

## 만성 분절수면과 식이제한이 식욕조절 호르몬 및 심혈관 위험지표에 미치는 영향

전누리 · 백인경

국민대학교 자연과학대학 식품영양학과

### Effects of Chronic Sleep Fragmentation and Diet Restriction on Appetite-Regulating Hormones and Cardiometabolic Indicators

Nuri Jun and Inkyung Baik

Department of Foods and Nutrition, College of Natural Sciences, Kookmin University

**ABSTRACT** Data are limited on biological mechanisms underlying the associations of sleep insufficiency with obesity and dyslipidemia. To explore these mechanisms, we investigated appetite-regulating hormones, stress-related hormones, and cardiometabolic indicators in association with sleep fragmentation, which is a type of sleep disorder. In an experimental study, we randomly allocated 40 Wistar male rats aged 7 weeks into four groups; rats with *ad libitum* sleep and *ad libitum* intake (Control), those exposed to sleep fragmentation (SF), those with diet restriction (DR), and those exposed to sleep fragmentation and diet restriction (SF+DR). Amongst them, 13-day chronic sleep fragmentation was applied to the SF and SF+DR groups while 50% reduction in chow intake was applied to the DR and SF+DR groups for 13 days. After these experiments, blood lipid and lipoprotein profiles, leptin, ghrelin, adiponectin, cortisol, epinephrine, and norepinephrine levels were compared among the four groups. In the results, the SF group showed the highest levels of serum ghrelin ( $P<0.001$ ) and the lowest levels of serum adiponectin ( $P<0.01$ ). All experimental groups showed higher levels of low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) than the Control ( $P<0.001$ ). LDL-C levels and the ratio of LDL-C and high density lipoprotein-cholesterol were positively correlated with ghrelin levels ( $P<0.05$ ) in the SF group, but not in the DR and SF+DR groups. In the SF group, the highest levels of serum free fatty acids were also observed and correlated with lower levels of serum adiponectin, which reflects insulin resistance ( $P<0.05$ ). Based on these findings, we suggest that chronic sleep fragmentation may induce disturbances in lipid metabolism and appetite-regulating hormones independent of food intake, and these metabolic disturbances may be worse due to insulin resistance related to overeating, which is indicated by elevated ghrelin levels in sleep fragmentation. For persons with sleep insufficiency, anti-atherogenic dietary interventions may be recommended to prevent cardiovascular disease.

**Key words:** sleep fragmentation, diet restriction, appetite-regulating hormones, cardiometabolic indicators, animal study

## 서 론

만성적인 수면장애는 비만, 당뇨병, 고혈압, 심혈관질환과 밀접한 관련성을 갖는 것으로 보고된 바 있는데, 7시간 또는 8시간의 수면시간이 질병의 위험률을 가장 낮추고 그 외 짧거나 긴 수면 상태는 이들 질환의 발병 및 사망 위험을 증가시킨다(1-6). 이러한 관련성을 뒷받침하는 생리적 기전에 대한 연구는 현재 부족한 실정으로, 수면장애가 직접 질병 발병을 초래하는지 아니면 비만이 질병 발병의 원인이 되는지는 불분명하다. 수면장애와 심혈관질환 위험의 관련

성은 이상지혈증으로 설명되기도 한다. 앞선 연구에 의하면 수면시간이 5시간 이하 혹은 8시간 이상인 여성들은 그사이의 수면시간을 갖는 여성에 비해 높은 혈중 중성지방 및 낮은 HDL-cholesterol(HDL-C) 농도를 나타내고(4), 폐쇄성 수면무호흡증을 가진 경우에도 비정상적인 지질대사가 일어난다(7,8). 또한, 수면시간에 상관없이 수면의 질이 떨어진다고 느끼는 사람들은 수면을 잘 취한다는 사람에 비해 높은 혈중 총콜레스테롤(total cholesterol; TC) 및 LDL-cholesterol(LDL-C) 농도를 나타낸다고 보고된 바 있다(9). 동물실험에서도 급성으로 수면을 박탈했을 경우나 분절수면을 유도했을 때 혈중 LDL-C 농도가 상승하고 HDL-C 농도는 감소하는 것으로 나타났다(10,11). 한편 만성 수면장애를 겪는 사람들은 식욕 및 섭취 증가로 인한 체중증가 및 비만으로 지질대사 이상 및 증가한 심혈관질환 위험을 갖는다고 제의된 바 있다(4,6,12). 실제로 수면장애는 식욕

Received 12 September 2016; Accepted 17 January 2017

Corresponding author: Inkyung Baik, Department of Foods and Nutrition, College of Natural Sciences, Kookmin University, Seoul 02707, Korea

E-mail: ibaik@kookmin.ac.kr, Phone: +82-2-910-4774

을 조절하는 호르몬인 leptin과 ghrelin의 분비 이상과 관련 된다고 보고되었다(1,13). 즉 수면이 부족할 때 배고픔을 반영하는 ghrelin 분비는 증가하고 포만감을 반영하는 leptin 분비는 감소하여 결국 식욕이 자극되고 식이섭취가 증가하며, 만성 수면장애로 인한 장기간의 식이섭취 증가는 비만을 초래하여 결국 비만과 관련된 대사이상 및 심혈관질환의 위험을 증가시킨다는 것이다(6,14,15). 한편 최근에 발표된 동물연구에서는 식이섭취 상태와 관련 없이 급성 분절수면이 직접 지질대사에 영향을 미쳐 심혈관 위험지표인 혈중 LDL-C과 HDL-C의 비율을 증가시킴을 보여주었다(16). 현재까지의 관련 연구결과를 살펴보았을 때, 만성 분절수면이 식이섭취 상태 변화에 따라서 어떤 영향을 미치는지, 식이섭취와 관계없이 직접 이상지혈증을 유발하는지에 대해 아직 보고된 바가 없다. 따라서 본 연구는 앞선 선행연구(16)의 짧은 기간의 실험 한계점을 보완하여, 만성적인 분절수면과 식이제한을 동물모델에 적용함으로써 식욕 조절 호르몬과 지질대사 지표를 포함한 다양한 심혈관 위험지표가 어떤 영향을 받는지를 실험하였다.

