

# 성장과정의 체중변화와 인슐린저항성 및 Adiponectin 농도와의 관계

연세대학교 의과대학 내분비대사내과, 아주대학교 의과대학 내분비대사내과<sup>1</sup>, 21세기 당뇨병·혈관 연구소<sup>2</sup>

김철식 · 박진아 · 조민호 · 남주영 · 박종숙 · 김뜰미 · 김대중<sup>1</sup> · 이관우<sup>1</sup>  
안철우 · 차봉수 · 임승길 · 이현철 · 김경래 · 허갑범<sup>2</sup>

## The Relation of Weight Change during Growth to Insulin Resistance and Serum Adiponectin Concentrations

Chul Sik Kim, M.D., Jina Park, M.D., Min Ho Cho, M.D., Joo Young Nam, M.D.,  
Jong Suk Park, M.D., Dol Mi Kim, M.D., Dae Jung Kim<sup>1</sup>, M.D., Kwan Woo Lee<sup>1</sup>, M.D.,  
Chul Woo Ahn, M.D., Bong Soo Cha, M.D., Sung Kil Lim, M.D.,  
Hyun Chul Lee, M.D., Kyung Rae Kim, M.D., Kap Bum Huh<sup>2</sup>, M.D.

*Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine,  
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea,  
Department of Endocrinology and Metabolism, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea<sup>1</sup>,  
21th Century Diabetes and Vascular Research Institute<sup>2</sup>*

### 요 약

**연구배경:** 본 연구는 성장과정에서의 체중변화가 인슐린저항성 및 그 강력한 결정인자로 알려진 혈청 adiponectin 농도와 어떠한 관계를 갖는지를 연구하기 위해 태아시기의 영양상태를 반영하는 출생체중과 현재의 비만상태 그리고 체중의 변화와 인슐린저항성 및 혈청 adiponectin 농도와의 관계를 조사하였다.

**방법:** 2003년 4월 서울특별시 서대문구 소재의 한 중학교에서 무작위로 선발된 165명을 연구대상으로 하여 출생체중에 따라 저출생 체중아군, 정상출생 체중아군, 그리고 과출생 체중아군으로 구분을 하여 신장, 체중, 허리둘레, 체지방을 측정하였고 인슐린저항성과 관계된 생화학검사를 시행하였다. 또한 현재체중 및 성장과정 동안의 체중의 변화를 파악하여 각 군들간의 신체계측, 혈청 adiponectin 농도 및 인슐린저항성과 관계된 여러 생화학검사를 시행하였다.

**결과:** 출생체중과 인슐린저항성과는 음의 상관관계를 보였으나 통계적으로 유의하지 않았고, 현재 비만한 사람 및 출생 이후 성장과정에서 비만해진 사람에게서 인슐린저항성이 높게 나타났다. 혈청 adiponectin 농도는 현재 체중과 음의 상관관계를 가지며, 출생 체중이 저체중이거나 성장과정에서 비만해지는 여자에게서 유의하게 낮게 나타났다.

**결론:** 저출생 체중이는 성장과정에서 인슐린저항성이 생길 가능성이 높으며 이후 대사증후군의 발생 위험이 증가하는 고위험군이며, 특히 성장과정에서 체중증가가 많은 경우 그 위험이 더욱 높다고 할 수 있다. 또한 저출생 체중아들의 인슐린저항성의 발생에는 혈청 adiponectin 농도의 감소가 밀접한 관계를 갖는 것으로 생각된다.

저출생 체중아를 예방하기 위해서는 임신부의 적절한 영양섭취가 필요하며, 저출생 체중아로 출생한 아이들은 생활습관, 특히 식사와 운동요법을 철저히 시행해야 대사증후군으로 발전하지 않을 수 있을 것으로 사료된다.

중심단어: 인슐린저항성, 출생체중, 현재체중, 체중변화, Adiponectin

## 서 론

최근 우리나라에서는 사회전반에 걸친 급속한 발전과 함께 당뇨병, 내당능장애 및 대사증후군의 발생이 증가하는 추세이며 이와 맞물려 심혈관질환의 발생 또한 증가하고 있다.

Hales 등<sup>1)</sup>은 태아기 및 신생아기의 영양결핍이 내분비 체계의 형성 부전을 일으키고 이는 베타 세포의 인슐린 분비부전을 초래할 것이라고 주장하면서 절약형질가설 (thrifty phenotype hypothesis)을 제2형 당뇨병의 한 병인으로 제시하였다<sup>2)</sup>. 이후 출생체중과 인슐린저항성에 관한 상당히 많은 연구가 진행이 되었고 대부분의 경우에서 저출생 체중아인 경우에 높은 인슐린저항성을 보였으며<sup>3)</sup>, 한국인을 대상으로 한 연구에서도 비슷한 결과를 보였다<sup>4)</sup>.

