

따라서 본 연구에서는 폐경 전 여성을 대상으로 비비만군, 비만군, 제2형 당뇨병을 가진 군으로 나누어 세 군간의 내피세포 기능비교 및 내피세포 기능에 영향을 주는 변수들을 관찰하고, 비만한 군에서는 기저체중의 10% 이상의 감량이 내피세포 기능에 미치는 영향과, 내피세포 기능변화를 일으키는 가능한 기전이 혈청 아디포사이토카인, 고감수성 C-반응성 단백질(hs-CRP) 및 혈청지질 등의 변화에 의한 것인지 알아보고자 하였다.

Ⅱ. 대상 및 방법

1. 연구 대상

2004년 1월부터 2004년 8월까지 광명성애병원 내분비내과와 건강검진센터에 내원한 폐경 전 여성을 대상으로 하였다. 비만군은 체질량지수가 25 kg/m² 이상인여성을 선택하였고, 당뇨군은 제2형 당뇨병을 가진 여성으로 당뇨병기간이 5년미만이면서 당뇨병으로 인한 합병증이 없고, 인슐린을 사용하거나 내피세포 기능에영향을 줄 수 있는 thiazolidinedione 계열의 약물을 사용하는 경우는 제외하였다. 또한 체질량지수가 25 kg/m² 미만이면서 다른 질환이 없는 건강한 폐경전 여성을대조군(비비만군)으로 선정하였다. 신기능 저하(혈청 크레아티닌 >1.3 mg/dL), 간기능 장애(alanine aminotransferase[ALT], aspartate aminotransferase[AST], 총 빌리루빈 수치가 정상 상한치의 2배 이상), 고혈압(혈압 >140/90 mmHg or 고혈압약 복용중), 울혈성 심부전(New York Heart Association class III or IV) 등의 질환이 있는경우, 임신인 경우, 최근 3개월 이내에 운동을 새롭게 시작한 경우나, 최근 3개월동안 체중변화가 3 kg 이상 있었던 경우는 연구 대상에서 제외하였다.

2. 연구 방법

가. 신체계측 및 체지방 분포 측정

모든 여성에서 연구시작시 기저 검사로 신체계측을 시행하였는데, 키와 몸무게는 가벼운 옷차림 상태에서 신발은 신지 않은 상태로 측정하였다. 체질량지수는 몸무게 (kg)를 키 (m)의 제곱으로 나눈 계산값으로 하였다. 허리둘레는 기립자세에서 최하위 늑골하부와 골반 장골능과의 중간부위를 측정하였다. 체지방량 및 체지방률은 생체전기저항 분석법 (Inbody 3.0, Biospace Co, Seoul, Korea)을 이용하여

측정하였다.

복부지방 분포를 알아보기 위하여 복부단층촬영을 시행하였으며, 제대수준을 횡단하여, 이 부위에서 Hounsfield number -150~ -50에 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/피하지방면적비(visceral fat vs. subcutaneous fat area ratio, VSR)를 산출하였다. 비만한 여성에서 3-6 개월간의 체중감량(기저 체중의 10% 이상을 감량) 후에 신체계측 및 체지방측정을 다시 하였다.

나. 혈청학적 검사

모든 대상군은 10시간 이상 금식한 상태에서 공복혈당, 총콜레스테롤, 중성지방, 고밀도지단백 콜레스테롤, ALT, AST, 총 빌리루빈, BUN, 크레아티닌, 인슐린, hs-CRP, 유리지방산을 측정하였다. 혈청을 -80℃에서 보관 후 enzyme-linked immunosorbent assay 방법으로 아디포넥틴과 레지스틴을 측정하였다. 인슐린은 방사선 면역측정법 (Linco Research Inc, Missouri, USA)을 이용하여 측정하였다. 저밀도지단백 콜레스테롤 농도는 Friedewald 공식으로 계산하였다. 인슐린 저항성은 HOMA 방법으로 계산하였고, HOMA-IR (Homeostasis model assessment of insulin resistance)은 공복시 인슐린 농도(IU/mL)×공복혈당 (mmol/L)/22.5로 정의하였다.

다. 내피세포 기능평가

내피세포기능의 평가는 고해상도 초음파를 이용하여 상완동맥에서 내피세포의 존성 및 내피세포비의존성 혈관확장 반응을 측정하여 평가하였다.

