

李名琚 教授指導
博士學位 請求論文

소아에서 탈공역단백(UCP-1) 유전자 다형성에
따른 비만 치료의
맞춤형 모형 개발에 관한 연구

2007

誠信女子大學校 大學院

食品營養學科

吳 賢 熙

소아에서 탈공역단백(UCP-1) 유전자
다형성에 따른 비만치료의 맞춤형
모형개발에 관한 연구

李名琚 教授指導

이 論文을 博士學位 論文으로 提出함

2006年 10月

誠信女子大學校 大學院

食品營養學科

吳 賢 熙

認 准 書

吳 賢 熙의 博士學位 論文을 認准함

審査委員 _____ 印

審査委員 _____ 印

審査委員 _____ 印

審査委員 _____ 印

審査委員 _____ 印

誠信女子大學校 大學院

감사의 글

오랜 학위과정을 마치며 이제 논문이 완성되고 보니 좀더 노력을 기울이지 못한 아쉬움이 남습니다. “생화학”이라는 것은 처음으로 무엇인가를 알아간다는 것 자체에 기쁨을 느끼며 순순하게 밤을 새우게 만든 학문이었습니다. 이런 재미를 느끼게 만들어 주신 이명숙 교수님께 진심으로 감사드립니다. 많이 부족한 제자였기에 실수도 하고 미숙한 것도 많았지만 석사부터 박사까지의 학위과정기간 동안 끊임없는 믿음과 가르침에 감사드립니다. 많이 부족했던 논문을 정성껏 지도해주신 안홍석 교수님, 김현숙 교수님, 오세영 교수님, 조운옥 교수님께 죄송하고, 감사드립니다. 학부 부터 석사, 박사과정 동안 관심과 격려를 아끼지 않으신 안명수 교수님, 조은자 교수님, 김혜영 교수님, 안홍석 교수님, 한영숙 교수님께 감사드립니다. 마음 따뜻한 전화에 힘이 되어주셨던 조신호 교수님, 변기원 교수님께도 감사드립니다. 논문이 나오기 전부터 축하한다, 수고한다는 말로 격려해주던 가족건강복지센터의 실장님과 선생님, 이제는 서로 의지할 수 있는 동료가 된 소중한 후배들과 친구들, 무엇보다 힘들다는 투정도, 어리광도 말없이 늘 받아주었던 고마운 가족에게, 그리고 힘들 때마다 웃게 해주는 아이, 감사의 글에 뭐라고 써줄까 물었더니 예쁜 조카라는 말 대신 심호용 이라는 이름을 적어달라던 3살배기 조카 호용이, 모두에게 감사한 마음을 전합니다.

삶의 vision은 title 아니라 content라고 합니다. 그런데 간혹 정말 원하고 목적하는 것이 무엇인지는 잃어버리고 지나쳐 버린 시간들이 많았던 것 같습니다. 「*What you are is God's gift to you; What you make of it is your gift to God*」 당신이라는 존재는 신이 당신에게 준 선물이다. 당신을 어떤 존재로 만드느냐는 당신이 신에게 주는 선물이다.」 앞으로 남은 시간동안 내가 목적하는 것이 무엇인지를 잃지 않고 순간순간을 열중하며 살아가도록 다짐합니다.

2007년 1월 오현희 올림

논문개요

2005년 우리나라 아동의 비만 유병율은 10.6%로 지속적인 증가 추세이며, 한국형 식사에서 서구형 식사로의 식습관 변화는 성인이 된 후 순환계질환 사망률의 주요 원인임이 발표되었다. 비만은 여러 가지 환경적 인자와 유전적 소인의 상호작용에 의한 결과로 유전적 소인에 의한 체중의 변화는 약 33% 설명될 수 있다고 알려진다. 최근 질병의 유전적인 소인과 치료를 분자생물학적 방법으로 규명하고자 하는 연구가 진행되면서 현재 약 200개 이상의 비만 후보유전자 등이 거론되고 있고 유전자 맞춤형 약물 및 영양 치료의 시도로 맞춤의학 또는 영양의학이라는 새로운 용어가 창출되고 있다. 갈색지방에 존재하는 $\beta 3$ 아드레날린성 수용체($\beta 3$ AR, $\beta 3$ -adrenergic Receptor) 단백질은 트립토판이 알지닌으로 치환되어 변이를 나타내는데, 이러한 변이(Trp64Arg)는 비만인에서 체중 증가(일본인), 인슐린 비의존성 당뇨의 조기발병(핀란드, 피마인디언), 장기간의 체중 증가(프랑스인)와 상관성이 보고되었다. 탈공역단백(UCP-1, uncoupling protein-1)은 미토콘드리아에서 지방산의 산화에 의한 열발생에 관여하는 단백질로 A3826G 변이는 체중 증가와 저칼로리 식이에 대한 저항성, 기초대사율의 감소 등과의 상관성이 제시되고 있다.

따라서 본 연구의 목적은 초등학교 3~5학년 117명을 대상으로 비만 관련 유전자의 다형성별 식이섭취 양상과 혈중 생화학적 수준을 바탕으로 변이형 비만유전자 보유자의 반응차이를 정상인과의 개인차로 설명함으로써 비만과 대사성 질환의 진단과 치료 및 예방을 위한 맞춤형 모형을 개발하고자 합니다. 세부 목적으로 1) 아동의 비만지표들 간의 상관관계를 확인하고, 2) 비만 관련 유전자의 상대빈도수 분석하고, 3) UCP-1 유전자 다형성에 의한 비만 관

런변수들, 혈중 생화학적 인자들, 영양소 섭취량의 분포를 확인하고, 4) UCP-1 유전자 다형성과 비만 또는 대사성질환의 위험인자와의 상관성을 분석하여, 5) 비만 또는 대사성질환의 위험인자에 있어서 UCP-1 유전자 다형성과 식이섭취의 영향력을 분석하고자 한다. 그래서 이를 바탕으로 식품과 유전자에 의한 질병 예방 및 치료의 맞춤형 모형의 모델을 예측하고자 한다. 연구의 결과는 다음과 같다.

1. 연구대상자의 체중이나 신장 및 기타 신체계측 결과는 다른 연구결과와 유사하였다. 5개의 비만관련 지표들에 의해 비만아동과 정상아동의 빈도수 분석 결과는 서로 다른 경향을 나타내었다. 비만아동이 BIA법에서는 70.0%, 피부두겹두께에 의한 체지방율에서는 47.6%, 윌러지수에서는 14.5%, BMI에 의한 비만도에서는 32.7%, 신장별 체중에 의한 비만도에서는 23.6%로 BAI법에 의해 비만아동의 빈도수가 가장 많았고, 윌러지수에 의한 판정법에 의해 가장 적었다. 혈청 생화학적 분석 결과는 NCEP의 이상지혈증 기준 이하로 나타났다.
2. β 3AR 유전자의 상대빈도수는 WW형 66.6%, WR형 38.5%, RR형 0.9%로 일본인이나 서양인의 결과와 유사하였으나 UCP-1 유전자의 상대빈도수는 AA형 15.6%, AG형 57.8%, GG형 26.6%로 일본인과는 유사한 결과이나 서양인에 비해 변이형의 빈도가 2배 이상 높게 나타났다.
3. 신체계측에 의한 비만관련 지표들 간의 상관성은 허리둘레를 제외한 모든 변수들 간에 상관성이 높았다. 그러나 BMI에 의해 비만아동과 정상아

동으로 분류한 후 각각의 집단에서 상관성을 비교한 결과 비만아동의 경우 신장별 체중에 의한 비만도와 체중은 상관성이 없으나 정상아동($r=0.613$)의 경우 높은 상관성을 나타내었다. 신장별 체중에 의한 비만도($r=0.359$), BMI($r=0.413$), 윌리지수($r=0.458$)는 피부두겹두께에 의한 체지방율과는 높은 상관성을 나타내었으나 BIA법에 의한 지표들과는 상관성을 나타내지 않았다. 비만도에 의해 분류된 비만 아동도 BMI와 유사한 결과를 나타내나, 신장별 체중에 의한 비만도($r=0.360$), BMI($r=0.387$), 윌리지수($r=0.348$)가 허리둘레와 높은 상관성을 나타내었다. 따라서 체중과 신장에 의한 계산법인 신장별 체중에 의한 비만도, BMI에 의한 비만도, 윌리지수는 비만한 경우일수록 피부두겹두께와 허리둘레와 상관성을 나타내고, 정상적인 체중일수록 체중이나 BIA법에 의한 지표들과 상관성을 나타내었다.

4. 혈중 지질관련 인자와 비만관련 지표들 간의 상관성은 LDL은 신장별 체중에 의한 비만도($r=0.191$)와 BMI($r=0.218$), 체중($r=0.318$), BIA법에 의한 지표들, TG는 신장별 체중에 의한 비만도($r=0.202$), BMI($r=0.211$), 체중($r=0.183$), TC는 체중($r=0.307$), BIA법에 의한 지표들, HDL는 신장별 체중에 의한 비만도($r=-0.332$), BMI($r=-0.258$), 윌리지수($r=-0.356$), 캘리퍼와 BIA법에 의한 체지방율($r=-0.197$, $r=-0.177$)과 높은 상관성을 나타내었다. 허리둘레는 TG($r=-0.180$)와 HDL($r=0.180$)에서만 상관성을 나타내었다. 인슐린 저항성 관련 지표들은 포도당보다 인슐린과 c-peptide가 비만관련 지표들과 높은 상관성을 나타내었다.

비만지표들 간의 상관성 또는 혈중 지질과 비만지표들간의 상관성 결과 본 연구에서는 허리둘레의 측정은 소아의 비만도 판정에 의미가 없음을 나타내었다.

5. UCP-1 유전자 다형성에 의한 신체계측의 결과의 분포는 정상형과 변이형에서 차이를 나타내지 않았고 혈중 생화학 결과에서는 LDL($p=0.039$)과 TC($p=0.063$)이 정상형에 비해 변이형에서 유의적으로 증가하였다.
6. UCP-1 유전자 다형성에 의한 영양소 섭취량의 분포는 열량을 비롯하여 모든 영양소의 섭취가 정상형에서 높은 경향을 나타냈고, 영양밀도에 의한 식사의 질 역시 정상형에서는 대부분의 영양소가 1.0이상이나 변이형에서는 Ca, Fe, Zn, folate이 1.0 이하로 나타났다. 특히 칼슘과 아연의 섭취는 모든 아동에서 낮게 나타났다.
7. LDL을 130mg/dL 기준으로 고LDL 콜레스테롤혈증과 정상으로 나누었을 때 각각에서 UCP-1 유전자 다형성의 분포는 고LDL 콜레스테롤 혈증에서 A allele는 5.4%, G allele는 13.0%로 G allele의 빈도가 높게 분포하였고, 정상에서는 각각 94.6%, 87%의 분포를 나타내었다 ($p=0.062$, ORs 2.640). LDL의 농도를 백분위수에 따라 4집단으로 나누고 UCP-1 유전자의 A와 G allele에서 LDL 농도의 빈도수를 나타내었을 때 G allele에서는 빈도수가 25th, 50th, 75th, 100th에 따라 유의적으로 증가하였다($r^2=0.7995$, p -trend=0.032).

8. 열량의 대비별 총지방의 섭취량을 20, 25%로 기준하여 20%와 25% 이상을 고지방군, 20%와 25%이하를 정상지방군으로 정의하였을 때 정상지방군에서는 LDL 농도가 유전자 다형성 간에 차이가 없었으나 고지방군에서 LDL 농도가 A allele에 비해 G allele에서 유의적으로 증가하였다($p=0.05$, $p=0.01$). 특히 20%을 기준으로 하였을 때 25% 보다 유전자 다형성에 따라 고지방군에서 LDL의 농도가 더욱 유의적인 차이를 나타내었다.

9. UCP-1 유전자의 G allele에 의한 고LDL콜레스테롤 혈증의 위험도 분석(odds ratio)에서 G allele의 위험도에 영향을 주는 인자를 확인하기 위해 로지스틱 회귀분석을 수행하였다. 고LDL콜레스테롤 혈증에 대한 G allele의 위험도는 2.6이었으나 성별과 나이의 포함으로 위험도는 4.7이었다. 나이, 성별, 유리지방산, HOMA, 허리둘레의 포함으로 G allele의 위험도는 8.1이었고, 나이, 성별, 유리지방산, HOMA, 허리둘레, 체중의 포함으로 G allele의 위험도는 9.2로 증가하였다. 나이, 성별, 유리지방산, HOMA, 허리둘레, 체중, 열량 대비 지방섭취량(%)의 포함으로 G allele의 위험도는 9.3로 증가하였다.

따라서 UCP-1 유전자 변이형은 정상형에 비해 고LDL콜레스테롤 혈증의 발병을 2배 이상 증가시키고, 이때 나이, 성별, 유리지방산, HOMA, 허리둘레, 체중, 열량 대비 지방섭취량(%) 등의 위험인자들을 가지고 있는 경우는 고LDL콜레스테롤 혈증의 발병률을 9배 이상 증가시키는 결과가 나타났다.

10. 고LDL콜레스테롤 혈증의 위험도에 가장 영향력이 있는 변수를 찾기 위해 후진적 제거법을 시행하였다. UCP-1 유전자, 성별, HOMA, FFA, 허리둘레, 체중, 나이, 열량대비별 총지방 섭취량을 변수로 하여 고LDL 콜레스테롤혈증의 위험도를 분석한 결과 UCP-1 유전자의 G allele는 모든 변수 중 가장 고LDL 콜레스테롤 혈증에 대해 위험성이 큰 변수로 나타났다, A allele에 비해 8.8556배의 위험성을 나타내었다.

11. 결과적으로 본 연구에서 UCP-1 유전자 다형성(gene)은 고지혈증 또는 이상지혈증(disease)의 위험인자인 혈중 LDL 콜레스테롤(risk factor)을 증가시키는 인자로 선택되어졌고 대사성증후군(disease)의 위험인자로 분류되는 HOMA-IR, 식이지방 섭취량(risk factor) 등의 변수들과 상호작용으로 LDL 농도를 더욱 증가시켰다.

사람의 갈색지방에서 열생산으로 소비하는 열량은 전체 소비열량의 1~2%로 열생산의 장애가 이루어질 때 1년에 1~2kg의 체중이 증가한다. 더욱이 5-13세 아동은 일생 중 제일 많은 양의 BAT가 신체에 분포되어 있는 것을 고려하였을 때 UCP-1 유전자의 변이는 열생산을 통해 에너지의 소비를 감소시키므로 비만을 초래할 것으로 가정하였으나 본 연구에서는 유전자형 간에 차이가 없었다. 이는 비만은 유전적인 요인 뿐 아니라 생활습관, 식습관 등의 환경적, 문화적 인자가 복합적으로 원인이 되며 비만 관련 유전자들도 서로 연계되어 작용하므로 체중의 증가부분에 있어서 단면적인 연구시점과 UCP-1 유전자 다형성 만으로 설명하기에는 부족하였으리라 생각된다. UCP-1 유전자의 변이형에서 체중의 변화 없이 LDL의 증가는 낮은 에너지 소비율을 갖는 G allele는

미토콘드리아에서 지방산 산화의 결핍으로 조직에서 중성지방을 증가시키고 이것이 조직 내에서 콜레스테롤 운반을 억제시켜 결국 지단백질 대사에 영향을 주어 본 연구의 결과 같이 혈중 LDL을 농도를 증가시킬 것으로 생각되어진다. 고지방식이 식사 후에는 GG형에서 열생산이 감소한다는 아동의 식사 후 열발생 연구를 기초로 할 때 본 연구의 고지방군에서 LDL의 증가는 정상식이군에 비해 더욱 감소한 에너지 소비율 때문일 것으로 추정된다. 결과적으로 UCP-1 유전자의 다형성은 이상지혈증의 위험인자인 LDL의 농도를 증가시키는 위험요인으로써 나타났고, 체중에 대한 잠재적인 능력을 고려했을 때 이상지혈증의 위험도는 더욱 증가할 것으로 생각되어진다. 비만관련 유전자의 체중에 관한 결과 역시 많은 수의 대상자를 선정하여 이미 언급된 비만관련 유전자들의 상호관계 및 단면적 연구가 아닌 지속적 연구가 필요하겠다.

그러므로 UCP-1 유전자 다형성에 대한 비만관련 연구와 UCP-1 유전자 다형성과 위험인자로써의 식이 또는 기타 환경적 인자가 고 LDL 콜레스테롤혈증의 발병에 어떠한 경로에 영향을 끼치는지 추정할 수 있다면 G allele를 가진 아동에서 환경적 인자의 적절한 통제로 혈중 LDL 콜레스테롤 수준의 증가를 제어하거나 방지하고 나아가 이상지혈증의 방병률을 감소시킬 수 있을 것이다.

목 차

I. 서 론	1
II. 연구내용 및 방법	10
1. 연구대상자 및 디자인	10
1) 연구대상자와 기간	10
2) 연구디자인 및 대상자 분류	10
2. 연구방법	12
1) 설문지 및 동의서	12
2) 신체계측 및 체구성성분 측정	12
3) 피부두겹두께 측정	12
4) 비만도 판정	13
가. 신장과 체중을 이용한 비만도 판정	13
나. 체질량지수를 이용한 비만도 판정	13
다. 피부두겹 두께를 이용한 비만도 판정	13
라. 뱀리지수를 이용한 비만도 판정	14
5) 채혈 및 혈액의 준비	14
6) 생화학 검사	15
7) 유전자 다형성 분석	15
가. 총 DNA 추출	16
나. UCP-1 유전자 다형성 분석	16
다. β 3-아드레날린성 수용체 유전자 다형성 분석	18

8) 식사섭취량 조사	19
가. 권장량에 대한 섭취 비율(%RDA)	19
나. 영양밀도지수(INQ, Index of nutritional quality)	19
다. 식이섭취패턴	20
9) 통계분석	22

Ⅲ. 연구 결과 및 고찰

1. 연구 대상자의 일반적인 특징	23
가. 신체계측 및 일반적인 특징	23
나. 혈중 생화학적 지표의 특징	28
다. 유전자의 상대빈도수	30
라. 요인분석에 의한 식이섭취패턴의 분류	34
2. 아동의 비만지표와 상관인자	38
가. 신체계측을 이용한 비만관련 변수들의 상관성	38
나. 비만지표와 혈중생화학 수준과의 상관성	45
3. UCP-1 유전자와 체구성 성분 및 비만도	49
4. UCP-1 유전자와 혈중 생화학적 수준	52
5. UCP-1 유전자와 식이섭취	55
가. 유전자의 다형성에 의한 영양소섭취량의 분포	55
나. 유전자 다형성에 의한 INQ 값의 분포	55
6. UCP-1 유전자 다형성을 이용한 질병치료 맞춤형모형 개발	59
가. 질병관련 유전자다형성에 의한 유도 모형의 가설	59
나. 혈청 LDL 콜레스테롤 수준에 유전자 다형성과 식이지방과 식이	

패턴의 영향	61
다. 식이지방 섭취량과 지방산 조성의 분포에서 유전자 다형성에 의 한 LDL 콜레스테롤 수준	66
라. 고LDL-콜레스테롤혈증에 대한 유전자 다형성과 관련 변수들의 대 응 위험도 (Odds ratio, OR) 평가	68
마. UCP-1 유전자 다형성에 의한 유도 모형의 설정	72
7. 종합 결론 및 제언	74
 IV. 요약 및 결론	 78

참고문헌

ABSTRACT

List of Tables

Table 1. Food lists of 24hr recall used in the dietary pattern analysis	22
Table 2. General characteristics and body composition of all subjects ...	26
Table 3. General serum biochemical parameters and body composition of all subjects	29
Table 4. The Frequencies of the Uncoupling Protein-1 genotypes of this study comparing the others	32
Table 5. The Frequencies of the β 3-adrenergic Receptor genotypes of this study comparing the others	33
Table 6. The partial correlation coefficient among the obesity related indices at adjusted age and sex	41
Table 7. The partial correlation coefficient among the obesity related indices at adjusted age and sex in the obese and normal group defined as body mass index	42
Table 8. The partial correlation coefficient among the obesity related indices at adjusted age and sex in the obese and normal group defined as obesity index	43
Table 9. The partial correlation coefficient among the obesity related indices at adjusted age and sex in the obese and normal group defined as %body fat by caliper	44
Table 10. The partial correlation coefficient between obesity related indices and serum lipid profiles at adjusted age and sex	47

Table 11. The partial correlation coefficient between obesity related indices and serum Insulin-resistance related profiles at adjusted age and sex	48
Table 12. Comparison of physical characteristics and body composition by genotype of the UCP-1 gene	51
Table 13. Comparison of serum biochemical parameters by genotype of the UCP-1 gene	54
Table 14. Comparison of nutrient intake by genotype of the UCP-1 gene	55
Table 15. Comparison of INQ value by genotype of the UCP-1 gene	58
Table 16. The frequencies of UCP-1 genotype between normal and hyper-LDL cholesterolemia groups	64
Table 17. Source of variation of serum LDL cholestrol level interaction with 4 types dietary pattern and UCP-1 genotype	65
Table 18. Source of variation of serum LDL cholestrol level interaction with fat contents and UCP-1 genotype	67
Table 19. Comparison of serum LDL cholesterol level by the UCP-1 gene in dietary fat intake	71
Table 20. Logistic regression model of HyperLDLcholesterolemia in Korean children	71

List of Figures

Figure 1. Experimental research design in this study	11
Figure 2. Polymorphism of the UCP-1 gene	17
Figure 3. Polymorphism of the β 3AR gene	19
Figure 4. Distribution of variables related obesity indices	27
Figure 5. Distribution of UCP-1 and β 3AR polymorphism in this study ·	31
Figure 6. Communalities and total variance explained tables by principal component analysis in this study	36
Figure 7. Scree plot and component matrix by principal component analysis in this study	37
Figure 8. INQ values by the genotype of UCP-1	58
Figure 9. Five hypothetical models describing the relations between genetic susceptibility to disease and risk factors for disease in epidemiologic framework	60
Figure 10. The frequency distribution of LDL concentration by percentiles (p-trend=0.032)	63
Figure 11. Interaction between dietary fat intake and UCP-1 polymorphism on serum LDL cholesterol	67
Figure 12. Odds ratio of UCP-1 G allele for hyperLDLcholesterolemia	70
Figure 13. Developed hypothetical models of the interaction between UCP-1 polymorphism and risk factors for disease in this study	73

I. 서론

최근 우리나라 청소년의 식생활은 전통적인 한국형 식사에서 고지방, 육류 및 가공식품의 섭취빈도가 증가하는 서구형 식사로 급속히 변화하고 있다. 통계청의 사망원인 보고서에 의하면 이러한 식습관은 성인이 된 후 고혈압, 당뇨병, 고지혈증 등 순환계질환 사망률의 주요원인이 되고 있다¹⁾²⁾. 이에 WHO에서는 1995년에 소아비만을 국제질환분류 중 하나로 규정하여 적극적인 치료를 해야 한다고 발표하였다³⁾. 미국의 소아비만 유병율은 약 14~17%로 보고되고 있으며 우리나라의 2005년 국민건강·영양조사에 의하면 1~19세의 비만 유병율은 10.6%로 남자는 11.5%, 여자는 9.7% 였다. 남자는 10~14세의 유병율이 17.9%로 가장 높았고 여자는 연령이 증가 할수록 유병율이 계속 증가하는 경향을 나타내었다⁴⁾. 1998년 조사자료와 비교하였을 때 우리나라의 소아비만은 도시를 중심으로 지속적 증가하는 추세이다⁵⁻⁹⁾. 또한 2004년 교육인적자원부의 청소년 건강평가자료에 의하면 우리나라 청소년들 특히 9~13세의 신장과 체중은 크게 증가하는 반면, 건강과의 관련성에 대한 의문이 제기되고 있다¹⁰⁾. 우리나라 청소년의 비만 유병율이나 고혈압, 당뇨병, 고콜레스테롤혈증, 빈혈의 발병률이 증가하고 있다⁵⁻⁹⁾¹¹⁾. 현재까지 소아의 비만을 치료하기 위하여 식 Mayo법, 운동요법 및 행동요법이라는 다양한 고전적인 방법이 복합적으로 시도되고 있으나 개인차, 요요현상, 환경 및 유전적인 요인 등을 고려한 새로운 비만치료가 필요한 실정이다.

비만이란 만성적인 에너지 과잉섭취와 소비의 불균형에 의해 발생하는 질환

으로 비만을 연구하는 연구자들의 공통적인 의견은 비만이란 여러 가지 요인들 즉 유전, 행동, 환경, 문화 등의 요인이 다양하게 작용하여 발생하는 복합적인 현상이란 점이다¹²⁾¹³⁾. 비만이 유전에 영향을 미친다는 근거로는 미국 등에서 시행된 여러 쌍생아 연구에 의하면 비만관련 표현형인 체질량 지수, 허리둘레, 허리와 엉덩이의 비율, 피하두겹두께 등의 변이의 약 40~70%정도는 유전의 영향으로 보고된다¹⁴⁻¹⁸⁾. 또한 입양아 연구에서도 입양된 아이의 비만도가 양부모나 입양된 환경의 가정과는 상관관계가 없거나 약한 반면 생물학적 부모의 비만도와 매우 강한 상관관계가 있다는 점도 비만의 발생에 유전적 영향이 있음을 보여준다²⁾¹⁹⁾. 따라서 비만은 여러 가지 환경적인 인자와 유전적인 소인의 복합적인 작용의 결과이며, 체중의 변화는 유전적인 소인에 의해 약 33%, 직업이나 지역적 관습 등이 10%, 식사습관 및 신체활동 등의 통제 가능한 부분인 문화적 요인에 의해 60%가 설명될 수 있으며 다고 일반적으로 알려져 있다²⁰⁾²¹⁾.

