

소아에서의 UCP-1 다형성과 비만도 및 혈액 지질수치와의 관련성에 관한 연구*

오현희¹⁾ · 신은정²⁾ · 이명숙^{2)3)§}

가천의과대학교 이길여암당뇨연구원 분자세포생리 및 대사실험실,¹⁾
성신여자대학교 식품영양학과 영양생화학실,²⁾ 성신여자대학교 스포츠영양의학연구소³⁾

The Relationships between UCP-1 Polymorphism and the Degree of Obesity or Plasma Lipid Profile in Prepubertal Children*

Oh, Hyunhee¹⁾ · Shin, Eunjung²⁾ · Lee, Myoungsook^{2)3)§}

Department of Cellular & Molecular Physiology and Metabolism,¹⁾ Lee Gil Ya Cancer and Diabetes Institute,
Gachon University of Medicine and Science, Incheon 406-840, Korea

Lab. in Nutritional Biochemistry,²⁾ Department of Food and Nutrition, Sungshin Women's University, Seoul 136-742, Korea,
Research Institute of Sports & Nutritional Medicine,³⁾ Sungshin Women's University, Seoul 136-742, Korea

ABSTRACT

Uncoupling protein-1 (UCP-1) plays a major role in thermogenesis at brown adipose tissues and has been implicated in the pathogenesis of obesity and metabolic disorders. The purpose of this study was to estimate the effects of A-3826G polymorphism in 117 Korean prepubertal children aged 8–11 years olds. Anthropometry by bioelectrical impedance analysis method, plasma lipid profiles by auto-biochemical analyzer and UCP-1 genotyping by PCR-RFLP were done. The frequencies of UCP-1 genotypes were AA; 17.7%, AG; 57.8%, GG; 26.6%. The frequencies of each G allele (55.5%) was similar to Japanese's (49%) and higher than Caucasian's (25%). No correlation UCP-1 polymorphism and BMI (kg/m²) or the degree of obesity described by the relative percentiles of the standard weight according to height in prepubertal children. However, plasma total- and LDL-cholesterol were significantly increased in G allele when sex, age and weight were adjusted. Our results suggested that G allele of UCP-1 gene was stronger risk factors in hyperLDLcholesterolemia than A allele. This impact might be progressed as the precaution against the revalence of obesity based-metabolic disease. (Korean J Nutr 2008; 41(8): 767~775)

KEY WORDS: UCP-1, polymorphism, prepubertal children, obesity, LDL cholesterol.

서 론

최근 우리나라 청소년의 식생활은 전통적인 한국형 식사에서 고지방, 육류 및 가공식품의 섭취빈도가 증가하는 서구형 식사로 급속히 변화하고 있다.¹⁾ 우리나라의 2005년 국민건강·영양조사에 의하면 1~19세의 비만 유병율은

10.6%로 남자는 11.5%, 여자는 9.7%로 남자는 10~14세에서 17.9%로 가장 높았고 여자는 연령이 증가할수록 계속 증가하는 경향을 보였다.¹⁾ 더욱이 1998년 조사 자료와 비교하였을 때 우리나라의 소아비만은 도시를 중심으로 지속적 증가하는 추세이다.¹⁾ 또한 2004년 교육인적자원부의 청소년 건강평가자료에 의하면 우리나라 9~13세 청소년들의 신장과 체중은 크게 증가하였고 아울러 비만, 고혈압, 당뇨병, 고콜레스테롤혈증, 빈혈 등의 발병률도 증가하고 있다고 발표하였다.²⁾ 현재까지 소아의 비만을 치료하기 위하여 식사요법, 운동요법 및 행동요법이라는 다양한 고전적인 방법이 복합적으로 시도되고 있으나 개인차, 요요현상, 환경 및 유전적인 요인 등을 고려한 새로운 비만치료가 필요한 실정이다. 쌍생아 연구에서 비만관련 표현형인 체질량지수, 허리둘레, 허리와 엉덩이의 비율 등에 약 40~

접수일 : 2008년 11월 17일 / 수정일 : 2008년 11월 26일

채택일 : 2008년 11월 28일

*This study was supported by a grant of the Seoul R & BD Program, Republic of Korea(10526) and This work was supported by a grant from the Ministry of Health and Welfare, the Republic of Korea(A000385).

§To whom correspondence should be addressed.

E-mail : mlee@sungshin.ac.kr

70% 정도는 유전의 영향이라고 발표된 결과는 비만치로에 있어서 유전적인 요인의 중요성을 나타낸다.³⁾ 따라서 비만은 여러 가지 환경적인 인자와 유전적인 소인의 복합적인 작용의 결과이며, 유전적인 소인이 33%, 직업이나 지역적 관습 등이 10%, 식사습관 및 신체활동 등의 통제 가능한 부분인 문화적 요인이 60%로 각각 설명될 수 있다고 알려져 있다.⁴⁾

탈공역단백질 (UCP, Uncoupling protein)은 미토콘드리아 내막에서 발현하는 6회 막관통형 플로톤 (proton) 채널을 구성하는 단백질로 프로톤을 투과시키면서 전기화학적 경사를 감소시켜 전자전달계에서 ATP 합성의 탈공역이 일어나고, 이때 얻은 에너지는 열 (nonshivering thermogenesis)로 방출된다.^{5,6)} 현재 UCP의 아형으로 5종이 있는데 갈색지방에 존재하는 UCP-1, 전신의 백색지방에 있는 UCP-2와 근육조직에 분포되어 있는 UCP-3 및 뇌에 분포되어 있는 UCP-4 혹은 5로 동정되고 있으며 사람에서 SNP 분석이 이루어진 아형은 UCP 1~3으로 세 가지형이다.⁷⁾

마우스의 갈색지방에서 처음 발견된 UCP-1은 promoter region-3826자리의 염기가 adenine (A)에서 guanine (G)으로 치환되므로써 이형정상접합형 (AG, 변이형)과 동형 변이접합형 (GG, 변이형)의 변이를 나타낸다.⁸⁾ 이 유전자는 휴식 시 에너지 소비와 매우 높은 상관관계를 보이고 있고, 열생산을 통해 에너지를 소비시키는 역할을 하므로 비만을 초래한다는 연구결과가 발표되고 있는데,¹⁰⁾ 갈색지방 조직에서 UCP-1 유전자의 발현을 증가시킨 형질전환 마우스의 경우 대조군보다 체중과 지방량이 감소되는 것이 관찰되었다.⁹⁾