## 재료 및 방법

### 실험동물 사육

본 실험에서는 7주령이고 체중이 220~250 g 사이인 수컷 백서(Wistar rat, Samtako Bio Korea Co., Osan, Korea) 40마리를 이용하였다. 실험 전에 모든 백서를 실내 온도가 22°C인 사육실 케이지(cage)에서 12시간 간격의 명암주기(오전 7시에 점등)에 적응시켰고 물과 식이는 자유롭게 섭취할 수 있도록 하였다.

### 실험 계획 및 조건

백서를 무작위로 선별하여 4군으로 나누었는데, 대조군(n=10)은 자유 수면(*ad libitum* sleep)과 자유 식이섭취(*ad libitum* intake)를 하도록 하였고, 첫 번째 실험군(sleep fragmentation; SF, n=10)은 분절수면과 자유 식이섭취를, 두 번째 실험군(diet restriction; DR, n=10)은 자유 수면과 식이제한을, 세 번째 실험군(SF+DR, n=10)은 분절수면과 식이제한을 하도록 하였다. 대조군과 DR군은 일반 케이지에서, SF군과 SF+DR군은 트레드밀(treadmill) 케이지에서 사육되도록 하였고 식이제한을 위한 식이 공급량은 자유 식이섭취량의 50%(1일 약 11 g)로 하였다. 식이는 오후 4시에 공급하였고 식수는 케이지 외부에서 안쪽으로 설치된 물병에서 자유롭게 먹게 하였다. 트레드밀 케이지를 이용한 분절수면 모델은 앞선 연구에 의해 적합성이 보고된 바 있다(17). 현재 연구에서도 동일한 트레드밀 케이지(80805A, Lafayette Instrument Company, Lafayette, IN, USA)를 사용하였는데, 이는 케이지 안에 장치된 휠이 일정한 속도로 30초 동안 회전이 지속하고 3초 동안 정지되는 주기가 반복됨으로써 백서가 간헐적으로 수면에서 깨게 하였다. 실제로 분절

수면이 이루어지는지를 SleepSign Ver. 2.0(KisseiComtec, Nagano, Japan)을 이용하여 확인하였고 분절수면의 실험은 총 13일 동안 진행되었다. 본 실험에서 사용된 트레드밀 케이지 및 SleepSign 장치는 고려대학교 의과대학 동물사육실에 있는 것으로, 기관의 동물실험윤리위원회에서 승인(승인번호: KUIACUC-2011-137)한 실험계획서에 따라 실험이 진행되었다.

### 혈액 수집 및 생화학 분석

실험 종료된 모든 백서에게는 희생 전날에 식이 공급을 끊고 희생 당일에는 isoflurane과 N<sub>2</sub>O 및 O<sub>2</sub>의 혼합 가스 흡입법을 이용하여 마취시킨 후 2시간 안에 희생시켰다. 부검 전 심장천자법을 이용하여 채혈한 후 혈청에서 leptin, ghrelin, adiponectin, cortisol 등의 농도를 radioimmunoassay kits(Millipore Corp., Billerica, MA, USA)를 이용하여 분석하였고, 혈청 TC, LDL-C, HDL-C, 중성지방, 자유지방산 농도는 commercial analytical kits(Daiichi Pure Chemicals, Tokyo, Japan)를 이용하여 측정하였으며, 혈청 epinephrine, norepinephrine 농도는 고성능 액체 크로마토그래피(high-performance liquid chromatography) 방법을 이용하여 측정하였다.

### 통계분석

4군에서 수집된 연속변수 값(체중, 호르몬 및 지질대사 지표를 포함한 심혈관 위험지표 등)은 평균(mean) 및 표준오차(standard error; SE)로 나타냈다. 이들 변수 값의 군간의 통계적 차이는 ANOVA의 F 검정 및 Tukey-Kramer 사후 검정법으로 평가하였고, 분절수면 효과(SF effect) 및 식이제한 효과(DR effect)와 이 두 요인 간의 상호작용(interaction)을 함께 평가하였다. 변수 간에 관련성이 있는지를 분석하기 위해 Spearman's rank correlation 분석법을 이용하였다. 정규분포 여부를 확인한 후 로그 값으로 전환된 변수들은 각 통계분석법의 가정(assumption)하에 사용되었다. 통계적 유의성은 양측검정 0.05 수준에서 평가되었고 SAS 프로그램(ver. 9.2, SAS Institute, Cary, NC, USA)을 이용하여 분석하였다.

## 결과 및 고찰

Table 1은 체중, 체중 변화, 지질대사 지표 및 식욕조절 호르몬을 포함한 심혈관 위험지표들의 군별 평균 및 표준오차를 나타내고 있다. 13일 동안의 체중 변화는 대조군에서 35 g 증가, SF군에서 13.9 g 증가, DR군에서 7 g 감소, SF+DR군에서 20.6 g 감소를 나타냈다. 체중 변화에 대한 각 군 간의 차이는 통계적으로 유의하였고( $P < 0.001$ ), 특히 SF effect 및 DR effect 모두 통계적으로 유의하게( $P < 0.001$ ) 나타났다. 13일 동안의 체중 변화 양상은 대조군 및 SF군의 경우 실험 4일째 다소 체중이 감소하다가 10일째

**Table 1.** Effects of chronic sleep fragmentation and diet restriction on weight, blood lipid and lipoprotein profiles, and hormone levels

