

종설

이차성 비만의 진단

김보연

순천향대학교 부속 부천병원 내분비내과

Evaluation of Secondary Obesity

Bo-Yeon Kim

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, Bucheon, Korea

While the rising epidemic of obesity is primarily attributed to a sedentary lifestyle, poor dietary habits, and the aging of the population, secondary causes of obesity generally go undetected and untreated. These include endocrinological disorders, such as Cushing's syndrome, polycystic ovary syndrome, hypothalamic obesity, hypogonadism, and hypothyroidism, as well as genetic, syndromic, and drug-related obesity. We present an overview of the major disorders associated with obesity, highlighting the pathophysiologic mechanisms and discussing the diagnostic and treatment strategies that are most helpful to practicing physicians in recognizing and treating these generally under-detected and undertreated disorders.

Keywords: Evaluation of obesity, Secondary obesity, Treatment algorithm, Childhood obesity

Received October 13, 2022
Revised November 15, 2022
Accepted November 16, 2022

Corresponding author

Bo-Yeon Kim

Division of Endocrinology and Metabolism,
Department of Internal Medicine,
Soonchunhyang University Bucheon
Hospital, 170 Jomaru-ro, Wonmi-gu,
Bucheon 14584, Korea
Tel: +82-32-621-5157
E-mail: byby815@schmc.ac.kr

서론

체중 증가의 원인은 매우 다양하다. 체중 증가의 원인은 크게 전신부종과 체지방이 증가되는 비만으로 나눌 수 있으며, 전신부종의 경우 심부전, 신부전, 간경화, 저알부민혈증 등과 같은 다양한 내과적 질환과 연관이 있으므로 이에 대한 감별과 함께 비만을 진단하는 것이 중요하다. 비만은 다양한 유전, 환경적 요인에 의해 발생할 수 있으며, 일차성 비만과 이차성 비만으로 분류할 수 있다.¹ 일차성 비만은 개체가 섭취한 에너지의 총량과 소비하는 에너지의 균형이 무너진 상태, 즉 섭취 에너지가 소비에너지를 넘는 상태에서 체지방이 증가하여 발생하는 것으로 설명된다.¹ 대부분의 비만의 경우 일차성 비만에 해당되지만, 성인의 경우 약 10%, 소아는 1% 정도에서 이차성 비만이 발견되기도 한다.² 이차성 비만에 대한 감별없이 비만을 치료할 경우 비만 치료가 어려운 경우가 있으며, 중요한 질환을 놓치는 경우가 발생할 수 있다. 이에 본 글에서는 이차성 비만의 원인과 진단에 대해서 소개하고자 한다.

비만의 진단과 치료 알고리즘

비만 환자를 진료실에서 만났을 때, 우선 체중과 신장을 측정하여 체질량지수를 산출하고, 대한비만학회 지침에 따라 체질량지수 25 kg/m² 이상인 경우에 비만으로 정의한다. 체질량지수 25 kg/m² 이상인 경우라면, 먼저 심혈관질환의 위험요인과 비만관련 동반질환을 평가하고, 동반질환에 대한 치료를 계획한다.³ 비만 환자를 치료하기 전에 반드시 고려해야 하는 것은 체중 증가의 원인을 확인하는 것이다. 여기에는 식사 습관, 생활 습관, 연령, 인종, 유전적 요인, 사회경제적인 요소, 신경내분비 변화, 장내 미생물, 환경 화학물질 및 독소 등의 다양한 위험요인이 복합적으로 관여하는 경우가 많아 어떤 한 가지 원인만으로 설명이 어렵다.¹ 특히 일부 비만 환자에서는 비만의 이차적인 원인이 있고, 이러한 비만을 이차성 비만이라고 칭할 수 있으며,^{4,5} 유전 및 선천성 장애, 약물, 신경 및 내분비계 질환, 정신과 질환 등의 원인에 의한 경우 정확한 원인이 감별되어야 비교적 효과적인 체중 감량을 기대할 수 있으므로 이의 감별에도 주의를 기울여야 한다.⁵ 따라서 비만 치료 전에