(1) 내피세포의존성 혈관확장반응 (flow-mediated, endothelium-dependent vasodilation: EDVD)의 측정

대상군은 가슴에 심전도 전극을 부착하고 침상에 앙와의 자세로 누워 안정을 취하였다. 기저치 상완동맥 직경을 측정한 후 좌측 전완 근위부에 감겨져 있는 혈압계의 압력을 250 mmHg까지 올려 상완동맥의 혈류를 차단한 후 5분 후 혈압계의 압력을 급속히 0 mmHg까지 내려 상완동맥내 과혈류를 유발시켰다. 심장 초음파기계(Sonos 5500, Hewlett Packard, USA)의 B-mode하에서 7.5 MHz 탐촉자(Hewlett Packard, USA)를 이용하여 과혈류 발생 60초동안 과혈류에 의한 상완동맥의 혈관확장반응을 지속적으로 측정하였다. 혈관 직경의 측정은 탐촉자 근위부 혈과벽면의 내막과 중막이 만나는 접촉면부터 반대쪽 혈관벽면의 내막까지로 하였으며, 과혈류 발생 후 60초 전후에서 최대로 확장된 직경을 측정하여 기저치 직경에 대한늘어난 직경을 백분율로 계산하여 내피세포의존성 혈관확장반응으로 나타내었다.

(2) 내피세포비의존성 혈관확장반응 (endothelium-independent vasodilation: EIVD) 측정

내피세포의존성 혈관확장 반응을 측정 후 대상자들은 앙와위 자세로 15분간 누워서 안정후 기저치 상완동맥 직경을 다시 측정하였다. 니트로글리세린 스프레이 0.6 mg를 설하로 투여한 후 3분 후에 혈관직경중 최대로 확장된 직경을 이용하여 기저치에 대한 변화를 백분율로 계산하였다.

라. 체중감량 프로그램

비만여성들은 식사요법, 운동, 행동수정요법, 비만약제 (Sibutramine, Orlistat) 등을 통하여 체중감량 프로그램에 참여하였다. 먼저 식사요법은 에너지 섭취를 평소보다 300-500 kcal/day 감량하고, 전체 칼로리 섭취중 탄수화물을 50-60%, 단백질을 15% 전후, 지방을 30% 이하로 감소시키도록 식사일기와 영양사 상담을 통하여 교육하였다. 또한 매일 30분 이상의 유산소 운동을 매주 4-5회 이상하도록

교육하였다. 비만약제는 Sibutramine 10 mg 하루 1회 복용 또는 Orlistat 120 mg 하루 3회 복용하도록 하였다.

3. 통계 및 분석

통계학적인 분석은 SPSS 10.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA)를 이용하여 실행하였다. hs-CRP 값 (mean±SE)을 제외한 모든 데이터는 mean±SD으로 표기하였다. 세 군간의 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 비교 하였다. p value가 0.05 미만일 경우 결과값이 통계학적으로 의미있다고 간주 하였다.

III. 결 과

1. 대상인들의 임상적 특성

대상인은 총 75명이었고, 모두 폐경전 여성이었다. 대상인을 대조군, 비만군 및 당뇨군으로 나누어 신체적 특징 및 임상적 특징을 비교하였다. 전체 대상인의 평균 나이는 33±8.6세였으며 당뇨군에서 평균 38±6.9세로 높은 경향을 보였으며,

