

지방간이 동반된 비만아에서 혈청 지방산과 Carnitine 농도에 대한 연구

이화대학교 의과대학 소아과학교실

이진범 · 이재원 · 홍영미

Serum Fatty Acid and Carnitine Levels in Obese Children with Fatty Livers

Jin Bum Lee, M.D., Jae Won Lee, M.D. and Young Mi Hong, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Ewha Womans University, Seoul, Korea

Purpose : The prevalence of obese children has recently increased. Obesity is known to be associated with complications such as hypertension, fatty liver, hyperlipidemia, and insulin resistance. L-carnitine is an essential cofactor for the transport of long chain fatty acids into mitochondria for β -oxidation. The purpose of this study is to measure serum free fatty acid and carnitine levels, and evaluate the role of L-carnitine as a therapeutic drug in obese children with fatty liver.

Methods : Nine obese children, ranging from seven to 18 years of age, and 10 normal children were examined. Serum lipid(total cholesterol, triglyceride, HDL-cholesterol, and LDL-cholesterol) and fatty acid levels were analyzed. Serum total, free, and acyl carnitine levels were performed also by a new enzymatic cycling technique.

Results : Long chain fatty acids(myristic acid, palmitoleic acid, palmitic acid, linoleic acid, oleic acid, and stearic acid)were significantly increased in obese children compared to the control group. Total, and acyl carnitine levels were significantly increased in obese children compared to the control group.

Conclusion : Serum free fatty acid and carnitine levels were significantly increased in obese children with fatty liver compared to the normal control. This may suggest that L-carnitine can be used as antilipidemic agent to decrease fatty acid and lipid levels for obese children. Prospective studies will investigate serum fatty acid and carnitine levels after treatment of L-carnitine in obese children in the future. (*J Korean Pediatr Soc* 2002;45:1083-1089)

Key Words : Obesity, Fatty liver, Fatty acid, L-carnitine

서 론

본 논문은 제51차 대한소아과학회 추계학술대회에서 구연 발표한 논문임.

접수 : 2002년 4월 6일, 승인 : 2002년 6월 12일
책임저자 : 홍영미, 이화의대 동대문병원 소아과

Tel : 02)760-5247 Fax : 02)745-9545
E-mail : hongym@chollian.net

비만은 지방 세포의 크기 또는 수적 증가로 인해 지방이 과잉 축적된 상태로^{1,2)}, 경제 수준의 발달과 생활의 서구화로 인해 우리나라에서도 지속적으로 소아 비만이 증가하는 추세이다^{3,4)}. 소아 비만은 성인

비만으로 이행되기 쉽고, 합병증으로 고혈압, 지방간, 당뇨병, 동맥경화증 등이 동반될 수 있다. 지방간이 동반된 비만아에서 체질량지수, 혈압, 혈청 지질, 인슐린, GPT 수치가 유의하게 더 높음이 보고되었다⁵⁾. 또한 중등도 소아 비만아에서는 지방간의 발생 빈도가 높음이 보고되고 있다⁶⁾. 비만은 조기에 진단되고, 치료하지 않으면 비만으로 인한 지방간을 초래하여 간 손상을 일으키기 때문에 지방간이 동반될 가능성이 높은 중등도 비만아는 심한 간 질환으로의 진행을 방지하기 위해 복부 초음파를 시행하여 지방간 유무를 확인하는 것이 필요하다.

L-carnitine(β -hydroxy- γ -N-trimethylammonium butyrate)은 lysine과 methionine을 기질로 간과 신장에서 생성된 후 골격근과 심장으로 이동되며 carnitine palmitoyltransferase(CPT)의 작용으로 장쇄 지방산(long chain fatty acid)을 세포질에서 미토콘드리아 내로 이동시키는데 중요한 역할을 하고 β -산화를 거쳐 신체의 에너지원으로써 사용된다.

이 L-carnitine은 협심증이나 간헐적인 파행(claudication)에서 치료 효과가 보고되었고⁷⁻⁹⁾, type IV 고중성지방혈증이나 요독증과 관련된 고중성지방혈증에서 지질을 낮추는 약으로 사용되고 있다¹⁰⁾. 또한 L-carnitine 투여가 지방간을 약화시키는 효과를 가진 것으로 보고되었다¹¹⁾. 비만에서도 L-carnitine 투여로 간과 근육 세포에서 β -산화를 증가시켜서 혈청 지방산을 감소시키려는 연구가 시도되고 있다¹²⁾.