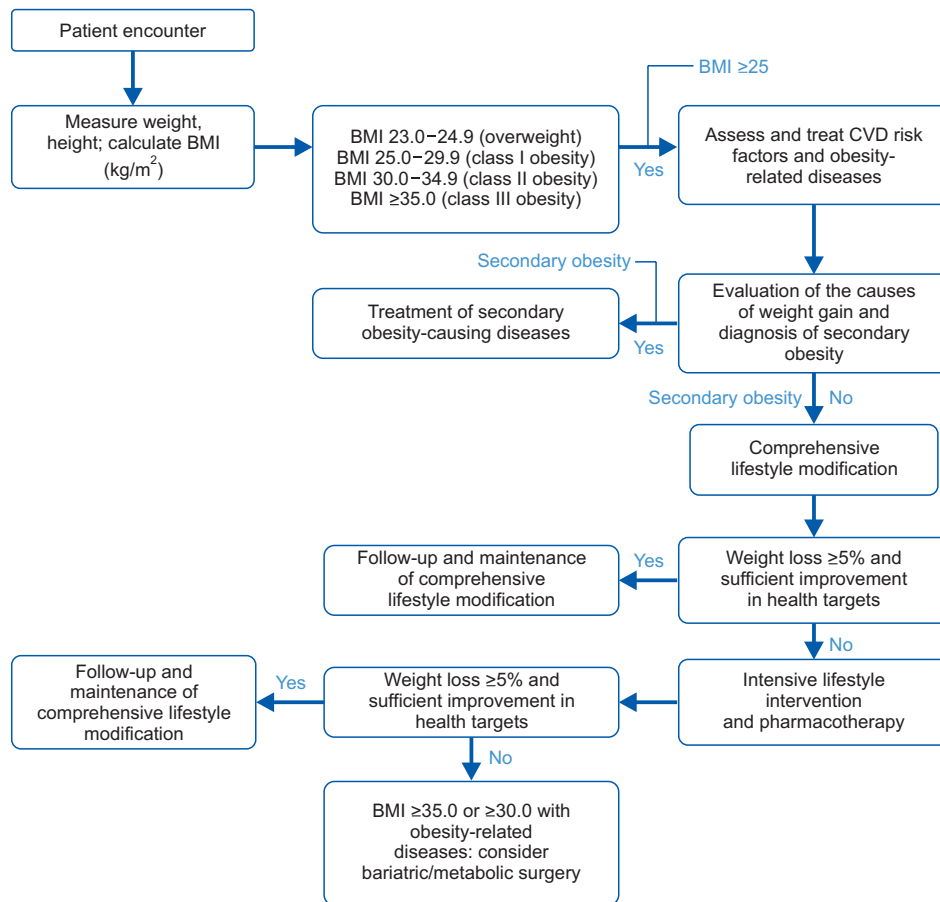


Fig. 1. Treatment algorithm for the primary care of patients with obesity (Reference: 2020 Korean Society for the Study of Obesity Guidelines for the Management of Obesity in Korea). BMI, body mass index; CVD, cardiovascular disease.

이차성 비만에 대한 평가가 우선시되어야 하겠다(Figure 1).

이차성 비만의 원인

1. 신경 및 내분비계 질환

이차성 비만과 관련이 있는 신경 및 내분비질환은 매우 다양하다. 대표적인 질환은 갑상선기능저하증, 쿠싱증후군, 다낭성난소증후군, 성장호르몬결핍증, 시상하부성 비만, 저성선호르몬증, 인슐린증, 여성부 갑상선기능저하증 등이 있다(Table 1).

갑상선기능저하증의 경우 전신 대사 저하 및 열 발생 저하가 발생하며, 연부 조직 부종이 동시에 발생할 수 있으므로 체중이 증가한다.^{6,7} 갑상선기능저하증의 원인은 자가면역질환(하시모토갑상선염, 위축성 갑상선염), 갑상선절제술, 방사선치료, 선천성 갑상선염, 약물(아미오다론, 리튬, 인터페론 알파), 요오드과다섭취, 뇌하수체 이상이 있다.^{8,9} 뇌하수체 기능이상으로 인한 갑상선기능저하증시에는 혈액검사에서 정상 갑상선자극호르몬(thyroid stimulating hormone, TSH)과 함께 낮은 갑상선호르몬(유리 티록신 Free thyroxine, Free T4) 수치를 보

