

비만 아동에서 leptin, adiponectin 및 resistin의 혈중농도와 인슐린 저항성과의 관계

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

박민영 □ 안선아 □ 조원경 □ 조경순 □ 박소현 □ 한승훈 □ 정민호 □ 서병규

= Abstract =

Serum leptin, adiponectin and resistin levels in obese children and their correlations with insulin resistance

Min Young Park, M.D., Sun A Ahn, M.D., Won Kyoung Cho, M.D., Kyoung Soon Cho, M.D.
So Hyun Park, M.D., Seung Hoon Hahn, M.D., Min Ho Jung, M.D. and Byung-Kyu Suh, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Purpose : The objective of this study was to compare the levels of adipocytokines in obesity group with those in control group and examine their correlation with insulin resistance.

Methods : We enrolled 36 obese children (male:female [M:F]=17:19; age, 9.3±1.9 yrs) with ≥95th percentile body mass indexes (BMIs) (obesity group) and 35 healthy children (M:F=16:19; age, 9.1±2.1 yrs) with 25th-75th percentile BMIs (control group). We measured the serum leptin, adiponectin, and resistin levels and insulin resistance in both the groups.

Results : The weights, heights, BMIs, fasting sugar levels, insulin levels, and homeostasis model assessment for insulin resistance (HOMA-IR) values were higher in the obesity group than in the control group. As compared to the control group, the obesity group showed significantly higher leptin levels and lower adiponectin levels; no significant difference was observed in the resistin levels. The leptin/adiponectin (L/A) ratio was higher in the obesity group than in the control group. In the obesity group, HOMA-IR showed significant positive correlations with weight, height, BMI, and leptin level. However, it was not correlated with age and adiponectin and resistin levels. In the obesity group, leptin level showed significant positive correlations with age, weight, height, and BMI, while adiponectin and resistin levels showed no such correlations with the other variables.

Conclusion : We suggest that adiponectin plays an important protective role against weight gain in obese children. Further, L/A ratio can be used as a parameter for predicting the prognosis of obese children. (Korean J Pediatr 2009;52:766-771)

Key Words : Leptin, Adiponectin, Resistin, Insulin Resistance, Children

서 론

전 세계적으로 비만은 증가 추세에 있으며 특히 소아 청소년기 비만의 유병률이 급격히 증가하여 사회적 문제로 대두되고 있다¹⁾. 국내에서도 최근 생활환경의 변화와 식습관의 서구화로 인해 소아청소년기 비만환자가 늘어나고 있다. 1984년부터 1992년까지 8년 동안 서울시내 초, 중, 고교생을 대상으로 한 조사에 따르면 비만아의 비율이 7%에서 14.3%로 두 배 가량 증가하였고

또 다른 연구에 따르면 소아청소년기 비만환자에서 대사증후군의 유병률이 37.5% 인 것으로 조사 되었다²⁾. 이처럼 소아청소년기 비만은 성인기 비만으로 이어지며 고지혈증, 고혈압, 2형 당뇨병 등 대사증후군의 위험인자가 되므로 적극적인 관리가 필수적이다. 이렇게 비만에 대한 관심이 증가하면서 최근 비만의 병리기전에 대한 연구도 많이 진행되고 있다. 비만 환자에서는 고 인슐린혈증을 동반한 인슐린 저항성이 나타나고 비만의 병리기전에 중요한 역할을 한다. 인슐린 저항성이란 정상 인슐린 농도로 정상 이하의 생물학적인 반응을 보이는 상태로, 당 불내성, 고혈당, 고 인슐린혈증, 지질대사 이상 등에 매우 큰 영향을 미치고 있다^{2,3)}. 그 동안 연구에서 대사 증후군 혹은 인슐린 저항성과 지방세포에서 분비되는 세포매개물질인 종양괴사인자(TNF)- α , 인터루킨(IL)-6 및 렙틴과 같은 아디포사이트카인들의 상호관계는 많이 보고되었고 이들 물질들은 에너지 평형조절뿐만 아니라 대사 작용을 직접 조절하는 것으로 알려져 있다⁴⁾. 이들 아디포사이

Received : 5 February 2009, Revised : 30 March 2009

Accepted : 30 April 2009

Address for correspondence : Byung-Kyu Suh, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 505, Banpo-Dong, Seocho-Gu, Seoul, 137-040, Korea

Tel : 82-2-2258-6185, Fax : 82-2-532-6185

E-mail : suhbk@catholic.ac.kr

토카인들처럼 최근 발견된 아디포넥틴과 레지스틴도 에너지 평형조절과 대사작용에 복잡하게 관련되어 있다고 알려졌으며 최근에는 인슐린 저항성과의 연관성에 대해서도 많은 연구가 진행 중이다^{5, 6)}.