최근 질병의 유전적인 소인을 분자생물학적 방법으로 규명하고자 하는 연구가 진행되면서 록펠러대학의 Friedman 등이 최초로 동물에서 비만유전자를 발견한 이후 2000년까지 약 200개 이상의 비만 후보유전자 등이 거론되고 있으며 이들의 돌연변이들이 비만과 관련됨을 확인하였다. 비만 관련 유전자 혹은 염색체로는 $\beta 3$ -아드레날린 수용체 ($\beta 3$ -AR), 렙틴(leptin), 탈공역단백질(Uncoupling protein: UCP), TNF- α (tumor necrosis factor alpha), PPAR γ (peroxisome proliferator activated receptor gamma), FABP (fatty acid binding protein) 등이다. 그러나 이러한 유전자의 상동체가 사람에서도 발견되었으나, 아직까지 그 역할이 불분명하다²²⁾²³⁾.

사람의 교감신경계는 에너지 소비기관인 갈색지방조직에서 지방 대사 및 포도당 대사를 촉진하여 대사적 열생산 능력을 증가시키는 작용을 가지고 있

으며, 에너지 대상의 균형을 조절하는 중요한 역할을 한다. 교감신경의 작용은 주로 이러한 조직에 존재하는 $\beta 3$ 아드레날린성 수용체($\beta 3AR$)를 경유하여 발현한다는 것이 알려져 있다²³⁻²⁵. $\beta 3AR$ 은 갈색지방조직 및 백색지방조직에 존재하며 사람에게서는 신생아 이후에는 감소하고 성인에서는 겨드랑이 등에 약간 존재할 뿐이지만 최근에는 과잉에너지를 연소시켜 비만 방지 작용이 있다고 생각되고 있다²⁶. 에너지 소비를 증가시키는 $\beta 3AR$ 을 통한 자극은 갈색지방조직에서는 열생산을 향진하고 백색지방조직에서는 지방분해를 촉진한다. 따라서 교감경계의 기능이나 $\beta 3AR$ 에 이상이 있으면 체내에서 에너지 소비가 제대로 일어나지 않아 비만을 초래할 것으로 예상되며, 비만과 관련된 유전적 소인의 하나로 교감신경의 $\beta 3AR$ 의 유전적 이상과 발현현상이 알려지고 있다.

$\beta 3AR$ 의 구조는 7회 막통과 단백질이며 첫 번째 세포내 루프의 트립토판(tryptophan)이 알지닌(arginine)으로 치환된 변이 유전자가 여러 인종에서 비교적 흔하게 보고되었다. 갈색지방조직과 백색지방조직에 존재하며 성인에서 Trp64Arg 변이는 병적 비만과 관련된 사람의 비만증에서의 체중증가와 관련성이 알려져 있고, 관련성의 정도는 약하지만 에너지 소비의 감소와 인슐린 감수성의 감소 및 인슐린 비의존성 당뇨병의 조기 발생과 관련성이 있다고 알려져 있다²⁷⁾²⁸. Walston 등²⁹은 인슐린 비의존형 당뇨병(NIDDM)의 발생빈도가 높은 피마 인디언(Pima Indian)에서 Trp64Arg 호모 접합체를 가진 사람이 비교적 어린 나이에 NIDDM이 발병되며 에너지 대사율이 유의하게 낮은 것으로 보고하였고, Widen 등³⁰은 핀란드인의 Trp64Arg 빈도를 조사하여 이러한 유전자를 가지는 사람이 보다 어린 나이에 NIDDM이 발병하며 허리/둔부 둘레비가 크고, 당부하검사에서 인슐린 분비량이 크며 포도당 소비속도가 늦은 것을 보고하였다. Clement 등³¹은 프랑스인을 대상으로 Trp64Arg의 유전자 변이와 비만의 관련을 조사하여 유전자 변이율

은 비만한 사람과 비만하지 않은 사람 사이에 차이는 없지만, 25년간에 걸친 체중 증가량은 Trp64Arg를 가진 사람이 더 크다고 보고하였다. 일본에서 보고된 연구에서는 Trp64Arg를 가진 사람이 체질량지수(BMI)가 높고, 공복시 혈청 인슐린이나 경구 당부하시험에서 혈청 인슐린치가 유의하게 높았으며³²⁻³⁴⁾, Yoshida 등³⁵⁾은 Trp64Arg를 가진 사람이 허리/엉덩이 둘레비나, 내장 지방/피하 지방비가 크고 에너지 대사율이 낮으며 비만치료에 저항한다고 하였고, Fujisawa 등³⁶⁾도 Trp64Arg 호모접합체인 사람의 BMI가 크고, NIDDM이 비교적 젊은 나이에 발병하는 것을 보고하였다. 우리나라에서의 연구에서는 변이유전자의 빈도가 NIDDM군에서 더욱 빈번하지는 않았으나 비만을 동반한 당뇨병 군에서 변이유전자의 빈도가 증가하는 경향이 있다고 보고되었다³⁷⁾.

β 3AR의 Trp64Arg 변이가 비만이나 당뇨병을 발생시키는 직접적인 원인이라고 할 수는 없으나 이러한 유전자 변이가 있는 사람은 내장지방이 축적되기 쉽고, NIDDM이 일찍 발병되며, 에너지 대사율이 낮고 인슐린 저항성을 나타내는 것으로 생각된다. 즉 이 유전자의 변이는 그 자체가 비만이나 당뇨병을 일으키기보다 비만이나 당뇨병 발생의 소지가 되어 다른 유전적 및 환경위험인자에 의해 비만이나 당뇨병을 일으키는 것으로 생각된다. 최근 연구에 의하면 Trp64Arg변이를 가지는 β 3AR는 β 수용체에 대한 친화성, cAMP 생산능력 등이 정상 β 3AR와 차이가 있다³⁸⁾³⁹⁾. 그러나 Trp64Arg 유전자 변이가 비만이나 NIDDM에 동반된 여러 가지 대사 이상과 관련되므로 이 유전자 변이가 *in vitro*에서 약리학적 해석으로 검출되지 않는 미약한 기능적 변화일지라도 장기간 걸친 누적효과에 의해 *in vivo*에서 일정한 대사 이상을 일으킬 가능성은 부정할 수 없다. 또한 Trp64Arg 유전자의 이상이 많은 비만인에서 존재하는 것을 고려하면 앞에서 설명한대로 환경인자와 같은 다른 위험인자와 조합해야 비로소 이상을 가져올 가능성이 있다고 볼 수

있다. 어느 쪽이든 $\beta 3AR$ 의 유전자 변이가 생체 내에서 어떤 분자 기전을 일으켜 비만이나 당뇨병의 발생으로 이어지는 대사 이상을 가져오는지 더 많은 연구를 필요로 한다.

지방조직에서 백색지방조직은 체내 에너지를 저장하는 장소이며 갈색지방조직은 한랭 노출시 열생산과 과잉에너지 섭취시나 식이 유도성 열생산에 관여되는 대사성 열생산을 담당하는 화학적 열생산 기관이다. $\beta 3AR$ 는 포유동물의 백색지방과 갈색지방에 분포하고 있으며 $\beta 1AR$, $\beta 2AR$ 와 다른 새로운 형태의 비정형적 카테콜라민 수용체이다. 에너지 소비를 증가시키는 교감신경의 작용은 주로 지방조직에 분포되어있는 $\beta 3AR$ 를 경유하여 발현되는 것으로 알려졌다²⁸⁾³²⁾.

갈색지방 조직의 대사적 열생산은 탈공역단백(UCP-1, uncoupling protein-1)의 작용에 의존하며, 지방조직에서 포도당의 분해와 지방산의 산화에 작용하는 $\beta 3AR$ 의 유전적 결함이 선천적 비만의 유도과 관련있다고 보고된 바 있다⁴⁰⁻⁴³⁾. $\beta 3AR$ 의 유전자를 다른 유전자로 치환한 knock-out(KO) mouse에서 정상 유전자를 가진 마우스보다 유전자가 변이된 마우스의 체중이 유의적으로 증가함이 보고되었다²⁸⁾³²⁾. 그리고 Trp64Arg 다형성을 지닌 개체에서 혈중 요산이 높았으며⁴⁴⁾, 혈압과 복부지방의 양도 증가하였고 고혈압 증상도 자주 나타나는 것이 관찰되었고, Trp64Arg 다형성을 지닌 개체에서 심장동맥질환의 발생율이 대조군보다 높게 관찰되었으나 유의한 차이는 없었다는 보고도 있다⁴⁵⁾⁴⁶⁾.

생체의 에너지 소비는 크게 2가지로 나뉜다. 하나는 단백질합성, 이온경사 등의 세포기능으로 호흡기와 순환기 등의 에너지 소비로 생명유지에 최소한의 에너지 소비이다. 다른 하나는 특정 세포기능이나 생체기능에 동반되지 않

은 에너지 소비로 그 중에서 중요한 것이 비근육수축성 열발생 (nonshivering thermogenesis) 이다. 비근육수축성 열발생은 출생시, 한랭 노출시, 동면 상태에서 체온유지나 섭취한 과잉에너지 소비에 의한 비만과 당질대사 장애등을 방어하는 기능적 의의를 가진다⁴⁷⁾.

탈공역단백(UCP, Uncoupling protein)은 미토콘드리아에서 발현하는 6회 막관통형 플로톤(proton) 채널이다⁴⁰⁾⁴⁷⁾. UCP가 플로톤을 투과시켜 미토콘드리아 내막에서 프로톤의 전기화학적 경사를 감소시켜 호흡쇄의 전자전달계와 ATP 합성의 탈공역이 일어난다⁴⁰⁻⁴⁴⁾. 호흡쇄의 전자전달계에서 얻은 에너지는 플로톤이 전기 화학적 경사에 따라 투과되면 열로 방출되고 이것이 nonshivering thermogenesis이다. 현재 UCP의 아형으로 5종이 있는데 갈색지방에 존재하는 UCP-1, 전신의 백색지방에 있는 UCP-2와 근육조직에 분포되어 있는 UCP-3 및 뇌에 분포되어 있는 UCP-4 혹은 5로 동정되고 있으며 사람에서 SNP 분석이 이루어진 아형은 UCP 1~3으로 3형이다⁴⁵⁾⁴⁶⁾⁴⁸⁾.

UCP-1은 약 300개의 아미노산으로 구성된 분자량 32,000의 단백질로 -3826, A→G의 변이의 UCP-1 유전자 다형성이 체중 증가와 저칼로리 식이에 대한 저항성과 관련이 있음이 제시되고 있다⁴²⁾. UCP-1은 비만과 연관이 높다고 알려져 있는데 그 이유는 이 단백질이 열의 생성에 관여하고 열의 소비를 관장하기 때문이다. 특히 이 단백질은 프랑스계 캐나다인을 대상으로 한 연구에서 휴식시 에너지 소비와 매우 높은 상관관계를 보이고 있고³⁹⁾, 근육에서 UCP-1 유전자의 발현을 증가시킨 형질전환 비만쥐의 경우 대조군보다 무게와 지방량이 감소되는 것이 최근에 관찰되었다. Fumeron등⁴⁹⁾의 연구와 Bouchard등²⁰⁾의 연구에 의하면 UCP-1 유전자의 변이가 있는 비만인에게서는 저열량식사 시에도 체중감소가 적게 일어남을

관찰하였다. UCP-1 유전자 다형성과 기초대사율(BMR)의 상관성에 대한 기존 연구발표에 따라서 UCP-1 유전자 다형성이 기초대사율 및 비만에 영향을 미칠 것으로 기대된다. 이 유전자의 다형성과 고혈압, 심근경색 뇌경색 등과의 상호관계는 아직 알려지지 않았지만 Fleury등⁴⁸⁾의 연구에 A→G의 전환체에서 당뇨병의 경향성은 증가되는 것으로 발표되었다.

에너지 대사의 조절에서의 복합적인 유전자 작용은 몇가지 단일 유전자에 의해 이루어지기 보다는 많은 유전자의 복합작용에 의해 결정된다. Clement등과 Fogelholm등의 연구에서 두 가지 유전자 변이형이 있는 비만 환자들에서 초저열량 식사시 체중 감소가 적으며 정상식으로 돌아온 다음의 요요현상도 쉽게 일어났다⁴⁰⁾⁵⁰⁾. Valve등⁵¹⁾은 비만한 핀란드인에서 β 3AR 유전자의 변이와 UCP-1 유전자의 변이가 동시에 존재하는 경우 기초대사율의 감소하는 결과를 발표하였다. 이와 같은 결과는 UCP-1의 발현 조절이나 미토콘드리아에 산화기질의 공급은 β 3AR에 의해 지배되고 조절되는 것과 같이 *in vivo*, *in vitro* 상에서 각각의 유전자는 대사적 혹은 환경적 인자 등과 연관되어 있다고 볼 수 있다⁴⁵⁾⁴⁷⁾. 그러므로 장기간 걸친 누적효과에 의한 *in vivo* 변화 혹은 환경인자와 같은 다른 위험인자와 조합 시의 변화, 생체 내에서 분자기전 등의 대사이상에 관한 더 많은 연구가 필요하다.

식생활과 비만 또는 대사성질환의 상관성 연구에 있어서 영양소의 섭취가식이섭취패턴과 밀접한 관계가 있다는 의견이 제게 되면서 식이섭취패턴과 영양섭취상태, 생활습관, 사회경제적 수준, 건강관련 요인 및 질병과의 관계에 대한 상관성이 보고되어지고 있다⁹⁾⁵²⁻⁵⁵⁾. 식이섭취패턴은 요인분석에 의해 여러 식품 또는 영양소를 하나의 패턴으로 묶어 서로 상관성 있는 변수들 사이에서 관측되지 않은 잠재적인 공통요인을 찾아 식사의 질(overall

dietary quality) 또는 식습관(dietary habit)으로 질병의 원인을 구명하는 연구방법이다.⁵⁶⁾⁵⁷⁾ 일부에서는 특정연구에서 분류된 식이섭취패턴을 다른 연구 집단에 동일하게 적용(sample specificity)할 수 없다는 것을 단점으로 지적하고 있다. 그러나 Togo 등⁵⁸⁾의 연구와 Quatromono 등의 연구 결과에 의하면 연구집단에서 집단을 나누어 내적 타당도(internal specificity)를 평가하였을 때 두 집단간 식이섭취패턴의 상관관계가 높다고 하여 식이섭취패턴의 타당도와 신뢰도를 입증한 바 있다.⁵⁸⁾

2003년 인체 계놈연구가 98%이상 완성되면서 유전자 변이연구도 활성화되고 있다. 또한 이를 바탕으로 질병을 치료하는 유전자적 접근법이 도래하는 시대로 유전자 맞춤형 약물 및 영양 치료시스템이 가동되면서 맞춤의학 및 영양의학이라는 새로운 용어가 창출되었으며 본 연구도 이에 기여하고자 한다¹³⁾.

본 연구의 주요 목적은 한국인에게 있어서 비만유전자의 빈도 및 식품섭취의 양상으로 인한 영양소 대사의 차이를 규명하고 나아가 대사성질환의 진단과 치료 및 예방에 적용하고자 하는 것이다. 아울러 특히 비만과 대사성질환에 있어서 변이형 유전자를 보유자한 대상자의 반응차이를 정상인과의 개인차로 설명함으로써 맞춤형 식이예방 치료법의 모형을 개발하고자 한다. 이에 따른 세부 목표는 다음과 같다. 1) 소아에서의 비만판정법 간의 상관성을 분석하여 올바른 비만판정법을 확인하고, 2) β 3AR과 UCP-1 유전자의 상대빈도수를 분석하고, 3) UCP-1 유전자의 다형성에 따라 소아의 비만 관련변수들의 집단간 분포를 확인하고, 4) UCP-1 유전자의 다형성에 따라 지질관련 인자 또는 인슐린저항성관련 인자간의 집단간 분포를 확인하고, 5) UCP-1 유전자의 다형성에 따라 영양소 섭취량을 확인하고, 6) UCP-1 유전자의 다형성과 관련 있는 변수들 중에서 비만 또는 대사성증후

군의 위험인자를 확인하고, 7) 비만 또는 대사성질환의 위험인자에 있어서 UCP-1 유전자 다형성과 식이섭취의 영향력을 분석하고자 한다. 이를 바탕으로 식품과 유전자에 의한 질병 예방 및 치료의 맞춤형 모형의 모델을 예측하고, 치료식단을 구축함에 있어서 기초자료를 제공하고자 한다.

II. 연구내용 및 방법

1. 연구대상자 및 디자인

1) 연구대상자와 기간

본 연구는 2005년 4월 20일부터 5월 21일까지 자발적으로 지원한 서울의 S 초등학교 3-5학년생을 대상으로 가족력, 활동상황, 주거환경 등의 1차 기초설문을 작성한 480명 중에서 2005년 생명윤리및안전에관한법률에 의거하여 유전자연구에 동의한 117명의 학생을 연구대상자로 선정하였다.

2) 연구디자인 및 대상자 분류

연구 대상자를 Fig 1의 실험 디자인과 같이 일반조사 설문지, 인체계측, 혈액분석 등을 12시간 공복상태에서 당일 이루어졌다. 일반조사 설문지는 1차 기초설문지와 24시간 회상법에 의한 식이조사 설문지로 구성되었으며 인체계측은 체구성성분, 피부두겹두께 측정치를 이용하였다. 채혈한 혈액은 원심분리 후 혈청은 생화학 분석에 이용하였고, 유전자 다형성 분석에는 전혈이 이용되었다.

신체계측의 결과에 따라 체중과 신장에 의한 비만도, 체질량지수(BMI)에 의한 비만도, BIA법에 의한 체지방량과 삼두근과 견갑골 하부의 피하지방 두께에 의한 비만도를 평가한 후 각각 비만과 정상으로 분류하였고, 유전자 분석에 의한 변이형(G allele)과 정상형(A allele)로 분류하여 분석하였다. G allele의 대상자는 2×GG type + AG type으로, A allele의 대상자는 2×AA type + AG type으로 계산하여 표기하였다.

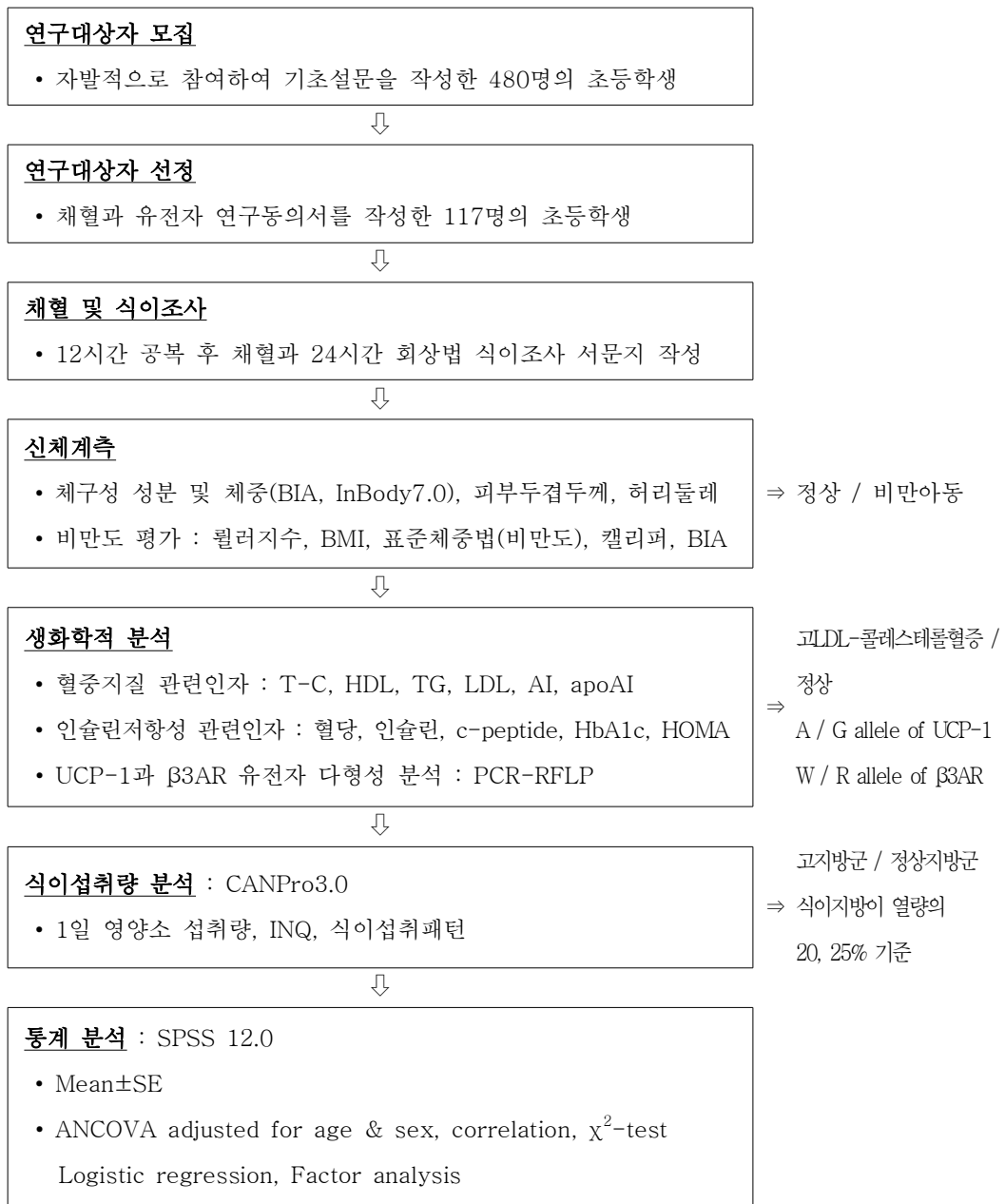


Figure 1. Experimental research design in this study

2. 연구방법

1) 설문지 및 동의서

기초설문의 내용으로는 부모의 학력과 직업, 가족의 구성, 식습관, 몸무게에 대한 관심, 운동에 관한 82문항을 질문하였다. 유전자 분석 동의서는 보건복지부 생명윤리및안전에관한법률에 근거하여 시행규칙의 별지 제20호 서식을 작성하도록 하였고 이를 채혈에 관한 동의로 간주하였다.

2) 신체계측 및 체구성 성분 측정(Anthropometric Measurements)

각 대상자는 채혈 당일에 가벼운 옷차림으로 바르게 선 자세에서 배꼽 중심으로 허리둘레를 측정 한 후 신장(cm), 체중(kg), 체지방률(%), 체지방량(kg), 근육량(kg), 체지방량(kg), 체질량지수(Body Mass Index, BMI, kg/m^2), 허리/엉덩이 둘레비(waist-hip ratio) 등의 체구성성분은 생체전기저항법(Bioelectrical Impedance Analysis; BIA법)분석기(Inbody 720, Biospace, Korea)를 이용하여 측정하였다.

3) 피부두겹 두께 측정

소아에서 지방조직을 측정하는 데 가장 간편하면서도 정확한 방법으로 캘리퍼(Cambridge Maryland, USA)를 사용하여 견갑골, 삼두근의 피부두겹 두께를 측정하였다. 삼두근은 왼팔을 자연스럽게 내리고 어깨점과 팔꿈치 사이의 1/2위치인 상완둘레 지점을 측정하고 견갑골은 우측 견갑골 하단 분위부위를 45°로 집어 각각 두 번씩 측정하여 평균값을 취하였다.

4) 비만도 판정

1999년 대한소아과학회 영양위원회에서 발표한 『소아비만의 진단과 치료 지침』에서 비만의 진단기준으로 신장과 체중을 이용한 비만도, BMI, 피부두겹 두께, 신장별 체중을 제시하였다. 각 방법의 기준치는 1998년도에 조사된 한국소아의 발육기준치에 근거하였다⁵⁹⁾.

가. 신장과 체중을 이용한 비만도 판정(신장별 체중)

$$\text{비만도}(\%) = \frac{(\text{실체체중} - \text{신장별 표준체중})}{(\text{신장별 표준체중})} \times 100$$

신장별 표준체중은 한국 소아의 신장별 체중 백분위수의 50백분위수(percentile)에 해당한다. 판정은 비만도 20% 이상을 비만, 20~30%는 경도 비만, 30~50%는 중등도 비만, 50% 이상을 고도 비만으로 분류하였다.

나. 체질량지수를 이용한 비만도 판정

$$\text{체질량지수} = \frac{\text{체중}(kg)}{\text{신장}(m^2)}$$

판정은 성별에 따른 연령별 BMI의 백분위수가 84이하이면 정상, 85~94는 과체중, 95이상이면 비만으로 분류하였다. 특히, 소아와 청소년에서는 같은 BMI 에서도 연령, 성별, 인종에 따라 체지방량이 달라지므로 주의해서 해석해야 한다.⁶⁰⁾

다. 피부두겹두께를 이용한 비만도 판정

삼두근과 겹갑골 하부의 피부두께에 의한 체지방량의 평가는 소아의 체지방률 평가법에 의해 분석하였다. 비만의 판정은 남아의 경우 12~19%는 정

상, 20% 이상은 비만 또는 지방과잉으로 여아의 경우 15~24%는 정상, 25% 이상은 비만으로 분류하였다⁶¹⁾.

$$\begin{aligned} \text{남아의 체지방률 (\%)} &= 0.57 \times (\text{삼두근} + \text{견갑골 하부 피하지방두께}) + 1.487 \\ \text{여아의 체지방률 (\%)} &= 0.764 \times \text{체질량지수} + 0.194 \\ &\quad \times (\text{삼두근} + \text{견갑골 하부 피하지방두께}) + 1.419 \end{aligned}$$

라. 뱀리지수를 이용한 비만도 판정

$$\text{뱀리지수} = \frac{\text{체중 (kg)}}{\text{신장 (cm}^3\text{)}} \times 10^7$$

신장과 체중을 이용하여 학동기 소아들의 비만 판정에 사용되는 뱀리지수 (Rohrer Index; RI)를 분석하였다. 신장이 110~129cm에서는 180 이상, 130~149cm에서는 170 이상, 150cm 이상에서는 160이상을 비만으로 분류하였다.

5) 채혈 및 혈액의 준비

12시간 이상 공복 상태로 유지하게 한 후 생화학적 분석을 위한 혈청과 유전자 분석을 위한 혈장으로 채혈하였다. 혈청은 3000rpm에서 15분 원심분리 하여 혈청을 수집하고, 혈장은 DNA 추출을 위해 분석 전까지 -80℃에서 냉동 보관하였다.