	Control Mean±SE	SF Mean±SE	DR Mean±SE	SF+DR Mean±SE	P for F test	P for Control vs SF effects	P for Control vs DR effects	P for interaction *
No of rats	10	10	10	10				
Total weight change (g)	35.0±7.2	13.9±3.0	-7.0±2.8	-20.6±4.8	<0.001	<0.001	<0.001	0.44
Weight 1st day (g)	245.1±3.2	247.6±3.0	240.9±2.7	229.2±3.0	<0.001	0.13	<0.001	<0.05
Weight 4th day (g)	231.7±11.1	234.3±4.2	227.4±3.0	211.0±2.5	0.05	0.28	<0.05	0.14
Weight 10th day (g)	269.1±10.1	247.8±4.7	222.1±2.6	201.0±2.4	<0.001	<0.001	<0.001	0.98
Weight 13th day (g)	280.1±8.9	261.5±5.0	234.0±4.4	208.6±3.1	<0.001	<0.001	<0.001	0.56
TC (mg/dL)	59.5±3.4	66.1±2.7	68.2±3.4	65.3±3.8	0.32	0.59	0.25	0.17
LDL-C (mg/dL)	4.8±0.4	7.5±0.7	7.2±0.4	9.5±0.7	<0.001	<0.001	<0.001	0.74
HDL-C (mg/dL)	30.8±2.4	29.2±1.4	30.5±1.0	26.6±1.4	0.24	0.09	0.36	0.47
LDL-C/HDL-C	0.16±0.01	0.25±0.02	0.24±0.01	0.36±0.02	<0.001	<0.001	<0.001	0.46
Triglyceride (mg/dL)	141.0±20.9	117.3±24.0	65.2±20.9	54.5±24.0	<0.001	0.31	<0.001	0.70
Free fatty acid (μEq/L)	291.4±20.0	556.2±55.2	286.4±20.0	303.6±55.2	<0.001	<0.01	<0.01	0.81
Leptin (ng/mL)	3.47±0.20	1.96±0.18	2.28±0.39	0.39±0.10	<0.001	<0.001	<0.001	0.44
Ghrelin (ng/mL)	0.70±0.06	1.93±0.14	0.87±0.10	1.12±0.16	<0.001	<0.001	<0.05	<0.001
Adiponectin (pg/mL)	22.7±0.1	15.2±1.1	30.4±2.3	22.0±3.2	<0.01	<0.01	<0.01	0.86
Cortisol (μg/mL)	0.86±0.09	0.83±0.08	0.69±0.08	0.72±0.06	0.34	1.00	0.08	0.70
Epinephrine (ng/mL)	3.60±0.98	4.42±0.94	4.52±0.71	2.89±0.66	0.48	0.63	0.71	0.15
Norepinephrine (ng/mL)	0.93±0.20	0.80±0.08	0.90±0.23	0.74±0.06	0.81	0.36	0.77	0.92

SE, standard error; P, P value; SF, sleep fragmentation; DR, diet restriction; SF+DR, sleep fragmentation and diet restriction; TC, total cholesterol; LDL-C, LDL-cholesterol; HDL-C, HDL-cholesterol; LDL-C/HDL-C, the ratio of LDL-C and HDL-C.

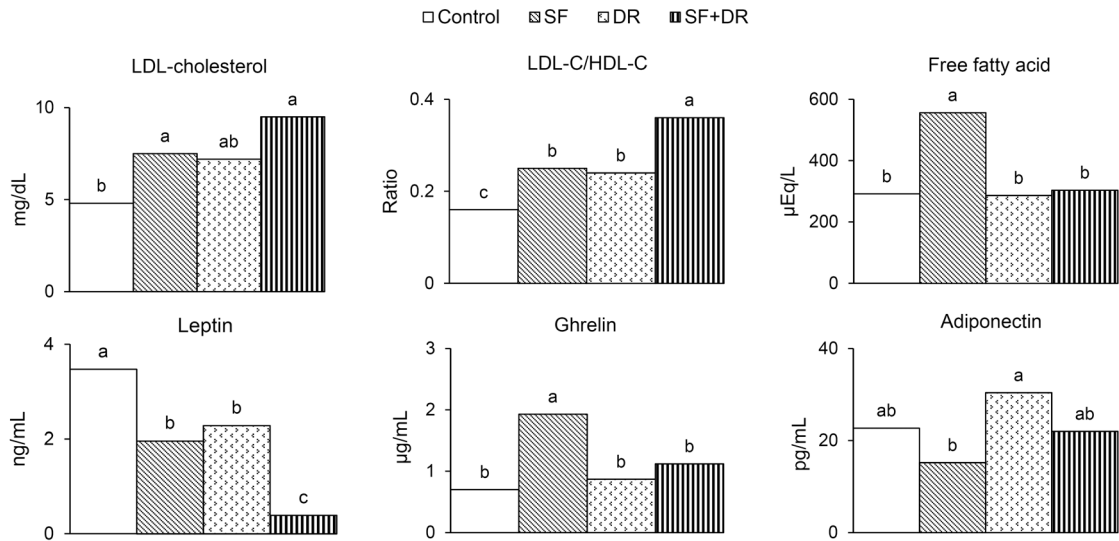
\*P value for interactions between SF and DR effects. Analyzed by the independent sample t-tests.

