

사상인과 혈청 렙틴 농도의 연관성에 관한 임상연구

이시우 · *김슬기 · 백영화 · 유종향 · 김윤정 · *이수경

한국한의학연구원, *원광대학교 한의과대학

Abstract

A Clinical Study on the Association between Sasangin and Serum Leptin Level

Si-woo Lee, *Sul-Gi Kim, Jong-Hyang Yoo, Yun-Jeong Kim, *Su-Kyung Lee

Korea Institute of Oriental Medicine, *College of Oriental Medicine, Wonkwang Univ.

1. Objectives

Leptin is ob-gene originated hormone that is concerned with energy metabolism, obesity and asthma which features are supposed to related with Sasangin's 4 viscera physiological theory of Sasang constitutional medicine(SCM). This study aims to investigate whether serum leptin concentration is associated with Sasangin.

2. Methods

Two Way ANOVA analysis was used on the constitution and serum leptin concentration corresponding with BMI among 1054 cases drawn from the Constitutional Information Bank, which was a database with clinically confirmed constitution cases collected from 21 oriental medical institutes in Korea starting from November 2007 to May 2009. The measurement of serum leptin concentration is implemented through radioimmunoassay by request to SCL.

3. Results

Male subjects showed notable difference($p=0.033$) in the comparison between constitution and serum leptin concentration corresponding to BMI levels. Tae-eumins showed the highest serum leptin concentration levels in the normal and overweight groups, followed by Soyangin and Soeumin. As the groups changed from overweight to obese, there was an interaction phenomenon in the order of serum leptin concentration levels($p=0.040$). As a result, Soeumins showed the highest serum leptin concentration levels and Tae-eumins and Soyangins followed in place. Female subjects did not show statistically notable differences in comparison between constitution and serum leptin concentration corresponding to BMI levels($p=0.239$). Serum leptin concentration levels among overweight and obese groups, resulted in the order of Soeumins, Tae-eumins, and Soyangins. But in the as groups changed from overweight to normal the order resulted in Tae-eumin, Soyangin, and Soeumin($p=0.660$).

4. Conclusion

Due to a number of limitations in this study, the examination of the relation between constitution and leptin, a main hormone responsible for the digestion, appetite, and energy metabolism, resulted to be uncertain. But statistically notable differences were confirmed in male Tae-eumins with the consideration of BMI. Further examination of the relation between constitution and leptin is necessary through prospective studies with the restriction of confusion variables in the future.

Key Words: Leptin, Sasang Constitution, Constitutional Information Bank

• 접수일 2009년 10월 22일; 심사일 2009년 11월 5일
승인일 2009년 12월 2일
• 교신저자 : 이수경
전북군산시 지곡동 군산의료원
한방재활의학과
Tel : 063-472-5264 Fax : 063-472-5420
E-mail : skolive@hanmail.net

• 이 논문은 2009년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(과제번호 :2009 0084124).

I. 緒 論

렙틴(Leptin)은 ob gene에 의해 만들어지는 16-kDa 크기의 단백질로 adipose tissue에서 분비된다¹. 렙틴은 arcuate nucleus과 ventromedial, lateral, dorsomedial hypothalamus의 시상하부 뉴런에 있는 렙틴수용체(ob-r)에 의하여 감지되는데², 체내 지방량이 감소하거나 기아 상태에서는 혈중농도가 떨어지며 그에 따라 시상하부의 arcuate nucleus 에서 neuropeptide Y (NPY)의 발현을 증가시킨다³. 지방량이 증가하거나 포식 상태에서는 혈청 렙틴의 농도가 증가하여 음식물의 섭취가 감소하고, 에너지 소비가 증가함을 통해 에너지 밸런스를 맞추게 된다⁴. 비만한 사람의 혈청 렙틴 농도는 지방량에 비례하여 증가하는데⁵, 그럼에도 불구하고 비만하게 되는 것은 렙틴저항성 때문으로 알려져 있고, 이는 렙틴의 수치에 상관없이 렙틴이 제 기능을 못하는 것을 의미한다⁶.

