

소아 비만에서 Leptin과 골대사의 연관성

조선대학교 의과대학 소아과학교실, *조선대학교 의학연구소

김은영 · 노영일 · 양은석 · 문경래 · 박상기 · 박영봉 · 이영화*

Relationships of Serum Leptin Levels with Bone Metabolism in the Childhood Obesity

Eun Young Kim, M.D., Young il Rho, M.D., Eun Seok Yang M.D., Kyung Rae Moon, M.D., Sang Kee Park, M.D., Yeong Bong Park, M.D. and Young Hwa Lee*

Department of Pediatrics, Chosun University College of Medicine,
*Chosun Medical Institute Reseach, Gwangju, Korea

Purpose: The aim of this study was to evaluate the influence of leptin on biochemical markers of bone metabolism in childhood obesity.

Methods: A total of 50 male children (25 obese and 25 controls) were recruited from the pediatric outpatient clinic at the Chosun University Hospital from November 1st 2005 to May 30th 2006. BMI, body fat percentage, serum leptin, bone-specific alkaline phosphatase (B-ALP), C-terminal propeptide of type 1 collagen (CICP), total deoxypyridinoline crosslinks (total DPD) were measured. The correlations of leptin with BMI, body fat percentage, B-ALP, CICP, total DPD were analyzed by Pearson's correlation. In a multiple stepwise regression analysis, leptin after correction for body weight was evaluated if there was a correlation with biochemical markers of bone formation and resorption respectively.

Results: The leptin levels of the obese group were significantly higher than those of the control group ($p=0.012$). In the obese group, the leptin level was significantly positively correlated with the BMI ($r=0.551$, $p=0.01$) and the percentage of body fat ($r=0.584$, $p=0.018$). In the obese group, of bone markers, B-ALP ($r=-0.613$, $p=0.026$) and CICP ($r=-0.583$, $p=0.037$) were negatively correlated with leptin. B-ALP ($r=-0.728$, $p=0.007$) and CICP ($r=-0.684$, $p=0.014$) were negatively correlated with leptin when corrected for body weight. In the control group, bone markers were not correlated with leptin. In the multiple stepwise regression analyses, there was a negative correlation between the leptin and B-ALP ($Y=-39.653X+356.341$, $p=0.026$), CICP ($Y=-13.437X+116.013$, $p=0.037$) respectively in the obese group.

Conclusion: Leptin was a significant factor in the bone formation but not in bone resorption in childhood obesity. (Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006; 9: 226~232)

Key Words: Leptin, bone-specific alkaline phosphatase, C-terminal propeptide of type 1 collagen, Total deoxypyridinoline crosslinks, Obesity

접수 : 2006년 7월 31일, 승인 : 2006년 8월 22일

책임저자 : 문경래, 501-717, 광주광역시 동구 서석동 588, 조선대학교 의과대학 소아과학교실

Tel: 062-220-3052, Fax: 062-227-2904, E-mail: krmoon@chosun.ac.kr

본 연구는 2004년 조선대학교 학술연구비의 지원을 받아 연구되었음.

서 론

성장기에 있는 비만아는 또래에 비해 키가 크고 골 연령이 신장에 비해 약간 촉진되는 경향을 보인다¹⁾. 소아에서도 성인과 마찬가지로 골흡수(bone resorption)와 골형성(bone formation)을 통하여 골 재형성이 이루어지며 유전적 요소, 영양, 사춘기 및 하중이 실리는 운동 등에 의해 골량(bone mass)이 영향을 받는다. 전 세계적으로 비만 인구의 증가에 따른 2형 당뇨병, 고혈압, 고지혈증, 관상동맥질환 및 지방간 등과 같은 대사 증후군이 심각한 문제로 대두되고 있지만, 비만인에서 골다공증의 발생률이 낮아 비만이 골 보호 효과를 가지고 있는 것으로 생각되거나 정확한 기전은 알려져 있지 않다²⁾.

