



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



**저작자표시.** 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



**비영리.** 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



**변경금지.** 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

의학 석사학위 논문

한국인에서 전신성 홍반성 루푸스와  
렙틴 및 그렐린과의 연관성

아주대학교 대학원

의학과

최길순

한국인에서 전신성 홍반성 루푸스와  
렙틴 및 그렐린과의 연관성

지도교수 서 창 희

이 논문을 의학 석사학위 논문으로 제출함.

2008년 2월

아 주 대 학 교 대 학 원

의 학 과

최 길 순

최길순의 의학 석사학위 논문을 인준함.

심사위원장 서 창 희 인

심사위원 박 해 심 인

심사위원 박 선 인

아 주 대 학 교 대 학 원

2007년 12월 21일

## 감사의 글

수련의 과정 중에 시작한 논문이 많은 사람의 격려와 도움으로 드디어 결실을 맺고 한 권의 책으로 나오게 되었습니다. 무엇보다 논문의 계획에서부터 마지막까지 많은 관심과 애정으로 지도와 격려를 아끼지 않으셨던 서창희 교수님께 진심으로 감사드립니다. 그리고 바쁘신 와중에도 조언과 격려를 해주셨던 박해심 교수님과 박선 교수님, 남동호 교수님께 감사의 말씀을 드립니다. 논문이 완성되기까지 선배로, 동료로 때로는 언니로 도움을 아끼지 않았던 김현아 선생님과 실험 과정에서 많은 도움을 주신 김정분 선생님, 전자영 선생님께 감사드립니다. 무엇보다 이 연구가 가능하도록 채혈을 허락하신 환자분들의 뜻을 마음에 새기며 감사의 말씀을 전합니다. 그리고 아침 금식에도 불구하고 채혈에 동의하신 알레르기-류마티스 내과 외래 간호사 선생님들과 연구 간호사 선생님, 그리고 후배 학생들과 내과 동기들에게 감사드립니다. 마지막으로 제가 이 자리에 있을 수 있도록, 더 큰 꿈을 가지고 앞으로 나아갈 수 있도록 물심양면으로 도와주시는 부모님과 오빠, 동생에게 진심으로 감사의 말씀을 전하며, 처음 의대 진학을 꿈꾸었던 초심을 잊지 않고 더욱 열심히 노력하겠습니다. 감사합니다.

2007년 12월

최길순

## 한국인에서 전신성 홍반성 루푸스와 렙틴 및 그렐린과의 연관성

**목적:** 렙틴은 지방 세포에서 분비되어 식욕을 억제시키고 포만감을 느끼게 하는 대표적인 호르몬이며, 그렐린은 렙틴의 길항 호르몬으로 알려져 있다. 최근 발표된 연구들에 의하면 렙틴과 그렐린 단백질이 단순한 에너지 대사 조절 기능 뿐만 아니라 면역 반응에 관여하며 자가 면역을 일으킨다고 한다. 본 연구에서는 렙틴과 그렐린 단백질이 자가 면역 질환인 전신성 홍반성 루푸스의 발병에 기여할 것이라는 가정 하에 한국인 전신성 홍반성 루푸스 환자를 대상으로 렙틴과 그렐린 단백질의 양을 측정하여 정상 대조군과의 차이를 비교함으로써 전신성 홍반성 루푸스와 렙틴 및 그렐린 단백질과의 연관성을 밝히고 또한 임상 양상 및 질병 활성도와의 관련성을 확인하고자 하였다.

**방법:** 미국 류마티스학회에서 1982년 개정한 전신성 홍반성 루푸스의 진단기준을 만족한 한국인 전신성 홍반성 루푸스 환자에서 임신 중이거나 고혈압 또는 당뇨병이 있거나, 프레드니솔론 7.5 mg/일 이상을 복용하고 있는 환자를 제외한 70명의 전신성 홍반성 루푸스 환자와 류마티스 질환의 기왕력이 없는 39명의 건강한 자원자를 정상 대조군으로 하여 연구를 수행하였다. 각 군에서 렙틴과 그렐린 단백질을 면역효소법을 이용하여 측정하였으며, 전신성 홍반성 루푸스 환자에서 채혈 당시의 연령, 키, 몸무게, body mass index (BMI)를 측정하였고, 임상증상과 검사실 검사 결과를 확인하여 systemic lupus

erythematosus disease activity index (SLEDAI)와 systemic lupus international collaborative clinics/american college of rheumatology damage index (SLICC/ACR DI)를 평가하였다.

**결과:** 렙틴 단백질은 전신성 홍반성 루푸스 환자군( $136.20 \pm 96.77$  pg/mL)에서 정상 대조군( $85.70 \pm 34.79$ )보다 유의하게 높았으며, 그렐린 단백질은 전신성 홍반성 루푸스 환자군( $3.20 \pm 0.33$  ng/mL)이 정상 대조군( $3.33 \pm 0.26$  ng/mL)보다 유의하게 낮았다(각각  $p < 0.05$ ). 연령, 몸무게, BMI를 고려한 로지스틱 회귀분석에서도 혈청 렙틴 단백질은 전신성 홍반성 루푸스 환자군에서 유의하게 높았으며, 그렐린 단백질은 유의하게 낮은 값을 보였다( $p=0.045$ ,  $p=0.033$ ). 전신성 홍반성 루푸스 환자군에서 렙틴 단백질과 임상양상 사이에는 통계적으로 유의한 관련성은 없었으나 뼈 발진, 구강 궤양, 관절염, 탈모, 신장염 등에서 렙틴 단백질치가 높은 경향을 보였다. 그렐린 단백질은 관절염과 혈액학적 이상을 보이는 환자군에서 유의하게 더 높았다( $p < 0.05$ ). 질병 활성도 표지자와 상관관계를 평가하였을 때 렙틴 단백질은 보체(C3)와  $r=0.316$ 으로 양의 상관관계를 보였고, 그렐린 단백질은 유의한 상관관계를 보이지 않았다.

**결론:** 이상의 결과는 렙틴 및 그렐린 단백질이 전신성 홍반성 루푸스의 발병에 관여할 뿐만 아니라 루푸스의 임상 양상 발현과도 연관성이 있음을 시사하나, 질병 활성도 표지자로 사용하는 문제에 대해서는 더 많은 연구가 필요할 것으로 보인다.

---

핵심어: 전신성 홍반성 루푸스, 렙틴(Leptin), 그렐린(Ghrelin), 질병 활성도

## 차례

국문 요약 .....	i
차례 .....	iii
그림 차례 .....	v
표 차례 .....	vi
I. 서론 .....	1
II. 재료 및 방법 .....	4
A. 대상 환자군의 선별 .....	4
1. 대상 환자군과 대조군 .....	4
2. 환자군과 대조군으로부터 혈청 채취 .....	4
3. 임상적 고찰 .....	4
B. 렙틴과 그렐린 단백질 측정 .....	5
1. 렙틴 단백질 측정 .....	5
2. 그렐린 단백질 측정 .....	5
C. 통계 분석 .....	6
III. 결과 .....	7
A. 대상군의 렙틴과 그렐린 단백질 .....	7
B. 루푸스 환자군의 임상적 특성 .....	10
C. 루푸스 환자군의 임상 양상과 렙틴, 그렐린 단백질과의 관계 .....	12
D. 루푸스 환자군의 질병 활성도 표지자와 렙틴, 그렐린 단백질과의 관계 .....	16
IV. 고찰 .....	17



V. 결론 .....	24
참고문헌 .....	25
ABSTRACT .....	30

## 그림 차례

Fig. 1. Leptin and Ghrelin exert antagonistic regulatory effects on energy balance and inflammation. ....	3
Fig. 2. Serum leptin levels in systemic lupus erythematosus (SLE) and normal control (NC) .....	8
Fig. 3. Serum ghrelin levels in systemic lupus erythematosus (SLE) and normal control (NC) .....	9