최근에 혈청 렙틴 수치가 높을수록 천식의 위험성이 높아진다는 사실이 밝혀지면서 렙틴과 천식, 비만 사이의 연관성에 대한 연구가 진행된 바 있다^{7,8}. 특히 비만은 기도 과민성을 높이고 기도의 평활근 기능에 영향을 끼치며 기도에 만성 염증 반응을 일으킬 환경을 조성함으로써 천식의 확률을 높인다는 것이다^{9,10}.

사상의학에서 간대폐소한 태음인은 기액(氣液)의 소비는 적으면서 기액의 축적이 큰 체질로서, 섭취한 음식물로부터 파생된 에너지를 사용하는 것보다 몸 안에 간직하는 경향이 큰 것으로 알려져 있다¹¹. 이로 인해 태음인 중에서는 비만한 자가 많고¹², 천식 등의 호흡기 질환과 연관성이 높을 것으로 추정되고 있다. 사상의학 생리이론에서는 음식물의 섭취와 에너지 대사의 측면을 강조하였는데, 폐비간신 4장 중에서 폐/간, 비/신이 각각 짝을 이루어 비/신은 음식물의 소화와 관련되고, 폐/간은 영양분의 흡수와 배설에 관여한다¹³. 따라서 소화, 식욕 및 에너지 대사와 관련된 호르몬인 렙틴 역시 체질의 특성에 따라 차이를 보일 가능성이 있으며, 비만, 천식과 관련된 렙틴의 특성상, 특히 태음인 체질과 관련이 있을 수 있다.

이에 본 연구에서는 국내 한방병원 및 한의원으로 구성된 다기관임상연구 네트워크를 구성하여 임상적으로 체질이 확인된 피험자들로부터 혈중렙틴 농도를

조사하여 사상체질과 혈청 렙틴 농도의 연관성에 대해 알아보고자 하였다.

II. 研究方法

1. 대상

2007년 11월부터 2009년 5월까지 전국 11개 한방병원과 10개 한의원 등에서 사상체질 전문가가 임상적으로 체질을 진단하고, 4회 이상 내원하여 해당 체질 처방을 60첩 이상 복용하여 주증과 소증이 호전된 의 무기록이 있는 피험자를 대상으로 임상자료와 혈액검사자료, DNA 분석자료 등 생물학적 자료를 수집하여 데이터베이스(DB)로 구축한 한의학연구원의 체질정보은행(Constitutional Information Bank)의 1694 증례를 대상으로 하되, 이 중 당뇨, 갑상선 질환 등 내분비 질환이 있는 530증례, 다른 체질에 비해 수가 적은 태양인 18 증례, 샘플링 과정 또는 BMI와 혈청 렙틴 측정 상의 오류로 결측치가 발생한 증례들을 제외한 1054 증례를 분석대상으로 하였다. 이 연구는 증례들을 수집한 각 해당기관들과 주관기관인 한국한의학연구원의 IRB(Institution Review Board) 의 승인을 받은 후 진행하였다.

2. 방법

1) 대상자 특성 보정

혈청 렙틴은 성별에 따라 차이가 있으므로 남자와 여자로 나누어 분석하였으며, 특히 렙틴이 BMI에 따라 차이가 있기 때문에 저자들은 이를 보정하기 위해 증례들의 BMI(Body Mass Index)를 계산하여 18.5미만을 저체중, 18.5이상 23미만을 정상, 23이상 25미만을 과체중, 25이상을 비만으로 정의한 WHO의 Asian 기준에 따라 대상자를 분류하였는데¹⁴, 이 중 저체중의 N수가 너무 작은 관계로 이를 정상군과 합쳐서, 정상, 과체중, 비만의 세 군을 분석대상으로 하였다.