본 연구의 목적은 지방간을 가진 비만 소아에서 유리 지방산(free fatty acid)과 carnitine 농도를 측정하고, 이 연구를 통해 L-carnitine을 비만 치료에 사용할 수 있는 지를 알아 보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

지방간이란 간에 지방이 과도하게 축적되어 있는 상태를 말하며, 7-18세의 지방간으로 진단받은 비만아 9명과 정상 대조군 소아 10명을 대상으로 하였다. 비만의 정의는 체질량지수가 각 연령, 성별에 해당되는 95 퍼센타일 이상으로 정의하였다.

2. 방법

1) 체질량지수

체질량지수(body mass index, BMI)는 체중을 신장의 제곱으로 나눈 값으로 1999년 대한소아과학회에서 발표한 연령별 표준 체질량 지수표^{13,14)}를 기준으로 95 백분위수 이상인 경우를 비만으로 분류하였다.

$$\text{체질량지수(BMI : kg/m}^2\text{)} = \frac{\text{체중(kg)}}{[\text{신장(m)}]^2}$$

2) 혈청 지질

Hitachi 7600-110 기계를 이용하여 12시간 공복 상태에서 혈청 총 콜레스테롤, 중성 지방, high-density lipoprotein(HDL) 콜레스테롤, low-density lipoprotein(LDL) 콜레스테롤, SGOT, SGPT를 측정하였다.

3) 혈청 지방산 분석

혈청 시료를 냉동에서 꺼내어 실온에서 녹이고 혈청 시료 200 μ L를 glass tube에 넣었고, 내부 표준 물질로 사용하는 D15-C18:0, D3-C12:0, D3-C14:0와 C15:0 지방산을 넣었다. 각각의 tube에 1.8 mL의 포화된 sodium borate 용액을 넣고, 2 mL의 hexane과 함께 추출하였다. 혼합한 후 30분 동안 교반하고 2,000 rpm에서 5분 동안 원심분리하였다. Hexane 층을 흡인기를 이용하여 제거하고 농 염산 300 μ L을 넣어 pH를 1 이하로 조절하였다. 1.5 mL의 메틸렌클로라이드를 넣어 1분 동안 혼합한 후 5분 동안 교반하여 2,000 rpm에서 10분 동안 원심분리하였다. 아래 층에 있는 메틸렌클로라이드층을 다른 glass tube에 옮기고 추출된 메틸렌클로라이드층에 염화나트륨으로 포화된 1N 염산을 1 mL 넣었다. 혼합한 후 20분 동안 교반하여 2,000 rpm에서 10분 동안 원심분리하여 물층(위층)을 버리고 메틸렌클로라이드층을 깨끗한 glass tube에 옮기고 질소 농축기를 이용하여 메틸렌클로라이드를 증발 건조시켰다. MSTFA 50 μ L와 acetonitrile 50 μ L를 넣고 60°C에서 30분 동안 유도 체화 반응을 시켰다. 유도체화가 완결된 후, 상온에서 10분간 방치 후, GC-MS 자동분석용 vial에 반응물을 옮기고 GC/MS로 분석하였다. GC/MS 분석을 통해서 다음과 같이 혈청의 C6-C18 지방산을 분석하였다 (Table 1).

4) 혈청 carnitine 측정

Carnitine은 carnitine dehydrogenases를 사용하여

Table 1. Classification of Fatty Acids

No	Fatty acids	Chemical name	Common name
1	C6:0	hexanoic acid	caproic acid
2	C8:0	octanoic acid	caprylic acid
3	C10:1	decenoic acid	
4	C10:0	decanoic acid	capric acid
5	C12:1	dodecenoic acid	
6	C12:0	dodecanoic acid	lauric acid
7	C14:2	tetradecenedioic acid	
8	C14:1	tetradecenoic acid	myristoleic acid
9	C14:0	tetradecanoic acid	myristic acid
10	C16:1	hexadecenoic acid	palmitoleic acid
11	C16:0	hexadecanoic acid	palmitic acid
12	C18:2	octadecenedioic acid	linoleic acid
13	C18:1	octadecenoic acid	oleic acid
14	C18:0	octadecanoic acid	stearic acid

NADH, thio-NAD⁺, carnitine dehydrogenase를 이용한 cycling technique을 이용하여 415 nm에서 총 (total) carnitine, 유리(free) carnitine, acyl carnitine을 정량분석하였다.

