

## 소아 비만에서 Leptin, Adiponectin 및 Leptin/Adiponectin Ratio와 대사 장애의 연관성에 관한 연구

조선대학교 의과대학 소아과학교실

조 성 종 · 김 은 영 · 문 경 래

### Correlations of Leptin, Adiponectin and Leptin/Adiponectin Ratio with Metabolic Disorders in the Childhood Obesity

Sung Jong Cho, M.D., Eun Young Kim, M.D. and Kyung Rye Moon, M.D.

Department of Pediatrics, Chosun University College of Medicine, Gwangju, Korea

**Purpose:** To investigate the correlation of the serum leptin, adiponectin, and leptin/adiponectin ratio with metabolic disorders in the childhood obesity.

**Methods:** Fifty children (25 obese and 25 non-obese) were recruited in the pediatric outpatient clinic of Chosun University Hospital from January 1st to June 30th 2005. Adiponectin, leptin, anthropometric parameters, glucose, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, total cholesterol, triglyceride, and insulin levels were measured. The correlations of leptin and adiponectin levels with anthropometric parameters, glucose, insulin and lipids were analyzed by Pearson's correlation coefficients.

**Results:** Insulin and leptin levels of the obese group were significantly higher than those of the non-obese group ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.001$  respectively). HDL-cholesterol and adiponectin levels of the obese group were significantly lower than those of the non-obese group ( $p < 0.005$ ,  $p < 0.05$  respectively). In the obese group, leptin level was positively correlated with BMI and the percentage of body fat, but negatively correlated with adiponectin level. Moreover, adiponectin level of the obese group was negatively correlated with BMI and the percentage of body fat, but positively correlated with leptin level. In the non-obese group, only insulin level was positively correlated with adiponectin. In the obese group, leptin/adiponectin ratio was positively correlated with the percentage of body fat and leptin level. Also, leptin/adiponectin ratio was positively correlated with BMI and the percentage of body fat in the non-obese group.

**Conclusion:** Leptin, adiponectin, and leptin/adiponectin ratio did not appear to have a major role linking various metabolic disorders in the childhood obesity, even though they were strongly associated with obesity indices. Also, leptin/adiponectin ratio was associated with obesity indices even in non-obese children. (*Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 9: 48~57)

**Key Words:** Adiponectin, Leptin, Leptin/adiponectin Ratio, Metabolic disorders, Childhood obesity

접수 : 2006년 1월 31일, 승인 : 2006년 2월 25일

책임저자 : 문경래, 501-717, 광주광역시 동구 서석동 588번지, 조선대학교병원 소아과

Tel: 062-220-3049, Fax: 062-227-2904, E-mail: krmoon@chosun.ac.kr

서 론

비만의 중요한 병인인 지방세포는 과거엔 중성지방을 합성하여 저장하고 있다가 필요시 다른 조직이나 기관에 공급하는 수동적으로 에너지 저장고의 기능만을 수행하는 한다고 알려져 있었으나 최근에 체내 에너지의 항상성을 유지시켜주는 다양한 기능을 가지고 있다고 밝혀졌다. 지방세포에서 생성 및 분비되어 다양한 신호 전달에 관여하는 cytokine, 호르몬 등을 통칭하여 adipocytokine이라고 한다<sup>1,2)</sup>.

Adipocytokine에는 leptin, TNF- $\alpha$ , IL-6, resistin, adiponectin 등이 있으며<sup>3)</sup>, 2형 당뇨병, 관상동맥 질환, 고혈압 등 성인병과 연관성이 있다<sup>4,5)</sup>. Adipocytokine 중에서도 leptin과 adiponectin은 비만의 대사 장애와 연관이 있는 중요한 호르몬이다<sup>7)</sup>.

Leptin은 비만 유전자의 산물 중 하나로, 중추신경계에 에너지 섭취와 저장에 관한 신호를 보내 시상하부에서 효과적으로 체중 유지를 하는 것으로 알려져 있다<sup>8)</sup>. 이외에도 혈소판 응집에 관여하며, 교감신경을 활성화시켜 고혈압을 조장시키는 기전이 보고되고 있다. 또한 근육과 간에서 인슐린 민감성을 증대시키고 말초혈액에서 포도당 이용에 영향을 미친다<sup>9,10)</sup>. 비만아에서는 leptin의 저항성으로 인해 농도가 증가되어 있다<sup>11)</sup>.

Adiponectin은 근육과 간조직에서 인슐린의 민감도를 높이고 지방의 산화를 증가시켜 체중 감소를 일으킨다. 또한, 염증 과정 중에 TNF- $\alpha$ 에 의해 유도된 단핵구가 내피세포에 부착하는 것을 감소시키고 platelet-derived growth factor-BB (PDGF-BB)의 혈관내 평활근 증식을 최소화하여 항 염증작용과 항 동맥경화작용을 한다<sup>12~14)</sup>. 최근까지의 국내 연구<sup>15,16)</sup>는 대부분 대상 연령이 청소년층에 국한되어 있으며, 비만아에서 adiponectin의 농도는 낮고 청소년기 고혈압과 인슐린 농도와 음의 상관관계가 있다고 한다.

