

소아에서의 비만과 인슐린 저항성

최 광 해

영남대학교 의과대학 소아과학교실

Obesity and Insulin Resistance in Childhood

Kwang Hae Choi

Department of Pediatrics, College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea

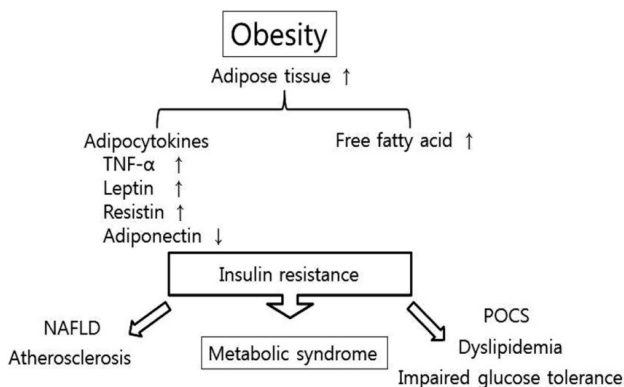
More and more children are becoming obese and overweight due to several factors that include a high energy density in the diet (a high fat intake) and low energy expenditure. Consequently childhood obesity is becoming a significant health problem. Fat tissue releases many cytokines such as resistin, tumor necrosis factor- α , leptin, interleukin-6. These adipocytokines induce obesity-related insulin resistance. Insulin resistance is a key component of obesity-related metabolic problems such as hypertension, type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, non-alcoholic steatohepatitis, acanthosis nigricans and polycystic ovarian syndrome. This review article focused on insulin resistance and its related metabolic diseases.

Key Words: Childhood obesity, Insulin resistance, hypertension, Non-alcoholic steatohepatitis, Polycystic ovarian syndrome

서 론

경제성장과 더불어 식생활이 서구화되고, 실내 생활이 늘어남에 따라 소아에서 비만이 증가되고 있는 것은 이미 잘 알려진 사실이다. 비만이라고 함은 체중이 늘어나는 것을 의미하는 것이 아니라, 체지방이 신체에 과다하게 축적되는 것이다. 성인비만 뿐만 아니라, 소아비만도 여러 가지 대사합 병증 즉 인슐린 저항성, 포도당불내성, 제2형 당뇨 등이 발생할 수 있으며, 특히 인슐린 저항성은 비만에서 가장 흔한 대사 이상으로서 다른 대사합병증이나 심혈관질환을 연결하는 고리 역할을 한다(Fig. 1).¹ 지방세포는 지방(triglycerides and fatty acids)의 축적 뿐만 아니라, 여러 가지 호르몬 즉 adiponectin, resistin, tumor necrosis factor (TNF)- α , leptin, interleukin (IL)-6 등을 분비하는 것으로 알려져 있다.² 이들

을 총칭하여 adipocytokine이라고 하는데, 지방세포에서 분비되는 지방산과 adipocytokine들이 인슐린 저항성과 연관되어 있으며, 비만과 연관된 대사적 합병증을 일으키는 중심이다. 비만과 관련된 합병증으로는 정형 외과적 문제, 심리적 문제, 대사적 문제 등이 있으나, 지방의 증가로 인해 발생하는 인슐린 저항성이 비만으로 인해 발생하는 합병증의 중심



TNF- α : tumor necrosis factor- α , NAFLD: non-alcoholic fatty liver disease, POCS: polycystic ovary syndrome

Fig. 1. Obesity-related insulin resistance and associated complication.

Received: November 6, 2012, Accepted: December 6, 2012

교신저자: 최광해, 705-717, 대구광역시 남구 현충로 170
영남대학교 의과대학 소아청소년과학교실
Tel: (053) 620-3536, Fax: (053) 629-2252
E-mail: ckh@med.yu.ac.kr

에 있으므로 여기서는 주로 인슐린 저항성으로 인해 발생하는 합병증을 중심으로 기술하고자 한다.