2) 혈청 렙틴 측정

대상자들은 채혈 전 12시간의 금식을 시행하였으며, 채혈된 혈액의 혈청 렙틴은 서울의과학연구소(SCL)에 의뢰하여 측정하였는데, radioimmunoassay 법

Table 1. Within and Between Assay Variation of Serum Leptin Analysis

Sample No.	Mean (ng/mL)	Within (% CV)	Between (% CV)
1	4.9	8.3	6.2
2	7.2	4.6	5.0
3	10.4	3.9	4.7
4	15.7	4.7	3.0
5	25.6	3.4	3.6

Table 2. General Characteristics and Serum Leptin Concentration in Males

BMI		TE*	SE*	SY*	p-value
	N	29	90	64	
Normal	Age	43.93±22.76	39.68±17.24	44.09±15.90	0.254
	BMI(kg/m ²)	21.22±1.68	20.35±1.90	21.05±1.53	0.015
	Leptin(ng/mL)	3.07±1.95	1.76±1.27	2.00±1.17	0.000
	N	42	20	40	
Overweight	Age	47.02±16.40	45.75±12.69	49.18±15.25	0.679
	BMI(kg/m ²)	23.97±0.60	23.74±0.48	23.94±0.53	0.306
	Leptin(ng/mL)	2.89±1.42	2.29±0.77	2.77±1.80	0.327
	N	76	8	26	
Obesity	Age	48.75±15.17	48.13±11.18	44.54±13.77	0.449
	BMI(kg/m ²)	27.19±2.13	26.34±1.72	26.25±0.89	0.067
	Leptin(ng/mL)	3.89±1.78	4.48±1.95	3.62±1.78	0.484
	N	147	118	130	
Total	Age	47.31±17.22	41.28±16.38	45.75±15.36	0.010
	BMI(kg/m ²)	25.09±2.94	21.33±2.53	22.98±2.38	0.000
	Leptin(ng/mL)	3.44±1.77	2.03±1.43	2.56±1.63	0.000

*TE: Tae-eumin, SE: Soeumin, SY: Soyangin

을 이용하였으며, 이 방법은 검체에 125I가 부착된 Human Leptin과 Human Leptin Antiserum 을 결합시키고, 이 결합체에 PEG 침전액을 넣어, 결합된 상태에서 렙틴의 양을 측정하는 이중항체법 원리를 이용하였다. 해당 측정법에 대한 Within and between assay variation 은 5개의 서로 다른 농도샘플을 이용하여 측정했을 때 다음과 같은 결과를 나타내었다. (Table 1)

3. 분석

대상자의 일반적 특성(나이, BMI)에 대해서는 체질별로 BMI에 따라 정상, 과체중, 비만의 세 그룹에 대해 각각 일원분산분석을 시행하여 군간 특성을 살펴보

며, 체질이 혈청 렙틴 농도에 미치는 영향을 분석하기 위해 체질과 BMI를 독립변수로 두고, 혈청 렙틴 농도를 종속변수로 둔 후 이원분산분석을 시행하였다. p-value가 0.05 이하일 경우를 유의한 것으로 판단하였으며, 통계 분석 패키지는 SPSS 12.0K를 사용하였다.

III. 研究結果

1. 대상자의 특성 및 체질별 혈중 렙틴

연구대상자의 수는 총 1054 명으로 남자가 395명, 여자가 659명이다. 사상체질 분포로 보면 남자 395명

Table 3. General Characteristics and Serum Leptin Concentration in Females

BMI		TE*	SE*	SY*	p-value
	N	67	177	187	
Normal	Age	41.69±16.08	42.96±15.03	42.18±14.99	0.807
	BMI(kg/m ²)	21.37±1.22	19.93±1.87	20.44±1.65	0.000
	Leptin(ng/mL)	7.06±3.35	6.02±3.34	6.15±3.64	0.103
	N	51	27	50	
Overweight	Age	45.45±15.37	51.89±13.14	47.64±13.51	0.168
	BMI(kg/m ²)	23.92±0.58	23.86±0.61	23.94±0.64	0.872
	Leptin(ng/mL)	8.55±3.80	8.96±4.20	7.95±3.79	0.521
	N	68	13	19	
Obesity	Age	55.26±15.31	54.69±15.48	54.53±15.68	0.979
	BMI(kg/m ²)	27.30±1.78	26.86±2.12	27.02±2.24	0.683
	Leptin(ng/mL)	11.96±5.27	12.03±5.49	11.15±5.18	0.830
	N	186	217	256	
Total	Age	47.68±16.63	44.77±15.27	44.16±15.16	0.052
	BMI(kg/m ²)	24.24±2.87	20.83±2.67	21.61±2.58	0.000
	Leptin(ng/mL)	9.26±4.74	6.75±3.95	6.87±4.03	0.000