지방세포에서 특이적으로 발견되고 만들어지는 adiponectin은 당대사 및 인슐린저항성에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으며, 비만한 사람과 제2형 당뇨병 환자에서 농도가 감소되어있다<sup>5-9)</sup>. 또한 관상동맥질환 환자들에게서 혈청 adiponectin 농도의 감소를 관찰할 수 있는데 이는 adiponectin이 죽상생성을 억제하는 효과가 있고 그 감소는 곧 동맥경화증의 발생에 중요한 역할을 하는 것으로 보고 있다<sup>10)</sup>.

비만과 adiponectin의 연관성에 대한 연구는 많이 시행되어 있으며 최근에는 소아 및 청소년비만과 adiponectin의 연관성에 대해서도 몇몇 연구가 시행되어, 성인과 마찬가지로 adiponectin 농도와 체중은 음

의 상관관계가 있는 것으로 나타났다<sup>11-13)</sup>. 하지만 출생체중, 현재체중 및 성장과정에서 체중변화 등과 인슐린저항성 및 adiponectin과의 관계에 대해서는 보고된 바가 별로 없다. 이에 저자들은 우리나라 청소년을 대상으로 출생체중, 현재체중 및 성장과정에서의 체중의 변화가 인슐린저항성 및 그 강력한 결정인자로 알려진 혈청 adiponectin 농도와 어떠한 관계를 갖는지를 조사하였다.

## 방 법

### 1. 대상

2003년 4월 서울특별시 서대문구 소재의 한 중학교에서 출생체중을 기준으로 무작위 선발된 165명을 연구대상으로 하였다. 가정통신을 통한 설문을 시행하여 출생체중을 파악하였으며 저출생 체중아군 (2.5 kg 미만) 13명, 정상출생 체중아군 (2.5 이상 및 4.2 kg 미만) 135명, 그리고 과출생 체중아군 (4.2 kg 이상) 17명에게서 출생체중 및 신장, 현재의 신체계측, 혈압 등을 측정하였고 생화학검사를 시행하였다.

### 2. 방법

#### 1) 신체계측 및 혈압 측정

모든 수검자는 가벼운 옷을 착용한 상태로 신체계측을 하였다. 신장과 체중을 측정하고, 체중 (kg)을 신장의 제곱 (m<sup>2</sup>)으로 나누어 체질량지수를 계산하였다. 허리둘레는 수검자가 평평한 바닥에 다리를 30 cm 정도 벌리고 서있는 상태에서 줄자를 이용하여 가장 낮은

늑골과 장골농선 사이에서 측정하였다. 체지방은 임피던스(impedance)의 원리를 이용한 체지방측정기 (Body fat analyzer, Model TBF-105N: Cas Co., Seoul, Korea)를 이용하여 측정하였다.

혈압은 수검자가 5분 이상 안정을 취한 상태에서 의자에 앉아 표준화된 수은혈압기를 이용하여 우측 팔에서 최소 1분 이상 간격을 두고 두 차례 측정하여 평가하였다<sup>4)</sup>.

### 2) 채혈 및 혈청학적 검사

혈당, 혈청 인슐린, 총콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, 중성지방을 측정하기 위해 저녁 10시부터 금식한 후 다음날 아침 9시에 채혈하였다. 혈당은 glucose oxidase method (747 automatic analyzer, Hitachi, Tokyo, Japan)을 이용하여 측정하였고 혈청 인슐린과 C-펩타이드는 방사면역측정법(Linco Research Inc., Missouri, USA)을 이용하여 측정하였다. 인슐린저항성에 대한 측정은 homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR)를 이용하였고 인슐린분비는 homeostasis model assessment of  $\beta$ -cell function (HOMA-B)를 이용하여 측정하였으며 공식은 각각 다음과 같다.

$$\text{HOMA-IR} = \text{fasting insulin } (\mu\text{U/mL}) \times \text{fasting plasma glucose (mmol/l)} / 22.5$$

$$\text{HOMA-B} = 20 \times \text{fasting insulin } (\mu\text{U/mL}) / [\text{fasting plasma glucose (mmol/l)} - 3.5]$$

혈청 총콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, 중성지방은 효소비색법 (enzymatic colorimetric method)을 이용한 자동분석기 (Au5200, Olympus, Tokyo, Japan)를 이용하여 측정하였고, LDL-콜레스테롤은 Friedwald 공식을 이용하여 산출하였다<sup>5)</sup>.