다시 증가하였고, DR군인 경우 실험 10일째까지 체중이 급격히 감소하고 13일째는 다소 회복되는 양상을 보였으며, SF+DR군은 실험 13일째까지도 체중이 급격히 감소하는 양상을 나타냈다. 혈중 TC 수치는 4군 간에 유의적인 차이를 보이지 않았지만, 혈중 LDL-C 수치는 대조군에서 4.8 mg/dL, SF군에서는 7.5 mg/dL, DR군에서는 7.2 mg/dL, SF+DR군에서는 9.5 mg/dL로 나타났고, SF effect 및 DR effect 모두 통계적 유의성( $P<0.001$ )을 나타냈다. 혈중 HDL-C 수치는 대조군에서 30.8 mg/dL, SF군에서 29.2 mg/dL, DR군에서 30.5 mg/dL, SF+DR군에서 26.6 mg/dL로 나타났고 군 간의 차이가 유의하지 않았다. 하지만 혈중 LDL-C 및 HDL-C 수치의 비율(LDL-C/HDL-C)은 SF effect 및 DR effect 모두 통계적 유의성( $P<0.001$ )을 나타냈다. 혈중 중성지방 수치는 대조군에서 141.0 mg/dL, SF군에서 117.3 mg/dL, DR군에서 65.2 mg/dL, SF+DR군에서 54.5 mg/dL로 나타났고 DR effect만 통계적 유의성( $P<0.001$ )을 보였다. 하지만 혈중 유리지방산(free fatty acid) 농도에서는 SF effect 및 DR effect 모두 통계적 유의성( $P<0.01$ )을 나타냈고, SF군에서 가장 높은 수치를 나타냈다. 혈중 leptin 농도는 대조군에서 3.47 ng/mL, SF군에서 1.96 ng/mL, DR군에서 2.28 ng/mL, SF+DR군에서 0.39 ng/mL로 나타났고 SF effect 및 DR effect 모두에서 강한 통계적 유의성( $P<0.001$ )을 나타냈다. 혈중 ghrelin 수치는 대조군에서 0.70 ng/mL, SF군에서 1.93 ng/mL, DR군에서 0.87 ng/mL, SF+DR군에서 1.12 ng/mL로 나타나 SF군에서 가장 높은 수치를 나타냈고, SF effect가 강한 통

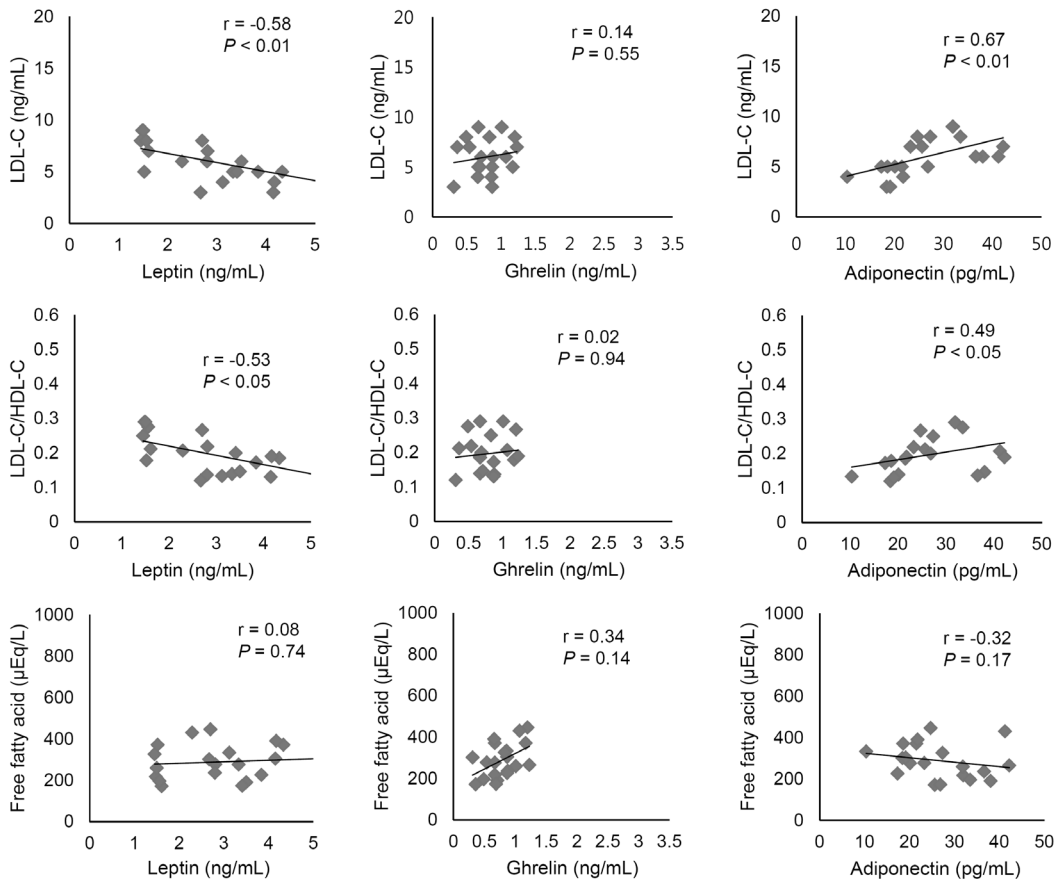
계적 유의성( $P<0.001$ )을 보였다. 또한, SF effect 및 DR effect 사이에 통계적으로 유의한 상호작용( $P<0.001$ )을 나타냈다. 즉 전체적인 상호작용은 SF effect가 ghrelin 수치를 증가시키는 반면, DR effect는 ghrelin 수치를 감소시키는 결과로 나타났다. 혈중 adiponectin 농도는 대조군에서 22.7 pg/mL, SF군에서 15.2 pg/mL, DR군에서 30.4 pg/mL, SF+DR군에서 22.0 pg/mL로 나타나, SF군에서 가장 낮은 수치를 나타냈고 SF effect 및 DR effect 모두 통계적 유의성( $P<0.01$ )을 나타냈다. 혈중 cortisol, epinephrine, norepinephrine 농도는 군 간에 유의한 차이를 나타내지 않았다.