## 표 차례

Table 1. General characteristics of patients .....	7
Table 2. Clinical features of systemic lupus erythematosus patients .....	11
Table 3. Laboratory features of systemic lupus erythematosus patients ...	12
Table 4. Comparison of serum leptin levels according to the clinical manifestation in systemic lupus erythematosus .....	13
Table 5. Comparison of serum ghrelin levels according th the clinical manifestations in systemic lupus erythematosus .....	14
Table 6. Correlation between clinical variables and leptin/ghrelin levels in systemic lupus erythematosus .....	15
Table 7. Correlation between disease activity markers and serum leptin/serum ghrelin in systemic lupus erythematosus .....	16

## I. 서론

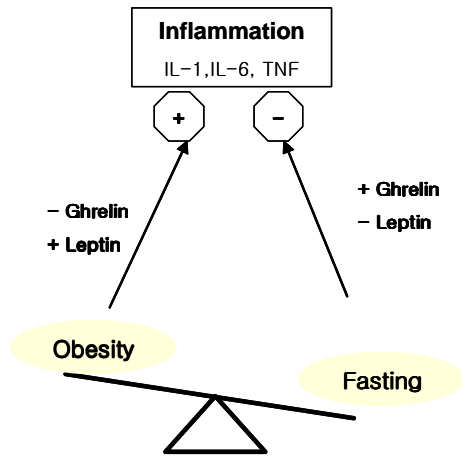
전신성 홍반성 루푸스(systemic lupus erythematosus, SLE)는 다양한 자가 항체와 면역 복합체에 의해 전신의 조직에 침범되는 자가 면역 질환으로 피부, 혈액계, 심장계, 신장계, 소화기계, 근골격계, 신경계 등에서 다양한 임상증상을 나타낸다. 전신성 홍반성 루푸스의 원인 및 발병 기전은 명확히 알려져 있지 않지만, 유전적 소인을 가지고 있는 사람에서 감염, 자외선, 약물, 호르몬 등의 환경적인 요인의 작용에 의해서 발병하는 것으로 생각되고 있다(Marshall, 2002; Hahn 등, 2005).

최근 비만 인구의 증가와 함께 그 근간이 되는 지방세포에 대한 관심이 고조되면서 지방세포가 단순히 지방의 저장 장소가 아닌 아디포넥틴, 렙틴, resistin, TNF- $\alpha$ , Interleukin-6 등의 다양한 물질을 분비하는 내분비 기관의 하나로 간주되었고, 이들의 생체 내 기능과 역할을 규명하려는 많은 연구가 이루어지고 있다. 본 연구에서 이 중 렙틴 호르몬과 렙틴 호르몬의 길항 호르몬으로 알려진 그렐린 호르몬에 대해 살펴보았다.

렙틴은 지방세포에서 분비되어 식욕을 억제시키고 포만감을 느끼게 하며 에너지 대사를 조절하는 것으로 알려져 있으며, 이후로 여러 연구를 통해 렙틴이 지방분해 뿐만 아니라 당과 인슐린 대사, 조혈 작용, 혈관 생성, 생식 기관 조절 등에 관여한다고 알려져 있다(Fantuzzi, 2005). 또한 1994년 *ob* 유전자의 변이에 의해 생성된 *db/db* 마우스 모델에서 흉선 위축이 관찰된 이후 면역 조절에서 렙틴의 역할에 대한 여러 연구들이 진행되어 오고 있다. 수용체가 IL-2, IL-6, IL-15 등과 유사하여 type 1 cytokine superfamily로 분류되기도 하는 렙틴 호르몬은 CD4<sup>+</sup> T 세포 및 단핵구를 활성화시키고, 식세포 작용과 여러 사이토카인의 생성을 증가시켜 염증 반응 및 면역 반응을 활성화시키는 작용을

하는 것으로 알려져 있다(Matarese 등, 2002; Victor 등, 2003; Fantuzzi. 2005). 체내의 렙틴 양이 감소될 경우에는 면역 억제 상태가 유발되어 감염이 잘 되는 것으로 알려지고 있으며, 렙틴 수치가 높은 경우 면역 반응이 과도하게 일어남으로써 자가 면역 현상의 전단계를 초래한다고 한다(Matarese, 2000; Matarese 등, 2002). 마우스 모델에서, 다발성 경화증, 자가 면역 뇌척수염에서 렙틴과 자가 면역 질환과의 관련성이 규명되어졌고(Matarese 등, 2001), 최근에는 류마티스 관절염 환자와 루푸스 환자에서 혈청 렙틴 호르몬이 정상 대조군보다 증가되어 있음이 보고되었다(Kawai 등, 1998; Garcia-Gonzalez 등, 2002; Bokarewa 등, 2003). 이로 미루어 렙틴이 루푸스 발병에 기여할 것으로 생각되어진다.

그렐린은 주로 위장에서 분비되어 혈중에 존재하는 유일하게 알려진 식욕 증가 호르몬으로 렙틴과 함께 에너지 대사에 관계하며 식사 전에 증가하였다가 식사와 함께 감소하는 등 식욕 증가, 지방 세포의 증식 및 분화를 촉진하고 에너지 대사를 조절한다고 알려져 있다(Kojima과 Kangawa, 2004). 백서를 대상으로 한 연구에서 렙틴의 포만유도 효과는 그렐린의 분비를 억제 시킨다고 하는 것으로 보아 그렐린은 렙틴의 길항 호르몬으로 생각되어지며, 에너지 대사 및 면역 반응에서도 동일한 작용을 할 것으로 생각되어진다(Fig. 1). 최근의 연구에 따르면 렙틴에 의해 유도된 단핵구와 T 림프구의 염증 반응이 그렐린에 의해 의미 있게 감소되었다고 한다(Dixit 등, 2004). 그리고 류마티스 관절염 환자와 정상 대조군을 비교해보았을 때 혈청 그렐린 호르몬은 류마티스 관절염 환자에서 의미 있게 낮은 것으로 보고하였다(Otero. 2004). 이로 보아 그렐린 호르몬도 렙틴과 함께 면역 반응 이상에 의해 발생하는 전신성 홍반성 루푸스의 발병에 관여할 것으로 생각된다.



**Fig. 1. Leptin and Ghrelin exert antagonistic regulatory effects on energy balance and inflammation.**

그러나 지금까지 정상 대조군과 전신성 홍반성 루푸스 환자의 비교 연구에서 전신성 홍반성 루푸스 환자에게서 렙틴 단백질 수치가 유의하게 증가되었다는 연구가 몇 차례 보고되었으나, 렙틴 단백질의 증가와 임상 증상의 연관성에 대한 비교 연구는 없었을 뿐 아니라 한국인을 대상으로 한 연구도 이전까지 없었다. 또한 렙틴의 길항 작용을 하는 그렐린 호르몬의 경우 렙틴과 함께 면역 반응에 관여할 것으로 생각되나 이 역시 전신성 홍반성 루푸스 환자를 대상으로 한 연구가 아직 없었기에 렙틴과 그렐린 단백질이 전신성 홍반성 루푸스의 발병에 관여할 것이라는 가정 하에 전신성 홍반성 루푸스 환자와 정상 대조군 간에 렙틴과 그렐린 단백질 양의 차이를 비교함으로써 그 연관성을 밝히고 또한 임상적 특징과의 관련성을 확인하고자 하였다.

## II. 재료 및 방법

### A. 대상 환자군의 선별

#### 1. 대상 환자군과 대조군

아주대학교 의과대학 부속병원 류마티스 내과에서 치료중인 전신성 홍반성 루푸스 환자 70명을 대상으로 하였으며, 류마티스 질환의 기왕력이 없는 39명의 건강한 자원자를 정상 대조군으로 하였다. 전신성 홍반성 루푸스 환자는 미국 류마티스 학회의 1982년 개정 분류 기준을 모두 만족하였으며, 임신 중인 자, 기존에 당뇨병, 고혈압, 고지혈증 등의 대사성 질환이 있거나 프레드니솔론 7.5 mg/일 이상을 복용하고 있는 환자는 제외하였다.

#### 2. 환자군과 대조군으로부터 혈청 채취

대상 환자군과 대조군으로부터 6시간 이상 금식한 후 검체를 채취하였으며, 혈청내의 렘틴과 그렐린 단백을 측정하기 위한 혈청을 분리하여 영하 20℃에서 보관하였다.

