

## 비만아에서의 leptin, adiponectin, interleukin-6, tumor necrosis factor- $\alpha$ 에 대한 연구

이화여자대학교 의학전문대학원 소아과학교실

길주현 · 이정아 · 김지영 · 홍영미

= Abstract =

### Leptin, adiponectin, interleukin-6 and tumor necrosis factor- $\alpha$ in obese adolescents

Joo Hyun Gil, M.D., Jung Ah Lee, M.D., Ji Young Kim, M.D., and Young Mi Hong, M.D.

Department of Pediatrics, School of Medicine, Ewha Womans University, Seoul, Korea

**Purpose :** Obesity is associated with insulin resistance. Insulin resistance and the presence of pro-inflammatory mediators are thought to cause a state of vascular endothelial dysfunction, an abnormal lipid profile, hypertension, and vascular inflammation. These chronic inflammatory responses, which are characterized by abnormal cytokine production, lead to activation of a pro-inflammatory signaling pathway. Leptin is an important mediator of inflammatory processes and immune-mediated diseases. The purpose of this study was to investigate the relationship between leptin and various cytokines associated with obesity in adolescents.

**Methods :** Sixty-six obese adolescents (between 16-17 years of age, obesity index >130%) and 26 normal controls were included in this study. Obesity index and body mass index (BMI) were calculated. Serum lipid profile, AST and ALT were tested after 10 hours of fasting. Tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) and Interleukin-6 (IL-6) levels were measured by ELISA. Insulin, adiponectin, and leptin levels were estimated by radioimmunoassay.

**Results :** Leptin was significantly higher in the obese adolescents compared to the control adolescents ( $12.0 \pm 6.3$  ng/mL vs  $6.3 \pm 1.0$  ng/mL). TNF- $\alpha$ , IL-6, and insulin were significantly higher in the obese adolescents. Adiponectin was significantly lower in the obese group than the control group ( $3.3 \pm 1.9$   $\mu$ g/mL vs  $5.0 \pm 1.4$   $\mu$ g/mL). Leptin had positive correlations with obesity index, BMI, and IL-6.

**Conclusion :** In obese adolescents, leptin, TNF- $\alpha$ , IL-6, and insulin might be important mediators of obesity. Further clinical research is necessary to ascertain leptin as a predictor of cardiovascular diseases and to develop a guideline for clinical intervention. (Korean J Pediatr 2008;51:597-603)

**Key Words :** Cytokines, Obesity, Adolescents, Leptin, Adipocytokines

### 서 론

서구 문명의 발달로 소아 비만의 유병율이 증가하고 있고<sup>1)</sup> 소아 비만의 약 60-85%가 성인 비만으로 진행된다<sup>2,3)</sup>. 소아 비만은 후에 대사증후군이나 동맥 경화와 같은 심혈관 질환, 비알콜성 지방간과 같은 질환으로 진행될 위험도가 높다.

Received : 5 December 2007, Accepted : 23 March 2008

Address for correspondence : Young Mi Hong, M.D.

Department of Pediatrics, School of Medicine, Ewha Womans University, Center for Vaccine Evaluation and Study, Ewha Medical Research Institute 911-1, Mok-dong, Yangcheon-gu, Seoul 153-710, Korea

Tel : +82-2-2650-2341, Fax : +82-2-2653-3713

E-mail : hongym@hollan.net

최근 지방 조직은 중성 지방을 합성하고 저장하는 역할 외에도 여러 호르몬들을 분비하는 내분비 기능이 있음이 밝혀졌다<sup>4)</sup>. 지방 세포에서 생성, 분비되어 다양한 신호 전달에 관여하는 여러 단백질들을 통칭하여 '아디포사이토카인'이라고 부른다<sup>3)</sup>. 비만이 있는 경우에 지방 조직으로 대식 세포가 침투하여 염증화되고 지방 세포 자체가 염증성 사이토카인과 여러 급성기 단백질들의 생산지가 되기 때문에, 비만이 있을 때 아디포사이토카인은 증가하게 된다<sup>4,5)</sup>. 이것은 비만이 특징적인 만성 염증 상태를 제시해주고 있다<sup>4)</sup>.

아디포사이토카인은 혈관 형성, 혈압 조절, 응고 과정과 같은 심혈관 변화 뿐 아니라 에너지 균형의 조절, 혈청 지질과 혈당의 대사, 인슐린의 분비와 작용 등에도 관여하며<sup>6)</sup> TNF- $\alpha$ , leptin, IL-6, plasminogen 활성화 억제제-1, adiponectin, resistin 등<sup>1)</sup>

<sup>6, 7)</sup>이 아디포사이토카인에 속한다.

Leptin은 1994년에 처음으로 발견된 아디포사이토카인으로서 <sup>1, 8)</sup> 167개의 아미노산으로 구성된 16-kDa 폴리펩타이드이며, 구조나 호르몬의 역할이 사이토카인과 같다<sup>6)</sup>. 이것은 인간에서 포만감에 대한 신호를 전달하며 식욕과 체중을 조절하는 역할을 하는데, 궁극적으로 시상 하부의 중추 회로에 영향을 주어 음식 섭취를 억제하고 교감 신경계를 활성화시킴으로 에너지 소비를 촉진시킨다<sup>1, 9)</sup>. 지금까지 leptin에 대해 여러 연구가 이루어져 왔으나 비만 청소년에서 leptin에 대한 연구는 적은 실정이다.