본 론

1. 인슐린 저항성

인슐린은 췌장의 베타세포에서 분비되는 중요한 대사 호르몬으로써 여러 기관 특히 근육, 간, 지방조직에서 포도당의 흡수를 촉진하고, 지방조직에서 지방분해를 억제하는 작용을 한다. 인슐린이 인슐린 수용체와 결합을 하면 tyrosine kinase가 활성화되고 insulin receptor substrate (IRS-1)의 인산화가 일어나 phosphatidylinositol-3 (PI-3) kinase가 활성화되어 포도당 운반체인 glucose transporter (GLUT)-4가 세포막으로 이동하여 포도당을 세포내로 흡수하게 된다. 그러나 근육이나 간과 같은 비 지방조직에 지방이 축적되면 지방 중 특히 diacylglycerol (DAG)이나, long-chain fatty acyl-CoA (LCFA-CoA) 등이 protein kinase C (PKC)의 활성화를 통하여 IRS-1의 정상적인 인산화를 감소시켜 인슐린 저항성을 유발한다고 한다(Fig. 2).³ 그리고 이 외에도 지방세포에서 분비하는 TNF- α , IL-6에 의해서도 인슐린 저항성이 유발된다.⁴ 인슐린 저항성에 의해 여러 가지 대사 이상이 한꺼번에 발생하는 것을 “syndrome X”라고 Reaven⁵이 처음으로 명명하였으며, 이후 여러 연구에서 인슐린 저항성으로 인해 이상지혈증, 당내성 장애, 고혈압, 심혈관질환, 제2형 당뇨병들이 발생하는 것으로 밝혀졌으며, 현재 이들을 대사증후군(metabolic syndrome)이라고 부르고 있다. 인슐린 저항성으로 인해 성인 뿐만 아니라, 소아청소년에서도 인슐린 저항성으로 인해

대사이상과 심혈관계 합병증을 발생한다고 하였고,⁶ 이러한 대사이상이 사춘기 전기의 소아에서 발생하는 것은 특히 더 걱정스러운 것으로 알려져 있다.^{7,8} 이는 정상적인 사춘기 시기에 인슐린 민감도가 떨어져 생리적인 인슐린 저항성이 발생하는데,⁹ 이미 사춘기 전기에 인슐린 저항성이 있으면 인슐린 저항성이 더욱 더 악화될 수 있기 때문이다. 따라서 소아에서의 비만으로 인한 인슐린 저항성이 성인에서 보다 더 심각한 문제라고 할 수 있겠다.

2. 제2형 당뇨병

제2형 당뇨병 환자는 흔히 비만하거나 비만이었던 적이 있으며, 서양인의 경우 60-90%가 비만하며, 우리나라에서도 약 70%가 비만인 적이 있었던 것으로 보고되고 있다.^{10,11} 비만 환자에서 인슐린 저항성으로 인해 정상 혈당을 유지하기 위해서는 더 많은 인슐린 분비가 필요하다. 즉 고인슐린혈증으로 고혈당을 보상하게 된다. 고인슐린혈증이 고혈당을 보상하지 못하면 지속적인 고혈당이 시작되고, 고혈당이 지속되면 세포내 glucose-6-phosphate가 증가되고 당원이 많이 축적되어 당원 합성 효소를 억제하여 인슐린 저항성은 더욱 증가하게 된다. 비만에서 제2형 당뇨병으로의 이행은 유전적인 소인과 관계가 있을 것으로 추정되며 제2형 당뇨병의 유전적 소인이 있는 경우 지속적인 고혈당이 베타세포를 계속 자극하여 결국 베타세포가 탈진하게 되므로 제2형 당뇨병이 발생하게 된다.¹²

3. 고혈압

고혈압을 일으키는 기전에는 renin-angiotensin system, 나트륨 재흡수의 증가, 교감신경계의 활성화에 의해 발생하는 것으로 알려져 있다. 이들의 발생에는 인슐린 저항성, adipocytokine에 의한 염증 반응과 산화 스트레스의 증가 등이 원인이다. 지방 조직이 증가하면 angiotensin 1의 증가 뿐만 아니라, angiotensinogen이 증가하게 된다.¹³ 비만에서 나트륨 재흡수의 증가와 고혈압의 발생은 Olivetti 연구¹⁴에서 밝혀졌으며, 이러한 발생은 renin-angiotensin 시스템과 교감신경계의 활성화에 의해서 발생하는 것으로 알려져 있다. 비만군에서 심장의 vagal tone이 감소하고,¹⁵ 교감신경계가 활성화¹⁶되는데, 이 또한 인슐린 저항성과 관련이 있다. 즉 비만으로 인해 인슐린 저항성이 발생하면 이로 인해 나트륨의 재흡수가 증가하며, 교감신경계가 활성화되고, renin-angiotensin 시스템이 활성화되어 고혈압이 발생한다(Fig. 3).