#### 3. 임상적 고찰

혈청 채취시의 나이, 키, 몸무게, body mass index (BMI)를 측정하였으며, 임상기록을 고찰하여 채혈당시의 임상증상(뺨 발진, 관절염, 탈모, 구강궤양, 신장염 등)과 유병 기간을 확인하였다. 혈청 채취시의 말초 혈액 검사 및 혈액 화학검사, 요검사, 보체치, anti-ds DNA항체 등의 검사실 검사 자료와 임상 증상을 통해 systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI)와 임상 기록을 고찰하여 systemic lupus international collaborative

clinics/american college of rheumatology damage index (SLICC/ACR DI)를 조사하였다.

## B. 렙틴과 그렐린 단백질 측정

### 1. 렙틴(Leptin) 단백질 측정

렙틴은 Human leptin ELISA Kit (BioSource International, Inc. Camarillo, California)을 사용하여 혈청 렙틴을 측정하였다. 간략하게 설명하면 Human Leptin Antibody-coated된 96-well microplate에 기준 혈청 및 검사 혈청을 100  $\mu$ l 넣고 conjugate solution을 각 well당 100  $\mu$ l씩 넣은 후(total well 당 200  $\mu$ l) 상온에서 2시간 동안 반응시킨다. 이후 각 well을 350  $\mu$ l의 wash buffer로 4회 세척 후 Streptavidin-HRP working solution을 각 well당 100  $\mu$ l씩 넣은 후 상온에서 30분 동안 반응시키고 각 well을 4회 세척한 다음 well 당 100  $\mu$ l씩의 substrate solution을 넣고 빛을 피해서 상온에서 30분 동안 발색시킨 후 Stop solution 100  $\mu$ l로 발색을 중지시켜 450 nm에서 흡광도를 측정하였다. 기준 혈청을 단계적으로 희석하여 측정한 흡광도로 표준 곡선을 만들어 렙틴 단백을 측정하였으며 pg/mL로 나타내었다.

### 2. 그렐린(Ghrelin) 측정

그렐린은 Human ghrelin ELISA Kit (Phoenix Pharmaceuticals, Inc. Burlingame, California)을 사용하여 측정하였다. Human ghrelin Antibody-coated된 96-well microplate에 기준 혈청과 검사 혈청을 50  $\mu$ l씩 넣고 각 well에 25  $\mu$ l씩의 Primary anti-serum과 25  $\mu$ l씩의 biotinylated peptide를 넣은 후 2시간동안 상온에서 300~400 rpm으로 흔들면서 반응시킨 다음 각 well을 350  $\mu$ l의 wash buffer로 4회 세척 후 각 well당 100  $\mu$ l의



streptavidin-horseradish peroxidase (SA-HRP) working solution을 넣고 1시간 동안 상온에서 흔들면서 반응시킨다. 다시 각 well을 350  $\mu$ l의 wash buffer로 4회 세척한 후 substrate solution을 각 well당 100  $\mu$ l씩 넣은 후 빛을 차단한 채로 1시간동안 상온에서 300~400 rpm으로 흔들면서 반응시킨 다음 각 well에 stop solution (2N HCl) 100  $\mu$ l을 넣고 발색을 중지시킨 후 450 nm에서 흡광도를 측정하였다. 기준 혈청을 단계적으로 희석하여 측정한 흡광도로 표준 곡선을 만들어 그렐린 단백을 측정하였으며 ng/mL로 나타내었다.

### C. 통계분석

통계분석은 SPSS v 13.0 for window (SPSS Inc., Chicago, IL)을 이용하였고, p값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다. 실험군과 정상 대조군의 실험 결과를 비교하기 위하여 독립표본 t-test (Independent Student t-test)를 시행하여 통계적 유의성을 관찰하였다. 실험군에서 임상양상의 유무에 따른 렙틴과 그렐린의 유의성을 확인하기 위해 비모수 검증법(Mann-Whitney U-test)을 시행하였고, 질병 활성도 및 검사 항목들에서 렙틴 및 그렐린 단백질의 상관관계를 파악하고자 Pearson 상관계수를 구하였다.

### III. 결과

#### A. 대상군의 렙틴과 그렐린 단백질

70명의 루푸스 환자 중 남자가 1명(1.5%), 여자가 69명(98.5%)이었으며, 연령 분포는 14세에서 45세로 평균연령은 34.6세였다. 키 분포는 150 cm에서 186 cm로 평균키는 160.54 cm였고 몸무게 분포는 45 kg에서 85 kg으로 평균 몸무게는 55.8 kg로 BMI는 16.53 kg/m<sup>2</sup>에서 31.6 kg/m<sup>2</sup>으로 평균 21.64 kg/m<sup>2</sup>였다. 39명의 정상 대조군을 살펴보면, 남자가 2명(5.1%), 여자가 37명(94.9%)이었으며, 연령 분포는 20세에서 48세로 평균연령 27.4세였다. 키 분포는 153 cm에서 174 cm로 평균키 162.46 cm였으며, 몸무게는 43 kg에서 100 kg으로 평균 몸무게 54.53 kg으로 BMI는 16.80 kg/m<sup>2</sup>에서 34.6 kg/m<sup>2</sup>으로 평균 20.60 kg/m<sup>2</sup>였다. 루푸스 환자군과 정상 대조군에서 연령에는 유의한 차이를 보였으나( $p < 0.001$ ), 성별, 몸무게, 키, BMI는 두 군간의 차이가 없었다(Table 1).

Table 1. General characteristics of patients.

Characteristics	SLE (n=70)	NC (n=39)	<i>p</i> value
Sex (F/M)	69/1	37/2	NS
Mean age (years)	34.64 ± 6.73	27.41 ± 6.63	$p < 0.001^*$
Mean weight (kg)	55.80 ± 8.92	54.53 ± 9.85	NS
Mean height (cm)	160.54 ± 5.31	162.46 ± 5.16	NS
Mean BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.64 ± 3.26	20.60 ± 3.03	NS

SLE=systemic lupus erythematosus; NC=normal control; NS=not significant.

\*Values are presented as mean ± SD, by Student t-test ( $p$ -value <0.001).

전신성 홍반성 루푸스 환자군에서 렙틴 단백치를 살펴보면 평균  $136.20 \pm 96.77$  pg/mL로 정상 대조군의  $85.70 \pm 34.79$  pg/mL에 비해 유의하게 높았다(Fig. 2).