이게 되므로, 이를 잘 감별하여 치료해야 한다.^{10,11}

쿠싱증후군은 의인성 쿠싱증후군(iatrogenic Cushing Syndrome), 쿠싱병(Cushing's disease), 부신 종양과 결절성 증식증, 이소성 부신 피질자극호르몬 증후군에 의해 발생될 수 있으며, 임상외가 쿠싱증후군을 진단하는 1단계는 임상 양상을 통해 쿠싱증후군을 의심하는 것이다.¹² 환자에게 구심성비만, 피로, 보라색선조, 당뇨병, 고혈압이 있다면, 쿠싱증후군을 의심해야 한다. 진단의 2단계는 약물 확인이다. 글루코코르티코이드 외부 주입(자가면역질환, 염증질환 치료 목적), 일부 음식, 영양제, 특정 한약재(주기적, 장기적 복용 시), 생리적 용량의 국소 또는 흡입 글루코코르티코이드에도 의인성 쿠싱증후군이 유발 가능하다.¹³⁻¹⁵ 특히 간의 스테로이드 대사에 간섭을 일으키는 약제와 병용시 의인성 쿠싱증후군이 더 쉽게 발생한다. 진단의 3단계는 고코르티솔혈증의 확인을 위한 선별검사 진행이다. 비만 환자를 처음 진료 시 갑상선 기능, 혈청 코티솔 등을 평가하는 것도 비교적 흔한 내분비질환에 의한 이차성 비만을 진단하는데 도움이 될 수 있다. 시상하부성 비만도 이차성 비만의 중요한 원인이나, 드물게 발생하므로 진료실에 놓치기 쉽다. 시상하부는 에너지 조절의 가장 중요한 중추로 알려져 있으며, 시상하부가 손상될 경우, 식욕의 증가, 신체 대사의 저하, 성장호르몬 결핍, 코

Table 1. Causes of secondary obesity

Classification	Causes
Neuroendocrine diseases	Hypothalamic obesity: brain tumors, inflammation, trauma, neurosurgery, radiation therapy, cerebral aneurysm Hypothyroidism Cushing syndrome Insulinoma Polycystic ovary syndrome Growth hormone deficiency
Genetic causes	Monogenic obesity Leptin and leptin receptor deficiency Proopiomelanocortin (POMC) deficiency Melanocortin Receptor 4 (MC4R) deficiency Prohormone convertase deficiency BDNF and TrkB insufficiency SIM 1 insufficiency Syndromic obesity Prader-Willi syndrome Bardet-Biedl syndromes Beckwith-Wiedemann syndrome Alstrom-Hallgren syndrome Carpenter syndrome Cohen syndrome
Drugs	Antipsychotics: thioridazine, olanzapine, clozapine, quetiapine, risperidone Tricyclic antidepressant: amitriptyline, nortriptyline α 2-Adrenoceptor Antagonist: imipramine, mirtazapine Selective Serotonin Reuptake Inhibitor: paroxetine Anticonvulsant: valproate, carbamazepine, gabapentine Antidiabetics: insulin, sulfonylurea, glinide, thiazolidinedione 5-HT2 receptor antagonist: pizotifen Antihistamine: cyproheptadine β -blocker: propranolol α -blocker: terazocin Steroids: oral contraceptive, glucocorticoid
Psychiatric disorders	Binge-eating disorder Seasonal affective disorder