5) 복부 초음파 검사

Sonoace 450(Medison) 초음파 기기를 사용하여 지방간을 진단하였으며, 지방간은 다음과 같이 지방간의 정도에 따라 3등급으로 구분하였다¹⁵⁾.

① 경도(grade I): 간 실질에 경도의 에코(echo) 증가가 있으며 횡격막과 실질내 혈관 구별이 잘 되는 경우

② 중등도(grade II): 중등도의 에코 증가가 있으며 횡격막과 실질내 혈관의 구별이 어려운 경우

③ 중증도(grade III): 에코의 증가가 상당히 관찰되며 횡격막, 실질내 혈관, 간 우엽의 후면이 전혀 구별이 안 되는 경우

결 과

1. 혈청 지질치의 비교

혈청 콜레스테롤치는 지방간이 동반된 비만군이 186.7±25.4 mg/dL, 대조군이 163.5±33.6 mg/dL로 지방간이 동반된 비만군에서 유의하게 높았고, 중성지방도 지방간이 동반된 비만군이 113.4±48.7 mg/dL, 대조군이 75.3±22.1 mg/dL으로 지방간이 동반된 비만군에서 유의한 증가를 보였다. HDL 콜레스테롤은

Table 2. Serum Lipid Profiles in Obese Children with Fatty liver

Lipid	Obese children (mg/dL)	Control (mg/dL)
Cholesterol	186.7±25.4*	163.5±33.6
Triglyceride	113.4±48.7*	75.3±22.1
LDL cholesterol	51.8±8.1	57.4±8.6
HDL cholesterol	112.3±24.1*	91.3±30.9

Abbreviations. LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein
*P<0.05

지방간이 동반된 비만군에서 112.3±24.1 mg/dL, 대조군에서 91.3±30.9 mg/dL으로 지방간이 동반된 비만군에서 유의하게 증가되어 있었고, LDL 콜레스테롤은 두 군간에 차이가 없었다(Table 2).

2. 혈청 지방산 비교

지방간이 동반된 비만군에서 총 지방산치는 지방간이 동반된 비만아에서 448.0±101.8 μmol/L, 대조군에서 115.4±46.9 μmol/L로 지방간이 동반된 비만군에서 유의하게 증가하였다. 지방간이 동반된 비만군에서 각각의 지방산 수치는 C10:0(capric acid)가 1.4±0.8 μmol/L, C14:0(myristic acid)가 6.8±3.3 μmol/L, C16:1(palmitoleic acid)가 22.6±6.9 μmol/L로 대조군에 비해 유의하게 증가되어 있었다. 지방간이 동반된 비만군에서 C16:0(palmitic acid)가 108.8±36.5 μmol/L, C18:2(linoleic acid)가 253.1±69.2 μmol/L, C18:1(oleic acid)가 26.7±8.8 μmol/L, C18:0(stearic acid)가 19.9±2.8 μmol/L로 대조군에 비해 유의하게 증가하였다. 지방간을 가진 비만아에서 장쇄 지방산이 의미있게 증가되어 있었다. C8:0(caprylic acid), C12:0(lauric acid)은 두 군간에 유의한 차이가 없었다(Table 3).

3. 혈청 carnitine 수치 비교

총 carnitine 치는 지방간을 가진 비만아에서 77.1±9.2 μmol/L, 대조군에서 59.0±6.3 μmol/L로 지방간이 동반된 비만아에서 유의하게 높았고, 유리 carnitine은 지방간이 동반된 비만아에서 63.3±8.2 μmol/L, 대조군에서 51.3±4.9 μmol/L로 지방간이 동반된 비만아에서 유의하게 높았다. Acyl carnitine은 두군간에 유의한 차이가 없었다(Table 4).