아디포넥틴은 비만한 성인에서 낮은 혈중농도를 보이고 체중 감량시에는 혈중농도가 증가하여 지질량과는 음성 되먹임 관계가 있다는 보고가 있다^{4, 7, 8)}. 또 정상 혹은 비만한 쥐에서 아디포넥틴을 투여하면 당내성과 인슐린 감수성이 호전되며, 제 2형 당뇨병인 경우 아디포넥틴 혈중농도가 낮고 아디포넥틴을 투여하면 혈당이 떨어지고 인슐린 감수성이 증가한다는 보고도 있다^{9, 10)}. 그러므로 아디포넥틴은 인슐린 감수성의 중요조절인자라고 볼수 있다.

인슐린 저항성이 있는 쥐에서 레지스틴이 증가된 경우가 있었으며 인슐린 저항성과 관련이 있을 것으로 생각되나 아직 명확한 기전과 연관성에 대해서는 잘 모르는 상태이다¹¹⁻¹⁴⁾. 이와 같이 아디포넥틴 및 레지스틴과 비만과 관련된 인슐린 감수성에 대한 연구는 아직 논란이 많고 더 연구가 필요하며 더군다나 소아 및 청소년 비만과 관련된 연구는 아직 많지 않은 실정이다.

이에 본 저자들은 비만한 소아 청소년들과 정상 대조군에서 공복 시 혈중 아디포사이토카인들의 농도를 측정하여 비만과의 연관성, 특히 인슐린 저항성과의 관계를 연구하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2007년 2월 1일부터 2008년 3월 31일까지 가톨릭대학교 부속 강남성모병원과 성모병원 소아청소년과에 외래 방문 혹은 입원한 환아들 중에서 같은 성별 및 연령의 아동들과 비교 시 체질량지수(body mass index, BMI)가 95 백분위 이상인 비만아 36명(평균연령 9.3±1.9세, 남아 17명, 여아 19명)을 선정하였으며 정상대조군으로 BMI가 25-75 백분위수인 35명(평균연령 9.1±2.1세, 남아 16명, 여아19명)을 대상으로 하였다. 이들은 이전에 만성질환을 앓은 적이 없으며 대사성 혹은 내분비 질환, 알레르기 질환의 병력이 없는 경우에만 대상으로 하였고 실험에 대한 설명 후 보호자의 동의하에 본 실험을 시작하였다.

2. 방 법

1) 신체 계측

모든 참가자들의 신장과 체중을 측정하였고 이를 1998년 한국 소아 및 청소년 신체발육표준치를 기준으로 같은 성별과 연령에서 비교하여 백분위수를 구하였다. BMI는 다음의 공식으로 산출하였다.

$$BMI = \text{몸무게(kg)} / \text{신장(m}^2\text{)}$$

2) 혈액검사

검사 전날 밤부터 10시간 금식 후 아침 공복 상태에서 채혈하

였으며, 채혈 후 검체는 상온 4°C에서 3,400 rpm으로 10분간 원심 분리한 후 혈청만 따로 분리하여 섭씨 영하 70°C에서 냉동 보관하였다. 공복 시 혈당을 측정하였고 렙틴은 방사면역화학방법(Linco Research, St. Charles, MI, USA)로, 아디포넥틴과 레지스틴은 면역효소형광측정법(Linco Research, St. Charles, MI, USA)로 측정하였다. 인슐린은 면역방사계수측정법(TFB, Japan)으로 측정하였다. 인슐린 저항성의 지표로 HOMA-IR (homeostasis model assessment for insulin resistance)의 공식은 다음의 공식으로 산출하였다.

$$HOMA-IR = \text{공복 인슐린(IU/mL)} \times \text{FBS (mmol/L)} / 22.5$$

3) 통계분석

실험의 모든 통계는 SPSS (version 12.0, SPSS, Inc., Chicago, IL, USA)를 사용하였다. 검사 결과는 평균과 표준편차로 나타내었으며, 모든 측정치의 비교는 Students *t*-test를 이용하였다. 렙틴, 아디포넥틴, 레지스틴 등과 인슐린 저항성 및 다른 변수와의 상관관계는 Spearman correlation test를 이용하여 비교하였다. 통계결과에서 *P* 값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 대상군의 특성