Leptin은 지방세포에서 합성 분비되는 비만 유전자의 산물 중 하나로, 시상하부를 통해 음식 섭취를 저하시키며 에너지 소비를 증가시키는 역할을 한다³⁾. Leptin 농도는 BMI 및 지방량과 밀접한 연관이 있으며, 비만아에서는 leptin의 저항성으로 인해 농도가 증가되어 있다^{4,5)}. 영양 상태와 관련하여 체중이 골량의 중요한 예측인자로 알려져 있으며⁶⁾, 지방량이 골밀도와 연관이 있는 것으로 보고되고 있어⁷⁾, leptin이 골대사에 영향을 미칠 수 있을 것으로 생각되나 leptin의 골에 대한 영향에 대해서는 상반된 결과를 보이고 있다. 초기 연구에서는 ob/ob mice에 leptin 투여 시 골모세포(osteoblast) 내 leptin 수용체의 분화 및 성숙의 촉진을 통해 골밀도가 증가된다고 알려졌으나⁸⁾, Ducey 등⁹⁾은 시상하부의 leptin 수용체를 통해 골형성이 억제된다는 보고를 하였다. 사람에서 leptin과 골밀도에 대한 연구는 연관성이 없다는 보고¹⁰⁾, 정상 체중의 여성에서 leptin과 골밀도가 양의 상관성이 있다는 보고¹¹⁾ 및 남자에서는 leptin이 골밀도와 음의 상관성을 보였다는 보고¹²⁾ 등 상반된 결과를 보이고 있다.

이와 같이 leptin이 골대사에 미치는 영향에 대한 연구는 다양한 결과를 보이며 성인에서 골밀도를 대상으로 하는 연구가 주로 이루어졌고, 소아 특히 비만아에서의 골대사 지표에 대한 연구 및 leptin과

의 연관성에 대한 연구는 거의 없다. 이에 비만아를 대상으로 정상 소아와 골형성 지표 및 골흡수 지표의 차이를 비교하고, 골대사 지표와 leptin의 상관성을 알아보고자 한다.

대상 및 방법

1. 대상

2005년 11월 1일부터 2006년 5월 30일까지 조선대학교병원을 방문한 아동들 중에서 체질량 지수(kg/m², body mass index, BMI)가 95 백분위수 이상인 7~15세 사이의 비만 남아 25명을 비만군으로 정하였다. 당뇨병, Prader-Willi 증후군, 다낭성 난소 증후군, 쿠싱 증후군 및 갑상선 기능저하증 등 증후성 비만아들은 제외하였다. 대조군은 특이 병력이 없는 정상 체중 남아 25명으로 정하였다.

2. 방법

1) 신체 계측치: 조사 대상 아동의 체중은 신발과 겹옷을 벗고 가벼운 옷을 착용한 상태로 표준체중계를 이용하여 측정하였고, 단위는 가장 가까운 0.1 kg까지 측정하였다. 신장은 Harpenden stadiometer를 이용하여 소수점 첫째 자리까지 측정하였다. 체중(kg)을 신장의 제곱(m²)으로 나누어 체질량 지수를 계산하였으며, 1998년 한국 소아 및 청소년 신체발육 표준치를 기준으로 같은 성별과 연령에서 비교하여 백분위수를 구하였다¹³⁾. 팔둘레는 대상 아동들의 좌측 팔의 견봉과 주두의 중간 거리에서 줄자를 이용하여 그 둘레를 cm 단위로 소수점 한자리까지 측정하였다. 피부주름 두께는 Harpenden caliper를 이용하여 삼두박근과 견갑골 바로 아래 부위에서 피부 주름을 당겨 3초가 지난 후 0.5 mm 단위로 값을 측정하였다. 그 과정을 3회 반복한 결과들의 평균값을 이용하였다. 체지방률(percentage of body fat)은 생체 전기저항법에 의한 체성분 검사기인 In-Body 2.0 (Biospace, Seoul, Korea)를 사용하여 측정하였다.

2) 채혈 및 생화학 검사: 10시간 이상 공복 후 채혈하여 혈장을 분리한 후 -70°C에 냉동 보관하였

다. Leptin 농도는 방사선 면역 측정법(radioimmunoassay; Linco RIA kit, USA)으로 측정하였다. 골형성 지표인 bone-specific alkaline phosphatase (B-ALP)와 C-terminal propeptide of type 1 collagen (CICP) 및 골흡수 지표인 total deoxypyridinoline crosslinks (total DPD) 농도는 효소 면역 측정법(enzyme linked immunosorbent assay; Metra EIA kit, USA)으로 측정하였다.