Table 1에서 통계적 유의성을 보여준 주요한 심혈관 위험지표들에 대한 사후검정 결과가 Fig. 1에 나타난 바와 같다. 혈중 LDL-C 수치는 SF군 및 SF+DR군이 대조군보다 유의적으로 증가하여 있었고( $P<0.05$ ), LDL-C/HDL-C는 SF+DR군이 가장 높은 수치를 나타냈다( $P<0.05$ ). 혈중 유리지방산 농도는 SF군에서만 가장 높은 수치를 나타내었고 다른 군들에 비해 유의적인 차이를 나타냈다( $P<0.05$ ). 식이 섭취 상태 및 수면 상태는 혈중 leptin, ghrelin, adiponectin 농도에 영향을 미치므로, 식이섭취 제한의 유무 및 분절수면의 유무에 따른 세 가지 경우에서 호르몬 농도의 변화가 지질대사 검사치와 관련되는지를 살펴보기 위해 Fig. 2~4에서 상관분석 결과를 scatterplots에 나타냈다.

Fig. 2의 대조군 및 DR군에서 LDL-C 농도 및 LDL-C/HDL-C는 leptin과 유의적인 음의 상관성( $P<0.05$ )을 보인 반면, 이들 모두 adiponectin 농도와 유의적인 양의 상관성



**Fig. 1.** Differences in blood lipid and lipoprotein profiles and hormone levels. SF, sleep fragmentation; DR, diet restriction; SF+DR, sleep fragmentation and diet restriction; LDL-C/HDL-C, the ratio of LDL-cholesterol and HDL-cholesterol. Different letters indicate statistical significances ( $P < 0.05$ , Tukey's test).

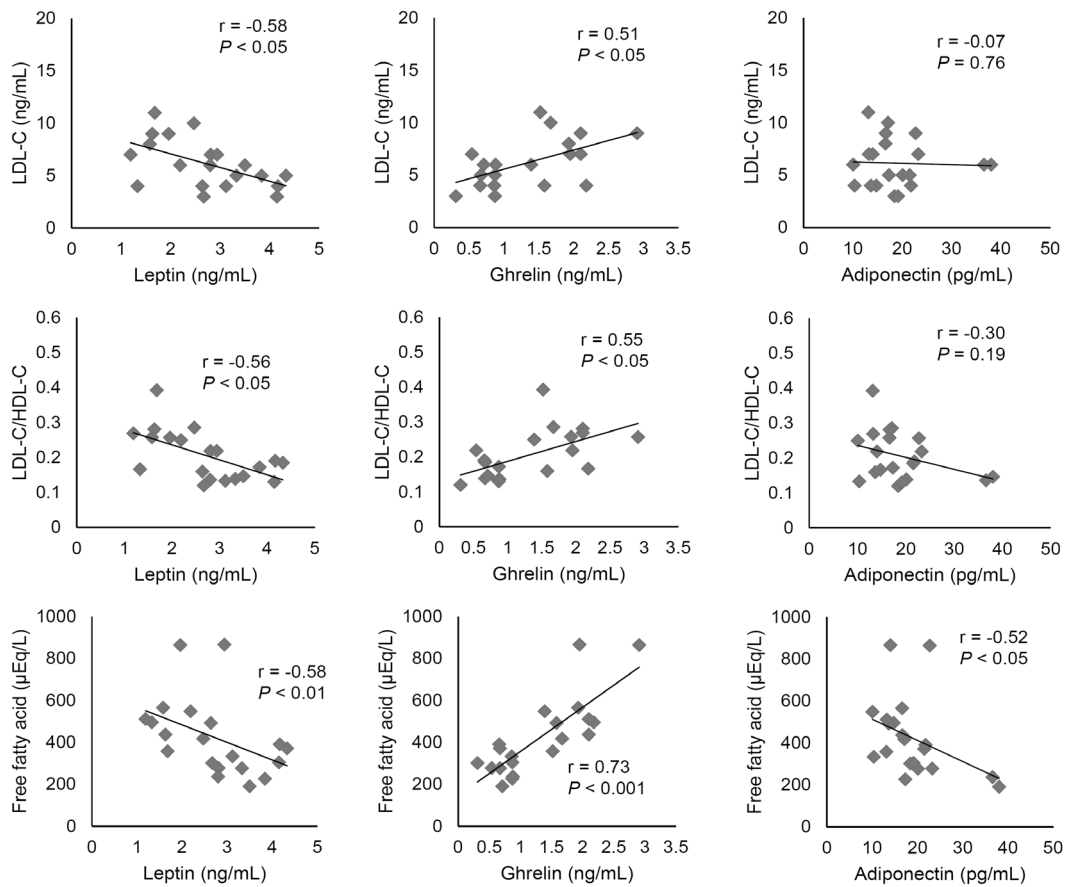


**Fig. 2.** Scatterplots for correlations between blood lipid and lipoprotein profiles and hormones in controls and the DR group. LDL-C, LDL-cholesterol; LDL-C/HDL-C, the ratio of LDL-cholesterol and HDL-cholesterol.

( $P < 0.05$ )을 나타냈다. 하지만 ghrelin 농도와는 유의적인 관련성을 보이지 않았다(Fig. 2).

Fig. 3의 대조군 및 SF군에서는 LDL-C, LDL-C/HDL-

C, 유리지방산 농도 모두 leptin과 유의적인 음의 상관성 ( $P < 0.05$ )을 보인 반면, Fig. 2에서 나타난 양상과 다르게 이들 심혈관 위험지표 모두 ghrelin과 유의적인 양의 상관성



**Fig. 3.** Scatterplots for correlations between blood lipid and lipoprotein profiles and hormones in controls and the SF group. LDL-C, LDL-cholesterol; LDL-C/HDL-C, the ratio of LDL-cholesterol and HDL-cholesterol.