Table 3. Serum Fatty Acid Levels in Obese Children with Fatty Liver

Group	Obese children (μmol/L)	Control (μmol/L)	P value
C8:0	6.1±1.7	4.4±1.4	>0.05
C10:0	1.4±0.8*	0.5±0.3	<0.05
C12:0	2.1±2.3	0.5±0.5	>0.05
C14:0	6.8±3.3*	1.9±0.9	<0.05
C16:1	22.6±6.9*	2.1±1.2	<0.001
C16:0	108.8±36.5*	27.8±8.8	<0.001
C18:2	253.1±69.2*	64.3±36.0	<0.001
C18:1	26.7±8.8*	5.0±1.7	<0.001
C18:0	19.9±2.8*	8.7±4.6	<0.001
Total	448.0±101.8*	115.4±46.9	<0.001

*P<0.05

Table 4. Serum Carnitine Levels in Obese Children with Fatty liver

Carnitine	Obese children (μmol/L)	Control (μmol/L)
TC	77.1±9.2*	59.0±6.3
FC	63.3±8.2*	51.3±4.9
AC	12.7±3.2	8.0±2.0

Abbviations: TC, total carnitine; FC, free carnitine; AC, acyl carnitine

*P<0.05

4. 비만 환자의 지방간 정도

본 연구에서 지방간으로 진단받은 환자 9명 중 8명이 정도(grade I), 1명이 중등도(grade II)이었다.

고 찰

비만이란 신체 조직에 과도한 양의 지방이 축적되어 대사 장애를 동반하는 질환으로서 고혈압, 당뇨, 고지혈증, 인슐린 저항성, 지방간 등과 같은 합병증을 동반하는 경우가 많다. 소아 비만은 지속적으로 증가되는 추세이며, 소아 비만은 성인 비만의 예측지표로 중요한 의미를 가진다⁴⁾. 최근의 보고 자료들에 의하면 소아의 지방간에서도 간의 지방 축적 뿐만 아니라 간의 섬유화, 비특이적 간염이 발견되고 있다¹⁶⁻¹⁸⁾. 지방간이 비만도, 혈청 중성 지방치, 고인슐린혈증, GOT, GPT의 상승과 연관되어 있다는 보고가 많이 있었고⁶⁾ 박 등의 연구에서도 지방간이 동반된 비만아에서 체

질량지수, 혈압, 혈청 지질, 인슐린, GPT 수치가 유의하게 더 높음을 보고하였다⁵⁾. 지방간에서 간세포로부터 방출되는 효소는 대부분 세포질로부터 유래하여 지방 침착이 진행될수록 유출도 증가하게 된다. 혈청 간 효소 활성도의 증가와 혈청 GOT/GPT 비율의 감소는 이러한 병리학적 기전과 잘 부합된다⁶⁾.

비만의 원인 중의 하나는 순환되는 지질을 효과적으로 산화시키지 못하는 데 있다. 복부 비만은 연속적인 심혈관 질환으로 인한 사망의 가능성을 높이는데¹²⁾ 이러한 복부 비만과 관련된 심혈관 질환 위험의 증가는 유리 지방산의 섭취 증가와 유입(influx)에 의해 일차적으로 일어난다¹²⁾. 유리 지방산이 증가할 때 간의 역할이 중요한데, 유리 지방산의 증가에 따라 간세포에서 유리 지방산 흡수가 증가하면 간에서의 중성 지방의 합성이 증가하고^{19, 20)} 혈중 apolipoprotein B, LDL 콜레스테롤 형성 증가를 초래하며, 화이브리노겐 합성이 촉진되어 복부 비만, 인슐린 저항과 고지방식이 등을 초래한다²¹⁾. 간에서의 지방산 산화도 증가시켜 간 인슐린 수용체의 발현을 감소시키고^{22, 23)}, 반면에 당원 생성(glucogenesis)을 촉진시킨다²⁴⁾.

인슐린 감수성이 저하된 지방 세포와 근육 조직에서 지질 분해가 가속화되어 유리 지방산(free fatty acid)의 유리가 증가하고 인슐린 감수성 저하가 비교적 적은 간에서는²⁵⁾, 혈중 인슐린 농도에 의해 간세포의 지질 합성과 중성 지방(triglyceride) 축적이 촉진되어 결과적으로 중성 지방, very low-density lipoprotein(VLDL) 콜레스테롤의 생산을 증가시키게 된다는 발생 기전을 제시하였다. 실제로 Oehler 등²⁶⁾은 지방간을 동반한 소아에서 유리 지방산의 혈중 농도가 정상 소아보다 훨씬 높게 나타났다고 보고하였다.