사람에서도 갈색지방 및 백색지방 조직과 골격근에서 UCP-1 mRNA의 발현이 확인되었고, 비만인의 백색지방 생검에서 UCP-1 mRNA의 발현이 정상인에 비해 유의적으로 감소한 것을 확인하였다.^{11,12)} 또한 UCP-1 변이형을 가진 비만인은 저열량식사 시에도 체중감소가 적게 일어난다는 보고가 있다.¹³⁾ 그러나 성인에 있어서는 갈색지방 조직의 존재 여부의 논란으로 UCP-1의 실제적인 역할에 대한 의문이 제기되고 있지만, 소아의 경우 생애주기 중 가장 높은 비율의 갈색지방을 가지고 있고, 또한 최근의 성인에게서 백색지방 중 갈색지방의 역할을 수행하는 지방세포가 발견되고 있다.^{14,15)} 따라서 본 연구의 목적은 사춘기 이전 소아에서 UCP-1 유전자 다형성과 비만 관련 위험인자들과의 관련성을 평가하여 비만의 개인차를 설명함으로써 질병 예방 및 치료 모델을 구축하는데 기초자료를 제공하고자 한다.

연구방법

연구대상자 모집 및 디자인

본 연구는 자발적으로 지원한 서울 성북구 S초등학교 3~5학년생을 대상으로 가족력, 활동상황, 주거환경 등의 1차 기초설문을 작성한 480명 중에서 보건복지부생명윤리 및 안전에 관한 법률에 의거하여 시행규칙 별지 제20호 서식 작성에 동의한 117명의 학생을 최종 연구대상자로 선정하였다. 일반 조사 설문지, 신체계측, 혈액분석 등을 12시간 공복상태에서 당일 이루어졌다. 일반조사 설문지는 1차 기초설문지와 24시간 회상법에 의한 식이조사 설문지로 구성되었으며 기초설문의 내용은 부모의 학력과 직업, 가족의 구성, 식습관, 몸무게에 대한 관심, 운동에 관한 82문항으로 질문하였다. 채혈한 혈액은 원심분리 후 혈청은 생화학 분석에 이용하였고, 유전자 다형성 분석에는 전혈이 이용되었다. 신체계측의 결과에 따라 비만도를 평가한 후 비만과 정상으로 분류하였고, 유전자 분석에 의한 변이형 (G allele)과 정상형 (A allele)로 분류하여 분석하였다.

신체계측 및 체구성 성분

대상자는 채혈 당일에 신장 (cm), 체중 (kg), 체지방률 (%), 체지방량 (kg), 근육량 (kg), 체지방량 (kg), 체질량지수 (Body Mass Index, BMI, kg/m²), 허리/엉덩이 둘레비 (waist-hip ratio) 등의 체구성 성분은 생체전기저항법 (Bioelectrical Impedance Analysis; BIA법, Inbody 720; Biospace, Korea)을 이용하여 측정하였다.

비만도 판정

신장별 표준체중을 이용한 비만도는 신장별 표준체중에 대한 실제체중과 신장별 표준체중의 차이 값의 백분율로 계산하였고 판정은 비만도 20% 이상을 비만, 20~30%는 경도 비만, 30~50%는 중등도 비만, 50% 이상을 고도 비만으로 분류하였다. 체질량지수 (BMI)를 이용한 비만도 판정을 위하여 BMI를 체중 (Kg)을 신장 (m²)으로 나누어 계산하였다. BIA법에 의한 체지방률은 더불어 Nieman 등의 판정 기준을 참고하였다.¹⁶⁾

생화학적 검사

12시간 이상 공복 상태로 유지하게 한 후 생화학적 분석을 위한 혈청과 유전자 분석을 위한 혈장으로 채혈하였다. 혈청은 3,000 rpm에서 15분 원심분리 하여 혈청을 수집하고 분석 전까지 -80℃에서 냉동 보관하였다. 총 콜레스테롤 (TC)과 중성지질 (TG), HDL-콜레스테롤 (HDL), 유

리지방산 (FFA), 아포지단백질 B (apoB), 아포지단백질 A1 (apoA1)은 효소법에 의해 비색 정량하였다. LDL-콜레스테롤은 Friedwald 식¹⁷⁾에 의해 계산하였고 동맥경화지수 (Atherogenic Index; AI)는 Murata 등의 방법¹⁸⁾ [AI = (TC - HDL)/HDL]으로 계산하였다.

유전자 다형성 분석 (PCR-RFLP법)

DNA는 QIAamp DNA Mini Kit (QIAGEN, Hilden, Germany)를 사용하여 분리한 후 A260/280에서 정량하였다. 다형성 분석은 PCR-RFLP (Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism)법으로 수행하였는데, 100~200 ng의 분리된 DNA주형과 UCP1 primer (up; 5'-CCA GTG GTG GCT AAT GAG AGA A-3', down; 5'-GCA CAA AGA AGA AGC AGA GAG G-3'), PCR 반응액을 혼합 후 중합효소연쇄반응기 (iCycler iQ PCR system, BIO-RAD)에서 94℃에서 3분간 전처리를 한 후, 94℃에서 30초, 60℃에서 30초, 72℃에서 30초간 반응시키는 과정을 35회 반복하고 최종적으로 72℃에서 4분간 확장하였다.¹⁹⁾ PCR 산물을 279 bp에서 확인 한 후, PCR 산물 10 μL에 BclI enzyme (New England Bio-Labs Inc.) 5 unit과 반응완충용액을 혼합시킨 후 50℃ 항온수조에 넣고 1시간 이상 반응시킨 후 3% agarose gel에 전기영동하여 나타난 band로 UCP-1 유전자의 다형성을 판정하였다. 157 bp, 122 bp band가 나타나면 AA 정상형, 279 bp, 157 bp, 122 bp band가 나타나면 AG변이형, 279 bp band만 나타나면 GG 변이형으로 판독하였다.