본 연구의 통계 처리는 SPSS (11.0 version) 통계 프로그램을 이용하였다. 비만군과 대조군 간의 신체 계측치와 혈청학적 변수들은 Student *t*-test를 이용하여 분석하였고, 각 변수들 간의 상관관계는 Pearson's correlation coefficient 분석법을 이용하였다. 골대사에 영향을 미칠 수 있는 체중을 조절한 후 독립변수인 leptin과 종속변수인 골형성 인자들 및 골흡수 인자와의 상관성은 다중 단계별 회귀 분석(multiple stepwise regression) 방법으로 비교 분석하였다. *p*값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 대상아의 신체 계측치 비교

대상 아동들의 연령은 비만군 10.65 ± 2.36 세, 대조

군 10.17 ± 2.44 세로 유의한 차이가 없었다. 체질량 지수는 비만군 $27.26 \pm 3.58 \text{ kg/m}^2$, 대조군 $17.28 \pm 1.53 \text{ kg/m}^2$ 로 비만군에서 유의하게 높았다($p=0.000$). 체지방률은 비만군 $26.88 \pm 4.19\%$, 대조군 $13.82 \pm 1.10\%$ 로 비만군에서 유의하게 높았다($p=0.000$). 삼두박근 피부주름 두께, 견갑골하 피부주름 두께의 값도 모두 비만군에서 대조군에 비해 의미있게 높았다($p=0.000$, Table 1).

2. Leptin과 골대사 지표의 농도 비교

비만군의 leptin 농도는 $11.34 \pm 9.13 \text{ ng/mL}$ 로 대조군($6.36 \pm 4.41 \text{ ng/mL}$)보다 유의하게 높았다($p=0.012$, Table 2). B-ALP 농도는 비만군 $128.59 \pm 87.77 \text{ U/L}$, 대조군 $126.78 \pm 79.75 \text{ U/L}$ 로 유의한 차이는 없었다. 비만군의 CICP 농도는 $38.84 \pm 31.28 \text{ ng/mL}$ 로 대조군의 CICP 농도 $41.62 \pm 24.78 \text{ ng/mL}$ 와 차이가 없었다. Total DPD 농도는 비만군 $4.55 \pm 1.82 \text{ nmol/L}$, 대조군 $5.61 \pm 1.26 \text{ nmol/L}$ 로 유의한 차이가 없었다.

3. Leptin과 신체 계측치 및 골대사 지표의 상관성

비만군에서 leptin은 체질량 지수($r=0.551$, $p=0.01$), 체지방률($r=0.584$, $p=0.018$)과 유의한 양의 상관관계가 있었다. leptin은 골형성 지표인 B-ALP와 유의한 음의 상관성을 보였으며($r=-0.613$, $p=0.026$), CICP

Table 1. Anthropometric Findings in Obese and Control Subjects

	Obese group (n=25)	Control group (n=25)	<i>p</i> value
Age (year)	10.65 ± 2.36	10.17 ± 2.44	0.601
Body weight (kg)	59.43 ± 18.34	33.31 ± 8.63	0.000
Height (m)	1.46 ± 0.14	1.37 ± 0.13	0.100
BMI (kg/m^2)	27.26 ± 3.58	17.28 ± 1.53	0.000
Fat percent (%)	26.88 ± 4.19	13.82 ± 1.10	0.000
Triceps (mm)	42.46 ± 6.98	11.59 ± 2.29	0.000
Subscapular (mm)	36.92 ± 6.98	8.37 ± 2.51	0.000

BMI: body mass index, Triceps: triceps skinfold thickness, Subscapular: subscapular skinfold thickness.