본 연구에서도 지방간을 동반한 소아에서 정상 소아에 비해 혈중 콜레스테롤, 중성 지방, HDL 콜레스테롤의 증가를 보였고, LDL 콜레스테롤은 유의한 차이가 없었다. 유리 지방산 중 장쇄 지방산 특히 myristic acid, palmitoleic acid, palmitic acid, linoleic acid, oleic acid, stearic acid 등이 증가되어 있었고, 동물성 지방에는 이러한 장쇄 지방산을 많이 함유하고 있으므로 장쇄 지방산이 함유된 음식을 줄이는 것이 비만의 치료에 도움이 되겠다.

지방산 대사의 주요 경로는 β-산화라는 미토콘드리아의 경로이다. β-산화는 미토콘드리아 내의 실질에서 이루어지기 때문에 지방산이 미토콘드리아의 막

을 투과해 들어가야 한다. 중쇄(medium chain) 지방산은 직접 막을 통과하지만, 장쇄(long chain) 지방산은 덩어리가 크고, 극성을 띄기 때문에 직접 막을 통과하기가 어려워서 미토콘드리아 내에 있는 운반체를 이용해서 실질 내로 들어가게 된다. 장쇄 지방산을 세포질에서 미토콘드리아 내로 이동시키는데 중요한 역할을 하는 것이 carnitine이고 일반적으로 이 과정을 carnitine cycle이라고 한다. Carnitine은 에너지원으로 쓰일 지방산을 다른 장기 또는 미토콘드리아 내막으로 이동시켜 지방산의 β -산화를 촉진시키는데 필수적인 물질이며 CPT I, II와 acylcarnitine transporter가 carnitine의 작용에 관여한다²⁷⁾.

비만한 사람의 근육을 얻어 ¹⁴C으로 라벨된 지방산에서 나오는 ¹⁴CO₂ 생성량을 정량하면 CPT I 활성화에 의존함을 알 수 있었고, palmitate 산화도 50% 정도로 감소하였다²⁸⁾. 비만한 사람의 근육에 있는 CPT I 과 citrate 생성이 감소되어 있으며 그 활성도도 비만과 연관되어 더 감소하였다. 따라서 CPT I이나 미토콘드리아의 내용물에 병변이 있을 때에는 지질 산화의 능력이 감소한다. 비만한 사람의 지질 산화가 감소하는 것은 근육내 지질 농도를 증가시킬 뿐 아니라 섭취된 영양분을 지방 세포내로 축적하기 때문이다²⁹⁾. 이러한 비만에 따른 근육의 지질 산화의 감소에 관여하는 세포 기전은 아직 밝혀지지 않았으나 한가지의 원인으로 장쇄 지방산을 미토콘드리아 내로 이동시키는데 관여하는 CPT I의 활성 저하를 생각해 볼 수 있겠다^{30, 31)}. 비만과 관련된 CPT I 활성 저하를 설명할 수 있는 가설은 malonyl-coA가 CPT I을 직접 억제한다는 것이다^{32, 33)}. 한 연구에서는 비만 쥐에서 malonyl-coA의 증가가 있었다고 보고하였으며³²⁾, 다른 연구에서는 비만한 사람과 마른 사람에서 malonyl-coA에 대한 민감도가 다르다는 연구도 있었다. Clouet 등³³⁾은 비만 쥐의 미토콘드리아 내에 있는 CPT I이 마른 쥐와 비교하였을 때 malonyl-coA 억제에 더 민감하다고 하였다.

비만 환자에서 간의 carnitine 농도가 감소되어 있다는 보고가 있으나 그 기전은 잘 알려져 있지 않다. Clouet 등³³⁾에 의하면 비만 쥐에서 마른 쥐에 비해 간 비대가 더 심하였고 중성 지방도 증가하였던 것으로 미루어 지방이 산화보다 저장 및 에스테르화(esterification)로의 진행이 뚜렷하였고, 그 원인은 이들 쥐에서 carnitine 양의 현저한 감소와 carnitine acyl-