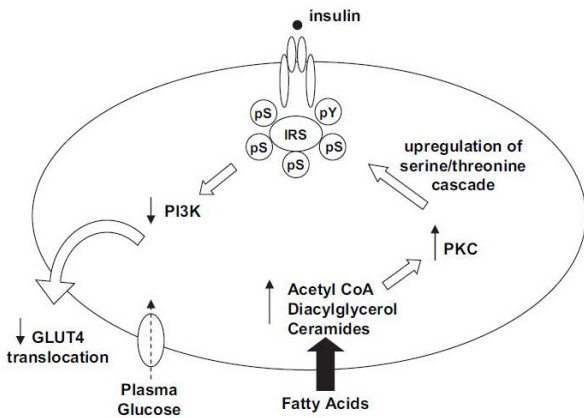


Fig. 2. Proposed mechanisms for FFA-induced insulin resistance in skeletal muscle (Adapted from Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. J Clin Invest 2000;106:171-6).

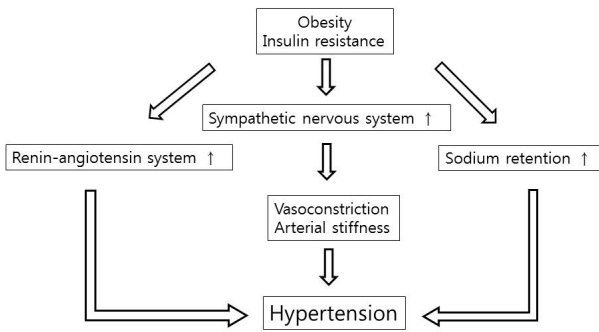


Fig. 3. Proposed mechanisms linking obesity to hypertension.

4. 이상지질혈증

중성지방(TG)의 증가와 고밀도 지단백 콜레스테롤(HDL-cholesterol)의 감소가 특징적이며, 저밀도 지단백 콜레스테롤(LDL-cholesterol) 농도의 증가는 없으나, 작은 크기의 저밀도 지단백 콜레스테롤이 많은 부분을 차지하여 심혈관 질환의 발생과 연관이 있다.^{17,18}

5. 비알코올성 지방간염

비알코올성 지방간염(non-alcoholic steatohepatitis)은 지방증, 피사성 염증, 섬유화가 특징인 간질환으로, 진행하면 간경화나 간암으로 진행할 수 있으며, 인슐린 저항성이 비알코올성 지방간염의 주된 원인인자 중 하나이다. 비알코올성 지방간염의 발생은 두 단계로 설명되어진다. 먼저 첫 단계로 인슐린 저항성으로 인해 혈중 유리 지방산이 증가하면 간으로의 유입이 증가하여 간 내에서 중성지방 합성의 증가와 더불어 지방산의 산화가 감소되어 간에 지방이 축적되어 지방간이 유발된다. 두 번째 단계는 다음 두 번째 단계는 산화 스트레스와 지방 과산화이다. 산화 스트레스는 미토콘드리아에 의한 지방산의 산화(β -oxidation) 증가로 발생한다. 산화 과정으로 인해 자유 전자(free electron), H_2O_2 , 활성 산소(reactive oxygen species)가 발생하고, 강력한 항산화제인 glutathione, 비타민 E의 결핍을 초래한다.^{19,20} 그리고 산화 스트레스는 여러 가지 사이토카인 $TNF-\alpha$, transforming growth factor (TGF)- β , IL-1, IL-6 등의 합성을 자극하여 간 손상을 초래한다고 한다(Fig. 4).^{21,22}

6. 흑색 가시 세포증(Acanthosis nigricans)