Adiponectin은 비만 세포에서 생성되는 247개의 아미노산 펩타이드로 지방 세포에서 분비되는 물질로서 지방 세포 분화 과정에서 그 발현이 증가된다<sup>6)</sup>. 지방 조직 뿐 아니라 근육과 간 조직에서 인슐린 민감도를 높이고, 당의 항상성을 유지하며, 지방의 산화를 증가시켜 체중 감소를 유발하는 기능이 있다<sup>2, 10)</sup>. 당뇨병이나 인슐린 저항이 있는 환자에서 adiponectin의 혈중 농도가 낮고<sup>1, 5)</sup>, 지방 세포에서 분비된 adiponectin은 지질 축적을 억제하는 것으로 알려졌다<sup>10)</sup>. 또한, 비만이 있는 경우 더 낮은 adiponectin치가 보고되었다<sup>11-14)</sup>.

저자들은 비만 청소년에서 leptin을 비롯한 adiponectin, IL-6, TNF- $\alpha$ 와 비만과의 관련을 알아보고, leptin이 비만의 지표로서 유용한지 알아보기 위해 본 연구를 실시하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

16세 이상부터 18세 미만의 중등도 이상의 비만 청소년 66명(남아 53명, 여아 13명)을 대상으로 하였고, 같은 연령의 26명(남아 15명, 여아 11명)의 정상 청소년을 대조군으로 하였다.

### 2. 방 법

#### 1) 신체 계측

대상자들의 신장은 맨발로 선 상태에서 신장 측정계를 이용하여 측정하였고, 체중은 표준 체중계의 영점을 맞춘 후 걸옷을 벗은 상태에서 측정하여 모두 소수점 한자리까지 측정하였다.

#### 2) 체질량지수(body mass index, BMI)와 비만도(obesity index)

체질량지수의 정의는 체중(kg)을 신장의 제곱값(m<sup>2</sup>)으로 나눈 값으로 소수점 한자리까지 표기하였다. 비만도는 1998년 대한소아과학회에서 측정한 한국 소아 및 청소년의 신장별 체중 백분위의 50 백분위수 값을 표준체중으로 하여 다음 공식에 의해 계산하였다.

$$\text{비만도(\%)} = (\text{현재체중} - \text{신장별 표준체중}) / \text{신장별 표준체중} \times 100$$

20% 이상을 비만으로 정의하였고, 20% 이상에서 30% 미만은 경도 비만, 30% 이상에서 50% 미만은 중등도 비만, 50% 이

상이면 고도 비만으로 분류하였다.

### 3) 혈청 지질

12시간 공복 후 오전에 정맥에서 혈액을 채취한 후 원심 분리하여 혈청을 분리한 다음, Hitachi 7600-110 기계를 이용하여 총 콜레스테롤(total cholesterol), 고밀도 지질단백 콜레스테롤(high density lipoprotein cholesterol, HDL), 저밀도 지질단백 콜레스테롤(low density lipoprotein cholesterol, LDL), 중성 지방(triglyceride, TG)을 측정하였다.

### 4) 혈청 인슐린

인슐린은 12시간 공복 상태에서 Coat-A-Count 방법을 사용하였는데 125 I로 표지된 인슐린을 환자의 혈청내 인슐린과 폴리프로필렌 병에 코팅된 인슐린 특이 항체에 경쟁적으로 결합시킨 후, 감마 카운터기를 이용하여 미결합 상태로 남아 있는 인슐린 양을 측정하였다.

### 5) IL-6, TNF- $\alpha$

Sandwich 효소 면역법의 원리로 특이적인 IL-6, TNF- $\alpha$  단클론 항체가 코팅된 Quantikine human IL-6 kit, human TNF- $\alpha$  kit (R&D System, Minneapolis, USA)를 사용하여 microplate에 표준액과 검체를 넣어, IL-6, TNF- $\alpha$ 와 결합시켜 고정화된 항체로 만들었다. 그 후에 세정 과정을 통해 비결합된 물질을 제거하였고 IL-6과 TNF- $\alpha$ 에 특이적인 효소 결합 다클론 항체를 각 well에 첨가하였다. 이후 비결합된 항체-효소를 제거하였다. 발색 정지액을 넣고 Molecular Devices V-MAX 220 VAC ELISA reader (Molecular Devices, Sunnyvale, CA 94089, USA)를 이용하여 흡광도를 판독하였다.

### 6) Leptin

검체에 125 I가 부착된 인간 leptin과 leptin 항혈청을 결합시키고, 이 결합체에 PEG 침전액을 넣어, 결합된 form에서 leptin의 양을 측정하는 이중항체법 원리를 이용하였다. 방사면역측정법으로 Human Leptin 125 Tubes RIA kit (Linco Research Inc, St. Charles, Missouri 63304, USA)를 이용하여 측정하였다.

### 7) Adiponectin

검체에 125 I가 부착된 murine adiponectin과 multispecies adiponectin 토끼 항혈청을 결합시키고, 이 결합체에 PEG 침전액을 넣어 결합된 형태에서 adiponectin의 양을 측정하는 이중항체법 원리를 사용하였으며, 방사면역 측정법으로 Human Adiponectin 125 Tubes RIA kit (Linco Research Inc, St. Charles, Missouri 63304, USA)를 이용하여 감마 카운터로 측정하였다.