transferase I의 활동 저하로 지방산이 미토콘드리아 내로 적게 이동하였을 것으로 추측된다고 하였다. 또한 Kim 등²⁸⁾은 비만에 따른 근육 내 지방 산화의 감소에 관여하는 세포 구조는 정확하게 밝혀지지 않았지만, 장쇄 지방산을 미토콘드리아 내로 이동시키는데 관여하는 carnitine, carnitine acyltransferase I과 II의 활동 저하로 인하여 비만 환자에서 혈중 carnitine 농도가 일반인보다는 높았으나 상대적으로는 부족한 상태임을 보고하였다. Harper 등³⁴⁾에 의하면 총 carnitine 농도와 유리/총 carnitine 비는 대조군에 비하여 비만 환자에서 유의하게 높았다. 간에서 유리 carnitine의 농도는 대조군에 비하여 비만인에서 2배로 높았고, acyl carnitine 농도는 같았다. 평균 총 carnitine 농도는 대조군보다 60% 더 높았다. 본 연구에서도 지방간을 가진 비만아에서 총 carnitine과 유리 carnitine 농도가 정상아에 비해 증가된 것을 알 수 있었고, 장쇄 지방산(myristic acid, palmitoleic acid, palmitic acid, linoleic acid, oleic acid, stearic acid)이 의미있게 증가되어 있었다.

비만아가 대조군에 비해 절대적 carnitine 농도가 증가되어 있지만 섭취한 지방량에 비해 carnitine이 상대적으로 결핍됨으로 인하여 지방산이 미토콘드리아 내로 이동하지 못하여 β -산화를 거치지 못한 지방산이 에스테르화를 거쳐 중성 지방으로 전환, 축적되며 특히 장쇄 지방산을 주 에너지원으로 이용하는 심장, 근육과 같은 장기에 침착되어 기능적 이상을 동반하게 된다³⁵⁾.

Carnitine은 간 지질 산화를 촉진시키고, 과도한 fatty acyl coA로 인한 부작용을 “buffer”기전으로 완화시키는 기능이 있다. 즉, 허혈 조직에서는 fatty acyl coA가 축적되어 미토콘드리아 유착성 핵산 translocase를 억제함으로써 생에너지를 억제하는 현상이 일어나는데 carnitine이 증가되면 fatty acyl coA와 결합하여 fatty acyl carnitine으로 되어 fatty acyl coA 수치를 줄인다. 이런 효과로 carnitine을 험심증^{7, 8)}, 심근 경색 환자⁹⁾에서 사용할 수 있으며 1차적 혹은 2차적으로 결핍이 있는 경우에 나타나는 근쇠약감, 간기능 검사 이상, 저혈당증, 고암모니아혈증과 같은 대사 이상³⁶⁾의 증상들이 L-carnitine을 경구 투여함으로써 혈중 carnitine 농도의 회복과 임상적 호전을 볼 수 있다는 것이 중요한 점이라고 할 수 있겠다. 또한, 정상아에 비해 상대적으로 carnitine 결핍

이 있는 비만아에게 L-carnitine을 투여하여 유리 지방산의 선택적 산화를 증가시켜 혈중 지질 대사를 원활 하게 하여 비만에 따른 합병증을 줄일 수 있을 것으로 생각한다.

비만은 조기에 진단하고, 치료하지 않으면 비만으로 인한 지방간을 초래하여 간 손상을 일으키기 때문에 지방간이 동반될 가능성이 높은 중등도 비만아는 심한 간 질환으로의 진행을 방지하기 위해 복부 초음파를 시행하여 지방간 유무를 확인하는 것이 필요하다. 그리고 비만아들에 대해서는 체중 감량과 같은 적극적인 방법으로 비만에 의한 지방간, 고지혈증, 고인슐린혈증, 고혈압, 당뇨, 심혈관계 질환 등과 같은 합병증들을 예방하고 치료하기 위한 연구와 노력을 해야 할 것으로 생각한다. 추후에 이것을 기초로 하여 비만아에서 L-carnitine 투여 후 지방산 대사에 대해 연구할 예정이다.

요 약

목적 : 지속적으로 증가하는 소아 비만은 성인 비만으로 이행되기 쉽고 합병증으로 고혈압, 지방간, 동맥경화증이 동반될 수 있다. Carnitine은 장쇄 지방산이 미토콘드리아로 이동할 때 필요한 조효소로 지방산 대사에서 중요한 역할을 한다. 지방간을 가진 비만 소아에서 혈청 지방산과 carnitine 농도를 측정함으로써 L-carnitine을 임상적으로 비만 치료에 적용할 수 있는지를 알아보고자 본 연구를 실시하였다.