저자는 대표적 adipocytokine의 하나인 leptin과 adiponectin을 측정하여 이들이 신체 계측치, 인슐린, 그리고 지질의 농도 등과 갖는 상관관계를 조사하

여 소아 비만에서 leptin과 adiponectin의 대사 장애와 연관성을 규명하고자 하였고, leptin과 adiponectin 단독으로 그 연관성을 파악하는 것보다 leptin/adiponectin ratio가 대사 장애와 더욱 연관성이 있는 인자가 될 수 있을 것으로 판단하여 비만아에서 leptin/adiponectin ratio의 의미를 알아보고자 본 연구를 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2005년 1월 1일부터 6월 30일까지 조선대학교병원 비만클리닉을 방문한 아동들 중에서 체질량 지수(kg/m<sup>2</sup> Body Mass Index, BMI)가 95 백분위수 이상인 7~15세 사이의 비만아 25명(남아 20명, 여아 5명)을 비만군으로 정하였다. 단, 당뇨병, Prader-Willi 증후군, 다낭성 난소 증후군, 쿠싱 증후군 및 갑상선 기능저하증 등 증후성 비만아들은 제외하였다. 대조군은 특이 병력이 없는 정상 체중아 25명(남아 20명, 여아 5명)으로 정하였다.

2. 방법

1) 신체 계측치: 조사 대상 아동의 체중은 신발과 겹옷을 벗고 가벼운 옷을 착용한 상태로 표준 체중계를 이용하여 측정하였고, 단위는 가장 가까운 0.1 kg까지 측정하였다. 신장은 Harpenden stadiometer를 이용하여 소수점 첫째자리까지 측정하였다. 체중(kg)을 신장의 제곱(m<sup>2</sup>)으로 나누어 체질량 지수를 계산하였으며, 1998년 한국 소아 및 청소년 신체발육 표준치를 기준으로 같은 성별과 연령에서 비교하여 백분위수를 구하였다<sup>17)</sup>. 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 최소한 2시간 이상의 공

복 시간이 지난 후, 측정 직전 5분 이상 선 채로 있다가 상온에서 생체 전기저항법에 의한 체성분 검사기인 InBody 2.0 (Biospace, Seoul, Korea)를 사용하여 직립자세로 측정하였다.

2) **채혈 및 생화학 검사:** 10시간 이상 공복 후 채혈하여 혈당, 총콜레스테롤, 중성지방(triglyceride), 저밀도 지질단백 콜레스테롤(low density lipoprotein cholesterol, LDL cholesterol), 고밀도 지질단백 콜레스테롤(high density lipoprotein cholesterol, HDL cholesterol)의 농도는 자동분석기(Auto-analyzer Hitachi 7150, Hitachi Ltd., Tokyo, Japan)를 이용하여 측정하였다. 인슐린, leptin, adiponectin의 농도는 방사면역 검사법(LINCO Research, Missouri, USA)을 이용하여 측정하였다.

3) **자료처리 및 통계분석:** SPSS (10.0 version) 통계 프로그램을 이용하여 통계처리 및 자료를 분석하였다. 비만군과 대조군 간의 신체 계측치와 혈청학적 변수들의 통계학적 유의성 분석은 Student *t*-test를 이용하여 *p*값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의하다고 판정하였다. Leptin, adiponectin, leptin/adiponectin ratio와 각 변수들 간의 상관관계는 Pearson's correlation coefficient 분석법을 이용하여 *p*값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의하다고 판정하였다.

## 결 과

### 1. 대상 아동들의 신체적 특징

대상 아동들의 연령은 비만군 10.9±2.5세, 대조군 10.7±2.4세로 유의한 차이가 없었다. 체질량 지수는 비만군 24.8±1.93 kg/m<sup>2</sup>, 대조군 17.5±1.32 kg/m<sup>2</sup>로 비만군에서 유의하게 높았다(*p*<0.001). 체지방률은 비만군 26.9±2.2%, 대조군 14.5±1.2%로 비만군에서 유의하게 높았다(*p*<0.001). 팔둘레, 삼두박근 피부주름 두께, 견갑골하 피부주름 두께의 값도 모두 비만군에서 대조군에 비해 의미 있게 높았다(*p*<0.001)(Table 1).

Table 1. Anthropometric Data

|                            | Obese (n=25) | Non-obese (n=25) | <i>p</i> -value |
|----------------------------|--------------|------------------|-----------------|
| Age (years)                | 10.9±2.5     | 10.7±2.4         | 0.956           |
| BMI* (kg/m <sup>2</sup> )  | 24.8±1.93    | 17.5±1.32        | <0.001          |
| Percentage of body fat (%) | 26.9±2.2     | 14.5±1.2         | <0.001          |
| Mid-arm circumference (cm) | 27.1±5.43    | 17.2±1.05        | <0.001          |
| Skin fold thickness (mm)   |              |                  |                 |
| Triceps                    | 41.9±6.19    | 11.6±1.62        | <0.001          |
| Subscapular                | 35.1±6.13    | 8.6±2.18         | <0.001          |

\*BMI: body mass index.