티코스테로이드 대사 이상이 발생하면서 비만이 발생할 수 있다. 시상하부 주변의 종양, 외상, 염증성 질환에 의해 발생할 수 있으며, 두개인두종(craniopharyngioma)에 의해 발생하는 경우가 50% 이상이다.¹⁶ 두개인두종의 치료를 위해 수술이나 방사선치료를 시행한 경우가 가장 흔한 시상하부성 비만의 원인이다.¹⁷ 최근 한 보고에 따르면, 시상하부성 비만 환자에서 비만대사수술이 환자의 체중 조절에 가장 효과적이었으며,¹⁸ 적극적인 약물치료 역시 환자의 체중 조절에 어느 정도 도움이 되었다. 따라서 시상하부성 비만을 치료, 예방하기 위해 적극적인 의료진의 개입을 통한 약물치료 및 수술적 치료 등을 시행하는 것이 매우 중요하다. 성장호르몬 결핍증은 제지방 감소와 복부 비만을 유발하며,¹⁹ 성장호르몬 보충 투여 시에 이는 호전된다.^{20,21} 과거 성장호르몬 결핍증은 소아 청소년기에서의 성장과 발육만을 위해서 치료가 이루어 지다가, 근래에는 성장호르몬이 신체 대사를 조절하는 주요한 호르몬으로 밝혀짐에 따라 성인에서도 적응증에 해당되는 경우 보충 투여 치료가 권고되고 있다.^{22,23} 성장호르몬 결핍증 성인에서 성장호르몬 치료가 필요하지 여부를 결정하는 것은 정확한 임상 평가하에 이루어져야 한다.

2. 유전 및 선천성 장애

이차성 비만과 연관이 있는 대표적인 유전 및 선천적 질환은 Table 1에 정리하였다. 비만 발생과 관련이 있는 대표적인 유전자 돌연변이가 ob 유전자 돌연변이와 관련된 렙틴 분비의 장애이다.²⁴ 렙틴은 지방 세포에서 분비되는 펩티드 호르몬으로 식욕을 억제하고 에너지 소모를 촉진시키는 기능을 가진다. 이러한 ob 유전자의 돌연변이로 인해 심각한 비만이 생긴 가계가 보고된 바 있으며, 렙틴 치료로 유의한 호전을 보인 증례가 있다.^{24,25} 이외에도 렙틴 수용체, Proopiomelanocortin (POMC), Melanocortin 4 receptor (MC4R) 등의 유전자 돌연변이가 사람의 비만 유발과 관련이 있음이 알려져 있고,^{26,27} 프라더-윌리 증후군(Prader-Willi syndrome) 등 일부 선천성 장애에서도 성선 기능장애 및 지능 저하 등과 함께 비만이 그 중요한 임상상의 하나로 동반된다.²⁸ 프라더-윌리 증후군은 15q11.2-q13 유전자의 발현이상으로 나타나는 신경발달적 질환으로 1956년 Prader 등^{29,30}에 의해 처음 보고되었다. 유병률은 10,000-30,000명 당 한명이며,

출생 후 연령에 따라 변화하는 이상식이 습관이 특징이다. 출생시의 근긴장저하로 인한 흡입 장애는 식욕저하를 일으키나, 유아 후기에서 아동 초기에 이르면 포만중추의 이상으로 인하여 식욕 향진이 나타나고, 이로 인하여 비만을 나타내기 쉽다. 발달 지연, 지적장애, 성장호르몬 결핍 및 성장장애, 성호르몬결핍, 수면무호흡, 색소저형성, 작은 키, 다발성 우식증, 치아 마모증이 프라더-윌리 증후군에서 나타날 수 있는 임상양상이다.²⁸

이처럼 소아 비만 환자를 진료할 때는 유전 및 선천성 장애로 인한 이차성 비만을 의심해야 하는 경우가 있다. 비만과 함께 기이한 외형, 저신장, 성장속도 둔화, 발달지연, 사춘기 지연 등이 동반된다면, 반드시 이차성 비만을 진단하기 위한 검사를 진행하는 것이 좋다.^{31,32} 이러한 증상과 징후는 소아 비만 환자의 진료에서 드물지만 임상적으로 중요하므로, 임상이가 잘 관찰하고 의심하는 것이 중요하다(Figure 2).³¹