### 3) 혈청 adiponectin 농도

혈청을 영하 70℃에 냉동보관하였다가 동시에 검사를 진행하였다. 항인간 adiponectin 항체 (Komed Co., Seoul, Korea)를 이용하여 항원항체 반응을 유발한 후 ELISA 법 (Hitachi 747 analyzer, Tokyo, Japan)을 이용하여 adiponectin 농도를 측정하였다.

4) 출생체중, 현재체중 및 체중변화에 따른 분류  
출생체중 외에도 현재체중을 체지방지수 (body mass index, BMI)에 따라 저체중 (18.5 미만), 정상체중 (18.5~23.0), 과체중아 (23.0 이상)군으로 구분을 하였다.

출생체중과 현재체중을 비교하여 출생 시 저체중이며 현재는 정상 또는 과체중인 경우와 출생 시 정상체중이며 현재 과체중인 경우를 ‘Catch-up’군으로 정의하였다.

또한 출생 시 과체중이며 현재체중이 정상 또는 저체중인 경우와 출생 시 정상체중이며 현재 저체중인 경우를 ‘Catch-down’군으로 하였으며 나머지 경우를 ‘No-change’군으로 정의하였다.

## 3. 분석방법

모든 결과치는 평균±표준편차로 나타내었다. 출생체중, 현재체중 및 체중변화에 따른 각 군별의 임상적 특성을 비교하기 위해 Student's t-test를 시행하였으며 인슐린저항성과 신체계측 및 임상적 특성과의 상관관계를 분석하기 위해 Pearson 상관분석을 시행하였다.

통계분석은 SPSS program for Windows version 11.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였고, P 값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의하다고 평가하였다.

## 결 과

### 1. 연구대상의 임상적 특성

남자 84명, 여자 81명이었으며, 평균 나이는 13.2세 (12~15세)였으며 남녀간의 차이는 없었다. 남자가 여자에 비해 신장과 체중이 더 컸으나 체질량지수는 차이가 없었다. 체지방율은 여자에서 남자에 비해 2배 이상 더 높은 것으로 나타났으며 허리둘레는 남자에서 더 컸다. 양군 간의 혈압의 차이는 없었으며, 혈당, 혈청 인슐린농도, HOMA-IR도 차이가 없었다. 한편 여자에서 총콜레스테롤 및 HDL-콜레스테롤치가 더 높게 나타났으며, 중성지방치는 차이가 없었다. 여자의 혈청 adiponectin 농도가 남자에 비해 더 높게 나타났 다 (Table 1).

출생 시 체중을 기준으로 저출생 체중아군, 정상출생 체중아군, 과출생 체중아군은 각각 13명, 135명, 17

**Table 1.** Clinical Characteristics of Subjects\*

	Male (n=84)	Femal (n=81)	P value
Age (year)	13.13±0.89	13.26±0.93	0.367
Weight (kg)	56.60±13.99	52.52±9.52	<b>0.031</b>
Height (cm)	161.89±8.86	157.20±4.55	<b>&lt;0.001</b>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.43±4.35	21.20±3.47	0.701
Birth weight (gm)	3462.38±676.76	3214.81±530.19	<b>0.010</b>
Body fat component (%)	11.86±7.92	25.82±7.64	<b>&lt;0.001</b>
Waist circumference (cm)	74.47±10.22	68.74±6.37	<b>&lt;0.001</b>
SBP (mmHg)	117.55±13.48	113.73±12.16	0.058
DBP (mmHg)	73.99±10.39	73.27±9.37	0.643
Cholesterol (mg/dL)	164.57±27.32	176.32±24.64	<b>0.004</b>
Triglyceride (mg/dL)	76.15±33.82	81.30±30.82	0.309
HDL-C (mg/dL)	44.44±8.77	48.86±8.15	<b>0.001</b>
LDL-C (mg/dL)	104.90±24.05	111.20±21.21	0.077
Fasting glucose (mg/dL)	98.27±8.90	97.31±9.29	0.505
Serum insulin (μIU/mL)	7.25±5.17	8.18±5.08	0.247
C-peptide (ng/mL)	1.90±0.65	1.99±0.52	0.311
HOMA-IR	1.78±1.32	1.99±1.33	0.309
HOMA-B	78.77±59.48	93.40±71.25	0.156
Adiponectin (μg/mL)	3.26±1.47	4.49±1.53	<b>&lt;0.001</b>