비만 아동에게서 흔히 목과 겨드랑이, 사타구니에 검게 착색되는데 이것은 흑색 가시 세포증에 의한 변화이다. 인슐

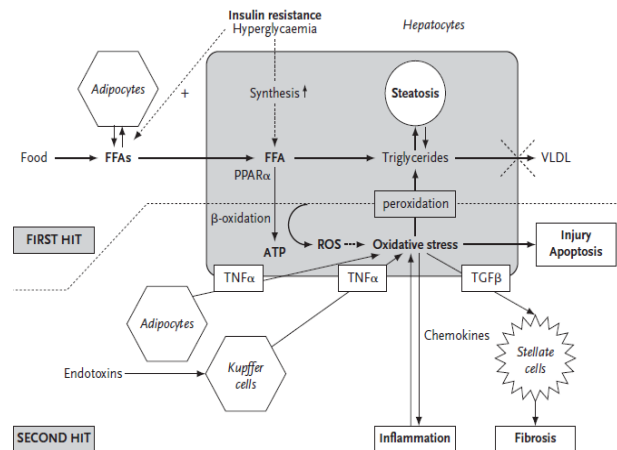


Fig. 4. From fat to liver injury. Free fatty acids are taken up in the hepatocytes where they are either metabolized via peroxisomal or mitochondrial-oxidation or stored as triglycerides. VLDL is the rate-determining step in triglyceride export from the liver. In NASH its synthesis is decreased. The insulin-resistant state favours lipolysis in the adipose tissues, FFA synthesis and lipogenesis in the liver. The net result is hepatic fat accumulation. Continuous and superfluous FFA oxidation causes the generation of ROS in excess with oxidant stress as a result. Cytokines are produced in hepatocytes as well as in Kupffer cells. TGF stimulates hepatic stellate cells to produce collagen and cause liver fibrosis, in addition these cells transform into myofibroblasts with more collagen formation and an increase of intrahepatic vascular resistance and portal hypertension. Chemokines attract monocytes and neutrophils with inflammation, more oxidant stress, hepatocellular apoptosis and injury as a result (Adapted from Jansen PL. Nonalcoholic steatohepatitis. *Neth J Med* 2004;62:217-24).

린 저항성이 발생하면, 혈중 인슐린이 증가하여 고인슐린 혈증이 유발된다. 과다한 인슐린이 말초조직에 있는 insulin-like growth factor (IGF)-1 수용체와 결합하여 각질세포(keratinocyte)와 섬유모세포(fibroblast)의 증식을 초래하여 흑색 가시 세포증이 발생하게 된다.²³

7. 다낭 난소 증후군(polycystic ovarian syndrome)

다낭 난소 증후군의 특징적인 내분비 병리는 고안드로젠(hyperandrogenism), 고에스트로젠(hyperestrogenism)이다. 이러한 내분비 이상이 지속되면 월경 장애, 무배란, 다모증, 난소의 다낭 변화 등이 유발된다. 인슐린 저항성으로 인해 인슐린이 증가되면 인슐린이 난소 난포막 세포(theca cell)의 IGF-1 수용체와 결합하여 난포막 세포에서 안드로젠의 생성이 증가하게 된다. 그리고 또 혈중 인슐린의 증가는 간에서 insulin like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1)의 생성을 저하시켜 유리 IGF-1 수용체 수가 증가하므로 안드로젠

생성을 더욱 촉진하게 된다. 또한 고인슐린 혈증은 간에서 성호르몬결합단백(sex hormone binding globulin)의 생성을 억제하여 유리 테스토스테론(free testosterone) 및 유리 에스트라디올(free estradiol)을 증가시키기 때문에 증가된 테스토스테론은 다모증을 유발시키고, 에스트라디올은 혈중 에스트로겐의 증가와 LH 분비 증가 및 FSH 분비를 감소시킴으로써 다낭성 난소와 월경장애, 무배란을 유발시킨다.²⁴

결론

비만으로 인한 지방의 증가는, 지방세포에서 분비하는 여러 adipocytokine들로 인해 산화 스트레스나 염증 반응이 유발되어 인슐린 저항성을 촉발하게 되며, 비만으로 인해 발생하는 여러 가지 합병증들의 발생에 인슐린 저항성이 중심적인 역할을 한다.