3. 약물

일부의 항정신병약물, 삼환계 항우울제, 항전간제, 당뇨병 치료제, 스테로이드제제 등은 체중 증가를 유발하는 원인이 될 수 있다(Table 1). 특히 성인에서 만성질환을 동반하여 다수의 약물을 복용하는 경우에는 약물로 인한 체중 증가가 문제가 될 수 있다.³³ Clozapine, olanzapine, sertindole, risperidone, amitriptyline, cyproheptadine, lithium 등은 체중 증가를 유발한다. 항전간제인 valproate, carbamazepine, gabapentin 등도 종종 체중 증가의 원인이 된다. 하지만 topiramate와 zonisamide 등은 체중 증가가 관찰되지 않는다.³³ 혈당강하제로서는 인슐린(insulin), 설폰요소제(sulfonylurea), 티아졸리디네디온(thiazolidinedione)이 체중 증가를 유발하는 반면 Sodium Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) 억제제와 Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 유도체는 체중 감소 효과가 있다. 최근 GLP-1 유도체 중 리라글루티드의 경우 항비만약제로도 사용되고 있다.^{34,35} 특정 약물이 치료 목적으로 반드시 필요하다면, 체중 증가의 부작용이 있더라도 사용해야 하지만 많은 약물이 체중에 영향을 줄 수 있기 때문에 임상가는 이러한 부분에 대해서 고려하여 약물을 처방해야 하며, 체중 증가가 환자에게 해로운 상황이라면, 적절히 대체약을 사용해 볼 수도 있겠다.

4. 정신질환

행동장애 또는 정서장애와 같은 일부 정신과적 요인은 비만의 원인이 될 수 있다. 폭식장애(binge-eating disorder) 및 계절정동장애(seasonal affective disorder)가 비만과 동반되며, 이들은 세로토닌 분비 또는 재흡수를 조절하는 약제를 통해 치료할 수 있다.^{36,37}

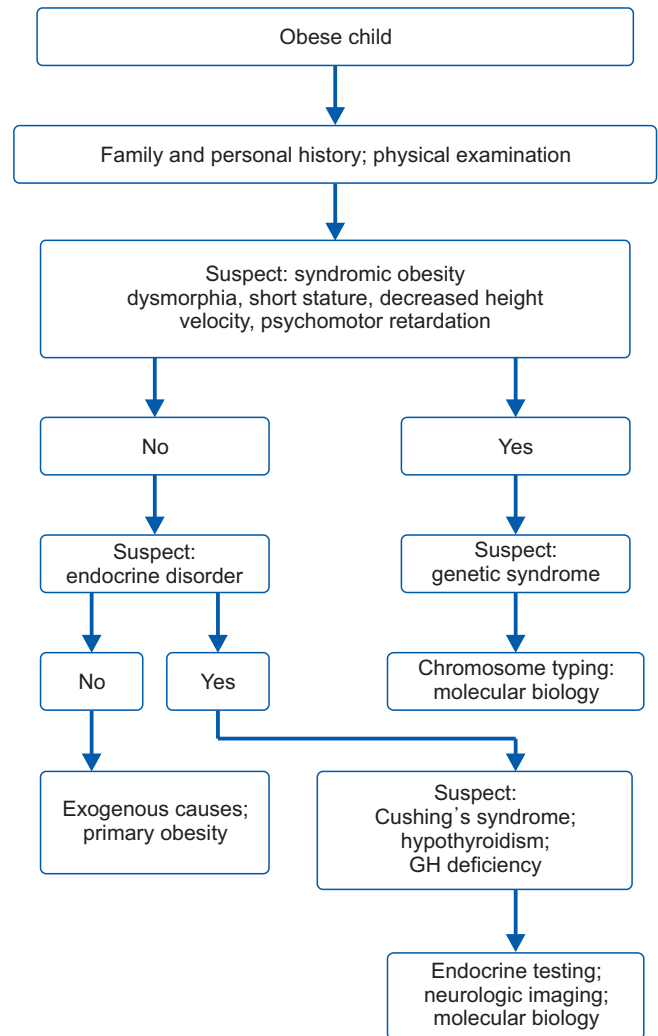


Fig. 2. Diagnostic algorithm for childhood with obesity. GH, growth hormone.

이차성 비만 진단을 위한 실험실 평가

일반적인 실험실 평가는 공복 포도당(필요시 혈장 인슐린), 지질, 간효소 수치, 갑상선 기능 선별 검사(TSH, 필요시 free T4)를 포함하여 비만인 모든 환자에게 고려될 수 있다.³⁸ 임상적 단서가 있는 경우, 생식선 기능 및/또는 쿠싱증후군 진단을 위해 성호르몬 및 성선자극호르몬, 혈청 코르티솔 검사 및 부신피질자극호르몬 검사도 시행해 볼 수 있다.³⁸ 유전자 비만에 대한 진단은 임상적으로 의심되는 특정 환자(예: 조기 발병 비만, 지적 결핍 유무, 이상형 특징/기형 선천적 기형, 행동 문제, 과식증 및/또는 현저한 가족력)에서 선택적으로 시행될 수 있다.