방법 : 7-18세의 지방간으로 진단받은 비만아 9명과 정상 대조군 소아 10명을 대상으로 하였다. 혈장을 sodium borate를 섞어 원심분리 후 하층을 methylene chloride를 이용하여 계층 분리하였고, MSTFA와 acetonitrile을 넣고 유도체화 반응을 시켰다. GC-MS 자동 분석기로 혈청 지방산 fraction을 정량 분석하였고, carnitine(free, acyl, total)은 cycling technique을 이용하여 415 nm에서 정량 분석하였다.

결과 : 혈중 총 지방산은 지방간이 동반된 비만아군에서 대조군에 비해 유의하게 증가하였고 특히 장쇄 지방산(myristic acid, palmitoleic acid, palmitic acid, linoleic acid, oleic acid, stearic acid)이 의미 있게 증가되어 있었다. 총 carnitine과 유리 carnitine 농도가 비만아에서 정상아에 비해 유의하게 증가하였으나 acyl carnitine은 유의한 차이가 없었다.

결론 : 지방간이 동반된 비만아에서 장쇄 지방산이 뚜렷이 증가되었으며, 비만아군에서 정상아에 비해 혈청 carnitine이 증가되어 있음을 알 수 있었다. 이것을 기초로 하여 비만아에서 L-carnitine 투여 후 지방산 대사의 변화에 대해 추후에 연구할 예정이다.

참고 문헌

- 1) Knittle JL. Obesity in childhood. A problem in adipose tissue cellular development. *J Pediatr* 1972;81:1048-59.
- 2) Ravussin E, Swinburn BA. Pathophysiology of obesity. *Lancet* 1992;340:404-8.
- 3) 조규범, 박순복, 박상철, 이동환, 이상주. 학동기 및 청소년기 소아의 비만도 조사. *소아과* 1989;32:597-604.
- 4) 김민지, 강진섭, 고재욱, 홍영진, 안돈희, 백도명 등. 서울지역 학생의 체질량지수 백분위수와 비만도 추이. *소아과* 1999;42:756-63.
- 5) 박기원, 이종은, 유경하, 김경효, 홍영미, 김경희 등. 비만아에서 지방간 발생의 위험인자. *소아과* 2001;44:669-76.
- 6) Franzese A, Vajro P, Argenziano A, Puzziello A, Iannucci MP, Saviano MC, et al. Liver involvement in obese children. Ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population. *Dig Dis Sci* 1997;42:1428-32.
- 7) Cherchi A, Lai C, Angelino F, Trucco G, Caponnetto S, Meteto PE, et al. Effects of L-carnitine on exercise tolerance in chronic stable angina: a multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled crossover study. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1985;23:569-72.
- 8) Brevetti G, Chiariello M, Ferulano C, Policicchio A, Nevola E, Rossini A, et al. Increases in walking distance in patients with peripheral vascular disease treated with L-carnitine: a double-blind, cross over study. *Circulation* 1988;77:767-73.
- 9) McCarty MF. Management of acute myocardial infarction with natural physiological agents. *Med Hypotheses* 1983;4:449-65.
- 10) Brady LJ, Knoeber CM, Hoppel CL, Leathers CW, McFarland D, Brady PS. Pharmacologic action of L-carnitine on hypertriglyceridemia in obese Zucker rats. *Metabolism* 1986;35:555-62.
- 11) Sachan DS, Rhew TH, Ruark RA. Ameliorating effects of carnitine and its precursors on alcohol-induced fatty liver. *Am J Clin Nutr* 1984;39:738-44.
- 12) McCarty MF. Reduction of free fatty acids may

