creative commons
COMMONS DEED

저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:

저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.

비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.

변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 이용허락규약(Legal Code)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

Disclaimer

dCollection

李 名 琡 敎授 指導

碩士學位 請求論文

DTC 비만 후보유전자 다형성 기반 한국인 비만 발생 및 위험요인 분석

- *BDNF rs6265* 중심으로 -

2025

誠信女子大學校 大學院

食品營養學科

金 志 河

DTC 비만 후보유전자 다형성 기반 한국인 비만 발생 및 위험요인 분석

- *BDNF rs6265* 중심으로 -

이 명 숙 교수 지도

이 논문을 석사학위논문으로 제출함

2025년 06월

성신여자대학교 일반대학원

식품영양학과

김 지 하

인 준 서

김지하의 석사학위 논문으로 인준함

2025년 06월

심사위원장 이 승 민 (서명 또는 인)

심 사 위 원 이 명 숙 (서명 또는 인)

심 사 위 원 강 태 욱 (서명 또는 인)

성신여자대학교 일반대학원

논 문 개 요

연구배경 및 목적

비만은 당뇨병, 심혈관질환, 암 등 주요 만성질환의 위험인자로, 한국인의 유병률이 지속적으로 증가하고 있다. 특히 비만은 유전적 요인의 영향을 크게 받는 질환으로, 인종 간 비만 유전자 발현의 차이가 뚜렷하게 나타난다. 최근까지 약 300종 이상의 비만 후보유전자(*FTO*, *MC4R*, *BDNF* 등)가 보고되었으나, 한국인을 대상으로 한 과학적 근거는 매우 부족하다. 국내에서는 DTC 유전자검사를 통해 비만 관련 항목을 제공하고 있으나, 실제로 승인된 비만유전자는 *FTO* 뿐이고 비만표현형은 BMI에 국한되어 있다.

그중 *BDNF* (Brain-Derived Neurotrophic Factor)는 시냅스 가소성, 에너지 항상성, 식욕 조절 등에 관여하는 유전자로, *rs6265* (Val66Met) 다형성은 비만뿐 아니라 섭식행동, 대사질환 및 정신질환과도 연관성이 있다. 그러나 한국인을 대상으로 *BDNF* 유전자와 다양한 비만 표현형, 식이섭취, 대사지표 간의 상관성을 통합적으로 분석한 연구는 부족한 실정이다.

따라서 본 연구는 한국인 성인을 대상으로 *BDNF rs6265* 다형성과 비만 관련 다양한 표현형 간의 연관성을 분석함으로써, 유전자-대사-표현형 간 기초자료를 구축하고 한국인 맞춤형 정밀영양 서비스 산업에 기여하고자 한다.

연구방법

본 연구는 2024년 3월부터 5월까지 건강한 한국인 성인 남녀(19세~64세)를 대상으로 모집공고를 통해 참여자를 모집하였으며, 스크리닝 및 중도 탈락자를 반영하여 최종 231명을 연구대상자로 포함하였다. 대상자는 설문조

사(교육 및 소득수준, 질병 가족력, 생활습관, 신체활동, 식생활), 신체계측, 혈액검사, 유전자 검사, 식이조사(24시간 회상법 기반)를 수행하였다. 대상자를 비만 여부와 성별에 따라 분류하여 일반적 특성을 분석하였다. 또한, 유전자형(genoytpe)을 기준으로 분류하여 비만 분포를 확인하고 다양한 비만 표현형 및 영양소 섭취의 차이와 상관성을 분석하였다.

결과 및 고찰

1. 대상자의 일반적 특성

비만 여부(nOB, OB)에 따라 신체계측, 임상수치, 설문조사 결과를 분석한 결과, OB군은 nOB군에 비해 BMI, RMR, WC, WHR, SBP, AST, ALT, 혈중지질(TG, LDLc) 및 leptin 농도가 유의하게 높았다. 성별(여성, 남성)에 따른 비교에서는 남성이 BMI, RMR, WC, WHR, SBP, DBP, AST, ALT, TG가 높고, 여성은 HDLc 및 leptin 농도가 유의하게 높았다. 설문조사에서는 OB군에서 비만 가족력 유병률이 높았으며, 남성이 여성보다 아침결식 및 점심 외식 빈도, 흡연 여부, 음주 빈도가 유의하게 높았다.

2. 대상자의 유전자형에 따른 비교

FTO (*rs9939609*, rs9939973, rs8050136), *MC4R* (*rs17782313*), *BDNF* (*rs6265*) 유전자형에 따른 비만 여부를 분석한 결과, 대부분의 SNP에서 비만 여부에 따른 유의한 차이는 없었다. 유일하게 *BDNF* 유전자의 경우, H+M형(GA 또는 AA형)의 빈도가 OB군에서 유의하게 높게 나타나, *BDNF* 유전자 다형성과 비만 간의 연관 가능성을 시사하였다. minor allele frequecny (MAF)는 각 13.0%, 16.2%, 13.0%, 27.1%, 47.4%로 나타났으며, dbSNP 및 선행연구에서 보고된 한국인의 MAF와 유사하였다.

BDNF 유전자형(W형, H+M형)에 따라 신체계측 및 임상수치를 비교한

결과, H+M형이 WHR과 HbA1c에서 더 높은 경향을 보였으며, 보정 전에는 유의한 차이를 나타냈으나 보정 후에는 유의성이 소실되었다. 그 외 임상수치(RMR, 혈압, AST 및 ALT, 혈중지질, leptin)에서는 유의한 차이가 관찰되지 않았다.

설문조사 결과에서는 대부분의 항목에서 유전자형 간 분포 차이가 없었으나, 음주 빈도에서만 H+M형의 주 3~7일 음주율이 W형보다 높게 나타나 약소하게 유의한 경향을 보였다.

3. 유전자형과 비만 여부에 따른 차이

BDNF rs6265 유전자형(genotype 및 allele 기준)과 비만 여부에 따른 신체계측, 임상수치, 식이 섭취 간 차이를 분석한 결과, 분석 기준에 따라 유의한 지표가 상이하게 나타났다. Genotype(W vs. H+M) 기준에서는 RMR, RMR/BW, HbA1c, LDLc, Na, EAA 섭취량에서, allele(w vs. m) 기준에서는 RMR, RMR/BW, HbA1c, TC, Na, K 섭취량에서 유의한 차이가 확인되었다. 특히 H+M 또는 Met allele 보유 비만군에서 대사 및 식이 지표가 불리하게 나타났다. 이는 *BDNF* 변이가 대사 반응성과 식이 섭취에 영향을 미치며, genotype과 allele 수준의 병행 분석이 필요함을 시사한다.

4. 유전자와 비만 간 상호관계 분석

BDNF rs6265 유전자와 비만 간의 상호작용이 에너지 대사, 혈당 및 지질 대사, 식이 섭취에 미치는 영향을 분석하였다. 분석 결과, RMR/BW에서 보정 전 유의한 상호작용이 나타났으나, 성별 및 연령 보정 후에는 유의성이 소실되었다.

반면, 식이섬유, vitamin E, 엽산, 총 아미노산, 필수 아미노산 섭취에서는 보정 전, 후 모두 유의한 상호작용이 확인되었고, 유전자형에 따라 OB군과

nOB 간 섭취 양상이 상반되었다. 특히 H+M-OB군은 대사 효율이 낮고, 일부 영양소 섭취량이 높게 나타나 대사적 취약성이 높은 특성이 관찰되었다. 지질 지표에서는 유의한 상호작용이 없었으며, 나트륨 섭취는 H+M-OB군에서 가장 높게 나타나 고염식에 대한 위험 가능성 및 식습관 교정 필요성이 제기되었다. 이러한 결과는 *BDNF* 유전자형에 따른 식이 반응성과 대사적 특성을 고려한 정밀영양 전략의 중요성을 보여준다.

5. 비만위험 증가에 대한 유전자형과의 상관 변수

BDNF H+M형과 비만 관련 변수 간의 관계를 분석한 결과, BMI, RMR, WHR이 유의한 설명변수로 확인되었다. BMI는 H+M형, 낮은 RMR/BW와 HDLc, 높은 leptin, WHR, ALT와 유의한 관련이 있었고, H+M형은 대사 효율 저하와 관련된 비만 위험이 더 컸다. RMR은 성별, 연령, WHR, SBP, ALT, leptin과 연관되었으며, H+M형은 RMR을 감소시키는 요인으로 작용하였다. WHR은 BDNF 유전자형, 성별, RMR/BW, ALT, vitamin A와 유의한 관련을 보여, BDNF H+M형이 복부지방 증가와 관련 있음을 시사한다.

결론

본 연구는 *BDNF rs6265* 유전자형이 비만 관련 대사 지표 및 식이섭취와 유의한 관련이 있음을 확인하였으며, 특히 H+M형 보유자는 에너지 대사 효율 저하와 높은 대사 위험 특성을 보였다. 이는 정밀영양 및 유전정보 기반 맞춤형 건강관리 서비스 개발에 기초자료로 활용될 수 있다. 다만, 유전자형 분포의 불균형, 혈중 *BDNF* 농도 미측정, 대상자 selection bias 등 일부 제한점이 존재한다. 향후 대규모 코호트 및 중재 연구를 통해 유전자-표현형 간 기전을 보다 정밀하게 규명할 필요가 있다.

목 차

논문 개요

Ⅰ. 서론 ····· 1
1. 한국인 비만발생률과 유전자 특이성 ····· 1
2. DTC 비만후보유전자의 SNP별 Minor Allele Frequency ····· 3
3. *BDNF* 유전자 ····· 7
4. Mechanism of *BDNF* ····· 8
5. 선행연구의 한계점 및 본 연구의 목적 ····· 11

Ⅱ. 연구방법 ····· 13
1. Recruitment of Study Subjects ····· 13
2. Collection of Anthropometric and Biochemical Data ····· 14
1) Anthropometric Measurements ····· 14
2) Biochemical Markers ····· 15
3. Genetic Variant Analysis ····· 16
1) DNA extraction ····· 16
2) SNP 다형성 분석 ····· 16
4. Dietary Intake Data ····· 20
5. Statistical Analysis ····· 20

Ⅲ. 결과 및 고찰 ····· 22
1. 대상자의 일반적 특성 ····· 22
1) 신체계측 및 임상수치 ····· 22
(1) 비만 여부에 따른 비교 ····· 22
(2) 성별에 따른 비교 ····· 23
2) 설문조사 ····· 23
(1) 비만 여부에 따른 비교 ····· 23
(2) 성별에 따른 비교 ····· 24
2. 대상자의 유전자형에 따른 비교 ····· 30
1) 비만 여부에 따른 유전자형 분포 ····· 30
2) 신체계측 및 임상수치 ····· 33
3) 설문조사 ····· 33
4) 식이섭취 조사 ····· 34
3. 유전자형과 비만 여부에 따른 차이 ····· 39
1) Genotype 기준 (W vs. H+M) ····· 39
2) Allele 기준 (w vs. m) ····· 39
4. 유전자와 비만 간 상호관계 분석 ····· 43
1) 신체계측 및 임상수치 ····· 43
2) 식이섭취 조사 ····· 43
5. 비만 위험 증가에 대한 유전자형과의 상관 변수 ····· 50
1) BMI ····· 50
2) RMR ····· 51
3) WHR ····· 51

6. 본 연구의 제한점 ····· 55

Ⅳ. 요약 및 결론 ····· 56

References

Abstract (영문초록)

List of Table

Table 1. Ethnic differences in minor allele frequencies(MAF) of FTO, MC4R, BDNF, *GIPR*, *SEC16B*, and *NRXN3* Polymorphisms. ····· 5

Table 2. TaqMan assay, primer sequences, and PCR conditions used for SNP genotyping. ····· 19

Table 3. Anthropometric characteristics and biochemical markers by obesity status. ····· 26

Table 4. Anthropometric characteristics and biochemical markers by sex. ····· 27

Table 5. Sociodemographic, dietary, and health behavioral characteristics by obesity status and sex. ····· 28

Table 6. Comparison of genotype frequencies between nOBese and OBese groups according to genetic polymorphisms. ····· 32

Table 7. Anthropometric characteristics and biochemical markers by *BDNF* genotypes. ····· 36

Table 8. Sociodemographic, dietary, and health Behavioral characteristics by *BDNF* genotypes. ····· 37

Table 9. Anthropometric characteristics and biochemical markers according to *BDNF* genotypes and obesity status. ····· 46

Table 10. Dietary intake according to *BDNF* genotypes and obesity status. ····· 48

Table 11. Factors contributing to increased obesity risk using obesity-related dependent variables. ····· 54

List of Figure

Fig 1. Genomic structure and functional region of the human *BDNF* gene (*rs6265*). ····· 7

Fig 2. *BDNF*-Driven neural pathways regulating hypothalamic appetite mechanisms. ····· 10

Fig 3. Flowchart of the study subjects. ····· 14

Fig 4. Comparison of sodium and potassium intake and Na/K ratio according to *BDNF rs6265* genotypes. ····· 35

Fig 5. Comparison of anthropometric, biochemical, and dieatry intake markers according to *BDNF rs6265* genotype and obesity status. ····· 41

Fig 6. Comparison of anthropometric, biochemical, and dieatry intake markers according to *BDNF rs6265* allele and obesity status. ····· 42

ABBREVIATIONS

DTC	Direct-To-Consumer
BMI	Body Mass Index
FTO	Fat Mass and Obesity associated gene
MC4R	Melanocortin-4 Receptor
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor
GWAS	Genome Wide Association Study
GIPR	Gastric Inhibitory Polypeptide Receptor
SEC16B	SEC16 homolog B endoplasmic reticulum export factor
NRXN3	Neurexin 3
KoGES	Korean Genome and Epidemiology Study
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
MAF	Minor Allele Frequency
NCBI	National Center for Biotechnology Information
KGP 4K	Korean Genome Project 4K
KRGDB	Korean Reference Genome Database
PUFA	Polyunsaturated Fatty Acid
IRB	Institutional Review Board
Ht	Height
Wt	Weight
WC	Waist Circumference
HC	Hip Circumference
SBP	Systolic Blood Pressure
DBP	Dystolic Blood Pressure

SMM	Skeletal Muscle Mass
FM	Fat Mass
BIA	Bioelectrical Impedance Analysis
WHR	Waist-to-Hip Ratio
RMR	Resting Metabolic Rate
RMR/BW	Resting Metabolic Rate/Body Weight
FBS	Fasting Blood Glucose
HbA1C	Hemoglobin A1C
TG	Triglyceride
TC	Total Cholesterol
HDLc	High-Density Lipoprotein Cholesterol
LDLc	Low-Density Lipoprotein Cholesterol
AST	Aspartate aminotransferase
ALT	Alanine aminotransferase

Ⅰ. 서론

1. 한국인 비만발생률과 유전자 특이성

비만은 신체에 지방이 과도하게 축적된 상태를 의미하며, 대사증후군, 심뇌혈관 질환, 당뇨병, 이상지질혈증, 암 등 여러 질병의 사망률을 증가시키는 강력한 위험요인이다 [1, 2, 3, 4]. 세계보건기구는 비만을 질병으로 지정하여 적극적인 예방과 관리가 필수적인 공중보건문제로 규정하고 있으나 전 세계 비만 유병률은 빠르게 증가하고 있다 [5]. 최근 10년간 한국인 성인 비만 유병률도 지속적인 증가 추세를 보여왔다. 2020년, COVID-19 팬데믹의 영향으로 38.4%까지 상승하였으나 이후 다소 감소하여 2023년에는 37.2%로 전년도와 동일한 수준을 유지하였다 [6]. 이처럼 증가하는 비만 유병률은 인구구조, 경제발전, 생활방식의 변화와 맞물려 발생하는 사회구조적인 현상이기 때문에 개인의 노력만으로는 개선이 쉽지 않으며 국내 여러 부처의 체계적인 정책적 개입이 요구된다 [7].

비만은 식사패턴, 생활습관, 환경적 요인 등 다양한 요소가 단독 혹은 복합적으로 작용하여 발생한다는 것은 잘 알려져 있다. 특히 인종 및 성별 간 생애주기별 특이성이 나타나는 질병이므로 관련 유전자를 추적하여 근거를 제시하는 연구가 꾸준히 진행되고 있다 [8]. 최근까지 발견된 비만 후보유전자가 약 300종에 이르지만 인종 간 특이성이 매우 강하므로 공통 비만후보유전자를 선별하기가 어렵기 때문에 인종별 데이터를 중심으로 비만유전자를 추적하여야 한다 [9, 10]. 이에 국가 차원의 비만 예방 및 관리에 대한 관심이 높아짐에 따라, 소비자 대상 직접 시행(direct-to-consumer, DTC) 유전자 검사에 대한 수요도 증가하고 있다 [11]. 한국의 경우, 2024년 6월 기준, 국내 승인된 DTC 검사항목은 총 190개이며 보건복지부의 DTC 유전

자검사 허용 고시(제2023-300호)에 해당되는 비만 항목은 체질량지수(body mass index; BMI) 1개에 불과하다 [12]. 또한 BMI 관련 비만 후보 유전자는 3개인데, 이는 fat mass and obesity associated gene (*FTO*), melanocortin-4 receptor (*MC4R*), brain-derived neurotrophic factor (*BDNF*)이다 [13]. 이외에도 전장 유전체 연관 분석 (Genome Wide Association Study, GWAS) 및 유전위험점수(Genetic Risk Score, GRS) 연구를 통해 gastric inhibitory polypeptide receptor (*GIPR*), SEC16 homolog B endoplasmic reticulum export factor (*SEC16B*), neurexin 3 (*NRXN3*) 유전자와 BMI 간 연관성이 보고된 바 있으나 [14, 15, 16], 이들은 보건복지부의 고시 항목에 해당되지 않는다. 한국인 유전체역학연구(Korean Genome and Epidemiology Study; KoGES) 데이터를 확인한 결과, *GIPR*, *SEC16B*, *NRXN3*의 데이터도 존재하지 않았다. *GIPR*과 *SEC16B*의 경우 한국인을 East Asian에 포함하여 진행한 국제 연구는 있으나 [17, 18], 한국인을 단독으로 한 국내 연구는 비만과의 연계성이 낮거나 부재한 상황이다. 따라서 한국인 적용이 어려운 *GIPR*, *SEC16B*, *NRXN3*은 제외하고 *FTO*, *MC4R*, *BDNF*를 본 연구의 유전자 검사 항목으로 최종적으로 포함하였다. 한국인에 적합한 비만후보유전자의 근거를 찾는 것은 과학적 의미도 크지만 DTC 산업을 활성화하는 데 기여할 것이라고 생각한다.

2. DTC 비만후보유전자의 SNP별 Minor Allele Frequency

BMI와 관련된 DTC 비만 후보유전자인 *FTO*, *MC4R*, *BDNF*, *GIPR*, *SEC16B*, *NRXN3*에 대하여 본 연구 및 한국인 대상 선행연구, 그리고 National Institutes of Health (NIH)의 dbSNP 자료를 기반으로 각 유전자의 single nucleotide polymorphism (SNP)별 reference/minor allele과 minor allele frequency (MAF)를 비교하였다 (Table 1). 본 연구에서 *FTO*의 MAF는 *rs9939609* 13.0%, rs9939973 16.2%, rs8050136 13.0%이었으며 *MC4R rs17782313*의 MAF는 27.1%이었다. 이는 각각 선행연구, 한국인 유전체연구(KGP 4K, KRGDB) 및 National Center for Biotechnology Information (NCBI)의 East Asian 데이터와 유사하였다. 본 연구의 *BDNF rs6265*의 MAF는 47.4%로 한국인 대상 선행 연구와 큰 차이가 있었으나 KoGES 및 NCBI의 East Asian 데이터와는 차이가 없었다. 이와 같이 유전자는 인종(European, African, Asian, Latin American)마다 SNP 별 MAF 결과가 상이한 경우도 있기 때문에 한국인 대상의 과학적 근거를 마련하는 것이 절실하다.

국외의 경우 다양한 비만 표지자를 항목으로 활용할 뿐만 아니라 체중 증가, 체중 조절의 어려움, 대사증후군, 식욕 조절, 포만감, 지중해성 식사 효과, 저지방 식사 효과, 저탄수화물 식사 효과 등 폭넓은 비만 표현형으로 제시하고 있다. 상관성이 높은 비만 유전자에 대해 더 다양한 표현형을 발굴하기 위한 연구가 활발히 이루어지고 있고 실제 헬스케어 산업에도 적극적으로 활용되고 있다 [19]. 반면, 우리나라에서는 DTC 비만 유전자의 표현형이 BMI에 국한되어 있어 다양한 비만의 양상을 연구하는 데 한계가 존재한다. 비만과 상관성이 높은 대사증후군의 지표로 허리둘레, 혈중 TG 및 HDLc, 혈압, 혈당, 인슐린 저항성, 혈중 leptin, 영양소 섭취를 살펴본 연구

가 있으나, 여전히 충분한 근거가 확보되지 못한 상태이다. 따라서 다양한 비만 관련 표현형을 제시하기 위한 기초 연구가 더욱 필요하다.

본 연구에서는 서구의 MAF와 차이를 보였으며 본 대상자들의 유전자 MAF와 비만 여부 간 분산분석 결과 유의적인 차이를 보인 *BDNF*을 중심으로 연구를 지속하기로 하였다.

Table 1. Ethnic differences in minor allele frequencies(MAF) of *FTO*, *MC4R*, *BDNF*, *GIPR*, *SEC16B*, and *NRXN3* Polymorphisms.