참고문헌

- Weiss R, Kaufman FR. Metabolic complications of childhood obesity: identifying and mitigating the risk. *Diabetes Care* 2008; 31 Suppl 2:S310-6.
- Mohamed-Ali V, Pinkney JH, Coppack SW. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:1145-58.
- Schmitz-Peiffer C. Signalling aspects of insulin resistance in skeletal muscle: mechanisms induced by lipid oversupply. *Cell Signal* 2000;12:583-94.
- Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology* 2004;145:2273-82.
- Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
- Dietz WH. Overweight in childhood and adolescence. *N Engl J Med* 2004;350:855-7.
- D'Adamo E, Impicciatore M, Capanna R, Loredana Marcovecchio M, Masuccio FG, Chiarelli F, et al. Liver steatosis in obese prepubertal children: a possible role of insulin resistance. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:677-83.
- Giannini C, de Giorgis T, Scarinci A, Ciampani M, Marcovecchio ML, Chiarelli F, et al. Obese related effects of inflammatory markers and insulin resistance on increased carotid intima media thickness in pre-pubertal children. *Atherosclerosis* 2008;197:448-56.
- Caprio S, Plewe G, Diamond MP, Simonson DC, Boulware SD, Sherwin RS, et al. Increased insulin secretion in puberty: a compensatory response to reductions in insulin sensitivity. *J Pediatr* 1989;114:963-7.
- Park JY, Kim HK, Kim MS, Park KS, Kim SY, Cho BY, et al. Body weight changes of non-insulin dependent diabetic patients in Korea. *J Korean Diabetes Assoc* 1993;17:51-8. Korean.
- Lee TH. Obesity in Korean diabetics. *Korea J Med* 1994;46 suppl 2:271-81. Korean.
- Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 1997;46:3-10.
- Yvan-Charvet L, Quignard-Boulangé A. Role of adipose tissue renin-angiotensin system in metabolic and inflammatory diseases associated with obesity. *Kidney Int* 2011;79:162-8.
- Strazzullo P, Iacone R, Siani A, Cappuccio FP, Russo O, Barba G, et al. Relationship of the Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenoceptor 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;19:399-406.
- Arrone LJ, Mackintosh R, Rosenbaum M, Leibel RL, Hirsch J. Cardiac autonomic nervous system activity in obese and never-obese young men. *Obes Res* 1997;5:354-9.
- Licht CM, Vreeburg SA, van Reedt Dortland AK, Giltay EJ, Hoogendijk WJ, DeRijk RH, et al. Increased sympathetic and decreased parasympathetic activity rather than changes in hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity is associated with metabolic abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95: 2458-66.
- Austin MA, Edwards KL. Small, dense low density lipoproteins, the insulin resistance syndrome and noninsulin-dependent diabetes. *Curr Opin Lipidol* 1996;7:167-71.
- Goldberg IJ. Clinical review 124: Diabetic dyslipidemia: causes and consequences. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:965-71.
- Leclercq IA, Farrell GC, Field J, Bell DR, Gonzalez FJ, Robertson GR. CYP2E1 and CYP4A as microsomal catalysts of lipid peroxides in murine nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Invest* 2000;105:1067-75.
- Vendemiale G, Grattagliano I, Caraceni P, Caraccio G, Domenicali M, Dall'Agata M, et al. Mitochondrial oxidative injury and energy metabolism alteration in rat fatty liver: effect of the nutritional status. *Hepatology* 2001;33:808-15.
- Albrecht H, Schook LB, Jongeneel CV. Nuclear migration of NF-kappa B correlates with TNF-alpha mRNA accumulation. *J Inflamm* 1995;45:64-71.
- Leonarduzzi G, Scavazza A, Biasi F, Chiarotto E, Camandola S, Vogel S, et al. The lipid peroxidation end product 4-hydroxy-2,3-nonenal up-regulates transforming growth factor beta1 expression in the macrophage lineage: a link between oxidative injury and fibrosclerosis. *FASEB J* 1997;11:851-7.
- Hermanns-Lê T, Scheen A, Piérard GE. Acanthosis nigricans associated with insulin resistance: pathophysiology and management. *Am J Clin Dermatol* 2004;5:199-203.
- 송영득. 다낭성 난소증후군과 비만. *대한비만학회지* 2000;9: 19-24. Korean.