통계분석

본 연구 자료는 SPSS/Win(12.0)을 이용하여 분석하였고 각 항목에 대한 모든 측정치는 평균 ± 표준오차로 산출하였다. 비만도 관련 지표, 혈중 생화학 수준, 유전자 다형성 등 변수들 간의 상관관계는 나이와 성별을 표준화한 partial pearson's correlation coefficients[®]와 χ^2 -test로 분석하였다. 비만도, 신체지수, 생화학적 인자에서 유전자 다형성의 집단간 유의성 검증은 성별과 연령을 표준화한 ANCOVA (GLM, General linear model)으로 분산분석하였다.

결 과

연구 대상자의 일반적인 특징

본 연구 대상자들은 총 117명으로 남아 55명, 여아 56명이었고 연령의 분포는 초등학교 3~6학년이었으며 대상자의 신체계측, 비만 관련 지표들의 분포는 Table 1과 같

다. 교육인적자원부의 청소년 건강평가 자료에 의하면 우리나라 청소년의 체중과 신장이 크게 증가하고 있으며 특히 9~13세 연령층의 변화가 뚜렷한 것으로 보고되었는데,²⁾ 본 연구 대상자들은 2007년 소아신체 발육 표준치에 비해 신장은 작았으나 체중은 비슷하였다. 신장별 표준체중에 의한 비만도에 의하면 저체중이 30.9%, 정상체중이 45.5%, 경도비만과 중정도 비만이 각각 11.8%이었다. 정상과 비만으로만 분류하여 각 비만 관련 지표에 의한 판정 결과를 비교하여 보았을 때 BIA법, BMI, 신장별 체중에 의한 비만도에 의한 비만 그룹의 퍼센트가 각각 70%, 32.7%, 23.6%로 BIA법에 의한 판정에서 비만그룹의 비율이 가장 높았고 BMI, 신장별 체중에 의한 비만도순으로 비만소아 비율이 적었다.

비만지표와 혈중생화학 수준과의 상관성

전체 대상자에서 나이와 성별을 조정 (adjusted) 한 후 체중을 비롯한 비만 관련 지표들과 혈중 지질 관련 인자 간의 상관성은 Table 2에 제시하였다. 총 콜레스테롤 및 LDL

Table 1. General characteristics and body composition of all subjects

	Mean ± SE	Min/Max
Sex	M: 55 / F: 56	
Age (cm)	11.28 ± 0.07 ²⁾	10 / 13
Body composition by physical characteristics		
Height (cm)	141.21 ± 0.62	117 / 165
Weight (kg)	40.79 ± 0.75	19.8 / 79.0
Obesity index ¹⁾	110.1 ± 1.14	74.77/149.3
Body mass index (kg/m ²)	20.10 ± 0.23	14.2 / 29.6
Waist circumference (cm)	66.00 ± 0.88	55 / 90
Body composition by BIA (Inbody 4.0)		
Body fat (kg)	12.01 ± 0.42	3 / 32
Water (L)	21.10 ± 0.29	12 / 36
Lean body mass (kg)	28.77 ± 0.40	17 / 49
Visceral fat (cm)	32.70 ± 2.26	5.0 / 145.3
Waist hip ratio (WHR)	0.89 ± 0.01	0.8 / 1.0
%Body fat (%)	27.80 ± 0.56	12.4 / 45.7
Lipid profiles		
TC (mg/dL)	168.2 ± 2.3 ¹⁾	95 / 338
HDL (mg/dL)	19.9 ± 0.7	30 / 75
LDL (mg/dL)	100.3 ± 2.0	43.4 / 265.0
TG (mg/dL)	89.2 ± 2.4	38 / 247
FFA (uEq/L)	399.1 ± 18.5	14 / 966
Apo B (mg/dL)	60.1 ± 1.0	31.9 / 139.6
Apo A-I (mg/dL)	142.1 ± 1.3	97.0 / 178.6
AI (mg/dL)	2.5 ± 0.1	1.28/ 6.19

¹⁾Percentile of standard weight according to height by body growth standard in Korea children of Korean J Pediatrics

²⁾Mean ± SE

Table 2. The partial correlation coefficient between obesity related indices and serum lipid profiles (adjusted by age and sex)

	T-C	HDL	LDL	TG	FFA	apoB	apoA	AI
Weight	.307**	-.085	.318**	.183*	.166	.357**	-.041	.341**
Obesity index ¹⁾	.191**	-.312**	.254**	.292**	.166	.090	-.046	.418**
BMI	.160	-.258**	.218*	.211*	.185*	.324**	-.197*	.388**
Waist	.120	.180*	.106	-.180*	.072	.016	.151	-.079
Fat mass by BIA	.300**	-.142	.330**	.187*	.267**	.403**	-.097	.391**
LBM by BIA	.239**	.001	.223*	.141	.007	.213*	.035	.198*
WHR by BIA	.227*	-.029	.230*	.105	.012	.346**	-.007	.206*

¹⁾Obesity degree of standard weight according to height by body growth standard in Korea children of Korean J Pediatrics

*: Correlation 2-tailed significance at $p < 0.05$

** : Correlation 2-tailed significance at $p < 0.001$

BMI: body mass index, Waist: waist circumference, LBM: lean body mass, BIA: bioelectrical impedance analysis, T-C: total cholesterol, FFA: free fatty acid, AI: atherogenic index

콜레스테롤과 가장 상관성 있는 변수로는 체중 ($r = 0.307$) 과 BIA에 의한 지방량 ($r = 3.000$)이었다. HDL과 Apo A는 비슷한 경향을 보였고 비만도 및 BMI 등의 비만 지표들과 높은 음의 상관성을 나타내었다. FFA는 BIA에 의한 체지방량 ($r = 0.321$)에서 높은 상관성을 나타내었고 중성지방과 더불어 혈중 지질관련 인자들 중에서 비만 관련 지표와 낮은 상관성을 보였다. 반면 Apo B가 혈중 지질관련 인자들 중 모든 비만 관련지표와 상관성이 매우 높게 나타내었는데, BIA에 의한 체지방량, 체중, BIA에 의한 체지방량의 상관계수가 0.403, 0.357, 0.354이었다. 허리둘레에 의한 체지방량은 혈중 지질관련 인자들 중에서 중성지방과 HDL에서 상관성을 나타내었다.

전반적으로 혈중 지질관련 인자들에 대해 BMI, 신장별 체중에 의한 비만도는 유사한 경향의 상관성을 나타내고, BIA법에 의한 체지방량과 체지방률, 체중이 유사한 경향을 나타내었다.