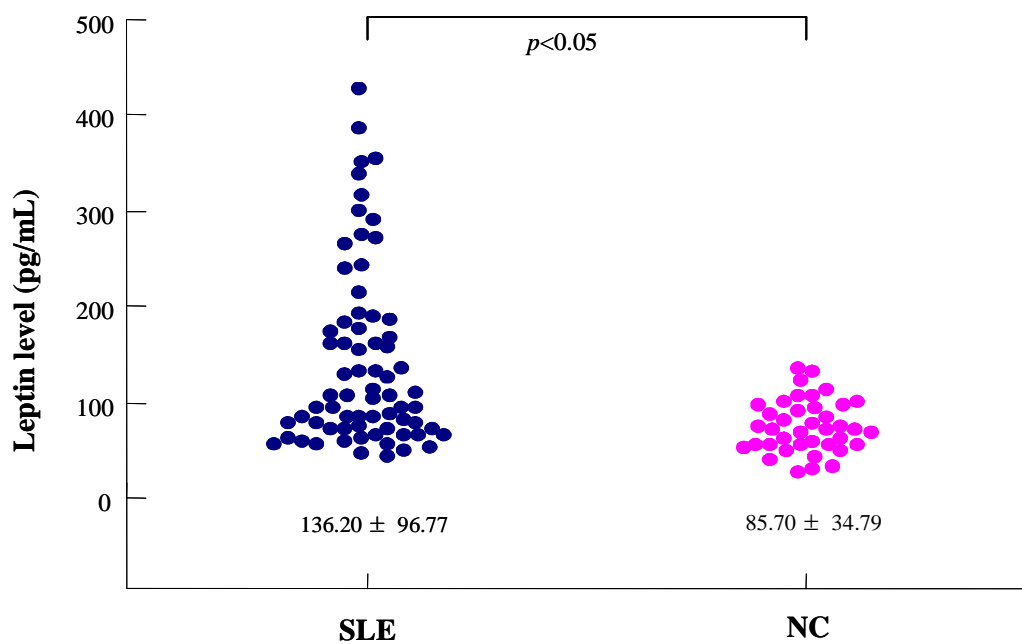
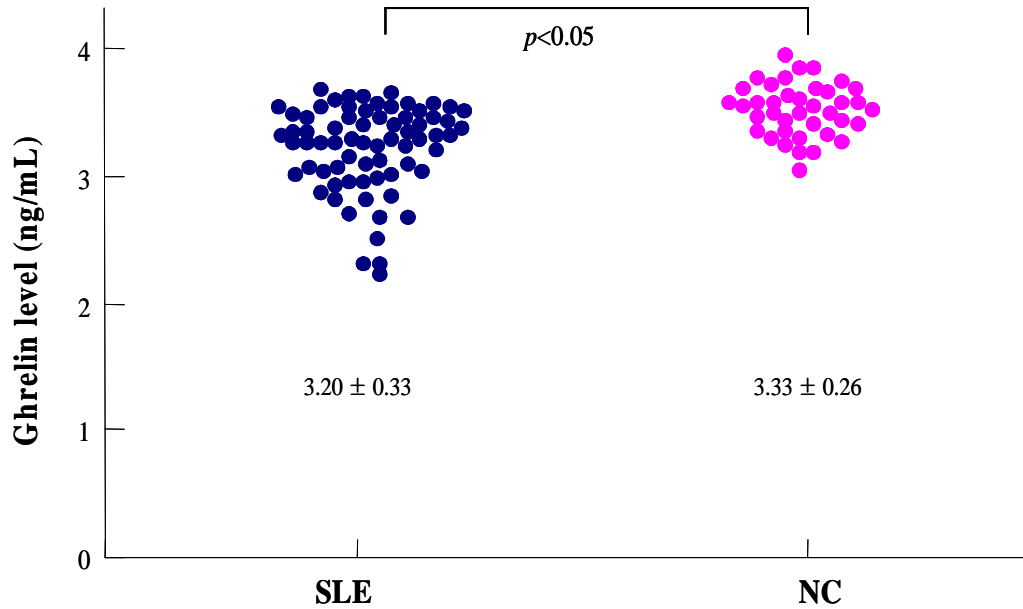


Fig. 2. Serum leptin levels in systemic lupus erythematosus (SLE) and normal control (NC). Leptin levels (mean  $\pm$  SD) were determined by ELISA, in 70 SLE patients and 39 controls.  $p$ -value was determined by student t-test.

그렐린 단백질은 전신성 홍반성 루푸스 환자군에서  $3.20 \pm 0.33$  ng/mL로 정상 대조군의  $3.33 \pm 0.26$  ng/mL보다 유의하게 낮았다(Fig. 3).



**Fig. 3.** Serum ghrelin levels in systemic lupus erythematosus (SLE) and normal control (NC). Ghrelin levels (mean  $\pm$  SD) were determined by ELISA, in 70 SLE patients and 39 controls.  $p$ -value was determined by student t-test.

연령, 몸무게, BMI에 고려한 로지스틱 회귀분석에서도 혈청 렙틴 단백질은 전신성 홍반성 루푸스 환자군에서 정상 대조군보다 유의하게 높았으며, 그렐린 단백질은 정상 대조군보다 통계적으로 유의하게 낮았다(각각  $p=0.045$ ,  $p=0.033$ ).

## B. 루푸스 환자군의 임상적 특성

전신성 홍반성 루푸스 환자군 70명의 평균 유병 기간은 47.4개월 이었으며, 스테로이드는 사용량은 하루 평균 2.5 mg이었다. 임상 증상을 살펴보면, 뺨 발진을 동반한 경우가 8례(11.4%)였고, 장막염 2례(2.8%), 구강궤양 10례(14.2%), 관절염 21례(30%), 광과민증 21례(30%), 탈모증 5례(7.1%)였다. 신장염을 가진 환자는 11례(15.7%)였고, 백혈구 감소, 림프구 감소 또는 혈소판 감소 등 혈액학적 이상을 보이는 환자는 40례(57.1%)였으며, 면역학적 이상을 만족하는 환자는 31례(44.2%)였다. 그리고, 전신성 홍반성 루푸스 환자들의 전반적 질병 활성도인 SLEDAI는 평균 3.24점이었으며, SLICC/ACR Damage index는 평균 0.49점이었다(Table 2).

검사 소견 중에서 헤모글로빈은 평균 12.34 g/dL, 백혈구는 4930 / $\mu$ L, 혈소판은 243100 / $\mu$ L였으며, 혈당은 평균 84.13 mg/dL, 콜레스테롤은 평균 149.39 mg/dL, 트리글라이세라이드는 평균 98.16 mg/dL, 고밀도 지질단백은 평균 58.73 mg/dL였으며, C3는 평균 107.8 mg/dL, 항 dsDNA 항체는 평균 13.54 IU/mL였으며 ESR은 평균 14.43 mm/hr였다(Table 3).

**Table 2. Clinical features of systemic lupus erythematosus patients.**

<b>Features</b>	<b>Number or mean*</b>	<b>Percentage(%)</b>
Total patients	70	100
Duration of SLE (months)	47.41 ± 33.66	
Prednisolone dose (mg)	2.50 ± 1.98	
Malar rash	8	11.4
Serositis	2	2.8
Oral ulcer	10	14.2
Arthritis	21	30
Photosensitivity	21	30
Alopecia	5	7.1
Renal disease	11	15.7
Hematologic disorder	40	57.1
Immunologic disorder	31	44.2
SLEDAI	3.24 ± 2.81	-
SLICC/ACR DI	0.49 ± 0.65	-

\* Values presented as mean ± SD, SLEDAI=systemic lupus erythematosus disease activity; SLICC/ACR DI=systemic lupus international collaborative clinics/american college of rheumatology damage index.

**Table 3. Laboratory features of systemic lupus erythematosus patients.**

<b>Features</b>	<b>Mean*</b>
Anti-ds DNA (IU/ml)	13.54 ± 13.96
Complement 3 (mg/dL)	107.80 ± 29.07
Complement 4 (mg/dL)	21.79 ± 10.13
Hemoglobin (g/dL)	12.34 ± 1.35
Leukocyte (/μL)	4930 ± 2121
Lymphocyte (/μL)	1471 ± 642
Platelet (/μL)	243100 ± 72100
Glucose (mg/dL)	84.13 ± 11.70
Cholesterol (mg/dL)	149.39 ± 28.14
HDL (mg/dL)	58.73 ± 15.13
TG (mg/dL)	98.16 ± 119.45
ESR (mm/hr)	14.43 ± 11.13

\* Values presented as mean ± SD, HDL=high density lipoprotein; TG=triglyceride; ESR=erythrocyte sedimentation rate.

### C. 루푸스 환자군의 임상 양상과 렙틴 및 그렐린 단백질과의 관계

전신성 홍반성 루푸스 환자군의 임상 양상과 렙틴 단백질과의 관계를 살펴보았을 때, 뺨 발진, 구강 궤양, 관절염, 탈모, 신장염 등을 보이는 군에서 렙틴 단백질 치가 그렇지 않은 군보다 높은 경향을 보였으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(Table 4).

**Table 4. Comparison of serum leptin levels according to the clinical manifestations in systemic lupus erythematosus.**

Feature		Serum leptin levels (pg/mL)	<i>p</i> -value
Malar rash	Positive group	176.35 ± 117.53	NS
	Negative group	131.02 ± 93.65	
Serositis	Positive group	110.37 ± 16.65	NS
	Negative group	136.96 ± 98.07	
Oral ulcer	Positive group	155.34 ± 76.32	NS
	Negative group	133.01 ± 99.96	
Arthritis	Positive group	146.28 ± 92.17	NS
	Negative group	131.88 ± 99.29	
Photosensitivity	Positive group	123.89 ± 91.04	NS
	Negative group	141.47 ± 99.57	
Alopecia	Positive group	138.39 ± 88.54	NS
	Negative group	136.03 ± 98.01	
Renal disease	Positive group	178.52 ± 139.36	NS
	Negative group	128.31 ± 85.97	
Hematologic disorder	Positive group	134.37 ± 98.37	NS
	Negative group	139.69 ± 95.62	

Serum leptin levels were shown as mean ± SD. This data was assessed using Mann-Whitney U-test. NS=not significant.