### 8) 호모시스테인

검사 시약으로 HCY reagent (Bayer, Tarrytown, NY, USA), 측정 기기로 ADVIA Centaur (Bayer, Tarrytown, NY, USA)를 사용하여 직접 화학 발광을 이용한 경쟁적 면역측정법(Chemiluminescent immunoassay, CLIA)으로 측정하였다.

### 3. 통계 분석

조사된 자료와 검사의 모든 값은 평균 $\pm$ 표준편차로 표기하였고, 각 항목 간의 상관성은 SPSS Windows version 11.5를 이용하였다. Student t test를 이용하였으며 각 변수간의 통계 수치의 유의성은 Pearson's correlation coefficient 분석법을 이용하여 분석하였다.  $P$ 값이 0.05 미만인 경우를 유의하다고 판정하였다.

## 결 과

### 1. 임상적 특징

대상아들의 체중은 비만군에서  $91.8\pm 11.4$  kg, 대조군에서  $56.6\pm 4.7$  kg으로 비만군에서 유의하게 높았고( $P<0.01$ ), 신장도 비만군에서  $170.3\pm 6.7$  cm, 대조군에서  $167.5\pm 7.8$  cm으로 비만군에서 유의하게 높았다( $P<0.05$ ). 체질량지수는 비만군에서  $31.5\pm 2.7$  kg/m<sup>2</sup>, 대조군에서  $20.0\pm 0.3$  kg/m<sup>2</sup>로 비만군에서 유의하게 높았고( $P<0.01$ ), 비만도 역시 비만군이  $152.3\pm 13.3\%$ , 대조군이  $103.1\pm 15.2\%$ 로 비만군에서 유의하게 높았다( $P<0.01$ , Table 1).

### 2. 혈청 지질과 간 기능 수치

혈청 콜레스테롤치는 비만군에서  $198.2\pm 29.5$  mg/dL, 대조군은  $168.7\pm 28.7$  mg/dL로 비만군이 대조군에 비해서 유의하게 높은 수치를 보였고( $P<0.01$ ), 중성 지방은 비만군에서  $151.5\pm 74.8$  mg/dL, 대조군에서  $83.3\pm 28.4$  mg/dL로 비만군이 대조군에 비해서 유의하게 높은 수치를 보였다( $P<0.05$ ). HDL 콜레스테롤은

**Table 1.** Anthropometric Data for the Study Group

Parameters	Obese group	Control group	$P$ value
Height (cm)	$170.3\pm 6.7$	$167.5\pm 7.8$	$<0.05$
Weight (kg)	$91.8\pm 11.4$	$56.6\pm 4.7$	$<0.01$
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	$31.5\pm 2.7$	$20.0\pm 0.3$	$<0.01$
Obesity index (%)	$152.3\pm 13.3$	$103.1\pm 15.2$	$<0.01$

Abbreviation : BMI, body mass index

**Table 2.** Comparison of the Lipid Profile and Liver Function Test Result for the Obese Group vs. the Control Group

	Obese group	Control group	$P$ value
Cholesterol (mg/dL)	$198.2\pm 29.5$	$168.7\pm 28.7$	$<0.01$
Triglyceride (mg/dL)	$151.5\pm 74.8$	$83.3\pm 28.4$	$<0.05$
HDL cholesterol (mg/dL)	$48.8\pm 9.5$	$61.2\pm 15.2$	$<0.01$
LDL cholesterol (mg/dL)	$131.8\pm 19.9$	$98.7\pm 21.9$	$<0.01$
AST (IU/L)	$35.1\pm 16.8$	$21.5\pm 6.4$	$<0.01$
ALT (IU/L)	$59.4\pm 46.8$	$15.5\pm 4.4$	$<0.01$

비만군에서  $48.8\pm 9.5$  mg/dL, 대조군에서  $61.2\pm 15.2$  mg/dL로 비만군이 대조군에 비해서 유의하게 낮았다( $P<0.01$ ). 반면, LDL 콜레스테롤은 비만군에서  $131.8\pm 19.9$  mg/dL, 대조군에서  $98.7\pm 21.9$  mg/dL로 비만군이 대조군에 비해서 유의하게 높았다( $P<0.01$ ). AST는 비만군에서  $35.1\pm 16.8$  IU/L, 대조군에서는  $21.5\pm 6.4$  IU/L로 비만군이 대조군에 비해서 유의하게 높았다( $P<0.01$ ). ALT는 비만군에서  $59.4\pm 46.8$  IU/L, 대조군에서는  $15.5\pm 4.4$  IU/L로 비만군이 대조군에 비해서 유의하게 높았다( $P<0.01$ , Table 2).

### 3. 인슐린과 호모시스테인 농도 비교

혈청 인슐린 농도는 비만군에서  $16.8\pm 15.9$   $\mu$ IU/mL, 대조군에서는  $7.9\pm 2.9$   $\mu$ IU/mL로 비만군에서 유의하게 높은 수치를 보였다( $P<0.01$ , Table 3). 반면, 호모시스테인은 두군 사이에 유의한 차이는 없었다.

