



소아청소년 비만이 성장에 미치는 영향

이해상

아주대학교 의과대학 아주대학교병원 소아청소년과

Link between obesity and growth in children and adolescents

Hae Sang Lee, MD

Department of Pediatrics, Ajou University Hospital, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Background: The increasing prevalence of childhood obesity is a global problem. Childhood obesity is associated with an increased risk of several metabolic complications such as insulin resistance, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetes mellitus (T2DM). Moreover, childhood obesity plays a significant role in growth patterns.

Current Concepts: Growth during childhood and adolescence is influenced by multiple factors, including genes, hormones, and environmental aspects. Excess adiposity can influence growth velocity and final adult height owing to changes in several hormonal parameters such as insulin, leptin, and ghrelin.

Discussion and Conclusion: Obese children typically exhibit a tall stature during the prepubertal and pubertal periods, which resolves later in adolescence. In addition, increased obesity in children precedes advancements in skeletal maturation and leads to earlier onset of puberty. Although potential mechanisms have been hypothesized, those underlying the putative association between childhood obesity and growth remain unclear. Further studies are required to gain insight into the mechanisms underlying the growth patterns in children and adolescents with obesity.

Key Words: Obesity; Growth; Puberty; Child; Adolescent

서론

최근 소아청소년에서 고열량 위주의 식습관, 운동량 감소 등으로 수십 년 동안 전 세계적으로 비만의 유병률이 증가하는 추세를 보이고 있다. 특히 코로나바이러스로 인한 격리기간에는 활동량이 감소되어 비만의 유병률이 급격히 증

가하였다[1-3]. 우리나라에서도 질병관리청에서 2021년 발표한 자료를 보면 중·고등학생 비만 유병률은 13.5%로 10년 전(5.6%) 대비 2.4배로 늘었다. 남자의 비만 유병률은 17.5%로, 2011년(6.8%) 대비 2.6배로 늘었고, 여자의 경우 9.1%로 10년 전(4.2%) 대비 2.2배로 증가했다[4]. 또한, 국민건강통계 발표를 보면 6세에서 18세 사이의 소아청소년 비만 유병률은 최근 10년 동안 6% 증가하는 추세를 보였다(2010-2012년 10.2%에서 2019-2021년 16.2%) [5-7].

인간이 태어나서 유년기와 청소년기를 겪으면서 최종 성인 신장에 이르기까지 성장 속도는 시기별로 다르게 되며, 성장 속도는 유전적 요인, 호르몬, 영양 등 여러 요인의 영향을 받게 된다. 특히 성장호르몬(growth hormone), 인슐린 유사성장인자(insulin-like growth factor, IGF), 갑상샘 호

Received: February 1, 2024 Accepted: March 5, 2024

Corresponding author: Hae Sang Lee
E-mail: searon98@ajou.ac.kr

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

르몬, 성 호르몬 등이 주요 역할을 하게 된다. 또한 영양 상태가 성장에 있어서 매우 중요한 역할을 하는데 영양이 부족하게 되면 성장이 부진하고, 사춘기의 지연을 보일 수 있으며, 반대로 과체중이나 비만은 성장 속도가 빠르지만 사춘기가 빨리 시작될 수 있다[8]. 따라서 이 논문에서는 소아청소년에서 비만이 성장 과정에 어떻게 영향을 미치는지 알아보 고자 한다.