6) 생화학적 검사

혈중 생화학적 분석은 지질 관련 인자와 인슐린저항성 관련 인자로 분류하여 항목을 분석하였다. 지질관련 인자의 총 콜레스테롤(Total Cholesterol, TC)과 중성지질(Triglyceride, TG), HDL-콜레스테롤(High density lipoprotein-cholesterol, HDL), 유리지방산(Free Fatty Acid, FFA), 아포지단백질 B(apolipoprotein B; apoB), 아포지단백질 A1(apolipoprotein A1, apoA1)은 효소법에 의해 각각의 측정용 kit(Boeringer mannheim, Germany)를 이용하여 비색 정량하였다. LDL-콜레스테롤과는 Friedwald formular [$LDL = TC - HDL - (TG/5)$]의 공식⁶²⁾에 의해 계산하였고 동맥경화지수(Atherogenic Index; AI)는 Murata 등의 방법⁶³⁾ [$AI = (TC - HDL) / HDL$]으로 계산하였다.

인슐린저항성 관련 인자로써 공복시 혈중 포도당 농도는 gluco trend(Roche, Germany)를 사용하여 측정하였고, 인슐린과 C-peptide, HbA1c는 생화학자동분석기를 사용하였다(Selectra II, Vital scientific N.V.Holland). 인슐린 저항성 지표인 HOMA-IR(homeostasis model assessment of insulin resistance)은 Matthewa 등의 공식⁶⁰⁾으로 계산하였다. [$HOMA-IR = \text{공복시 혈당}(\text{mmol}/\ell) / 22.5 \times \text{인슐린}(\mu\text{U}/\text{ml})$] [혈당, $\text{mmol}/\ell = \text{혈당, mg}/\text{ml} \times 0.0555$]

7) 유전자 다형성 분석

각각의 유전자 다형성을 분석하기 위해 PCR-RFLP(Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism) 방법을 사용하였으며 분석한 유전자의 시발체(primer)는 다음과 같다.

PCR primer sequences and restriction enzymes for genotyping

Gene	Primer	Sequences	Restriction enzyme
β3AR	up	5'-CCAGTGGGCTGCCAGGGG-3'	BstN I
	dn	5'-GCCAGTGCGCCCAACGG-3'	
UCP-1	up	5'-CCAGTGGTGGCTAATGAGAGAA-3'	Bcl I
	dn	5'-GCACAAAGAAGAAGCAGAGAGG-3'	

가. 총 DNA(genomic DNA) 추출

DNA 추출은 QIAamp DNA Mini Kit(QIAGEN, Hilden, Germany)를 사용하여 실시하였다. Protease 20 μ l에 채취한 혈액 200 μ l를 넣은 후 200 μ l 완충액 AL을 첨가하여 잘 혼합한 다음 56 $^{\circ}$ C에서 10분간 반응시켰다. DNA를 침전시키기 위하여 에탄올(99.99%) 200 μ l를 넣고 잘 섞는다. 이를 준비된 QIAamp spin column에 옮긴 후 6000 \times g에서 1분간 원심분리 하였다. 500 μ l 완충액 AW1, AW2로 두 번 세척하고 20,000 \times g에서 3분간 원심분리해 남아 있는 완충액을 완전히 제거한 후 100 μ l 완충액 AE를 첨가하여 이를 6000 \times g에서 1분간 원심분리하여 이를 취하여 실험까지 냉동 보관하였다.

나. UCP-1 유전자 다형성 분석

PCR 반응액은 100~200ng의 분리된 DNA 주형과 UCP1 primer를 각각 0.4 μ mol, 0.25mM dNTP, 10 \times PCR buffer(2mM MgCl₂, 10mM Tris-HCl, pH 8.3, 50mM KCl), 1unit의 Taq DNA polymerase(Koma Biotech Inc., Korea)와 멸균된 증류수를 가하여 30 μ l를 만들었다. 이를 중합효소연쇄반응기(iCycler iQ PCR system, BIO-RAD)에 넣고 수행하였으며 94 $^{\circ}$ C에서 3분간 전처리를 한 후, 94 $^{\circ}$ C에서 30초, 60 $^{\circ}$ C에서 30초, 72 $^{\circ}$ C에서 30초간

반응시키는 과정을 35회 반복하고 최종적으로 72℃에서 4분간 확장하였다
(43)49).

PCR 산물 5 μ l를 0.5 μ g/ml ethidium bromide가 첨가된 2% agarose gel에 전기영동하여 PCR product가 279bp band가 나타나면 PCR이 제대로 된 것으로 판단하였다. PCR 산물 10 μ l에 BclI enzyme (New England BioLabs Inc.) 5 unit과 반응완충용액을 혼합시킨 후 50℃ 항온수조에 넣고 1시간 이상 반응시켰다. 반응 후 산물 10 μ l를 ethidium bromide가 첨가된 3% agarose gel에 전기영동하여 band를 확인하였다.

UCP-1 유전자의 다형성은 promoter region -3826자리의 염기 adenine이 guanine로 치환된 것으로 사람에서는 동형정상접합형(AA, 정상형), 이형정상접합형(AG, 변이형) 및 동형변이접합형(GG, 변이형)이 있으며, 전기영동 후 다형성 판독은 band를 관찰하여 157bp, 122bp band가 나타나면 AA homozygotes(정상형), 279bp, 157bp, 122bp band가 나타나면 AG heterozygotes(변이형), 279bp band만 나타나면 GG homozygotes(변이형)로 판독하였다(Fig 2).

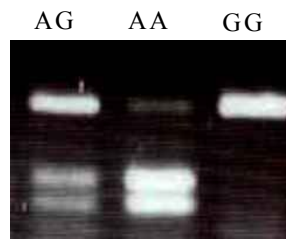


Figure 2. Polymorphism of the UCP-1 gene

다. β 3-아드레날린성 수용체 유전자 다형성 분석

PCR 반응액은 100~200ng의 분리된 DNA 주형과 β 3AR primer를 각각 0.3 μ mol, 0.25mM dNTP, 10 \times PCR buffer(2mM MgCl₂, 10mM Tris-HCl, pH 8.3, 50mM KCl), 4 \times Magic buffer, 1unit의 Taq DNA polymerase(Koma Biotech Inc., Korea)와 멸균된 증류수를 가하여 30 μ l를 만들었다. 이를 중합효소연쇄반응기(iCycler iQ PCR system, BIO-RAD)에 넣고 수행하였으며 96 $^{\circ}$ C에서 5분간 전처리를 한 후, 96 $^{\circ}$ C에서 40초, 65 $^{\circ}$ C에서 30초, 72 $^{\circ}$ C에서 30초간 반응시키는 과정을 35회 반복하고 최종적으로 72 $^{\circ}$ C에서 10분간 확장하였다⁴³⁾⁴⁴⁾.

PCR 산물 5 μ l를 0.5 μ g/ml ethidium bromide가 첨가된 2% agarose gel에 전기영동하여 PCR product가 248bp band가 나타나면 PCR이 제대로 된 것으로 판단하였다. PCR 산물 20 μ l에 BstNI enzyme(New England BioLabs Inc.) 2 unit과 반응완충용액, 10 \times BSA를 혼합시킨 후 60 $^{\circ}$ C 항온수조에 넣고 1시간 반응시켰다. 반응 후 산물 10 μ l를 ethidium bromide가 첨가된 4% agarose gel에 전기영동 하여 band를 확인하였다.

β 3AR의 구조는 지방세포의 7회 막통과 단백질로 첫 번째 세포내 루프의 tryptophane이 arginine으로 치환된 유전자의 변이가 비교적 흔한 경우이다. 사람에서는 동형정상접합형(Trp64, WW), 이형변이접합형(Trp64Arg, WR) 및 동형변이접합형(Arg64, RR)의 세 가지 형태로 발현되며, 전기영동 후 97bp, 64bp, 61bp, 15bp band가 나타나면 WW형(정상형), 158bp, 97bp, 64bp, 61bp, 15bp band가 나타나면 WR형(변이형), 158bp, 64bp, 15bp band가 나타나면 RR형(변이형)로 판독하였다(Fig 3).

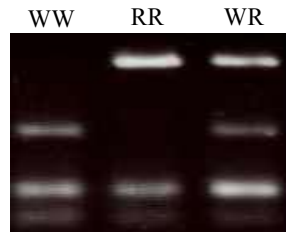


Figure 3. Polymorphism of the β 3AR gene

8) 식사섭취량 조사

채혈 당일에 작성한 24시간 회상법에 의한 식사 섭취량을 조사 후 Canpro 3.0 프로그램을 이용하여 영양소 함량과 식품 섭취량을 평가하였다.

가. 영양소 섭취량과 권장섭취량에 대한 비율(%DRI)

개인별 1일 영양소 섭취량을 구한 뒤 연령과 성별에 따라 한국인 영양권장량, 8차, 한국인 영양섭취 기준(KDRIs, Dietary reference intakes for Koreans)의 권장섭취량과 비교 분석하였다.

나. 영양밀도지수(INQ, Index of nutritional quality)

1973년 Utah Univ. Hansen 교수의 의해 개발되어 영양밀도와 관련된 개념으로 개인의 식사의 적절성을 평가하는데 사용할 수 있다. INQ는 열량 1000kcal에 해당하는 식사 내 영양소 함량을 1000kcal 당 그 영양소의 권장량에 대한 비율로 나타내므로써 개인의 식사의 영양소별 적합성을 판정하였다⁶⁴⁾.

$$\text{INQ} = \frac{1000\text{kcal에 해당하는 식이내 영양소 섭취량}}{1000\text{kcal 당 그 영양소 권장량}}$$

INQ 값에 의한 판정은 1 이상일 때 식사의 질이 좋은 것으로 특정 영양소의 INQ가 1 이상인 식사에서는 총에너지 필요량을 만족시키는 충분한 양의 식품을 섭취하면 영양소도 충분한 양을 제공하게 되며, 어떤 영양소의 INQ가 1 미만일 때는 권장량을 충족시키기 위해 그 영양소의 주요 급원식품을 식사에서 더 많이 섭취해야한다는 것을 의미한다.

다. 식이섭취패턴

대상자들의 식이섭취 패턴을 분석하기 위해서 요인분석을 실시하였으며 요인분석을 실시하기 전 63개의 전체 식품을 CanPro3.0 프로그램의 식품 재료군을 바탕으로 소아의 식이섭취를 고려하여 비슷한 종류끼리 묶어서 총 18개의 군으로 재분류하였다(Table 1).

Table 1. Food lists of 24hr recall used in the dietary pattern analysis

Food Group	Food Items
Rice & Noodles	Rice and cereals, Noodles, Frying Noodles, Rice Cake
Potatoes	Potato, Sweet potato
Bread	Bread, Cake, Sandwich
Legumes	Black bean, Soybean, Soybean paste, Tofu
Vegetables	Green and yellow vegetables, Kimchi
Mushroom	Mushroom
Fruit	Fresh fruit, Fruit juice
Beef & Porks	Beef, Pork, Meat-can, Ham, Bacon
Fish, Shellfish	Fish, Fish-can, Boiled fish paste, Processed marine products
Seaweed	Brown seaweed, Laver, Green seaweed, Sea-tangle
Egg	Stem egg, Egg frying
Milk & Products	Milk, Cheese, Cocoa flavor milk, Ice cream
Nuts	Nuts
Oils	Sesame oil, Perilla oil, Corn oil
Sugars	Sugars(that use on cook), Starch syrup, Sugar,
Past Foods	Hamburger, Pizza, Fried chicken, Fast-food
Snack	Cookies, Traditional cookies, Pies, Sweets, Chocolate, caramel, gum
Soda	Coke, Soda

9) 통계분석

본 연구 자료는 통계 Package SPSS/Win(12.0)을 이용하여 분석하였고 각 집단의 항목에 대한 모든 측정치는 평균(Mean)±표준오차(Standard Error; SE)로 산출하였다.

비만도 관련 지표, 혈중 생화학 수준, 유전자 다형성 등 변수들 간의 상관관계는 나이와 성별을 보정한 partial pearson's correlation coefficients(r)와 χ^2 -test로 분석하였다. 비만도, 신체지수, 생화학적 인자, 식품과 영양소 섭취량에서 유전자 다형성의 집단간 유의성 검증은 성별과 연령을 보정한 ANCOVA(GLM, General linear model)으로 분산분석 하였다. 식이섭취 패턴 연구를 위한 요인분석(Factor analysis)은 주성분 분석방법(principle component method)에 의해 고유값(eigen-value)에 따라 군을 분류하고 베리맥스(varimax) 회전 후 분석된 요인점수(factor score)를 가지고 회귀분석, 상관분석, 분산분석 등을 시행하였다.

유전자의 다형성과 식이인자, 혈중 생화학지표 간의 상호관계 연구를 위해 Robitaille 등이 발표한 통계모형인 GLM 모형을 이용하여 공변량을 표준화(adjusted)시키고, 제Ⅲ유형 제곱합(type III sum of squares)의 수정모형(corrected Model)과 수정합계(corrected total)에 의해 각 독립변수들의 영향력을 나타내었다. 만들어진 모형은 동질성검정(Levene)과 잔차의 등분산, 정규성 검정을 시행하여 모형의 적합도를 확인하였다. 고LDL콜레스테롤혈증(HyperLDLcholesterolemia)의 위험도 평가를 위해서는 로지스틱 회귀분석(logistic regression analysis)의 odds값을 분석하였다. 유의성 검증은 신뢰구간을 95% 수준에서 시행하였다.

Ⅲ. 연구 결과 및 고찰

1. 연구 대상자의 일반적인 특징

가. 신체계측 및 일반적인 특징

본 연구 대상자들은 총 117명으로 남아 55명, 여아 56명이었고 연령의 분포는 초등학교 3~6학년이었다. 대상자들의 신체계측, 비만 관련 지표들의 분포는 Table 2과 같다. 대상자의 체중과 신장은 $40.79 \pm 0.75\text{kg}$, $141.21 \pm 0.62\text{cm}$ 이었다. 성별과 연령에 따라 체중과 신장을 비교하면 10~12세의 남아와 여아에서 표준체중과 신장은 38kg, 144cm이었을 때 대상자의 체중과 신장은 남자는 39kg, 139cm 이었고 여자는 38kg, 139cm으로 체중은 비슷했으나 신장은 표준신장에 비해 적게 나타났다. 13세의 남아에서 표준체중과 신장은 각각 54kg, 162cm, 여아에서 51kg, 158cm 이었을 때 본 연구 대상자의 남아에서 체중과 신장은 53kg, 154cm 이었고 여자는 48kg, 149cm 이었다. 13세의 남녀아 모두 체중과 신장이 표준체중과 신장에 비해 적게 나타났다. 신장별 체중에 의한 비만도와 BMI, 웰리지수는 각각 $109.41 \pm 1.08\%$, $20.10 \pm 0.23\text{kg/m}^2$, $141.96 \pm 1.41\text{kg/cm}^3 \times 10^7$ 이었다. 체지방율은 피부두겹두께에 따라서는 22.41%, BIA법에 따라서는 27.80%로 피부두겹두께에 의한 체지방율 보다 높게 나타났고, BIA법에 의한 내장지방의 양은 $5.0 \sim 145.3\text{cm}^2$ 으로 넓은 분포 양상을 나타내었다.

신장별 체중에 의한 비만도는 비만정도에 따라 세부적 분류했을 때 20% 이하를 정상, 20~30%는 경도비만, 30~50%는 중등도 비만, 50% 이상을 고

도 비만으로 분류하였고 두 집단으로 분류할 때는 20% 이상을 비만, 20% 이하를 정상소아로 정하였다. BMI는 성별과 연령에 따라 만들어진 백분위수 곡선을 기초로 84이하이면 정상, 85~94의 과체중과 95이상의 비만을 묶어서 비만으로 분류하였다. 피부두겹두께를 이용한 비만 판정은 김기학 등의 방법에 의해 계산하고⁶⁰⁾, BIA법에 의한 체지방률과 더불어 Nieman 등의 판정 기준을 참고하였다⁶¹⁾. 남아의 경우 12~19%는 정상, 20% 이상은 비만, 여아의 경우 15~24%는 정상, 25% 이상은 비만으로 분류하였다. 윌러지수는 신장에 따라 110~129cm에서는 180 이상, 130~149cm에서는 170 이상, 150cm 이상에서는 160이상을 비만으로 분류하였다(Figure 4). 신장별 체중에 의한 비만도에 의하면 저체중이 30.9%, 정상체중이 45.5%, 경도비만과 중정도 비만이 각각 11.8%이었다. 정상과 비만으로만 분류했을 때 각 비만지표에 의한 판정 결과를 비교하면 비만 소아가 BIA법, 피부두겹두께, BMI, 신장별 체중에 의한 비만도, 윌러지수 순으로 비만소아가 비율이 적었다. 본 연구 대상자에서 BIA법에 의하면 정상체중의 소아는 30%이도 대부분의 소아가 비만으로 판정되었으나 윌러지수에 의하면 비만소아가 14.5%, 정상체중 소아가 85.5%로 상반되는 결과를 나타낸다.

교육인적자원부의 청소년 건강평가자료에 의하면 우리나라 청소년의 체중과 신장이 크게 증가하고 있으며 특히 9~13세 연령층의 변화가 뚜렷한 것으로 보고되었는데¹⁰⁾, 본 연구 대상자들은 체중과 신장 모두 1998년 소아신체 발육 표준치에 미치지 못했다. 소아를 대상으로 한 많은 연구에서 지역, 생활습관, 식습관 등에 따라 체격지수의 차이가 나타났는데⁶⁵⁾, 서울지역의 초등학교 5학년(12세) 310명과 6학년(13세) 357명의 성별에 따른 체중과 신장, BMI를 분석한 결과 5학년 남자는 143cm, 42.4kg, 20.5kg/m² 이었고 여자는 143cm, 37.8kg, 18.4kg/m² 으로 본 연구 대상자들과 비슷하였다⁶⁴⁾. 6학년 남자는 149cm, 47.2kg, 21.1kg/m², 여자는 150cm, 43.6kg, 19.3kg

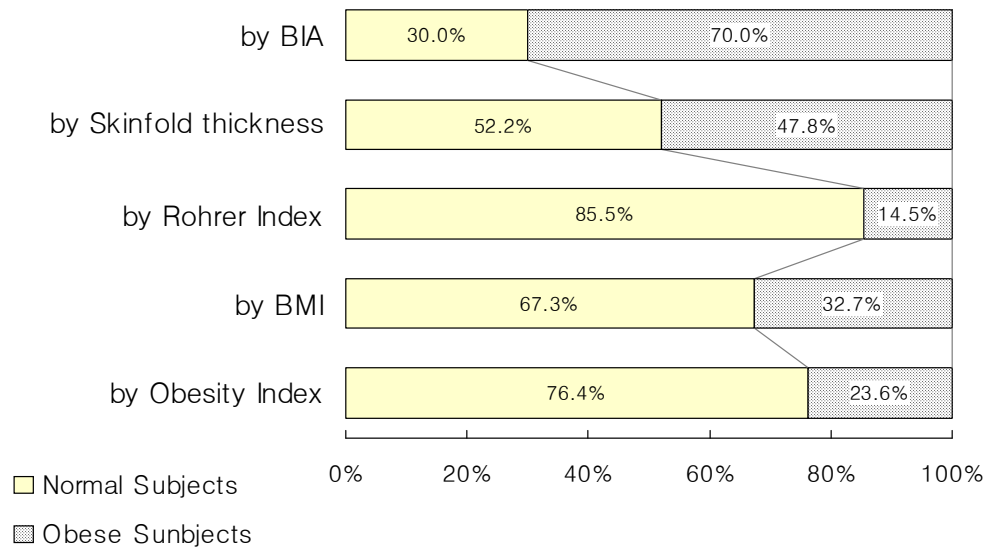
/m² 으로 본 연구 대상자의 남아가 체중과 신장이 증가하였고, 여아는 체중이 증가하는 경향을 보였다. 전체 대상자의 BMI도 위의 연구대상자는 19.8 kg/m² 으로 본 연구 대상자들이 높게 나타났다. 서울지역의 12개 초등학교를 대상으로 한 이 등⁶⁵⁾의 연구에 의하면 고학년 남녀의 신장과 체중이 모두 본 연구 대상자들 보다 많았지만 BMI는 남아 20.9kg/m², 여아 18.6kg/m² 으로 본 연구 결과와 유사하였다. 전국 8개 도시에서 초등학교 5학년 2,435명의 신체계측 결과 신장, 체중, BMI는 142.3cm, 36.8kg, 18.1kg/m² 으로 체중과 신장이 본 연구 대상자들에 비해 낮게 나타났다⁶⁶⁾. 아프리카계 흑인 미국인을 대상으로 한국에 의하면 10세 여아의 BMI가 18.12kg/m², 남아 20.36kg/m² 이었는데 이중방사선 흡수법(DEXA)에 의한 체지방률이 남아 26.13%, 여아 27.12%로 분석되어 BMI가 체지방량을 반영하지 못하였고⁶⁷⁾, 11세 미국인 인디언을 대상으로 분석한 BMI는 남아 20.4kg/m², 여아 21.1kg/m² 으로 보고하였다⁶⁸⁾. 이 등⁶⁵⁾의 연구에서 BMI에 의해 비만도를 판정하였을 때 고학년에서의 비만소아는 35.2%로 경도비만은 7.91%, 중도비만 17.6%, 고도비만 9.69%로 본 연구의 결과와 유사하였다. 송 등⁶⁴⁾의 연구에서도 연령과 성별 BMI 백분위수 85 이상의 비만소아가 남아의 경우 5학년은 44%, 6학년은 37%로 높게 보고되었고, 여아는 5학년이 29%, 6학년이 28%로 보고되었다.

Table 2. General characteristics and body composition of all subjects

		Mean±SE	Max / Min
Sex		M;55 / F;56	
Age	(cm)	11.28±0.07 ²⁾	10 / 13
<u>Body composition by physical characteristics</u>			
Height	(cm)	141.21±0.62	117 / 165
Weight	(kg)	40.79±0.75	19.8 / 79.0
Obesity index ¹⁾		109.41±1.08	81.77 / 148.12
Rohrer index	(kg/cm ³ ×10 ⁷)	141.96±1.41	107.2 / 191.2
Body mass index	(kg/m ²)	20.10±0.23	14.2 / 29.6
Waist circumference	(cm)	66.00±0.88	55 / 90
<u>Body composition of skinfold thickness by calliper</u>			
Triceps	(mm)	21.37±0.49	6 / 36
Subscapular	(mm)	13.92±0.53	3 / 30
%Body fat	(%)	22.41±0.43	7.19 / 36.59
<u>Body composition by BIA(Inbody 4.0)</u>			
Body fat	(kg)	12.01±0.42	3 / 32
Water	(ℓ)	21.10±0.29	12 / 36
Lean body mass	(kg)	28.77±0.40	17 / 49
Visceral fat	(cm)	32.70±2.26	5.0 / 145.3
Waist hip ratio(WHR)		0.89±0.01	0.8 / 1.0
%Body fat	(%)	27.80±0.56	12.4 / 45.7

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

²⁾ Mean±SE



* Obesity Index : Percentile of standard weight according to height by body growth standard in Korea children of Korean J Pediatrics

Figure 4. Distribution of variables related obesity indices

나. 혈중 생화학적 지표의 특징

전체 연구 대상자의 지질관련 인자 및 인슐린저항성 관련 인자들의 Table 3와 같다. 총콜레스테롤과 LDL이 $168.2 \pm 2.3 \text{mg/dL}$, $100.3 \pm 2.0 \text{mg/dL}$ 로 혈청지질 성분에 대한 NCEP의 이상지질혈증 기준치인 200mg/dL , 130mg/dL 에 비해 낮았다. 중성지방과 HDL, AI는 $89.2 \pm 2.4 \text{mg/dL}$, $49.9 \pm 0.7 \text{mg/dL}$, 2.5 ± 0.1 로 기준치 130mg/dL , 35mg/dL 이상, 4.0mg/dL 에 비해 중성지방과 HDL은 낮았고, HDL은 높았다.

이 등⁶⁸⁾의 창원시의 소아에서 전체 대상자의 중성지방, 총콜레스테롤, HDL, HDL, AI 수준은 68.4mg/dL , 177mg/dL , 60mg/dL , 99.9mg/dL , 20.5 으로 본 연구와 비교했을 때 총콜레스테롤과 LDL은 유사하였으나 TG와 AI은 본 연구에서 증가하였고, HDL은 감소하였고 신장별 체중에 의한 비만도에 따라 중성지방, 총콜레스테롤, LDL, HDL이 증가하였다. 서울지역 학생을 대상으로 한 이 등의 연구에서도 비만소아는 정상소아에 비해 중성지방이 증가하고 HDL이 감소하는 결과를 보고하였다⁷⁰⁾. 418명의 비만소아를 대상으로 한 연구를 조사한 결과 총콜레스테롤이 증가한 경우가 47예, LDL이 증가한 경우는 24예, 중성지방이 증가한 경우는 164예로 우리나라의 비만소아의 대부분의 경우는 중성지방이 증가하는 결과를 나타냈다⁷¹⁾. 1973년부터 1994년 까지 시행된 Bogalusa Hear Study에서 비만소아는 고콜레스테롤혈증과 LDL 농도에 대한 교차비가 2.0, 2.3으로 낮은 반면 HDL과 중성지방은 3.4, 7.1로 높은 관련성을 보고하였다⁷²⁾. 결과적으로 소아의 비만도는 콜레스테롤 농도 보다 중성지방의 농도에 강한 상관성을 나타낸다.