Table 1. Baseline clinical and anthropometric characteristics of study subjects

Variables	Non-diabetes		Diabetes
	Non-obese	Obese	
Number	20	35	20
Age (years)	32±6.5	33±9.2	38±6.9 ^{*†}
SBP (mmHg)	106 ± 25	121±13*	123±15*
DBP (mmHg)	64 ± 15	72±9*	$74\pm12^{*}$
Waist circumference (cm)	74.7 ± 6.7	$92.3\pm 9.2^*$	87.9±9.3*
BMI (kg/cm ²)	21.0±1.9	$29.8\pm4.0^{*}$	$26.4\pm3.8^{*\dagger}$
SC fat area (cm ²)	121±51	$309\pm102^{*}$	212±77 [†]
Visceral fat area (cm ²)	29.7±11.3	$70.1\pm26.9^*$	$87.4\pm42.0^{*}$
VSR	0.25 ± 0.07	0.24 ± 0.10	$0.42\pm0.18^{*\dagger}$
Fasting glucose (mg/dL)	89 ± 7.4	92±6.8	156±51.5*†
HOMA-IR	1.3±0.6	$2.4\pm1.4^{*}$	$3.8\pm2.9^{*\dagger}$
Total cholesterol (mg/dL)	173 ± 29.3	184 ± 35.4	201±36.1*
Triglyceride (mg/dL)	57±24.6	$106\pm61.0^{*}$	169±137.7*†
HDL cholesterol (mg/dL)	66±12.9	63 ± 28.6	55±15.0
LDL cholesterol (mg/dL)	96±26.4	100 ± 29.1	115±27.9
Free fatty acid (Eq/l)	411±127.8	448±219.7*	723±344.5*
hs-CRP (mg/dL)	0.047 ± 0.013	0.172 ± 0.047	$0.184\pm0.042^*$

Results are expressed as the mean±SD except hs-CRP. hs-CRP is presented as mean ±SE *p<0.005 versus nonobese women; [†]p<0.05 versus obese women. SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, BMI: Body mass index, SC fat area: subcutaneous fat area, VSR: visceral fat vs. subcutaneous fat area ratio, HOMA-IR: homeostasis model assessment of insulin resistance, hs-CRP: high-sensitivity C-reactive protein.

평균 당뇨기간은 3.5±1.8년이었다. 또한 각군의 특성에 맞게 비만군에서 체질량 지수가 29.8±4.0kg/m²으로 가장 높았고, 대조군은 21.0±1.9kg/m², 당뇨군은 26.4± 3.8 kg/m²으로 당뇨군에서 비만한 경향을 나타냈으며, 복부지방 분포에서도 비만군은 VSR가 0.25±0.07로 피하지방형 복부비만을, 당뇨군은 0.42±0.18로 특징적인 내장지방형 복부비만을 보였다 (Table 1).

2. 대상군에서 혈청 아디포사이토카인과 내피세포기능의 평가

혈청 아디포넥틴은 당뇨군 5.7 μg/ml, 비만군 7.9 μg/ml 및 대조군 10.4 μg/ml로 당뇨군에서 가장 낮고 대조군에서 가장 높았으며, 각 군에서 의미있는 차이를 나타냈다. 혈청 레지스틴은 당뇨군 3.6 ng/ml, 비만군 4.9 ng/ml 및 대조군 5.5 ng/ml로 각군에서 의미있는 차이는 없었다(Fig. 1). 내피세포의존성 혈관확장반응은 당뇨군 6.0%, 비만군 6.7%, 대조군 12.4%로 모두 대조군과는 의미있는 차이를 보였지만(p<0.005), 비만군과 당뇨군은 비슷한 정도로 감소되어 있었다. 내피세포비의존

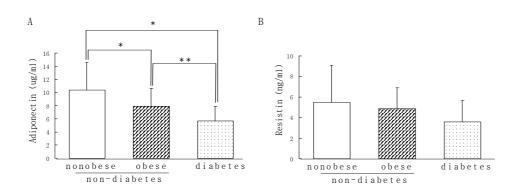


Fig. 1. Baseline serum adiponectin (A) and resistin (B) concentration in nonobese, obese, and diabetic women. Results are expressed as the mean±SD. *p<0.005 versus nonobese women, **p<0.05 versus obese women.

성 혈관확장반응에서도 당뇨군과 비만군 모두 대조군 보다 감소된 반응을 보였으나(p<0.01), 당뇨군과 비만군에서는 차이를 나타내지 않았다(Fig. 2).

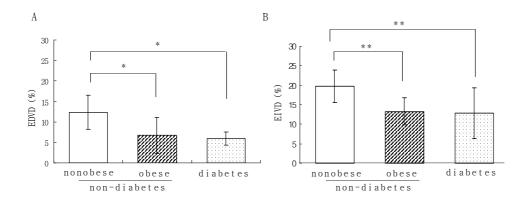


Fig. 2. Endothelium-dependent (A) and endothelium-independent (B) vasodilation in nonobese, obese, and diabetic women. *p<0.005 versus nonobese women, **p<0.01 versus nonobese women. EDVD: endothelium-dependent vasodilation, EIVD: endothelium-independent vasodilation.