비만군은 36명으로 남아가 17명, 여아가 19명이며 정상대조군은 35명으로 남아가 16명, 여아가 19명으로 평균연령은 비만군과 차이가 없었다. 체중은 비만군에서 43.4±1.9 kg으로 정상대조군의 28.5±8.0 kg 에 비하여 무거웠으며 신장도 135.3±1.9 cm로 정상대조군의 128.9±3.4 cm에 비하여 컸다. BMI 는 비만군에서 23.2±2.6 kg/m²으로 정상대조군의 16.8±1.4 kg/m²보다 유의하게 높았다(*P*<0.001). 비만군의 공복 시 혈당은 94.6±7.7 mg/dL로 정상대조군의 89.5±7.0 mg/dL보다 유의하게 높았다(*P*=0.005). 인슐린농도는 비만군이 18.8±5.5 IU/mL로 정상대조군의 9.2±5.3 IU/mL 보다 유의하게 높았고(*P*<0.001), 인슐린 저항성의 지표인 HOMA-IR은 비만군이 4.4±1.5로 정상대조군의 2.0±1.2보다 유의하게 높았다(*P*<0.001). 렙틴은 비만군에서 12.8±6.2 ng/mL로 정상대조군의 3.4±2.8 ng/mL 보다 유의하게 높았으며(*P*<0.001), 아디포넥틴은 비만군에서 7.3±2.8 ug/mL로 정상대조군의 10.1±3.6 ug/mL 보다 유의하게 낮았다(*P*<0.001). 레지스틴의 농도는 비만군과 정상대조군에서 유의한 차이는 없었다. 렙틴/아디포넥틴 비(L/A ratio)도 비만군에서 4.1±2.6으로 정상대조군의 0.8±0.9와 비교시 유의한 차이가 있었다(*P*<0.001, Table 1).

2. 비만군에서 인슐린 저항성과 아디포사이토카인들 및 기타변수들과의 상관관계

비만군에서 인슐린 저항성의 지표인 HOMA-IR은 연령과는

Table 1. Characteristics and Laboratory Data of Subjects in the Obesity and Control Groups

	Control	Obesity	P value
	n=35	n=36	
Age (years)	9.1±2.1	9.3±1.9	NS
Weight (kg)	28.5±8.0	43.4±11.9	<0.001
Height (cm)	128.9±13.4	135.3±11.9	0.038
BMI (kg/m ²)	16.8±1.4	23.2±2.6	<0.001
FBS (mg/dL)	89.5±7.0	94.6±7.7	0.005
Insulin (IU/mL)	9.2±5.3	18.8±5.5	<0.001
HOMA-IR	2.0±1.2	4.4±1.5	<0.001
Leptin (ng/mL)	3.4±2.8	12.8±6.2	<0.001
Adiponectin (Ug/mL)	10.1±3.6	7.3±2.8	<0.001
Resistin (ng/mL)	1.8±1.0	1.74±1.4	NS
L/A ratio	0.8±0.9	4.1±2.6	<0.001

Abbreviations: BMI, body mass index; FBS, fasting blood sugar; HOMA-IR, homeostasis model assessment for insulin resistance; L/A, leptin/adiponectin ratio; NS, not significant

Table 2. Correlation Coefficients of Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) with Serum Adipocytokine Levels and Other Variables in the Obesity Group

	Correlation	P-value
Age	0.33	NS
Weight	0.50	0.002
Height	0.37	0.025
BMI	0.57	<0.001
Leptin	0.39	0.017
Adiponectin	-0.24	NS
Resistin	0.23	NS

Abbreviation : NS, not significant

Table 3. Correlation Coefficients of Serum Leptin Level with Other Variables in the Obesity Group

	Correlation	P-value
Age	0.53	0.001
Weight	0.60	<0.001
Height	0.56	<0.001
BMI	0.61	<0.001

Abbreviation : BMI, body mass index

상관관계를 보이지 않았으나 체중($r=0.50$, $P=0.002$), 신장($r=0.37$, $P=0.025$) 및 BMI ($r=0.57$, $P<0.001$)와는 유의한 양의 상관관계를 나타내었다. HOMA-IR은 아디포사이토카인들 중에서 렙틴($r=0.39$, $P=0.017$)과는 양의 상관관계를 보였으나 아디포넥틴, 레지스틴과는 상관관계를 보이지 않았다(Table 2).