소아청소년 시기의 비만이 성장에 미치는 영향

여러 단면 연구에 따르면 비만을 보이는 소아는 정상 체중의 소아보다 키가 크고 사춘기가 빨리 시작되며, 골연령이 역연령에 비해 빨라지는 경향이 있는 것으로 보고되고 있다[9,10]. 네덜란드에서 5세에서 14세 사이의 아이들의 키를 분석하였을 때 키가 큰 아이는 키가 작은 또래보다 과체중과 비만 유병률이 높았다[11]. 또한 스웨덴에서 3,650명을 출생부터 18세까지 전향적으로 성장 패턴을 추적 조사하여 보고하였는데, 2세부터 8세까지 대상자의 체질량지수(body mass index)가 1단위 증가하면 같은 기간 동안 남아의 키는 0.23 cm, 여아의 키는 0.29 cm 증가하였다[12]. 그러나 비만한 대상자는 청소년기에는 키 증가가 점차 감소하는 경향을 보였다. 미국에서 시행한 또다른 연구는 출생부터 18세까지의 골연령과 체중, 신장을 매년 측정하여 최종 성인 신장에 이르렀을 때의 체중과 비만과의 상관관계를 분석하였다[13]. 정상 체중을 보이는 아이와 비만 또는 과체중을 보이는 아이의 키 차이를 보면 여아 10-12세, 남아 11-13세에서 과체중 또는 비만인 아이가 정상 체중 아이보다 키가 3 cm 정도 통계적으로 유의하게 더 컸다. 하지만 그 후 이러한 차이는 감소하여 18세가 되면 과체중 또는 비만한 대상자는 정상 체중의 대상자와 크게 다르지 않았다. 골연령은 비만한 아이에서 좀 더 빨리 진행되어 남아의 경우 12세, 여아의 경우 14세에 두 군 사이의 차이가 가장 크게 나타났으며, 과체중 또는 비만한 아이가 정상 체중 아이보다 1년 정도 더 진행되었다[14]. 이러한 결과들을 종합해보면, 비만한 아이

는 사춘기 이전에 성장 속도가 빠르고 키가 정상 체중을 보이는 또래보다 큰 경향을 보이지만, 사춘기가 빨리 시작되면서 성장이 조기에 종료될 수 있다. 그래서 결국 비만한 아이는 정상 체중을 보이는 아이와 최종 성인 신장은 큰 차이를 보이지 않게 된다.

비만이 성장에 영향을 미치는 기전

1. 성장호르몬/인슐린유사성장인자-1

여러 연구에서 비만한 아이에서는 정상적인 IGF-1 수치를 보여도 성장호르몬의 분비는 감소되는 것으로 알려져 있다[15-17]. 비만한 아이에서 24시간 동안 성장호르몬 분비를 분석해보면 성장호르몬 분비의 빈도나 수치가 정상 체중을 보이는 아이보다 감소되어 있다[18]. 그리고 비만한 경우 성장호르몬의 제거율이 증가하여 성장호르몬의 반감기를 단축시킨다. 3백분위수 미만의 저신장을 보이는 아이에서 성장호르몬 자극 검사를 시행하였을 때 체질량지수의 증가와 성장호르몬의 증가는 음의 상관관계를 보이고 있어, 체중이 증가할수록 성장호르몬 수치는 낮게 측정될 수 있다[19]. 또한 비만인 경우에는 정상 체중보다 성장호르몬에 대한 반응성은 증가하는 것으로 알려져 있다. 사춘기 이전 대상자들을 한 연구에서 IGF-1에 대한 반응은 비만한 대상자가 정상 체중 대상자보다 최대 80% 더 높은 것으로 보고되었다[20]. 비만한 피험자는 사춘기 전과 사춘기 시기에는 성장호르몬 결합 단백질(growth hormone binding protein, GHBP), IGF-1, IGF-binding protein-1 (IGFBP-1), IGFBP-2, IGFBP-3 수치가 증가하고, 사춘기 이후에는 그렐린(ghrelin) 분비 감소와 함께 IGF-1, IGFBP-1, IGFBP-2, IGFBP-3 수치도 감소하는 것으로 나타났다[15]. 흥미로운 것은 체중의 증가로 인해 감소된 성장호르몬의 분비는 체중이 감소되면 다시 증가하게 된다. Argente 등[17]은 비만했을 때 감소된 성장호르몬 분비가 25% 이상 체질량지수를 줄였을 때 다시 정상화된다고 보고하였다. 또 다른 연구에서 체중이 감소할 때 체질량지수 및 렙틴(leptin) 수치의 감소와 더불어 GHBP의 수치도 함께 감소했다[21].