*TE: Tac-eumin, SE: Soeumin, SY: Soyangin

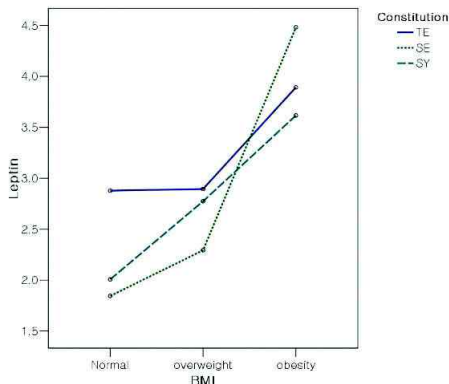


Fig. 1. Constitutions and serum leptin concentration by BMI in males

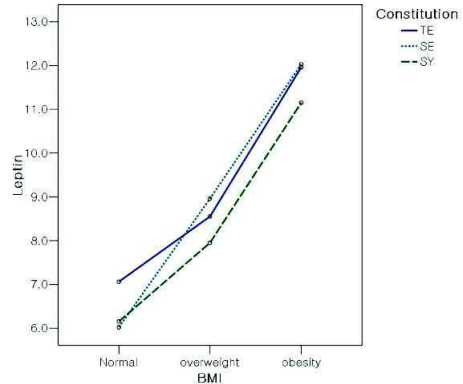


Fig. 2. Constitutions and serum leptin concentration by BMI in females

중 태음인이 147명, 소음인이 118명, 소양인이 130명이었고 여자 659명 중에 태음인이 186명, 소음인이 217명, 소양인이 256명이었다. 각 체질별 나이는 통계적으로 유의하지 않았으나, BMI는 남녀 정상군에서 체질별 유의한 차이를 보였다. (Table 2, Table 3)

2. BMI에 따른 체질과 혈청 렙틴 농도의 비교

남자의 경우 BMI 등급에 따른 체질과 혈청 렙틴 농도를 비교해 보았을 때 유의한 차이를 보였는데 (p=0.033), 정상군과 과체중의 혈중렙틴농도는 태음인이 가장 크고, 소양인, 소음인 순서로 수치의 차이를 보였으며, 과체중에서 비만으로 갈수록 소음인의 혈

청 렙틴 농도가 커져 소음, 태음, 소양 순서로 바뀌거나 태음인 정상군에서 과체중으로 갈수록 혈청 렙틴의 평균농도가 낮아지는 교호현상(interaction)이 유의하게 있었다($p=0.040$). (Fig. 1)

여자의 경우 BMI 등급에 따른 체질과 혈청 렙틴 농도를 비교해 보았을 때 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다 ($p=0.239$). 과체중과 비만의 혈청 렙틴 농도는 소음, 태음, 소양 순서로 나타났으나 과체중에서 정상으로 갈수록 태음, 소양, 소음 순서로 교호현상이 나타났는데, 통계적으로 유의하지는 않았다($p=0.660$). (Fig. 2)

IV. 考 察

본 연구는 체질과 혈청 렙틴 농도의 관련성을 살펴본 다기관 임상연구이다. 이미 알려진 바와 같이 렙틴은 비만과 관련된 가장 유력한 호르몬이며, 음식물의 섭취를 비롯한 많은 대사과정에 관여하고 있고, 천식과 관련이 있다고 보고되고 있다. 비만 또는 천식은 사상체질 중 특히 태음인에게 이환률이 높은 것으로 추정되고 있는데, 중성지방(triglyceride), 콜레스테롤(cholesterol) 등의 고전적인 비만 관련 대사 지표와 태음인 사이의 상관성은 이미 보고된 바 있다^{15,16}.