Gene		*FTO*			*MC4R*	*BDNF*
SNPs		*rs 9939609*	*rs 9939973*	*rs 8050136*	*rs 17782313*	*rs 6265*
Ref Allele		T	G	C	T	G(Val)
Risk Allele		A	A	A	C	A(Met)
Korean	Total (Korean)[1)]	13.1	15.4	12.7	25.2	39.2
	This study	13.0	16.2	13.0	27.1	47.4
	Previous study[2)]	13.6	12.5	12.5	24.6	19.8
	KGP 4K	12.7	16.1	12.4	25.5	44.7
	KRGDB	13.1	16.7	13.0	23.7	44.8
Others[3)]	Total (Global)	39.9	42.8	39.7	23.0	18.9
	European	41.0	43.9	40.9	23.1	19.4
	African	47.4	42.5	43.6	28.4	4.2
	African Others	54.8	42.7	46.9	30.9	1.3
	African American	47.1	42.5	43.5	28.3	4.3
	Asian	13.0	16.9	13.0	20.4	44.5
	East Asian	12.5	16.7	12.5	21.8	45.4
	South Asian	28.7	40.6	32.6	39.6	19.1
	Other Asian	15.3	17.9	14.1	16.9	41.1
	Latin American[1]	42.7	42.8	40.6	23.0	14.8
	Latin American[2]	25.3	29.1	24.6	12.7	16.7

(Continued)

Gene		*GIPR*	*SEC16B*				*NRXN3*
SNPs		*rs 11671664*	*rs 574367*	*rs 543874*	*rs 516636*	*rs 591120*	*rs 10146997*
Ref Allele		G	G	A	C	G	A
Risk Allele		A	T	G	A	C	G
Korean	Total (Korean)[1)]	53.3	24.7	24.7	24.7	42.7	0.1
	This study	–	–	–	–	–	–
	Previous study[2)]	–	–	–	–	–	–
	KGP 4K	52.5	24.6	24.6	24.6	42.8	0.1
	KRGDB	54.2	24.8	24.8	24.8	42.6	–
Others[3)]	Total (Global)	11.2	17.1	18.7	17.5	43.6	20.9
	European	10.8	18.4	18.3	18.1	43.8	21.1
	African	11.4	9.7	25.7	7.0	46.2	36.0
	African Others	9.4	9.6	26.0	4.9	52.3	38.6
	African American	11.5	9.7	25.7	7.1	45.9	35.9
	Asian	45.7	18.8	18.5	19.1	37.7	0.7
	East Asian	50.2	23.0	20.6	22.5	41.2	0.6
	South Asian	10.3	15.0	13.8	14.5	39.1	12.3
	Other Asian	26.4	4.0	13.1	4.7	23.2	1.0
	Latin American[1]	11.6	14.4	18.4	12.9	43.4	21.7
	Latin American[2]	7.4	23.3	21.4	14.9	45.1	22.0

'–' indicates data not available.
KGP 4K: Korean Genome Project 4K; KRGDB: Korean Reference Genome Database; *FTO*: fat mass and obesity associated gene; *MC4R*: melanocortin-4 Receptor; *BDNF*: brain-derived neurotrophic factor; *GIPR*: gastric inhibitory polypeptide receptor; *SEC16B*: SEC16 homolog B endoplasmic reticulum export factor; *NRXN3*: neurexin 3.
1) Calculated by average of Korean data.
2) Data extracted from previous studies in Korean populations. *FTO* [20, 21, 22, 23]; *MC4R* [24, 25]; *BDNF* [26].
3) MAFs of each SNP were retrieved from the NCBI dbSNP database.

3. *BDNF* 유전자

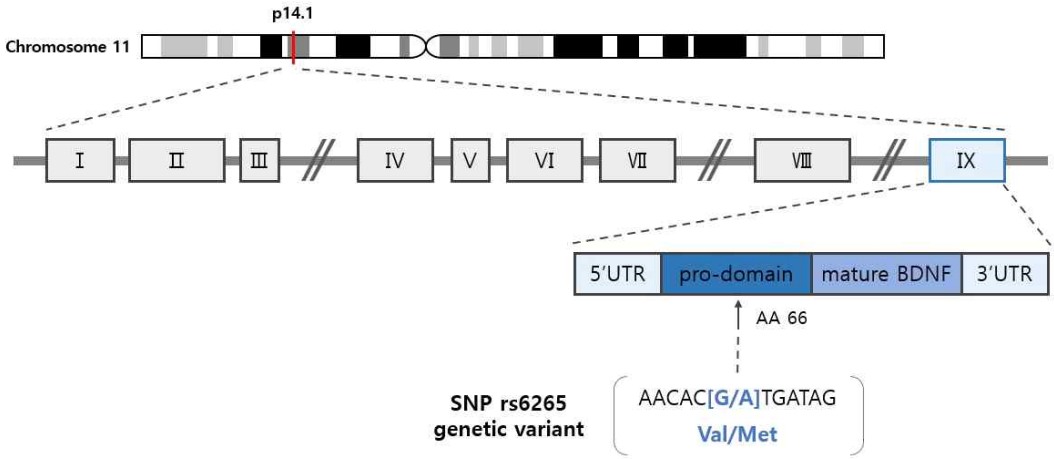

Fig 1. Genomic structure and functional region of the human *BDNF* gene (*rs6265*).

BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) 유전자는 neurotrophin family에 속하는 신경영양인자로서, 신경세포의 생존, 분화, 시냅스 가소성, 학습 및 기억력, 에너지 항상성 유지에 핵심적인 역할을 한다 [27, 28]. (Fig 1)은 *BDNF*의 구조와 *rs6265*의 발현 위치를 보여주고 있다. 인간의 *BDNF* 유전자는 11번 chromosome의 p14.1 영역에 위치하고, 총 11개의 exon과 9개의 promoter 영역으로 구성되어 있다 [29, 30]. *BDNF* 유전자는 다양한 조직 특이적 전사체를 생성할 수 있는 특징을 가진다. Exon II, VI는 뇌에서, exon I, IV, V는 말초 조직에서, 그리고 exon VI, IX는 전신에서 광범위하게 발현된다 [31]. *BDNF rs6265* SNP의 변이는 pro-domain 내 66번째 codon에서 발린(valine)이 메티오닌(methionine)으로 치환되므로 Val66Met으로 불린다 [32]. 이로 인해 세포 내 소포체에서 *BDNF* 단백질 및 신경세포의 활동 의존적 분비가 억제되어 시냅스로의 이동이 감소한다 [33].

4. Mechanism of *BDNF*

BDNF polymorphism은 비만뿐만 아니라, 우울증, 알츠하이머, 신경성 식욕부진증, 폭식증 등 다양한 대사 및 신경정신질환 연구에서 중요한 바이오마커로 주목받고 있다 (Fig 2) [34].

포만감 유도와 에너지 소비 증가는 전반적인 에너지 균형을 조절하는 핵심 요인이며 이때 *BDNF*가 중요한 역할을 한다. 여러 GWAS 연구를 통해 *BDNF* 유전자는 시상하부에서 식욕을 억제하고 신체 활동을 증가시켜 에너지 소비를 조절하는 데 기여한다고 밝혀졌다 [35]. 음식 섭취 시 지방세포에서 분비되는 호르몬인 leptin은 시상하부에 작용하여 POMC(Pro-opiomelanocortin) - α-MSH(α-Melanocyte stimulating hormone) - MC4R(Melanocortin-4 receptor) 경로를 활성화하고, 이로 인해 *BDNF*의 발현이 유도된다. 그 결과, 포만감을 느끼고 음식 섭취는 중단되며 에너지 소비는 증가하게 된다 [36]. 그러나 Met allele 보유자는 *BDNF* 경로에 이상이 생겨 특히 고지방, 고단백질 식품 섭취가 증가하고, 이로 인해 비만 등 대사질환의 위험도가 높아지게 된다 [37].

또한, *BDNF* 유전자는 *BDNF* 단백질의 세포 외 분비를 조절하여 시냅스 기능과 신경가소성에 영향을 미친다. *BDNF*는 해마와 전전두엽에서 신경세포의 생존과 시냅스 가소성 유지에 중요한 역할을 하며, Val66Met은 *BDNF*의 활성을 감소시켜 우울증, 알츠하이머 등 주요 정신질환의 병태생리에 기여한다 [38]. 이처럼 *BDNF* polymorphism (Val66Met)은 시상하부-뇌하수체-부신 축의 조절에 부정적인 영향을 미쳐 스트레스 반응과 항우울제 치료 반응에 변화를 초래한다 [39]. 그리고 시냅스 기능 저하와 TrkB 수용체와의 결합 감소로 인해 신경가소성과 신경세포 생존을 약화시키며, 특히 알츠하이머병의 초기 단계에서 기억력 저하와 질병 진행을 가속화하는

데 주요한 역할을 한다 [40].

뿐만 아니라, *BDNF* 유전자의 음식 섭취 및 체중 조절 기능과 신경성 식욕부진증 및 폭식증 등의 섭식행동 간에도 밀접한 관련성이 있다 [41]. 신경성 식욕부진증(anorexia nervosa)에서는 *BDNF* Val66Met이 보상 회로의 기능 이상에 따라 Met 대립유전자 보유자는 저체중 상태에서도 보상을 느끼는 경향이 있는 것으로 나타났다 [42]. 이는 *BDNF*가 도파민성 회로 및 시상하부 경로에 영향을 미쳐 포만감과 음식에 대한 반응성을 변화시키는 데 기여함을 시사한다. 반대로, 폭식증(bulimia nervosa)에서는 Met 보유자가 식이 억제 조절에 어려움을 겪고 음식 섭취량 증가 및 충동적 섭식 행동과 관련된 뇌 영역의 기능 저하가 동반되는 것으로 보고되었다 [43]. 이처럼 *BDNF* polymorphism은 섭식장애의 표현형에 따라 상이한 신경인지적 기전을 통해 질환에 영향을 미치는 것으로 여겨진다.

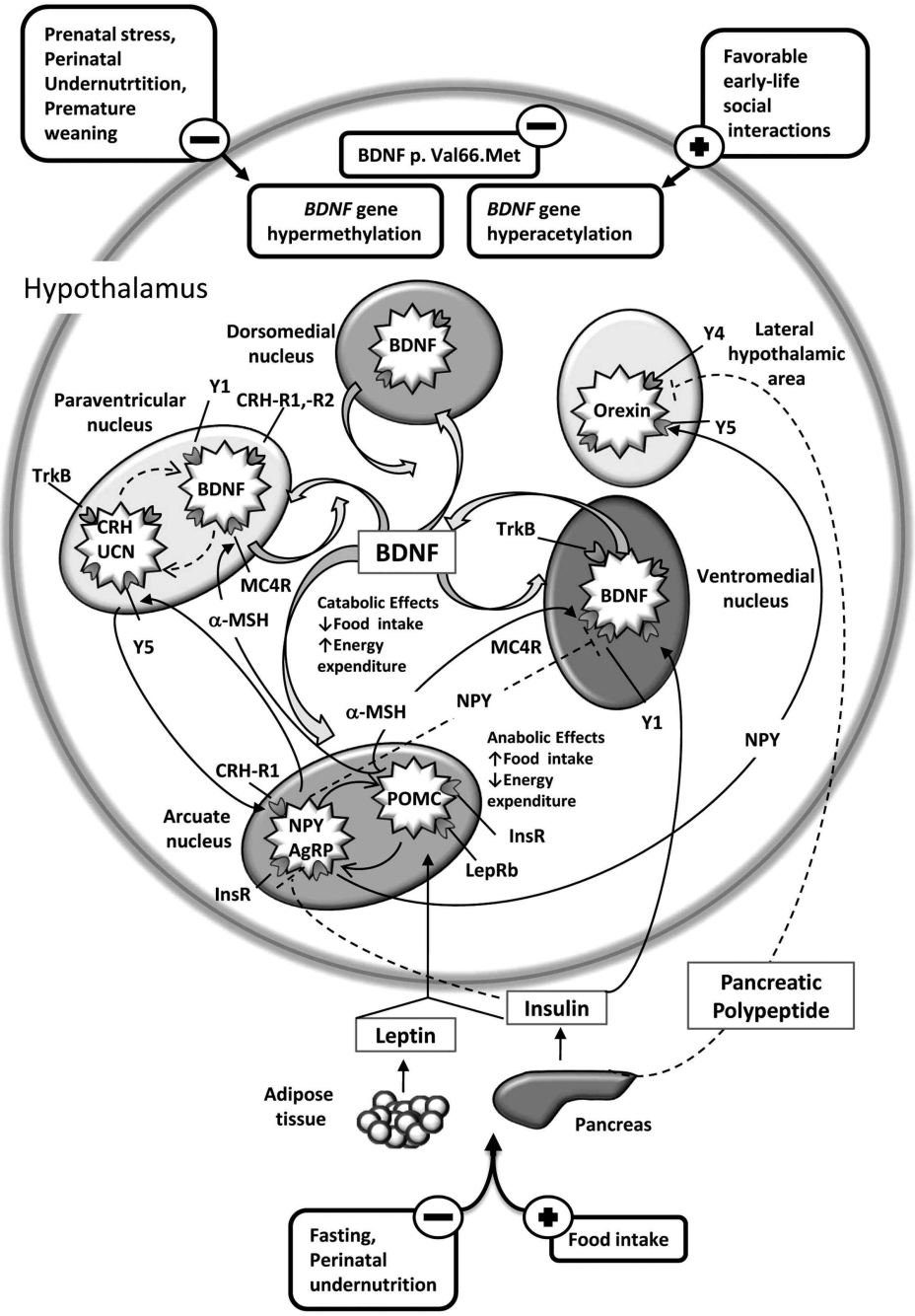

Fig 2. *BDNF*-Driven neural pathways regulating hypothalamic appetite mechanisms [34].

5. 선행연구의 한계점 및 본 연구의 목적

BDNF 유전자 다형성(polymorphism)과 비만 간의 관련성은 다양한 인구집단에서 활발히 연구되어 왔다. Puetro Rican 인구에서는 *BDNF rs6265* GG genotype이 남성은 낮은 BMI, 여성은 높은 BMI와 관련이 있었다 [44]. 성별에 따른 차이의 원인은 밝혀지지 않았으나, *BDNF* allele와 polyunsaturated fatty acid (PUFA) 섭취량 간 상호작용 확인을 통해 PUFA 섭취량 차이와 관련 있는 것으로 나타났다 [44]. 한국인 코호트 기반 연구에서는 *BDNF* Val66Met 변이가 BMI와 유의한 연관성을 보이는 유전적 위험요인으로 확인되었다. Met allele 보유자는 흡연과의 상관성이 높았고 흡연자는 BMI와 serum *BDNF* 수준이 감소하는 경향을 보였다 [26]. 한국인을 대상으로 *BDNF*와 제2형 당뇨병 간 연관성을 분석한 연구에서는, Val/Met 및 Met/Met genotype이 제2형 당뇨병의 위험과 음의 상관관계를 보이며 총 에너지 및 단백질 섭취와 gene - diet interaction을 가진다고 밝혔다 [45]. 특히 *BDNF* 유전자의 minor allele frequency는 인종 간 차이가 매우 크고 인종별 유전적 위험 요인이 다르기 때문에 한국인에게 특화된 연구가 활발히 이루어져야 한다 [46, 47]. 그러나 국내 연구의 경우 아래와 같은 이유로 유전자 기반의 개인 맞춤형 정밀영양 서비스 적용에 한계가 있다.

첫째, 서구인에서 근거를 가지는 유력 비만유전자를 대상으로 선정하는 오류를 범하거나 한국인을 대상으로 하여도 대부분 국가 빅데이터를 활용하므로 한국인 특이적 기반 구축이 부족한 경우 그대로 노출되는 한계가 있다.

둘째, 비만 표현형이 BMI에 국한되어 있으며 특히 한국인을 대상으로 한 다양한 비만 표현형 연구가 부족하다.

셋째, 유전자 다형성별 차이가 나는 체지방률, 복부지방률, 대사 표지자,

식이섭취 기반 등의 비만 표현형 간의 관계를 분석한 연구는 매우 드물다. 특히 유전자별 대사 차이를 기반으로 하는 영양섭취조사 연구가 부족하다.

따라서 본 연구의 목적은 한국인 성인을 대상으로 *BDNF rs6265* polymorphism과 다양한 비만 관련 표현형 간의 연관성을 분석하고 한국인 대상 유전자-대사 기전-표현형 간 연계 기초자료를 확보함으로써 유전자 맞춤형 정밀영양 서비스를 제공할 수 있도록 하는 것이다.

Ⅱ. 연구방법

1. Recruitment of Study Subjects

본 연구는 건강한 한국인 성인 남녀(19세~64세)를 대상으로 2024년 3월부터 5월까지 인근 학교 및 산업체, 온라인 커뮤니티에 모집공고를 게시하여 참여자를 모집하였다. 사전에 설정한 제외기준에 따라 스크리닝 한 후, 총 252명이 참여에 동의하였다. 이후 채혈을 거부하거나 동의를 철회한 21명을 제외하고 최종적으로 231명이 본 연구에 포함되었다 (Figure 3).

<Exclusion Criteria>

(1) 심혈관질환 및 대사증후군이 있는 자

(2) 질병치료용 약물복용자

(3) 최근 3개월 이내 10kg 이상 감량자

(4) 소화기계 장애자

(5) 음주/흡연/약물 중독자

대상자는 교육 및 소득수준, 질병 가족력, 생활습관, 신체활동, 식생활에 대한 설문조사를 수행하였다. 설문조사 항목은 국민건강영양조사를 기반으로 재구성하였다. 또한, 신체계측, 혈액검사, 유전자 검사, 식이조사를 수행하였다. 모든 대상자는 연구 시작 전 연구에 대한 설명을 듣고 동의서에 서명하였으며, 연구 프로토콜과 절차는 성신여자대학교 기관생명윤리위원회(Institutional Review Board, IRB)의 심의 및 승인을 받아 실시하였다 (승인번호: SSWUIRB-2024-008).

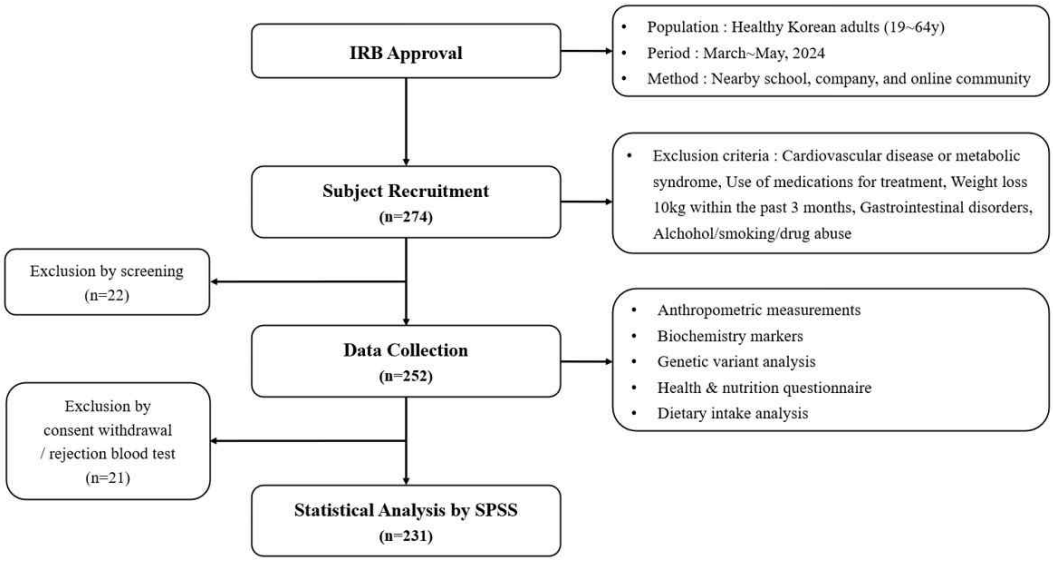

Fig 3. Flowchart of the study subjects.

2. Collection of Anthropometric and Biomarker Data

1) Anthropometric Measurements

모든 신체계측은 공복 8시간 이후 진행하였다. 대상자의 신장(Height, Ht), 체중(Weight, Wt), 허리둘레(Waist Circumference, WC), 엉덩이둘레(Hip Circumference, HC), 수축기 및 이완기 혈압(Systolic Blood Pressure, SBP; Dystolic Blood Pressure, DBP; Omron Healthcare Korea Co., Ltd., Seoul, Republic of Korea)을 측정하였다. BMI, 골격근량(Skeletal Muscle Mass, SMM), 체지방량 (Fat Mass, FM)은 생체전기 임피던스 분석법 (Bioelectrical Impedance Analysis, BIA) 기술 기반의 InBody 770 (InBody Co., Ltd., Seoul, Republic of Korea)로 측정하였다. 허리-엉덩이 비율 (Waist-to-Hip Ratio, WHR)은 허리둘레(cm)를 엉덩이둘레(cm)로 나누어 계산하였다. 예측 Resting Metabolic Rate (RMR)는 Harris-Benedict

(H&B) 공식 (남성; 66.5+13.8Wt+5.0Ht-6.8A, 여성; 655.1+9.6Wt+1.9Ht-4.7A)으로 계산하였다. 이전 연구에서 RMR을 총 에너지 필요량의 60%에 근접함을 확인하였으며, 유전성이 강한 비만 위험 요인으로 간주되어 본 연구에서 분석 변수로 활용되었다 [48]. 비만도의 경우, 세계보건기구(WHO)의 아시아-태평양 기준에 따라 BMI 23kg/m^2 이하는 정상, 23-24.9kg/m^2는 과체중, 25kg/m^2 이상은 비만으로 구분하였으며, 정상 범위에 해당하는 nOB군과 과체중을 포함한 OB군으로 분류하였다.

2) Biochemical Markers

Whole blood and serum sample은 공복 8시간 후 간호사가 정맥 채혈하여 각각 EDTA-tube와 SST-tube에 수집되었고, 채취된 후 즉시 혼합 및 원심분리하여 분석 전까지 -80℃에 보관되었다. Whole blood 및 serum sample을 활용하여 공복혈당(Fasting Blood Glucose, FBS), 당화혈색소(Hemoglobin A1C, HbA1c), 중성지방(Triglyceride, TG), 총콜레스테롤(Total Cholesterol, TC), 고밀도지단백콜레스테롤(High-Density Lipoprotein Cholesterol HDLc), 저밀도지단백콜레스테롤(Low-Density Lipoprotein Cholesterol, LDLc), 아스파테이트아미노전이효소(Aspartate aminotransferase, AST), 알라닌아미노전이효소(Alanine aminotransferase, ALT), 렙틴(Leptin)을 평가하였다. Whole blood sample의 HbA1c 농도는 Enzyme Colormetric Assay에 따라 Cobas c513 Chemistry Analyzer (Roche Diagnostics, Germany)로 분석하였다. Serum sample의 FBS, AST, ALT, TG, TC, HDLc, LDLc는 Enzyme Colormetric Assay를 기반으로 Cobas c502 Chemistry Analyzer (Roche Diagnostics, Germany)를 사용하여 분석하였다. Leptin 농도는 Commercial ELISA kits (Millipore EZHL-80SK, Human Leptin "Dual Range" ELISA, Sigma-Aldrich, Seoul,

Republic of Korea)로 측정하였다. 모든 분석은 제조사의 프로토콜을 준수하여 SCL Healthcare (Seoul Clinical Laboratories, Seoul, Korea)에서 수행하였다.

3. Genetic Variant Analysis

DNA 추출과 TaqMan 및 SnaPShot Assay를 통한 genotype 분석은 DNA Link Inc. (Seoul, Korea)에서 수행하였다.