3. 내피세포 기능과 여러 변수들의 상관관계

당뇨군을 제외한 비만군과 대조군에서 내피세포의존성 혈관확장 반응에 영향을 미치는 변수들을 알아보았다. 단순회귀분석에서는 체질량지수(p<0.01), 체지방률 (p<0.05), 허리둘레(p<0.05), 피하지방면적(p<0.05), hs-CRP(p<0.05) 등이 내피세포 의존성 혈관확장반응과 음의 상관관계가 있었으며, 연령과 HOMA-IR로 보정을 한 후에도 체질량지수(p<0.05), 허리둘레(p<0.05), 피하지방면적(p<0.05)은 의미있는 음의 상관관계를 나타냈다(Table 2). 그러나 양 군 모두에서 내피세포의존성 혈관확장반응과 상관관계를 보일 것으로 예측되었던 혈청 아디포넥틴과 레지스틴은 의미있는 연관성을 나타내지 않았다.

Table 2. Bivariate and multivariate regression analyses of endothelium-dependent vasodilation on several variables in obese and nonobese women

Variables	β1	β2	β3
BMI (kg/m ²)	-0.523**	-0.558*	-0.572*
Body fat percent (%)	-0.571*	-0.561*	-0.537
Waist circumference (cm)	-0.490*	-0.626*	-0.639 [*]
SC fat area (cm ²)	-0.422*	-0.425*	-0.373*
Visceral fat area (cm ²)	-0.279	-0.288	-0.229
Total cholesterol (mg/dL)	-0.132	-0.167	-0.215
Triglyceride (mg/dL)	-0.268	-0.495	-0.459
HDL cholesterol (mg/dL)	0.075	0.510	0.477
LDL cholesterol (mg/dL)	-0.060	-0.133	-0.201
Fasting glucose (mg/dL)	-0.052	-0.493	-0.235
HOMA-IR	-0.121	-0.212	
hs-CRP (mg/dL)	-0.466*	-0.429	-0.386
Adiponectin (μ g/ml)	0.144	0.447	0.405
Resistin (ng/ml)	0.231	0.332	0.301

 β 1: bivariate standardized linear regression coefficient, β 2: multivariate standardized linear regression coefficient adjusted for age, β 3: multivariate standardized linear regression coefficient adjusted for age, HOMA-IR. p<0.05, p<0.01. BMI: body mass index, SC fat area: subcutaneous fat area, HOMA-IR: homeostasis model assessment of insulin resistance, hs-CRP: high-sensitivity C-reactive protein.

4. 비만군에서 체중감량 전후 변수들의 변화

비만군에서 총 13명이 기저체중 10% 이상의 체중감량에 성공하였으며, 이들 중 1명이 Orlistat을 사용하였고 12명은 Sibutramine을 사용하였다. 평균체중은 8.5 kg, 허리둘레 7.5 cm, 체질량지수 3.1 kg/m² 감소하였으며, 혈중 지질중에서는 중성지방이 52 mg/dL (38%) 감소하여 의미있는 변화를 보였다 (p=0.021). hs-CRP는 감소하는 경향만을 나타냈고 (p=0.163), 아디포넥틴과 레지스틴은 거의 변화하지 않았다 (Table 3).

Table 3. Effect of weight reduction in anthropometric and metabolic variables of obese women

Variables	Before weight reduction	After weight reduction	p-value
Age (years)	33±6.1		
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
SBP (mmHg)	119±14	114±7	0.351
DBP (mmHg)	70±7	68±5	0.482
Waist circumference (cm)	95.5±11.4	88.0±11.8	< 0.001
SC 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	0.003
HOMA-IR	2.9±1.4	2.7±1.2	0.892
Total cholesterol (mg/dL)	194.7±45.8	192.1±44.7	0.543
Triglyceride (mg/dL)	136±82.1	84±36.8	0.022
HDL cholesterol (mg/dL)	50.8±13.9	51.1±7.6	0.929
LDL cholesterol (mg/dL)	112.5±32.0	121.6±39.9	0.218
hs-CRP (mg/dL)	0.178 ± 0.088	0.112 ± 0.074	0.163
Adiponectin (μ g/mL)	6.2 ± 3.7	6.5 ± 2.3	0.658
Resistin (ng/ml)	8.2 ± 4.6	8.7 ± 1.4	0.883

Results are expressed as the mean±SD except hs-CRP. hs-CRP is presented as mean±SE. SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, BMI: Body mass index, SC fat area: subcutaneous fat area, HOMA-IR: homeostasis model assessment of insulin resistance, hs-CRP: high-sensitivity C-reactive protein.