본 연구 결과에 의하면 소아의 비만 상태에 따라 비만 지표가 다르고, 일반적으로 사용하는 비만지표들의 판정에 따라 비만을 분류하였을 때 각각 혈중 지질에 미치는 영향에 차이가 있음을 발견하였다. 전체 대상자의 혈중 생화학 인자 간의 상관성 분석에서 혈중지질관련 인자들은 체중, BIA법이 콜레스테롤과 상관성을 나타내었고, BMI, 신장별 체중에 의한 비만도는 HDL, TG와 상관성을 나타내었다. 특히 흥미로운 결과로 동맥경화지수인 AI에 미치는 비만 지표 중 성인에 주로 사용하는 허리둘레가 소아에서는 큰 의미를 가지지 못하였다. 그래서 본 연구에서는 유전자 다형성과의 상관성 분석을 위해 비만판정법에 따라 비만의 빈도가 비슷했던 신장별 체중에 의한 비만도와 BMI에 의한 비만 판정법을 사용하여 분석하였고 유전자 다형성에 따른 혈중 생화학적 수준의 분포는 체중을 조정 (adjusted) 한 다음 확인하였다.

UCP-1 유전자다형성의 상대빈도수

UCP-1 유전자 다형성의 상대빈도수는 Table 3과 같다. 소아의 UCP-1 유전자의 상대빈도수는 AA형이 15.6% (17명), AG형이 57.8% (63명), GG형이 26.6% (29명)이었고, 정상형인 A allele의 빈도가 0.445, 변이형인 G allele의 빈도가 0.555이었다. 본 연구에서 UCP-1 유전자의 변이형인 G allele의 빈도는 0.56으로 한국에서 분석된 UCP-1 유전자 다형성의 연구 결과를 합한 빈도수인 0.51과 유사했고 일본이나 중국 등 동양인과 비교했을 때도 유사한 결과를 나타냈다. 그러나 미국이나 유럽 등에 비해서는 2배 이상의 높은 빈도를 보였다 (Table 3).^{20,21)}

UCP-1 유전자 다형성과 비만 관련 지표 및 혈중 지질인자의 수준

UCP-1 유전자의 다형성에 따라 신장별 체중에 의한 비만도 및 체구성 성분의 분포는 Table 4과 같다. 신장별 체중에 의한 비만도, BMI 등의 비만 판정 인자들을 비교하였을 때 정상형 (A allele)과 변이형 (G allele)에서 유의적인 차이를 보이지 않았다. 또한 BIA법에 의해 측정된 체지방, 체지방률 역시 UCP-1 유전자의 다형성에 의해 차이를 나타내지 않았다.

UCP-1 유전자 다형성에 따른 혈청 지질관련 인자들의 분포는 나이와 성별을 고정하였을 때 모든 변수에서 유의적인 차이를 나타내지 않았다 (Table 5). 그러나 나이와 성별에 체중을 추가하여 보정하였을 때 총콜레스테롤의 유의성은 증가하였고 LDL 콜레스테롤은 정상형보다 변이형에서 유의적인 증가를 보였다.

모든 대상자의 LDL 농도를 백분위수에 따라 4집단으로 분류하였을 때 변이형에서 백분위수에 따라 빈도수의 분포가 직선상으로 증가하는 결과를 나타내었다 ($r^2 = 0.7995$, p -trend = 0.032, Fig. 1).

고찰

소아를 대상으로 한 많은 연구에서 지역, 생활습관, 식습관 등에 따라 체격지수의 차이가 나타났는데,²²⁾ 서울지역

의 초등학교 5학년 (12세) 310명과 6학년 (13세) 357명의 성별에 따른 체중과 신장, BMI를 분석한 결과 5학년 남자는 143 cm, 42.4 kg, 20.5 kg/m²이었고 여자는 143 cm, 37.8 kg, 18.4 kg/m²으로 본 연구 대상자들과 비슷하였다.²³⁾ 6학년 남자는 149 cm, 47.2 kg, 21.1 kg/m², 여아

Table 3. The Frequencies of the Uncoupling Protein-1 genotypes of this study comparing the others

Populations	n	UCP-1 Genotype (%)			
		AA	AG	GG	Frequencies of G allele
Korean ^{a)}	538	24.8	48.6	26.2	0.51
H.H.Oh ^{b)} : Children	109	15.6	57.8	26.6	0.56
H.H.Oh ^{c)} : Obesity	190	22.1	53.7	24.2	0.51
S.G.Kim ^{d)} : Normal subjects	98	25.7	42.0	30.4	0.51
: NIDDM	76	31.6	44.7	23.7	0.46
J.H.Kim ^{e)}	65	29.2	44.6	26.2	0.49
Caucasians ^{f)}	1,950	55.6	38.2	6.2	0.25
Esterbauer H: Austrian ^{g)}	153	48.6	45.8	5.6	0.29
Urhammer SA: Danish ^{h)}	379	56.2	36.9	6.9	0.25
Pihlajamaki J: Finnish ⁱ⁾	228	59.2	39.0	1.8	0.21
Valve R: Finnish ^{j)}	170	52.8	42.2	4.7	0.26
Schaffler A: German ^{k)}	1,020	57.0	35.4	7.6	0.25
Japanese ^{l)}	676	26.2	49.8	24.1	0.49
Shihara N ^{m)}	349	20.4	54.7	24.9	0.52
Hayakawa T ⁿ⁾	214	26.2	49.5	24.3	0.49
Kogure A ^{o)}	113	31.9	45.1	23.0	0.46

*: The following references without the superscript number are not cited at the literature cited.

^{a)} Calculated by the summation of the result of study as total Korean population

^{b)} This study

^{c)} Oh et al, Metabolism 53(8), 1054-1059, 2004.²⁰⁾

^{d)} Kim et al, J Kor Diabetic Asso 25, 262-272, 2001.

^{e)} Kim et al, J Kor Dietetic Asso 23, 803-813, 1999.

^{f)} Calculated by the summation of the result of study as total Caucasian population

^{g)} Esterbauer H et al, J Lipid Res, 39: 834-44, 1998.

^{h)} Urhammer SA et al, J Clin Endocrinol Metab, 82: 4069-74, 1997.

ⁱ⁾ Pihlajamaki J et al, Metabolism, 47: 1397-402, 1998.