### 4. 혈청 adiponectin, leptin, IL-6, TNF- $\alpha$ 농도 비교

비만군에서 혈청 adiponectin 농도는  $3.3\pm 1.9$   $\mu$ g/mL, 대조군에서는  $5.0\pm 1.4$   $\mu$ g/mL로 비만군에서 낮은 수치를 보였다. 혈청 leptin 농도는 비만군에서  $12.0\pm 6.8$  ng/mL, 대조군에서  $6.3\pm 1.0$  ng/mL로 비만군에서 높았고, 혈청 IL-6 농도는 비만군에서  $1.4\pm 1.1$  pg/mL, 대조군에서  $0.8\pm 0.5$  pg/mL로 역시 비만군에서 높았으며, 혈청 TNF- $\alpha$  농도도 비만군에서  $7.3\pm 0.8$  pg/mL, 대조군에서  $6.5\pm 1.0$  pg/mL로 비만군에서 높은 수치를 보였다( $P<0.01$ , Table 4).

### 5. Leptin과 다른 계측치와 상관계수

Leptin은 비만도( $r=0.402$ ,  $P<0.01$ , Table 5, Fig. 1), 체질량

**Table 3.** Comparison of Insulin and Homocystein in the the Obese Group vs. the Control Group

	Obese group	Control group	$P$ value
Insulin ( $\mu$ IU/mL)	$16.8\pm 15.9$	$7.9\pm 2.9$	$<0.01$
Homocystein (umol/L)	$11.1\pm 4.5$	$10.2\pm 2.6$	NS

$P<0.01$  significantly different from control group

**Table 4.** Comparison of Leptin, Adiponectin, IL-6, and TNF- $\alpha$  Levels in the the Obese Group vs the Control Group

Parameters	Obese group	Control group	$P$ value
Adiponectin ( $\mu$ g/mL)	$3.3\pm 1.9$	$5.0\pm 1.4$	$<0.01$
Leptin (ng/mL)	$12.0\pm 6.8$	$6.3\pm 1.0$	$<0.01$
IL-6 (pg/mL)	$1.4\pm 1.1$	$0.8\pm 0.5$	$<0.01$
TNF- $\alpha$ (pg/mL)	$7.3\pm 0.8$	$6.5\pm 1.0$	$<0.01$

Abbreviation: IL-6, interleukin 6; TNF- $\alpha$ , tumor necrosis factor alpha

지수( $r=0.366$ ,  $P<0.01$ , Table 5, Fig. 2), IL-6 ( $r=0.318$ ,  $P<0.01$ , Table 5, Fig. 3)와 유의한 양의 상관관계를 보였다.

**6. 다른 계측치 간의 상관관계**

IL-6는 TNF- $\alpha$  ( $r=0.303$ ,  $P<0.05$ , Table 6, Fig. 4)와 유의한 양의 상관관계를 보였다.

**고 찰**

비만은 제 2형 당뇨병, 심혈관 질환 등 만성 질환의 주요 위험 인자로서, 지방 세포에서 생성, 분비되는 아디포사이토카인은 매우 중요하게 여겨져 왔다<sup>1)</sup>. 이 중에서 몇 가지 아디포사이토카인들은 비만이 있을 때 증가하며, 체중이 증가함에 따라 대식 세포가 지방 조직으로 침투함으로써 발생한다<sup>1)</sup>.

지방 세포는 영양 상태 뿐 아니라 지방 조직의 양에 비례하여 leptin을 분비하고 내장 지방 조직보다는 피하에서 더 많이 분비

**Table 5.** Correlation Coefficients between Leptin Levels and Other Parameters in the Obese Group

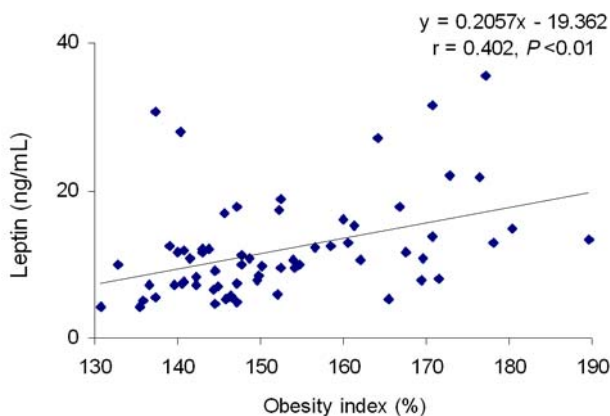
Parameters	Leptin	P value
Obesity index (%)	0.402	<0.01
Body mass index ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	0.366	<0.01
IL-6 (pg/mL)	0.318	<0.01

Abbreviation : IL-6, interleukin 6

**Table 6.** Correlation Coefficients between IL-6 Levels and TNF- $\alpha$  in the Obesity Group

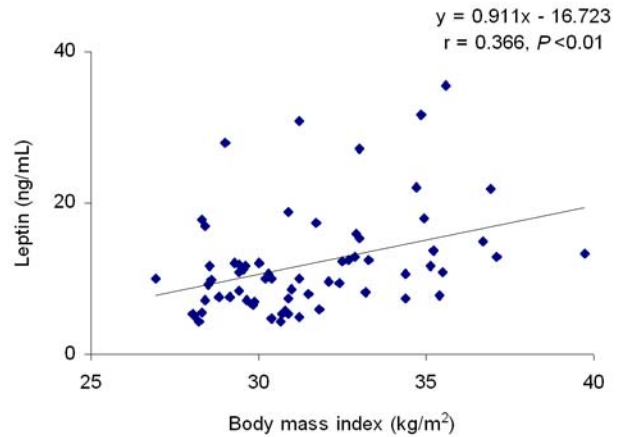
Parameters	IL-6 (pg/mL)	P value
TNF- $\alpha$ (pg/mL)	0.303	<0.05