이러한 배경 하에서 저자들은 한국한의학회에서 2006년부터 전국의 한방병원 및 한의원에서 수집한 체질임상정보 및 생물학적 정보의 데이터베이스인 체질정보은행을 이용하여 체질이라는 개체특성에 따라 혈청 렙틴 농도의 차이가 있는지 알아보려 하였다. 많은 선행연구에서 지적인 바와 같이, BMI와 혈청 렙틴 농도의 비례관계는, 본 연구에서도 남녀 각각에서 BMI가 증가함에 따라 혈청 렙틴 농도가 증가하는 경향을 보였으며, 성별 비교 역시 선행연구¹⁷와 마찬가지로 여자의 혈청 렙틴 농도가 남자의 혈청 렙틴 농도보다 평균적으로 높았다.

체질이라는 변수와 혈청 렙틴농도의 관련성을 알아보기 위해 저자들은 성별과 BMI를 모두 보정한 상태에서 체질별 혈중렙틴농도를 비교해보려 하였다. 태음인의 경우 비만이라는 특성과 너무 밀접하게 관련이 있어서 이를 따로 보정할 경우 태음인의 N수가 급격히 줄어드는 단점이 발생하였기에, 저자들은

BMI와 체질을 모두 고려한 이원분산분석을 행하였다. 그 결과 남자의 경우 BMI 등급에 고려했을 때 체질별로 혈청 렙틴 농도가 유의한 차이를 보였다($p=0.033$). 그러나 여자 집단에서는 BMI에 따른 체질과 혈청 렙틴 농도 사이에 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았다. 또한 남자의 경우 소음인들은 과체중에서 비만으로 가면서 평균 혈청 렙틴 농도가 다른 체질보다 더 커졌으며, 태음인들의 경우 정상체중에서 과체중으로 갈 때 평균 혈청 렙틴 농도가 낮아지는 교호현상이 유의하게 나타났다($p=0.040$). 여자에서도 소음인의 경우 정상체중에서 과체중으로 가면서 혈중렙틴농도가 다른 체질보다 더 커지는 교호현상을 관찰할 수 있었으나 통계적으로 유의하지는 않았다.

그러나 이러한 교호현상에 대해, 그간 사상체질과 비만을 연구한 임상연구들 중 저자들이 발견한 내용과 일치하는 견해는 찾아볼 수 없었고, 다만, 비만과 관련 있는 유전자로 최근 알려진 FTO 유전자와 사상체질과 관련한 연구에서 태음인과 소양인에서는 FTO 유전자의 SNP를 가지고 있을 경우 비만해지는 경향이 있지만, 소음인에서는 그렇지 않았다는 보고가 있었는데¹⁸, 이 사실과 저자들이 발견한 교호현상이 어떤 관계가 있을 가능성이 있으나, 현재로서 그 관계를 명확히 서술하기는 어렵다.

한편, 이 연구는 몇 가지 한계점을 지니고 있는데, 첫째, 사상의학 장부론의 기액대사, 수곡대사의 개념은 일반적으로 포도당, 산소의 대사와 관련된 물질대사, 에너지 대사의 개념으로 이해될 수 있는 측면이 있지만, 사상의학에서 얘기하는 대사의 개념은 현대의학에서 얘기하는 대사의 개념을 넘어서서 장부의 대소, 성정 등의 여러 요소가 복합적으로 작용할 수 있기 때문에 물질대사, 에너지대사와 관련된 혈청 렙틴 농도의 체질별 차이만을 가지고 사상체질의 복합적 특성을 추정하는 것은 어려울 것이고, 둘째, 혈청 렙틴 농도에 영향을 줄 수 있는 다른 호르몬들, 예를 들어 그렐린(ghrelin)이나 인슐린 등 다양한 호르몬과의 상관성을 고려하지 못하였으며, 셋째, BMI를 통제된 상태에서 각 체질별로 혈청 렙틴 농도를 측정했다면 좀 더 체질이 혈청 렙틴 농도에 미치는 영향을 뚜렷하게 관찰할 수 있었을 것이다. 이러한 한계점들은 모두 이 연구가 이미 구축된 체질정보은행의 데이터를 기

반으로 한 후향적 연구이기 때문에 비롯된 것이다.