^{j)} Valve R et al, Diabetologia, 41: 357-61, 1998.

^{k)} Schaffler A et al, Eur J Clin Invest, 29: 770-9, 1999.²¹⁾

^{l)} Calculated by the summation of the study as total Japanese population

^{m)} Shihara N et al, Int J Obes Relat Metab Disord. 25(6): 761-6, 2001.

ⁿ⁾ Hayakawa T et al, Metabolism, 48: 636-40, 1999.

^{o)} Kogure A et al, Diabetologia. 41(11): 1399, 1998.

Table 4. Comparison of physical characteristics and body composition by genotype of the UCP-1

Genotype	A allele ¹⁾ (n = 96)	G allele (n = 120)	p-value ²⁾
Body composition by physical characteristics			
Weight (kg)	41.5 ± 0.9 ³⁾	40.4 ± 0.8	0.392
Obesity index ⁴⁾	111.8 ± 1.8	108.8 ± 1.5	0.190
Body mass index (kg/m ²)	20.5 ± 0.3	19.9 ± 0.3	0.202
Waist circumference (cm)	67.0 ± 1.3	64.8 ± 1.2	0.198
Body composition by BIA (Inbody 4.0)			
Body fat (kg)	12.6 ± 0.6	11.7 ± 0.5	0.279
Water (L)	21.2 ± 0.3	21.1 ± 0.3	0.736
Lean body mass (kg)	28.8 ± 0.5	28.7 ± 0.4	0.710
Visceral fat (cm)	34.0 ± 2.9	32.6 ± 2.5	0.711
Waist hip ratio (WHR)	0.895 ± 0.004	0.897 ± 0.04	0.688
%Body fat (%)	28.6 ± 0.8	27.4 ± 0.7	0.278

¹⁾ A allele = 2 × AA type + AG type, G allele = 2 × AA type + AG type

²⁾ Values were for comparisons of two groups by GLM (covariance) analysis, adjusted for gender and age

³⁾ Adjusted mean ± SE

⁴⁾ Percentile of standard weight according to height by body growth standard in Korea children of Korean J Pediatrics

는 150 cm, 43.6 kg, 19.3 kg/m²으로 본 연구 대상자의 남아가 체중과 신장이 증가하였고, 여아는 체중이 증가하는 경향을 보였다. 서울지역의 12개 초등학교를 대상으로 한 이 등²⁴⁾의 연구에 의하면 고학년 남녀의 신장과 체중이 모두 본 연구 대상자들 보다 많았지만 BMI는 남아 20.9 kg/m², 여아 18.6 kg/m²으로 본 연구 결과와 유사하였다. 전국 8개 도시에서 초등학교 5학년 2,435명의 신체계측 결과 신장, 체중, BMI는 142.3 cm, 36.8 kg, 18.1 kg/m²

으로 체중과 신장이 본 연구 대상자들에 비해 낮게 나타났다. 이 등²⁴⁾의 연구에서 BMI에 의해 비만도를 판정하였을 때 고학년에서의 비만소아는 35.2%로 경도비만은 7.91%, 중도비만 17.6%, 고도비만 9.69%로 본 연구의 결과와 유사하였다. 송 등²³⁾의 연구에서도 연령과 성별 BMI 백분위수 85 이상의 비만소아가 남아의 경우 5학년은 44%, 6학년은 37%로 높게 보고되었고, 여아는 5학년이 29%, 6학년이 28%로 보고되었다.

Table 5. Comparison of serum lipid profiles by genotype of the UCP-1 gene

Genotype	A allele ¹⁾ (n = 93)	G allele (n = 115)	p-value
TC (mg/dL)	165.2 ± 2.5 ⁴⁾	171.9 ± 3.1	0.153 ²⁾
	165.1 ± 3.3	173.3 ± 3.9	0.063 ^{3)†}
HDL (mg/dL)	49.2 ± 1.1	50.7 ± 1.0	0.310
	49.4 ± 1.1	50.8 ± 1.0	0.350
LDL (mg/dL)	97.4 ± 3.1	104.1 ± 2.7	0.106
	97.1 ± 2.9	105.2 ± 2.5	0.039*
TG (mg/dL)	93.1 ± 3.5	85.7 ± 3.1	0.114
	92.9 ± 3.4	86.7 ± 3.0	0.169
FFA (uEq/L)	399.8 ± 27.5	373.0 ± 24.9	0.472
	402.4 ± 27.8	376.1 ± 25.2	0.486
Apo B (mg/dL)	60.1 ± 1.6	61.3 ± 1.5	0.501
	59.7 ± 1.5	62.0 ± 1.3	0.253
Apo A-I (mg/dL)	141.6 ± 2.0	143.0 ± 1.7	0.606
	142.2 ± 1.9	143.3 ± 1.8	0.670
AI (mg/dL)	2.45 ± 0.09	2.49 ± 0.08	0.756
	2.44 ± 0.08	2.52 ± 0.07	0.471

¹⁾A allele = 2 × AA type + AG type, G allele = 2 × GG type + AG type

²⁾Values were for comparisons of two groups by GLM (covariance) analysis, adjusted for gender and age

³⁾Values were for comparisons of two groups by GLM (covariance) analysis, adjusted for weight, gender and age.

⁴⁾Adjusted mean ± SE

†: significance at <0.1, *: significance at <0.05

UCP-1 다형성과 비만도의 관련성으로는 프랑스계 캐나다인 57명을 대상으로 한 Oppert 등⁵⁾의 연구에서는 체중의 변화를 12년 동안 관찰한 결과 G allele가 A allele에 비해 체중이 증가하는 것을 확인하였고, 프랑스의 비만 성인에서는 G allele가 회귀분석을 통해 비만의 위험도를 25% 증가시킨다고 보고하였다.²⁵⁾ Fumeron 등¹³⁾은 G allele를 가진 사람은 저열량식이 식사 후에도 체중의 감소가 적었고, 독일인의 연구에서는 AG/GG형이 AA형에 비해 WHR이 증가하였다 (0.931 vs 0.919, p = 0.05).²⁶⁾ BMI 30 이상의 오스트리아 여성에서 G allele는 BMI를 증가시키고 type2 당뇨의 빈도를 증가시켰다.²⁷⁾ 반면, UCP-1 유전자의 다형성이 체중과 상관성이 없다는 결과도 있다. Schaffler 등²¹⁾은 1,020명의 캐나다인을 대상으로 UCP-1 유전자의 다형성과 체중, 신장별 체중에 의한 비만도, 에너지 대사 관련인자들을 분석하였으나 이 유전자형에 따라 변수들 간의 차이가 없었고 고지혈증을 동반한 238명의 핀란드인과 985명의 스웨덴인을 대상으로 한 연구에서도 이 유전자형에 따른 신체지수의 유의적인 차이가 없었다.²⁸⁾ 우리나라에서도 한국인을 대상으로 비만군과 정상 체중군으로 분류하여 UCP-1 allele형의 빈도를 살폈을 때 두 군의 빈도 차이가 나타나지 않았고 정상 한국인에서 UCP-1 유전자 다형성이 체지방 및 체내 에너지 대사에 미치는 영향