1) DNA extraction

Whole blood의 유전체 DNA는 QuickGene DNA Whole Blood Kit S (Kurabo, Osaka, Japan)를 사용하여 제조사 매뉴얼에 따라 추출하였다. 각 혈액 샘플 300μL를 1.5mL 원심분리 튜브에 분주한 후, enzyme digestion buffer 40μL와 lysis Buffer 300μL를 첨가하였다. 시료는 바이오텍스 처리 후, 56°C에서 15분간 incubation 하였다. 이후 100% ethanol 300μL를 첨가하여 혼합한 후, 전량을 카트리지에 옮기고 QG-Mini80 장비(Kurabo, Osaka, Japan)를 이용하여 공기압을 가하였다. Wash buffer 1mL를 3회 반복하여 세척하였으며, 최종적으로 elution buffer 50μL를 첨가 후 실온(15~25°C)에서 1분간 반응시킨 뒤 공기압으로 DNA를 회수하였다.

2) SNP 다형성 분석

FTO (*rs9939609*)는 TaqMan assay 으로 *FTO* (*rs9939973*, *rs8050136*), *BDNF* (*rs6265*), *MC4R* (*rs17782313*)은 SNaPShot assay로 분석하였고 분석내용은 아래 (Table 2)와 같다.

FTO (*rs9939609*) polymorphism은 TaqMan 형광 5′nuclease assay

(ABI, Foster City, CA, USA)을 활용하여 분석하였다. Polymerase Chain Reaction (PCR) 반응 혼합물은 총 5μL로, 이에 gDNA 10ng, TaqMan Universal PCR Master Mix 2.5μL, 40X Assay Mix 0.13μL (Assay ID: *rs9939609*; C_30090620_10)이 포함되었다. Thermal cycle 조건은 95°C에서 15분간 초기 활성화 후, 95°C 15초, 60°C 1분의 45 cycles로 설정되었다. PCR은 Dual 384-Well GeneAmp PCR System 9700 (ABI, Foster City, CA, USA)을 이용하여 384-well plate에서 수행되었고, 형광 신호는 ABI PRISM 7900 HT Sequence Detection System (ABI, Foster City, CA, USA)으로 측정되었다. 분석의 정확도를 위해 중복 시료 및 음성 대조군을 포함하였다.

FTO (*rs9939973, rs8050136*), *BDNF* (*rs6265*), *MC4R* (*rs17782313*) polymorphism은 SNaPShot Multiplex Kit (ABI, Foster City, CA, USA)를 이용한 Single Base Primer Extension Assay으로 분석하였다. PCR 반응 혼합물은 총 10μL로 수행되었으며, 각 반응에는 gDNA 10ng, 각각의 프라이머 0.5pM, 10X PCR buffer 1μL, 250μM dNTP, i-StarTaq DNA Polymerase 0.25 unit (iNtRON Biotechnology, Korea)이 포함되었다. PCR 조건은 95°C에서 10분간 초기 변성 후, 95°C 30초, 60°C 1분, 72°C 1분의 35 cycles과 마지막 72°C 10분 연장 단계로 설정되었다. PCR 생성물은 Shrimp Alkaline Phosphatase (USB Corporation, Cleveland, OH, USA) 및 exonuclease I (각 1 unit) (USB Corporation, Cleveland, OH, USA)으로 정제하였고, 정제된 생성물 1μL는 SNaPShot 반응 혼합물과 함께 연장 반응 (조건: 96°C 10초, 50°C 5초, 60°C 30초, 총 25 cycles)에 사용되었다. 반응 후 잔여 염기종결자를 제거하기 위해 SAP로 37°C에서 1시간, 72°C에서 15분간 처리하였다. 최종 생성물 1μL는 Hi-Di formamide (ABI, Foster City, CA) 9μL와 혼합하여 95°C에서 5분간 incubation 후 즉시 얼음에 5분간 냉

각하였으며, ABI Prism 3730xl DNA Analyzer (ABI, Foster City, CA)를 이용하여 전기영동 분석하였다. 유전자형 분석은 GeneMapper software (Version 4.0, Applied Biosystems)를 사용하여 수행되었다.

Table 2. TaqMan assay, primer sequences, and PCR conditions used for SNP genotyping.

Taqman probe type & assay ID				
Gene	*rs* number	Conc.	Assay ID	Type
FTO	*rs9939609*	40X	C_30090620_10	Functionally Tested
Primer sequence & PCR condition (SNaPshot)				
Gene	*rs* number	Strand	Primersequence	
FTO	*rs9939973*	Forward	Forward Primer	ttacaggtgtgagcctctg
			Reverse Primer	ggctttaacccatcaccta
			Genotyping Primer	gcaccYaaggRaccatca Ragag
FTO	*rs8050136*	Forward	Forward Primer	GCCAGCTTCATAG CCTAGT
			Reverse Primer	gaccttggacaaaccactt
			Genotyping Primer	CAGTYGCCCACTK TGGCAAT
MC4R	*rs17782313*	Forward	Forward Primer	TGATGACCATCCT TTTCCTT
			Reverse Primer	CACTGGGAGTTCC AATGC
			Genotyping Primer	GCTGACACTTTCG AACAC
BDNF	*rs6265*	Forward	Forward Primer	GGATAGGGGAAA CATGAAA
			Reverse Primer	AATCCCAGATGCT AAAATGA
			Genotyping Primer	TTTAAAGCAGGA GAGATTGTATCC

Conc: concentration; *FTO*: fat mass and obesity associated gene; *MC4R*: melanocortin-4 Receptor; *BDNF*: brain-derived neurotrophic factor.

4. Dietary Intake Data

식이 데이터 수집을 위해, 훈련된 영양사가 대상자들에게 24시간 회상법 기반의 식이기록지를 작성하는 방법을 설명하였다. 대상자들은 음식 섭취량을 추정하고 계량도구로 측정하는 방법을 교육받은 후, 총 3일(평일 2일, 주말 1일) 간 섭취한 음식을 기록하였다. 이후 영양사가 대상자와의 인터뷰를 통해 작성 내용을 최종적으로 확인하였으며, 연구원이 이를 상호 검토하였다. CAN-Pro 6.0 (The Korean Nutrition Society, Seoul, Korea)를 사용하여 수집된 식이 기록을 기반으로 영양소를 정량 분석하였다. 표준 음식 섭취량은 2020 Dietary Reference Intakes for Koreans (The Korean Nutrition Society, Seoul, Korea)를 참고하였다.

5. Statistical analysis

신체계측, 임상수치, 식이 데이터 등 연속형 자료는 독립표본 T검정(Independent sample t-test), 일원배치 분산분석(one-way Analysis of Variance; one-way ANOVA), 이원배치 분산분석(two-way Analysis of Variance; two-way ANOVA) 으로 평가하였고 그 결과를 평균±표준편차(Mean±SD)로 제시하였다. 이때 분산이 동일하다는 가정 하에 Student's t-test로 검정하였고, 등분산이 만족되지 않을 경우에는 Welch's t-test를 적용하였다. 대상자의 일반적 특성, 건강행동 관련 특성, 식생활 특성, genotype와 같은 범주형 자료는 그룹 간의 분포를 비교하기 위해 chi-square test로 빈도(n)와 퍼센트(%)로 나타내고 Pearson's chi-square test 또는 Fisher's exact test의 유의확률을 제시하였다. *BDNF* genotype의 경우, AA genotype의 빈도가 낮기 때문에 통계적 검정력을 위해 A allele

보유자(GA+AA)를 하나의 그룹으로 결합하였다.

유전자형(genotype; W vs. H+M, allele; w vs. m)과 비만 여부(nOB vs. OB)에 따른 네 군 간의 차이를 분석하기 위하여 one-way ANOVA를 시행하였다; wild-nOB, wild-OB, hetero+mutant-nOB, hetero+mutant-OB. 사후 분석 도구는 Scheffe's test를 선택하였다. Genotype과 비만도 간 상호작용을 확인하기 위해 two-way ANOVA를 이용하여 유의한 상호관계가 있는지 확인하였다. 성별, 연령, 1일 에너지 섭취량(영양소 데이터에만 적용)을 보정한 후의 그룹 간 차이를 비교하기 위해 공분산분석(Analysis of Covariance, ANCOVA)을 수행하였다. *BDNF* genotype과 관련된 비만 지표에 영향을 주는 요인을 확인하기 위해 단계적 선형회귀분석(Stepwise linear regression analysis)을 사용하였다. 최종 회귀모형의 적합도는 결정계수(R^2) 및 수정 결정계수(adjusted R^2, adj.R^2)를 통해 평가하였다.

자료 분석은 SPSS ver 29.0 (Statistical Package for Social Science; SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였다. 통계적 유의성 검증은 $p<0.05$(*), $p<0.01$(**), $p<0.001$(***) 수준에서 판단하였다.

Ⅲ. 결과 및 고찰

1. 대상자의 일반적 특성

건강 관련 특성은 신체계측(Ht, Wt, BMI, RMR, RMR/BW, WC, SBP, DBP), 임상수치(AST, ALT, FBS, HbA1c, TG, TC, HDLc, LDLc)를 비만 여부 및 성별을 기준으로 각각 분석하여 제시하였다. 비만 여부, 성별에 따라 설문조사 항목(인구사회학적 특성, 가족력, 건강 관련 생활습관, 식습관)에 대한 분포 차이 비교는 chi-square test를 실시하였다.

1) 신체계측 및 임상수치

(1) 비만 여부에 따른 비교

nOB군(n=103)과 OB군(n=128) 간의 신체계측을 비교한 결과(Table 3), OB군은 nOB군에 비해 모든 지표(BMI, Weight, RMR, RMR/BW, WC, WHR)에서 유의하게 높은 값을 보였다. 특히 RMR은 보정 전후 모두 유의하게 높았던 반면, RMR/BW는 OB군에서 더 낮은 경향을 보여, 체중이 증가하더라도 단위 체중당 대사량은 감소하는 특성이 관찰되었다.

임상수치 간 비교결과, 혈압은 OB군의 SBP와 DBP 모두 nOB군 보다 유의하게 높았으나, 연령 및 성별 보정 후에는 유의성이 감소하거나 소실되었다 (Table 3). 간 손상 지표인 AST와 ALT는 OB군에서, AST/ALT 비율은 nOB군에서 보정 전, 후 모두 유의하게 높았다. 혈당의 장기적인 지표인 HbA1c는 OB군에서 유의하게 높았다. 혈액 지질지표 중 TG, TC, LDLc이 OB군에서 유의하게 높은 반면, HDLc은 OB군에서 유의하게 낮은 수치를 보였다. 또한, leptin 농도는 OB군에서 nOB군에 비해 유의하게 높았다.

(2) 성별에 따른 비교

성별(여성, n=200; 남성, n=31)에 따른 신체계측 및 임상수치를 비교한 결과, 대부분의 변수에서 통계적으로 유의한 차이가 관찰되었다 (Table 4). 남성의 경우, 여성보다 대부분의 체성분 지표(BMI, Height, Weight, RMR, WC, WHR)에서 보정 전, 후 모두 유의하게 높은 수치를 나타냈다. 특히, RMR은 남성이 평균 1796.06kcal로 여성보다 현저히 높았으며, RMR/BW는 남성이 더 낮았다.

대체적으로 남성이 여성보다 높은 임상수치를 보였으며 혈압(SBP, DBP), 간 손상 지표(AST, ALT), 혈당 지표(FBS 및 HbA1c), 지질 지표(TG, TC, LDLc) 등이 대표적이다. 특히 보정 전과 후 모두 남성에게 유의적으로 높은 수치는 SBP, DBP, AST, ALT, FBS, HbA1c 및 TG 등이다. 반면 여성이 남성보다 높은 임상수치는 AST/ALT 비율(1.54), HDLc 및 leptin 등이다. 특히 체지방이 많은 여성에서의 혈중 leptin 수치(23.14ng/mL)는 남성평균(11.27ng/mL)보다 약 2배 높았으며 OB군(26.87ng/mL)이 nOB군(14.94ng/mL)보다 2배 높은 패턴과 유사하였다 (Table 4).

2) 설문조사

(1) 비만 여부에 따른 비교

대부분의 변수에서 nOB군과 OB군 간에 유의한 차이가 나타나지 않았다 (Table 5). 학력, 소득 수준, 심혈관질환 가족력, 당뇨병 가족력, 흡연 여부, 음주 빈도, 수면시간, 아침결식 빈도, 점심 및 저녁 외식 빈도, 중강도 및 고강도 유산소 운동, 근력 운동 모두에서 두 군 간 차이는 유의적이지 않았다. 질환별 가족력의 경우 비만만 유일하게 차이가 났으며 OB군에서 65명(50.8%), nOB군에서는 31명(30.4%)이 가족력이 있다고 답하여 군간 차이가 유의적으로 나타났다(χ^2=8.326, p=0.005).

(2) 성별에 따른 비교

성별을 기준으로 분석하였을 때, 대부분의 항목에서는 유의한 차이가 관찰되지 않았으나, 몇몇 변수에서 유의하거나 유의한 경향이 확인되었다(Table 5). 교육 수준의 분포를 분석한 결과, 통계적으로 유의한 차이가 확인되었다(χ^2=0.865, p=0.034). 여성은 '전문대/대학교 졸업'(54.8%)과 '고등학교 졸업'(28.9%) 비율이 높았고, 남성은 '전문대/대학교 졸업'(58.1%) 외에 '대학원 이상' 비율이 22.6%로 여성보다 높았다. 또한, 흡연 여부는 여성 11명(5.5%)에 비해 남성 15명(48.4%)이 흡연한다고 응답하여 두 집단 간 유의한 차이를 보였으며(χ^2=41.369, p<0.001), 이는 남성이 여성보다 흡연 비율이 현저히 높음을 시사한다. 또한, 음주 빈도에서도 유의한 차이가 나타났는데, 남성의 3~7일 음주율은 28.7%(n=12)로 여성(10.6%, n=21)보다 높았으며, 무음주 응답은 여성 47.2%(n=94), 남성 16.1%(n=5)로 큰 차이를 보였다(χ^2=20.905, p<0.001).

아침식사 결식 빈도의 경우, 성별 간 유의적인 차이를 보였다(χ^2=9.774, p=0.044). 남성은 매일 아침을 거른다고 응답한 비율이 35.5%(n=11)로, 여성의 26.5%(n=53)보다 높았다. 점심 외식 빈도에서도 차이가 있었는데, 남성의 주 3회 이상 외식 비율은 53.6%(n=15)로, 여성(30.5%, n=61)보다 유의적으로 높게 나타났다(χ^2=4.503, p=0.041). 한편, 소득수준, 가족력(OB, CVD, DB), 수면시간, 운동 항목은 성별 간 유의한 차이가 없었다.

본 연구에서 비만 여부와 성별에 따른 신체계측 및 임상수치의 차이를 분석한 결과, 여러 지표에서 유의한 차이가 관찰되었다.

신체계측 및 임상수치의 경우, 비만 여부에 따라 분석했을 때 OB군은 nOB군에 비해 weight, BMI, WC, WHR 등 대부분의 체성분 지표에서 유의하게 높은 값을 나타냈으며, 이는 체성분 지표와 비만 발생 위험 간의 연관

성이 있음을 분석한 Cho 등(2018) 및 Liang 등(2018)의 결과와 같은 맥락이다 [49, 50]. RMR은 OB군에서 유의하게 높았지만 RMR/BW는 낮은 양상을 보여, 체중 증가 시 대사 효율이 감소할 수 있음을 시사한다. Gitsi 등(2024)에 따르면, 이는 비만 시 제지방량보다 지방량 비율이 더 높기 때문이며 이로 인해 에너지 소비의 비효율성이 나타날 수 있다 [51]. 지질대사 지표에서는 OB군에서 TG, TC, LDLc가 높고 HDLc는 낮아, Bays 등(2024)이 보고한 바와 같이 이상지질혈증의 전형적 패턴을 보였다. 또한, 지방세포 유래 호르몬인 leptin이 OB군에서 유의하게 높았는데, 이는 체지방 축적에 따른 분비 증가를 의미한다 [52, 53]. 성별을 기준으로 분석한 결과, 남성이 체성분 지표와 간 손상 지표에서 모두 더 높은 값을 보였으며 Peters 등(2018) 및 Qiu 등(2023)의 결과와 일치하였다 [54, 55]. RMR/BW는 남성이 여성보다 낮았는데, RMR의 영향요인에 대해 연구한 Zhou 등(2024)의 보고와 상반되는 결과를 보였다 [56]. HDLc는 여성에서 더 높았고, leptin은 여성에서 약 2배 높았는데, 이는 에스트로겐의 영향으로 해석된다 [57, 58].

설문조사의 분석 결과, OB군이 nOB군보다 비만 가족력에 대한 응답 비율이 높았다. 이는 부모가 비만인 경우 자녀가 비만이 될 확률이 6배 높아진다는 Evensen 등(2017)의 결과와 일치한다 [59]. 또한, 유전적 요인 또는 가족 내 생활환경의 영향이 비만 발생에 중요한 역할을 할 수 있음을 보여준다. 본 연구에서 남성의 비율이 여성의 비율보다 현저히 낮음에도 불구하고 여성에 비해 흡연율, 음주 빈도, 아침식사 결식 빈도가 높았다. Yoon 등(2021)의 국민건강영양조사 연구 결과와도 일치하는 경향으로 나타나서 건강증진프로그램 개발 시 남성의 건강위험 행동의 노출에 대한 고려가 절실함을 시사한다 [60].

Table 3. Anthropometric characteristics and biochemical markers by obesity status.

Variables	Total (n=231)	nOB (n=103)	OB (n=128)	*P*	$P^{adj)}$
Anthropometric Characteristics					
Age	30.93 ±10.51	28.73 ±9.24	32.70 ±11.16	0.004[a)]**	0.052
BMI (kg/m^2)	24.21 ±4.30	20.68 ±1.60	27.05 ±3.63	<0.001[b)]***	<0.001***
Ht (cm)	163.54 ±7.20	162.61 ±5.92	164.28 ±8.03	0.070[b)]	0.691
Wt (kg)	64.98 ±13.64	54.75 ±5.92	73.21 ±12.48	<0.001[b)]***	<0.001***
RMR (kcal)	1472.76 ±190.30	1360.61 ±86.09	1563.01 ±203.03	<0.001[b)]***	<0.001***
RMR/BW	23.08 ±2.41	25.01 ±1.73	21.54 ±1.65	<0.001[a)]***	<0.001***
WC (cm)	79.32 ±11.62	70.77 ±6.05	86.20 ±10.40	<0.001[b)]***	<0.001***
WHR	0.80 ±0.07	0.76 ±0.05	0.83 ±0.07	<0.001[b)]***	<0.001***
SBP (mmHg)	117.18 ±13.46	113.52 ±12.09	120.13 ±13.83	<0.001[a)]***	0.010**
DBP (mmHg)	70.48 ±10.52	69.12 ±9.68	71.57 ±11.06	0.078[a)]	0.575
Biochemical Markers					
AST (IU/L)	18.48 ±5.52	17.07 ±4.02	19.62 ±6.27	<0.001[b)]***	0.047*
ALT (IU/L)	14.54 ±9.35	10.69 ±4.91	17.64 ±10.82	<0.001[b)]***	<0.001***
AST/ALT	1.49 ±0.46	1.73 ±0.42	1.30 ±0.41	<0.001[a)]***	<0.001***
FBS (mg/dL)	90.35 ±15.40	88.82 ±15.88	91.59 ±14.95	0.173[a)]	0.833
HbA1C (%)	5.37 ±0.39	5.29 ±0.30	5.44 ±0.43	0.003[a)]**	0.153
TG (mg/dL)	107.30 ±82.59	81.61 ±44.25	127.98 ±99.07	<0.001[b)]***	0.001***
TC (mg/dL)	192.98 ±33.12	186.83 ±29.31	197.92 ±35.23	0.011[a)]*	0.066
HDLc (mg/dl)	62.72 ±15.40	70.41 ±14.09	56.54 ±13.55	<0.001[a)]***	<0.001***
LDLc (mg/dl)	116.74 ±30.89	108.66 ±25.73	123.24 ±33.18	<0.001[b)]***	0.002**
Leptin	21.55 ±15.44	14.94 ±9.00	26.87 ±17.40	<0.001[b)]***	<0.001***

Mean±SD, *P* values are determined by Student's t-test[a)] or Welch's t-test[b)].
Adjusted *P* values are determined by ANCOVA adjusting by age.
$^{*}P<0.05$, $^{**}P<0.01$, $^{***}P<0.001$.
Abbreviation: BMI, body mass index; Ht, height; Wt, weight; RMR, resting metabolic rate; RMR/BW, resting metabolic rate/body weight; WHR; waist-to-hip ratio; SBP, systolic blood pressure; DBP, dystolic blood pressure; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; FBS, fasting blood glucose; HbA1C, Hemoglobin A1C; TG, triglycerides; TC, total cholesterol; HDLc, high-density lipoprotein cholesterol; LDLc, low-density lipoprotein cholesterol.

Table 4. Anthropometric characteristics and biochemical markers by sex.