요약 및 결론

이차성 비만의 유병률은 성인에서 10% 미만, 소아에서 1% 정도로 일차성 비만에 비해 매우 낮다. 그러나 이차성 비만을 동반한 경우에는 정확한 감별을 통해 원인 치료가 이루어질 때에 효과적인 체중 감량을 기대할 수 있으므로, 의료진은 주의 깊게 이차성 비만을 진단할 필요가 있다. 이차성 비만의 원인은 신경 및 내분비질환, 유전 및 선천성 질환, 약물, 정신질환으로 크게 나눌 수 있다. 이차성 비만과 관련이 있는 신경 및 내분비질환은 매우 다양하다. 대표적인 질환은 갑상선기능저하증, 쿠싱증후군, 다낭성난소증후군, 성장호르몬 결핍증, 시상하부성 비만, 저성선호르몬증, 인슐린종 등이 있다. 이차성 비만의 경우, 비만환자를 진료하는 임상주의 의심과 신체진찰이 매우 중요하다. 성인에서는 다양한 내분비질환과 약물에 대한 면밀한 검토가 필요하며, 소아에서는 비만과 함께 기이한 외형, 저신장, 성장속도 둔화, 발달지연, 사춘기 지연 등이 동반되어 있다면, 반드시 이차성 비만을 위한 검사를 진행하는 것이 좋다.

이해충돌

이 논문에는 이해관계 충돌의 여지가 없음.

연구비 수혜

없음.

감사의 글

논문 검토와 수정을 해주신 리서치팩토리아에게 감사드립니다.

ORCID

Bo-Yeon Kim <https://orcid.org/0000-0002-3658-2351>

참고문헌

- Rosenbaum M, Leibel RL, Hirsch J. Obesity. *N Engl J Med* 1997;337:396-407.
- Reinehr T, Hinney A, de Sousa G, Austrup F, Hebebrand J, Andler W. Definable somatic disorders in overweight children and adolescents. *J Pediatr* 2007;150:618-22, 622.e1-5.
- Kim BY, Kang SM, Kang JH, et al. 2020 Korean Society for the Study of Obesity Guidelines for the Management of Obesity in Korea. *J Obes Metab Syndr* 2021;30:81-92.
- Chiumello G, Manzoni P, Beccaria L, Simone P. Secondary obesity. *Nutr Res* 1993;13(Suppl 1):S109-16.
- Allen G, Safranek S. FPIN's clinical inquiries. Secondary causes of obesity. *Am Fam Physician* 2011;83:972-3.
- Sanyal D, Raychaudhuri M. Hypothyroidism and obesity: an intriguing link. *Indian J Endocrinol Metab* 2016;20:554-7.
- Biondi B. Thyroid and obesity: an intriguing relationship. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:3614-7.
- Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. *Lancet* 2004;363:793-803.
- Almandoz JP, Gharib H. Hypothyroidism: etiology, diagnosis, and management. *Med Clin North Am* 2012;96:203-21.
- Persani L. Clinical review: Central hypothyroidism: pathogenic, diagnostic, and therapeutic challenges. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3068-78.
- Persani L, Bonomi M, Radin R, Beck-Peccoz P. Diagnostic and therapeutic challenges of acquired thyrotropic deficiency. *Ann Endocrinol (Paris)* 2012;73:138-40.
- Loriaux DL. Diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 2017;376:1451-9.
- Fukuhara D, Takiura T, Keino H, Okada AA, Yan K. Iatrogenic Cushing's syndrome due to topical ocular glucocorticoid treatment. *Pediatrics* 2017;139:e20161233.
- Scutelnicu A, Panaitescu AM, Ciobanu AM, et al. Iatrogenic Cushing's syndrome as a consequence of nasal use of Beta-methasone spray during pregnancy. *Acta Endocrinol (Buchar)* 2020;16:511-7.
- Joshi RR, Maresh A. Iatrogenic Cushing's syndrome and adrenal insufficiency in infants on intranasal dexamethasone drops for nasal obstruction- case series and literature review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2018;105:123-6.
- Hochberg I, Hochberg Z. Hypothalamic obesity. *Endocr Dev* 2010;17:185-96.
- Müller HL. Craniopharyngioma and hypothalamic injury: latest insights into consequent eating disorders and obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2016;23:81-9.
- van Santen SS, Wolf P, Kremenevski N, et al. Bariatric surgery for hypothalamic obesity in craniopharyngioma patients: a retrospective, matched case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106:e4734-45.
- Scacchi M, Pincelli AI, Cavagnini F. Growth hormone in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23:260-71.
- Gasco V, Prodam F, Grotoli S, et al. GH therapy in adult GH