### 2. 혈당, 총콜레스테롤, 중성지방, 저밀도 지질단백 콜레스테롤, 고밀도 지질단백 콜레스테롤, 인슐린, leptin, adiponectin의 농도

인슐린 농도는 비만군 17.9±15.6μU/mL, 대조군 6.5±2.7μU/mL로 비만군에서 유의하게 높았다(*p*<0.05). 고밀도 지질단백 콜레스테롤은 비만군 50.0±12.4 mg/dL, 대조군 68.9±15.9 mg/dL로 비만군에서 유의하게 낮았다(*p*<0.005). Leptin 농도는 비만군 10.6±5.1 ng/mL, 대조군 4.87±2.2 ng/mL로 비만군에서 유의하게 높았다(*p*<0.001). Adiponectin 농도는 비만군 2.85±0.7μg/mL, 대조군 3.27±0.40μg/mL로 비만군에서 대조군에 비해 유의하게 낮았다(*p*<0.05). 혈당, 총콜레스테롤, 중성지방, 저밀도 지질단백 콜레스테롤 농도는 모두 비만군에서 대조군에 비해 다소 높았으나 두 군 간에 유의한 차이는 없었다(Table 2).

### 3. Leptin과 adiponectin의 여러 변수들 간의 상관관계

1) 비만군에서 leptin은 체질량 지수(*r*=0.620, *p*<0.05), 체지방률(*r*=0.587, *p*<0.05)과 유의한 양의 상관관계가 있었고, adiponectin (*r*=-0.539, *p*<0.05)과는 유의한 음의 상관관계가 있었다(Table 3). Adiponectin은 체질량 지수(*r*=-0.651, *p*<0.05), 체지방률

**Table 2.** Laboratory Data

|                           | Obese (n=25) | Non-obese (n=25) | p-value |
|---------------------------|--------------|------------------|---------|
| Glucose (mg/dL)           | 89.1±21.08   | 86.1±11.38       | 0.636   |
| Total cholesterol (mg/dL) | 160.7±25.92  | 152.4±22.80      | 0.370   |
| Triglyceride (mg/dL)      | 150.7±116.34 | 87.4±41.42       | 0.082   |
| HDL* cholesterol (mg/dL)  | 50.0±12.37   | 68.9±15.9        | <0.005  |
| LDL† cholesterol (mg/dL)  | 80.5±24.57   | 66.1±22.10       | 0.107   |
| Insulin (μU/dL)           | 17.9±15.6    | 6.5±2.7          | <0.05   |
| Leptin (ng/mL)            | 10.6±5.13    | 4.87±2.2         | <0.001  |
| Adiponectin (μg/mL)       | 2.85±0.7     | 3.27±0.40        | <0.05   |
| Leptin/adiponectin ratio  | 4.03±2.83    | 1.53±0.74        | <0.05   |

Values are expressed as mean±SD. \*HDL: high density lipoprotein, † LDL: low density lipoprotein.

**Table 3.** Correlation of Serum Leptin with Anthropometric and Clinical Characteristics

|                        | Obese  |       | Non-obese |       |
|------------------------|--------|-------|-----------|-------|
|                        | r      | p     | r         | p     |
| Age                    | -0.033 | 0.915 | -0.344    | 0.117 |
| BMI                    | 0.620  | <0.05 | -0.319    | 0.148 |
| Percentage of body fat | 0.587  | <0.05 | -0.246    | 0.269 |
| Arm circumference      | -0.538 | 0.058 | -0.035    | 0.876 |
| Skin fold thickness    |        |       |           |       |
| Triceps                | -0.063 | 0.838 | -0.362    | 0.098 |
| Subscapular            | -0.444 | 0.129 | -0.272    | 0.220 |
| Glucose                | -0.170 | 0.638 | 0.388     | 0.074 |
| Total cholesterol      | 0.432  | 0.141 | -0.085    | 0.706 |
| Triglyceride           | 0.221  | 0.467 | 0.017     | 0.942 |
| HDL cholesterol        | -0.019 | 0.952 | 0.371     | 0.089 |
| LDL cholesterol        | 0.255  | 0.400 | -0.338    | 0.124 |
| Insulin                | -0.108 | 0.766 | -0.027    | 0.906 |
| Adiponectin            | -0.539 | <0.05 | 0.223     | 0.319 |

\*r: correlation coefficient.

( $r = -0.665, p < 0.05$ ), leptin ( $r = -0.539, p < 0.05$ )과는 유의한 음의 상관관계가 있었다(Table 4).

2) 대조군에서 leptin은 유의한 상관관계를 갖는 변수들이 없었으나, adiponectin은 인슐린 농도 ( $r = 0.485, p < 0.05$ )와 유의한 양의 상관관계가 있었다(Table 3, 4).

#### 4. Leptin/adiponectin ratio와 여러 변수들 사이의 상관관계

1) Leptin/adiponectin ratio는 비만군  $4.03 \pm 2.8$ , 대조군  $1.53 \pm 0.74$ 로 비만군에서 유의하게 높았다( $p < 0.01$ , Table 2).