2. 인슐린

비만에서 고인슐린혈증은 매우 특징적으로 나타나는 소견이다. 여러 연구에서 인슐린의 증가와 성장호르몬의 감소는 서로 상관관계를 보여주고 있다. 인슐린은 뇌하수체에서 성장호르몬 분비에 음성 되먹임(negative feedback)으로 작용하여 고인슐린혈증에서 성장호르몬 분비를 감소시키는 것으로 생각된다. 하지만 인슐린은 성장호르몬 분비 감소와는 다른 기전으로 성장에 영향을 주게 된다. 인슐린과 IGF는 유사한 티로신키나아제 수용체를 통해 작용하기 때문에 인슐린 저항성으로 인해 인슐린 수치가 증가하면 IGF-1 수용체에 대한 인슐린 작용이 증가하여 성장에 영향을 미치게 된다[22]. 또한 인슐린 저항성은 IGFBP-1 및 2를 억제하여 성장의 증가와 함께 IGF-1 생체 이용률을 높이게 된다[23]. 인슐린의 작용은 태아 및 유아 시기의 성장 과정에서 뚜렷하게 나타나는데 임신 주수에 비해 작게 태어난 영아의 따라잡기 성장은 초기에는 성장이 증가한 후 이후에 비만이 증가하는 것과 관련이 있다[24]. 동물실험에서도 인슐린의 투여는 신체 성장이 유도되는 것으로 보고되었다[25]. 또 다른 동물실험에서 인슐린은 중족골의 성장판(epiphyseal growth plate, EGP)의 증식 및 크기를 증가시켰다. 중족골 EGP에서 분리한 배양 연골세포의 배지에 인슐린을 첨가하면 처리하지 않은 연골세포에 비해 세포 증식과 분화가 현저히 증가했다[26]. 따라서 비만에서 보이는 고인슐린혈증은 직접적인 성장호르몬 분비는 감소시키지만 성장에 있어서 매우 중요한 역할을 하고 있다.

3. 렙틴

렙틴은 obese (ob) 유전자의 단백질 산물로 주로 백색 지방 조직에서 분비되며, 신체의 에너지 대사에 역할을 하게 된다. 렙틴은 음식 섭취를 줄이고 열 생성을 증가시킴으로써 체지방 조직을 조절하여 체중을 조절하는 것으로 알려져 있고, 체지방 비율과 강한 양의 상관관계를 보인다[27]. 렙틴은 비만에서 성장 증가에 영향을 주는 중요한 요인으로 생각된다. 렙틴 수용체는 성장호르몬 분비 조절에 관여하는 시상하부 핵에서 풍부하게 발현되며, 렙틴은 성장호르몬 분비와 성장호르몬 자극 호르몬에 대한 성장호르몬 반응을 촉

진하는 역할을 한다[28]. 동물연구에서 렙틴이 결핍된 ob/ob 마우스에서 렙틴을 투여하면 대사 이상이 교정되고 대퇴골 길이도 유의하게 증가하였다[29]. 또 다른 동물연구에서도 ob/ob 마우스의 경골이 정상 체중의 대조군보다 유의하게 짧은 것으로 보고하였다[30]. 종합해보면, 렙틴은 성장호르몬 분비를 매개하는 신경전달물질로 작용하면서, 연골세포의 증식과 분화를 유도하여 성장에 관여하는 것으로 생각된다.

4. 그렐린

그렐린은 인슐린 분비를 자극하며, 비만한 아이의 그렐린 수치는 정상 체중을 보이는 아이보다 낮다. 또한 그렐린은 인슐린 저항성을 보이는 비만에서 음식 섭취를 제한하는 역할을 하고, 반대로 체중이 감소하면 인슐린 감소 및 인슐린 감수성 증가와 함께 그렐린이 증가한다[31]. 이러한 결과는 그렐린이 에너지 대사를 조절한다는 것을 더욱 뒷받침해주고 있다.