이러한 제한 요소들로 인해 본 연구의 결과가 태음인, 소음인 그리고 소양인과 혈청 렙틴 농도 간의 연관성을 확정적으로 제시할 수는 없다. 다만 물질 대사에 있어서 렙틴의 중요성, 비만과 태음인과의 연관성에 대한 연구 등 기존 선행연구에 대해 비교적 큰 수의 체질정보은행의 데이터를 이용하여 혈청 렙틴 농도와 사상체질과의 연관성을 탐색하는 최초의 다기관 임상 연구로서 향후 이러한 제한점을 극복하는 전향적 설계의 임상연구를 통해 사상체질과 비만에 대한 기전을 탐색하는 계기가 되기를 바란다.

V. 感謝의 글

이 논문은 2009년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구입니다 (과제번호 :20090084124).

VI. 參考文獻

- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, and Friedman J.M Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 1994; 372:425-432.
- Fei H, Okano H.J, Li C, Lee GH, Zhao C, Darnell R, and Friedman J.M. Anatomic localization of alternatively spliced leptin receptors (Ob-R) in mouse brain and other tissues. 1997;94(13):7001-7005.
- Beck B. Neuropeptide Y in normal eating and in genetic and dietary-induced obesity. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2006; 361(1471):1159-1185.
- Friedman J.M, and Halaas J.L. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*. 1998;395: 763-770.
- Considine R.V, Sinha M.K, Heiman M.L, Kriauciunas A, Stephens T.W, Nyce M.R, Ohannesian J.P, Marco C.C, McKee L.J, and Bauer T.L. Serum immunoreactive -leptin concentrations in normal-weight and obese humans. 1996;334(5):292-295.
- Martin S.S, Qasim A, and Reilly M.P. Leptin Resistance A Possible Interface of Inflammation and Metabolism in Obesity-Related Cardiovascular Disease. *J of the American College of Cardiology*. 2008;52(15):1201-1210.
- Castro-Rodriguez J.A. Relationship between obesity and asthma. *Archivos de Bronconeumologia*. 2007;43(3): 171-175.
- Guler N, Kirerleri E, Ones U, Tamay Z, Salmayenli N, and Darendeliler F. Leptin: does it have any role in childhood asthma? *The of Allergy and Clinical Immunology*. 2004;114(2): 254-259.
- Shore S.A, Fredberg J.J. Obesity, smooth muscle, and airway hyperresponsiveness. *The of Allergy and Clinical Immunology*. 2005;115(5):925-927.
- Shore S.A, Obesity and asthma: possible mechanisms. *The of Allergy and Clinical Immunology*. 2008;121 (5):1087-1093.
- Kim JY, Pham D.D. Sasang Constitutional Medicine as a Holistic Tailored Medicine. *eCAM*. 2009;6(S1): 11-19.
- Chae H, Lyoo IK, Lee SJ, Cho SH, Bae HS, Hong MC, and Shin MK. An alternative way to individualized medicine: psychological and physical traits of Sasang typology. *The of Alternative & Complementary Medicine*. 2003;9(4):519-528.
- Shim EB, Lee SW, Kim JY, Earm YE. Physiome and Sasang Constitutional Medicine. *The of Physiological Sciences*. 2008;58(7):433-440.
- WHO. Global Database on Body Mass Index an interactive surveillance tool for monitoring nutrition transition [online], Available from <http://www.who.int/bmi/>
- Kim KY. A Study on the Changes of Blood Constituent in Male Students of TAE-EUM-IN. *of Sasang Constitutional Medicine*. 1991;3:151-172. (Korean)
- Cho MS, Kho BH, Song IB. A Clinical Study of the Obesity Patients according to Sasang Constitution. *J of Sasang Constitutional Med*. 1998;10(2):485-511. (Korean)

17. Kim DL, Kim NH, Shin DH, Kim SG, Choi KM, Kim JK, Shin C, Lee SG, Baik SH, Choi DS. Plasma Leptin Concentration, Obesity, and Insulin Resistance in Healthy Korean Population. Korean Diabetes Journal. 2002;26:100-111. (Korean)
18. Cha SW, Choi SM, Kim KS, Park BL, Kim JR, Kim JY, and Shin HD. Replication of genetic effects of FTO polymorphisms on BMI in a Korean population. Obesity. 2008;16(9):2187-2189.