5. 체중감량 전후 내피세포기능의 변화와 다른 변수와의 상관관계

비만한 여성에서 내피세포의존성 혈관확장 반응은 평균 4.9%였으며, 체중감량후 12.3%로 증가되어 의미있는 호전을 나타냈으나(p=0.021), 내피세포비의존성 혈관확장반응은 기저 12.9%에서 체중 감량 후 14.7%로 비슷한 수치를 보였다(p=0.208) (Fig. 3). 내피세포의존성 혈관확장 반응의 증가와 피하지방면적, 내장지방면적, hs-CRP, 중성지방의 변화와는 의미있는 상관관계를 나타내지 않았다(Table 4).

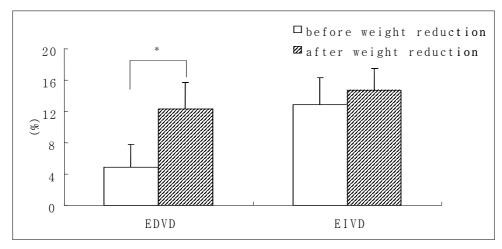


Fig. 3. Effect of weight reduction in endothelial function of obese women. *p< 0.05 versus before weight reduction. EDVD: endothlium-dependent vasodilation, EIVD: endothelium-independent vasodilation.

Table 4. Bivariate regression analysis of endothelium-dependent vasodilation improvement on anthropometric and metabolic factors

β	p
-0.770	0.073
-0.781	0.067
-0.336	0.515
-0.957	0.187
-0.256	0.625
	-0.781 -0.336 -0.957

BMI: body mass index, hs-CRP: high-sensitivity C-reactive protein.

IV. 고 찰

본 연구에서 비만하거나 제2형 당뇨를 가진 폐경전 여성이 정상체중을 가진 여성보다 내피세포의존성 혈관확장 반응이 감소되어 있으며, 비만한 여성에서 기저체중의 10% 이상을 감량하였을 때 내피세포의존성 혈관확장반응이 의미있게 호전되었다.

내피세포의 기능장애는 내피세포 내에서 혈관확장과 수축, 성장촉진과 억제, 죽 상경화 병변의 유발과 억제, 혈전형성과 용해의 균형이 완전 혹은 부분적으로 상 실되었을 경우로 정의할 수 있다¹². 또한 내피세포 기능장애는 당뇨병과 죽상경화 의 발생과 진행에 반드시 일어나는 초기현상으로 당뇨병과 관상동맥 질환을 임상 에서 진단하기 훨씬 이전부터 발생하는 것으로 알려졌다¹³. 이와 같은 내피세포의 기능장애가 다른 질환이 없는 단순비만에서 이미 동반된다는 사실은 매우 잘 알려 져 있으며, 지방세포에서 분비되는 다양한 사이토카인(tumor necrosis factor-alpha, 인터루킨-6)과 증가된 유리지방산이 인슐린 저항성을 유발하고 염증반응을 촉진 시킴으로써 내피세포 기능에 영향을 미치는 것으로 추론되고 있으나, 정확한 기 전은 아직까지 규명되지 않았다. 제2형 당뇨병을 가진 환자들은 내피세포의존 및 비의존 기능모두가 장애를 보이는데 이는 자극에 대한 산화질소의 생산능이 감소 되어 있을 뿐 아니라, 산화질소에 대한 민무늬세포 반응도 감소 되어 있음을 의 미한다14. 본 연구에서도 비만군에서 내피세포 의존성 및 비의존성 혈관확장반응 이 당뇨군에서와 비슷한 정도로 감소했는데, 이는 다른 질환이 동반되지 않은 단 순비만에서 이미 당뇨병과 마찬가지로 내피세포기능이 감소한다는 것을 재확인 해주는 결과라고 하겠다.