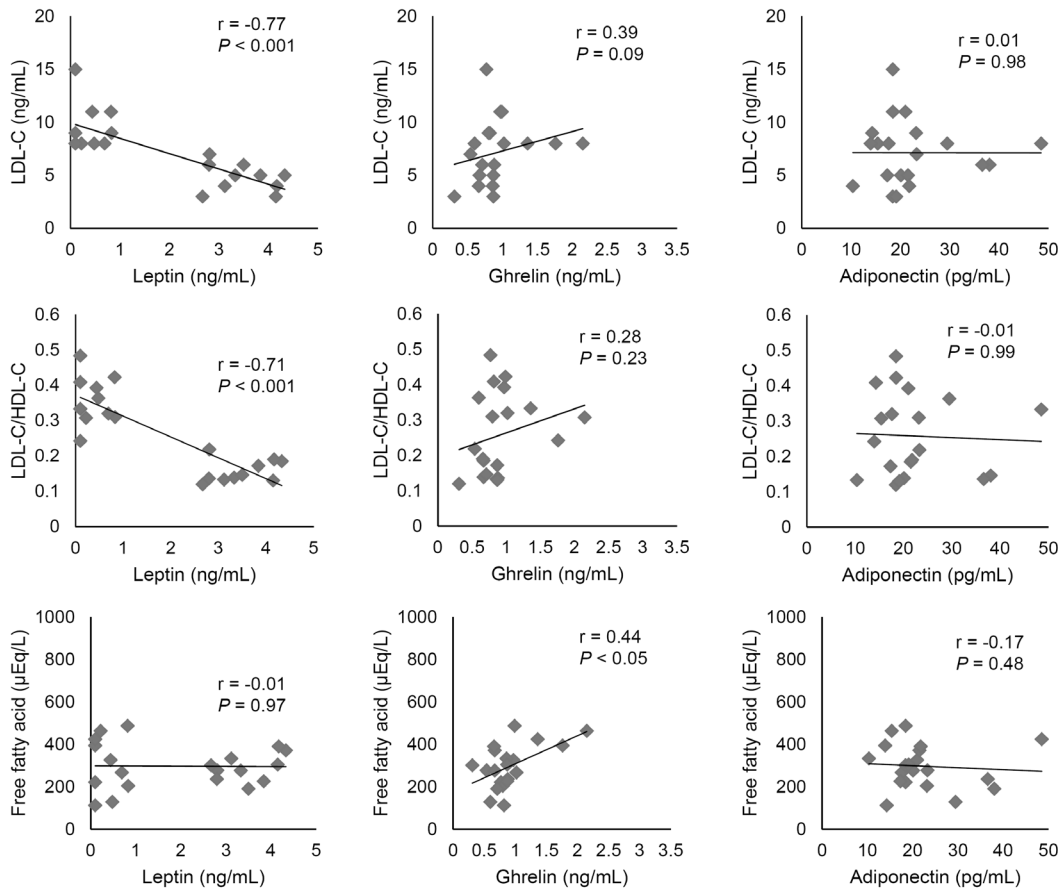
( $P < 0.05$ )을 나타냈다. Adiponectin은 LDL-C 및 LDL-C/HDL-C와 관련성을 보여주지 않았지만 유리지방산 농도와는 유의적인 음의 상관성( $P < 0.05$ )을 나타냈다(Fig. 3).

Fig. 4의 대조군과 SF+DR군에서는 LDL-C 및 LDL-C/HDL-C는 leptin과 유의적인 음의 상관성( $P < 0.001$ )을 보인 반면, adiponectin과는 유의적인 상관성을 나타내지 않았고, 또한 ghrelin과도 유의적인 상관성을 나타내지 않았다. 혈청 ghrelin과 유리지방산 농도와는 Fig. 3에서 나타난 것보다 약한 상관성( $P < 0.05$ )을 나타냈다(Fig. 4).

본 연구는 백서를 이용하여 만성 분절수면과 식이제한이 식욕조절 호르몬을 포함한 심혈관 위험지표에 어떻게 영향을 미치는지에 대해 분석함으로써 수면장애와 심혈관질환 위험과의 관련성을 설명하는 생리적 기전을 제시하고자 실험을 수행하였다. 연구 결과 13일 동안의 장기적인 분절수면 즉, 만성 분절수면은 실험기간 동안 백서의 체중을 증가시키고, 혈중 leptin 및 adiponectin 농도를 감소시키며 ghrelin 농도를 증가시켰고, 결국 혈중 LDL-C 농도를 증가시켜 증가한 심혈관질환 위험 상태를 초래하였다. 하지만 분절수면에 식이제한을 할 경우 백서의 체중은 현격히 감소하였고 adiponectin 농도는 대조군과 유의적인 차이를 보이지 않았으며 ghrelin 농도는 분절수면만 했던 백서에 비해

감소한 것으로 나타나, 이들에게서 LDL-C 증가 기전은 분절수면으로 인한 기전과 다름을 나타냈다.

앞선 연구에서는 4일 동안의 단기 분절수면 및 식이제한이 식욕조절 호르몬 및 지질대사에 미치는 영향에 대해 보여주었는데(16), 본 연구 결과와의 차이점은 분절수면이 장기화하면서 체중증가 현상이 나타난 점이다. 즉 단기 분절수면은 ghrelin 농도가 증가하였으나 분절수면으로 인한 스트레스로 체중은 감소하는 현상을 보여준 반면(16), 본 연구에서는 분절수면이 만성화되면서 초기의 체중감소를 극복하고 10일째에는 본래 체중을 회복하면서 그 이후에는 체중이 증가하는 현상을 보여주었다. 또한, 단기 분절수면에서는 adiponectin 농도가 대조군과 비슷했는데(16), 본 연구의 만성 분절수면에서는 대조군보다 혈중 adiponectin 농도가 유의적으로 감소하고 중성지방 및 유리지방산 농도가 증가하는 것으로 나타나 증가한 인슐린 저항성 상태를 나타냈다(11). 하지만 분절수면에 식이제한을 더 적용할 경우 혈중 adiponectin 농도는 다시 회복되어 대조군과 비슷한 수치를 나타내 식이제한이 인슐린 저항성 상태를 개선하는 것으로 나타났다. 한편, 단기 분절수면에서도 혈중 LDL-C 농도가 유의적으로 증가하였고 분절수면 자체가 체중 변화와 관계없이 직접 심혈관질환 위험을 높이는 것으로 보고되었다



**Fig. 4.** Scatterplots for correlations between blood lipid and lipoprotein profiles and hormones in controls and the SF+DR group. LDL-C, LDL-cholesterol; LDL-C/HDL-C, the ratio of LDL-cholesterol and HDL-cholesterol.