2) 비만군에서 leptin/adiponectin ratio는 체지방률

**Table 4.** Correlation of Serum Adiponectin with Anthropometric and Clinical Characteristics

|                        | Obese  |       | Non-obese |       |
|------------------------|--------|-------|-----------|-------|
|                        | r      | p     | r         | p     |
| Age                    | -0.423 | 0.223 | -0.199    | 0.375 |
| BMI                    | -0.651 | <0.05 | -0.139    | 0.539 |
| Percentage of body fat | -0.665 | <0.05 | -0.311    | 0.160 |
| Arm circumference      | 0.119  | 0.743 | -0.089    | 0.694 |
| Skin fold thickness    |        |       |           |       |
| Triceps                | -0.237 | 0.511 | 0.025     | 0.913 |
| Subscapular            | 0.441  | 0.202 | 0.025     | 0.913 |
| Glucose                | 0.010  | 0.979 | -0.071    | 0.752 |
| Total cholesterol      | -0.529 | 0.116 | -0.400    | 0.065 |
| Triglyceride           | -0.261 | 0.466 | -0.143    | 0.525 |
| HDL cholesterol        | -0.082 | 0.821 | -0.256    | 0.250 |
| LDL cholesterol        | -0.385 | 0.273 | -0.150    | 0.506 |
| Insulin                | -0.249 | 0.552 | 0.485     | <0.05 |
| Leptin                 | -0.539 | <0.05 | 0.223     | 0.319 |

\*r: correlation coefficient.

**Table 5.** Correlation of Serum Leptin/Adiponectin Ratio with Anthropometric and Clinical Characteristics

|                        | Obese  |        | Non-obese |        |
|------------------------|--------|--------|-----------|--------|
|                        | r      | p      | r         | p      |
| Age                    | 0.348  | 0.324  | 0.319     | 0.228  |
| BMI                    | 0.489  | 0.152  | 0.673     | <0.005 |
| Percentage of body fat | 0.681  | <0.05  | 0.696     | <0.005 |
| Arm circumference      | -0.181 | 0.617  | 0.046     | 0.865  |
| Skin fold thickness    |        |        |           |        |
| Triceps                | 0.200  | 0.579  | -0.027    | 0.922  |
| Subscapular            | -0.459 | 0.182  | 0.173     | 0.523  |
| Glucose                | -0.029 | 0.941  | 0.061     | 0.822  |
| Total cholesterol      | 0.393  | 0.262  | 0.073     | 0.788  |
| Triglyceride           | 0.264  | 0.461  | 0.186     | 0.492  |
| HDL cholesterol        | 0.061  | 0.867  | 0.381     | 0.145  |
| LDL cholesterol        | 0.187  | 0.606  | -0.269    | 0.313  |
| Insulin                | 0.056  | 0.896  | -0.026    | 0.925  |
| Leptin                 | 0.946  | <0.001 | 0.953     | <0.001 |
| Adiponectin            | -0.747 | <0.005 | -0.443    | 0.085  |

\*r: correlation coefficient.

( $r=0.681, p<0.05$ ), leptin ( $r=0.946, p<0.001$ )과 유의한 양의 상관관계가 있었으며, adiponectin ( $r=-0.747, p<0.005$ )과는 유의한 음의 상관관계가 있었다(Table 5).

3) 대조군에서 leptin/adiponectin ratio는 체질량 지수( $r=0.673, p<0.005$ ), 체지방률( $r=0.696, p<0.005$ ), leptin ( $r=0.953, p<0.001$ )과 유의한 양의 상관관계가 있었다(Table 5).

## 고 찰

비만은 신체 여러 조직, 특히 피하 조직에 지방이 과도하게 축적되어 있는 상태로 전 세계적으로 증가 추세에 있으며<sup>18-20</sup>, 최근 우리나라에서도 경제 성장에 따른 서구적 식습관과 운동 부족 등을 통해 성인 비만뿐 아니라 소아 청소년 비만도 급격히 증가하고 있다<sup>21</sup>.

국내 비만 아동의 유병률 추이를 보면 남아의 경우 1979년 1.7%에서 2002년 17.7%로 현저히 증가하였고, 여아에서도 2.4%에서 10.9%로 증가하였다<sup>22</sup>. 소아청소년기의 비만은 대부분이 성인 비만으로 이행되며<sup>18,23,24</sup>, 소아 비만은 비만이 시작된 연령이 어릴수록, 비만의 정도가 심할수록, 비만의 가족력이 있을 때에 성인 비만으로 이행하는율이 높다. 6세 당시 비만인 소아의 50%이상에서 청소년기 비만으로 이행되고 이중 70~80%는 성인 비만으로 이행된다<sup>23,24</sup>. 국내 연구에서도 6세 당시 비만이었던 소아의 67.5%에서 17세까지 비만이 지속되었다<sup>25</sup>. 소아기부터 시작된 성인 비만은 2형 당뇨병, 고혈압, 고지혈증, 관상동맥질환 및 지방간 등과 같은 합병증을 유발하는 경우가 흔하다. 성인기에 호발하는 것으로 알려졌던 당불내성, 고인슐린혈증, 지질 대사 이상 소견들이 최근엔 비만한 소아에서도 높은 유병률로 발견된다. 국내 보고에 의하면 비만아 중 ATP-III 아시아/태평양 진단기준을 자체 변형시킨 기준에 의거하여 대사 증후군의 유병률은 37.5%로 미국의 통계보다 높은 수치였다<sup>26</sup>. Sinaiko 등<sup>27</sup>은 소아 비만이 성인기까지 지속되면 합병증의 조기 발생 및 그로 인한 사망률이 증가한다고 보고하였다. 비만아에서도 대사 장애를 조기에 발견하는 것