Variables	Total (n=231)	Female (n=200)	Male (n=31)	*P*	$P^{adj)}$
Anthropometric Characteristics					
Age	30.93 ± 10.51	29.71 ± 9.87	38.81 ± 11.28	<0.001[a)]***	-
BMI (kg/m^2)	24.21 ± 4.30	23.87 ± 4.19	26.42 ± 4.39	0.002[a)]**	0.020*
Ht (cm)	163.54 ± 7.20	161.77 ± 5.78	174.91 ± 4.66	<0.001[a)]***	<0.001***
Wt (kg)	64.98 ± 13.64	62.48 ± 11.57	81.08 ± 15.11	<0.001[a)]***	<0.001***
RMR (kcal)	1472.76 ± 190.30	1422.65 ± 117.06	1796.06 ± 248.99	<0.001[b)]***	<0.001***
RMR/BW	23.08 ± 2.41	23.19 ± 2.50	22.37 ± 1.61	0.018[b)]*	0.692
WC (cm)	79.32 ± 11.62	77.42 ± 10.38	91.58 ± 11.89	<0.001[a)]***	<0.001***
WHR	0.80 ± 0.07	0.79 ± 0.06	0.87 ± 0.07	<0.001[a)]***	<0.001***
SBP (mmHg)	117.18 ± 13.46	115.18 ± 12.26	130.13 ± 13.90	<0.001[a)]***	<0.001***
DBP (mmHg)	70.48 ± 10.52	69.37 ± 9.90	77.65 ± 11.68	<0.001[a)]***	0.001**
Biochemical Markers					
AST (IU/L)	18.48 ± 5.52	17.71 ± 4.87	23.45 ± 6.85	<0.001[b)]***	<0.001***
ALT (IU/L)	14.54 ± 9.35	13.16 ± 8.10	23.45 ± 11.83	<0.001[b)]***	<0.001***
AST/ALT	1.49 ± 0.46	1.54 ± 0.44	1.19 ± 0.50	<0.001[a)]***	0.004**
FBS (mg/dL)	90.35 ± 15.40	88.73 ± 10.41	100.87 ± 31.09	0.039[b)]*	<0.001***
HbA1C (%)	5.37 ± 0.39	5.32 ± 0.27	5.68 ± 0.72	0.011[b)]*	<0.001***
TG (mg/dL)	107.30 ± 82.59	98.91 ± 73.80	161.45 ± 112.56	<0.005[b)]***	0.004**
TC (mg/dL)	192.98 ± 33.12	191.49 ± 31.38	202.61 ± 42.02	0.166[b)]*	0.488
HDLc (mg/dL)	62.72 ± 15.40	64.20 ± 15.56	53.19 ± 10.19	<0.001[b)]***	0.003**
LDLc (mg/dL)	116.74 ± 30.89	115.60 ± 29.53	124.10 ± 38.31	0.245[b)]	0.536
Leptin(ng/mL)	21.55 ± 15.44	23.14 ± 15.59	11.27 ± 9.46	<0.001[b)]***	<0.001***

Mean±SD, *P* values are determined by Student's t-test[a)] or Welch's t-test[b)].
Adjusted *P* values are determined by ANCOVA adjusting by age.
*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001.
Abbreviation: BMI, body mass index; Ht, height; Wt, weight; RMR, resting metabolic rate; RMR/BW, resting metabolic rate/body weight; WHR; waist-to-hip ratio; SBP, systolic blood pressure; DBP, dystolic blood pressure; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; FBS, fasting blood glucose; HbA1C, Hemoglobin A1C; TG, triglycerides; TC, total cholesterol; HDLc, high-density lipoprotein cholesterol; LDLc, low-density lipoprotein cholesterol.

Table 5. Sociodemographic, dietary, and health behavioral characteristics by obesity status and sex.

Variables	Total	OB		*P*	Sex		*P*
		nOB	OB		Femlae	Male	
Sociodemographic Characteristics							
Education Level							
<High school	1(0.4)	0(0.0)	1(0.8)	0.086[a)]	0(0.0)	1(3.2)	0.034[a)*]
High school	62(27.2)	34(34.0)	28(21.9)		57(28.9)	5(16.1)	
College/University	126(55.3)	54(54.0)	72(56.3)		108(54.8)	18(58.1)	
Graduate degreee[†]	39(17.1)	12(12.0)	27(21.1)		32(16.2)	7(22.6)	
Economic Income[‡]							
<1 million	10(4.5)	7(7.2)	3(2.4)	0.326[a)]	10(5.2)	0(0.0)	0.603[a)]
1-2.99 million	25(11.2)	9(9.3)	16(12.7)		22(11.5)	3(9.7)	
3-4.99 million	59(26.5)	25(25.8)	34(27.0)		50(26.0)	9(29.0)	
≥5 million	129(57.8)	56(57.7)	73(57.9)		110(57.3)	19(61.3)	
Family History							
OB							
No	136(59.1)	71(69.6)	65(50.8)	0.005[b)**]	113(56.8)	23(74.2)	0.078[b)]
Yes	94(40.9)	31(30.4)	63(49.2)		86(43.2)	8(25.8)	
CVD							
No	92(39.8)	43(41.7)	49(38.3)	0.685[b)]	77(38.5)	15(48.4)	0.327[b)]
Yes	139(60.2)	60(58.3)	79(61.7)		123(61.5)	16(51.6)	
DB							
No	126(54.8)	59(57.8)	67(52.3)	0.426[b)]	106(53.3)	20(64.5)	0.332[b)]
Yes	104(45.2)	43(42.2)	61(47.7)		93(46.7)	11(35.5)	
Dietary Habits							
Skipping Breakfast							
None	22(9.6)	11(10.8)	11(8.6)	0.779[a)]	15(7.5)	7(22.6)	0.044[a)*]
1~2days	31(13.5)	11(10.8)	20(15.6)		29(14.6)	2(6.5)	
3~4days	42(18.3)	19(18.6)	23(18.0)		38(19.1)	4(12.9)	
5~6days	71(30.9)	34(33.3)	37(28.9)		64(32.2)	7(22.6)	
all days	64(27.8)	27(26.5)	37(28.9)		53(26.6)	11(35.5)	
Eating out for Lunch							
0~2days	142(64.0)	64(66.0)	78(62.4)	0.673[b)]	128(66.7)	14(46.7)	0.041[b)*]
3~7days	80(36.0)	33(34.0)	47(37.6)		64(33.3)	16(53.3)	
Eating out for Dinner							
0~2days	132(59.7)	58(58.6)	74(60.7)	0.784[b)]	117(61.3)	15(50.0)	0.317[b)]
3~7days	89(40.3)	41(41.4)	48(39.3)		74(38.7)	15(50.0)	

(Continued)

Variables	Total	OB		*P*	Sex		*P*
		nOB	OB		Femlae	Male	
Health Behaviors							
Smoking							
No	200(87.3)	92(91.1)	108(84.4)	0.162[b)]	184(92.9)	16(51.6)	<0.001[b)***]
Yes	29(12.7)	9(8.9)	20(15.6)		14(7.1)	15(48.4)	
Alcohol Consumption							
None	99(43.0)	44(43.1)	55(43.0)	0.987[a)]	94(47.2)	5(16.1)	<0.001[a)***]
1~2days	98(42.6)	43(42.2)	55(43.0)		84(42.2)	14(45.2)	
3~7days	33(14.3)	15(14.7)	18(14.1)		21(10.6)	12(38.7)	
Sleeping time							
≤5h	22(9.6)	10(9.8)	12(9.4)	0.430[a)]	17(8.5)	5(16.1)	0.192[a)]
6-7h	152(66.1)	65(63.7)	87(68.0)		132(66.3)	20(64.5)	
8-9h	54(23.5)	25(24.5)	29(22.7)		49(24.6)	5(16.1)	
≥10h	2(0.9)	2(2.0)	0(0.0)		1(0.5)	1(3.2)	
Exercise							
Aerobic -Moderate Intensity							
None	60(26.2)	26(25.5)	34(26.8)	0.647[a)]	51(25.8)	9(29.0)	0.579[a)]
1~2days	91(39.7)	38(37.3)	53(41.7)		77(38.9)	14(45.2)	
≥3days	78(34.1)	38(37.3)	40(31.5)		70(35.4)	8(25.8)	
Aerobic -High Intensity							
None	124(53.9)	56(54.9)	68(53.1)	0.465[a)]	110(55.3)	14(45.2)	0.124[a)]
1~2days	69(30.0)	27(26.5)	42(32.8)		55(27.6)	14(45.2)	
≥3days	37(16.1)	19(18.6)	18(14.1)		34(17.1)	3(9.7)	
Weight Training							
None	133(58.3)	60(59.4)	73(57.5)	0.631[a)]	119(60.4)	14(45.2)	0.199[a)]
1~2days	60(26.3)	24(23.8)	36(28.3)		47(23.9)	13(41.9)	
≥3days	35(15.4)	17(16.8)	18(14.2)		31(15.7)	4(12.9)	

n(%); subjects numbers (percentages).
P values were determined by Pearson's chi-square test[a)] or Fisher's exact test[b).]
$^{*}P<0.05$, $^{**}P<0.01$, $^{***}P<0.001$.
† ; Individuals with master's, doctoral, or Ph.D. degree.
‡ ; Refers to KRW, the official currency of the Republic of Korea.
Abbreviation: OB, obesity; CVD, cardiovascular disease; DB, diabetes mellitus.

2. 대상자의 유전자형에 따른 비교

1) 비만 여부에 따른 유전자형 분포

유전자 다형성에 따른 유전자형 분포를 nOB군과 OB군으로 나누어 각 유전자형(wild, hetero, mutant 혹은 wild; W, hetero+mutant; H+M)의 비만 빈도 차이에 대해 분석하였다 (Table 6).

먼저 *FTO*, *MC4R*, *BDNF* 유전자에 대해 wild, hetero, mutant으로 유전자형을 나누어 분석했을 때, 유전자형에 따라 비만 빈도의 차이가 유의적인 비만유전자는 없었다. 전체적으로 *FTO*유전자의 세 가지 SNP(*rs9939609*, *rs9939973*, *rs8050136*) 모두에서 mutant형의 빈도는 매우 낮게 나타났다(각 1.3%, 3.1%, 1.3%). 대부분 wild형과 hetero형에 집중되어 있었고, 비만 여부에 따른 분포 차이 역시 유의하지 않았다. *MC4R* 유전자(*rs17782313*)에서도 유전자형 간의 비만 여부에 따른 분포 차이는 유의적이지 않았으며, nOB군과 OB군 간 유사한 분포 경향을 보였다. *BDNF* 유전자(*rs6265*)도 통계적으로 유의하지는 않았다. 하지만 OB군에서 hetero형의 비율이 상대적으로 높게 나타난 점이 주목할 만하다.

W형과 H+M형으로 분류하여 분석했을 경우, *FTO* 유전자의 세 가지 SNP에서는 각각 유전자형 분포가 nOB군과 OB군 간에서 유사한 양상을 보였지만, 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았다(*rs9939609*: χ^2=0.550, p=0.540; *rs9939973*: χ^2=0.856, p=0.389; *rs8050136*: χ^2=0.550, p=0.540). *MC4R* 유전자에서는 H+M형의 분포에서 OB군이 다소 높은 경향을 보였으나, 그 분포 차이가 유의적이지는 않았다(χ^2=2.878, p=0.112). 한편, *BDNF* 유전자에서는 유일하게 통계적으로 유의한 차이가 나타났다. W형은 nOB군에서 35.0%(n=36), OB군에서 22.7%(n=29)로 나타난 반면, H+M형은 nOB군에서 65.0%(n=67), OB군에서 77.3%(n=99)로 OB군에서 더 높은 빈도를 보

였다. 이 차이는 통계적으로도 유의하였으며(χ^2=4.267, p=0.041), *BDNF rs6265*의 GA 또는 AA형을 가진 사람에게 비만 발생 가능성이 더 높을 것이라는 가능성을 시사한다.

*BDNF*의 W형(GG, Val/Val)이 정상형으로 간주되지만, 본 연구에서는 해당 유전자형의 비율이 가장 높지 않았다. 구체적으로 W형은 28.1%, H형은 48.9%, M형은 22.9%로 나타났는데, 이는 Boston Puerto Rican Study의 분포(W형 73.2%, H형 49.8%, M형 1.9%)나 Romanian Study의 분포(W형 65.5%, H형 30.5%, M형 4.0%)와는 매우 다르다 [44, 61]. 반면, 대만에서 수행된 Taiwan Biobank Study에서는 W형 25.1%, H형 50.1%, M형 24.7%으로 본 연구와 유사한 분포를 보였다 [62].

비만과의 연관성을 살펴보면, Boston Puerto Rican 인구에서 W형을 가진 여성은 BMI가 낮았던 반면, 남성에서는 오히려 BMI가 높아 성별에 따른 상반된 경향을 보였다 [44]. 또한, Beckers 등(2008)은 비만한 여성에게서 Met 대립유전자의 빈도가 유의하게 높아 여성 비만 발생에 관여할 수 있음을 제시하였다 [63]. 이처럼 유럽계 인구에서는 *BDNF* 유전자형과 비만 간 연관성이 성별에 따라 다르게 나타나므로 일관된 결론을 도출하기는 어려운 것으로 보고되었다. 한편, Wu 등(2010)은 아시아인에서 *BDNF* 변이형이 비만 발생 위험을 높이며, 그 오즈비(Odds Ratio)가 유럽인보다 더 높다고 밝혔다 [64]. 아울러, Hong 등(2012)은 한국인을 대상으로 한 세 가지의 대규모 역학 연구에 Met 대립유전자와 BMI 간의 일관된 연관성을 확인하며 아시아 인구에서의 유전적 민감성을 뒷받침하였다 [26].

이러한 결과는 *BDNF* 유전자 다형성의 분포가 인종에 따라 크게 다르고, 특히 아시아인에서 Met 대립유전자의 높은 빈도가 아시아인의 비만 발생을 설명하는 요인이 될 수 있음을 시사한다.

Table 6. Comparison of genotype frequencies between nOBese and OBese groups according to genetic polymorphisms.

Gene	SNPs	Geno types	Frequency			MAF	χ^2	*P*
			Total	nOB	OB			
		TT	174(75.3)	80(77.7)	94(73.4)		2.637	0.268[a)]
		TA	54(23.4)	23(22.3)	31(24.2)			
	rs9939609	AA	3(1.3)	0(0.0)	3(2.3)	13.0		
		TT	174(75.3)	80(77.7)	94(73.4)		0.550	0.540[b)]
		TA+AA	57(24.7)	23(22.3)	34(26.6)			
		GG	86(67.2)	161(69.7)	75(72.8)		1.728	0.422[a)]
		GA	38(29.7)	65(28.1)	27(26.2)			
FTO	*rs9939973*	AA	4(3.1)	5(2.2)	1(1.0)	16.2		
		GG	161(69.7)	75(72.8)	86(67.2)		0.856	0.389[b)]
		GA+AA	70(30.3)	28(27.2)	42(32.8)			
		CC	174(75.3)	80(77.7)	94(73.4)		2.637	0.268[a)]
		CA	54(23.4)	23(22.3)	31(24.2)			
	rs8050136	AA	3(1.3)	0(0.0)	3(2.3)	13.0		
		CC	174(75.3)	80(77.7)	94(73.4)		0.550	0.540[b)]
		CA+AA	57(24.7)	23(22.3)	34(26.6)			
		TT	122(52.8)	48(46.6)	74(57.8)		3.979	0.137[a)]
		CT	93(40.3)	45(43.7)	48(37.5)			
MC4R	*rs17782313*	CC	16(6.9)	10(9.7)	6(4.7)	27.1		
		TT	122(52.8)	48(46.6)	74(57.8)		2.878	0.112[b)]
		CT+CC	109(47.2)	55(53.4)	54(42.2)			
		GG	65(28.1)	36(35.0)	29(22.7)		5.03	0.081[a)]
		GA	113(48.9)	43(41.7)	70(54.7)			
BDNF	*rs6265*	AA	53(22.9)	24(23.3)	29(22.7)	47.4		
		GG	65(28.1)	36(35.0)	29(22.7)		4.267	0.041[b)*]
		GA+AA	167(71.9)	67(65.0)	99(77.3)			

n(%); subjects numbers (percentages).
P values were determined by Pearson's chi-square test[a)] or Fisher's exact test.[b)]
$^{*}P<0.05$, $^{**}P<0.01$, $^{***}P<0.001$.
Abbreviation: *FTO*: fat mass and obesity associated gene; *MC4R*: melanocortin-4 Receptor; *BDNF*: brain-derived neurotrophic factor.

2) 신체계측 및 임상수치

BDNF rs6265 유전자군에 따라 W형(n=65)과 H+M형(n=166) 간의 신체계측 지표를 비교한 결과, WHR 변수만 유의적인 차이를 보였다 (Table 7). 복부비만 관련 지표인 WHR은 W형이 0.78, H+M형이 0.81로 H+M형이 유의적으로 높았지만, 보정 후 그 유의성은 사라졌다.

대사 관련 임상수치의 차이는 H+M형에서 혈압(DBP; p=0.077), 간 손상 지표(AST, ALT) 및 혈당 지표인 HbA1c만이 W형보다 유의적으로 높았다. 그러나 유의적으로 차이가 났던 보정 전 임상수치의 대부분이 보정 후에는 유의성이 소실되었다.

3) 설문조사

유전자형에 따른 분석 시, 거의 모든 변수에서 유의적인 차이가 나타나지 않았다 (Table 8). 구체적으로 학력, 소득 수준, 비만(OB) 가족력, 심혈관질환(CVD) 가족력, 당뇨병(DB) 가족력, 흡연 여부, 수면시간, 아침결식 빈도, 점심 및 저녁 외식 빈도, 중강도 및 고강도 유산소 운동, 근력 운동에서는 W형과 H+M형의 분포 차이가 유의하지 않았다.

한편, 음주 빈도는 유일하게 유의적인 경향을 보인 항목으로, 주 3~7일 음주 비율이 H+M형에서 17.2%(n=29), W형에서 4.5%(n=3)로 W형에 비해 다소 높게 나타났다(χ^2=4.993, p=0.082). 이러한 결과는 통계적으로 유의한 수준($p<0.05$)은 아니지만, *BDNF rs6265*의 변이형 보유자의 음주 빈도가 높아질 가능성을 보여주는데 이는 W형에 비하여 H+M형에서 AST 및 ALT 등 간 손상 지표와 혈당 지표인 HbA1c가 높았으며 궁극적으로 허리둘레가 증가하는 WHR 비율의 증가와 무관하지 않다고 생각된다.

본 연구에서는 *BDNF rs6265* 유전자형에 따라 W형과 H+M형 간 일부 신체계측 및 임상수치에서 유의미한 차이가 관찰되었다. WHR은 H+M형에서 더 높았으나 보정 후 유의성이 사라졌다. 성별과 연령의 영향을 완벽히 배제하기 어렵지만, Zhang 등(2023)이 보고한 바와 같이 *BDNF* 변이형이 WHR을 매개로 하여 serum *BDNF* 수치 조절에 영향을 줄 수 있다는 점과 일부 일치하는 것으로 해석될 수 있다 [65]. HbA1c는 H+M형에서 더 높았고 보정 전에는 유의하였으나, 보정 후 유의성이 소실되었다. *BDNF*와 당대사 간의 연관성에 대해 Grundmann 등(2020)은 *BDNF* 변이형 보유 시 serum *BDNF*는 감소하고 HbA1c가 증가하여 제2형 당뇨 위험이 높아질 수 있음을 보고하였으나 [66], Suwa 등(2007)은 여성 당뇨 환자가 건강인보다 serum *BDNF*가 높다고 보고하였다 [67]. 본 연구에서도 성별 및 연령 보정 후 유의성이 사라진 점을 고려할 때, *BDNF*와 당대사 간의 관계는 성별, 연령과 같은 다양한 요인의 영향을 받을 수 있음을 시사한다.

설문조사 결과의 경우, Colzato 등(2011)에 따르면, *BDNF rs6265*의 Met 대립유전자를 보유한 개인은 스트레스에 대한 예측 반응과 불안 수준이 높고, 이에 따라 음주 소비가 증가하는 경향이 보고된 바 있다 [68]. 이는 *BDNF* 변이로 인한 기능 저하가 스트레스 조절 및 보상회로에 영향을 주어, 변이형 보유자가 음주 습관에 더욱 취약할 수 있음을 시사한다.

4) 식이섭취 조사

BDNF 유전자형에 따른 식이섭취 분석 결과, 대부분의 영양소 섭취량에서는 W형과 H+M형 간 유의한 차이가 나타나지 않았다. 다만 나트륨의 경우, H+M형에서 유의하게 높은 섭취량을 보였으며(Fig 4), 이는 *BDNF rs6265* 변이형 보유자가 고염식 섭취 경향을 가질 가능성을 시사한다. 칼륨과 Na/K ratio는 W형과 H+M형 간 차이가 유의하지 않았지만, H+M형이

더 높은 수치를 나타냈다. 결론적으로 *BDNF rs6265*의 변이형 보유자의 경우 나트륨 저감화 및 금주 등 식습관 교정이 필요하며 이를 시행하지 않을 경우 간 손상 지표, 혈당수치 및 허리둘레 등의 증가를 포함한 비만 표현형의 변화를 예측할 수 있다.

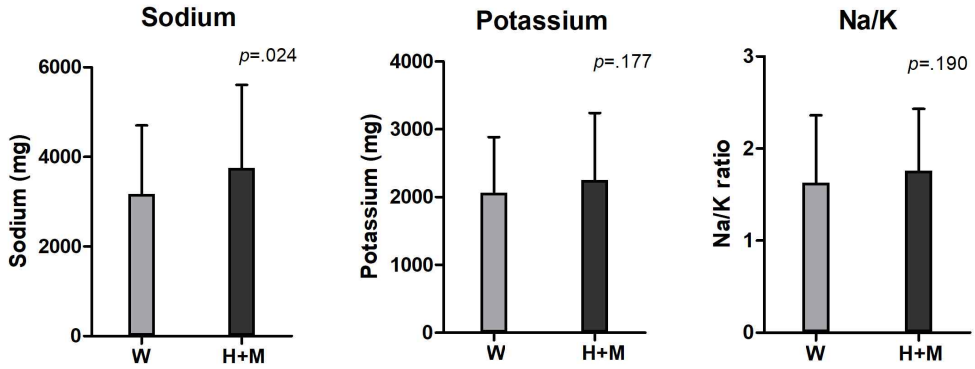

Fig 4. Comparison of sodium and potassium intake and Na/K ratio according to *BDNF rs6265* genotypes.

Mean±SD, *P* values are determined by Student's t-test.
$^{*}P<0.05$, $^{**}P<0.01$, $^{***}P<0.001$.
Abbreviation: W, wild; H+M, hetero+mutant; Na, sodium; K, potassium.

Table 7. Anthropometric characteristics and biochemical markers by *BDNF* genotypes.