한편, 체중감량과 내피세포기능간의 상관관계에 대한 연구들을 보면, 체중감량이 심혈관질환의 위험인자 표지자들에 긍정적인 효과와 함께 내피세포기능도 호전시킴을 보여주고 있지만^{15,16}, 어느 정도의 체중감량이 내피세포기능을 호전시키

는지와 내피세포기능의 호전을 일으키는 기전을 정확하게 입증한 연구는 거의 없다. Bergholm 등 인임신성 당뇨병이 있었던 비만 여성을 대상으로 Orlistat을 사용하여 체중감량(기저체중의 8%)을 시켰을 때 내피세포의존성 혈관확장반응이 의미있게 호전되는 것을 보고하였다. 한편 저자들은 Orlistat 사용군에서 체중감소와함께 의미있게 감소된 LDL-콜레스테롤이 내피세포의존성 혈관확장반응의 호전에영향을 준 것으로 설명하였다. 그러나 이 연구에서 흥미로운 결과는 식사 조절만으로 체중감량을 시킨 경우에는 Orlistat을 사용했을 때와 비슷한 체중감소에도 불구하고 내피세포의존성 혈관확장반응이 호전되지 않았다는 것이다. 저자들은 대조군에서 8% 정도의 체중감량으로는 HDL-콜레스테롤 증가 및 중성지방의 감소가 거의 없었고, 인슐린 감수성등의 변화가 매우 작았기 때문에 내피세포기능에영향을 미치지 않은 것 이라고 설명하였다.

본 연구에서는 기저체중의 10% 정도의 체중감량 후에 내피세포의존성 혈관확 장 반응이 증가하는 것을 관찰하였다. 혈중 지질중 총 콜레스테롤, HDL-콜레스테 롤, LDL-콜레스테롤 등은 거의 변화하지 않았고, 중성지방만이 38% 감소(p<0.05) 하였다. 또한 내피세포의존성 혈관확장 반응의 증가 정도와 중성지방의 감소와 의미있는 상관관계가 없음에도 불구하고, 중성지방 감소에 따른 저밀도지단백 (LDL) 입자의 크기 감소가 내피세포기능에 영향을 미쳤을 것으로 추론된다. 왜냐 하면 LDL 입자의 크기는 혈중 중성지방과 밀접하게 연관되어 있으며, 고중성지 질혈증이 있는 환자에서 LDL 입자의 크기가 더 작은 것으로 알려져 있고¹⁷, 저밀 도지단백 입자 중 크기가 작고 밀도가 높은 small dense LDL이 관상동맥질환의 위험을 증가시킨다는 것이 명백하게 규명되었기 때문이다¹⁸. 최근 Wakatsuki 등¹⁹ 은 폐경후 여성에서 고중성지질혈증에 의한 small LDL 입자들의 증가가 내피세포 기능장애와 연관되어 있을 가능성을 보고하였다. 상기저자들은 small LDL 입자가 많은 폐경후 여성에서 그렇지 않은 여성에 비해 내피세포의존성 혈관확장반응이 감소되어 있으며, 내피세포의존성 혈관확장반응과 LDL직경이 강한 양의 상관관 계를 나타냄을 보여주었다. 그리고, 본 연구에서 내피세포기능 호전에 영향을 미 칠것으로 예측된 염증 표지자인 hs-CRP는 감소하는 경향을 나타냈을 뿐 의미있는

결과를 보여주지 못했다. 이는 아마도 hs-CRP의 표준편차가 크고, 대상인의 수가 작아서 통계적인 의미를 갖지 못했던 것으로 추측된다. 또한 비만과 함께 인슐린 저항성과 관련있는 아디포넥틴, 레지스틴등은 내피세포기능과 상관관계가 없었으 며, 체중감량 후에도 내피세포기능 호전과는 연관성이 없는것으로 나타났다.

본 연구에서 주목할만한 결과는 비만인에서 거의 당뇨병 환자와 같은 수준으로 감소되어 있던(비만군: 6.7%, 당뇨군: 6.0%) 내피세포의존성 혈관확장반응이 기저체중의 10% 정도 감량 후에 대조군과 비슷한 수준인 12%로 증가한 것이다. 이것은 운동을 병행한 체중감량이 심혈관질환의 위험인자 중의 하나인 내피세포 기능이상을 거의 정상인 수준으로 회복시킬 수 있다는 가능성을 제시한다.