Abbreviation: IL-6, interleukin 6; TNF- $\alpha$ , tumor necrosis factor alpha

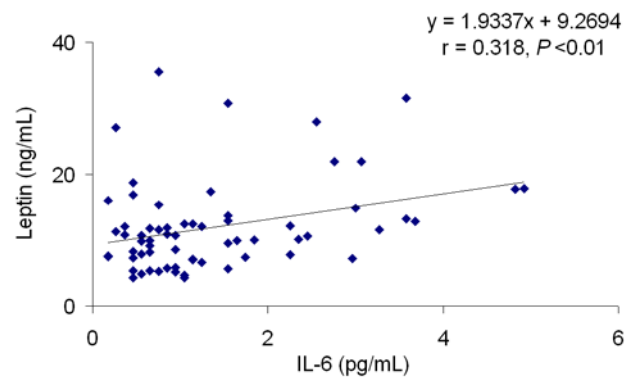


**Fig. 1.** Linear correlation between leptin and the obesity index in obesity group.

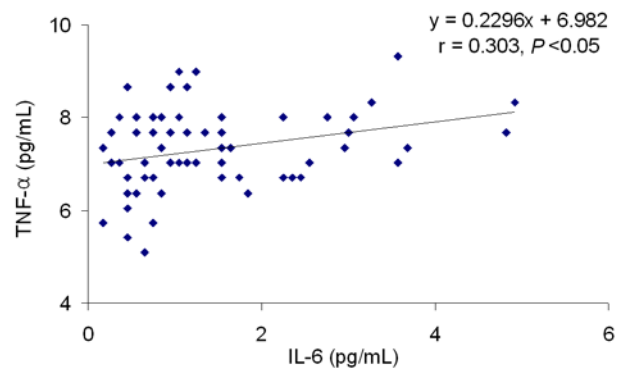
된다<sup>6)</sup>. Leptin은 처음에는 포만 요소로서 음식 섭취를 감소시키고 에너지 소비를 증가시켜주는 역할을 함으로써 체중을 조절하는 정도로만 알려져 왔다<sup>15)</sup>. Leptin의 발현과 분비는 다른 여러 요소에 의해 조절되는데<sup>5)</sup> 인슐린, 혈당, 에스트로겐, gluco-



**Fig. 2.** Linear correlation between leptin and body mass index in the obesity group.



**Fig. 3.** Linear correlation between leptin and IL-6 in the obesity group. Abbreviation : IL-6, interleukin 6.



**Fig. 4.** Linear correlation between TNF- $\alpha$  and IL-6 in the obesity group. Abbreviations : IL-6, interleukin 6; TNF- $\alpha$ , tumor necrosis factor alpha.

corticoid, TNF- $\alpha$ , IL-1의 작용과 염증 상태에 의해 발현이 증가 된다<sup>11</sup>. 대부분 비만한 사람들은 경한 정도의 만성 염증 상태<sup>14</sup>와 중추 및 말초의 leptin 내성으로 인해 leptin 농도가 높다<sup>1, 4, 12</sup>. 따라서 leptin 치는 비만의 지표가 된다<sup>16</sup>. 본 연구에서도 혈청 leptin, IL-6, TNF- $\alpha$  등과 같은 염증성 아디포사이토카인이 증가함을 알 수 있었고, 이는 비만이 만성 염증 상태를 시사해 준다<sup>4</sup>.

지방 세포에서 생성되고 분비되는 염증성 아디포사이토카인은 비만이 있는 경우에 증가되며<sup>1, 8, 10</sup>, 호르몬과 사이토카인으로서의 두 가지 성질 때문에 신경 내분비와 면역 체계와 연관이 된다는 것이 밝혀졌다<sup>15</sup>. Leptin은 염증 과정의 전구물질이 되고, 이것의 발현은 IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  등과 같은 다른 염증성 사이토카인<sup>10, 17, 18</sup> 및 감염, 인슐린, 과식, glucocorticoid, estrogen 등에 의해 증가한다<sup>6, 8</sup>. 본 연구에서도 혈청 leptin 농도는 비만군에서 leptin과 IL-6간에 유의한 양의 상관관계가 있었다. 이것은 leptin mRNA 유전자의 발현과 순환하는 leptin 치는 TNF- $\alpha$ <sup>19</sup>, IL-1, IL-6, lipopolysaccharide를 포함한 염증성 자극에 의해서 증가된다는<sup>20</sup> 근거를 보여주는 예<sup>18</sup>가 될 수 있을 것이다.