3. 비만군에서 아디포사이토카인들 및 기타변수들과의 상관관계

비만군에서 아디포사이토카인들과 기타변수들과의 상관관계

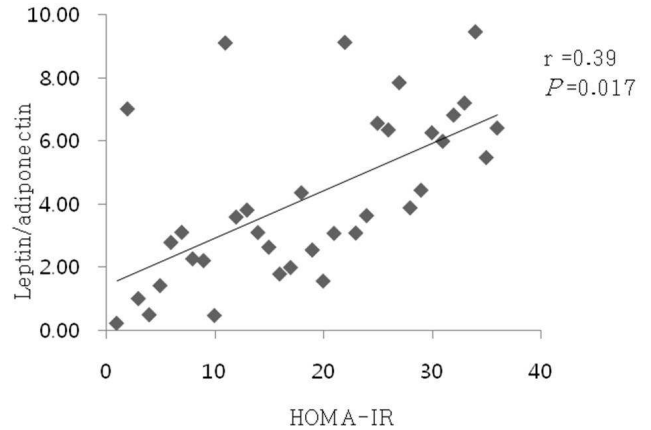


Fig. 1. This figure shows the correlation coefficients between homeostasis model assessment for insulin resistance (HOMA-IR) and leptin/adiponectin (L/A) ratio in the obesity group.

에서는 아디포넥틴과 레지스틴은 연령, 체중, 신장 및 BMI와 유의한 상관관계를 보이지 않았다. 그러나 렙틴은 연령($r=0.53$, $P=0.001$), 체중($r=0.60$, $P<0.001$), 신장($r=0.56$, $P<0.001$) 및 BMI ($r=0.61$, $P<0.001$)와 양의 상관관계를 보였다(Table 3).

4. 비만군에서 인슐린 저항성과 렙틴/아디포넥틴 비와의 상관관계

비만군에서 HOMA-IR은 렙틴/아디포넥틴 비($r=0.39$, $P=0.017$)와 양의 상관관계를 보였다(Fig. 1).

고 찰

에너지대사는 간, 근육, 지방세포 그리고 중추신경계의 밀접한 상호작용에 의하여 이루어진다. 췌장 베타세포에서 분비된 인슐린이 간, 근육 그리고 비만세포에 작용하여 혈당을 조절하게 된다. 동화작용으로 근육에서 당원이 형성되고 간에서는 당 신생작용이 억제되며 지방조직에서 지질을 축적하게 된다¹⁵⁾.

비만은 유전적인 요인과 과도한 칼로리 섭취, 운동량 저하 등의 환경적인 요인에 의하여 최근 그 빈도가 급증하고 있다¹⁾. 비만과 관련된 당뇨, 심혈관질환 그리고 고혈압등에 의한 사망률이 급증하면서 사회전반에 미치는 후유증이 점점 커지고 있는 상태이다. 이런 시점에서 비만이 단순히 의지부족의 소산이라고 하기에는 부족한 측면이 많다. 가족연구나 쌍둥이 연구, 입양아를 대상으로 한 연구 및 동물실험 등에서 유전적 측면과 환경적 요인의 중요성이 함께 강조되고 있다¹⁶⁾.

최근의 연구들은 지방조직이 더 이상 지방의 저장고 뿐 아니라 에너지의 균형을 유지하기 위한 내분비기관으로 대사작용 및 염증반응에 관여한다고 보고하고 있으며 비만세포에서 분비되는 아디포사이토카인들의 작용에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있다^{15, 17)}. 지방조직은 사이토카인 관련 단백질로 렙틴, 중양괴사인자(TNF)- α , 인터루킨(IL)-6를 분비하며, 보체관련 단백질로

아디포넥틴을, 섬유소 용해계와 관련된 단백질로 plasminogen activator inhibitor-1을 분비하며 기타 단백질로 레지스틴등의 펩티드 호르몬들을 분비한다^{18, 19}. 또한 인슐린 수용체, 글루카곤 수용체, 성장호르몬 수용체 등의 내분비 호르몬 수용체뿐 아니라 렙틴수용체, 안드로겐 수용체 등의 신경, 부신피질 호르몬 수용체를 보유하여 에너지 대사작용 및 신경내분비계와 면역계에 상호작용하게 된다¹⁸.