은 매우 중요하다. 본 연구에서도 정상아들을 대상으로 한 대조군에 비해 비만군에서 인슐린의 농도가 유의하게 높았고( $p<0.05$ ), 고밀도 지질단백 콜레스테롤의 농도는 유의하게 낮아( $p<0.05$ ) 소아 비만아에서도 당 대사와 지질 대사의 이상이 이미 발생하고 있음을 증명할 수 있었다.

과거에 지방세포는 영양 상태가 충분한 경우엔 잉여 영양분을 이용하여 중성지방을 합성 및 저장하고 있다가 에너지가 필요한 다른 조직에 공급을 해 주는 수동적인 저장고의 기능만을 수행하는 것으로 알려져 왔다. 1995년 지방세포에서 분비되는 leptin이 최초로 발견된 이래, 지방세포가 여러 신호 전달 물질과 호르몬을 생산하고 분비하여 체내 에너지 대사를 조절하는 내분비 기관으로 인식되기 시작하였다. 지방세포에서 생성 및 분비되어 다양한 신호전달에 관여하는 물질들을 adipocytokine이라고 하며<sup>1,2</sup>, leptin 외에도 tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , interleukin (IL)-6, plasminogen activator inhibitor (PAI)-1, resistin, adiponectin 등이 있다.

Leptin은 중추신경계에 신호를 보내 시상하부에서 식욕과 체온을 조절하여 체중을 감소시키는 효과가 있다. 그러나 leptin에 대한 유전자에 돌연변이가 생기거나 수용체에 이상이 오면 식욕이 증가하고 비만을 유발한다<sup>8,11</sup>. Leptin은 혈소판 응집을 조장시키고 교감신경을 활성화시켜 고혈압을 조장시키는 기전이 있다<sup>28</sup>. 또한 배양된 내피세포에 산화 스트레스를 증가시키는 것으로 밝혀졌다<sup>29</sup>. Leptin의 농도는 체지방의 양에 비례하여 분비되므로 비만한 사람에서 유의하게 높다. Lyoussi 등<sup>30</sup>은 leptin의 농도가 여자에서 남자보다 더 높고 비만군에서 체질량 지수, C-peptide, 인슐린저항성과 연관성이 있었으나 지질 농도와는 연관성이 없었다고 하였다. 박 등<sup>31</sup>은 혈중 leptin치는 피하지방 및 내장지방, 공복시 혈당과 인슐린 농도, 인슐린 저항성과 유의한 상관관계가 있었고, 내장지방보다는 피하지방과 연관성이 더 높다고 하였다.

본 연구에서도 혈청 leptin 농도가 비만군에서 정상 대조군에 비해 유의하게 높았다( $p<0.001$ ). 비만군에서 leptin은 체질량 지수, 체지방률과 유의한 양

의 상관관계가 있었고, adiponectin과는 유의한 음의 상관관계가 있었다. 하지만, 지질 농도나 고인슐린 혈증과는 유의한 상관관계가 없었다. 대조군에서는 어느 변수들도 유의한 상관관계를 보이지는 않았다. 이는 성인을 대상으로 한 연구들<sup>30,31</sup>과 달리, 소아 비만에서는 인슐린과 지질의 이상 등 대사 장애의 인자들과 연관성을 갖는 인자들로는 leptin 외에 다수의 병인들이 존재할 것으로 판단되어 이에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

Adiponectin은 그 분자량이 30 kD으로, 단일 펩타이드로 구성된 N-끝머리와 C-끝머리의 구상 도메인을 포함하여 4개의 도메인으로 구성되어 있다<sup>32</sup>. 혈장 adiponectin은 정상인보다 비만인에서 그 농도가 낮다. 여러 연구들에서 인슐린의 감수성을 증가시키고, 혈관염증을 억제하여 항염증 및 항동맥경화 작용과 관련되어 있는 것으로 알려져 있다<sup>14,32</sup>. 특히, 염증과정 중 TNF- $\alpha$ 에 유도된 단핵구들이 내피 세포에 부착하는 것을 감소시키고 platelet-derived growth factor-BB (PDGF-BB)의 혈관내 평활근 증식을 최소화하여 항 염증작용과 항 동맥경화작용을 한다. adiponectin이 인슐린의 감수성을 증가시키는 기전은, 근육 내 지방산의 산화를 증가시키고 간에서 당의 생성을 억제하여 혈당을 감소시키는 것으로 알려져 있다<sup>13</sup>. 근육 내에서 adiponectin은 AMP-activated protein kinase를 활성화시켜 근육 내의 malonyl-CoA치가 감소된다. 이로 인해 carnitine acyltransferase I에 의해 지방산을 미토콘드리아 내로 이동을 활성화시켜 지방산을 산화시킨다<sup>34</sup>. 지방조직에서는 인슐린 수용체 substrate 1이 연계된 phosphatidylinositol 3-kinase를 자극하여 지방산 이동 protein 1 mRNA의 표현을 증가시켜 지방산의 제거를 활성화한다. 간에서 adiponectin은 carnitine palmitoyl-transferase의 활동성을 증가시킴으로 인해 결과적으로 간 내의 지방산을 산화시킨다. 알코올성 및 비알코올성 지방간이 있는 쥐를 대상으로 한 실험에서 adiponectin을 쥐에 투여하여 간비대와 지방간이 호전되고 증가되었던 간효소치가 유의하게 감소하였다<sup>35</sup>. Adiponectin의 농도가 고혈압에 영향을 미친다는 보고들이 있으나 아직 관계는 명확히 밝혀