Table 2. Serum Levels of Leptin and Bone Markers in Obese and Control Subjects

	Obese group (n=25)	Control group (n=25)	<i>p</i> value
Leptin (ng/mL)	11.34 ± 9.13	6.36 ± 4.41	0.012
B-ALP (U/L)	128.59 ± 87.77	126.78 ± 79.75	0.955
CICP (ng/mL)	38.84 ± 31.28	41.62 ± 24.78	0.795
Total DPD (nmol/L)	4.55 ± 1.82	5.61 ± 1.26	0.089

B-ALP: bone-specific alkaline phosphatase, CICP: c-terminal propeptide of type 1 collagen, Total DPD: total deoxypyridinoline crosslinks.

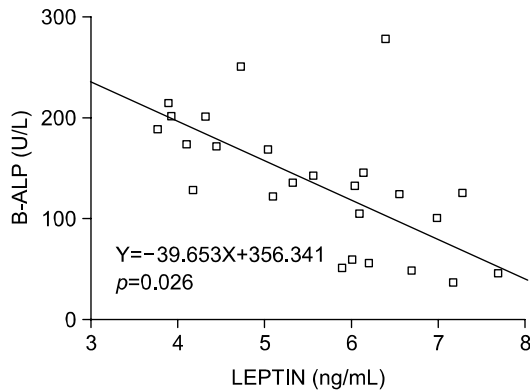


Fig. 1. Multiple stepwise regression model using serum bone-specific alkaline phosphatase levels as the dependent variable and serum leptin levels as independent variable.

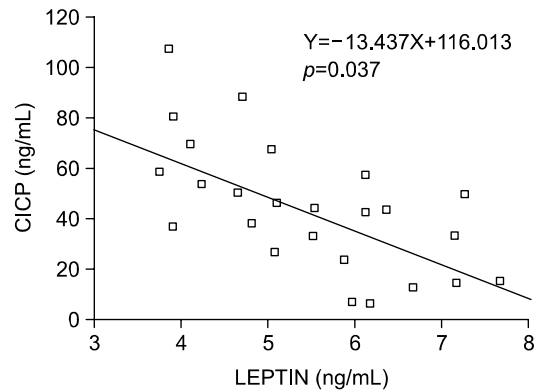


Fig. 2. Multiple stepwise regression model using serum c-terminal propeptide of type 1 collagen levels as the dependent variable and serum leptin levels as independent variable.

와도 유의한 음의 상관성을 보였다($r=-0.583$, $p=0.037$). 그러나 골흡수 지표인 total DPD ($r=0.103$)와는 유의한 상관성이 없었다. 대조군에서 leptin과 유의한 상관성이 있는 인자는 없었다.

골대사에 영향을 주는 체중을 통제하고 상관성을 알아본 결과에서도 비만군에서 leptin은 B-ALP ($r=-0.728$, $p=0.007$) 및 CICP ($r=-0.684$, $p=0.014$)와 유의한 음의 상관성을 보였으나 total DPD와는 연관성이 없었다. 대조군에서는 leptin과 연관성 있는 골대사 지표는 없었다.

비만군에서 골대사 지표에 영향을 미치는 인자에 대해 다중 단계별 회귀 분석을 시행한 결과 종속변수인 B-ALP는 leptin과 유의한 음의 상관성을 보였으며 ($Y=-39.653X+356.341$, $p=0.026$, Fig. 1), CICP도 leptin과 유의한 음의 상관성을 보였으며 ($Y=-13.437X+116.013$, $p=0.037$, Fig. 2).

고 찰

비만인에서 골밀도가 높다는 것은 잘 알려져 있지만 기전은 명확하지 않고, 주로 체중 부하¹⁴⁾나 지방 조직에서 안드로겐의 에스트로겐으로의 방향화(aromatization) 증가¹⁵⁾ 및 고인슐린혈증¹⁶⁾ 등이 고려되고 있다. 지방량이 골밀도와 밀접한 관련이 있기

때문에 지방량과 연관이 있는 leptin이 골대사에 관여할 것으로 생각된다.