내장 지방조직이 늘면 아디포사이토키인들의 혈중농도가 증가하며, 지방분해속도가 증가하여 유리지방산(FFA)과 글리세롤이 늘어난다. 근육과 간에서의 유리지방산의 산화작용이 증가하며, 근육내의 에너지 공급원으로 당의 사용이 감소하고 간에서도 당의 산화는 감소하며 지질 신생작용이 증가한다²⁰. 이런 작용들이 인슐린 저항성에 영향을 주는 것으로 생각되며 결과적으로 고혈당과 당 내성 장애의 발생에 영향을 미친다. 인슐린 저항성에 밀접한 영향을 미치는 비만과 관련된 2형 당뇨병, 고혈압, 이상지질혈증 등의 심혈관계 합병증과 대사질환은 이미 유·소아 시기에 유병률이 증가하고 있으며 사회적인 비용도 늘어나고 있는 실정이다^{12, 21, 22}.

인슐린의 저항성을 정량적으로 측정하기 위한 다양한 방법들 중 glucose clamp technique이 가장 정확한 것으로 알려져 있으나 실험방법이 어려운 단점이 있다¹⁵. 최근에는 인슐린 저항성의 지표로 인슐린 저항성과 높은 상관성을 가지며 가격이 저렴하고 실행이 용이한 HOMA-IR이 인슐린 저항성의 지표로 많이 이용되고 있다. 저자들은 HOMA-IR을 인슐린 저항성의 지표로 사용하였다²³.

렙틴은 16-kDa의 폴리펩티드 호르몬으로 167개의 아미노산으로 구성되어 있다. 그리스 어인 leptos (thin)에서 유래되었으며 지방조직에서 발현되며 위장상피세포 및 태반에서도 소량 분비된다^{24, 25}. 혈중 농도는 지방조직의 양과 밀접한 연관성이 있으며 체중감소와 비례하여 그 양이 줄어든다²⁶. 영양과 에너지 대사 및 면역계에 중추적인 역할을 하는 것으로 알려져 있으며^{27, 28}, 사춘기 시작에도 관여한다. 체내 지방조직이 증가하면 렙틴 농도가 증가하여 시상하부의 수용체에 작용하며, 이에 포만감을 느끼고 에너지 소비가 늘며 교감신경이 항진된다. 비만의 기전을 렙틴농도가 충분하더라도 작용이 충분하지 않은 상태, 즉 렙틴 저항성이라고 설명하기도 한다. 비만한 군에서 증가된 렙틴이 인슐린 저항성과 연관이 있을 것으로 추정되고 있다²⁹.

본 연구에서도 비만군에서 정상군보다 렙틴의 혈중농도가 높아 다른 연구들과 같은 결과를 보였다^{26, 29, 30}. 또 본 연구에서는 렙틴은 체질량지수와 양의 상관관계를 보였으며, 인슐린의 저항성의 지표인 HOMA-IR과도 유의한 양의 상관관계를 보였다. 최근 연구들^{11, 31}은 렙틴이 인슐린저항성과 연관성이 있다고 제시하고 있으며, 본 연구에서도 같은 결과가 관찰되었다.

아디포넥틴은 244개의 아미노산으로 구성된 30 kDa의 단백질로서 대사작용으로 항죽상경화 효과와 대식세포 억제작용 등이 있으며 apM1 (adipose most abundant gene transcript 1),

Acrp30 (adipocyte complement-related protein of 30 Kd), adipoQ, GBP28 (gelatin binding protein of 28 kDa)와 동의어로 244개의 아미노산으로 구성된 단백질이며 구조상 콜라겐 VIII, X 그리고 보체 C1q와 동질체(homology)이다¹⁷. 혈중농도는 5-30 μ g/mL로 총 혈중 단백질의 약 0.01%에 달하며 분비량이 많은 편이며 비만작용과 반대의 작용을 하는 것으로 알려진 유일한 비만특이단백이다^{17, 32}. 5세부터 10세 사이의 소아를 대상으로 한 연구에서 비만할수록 아디포넥틴농도가 낮다는 보고가 있다³³. 또 다른 문헌에 의하면 여성에서 비만군과 대조군에서 혈중 아디포넥틴농도는 체질량지수, 체지방량, 렙틴, 인슐린 농도 및 인슐린 저항성과 음의 상관관계가 있었다³⁴. 일본에서 967명을 대상으로 한 연구에서도 혈중 아디포넥틴농도는 체질량지수, 혈압, 인슐린, 공복혈당, 인슐린 저항성과 음의 상관관계를 보였다³⁵. 이 단백질은 렙틴처럼 남자보다 여자에서 높게 나타난다고 보고³⁵⁻³⁷ 되고 있으며, 2형 당뇨병 및 관상동맥질환에서는 그 농도가 낮다고 보고 되었다^{37, 38}.