그렐린 단백질과 전신성 홍반성 루푸스 환자군의 임상 양상을 살펴보면, 관절염이 있는 환자군에서 그렐린 단백질 치가 3.06 ± 0.41 ng/mL로 관절염이 없는 환자군의 3.26 ± 0.28 ng/mL에 비해 유의하게 낮았으며(*p*=0.049) 혈액학적



이상을 보이는 환자군에서도 그렐린 단백 치가  $3.15 \pm 0.15$  ng/mL로 그렇지 않은 군의  $3.30 \pm 0.22$  ng/mL에 비해 유의하게 낮았다( $p=0.042$ ). 그 외에 뺨 발진이나 장막염, 구강궤양, 광과민증, 탈모, 신장염 등에서는 그렐린 단백 치의 유의한 차이가 없었다(Table 5).

**Table 5. Comparison of serum ghrelin levels according th the clinical manifestations in systemic lupus erythematosus.**

Feature		Serum ghrelin levels (ng/mL)	<i>p</i> -value
Malar rash	Positive group	$3.28 \pm 0.29$	NS
	Negative group	$3.19 \pm 0.34$	
Serositis	Positive group	$3.35 \pm 0.37$	NS
	Negative group	$3.19 \pm 0.33$	
Oral ulcer	Positive group	$3.24 \pm 0.31$	NS
	Negative group	$3.19 \pm 0.34$	
Arthritis	Positive group	$3.06 \pm 0.41$	0.049
	Negative group	$3.26 \pm 0.28$	
Photosensitivity	Positive group	$3.20 \pm 0.37$	NS
	Negative group	$3.20 \pm 0.32$	
Alopecia	Positive group	$3.19 \pm 0.28$	NS
	Negative group	$3.20 \pm 0.34$	
Renal disease	Positive group	$3.32 \pm 0.17$	NS
	Negative group	$3.18 \pm 0.35$	
Hematologic disorder	Positive group	$3.15 \pm 0.37$	0.042
	Negative group	$3.30 \pm 0.22$	

Ghrelin levels were shown as mean  $\pm$  SD. This data was assessed using an Mann-Whitney U-test. NS=not significant.

본 연구에 포함된 전신성 홍반성 루푸스 환자군을 임상 양상으로 재분류하였을 경우 특정 임상 양상을 발현하는 환자의 수가 적어 렙틴 및 그렐린 단백질의 루푸스 환자군의 임상 양상의 비교는 독립 표본 t-test (Independent Student t-test)를 시행하지 못하고 비모수 검증법(Mann-Whitney U-test)을 시행하였다.

루푸스 환자군에서 연령, 몸무게, BMI, 스테로이드 사용량, 유병기간 등과 렙틴 및 그렐린 단백질의 상관관계를 살펴보면, 렙틴은 연령, 몸무게, BMI 와  $r=0.321$ ,  $r=0.494$ ,  $r=0.598$ 로 양의 상관관계를 보였으나(각각  $p=0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ) 그렐린 단백질은 통계학적으로 유의한 상관관계를 보이지 않았다(Table 6).

**Table 6. Correlation between clinical variables and leptin/ghrelin levels in systemic lupus erythematosus.**

Characteristics	Correlation coefficient, r	
	Leptin	Ghrelin
Age (years)	0.321 (p=0.001)	NS
Weight (kg)	0.494 (p<0.001)	NS
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.598 (p<0.001)	NS
Prednisone doses (mg/day)	NS	NS
Duration of SLE (months)	NS	NS

These data were assessed using a Pearson correlation. NS=not significant.

#### D. 루푸스 환자군의 질병 표지자와 렙틴 및 그렐린 단백질과의 관계

렙틴 단백질과 기존의 질병 활성도 표지자와 상관관계를 살펴보았다(Table 7). 렙틴은 C3와  $r=0.316$ 로 양의 상관관계를 보였으며 이는 통계학적으로 유의하였다( $p=0.008$ ). 그러나 항 dsDNA 항체, 헤모글로빈, 백혈구, 림프구, 혈소판, SLEDAI, SLICC/ACR DI와는 유의한 상관관계를 보이지 않았으며, 그렐린 단백질의 경우 어떠한 질병 활성도 표지자와도 통계학적으로 유의한 상관관계를 보이지 않았다.

**Table 7. Correlation between disease activity markers and serum leptin/serum ghrelin in systemic lupus erythematosus.**

Disease activity marker	Correlation coefficient, r	
	Leptin	Ghrelin
Anti-ds DNA	NS	NS
Hemoglobin	NS	NS
Leukocyte	NS	NS
Lymphocyte	NS	NS
Platelet	NS	NS
Complement 3	$r=0.316$ ( $p=0.008$ )	NS
SLEDAI	NS	NS
SLICC/ACR DI	NS	NS

These data were assessed using a Pearson correlation. NS= not significant.

## IV. 고찰

전신성 홍반성 루푸스 (systemic lupus erythmatosus, SLE)는 다양한 자가 항체와 면역 복합체에 의해 전신의 조직에 침범되는 자가 면역 질환으로 아직까지 전신성 홍반성 루푸스의 원인이나 발병 기전에 대해서는 명확히 알려져 있지 않다. 그러나 유전적 소인을 가지고 있는 사람에서 감염, 자외선, 약물 등의 환경적인 요인의 작용에 의해서 발병하는 것으로 생각되고 있으며, 남자보다 가임기 여성에서 8-13배정도 높ی 발생하는 유병율로 인해 여성 호르몬도 전신성 홍반성 루푸스의 발병에 기여하는 것으로 알려져 있다(Marshall 등, 2002; Hahn 등, 2005). 이에 또한 관여 할 것으로 생각되는 것이 렙틴과 그렐린 호르몬이다.

렙틴은 *ob* 유전자에 의해 인코딩되는 16 킬로달톤의 단백질로 지방세포에서 분비되어 식욕을 억제시키고 포만감을 느끼게 하여 에너지 대사를 조절하는 호르몬으로 알려져 있으나 최근 비만 인구의 증가와 함께 이에 대한 연구가 활발해지면서 렙틴이 단순히 에너지 대사에 관여하는 것이 아니라 조혈 작용, 혈관 생성, 생식 기관 조절 등 그 이상의 역할을 담당하는 것으로 알려지고 있다(Fantuzzi 등, 2005). Mantzoros 등은 만성 신부전, 암과 같은 만성 질환에서 렙틴 단백질의 이상을 보고 하였으며(Mantzoros 등, 1999), Matarese 등은 렙틴이 결핍된 마우스 모델에서 다발성 경화증 및 자가 면역 뇌척수염의 발생과 함께 렙틴 단백질이 증가된 경우 나쁜 질병 경과를 보인다는 보고를 통해 렙틴 호르몬의 면역 반응과 관련된 생체 내 역할을 보고하였다(Matarese 등, 2001).

그렐린 호르몬은 성장 호르몬 분비 촉진 수용체 (growth hormone secretory receptor)와 결합하는 체내 호르몬으로 1999년 Kojima 등에 의해 처음 ‘그렐린’으로 명명되었다. 그렐린은 위장에서 분비되어 유일하게 알려진 혈중에

존재하는 식욕 증가 호르몬으로 지방 세포의 증식 및 분화를 촉진하고 에너지 대사를 조절하는 작용을 하는 렙틴의 대표적인 길항 호르몬이다(Kojima 등, 2004). Shintani 등은 그렐린 호르몬이 뇌하수체의 neuropeptide Y/Y1 receptor pathway를 통해 렙틴 단백질의 작용을 길항한다고 하였다(Shintani 등, 2001). 또한 Hamminga 등은 건선의 만성 염증에 있어서 렙틴이 proinflammatory effect를 증가시키는 반면, 그렐린은 이에 대해 길항 작용을 한다고 보고하였다(Hamminga 등, 2005). 렙틴이 면역 반응을 조절한다는 연구가 증가하면서 렙틴의 길항 호르몬인 그렐린 단백질과 면역 반응과의 연관성에 대한 연구가 보고되고 있다(Otero 등, 2004; Dixit와 Taub, 2005).