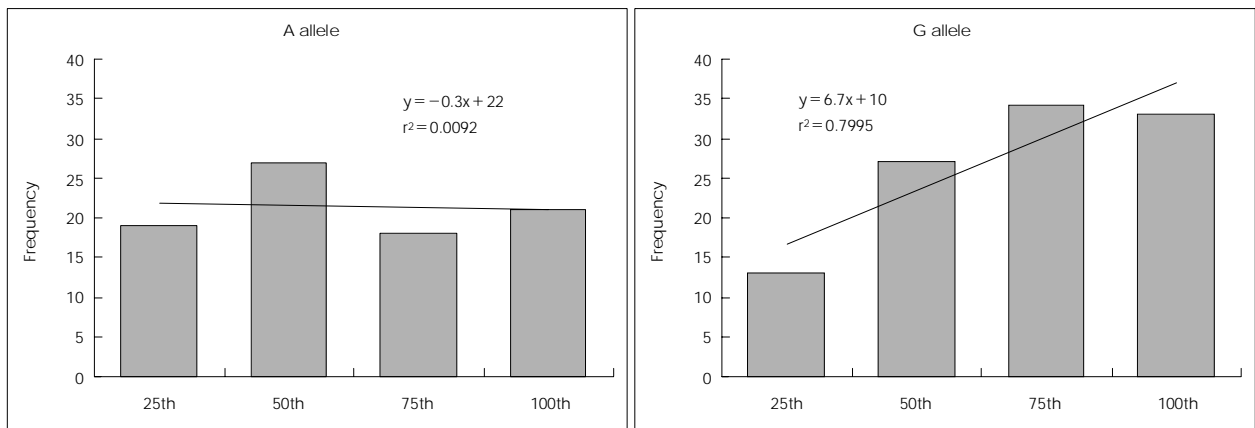


Fig. 1. The frequency distribution of LDL concentration by percentiles (r² values were obtained by simple regression. p-trend value was obtained by Linear-by-Linear association test (p-trend = 0.032).

을 조사한 결과에서도 UCP-1 유전자의 변이 유무에 따라 기초대사율, 체지방량, 복부지방량에 유의적인 차이가 없었다.^{29,30)}

비만은 유전적인 요인 뿐 아니라 생활습관, 식습관 등의 환경적, 문화적 인자가 복합적으로 원인이 되며 비만 관련 유전자들도 서로 연계되어 작용하므로 UCP-1 유전자 다형성만으로 설명하기에는 부족한 부분이 있다. 그러나 소아의 체지방량의 차이에 따라 혈액성분과 비만 관련 지표들 간의 상관성 연구에서 비만소아, 운동선수 소아, 정상체중 소아에 있어서 중성지방과 콜레스테롤, LDL은 비만소아에서 높았기 때문에 본 연구에서와 나타난 것처럼 UCP-1 변이형과 LDL콜레스테롤과의 관련성은 매우 고무적인 것으로 보인다. 또한 UCP-1 유전자 변이형에서 체중의 변화 없이 LDL이 증가하는 것은 미토콘드리아에서 지방산 산화의 저하에 따른 조직 내 중성지방 및 콜레스테롤의 합성 증가와 이동, 운반을 억제하여 혈중 지단백질 대사에 영향을 주었기 때문인 것으로 보인다. 창원의 건강증진 시범학교의 영양캠프에 참석한 91명의 4~6학년을 대상으로 한 결과 신장별 체중에 의한 비만도와 중성지방, 콜레스테롤, LDL, HDL은 유의적인 상관관계를 나타내었다.³¹⁾ 이 등³²⁾의 서울지역의 저학년 학생을 대상으로 한 연구와 김 등³³⁾의 경북 초등학교의 비만실태조사 연구에서는 본 연구 결과와 같이 신장별 체중에 의한 비만도와 중성지방이 높은 상관성을 나타내었다. Oh 등^{20,40)}의 BMI 30 이상 한국 여성을 대상으로 한 연구에서도 AA형에 비해 GG형에서 혈중 LDL은 증가하였고, HDL은 감소하였다. Proenza 등³⁴⁾의 연구에서도 GG형에서 BMI, 혈중 콜레스테롤과 상관성을 나타내었고 로짓 분석에 의해 BMI 1단위 증가시 콜레스테롤이 5.6 mM씩 증가하였다. 외국연구에 의하면, 혈중 생화학지표에 있어서 UCP-1 유전자형의 영향은 콜레스테롤이나 포도당이 증가하는 결과가 나타나고, LDL에는 영향을 주지 않는다. 그러나 국내의 연구에 의하면 LDL, HDL, 콜레스테롤이 변이형에서 감소하는 경향이 나타났다. 이러한 결과는 서양인의 경우 대사성질환의 위험이 BMI 25 이상부터 시작되는 반면 동양인은 아시아-태평양 비만진단 지침에 의하면 BMI 23부터 대사성질환의 발병과 상관성을 나타낸다.³⁵⁾ 결과적으로 한국을 비롯하여 일본 등 동아시아 지역의 인종에서 비만과 대사성질환에 대한 인종간의 다른 진단 기준은 식이패턴 뿐 아니라 동양인에서 변이형의 높은 빈도를 나타내는 UCP-1 유전자 등을 관련지어 생각할 수 있을 것이다. 그래서 만약 UCP-1 유전자의 G allele가 비만보다 대사성질환에 상관성을 갖는다면 UCP-1 유전자다형성은 동양인에서 특징적으로 대사성질환의 위

험지표가 될 수 있을 것이다.