본 연구에서도 비만한 군에서 정상군보다 아디포넥틴의 혈중 농도가 낮았었고 이 결과는 다른 연구들과 같은 결과였다^{19, 33-37, 40}. 그러나 비만군에서 아디포넥틴과 인슐린 저항성과의 상관관계에서는 유의한 상관관계를 찾을 수 없었다. 인슐린 저항성과 아디포넥틴의 상관관계에 대한 연구에서는 역의 상관관계를 보인다는 보고¹⁷⁻¹⁹도 있었고 상관관계를 보이지 않는다는 연구들^{5, 11, 39}도 있어 좀 더 많은 수를 대상으로 한 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

레지스틴은 12.5 kDa으로 성숙된 지방세포에서 분비되는 펩티드 호르몬으로 cysteine-rich C terminal domain protein군에 속하며 2001년에 처음 분리되었다⁴¹. 초기에는 인슐린 저항성과 관련된 비만과 레지스틴과의 연관성을 제시하였고, 레지스틴에 관한 많은 연구들이 진행되었으나 아직까지 비만세포에서 레지스틴의 발현과 혈중 레지스틴 농도 그리고 인슐린 저항성 및 비만에 관한 관계는 뚜렷하지 않다⁴¹. 하지만 동물 실험에서는 비만한 군에서 레지스틴의 농도가 상승함을 확인할 수 있었다³².

본 연구에서는 동물실험에서 밝혀진 바와는 달리 비만군에서 레지스틴의 혈중 농도가 대조군과 차이가 없었으며 이는 쥐와 인간에서의 레지스틴구조식이 53%만이 비슷하기 때문에 동일한 결과가 나오지 않은 것으로 생각되었다⁴². 또 본 연구에서 레지스틴은 인슐린 저항성의 지표인 HOMA-IR 과 상관관계를 보이지 않아 Zou 등¹²의 보고와 같았으나 Silha 등¹¹의 보고와는 달랐다. 레지스틴과 인슐린 저항성의 관련성에 대한 연구도 좀 더 많은 수를 대상으로 한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각되었다. 또한 인슐린 저항성을 나타내는 HOMA-IR은 렙틴/아디포넥틴 비와 양의 상관관계를 보였는데, 이는 렙틴/아디포넥틴 비가 렙틴 혹은 아디포넥틴 단독보다 인슐린 저항성과 밀접한 연관성을 갖는다는 최근 연구^{3, 13, 24, 28}와도 연관된 결과였으며, 렙틴/아디포넥틴 비와 인슐린 저항성의 상관성을 입증한 결과로 생각된다. 현재 건강한 소아에서 렙틴/아디포넥틴 비와 인슐린

저항성과의 관련성에 관한 연구⁴³⁾가 거의 없는 상태로 본 결과는 하나의 의미있는 결과가 될 수 있을 것으로 생각하였다.

아디포사이토카인들은 성인에서 성별에 따른 혈중 농도가 있다고 알려져 있다. 렙틴은 사춘기의 시작에 관여하며¹⁸⁾ 사춘기 시작 이후 여자에서 증가한다⁴³⁾. 아디포넥틴의 혈중 농도 역시 여자에서 더 높은 것으로 알려져 있으며³⁵⁻³⁷⁾ 레지스틴에 대하여서는 뚜렷이 알려진 바는 없다. 저자들은 이 연구를 통하여 비만군에서의 아디포사이토카인들의 혈중농도를 대조군과 비교하고, 인슐린 저항성과의 상관관계를 측정해보고자 하였다. 비만군에서 혈청 렙틴농도는 유의하게 높았고 아디포넥틴농도는 유의하게 낮았다. 레지스틴농도는 비만군과 대조군 사이에 유의한 차이가 없었다. 비만군에서 렙틴/아디포넥틴 비는 대조군에 비하여 높았다. 렙틴은 비만군에서 HOMA-IR과 양의 상관관계를 보였으며 연령, 체중, 신장, BMI 등과도 상관관계를 보였다. 비만군에서 아디포넥틴은 BMI, HOMA-IR 등과도 상관관계가 없었고 연령을 비롯한 기타 변수와도 상관관계가 없었다. 렙틴/아디포넥틴 비는 HOMA-IR과 양의 상관관계를 보였다.