골대사는 골모세포에 의한 신생골의 형성과 파골세포(osteoclast)에 의한 골의 흡수로 이루어진다. 골모세포와 파골세포에서 생산 분비하는 기질 단백질이나 효소들과 파골세포에 의해 파괴된 골기질의 분해 산물들인 골대사 지표들을 측정함으로써 골량을 간접적으로 알 수 있다. 골형성 지표로 B-ALP, osteocalcin, 1형 프로콜라겐 펩티드 등이 이용되며, 골흡수 지표로 hydroxyproline, pyridinoline, deoxypyridinoline, N-telopeptide 또는 C-telopeptide of collagen type 1 등이 이용된다¹⁷⁾. Bini 등¹⁸⁾은 비만 소아에서 정상 체중군에 비해 osteocalcin 농도는 유의하게 낮았으나, carboxyterminal propeptide of type 1 procollagen (PICP)와 carboxyterminal propeptide of type 1 collagen (ICTP) 농도는 두 군 간의 차이가 없어 체중 과잉 상태가 type 1 collagen 대사에는 영향을 미치지 않는다고 보고하였다. 본 연구에서는 비만군과 대조군에서 골형성 지표로 B-ALP와 CICP를 측정하였으며, 골흡수 지표로 total DPD를 측정하여 비교하였다. 비만군에서는 영양 상태가 반영되어 대조군에 비해 leptin 농도가 유의하게 높았다. 골대사 지표 중 골형성 지표인 B-ALP, CICP와 골흡수 지표인 total DPD 농도는 비만군과 정상 체중군 사이 유의

한 차이가 없었다.

골 발생이나 골 재형성에서 leptin의 역할에 대해서는 상반된 결과들을 보이고 있다. 성인에서 leptin은 골밀도와 연관성이 없다는 연구도 있고¹⁰⁾, leptin과 골밀도의 양의 상관성을 보고한 결과도 있다¹¹⁾. 폐경 후 여자를 대상으로 leptin이 골대사에 미치는 영향에 대한 연구에서 leptin은 골밀도와 양의 상관성이 있었으나, 골모세포나 파골세포의 산물인 골 대사 지표들과는 상관성이 없어 leptin이 골세포의 활동을 직접적으로 조절하지는 않는다고 보고하였다¹⁹⁾. 성인 남자를 대상으로 한 연구에서는 leptin이 골밀도와 음의 상관성을 가지며, 골흡수 지표인 ICTP와는 상관성이 없으나 골형성 지표인 PICP와는 음의 상관성을 보여 leptin이 골형성 감소를 통해 골밀도에 영향을 미친다고 보고하였다¹²⁾. 정상 체중의 소아 청소년에서 leptin은 골밀도와 연관성이 없었다²⁰⁾. 비만한 소아를 대상으로 한 연구에서는 비만아에서 대조군에 비해 성장 및 골 성숙이 촉진되었으며 골밀도도 증가한 것으로 보고하였다¹⁾.

본 연구에서는 비만군에서 대조군에 비해 키는 유의한 차이를 보이지 않았지만 체질량지수, 체지방률, 삼두박근 피부주름 두께 및 견갑골하 피부주름 두께는 유의한 차이를 보였다. 또한 비만군에서 leptin은 체질량 지수 및 체지방률과 유의한 양의 상관성을 보였다. leptin과 골대사 지표들과의 상관성을 알아본 결과 비만군에서 leptin은 골형성 지표인 B-ALP 및 CICP와 유의한 음의 상관성을 보였으나 골흡수 지표와는 상관성이 없었다. 대조군에서 leptin과 골대사 지표들과는 유의한 상관성이 없었다. 골대사에 영향을 줄 수 있는 체중을 조절하였을 때도 비만군에서 leptin은 B-ALP 및 CICP와 체중 조절 전에 비해 더욱 강한 음의 상관성을 보였다. 다중회귀분석을 시행한 결과 leptin은 B-ALP 및 CICP와 독립적으로 유의한 음의 상관성을 보였다. 즉 비만 소아에서 leptin은 골 형성을 저하시킬 것으로 판단된다. 이는 비만아와 정상 체중아를 대상으로 leptin이 골형성 지표인 PICP와 음의 상관성을 보인다는 연구¹⁸⁾ 결과와는 일치한다. 그러나 태아에서 leptin은 골흡수 지표인 ICTP와 유의한 음의 상관성을 보여