Table 3. General serum biochemical parameters and body composition of all subjects

		Mean±SE	Min / Max
<u>Lipid profiles</u>			
Total cholesterol	(mg/dL)	168.2±2.3 ¹⁾	95 / 338
High-density lipoprotein(HDL)	(mg/dL)	19.9±0.7	30 / 75
Low-density lipoprotein(LDL)	(mg/dL)	100.3±2.0	43.4 / 265.0
Triglyceride(TG)	(mg/dL)	89.2±2.4	38 / 247
Free fatty acid(FFA)	(uEq/L)	399.1±18.5	14 / 966
Apolipoprotein B	(mg/dL)	60.1±1.0	31.9 / 139.6
Apolipoprotein A-I	(mg/dL)	142.1±1.3	97.0 / 178.6
Atherogenic index(AI)	(mg/dL)	2.5±0.1	1.28 / 6.19
<u>Insulin resistance related profiles</u>			
Glucose	(mg/dL)	87.8±0.5	73 / 110
Hemoglobin A1c(HbA1c)	(%)	5.4±0.1	5.0 / 6.2
Insulin	(ulU/ml)	10.1±0.5	1.3 / 35.0
c-Peptide	(ng/mg)	1.6±0.1	0.4 / 5.0
HOMA-IR		2.2±0.1	0.26 / 7.86

¹⁾ Mean±SE

나. 유전자의 상대빈도수

UCP-1과 β 3AR 유전자 다형성의 상대빈도수는 Figure 4과 같다. 소아의 UCP-1 유전자의 상대빈도수는 AA형이 15.6%(17명), AG형이 57.8%(63명), GG형이 26.6%(29명) 이었고, 정상형인 A allele의 빈도가 0.445, 변이형인 G allele의 빈도가 0.555 이었다(Figure 5). β 3AR 유전자의 상대빈도수는 WW형이 60.0%(61명), WR형이 38.5%(42명), RR형이 0.9%(1명) 이었고, 정상형인 W allele의 빈도가 0.798, 변이형인 R allele의 빈도가 0.202 이었다.

본 연구에서 UCP-1 유전자의 변이형인 G allele의 빈도는 0.56으로 한국에서 분석된 UCP-1 유전자 다형성의 연구 결과를 합한 빈도수인 0.51과 유사했고 일본이나 중국과 비교했을 때도 유사한 결과를 나타냈다. 그러나 미국이나 유럽 등에 비해서는 2배 이상의 높은 빈도를 보였다(Table 4)⁷³. β 3AR 유전자의 변이형인 R allele은 한국인에서 0.115였고, 일본인은 0.126으로 한국인 보다 높은 빈도를 나타내었다. 그러나 핀란드나 피마 인디언에서는 각각 0.173, 0.210으로 높은 빈도를 나타냈고 특히 피마인디언은 인종들 중에서 가장 높은 빈도로 변이형이 나타났다(Table 5)²⁹⁾⁵¹.

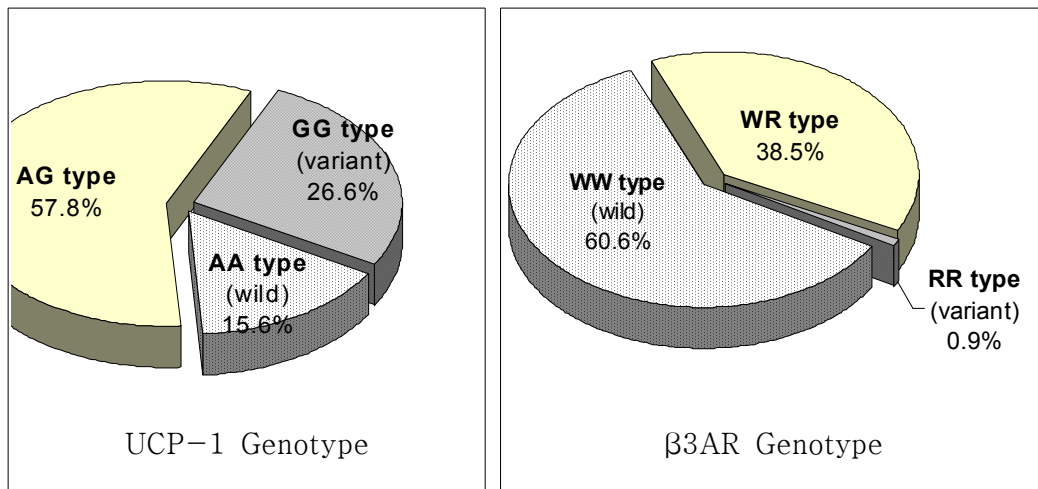


Figure 5. Distribution of UCP-1 and β 3AR polymorphism in this study

Table 4. The Frequencies of the Uncoupling Protein-1 genotypes of this study comparing the others.

Populations	n	UCP-1 Genotype (%)			
		AA	AG	GG	Frequencies of G allele
Korean¹⁾	538	24.8	48.6	26.2	0.51
H.H.Oh ²⁾ : Children	109	15.6	57.8	26.6	0.56
H.H.Oh ³⁾ : Obesity	190	22.1	53.7	24.2	0.51
S.G.Kim ⁴⁾ : Normal subjects	98	25.7	42.0	30.4	0.51
: NIDDM	76	31.6	44.7	23.7	0.46
J.H.Kim ⁵⁾	65	29.2	44.6	26.2	0.49
Caucasians⁶⁾	1,950	55.6	38.2	6.2	0.25
Esterbauer H : Austrian ⁷⁾	153	48.6	45.8	5.6	0.29
Urhammer SA : Danish ⁸⁾	379	56.2	36.9	6.9	0.25
Pihlajamaki J : Finnish ⁹⁾	228	59.2	39.0	1.8	0.21
Valve R : Finnish ¹⁰⁾	170	52.8	42.2	4.7	0.26
Schaffler A : German ¹¹⁾	1020	57.0	35.4	7.6	0.25
Japanese¹²⁾	676	26.2	49.8	24.1	0.49
Shihara N ¹³⁾	349	20.4	54.7	24.9	0.52
Hayakawa T ¹⁴⁾	214	26.2	49.5	24.3	0.49
Kogure A ¹⁵⁾	113	31.9	45.1	23.0	0.46

¹⁾ Calculated by the summation of the result of study as total Korean population

²⁾ This study

³⁾ Oh et al, Metabolism 53(8), 1054-9, 2004.

⁴⁾ Kim et al, J Kor Diabetic Asso 25, 262-272, 2001.

⁵⁾ Kim et al, J Kor Dietetic Asso 23, 803-813, 1999.

⁶⁾ Calculated by the summation of the result of study as total Caucasian population

⁷⁾ Esterbauer H et al, J Lipid Res, 39:834-44, 1998.

⁸⁾ Urhammer SA et al, J Clin Endocrinol Metab, 82:4069-74, 1997.

⁹⁾ Pihlajamaki J et al, Metabolism, 47:1397-402, 1998.

¹⁰⁾ Valve R et al, Diabetologia, 41:357-61, 1998.

¹¹⁾ Schaffler A et al, Eur J Clin Invest, 29:770-9, 1999.

¹²⁾ Calculated by the summation of the study as total Japanese population (n=495)

¹³⁾ Shihara N et al, Int J Obes Relat Metab Disord. 2001 Jun;25(6):761-6.

¹⁴⁾ Hayakawa T et al, Metabolism, 48:636-40, 1999.

¹⁵⁾ Kogure A et al, Diabetologia. 1998 Nov;41(11):1399.

Table 5. The Frequencies of the β 3-adrenergic Receptor genotypes of this study comparing the others.

Populations	n	β 3AR Genotype (%)			Frequencies of R allele
		WW	WR	RR	
Korean¹⁾	1,885	0.68	0.29	0.03	0.115
H.H.Oh ²⁾	104	0.60	0.39	0.009	0.136
H.H.Oh ³⁾	980	0.67	0.31	0.02	0.117
K.J.Ahn ⁴⁾	500	0.70	0.27	0.03	0.110
H.J.Lee ⁵⁾	114	0.68	0.28	0.04	0.120
J.Y.Oh ⁶⁾	53	0.70	0.26	0.04	0.113
S.W.Park ⁷⁾	134	0.74	0.23	0.03	0.097
Japanese⁸⁾	1,033	0.66	0.30	0.04	0.126
T.Nagase ⁹⁾	186	0.61	0.36	0.03	0.140
Y.Shima ¹⁰⁾	261	0.67	0.29	0.04	0.123
N.Sakane ¹¹⁾	387	0.63	0.33	0.03	0.130
K.Yanagisawa ¹²⁾	199	0.72	0.23	0.05	0.110
Caucasians; German ¹³⁾	1259	0.88	0.11	0.01	0.043
Caucasians ¹⁴⁾	909	0.88	0.11	0.03	0.057
Caucasians; French-canadian ¹⁵⁾	468	0.87	0.13	0.09	0.103
Finnish ¹⁶⁾	170	0.53	0.42	0.05	0.173
Pima Indians ¹⁷⁾	642	0.46	0.45	0.09	0.210

¹⁾ Calculated by the summation of the result of study as total Korean populations

²⁾ In this study

³⁾ Oh et al, J Korean Soc Food Sci Nutr, 33(1), 83-90, 2004

⁴⁾ Ahn et al, The Korean Association Internal Medicine, 53(6), 817-830, 1997

⁵⁾ Lee et al, The Korean Society of Endocrinology, 17(2), 236-245, 2002

⁶⁾ Oh et al, The Korean Society of Endocrinology, 14(4), 706-718, 1999

⁷⁾ Park et al, The Korean Society of Endocrinology, 13(4), 590-600, 1998

⁸⁾ Calculated by the summation of the result of study as total Japanese populations

⁹⁾ Nerumasa et al, Men, J Clin Endocrinol and Metab, 82(4), 1284-1287, 1997

¹⁰⁾ Shima et al, Clin Chim Acta, 274, 167-176, 1998

¹¹⁾ Sakane, Diabet, 40, 200-204, 1997

¹²⁾ Yanagisawa et al, Diabet Res Clin Prac, 44, 41-47, 1999

¹³⁾ Buettner et al, J Clin Endocrinol and Metab, 83(8), 2892-2897, 1998

¹⁴⁾ Dionne et al, Diabetes 2001;50(1): 91-5

¹⁵⁾ Gagnon et al, J Clin Invest 1996;98(9):2086-93.

¹⁶⁾ Valve et al, Diabet, 41, 357-361, 1998

¹⁷⁾ Walston et al, N Engl J Med, 333, 343-347, 1995

다. 요인분석에 의한 식이섭취패턴의 분류

연구대상자의 식이패턴섭취 분류를 파악하기 위해 63개의 식품목록을 CanPro3.0의 자료를 참고하여 소아의 식이섭취 상태를 고려한 18개의 식품 재료군으로 재분류하여 시행한 요인분석은 고유값(eigen value)과 요인회전 등에 따라 분석된 결과가 만족스러울 때까지 반복하였다. 본 연구의 인자모형을 설명하는 공통성(Communalities)과 주성분분석에 의해 추출된 상관계수 행렬에 대한 고유값과 고유벡터 및 분석결과(Total variance explained), 스크리검정 결과 및 5개의 각각의 패턴에 요인의 기여도를 확인할 수 있는 성분행렬(component matrix)은 Figure 6, 7과 같다. 요인 수의 결정은 요인의 수를 4개(이때 고유값 1.2정도)로 지정하되 스크리검정(scree test)의 검정기준을 고려하여 결정하였고 베리맥스 회전을 하였다.

그 결과 주성분분석에 의해 추출된 4개의 요인은 적재값(factor loading)은 ± 0.35 이상으로 각 요인에서 요인 적재값이 높은 식품군을 중심으로 식이섭취패턴을 정의하였다. 각 식품 재료군의 공통성 결과 곡류 및 그 식품, 양념에 포함된 당류, 채소류 및 육류가 각각 0.688, 0.666, 0.682, 0.676으로 인자모형의 높은 재료군 이었고, 빵류는 공통성이 0.176으로 전체 재료군 중 가장 인자모형의 설명력이 낮은 재료군 이었다. 전체 분산의 설명에서는 4번째 요인까지 선택하였을 때 본 연구패턴의 설명력은 52.33% 이었다(Figure 6). 첫 번째 패턴은 채소류, 양념 속 당류, 버섯류, 어패류, 종실류, 난류의 요인 적재값이 높았고 대부분의 모든 영양소를 함유하는 식품군의 구성으로 ‘균형식 식이패턴, Balanced food dietary pattern’이라 정의하였고, 두 번째 패턴은 곡류 및 면류, 육류, 감자류, 해조류, 두류의 요인 적재값이 높았고 주식 위주의 식품군의 구성으로 ‘주식 중심의 식이패턴, Main-dish food dietary pattern’로 정의하였다(Figure 7). 세 번째 패턴은 패스트푸드, 탄산음료, 우유류(음의

값)의 요인 적재값 순이었고 패스트푸드 중심의 ‘패스트푸드 식이패턴, Fast-food food dietary pattern’로 정의하였고, 네 번째 패턴은 과일과 과자류의 요인 적재값이 높았고 이는 ‘간식 식이패턴, Snack food dietary pattern’으로 결정하였다. 식이패턴으로 분류 결과 균형된 식품 또는 단일 영양소나 특정 식품군 중심의 식품 섭취로 나뉘었고, 패스트푸드 식이패턴에서는 패스트푸드를 섭취 할수록 탄산음료의 섭취률이 증가하고, 우유의 섭취는 감소하는 결과가 나타났다. 2001년 국민건강·영양조사 결과에 의하면 우리나라 아동의 음료의 섭취는 체중의 증가와 상관성을 갖는다고 보고하였다. 이를 참고할 때 과잉 에너지 식이패턴의 탄산음료의 섭취는 체중을 더욱 증가시키는 요인이 될 수 있고 대상자들의 식사형태가 균형된 식사형태보다 외식이나 끼니 외의 음식섭취로 인한 단일식품의 섭취가 많았으리라 생각된다.

현재까지 식이패턴에 관한 연구에서 식이패턴의 명칭을 질적 또는 양적인 것을 고려하여 정의하고 있다. 양적인 것을 고려하여 정의하는 경우는 fruit, vegetable, cereal, meat와 같이 가장 높은 요인 적재값을 가지는 식품군의 이름으로 결정하거나 high-fat, vitamin-rich, high-energy dietary pattern 과 같이 식이조성의 양을 고려하는 결정하는 경우가 있다⁵³⁻⁵⁵). 질적인 것을 중심으로 정의하는 경우는 과일, 채소, 저지방 유제품 등의 요인 적재값이 높은 healthy dietary pattern과 같이 건강과 관련된 경우를 고려하는 Traditional, Cosmopolitan, Southern, Spanish-mediterranean dietary pattern과 같이 문화와 지역을 고려하여 정의하는 경우가 있다. 이처럼 식이 섭취 패턴은 각 연구집단의 성별, 연령등과 같은 문화적 및 지역적 특성을 반영하는데 대부분의 식이패턴 연구가 질병과 관련지어 이루어지는 경우가 많으므로 소아의 경우 영양소섭취량의 백분위수에 의한 식이패턴 결과는 있지만, 식품 재료군을 중심으로 한 식이패턴 연구는 전무하여 본 연구에서는 연구대

상자들의 특징에 따라 식이패턴의 이름을 정의하였다.

즉, 본 연구의 식이섭취패턴은 성인을 대상으로 한 연구 결과와는 많이 다른 양상을 보인다. 또한 대상자들의 생활패턴이 방과 후 학원 활동으로 인해 9시 이후의 늦은 저녁이나 간편한 저녁식사와 야식으로 구성되고, 높은 아침결식을, 학교급식을 통해 점심식사의 종류와 양이 동일시되는 점 등이 위와 같은 식이섭취패턴에 영향을 주었을 것이다.

Communalities

	Initial	Extraction
Rice & Noodles	1.000	.688
Potatoes	1.000	.631
Sugars	1.000	.666
Legumes	1.000	.579
Nuts	1.000	.352
Vegetables	1.000	.682
Mushrooms	1.000	.626
Fruits	1.000	.579
Beef & pork	1.000	.676
Eggs	1.000	.344
Fish & Sheslfish	1.000	.426
Seaweed	1.000	.583
Milk & product	1.000	.398
Oils	1.000	.641
Soda	1.000	.488
Snacks	1.000	.410
Past-food	1.000	.473
Bread	1.000	.178

Extraction Method: Principal Component Analysis.

Total Variance Explained

Component	Initial Eigenvalues			Extraction Sums of Squared Loadings		
	Total	% of Variance	Cumulative %	Total	% of Variance	Cumulative %
1	4.442	24.680	24.680	4.442	24.680	24.680
2	1.953	10.850	35.529	1.953	10.850	35.529
3	1.695	9.419	44.948	1.695	9.419	44.948
4	1.328	7.380	52.328	1.328	7.380	52.328
5	1.222	6.789	59.117			
6	1.121	6.226	65.343			
7	.927	5.147	70.490			
8	.862	4.789	75.279			
9	.783	4.352	79.630			
10	.688	3.823	83.453			
11	.575	3.192	86.645			
12	.485	2.696	89.341			
13	.467	2.594	91.935			
14	.382	2.124	94.059			
15	.321	1.784	95.843			
16	.301	1.671	97.514			
17	.230	1.276	98.790			
18	.218	1.210	100.000			

Extraction Method: Principal Component Analysis.

Figure 6. Communalities and total variance explained by Principal component analysis in this study

Component Matrix^a

	Component			
	1	2	3	4
Vegetables	.756	.305	.070	.108
Sugars	.751	.145	.098	.267
Mushrooms	.746	-.233	-.030	-.121
Oils	.646	.455	-.127	.021
Fish & Shellfish	.582	-.026	-.058	-.289
Nuts	.531	.136	-.208	.091
Eggs	.515	.261	-.016	.100
Rice & Noodles	.126	.812	-.113	-.019
Beef & Pork	.193	.739	-.122	.279
Potatoes	.197	.725	.202	-.161
Seaweed	-.063	.661	-.265	.268
Legumes	.415	.507	.332	-.198
Fast-food	-.141	-.120	.662	-.028
Milk & Product	-.056	-.009	-.627	.046
Soda	-.096	-.009	.602	.341
Fruits	.150	.127	-.282	.679
Snacks	.025	-.044	-.350	.534
Bread	.005	-.030	-.049	-.417

Extraction Method: Principal Component Analysis.

Rotation method : Varimax

^a 4 components extracted.

Scree Plot

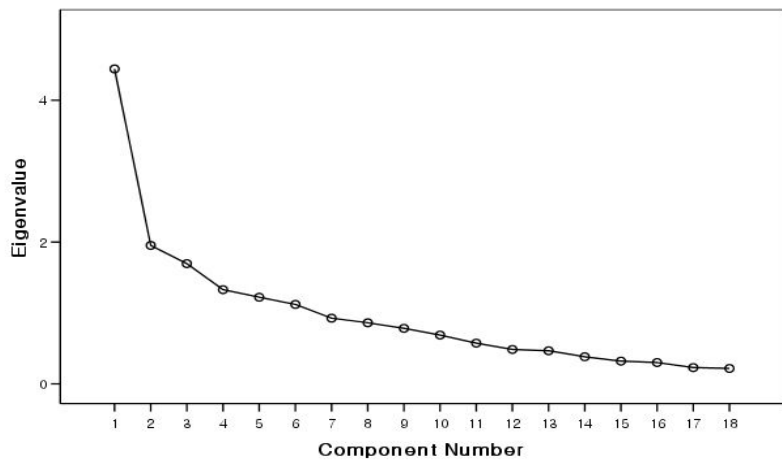


Figure 7. Scree plot and component matrix by principal component analysis in this study

2. 소아의 비만지표와 상관인자

가. 신체계측을 이용한 비만관련 변수들의 상관성

체중을 비롯한 비만관련 인자들의 상관관계를 분석하였다(Table 6). 체중은 허리둘레와 2곳의 피부두겹두께를 제외한 변수에서 유의적인 상관성을 나타냈다. 특히 BMI($r=0.925$)와 BIA법(BIA)의 체지방량($r=0.922$)과 높은 상관성을 나타냈다. 소아의 신장별 체중에 의한 비만도와 BMI도 체중과 같이 허리둘레와 2곳의 피부두겹두께를 제외한 변수에서 유의적인 상관성을 나타냈다. 신장별 체중에 의한 비만도는 BMI($r=0.958$)와 윌러지수($r=0.976$), BMI는 윌러지수($r=0.953$)와 BIA법의 체지방량($r=0.950$)과 높은 상관성을 나타냈다. 실제 직접 측정된 허리둘레는 피부두겹두께에 의해 계산된 체지방량($r=0.510$)에서만 유의적인 상관성을 나타냈고, 견갑골하부의 피부두겹두께는 체지방을($r=-0.145$)과 음의 상관성을 나타냈다. 캘리퍼에 의해 계산된 체지방율은 BIA법에 의한 체지방($r=0.222$)과 WHR($r=0.186$), 체지방율($r=0.241$)과 각각 유의적인 상관성을 나타낸다. 따라서 본 연구에서 소아의 허리둘레는 유일하게 피부두겹두께와 관련하여 상관성을 나타내고, 비만관련 인자들은 BIA법에 의한 체지방을 보다 체지방량에 더 유의적인 상관관계를 나타내며, BIA법의 체지방률과 높은 상성을 나타내는 지표로는 신장별 체중에 의한 비만도 판정법과 BMI 였다. 체중은 본 연구의 변수들 중 BMI와 가장 높은 상관성을 나타내었다.

소아에게서 가장 널리 사용하는 비만 판정지표인 BMI와 신장별 체중에 의한 비만도, 캘리퍼에 의한 체지방률을 각각 정상과 비만으로 판정 한 후 정상체중 소아와 비만 소아에서 상관성을 분석하였다(Table 7, 8, 9). 신장별 체중에 의한 비만도의 상관성은 BMI와 정상체중 소아에서 각각 $r=0.613$,

$r=0.685$ 로 높은 유의성을 나타내었으나 비만 소아에서는 $r=0.143$, $r=0.064$ 와 같이 상관성을 보이지 않았다. 이와 같이 체중을 기본으로 하여 계산되는 계산식은 비만 정도에 따라서 상관성이 달라질 수 있고, 허리둘레와 피부두겹두께와 같이 직접적으로 신체의 특정 부위를 측정하는 비만 판정법은 비만 소아에서 다른 비만관련 인자들과 상관성을 나타내었다. 또한 캘리퍼에 의한 체지방율로 비만을 판정하였을 때 허리둘레와 관련된 변수에서만 상관성이 변하였는데 특히 정상소아에서 허리둘레는 신장별 체중에 의한 신장별 체중에 의한 비만도, BMI, 윌리지수, 지방량, WHR, 체지방율과 음의 상관성을 나타내었다.

소아에게 있어서 비만의 판정지표는 간편성이나, 이동성 등을 고려했을 때 현재 BMI 백분위수와 표준체중에 의한 신장별 체중에 의한 비만도 판정법을 많은 연구에서 사용하고 있다. 특히 BMI는 소아에 있어서 체지방과 상관계수가 높으며 비만 소아의 합병증을 알아내는 지표로 사용될 수 있다고 추천되고 있으며⁷⁴⁾, Yoon등의 연구에서도 청소년에 있어서 BMI 백분위수가 체중상태를 가장 잘 반영한다고 보고하였다⁷⁵⁾. 그러나 성인에 비해 신장과 체중의 폭이 크고 지방과 비지방의 구분이 힘들므로 직접적인 체지방 측정법의 사용이 권장하는 연구 결과도 있다⁷⁶⁾⁷⁷⁾. Bracco 등⁷⁸⁾은 체지방량과 체지방율에 있어서 수중체중법과 높은 상관계수를 나타내는 DEAX와 비교하여 인피던스 방법은 신체구성성분을 잘 반영하므로 전체 집단의 스크린을 위해서 인피던스를 사용하고 정확한 체지방량 진단을 위해서는 DEXA를 분석하는 것을 권장하였다. 한국의 소아비만 소아에서 BMI, DEXA, 인피던스에 의해 체지방량과 체지방율, 복부지방률간의 연관성을 분석하였다⁷⁹⁾. BMI와 DEXA의 체지방량, 체지방율, 복부지방률은 상관계수 $r=0.805$, $r=0.437$, $r=0.458$ 으로 유의적인 양의 상관관계를 나타내었고, BIA법에 의한 체지방량은 DEXA의 체지방량과 체지방률에서 상관성을 나타내었다($r=0.953$, $r=0.578$). 10-12세의 남자소아에서 골격근과 체지방량의 상태가 서로 다른 비만, 운동선수, 정상 체중의 소

아를 대상으로 수중체중 측정법과 체지방률의 상관성을 분석하였다⁶⁰⁾. 비만아의 경우 모든 체격지표와 상관성을 나타내지만 가장 높은 상관성을 가지는 지표로 BMI와 카우프지수로 나타났다. 운동선수 소아는 모든 지표 중 피부두겹두께와 상관성을 나타내어 피부두겹두께가 근육양에 따라 체지방률의 상태를 잘 반영하였고, 정상소아는 대한 소아과학회에서 제시한 신장별 체중에 의한 비만도와 WHR에서만 상관성을 나타내지 않았다. 전체 모든 소아에 있어서는 인피던스에 의한 체지방률이 상관계수 $r=0.909$ 로 모든 지표 중 가장 상관관계가 높은 것으로 나타났다. 여자소아에 있어서는 비만, 운동선수, 정상체중 소아에 있어서 WHR을 제외한 모든 변수들이 상관관계를 나타내었다. 가장 높은 상관관계를 가지는 지표는 인피던스 방법($r=0.899$)과 피부두겹두께 ($r=0.879$) 이었다. 남녀를 합한 전체 소아에서 역시 수중체중법은 인피던스 방법과 피부두겹두께와 높은 상관성을 나타내고, WHR은 상관계수 $r=0.467$ 로 낮은 상관성을 나타내었고 결과적으로 소아의 비만판정은 BIA법이나 피부두겹두께에 의한 방법을 권장하였다. 소아에게 있어서 지방의 축적은 성인과 다르게 2차 성장을 위한 준비과정으로 피하에 축적되는 것으로 알려진다. 그러므로 소아에서 있어서 비만판정법의 선택은 신중한 주의가 필요하겠다.