이에 본 저자들은 아디포넥틴이 체중증가를 억제하는데 중요한 역할을 하며, 렙틴/아디포넥틴 비가 비만아에서의 예후를 예측하는 지표로서의 가치를 지닐 것으로 생각하였다. 렙틴, 아디포넥틴 그리고 레지스틴에 대한 연구는 현재 여러 나라에서 활발히 진행되고 있으며 이의 진단적인 가치뿐만 아니라 치료적 분야에 도입하려는 시도도 이루어지고 있다. 이에 소아 청소년시기의 비만 대상군을 대상으로 한 광범위 연구가 더 필요할 것으로 사료된다.

요 약

목 적 : 대사증후군은 심혈관계질환과 고지혈증, 비만, 당뇨병 등의 증상을 나타내는 증후군으로 최근 소아청소년 연령에서 유병률이 증가하고 있다. 대사증후군을 일으키는 주된 병태생리는 인슐린 저항성이다. 최근에 와서 체내의 지방조직은 혈중에 여러 아디포사이토카인들을 분비하여 인슐린 감수성을 조절한다고 알려졌다. 저자들은 비만 아동의 혈중 렙틴, 아디포넥틴 및 레지스틴 등의 혈중 농도를 측정하여 정상 아동과 비교하였으며 이들 사이토카인들과 인슐린 저항성과의 상관관계도 알아보려고 하였다.

방 법 : 비만아 36명(남 17명, 여 19명)의 평균연령은 9.3±1.9세였고 평균 체질량지수(BMI)는 23.2±2.6 kg/m² 였다. 정상대조군 35명(남 16명, 여 19명)의 평균연령은 9.1±2.1세였으며 평균 체질량 지수는 16.8±1.4 kg/m² 였다.

결 과 : 비만군에서 정상대조군보다 체중, 신장 및 BMI가 유의하게 차이가 있었으며 공복혈당, 인슐린 농도가 높았으며 인슐린 저항성의 지표인 HOMA-IR도 유의하게 높았다. 또 비만군에서 혈중 렙틴농도가 유의하게 높았고($P < 0.001$) 아디포넥틴은 유의하게 낮았다($P < 0.001$). 혈중 레지스틴은 두 군간에 차이가 없었다. 렙틴/아디포넥틴 비는 비만군에서 유의하게 높았다($P <$

0.001). 또 비만군에서 HOMA-IR은 체중, 신장, BMI 및 렙틴과 양의 상관관계가 있었으나 연령, 아디포넥틴, 레지스틴과는 상관관계가 없었다. 비만군에서 렙틴은 연령, 체중, 신장 및 BMI와 양의 상관관계가 있었으나 아디포넥틴 과 레지스틴은 기타변수와 상관관계가 없었다.

결 론 : 비만군에서 렙틴/아디포넥틴 비는 인슐린 저항성과의 미있는 연관성이 있어 향후 비만의 예후를 추정하는 변수로 이용될 수 있을 것으로 생각되며 비만군에서 아디포넥틴이 감소되어 있었다는 것은 아디포넥틴이 비만 발생의 억제기전에 중요한 역할을 할 것으로 생각된다.

References

- 1) Strauss RS, Pollack HA. Epidemic increase in childhood overweight, 1986-1998. *JAMA* 2001;286:2845-8.
- 2) Chang JH, Kim DH, Kim HS, Choi IK, Cheong MY, Kim DK. Prevalence of metabolic syndrome in obese children. *Kor J Pediatr* 2004;47:1149-56.
- 3) Inoue M, Yano M, Yamakado M, Maehata E, Suzuki S. Relationship between the adiponectin-leptin ratio and parameters of insulin resistance in subjects without hyperglycemia. *Metabolism* 2006;55:1248-54.
- 4) Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;257:79-83.
- 5) Punthakee Z, Delvin EE, O'loughlin J, Paradis G, Levy E, Platt RW, et al. Adiponectin, adiposity, and insulin resistance in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;9:2119-25.
- 6) Galler A, Gelbrich G, Kratzsch J, Noack N, Kapellen T, Kiess W. Elevated serum levels of adiponectin in children, adolescents and young adults with type 1 diabetes and the impact of age, gender, body mass index and metabolic control: a longitudinal study. *Eur J Endocrinol* 2007;157:481-9.
- 7) Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996;221:286-9.
- 8) Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, et al. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3815-9.
- 9) Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 2001; 7:947-53.
- 10) Combs TP, Berg AH, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *J Clin Invest* 2001;108:1875-81.
- 11) Silha JV, Krsek M, Skrha JV, Sucharda P, Nyomba BL, Murphy LJ. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *Eur J Endocrinol* 2003;149:331-5.