지진 않았다<sup>36,37</sup>. 국내 연구에서는 비만 청소년에서 adiponectin의 농도가 낮고, 고혈압과는 음의 상관관계를 이루며 혈중 인슐린 농도와도 음의 상관관계가 있었다<sup>15,16</sup>.

성인과 청소년을 대상으로 한 연구들<sup>38,39</sup>에서는 본 연구의 결과와는 다르게 adiponectin 농도와 가장 상관관계가 높은 변수는 허리둘레로서, 복부 비만이 혈중 adiponectin의 농도에 가장 중요한 결정 요인임을 보고하였다. 이는 간접적으로 adiponectin이 내장 비만과 연관성이 있음을 보여 주는 것이다. 또한, 박 등<sup>31</sup>도 성인을 대상으로 한 연구에서, 피하지방보다 내장지방의 두께, 중성지방의 농도가 adiponectin의 농도에 영향을 미치는 변수라고 하였다. 그리고, 이 등<sup>16</sup>은 사춘기 전보다 사춘기 시기의 소아에서 adiponectin의 농도가 유의하게 낮았다고 하였다. 본 연구에서는 혈청 adiponectin 농도는 비만군에서 대조군에 비해 유의하게 낮았다( $p < 0.05$ ). 비만군에서 adiponectin은 체질량 지수, 체지방률, leptin과는 유의한 음의 상관관계가 있었지만, 지질 농도나 인슐린 농도와는 유의한 상관관계가 없었다. 그 이유는 소아 비만은 초기에 내장보다는 피하에 지방이 축적되는 비만이 특징이라는 점으로 미루어 대상 아동의 연령이 다른 연구들과 달리 사춘기 이전이 대다수임을 감안하여 볼 때, 아직 소아에는 adiponectin과 연관성이 있을 정도로 내장에 지방이 축적되지 않았을 것으로 생각된다. Ogawa 등<sup>6</sup>은 초음파를 이용하여 복부 내 내장 지방의 두께를 측정함으로 소아 비만아에서도 adiponectin이 내장 지방의 축적과 유의한 상관관계가 있음을 보고하였다. 어린 연령에서는 대상 아동의 협조 문제가 있어 정확한 내장 비만의 지방 축적과 adiponectin과의 연관성을 확인하는데 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

연구자는 전체 아동과 비만군에서 leptin과 adiponectin이 모두 체질량 지수에 대해 서로 역의 상관성을 띄는 것을 확인하였으나 인슐린과 지질 농도에 대해서는 유의한 연관성을 발견하지 못하였다. 그래서 leptin/adiponectin 비가 leptin이나 adiponectin 단독으로 소아 비만의 대사 장애와 연관성을 알아

볼 때보다 더욱 유의한 인자가 될 수 있을 것으로 생각하여 그에 대한 분석을 시도하였다. Frank 등<sup>40)</sup>에 의하면 비만아에서 leptin/adiponectin 비는 체질량 지수와 HDL 콜레스테롤에 대해 각각 양과 음의 연관성이 있었는데 이는 adiponectin 단독으로 비교할 때 보다 더 유의한 연관성이 있었다. 본 연구에서 leptin/adiponectin 비는 비만군 4.03±2.8, 대조군 1.53±0.74로 비만군에서 약 2.5배 정도 높았고, 두 군간에 유의한 차이가 있었다( $p < 0.01$ ). 비만군에서 leptin/adiponectin 비는 체지방률, leptin과 유의한 양의 상관관계가 있었으며, adiponectin과는 유의한 음의 상관관계가 있었다. 하지만, 인슐린과 지질의 농도와는 유의한 연관성이 없었다. 대조군에서 leptin/adiponectin 비는 체질량 지수, 체지방률, leptin과 유의한 양의 상관관계를 보였다. 정상 체중 아동들에서도 leptin/adiponectin 비는 비만 지표들과 유의한 연관성이 있음을 알 수 있었고 이들을 대상으로 추후 비만의 발생 여부에 대한 연구를 통해 leptin/adiponectin 비의 조기 예측 인자로서의 의미에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로, leptin과 adiponectin은 비만 지표들과는 유의한 연관성이 있었음에도 불구하고, 대사 장애의 인자들과는 유의한 연관성이 없었다. 이에 소아비만에서 대사 장애와 연관성을 갖는데 leptin과 adiponectin 외에 다양한 병인들이 존재할 것으로 생각된다. Leptin/adiponectin 비는 비만군에서 의미있게 높았고, 대조군에서도 체질량 지수 및 체지방률과 유의한 상관관계가 있었다.