Variables	Total (n=231)	Wild (n=65)	Hetero+Mutant (n=166)	*P*	$P^{adj)}$
Anthropometric Characteristics					
Age (y)	30.93 ± 10.51	28.98 ± 8.61	31.69 ± 11.10	0.051[b)]	0.231
BMI (kg/m^2)	24.21 ± 4.30	23.73 ± 4.11	24.40 ± 4.37	0.288[a)]	0.651
Ht (cm)	163.54 ± 7.20	164.09 ± 5.99	163.32 ± 7.63	0.421[b)]	0.012
Wt (kg)	64.98 ± 13.64	64.13 ± 13.43	65.31 ± 13.75	0.557[a)]	0.563
RMR (kcal)	1472.76 ± 190.30	1462.54 ± 195.27	1476.77 ± 188.77	0.610[a)]	0.386
RMR/BW	23.08 ± 2.41	23.15 ± 2.03	23.06 ± 2.55	0.786[a)]	0.522
WC (cm)	79.32 ± 11.62	77.46 ± 10.53	80.05 ± 11.97	0.127[a)]	0.658
WHR	0.80 ± 0.07	0.78 ± 0.06	0.81 ± 0.07	0.008[a)]**	0.096
SBP (mmHg)	117.18 ± 13.46	115.28 ± 13.45	117.93 ± 13.44	0.179[a)]	0.582
DBP (mmHg)	70.48 ± 10.52	68.52 ± 11.14	71.24 ± 10.20	0.077[a)]	0.280
Biochemical Markers					
AST (IU/L)	18.48 ± 5.52	17.54 ± 4.66	18.85 ± 5.80	0.076[b)]	0.539
ALT (IU/L)	14.54 ± 9.35	12.42 ± 6.17	15.37 ± 10.22	0.008[b)]**	0.203
AST/ALT	1.49 ± 0.46	1.57 ± 0.43	1.46 ± 0.47	0.103[a)]	0.367
FBS (mg/dL)	90.35 ± 15.40	88.60 ± 10.84	91.04 ± 16.83	0.279[a)]	0.685
HbA1C (%)	5.37 ± 0.39	5.29 ± 0.21	5.40 ± 0.43	0.048[a)]*	0.278
TG (mg/dL)	107.30 ± 82.59	101.65 ± 89.57	109.52 ± 79.87	0.516[a)]	0.895
TC (mg/dL)	192.98 ± 33.12	190.80 ± 26.05	193.83 ± 35.54	0.477[b)]	0.889
HDLc (mg/dL)	62.72 ± 15.40	65.32 ± 14.93	61.70 ± 15.50	0.108[a)]	0.326
LDLc (mg/dL)	116.74 ± 30.89	114.26 ± 26.36	117.71 ± 32.52	0.405[b)]	0.702
Leptin(ng/mL)	21.55 ± 15.44	22.61 ± 16.53	21.13 ± 15.02	0.515[a)]	0.958

Mean±SD, *P* values are determined by Student's t-test[a)] or Welch's t-test[b)].
Adjusted *P* values are determined by ANCOVA adjusting by age.
*$P<0.05$, **$P<0.01$, ***$P<0.001$.
Abbreviation: BMI, body mass index; Ht, height; Wt, weight; RMR, resting metabolic rate; RMR/BW, resting metabolic rate/body weight; WHR; waist-to-hip ratio; SBP, systolic blood pressure; DBP, dystolic blood pressure; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; FBS, fasting blood glucose; HbA1C, Hemoglobin A1C; TG, triglycerides; TC, total cholesterol; HDLc, high-density lipoprotein cholesterol; LDLc, low-density lipoprotein cholesterol.

Table 8. Sociodemographic, dietary, and health Behavioral characteristics by *BDNF* genotypes.

Variables	Total	Genotypes		*P*
		Wild	Hetero +Mutant	
Sociodemographic Characteristics				
Education Level				
<High school	1(0.4)	0(0.0)	1(0.6)	0.452[a)]
High school	62(27.2)	14(21.5)	48(29.4)	
College/University	126(55.3)	41(63.1)	85(52.1)	
Graduate degree[†]	39(17.1)	10(15.4)	29(17.8)	
Economic Income[‡]				
<1 million	10(4.5)	4(6.3)	6(3.8)	0.597[a)]
1-2.99 million	25(11.2)	9(14.3)	16(10.0)	
3-4.99 million	59(26.5)	17(27.0)	42(26.3)	
≥5 million	129(57.8)	33(52.4)	96(60.0)	
Family History				
OB				
No	136(59.1)	36(55.4)	100(60.6)	0.552[b)]
Yes	94(40.9)	29(44.6)	65(39.4)	
CVD				
No	92(39.8)	26(40.0)	66(39.8)	1.000[b)]
Yes	139(60.2)	39(60.0)	100(60.2)	
DB				
No	126(54.8)	34(52.3)	92(55.8)	0.661[b)]
Yes	104(45.2)	31(47.7)	73(44.2)	
Dietary Habits				
Skipping Breakfast				
None	22(9.6)	6(9.2)	16(9.7)	0.741[a)]
1~2days	31(13.5)	9(13.8)	22(13.3)	
3~4days	42(18.3)	13(20.0)	29(17.6)	
5~6days	71(30.9)	16(24.6)	55(33.3)	
all days	64(27.8)	21(32.3)	43(26.1)	
Eating out for Lunch				
0~2days	142(64.0)	38(63.3)	104(64.2)	1.000[b)]
3~7days	80(36.0)	22(36.7)	58(35.8)	
Eating out for Dinner				
0~2days	132(59.7)	38(60.3)	94(59.5)	1.000[b)]
3~7days	89(40.3)	25(39.7)	64(40.5)	

(Continued)

Variables	Total	Genotypes		*P*
		Wild	Hetero +Mutant	
Health Behaviors				
Smoking				
No	200(87.3)	58(89.2)	142(86.6)	0.665[b)]
Yes	29(12.7)	7(10.8)	22(13.4)	
Alcohol Consumption				
None	99(43.0)	30(46.2)	69(41.8)	0.082[a)]
1~2days	98(42.6)	31(47.7)	67(40.6)	
3~7days	33(14.3)	4(6.2)	29(17.6)	
Sleeping time				
≤5h	22(9.6)	8(12.3)	14(8.5)	0.572[a)]
6-7h	152(66.1)	44(67.7)	108(65.5)	
8-9h	54(23.5)	13(20.0)	41(24.8)	
≥10h	2(0.9)	0(0.0)	2(1.2)	
Exercise				
Aerobic-Moderate Intensity				
None	60(26.2)	17(26.2)	43(26.2)	0.999[a)]
1~2days	91(39.7)	26(40.0)	65(39.6)	
≥3days	78(34.1)	22(33.8)	56(34.1)	
Aerobic-High Intensity				
None	124(53.9)	32(49.2)	92(55.8)	0.655[a)]
1~2days	69(30.0)	21(32.3)	48(29.1)	
≥3days	37(16.1)	12(18.5)	25(15.2)	
Weight Training				
None	133(58.3)	34(52.3)	99(60.7)	0.594[a)]
1~2days	60(26.3)	20(30.8)	40(24.5)	
≥3days	35(15.4)	11(16.9)	24(14.7)	

n(%); subjects numbers (percentages).
P values were determined by Pearson's chi-square test[a)] or Fisher's exact test[b].
$^{*}P<0.05$, $^{**}P<0.01$, $^{***}P<0.001$.
† ; Individuals with master's, doctoral, or Ph.D. degree.
‡ ; Refers to KRW, the official currency of the Republic of Korea.
Abbreviation: OB, obesity; CVD, cardiovascular disease; DB, diabetes mellitus.

3. 유전자형과 비만 여부에 따른 차이

유전자형(genotype; W vs. H+M, allele; w vs. m)과 비만 여부(nOB vs. OB)에 따라 네 군 간의 차이를 분석하기 위하여 one-way ANOVA를 시행하였다. 단, 유전자형이 genotype과 allele 기준으로 분석하였을 때 결과가 상이하여 아래와 같이 각 기준에 따라 분석한 결과를 제시하였다.

1) Genotype 기준 (W vs. H+M)

BDNF genotype에 따른 신체계측, 임상수치, 식이섭취 지표를 비교하였다. 그 결과, RMR, RMR/BW, HbA1c, LDLc, 나트륨(Na), 필수 아미노산(EAA) 섭취량에서 그룹 간 유의한 차이가 관찰되었다 (Fig 5).

RMR은 H+M-OB군에서 가장 높게 나타났으며, RMR/BW는 H+M-nOB군에서 가장 높고 W-OB군에서 가장 낮았다. HbA1c는 H+M-OB군에서 가장 높은 수치를 보였으며, LDLc 역시 동일한 그룹에서 유의하게 상승하였다. 또한, 나트륨과 필수 아미노산 섭취량 역시 H+M-OB군에서 가장 높은 경향을 나타냈다.

2) Allele 기준 (w vs. m)

BDNF allele에 따른 신체계측, 임상수치, 식이섭취 지표를 비교한 결과, RMR, RMR/BW, HbA1c, TC, 나트륨(Na), 칼륨(K) 섭취량에서 집단 간 유의한 차이가 관찰되었다 (Fig 6).

RMR은 OB군에서 nOB군보다 유의하게 높았으며, 특히 m-OB군에서 가장 높은 수치를 나타냈다. 반면, RMR/BW는 m-nOB군에서 가장 높고, w-OB 및 m-OB군에서 상대적으로 낮게 나타났다. HbA1c와 TC는 m-OB군에서 가장 높은 값을 보여, 비만 상태의 변이형 보유자가 혈당 및 지질

대사 이상에 더 취약할 수 있음을 시사하였다. Na와 K 섭취량 역시 m-OB 군에서 유의하게 높게 나타났다.

본 연구에서는 *BDNF rs6265* 유전자형과 비만도에 따라 에너지 효율, 체내 당 대사, 지질대사 및 식이 섭취에 복합적인 영향을 미칠 수 있음을 확인하였다. 특히, RMR/BW, HbA1C, LDLc, TC, EAA, Na 및 K 섭취량에서 유의한 집단 간 차이가 관찰되어, *BDNF* 유전자 변이가 대사적 항상성에 영향을 미칠 수 있는 가능성을 보여준다.

선행연구에 따르면, *BDNF rs6265* 유전자의 변이형은 대사 조절 및 식이 섭취 반응성과 밀접한 연관을 가지며, 이로 인한 생리적 반응은 genotype과 allele 수준에서 상이한 양상을 보이는 것으로 나타났다 [69]. Dooley 등(2016) 및 Eyileten 등(2017)은 Met allele 보유자가 Val/Val형에 비해 serum *BDNF* 농도가 유의하게 낮고, 그로 인해 대사질환에 대한 감수성에도 차이가 유발될 수 있음을 제시하였다 [70, 71].

이러한 선행 근거를 바탕으로, 본 연구에서는 *BDNF rs6265*의 genotype 뿐만 아니라 allele 기반의 비교 분석을 병행하여 수행하였다. 이는 특정 유전자형 내에서도 allele의 구성 차이에 따라 대사적 반응성이 달라질 수 있다는 점을 고려한 것으로, genotype 단위의 분석만으로는 확인되지 않는 차이를 확인하고자 하였다.

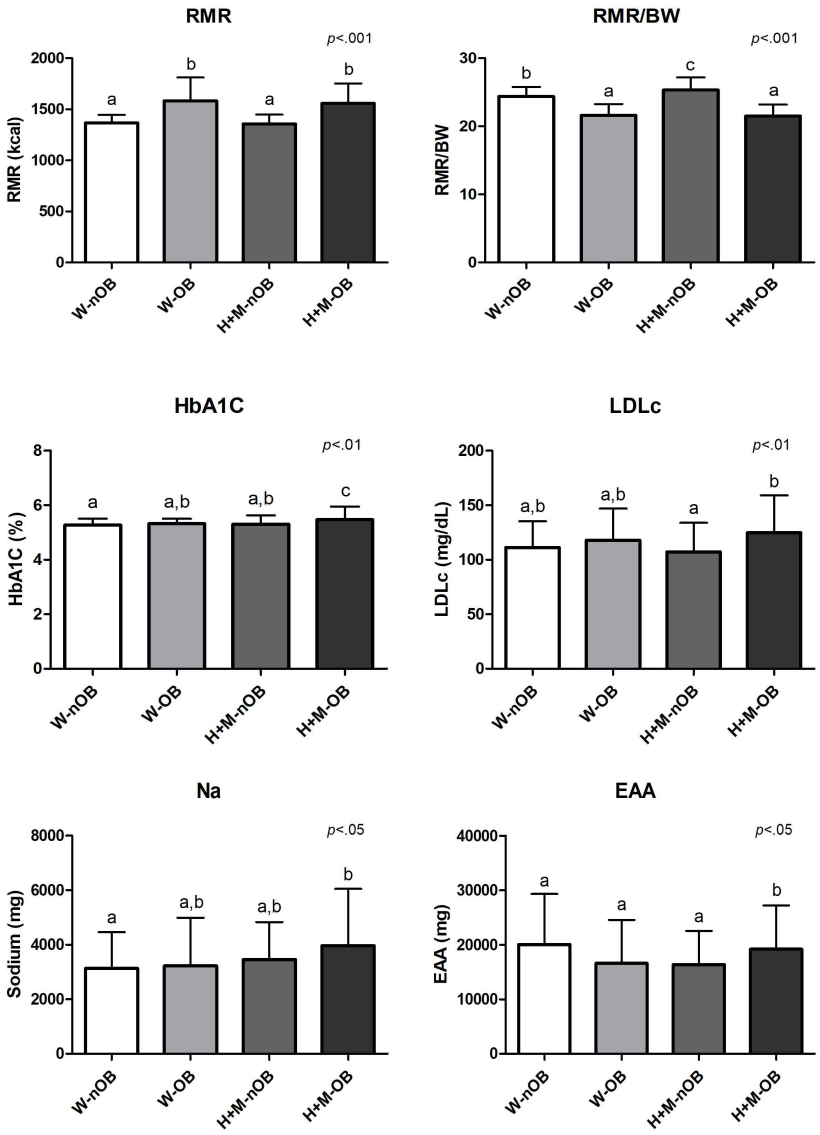

Fig 5. Comparison of anthropometric, biochemical, and dieatry intake markers according to *BDNF rs6265* genotype and obesity status.

Mean±SD. Data were assessed by one-way ANOVA with Scheffe's post-hoc test. Superscript letters (a, b, and c) indicate significant differences between groups at $p<0.05$. Anthropometric markers include RMR and RMR/BW; biochemical markers include HbA1C and LDLc; dietary intake markers include Na and EAA.
Abbreviation: RMR, resting metabolic rate; RMR/BW, resting metabolic rate/body weight; HbA1C, hemoglobin A1C; LDLc, low-density lipoprotein; EAA, essential amino acid.

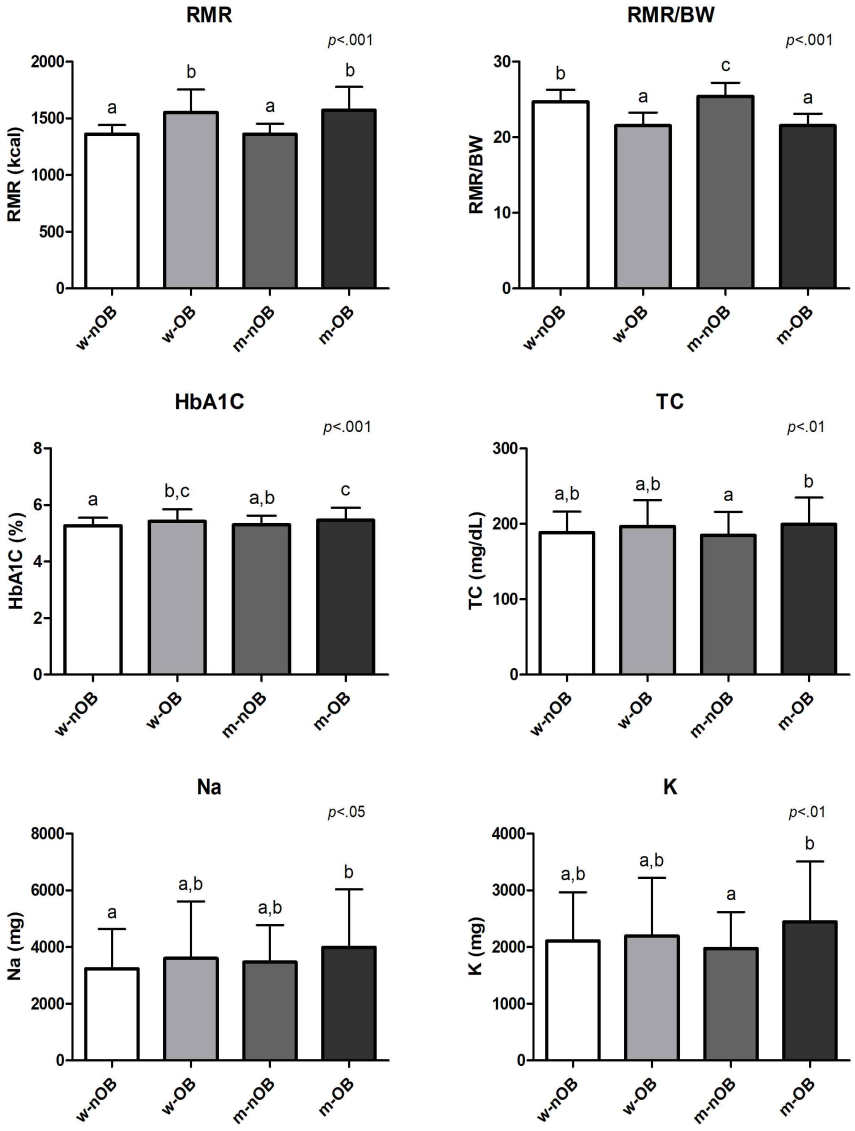

Fig 6. Comparison of anthropometric, biochemical, and dieatry intake markers according to *BDNF rs6265* allele and obesity status.

Mean±SD. Data were assessed by one-way ANOVA with Scheffe's test. Superscript letters (a, b, and c) indicate significant differences between groups at $p<0.05$.
Anthropometric markers include RMR and RMR/BW; biochemical markers include HbA1C and TC; dietary intake markers include Na and K.
Abbreviation: RMR, resting metabolic rate; RMR/BW, resting metabolic rate/body weight; HbA1C, hemoglobin A1C; TC, total cholesterol; Na, sodium; K, potassium.

4. 유전자와 비만 간 상호관계 분석

유전자형(wild; W vs. hetero+mutant; H+M)과 비만 여부(OB vs. nOB) 간의 상호작용 효과를 확인하기 위하여 이원 분산분석(two-way ANOVA)를 통해 신체계측, 임상수치, 영양소 섭취량을 분석하였다.

1) 신체계측 및 임상수치

신체계측 및 임상수치를 비교한 결과는 (Table 9)에 제시하였다. 분석 결과, 대부분의 신체계측 및 임상수치 지표에서 유전자형과 비만 여부 간의 유의한 상호작용이 확인되지 않았다. 그러나 RMR/BW에서는 보정 전 유의한 상호작용 효과가 관찰되었으며, 이는 OB군 내에서도 *BDNF* 유전자형에 따라 에너지 대사 효율이 달라질 가능성을 시사한다. 다만, 성별과 연령을 보정한 결과, RMR/BW에서의 상호작용 효과는 유의하지 않게 나타났다. 이러한 결과는 기초대사량 변화의 주요 요인인 성별 및 연령이 *BDNF* 유전자형과 비만도 간의 관계에 영향을 미칠 수 있음을 나타낸다.

2) 식이섭취 조사

영양소 섭취량의 차이를 분석한 결과는 (Table 10)에 제시하였다. 영양소 변수 중, 식이섬유(fiber), vitamin E, 엽산(folate), 인(phosphorus, P), 칼륨(potassium, K), 마그네슘(magnesium, Mg), 콜레스테롤(cholesterol), 다가불포화지방산(PUFA), 총 아미노산, 필수아미노산에서 유전자형과 비만 여부 간의 유의한 상호관계가 확인되었다.

인, 칼륨, 마그네슘, 콜레스테롤, PUFA 섭취량은 보정 전에는 유의적이었으나, 성별, 연령, 총 에너지 섭취량을 보정한 후에는 유의성이 소실되었다. 해당 항목에서 H+M-OB군이 대체로 가장 높은 섭취량을 나타내는 경향이

관찰되었다. 또한, 식이섬유, vitamin E, 엽산, 총 아미노산, 필수 아미노산의 경우 보정 전과 후 모두 유의적으로 나타났다. W형에서는 nOB군이 OB군보다 섭취량이 높은 반면, H+M형에서는 OB군이 nOB군보다 섭취량이 높게 나타나 유전자형에 따라 식이 섭취 양상이 상반되는 특성을 보였다.

본 연구 결과에서 RMR은 W-OB군에서 가장 높았고 RMR/BW는 H+M-OB군에서 가장 낮게 나타났으며 두 지표 모두 보정 전, 후 유의적이었다. 이는 *BDNF rs6265* 변이형을 보유할수록 에너지 소비 불균형으로 인한 체중 증가 위험에 더 취약할 수 있음을 시사한다. 이러한 결과는 *BDNF*를 시상하부 복내측핵에 주입한 동물실험에서 음식 섭취 감소 및 에너지 소비 증가로 체중이 감소하였다는 Wang 등(2010)의 결과와 연결된다 [72]. 이와 같은 결과는 *BDNF*가 에너지 소비를 촉진하는 역할을 수행함을 뒷받침하며, 본 연구에서는 해당 기능이 *rs6265* 변이로 인해 저해될 경우 체중 증가와 대사 효율 저하로 이어질 수 있음을 보여주고 있다.

한편, 본 연구에서는 W형과 H+M형 간의 AST, TC, LDLc 수치의 차이가 유의적이지 않았다. AST는 간세포 손상 또는 염증에 따라 상승하며, 비만과 관련된 간 대사 이상(지방간 등)과도 밀접하게 연관된다 [73]. 일부 선행연구에서는 *BDNF* 변이형 보유자가 비만에 의해 유발되는 간 스트레스 또는 염증 반응에 더 민감하게 반응할 수 있다고 보고한 바 있으나 [74], 본 연구에서는 관련 양상이 명확히 확인되지 않았다.

Vidović 등(2020)의 연구에 의하면 LDLc에서 유전자형 간 유의한 차이가 없었지만 [75], Bathina 등(2015)의 연구에서는 TC와 LDLc가 혈청 *BDNF* 수치와 양의 상관관계를 가진다고 보고되어 있다 [28]. 그러나 본 연구에서는 지질 지표에서 *BDNF* 유전자형과 비만 간에 유의한 상호관계가 나타나지 않았다. 현재 지질 지표와 관련된 기존 연구 결과는 일관되지 않은 경향

이 있다. 이는 간의 지질 대사, 식이섭취, 관련 유전자(Low density lipoprotein receptor, LDLR; Apolipoprotein B, APOB)의 조절 등의 영향을 받기 때문에 *BDNF*의 작용은 간접적으로 나타날 가능성이 있다 [76].

식이섭취 조사의 경우, 선행연구에서는 *BDNF*의 변이형이 있는 경우 탄수화물, 단백질, 또는 지방 섭취가 높고 BMI 증가 등 비만 발생의 위험이 높아지는 것으로 보고되었다 [44, 45]. 그러나 본 연구에서는 열량 영양소에서 유의미한 상호관계가 관찰되지 않았다.