- deficiency: a review of treatment schedules and the evidence for low starting doses. *Eur J Endocrinol* 2013;168:R55–66.
21. Lubrano C, Tenuta M, Costantini D, et al. Severe growth hormone deficiency and empty sella in obesity: a cross-sectional study. *Endocrine* 2015;49:503–11.
 22. Díez JJ, Sangiao-Alvarellos S, Cordido F. Treatment with growth hormone for adults with growth hormone deficiency syndrome: benefits and risks. *Int J Mol Sci* 2018;19:893.
 23. Boguszewski CL. Update on GH therapy in adults. *F1000Res* 2017;6:2017.
 24. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997;387:903–8.
 25. Licinio J, Caglayan S, Ozata M, et al. Phenotypic effects of leptin replacement on morbid obesity, diabetes mellitus, hypogonadism, and behavior in leptin-deficient adults. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:4531–6.
 26. Gregoric N, Groselj U, Bratina N, et al. Two cases with an early presented proopiomelanocortin deficiency– a long-term follow-up and systematic literature review. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:689387.
 27. Aykut A, Özen S, Gökşen D, et al. Melanocortin 4 receptor (MC4R) gene variants in children and adolescents having familial early-onset obesity: genetic and clinical characteristics. *Eur J Pediatr* 2020;179:1445–52.
 28. Goldstone AP. Prader–Willi syndrome: advances in genetics, pathophysiology and treatment. *Trends Endocrinol Metab* 2004;15:12–20.
 29. Ledbetter DH, Riccardi VM, Airhart SD, Strobel RJ, Keenan BS, Crawford JD. Deletions of chromosome 15 as a cause of the Prader–Willi syndrome. *N Engl J Med* 1981;304:325–9.
 30. Ledbetter DH, Mascarello JT, Riccardi VM, Harper VD, Airhart SD, Strobel RJ. Chromosome 15 abnormalities and the Prader–Willi syndrome: a follow-up report of 40 cases. *Am J Hum Genet* 1982;34:278–85.
 31. Han JC, Lawlor DA, Kimm SY. Childhood obesity. *Lancet* 2010;375:1737–48.
 32. Stipančić G, Šepec MP. Secondary causes of obesity in children and adolescents. *Central Eur J Paed* 2018;14:1–11.
 33. Allison DB, Mentore JL, Heo M, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999;156:1686–96.
 34. Lazzaroni E, Ben Nasr M, Lorelli C, et al. Anti-diabetic drugs and weight loss in patients with type 2 diabetes. *Pharmacol Res* 2021;171:105782.
 35. Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycaemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA* 2010;303:1410–8.
 36. Rosenthal NE, Genhart M, Jacobsen FM, Skwerer RG, Wehr TA. Disturbances of appetite and weight regulation in seasonal affective disorder. *Ann N Y Acad Sci* 1987;499:216–30.
 37. Agüera Z, Lozano–Madrid M, Mallorquí–Bagué N, Jiménez–Murcia S, Menchón JM, Fernández–Aranda F. A review of binge eating disorder and obesity. *Neuropsychiatr* 2021;35:57–67.
 38. van der Valk ES, van den Akker ELT, Savas M, et al. A comprehensive diagnostic approach to detect underlying causes of obesity in adults. *Obes Rev* 2019;20:795–804.