Table 6. The partial correlation coefficient among the obesity related indices at adjusted age and sex

	Wt	OI ¹⁾	BMI	RI	Waist	Tri	Subs	%Fatc	FM ²⁾	LBM ²⁾	WHR ²⁾
OI ¹⁾	.790**										
BMI	.925**	.958**									
RI	.791**	.976**	.953**								
Waist	-.055	-.082	-.070	-.044							
Tri	-.056	-.007	-.014	.061	.551						
Subs	-.068	.041	.004	.091	.567	.882					
%Fatc	.164*	.264**	.253**	.316**	.510**	.799**	.815**				
FM ²⁾	.922**	.889**	.950**	.883**	-.056	-.023	.004	.222**			
LBM ²⁾	.869**	.482**	.680**	.491**	-.042	-.085	-.145**	.052	.609		
WHR ²⁾	.674**	.681**	.725**	.696**	-.130	-.097	-.101	.186*	.739	.435**	
%Fat ²⁾	.754**	.877**	.869**	.855**	-.071	-.023	.036	.241**	.933	.350**	.702**

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

²⁾ by BIA(bioelectrical impedance analysis) method

* Correlation 2-tailed significance at p<0.05

** Correlation 2-tailed significance at p<0.001

Wt; weight, OI; Obesity index, BMI; body mass index, RI; Rohrer index, Waist; waist circumference, Tri; triceps, Subs; subscapular, %Fatc;%body fat by caliper, FM; fat mass, LBM; lean body mass

Table 7. The partial correlation coefficient among the obesity related indices at adjusted age and sex in the obese and normal group defined as body mass index

	Wt	OI ¹⁾	BMI	RI	Waist	%Fatc	FM ²⁾	LBM ²⁾	WHR ²⁾
OI ¹⁾	.613 ³⁾ ** .143 ⁴⁾								
BMI									
RI									
Waist			-.068 .261*						
%Fatc		.090 .359**	.019 .413**	.170 .458**					
FM ²⁾						-.036 .333**			
LBM ²⁾		.232* -.221		.189* -.122			.434** .119		
WHR ²⁾						-.035 .377**		.133 .294*	
%Fat ²⁾	.625** .075					.058 .291*		.161 -.529**	

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

2) by BIA(bioelectrical impedance analysis) method

3) Normal group(n=79)

4) Obese group(n=38)

* Correlation 2-tailed significance at p<0.05

** Correlation 2-tailed significance at p<0.001

Wt; weight, OI; Obesity index, BMI; body mass index, RI; Rohrer index, Waist; waist circumference, %Fatc;%body fat by caliper, FM; fat mass, LBM; lean body mass

Table 8. The partial correlation coefficient among the obesity related indices at adjusted age and sex in the obese and normal group defined as obesity index

	Wt	OI ¹⁾	BMI	RI	Waist	%Fatc	FM ²⁾	LBM ²⁾	WHR ²⁾
OI ¹⁾	.685 ³⁾ ** .064 ⁴⁾								
BMI									
RI	.661** .089								
Waist		-.041 .360*	-.032 .387**	.056 .348*					
%Fatc		.076 .320*	.053 .315*						
FM ²⁾					-.029 .331*				
LBM ²⁾		.386** -.255		.384** -.253			.562** .163		
WHR ²⁾		.520** .104		.544** .244					
%Fat ²⁾	.690** -.030								.580** .168

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

2) by BIA(bioelectrical impedance analysis) method

3) Normal group(n=89)

4) Obese group(n=28)

* Correlation 2-tailed significance at p<0.05

** Correlation 2-tailed significance at p<0.001

Wt; weight, OI; Obesity index, BMI; body mass index, RI; Rohrer index, Waist; waist circumference, %Fatc;%body fat by caliper, FM; fat mass, LBM; lean body mass

Table 9. The partial correlation coefficient among the obesity related indices at adjusted age and sex in the obese and normal group defined as %body fat by caliper

	Obesity ¹⁾ Index	BMI	Rohrer Index	Fat mass ²⁾	WHR ²⁾	%fat ²⁾
Waist	-.271 ^{3)**}	-.251*	-.222*	-.208*	-.214*	-.199*
	-.128 ⁴⁾	-.104	-.119	-.086	-.143	-.165

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

²⁾ by BIA(bioelectrical impedance analysis) method

³⁾ Normal group

⁴⁾ Obese group

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

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

BMI; body mass index, Waist; waist circumference

나. 비만지표와 혈중생화학 수준과의 상관성

전체 대상자에서 나이와 성별을 조정(adjusted) 한 후 체중을 비롯한 비만 관련 지표들과 혈중 지질관련 인자 간의 상관성은 Table 10에 제시하였다. 총 콜레스테롤과 가장 상관성 있는 변수로는 체중($r=0.307$)가 BIA에 의한 지방량($r=0.300$)이었고, HDL과 비만 관련 지표들은 음의 상관성을 나타내며 신장별 체중에 의한 비만도($r=-0.332$)와 윌리지수($r=-0.356$)가 높은 상관성을 나타내었다. Apo A는 HDL과 같은 경향을 나타내며, LDL은 콜레스테롤과 같은 경향의 상관성을 나타내었다. 유리지방산은 BIA에 의한 체지방률($r=0.321$)과 체지방량($r=0.267$)에서 상관성을 나타내었고 중성지방과 더불어 혈중 지질관련 인자들 중에서 비만 관련지표와 낮은 상관성을 보였다. 반면 Apo B가 혈중 지질관련 인자들 중 비만 관련지표와 높은 상관성을 나타내었는데, BIA에 의한 체지방량, 체중, BIA에 의한 체지방률의 상관계수가 0.403, 0.357, 0.354이었다. 허리둘레와 피부두겹두께에 의한 체지방률은 혈중 지질관련 인자들 중에서 중성지방과 HDL에서 상관성을 나타내었다. 전반적으로 혈중 지질관련 인자들에 대해 BMI, 윌리지수, 신장별 체중에 의한 비만도는 유사한 경향의 상관성을 나타내고, BIA법에 의한 체지방량과 체지방률, 체중이 유사한 경향을 나타내었다. 지만관련 지표들과 인슐린저항성 관련 인자들의 상관성은 Table 11에 제시하였다. 인슐린저항성 관련 인자들로 사용한 공복시 포도당 농도, 장기간의 고혈당을 반영하는 헤모글로빈 A1c(HbA1c), 인슐린과 인슐린의 활성을 나타내는 c-peptide, 인슐린 저항성 지표인 HOMA-IR은 비만 관련 지표들 중에서 인슐린, c-peptide, HOMA-IR는 허리둘레를 제외한 모든 변수에서 높은 상관성을 나타내었다. 본 연구에서는 허리둘레와는 상관성이 있는 인자는 없었다.

창원의 건강증진 시범학교의 영양캠프에 참석한 91명의 4-6학년을 대상으로

신체계측 지수로 신장별 체중에 의한 비만도와 윌러지수를 측정하여 혈중지질 수준과 상관성을 분석하였을 때 본 연구 결과와 유사한 결과를 발표하였다. 신장별 체중에 의한 비만도와 중성지방, 콜레스테롤, LDL, HDL은 유의적인 상관관계를 나타내었다⁸⁰⁾.

소아의 체지방량의 차이에 따라 혈액성분과 비만 지표들 간의 상관성 연구에서 비만소아, 운동선수 소아, 정상체중 소아에 있어서 중성지방과 콜레스테롤, LDL은 비만소아에서 높았다. 이 등⁷⁰⁾의 서울지역의 저학년 학생을 대상으로 한 연구와 김 등의 경북 초등학생의 비만실태조사 연구에서는 본 연구 결과와 같이 신장별 체중에 의한 비만도와 중성지방이 높은 상관성을 나타내었다⁷⁰⁾⁸⁰⁾.

본 연구 결과에 의하면 소아의 비만 상태에 따라 비만 지표가 다르고, 일반적으로 사용하는 비만 지표들의 판정에 따라 비만을 분류하였을 때 상반되는 결과를 나타내었다. 정체 대상자의 혈중 생화학인자 간의 상관성 분석에서 혈중지질관련 인자들은 체중, BIA법이 콜레스테롤과 상관성을 나타내었고, BMI, 윌러지수, 신장별 체중에 의한 비만도가 HDL, TG와 상관성을 나타내었다. 혈중 인슐린 저항성관련 인자들은 대부분의 지수에서 상관성을 나타내었다. 그래서 본 연구에서는 유전자 다형성과의 상관성 분석을 위해 비만판정법에 따라 비만아의 빈도가 비슷했던 윌러지수, BMI, 신장별 체중에 의한 비만도 중 신장별 체중에 의한 비만도와 BMI에 의한 비만 판정법을 사용하여 분석하였고 유전자 다형성에 따른 혈중 생화학적 수준의 분포는 체중을 조정(adjusted) 시켰을 혈중 생화학적 수준의 분포를 확인하였다.

Table 10. The partial correlation coefficient between obesity related indices and serum lipid profiles at adjusted age and sex

	T-C	HDL	LDL	TG	FFA	apoB	apoA	AI
Weight	.307**	-.085	.318**	.183*	.166	.357**	-.041	.341**
Obesity Index ¹⁾	.107	-.332**	.191*	.202*	.166	.323**	-.274**	.418**
BMI	.160	-.258**	.218*	.211*	.185*	.324**	-.197*	.388**
Rohrer Index	.056	-.356**	.143	.209*	.135	.288**	-.303**	.397**
Waist	.120	.180*	.106	-.180*	.072	.016	.151	-.079
%Fat by calipier	-.061	-.197*	.033	.171*	-.121	.053	-.108	.138
Fat mass by BIA	.300**	-.142	.330**	.187*	.267**	.403**	-.097	.391**
LBM by BIA	.239**	.001	.223*	.141	.007	.213*	.035	.198*
WHR by BIA	.227*	-.029	.230*	.105	.012	.346**	-.007	.206*
%Fat by BIA	.222*	-.177*	.266**	.160	.321**	.354**	-.145	.374**

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

²⁾ 5 types of dietary pattern by factor analysis

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

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

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

Table 11. The partial correlation coefficient between obesity related indices and serum Insulin-resistance related profiles at adjusted age and sex

	Glucose	HbA1c	Insulin	c-peptide	HOMA-IR
Weight	-.086	.142	.350**	.465**	.353**
Obesity Index ¹⁾	-.091	.174*	.342**	.467**	.333**
BMI	-.115	.167*	.386**	.501**	.378**
Rohrer Index	-.087	.170*	.391**	.499**	.375**
Waist	-.098	-.033	-.070	-.027	-.090
%Fat by calipier	-.183*	-.071	.327**	.299**	.299**
Fat mass by BIA	-.087	.202*	.317**	.403**	.316**
LBM by BIA	-.066	.037	.314**	.440**	.319**
WHR by BIA	.046	.337**	.394**	.400**	.404**
%Fat by BIA	-.078	.229**	.250**	.304**	.242**

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

²⁾ 5 types of dietary pattern by factor analysis

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

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

BMI; body mass index, Waist; waist circumference, LBM; lean body mass, BIA; bioelectrical impedance analysis, HbA1c; hemoglobin A1c

3. UCP-1 유전자와 체구성 성분 및 신장별 체중에 의한 신장별 체중에 의한 비만도

UCP-1 유전자의 다형성에 따라 신장별 체중에 의한 비만도 및 체구성 성분의 분포는 Table 12과 같다. 신장별 체중에 의한 비만도, 롤리지수, BMI 등의 비만 판정 인자들을 비교하였을 때 정상형(A allele)과 변이형(G allele)에서 유의적인 차이를 보이지 않았다. 또한 피부두겹두께 및 이를 이용한 체지방량, BIA법에 의해 측정된 체지방, 체지방을 역시 UCP-1 유전자의 다형성에 의해 차이를 나타내지 않았다.

UCP-1 유전자는 쥐의 갈색지방조직(brown adipose tissue, BAT)에서 처음 발견되었고, 이 유전자의 변이형이 정상 식이 한 돌연변이 쥐에서 비만을 유발한다고 알려졌다⁸¹⁾. 사람의 BAT에서도 UCP-1 단백질을 확인하였고, 열생산을 통해 에너지를 소비시키는 역할을 하므로 비만을 초래한다는 연구결과가 발표되었다⁸¹⁾⁸³⁾. 그러나 특히 성인에 있어서는 뚜렷한 BAT가 존재하지 않아서 UCP-1의 실제적인 역할에 대한 의문이 제기되었지만 최근 백색지방조직(white adipose tissue, WAT)과 골격근에서도 UCP-1 mRNA가 발현되는 것을 확인하였다²⁵⁾⁸⁴⁾. 다른 연구에서는 비만인과 정상인에서 지방 조직 생검(biopsy)을 통해 비만인의 WAT에서 UCP-1 mRNA의 발현이 유의적으로 감소한 것을 확인하였다⁸⁵⁾. 사람의 BAT에서 열생산으로 소비하는 열량은 전체 소비열량의 1~2%로 열생산의 장애가 이루어질 때 1년에 1~2kg의 체중이 증가한다⁸¹⁾.

프랑스계 캐나다인 57명을 대상으로 한 Oppert 등⁴¹⁾의 연구에서는 체중의 변화를 12년 동안 관찰한 결과 G allele가 A allele에 비해 체중이 증가하

는 것을 확인하였고⁴⁸⁾, 프랑스의 비만 성인에서는 G allele가 회귀분석을 통해 비만의 위험도를 25% 증가시킨다고 보고하였다⁴⁰⁾. Fumeron 등⁴⁹⁾은 G allele를 가진 사람은 저열량식이 식사 후에도 체중의 감소가 적었고, 독일 일인의 연구에서는 AG/GG형이 AA형에 비해 WHR이 증가하였다(0.931 vs 0.919, $p=0.05$)⁸⁶⁾. BMI 30이상의 오스트리아 여성에서 G allele는 BMI를 증가시키고 type2 당뇨의 빈도를 증가시켰다⁸⁷⁾. UCP-1 유전자와 β 3AR 유전자의 상호작용에 의한 신체지수의 영향을 연구한 결과에 의하면 변이형에서 기초대사율이 감소하였고, 체중이 증가하는 경향을 나타내며, 비만 여성에서 초저칼로리 제한식 이후에도 체중의 감량이 적게 나타남을 보고하였다⁵⁰⁾⁵¹⁾⁸⁸⁾. 그러나 또 다른 연구에서 UCP-1 유전자의 다형성이 체중과 상관성이 없다는 결과들이 발표되었다⁸⁹⁻⁹³⁾. Schaffler 등⁸⁴⁾은 1020명의 캐나다인을 대상으로 UCP-1 유전자의 다형성과 체중, 신장별 체중에 의한 비만도, 에너지 대사 관련인자들을 분석하였으나 이 유전자형에 따라 변수들 간의 차이가 없었고 고지혈증을 동반한 238명의 핀란드인과 985명의 스웨덴인을 대상으로 한 연구에서도 이 유전자형에 따른 신체지수가 유의적인 차이를 나타내지 않았다⁹²⁾.

비만은 유전적인 요인 뿐 아니라 생활습관, 식습관 등의 환경적, 문화적 인자가 복합적으로 원인이 되며 비만 관련 유전자들도 서로 연계되어 작용하므로 UCP-1 유전자 다형성만으로 설명하기에는 부족한 부분이 있다. 그리고 UCP-1 대한 많은 연구들이 국가, 성별, 연령, 질병의 유무 등 서로 다른 조건에 연구 대상자들을 선정되었고, BAT의 열생산 억제에 의해 1~2kg/year이 증가한다는 것을 고려할 때 대부분의 연구가 단면적 결과로써 이를 충분히 확인할 수 없었을 것으로 생각된다.

Table 12. Comparison of physical characteristics and body composition by genotype of the UCP-1 gene

Genotype	A allele ¹⁾ (n=96)	G allele (n=120)	p-value ²⁾
<u>Body composition by physical characteristics</u>			
Weight (kg)	41.5±0.9 ³⁾	40.4±0.8	0.392
Obesity index ³⁾	111.2±1.6	108.3±1.5	0.187
Rohrer index (kg/cm ³ ×10 ⁷)	144.4±2.1	140.5±1.9	0.170
Body mass index (kg/m ²)	20.5±0.3	19.9±0.3	0.202
Waist circumference (cm)	67.0±1.3	64.8±1.2	0.198
<u>Body composition of skinfold thickness by calliper</u>			
Triceps (mm)	21.5±0.7	21.0±0.7	0.618
Subscapular (mm)	14.0±0.8	13.5±0.7	0.648
%Body fat (%)	22.6±0.6	22.1±0.6	0.574
<u>Body composition by BIA(Inbody 4.0)</u>			
Body fat (kg)	12.6±0.6	11.7±0.5	0.279
Water (ℓ)	21.2±0.3	21.1±0.3	0.736
Lean body mass (kg)	28.8±0.5	28.7±0.4	0.710
Visceral fat (cm)	34.0±2.9	32.6±2.5	0.711
Waist hip ratio(WHR)	0.895±0.004	0.897±0.04	0.688
%Body fat (%)	28.6±0.8	27.4±0.7	0.278

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

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

³⁾ Adjusted mean±SE

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

4. UCP-1 유전자와 혈중 생화학적 수준

유전자의 다형성에 따른 혈청 지질관련 인자들의 분포는 나이와 성별을 고정하였을 때 총 콜레스테롤이 변이형에서 증가하는 경향을 보이거나 모든 변수에서 유의적이 차이를 나타내지 않았다(Table 13). 그러나 Table 10에서 체중 및 비만관련 변수들이 정상형에서 증가하는 경향을 고려하여 나이와 성별, 체중을 보정하였을 때 LDL 콜레스테롤이 정상형 보다 변이형에서 증가하였다. 인슐린저항성 관련 인자들은 모든 경우에서 UCP-1 유전자의 군 간에 차이를 보이거나 않았으나 HOMA-IR은 체중을 보정하였을 때 G allele에서 A allele에 비해 증가하는 경향이 나타났다(2.20 ± 0.13 vs 2.13 ± 0.14).

Oh 등⁷³⁾의 BMI 30이상의 한국 여성을 대상으로 한 이전 연구도 본 연구와 같은 결과를 나타내었다. 체중 및 비만관련 인자들은 UCP-1 유전자형에 따라 차이가 없었으나 AA형에 비해 GG형에서 혈중 LDL은 증가하였고, HDL은 감소하였다. Proenza 등⁸⁸⁾의 연구에서도 GG형에서 BMI, 혈중 콜레스테롤과 상관성을 타내었고 로짓분석에 의해 BMI 1단위 증가시 콜레스테롤이 5.6mM씩 증가하였다. Heilbronn 등⁸⁰⁾의 연구에서는 G allele에서 공복시 포도당이 증가하였고, Esterbauer 등⁸⁵⁾의 연구에서는 다른 모든 변수들과 상관없이 G allele에서 HDL이 감소하였다.

혈중 생화학지표에 있어서 UCP-1 유전자형의 영향은 외국문헌에 의하면 콜레스테롤이나 포도당이 증가하는 결과가 나타나고, LDL에는 영향을 주지 않는다. 그러나 국내의 연구에 의하면 LDL, HDL, 콜레스테롤이 변이형에서 감소하는 경향이 나타났다. 이러한 결과는 서양인의 경우 대사성질환의 위험이 BMI 25이상 부터 시작되는 반면 동양인은 아시아-태평양 비만진단 지침에 의하면 BMI 23부터 대사성질환의 발병과 상관성을 나타낸다⁹⁴⁾. 결

과적으로 한국을 비롯하여 일본 등 동아시아 지역의 인종에서 비만과 대사성질환에 대한 인종간의 다른 진단 기준은 식이패턴 뿐 아니라 동양인에서 변이형의 높은 빈도를 나타내는 UCP-1 유전자 등을 관련지어 생각할 수 있을 것이다. 그래서 만약 UCP-1 유전자의 G allele가 비만 보다 대사성질환에 상관성을 갖는다면 UCP-1 유전자의 다형성은 동양인에서 특징적으로 대사성질환의 위험지표가 될 수 있을 것이다.

많은 연구에서 혈중 LDL의 농도는 에너지 소비와 상관성을 나타낸다. 다섯명의 건강한 젊은 남성을 대상으로 매주 5회씩 140-150m/50분의 속도로 달리게 하였을 때 4주후 체중은 변화가 없었지만 체중, 콜레스테롤, 중성지방과 상관없이 HDL이 증가하였다⁹⁵⁾. 11명의 남성을 70% VO₂max의 강도로 조깅시킨 후 혈중의 변화를 살펴본 결과 HDL은 증가하였고 LDL은 감소하였다⁹⁶⁾. 그러므로 에너지의 소비(energy expenditure)는 체중의 변화와 상관없이 HDL과 LDL의 수준을 조절해주는 잠재적인 인자로 생각할 수 있다. 운동과 같이 BAT의 열생산도 에너지를 소비시키는 작용을 한다. 11명의 건강한 소년에게 UCP-1 유전자 다형성에 따라 식후 열발생을 에너지 소모량으로 측정하였을 때, 고당질식이에서는 AA/AG형과 GG형에서 차이가 없었으나 고지방식이 식사후에는 GG형에서 AA/AG형에 비해 열생산이 감소하였다(p=0.01)⁹⁷⁾. 따라서 낮은 에너지 소비율을 갖는 G allele는 미토콘드리아에서 지방산 산화의 결핍으로 조직에서 중성지방을 증가시키고 이것이 조직 내에서 콜레스테롤 운반을 억제시켜 결국 지단백질 대사에 영향을 주어 본 연구의 결과 같이 혈중 LDL을 농도를 증가시킬 것으로 생각된다⁴³⁾⁵¹⁾⁹⁸⁻¹⁰²⁾. 지금까지의 문헌이 성인을 대상으로 한 결과이고 5-13세 소아는 일생 중 제일 많은 양의 BAT가 신체에 분포되어 있는 것을 고려할 때 UCP-1 유전자 다형성과 관련된 열생산과 지단백질 대사에 대한 연구가 필요 하겠다¹⁰³⁾¹⁰⁴⁾.

Table 13. Comparison of serum biochemical parameters by genotype of the UCP-1 gene

Genotype		A allele ¹⁾ (n=93)	G allele (n=115)	p-value
<u>Lpid profiles</u>				
Total cholesterol	(mg/dL)	165.2±2.5 ⁴⁾	171.9±3.1	0.153 ²⁾
		165.1±3.3	173.3±3.9	0.063 ^{3)‡}
High-density lipoprotein(HDL)	(mg/dL)	49.2±1.1	50.7±1.0	0.310
		49.4±1.1	50.8±1.0	0.350
Low-density lipoprotein(LDL)	(mg/dL)	97.4±3.1	104.1±2.7	0.106
		97.1±2.9	105.2±2.5	0.039*
Triglyceride(TG)	(mg/dL)	93.1±3.5	85.7±3.1	0.114
		92.9±3.4	86.7±3.0	0.169
Free fatty acid(FFA)	(uEq/L)	399.8±27.5	373.0±24.9	0.472
		402.4±27.8	376.1±25.2	0.486
Apolipoprotein B	(mg/dL)	60.1±1.6	61.3±1.5	0.501
		59.7±1.5	62.0±1.3	0.253
Apolipoprotein A-I	(mg/dL)	141.6±2.0	143.0±1.7	0.606
		142.2±1.9	143.3±1.8	0.670
Atherogenic index(AI)	(mg/dL)	2.45±0.09	2.49±0.08	0.756
		2.44±0.08	2.52±0.07	0.471
<u>Insulin resistance related profiles</u>				
Glucose	(mg/dL)	87.8±0.7	87.9±0.6	0.818
		87.8±0.7	88.0±0.7	0.851
Hemoglobin A1c(HbA1c)	(%)	5.47±0.02	5.47±0.02	0.923
		5.46±0.02	5.47±0.02	0.742
Insulin	(ulU/ml)	10.4±0.7	9.8±0.6	0.509
		10.1±0.7	9.9±0.6	0.831
c-Peptide	(ng/mg)	1.65±0.67	1.55±0.06	0.246
		1.63±0.06	1.57±0.05	0.439
HOMA-IR		2.23±0.16	2.14±0.14	0.662
		2.13±0.14	2.22±0.13	0.644

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

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

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

⁴⁾ Adjusted mean±SE

5. UCP-1 유전자와 식이섭취

가. 유전자의 다형성에 의한 영양소섭취량의 분포

식품의 가짓수 및 영양소 섭취량은 정상형에서 변이형보다 높게 나타난다. 특히 비타민 A, 카로틴, 엽산의 섭취가 정상에서 유의적으로 증가하였다(Table 14). 비타민 B6, 철분, PUFA(다가불포화지방산), n-3 지방산(오메가 3 지방산) 역시 정상형에서 변이형에 비해 영양소의 섭취량이 증가하였고 열량영양소인 단백질, 지방, 당질의 섭취량과 열량이 정상형에서 증가하는 경향을 나타낸다. 한국인 영양섭취 기준에 따라 3-19세의 남녀 열량과 단백질의 섭취권장량을 기준으로 하여 기준 이상 섭취한 빈도를 조사한 결과 열량과 단백질이 정상형에서는 38.9%, 84.2%, 변이형에서는 39.5%, 80.8%로 변이형에서 과잉 열량을 섭취하는 빈도는 높으나 단백질의 과잉 섭취 빈도는 낮았다. 지방과 당질에 의한 열량을 30%, 70%을 기준으로 하여 빈도를 조사한 결과 정상형에서는 45.3%, 8.4% 이었고, 변이형에서는 42.9%, 13.4%였다.

그러나 각각의 영양소 섭취량은 정상형과 변이형 모두 한국인 영양섭취 기준표(한국인 영양권장량 8차 개정)와 비교하였을 때 영양불균형 상태를 나타낸다. 대부분의 필수 영양소들은 권장량의 80~95% 범위에 해당하였고, 특히 식이섬유소(crude dietary fiber)는 1일 권장량을 25g으로 계산하였을 때 약 50%의 섭취량을 나타냈다. 무기질의 섭취량에서 나트륨이나 인은 과잉의 섭취상태를 보이는 반면 칼슘은 권장량의 80%의 섭취량을 나타냈다. 지방산의 비율에 있어서는 불포화지방산에 비해 포화지방산의 섭취량이 1.4배 정도 높게 나타났다.