leptin이 골흡수를 감소시켜 골량을 증가시킴으로써 태아 골 대사에 영향을 미친다는 연구²¹⁾와는 상반된 결과이다. 또한 일반적으로 비만인은 골밀도가 증가하는 것으로 알려져 있고, Dacy 등⁹⁾은 비만인에서 leptin에 대한 저항성이 골 대사에는 방어적인 역할을 담당할 것이라고 제안했는데 본 연구 결과는 직접적으로 골밀도를 측정하지는 않았지만 골형성 지표와 음의 상관성을 보였기에 골 형성을 저하시키는 결과이므로 비만인에서의 골 대사와는 상반된 결과를 보인다. Goulding 등²²⁾은 과체중 및 비만 소아에서 골 대사에 영향을 주는 체중을 조절한 후 leptin 및 지방량과 골밀도의 상관성을 알아본 연구에서 leptin 및 지방량이 골밀도와 음의 상관성을 보여 비만이 골밀도를 저하시킬 수 있다고 보고하였다. 이러한 결과는 비만아에서 leptin에 의해 골 형성이 저하된다는 본 연구 결과와 일치하는 결과로 생각되며 체중 부하나 안드로겐의 에스트로겐으로의 방향화 및 고인슐린혈증 등의 골밀도를 증가시키는 것으로 알려진 인자들과 leptin의 골형성 저하에 따른 골밀도의 감소 효과의 상호 작용에 따라 최종적으로 골밀도가 결정될 수 있을 것으로 생각된다.

결론적으로 비만아에서 leptin이 골 흡수가 아닌 골 형성을 저하시키는 것을 알 수 있었다. 본 연구의 제한점으로는 연령, 성별, 골대사 지표의 일중 변동에 따라 leptin의 골 대사에 영향이 달라질 수 있으나, 대상 군을 남자로 제한하여 연구를 실시하였고 실제적인 골밀도 측정이 시행되지 않아 leptin의 골형성 저하 작용과 골밀도와의 연관성을 관찰할 수 없었다. 향후 다양한 연령대와 성별을 포함한 다수의 대상 군으로 다양한 골대사 지표 및 골밀도 측정을 통해 성장기 비만 소아의 골 대사 기전을 밝히는 것이 필요하다.

요 약

목 적: 체중과 지방량이 골밀도와 밀접한 연관이 있는 것으로 알려져 왔다. 비만아에서는 지방 조직에서 합성 분비되는 leptin이 증가되는데, 증가된 leptin이 비만아의 골 대사에 미치는 영향에 대해

알아보고자 연구를 하였다.

방 법: 2005년 11월부터 2006년 5월까지 조선대학교병원 외래를 방문한 50명의 남자(비만아 25명, 정상 체중의 대조군 25명)를 대상으로 하였다. 체질량 지수, 체지방률, 삼두박근 피부주름 두께와 견갑골하 피부주름 두께를 측정하고 혈청 leptin과 골대사 지표인 B-ALP, CACP 및 total DPD 농도를 검사하였다. 비만군과 대조군의 신체 측정, leptin 및 골대사 지표 농도를 비교하고, leptin과 골대사 지표와의 상관성을 알아보았다.

결 과: 비만군에서 체질량 지수($r=0.551$, $p<0.05$), 체지방률($r=0.584$, $p<0.05$)과 유의한 양의 상관관계가 있었다. Leptin은 골형성 지표인 B-ALP ($r=-0.613$, $p=0.026$) 및 CACP ($r=-0.583$, $p=0.037$)와 유의한 음의 상관성을 보였다. 그러나 골흡수 지표인 total DPD ($r=0.103$)와는 유의한 상관성이 없었다. 대조군에서 leptin과 유의한 상관성이 있는 인자는 없었다. 골대사에 영향을 주는 체중을 통제하고 상관성을 알아본 결과에서도 비만군에서 leptin은 B-ALP ($r=-0.728$, $p=0.007$) 및 CACP ($r=-0.684$, $p=0.014$)와 유의한 음의 상관성을 보였으나 total DPD와는 연관성이 없었다. 대조군에서는 leptin과 연관성 있는 골대사 지표는 없었다. 비만군에서 골대사 지표에 영향을 미치는 인자에 대해 다중 단계 회귀 분석을 시행한 결과 종속변수인 B-ALP는 leptin과 유의한 음의 상관성을 보였으며($Y=-39.653X+356.341$, $p=0.026$), CACP도 leptin과 유의한 음의 상관성을 보였다($Y=-13.437X+116.013$, $p=0.037$).