본 연구에서는 전신성 홍반성 루푸스 환자군에서 렙틴과 그렐린 단백질치를 측정하여 정상 대조군과 비교하였다. 렙틴 단백질은 전신성 홍반성 루푸스 환자군에서 정상 대조군에 비해 유의하게 증가하였고, 그렐린 단백질은 정상 대조군에 비해 유의하게 감소된 결과를 보였다. 또한 본 결과에는 기록하지 않았으나 렙틴과 그렐린 단백질의 비를 비교하였을 때에도 전신성 홍반성 루푸스 환자군에서 정상 대조군에 비해 유의하게 증가되어 있었다( $p < 0.001$ ). 렙틴과 그렐린 단백질은 에너지 대사에 관계하는 주된 호르몬으로 연령, 몸무게, BMI 등의 영향을 받을 수 있는 것으로 알려져 있어, 이런 요소를 고려한 통계 분석에서도 루푸스 환자군과 정상대조군 비교에서 렙틴 단백질과 그렐린 단백질의 유의한 차이를 보였다. 이는 Garcia-Gonzalez 등이 41명의 전신성 홍반성 루푸스 환자군에서 23명의 정상 대조군에 비해 렙틴 단백질 수치가 유의하게 높은 것을 확인한 연구(30 ng/dL vs 15 ng/dL,  $p=0.023$ )와 동일한 결과를 보였다 (Garcia-Gonzalez 등, 2002). 비록 전신성 홍반성 루푸스는 아니지만 만성 자가 면역 질환인 류마티스 관절염 환자 76명을 대상으로 한 Bokarewa 등의 연구에서도 렙틴 단백질치가 34명의 정상 대조군에 비해 유의하게 높았으며(5.8

ng/mL vs 2.0 ng/mL,  $p=0.037$ ), 37명의 류마티스 관절염과 18명의 정상 대조군 환자에서 그렐린 단백질의 연관성을 살펴본 Oterero 등의 연구에서도 그렐린 단백질이 류마티스 환자에서 유의하게 낮았던 결과와( $24.54 \pm 2.57$  pg/mL vs  $39.01 \pm 4.47$  pg/mL,  $p=0.0041$ ) 동일한 양상을 보였다(Bokarewa 등, 2003; Oterero 등, 2004).

렙틴과 그렐린 호르몬이 전신성 홍반성 루푸스 발병에 미치는 영향에 대해서는 아직 그 기전이 밝혀져 있지는 않다. 전신성 홍반성 루푸스가 여자에서 더 흔히 발병한다고 알려져 있으며 이는 여성 호르몬인 에스트로겐 (estrogen) 호르몬과 관련이 있는 것으로 추정되고 있다(Marshall 등, 2002). 또한 전신성 홍반성 루푸스와 류마티스 관절염 환자에서 부신에서 생성되는 남성 호르몬 (androgen hormone)의 뚜렷한 감소가 보고되었다(Feher 등, 1979; Cutolo 등, 1988; Valentino 등, 1993). Chang 등은 전신성 홍반성 루푸스 환자에서 dyhydroepiandrosterone (DHEA)으로 치료하여 호전을 보였다고 보고하였다 (Chang 등, 2002). Härle 등은 32명의 전신성 홍반성 루푸스 환자, 30명의 류마티스 관절염 환자, 54명의 정상인을 대상으로 하여 렙틴 호르몬과 androstenedione과의 관련성을 평가하였으며, 음의 상관관계가 있는 것으로 보고하였다(Härle 등, 2006). 또한 흥미롭게도 비만한 사람에게서 androstenedione과 testosterone의 수치가 낮아져 있어(Zomoff 등, 1990) 지방 세포에서 분비되는 렙틴 호르몬이 hypoandrogenicity와 비만 사이의 연결 고리가 될 것으로 생각되고 있다. 본 연구에서 성 호르몬과의 렙틴과 그렐린 호르몬과의 관련성을 평가 하지는 못하였으나, 렙틴 호르몬이 비만, 몸무게, BMI 등과 유의한 상관관계를 보이는 것으로 보아 렙틴 호르몬이 성 호르몬과 연관되어 전신성 홍반성 루푸스의 발병에 관여하는 것으로 생각해 볼 수 있으며, 그렐린 호르몬은 렙틴 호르몬의 길항 호르몬으로 작용하는 것으로 생각된다.

Bokarewa 등은 렙틴이 저하된 ob/ob 마우스 류마티스 관절염 모델에서 항원 특이 T 림프구의 증식 반응과 함께, IFN- $\gamma$  감소, IL-10 증가 전형적인 T<sub>H</sub>2 반응으로 전환되는 것이 관찰되었고, 관절염 또한 경한 양상을 보였다고 보고하였으며(Bokarewa 등, 2003). Fraser 등은 7일간 금식시킨 10명의 류마티스 관절염 환자에서 임상적 호전이 있었으며 동시에 렙틴 호르몬 수치가 감소되어 있었고, CD4 림프구의 활성 감소 및 IL-4의 증가된 생산이 관찰되었다고 보고하였다(Fraser 등, 1999). Matarese 등은 렙틴 호르몬을 주입함으로써 췌장의  $\beta$ 세포의 파괴가 가속화되었고, IFN- $\gamma$ 가 증가되어 T<sub>H</sub>1 반응이 활성화되어 자가 면역성 제 1형 당뇨병의 발생을 보고하였고(Matarese 등, 2002), Zhan 등은 46명의 특발성 혈소판 감소증 환자에서 정상 대조군보다 혈청 렙틴 단백질 수치가 증가되어 있으며 렙틴 호르몬과 CD4+ T 림프구의 활성화의 연관성에 대해 보고하였다(Zhan 등, 2004). 전신성 홍반성 루푸스가 CD4+ T cell이 활성화되고 이들이 IL-4, IL-6, IL-10 등의 다양한 사이토카인 분비를 통해 B 세포가 활성화 되면서 많은 자가 항체들이 만들어지는 것으로 알려져 있으며, 렙틴 호르몬의 증가가 CD4+ T 세포 활성화에 관여할 것으로 생각되어지며, 여러 사이토카인을 조절함에 있어 그렐린 호르몬이 렙틴 호르몬의 길항 호르몬으로 작용할 것으로 보인다. 본 연구는 전신성 홍반성 루푸스 환자군과 정상 대조군에서 렙틴 호르몬뿐만 아니라 그렐린 호르몬을 같이 분석하였다는 점에서 의미가 있다. 그러나 렙틴과 렙틴의 길항 호르몬으로 알려진 그렐린의 상관관계를 평가하였을 때에 유의한 음의 상관관계는 없었으며, 이는 렙틴과 그렐린 호르몬과 함께 다른 요인의 작용도 생각해 볼 수 있을 것으로 사료된다.