\* Values are mean±SD. BMI, body mass index; SBP and DBP, systolic blood pressure and diastolic blood pressure; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol, LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR, Homeostasis model assessment for insulin resistance; HOMA-B, Homeostasis model assessment for β-cell function, respectively

명이었다. 신체계측의 결과를 분석해 보면 과출생 체중아군이 정상출생 체중아군에 비해 현재 체중이 더 높은 것으로 나타났지만 신장, 체질량지수 및 체지방률은 차이가 없었다. 저출생 체중아군에서 정상출생 체중아군보다 수축기혈압과 이완기혈압이 높은 것으로 나타났지만 정상 혈압 범위 내였다. 허리둘레는 과출생 체중아군이 저출생 체중아군 및 정상출생 체중아군에 비해 컸지만 유의하지는 않았다(Table 2).

## 2. 출생체중과 신체계측치 및 임상적 특성과의 관계

출생체중과 상관관계를 보이는 인자를 찾기 위한 상관분석 결과를 보면, 출생체중과 의미 있는 양의 상관

관계를 보이는 변수는 성별 및 몸무게, 신장, 체질량지수, 허리둘레 등의 신체계측치였고 혈압, 총콜레스테롤농도, HDL-콜레스테롤농도, 공복혈당, HOMA-IR 등 대사증후군과 관련된 지표들은 음의 상관관계를 보였지만 유의하지는 않았다. 출생체중과 혈청 adiponectin 농도와의 관계는 양의 상관관계를 보였지만 유의하지는 않았다(Table 3).

## 3. 체중과 HOMA-IR과의 관계

### 1) 출생체중

출생체중을 기준으로 저출생 체중아, 정상출생 체중아, 과출생 체중아군으로 나누어 각 군들의 인슐린저항성을 나타내는 HOMA-IR 값을 측정하였다. 출생체

**Table 2.** Clinical Characteristics of Subjects According to Birth Weight

	Birth weight		
	Low	Normal	High
Number	13	135	17
Age (year)	13.69±0.85	13.17±0.89	13.00±1.00
Sex (M:F)	6:7	64:71	14:3 <sup>*,§</sup>
Weight (kg)	54.35±12.71	53.86±11.43	60.67±15.84 <sup>§</sup>
Height (cm)	158.85±6.40	159.47±7.07	161.12±10.73
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.40±3.99	21.09±3.86	23.01±4.31
Birth weight (gm)	2293.85±129.39	3300.89±437.71 <sup>†</sup>	4458.82±300.12 <sup>†, §</sup>
Body fat component (%)	20.45±9.87	18.67±10.66	17.74±9.56
Waist circumference (cm)	71.81±8.15	70.93±8.36	77.29±12.46
SBP (mmHg)	124.08±16.98	114.57±12.50 <sup>†</sup>	118.00±10.84
DBP (mmHg)	79.08±10.64	72.73±10.00 <sup>†</sup>	76.65±6.15
Cholesterol (mg/dL)	175.31±30.43	170.15±26.47	168.06±25.92
Triglyceride (mg/dL)	86.00±55.63	78.14±30.50	77.35±24.37
HDL-C (mg/dL)	46.77±8.23	47.06±8.74	42.94±8.65
LDL-C (mg/dL)	111.34±30.13	107.46±22.05	109.65±24.21
Fasting glucose (mg/dL)	96.46±7.28	97.86±9.28	98.29±9.07
Serum insulin (μIU/mL)	9.19±6.301	7.59±4.96	7.44±5.62
C-peptide (ng/mL)	2.04±0.77	1.93±0.57	1.92±0.66
HOMA-IR	2.26±1.69	1.86±1.28	1.78±1.39
HOMA-B	93.97±48.22	85.41±67.99	84.01±61.68

\* Values are mean±SD. BMI, body mass index; SBP and DBP, systolic blood pressure and diastolic blood pressure; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol, LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR, Homeostasis model assessment for insulin resistance; HOMA-B, Homeostasis model assessment for β-cell function, respectively

<sup>†</sup> Significantly different between low birth weight group and normal birth weight group (P<0.05)

<sup>\*</sup> Significantly different between low birth weight group and high birth weight group (P<0.05)

<sup>§</sup> Significantly different between normal birth weight group and high birth weight group (P<0.05)

중이 낮은 군에서 HOMA-IR 값이 높은 경향을 보였으나 유의하지는 않았다(Table 2).