나트륨의 경우, 유의한 상호관계가 나타나지 않았지만 H+M-OB군에서 섭취량이 가장 높았다. *BDNF* 변이형을 가진 개인은 중추신경계의 *BDNF* 기능 저하로 인해 부교감신경 조절 능력이 감소하고, 이에 따라 혈압 조절에 취약할 수 있다. 고염 섭취 시 바소프레신 분비와 신경세포의 과흥분성이 증가하는데, *BDNF* 기능이 저하된 경우 이러한 반응이 과도해질 수 있다. 이로 인해 *BDNF* 비만형 변이 보유자가 나트륨을 과잉 섭취할 시 고혈압과 심혈관계 질환 위험이 증가할 가능성이 있다 [77].

식이섬유, vitamin E, 엽산, 인, 칼륨, 마그네슘, 총 아미노산, 필수아미노산 섭취량의 경우, W형에서는 OB군에서 섭취가 감소한 반면 H+M형에서는 OB군에서 더 높게 나타났다. 이는 *BDNF* 유전자형에 따라 영양소 섭취 양상이 서로 다르게 조절될 수 있음을 보여준다. 그러나 관련 기전은 아직 명확히 밝혀지지 않았다. 이러한 섭취 차이가 실제 대사 상태에 미치는 영향을 해석하기 위해서는 섭취량뿐 아니라 개인별 흡수율, 대사율, 관련 대사 지표 등 여러 요소를 복합적으로 고려해야 한다.

Table 9. Anthropometric characteristics and biochemical markers according to *BDNF* genotypes and obesity status.

Variables	Total (n=231)	Wild		Hetero+Mutant		*P*	$P^{adj)}$
		nOB (n=36)	OB (n=29)	nOB (n=67)	OB (n=99)		
Anthropometric Characteristics							
BMI (kg/m^2)	24.21 ± 4.30	21.03 ± 1.57	27.08 ± 3.81	20.49 ± 1.60	27.04 ± 3.60	0.560	0.723
SMM (kg)	23.65 ± 5.18	21.55 ± 1.77	25.07 ± 5.54	20.74 ± 3.16	25.78 ± 5.73	0.292	0.329
FM (kg)	22.04 ± 8.42	16.62 ± 4.24	27.46 ± 8.41	15.47 ± 3.70	26.46 ± 7.78	0.938	0.934
Wt (kg)	64.98 ± 13.64	56.23 ± 5.45	73.94 ± 13.97	53.95 ± 6.05	72.99 ± 12.07	0.657	0.706
WC (cm)	79.32 ± 11.62	71.01 ± 5.42	85.47 ± 9.83	70.64 ± 6.40	86.42 ± 10.59	0.611	0.932
WHR	0.80 ± 0.07	0.75 ± 0.04	0.810 ± 0.06	0.77 ± 0.06	0.83 ± 0.07	0.688	0.661
RMR (kcal)	1472.76 ± 190.30	1365.34 ± 80.94	1583.20 ± 227.47	1358.07 ± 89.23	1557.10 ± 196.16	0.695	0.583
RMR/BW	23.08 ± 2.41	24.39 ± 1.37	21.62 ± 1.63	25.34 ± 1.82	21.51 ± 1.67	0.034*	0.386
SBP (mmHg)	117.18 ± 13.46	110.53 ± 11.07	121.17 ± 13.99	115.13 ± 12.39	119.82 ± 13.84	0.124	0.060
DBP (mmHg)	70.48 ± 10.52	67.08 ± 10.73	70.31 ± 11.55	70.21 ± 8.95	71.94 ± 10.95	0.628	0.313

(Continued)

Variables	Total (n=231)	Wild		Hetero+Mutant		*P*	$P^{adj)}$
		nOB (n=36)	OB (n=29)	nOB (n=67)	OB (n=99)		
Biochemical Markers							
AST (IU/L)	18.48 ± 5.52	17.19 ± 4.21	17.97 ± 5.21	17.00 ± 3.94	20.10 ± 6.49	0.143	0.493
ALT (IU/L)	14.54 ± 9.35	10.11 ± 3.44	15.28 ± 7.55	11.00 ± 5.54	18.33 ± 11.55	0.399	0.738
AST/ALT	1.49 ± 0.46	1.78 ± 0.38	1.31 ± 0.35	1.71 ± 0.44	1.30 ± 0.43	0.649	0.357
FBS (mg/dL)	90.35 ± 15.40	88.78 ± 12.35	88.38 ± 8.81	88.84 ± 17.57	92.54 ± 16.23	0.368	0.591
HbA1C (%)	5.37 ± 0.39	5.27 ± 0.24	5.32 ± 0.18	5.30 ± 0.33	5.47 ± 0.48	0.269	0.681
TG (mg/dL)	107.30 ± 82.59	81.19 ± 45.21	127.03 ± 120.74	81.84 ± 44.07	128.25 ± 92.49	0.981	0.582
TC (mg/dL)	192.98 ± 33.12	191.14 ± 25.69	190.38 ± 26.93	184.52 ± 31.02	200.13 ± 37.14	0.091	0.236
HDLc (mg/dL)	62.72 ± 15.40	72.22 ± 13.42	56.76 ± 12.14	69.43 ± 14.44	56.47 ± 13.99	0.540	0.372
LDLc (mg/dL)	116.74 ± 30.89	111.33 ± 23.97	117.90 ± 29.08	107.22 ± 26.70	124.81 ± 34.27	0.217	0.381
Leptin (ng/mL)	21.55 ± 15.44	15.94 ± 9.89	30.88 ± 19.36	14.40 ± 8.51	25.69 ± 16.71	0.387	0.590

Mean±SD. Data were assessed by two-way ANOVA. Adjusted p-value were determined by ANCOVA adjusting by age and sex.
$^{*}P<0.05$, $^{**}P<0.01$, $^{***}P<0.001$.
Abbreviation: BMI, body mass index; SMM, skeletal muscle mass; FM, fat mass; Wt, weight; WC, waist circumference; WHR; waist-to-hip ratio; RMR, resting metabolic rate; RMR/BW, resting metabolic rate/body weight; SBP, systolic blood pressure; DBP, dystolic blood pressure; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; FBS, fasting blood glucose; HbA1C, Hemoglobin A1C; TG, triglycerides; TC, total cholesterol; HDLc, high-density lipoprotein cholesterol; LDLc, low-density lipoprotein cholesterol.

Table 10. Dietary intake according to *BDNF* genotypes and obesity status.

Variables	Total (n=230)	Wild		Hetero+Mutant		*P*	$P^{adj)}$
		nOB (n=36)	OB (n=29)	nOB (n=66)	OB (n=99)		
Energy (kcal)	1798.28 ± 616.68	1816.75 ± 606.82	1755.07 ± 511.34	1718.67 ± 447.69	1857.30 ± 735.55	0.274	0.349
CHO (g)	212.17 ± 72.78	207.84 ± 73.09	207.14 ± 53.80	210.47 ± 62.34	216.34 ± 83.85	0.762	0.262
Fat (g)	64.88 ± 27.31	70.06 ± 30.37	63.87 ± 25.25	61.07 ± 21.15	65.83 ± 30.23	0.177	0.332
Protein (g)	76.75 ± 29.30	79.06 ± 27.32	74.83 ± 23.03	70.24 ± 22.95	80.82 ± 34.50	0.087	0.211
Fiber (g)	16.89 ± 8.25	17.39 ± 6.98	13.77 ± 5.02	15.39 ± 5.94	18.62 ± 10.18	0.005**	0.050
Sugar (g)	37.78 ± 22.90	44.25 ± 23.58	34.29 ± 24.39	38.03 ± 22.65	36.28 ± 22.25	0.225	0.672
Vit A (μg RAE)	367.42 ± 284.01	366.92 ± 261.53	341.30 ± 162.95	326.07 ± 156.10	402.82 ± 371.07	0.224	0.730
Vit D (μg)	1.40 ± 1.17	1.55 ± 1.18	1.40 ± 1.24	1.28 ± 1.24	1.42 ± 1.11	0.397	0.842
Vit E (mg)	11.20 ± 6.62	12.04 ± 8.29	10.04 ± 4.32	9.39 ± 4.89	12.45 ± 7.23	0.009	0.050
Vit C (mg)	53.83 ± 40.49	50.88 ± 42.14	42.90 ± 33.47	51.43 ± 40.87	59.71 ± 41.12	0.174	0.605
Vit B1 (mg)	1.26 ± 1.19	1.54 ± 2.27	0.98 ± 0.31	1.22 ± 1.21	1.26 ± 0.62	0.086	0.101
Vit B2 (mg)	1.42 ± 0.57	1.46 ± 0.62	1.32 ± 0.43	1.34 ± 0.45	1.48 ± 0.64	0.095	0.345
Niacin (mg)	13.82 ± 6.26	13.64 ± 6.03	13.74 ± 5.38	13.14 ± 6.05	14.37 ± 6.74	0.549	0.904
Vit B6 (mg)	0.57 ± 0.60	0.65 ± 1.25	0.50 ± 0.31	0.54 ± 0.36	0.57 ± 0.41	0.314	0.422
Folate (μg)	210.87 ± 107.30	231.76 ± 140.44	175.41 ± 75.76	185.06 ± 71.15	230.86 ± 116.09	0.001**	0.012*
Vit B12 (μg)	3.47 ± 2.43	3.34 ± 1.89	3.16 ± 2.13	3.46 ± 2.43	3.62 ± 2.69	0.640	0.719

(Continued)

Variables	Total (n=230)	Wild		Hetero+Mutant		P	$P^{adj)}$
		nOB (n=36)	OB (n=29)	nOB (n=66)	OB (n=99)		
Ca (mg)	457.38 ± 225.53	497.84 ± 209.97	430.82 ± 173.75	421.53 ± 191.34	474.35 ± 261.21	0.073	0.340
P (mg)	1018.45 ± 382.26	1035.60 ± 398.45	976.80 ± 303.66	917.71 ± 307.54	1091.57 ± 427.58	0.038*	0.161
Na (mg)	3593.00 ± 1781.72	3128.41 ± 1336.57	3223.16 ± 1763.98	3454.89 ± 1375.73	3962.35 ± 2089.32	0.429	0.995
K (mg)	2200.85 ± 945.49	2185.79 ± 925.57	1918.64 ± 645.66	1976.17 ± 669.89	2438.77 ± 1118.66	0.008**	0.074
Na/K	1.72 ± 0.69	1.55 ± 0.67	1.73 ± 0.79	1.82 ± 0.60	1.72 ± 0.72	0.171	0.397
Mg (mg)	198.63 ± 94.59	208.59 ± 115.27	175.87 ± 77.15	174.22 ± 69.26	217.96 ± 101.56	0.006**	0.069
Fe (mg)	11.93 ± 7.57	12.77 ± 10.66	11.05 ± 5.01	11.81 ± 8.36	11.97 ± 6.26	0.403	0.651
Cholesterol (mg)	263.02 ± 138.30	270.96 ± 130.71	239.86 ± 111.47	233.53 ± 111.61	286.59 ± 159.54	0.039*	0.085
FA (g)	48.39 ± 22.25	53.07 ± 26.89	46.83 ± 20.37	44.37 ± 17.46	49.82 ± 23.59	0.076	0.216
SFA (g)	18.48 ± 10.70	20.89 ± 11.09	19.05 ± 8.53	17.29 ± 10.58	18.24 ± 11.20	0.380	0.772
MUFA (g)	18.52 ± 9.29	20.11 ± 11.10	17.63 ± 8.32	17.19 ± 7.45	19.08 ± 9.91	0.113	0.380
PUFA (g)	12.80 ± 6.44	14.23 ± 7.92	11.86 ± 5.10	11.59 ± 5.36	13.36 ± 6.76	0.030*	0.103
TFA (g)	0.45 ± 0.30	0.43 ± 0.28	0.52 ± 0.37	0.41 ± 0.27	0.47 ± 0.30	0.706	0.164
AA (mg)	39415.81 ± 16730.91	43106.34 ± 19839.76	35779.96 ± 16904.94	35748.18 ± 13285.60	41583.93 ± 17090.48	0.008**	0.040*
EAA (mg)	18177.07 ± 7849.37	20051.44 ± 9272.81	16666.93 ± 7989.00	16336.05 ± 6197.53	19194.48 ± 8010.38	0.006**	0.030*

Mean±SD. Data were assessed by two-way ANOVA. Adjusted p-value were determined by ANCOVA adjusting by age, sex and total energy intake.

*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001.

Abbreviation: CHO, carbonhydrate; Vit, vitamin;, Ca, calcium; P, phosphorus; Na, sodium; K, potassium; Mg, magnesium; Fe, Iron; FA, fatty acid; SFA, saturated fatty acid; MUFA, mono-unsaturated fatty acid; PUFA, poly-unsaturated fatty acid; TFA, trans fatty acid; AA, amino acid; EAA, essential amino acid; NEAA, non-essential amino acid.

5. 비만 위험 증가에 대한 *BDNF* 유전자형과의 상관 변수

단계적 선형회귀분석(Stepwise linear regression analysis)을 사용하여 *BDNF* 변이형과 함께 비만 위험 증가에 기여하는 변수를 분석하였다. H+M 유전자형에 따른 비만 위험도를 증가시키는 변수를 분석하기 위하여 다양한 종속변수(BMI, RMR, WHR 등)를 선택하였고 모든 영양소는 에너지를 보정한 값을 이용하였다. 모든 분석 모델에서 공차는 0.1 이상, 분산팽창지수(Variance inflation factor; VIF)는 10 미만으로 변수들 간의 다중공선성 문제가 없음을 확인하였다.

1) BMI

BMI에 영향을 미치는 요인을 분석한 결과, 전체 회귀모형은 통계적으로 유의하였으며($F=208.102$, $p<0.001$), adj.$R^2=0.879$로 87.9%의 설명력을 보였다. 분석에 포함된 변수들 모두 BMI에 유의한 영향을 미치는 것으로 나타났다 (Table 11).

우선, *BDNF* 유전자형은 W형에 비해 H+M형에서, 그리고 성별은 남성보다 여성에게 BMI가 증가하는 양상을 보였다. 에너지 대사 관련 변수 중 RMR이 높을수록 BMI는 증가하는 경향을 보였지만, RMR/BW은 BMI와 반비례하는 양상을 보여 대사 효율성이 낮을수록 BMI 증가에 영향을 미친다는 점을 시사한다. 또한, 복부비만 지표인 WHR 역시 유의한 위험 요인으로 확인되었으며, ALT도 BMI와 유의한 양의 관계를 보여 체지방 분포 및 간 대사 기능과 BMI 증가 간의 연관성을 나타낸다. HDLc는 BMI와 음의 상관관계를, leptin은 체내 지방량을 반영하는 호르몬으로서 BMI와 양의 관계를 가진다는 점을 확인하였다. 특히 *BDNF* 변이형 보유자일수록 이러한 위험요인과 상호작용이 더 명확히 나타난다. 또한, (Table 9)에서 확인한 바

와 같이, H+M-OB군에서 RMR이 두 번째로 높았지만, RMR/BW는 가장 낮게 나타났다.

2) RMR

RMR에 영향을 미치는 요인을 분석한 회귀모형은 통계적으로 유의하였으며($F=96.643$, $p<0.001$), adj.R^2=0.746으로 74.6%의 설명력을 가진다. 분석에 포함된 모든 변수가 RMR에 유의적인 영향을 미치는 것으로 나타났다 (Table 11).

성별은 여성에 비해 남성에서 RMR이 유의하게 높게 나타났으며 이 외에도 WHR, SBP, ALT, leptin 모두 RMR과 양의 상관관계를 가지는 결과를 통해 체지방 및 대사 관련 지표가 RMR 증가에 영향을 미치는 변수로 작용함을 확인하였다. *BDNF* 유전자형 역시 RMR에 유의한 영향을 미쳤으며, W형에 비해 H+M형의 RMR이 더 낮게 나타났다.

3) WHR

WHR에 대한 회귀모형은 통계적으로 유의하였다($F=39.512$, $p<0.001$). 모형의 설명력은 adj.R^2=0.503으로 50.3%의 설명력을 가지며, 이때 포함된 모든 변수가 WHR에 유의적인 영향을 미치는 것으로 나타났다 (Table 11). 모형에 포함된 변수 중 *BDNF*, 성별, RMR/BW, ALT, vitamin A는 모두 WHR에 유의한 영향을 미쳤다.

BDNF 유전자형은 양의 관계를 가지기 때문에 H+M형일수록 WHR이 증가하는 경향이 확인되었다. 이는 *BDNF* 다형성이 복부 지방 분포와 일정한 연관성을 가진다는 점을 나타낸다. 성별의 경우, 여성에 비해 남성에게서 WHR이 유의하게 높게 나타났으며, RMR/BW는 WHR과 음의 관계를 보여줌으로써 대사 효율성이 높을수록 복부지방 축적이 감소할 수 있음을 나타

낸다. AST와 vitamin A는 WHR 증가와 비례하는 관계를 보였다. 한편, 당류(sugar)는 음의 상관을 보였으나 유의수준에 도달하지 않아 유의미한 영향 요인으로 확인되지 않았다. (Table 11)에 데이터가 제시되지 않았으나 영양소 변수를 보정하기 전의 결과에서는 당류도 유의적인 영향 요인으로 포함되었다.

본 연구에서는 *BDNF rs6265* 변이형이 비만 위험을 높이는 여러 지표와 상호작용 하는 것을 확인하였다. BMI 회귀모형에서 특히 RMR/BW는 음의 방향으로 작용해 대사 효율 저하가 BMI 증가에 영향을 줄 수 있음을 시사한다. 이는 *BDNF*가 에너지 항상성 및 지방 대사에 관여한다는 Gunstad 등(2006)의 결과와 일치하며, 변이형 보유자가 대사 불균형에 더 취약하다는 가능성을 뒷받침한다 [78].

RMR 회귀모형에서 성별의 경우 생리적으로 남성이 더 높은 대사량을 갖는다는 Redman 등(2014)의 연구 결과와 일치한다 [79]. 또한, 연령은 증가할수록 RMR이 감소하여, Zampino 등(2020)이 제시한 노화에 따른 대사 기능 저하와도 부합한다 [80]. *BDNF* 변이형은 W형보다 RMR이 낮게 나타나 기초대사량의 감소와의 연관성을 시사하며, 이는 Tran 등(2022)이 보고한 *BDNF*의 시상하부 경로를 통한 에너지 소비 조절 메커니즘과도 일치한다. 이와 같은 결과는 Met 대립유전자 보유자가 체중 증가에 더 민감할 수 있음을 시사한다 [81].

WHR 회귀모형에서는 *BDNF* 변이형이 복부 비만과 양의 상관성을 보였고, RMR/BW와는 음의 관계를 보여 대사 효율성이 높을수록 복부 지방 축적이 낮아질 수 있음을 나타냈다. Zhang 등(2023)이 WHR이 *BDNF* 유전자형과 혈청 *BDNF* 수치 간의 매개 역할을 한다고 보고한 점과도 일부 일치하며, 본 연구 역시 유전자형에 따른 지방 분포의 차이를 시사한다 [65]. 이

러한 결과는 WHR이 BMI와 더불어 비만 표현형의 보완적 지표로 활용할 수 있는 가능성을 제시한다 [82]. 일부 선행연구에서는 vitamin A가 BDNF의 발현을 촉진하고 변이형을 가진 경우 더 적게 섭취한다고 보고된 바 있으나 [83], 본 연구의 결과는 이와 일치하지 않았다. 본 연구 대상자들의 vitamin A 평균 섭취량은 367.42μg RAE로, 한국인 성인의 권장섭취량 600~800μg RAE의 약 50%에 못 미치는 수준이었다. 이러한 대상자들의 특성을 고려했을 때 전반적으로 vitamin A의 섭취를 늘릴 것을 권장해야 한다. 당류 섭취와 WHR 간 상관성은 보정 이후 유의성이 사라진 점에서, 식습관 및 환경적 요인을 포괄적으로 고려할 필요가 있다.

Table 11. Factors contributing to increased obesity risk using obesity-related dependent variables.

Obesity Pheno -types	Variables	β	*P*	F	*P*	R^2	Adj. R^2
BMI	*BDNF*	0.051	0.033*	208.102	<0.001	0.883	0.879
	Sex	-0.147	<0.001***				
	RMR (kcal)	0.417	<0.001***				
	RMR/BW	-0.465	<0.001***				
	WHR	0.067	0.038*				
	ALT (IU/L)	0.058	0.047*				
	HDLc (mg/dL)	-0.055	0.044*				
	Leptin (ng/mL)	0.207	<0.001***				
RMR	*BDNF*	-0.074	0.031*	96.643	<0.001	0.754	0.746
	Sex	0.671	<0.001***				
	Age	-0.311	<0.001***				
	WHR	0.158	<0.001***				
	SBP (mmHg)	0.128	<0.001***				
	ALT (IU/L)	0.186	<0.001***				
	Leptin (ng/mL)	0.317	<0.001***				
WHR	*BDNF*	0.100	0.036*	39.512	<0.001	0.516	0.503
	Sex	0.251	<0.001***				
	RMR/BW	-0.415	<0.001***				
	ALT (IU/L)	0.202	<0.001***				
	Vit A (μg RAE)	0.184	<0.001***				
	Sugar (g)	-0.086	0.076				

Reference group: sex, female; *BDNF* genotype, wild.
*$P<0.05$, **$P<0.01$, ***$P<0.001$.
Abbreviation: BMI, body mass index; WHR; waist-to-hip ratio; RMR, resting metabolic rate; RMR/BW, resting metabolic rate/body weight; SBP, systolic blood pressure; ALT, alanine aminotransferase; HDLc, high-density lipoprotein cholesterol.

6. 본 연구의 제한점

첫째, 본 연구는 대상자의 자발적인 모집으로 이루어져서 대상자 수가 충분히 많이 확보되지 않았고, 유전자형별, 성별 간 불균형이 존재하였다. 이는 통계적 검정 방식과 유의미한 차이나 상호작용을 검출하는 데 제한을 줄 수 있으며, 결과의 일반화 가능성도 낮출 가능성이 있다. 특히 비만 여부 및 유전자형에 따른 표현형 차이를 분석할 때 각 군의 충분한 표본 수의 확보가 필수적이라는 점에서 향후 대규모 표본을 통한 검증이 필요하다. 특히 성별 간 대사적 차이가 분명하여 보정하였음에도 불구하고 남성의 수가 매우 적은 관계로 다양한 성별 차이에 따른 분석은 불가하였다.