앞으로 새롭게 발견되는 여러 adipocytokine들과 소아기 비만의 대사 장애와의 연관성에 대한 연구가 이루어져야 하고, 내장지방의 축적, 고지혈증, 인슐린 저항성, 고혈압 등 비만과 연관된 대사 이상을 평가할 수 있는 다양한 인자들에 대한 연구가 더불어 이루어져야 할 것이다.

## 요 약

목 적: 연구자는 adipocytokine의 일종인 leptin, adiponectin과 leptin/adiponectin 비를 이용하여 비만

아에서 신체 계측치와 인슐린, 지질 농도와의 상관관계를 알아보려고 한다.

방 법: 2005년 1월부터 2005년 6월까지 조선대학교병원 소아과에 방문한 BMI 95백분위수 이상인 7~15세 사이의 비만군 25명(남: 20명, 여: 5명)과 정상 체중 아동인 대조군 25명(남: 20명, 여: 5명)을 대상으로 하였다. 신체 계측(신장, 체중, 팔둘레, 피부 주름두께, 체지방률)을 시행하고 공복상태에서 채혈하여 adiponectin, leptin과 혈당, 인슐린, 지질 농도를 측정하였다. 통계는 Student *t*-test와 Pearson's correlation coefficient 분석법을 이용하였다.

결 과: 비만군에서 대조군에 비해 체질량 지수, 체지방률, 팔둘레, 삼두박근 피부주름두께 및 견갑골하 피부주름두께가 대조군에 비해 유의하게 높았고, 인슐린 농도(17.9±15.6μU/mL vs 6.5±2.7μU/mL,  $p < 0.05$ )는 유의하게 높았으며, 고밀도 지질단백 콜레스테롤(50.0±12.4 mg/dL vs 68.9±15.9 mg/dL,  $p < 0.005$ )은 유의하게 낮았다. Leptin은 비만군에서 10.6±5.1 ng/mL로 대조군에 비해 유의하게 높았고( $p < 0.001$ ), adiponectin은 비만군에서 2.85±0.7μg/mL로 유의하게 낮았다( $p < 0.05$ ). 비만군에서 leptin은 체질량 지수, 체지방률과 유의한 양의 상관관계를 보였고 adiponectin은 체질량지수, 체지방률과 유의한 음의 상관관계가 있었다. 대조군에서 leptin은 유의한 상관관계를 보인 인자가 없었으나, adiponectin은 인슐린과 유의한 양의 상관관계가 있었다. Leptin/adiponectin 비는 비만군에서 대조군에 비해 유의하게 높았고(4.03±2.8 vs 1.53±0.74,  $p < 0.01$ ), 비만군에서는 체지방률, leptin과 유의한 양의 상관관계가 있었으나 대조군에서는 체질량 지수 및 체지방률과 유의한 양의 상관관계가 있었다.

결 론: 소아 비만에서 leptin과 adiponectin은 비만 지표들과 유의한 연관성이 있었음에도 불구하고, 대사 장애를 나타내는 인자들과는 연관성이 없었다. Leptin/adiponectin 비는 비만군에서 대조군에 비해 유의하게 높았고, 비만군뿐만 아니라 대조군에서도 비만 지표들과 유의한 상관관계가 있었다.