- 12) Zou CC, Liang L, Hong F. Relationship between insulin resistance and serum levels of adiponectin and resistin with childhood obesity. *Indian Pediatr* 2007;44:275-9.
- 13) Morales A, Wasserfall C, Brusko T, Carter C, Schatz D, Silverstein J, et al. Adiponectin and leptin concentrations may aid in discriminating disease forms in children and adolescents with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2010-4.
- 14) Zou CC, Liang L, Hong F, Fu JF, Zhao ZY. Serum adiponectin, resistin levels and non-alcoholic fatty liver disease in obese children. *Endocr J* 2005;52:519-24.
- 15) Bugianesi E, McCullough AJ, Marchesini G. Insulin resistance: a metabolic pathway to chronic liver disease. *Hepatology* 2005;42:987-1000.
- 16) Coleman DL. Obese and diabetes: two mutant genes causing diabetes-obesity syndromes in mice. *Diabetologia* 1978;14:141-8.
- 17) Dez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol* 2003;148:293-300.
- 18) Kershaw EE, Flier JS. Adipose Tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2548-56.
- 19) Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* 2003;26:2442-50.
- 20) Barzilai N, She L, Liu BQ, Vuguin P, Cohen P, Wang J, et al. Surgical removal of visceral fat reverses hepatic insulin resistance. *Diabetes* 1999;48:94-8.
- 21) Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:821-7.
- 22) Bjørbaek C, Kahn BB. Leptin signaling in the central nervous system and the periphery. *Recent Prog Horm Res* 2004;59:305-31.
- 23) Cutfield WS, Jefferies CA, Jackson WE, Robinson EM, Hofman PL. Evaluation of HOMA and QUICKI as measures of insulin sensitivity in prepubertal children. *Pediatr Diabetes* 2003;4:119-25.
- 24) Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, Hosoda K, Matsumoto T, Mise H, et al. Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat Med* 1997;3:1029-33.
- 25) Bado A, Lévassieur S, Attoub S, Kermorgant S, Laigneau JP, Bortoluzzi MN, et al. The stomach is a source of leptin. *Nature* 1998;394:790-3.
- 26) Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med* 1995;1:1155-61.
- 27) Flier JS. Clinical review 94: What's in a name? In search of leptin's physiologic role. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1407-13.
- 28) Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature* 1998;394:897-901.
- 29) Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998;395:763-70.
- 30) Blum WF. Leptin: the voice of the adipose tissue. *Horm Res* 1997;48 Suppl 4:2-8.
- 31) Cnop M, Landchild MJ, Vidal J, Havel PJ, Knowles NG, Carr DR, et al. The concurrent accumulation of intra-abdominal and subcutaneous fat explains the association between insulin resistance and plasma leptin concentrations: distinct metabolic effects of two fat compartments. *Diabetes* 2002;51:1005-15.
- 32) Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409:307-12.
- 33) 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.
- 34) Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentrations in normal-weight and obese women. *Eur J Endocrinol* 2002;147:173-80.
- 35) Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, Tomita M, Taniyama M, Matsubara K, et al. Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. *Clin Sci (Lond)* 2002;103:137-42.
- 36) 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 Biol* 2000;20:1595-9.
- 37) Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, Maeda N, Kuriyama H, Nagaretani H, et al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes* 2002;51:2734-41.
- 38) 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.
- 39) Byun SH, Jeon JD, Kim HS, Kim SY. A study of serum adiponectin and insulin resistance in children and adolescents. *J Kor Soc Pediatr Endocrinol* 2007;12:63-70.
- 40) Weiss R, Dufour S, Groszmann A, Petersen K, Dziura J, Taksali SE, et al. Low adiponectin levels in adolescent obesity: a marker of increased intramyocellular lipid accumulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2014-8.
- 41) Banerjee RR, Lazar MA. Resistin: molecular history and prognosis. *J Mol Med* 2003;81:218-26.
- 42) Steppan CM, Brown EJ, Wright CM, Bhat S, Banerjee RR, Dai CY, et al. A family of tissue-specific resistin-like molecules. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:502-6.
- 43) Ahn GH, Kim SH, Yoo EG. The relationship between leptin adiponectin ratio and insulin resistance in healthy children. *Kor J Pediatr* 2008;51:256-61.