둘째, *BDNF* 유전자의 다형성만을 분석 대상으로 하였으며, 해당 유전자에 의해 발현되는 단백질인 혈청 *BDNF* (serum *BDNF*) 농도는 측정하지 않았다. *BDNF*의 유전적 수준 외 단백질 발현 수준에 따라 대사, 식욕, 체중 조절에 직접적으로 관여하므로 [84, 85, 86], 유전자형과 혈중 농도 간의 상관성에 따른 통합적인 기전을 규명할 수 있다. 따라서 유전자-단백질-표현형 간의 연계성을 확인하기 위하여 *BDNF* 정량 분석을 하거나 혹은 유전자별 중재연구에 따른 표현형 발현 등 연구가 추가로 필요하다.

셋째, 대상자 모집에 있어 selection bias 가능성이 존재한다. 본 연구의 대상자는 모두 자발적으로 참여하였으나, 대체로 체중 감량이나 비만 유전자 검사에 관심이 높은 경향이 있었으며, 실제로 에너지 및 특정 영양소 섭취량이 성인 평균보다 높은 편이었다. 이는 전체 모집단에 대한 대표성을 제한하거나, 영양소 데이터에 영향을 미쳐 식이 섭취와 표현형 간의 연관성을 왜곡했을 가능성이 있다. 정량적 식이조사를 기반으로 유전자-영양 상호작용을 분석하는 연구에서는 이러한 대상자 특성에 의한 편향을 고려해야 한다.

Ⅳ. 요약 및 결론

비만은 당뇨병, 심혈관질환, 암 등 주요 만성질환의 위험인자로, 한국인의 비만유병률이 지속적으로 증가하고 있다. 특히 비만은 유전적 요인의 영향을 크게 받는 질환으로, 인종 간 비만 유전자 발현의 차이가 뚜렷하게 나타난다. 최근까지 약 300종 이상의 비만 후보유전자(*FTO*, *MC4R*, *BDNF* 등)가 보고되었으나, 한국인을 대상으로 한 과학적 근거는 매우 부족하다. 국내에서는 DTC 유전자검사를 통해 비만 관련 항목을 제공하고 있으나, 실제로 승인된 비만유전자는 표현형 항목으로 BMI에 국한된 *FTO*, *MC4R*, *BDNF* 등 3개에 불과하다.

그 중 *BDNF* (Brain-Derived Neurotrophic Factor)는 다양한 인구집단에서 유전자 다형성과 비만 간의 연관성은 연구되어 왔으며, 성별 및 식이요인과의 상호작용도 보고되었다. 그러나 한국인을 대상으로 *BDNF* 유전자와 다양한 비만 표현형, 식이섭취, 대사지표 간의 상관성을 통합적으로 분석한 연구는 부족한 실정이다.

따라서 본 연구는 한국인을 대상으로 *BDNF rs6265* 다형성과 비만 관련 다양한 표현형 간의 연관성을 분석함으로써, 유전자-대사-표현형 간 기초자료를 마련함으로써 한국인 맞춤형 정밀영양 서비스산업에 기여하고자 한다.

본 연구는 2024년 3월부터 5월까지 건강한 한국인 성인 남녀(19세~64세)를 대상으로 모집공고를 통해 참여자를 모집하였으며, 스크리닝 및 중도 탈락자를 반영하여 최종 231명을 연구대상자로 포함하였다. 대상자는 설문조사(교육 및 소득수준, 질병 가족력, 생활습관, 신체활동, 식생활), 신체계측, 혈액검사, 유전자 검사, 식이조사를 수행하였다. 대상자를 비만 여부와 성별에 따라 분류하여 일반적 특성을 분석하였다. 또한, 유전자형을 기준으로 분

류하여 유전자형별 비만 분포를 확인하고 다양한 비만표현형 및 영양소 섭취의 차이와 상관성을 분석하였으며 결과는 다음과 같다.

1. 대상자의 일반적 특성

본 연구는 비만 여부 및 성별에 따른 신체계측, 임상수치, 식생활 및 생활습관의 차이를 분석하였다. OB군은 nOB군에 비해 BMI, RMR, WC, WHR 등 모든 신체계측 지표에서 유의하게 높았으며, 특히 RMR/BW는 낮아 비만 시 체중 대비 대사 효율성이 감소하는 특성이 관찰되었다. 혈압, ALT, HbA1c, TG, LDLc 등 대사 관련 지표들도 OB군에서 유의하게 높은 수준을 보였고, leptin 농도 역시 유의하게 증가하여 체지방 축적과의 생리적 연관성을 시사하였다.

성별에 따른 비교에서는 남성이 여성보다 RMR, WC, 혈압, ALT, FBS, TG 등에서 유의하게 높은 수치를 보였으며, 반면 leptin과 HDLc는 여성이 유의하게 높았다. 이러한 성별에 따른 차이는 체지방 분포나 생리적 대사 차이에 따른 결과로 해석될 수 있다.

설문조사 결과, 비만 가족력은 OB군에서 더 높은 비율로 나타났으며, 이는 유전적 또는 환경적 요인이 비만 발생에 영향을 미칠 수 있음을 뒷받침한다. 성별에 따른 분석에서는 교육 수준, 흡연 여부, 음주 빈도, 아침식사 결식, 외식 빈도 등 일부 사회경제적 요인, 생활습관 및 식생활 요인에서 유의한 차이가 확인되었으며, 특히 남성의 흡연과 음주 비율이 여성보다 현저히 높았다. 이러한 결과는 성별 및 비만 여부에 따라 건강지표와 생활습관 간의 상관성을 고려한 다차원적 분석의 필요성을 시사한다.

2. 대상자의 유전자형에 따른 비교

FTO (*rs9939609*, *rs9939973*, *rs8050136*), *MC4R* (*rs17782313*), *BDNF*

(*rs6265*) 유전자형에 따른 비만 여부를 분석한 결과, 대부분의 SNP에서 비만 분포에 대한 유의한 차이는 없었다. 각 SNP의 MAF는 dbSNP 및 기존 한국인 대상 선행연구에서 보고된 MAF와 유사한 수준이었다. *FTO* 유전자의 경우, H+M형의 빈도가 1.3~3.1%로 매우 낮았고, wild형에 분포가 집중되어 있었다. *MC4R* 유전자의 유전자형 분포는 비만 여부에 따라 유사하였으며, 유의미한 차이는 나타나지 않았다.

다만 *BDNF* 유전자의 경우, W형의 비율은 nOB군에서 35.0%, OB군에서 22.7%로 낮아졌고, H+M형은 OB군에서 77.3%로 유의하게 높게 나타났다. 이는 본 연구에서 유일하게 비만과 유전자형 간의 통계적 연관성이 확인된 결과이며, *BDNF rs6265*에서 변이형을 보유한 개인이 비만에 취약할 수 있음을 시사한다. 이러한 결과는 *BDNF*가 비만 표현형 결정에 있어 핵심적인 유전적 요인으로 작용할 가능성을 뒷받침한다.

BDNF rs6265 유전자형에 따라 W형과 H+M형으로 구분하여 신체계측, 임상수치, 생활습관을 비교한 결과, 일부 지표에서 유의한 차이 혹은 경향성이 관찰되었다.

신체계측에서 H+M형은 W형에 비해 WHR이 높았고, HbA1c도 H+M형에서 더 높은 수준을 보여 비만 및 대사 위험이 상대적으로 높은 양상을 보였다. 그러나 연령과 성별을 보정한 후에는 대부분의 차이가 통계적으로 유의하지 않게 되어, 유전자형 간 대사 지표 차이가 명확히 규명되지는 않았다. 아울러, 혈압, RMR, 간 손상 수치(AST, ALT), 혈중 지질(TG, TC, LDLc, HDLc), leptin 농도에서도 H+M형이 다소 높은 경향을 보였지만 통계적으로 유의하지 않았다.

설문조사 결과, 대부분의 생활습관 및 가족력 항목에서는 유전자형 간 유의한 차이가 없었다. 단, 음주 빈도에서는 H+M형이 W형보다 주 3~7일 음

주 비율이 높게 나타나 유의한 경향성을 보였다. 이는 *BDNF* 변이형 보유자에서 상대적으로 더 높은 음주 행동 특성이 존재할 수 있음을 보여주지만, 행동 및 심리 측면에서 추가적인 연구가 필요하다.

3. 유전자형와 비만 여부에 따른 차이

본 연구에서는 *BDNF rs6265* 유전자형(genotype 및 allele 기준)과 비만 여부에 따라 신체계측, 임상수치, 식이 섭취 간의 차이를 비교하였으며, 유전자 분석 기준에 따라 결과가 상이하게 나타남을 확인하였다.

Genotype(W vs. H+M) 기준 분석에서는 RMR, RMR/BW, HbA1c, LDLc, Na, EAA 섭취량에서 유의한 차이가 나타났다. Allele(w vs. m) 기준 분석에서는 RMR, RMR/BW, HbA1c, TC, Na, K 섭취량에서 유의성이 관찰되었다. 특히 H+M 또는 Met allele을 보유한 OB군에서 여러 대사 지표와 식이 섭취 지표가 가장 불리하게 나타나는 경향이 있었다.

이러한 결과는 *BDNF* 변이형이 에너지 대사 효율, 당 및 지질 대사, 식이 섭취 반응성에 영향을 미칠 수 있으며, 유전자의 대립유전자 구성에 따라 반응 양상이 달라질 수 있음을 시사한다. 따라서 *BDNF rs6265* 변이에 따른 대사적 영향을 정밀하게 파악하기 위해서는 genotype과 allele 수준의 병행 분석이 필요하다.

4. 유전자와 비만 간 상호관계 분석

BDNF rs6265 유전자와 비만 간의 상호작용이 에너지 대사, 혈당 및 지질 대사, 식이 섭취 지표에 미치는 영향을 분석하였다.

그 결과, RMR/BW에서 보정 전 유의한 상호작용이 나타났으나, 성별과 연령 보정 후에는 유의성이 소실되었다. 반면, 식이섭취 지표 중 식이섬유, 비타민 E, 엽산, 총 아미노산, 필수 아미노산에서는 보정 전, 후 모두 유의

한 상호작용이 확인되었으며, 유전자형에 따라 OB군과 nOB군 간 섭취 양상이 상반되게 나타났다. 특히 H+M형 OB군은 에너지 대사 효율이 낮고, 여러 영양소 섭취량이 높아지는 경향을 보여 *BDNF* 변이형 보유자가 대사적으로 더 취약할 수 있음을 시사한다. 지질 지표(TC, LDLc 등)에서는 유의한 상호작용이 확인되지 않았으며, 이는 선행연구들과 마찬가지로 지질 대사에 대한 *BDNF*의 영향이 간접적일 수 있음을 시사한다. 또한, 나트륨 섭취량은 유의한 상호작용은 없었으나 H+M형 OB군에서 가장 높게 나타났으며, 이는 BDNF 기능 저하 시 고염식에 의한 혈압 및 심혈관계 질환 위험 증가와 연계될 수 있으므로 나트륨 저감화가 반드시 필요하다.

이러한 결과는 *BDNF* 유전자형과 비만도의 상호작용이 식이 행태 및 일부 대사 지표에 부정적인 영향을 미칠 수 있음을 보여주며, 유전형에 따른 식이 반응성과 대사 취약성을 고려한 정밀영양 전략의 필요성을 뒷받침한다. 향후 연구에서는 유전자형 외에도 개인의 흡수율, 대사율, 효소 활성 등 생체 내 반응성을 포함한 통합적 분석이 요구된다.

5. 비만 위험 증가에 대한 유전자형과의 상관 변수

단계적 선형회귀분석 결과, *BDNF* H+M형이 비만 관련 주요 지표(BMI, RMR, WHR)에 유의한 영향을 미치는 것으로 나타났다.

BMI에 대한 회귀모형에서는 H+M형 보유자는 RMR이 증가하더라도 RMR/BW가 낮아, 에너지 소비 효율이 저하된 상태에서 체중 증가 위험이 높아질 수 있음을 시사하였다. RMR에 대한 회귀모형에서는 성별(남성), 낮은 연령, 높은 WHR, SBP, ALT, leptin 농도가 유의한 양의 영향을 주었고, H+M형은 W형에 비해 RMR 수치가 유의하게 낮았다. 이는 *BDNF* 변이형이 존재할 경우 기초 대사량이 저하될 수 있음을 보여준다. WHR 회귀모형의 경우, H+M형은 WHR과 유의한 양의 관계를 보여, *BDNF* 다형성이 복

부비만 표현형과의 연관성을 가질 수 있음을 시사하였다. 당류는 음의 상관을 보였으나 보정 후 유의수준에는 도달하지 않았다.

이러한 결과는 *BDNF rs6265* 유전자 다형성이 BMI, RMR, 복부비만 지표(WHR) 등 다양한 비만 관련 표현형에 영향을 미치며, 성별, 대사 효율, 간 기능, 섭취한 영양소와 상호작용함으로써 비만 발생 위험에 복합적으로 영향을 미칠 수 있는 유전적 요소임을 보여준다.

그러나 본 연구의 한계점은 다음과 같다.

첫째, 본 연구는 대상자의 자발적인 모집으로 이루어져서 대상자수가 충분히 많이 확보되지 않았고, 유전자형별, 성별 간 불균형이 존재하여 다양한 통계적 분석에 한계가 있었다.

둘째, *BDNF* 유전자의 다형성만을 분석 대상으로 하였으며, 해당 유전자에 의해 발현되는 단백질인 혈청 *BDNF* (serum *BDNF*) 농도 측정이 미흡하였다. 이는 *BDNF*의 유전자-단백질-표현형 간의 연계성에 따른 대사, 식욕, 체중 조절 등 더욱 통합적인 기전의 규명이 불가하였다.

셋째, 본 연구의 대상자는 모두 자발적으로 참여하였으나, 체중 감량이나 비만 유전자 검사에 관심이 있는 경향이 있어서 전체 모집단에 대한 대표성을 제한하거나, 영양소 데이터에 영향을 미쳐 식이 섭취와 표현형 간의 연관성을 왜곡할 수 있는 selection bias 가능성이 존재한다.

결론적으로 본 연구는 *BDNF rs6265* 유전자형이 비만 관련 대사 지표와 식이섭취에 유의한 영향을 미친다는 점을 확인하였으며, 특히 H+M형 보유자는 에너지 대사 효율 저하와 높은 대사 위험 특성을 보였다. 이러한 결과는 *BDNF* 유전자가 비만 발생에 기여하는 기전을 이해하기 위한 기초자료를 제공할 수 있으며 향후 유전자별 중재연구에 따른 표현형 발현 등 연구

가 추가로 진행된다면 정밀영양 및 개인 맞춤형 헬스케어 산업에서 유전정보 기반 서비스 프로그램의 활용에 기여할 것이다.

References

1. Engin A. (2017). The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. Advances in experimental medicine and biology, 960, 1 - 17. https://doi.org/10.1007/978-3-319-48382-5_1

2. Sarma, S., Sockalingam, S., & Dash, S. (2021). Obesity as a multisystem disease: Trends in obesity rates and obesity related complications. Diabetes, Obesity and Metabolism, 23, 3-16. https://doi.org/10.1111/dom.14290

3. Zeljkovic, A., Vekic, J., & Stefanovic, A. (2024). Obesity and dyslipidemia in early life: Impact on cardiometabolic risk. Metabolism: clinical and experimental, 156, 155919. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2024.155919

4. Pati, S., Irfan, W., Jameel, A., Ahmed, S., & Shahid, R. K. (2023). Obesity and Cancer: A Current Overview of Epidemiology, Pathogenesis, Outcomes, and Management. Cancers, 15(2), 485. https://doi.org/10.3390/cancers15020485

5. WHO. Obesity and overweight (2024) https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight

6. Korea Disease Control and Prevention Agency. (2023). Korea National Health and Nutrition Examination Survey: Trends in obesity prevalence (based on BMI). Ministry of Health and Welfare, Republic of Korea. https://www.kdca.go.kr

7. Jeong, S.-M., Jung, J.-H., Yang, Y. S., Kim, W., Cho, I. Y., Lee, Y.-B., Park, K.-Y., Nam, G. E., & Han, K. (2024). 2023 Obesity fact sheet: Prevalence of obesity and abdominal obesity in adults, adolescents, and children in Korea from 2012 to 2021. Journal of Obesity & Metabolic Syndrome, 33(1), 48 - 57. https://doi.org/10.7570/jomes24012

8. Albuquerque, D., Nobrega, C., Manco, L., & Padez, C. (2017). The contribution of genetics and environment to obesity. British Medical Bulletin, 123(1), 159 - 173. https://doi.org/10.1093/bmb/ldx022

9. Young, K. L., Graff, M., Fernandez-Rhodes, L., & North, K. E. (2018). Genetics of Obesity in Diverse Populations. Current diabetes reports, 18(12), 145. https://doi.org/10.1007/s11892-018-1107-0

10. Sun, C., Kovacs, P., & Guiu-Jurado, E. (2020). Genetics of Obesity in East Asians. Frontiers in genetics, 11, 575049. https://doi.org/10.3389/fgene.2020.575049

11. 김유일. (2017). 유전자검사 DTC 시장 개막 후 반년의 성과 (산업정보분석실 보고서 2017-43). 한국과학기술정보연구원.

https://repository.kisti.re.kr/handle/10580/8213

12. Ministry of Health and Welfare (KR). (2024). Expansion to 14 certified institutions for direct-to-consumer genetic testing.

13. Ministry of Health and Welfare (KR). (2020). DTC Genetic Testing Guidelines (1st).

14. Berndt, S. I., Gustafsson, S., Mägi, R., Ganna, A., Wheeler, E., Feitosa, M. F., Justice, A. E., Monda, K. L., Croteau-Chonka, D. C., Day, F. R., Esko, T., Fall, T., Ferreira, T., Gentilini, D., Jackson, A. U., Luan, J., Randall, J. C., Vedantam, S., Willer, C. J., Winkler, T. W., … Ingelsson, E. (2013). Genome-wide meta-analysis identifies 11 new loci for anthropometric traits and provides insights into genetic architecture. Nature genetics, 45(5), 501 – 512. https://doi.org/10.1038/ng.2606

15. Kim, M., Jeong, S., Yoo, H. J., An, H., Jee, S. H., & Lee, J. H. (2019). Newly identified set of obesity-related genotypes and abdominal fat influence the risk of insulin resistance in a Korean population. Clinical genetics, 95(4), 488 – 495. https://doi.org/10.1111/cge.13509

16. Bille, D. S., Banasik, K., Justesen, J. M., Sandholt, C. H., Sandbæk, A., Lauritzen, T., Jørgensen, T., Witte, D. R., Holm, J. C., Hansen, T., & Pedersen, O. (2011). Implications of central obesity-related variants in LYPLAL1, *NRXN3*, MSRA, and TFAP2B on quantitative metabolic traits

in adult Danes. PloS one, 6(6), e20640. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020640

17. Wen, W., Cho, Y. S., Zheng, W., Dorajoo, R., Kato, N., Qi, L., Chen, C. H., Delahanty, R. J., Okada, Y., Tabara, Y., Gu, D., Zhu, D., Haiman, C. A., Mo, Z., Gao, Y. T., Saw, S. M., Go, M. J., Takeuchi, F., Chang, L. C., Kokubo, Y., … Shu, X. O. (2012). Meta-analysis identifies common variants associated with body mass index in east Asians. Nature genetics, 44(3), 307 - 311. https://doi.org/10.1038/ng.1087

18. Okada, Y., Kubo, M., Ohmiya, H., Takahashi, A., Kumasaka, N., Hosono, N., Maeda, S., Wen, W., Dorajoo, R., Go, M. J., Zheng, W., Kato, N., Wu, J. Y., Lu, Q., GIANT consortium, Tsunoda, T., Yamamoto, K., Nakamura, Y., Kamatani, N., & Tanaka, T. (2012). Common variants at CDKAL1 and KLF9 are associated with body mass index in east Asian populations. Nature genetics, 44(3), 302 - 306. https://doi.org/10.1038/ng.1086

19. Kim, O. Y., Lee, M., Lee, J., Sohn, C., & Yoon, M. O. (2022). Domestic development situation of precision nutrition healthcare (PNH) system based on direct-to-consumer (DTC) obese genes. Journal of Nutrition and Health, 55(6), 601 - 616. https://doi.org/10.4163/jnh.2022.55.6.601

20. Cho, Y. S., Go, M. J., Kim, Y. J., Heo, J. Y., Oh, J. H., Ban, H. J., Yoon, D., Lee, M. H., Kim, D. J., Park, M., Cha, S. H., Kim, J. W., Han, B. G., Min, H., Ahn, Y., Park, M. S., Han, H. R., Jang, H. Y., Cho, E. Y., Lee, J. E., … Kim, H. L. (2009). A large-scale genome-wide association study of Asian populations uncovers genetic factors influencing eight quantitative traits. Nature genetics, 41(5), 527 - 534. https://doi.org/10.1038/ng.357

21. Cho, H. W., Jin, H. S., & Eom, Y. B. (2021). The interaction between *FTO rs9939609* and physical activity is associated with a 2-fold reduction in the risk of obesity in Korean population. American journal of human biology : the official journal of the Human Biology Council, 33(3), e23489. https://doi.org/10.1002/ajhb.23489

22. Lee, H. J., Kim, I. K., Kang, J. H., Ahn, Y., Han, B. G., Lee, J. Y., & Song, J. (2010). Effects of common *FTO* gene variants associated with BMI on dietary intake and physical activity in Koreans. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry, 411(21-22), 1716 - 1722. https://doi.org/10.1016/j.cca.2010.07.010

23. Peng, S., Zhu, Y., Xu, F., Ren, X., Li, X., & Lai, M. (2011). *FTO* gene polymorphisms and obesity risk: a meta-analysis. BMC medicine, 9, 71. https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-71

24. Sull, J. W., Lee, M., & Jee, S. H. (2013). Replication of genetic effects of *MC4R* polymorphisms on body mass index in a Korean population. Endocrine, 44(3), 675 - 679. https://doi.org/10.1007/s12020-013-9909-y

25. Park, S., Daily, J. W., Zhang, X., Jin, H. S., Lee, H. J., & Lee, Y. H. (2016). Interactions with the *MC4R rs17782313* variant, mental stress and energy intake and the risk of obesity in Genome Epidemiology Study. Nutrition & metabolism, 13, 38. https://doi.org/10.1186/s12986-016-0096-8

26. Hong, K.-W., Lim, J.-E., Go, M. J., Shin, Y. S., Ahn, Y., Han, B.-G., & Oh, B. (2012). Recapitulation of the association of the Val66Met polymorphism of *BDNF* gene with BMI in Koreans. Obesity, 20(9), 1892 - 1894. https://doi.org/10.1038/oby.2011.352

27. Binder, D. K., & Scharfman, H. E. (2004). Brain-derived neurotrophic factor. Growth factors (Chur, Switzerland), 22(3), 123 - 131. https://doi.org/10.1080/08977190410001723308