Leptin 농도는 성인과 소아에서 체지방 퍼센트 뿐 아니라 인슐린 내성 관련 지표들과도 양의 상관관계가 있다<sup>14, 17</sup>. 본 연구에서 혈청 leptin 농도는 비만군에서  $12.0 \pm 6.8$  ng/mL, 대조군에서  $6.3 \pm 1.0$  ng/mL로 비만군에서 유의하게 높았고, leptin 농도는 비만도( $r=0.402$ ), 체질량지수( $r=0.366$ )와 양의 상관관계가 있었다. 비만군에서 높은 leptin 농도를 보였던 것은 지방 조직에서 leptin 생성의 증가를 비롯하여 leptin 저항이 있음을 의미한다<sup>6, 16</sup>. Valle 등<sup>21</sup>은 의한 연구에서는 비만 소아에서 leptin과 체질량지수, 인슐린, 중성 지방, PAI-1과 유의한 양의 상관관계가 있음을 보고하였고, Aycan 등<sup>22</sup>은 비만 소아에서 공복시 인슐린, HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance), 혈청 leptin, TNF- $\alpha$ 의 농도가 대조군에 비하여 의미 있게 높았고, 대조군에서 혈청 leptin 농도가 체질량지수, 공복 인슐린, HOMA-IR 과 유의한 상관관계가 있음을 보고하였다.

또한 본 연구에서 leptin과 비만도, 체질량지수와 유의한 상관관계가 있음에도 불구하고, 비슷한 체질량지수를 가진 대상들 간에도 leptin 농도가 매우 다양하다는 점을 발견하였다. 이것은 각 대상들의 체 구성 성분과 지방 분포의 차이에 기인하며<sup>16</sup> 순환하는 leptin 농도를 예측할 수 있는 인자들의 민감도를 살펴보았을 때, 체지방 조직량, 체지방 퍼센트, 체질량지수 순으로 나눌 수가 있다<sup>23</sup>. 따라서 체지방 분석을 시행하는 것이 정밀한 분석을 위해 필요할 것이라고 생각된다.

비만은 제 2형 당뇨병에서 인슐린 내성이 존재하는 것과 유사하게 leptin 내성 상태를 보이며 leptin 수용체의 유전자 변이에 의하여 혈관-뇌 장벽을 통한 leptin의 이동이 저지되고, 따라서 leptin의 시상 하부의 신호 전달 능력이 감소되는 것이 leptin 내성의 기전으로 알려져 왔다<sup>1, 16</sup>. 본 연구에서 비만군에서

leptin과 인슐린과의 유의한 양의 상관관계는 없었지만, 혈청 인슐린 치는 증가되어 있었다. Leptin은 인슐린의 작용이나 신호 전달 체계를 억제함으로써 여러 말초의 인슐린 의존 세포에서 내성을 초래한다<sup>11</sup>. 그리고, 최근의 여러 연구들에 의하면 leptin이 산화 스트레스를 조장하여 동맥 경화의 병태 생리를 초래하며 더 나아가 신장의 교감 신경계를 자극하고 세뇨관에서 염분의 재흡수를 증가시킴으로써 혈압을 상승시킨다고 하였다<sup>8, 17</sup>. Kempf 등<sup>13</sup>은 leptin과 인슐린 분비 간에 양의 상관관계가 있으며, 비만에서 인슐린 내성이 증가하는 것이 leptin의 내성이 증가하는 것과 수반된다는 점을 제시하였다. Fleisch 등<sup>24</sup>은 소아에서 높은 leptin의 기저치는 시간이 경과한 후에 체중, 체질량지수, 지방 조직의 증가의 예측 인자가 된다고 하였다.

이번 연구에서 여자의 수가 적어서 성별에 따른 leptin 치를 비교하지 못한 부분이 제한점이라 할 수 있겠다. 비만군과 대조군에서 남, 녀 간의 보정을 한 뒤 비교했다면 좀 더 정밀한 분석을 할 수 있었을 것으로 생각된다. 다른 보고<sup>15</sup>에 의하면 leptin 치는 남자에 비해서 여자에서 높고, 이것은 여자가 남자에 비해 상대적으로 피하지방이 많고<sup>14</sup> leptin이 testosterone에 의해 억제되고, 난소 성 스테로이드에 의해 증가되기 때문이라고 하였다.

본 연구에서 leptin과 어떤 지질 치 간에도 상관관계를 보이지 않았는데, leptin과 지질 간에 관계는 명확치 않으며, 몇몇 연구들은 leptin과 HDL 콜레스테롤간에 음의 상관관계가 있고 중성 지방과 LDL 콜레스테롤과는 양의 상관관계가 있다고 하였으며, 이것은 지질 이상에서 leptin 내성의 역할을 제시해주었다<sup>16, 17</sup>. 한편, 다른 연구에서는 leptin 농도와 상관없이 HDL 콜레스테롤, 중성지방은 다양한 농도를 보이며<sup>25</sup>, leptin과 지질 혹은 지단백과는 유의한 연관성이 없다고 발표하여<sup>26</sup> 여기에 대해서는 좀 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