건강한 소년 11명에게 UCP-1 유전자 다형성에 따라 식후 열발생을 에너지 소모량으로 측정하였을 때, 고당질식이어서는 AA/AG형과 GG형에서 차이가 없었으나 고지방식이 식사 후에는 GG형에서 AA/AG형에 비해 열생산이 감소하였다($p = 0.01$).³⁶⁾ 따라서 낮은 에너지 소비율을 갖는 G형은 지방산 산화의 결핍으로 조직에서 중성지방을 증가시키고 이것이 조직 내에서 콜레스테롤 운반을 억제시켜 결국 지단백질 대사에 영향을 주어 본 연구의 결과 같이 혈중 LDL을 농도를 증가시킬 것으로 생각된다.³⁷⁾ 5~13세 소아는 일생 중 제일 많은 양의 BAT가 신체에 분포되어 있는 것을 고려할 때 UCP-1 유전자 다형성과 관련된 열생산과 지단백질 대사에 대한 연구가 향후 필요하겠다.^{38,39)}

요 약

1) 연구대상자 중 비만아동 빈도수 분석 결과, BIA법에서는 70.0%, BMI에 의한 비만도에서는 32.7%, 신장별 체중에 의한 비만도에서는 23.6%로 BAI법에 의해 비만아동의 빈도수가 가장 많았다. 혈청 생화학적 분석 결과는 NCEP의 이상지혈증 기준 이하로 나타났다.

2) UCP-1 유전자 다형성에 의한 신체계측의 결과의 분포는 정상형과 변이형에서 차이를 나타내지 않았고 혈중 생화학 결과에서는 LDL ($p = 0.039$)과 TC ($p = 0.063$)이 정상형에 비해 변이형에서 유의적으로 증가하였다.

3) LDL을 130 mg/dL 기준으로 고LDL 콜레스테롤혈증과 정상으로 나누었을 때 각각에서 UCP-1 유전자 다형성의 분포는 고LDL 콜레스테롤혈증에서 A allele는 5.4%, G allele는 13.0%로 G allele의 빈도가 높게 분포하였고, 정상에서는 각각 94.6%, 87%의 분포를 나타내었다 ($p = 0.062$, ORs 2.640). LDL의 농도를 백분위수에 따라 4집단으로 나누고 UCP-1 유전자의 A allele와 G allele에서 LDL 농도의 빈도수를 나타내었을 때 G allele에서는 빈도수가 25th, 50th, 75th, 100th에 따라 유의적으로 증가하였다 ($r^2 = 0.7995$, p -trend = 0.032). 따라서 UCP-1 유전자 변이형은 정상형에 비해 고LDL-콜레스테롤혈증의 발병을 증가시키는 것으로 나타났다.

UCP-1 유전자의 다형성은 이상지혈증의 위험인자인 LDL 농도를 증가시키는 위험요인으로써 나타났고, 체중을 감안할 때는 이상지혈증의 위험도가 더욱 증가할 것으로 생각되어진다. 따라서 UCP-1 유전자 변이형을 가지는 비만아동은 고LDL-콜레스테롤혈증의 발병과 관련된 식이 및 환경적 인자를 적절히 통제하는 예방 대책을 마련하여야겠다.