(16). 그 기전은 감소한 leptin 농도가 콜레스테롤의 체내 생합성에 직접 영향을 미치기 때문으로 추측된다(18). 본 연구의 만성 분절수면 시에도 같은 결과가 지속하는 것으로 여겨지고, 여기에 감소한 adiponectin 농도의 영향이 지질대사 이상을 더 악화시키는 것으로 추측된다. 앞선 연구 보고에 의하면 adiponectin 분비가 감소하면 AMP-activated kinase 활성이 낮아지고 지방 산화가 감소하면서 지질대사 이상이 초래된다고 한다(19). 실제로 본 연구 결과에서 통계적으로 유의하지는 않았지만 adiponectin 농도와 LDL-C/HDL-C는 반비례하는 경향을 나타냈다. 또한, 만성 분절수면에서 보이는 지질대사 이상의 또 다른 원인은 증가한 ghrelin 농도로 반영되는 식욕증진 및 섭취 증가로 인한 체중증가 때문으로 보인다.

앞선 연구에서 보고된 바와 같이 식이제한은 adiponectin 농도를 증가시키고 leptin 농도를 감소시키는데(20,21), 본 연구에서도 동일한 결과를 나타냈다. 평소 섭취량의 반만 섭취하도록 한 심한 식이제한이 장기적으로 지속하면서 체지방량을 고갈시키고, 감소한 leptin 분비는 콜레스테롤 합성을 자극해 LDL-C 농도를 증가시킨 것으로 보인다. 하지만 ghrelin 농도는 대조군과 비슷하게 나타나 백서가 장기화한 식이제한에 적응하는 현상을 나타냈다. Ghrelin은 위 기

저부(gastric fundus) 및 췌장에서 분비되어 식욕을 촉진하는 호르몬으로, 굶었을 때 그 수치가 증가하고 식사 후에 감소한다. 반면 체지방량을 반영하는 지표인 leptin은 분비시 식욕이 억제되기 때문에 식사 후에 그 수치가 가장 높아진다. 두 호르몬의 수용체 단백질은 뇌 신경세포에 위치하기 때문에 분비되면 뇌의 시상하부(hypothalamus)에 작용함으로써 식욕을 조절하는 역할을 한다(12). 앞선 연구에 의하면 수면박탈 혹은 분절수면이 혈중 leptin 농도를 감소시키고 ghrelin 농도를 증가시키는 것으로 나타나 수면장애가 식욕을 자극하여 섭취량을 증가시킬 수 있음을 보여 주었다(1). 하지만 본 연구에서는 장기 분절수면에 식이제한을 더 적용한 경우, ghrelin 농도가 감소하는 것으로 나타나 배고픔으로 인한 식욕 자극은 자유 식이섭취 때보다 개선될 수 있음을 나타냈다.

현대 사회에서 수면장애로 인한 보건 문제가 급격히 대두하고 있다. 미국의 수면 관련 여론조사 결과에 의하면 3명 중 1명가량의 성인이 거의 매일 수면에 대해 만족하지 못하고 있다고 답했고, 11%가량은 불면증의 문제를, 14%가량은 폐쇄성무호흡증을 가지고 있다고 보고했다(22). 특히, 풍족한 식품 환경 가운데 만성적인 수면장애를 갖게 된다면 본 연구 결과가 시사하는 바와 같이 식욕조절 호르몬의 불균

형 현상이 초래되고 과다섭취 및 비만으로 이어질 가능성이 매우 높다. 본 연구 결과에서 나타난 바와 같이 식이섭취 상태와 관계없이 수면장애 자체가 지질 및 지단백 대사를 이상을 초래할 수 있는데, 여기에 비만으로 인한 인슐린 저항성과 지질대사 이상이 부가된다면 심혈관질환으로 발전되는 양상은 가속화될 수 있다. 한편 만성 수면장애를 겪는 과체중 혹은 비만한 사람들이 무분별한 단식 및 심한 식이제한을 할 경우 지질대사 이상이 더욱 악화할 수 있음을 본 연구 결과가 보여주었다. 따라서 본 연구 결과를 근거로 했을 때, 수면장애와 관련된 식욕조절 호르몬 불균형, 인슐린 저항성, 지질 및 지단백 대사의 예방, 관리를 위해서는 적절한 열량섭취 및 항동맥경화성 식이섭취가 중요하고, 특히 수면장애를 겪는 과체중 및 비만한 사람들을 위해서는 지질 대사 변화를 고려한 적절한 열량제한 식이가 필요한 것으로 생각한다.