결 론: 비만아에서 leptin은 골형성 지표인 B-ALP 및 CACP와 음의 상관성이 있었으며, 골 흡수가 아닌 골 형성을 저하시키는 것을 알 수 있었다.

참 고 문 헌

- 1) Leonard MB, Shults J, Wilson BA, Tershakovec AM, Zemel BS. Obesity during childhood and adolescence augments bone mass and bone dimensions. *Am J Clin Nutr* 2004;80:514-23.
- 2) Tremollieres FA, Pouilles JM, Ribot C. Vertebral postmenopausal bone loss is reduced in overweight women: a longitudinal study in 155 early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:683-6.
- 3) Sorenson T, Echwald S, Holm J. Leptin in obesity. *BMJ* 1996;313:953-4.
- 4) Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996;334:293-5.
- 5) Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, et al. Leptin levels in human and rodent: measurements of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med* 1995;1:1155-61.
- 6) Felson DT, Zhang YO, Hannan MT, Anderson JJ. Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women: the Framingham study. *J Bone Miner Res* 1993;8:567-73.
- 7) Reid I, Legge M, Stapleton J, Evans M, Grey A. Regular exercise dissociates fat mass and bone density in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1764-8.
- 8) Steppan CM, Crawford DT, Chidsey-Frink KL, Ke H, Swick AG. Leptin is a potent stimulator of bone growth in ob/ob mice. *Regul Pept* 2000;92:73-8.
- 9) Ducy P, Amling M, Takeda S, Priemel M, Schilling AF, Beil FT, et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell* 2000;100:197-207.
- 10) Rauch F, Blum WF, Klein K, Allolio B, Schönau E. Does leptin have an effect on bone in adult women? *Calcif Tissue Int* 1998;63:453-5.
- 11) Pasco JA, Henry MJ, Kotowicz MA, Collier GR, Ball MJ, Ugoni AM, et al. Serum leptin levels are associated with bone mass in nonobese women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1884-7.
- 12) Sato M, Takeda N, Sarui H, Takami R, Takami K, Hayashi M, et al. Association between serum leptin concentrations and bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in adult men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5273-6.
- 13) 대한소아과학회. 1998년 한국 소아 및 청소년 신체 발육 표준치. 서울: 광문출판사, 1999:30-2.
- 14) Rubin CT, Lanyon LE. Regulation of bone mass by

- mechanical strain magnitude. *Calcif Tissue Int* 1985; 37:411-7.
- 15) Frumar AM, Meldrum DR, Geola F, Shamonki IM, Tataryn IV, Deftos LJ, et al. Relationship of fasting urinary calcium to circulating estrogen and body weight in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50:70-5.
- 16) Reid IR, Evans MC, Cooper GJ, Ames RW, Stapleton J. Circulating insulin levels are related to bone density in normal postmenopausal women. *Am J Physiol* 1993;265:655E-659E.
- 17) Crofton PM, Kelnar CJH. Bone and collagen markers in paediatric practice. *Int J Clin Pract* 1998;52:557-65.
- 18) Bini V, Baroncelli GI, Papi F, Celi F, Saggese G, Falorni A. Relationships of serum leptin levels with biochemical markers of bone turnover and with growth factors in normal weight and overweight children. *Horm Res* 2004;61:170-5.
- 19) Goulding A, Taylor RW. Plasma leptin values in relation to bone mass and density and to dynamic biochemical markers of bone resorption and formation in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1998; 63:456-8.
- 20) Roemmich JN, Clark PA, Mantzoros CS, Gurgol CM, Weltman A, Rogol AD. Relationship of leptin to bone mineralization in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:599-604.
- 21) Ogueh O, Sooranna S, Nicolaides KH, Johnson MR. The relationship between leptin concentration and bone metabolism in the human fetus. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1997-9.
- 22) Goulding A, Taylor RW, Jones IE, McAuley KA, Manning PJ, Williams SM. Overweight and obese children have low bone mass and area for their weight. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:627-32.