나. 유전자 다형성에 의한 INQ 값의 분포

영양밀도지수(INQ)에 의한 식사의 질 평가 결과 정상형과 변이형이 유사한 경향을 나타내나 정상형에서 변이형 보다 대부분의 영양소의 섭취량이 우수한 것으로 나타났다(Table 15, Figure 8). 특히 엽산에 있어서 정상형이 변이형에 비해 유의적으로 식사의 질이 좋은 것으로 나타났다(0.65 ± 0.03 vs 0.57 ± 0.02 , $p < 0.05$). 그러나 두군 모두 동물성 식품이 급원인 단백질, 아연, 나이아신, 비타민 B6의 INQ 값이 높은 경향을 나타내었고, 칼슘과 비타민 C, 엽산이 1 이하의 값을 나타내었다. 특히 엽산의 경우 7차 영양권장량과 비교하면 정상형과 변이형이 1.10 ± 0.04 vs 0.97 ± 0.03 ($p < 0.05$)으로 8차 권장섭취 기준량으로 계산하였을 때 INQ 값이 40% 정도 감소하는 가장 큰 차이를 보이는 영양소였다.

변이형에서 엽산의 결핍은식이조사 결과에 근거할 때 단조로운 식사형태나 한 그릇 식사(one-food)에 의한 채소의 섭취가 결여된 것으로 생각되어진다. 또한 모든 연구대상자에서 칼슘의 경우 식물성 칼슘의 섭취량이 50 이상이었던 것을 고려할 때 특히 칼슘 충분한 섭취가 권장되고 이들 영양소의 급원식품인 우유 및 유제품, 뼈째 먹는 생선과 해산물, 양질의 육류 섭취 비율을 높일 수 있도록 하는 적극적인 홍보와 지도가 필요하겠다.

Table 14. Comparison of nutrient intake by genotype of the UCP-1 gene

Genotype		A allele (n=95)	G allele (n=119)	p-value ¹⁾
Energy	kcal	1785.3±43.7 ²⁾ (38.9%)	1709.6±39.1 (39.5%)	0.200
<u>Energy nutrients</u>				
Total Protein	g	69.1±2.4 (84.2%)	66.5±2.1 (80.8%)	0.419
Animal protein	g	38.8±1.9	36.9±1.7	0.467
Total fat	g	55.7±2.6 (45.3%)	52.8±2.3 (42.9%)	0.399
Animal fat	g	34.9±2.0	33.3±1.8	0.567
Carbohydrate(CHO)	g	266.6±5.9 (8.4%)	255.7±5.3 (13.4%)	0.177
Fiber	g	13.4±0.5	12.9±0.5	0.474
<u>Insoluble vitamins</u>				
Vitamin A	R.E.	642.4±28.4	555.0±25.3	0.023*
Retinol	ug	169.95±10.5	161.4±9.4	0.547
Carotene	ug	2488.6±143.9	1958.2±128.5	0.006*
Vitamin B1	mg	1.11±0.04	1.06±0.04	0.335
Vitamin B2	mg	1.17±0.05	1.06±0.04	0.103
Vitamin B6	mg	1.69±0.06	1.54±0.06	0.075 [‡]
Niacin	mg	14.9±0.7	13.8±0.6	0.247
Vitamin C	mg	64.2±5.3	67.1±4.8	0.685
Folate	μg	188.4±7.9	163.8±7.1	0.022*
<u>Minerals</u>				
Total calcium(Ca)	mg	553.3±19.7	519.1±17.6	0.197
Phosphate(P)	mg	955.6±28.6	910.8±25.2	0.240
Total Iron(Fe)	mg	11.9±0.4	10.9±0.4	0.094 [‡]
Sodium(Na)	mg	3661.9±122.7	3467.1±109.4	0.238
Potassium(K)	mg	2156.4±79.3	1985.3±70.9	0.110
Zinc	mg	8.7±0.3	8.7±0.3	0.362
<u>Free fatty acid composition & cholesterol</u>				
Total fatty acid	mg	31.8±1.5	28.9±1.3	0.160
SFA	mg	12.6±0.6	11.6±0.6	0.319
MUFA	mg	11.5±0.6	10.5±0.5	0.180
PUFA	mg	7.7±0.4	6.7±0.4	0.088 [‡]
Omega 3(n-3)	mg	0.74±0.06	0.61±0.05	0.087 [‡]
Omega 6(n-6)	mg	6.73±0.36	6.04±0.32	0.159
n-3/n-6 ratio	mg	0.10±0.01	0.09±0.01	0.455
Cholesterol	mg	334.4±16.1	307.0±14.3	0.207

¹⁾ Values were for comparisons of two groups by GLM(covariance) analysis, adjusted for gender and age.

²⁾ Adjusted mean±SE

SFA; Saturated fatty acid, MUFA, Monounsaturated fatty acid, PUFA; polyunsaturated fatty acid

Table 15. Comparison of INQ value by genotype of the UCP-1 gene

Genotype	A allele (n=95)	G allele (n=119)	p-value ¹⁾
Protein	1.91±0.04 ¹⁾	1.88±0.03	0.658
Vitamin A	1.22±0.05	1.10±0.05	0.076
Vitamin B1	1.29±0.04	1.27±0.03	0.735
Vitamin B2	1.13±0.04	1.08±0.03	0.333
Vitamin B6	1.56±0.05	1.44±0.04	0.049*
Niacin	1.33±0.04	1.28±0.04	0.396
Vitamin C	0.90±0.05	0.95±0.07	0.606
Folate	0.65±0.03	0.57±0.02	0.020*
Calcium(Ca)	0.72±0.03	0.70±0.02	0.456
Phosphate(P)	1.11±0.03	1.09±0.02	0.467
Iron(Fe)	1.12±0.05	1.03±0.04	0.122
Zinc	1.33±0.03	1.30±0.02	0.485

¹⁾ Values were for comparisons of two groups by independent t-test analysis

²⁾ Adjusted mean±SE

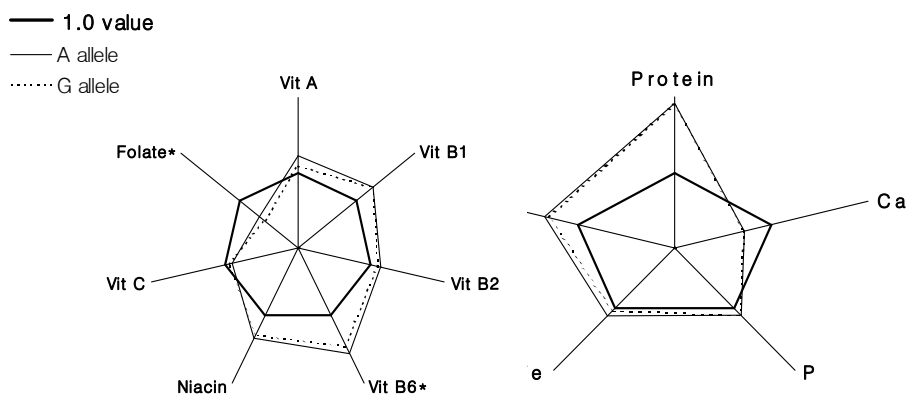


Figure 8. INQ values by the genotype of UCP-1

* Mean value significantly different between the genotype of UCP-1 at p<0.05

6. UCP-1 유전자 다형성을 이용한 질병치료 맞춤형모형 개발

가. 질병관련 유전자다형성에 의한 유도 모형의 가설

Ottman은 특정 유전자의 감수성과 위험인자가 질병을 일으키는 과정은 5개의 가능성으로 정의하였다(Figure 9). A 모델의 경우 특정 유전자가 직접 질병을 일으키지는 않지만 위험인자의 발현을 증가시키는 경우이며, B 모델은 위험인자가 질병에 영향을 미치는 단계에서 특정 유전자가 작용하여 심화시키는 경우이고, C 모델은 B 모델의 반대로 위험인자가 유전자의 발현 양상에 영향을 주어 유전자가 질병에 직접적으로 작용하도록 하는 것이다. D 모델은 특정 유전자와 위험인자가 동시에 질병발생의 위험성을 높게 만드는 것이고, E 모델은 유전자와 위험인자가 독립적으로 질병 발생에 영향을 주는 경우에 해당한다.

한국에서도 위 가설과 관련하여 1998년 국민건강영양조사 결과를 기초로 중속변수를 대사증후군으로 하여 다중 로짓 회귀분석을 통해 대사증후군의 위험도와 위험인자를 발표하였다. 연령, 교육정도, 흡연, BMI에 의한 내장지방, 공복시 인슐린, 특정 유전자가 언급되지 않았지만, 성인을 대상으로 한 유전적 요인이 발표되었다.

이에 반해 소아를 대상으로 한 본 연구에서는 각 비만관련 인자 및 혈액 생화학지표들의 판정기준이 75백분위수 이상에 해당하는 집단에서 UCP-1 유전자 다형성과 유전자 다형성간의 상관관계가 크게 나타나는 생화학적 위험인자 지표를 우선순위대로 고려하고, 각각의 위험인자에 따른 유전자다형성과 식이패턴 등 관련인자간의 영향력의 정도를 분석하였다.

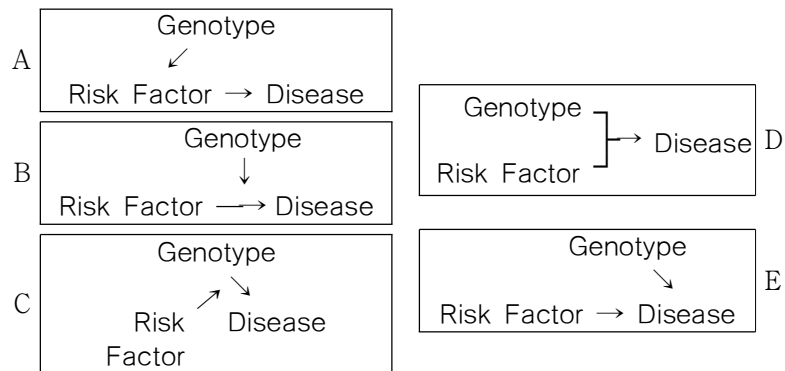


Figure 9. Five hypothetical models describing the relations between genetic susceptibility to disease and risk factors for disease in epidemiologic framework

(Adapted from Ottman R, An Epidemiologic Approach to Gene-environment interaction, Genet Epidemiol 7:177~85, 1990)

나. 혈청 LDL 콜레스테롤 수준에 유전자 다형성과 식이지방과 식이패턴의 영향

우선 LDL을 130mg/ml를 기준으로 정상군과 위험군으로 분류하고 UCP-1 유전자의 다형성에 따라 분포도를 분석하였을 때 130이상의 위험군에서 변이형이 13%, 정상형이 5.4% 존재하였다($\chi^2=3.478$, $p=0.062$, Table 16). 모든 대상자의 LDL 농도를 백분위수에 따라 4 집단으로 분류하였을 때 변이형에서 백분위수에 따라 빈도수의 분포가 직선상으로 증가하는 결과를 나타내었다($r^2=0.7995$, $p\text{-trend}=0.032$, Figure 10). 다음으로 LDL에 대한 UCP-1 유전자 다형성과 식이패턴과 및 식습관, 영양소 함량과의 상호관계(gene-diet interaction)를 분석하였다. 사용되는 변수들의 선정은 LDL과 상관성이 높았던 체중과 지방의 양 또는 종류, 4개의 식이패턴으로 교호작용을 고려하여 포함시켰다. Model I 에서 UCP-1 유전자와 나이, 성별, 체중을 공변량 및 독립인자(factor)로 포함시켜 분석하였을 때 전체 모형의 설명력은 13.9%($p=0.0001$) 이었고, UCP-1 유전자의 변이형과 체중이 각각 1.9%, 10.4%의 영향력을 나타내었다 (Table 17). 여기에 4개의 식이패턴을 각각 포함시켰을 때 Model IV의 패스트푸드 식이패턴이 1.6%의 영향력을 나타내었고 더불어 변이형인 G allele의 영향력도 2.0%로 증가하였다. 주식 중심의 식이패턴의 경우 스스로는 LDL 농도의 분포에 유의적인 영향력을 가지지 않지만, 체중의 영향력을 9.7%로 감소시키고 변이형의 영향력을 증가시켰다.

LDL에 대한 UCP-1 유전자 다형성과 지방의 양, 종류의 상호관계(gene-diet interaction)를 분석하였다(Table 18). 섭취량 동물성 지방과 총 지질을 열량에 기여하는 %로 전환한 후 Model I 에 포함시켰을 때 영향력을 나타내지 않았고, UCP-1 유전자의 변이형은 1.9%의 영향을 나타냈다. 반면 Model II 에서 포화지방산을 포함시켰을 때 포화지방산과 변이형의 영향력은 각각 2.1%

였다. Model III 에서 ω -3지방산을 모형에 첨가하는 것은 포화지방산의 영향력을 증가시켰고, 당질은 포화지방산의 영향력을 감소시켰다. Model V 는 24시간 회상 설문지를 바탕으로 하루 중 매끼 식사에서 섭취하는 식품의 가짓수와 끼니 시간, 양을 고려하여 평가한 균형된 식생활과 외식 등에 의한 한 그릇 식품의 섭취를 포함시켰다. 그 결과 한 그릇 식품의 섭취빈도의 영향력이 4.1%로 포함된 변수 중 높은 영향력을 나타내었다. Model VI 는 β 3AR 유전자 변이형을 포함시킨 결과이다. β 3AR 유전자 변이형 자체는 LDL의 농도에 영향이 없지만, UCP-1 유전자 변이형의 영향력이 3.0%로 증가시켰다. 이는 Model VII 에서 하나씩 첨가된 모든 변수를 제거하여도 UCP-1 유전자 변이형의 영향력은 3.0%로 변함이 없었다.

결과적으로 본 연구의 모델에서 UCP-1 유전자의 변이형이 LDL 농도에 미치는 영향에서 당질은 영향력이 없고, 지방은 양과 함께 이중결합의 유무에 의한 지방산의 종류도 중요하였다. 그러나 이중결합의 위치에 의한 지방산의 종류에는 영향을 받지 않았다. 또한 β 3AR 유전자는 LDL 농도에 영향을 주지 않지만, 변이형의 존재는 LDL의 농도에 있어서 UCP-1 유전자의 영향력을 증가시키는 원인이 된다. 그리고 식이에 있어서 지방산 종류의 차이는 UCP-1 유전자의 변이형에 의한 고LDL콜레스테롤혈증에서 LDL의 농도를 조절할 수 있으리라 생각된다.

Table 16. The frequencies of UCP-1 genotype between Normal and Hyper-LDL cholesterolemia Groups

		Normal LDL -cholesterolemia	Hyper LDL -cholesterolemia	Total	p-value
UCP-1 Gene	A allele	88 ³⁾ (94.6%)	5 (5.4%)	93 (100.0%)	0.062 ¹⁾
	G allele	100 (87.0%)	15 (13.0%)	115 (100.0%)	
	Total	188 (90.4%)	20 (9.6%)	208 (100.0%)	

¹⁾ Values were obtained by Fisher's exact test (χ^2)

²⁾ Odds ratio for UCP-1 genotype, CI 0.92~7.56

³⁾ *n*, Number of subjects

Hyper LDL cholesterolemia was defined by the criteria of LDL cholesterol level more than 130mg/ml.

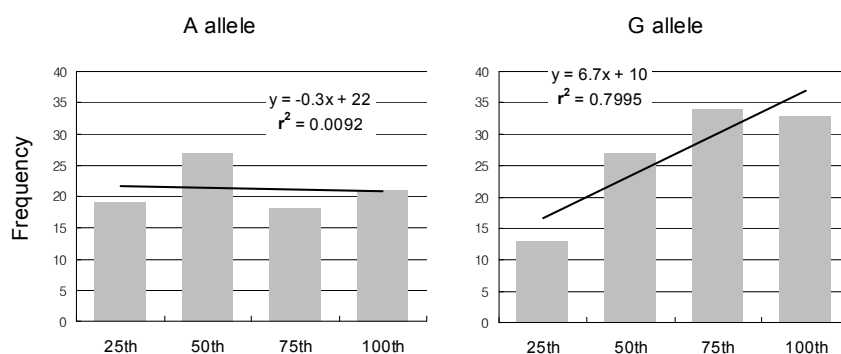


Figure 10. The frequency distribution of LDL concentration by percentiles (p-trend=0.032)

r^2 values were obtained by simple regression

p-trend value was obtained by Linear-by-Linear association test

Frequency, Number of subjects

Table 17. Source of variation of serum LDL cholesterol level interaction with 4 types dietary pattern and UCP-1 genotype

Model	I	II	III	IV	V	VI
UCP-1	1.9 ^{1)*}	1.7*	2.0*	2.0*	1.8*	1.8*
Age	3.9**	4.4**	4.2**	2.5*	3.6**	3.5**
Sex	1.8	1.9*	2.1*	1.2	1.7*	1.5
Weight	10.4**	10.9*	9.7**	10.3**	9.8**	10.7**
Balance Food pattern		1.0				0.8
Main-dish Food pattern			0.9			0.6
Fast-food Food pattern				1.6*		1.2
Snack Food pattern					0.2	0.2
Model	13.9**	14.4**	14.3**	15.1**	13.7**	16.7**

¹⁾ Variation(%) in LDL concentration was computed using the type III sum of squares, which can quantify the effects of an LDL concentration after adjustment by GLM for all other variables and UCP-1 genotype included in the model

* Significance at $p < 0.05$

** Significance at $p < 0.001$

Table 18. Source of variation of serum LDL cholesterol level interaction with fat contents and UCP-1 genotype

Model	I	II	III	IV	V	VI	VII
UCP-1	1.9 ^{1)*}	2.1*	1.8*	1.8*	1.9*	3.0**	3.0**
Age	3.9**	3.1**	3.5**	3.6**	6.1**	6.7**	4.1**
Sex	1.8	2.1*	1.9*	2.0*	1.8*	1.3	1.3*
Weight	10.4**	7.2**	8.1**	7.8**	9.3**	10.5**	11.2**
SFA		2.1*	3.0**	1.7*	1.1	0.1	
ω 3 fatty acid			1.0	1.1	0.4	0.5	
CHO ²⁾				0.2	0.1	0.0	
Balance diet					1.7*	2.3*	
One food					4.1**	4.1**	
β 3AR						1.3	1.2
Model	13.9**	15.5**	16.6**	16.8**	22.1**	23.9**	15.5**

¹⁾ Variation(%), in LDL concentration was computed using the type III sum of squares, which can quantify the effects of an LDL concentration after adjustment by GLM for all other variables and UCP-1 genotype included in the model

²⁾ % of energy from carbohydrate

* Significance at $p < 0.05$

** Significance at $p < 0.001$

다. 식이지방 섭취량과 지방산 조성의 분포에서 유전자 다형성에 의한 LDL 콜레스테롤 수준

Table 23.의 Model을 기초로 하여 혈중 LDL 수준에 있어서 UCP-1 유전자 다형성의 영향력을 증가시켜 주는 인자인 식이 지방과 유전자 상호효과를 확인하였다. 열량 대비별 총 지질의 섭취량을 소아의 지질 섭취 권장량 20-25%을 고려하여 20%, 25%을 기준으로 UCP-1 유전자의 다형성에 따른 LDL 농도를 비교하였다(Table 19). 열량대비별 총 지방 섭취량이 20%가 25% 보다 UCP-1 유전자형에 의한 LDL 농도 분포가 유의적으로 나타났다. 20%를 기준으로 하여 20% 이하의 지방을 섭취한 대상자를 ‘저지방군 20’라 정의하고 20% 이상 섭취한 대상자를 ‘고지방군 20’, 25%의 기준 역시 ‘저지방군 25’, ‘고지방군 25’라 정의하였을 때, 저지방군 20과 저지방군 25에서 UCP-1 유전자의 다형성간에 혈중 LDL 수준은 차이가 없었다. 그러나 고지방군 20에서는 체중의 통제 전후 모두에서 G allele의 LDL이 유의적으로 증가하였다 ($p=0.027$, $p=0.011$). 고지방 25에서는 체중의 통제 후 G allele에서 LDL이 유의적으로 증가하였다(Figure 11).

Nagia 등⁹⁸⁾은 고당질 식사에서는 UCP-1 유전자 다형성에 따라 식사 후 열 발생이 차이가 없지만, 고지방식사 식수 30분과 90분 후에 열발생이 GG형에서 유의적으로 감소하였고 이러한 결과는 지방이 G allele에서 UCP-1 유전자의 발현을 억제시킨 것으로 생각되어지며 장기간 고지방 식사시 G allele를 가진 소아는 체중증가를 유발할 것이라고 발표하였다.

Table 19. Comparison of serum LDL cholesterol level by the UCP-1 gene in dietary fat intake

Genotype	A allele	G allele	p-value
<20% of energy ⁴⁾ (n=42)	86.5±4.7 ³⁾	84.8±3.8	0.786 ¹⁾
	88.9±4.8	86.1±3.9	0.653 ²⁾
≥20% of energy ⁵⁾ (n=176)	99.7±3.4	110.2±3.1	0.027*
	99.2±3.2	110.6±3.0	0.011*
<25% of energy (n=92)	99.0±4.4	103.2±3.9	0.590
	99.4±4.3	103.9±3.8	0.442
≥25% of energy (n=126)	96.7±4.3	106.2±3.8	0.105
	96.1±4.0	106.7±3.6	0.051*

¹⁾ Values were for comparisons of two groups by GLM(covariance) analysis, adjusted for gender and age.

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

³⁾ Adjusted mean±SE, * Significance at p<0.05, ** Significance at p<0.001

⁴⁾ Eat less than 20% of energy from fat

⁵⁾ Eat more than 20% of energy from fat

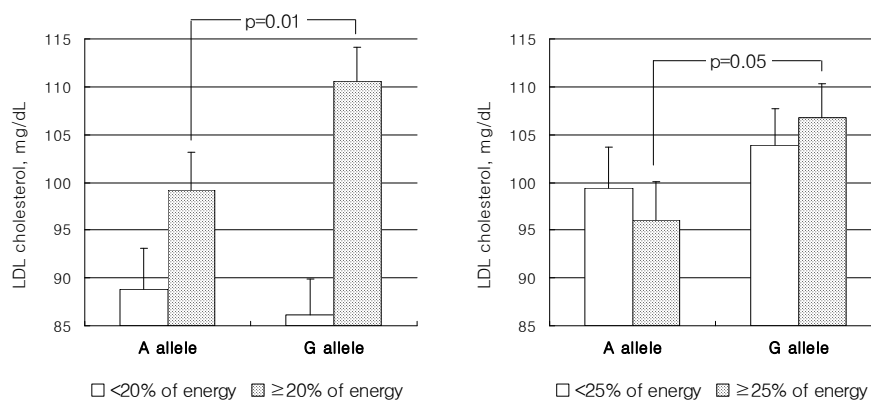


Figure 11. Interaction between dietary fat intake and UCP-1 polymorphism on serum LDL cholesterol

라. 고LDL-콜레스테롤혈증에 대한 유전자 다형성과 관련 변수들의 대응 위험도 (Odds ratio, OR) 평가

혈청 LDL이 130mg/ml 이상인 대상자를 고LDL-콜레스테롤혈증이라 정의하고 이에 대한 UCP-1 유전자 다형성의 위험도에 영향을 주는 변수들을 확인하고자 로지스틱 회귀분석을 수행하였다. 이때 변수의 선택은 카이제곱 검정, 다중공선성, Cox & Snell r^2 값, 우도비 등과 종속변수의 영향력 등을 고려하여 선택하였다.

Figure 12.은 UCP-1 G allele와 더불어 각각의 변수를 모형에 포함시켰을 때 고LDL-콜레스테롤혈증에 대한 대응위험도 OR값을 비교한 것이다. 고LDL-콜레스테롤혈증에 대해서 G allele의 OR값은 2.640($p=0.07$) 이지만 연령과 성별을 포함시키면 G allele의 OR값이 약간 증가하였다(OR 2.987, $p=0.050$). G allele, 연령, 성별을 기본 모형으로 하여 체중, 혈청 유리지방산을 각각 포함시켰을 때 G allele의 OR 값에 큰 영향을 주었다(OR 4.355, $p=0.015$, OR 4.223, $p=0.027$). 특히 체중과 허리둘레를 기본 모형에 포함시키면 고LDL-콜레스테롤혈증에 대한 G allele의 위험도는 더욱 증가하였다(OR 5.947, $p=0.013$) 값은 더욱 상승하였다. 지금까지의 변수를 모두 기본 모형에 포함시켰을 때 G allele의 고LDL-콜레스테롤혈증에 대한 위험도는 A allele에 비해 9.2배나 유의적으로 증가하였다. G allele의 위험도에 특정 영양소가 미치는 영향을 확인하기 위해 기본모형에다 식이 지질의 열량비율(%), 열량, 단백질, 포화지방산, 불포화지방산, 당질의 열량비율(%)을 각각 변수로 포함시켰을 때 식이 지질에 의한 열량비율(%)이 G allele의 위험도를 가자 크게 변화시켰다(OR 3.050, $p=0.047$). 최종적으로 기본 모형에 체격지수인 체중과 허리둘레, 혈청 생화학적인자인 HOMA-IR과 유리지방산, 식이인자로써 식이 지질의 열량비율(%)을 변수로 모두 포함시켰을 때 고LDL-콜레스테롤혈증에 대한 G

allele의 위험도는 A allele에 비해 9.5배 증가하였다($p=0.009$). 이상의 변수가 모두 포함된 모형에서 고LDL-콜레스테롤혈증에 대한 가장 영향력이 있는 변수들로 구성된 적합한 모델을 선택하기 위해 회귀분석의 후진적 제거법(Backward:wald)을 수행하여 변수들을 추출하였다(Table 20). 총 다섯 단계에 걸쳐 변수들이 제거되었는데 최종 단계의 모형의 적합성은 χ^2 (chi-square)는 31.347이었다($p=0.001$). 각 단계에서 제거된 변수는 식이 지질의 열량비율(%), 연령, 체중, 허리둘레 순 이었고 다섯째 단계에서 선택되어진 변수는 G allele(OR 7.053, $p=0.012$), HOMA-IR(OR 1.897, $p=0.008$), FFA(OR 1.005, 0.006), 성별(OR 0.066, $p=0.001$) 순으로 UCP-1 유전자 변이형인 G allele가 고LDL-콜레스테롤혈증에 대해 가장 큰 위험도를 나타냈다.