Adiponectin은 지방 세포에서 분비되는 물질로서 지방 세포 분화 과정에서 그 발현이 증가되며 지방 세포에 특이적으로 발현 된다<sup>27</sup>. 근육과 간 조직에서 인슐린 민감도를 높이고, 당의 항상성을 유지하며, 지방의 산화를 증가시켜 체중 감소를 유발하는 기능을 갖고 있다<sup>28</sup>. 당뇨, 인슐린 저항이 있는 환자에서는 adiponectin의 mRNA의 발현이 급격히 감소하여 adiponectin의 혈중 농도가 낮다<sup>29, 30</sup>. 특히 저 아디포넥틴혈증은 고 인슐린혈증과 인슐린 저항과 연관이 있고<sup>30, 31</sup>, 이것은 관상동맥 질환이나 당뇨와 같은 대사 이상 질환의 병리 기전에 중요한 역할을 한다는 많은 연구들이 있다<sup>32, 33</sup>. 지방 세포에서 분비된 adiponectin이 지질 축적을 억제하고<sup>34</sup> 비만에서 더 낮은 adiponectin치가 관찰되었다<sup>35, 36</sup>. 본 연구에서도 비만군에서 혈청 adiponectin 농도는  $3.3 \pm 1.9$   $\mu$ g/mL, 대조군에서는  $5.0 \pm 1.4$   $\mu$ g/mL로 비만군에서 유의하게 낮은 수치를 보였다.

여러 연구들은 adiponectin이 비만과 관련된 합병증인 대사증후군, 특히 제 2형 당뇨병과 심혈관 질환으로부터 보호 역할을 한다고 보고하였다<sup>1</sup>. Adiponectin은 지방 조직 뿐 아니라 간과 같은 다른 조직에서도 대식 세포의 활성화와 전 염증성 사이토카인의

생성을 억제한다<sup>10</sup>. 특히 동맥 경화로 진행되는 과정에서 단핵구와 대식 세포로부터의 TNF- $\alpha$ 와 같은 염증성 사이토카인의 분비를 억제하고, 이로 인해 TNF- $\alpha$ 로 인한 내피 세포에서의 유착 분자의 발현을 억제하여 혈관 염증을 막는 역할을 한다<sup>6, 10, 11</sup>.

결론적으로 본 연구에서는 비만 청소년에서 혈중 leptin 농도가 높았고, leptin이 비만도, 체질량지수, IL-6와 유의한 상관관계가 있음을 관찰할 수 있었다. Leptin, adiponectin, TNF- $\alpha$ , IL-6를 포함하는 아디포사이토카인들은 비만에서 중요한 역할을 하며 당뇨병, 심혈관 질환, 고혈압 등의 관련된 합병증의 지표가 될 수 있다. Leptin을 비만의 예측 인자 및 임상 치료의 척도로 사용하기 위해서는 좀더 많은 연구가 진행되어야 할 것으로 생각된다.

## 요 약

**목적 :** 비만은 지방세포의 축적과 인슐린 내성으로 제 2형 당뇨병을 초래하고, 고 인슐린혈증과 고혈당이 염증 과정의 전구 물질과 함께 작용하여 혈관 내피의 이상, 혈청 지질의 이상, 고혈압과 혈관 염증을 일으켜 동맥경화와 심혈관 질환을 야기하는 것으로 알려져 왔다. Leptin은 adiponectin과 함께 지방 세포로부터 생산되는 가장 풍부한 adipocytokine으로서, 일차적으로는 식욕 조절과 체내 지방 축적 조절의 기능을 하지만, IL-6, IL-12, TNF- $\alpha$ 와 같은 다른 사이토카인과 함께 염증과정의 전구 물질이 되며 여러 면역 관련 질환에서 중요한 매개체가 된다. 이번 연구에서는 비만 청소년에서 leptin과 여러 cytokine과의 상관관계를 알아보고자 하였다.

**방법 :** 16세 이상부터 18세 미만의 66명의 중등도 이상의 비만 청소년을 대상으로 하였고, 같은 연령의 정상 청소년 26명을 대조군으로 하였다. 신장, 체중을 이용하여 비만도와 체질량지수를 산출하였고, 혈청 지질, 간 효소치를 측정하였다. 효소면역 측정법을 이용하여 IL-6, TNF- $\alpha$ 를 측정하였고, 방사면역 측정법을 이용하여 adiponectin, leptin, 인슐린을 측정하였다. 이후 leptin과 각 측정치와의 상관성을 알아보았다.

**결과 :** Leptin은 비만군에서 대조군보다 유의하게 높았고, TNF- $\alpha$ 와 IL-6도 비만군에서 대조군보다 유의하게 높았다. 인슐린도 비만군에서 대조군보다 유의하게 높았고 adiponectin은 비만군에서 유의하게 낮았다. Leptin은 비만도, 체질량지수, IL-6과 유의한 양의 상관관계를 보였으며, 또한 IL-6와 TNF- $\alpha$  간에 유의한 양의 상관관계를 보였다.