요 약

본 연구는 7주령의 백서 40마리를 이용하여 만성 분절수면과 식이제한이 식욕조절 호르몬을 포함한 심혈관 위험지표에 미치는 영향에 대해 실험하였다. 13일 동안의 만성적인 분절수면 및 식이제한의 조건에 노출된 백서의 체중 변화와 혈중 leptin, ghrelin, adiponectin, cortisol, epinephrine, norepinephrine 등의 호르몬 농도, 심혈관 위험지표인 혈중 총콜레스테롤, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, 중성지방, 유리지방산의 농도를 대조군 및 3군의 실험군(만성 분절수면 군, 식이제한 군, 분절수면과 식이제한 모두를 적용한 군)에서 비교하였다. 그 결과 실험기간 동안 만성 분절수면 군에서 백서의 체중이 증가하며, 혈중 leptin 및 adiponectin 농도가 감소하고 ghrelin 농도가 증가하여 결국 혈중 LDL-cholesterol 농도가 증가하였다. 분절수면과 식이제한을 동시에 적용한 백서에서는 체중이 감소하고 adiponectin 농도는 대조군과 유의적인 차이를 보이지 않았으며 ghrelin 농도는 분절수면만 했던 백서에 비해 감소한 것으로 나타나 식이제한이 식욕을 조절하는 것으로 나타났다. 하지만 이들 백서에서 혈중 leptin 농도가 현격히 감소하고 혈중 LDL-cholesterol 농도가 증가하는 양상을 나타내 만성 분절수면 환자들의 심한 식이제한이 심혈관질환의 위험을 더욱 증가시킬 수 있다는 결과를 보여주었다.

REFERENCES

1. Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E. 2004. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med* 1: e62.
2. Yaggi HK, Araujo AB, McKinlay JB. 2006. Sleep duration as a risk factor for the development of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 29: 657-661.
3. Gottlieb DJ, Redline S, Nieto FJ, Baldwin CM, Newman AB, Resnick HE, Punjabi NM. 2006. Association of usual

- sleep duration with hypertension: The Sleep Heart Health Study. *Sleep* 29: 1009-1014.
4. Ayas NT, White DP, Manson JE, Stampfer MJ, Speizer FE, Malhotra A, Hu FB. 2003. A prospective study of sleep duration and coronary heart disease in women. *Arch Intern Med* 163: 205-209.
5. Kripke DF, Garfinkel L, Wingard DL, Klauber MR, Marler MR. 2002. Mortality associated with sleep duration and insomnia. *Arch Gen Psychiatry* 59: 131-136.
6. Patel SR, Hu FB. 2008. Short sleep duration and weight gain: a systematic review. *Obesity* 16: 643-653.
7. Newman AB, Nieto FJ, Guidry U, Lind BK, Redline S, Shahar E, Pickering TG, Quan SF, Sleep Heart Health Study Research Group. 2001. Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular disease risk factors: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 154: 50-59.
8. Roche F, Sforza E, Pichot V, Maudoux D, Garcin A, Celle S, Picard-Kossofsky M, Gaspoz JM, Barthélémy JC, PROOF Study Group. 2009. Obstructive sleep apnoea/hypopnea influences high-density lipoprotein cholesterol in the elderly. *Sleep Med* 10: 882-886.
9. Haseli-Mashhadi N, Dadd T, Pan A, Yu Z, Lin X, Franco OH. 2009. Sleep quality in middle-aged and elderly Chinese: distribution, associated factors and associations with cardio-metabolic risk factors. *BMC Public Health* 9: 130.
10. Martins PJ, Fernandes L, de Oliveira AC, Tufik S, D'Almeida V. 2011. Type of diet modulates the metabolic response to sleep deprivation in rats. *Nutr Metab* 8: 86.
11. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, Murakami K, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O, Akanuma Y, Gavrilova O, Vinson C, Reitman ML, Kagechika H, Shudo K, Yoda M, Nakano Y, Tobe K, Nagai R, Kimura S, Tomita M, Froguel P, Kadowaki T. 2001. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med* 7: 941-946.
12. Knutson KL, Van Cauter E. 2008. Associations between sleep loss and increased risk of obesity and diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 1129: 287-304.
13. Van Cauter E, Knutson KL. 2008. Sleep and the epidemic of obesity in children and adults. *Eur J Endocrinol* 159: S59-S66.
14. Nedeltcheva AV, Kilkus JM, Imperial J, Kasza K, Schoeller DA, Penev PD. 2009. Sleep curtailment is accompanied by increased intake of calories from snacks. *Am J Clin Nutr* 89: 126-133.
15. Shi Z, McEvoy M, Luu J, Attia J. 2008. Dietary fat and sleep duration in Chinese men and women. *Int J Obes (Lond)* 32: 1835-1840.
16. Baik I, Jun N, Yoon D, Shin C. 2013. Sleep fragmentation affects LDL-cholesterol and adipocytokines independent of food intake in rats. *Sleep Biol Rhythms* 11: 74-81.
17. Yoon DW, Lee SK, Yun CH, Baik IK, Shin C. 2012. Validation of a walking wheel method to fragment sleep in rats. *Sleep Med Res* 3: 7-14.
18. Balogh Z, Fóris G, Kosztáczky B, Paragh G Jr, Seres I, Zsíros E, Kónya G, Paragh G. 2007. The concentration dependent biphasic effect of leptin on endogenous cholesterol synthesis in human monocytes. *Peptides* 28: 2081-2083.
19. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, Yamashita S, Noda M, Kita S, Ueki K, Eto K, Akanuma Y, Froguel P, Foufelle F, Ferre P, Carling D, Kimura S, Nagai R, Kahn BB, Kadowaki T. 2002. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activat-

- ing AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 8: 1288-1295.
20. Dubuc GR, Phinney SD, Stern JS, Havel PJ. 1998. Changes of serum leptin and endocrine and metabolic parameters after 7 days of energy restriction in men and women. *Metabolism* 47: 429-434.
21. Asterholm IW, Scherer PE. 2010. Enhanced metabolic flexibility associated with elevated adiponectin levels. *Am J Pathol* 176: 1364-1376.
22. 2008 sleep in America poll. National Sleep Foundation. <https://sleepfoundation.org/sites/default/files/2008%20POLL%20SOF.PDF> (accessed Aug 2016).