결과적으로 소아에 있어서 UCP-1 유전자의 다형성과 상호작용하는 단일변수로써 식이 지질에 의한 열량비율(%)이 혈중 LDL을 증가시켰고(Figure 9, 10), UCP-1 G allele와 혈중 유리지방산, HOMA-IR의 상호작용으로 고LDL-콜레스테롤혈증의 위험도를 증가시켰다(Table 20).

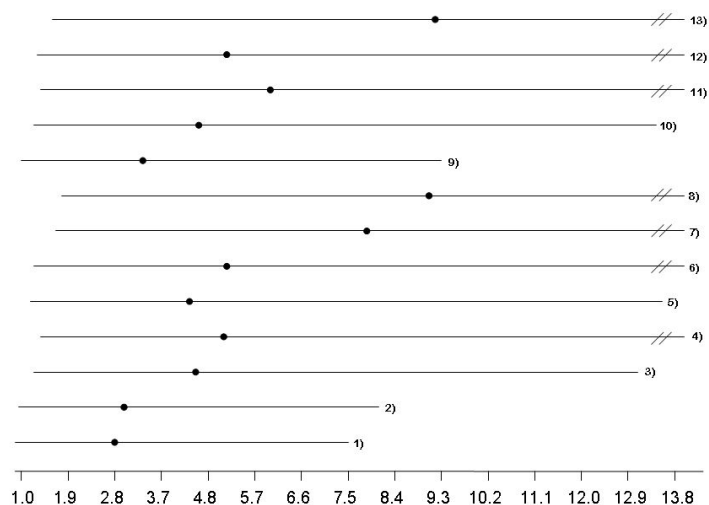


Figure 12. Odds ratio of UCP-1 G allele for hyperLDLcholesterolemia

Black circle were odds value of UCP-1 G allele(variant type)

HyperLDLcholesterolemia was defined by the criteria of LDL cholesterol level more than 130mg/dL.

- 1) including variable were UCP-1 genotype(p=0.070)
- 2) including variable were UCP-1 genotype and age(p=0.057)
- 3) including variable were UCP-1 genotype and age, sex(p=0.018)
- 4) including variable were UCP-1 genotype and age, sex, weight, waist(p=0.013)
- 5) including variable were UCP-1 genotype and age, sex, serum free fatty acid(p=0.027)
- 6) including variable were UCP-1 genotype and age, sex, serum free fatty acid, HOMA-IR (p=0.010)
- 7) including variable were UCP-1 genotype and age, sex, serum free fatty acid, HOMA-IR, waist(p=0.010)
- 8) including variable were UCP-1 genotype and age, sex, serum free fatty acid, HOMA-IR, waist, weight(p=0.018)
- 9) including variable were UCP-1 genotype and age, sex, dietary %fat of energy(p=0.047)
- 10) including variable were UCP-1 genotype and age, sex, dietary %fat of energy, weight (p=0.018)
- 11) including variable were UCP-1 genotype and age, sex, dietary %fat of energy, weight, waist (p=0.018)
- 12) including variable were UCP-1 genotype and age, sex, dietary %fat of energy, serum fatty acid, HOMA-IR (p=0.018)
- 13) including variable were UCP-1 genotype and age, sex, dietary %fat of energy, serum fatty acid, HOMA-IR, weight, waist (p=0.009)

Table 20. Logistic regression model of HyperLDLcholesterolemia in Korean children

Variable	Step 1 ¹⁾	Step 2	Step 3	Step 4	Step 5
G allele ²⁾	9.537 ³⁾ *** (1.74/ 52.18) ⁴⁾	8.402*** (1.74/50.54)	9.654*** (1.81/51.38)	8.856*** (1.76/44.16)	7.053* (1.53/32.36)
Sex	0.079*** (0.01/0.049)	0.082*** (0.01/0.49)	0.078*** (0.01/0.45)	0.055*** (0.01/0.30)	0.066*** (0.01/0.34)
HOMA-IR	1.667 (0.88/3.14)	1.655 (0.88/3.09)	1.706 (0.94/3.08)	2.089*** (1.26/3.44)	1.897*** (1.18/3.04)
Free fatty acid	1.004* (1.00/1.00)	1.004* (1.00/1.00)	1.004* (1.00/1.00)	1.005*** (1.00/1.00)	1.005*** (1.00/1.01)
Waist	1.034 (0.98/1.08)	1.030 (0.98/1.07)	1.031 (0.98/1.07)	1.033 (0.99/1.07)	
Weight	0.1031 (0.96/1.10)	1.037 (0.96/1.11)	1.041 (0.97/1.11)		
Age	1.360 (0.48/3.83)	1.136 (0.51/2.51)			
% Fat of energy	1.044 (0.90/1.21)				

HyperLDLcholesterolemia was defined by the criteria of serum LDL cholesterol level more than 130mg/dL.

¹⁾ Backward;wald method of logistic regression

²⁾ G allele of UCP-1 gene compared with A allele

³⁾ Odds ratio

⁴⁾ 95% CI for odds ratio

* Significance at p<0.05, ** Significance at p<0.01,

*** Significance at p<0.001

바. UCP-1 유전자 다형성에 의한 유도 모형의 설정

결과적으로 본 연구에서 UCP-1 유전자 다형성(gene)은 고지혈증(disease)의 위험인자인 혈중 LDL 콜레스테롤(risk factor)을 증가시키는 인자로 선택되었다. 또한 UCP-1 유전자 다형성은 대사성증후군(disease)의 위험인자로 분류되는 HOMA-IR, 식이지방 섭취량(risk factor) 등의 변수들과 상호작용으로 LDL 농도를 더욱 증가시키므로 질병의 발병을 상승시키는 결과를 나타낼 것이다(Figure 10, 11, 12). 따라서 UCP-1 유전자 다형성에 의한 질병발생 가능성 모델은 Ottman이 제시한 5가지 중 B형과 D형 모델을 응용한 혼합모형을 설정하였다(Figure 13).

본 연구에서는 UCP-1 유전자 다형성과 체중과의 관련성이 나타나지 않았지만, 이 유전자의 많은 연구결과들에 의하면 UCP-1 유전자의 G allele는 비만의 위험요인으로써 잠재적인 능력을 가지고 있다. 최근 소아비만이 급속하게 증가함에 따라 심혈관계 위험요인의 하나인 이상지질혈증이 우리나라 소아에서도 중요한 문제로 대두되고 있다¹⁰⁵⁾¹⁰⁶⁾. 동맥경화는 소아기 부터 시작된다고 알려져 있으며 심혈관질환의 위험인자인 고지혈증의 조기 발견과 치료가 동맥경화성 심혈관의 발생을 감소시킬 수 있다⁹⁶⁾¹⁰⁶⁾. 고도비만 소아에서 고지혈증의 빈도가 61.7%로 보고되었는데¹⁰⁷⁾, 만약 G allele의 고 LDL-콜레스테롤혈증의 위험요인과 더불어 체중에 대한 잠재적인 능력을 고려했을 때 고지혈증의 위험도는 더욱 높게 될 것이다. 그러므로 UCP-1 유전자 다형성에 대한 비만관련 연구와 UCP-1 유전자 다형성과 위험인자로서의 식이 또는 기타 환경적 인자가 고LDL-콜레스테롤혈증의 발병에 어떠한 경로에 영향을 끼치는지 추정할 수 있다면 G allele를 가진 소아에서 환경적 인자의 적절한 통제로 혈중 LDL 콜레스테롤 수준의 증가를 제어하거나 방지하고 나아가 심혈관계 질환의 발병률을 감소시킬 수 있을 것이다.

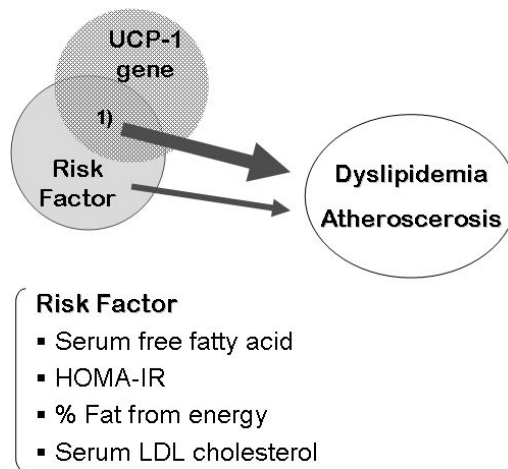


Figure 12. Developed hypothetical models of the interaction between UCP-1 polymorphism and risk factors for disease in this study

- ¹⁾ Intersection part between gene and risk factor maybe increase disease by gene-diet interaction and gene-risk factor interaction.

7. 종합 결론 및 제언

본 연구 결과에 의한 종합적인 결론은,

- 1) 비만도 간의 상관성 혹은 혈중지질과 비만도간의 상관성이 대상자의 연령에 따라 각기 다른 결과를 나타냈으므로 연구대상에 따른 비만도의 선정에 주의를 요하여야 한다.
- 2) 유사한 연령의 소아에서도 UCP-1 및 β 3AR 다형성의 분포가 다양하여 한국인을 대상으로 하는 비만후보 유전자의 다양한 연구 및 combination 연구가 절실히 요구된다.
- 3) UCP-1 유전자 다형성에 의한 영향은 많은 지표(biomarker) 중 고농도의 LDL($\geq 130\text{mg/dl}$) 수준에서 G allele가 높게 분포하였으며 LDL농도의 백분위수가 증가 할수록 빈도수가 유의적으로 직선상의 증가를 보였다. 또한 G allele는 모든 변수 중 가장 hyperLDLcholesterolemia에 대해 가장 위험도가 큰 변수로써 A allele에 비해 약 9배의 위험성을 나타내었다.
- 4) UCP-1 유전자의 변이형을 가진 대상자는 열량에 기여하는 지방섭취량이 많을수록 LDL 농도가 증가함을 나타낸다. UCP-1 유전자 다형성에 따른 혈중 LDL 농도의 변화와 이 유전자의 다형성과 유리지방산이나 식이 지방섭취량 등의 위험인자와의 상호작용에 대한 어떠한 생화학적 경로로 영향을 끼치는지 추정할 수 있다면 이상지혈증 및 동맥경화에서 UCP-1 유전자 다형성의 맞춤형 식이처방을 제안할 수 있을 것이다.
- 5) 고 LDL콜레스테롤 혈증에 대한 G allele의 위험도(odds ratio)가 2.6인 것에 비하여 나이, 성별, 유리지방산, HOMA, 허리둘레, 체중, 열량 대비 지방섭취량(%)을 포함하면 위험도가 9.3배로 증가하였다. 즉, 본 연구에서 UCP-1 유전자 다형성은 고지혈증 또는 이상지혈증의 위험인자인 혈중 LDL(risk factor)을 증가시키는 인자로 선택되어졌고 대사성증후군의 위험

인자인 HOMA-IR, 식이지방 섭취량 등의 변수들과의 상호작용으로 LDL 농도를 더욱 증가시키는 것으로 나타났다.

위의결과를 바탕으로 향후 연구를 위한 제언으로는,

- 1) UCP-1 유전자 다형성과 위험인자로써의 식이 또는 기타 환경적 인자가 고 LDL콜레스테롤 혈증의 발병에 어떠한 경로에 영향을 끼치는지 추정할 수 있다면 G allele를 가진 소아에서 적절한 식이지방량의 처방은 혈중 LDL 콜레스테롤 수준의 증가를 제어하거나 방지하고 나아가 이상지질혈증의 방병률을 감소시킬 수 있을 것이다.
- 2) 본 연구에서 시행한 1일 24시간 회상법은 3일 수준으로 증가시켜 결과의 보충이 필요하며 소아를 대상으로 할 경우 성별과 연령을 보정하여 분석하였다고 하여도 소아 연령 대의 성별이나 연령에 따른 체격지수 및 식이섭취량, 학과 수업에 의한 생활습관이 크게 차이가 나므로 연구 대상자의 수와 연령, 성별에 있어서 적절한 선정이 필요하겠다.
- 3) 본 연구에서 UCP-1 유전자의 다형성이 체중 및 비만과 관련성이 나타나지 않았지만, 연구결과에서 G allele는 비만의 위험요인으로써 잠재적인 능력을 가지고 있다. 이것은 비만이 여러 환경적 인자들과 비만 관련 유전자의 상호작용 결과로 본 연구와 같이 단일 유전자의 효과로만 분석하였기에 나타난 결과로 생각되어진다. 또한 갈색지방의 에너지 효율을 고려하였을 때 체중 증가에 있어서 어떠한 시점이었는지도 본 연구결과의 원인이 되었을 것이라 생각된다. 그러므로 비만관련 유전자와 비만의 단면적 연구가 아닌 장기적, 지속적으로 follow-up 할 수 있는 연구가 필요하겠다.

IV. 요약 및 결론

우리나라 아동의 비만 유병율은 지속적으로 증가 추세이고, 서구식의 식사형태 변화는 성인이 된 후 순환계질환 사망률의 주요 원인임이 발표되었다. 비만은 여러 가지 환경적 인자와 유전적 소인의 상호작용에 의한 결과로 유전적 소인에 의한 체중의 변화는 약 33% 설명될 수 있다고 알려졌다. 이러한 결과를 바탕으로 최근 질병의 유전적인 소인과 치료를 분자생물학적 방법으로 규명하고자 하는 연구가 진행되면서 현재 약 200개 이상의 비만 후보유전자 등이 거론되고 있다. 특히 갈색지방에 존재하는 탈공역단백(UCP-1)은 미토콘드리아에서 지방산의 산화에 의한 열발생에 관여하는 단백질로 A3826G 변이는 체중 증가와 저칼로리 식이에 대한 저항성, 기초대사율의 감소 등과의 상관성이 제시되고 있다. 본 연구에서는 초등학교 3~5학년 117명을 대상으로 비만 관련 유전자의 다형성별 식이섭취 양상 및 혈중 생화학적 수준을 바탕으로 변이형 비만유전자 보유자의 반응차이를 정상인과의 개인차로 설명하고 이를 바탕으로 식품과 유전자에 의한 질병 예방 및 치료의 맞춤형 모형의 모델을 예측하고자 한다.

연구의 결과는 다음과 같다.

1. 연구대상자의 체중이나 신장 및 기타 신체계측 결과는 다른 연구결과와 유사하였고 5개의 비만관련 지표들에 의해 비만아동과 정상아동의 빈도수 분석 결과는 서로 다른 경향을 나타내었다. 비만아동이 BIA법에서는 70.0%, 피부두겹두께에 의한 체지방율에서는 47.6%, 웰리지수에서는

14.5%, BMI에 의한 비만도에서는 32.7%, 신장별 체중에 의한 비만도에서는 23.6%로 BAI법에 의해 비만아동의 빈도수가 가장 많았다. 혈청 생화학적 분석 결과는 NCEP의 이상지혈증 기준 이하로 나타났다.

2. β 3AR 유전자의 상대빈도수는 WW type 66.6%, WR type 38.5%, RR type 0.9%로 일본인이나 서양인의 결과와 유사하였으나 UCP-1 유전자의 상대빈도수는 AA type 15.6%, AG type 57.8%, GG type 26.6%로 일본인과는 유사한 결과이나 서양인에 비해 변이형의 빈도가 2배 이상 높게 나타났다.

3. 신체계측에 의한 비만관련 지표들의 상호 상관성은 허리둘레를 제외한 모든 변수들 간에 상관성이 높았다. 그러나 BMI에 의해 비만아동과 정상아동으로 분류한 후 각각의 집단에서 상관성을 비교한 결과 비만아동의 경우 신장별 체중에 의한 비만도와 체중은 상관성이 없으나 정상아동($r=0.613$)의 경우 높은 상관성을 나타내었다. 신장별 체중에 의한 비만도($r=0.359$), BMI($r=0.413$), 윌리지수($r=0.458$)는 피부두겹두께에 의한 체지방율과는 높은 상관성을 나타내었으나 BIA법에 의한 지표들과는 상관성을 나타내지 않았다. 비만도에 의해 분류된 비만 아동도 BMI와 유사한 결과를 나타내나, 신장별 체중에 의한 비만도($r=0.360$), BMI($r=0.387$), 윌리지수($r=0.348$)가 허리둘레와 높은 상관성을 나타내었다. 따라서 체중과 신장에 의한 계산법인 신장별 체중에 의한 비만도, BMI에 의한 비만도, 윌리지수는 비만한 경우일수록 피부두겹두께와 허리둘레와 상관성을 나타내고, 정상적인 체중일수록 체중이나 BIA법에 의한

지표들과 상관성을 나타내었다.

4. 혈중 지질관련 인자와 비만관련 지표들 간의 상관성은 LDL은 신장별 체중에 의한 비만도($r=0.191$)와 BMI($r=0.218$), 체중($r=0.318$), BIA법에 의한 지표들, TG는 신장별 체중에 의한 비만도($r=0.202$), BMI($r=0.211$), 체중($r=0.183$), TC는 체중($r=0.307$), BIA법에 의한 지표들, HDL는 신장별 체중에 의한 비만도($r=-0.332$), BMI($r=-0.258$), 윌러지수($r=-0.356$), 캘리퍼와 BIA법에 의한 체지방율($r=-0.197$, $r=-0.177$)과 높은 상관성을 나타내었다. 허리둘레는 TG($r=-0.180$)와 HDL($r=0.180$)에서만 상관성을 나타내었다. 인슐린 저항성 관련 지표들은 포도당보다 인슐린과 c-peptide가 비만관련 지표들과 높은 상관성을 나타내었다.

비만지표들 간의 상관성 또는 혈중 지질과 비만지표 간의 상관성 결과 본 연구에서는 허리둘레의 측정은 소아의 비만도 판정에 의미가 없음을 나타내었다.

5. UCP-1 유전자 다형성에 의한 신체계측의 결과의 분포는 정상형과 변이형에서 차이를 나타내지 않았고 혈중 생화학 결과에서는 LDL($p=0.039$)과 TC($p=0.063$)이 정상형에 비해 변이형에서 유의적으로 증가하였다.
6. UCP-1 유전자 다형성에 의한 영양소 섭취량의 분포는 열량을 비롯하여 모든 영양소의 섭취가 정상형에서 높은 경향을 나타냈고, 영양밀도에 의한 식사의 질 역시 정상형에서는 대부분의 영양소가 1.0 이상이나 변이

형에서는 칼슘, 철분, 아연, 엽산이 1.0 이하로 나타났다. 특히 칼슘과 아연의 섭취는 모든 아동에서 낮게 나타났다.

7. LDL을 130mg/dL 기준으로 고LDL 콜레스테롤혈증과 정상으로 나누었을 때 각각에서 UCP-1 유전자 다형성의 분포는 고LDL 콜레스테롤 혈증에서 A allele는 5.4%, G allele는 13.0%로 G allele의 빈도가 높게 분포하였고, 정상에서는 각각 94.6%, 87%의 분포를 나타내었다 ($p=0.062$, ORs 2.640). LDL의 농도를 백분위수에 따라 4집단으로 나누고 UCP-1 유전자의 A allele와 G allele에서 LDL 농도의 빈도수를 나타내었을 때 G allele에서는 빈도수가 25th, 50th, 75th, 100th에 따라 유의적으로 증가하였다($r^2=0.7995$, p -trend=0.032).
8. 열량의 대비별 총지방의 섭취량을 20, 25%로 기준하여 20%와 25% 이상을 고지방군, 20%와 25%이하를 정상지방군으로 정의하였을 때 정상지방군에서는 LDL 농도가 유전자 다형성 간에 차이가 없었으나 고지방군에서 LDL 농도가 A allele에 비해 G allele에서 유의적으로 증가하였다($p=0.05$, $p=0.01$). 특히 20%를 기준으로 하였을 때 25% 보다 유전자 다형성에 따라 고지방군에서 LDL의 농도가 더욱 유의적인 차이를 나타내었다.
9. UCP-1 유전자의 G allele에 의한 고LDL-콜레스테롤혈증의 위험도 분석(odds ratio)에서 G allele의 위험도에 영향을 주는 인자를 확인하기 위해 로지스틱 회귀분석을 수행하였다. 고LDL-콜레스테롤혈증에 대한 G

allele의 위험도는 2.6이었으나 성별과 나이의 포함으로 위험도는 4.7이었다. 나이, 성별, 유리지방산, HOMA, 허리둘레의 포함으로 G allele의 위험도는 8.1이었고, 나이, 성별, 유리지방산, HOMA, 허리둘레, 체중의 포함으로 G allele의 위험도는 9.2로 증가하였다. 나이, 성별, 유리지방산, HOMA, 허리둘레, 체중, 열량 대비 지방섭취량(%)의 포함으로 G allele의 위험도는 9.3로 증가하였다.

따라서 UCP-1 유전자 변이형은 정상형에 비해 고LDL-콜레스테롤혈증의 발병을 2배 이상 증가시키고, 이때 나이, 성별, 유리지방산, HOMA, 허리둘레, 체중, 열량 대비 지방섭취량(%) 등의 위험인자들을 가지고 있는 경우는 고LDL-콜레스테롤혈증의 발병률을 9배 이상 증가시키는 결과가 나타났다.

10. 고LDL-콜레스테롤혈증의 위험도에 가장 영향력이 있는 변수를 찾기 위해 후진적 제거법을 시행하였다. UCP-1 유전자, 성별, HOMA, FFA, 허리둘레, 체중, 나이, 열량대비별 총지방 섭취량을 변수로 하여 고LDL-콜레스테롤혈증의 위험도를 분석한 결과 UCP-1 유전자의 G allele는 모든 변수 중 가장 고LDL-콜레스테롤혈증에 대해 위험성이 큰 변수로 나타났고, A allele에 비해 8.8556배의 위험성을 나타내었다.

11. 결과적으로 본 연구에서 UCP-1 유전자 다형성(gene)은 고지혈증 또는 이상지혈증(disease)의 위험인자인 혈중 LDL 콜레스테롤(risk factor)을 증가시키는 인자로 선택되어졌고 대사성증후군(disease)의 위험인자로 분류되는 HOMA-IR, 식이지방 섭취량(risk factor) 등의 변수들과 상호작용

으로 LDL 농도를 더욱 증가시켰다.

사람의 BAT에서 열생산으로 소비하는 열량은 전체 소비열량의 1~2%에 해당하여 1년에 1~2kg의 체중이 증가한다. 더욱이 5-13세 아동은 일생 중 제일 많은 양의 BAT가 신체에 분포되어 있는 것을 고려하였을 때 UCP-1 유전자의 변이는 열생산을 통해 에너지의 소비를 감소시키므로 비만을 초래할 것으로 가정하였다. 본 연구에서는 UCP-1 유전자형 간의 에 차이가 없었다. 이는 비만은 유전적인 요인 뿐 아니라 생활습관, 식습관 등의 환경적, 문화적 인자가 복합적으로 원인이 되며 아울러 비만 관련 유전자들도 서로 연계되어 작용하므로 단편적인 연구시점과 UCP-1 유전자 다형성만으로 설명하기에는 부족하였다. 낮은 에너지 소비율을 갖는 UCP-1 유전자 변이형에서 체중의 변화 없이 LDL이 증가하는 것은 미토콘드리아에서 지방산 산화의 저하에 따른 조직 내 중성지방 및 콜레스테롤의 합성 증가와 이동, 운반을 억제하여 혈중 지단백질 대사에 영향을 주었기 때문이다. 고지방식이 식사 후에는 GG형에서 열생산이 감소한다는 연구를 기초로 할 때 본 연구에서의 고지방군에서 LDL 증가는 정상식이군에 비해 에너지 소비율 감소 때문일 것으로 추정된다. 결과적으로 UCP-1 유전자의 다형성은 이상지혈증의 위험인자인 LDL 농도를 증가시키는 위험요인으로써 나타났고, 체중을 감안 할 때는 이상지혈증의 위험도가 더욱 증가할 것으로 생각되어진다.

따라서 UCP-1 유전자 다형성과 위험인자로서의 식이 또는 기타 환경적 인자가 고LDL-콜레스테롤혈증의 발병에 어떠한 경로에 영향을 끼치는지 추정할 수 있다면 G allele를 가진 아동에서 환경적 인자의 적절한 통제로 혈중 LDL

콜레스테롤 수준의 증가를 제어하거나 방지하고 나아가 심혈관질환의 발병률을 감소시킬 수 있을 것이다.