본 연구의 한계로는 첫째, 10% 이상의 체중감량에 성공한 대상환자가 적었다는 것과 이로인해 내피세포의존성 혈관확장 반응의 호전에 영향을 줄 가능성이 있는 여러 인자들과의 상관관계를 밝히는데 통계적인 약점을 가진다. 둘째로, LDL 입자의 크기를 측정하지 않았기 때문에 실제로 체중감량후 중성지방의 감소로 인해서 LDL 입자의 크기가 변화가 있었는가를 정확하게 제시하지 못했고, 그럼으로써 내피세포기능 호전과 지질변화간의 관계도 증명하지 못했다. 셋째, 체중감량 방법으로 운동과 비만약제가 포함되었기 때문에 체중감소외에 운동이나 비만약자체가 내피세포기능에 영향을 미쳤을 가능성이 있다는 것이다. 향후에 단순비만뿐 아니라 당뇨인에서도 장기간의 체중감량과 내피세포기능과의 관계 및 이의 기전을 밝히는 연구가 이루어져야 될 것으로 생각된다.

V. 결 론

저자는 2004년 1월부터 8월까지 광명성애병원 내분비내과와 검진센터에 내원한 폐경전 여성들을 대상으로 비비만군(대조군), 비만군 및 당뇨군으로 나누어 내피세포기능 및 혈청학적 검사를 시행하였으며, 비만군에서는 3-6개월간의 체중감량후 내피세포기능을 재 평가하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

- 2. 내피세포 비의존성 혈관확장반응도 대조군에 (19.7%) 비해 비만군 (13.3%) 및 당뇨군 (12.8%) 에서 낮은 수치를 나타냈다 (p<0.01).
- 3. 비만군에서 10% 이상의 체중감량 후 체질량지수는 3.2 kg/m² (p<0.001), 허리둘 레는 9 cm (p<0.001), 복부피하지방면적은 73.7 cm² (p<0.001) 감소되었으며, 혈 청 지질중에서는 중성지방만이 52 mg/ml 감소하여 의미있는 변화를 보였다.
- 4. 내피세포의존성 혈관확장반응은 기저평균 4.9%에서 체중감량 후 12.3%로 증가되어 의미있는 호전을 나타냈으나(p=0.021), 내피세포비의존성 혈관확장 반응은 12.9%에서 체중감량 후 14.7%로 의미있는 변화를 보이지 않았다(p=0.208).
- 5. 내피세포의존성 혈관확장반응의 증가와 중성지방, 고감수성 C-반응성 단백질 및 아디포넥틴 변화간의 상관관계는 없었다.

이상의 결과로, 비만하거나 제2형 당뇨병을 가진 폐경전 여성이 정상체중을 가진 여성보다 내피세포의존성 및 비의존성 혈관확장 반응이 감소되어 있으며, 비만한 여성에서 기저체중의 10% 이상 감량은 내피세포의존성 혈관확장반응을 의미있게 호전되었으나, 내피세포 기능변화와 아디포넥틴, 염증표지자 및 중성지방의 변화간의 상관관계는 없었다.

참 고 문 헌

- Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, Ventura G, Iacopino S, Scozzafava A, et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. Circulation 2001;104:191-196.
- 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 1994;93:50-55.
- 3. Steinberg HO, Chaker H, Learning R, Johnson A, Brechtel G, Baron A. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. J Clin Invest 1994;97: 2601-2610.
- 4. Cabellero AE. Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: A Road to diabetes and heart disease. Obes Res 2004;11:1278-1289.
- 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 1996;27:567-574.
- Steinberg HO, Paradisi G, Hook G, Crowder K, Cronin J, Baron AD. Free fatty acid elevation impairs insulin-mediated vasodilation and nitric oxide production. Dibetes 2000;49:1231-1238.
- 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 1998;83:2907-2910.
- 8. Wing RR, Jeffery RW, Hellerstedt WL: A prospective study of effects of weight cycling on cardiovascular risk factors. Arch Intern Med 1995;155:1416-1422.
- 9. Bergholm R, Tiikkainen M, Vehkavaara S, Tamminen M, Teramo K, Rissanen A, et al. Lowering of LDL cholesterol rather than moderate weight loss improves