이전의 여러 연구에서 그렐린은 혈중 성장호르몬을 증가시킨다고 보고되고 있는데 이러한 성장호르몬 자극효과는 그렐린의 용량에 비례하고 성장호르몬방출호르몬보다 강력한 것으로 알려져 있다[32]. 쥐에게 그렐린을 정맥 주사 혹은 복강내 주사하면 약 5분 후부터 성장호르몬이 증가되어 10분에서 15분 후에 최고농도에 이르고 30분에서 45분까지 증가된 상태가 지속된다. 또 정맥주사 혹은 복강내 투여 외에도 직접 뇌실로 그렐린을 투여하였을 때도 성장호르몬이 증가되고 정맥투여 및 복강내 투여 보다 훨씬 적은 용량으로도 성장호르몬을 증가 효과를 보이는 것으로 알려져 있다[33,34]. 이러한 결과들은 그렐린이 식이 섭취를 조절하는 동시에 성장호르몬 분비에도 영향을 주어서 비만한 소아 청소년의 성장 패턴에 영향을 주는 주요한 요소라는 것을 보여준다.

5. 아디포넥틴

아디포넥틴은 주로 분화된 지방 세포에서 분비되며, 에너지 항상성에 관여한다[35]. 아디포넥틴 수치는 비만을 보이는 사람의 지방 조직에서 감소하지만 체중 감량 후에는 정

상 수준으로 다시 회복하는 것으로 알려져 있다. 아디포넥틴과 그 수용체인 adiponectin receptor-1 (AdipoR1) 및 AdipoR2는 연골세포의 분화 과정과 연관되며, 연골세포의 증식 및 분화, 프로테오글리칸 합성을 증가시킨다[36]. 그러나 간에서 인간 아디포넥틴을 과발현하는 형질전환 마우스를 대상으로 한 연구에서는 혈청 아디포넥틴 수치 증가가 장골의 길이에 영향을 주지는 않았다고 보고하였다[37]. 아디포넥틴이 연골 세포 분화에 영향을 주어서 성장 증가에 역할을 할 것으로 생각해 볼 수 있지만, 아직 많은 연구 데이터가 축적되어 있지 않아 앞으로 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론

현재 대부분의 나라에서 소아청소년의 비만 유병률은 증가하고 있고, 이러한 소아청소년 시기의 비만은 성인 비만과 연관되어 대사 및 심혈관 합병증의 발생이 증가하게 된다. 비만에서 나타나는 대사증후군 등의 질환 이외에도 비만은 성장에도 매우 중요한 영향을 미치게 된다. 비만을 보이는 아이는 성장이 증가하여 또래보다 큰 키를 가지게 되지만, 사춘기가 빨리 시작되어 결국은 최종 성인키는 정상 체중을 보이는 또래들과 비슷한 키를 보이게 된다. 이 과정에서 여러 호르몬들이 관여하게 되는데, 앞으로 여러 비만과 관련된 호르몬들이 성장에 미치는 생리적인 기전들에 대해서 더 많은 연구가 지속되고 확대되는 것이 필요하다. 또한 소아청소년 시기의 비만이 성장 및 사춘기 패턴의 변화, 최종 키의 잠재적 손실을 가져올 수 있다는 점은 삶의 질에도 영향을 미칠 수 있기 때문에, 비만의 예방과 치료에 좀 더 많은 관심을 가질 필요가 있겠다.