- ameliorate risk factors associated with abdominal obesity. *Medical Hypotheses* 1995;44:278-86.
- 13) 홍영미, 문경래, 서정완, 심재건, 유기환, 정병주 등. 한국 소아에서 체질량지수, 피부두께와 상완돌레에 대한 조사연구. *소아과* 1999;42:1186-206.
 - 14) 홍영미, 문경래, 서정완, 심재건, 유기환, 정병주 등. 소아 비만의 진단과 치료 지침. *소아과* 1999;42:1338-65.
 - 15) Mitttelstaedt CA. *Abdominal Ultrasound*. 2nd ed. New York:Churchill Livingstone, 1987:12-3.
 - 16) Moran JR, Ghishan FK, Halter SA, Greene HL. Steatohepatitis in obese children:a cause of chronic liver dysfunction. *Am J Gastroenterol* 1983;78:374-7.
 - 17) Kinugasa A, Tsunamoto K, Furukawa N, Sawada T, Kusunoki T, Shimada N. Fatty liver and its fibrous changes found in simple obesity of children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984;3:408-14.
 - 18) Baldrige AD, Perez-Atayde AR, Graeme-Cook F, Higgins L, Lavine JE. Idiopathic steatohepatitis in childhood:a multicenter retrospective study. *J Pediatr* 1995;127:700-4.
 - 19) Björntorp P. Editorial. Portal adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. *Arterioscle* 1990;10:493-6.
 - 20) Björntorp P. Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care* 1991;14:1132-43.
 - 21) Vague PH, Juhan-Vague I, Alessi MC. Metformin decreases the high plasminogen activator inhibition capacity, plasma insulin and triglyceride levels in non-diabetic obese subjects. *Thromb Haemost* 1987;57:326-8.
 - 22) Mehrabian M, Peter JB, Barnard RJ, Lusic AJ. Dietary regulation of fibrinolytic factors. *Artherosclerosis* 1990;84:25-32.
 - 23) Svedberg J, Björntorp P, Smith U, Lönnroth P. Free fatty acid inhibition of insulin binding, degradation, and action in isolated rat hepatocytes. *Diabetes* 1990;39:570-4.
 - 24) Foley JE. Rationale and application of fatty acid oxidation inhibitors in treatment of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1992;15:773-84.
 - 25) DeFronzo RA, Jacot E, Jequier E, Maeder E, Wahren J, Felber JP. The effect of insulin on the disposal of intravenous glucose: results from indirect calorimetry and hepatic and femoral venous catheterization. *Diabetes* 1981;30:1000-7.
 - 26) Oehler G, Bleyl H, Mattes KJ. Hyperinsulinemia in hepatic steatosis. *Int J Obes* 1982;6(suppl 1):137-44.
 - 27) Bieber LL. Carnitine. *Annu. Rev Biochem* 1988;57:261-83.
 - 28) Kim JY, Hickner RC, Cortright RL, Dohn GL, Houmard JA. Lipid oxidation is reduced in obese human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000;279:E1039-44.
 - 29) Pan DA, Lillioja S, Kriketos AD, Milner MR, Baur LA, Bogardus C, et al. Skeletal muscle triglyceride levels are inversely related to insulin action. *Diabetes* 1997;46:983-8.
 - 30) McGarry JD. The mitochondrial carnitine palmitoyltransferase system: its broadening role in fuel homeostasis and new insights into its molecular features. *Biochem Soc Trans* 1995;23:321-4.
 - 31) Ruderman NB, Saha AK, Vavvas D, Heydrick SJ, and Kurowksi TG. Lipid abnormalities in muscle of insulin-resistant rodents. *Ann NY Acad Sci* 1997;827:221-30.
 - 32) Alam N and Saggerson ED. Malonyl-coA and the regulation of fatty acid oxidation in soleus muscle. *Biochem J* 1998;334:233-41.
 - 33) Clouet P, Henninger C, Bézard J. Study of some factors controlling fatty acid oxidation in liver mitochondria of obese Zucker rats. *Biochem J* 1986;239:103-8.
 - 34) Harper P, Wadström C, Backman L, Cederblad G. Increased liver carnitine content in obese women. *Am J Clin Nutr* 1995;61:18-25.
 - 35) Kuczmarski PS, Flegal KM, Campbell SM. Increasing prevalence of overweight among US adult: The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960 to 1991. *JAMA* 1994;272:205-11.
 - 36) Karpati G, Carpenter S, Engel AG, Watters G, Allen J, Rothman S, et al. The syndrome of systemic carnitine deficiency. Clinical, morphologic, biochemical, and pathophysiologic features. *Neurology* 1975;25:16-24.