전신성 홍반성 루푸스는 면역 복합체와 표피 세포에 대한 항체 및 여러 사이토카인의 작용에 의해 다양한 임상 작용의 발현을 특징으로 하며(Hahn 등,

2005). Cutolo 등은 류마티스 관절염이나 전신성 홍반성 루푸스와 같은 자가면역 질환에 많은 사이토카인이 조직 손상의 발생에 중요한 역할을 하는 것으로 보고하였다(Cutolo 등, 1998). 흥미롭게도 주된 렙틴 수용체는 class I cytokine family로 분류되고 있으며 이들 수용체들과 렙틴의 결합에 의해 임상 양상의 발현이 달라질 수 있을 것으로 생각되나 렙틴과 수용체와의 결합이 전신성 홍반성 루푸스에서 어떻게 작용하는지는 아직 모르며 이에 관해 보고된 연구는 없는 것으로 알고 있다. 본 연구에서는 전신성 홍반성 루푸스 환자군에서 렙틴 및 그렐린과 임상 양상과의 관련성 여부를 살펴보았으며 렙틴 단백질은 루푸스 임상 양상과는 통계학적으로 유의한 차이는 없었으나, 뺨 발진, 구강 궤양, 관절염, 탈모, 신장염 등을 나타내는 루푸스 군에서 그렇지 않은 군보다 렙틴 단백질 수치가 높은 경향을 보였다. 그렐린 단백질은 관절염과 혈액학적 이상을 가진 환자군에서 그렇지 않은 군보다 통계학적으로 유의하게 낮은 결과를 보여주었으나 다른 임상 양상과의 관련성은 보이지 않았다. 실험군이 저용량의 스테로이드로 전신성 홍반성 루푸스가 조절되고 있는 상태로 임상 양상의 발현 차이가 뚜렷하지 않았을 뿐 아니라, 렙틴 단백질의 경우 연령, 몸무게, BMI와 유의한 상관관계를 보이고 있어 이들 요소에 의한 영향도 있었을 것으로 보인다. 결과적으로 뺨 발진, 구강 궤양, 관절염, 탈모, 신장염 등을 보이는 루푸스 군에서 높은 경향을 보이는 렙틴 단백질 치와, 관절염과 혈액학적 이상 등과 관련성을 보이는 그렐린 단백질로 보아 렙틴 및 그렐린 단백질이 전신성 홍반성 루푸스의 임상 발현에 관여할 것으로 생각된다.

전신성 홍반성 루푸스에서 질병 활성도는 사이토카인 및 호르몬 생성의 변화와 관련되어진다. Lee 등의 보고에 의하면 류마티스 관절염 환자에서 혈청 렙틴 단백질은 질병 활성도가 높은 사람에게서 더 높게 측정되었으며, 질병 활성도와 유의한 상관관계를 가진다고 보고하였다(Lee 등, 2007). 본 연구에서는



렙틴 및 그렐린 호르몬과 질병 활성도와의 연관 관계를 평가하였고, 렙틴 단백질의 경우 보체(C3)와 양의 상관관계를 보였으며 다른 질병 활성도와는 유의한 상관관계가 없었다. 그러나 보체는 전신성 홍반성 루푸스의 질병 활성도가 증가할수록 감소하는 것으로 알려져 있어 본 연구 결과에서 보여준 렙틴과 보체(C3)와의 양의 상관관계는 크게 의미가 없을 것으로 생각된다. 그렐린 단백질은 질병 활성도 표지자들과 유의한 상관관계를 보이지 않았으며, 결과에 나타내지는 않았으나 렙틴과 그렐린 단백질의 비 또한 질병 활성도와의 연관 관계를 평가하였을 때 의미 있는 상관관계는 없었다. 오히려 렙틴 단백질은 연령, 몸무게, BMI와 유의한 상관관계를 보여주었고 이는 류마티스 관절염 환자에서 렙틴 단백질이 질병 활성도와 연관 관계를 보이지 않는 반면 BMI와 연관 관계를 보인다는 Gunaydin 등의 연구 및 Nishiya 등의 연구와 유사한 결과를 보여주었다(Nishiya 등, 2002; Gunaydin 등, 2006). 그러나 이 연구에 포함된 전신성 홍반성 루푸스 환자군은 스테로이드에 의한 영향을 최소화하기 위하여 저용량의 스테로이드를 사용하고 있는 환자들로 제한하였기 때문에 연구에 포함된 대부분의 환자들이 질병이 잘 조절되고 있는 상태로 평균 SLEDI가  $3.24 \pm 2.81$ 점(SLEDI range: 0~105)으로 전반적으로 높지 않았으며 표준 편차도 낮아 질병 활성도와의 연관성을 평가하기에는 한계가 있는 것으로 생각되며, 생리적 용량의 스테로이드 사용에 의해서도 렙틴 호르몬 분비가 증가될 수 있다는 Dagogo-Jack 등의 연구를 고려할 때(Dagogo-Jack 등, 2003), 스테로이드 사용을 배제한 상태에서 렙틴과 그렐린 단백질을 측정하여 질병 활성도 표지자와의 연관성을 평가할 필요가 있을 것으로 사료된다. 또한 질병 활성도는 호르몬 생성의 변화와 관련되어 있으나 이 연구는 단면적인 연구로 호르몬 변화를 평가하는 데는 제한점이 있었던 것으로 생각되며, 향후 렙틴 및 그렐린 호르몬 변화와 질병 활성도와의 연관성을 평가하는 전향적인 연구가

필요할 것으로 보인다. 본 연구에서는 과거의 연구와 다르게 systemic lupus international collaborative clinics /american college of rheumatology damage index (SLICC/ACR DI)를 평가하였다. SLICC/ACR DI는 뇌, 심장, 폐, 신장, 피부, 생식기 등 열 두 장기에 대한 비가역적인 손상 정도를 평가하는 것으로 전신성 홍반성 루푸스의 장기간의 예후를 반영하는 지표이다(Gladman 등, 1997; Gladman 등, 2000). 본 연구에서 포함된 전신성 홍반성 루푸스 환자군은 SLICC/ACR DI가 평균  $0.49 \pm 0.65$ (SLICC/ACR DI range: 0~47)였으며, SLICC/ACR DI와 렙틴과 그렐린 호르몬과의 의미 있는 상관관계는 보이지 않았다. 전신성 홍반성 루푸스에서 장기 예후를 반영하는 다른 지표와 상관관계를 평가하는 것이 필요하겠지만, 본 연구의 결과로는 렙틴과 그렐린 호르몬과 전신성 홍반성 루푸스의 장기 예후의 관련성은 낮을 것으로 생각된다.

## V. 결론

본 연구자는 전신성 홍반성 루푸스 환자와 정상인을 대상으로 하여 렙틴 및 그렐린 단백을 측정하였으며, 그 결과 전신성 홍반성 루푸스 환자에서 정상인에 비해 렙틴 단백질은 유의하게 증가되어 있었고 그렐린 단백질은 유의하게 감소되어 있는 것을 확인할 수 있었다. 그리고 전신성 홍반성 루푸스의 임상 양상과 렙틴, 그렐린 단백질의 연관성을 평가하였을 때, 렙틴 단백질은 임상 양상과 통계적으로 유의한 상관관계는 없었으나, 뺨 발진, 구강 궤양, 관절염, 탈모, 신장염을 보이는 루푸스 환자에서 렙틴 단백질치가 높은 경향을 보였고, 그렐린 단백질은 관절염과 혈액학적 이상소견과 유의한 상관관계를 보이는 것으로 보아 렙틴과 그렐린 단백질이 전신성 홍반성 루푸스의 발병에 관여할 뿐만 아니라 임상 양상의 발현에도 영향을 미칠 것으로 보인다. 그러나 질병 활성화도 표지자와의 연관성을 평가하였을 때에는 의미 있는 상관관계를 보이지 않았고, 본 연구의 제한점으로 인해 질병 활성화도 표지자로서의 사용 가능성에 대해서는 연구가 더 필요할 것으로 생각된다.