찾아보기말: 비만; 성장; 사춘기; 소아; 청소년

ORCID

Hae Sang Lee, <https://orcid.org/0000-0002-9684-4042>

Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

References

1. Choe J, Kim J, Moon JS. Cutoff values of body mass index for severe obesity in Korean children and adolescents: the 99th percentile versus 120% of the 95th percentile. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2023;28:131-137.
2. Park HK, Lim JS. Change of obesity prevalence and lifestyle patterns before and during COVID-19 among Korean adolescents. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2022;27:183-191.
3. Takaya J, Higashino H, Takaya R, et al. Effect of the COVID-19 pandemic lockdown on the physique of school-age children in Japan. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2023;28:124-130.
4. Kim HY, Kim JH. Temporal trends in the prevalence of metabolically healthy overweight and obesity in Korean youth: data from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2011-2019. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2022;27:134-141.
5. Chin SO, Hwang YC, Ahn HY, et al. Trends in the prevalence of obesity and its phenotypes based on the Korea National Health and Nutrition Examination Survey from 2007 to 2017 in Korea. *Diabetes Metab J* 2022;46:808-812.
6. Kang S, Seo MY, Kim SH, Park MJ. Changes in lifestyle and obesity during the COVID-19 pandemic in Korean adolescents: based on the Korea Youth Risk Behavior Survey 2019 and 2020. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2022;27:281-288.
7. Kim JH, Lim JS. The association between C-reactive protein, metabolic syndrome, and prediabetes in Korean children and adolescents. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2022;27:273-280.
8. Benyi E, Säwendahl L. The physiology of childhood growth: hormonal regulation. *Horm Res Paediatr* 2017;88:6-14.
9. Shalitin S, Gat-Yablonski G. Associations of obesity with linear growth and puberty. *Horm Res Paediatr* 2022;95:120-136.
10. Stovitz SD, Demerath EW, Hannan PJ, Lytle LA, Himes JH. Growing into obesity: patterns of height growth in those who become normal weight, overweight, or obese as young adults. *Am J Hum Biol* 2011;23:635-641.
11. van Dommelen P, de Kroon ML, Cameron N, Schönbeck Y, van Buuren S. The impact of height during childhood on the national prevalence rates of overweight. *PLoS One* 2014;9:e85769.
12. He Q, Karlberg J. BMI in childhood and its association with height gain, timing of puberty, and final height. *Pediatr Res* 2001;49:244-251.
13. Johnson W, Stovitz SD, Choh AC, Czerwinski SA, Towne B, Demerath EW. Patterns of linear growth and skeletal maturation from birth to 18 years of age in overweight young adults. *Int J Obes (Lond)* 2012;36:535-541.

14. Denzer C, Weibel A, Muche R, Karges B, Sorgo W, Wabitsch M. Pubertal development in obese children and adolescents. *Int J Obes (Lond)* 2007;31:1509-1519.

15. Kreitschmann-Andermahr I, Suarez P, Jennings R, Evers N, Brabant G. GH/IGF-I regulation in obesity: mechanisms and practical consequences in children and adults. *Horm Res Paediatr* 2010;73:153-160.

16. Scacchi M, Pincelli AI, Cavagnini F. Growth hormone in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23:260-271.

17. Argente J, Caballo N, Barrios V, et al. Multiple endocrine abnormalities of the growth hormone and insulin-like growth factor axis in prepubertal children with exogenous obesity: effect of short- and long-term weight reduction. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2076-2083.

18. Maccario M, Tassone F, Grotto S, Rossetto R, Gauna C, Ghigo E. Neuroendocrine and metabolic determinants of the adaptation of GH/IGF-I axis to obesity. *Ann Endocrinol (Paris)* 2002;63(2 Pt 1):140-144.

19. Lee HS, Hwang JS. Influence of body mass index on growth hormone responses to classic provocative tests in children with short stature. *Neuroendocrinology* 2011;93:259-264.

20. Bouhours-Nouet N, Gatelais F, Boux de Casson F, Rouleau S, Coutant R. The insulin-like growth factor-I response to growth hormone is increased in prepubertal children with obesity and tall stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:629-635.