### 2) 현재체중

연구 당시의 체질량지수를 이용하여 저체중군, 정상체중군, 과체중군으로 나누어 각 군들의 HOMA-IR 값을 측정된 결과, 현재 비만한 군에서 HOMA-IR 값이 정상체중군 및 저체중군에 비해 높게 나타났다(Table 4).

### 3) 출생 이후 체중 변화

성장과정에서 체중의 변화에 따라 HOMA-IR 값을 측정하였다. HOMA-IR 값은 Catch-up 군에서 No change 군 및 Catch-down 군보다 높게 나타났으며 Catch-down 군은 No change 군에 비해 HOMA-IR 값이 낮게 측정되었다(Table 5).

### 4. 체중과 혈청 adiponectin 농도의 관계

혈청 adiponectin 농도는 남녀간의 유의한 차이가 관찰되어 남녀별로 체중과의 관계를 파악하였다.

**Table 3.** Correlation Between Birth Weight and Anthropometric and Clinical Characteristics\*

	<i>r</i>	<i>p</i>
Age (year)	0.043	0.579
Sex (male=1)	0.200	<b>0.010</b>
Weight (kg)	0.252	<b>0.001</b>
Height (cm)	0.280	<b>&lt;0.001</b>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.155	<b>0.046</b>
Body fat component (%)	-0.022	0.784
Waist circumference (cm)	0.184	<b>0.018</b>
SBP (mmHg)	-0.018	0.814
DBP (mmHg)	-0.061	0.439
Cholesterol (mg/dL)	-0.107	0.172
Triglyceride (mg/dL)	-0.094	0.232
HDL-C (mg/dL)	-0.125	0.111
LDL-C (mg/dL)	-0.050	0.522
Fasting glucose (mg/dL)	-0.026	0.746
Serum insulin (μIU/mL)	-0.135	0.085
C-peptide (ng/mL)	-0.100	0.203
HOMA-IR	-0.147	0.061
HOMA-B	-0.084	0.284
Adiponectin (μg/mL)	0.026	0.739

\* BMI, body mass index; SBP and DBP, systolic blood pressure and diastolic blood pressure; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol, LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR, Homeostasis model assessment for insulin resistance; HOMA-B, Homeostasis model assessment for β-cell function, respectively

### 1) 남자

남자의 경우 출생 체중에 따른 청소년기의 혈청 adiponectin 농도의 차이가 없었으나 현재 체중을 기준으로 했을 때에는 저체중인 군에서 가장 높게 나타났다. 또한 Catch-down 군에서 혈청 adiponectin 농도가 가장 높게 나타났다 (Table 6).

### 2) 여자

여자의 경우 출생 체중이 높은 군에서 혈청 adiponectin

**Table 4.** Current BMI and HOMA-IR

	BMI		
	Low	Normal	High
Number	40	78	45
HOMA-IR	1.49±0.89	1.64±0.94	2.64±1.84 <sup>*,†</sup>

\* Significantly different between low BMI group and high BMI group (P<0.001)

† Significantly different between normal BMI group and high BMI group (P<0.05)

**Table 5.** Weight Change and HOMA-IR

	Weight change		
	Catch-down	No change	Catch-up
Number	43	77	43
HOMA-IR	1.54±0.91	1.65±1.84 <sup>*</sup>	2.64±1.79 <sup>†,‡</sup>

\* Significantly different between catch-downs group and no change group (P<0.05)

† Significantly different between no change group and catch-up group (P<0.05)

‡ Significantly different between catch-down group and catch-up group (P<0.05)

농도가 높게 나타났으나 현재 체중을 기준으로 했을 때에는 과체중인 군에서 가장 낮게 나타났으며 Catch-up 군에서 혈청 adiponectin 농도가 가장 낮게 나타났다 (Table 7).