## 참 고 문 헌

- 1) Wiecek A, Kokot F, Chudek J, Adamczak M. The adipose tissue-A novel endocrine organ of interest to the nephrologist. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:191-5.
- 2) George Wolf. Adiponectin: a regulator of energy homeostasis. *Nutr Rev* 2003;61:290-2.
- 3) Kim S, Moustaid-Moussa N. Secretory, endocrine and autocrine/paracrine function of the adipocyte. *J Nutr* 2000;130 Suppl 12:3110-5.
- 4) Trayhurn P, Beattie JH. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proc Nutr Soc* 2001;60:329-39.
- 5) Nemet D, Wang P, Funahashi T, Matsuzawa Y, Tanaka S, Engelman L, et al. Adipocytokines, body composition, and fitness in children. *Pediatr Res* 2003;53:148-152.
- 6) Ogawa Y, Kikuchi T, Nagasaki K, Hiura M, Tanaka Y, Uchiyama M. Usefulness of serum adiponectin level as a diagnostic marker of metabolic syndrome. *Hypertens Res* 2005;28:51-7.
- 7) Lyoussi B, Ragala MA, Guil MM, Chraibi A. Gender-specific leptinemia and its relationship with some components of the metabolic syndrome in moroccans. *Clinical and Experimental Hypertension* 2005; 4:377-94.
- 8) Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996;334:292-5.
- 9) Sivitz WI, Walsh SA, Morgan DA, Thomas MJ, Haynes WG. Effects of leptin on insulin sensitivity in normal rats. *Endocrinology* 1997;138:3395-401.
- 10) Kamohara S, Burcelin R, Halaas JL, Friedman JM, Charron MJ. Acute stimulation of glucose metabolism in mice by leptin treatment. *Nature* 1997;389:374-7.
- 11) Clement K, Vaisse C, Lahlou N. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998;392:398-401.
- 12) Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999;100:2473-6.
- 13) Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, Kubota T, Moroi M, Matsui J, et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem* 2002;277:25863-6.
- 14) Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation* 2002;105:2893-8.
- 15) Park JY, Cho SJ, Kim KH, Hong YM, Lee K. A study for adiponectin in obese adolescents with hypertension. *Korean J Pediatr* 2004;47:719-25.
- 16) Lee HS, Lee J, Kang MJ, Choi BM, Lee KH. Serum adiponectin levels and insulin resistance in obese children. *Korean J Pediatr* 2005;48:481-7.
- 17) 대한소아과학회. 1998년 한국 소아 및 청소년 신체 발육 표준치. 서울: 광문출판사, 1999:30-2.
- 18) David GS, Juan CS. Childhood obesity in the year 2001. *The Endocrinologist* 2001;11:296-306.
- 19) 김호진, 이승훈, 박희순, 이가영, 최영인, 황인홍 등. 소아 비만의 유병률에 관한 조사 연구. *가정의학회지* 1990;11:15-20.
- 20) Barlow SE, Dietz WH. Obesity evaluation and treatment: expert committee recommendations. *Pediatrics* 1998;102:E29.
- 21) 윤미수, 정소봉. 초,중학생의 비만 실태 및 건강검사에 관한 분석. *한국체육학회지* 2002;41:1025-35.
- 22) Park YS, Lee DH, Choi JM, Kang YJ, Kim CH. Trend of obesity in school age children in seoul over the past 23 years. *Korean J Pediatr* 2004;47:247-57.
- 23) Epstein LG, Wing RR, Valoski A. Childhood obesity. *Pediatr Clin North Am* 1985;32:363-79.
- 24) Malina RM. Ethnic variation in the prevalence of obesity in North American children and youth. *Crit Rev Food Sch Nutr* 1993;33:389-96.
- 25) 조성중, 김은영, 노영일, 양은석, 박상기, 박영봉 등. 소아 비만의 사춘기 이후까지 장기간 추적 관찰. *대한소아소화기영양학회지* 2003;6:47-53.
- 26) Jang JH, Kim DH, Kim HS, Choi IK, Kim DK. Prevalence of metabolic syndrome in obese children. *Korean J Pediatr* 2004;47:1149-56.
- 27) Sinaiko AR, Donahue RP, Jacobs DR. Jr, Prineas RJ. Relation of weight and rate of increase in weight during childhood and adolescence to body size, blood pressure, fasting insulin, and lipids in young adults. *Circulation* 1999;99:1471-6.
- 28) Considine RV. Human leptin: an adipocyte hormone

- with weight-regulatory and endocrine functions. *Semin Vasc Med* 2005;5:15-24.
- 29) Pellemounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, et al. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 1995;269:540-3.
- 30) Lyoussi B, Ragala MA, Guil MM, Chraibi A. Gender-specific leptinemia and its relationship with some components of the metabolic syndrome in moroccans. *Clin Exp Hypertens* 2005;4:377-94.
- 31) Park KG, Park KS, Kim MJ, Kim HS, Suh YS, Ahn JD, et al. Relationship between serum adiponectin and leptin concentrations and body fat distribution. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;63:135-42.
- 32) Wong GW, Wang J, Hug C, Tsao TS, Lodish HF. A family of Acrp30/adiponectin structural and functional paralogs. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:10302-7.
- 33) Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Bio* 2000;20:1595-9.
- 34) Tomas E, Tsao TS, Saha AK, Murrey HE, Zhang CcC, Itani SI, et al. Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:16309-13.
- 35) Xu A, Wang Y, Keshaw H, Xu LY, Lam KS, Cooper GJ, et al. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin Invest* 2003;112:91-100.
- 36) Adamczak M, Wiecek A, Funahashi T, Chudek J, Kokot F, Matsuzawa Y, et al. Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2003;16:72-5.
- 37) Mallamaci F, Zoccali C, Cuzzola F, Tripepi G, Cutrupi S, Parlongo S, et al. Adiponectin in essential hypertension. *J Nephrol* 2002;15:507-11.
- 38) 김현아, 이형숙, 김철식, 안철우, 정윤석, 이관우 등. 한국 청소년에서 혈청 Adiponectin 농도와 비만도와의 상관관계. *대한내분비학회지* 2003;18:473-80.
- 39) Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, Carr DB, Sinha MK, Bovko EJ, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 2003;46:459-69.
- 40) Frank B, Diamond Jr, David C, Suzan H, Duanc Ei. Correlates of adiponect-in and the leptin/adiponectin ratio in obese and non-obese children. *J Pediatr Endo Metab* 2004;17:1069-75.