참 고 문 헌

1. 통계청, 만성질환의 발병율과 사망통계 자료, 2004
2. Stunkard AJ, Sorensen TI, Hanis C, Teasdale TW, Chakraborty R, Schull WJ, Schulsinger F. An adoption study of human obesity.
3. Strauss RS, Pollack HA. Epidemic increase in childhood overweight, 1986-1998. JAMA. 2001 Dec 12;286(22):2845-8
4. 보건복지부, 보건사회연구원. 국민건강 영양조사. 제3기 검진조사. 2005년 국민건강·영양조사 결과. 2006
5. 보건복지부, 1998, 2001 국민건강영양조사 보고서, 1999, 2002
6. Schonfeld-Warden N, Warden CH. Pediatric obesity. An overview of etiology and treatment. *Pediatr Clin North Am.* 1997 Apr;44(2):339-61. Review.
7. Raitakari OT, Juonala M, Kahonen M, Taittonen L, Laitinen T, Maki-Torkko N, Jarvisalo MJ, Uhari M, Jokinen E, Ronnema T, Akerblom HK, Viikari JS. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA.* 2003 Nov 5;290(17):2277-83.
8. WHO/UNICEF. Risk and protective factors affecting adolescent health and development. WHO/FCH/CAH/00.20. Report technical consultation, 1999
9. WHO. Life course perspectives on coronary heart disease, stroke and diabetes. WHO/NMH/NPH /01.4. Expert meeting report, 2003
10. 교육인적자원부. 청소년의 건강평가 2003

11. 서울시 학교 보건원자료, 2003
12. 최영길. 비만유전자. 제 4차 대한 비만학회 학술대회. 1995
13. 김철희. 에너지 대사와 유전자. 대한 비만학회지. 2000;9(3):12-15
14. Austin MA, Friedlander Y, Newman B, Edwards K, Mayer-Davis EJ, King MC. Genetic influences on changes in body mass index: a longitudinal analysis of women twins. *Obes Res.* 1997 Jul;5(4):326-31
15. Koeppen-Schomerus G, Wardle J, Plomin R. A genetic analysis of weight and overweight in 4-year-old twin pairs. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001 Jun;25(6):838-44
16. Pietilainen KH, Kaprio J, Rissanen A, Winter T, Rimpela A, Viken RJ, Rose RJ. Distribution and heritability of BMI in Finnish adolescents aged 16y and 17y: a study of 4884 twins and 2509 singletons. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999 Feb;23(2):107-15
17. Fabsitz RR, Sholinsky P, Carmelli D. Genetic influences on adult weight gain and maximum body mass index in male twins. *Am J Epidemiol.* 1994 Oct 15;140(8):711-20
18. Stunkard AJ, Harris JR, Pedersen NL, McClearn GE. The body-mass index of twins who have been reared apart. *N Engl J Med.* 1990 May 24;322(21):1483-7
19. Price RA, Cadoret RJ, Stunkard AJ, Troughton E. Genetic contributions to human fatness: an adoption study. *Am J Psychiatry.* 1987 Aug;144(8):1003-8
20. Bouchard C, Perusse L, Chagnon YC, Warden C, Ricquier D. Linkage between markers in the vicinity of the uncoupling protein 2 gene and resting metabolic rate in humans. *Hum Mol*

- Genet. 1997 Oct;6(11):1887-9.
21. Oksanen L, Mustajoki P. Polymorphism of the β -IIIAR gene in morbid obesity. *International Journal of Obesity* 1996;20:1055-61
 22. Arner P(2000). Hunting for human obesity genes? Look in the adipose tissue!. *Int J Obes Relat Metab Disord. Suppl 4* : S57-62
 23. Braxton D, Mitchell. A paired sibling analysis of the beta-3 adrenergic receptor and obesity in Mexican Americans. *J Clin Invest* 1998;101(3):584-7,
 24. Nagase T, Aoki A. Lack of association between the Trp64Arg Mutation in the β -IIIAR gene and obesity in Japanese Men: A Longitudinal analysis. *J of Clin Endoc and Metabol* 1997;82(4):1284-7
 25. Nagase I, Yoshida T, Kumamoto K, Umekawa T, Sakane N, Nikami H, Kawada T, Saito M. Expression of uncoupling protein in skeletal muscle and white fat of obese mice treated with thermogenic beta 3-adrenergic agonist. *J Clin Invest* 97(12):2898-904, 1996
 26. Hsueh W, Cole S, Shuldiner A, et al. Interactions between variants in the β 3-adrenergic receptor and peroxisome proliferator activated receptor gene and obesity. *Diabetes Care* 2001;24:672-677.
 27. Widen E, Lehto M. Associated of a polymorphism in the beta 3-adrenergic receptor gene with features of the insulin resistance syndrome in Finns. *New England Journal of Medicine* 1995;333:348-51
 28. Ongphiphadhanakul B et al: Relation of β -IIIAR gene mutation to

- total body fat but not percent body fat and insulin levels in Thais. *Metabolism* 1999;48(5):564-7
29. Walston J, Silver K, Bogardus C, Knowler WC, Celi FS, Austin S, Manning B, Strosberg AD, Stern MP, Raben N, Sorkin JD, Roth J, Shuldiner AR. Time of onset of non-insulin-dependent diabetes mellitus and genetic variation in β 3-adrenergic receptor gene. *N Engl J Med*, 333: 343-347, 1995
 30. Widen E, Lehto M. Associated of a polymorphism in the beta 3-adrenergic receptor gene with features of the insulin resistance syndrome in Finns. *New England Journal of Medicine* 1995;333:348-51
 31. Clement K, Christian Vaisse: Genetic variation in the β 3 adrenergic receptor and increased capacity to gain weight in patients with morbid obesity. *The New Eng J Med* 333(10):352-354, 1995.
 32. Kadowaki H, Yasuda K. A mutation in the β 3-adrenergic receptor gene is associated with obesity and hyperinsulinemia in Japanese subjects. *Biochemical & biophysical research communications* 1995;15(2): 555-60
 33. Norma McFarlane-Anderson, Frankln Bennett. The Trp64Arg Mutation of the β -IIIAR is associated with hyperglycemia and current body mass index in Jamaica Women. *Metabolism*1998;47(5):617-21
 34. Yukio Shima, Toshihiko Tsukada. Association of the Trp64Arg mutation of the β -IIIAR with liver and mild glucose intolerance with fatty liver and mild glucose intolerance in Japanese

- subjects. *Clinica Chimica Acta* 1998;274:167-76
35. Yoshida T, Sakane N. Association between beta3 -adrenoreceptor polymorphism with obesity and diabetes in Japan. *Intern Med* 1999;38(2):207-9
 36. Fujisawa T, Ikegami H. Trp64Arg mutation of beta3-adrenergic receptor in essential hypertension: insulin resistance and the adrenergic system. *Am J Hypertens* 1997;10(1):101-5
 37. 오승준. Polymerase Chain Reaction-Single Strand Conformation Polymorphism of Glucokinase Gene in Koreans with Non-Insulin Dependent Diabetes. *경희대유전공학논문집* 1994;6:18-24
 38. Kahara T, Takamura T. Prediction of exercise-mediated changes in metabolic markers by gene polymorphism. *Diabetes Res Clin Pract* 2002;57(2):105-10
 39. Isogaya M, Nagao T. Enhanced cAMP response of naturally occurring mutant of human beta3-adrenergic receptor. *Jpn J Pharmacol* 2002;88(3):314-8
 40. Clement K, Ruiz J, Cassard-Doulcier AM, Bouillaud F, Ricquier D, Basdevant A, GuyGrand B, Froguel P: Additive effect of A-->G (-3826) variant of the uncoupling protein gene and the Trp64Arg mutation of the beta 3-adrenergic receptor gene on weight gain in morbid obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 20(12):1062-6, 1996
 41. Oppert JM, Vohl MC, Chagnon M, Dionne FT, Cassard-Doulcier AM, Ricquier D, Perusse L, Bouchard C: DNA polymorphism in the uncoupling protein (UCP) gene and human body fat. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 18(8):526-31, 1994

42. Gura T. Uncoupling proteins provide new clue to obesity's causes. *Science*. 1998 May 29;280(5368):1369-70.
43. Kogure A, Yoshida T, Sakane N, Umekawa T, Takakura Y, Kondo M: Synergic effect of polymorphisms in uncoupling protein 1 and beta3-adrenergic receptor genes on weight loss in obese Japanese. *Diabetologia* 1998 41(11):1399, 1998
44. Strazzullo P, Iacone R, Siani A, Cappuccio FP, Russo O, Barbar G, Barbato A, D'Elia L, Trevisan M Farinaro E. Relationship of the Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenoreceptor gene to central adiposity and high blood pressure: interaction with age. Cross-sectional and longitudinal findings of the Olivetti Prospective heart study *J Hypertens* 2001;19(3):399-406
45. Stangl K, Cascorbi I, Laaule M, Stangl V, Meisel C, Wernecke KB, Ziemer S, Baumann G, Roots I, Hauner H. The beta3-adrenergic receptor Trp64Arg mutation is not associated with coronary artery disease. *Metabolism* 2001;50(2):184-188
46. Karixe. Genetic variation the β -IIIAR and an increased capacity to gain weight inpatients with morbid obesity. Teh new exgl and *Journal of medicine*.
47. Andreu Palou, Catalina P. The Uncoupling protein, thermogenin. *Biochemistr & Cell Biology* 1998;30:7-11
48. Fleury C, Neverova M, Collins S, Raimbault S, Champigny O, Levi-Meyrueis C, Bouillaud F, Seldin MF, Surwit RS, Ricquier D, Warden CH. Uncoupling protein-2: a novel gene linked to obesity and hyperinsulinemia. *Nat Genet*. 1997 Mar;15(3):269-72.
49. Fumeron F, Durack-Bown I, Betoulle D, Cassard-Doulicier AM,

- Tuzet S, Bouillaud F, Melchior JC, Ricquier D, Apfelbaum M. Polymorphisms of uncoupling protein(UCP) and beta 3-adrenoreceptor genes in obese people submitted to a low calorie diet. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1996;20(12):1051-4.
50. Fogelholm M, Valve R, Kukkonen-Harjula K, Nenonen A, Hakkarainen V, Laakso M, Uusitupa M. Additive effects of the mutations in the beta3-adrenergic receptor and uncoupling protein-1 genes on weight loss and weight maintenance in Finnish women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(12):4246-50.
51. Valve R, Heikkinen S, Rissanen A, Laakso M, Uusitupa M. Synergistic effect of polymorphism in uncoupling protein-1 and β 3-adrenergic receptor genes on basal metabolic rate in obese Finns. *Diabetologia* 41: 357-361, 1998
52. Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol*. 2002 Feb;13(1):3-9
53. Kant AK. Dietary patterns and health outcomes. *J Am Diet Assoc*. 2004 Apr;104(4):615-35. Review
54. Hoffman K, Schulze MB, Boeing H, Altenburg HP. Dietary patterns: report of an international workshop. *Public Health Nutr*. 2002 Feb;5(1):89-90
55. Newby PK, Tucker KL. Empirically derived eating patterns using factor or cluster analysis: a review. *Nutr Rev*. 2004 May;62(5):177-203
56. Schulze MB, Hoffmann K, Kroke A, Boeing H. An approach to construct simplified measures of dietary patterns from

- exploratory factor analysis. *Br J Nutr.* 2003 Mar;89(3):409-19
57. Kant AK. Indexes of overall diet quality: a review. *J Am Diet Assoc.* 1996 Aug;96(8):785-91
58. Togo P, Osler M, Sorensen TI, Heitmann BL. Food intake patterns and body mass index in observational studies. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001 Dec;25(12):1741-51
59. 한국 소아의 신체발육 표준치, 대한소아과학회, 1998
60. 김기학 , 김현경 , 이동수 , 박정화. 소아의 비만 실태와 그에 관련된 환경조건 분석 및 비만판정기준 작성. *한국체육학회지* 34(2):2259-2276, 1995
61. Nieman DC. *Fitness and sports medicine : A health-related approach*, Palo Alto: Bull Publishing Co.1995
62. Friedewald VE Jr, Gotto AM Jr. Case 1: a patient with elevated low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol.* 2000 Jan 1;85(1):131
63. Yamazaki K, Murata M. Frequency of atherogenic risk factors in Japanese obese children. *Diabetes Res Clin Pract.* 1990;10 Suppl 1:S211-9
64. 송윤주, 정효지, 김영남, 백희영. 서울지역 일부 소아 및 청소년의 성장 발달 및 식생활비교연구: 체조성 변화와 비만 실태(1). *한국영양학회지* 39(1):44-49, 2006
65. 이신연, 김홍인, 윤우상. 초등학교 소아들의 신BMI에 의한 비만 평가. *한국스포츠리서치* 15(3):1627-1640, 2004
66. 원혜숙, 한성숙, 오세용, 감혜영, 김우경, 이현숙, 장영애, 조성수, 김숙

- 회. 한국 초·중·고등학생 비만의 BMI 기준 제시 및 체력과의 관계에 관한 연구. 한국영양학회지 33(3):279-288, 2000
67. Bray GA, The current epidemic of obesity, 31-36, Human Kinetics, 2003
68. Lohman TG, Caballero B, Himes JH, Hunsberger S, Reid R, Stewart D, Skipper B. Body composition assessment in American Indian children. Am J Clin Nutr 69(suppl) : 764s-766s, 1999
69. 이갑연, 주정, 이부옥. 창원시 건강증진 시범학교 일부소아의 식습관, 체격지수, 혈액성상에 관한 연구. 대한영양사협회지 7(4):331-348, 2001
70. 이정숙, 이정윤, 임현정, 조미란, 차성호, 조여원. 서우지역 일부 과체중 및 적절체중 학령기 소아의 신체계측, 체지방률, 혈액지표 및 영양소 섭취 상태의 비교 분석 연구. 대한영양사협회 학술지 9(4):316-325, 2000
71. 최성향, 김경범, 바계근, 정지태, 손창성, 독고영창. 서울지역 일부 국민학교 비만소아의 혈중 지지치에 관한 연구. 소아와 36(1):73-80, 1993.
72. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. Pediatrics. 1999 Jun;103(6 Pt 1):1175-82.
73. Oh HH, Kim KS, Choi SM, Yang HS, Yoon Y. The effects of uncoupling protein-1 genotype on lipoprotein cholesterol level in Korean obese subjects. Metabolism 53(8):1054-9, 2004
74. Himes JH, Dietz WH. Guidelines for overweight in adolescent preventive services: recommendations from an expert committee.

- The Expert Committee on Clinical Guidelines for Overweight in Adolescent Preventive Services. *Am J Clin Nutr.* 59(2):307-16, 1994
75. 윤균애. 부산지역 일부 청소년의 체중상태와 신체활동량과의 관계. *한국영양학회지* 34(1):39-47, 2001
 76. Mast M, Kortzinger I, Konig E, Muller MJ. Gender differences in fat mass of 5-7-year old children. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1998 Sep;22(9):878-84.
 77. 김양수, 이철희. 신체 조성 검사방법이 성인의 비만 판정에 미치는 영향. *대한비만학회지* 4(1):59-69, 1995
 78. Bracco D, Thiebaud D, Chioloro RL, Landry M, Burckhardt P, Schutz Y. Segmental body composition assessed by bioelectrical impedance analysis and DEXA in humans. *J Appl Physiol.* 1996 Dec;81(6):2580-7.
 79. 김종훈. 소아비만 환아에서 체지방 측정법간의 연관성. 중앙대학교 대학원, 의학과, 석사학위 논문, 2003
 80. 김경애, 권인숙, 권정숙. 경북 북부 초등학생의 비만과 심혈관질환 위험도간의 상관성에 관한 연구. *한국영양학회지* 34(6):664-670, 2001
 81. Lean ME: Brown adipose tissue in humans. *Proc Nutr Soc* 48(2):243-56, 1989
 82. Klaus S, Casteilla L, Bouillaud F, Ricquier D: The uncoupling protein UCP: a membraneous mitochondrial ion carrier exclusively expressed in brown adipose tissue. *Int J Biochem* 23(9):791-801, 1991
 83. Bouillaud F, Couplan E, Pecqueur C, Ricquier D: Homologues of the uncoupling protein from brown adipose tissue (UCP-1):

- UCP2, UCP3, BMCP1 and UCP4. *Biochim Biophys Acta* 1;1504(1):107-19, 2001
84. Garruti G, Ricquier D. Analysis of uncoupling protein and its mRNA in adipose tissue deposits of adult humans. *Int J Obes Relat Metab Disord* 16(5):383-90, 1992
85. Esterbauer H, Oberkofler H, Liu YM, Breban D, Hell E, Krempler F, Patsch W: Uncoupling protein-1 mRNA expression in obese human subjects: the role of sequence variations at the uncoupling protein-1 gene locus. *J Lipid Res* 39:834-44, 1998
86. Herrmann SM, Wang JG, Staessen JA, Kertmen E, Schmidt-Petersen K, Zidek W, Paul M, Brand E: Uncoupling protein 1 and 3 polymorphisms are associated with waist-to-hip ratio. *J Mol Med* 2003 81(5):327-32, 2003
87. Heilbronn LK, Kind KL, Pancewicz E, Morris AM, Noakes M, Clifton PM: Association of -3826 G variant in uncoupling protein-1 with increased BMI in overweight Australian women. *Diabetologia* 43(2):242-4, 2000
88. Sivenius K, Valve R, Lindi V, Niskanen L, Laakso M, Uusitupa M: Synergistic effect of polymorphisms in uncoupling protein 1 and beta3-adrenergic receptor genes on long-term body weight change in Finnish type 2 diabetic and non-diabetic control subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24(4):514-9, 2000
89. Schaffler A, Palitzsch KD, Watzlawek E, Drobnik W, Schwer H, Scholmerich J, Schmitz G: Frequency and significance of the A-->G (-3826) polymorphism in the promoter of the gene for uncoupling protein-1 with regard to metabolic parameters and

- adipocyte transcription factor binding in a large population-based Caucasian cohort. *Eur J Clin Invest* 29(9):770-9, 1999
90. Urhammer SA, Fridberg M, Sorensen TI, Echwald SM, Andersen T, Tybjaerg-Hansen A, Clausen JO, Pedersen O: Studies of genetic variability of the uncoupling protein 1 gene in Caucasian subjects with juvenile-onset obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 82:4069-74, 1997
 91. Pihlajamaki J, Rissanen J, Valve R, Heikkinen S, Karjalainen L, Laakso M: Different regulation of free fatty acid levels and glucose oxidation by the Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenergic receptor gene and the promoter variant (A-3826G) of the uncoupling protein 1 gene in familial combined hyperlipidemia. *Metabolism* 47(11):1397-402, 1998
 - 92 Gagnon J, Lago F, Chagnon YC, Perusse L, Naslund I, Lissner L, Sjostrom L, Bouchard C: DNA polymorphism in the uncoupling protein 1 (UCP-1) gene has no effect on obesity related phenotypes in the Swedish Obese Subjects cohorts. *Int J Obes Relat Metab Disord* 22(6):500-5, 1998
 93. Proenza AM, Poissonnet CM, Ozata M, Ozen S, Guran S, Palou A, Strosberg AD: Association of sets of alleles of genes encoding beta3-adrenoreceptor, uncoupling protein 1 and lipoprotein lipase with increased risk of metabolic complications in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000 24(1):93-100, 2000
 94. The Asia-Pacific perspective: Redefining Obesity and its Treatment, WHO Western Pacific Region, International Association for the Study of Obesity, International Obesity Task

- Force. 2000.
95. Higuchi M, Hashimoto I, Yamakawa K, Tsuji E, Nishimura M, Suzuki S. Effect of exercise training on plasma high-density lipoprotein cholesterol level at constant weight. *Clin Physiol* 4(2):125-33, 1984
 96. Ferguson MA, Alderson NL, Trost SG, Davis PG, Mosher PE, Durstine JL. Plasma lipid and lipoprotein responses during exercise. *Scand J Clin Lab Invest* 63(1):73-9, 2003
 97. Jensen MD, Haymond MW, Rizza RA, Cryer PE, Miles JM. Influence of body fat distribution on free fatty acid metabolism in obesity. *J Clin Invest* 83(4):1168-73, 1989
 98. Nagai N, Sakane N, Ueno LM, Hamada T, Moritani T. The -3826 A-->G variant of the uncoupling protein-1 gene diminishes postprandial thermogenesis after a high fat meal in healthy boys. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Dec;88(12):5661-7.
 99. Bentham L, Kuipers F, Steffens AB, Scheurink AJ. Excessive portal venous supply of long-chain free fatty acids to the liver, leading to hypothalamus-pituitary-adrenal-axis and sympathetic activation as a key to the development of syndrome X. A proposed concept for the induction of syndrome X. *Ann N Y Acad Sci.* 892:308-11, 1999
 100. Raspe E, Madsen L, Lefebvre AM, Leitersdorf I, Gelman L, Peinado-Onsurbe J, Dallongeville J, Fruchart JC, Berge R, Staels B. Modulation of rat liver apolipoprotein gene expression and serum lipid levels by tetradecylthioacetic acid (TTA) via PPAR α activation. *J Lipid Res* 40(11):2099-110, 1999

101. Djouadi F, Brandt JM, Weinheimer CJ, Leone TC, Gonzalez FJ, Kelly DP. The role of the peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR alpha) in the control of cardiac lipid metabolism. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 60(5-6):339-43, 1999
102. Jump DB, Clarke SD. Regulation of gene expression by dietary fat. *Annu Rev Nutr* 19:63-90, 1999
103. Lean ME, James WP, Jennings G, Trayhurn P. Brown adipose tissue uncoupling protein content in human infants, children and adults. *Clin Sci (Lond)*. 1986 Sep;71(3):291-7.
104. Heaton JM. The distribution of brown adipose tissue in the human. *J Anat*. 1972 May;112(Pt 1):35-9. No abstract available.
105. Becque MD, Katch VL, Rocchini AP, Marks CR, Moorehead C. Coronary risk incidence of obese adolescents: reduction by exercise plus diet intervention. *Pediatrics*. 1988 May;81(5):605-12.
106. Cresanta JL, Burke GL, Downey AM, Freedman DS, Berenson GS. Prevention of atherosclerosis in childhood. *Pediatr Clin North Am*. 1986 Aug;33(4):835-58.
107. 이동환, 이도국, 이철, 황용승, 차승호, 최용. 고도 비만아의 합병증에 대한 연구. *소아과* 34(4):445-53, 1991

ABSTRACT

Studies on the development of the individualized nutrigenomic model for the UCP-1 genotype-based obesity in the elementary subjects

Oh Hyunhee

Department of Food & Nutrition

The Graduated School

Sungshin Women's University

Child obesity had continuously increased, was by 10.6% in Korea at 2005, corresponding to increasing mortality with chronic diseases when they are growing up. Many studies suggested that the major cause of circulatory abnormal diseases might be the changing of the eating habits such as changing from Korean Traditional meal to Westernized meal. Obesity is an one of multifactorial diseases caused by the various environmental and genetic factors, explained 33% of weight. We tried UCP-1 and β 3AR(β 3-adrenergic receptor) as one of obese candidate genes implicated in the pathogenesis of obesity and related metabolic disorders in this study. UCP-1, which plays a major role in

thermogenesis, is a proton transporter during uncoupling oxidative metabolism from ATP synthesis and dissipates energy through heat in the inner membrane of mitochondria. It is thought to play some role in fatty acid metabolism in BAT which was reported to play important roles for energy homeostasis in rodent. However, the expression of UCP-1 mRNA and protein were founded in adult human white adipose tissue and skeletal muscle on the new reports. Even though BAT plays a minor role in human, it is still responsible for 1-2% of the energy expenditure, preventing weight gain of 1-2kg per year. The human UCP-1 gene has been located to the long arm of chromosome 4(q31). A→G polymorphism at position -3826(A-3826G) in the 5'-flanking region of UCP-1 gene was found and shown to be associated with an increased body weight and body fat gain over time in Quebec Family Study. This polymorphism was also related to the resistance to weight loss during low calorie diet and related metabolic disorders.

The main purpose of this study was to develop the individualized nutrigenomic model for the UCP-1 genotype-based obese subjects after the effect of the A-3826G polymorphism of the UCP-1 gene on the biochemical obese parameters and dietary nutrients intakes were investigated in 117 Korean elementary subjects.

1. Subjects's weight or height are similar to other study finding. The probability of obesity in elementary school, depended on the five different anthropometric methods of obesity, was 70% by BIA, 47.6% by caliper's, 14.5% by Rohrer index, 32.7% by BMI, 23.6% by

BAI methods. We suggested that the appropriated criteria for child obesity should be chosen according to subjects' characteristics or target markers such as the body composition, waist circumference, weights and so on.

2. The frequencies of β 3AR genotype were WW type 66.6%, WR type 38.5%, RR type 0.9%. The frequencies of UCP-1 were AA type 15.6%, AG type 57.8% and GG type 26.6%. The frequencies of variant types of β 3AR and UCP-1 found in this study was statistically identical to other Korean population studies and Japanese population studies. However the frequencies of UCP-1 genotype was significantly higher than Caucasian population studies, when compared by Fisher's exact test.
3. Plasma biochemical backgrounds of our subjects were beyond the criteria for the NCEP dyslipidemia. The correlations between plasma biochemistry and anthropometry indicators were significant in LDL and BMI or weight, TG and BMI, weight, BIA or waist, HDL and BMI, Rohrer index, body fat contents or waist.
4. The comparison of physical characteristics and body compositions according to of UCP-1 genotyping were not different in child obesity. However, the blood biochemistry according to UCP-1 genotyping, LDL(p=0.039) and total cholesterol(p=0.063) levels were significantly higher in G allele compared with A allele.

5. The comparison of dietary nutrients intake and INQ(Index of nutritional quality) in different subjects with the genotypes of UCP-1 were increased in A allele. Dietary Ca and Zn intake, important minerals in growth metabolism, were lower than dietary recommended intakes for children. (revised version in 2005)
6. When the subjects were divided into normal group and hyper-LDLcholesterolemia group with the criteria of LDL level, 130mg/dL, the distribution of UCP-1 genotype showed significant difference by Fisher's exact test($p=0.062$). The frequency of A allele vs G allele were distributed by 94.6% vs 87.0% in normal group, while significantly increased to 5.4% vs 13.0% in hyper-LDLcholesterolemia group. The frequency of LDL concentration by the quartile distribution(25, 50, 75, 100th) was significantly increased by Linear-by-Linear association test(p -trend=0.032) and by simple regression($r^2=0.7995$).
7. When the subjects were divided into normal fat intake group and high fat intake group by the criteria of energy from fat of 20%($p=0.05$) or 25%($p=0.01$), comparison of serum LDL cholesterol level by the UCP-1 gene in dietary fat intake was significantly higher in G allele compared with A allele in high fat intake group.
8. To find risk factors causing hyper-LDLcholesterolemia in Korean elementary subjects, stepwise logistic regression analysis was

conducted. Including age, sex, UCP-1 G allele, HOMA, free fatty acid, waist circumference, weight and energy from dietary fat, G allele of UCP-1 gene was finally found to be the most significant risk factor to cause hyperLDLcholesterolemia in children. The probability of hyperLDLcholesterolemia was increased 8.9 times in the UCP-1 G allele based children compared to that in A allele.

This study suggested that the G allele of UCP-1 gene can be a significant risk factor of the hyperLDLcholesterolemia and be a risky gene to cause hyperLDLcholesterolemia such as high dietary fat intake and high insulin resistance which was major risk factor of the metabolic syndrome in specially Korean elementary obese subjects.