- endothelium-dependent vasodilation in obese women with previous gestational diabetes. Diabetes Care 2003;26:1667-1672.
- 10. Sasaki S, Higashi Y, Nakagawa K, Kimura M, Noma K, Hara K, et al. A low-calorie diet improves endothelium-dependent vasodilation in obese patients with essential hypertension. Am J Hypertens 2002;15:302-309.
- Sciacaua Q, Candigliota M, Ceravolo R, Scozzafava A, Sinopoli F, Corsonello A, et al. Weight loss in combination with physical activity improves endothelial dysfunction in human obesity. Diabetic Care 2003;26:1673-1678.
- 12. Quyyumi AA. Endothelial function in health and disease: New insights into the genesis of cardiovascular disease. Am J Med 1998;105:32S-39S.
- Mano T, Masuyama T, Yamamoto K, Naito J, Kondo H, Nagano R, et al. Endothelial dysfunction in the early stage of atherosclerosis precedes appearance of intimal lesions assessable with intravscular ultrasound. Am Heart J 1996;131:231-238.
- 14. McVeigh GE, Brennan GM, Johnston GD, McDermott BJ, McGrath LT, Henry WR, et al. Impaired endothelium dependent and independent vasodilation in patients with type 2(non-insulin dependent) diabetes mellitus. Diabetologia 1992;35:771-776.
- Hamdy O, Ledbury S, Mullooly C, Jamrema C, Porter S, Ovalle K, et al. Lifestyle modification improves endothelial function in obese subjects with the insulin resistance syndrome. Diabetes Care 2003;26:2119-2125.
- 16. Ziccardi P, Nappo F, Giugliano C, Esposito K, Marfella R, Cioffi M, et al. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial function in obese women after weight loss over one year. Circulation 2002;105:804-809.
- 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 1992;12:1284-1290.
- 18. Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, Buring JE, Willet WC, Krauss RM. Lowdensity lipoprotein subclass patterns and the risk of myocardial infarction. JAMA

1988;260:1917-1921.

19. Wakatsuki A, Ikenoue N, Shinohara K, Watanabe K, Fukaya T. Small low-density lipoprotein particles and endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women. Atherosclerosis 2004;177:329-336.

Abstract

Effect of moderate weight reduction on endothelial function in obese premenopausal women

Se Hwa Kim

Department of Medicine
The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Sung Kil Lim)

Endothelial dysfunction, a pathologic feature of obesity, predicts the occurrence of cardiovascular disease. We compared endothelial function in obese, non-obese and type 2 diabetic women, and also investigated the effect of moderate weight reduction on endothelial function in obese premenopausal women. Endothelium-dependent and independent vasodilation were investigated by flow-mediated vasodilation and sublingual spray of sodium nitroprusside. Body composition, serum lipid, and serum adipocytokine (adiponectin, resistin) were measured before and after weight reduction. Weight reduction was obtained by caloric restriction, aerobic exercise and antiobesity medication (Sibutramine 10 mg/day or Orlistat 360 mg/day).

Endothelium-dependent and independent vasodilation were lower in obese and type 2 diabetic group than control group (p<0.005, p<0.01, respectively). After weight reduction, a significant reduction in body mass index (from 30.5±5.6 to 27.3±5.3 kg/m²,

p<0.001) and in waist circumference (from 95.5 ± 11.4 to 88 ± 11.8 cm, p<0.001) were observed in obese group. Weight reduction was also associated with a significant increase in endothelium-dependent vasodilation (from 4.9% to 12.3%, p<0.05). Endothlium-independent vasodilation did not change after weight loss. Serum concentration of adiponectin, resistin and high-sensitivity C-reactive protein did not change significantly after weight reduction. Serum triglyceride decreased significantly from 136 ± 82.1 to 84 ± 36.8 mg/dL (p<0.05). However, the decrease in serum triglyceride did not correlate significantly with the improvement in endothelium-dependent vasodilation (r= -0.256, p= 0.625).

Our data illustrate that weight reduction improves endothelial function in obese premenopausal women. This improvement can't be explained by the change of serum adipocytokine, inflammatory marker and lipid profiles.

Voy Words shority and the liver dependent vesselilation and the liver independent

Key Words: obesity, endothelium-dependent vasodilation, endothelium-independent vasodilation, adipocytokine, inflammatory marker.