## 고 찰

출생 시 저체중으로 태어난 성인에서 제2형 당뇨병의 발생 위험이 증가되어 있다는 역학적 연구가 발표된 이후 대사증후군이 태내 영양상태와 깊은 관련이 있을 것이라는 가설이 제시되었다. 서론에서 언급한 바와 같이 Hales 등<sup>1)</sup>은 태아기 및 신생아기의 영양결핍이 내분비 축장의 형성 부전을 일으키고 이는 베타 세포의 인슐린 분비 부전을 초래할 것이라고 주장하면서 절약형질가설 (thrifty phenotype hypothesis)을 제2형 당뇨병의 한 병인으로 제시하였다<sup>2)</sup>. 이들은 또한

**Table 6.** Serum Adiponectin Concentrations in Male

	Serum adiponectin concentrations (µg/mL)
<b>Birth weight</b>	
Low (n=6)	3.69±1.21
Normal (n=64)	3.22±1.41
High (n=14)	3.24±1.90
<b>Current BMI</b>	
Low (n=24)	4.26±1.76
Normal (n=32)	2.99±1.14*
High (n=27)	2.68±1.07†
<b>Weight change</b>	
Catch-down (n=26)	4.19±1.81
No change (n=35)	2.69±1.02‡
Catch-up (n=22)	3.06±1.09§

\* Significantly different between low BMI group and normal BMI group (P<0.05)

† Significantly different between low BMI group and high BMI group (P<0.05)

‡ Significantly different between Catch-down group and No change group (P<0.05)

§ Significantly different between Catch-down group and Catch-up group (P<0.05)

출생 시와 생후 1년 후 저체중을 보였던 5,654명의 남자들에서 성장 후 허혈성 심질환으로 인한 사망률이 높은 것을 보고하였고<sup>16)</sup>, 차후 연구에서 높은 태반 무게에 비해 저체중을 보였던 경우 성인기에 혈압이 높았고, 혈청 섬유소원이 증가되어 있는 것을 관찰하였다<sup>17,18)</sup>.

이러한 보고들은 태아기에 영양학적으로 불량한 환경에 놓이게 되면 췌장에 구조 및 기능상의 영구적인 변화가 초래될 수 있으며, 성장 후 당뇨병, 고혈압, 이상지질혈증, 인슐린저항성 등과 같은 대사 장애가 초래될 수 있다는 것이고, 췌장 내 베타 세포의 초기 형성부전이 제2형 당뇨병의 발생에 중요한 요인이 될 수 있다고 주장하였다. 즉 태아가 여러 원인에 의해 베타 세포의 분화가 왕성한 시기에 영양결핍 또는 부족의 상태에 노출되면, 발달 중인 태아는 이런 상황을 극복하기 위해 대사적 적응을 하게 되며, 이러한 과정에서 내분비 췌장의 발달 부전을 일으키고 성인이 되면서

**Table 7.** Serum Adiponectin Concentrations in Female

	Serum adiponectin concentrations (µg/mL)
<b>Birth weight</b>	
Low (n=7)	3.81±1.45
Normal (n=71)	4.48±1.50
High (n=3)	6.39±1.13*†
<b>Current BMI</b>	
Low (n=16)	4.61±1.29
Normal (n=47)	4.80±1.38
High (n=18)	3.59±1.78*‡, §
<b>Weight change</b>	
Catch-down (n=17)	4.93±1.45
No change (n=43)	4.72±1.32
Catch-up (n=21)	3.68±1.73 <sup>¶, §</sup>

\* Significantly different between low birth weight and high birth weight group (P<0.05)

† Significantly different between normal birth weight and high birth weight group (P<0.05)

‡ Significantly different between normal BMI group and high BMI group (P<0.05)

§ Significantly different between low BMI group and high BMI group (P<0.05)

¶ Significantly different between Catch-down group and Catch-up group (P<0.05)

§ Significantly different between No change group and Catch-up group (P<0.05)

인슐린 요구량이 증가하게 되면 당뇨병이 생길 수 있다는 것이다<sup>19)</sup>.

출생체중과 인슐린저항성에 대해서는 많은 연구가 되어있다. 대부분의 경우에서 저출생 체중아가 성장 이후 높은 인슐린저항성을 보였고<sup>3)</sup>, 한국인을 대상으로 한 연구에서도 비슷한 결과를 보였다<sup>4)</sup>. 하지만 본 저자들의 연구에서는 출생체중과 HOMA-IR 값이 음의 상관관계를 보였지만 통계적으로 유의하지는 않았고 또한 출생체중에 따라 저체중, 정상체중, 과체중으로 나누어 인슐린저항성을 비교한 결과에서도 세 그룹간의 뚜렷한 차이를 발견하지 못하였다. 하지만 HOMA-IR 값의 전체 165명의 상위 4분의 1, 즉 75 퍼센타일에 해당하는 값인 2.35를 넘는 비율을 각 군 간에 비교한 결과

저출생 체중아군이 38%, 정상출생 체중아군에서 26%, 과출생 체중아군에서 18%로 저출생 체중아군에서 정상출생 체중아군보다 1.5배, 과출생 체중아군보다 2.1배 높은 것으로 나타나 본 연구에서도 저출생 체중은 인슐린저항성 및 대사증후군의 중요한 위험인자임을 인식할 수 있었다.