**결론 :** 비만 청소년에서 leptin, TNF- $\alpha$ , IL-6와 같은 cytokine과 insulin이 성인병으로 진행되는데 중요한 요소가 될 것이며, leptin을 성인병의 예측 인자 및 임상치료의 척도로 사용하기 위해 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## References

- 1) Körner A, Kratzsch J, Gausche R, Schaab M, Erbs S, Kiess W. New predictors of the metabolic syndrome in children—role of adipocytokines. *Pediatr Res* 2007;61:640–5.
- 2) Valle M, Gascón F, Martos R, Ruz FJ, Bermudo F, Morales R, et al. Metabolic cardiovascular syndrome in obese prepubertal children: the role of high fasting insulin levels. *Metab* 2002;51:423–8.
- 3) Körner A, Blüher S, Kapellen T, Garten A, Klammt J, Kratzsch J, Kiess W. Obesity in childhood and adolescence: a review in the interface between adipocyte physiology and clinical challenges. *Hormones (Athens)* 2005;4:189–99.
- 4) Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004;92:347–55.
- 5) Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest* 2005;115:1111–9.
- 6) Vettor R, Milan G, Rossato M, Federspil G. Review article: adipocytokines and insulin resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22 Suppl 2:3–10.
- 7) Kusminski CM, McEternan PG, Kumar S. Role of resistin in obesity, insulin resistance and Type II diabetes. *Clin Sci (Lond)* 2005;109:243–56.
- 8) Rahmouni K, Haynes WG. Leptin and the cardiovascular system. *Recent Prog Horm Res* 2004;59:225–44.
- 9) Muoio DM, Dohm GL. Peripheral metabolic actions of leptin. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002;16:653–66.
- 10) Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006;6:772–83.
- 11) Nemet D, Wang P, Funahashi T, Matsuzawa Y, Tanaka S, Engelman L, et al. Adipocytokines, body composition, and fitness in children. *Pediatr Res* 2003;53:148–52.
- 12) Kratzsch J, Lammert A, Bottner A, Seidel B, Mueller G, Thiery J, et al. Circulating soluble leptin receptor and free leptin index during childhood, puberty, and adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4587–94.
- 13) Kempf AM, Strother ML, Li C, Kaur H, Huang TT. Leptin as a marker of body fat and hyperinsulinemia in college students. *J Am Coll Health* 2006;55:175–80.
- 14) Venner AA, Lyon ME, Doyle-Baker PK. Leptin: a potential biomarker for childhood obesity? *Clin Biochem* 2006;39:1047–56.
- 15) Otero M, Lago R, Lago F, Casanueva FF, Dieguez C, Gómez-Reino JJ, et al. Leptin, from fat to inflammation: old questions and insights. *FEBS Lett* 2005;579:295–301.
- 16) Dubey S, Kabra M, Bajpai A, Pandey RM, Hasan M, Gautam RK, et al. Serum leptin levels in obese Indian children relation to clinical and biochemical parameters. *Indian Pediatr* 2007;44:257–62.
- 17) Shin MJ, Park E. Plasma levels of leptin are associated with the plasma levels of LDL conjugated dienes in children. *Ann Nutr Metab* 2007;51:1–6.
- 18) Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino J, Gualillo O. The emer-

- ging role of adipokines as mediators of inflammation and immune responses. *Cytokine Growth Factor Rev* 2007;18:313-25.
- 19) Vendrell J, Broch M, Vilarrasa N, Molina A, Gómez JM, Gutiérrez C, et al. Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationships in obesity. *Obes Res* 2004;12:962-71.
  - 20) Dzienis-Straczkowska S, Straczkowski M, Szelachowska M, Stepien A, Kowalska I, Kinalska I. Soluble tumor necrosis factor- $\alpha$  receptors in young obese subjects with normal and impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2003;26:875-80.
  - 21) Valle M, Martos R, Gascón F, Cañete R, Zafra MA, Morales R. Low-grade systemic inflammation, hypoadiponectinemia and a high concentration of leptin are present in very young obese children, and correlate with metabolic syndrome. *Diabetes Metab* 2005;31:55-62.
  - 22) Aycan Z, Berberoğlu M, Ocal G, Evliyaoglu O, Adiyaman P, Deda G, et al. Relationship between plasma leptin, insulin and tumor necrosis factor alpha in obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005;18:275-84.
  - 23) Sinha MK, Caro JF. Clinical aspects of leptin. *Vitam Horm* 1998;54:1-30.
  - 24) Fleisch AF, Agarwal N, Roberts MD, Han JC, Theim KR, Vexler A, et al. Influence of serum leptin on weight and body fat growth in children at high risk for adult obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:948-54.
  - 25) Liuzzi A, Savia G, Tagliaferri M, Lucantoni R, Berselli ME, Petroni ML, et al. Serum leptin concentration in moderate and severe obesity: relationship with clinical, anthropometric and metabolic factors. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23:1066-73.
  - 26) Ostlund RE Jr, Yang JW, Klein S, Gingerich R. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3909-13.
  - 27) Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995;270:26746-9.
  - 28) Wolf G. Adiponectin: a regulator of energy homeostasis. *Nutr Rev* 2003;61:290-2.
  - 29) Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 1996;271:10697-703.
  - 30) Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1930-5.
  - 31) 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.
  - 32) Matsuda M, Shimomura I, Sata M, Arita Y, Nishida M, Maeda N, et al. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. *J Biol Chem* 2002;277:37487-91.
  - 33) Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Imai Y, Shimozawa N, Hioki K, et al. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis. *J Biol Chem* 2003;278:2461-8.
  - 34) Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 2001;103:1057-63.
  - 35) Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, et al. Plasma adiponectin levels in overweight and obese Asians. *Obes Res* 2002;10:1104-10.
  - 36) Stefan N, Bunt JC, Salbe AD, Funahashi T, Matsuzawa Y, Tataranni PA. Plasma adiponectin concentrations in children: relationships with obesity and insulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4652-6.