28. Bathina, S., & Das, U. N. (2015). Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications. Archives of medical science : AMS, 11(6), 1164 - 1178. https://doi.org/10.5114/aoms.2015.56342

29. National Center for Biotechnology Information (NCBI). (n.d.). dbSNP: *rs6265*, *BDNF* val66met. National Library of Medicine. Retrieved April

22, 2025, from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/*rs6265*

30. You, H., & Lu, B. (2023). Diverse Functions of Multiple *BDNF* Transcripts Driven by Distinct *BDNF* Promoters. Biomolecules, 13(4), 655. https://doi.org/10.3390/biom13040655

31. Szarowicz, C. A., Steece-Collier, K., & Caulfield, M. E. (2022). New Frontiers in Neurodegeneration and Regeneration Associated with Brain-Derived Neurotrophic Factor and the *rs6265* Single Nucleotide Polymorphism. International Journal of Molecular Sciences, 23(14), 8011. https://doi.org/10.3390/ijms23148011

32. Pruunsild, P., Kazantseva, A., Aid, T., Palm, K., & Timmusk, T. (2007). Dissecting the human *BDNF* locus: bidirectional transcription, complex splicing, and multiple promoters. Genomics, 90(3), 397 - 406. https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2007.05.004

33. Egan, M. F., Kojima, M., Callicott, J. H., et al. (2003). The *BDNF* val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of *BDNF* and human memory and hippocampal function. Cell, 112(2), 257 - 269. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(03)00035-7

34. Rosas-Vargas, H., Martinez-Ezquerro, J. D., & Bienvenu, T. (2011). Brain-derived neurotrophic factor, food intake regulation, and obesity. Archives of medical research, 42(6), 482 - 494.

https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2011.09.005

35. Bernhard, F., Landgraf, K., Kloting, N., Berthold, A., Buttner, P., Friebe, D., Kiess, W., Kovacs, P., Bluher, M., & Korner, A. (2013). Functional relevance of genes implicated by obesity genome-wide association study signals for human adipocyte biology. Diabetologia, 56(2), 311 - 322. https://doi.org/10.1007/s00125-012-2773-0

36. Liu, Z., Xiao, T., & Liu, H. (2023). Leptin signaling and its central role in energy homeostasis. Frontiers in Neuroscience, 17, 1238528. https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1238528

37. Naeini, Z., Abaj, F., Rafiee, M., & Ghaffarian-Ensaf, F. (2023). Interactions of *BDNF* Val66Met and dietary indices in relation to metabolic markers among patients with type 2 diabetes mellitus: A cross-sectional study. Journal of Health, Population and Nutrition, 42(1), 34. https://doi.org/10.1186/s41043-023-00375-5

38. Lu, B., Nagappan, G., & Lu, Y. (2014). *BDNF* and synaptic plasticity, cognitive function, and dysfunction. Handbook of experimental pharmacology, 220, 223 - 250. https://doi.org/10.1007/978-3-642-45106-5_9

39. Correia, A. S., Cardoso, A., & Vale, N. (2023). *BDNF* Unveiled: Exploring Its Role in Major Depression Disorder Serotonergic Imbalance and Associated Stress Conditions. Pharmaceutics, 15(8), 2081.

https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15082081

40. Lim, Y. Y., Laws, S. M., Perin, S., Pietrzak, R. H., Fowler, C., Masters, C. L., Maruff, P., & AIBL Research Group (2021). *BDNF* VAL66MET polymorphism and memory decline across the spectrum of Alzheimer's disease. Genes, brain, and behavior, 20(5), e12724. https://doi.org/10.1111/gbb.12724

41. Mercader, J. M., Ribases, M., Gratacos, M., Gonzalez, J. R., Bayes, M., de Cid, R., Badia, A., Fernandez-Aranda, F., & Estivill, X. (2007). Altered brain-derived neurotrophic factor blood levels and gene variability are associated with anorexia and bulimia. Genes, brain, and behavior, 6(8), 706 - 716. https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2007.00301.x

42. Clarke, J., Ramoz, N., Fladung, A. K., Gorwood, P., & Zucker, N. L. (2016). Higher reward value of starvation imagery in anorexia nervosa and association with the Val66Met *BDNF* polymorphism. Translational Psychiatry, 6, e829. https://doi.org/10.1038/tp.2016.98

43. Gray, J., Yeo, G. S., Cox, J. J., Morton, J., Adlam, A. L., Keogh, J. M., Yanovski, J. A., El Gharbawy, A., Han, J. C., Tung, Y. C., Hodges, J. R., Raymond, F. L., O'rahilly, S., & Farooqi, I. S. (2006). Hyperphagia, severe obesity, impaired cognitive function, and hyperactivity associated with functional loss of one copy of the brain-derived neurotrophic factor (*BDNF*) gene. Diabetes, 55(12), 3366 - 3371.

https://doi.org/10.2337/db06-0550

44. Ma XY, Qiu WQ, Smith CE, Parnell LD, Jiang ZY, Ordovas JM, Tucker KL, Lai CQ. Association between *BDNF rs6265* and obesity in the Boston Puerto Rican Health Study. J Obes. 2012;2012:102942. doi: 10.1155/2012/102942. Epub 2012 Dec 27. PMID: 23326649; PMCID: PMC3543800.

45. Daily, J. W., & Park, S. (2017). Interaction of *BDNF rs6265* variants and energy and protein intake in the risk for glucose intolerance and type 2 diabetes in middle-aged adults. Nutrition, 33, 187 - 194. https://doi.org/10.1016/j.nut.2016.07.001

46. Pivac, N., Kim, B., Nedić, G., Joo, Y. H., Kozarić-Kovacić, D., Hong, J. P., & Muck-Seler, D. (2009). Ethnic differences in brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism in Croatian and Korean healthy participants. Croatian medical journal, 50(1), 43 - 48. https://doi.org/10.3325/cmj.2009.50.43

47. Shimizu, E., Hashimoto, K., & Iyo, M. (2004). Ethnic difference of the *BDNF* 196G/A (Val66Met) polymorphism frequencies: The possibility to explain ethnic mental traits. American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics, 126B(1), 122 - 123. https://doi.org/10.1002/ajmg.b.20118

48. Lee, M., Lee, Y., Kang, I., Shin, J., & Sorn, S. R. (2021). RMR-Related MAP2K6 Gene Variation on the Risk of Overweight/Obesity in Children: A 3-Year Panel Study. Journal of Personalized Medicine, 11(2), 91. https://doi.org/10.3390/jpm11020091

49. Cho, G. J., Yoo, H. J., Hwang, S. Y., Kim, H. J., Park, J. H., & Han, S. W. (2018). Differential relationship between waist circumference and mortality according to age, sex, and body mass index in Koreans with age of 30 - 90 years: A nationwide health insurance database study. BMC Medicine, 16(1), 131. https://doi.org/10.1186/s12916-018-1114-7

50. Liang, X., Chen, X., Li, J., Yan, M., & Yang, Y. (2018). Study on body composition and its correlation with obesity: A cohort study in 5121 Chinese Han participants. Medicine, 97(21), e10722. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000010722

51. Gitsi, E., Kokkinos, A., Konstantinidou, S. K., Livadas, S., & Argyrakopoulou, G. (2024). The Relationship between Resting Metabolic Rate and Body Composition in People Living with Overweight and Obesity. Journal of clinical medicine, 13(19), 5862. https://doi.org/10.3390/jcm13195862

52. Bays, H. E., Kirkpatrick, C. F., Maki, K. C., Toth, P. P., Morgan, R. T., Tondt, J., & others. (2024). Obesity, dyslipidemia, and cardiovascular disease: A joint expert review from the Obesity Medicine Association

and the National Lipid Association. Journal of Clinical Lipidology, 18(3), e320 - e350. https://doi.org/10.1016/j.jacl.2024.04.001

53. Perakakis, N., Farr, O. M., & Mantzoros, C. S. (2021). Leptin in Leanness and Obesity: JACC State-of-the-Art Review. Journal of the American College of Cardiology, 77(6), 745 - 760. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.069

54. Peters, S. A. E., Bots, S. H., & Woodward, M. (2018). Sex Differences in the Association Between Measures of General and Central Adiposity and the Risk of Myocardial Infarction: Results From the UK Biobank. Journal of the American Heart Association, 7(5), e008507. https://doi.org/10.1161/JAHA.117.008507

55. Qiu, J., Kuang, M., He, S., Yu, C., Wang, C., Huang, X., Sheng, G., & Zou, Y. (2023). Gender perspective on the association between liver enzyme markers and non-alcoholic fatty liver disease: insights from the general population. Frontiers in endocrinology, 14, 1302322. https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1302322

56. Zhou, W., Su, H., Tong, J., Xu, J., Wang, Y., & Liu, H. (2024). Multiple factor assessment for determining resting metabolic rate in young adults. Scientific Reports, 14, 11821. https://doi.org/10.1038/s41598-024-62639-2

57. Wang, X., Magkos, F., & Mittendorfer, B. (2011). Sex differences in lipid and lipoprotein metabolism: It's not just about sex hormones. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 96(4), 885 - 893. https://doi.org/10.1210/jc.2010-2061

58. Shi, Z., Wong, J., & Brooks, V. L. (2020). Obesity: sex and sympathetics. Biology of sex differences, 11(1), 10. https://doi.org/10.1186/s13293-020-00286-8

59. Evensen, E., Emaus, N., Kokkvoll, A., Wilsgaard, T., Furberg, A. S., & Skeie, G. (2017). The relation between birthweight, childhood body mass index, and overweight and obesity in late adolescence: a longitudinal cohort study from Norway, The Tromsø Study, Fit Futures. BMJ open, 7(6), e015576. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-015576

60. Yoon, J., Kim, J., & Son, H. (2021). Gender Differences of Health Behaviors in the Risk of Metabolic Syndrome for Middle-Aged Adults: A National Cross-Sectional Study in South Korea. International Journal of Environmental Research and Public Health, 18(7), 3699. https://doi.org/10.3390/ijerph18073699

61. Vulturar, R., Chiş, A., Hambrich, M., Kelemen, B., Ungureanu, L., & Miu, A. C. (2016). Allelic distribution of *BDNF* Val66Met polymorphism in healthy Romanian volunteers. Translational neuroscience, 7(1), 31 - 34. https://doi.org/10.1515/tnsci-2016-0006

62. Lai, Y. L., Gan, C. C. R., Nfor, O., Lin, Y. H., Liao, Y. T., Chen, P. L., & Ko, Y. C. (2023). The association between smoking cessation and lifestyle/genetic variant *rs6265* among the adult population in Taiwan. Scientific Reports, 13, 22622. https://doi.org/10.1038/s41598-023-48806-x

63. Beckers, S., Peeters, A., Zegers, D., Mertens, I., Van Gaal, L., & Van Hul, W. (2008). Association of the *BDNF* Val66Met variation with obesity in women. Molecular Genetics and Metabolism, 95(1–2), 110–112. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2008.06.008

64. Wu, L., Xi, B., Zhang, M., Shen, Y., Zhao, X., Cheng, H., Hou, D., Sun, D., Ott, J., Wang, X., & Mi, J. (2010). Associations of six single nucleotide polymorphisms in obesity-related genes with BMI and risk of obesity in Chinese children. Diabetes, 59(12), 3085–3089. https://doi.org/10.2337/db10-0273

65. Zhang, J. C., Wang, J. H., Lin, J., Su, G. M., Shen, Y. L., Guo, Q. W., Cai, J. J., Liu, J. Y., Jia, K. X., & Fang, D. Z. (2023). The Waist-Hip Ratio is a Mediator Between Serum Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Its Val66Met Polymorphism in Adolescents. Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy, 16, 1555–1565. https://doi.org/10.2147/DMSO.S412983

66. Grundmann, R., Rullmann, M., Luthardt, J. et al. Higher HbA1c levels associate with lower hippocampal serotonin transporter availability in

non-diabetic adults with obesity. Sci Rep 10, 21383 (2020). https://doi.org/10.1038/s41598-020-78227-z

67. Suwa, M., Kishimoto, H., Nofuji, Y., Nakano, H., Sasaki, H., Radak, Z., & Kumagai, S. (2006). Serum brain-derived neurotrophic factor level is increased and associated with obesity in newly diagnosed female patients with type 2 diabetes mellitus. Metabolism: clinical and experimental, 55(7), 852 - 857. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2006.02.012

68. Colzato, L. S., Van der Does, A. J., Kouwenhoven, C., Elzinga, B. M., & Hommel, B. (2011). *BDNF* Val66Met polymorphism is associated with higher anticipatory cortisol stress response, anxiety, and alcohol consumption in healthy adults. Psychoneuroendocrinology, 36(10), 1562 - 1569. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.04.010

69. Gyorkos, A., Baker, M. H., Miutz, L. N., Lown, D. A., Jones, M. A., & Houghton-Rahrig, L. D. (2019). Carbohydrate-restricted Diet and Exercise Increase Brain-derived Neurotrophic Factor and Cognitive Function: A Randomized Crossover Trial. Cureus, 11(9), e5604. https://doi.org/10.7759/cureus.5604

70. Dooley, L. N., Ganz, P. A., Cole, S. W., Crespi, C. M., & Bower, J. E. (2016). Val66Met BDNF polymorphism as a vulnerability factor for inflammation-associated depressive symptoms in women with breast cancer. Journal of affective disorders, 197, 43 - 50.

https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.02.059

71. Eyileten, C., Kaplon-Cieslicka, A., Mirowska-Guzel, D., Malek, L., & Postula, M. (2017). Antidiabetic Effect of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Its Association with Inflammation in Type 2 Diabetes Mellitus. Journal of diabetes research, 2017, 2823671. https://doi.org/10.1155/2017/2823671

72. Wang, C., Bomberg, E., Billington, C. J., Levine, A. S., & Kotz, C. M. (2010). Brain-derived neurotrophic factor (*BDNF*) in the hypothalamic ventromedial nucleus increases energy expenditure. Brain research, 1336, 66 - 77. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.04.013

73. Huang, J., Gao, T., Zhang, H. et al. Association of obesity profiles and metabolic health status with liver injury among US adult population in NHANES 1999 - 2016. Sci Rep 13, 15958 (2023). https://doi.org/10.1038/s41598-023-43028-7

74. Ichimura-Shimizu, M., Kurrey, K., Miyata, M., Dezawa, T., Tsuneyama, K., & Kojima, M. (2024). Emerging Insights into the Role of *BDNF* on Health and Disease in Periphery. Biomolecules, 14(4), 444. https://doi.org/10.3390/biom14040444

75. Vidović, V., Maksimović, N., Novaković, I., Damnjanović, T., Jekić, B., Vidović, S., Majkić Singh, N., Stamenković-Radak, M., Nikolić, D., &

Marisavljević, D. (2020). Association of the Brain-derived Neurotrophic Factor Val66Met Polymorphism with Body Mass Index, Fasting Glucose Levels and Lipid Status in Adolescents. Balkan journal of medical genetics : BJMG, 23(1), 77 - 82. https://doi.org/10.2478/bjmg-2020-0004

76. Spagnuolo, M. S., Donizetti, A., Iannotta, L., Aliperti, V., Cupidi, C., Bruni, A. C., & Cigliano, L. (2018). Brain-derived neurotrophic factor modulates cholesterol homeostasis and apolipoprotein E synthesis in human cell models of astrocytes and neurons. Journal of Cellular Physiology, 233(11), 7554 - 7565. https://doi.org/10.1002/jcp.26480

77. Marosi, K., & Mattson, M. P. (2015). Hold the salt: vasopressor role for *BDNF*. Cell metabolism, 21(4), 509 - 510. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.03.015

78. Gunstad, J., Paul, R. H., Cohen, R. A., Tate, D. F., Spitznagel, M. B., & Gordon, E. (2006). Obesity is associated with memory deficits in young and middle-aged adults. Eating and Weight Disorders, 11(1), 15 - 19. https://doi.org/10.1007/BF03327747

79. Redman, L. M., Kraus, W. E., Bhapkar, M., Das, S. K., Racette, S. B., Martin, C. K., Fontana, L., Wong, W. W., Roberts, S. B., Ravussin, E., & CALERIE Study Group (2014). Energy requirements in nonobese men and women: results from CALERIE. The American journal of clinical nutrition, 99(1), 71 - 78. https://doi.org/10.3945/ajcn.113.065631

80. Zampino, M., AlGhatrif, M., Kuo, P. L., Simonsick, E. M., & Ferrucci, L. (2020). Longitudinal Changes in Resting Metabolic Rates with Aging Are Accelerated by Diseases. Nutrients, 12(10), 3061. https://doi.org/10.3390/nu12103061

81. Tran, L. T., Park, S., Kim, S. K., & Kim, K. W. (2022). Hypothalamic control of energy expenditure and thermogenesis. Experimental & Molecular Medicine, 54, 358 - 369. https://doi.org/10.1038/s12276-022-00741-z

82. Jo, A., Orlando, F. A., & Mainous, A. G. III. (2025). Editorial: Body composition assessment and future disease risk. Frontiers in Medicine, 12, 1617729. https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1617729

83. Kheirvari, S., Uezu, K., Yamamoto, S., & Nakaya, Y. (2008). High-dose dietary supplementation of vitamin A induces brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor production in mice with simultaneous deficiency of vitamin A and zinc. Nutritional neuroscience, 11(5), 228 - 234. https://doi.org/10.1179/147683008X301603

84. Li, B., Lang, N., & Cheng, Z. F. (2016). Serum Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor Are Associated with Diabetes Risk, Complications, and Obesity: a Cohort Study from Chinese Patients with Type 2 Diabetes. Molecular neurobiology, 53(8), 5492 - 5499. https://doi.org/10.1007/s12035-015-9461-2

85. Bumb, J. M., Bach, P., Grosshans, M., Wagner, X., Koopmann, A., Vollstädt-Klein, S., Schuster, R., Wiedemann, K., & Kiefer, F. (2021). *BDNF* influences neural cue-reactivity to food stimuli and food craving in obesity. European archives of psychiatry and clinical neuroscience, 271(5), 963 - 974. https://doi.org/10.1007/s00406-020-01224-w

86. Lommatzsch, M., Zingler, D., Schuhbaeck, K., Schloetcke, K., Zingler, C., Schuff-Werner, P., & Virchow, J. C. (2005). The impact of age, weight and gender on *BDNF* levels in human platelets and plasma. Neurobiology of aging, 26(1), 115 - 123. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2004.03.002

ABSTRACT

Exploring the Association between DTC Obesity-Related Gene Polymorphisms and Obesity Risk Factors in Koreans - Focus on *BDNF rs6265* -

Jiha, Kim
Department of Food and Nutrition
Graduate School of
Sungshin Women's University

Background

Obesity is a major risk factor for chronic diseases such as diabetes, cardiovascular disease, and cancer, and its prevalence continues to rise among the Korean population. Genetic predisposition plays a significant role in obesity, and racial differences in the expression of obesity-related genes are well-documented. Although over 300 candidate genes for obesity, including *FTO*, *MC4R*, and *BDNF*, have been identified, scientific evidence based on Korean populations remains limited. Among them, the *BDNF* gene, particularly the *rs6265* (Val66Met) polymorphism,

has been implicated in appetite regulation, energy homeostasis, and neuropsychiatric disorders, but comprehensive studies investigating its association with obesity phenotypes and metabolic markers in Koreans are scarce.

Methods

A total of 231 healthy Korean adults aged 19–64 years were recruited between March and May 2024. Participants underwent anthropometric measurements, biochemical tests, genotyping, and 24-hour dietary recalls, along with questionnaires on socioeconomic status, family history, and lifestyle behaviors. Participants were categorized by obesity status (OB vs. non-OB) and sex, and associations between *BDNF rs6265* genotypes and obesity-related phenotypes, dietary intakes, and metabolic parameters were analyzed.

Results

1. General Characteristics of Participants

Compared to the non-obese (nOB) group, the obese (OB) group showed significantly higher BMI, RMR, WC, WHR, SBP, AST, ALT, TG, LDLc, and leptin levels. Men exhibited higher metabolic indices than women, while women had higher HDLc and leptin. OB participants also had a higher prevalence of family history of obesity and less healthy lifestyle behaviors.

\

2. Comparison by Genotype

FTO and *MC4R* polymorphisms were not significantly associated with obesity. However, the *BDNF rs6265* H+M genotype (GA or AA) was more frequent in the OB group. WHR and HbA1c were higher in H+M genotype, although differences were not significant after adjustment. Most other clinical and survey variables did not differ by genotype.

3. Differences According to Genotype and Obesity Status

This study analyzed differences in anthropometric, clinical, and dietary variables according to *BDNF rs6265* genotype (genotype and allele) and obesity status. Significant markers differed by classification: RMR, RMR/BW, HbA1c, LDL-C, sodium, and EAA intake differed by genotype (W vs. H+M), while RMR, RMR/BW, HbA1c, TC, sodium, and potassium intake differed by allele (w vs. m). Obese individuals with the H+M genotype or Met allele showed less favorable metabolic and dietary profiles, suggesting the need for genotype- and allele-based analysis.

4. Interaction Between Genotype and Obesity Status

Interaction effects between *BDNF rs6265* genotype and obesity were observed in dietary and metabolic outcomes. RMR/BW showed a significant interaction before adjustment, which disappeared after adjusting for sex and age. Fiber, vitamin E, folate, total amino acids, and essential amino acids showed consistent interactions regardless of adjustment, with opposite intake patterns across genotypes. The H+M-OB group showed lower metabolic efficiency and higher intake of

certain nutrients. Although lipid markers showed no significant interaction, sodium intake was highest in this group, suggesting increased risk associated with high-sodium diets. These findings highlight the need for precision nutrition strategies based on *BDNF* genotype.

5. Predictors of Obesity Risk by Genotype

Stepwise regression identified *BDNF* genotype, leptin, WHR, ALT, RMR/BW, and HDLc as significant predictors of BMI. The H+M genotype was also associated with lower RMR and higher WHR, indicating increased obesity risk through impaired metabolic regulation.

Conclusion

This study demonstrated that the *BDNF rs6265* polymorphism is significantly associated with obesity-related metabolic indicators and dietary intake, particularly in H+M genotype who exhibited reduced metabolic efficiency and greater metabolic risk. These findings provide foundational evidence for the development of precision nutrition and genotype-based personalized healthcare services. However, limitations such as unequal genotype distribution, lack of serum *BDNF* measurements, and potential selection bias due to voluntary participation should be noted. Future large-scale and intervention studies are needed to clarify gene - phenotype interactions and support the application of genomics in personalized health strategies.