## 참고 문헌

1. Garcia-Gonzalez A, Gonzalez-Lopez L, Valera-Gonzalez IC, Cardona-Muñoz EG, Salazar-Paramo M, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Gamez-Nava JI: Serum leptin levels in women with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 22: 138-141, 2002
2. Bokarewa M, Bokarew D, Hultgren O, Tarkowski A: Leptin consumption in the inflamed joints of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 62(10): 952-956, 2003
3. Chang DM, Lan JL, Lin HY, Luo SF: Dehydroepiandrosterone treatment of women with mild-to-moderate systemic lupus erythematosus:a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 46: 2924-2927, 2002
4. Cutolo M, Balleari E, Giusti M, Monachesi M, Accardo S: Sex hormone status of male patients with rheumatoid arthritis: evidence of low serum concentration of testosterone at baseline and after human chorionic gonadotropin stimulation. *Arthritis Rheum* 31: 1314-1317, 1988
5. Cutolo M, Sulli A, Villaggio B, Accardo S: Relations between steroid hormones and cytokines in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 57: 573-577, 1998
6. Dagogo-Jack S, Umamaheswaran I, Askari H, Tykodi G: Leptin response to glucocorticoid occurs at physiological doses and is abolished by fasting. *Obes Res* 11(2): 232-237, 2003

7. Dixit VD, Schaffer EM, Pyle RS, Collins GD, Sakthivel SK, Palaniappan R, Lillard JW, Taub DD: Ghrelin inhibits leptin- and activation- induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells. *J Clin Invest* 114(1): 57-66, 2004
8. Dixit VD, Taub DD: Ghrelin and immunity: A young player in and old field *Experimental Gerontology* 40: 900-910, 2005
9. Fantuzzi G: Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 115: 911-919, 2005
10. Fraser DA, Thoen J, Reseland JE, Førre O, Kjeldsen-Kragh J: Decreased CD4+ lymphocyte activation and increased interleukin-4 production in peripheral blood of rheumatoid arthritis patients after acute starvation. *Clin Rheumatol* 18(5): 394-401, 1999
11. Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB, Bacon P, Fortin P, Ginzler E, Gordon C, Hanly JG, Isenberg DA, Petri M, Nived O, Snaith M, Sturfelt G: The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus International Comparison. *J Rheumatol* 27(2): 373-376, 2000
12. Gladman DD, Urowitz MB, Goldsmith CH, Fortin P, Ginzler E, Gordon C, Hanly JG, Isenberg DA, Kalunian K, Nived O, Petri M, Sanchez-Guerrero J, Snaith M, Sturfelt G: The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 40(5): 809-813, 1997
13. Gunaydin R, Kaya T, Atay A, Olmez N, Hur A, Koseoglu M: Serum

- leptin levels in rheumatoid arthritis and relationship with disease activity. *South Med J* 99(10): 1078-1083, 2006
14. Hahn BH, Karpouzas GA, Tsao BP: Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. In Kelley's textbook of rheumatology (ed. Harris ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S, Sledge CB) Philadelphia, Pennsylvania, pp.1174-1200, 2005
  15. Hamminga EA, Van der lely AJ, Neumann HAM, Thio HB: Chronic inflammation in psoriasis and obesity: implications for therapy. *Medical hypotheses* 67(4): 768-773, 2006
  16. Kawai S, Kiyako K, Yu A, Kuwana M, Mirakata M, Kaburakj J, Mizushima Y: Elevated serum leptin levels in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 41(supple 9): S247, 1998
  17. Kojima M, Kangawa K: Ghrelin: structure and function. *Physiol Rev* 85: 495-522, 2004
  18. Lee SW, Park MC, Park YB, Lee SK: Measurement of the serum leptin level could assist disease activity monitoring in rheumatoid arthritis. *Rhumatol Int* 27(6): 537-540, 2007
  19. Mantzoros CS: The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. *Ann Intern Med* 130: 671-680, 1999
  20. Marshall E: Lupus: Mysterious disease holds its secrets tight. *Science* 296: 689-691, 2002
  21. Matarese G: Leptin and the immune system: how nutritional status

- influences the immune response. *Eur Cytokine Netw* 11: 7-14, 2000
22. Matarese G, La Cava A, Sanna V, Lord GM, Lechler RI, Fontana S, Zappacosta S: Balancing susceptibility to infection and autoimmunity: a role for leptin? *Trends in Immunol* 23: 182-187, 2002
  23. Matarese G, Sanna V, Lechler RI, Sarvetnick N, Fontana S, Zappacosta S, La Cava A: Leptin accelerates autoimmune diabetes in female NOD mice. *Diabetes* 51(5): 1356-1361, 2002
  24. Matarese G, Sanna V, Di Giacomo A, Lord GM, Howard JK, Bloon SR: Leptin potentiates experimental autoimmune encephalomyelitis in SJL female mice and confers susceptibility to males. *Eur J Immunol* 31: 1324-1332, 2001
  25. Nishiya K, Nishiyama M, Chang A, Shinto A, Hashimoto K: Serum leptin levels in patients with rheumatoid arthritis are correlated with body mass index. *Rinsho Byori* 50(5): 524-527, 2002
  26. Otero M, Noqueiras R, Lago F, Diequez C, Gomez-Reino JJ, Gualillo O: Chronic inflammation modulates ghrelin levels in human and rats. *Rheumatology(Oxford)* 43(3): 306-310, 2004
  27. Shintani M, Ogawa Y, Ebihara K, Aizawa-Abe M, Miyanaga F, Takaya K, Hayashi T, Inoue G, Hosoda K, Kojima M, Kangawa K, Nakao K: Ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, is a novel orexigenic peptide that antagonizes leptin action through the activation of hypothalamic neuropeptide Y/Y1 receptor pathway. *Diabetes* 50: 227-232, 2001

28. Valentino R, Savastano S, Tommaselli AP, Riccio A, Mariniello P, Pronesti G, De Divitiis PM, Lombardi G: Hormonal pattern in women affected by rheumatoid arthritis. *J Endocrinol Invest* 16: 619-624, 1993
29. Victor SM, Consuelo MR, Jose SA, Raimundo G, Souad N, Carmen GY: Role of leptin as an immunomodulator of blood mononuclear cells: mechanisms of action. *Clin Exp Immunol* 133: 11-19, 2003
30. Zhan M, Zhao H, Yang R, Han ZC: Serum leptin levels in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 72: 348-352, 2004
31. Zumoff B, Strain GW, Miller LK, Rosner W, Senie R, Seres DS, Seres DS, Rosenfeld RS: Plasma free and non-sex-hormone-binding-globulin-bound testosterone are decreased in obese men in proportion to their degree of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 71: 929-931, 1990



-ABSTRACT-

## Significance of leptin and ghrelin in systemic lupus erythematosus in Koreans

Gil-Soon Choi

Department of Medical Sciences  
The Graduate School, Ajou University

(Supervised by Associate Professor Chang-Hee Suh)

**Background:** There have been evidence that leptin and ghrelin play an important role in metabolism, inflammation and autoimmunity. Elevated serum leptin levels have been described in patients with systemic lupus erythematosus (SLE), however there were no information about serum leptin and ghrelin level, antagonist hormone of leptin, in patients with SLE. We have evaluated the differences of serum leptin and ghrelin levels between patients with SLE and normal controls. Also we have investigated the clinical significance of them.

**Materials and methods:** Blood samples were collected from SLE patients (n=70) and normal healthy controls (NC, n=39) at the Ajou university

hospital. All of patients fulfilled the ACR classification criteria for SLE. Patients who had diabetes mellitus or hypertension, who were in pregnancy or who were taking more than 7.5 mg/day of prednisone were excluded. Serum leptin levels (pg/mL) and ghrelin levels (ng/mL) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The SLE patients also evaluated for clinical, laboratory parameters, systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI) and systemic lupus international collaborative clinics/American College of Rheumatology damage index (SLICC/ACR DI).

**Results:** The leptin levels of the SLE group ( $136.20 \pm 96.77$  pg/mL) were higher than those of the NC ( $85.70 \pm 34.79$  pg/mL,  $p$  value $<0.05$ ). The ghrelin levels of the SLE group ( $3.20 \pm 0.33$  ng/mL) were lower than of those of NC ( $3.33 \pm 0.26$ ,  $p$  value $<0.05$ ). The leptin levels were higher in SLE patients with malar rash, oral ulcer, arthritis, alopecia and lupus nephritis, however there were no statistical significance. The ghrelin levels were significantly higher in SLE patients with arthritis and hematologic disorder. A significant correlation was found between the levels of leptin and the levels of complement 3 ( $r=0.316$ ,  $p=0.008$ ). Any significant correlation wasn't found between the levels of ghrelin and each of disease activity markers.

**Conclusion:** These data suggest that leptin and ghrelin may play a role in the pathogenesis of SLE and clinical manifestations observed in SLE. But further longitudinal studies are required to evaluate the role of leptin and ghrelin in the assessment of disease activity of SLE.

---

**Key words:** systemic lupus erythematosus, leptin, ghrelin, disease activity