몇몇 연구에서 심혈관계 질환의 강한 예측인자로 출생 시 낮은 Ponderal 지수 [Ponderal index, 출생체중(kg)/출생키(cm)<sup>3</sup>]를 보이며 이후 급속한 체중 증가를 보이는 경우를 제시하였다<sup>20-22</sup>. 출생 이후 체중 변화와 인슐린저항성의 관계를 조사한 Wilkin 등<sup>23</sup>의 연구 결과에서는 현재 과체중인 군과 출생 이후 급격한 체중 변화가 있었던 군에서 인슐린저항성이 높게 나타났으며, 본 저자들의 연구 결과에서도 출생 이후 성장과정에서 상대적으로 비만해지는 사람일수록 인슐린저항성이 높았다. 이는 역사적으로 볼 때 출생 전후를 어려운 시기에서 보냈다가 1970년대 이후 급격한 경제 발전에 따른 생활환경의 변화로, 어렸을 때는 주로 저체중이었다가 중년 이후에 상대적인 비만형이 되는 우리나라의 기성세대에 있어서, 현재 유병률이 급속도로 증가 추세에 있는 제2형 당뇨병의 역학적인 원인을 설명하는 개념이 될 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구에서는 12세부터 15세까지의 청소년을 대상으로 출생체중, 현재 체중 및 출생이후 체중의 변화와 혈청 adiponectin 농도의 관계를 조사하였다. Adiponectin은 지방세포에서 분비되는 단백질의 일종이며, adipisin, leptin, plasminogen-activator inhibitor type-1 (PAI-1), resistin, tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 등과 같이 지방세포에서 분비되는 단백질들을 adipocytokine이라 칭한다<sup>6</sup>. Adipocytokine은 대부분 비만과 양의 상관관계를 가지나 adiponectin은 음의 상관관계를 보이며 당대사 및 인슐린저항성에 중요한 역할을 하며, 비만인과 제2형 당뇨병 환자, 심혈관계 환자에서 감소되어 있음이 밝혀져 있다<sup>24,25</sup>.

Adiponectin과 대사질환의 관계에 대해서 많은 연구가 있어왔다. Adiponectin은 인슐린감수성 조절에 중요한 역할을 하며<sup>29</sup> 당뇨병의 전구단계에서부터 이미 adiponectin은 감소해있으며 인슐린감수성과 함께 점진적으로 저하되어, 제2형 당뇨병이 발생하는 경우

에는 더욱 감소되어 있다<sup>30</sup>. Adiponectin이 인슐린저항성과 반비례하지만<sup>8,9</sup> 여기에는 몇몇 인자가 관여되어 있다. 지방세포에서 분비되는 adipocytokine 중 하나인 TNF- $\alpha$ 는 adiponectin의 유전자 발현을 억제하고<sup>31</sup>, 당질코르티코이드 역시 adiponectin 생산을 억제한다<sup>32</sup>. 반대로 당뇨병 치료로 널리 쓰이는 PPAR- $\gamma$  작용물질인 thiazolidinedione의 경우는 adiponectin 생산을 자극하는 것으로 알려져 있다<sup>33-35</sup>.

Adiponectin은 골격근에서 지방산의 산화 및 에너지 소비를 촉진시키는 물질들의 발현을 증가시키는 작용을 한다<sup>36</sup>. 또한 근육세포에서 지방산에 의한 포도당 이용 억제를 감소시키며<sup>37</sup> 지방산의 간로의 유입을 억제하여 당산생을 감소시킨다<sup>38</sup>.

비만한 환자에서는 adiponectin이 억제되어 있으며 제2형 당뇨병 환자에서도 adiponectin은 감소하게 된다<sup>8</sup>. Yang 등<sup>39</sup>은 체중을 감소시킨 이후에 adiponectin이 증가함을 보고하였으며 Statnick 등<sup>40</sup>은 당뇨병 환자에서 복부 및 피하의 지방세포에서 adiponectin mRNA가 정상인보다 적다고 하였다. Hotta 등<sup>8</sup>은 제2형 당뇨병 및 대사증후군에서 증가하는 중성지방과 혈청 adiponectin의 농도가 음의 상관관계를 갖음을 보여주었다.