Literature cited

- 1) Korea Institute for Health and Social Affairs. 2005 The Korean National Health and Nutrition Survey; 2006
- 2) Ministry of Education & Human Resources Development. evaluation of adolescent health; 2003
- 3) Koepfen-Schomerus G, Wardle J, Plomin R. A genetic analysis of weight and overweight in 4-year-old twin pairs. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25 (6) : 838-844
- 4) Romao I, Roth J. Genetic and environmental interactions in obesity and type 2 diabetes. *J Am Diet Assoc* 2008; 108: 24-28
- 5) Echta Y KS. Mitochondrial uncoupling proteins--what is their physiological role? *Free Radic Biol Med* 2007; 43 (10) : 1351-1371
- 6) Saito M, Ohashi A. Mitochondrial uncoupling protein as a target of pharmacotherapy for obesity. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 2001; 118 (5) : 327 -333
- 7) Bouillaud F, Couplan E, Pecqueur C, Ricquier D. Homologues of the uncoupling protein from brown adipose tissue (UCP-1) : UCP2, UCP3, BMCP1 and UCP4. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1504 (1) : 107-119
- 8) Nakano T, Shinka T, Sei M, Sato Y, Umeno M, Sakamoto K, Nomura I, Nakahori Y. A/G heterozygote of the A-3826G polymorphism in the UCP-1 gene has higher BMI than A/A and G/G homozygote in young Japanese males. *J Med Invest* 2006; 53 (3-4) : 218-222
- 9) Hioki C, Yoshida T, Kogure A, Takakura Y, Umekawa T, Yoshiooka K, Shimatsu A, Yoshikawa T. Effects of growth hormone (GH) on mRNA levels of uncoupling proteins 1, 2, and 3 in brown and white adipose tissues and skeletal muscle in obese mice. *Horm Metab Res* 2004; 36 (9) : 607-613
- 10) Kahara T, Takamura T. Prediction of exercise-mediated changes in metabolic markers by gene polymorphism. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 57 (2) : 105-110
- 11) Garruti G, Ricquier D. Analysis of uncoupling protein and its mRNA in adipose tissue deposits of adult humans. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992; 16 (5) : 383-390
- 12) Arner P. Hunting for human obesity genes? Look in the adipose tissue! *Int J Obes Telat Metab Disord* 2000; 4: 57-62
- 13) Fumeron F, Durack-Bown I, Betoulle D, Cassard-Doulcier AM, Tuzet S, Bouillaud F, Melchior JC, Ricquier D, Apfelbaum M. Polymorphisms of uncoupling protein (UCP) and beta 3-adrenoreceptor genes in obese people submitted to a low calorie diet. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; 20 (12) : 1051-1054
- 14) Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293 (2) : 444-452
- 15) Tiraby C, Langin D. Conversion from white to brown adipocytes: a strategy for the control of fat mass? *Trends Endocrinol Metab* 2003;14 (10) : 439-441
- 16) Nieman DC. Fitness and Sport Medicine: A Health-Related Approach. Bull Publishing Co, Palo Alto.; 1995
- 17) Friedewald VE Jr, Gotto AM Jr. Case 1: a patient with elevated low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* 2000; 85 (1) : 131
- 18) Yamazaki K, Murata M. Frequency of atherogenic risk factors in Japanese obese children. *Diabetes Res Clin Pract* 1990; 10 (1) : 211-219
- 19) Zietz B, Watzlawek E, Palitzsch KD, Schölmerich J, Schäffler A. GG-genotype in the promotor region of uncoupling-protein-1 gene is associated with lower level of dehydroepiandrosterone in type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109 (2) : 102-106
- 20) Oh HH, Kim KS, Choi SM, Yang HS, Yoon Y. The effects of uncoupling protein-1 genotype on lipoprotein cholesterol level in Korean obese subjects. *Metabolism* 2004; 53 (8) : 1054-1059
- 21) Schaffler A, Palitzsch KD, Watzlawek E, Drobnik W, Schwer H, Scholmerich J, Schmitz G. Frequency and significance of the A →G (-3826) polymorphism in the promoter of the gene for uncoupling protein-1 with regard to metabolic parameters and adipocyte transcription factor binding in a large population-based Caucasian cohort. *Eur J Clin Invest* 1999; 29 (9) : 770-779
- 22) Won HS, Han SS, Oh SY, Kim HY, Kim WK, Lee HS, Jang YA, Cho SS, Kim SH. Guidelines of body mass index in Korean childhood and adolescent obesity and relationship with physical strength. *Korean J Nutr* 2000; 33 (3) : 279-288
- 23) Song YJ, Joung HJ, Kim YN, Paik HY. The physical development and dietary intake for Korean children and adolescents: body composition and obesity prevalence (1). *Korean J Nutr* 2006; 39 (1) : 44-49
- 24) Lee SE, Kim HI, Yoon WS. Obesity evaluation by body mass index in elementary school children. *Korea Sport Research* 2004; 15 (3) : 1627- 1640
- 25) Clement K, Ruiz J, Cassard-Doulcier AM, Bouillaud F, Ricquier D, Basdevant A, GuyGrand B, Froguel P. Additive effect of A →G (-3826) variant of the uncoupling protein gene and the Trp-64Arg mutation of the beta 3-adrenergic receptor gene on weight gain in morbid obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; 20 (12) : 1062-1066
- 26) Herrmann SM, Wang JG, Staessen JA, Kertmen E, Schmidt-Petersen K, Zidek W, Paul M, Brand E. Uncoupling protein 1 and 3 polymorphisms are associated with waist-to-hip ratio. *J Mol Med* 2003; 81 (5) : 327-332
- 27) Heilbronn LK, Kind KL, Pancewicz E, Morris AM, Noakes M, Clifton PM. Association of -3826 G variant in uncoupling protein-1 with increased BMI in overweight Australian women. *Diabetologia* 2000; 43 (2) : 242-244
- 28) Gagnon J, Lago F, Chagnon YC, Perusse L, Naslund I, Lissner L, Sjostrom L, Bouchard C. DNA polymorphism in the uncoupling protein 1 (UCP-1) gene has no effect on obesity related phenotypes in the Swedish Obese Subjects cohorts. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22 (6) : 500-505
- 29) Kim SG, Kim CH, Yun SK, Yun YI, Kim YH, Nam IS, Lee JY, Mok JO, Park HK, Kim YS, Byun DW, Suh KI, Yoo MH. Polymorphism of the uncoupling protein 1 gene and fatty acid binding protein 2 gene in Korean type 2 diabetic patients. *J Korean Diabetes Assoc* 2001; 25 (4) : 262-272
- 30) Kim JH, Yun SK, Kim CH, Byun DW, Kim YS, Suh KI, Yoo MH. Association between uncoupling protein-1 and 3-adrenergic receptor gene polymorphisms and energy metabolism in normal Korean adults. *J Korean Diabetes Assoc* 1999; 23 (6) : 803-813

- 31) Lee KY, Ju J, Rhee BO. A Study of the Relation between Food Habits, Anthropometric and Clinical Data in a Health Promoting Elementary School in Changwon. *J Korean Dietetic Assoc* 2001; 7(4): 331-348
- 32) Lee JS, Lee JY, Im HJ, Jo ML, Cha SH, Jo YW. Comparisons of Anthropometric Measurements, Body Fat, Blood Parameters and Nutrients Intakes in Over- and Desirable-body Weight School Children. *J Korean Dietetic Assoc* 2000; 9(4): 316-325
- 33) Kim KA, Kwun IS, Kwon CS. Potential Relationship between Children Obesity and Risk for Coronary Heart Disease in Kyungbuk Area. *Korean J Nutr* 2001; 34(6): 664-670
- 34) Proenza AM, Poissonnet CM, Ozata M, Ozen S, Guran S, Palou A, Strosberg AD. Association of sets of alleles of genes encoding beta3-adrenoreceptor, uncoupling protein 1 and lipoprotein lipase with increased risk of metabolic complications in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24(1): 93-100
- 35) The Asia-Pacific perspective: Redefining Obesity and its Treatment, WHO Western Pacific Region, International Association for the Study of Obesity, International Obesity Task Force; 2000
- 36) Nagai N, Sakane N, Ueno LM, Hamada T, Moritani T. The -3826 A→G variant of the uncoupling protein-1 gene diminishes postprandial thermogenesis after a high fat meal in healthy boys. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(12): 5661-5667
- 37) Park MJ. Recent advances in regulating energy homeostasis and obesity. *Korean J Pediatr* 2005; 48(2): 126-137
- 38) Lean ME, James WP, Jennings G, Trayhurn P. Brown adipose tissue uncoupling protein content in human infants, children and adults. *Clin Sci (Lond)* 1986; 71(3): 291-297
- 39) Ricquier D. Respiration uncoupling and metabolism in the control of energy expenditure. *Proc Nutr Soc* 2005; 64(1): 47-52
- 40) Kotani K, Sakane N, Saiga K, Adachi S, Shimohiro H, Mu H, Kurozawa Y. Relationship between A-3826G polymorphism in the promoter of the uncoupling protein-1 gene and high-density lipoprotein cholesterol in Japanese individuals: a cross-sectional study. *Arch Med Res* 2008; 39(1): 142-146