21. Kratzsch J, Dehmel B, Pulzer F, et al. Increased serum GHBP levels in obese pubertal children and adolescents: relationship to body composition, leptin and indicators of metabolic disturbances. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21:1130-1136.

22. Fennoy I. Effect of obesity on linear growth. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013;20:44-49.

23. Cattaneo L, De Gennaro Colonna V, Zoli M, Müller E, Cocchi D. Characterization of the hypothalamo-pituitary-IGF-I axis in rats made obese by overfeeding. *J Endocrinol* 1996;148:347-353.

24. Renes JS, van Doorn J, Hokken-Koelega AC. Current insights into the role of the growth hormone-insulin-like growth factor system in short children born small for gestational age. *Horm Res Paediatr* 2019;92:15-27.

25. Jee YH, Jumani S, Mericq V. The association of accelerated early growth, timing of puberty, and metabolic consequences in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2023;108:e663-e670.

26. Phornphutkul C, Wu KY, Gruppuso PA. The role of insulin in chondrogenesis. *Mol Cell Endocrinol* 2006;249:107-115.

27. Gat-Yablonski G, Phillip M. Leptin and regulation of linear growth. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008;11:303-308.

28. Ranea-Robles P, Lund J, Clemmensen C. The physiology of experimental overfeeding in animals. *Mol Metab* 2022;64:101573.

29. Iwaniec UT, Boghossian S, Lapke PD, Turner RT, Kalra SP. Central leptin gene therapy corrects skeletal abnormalities in leptin-deficient ob/ob mice. *Peptides* 2007;28:1012-1019.

30. Stepan CM, Crawford DT, Chidsey-Frink KL, Ke H, Swick AG. Leptin is a potent stimulator of bone growth in ob/ob mice. *Regul Pept* 2000;92:73-78.

31. Ibrahim Abdalla MM. Ghrelin: physiological functions and regulation. *Eur Endocrinol* 2015;11:90-95.

32. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999;402:656-660.

33. Hassouna R, Labarthe A, Tolle V. Hypothalamic regulation of body growth and appetite by ghrelin-derived peptides during balanced nutrition or undernutrition. *Mol Cell Endocrinol* 2016;438:42-51.

34. Angelidis G, Valotassiou V, Georgoulas P. Current and potential roles of ghrelin in clinical practice. *J Endocrinol Invest* 2010;33:823-838.

35. Nguyen TM. Adiponectin: role in physiology and pathophysiology. *Int J Prev Med* 2020;11:136.

36. Challa TD, Rais Y, Ornan EM. Effect of adiponectin on ATDC5 proliferation, differentiation and signaling pathways. *Mol Cell Endocrinol* 2010;323:282-291.

37. Mitsui Y, Gotoh M, Fukushima N, et al. Hyperadiponectinemia enhances bone formation in mice. *BMC Musculoskelet Disord* 2011;12:18.

Peer Reviewers' Commentary

이 논문은 세계적으로 급격하게 유병률이 증가하고 있는 소아청소년 비만이 소아청소년의 성장에 어떠한 영향을 미치는지에 대하여 분석하고, 그 기전과 관련되는 호르몬의 역할을 정리해 설명해 주고 있다. 서구에 비해 소아청소년 비만의 안전지대로 생각되었던 우리나라도 이미 심각한 증가 추세를 보이고 있으며, 소아청소년의 키 성장에 대한 관심이 높으므로 아주 중요한 주제라 할 수 있다. 소아청소년 성장에 직접적인 영향을 미치는 성장호르몬, 인슐린 유사 성장인자-1와 더불어 중요한 비만 관련 호르몬인 인슐린, 렙틴, 그렐린, 아디포넥틴의 연관성을 잘 설명하고 있으며, 키 성장 외에도 사춘기 변화와의 관련성도 설명하고 있어 이 논문은 소아청소년 비만 환자를 진료하는 임상 현장에 좋은 정보를 제공할 것으로 판단된다.

[정리: 편집위원회]