본 연구 결과에서는 인슐린저항성을 나타내는 HOMA-IR 값과 혈청 adiponectin 농도는 다른 연구 결과와 마찬가지로 음의 상관관계( $r=-0.184$ ,  $p=0.019$ )를 갖는 것으로 나타났다<sup>8,9,27</sup>. 또한 혈청 adiponectin 농도는 현재 체중과 반비례하는 경향을 보였으며 이는 Arita 등<sup>7</sup>과 Hotta 등<sup>8</sup>의 연구와 같은 결과이다. 남자의 경우, 출생체중에 따른 혈청 adiponectin 농도의 차이가 관찰되지 않았지만 여자에서는 혈청 adiponectin 농도는 출생체중과 양의 상관관계를 보였고( $r=0.197$ ,  $p=0.078$ ), 현재 체중과는 음의 상관관계를 보였다( $r=-0.290$ ,  $p=0.009$ ).

출생 당시 adiponectin 농도에 관한 연구는 Lindsay 등<sup>26</sup>에 의해 시행되었는데 이들은 신생아의 adiponectin 농도는 출생체중보다 체태연령과 관계가 있음을 보고 하였다. 한편 출생 이후 소아의 adiponectin에 관한 연구는 Stefan 등<sup>11</sup>이 시행하였으며 이들은 5세의 Pima 인디언 소아를 대상으로 한 연구를 통해 혈청



adiponectin 농도는 현재의 체중과 음의 상관관계를 갖는다고 하였다. 이후 13~14세의 청소년에게서 시행한 연구에서도 혈청 adiponectin 농도는 현재 체중과 반비례함을 보였다<sup>12,13</sup>. 이러한 사실은 adiponectin이 제대연령과 같은 태내 환경에 의한 영향을 받으며 또한 출생 이후의 영양상태와도 밀접한 관계를 갖음을 보여주는 것이다.

본 연구에서는 여자에서 혈청 adiponectin 농도가 높게 나타났는데 이러한 남녀간 차이는 다른 연구와 일치하는 결과이다<sup>7,12,27,28</sup>. 이러한 남녀간의 차이는 지방세포 수 및 크기의 차이에 의해 adiponectin 생산률이 다르며 남성호르몬인 androgen이 adiponectin을 감소시키기 때문으로 여겨지고 있다<sup>28</sup>. Lindsay 등<sup>26</sup>은 정상 제대연령을 갖는 신생아에서는 남녀간의 제대혈 내 adiponectin 농도의 차이가 없었고 당뇨병 산모에서 태어난 신생아의 경우 제대혈 내 adiponectin 농도가 남아에서 여아보다 낮음을 발견하였는데 이들의 경우는 평균 제대연령이 37.6주로 상대적으로 정상적인 태내 환경을 갖지 못한 경우 남녀간의 차이가 태아 시기부터 존재하는 것으로 생각된다.

본 연구를 통해 저출생 체중아는 정상출생 체중아나 과출생 체중아에 비해 인슐린저항성이 높아질 가능성이 높아 대사증후군의 발생 위험이 증가하는 고위험군임을 알 수 있었으며, 혈청 adiponectin 농도는 현재 체중 및 인슐린저항성과 반비례함을 확인할 수 있었다. 또한 저출생 체중아의 경우 혈청 adiponectin의 농도가 낮으며 이들이 성장과정에서 체중증가의 폭이 큰 경우에 adiponectin의 농도가 상대적으로 더욱 감소하여 인슐린 저항성이 증가함은 물론이고 그로 인한 대사증후군 발생 위험이 더욱 증가할 수 있음을 확인했다. 따라서 저출생 체중을 예방하기 위해서는 임신부의 적절한 영양섭취가 중요하며, 저체중으로 출생한 아이들은 생활습관, 특히 식사와 운동요법을 철저히 시행해야 대사증후군으로 발전하지 않을 수 있을 것으로 사료된다. 또한 향후 태생기 영양결과와 관련된 대사증후군 및 adiponectin에 관계를 규명할 수 있는 기전에 대한 연구가 절실히 필요하며, 이런 연구를 통해 당뇨병을 포함한 성인질환의 예방에 도움이 될 것으로 생각된다.

## ABSTRACT

**Background:** Low birth weight is associated with insulin resistance and type 2 diabetes in adult. The fetal programming hypothesis has taught that insulin resistance and its associated metabolic disturbances result from poor gestational environment, for which low birth weight is a surrogate. We have investigated the relevance of birth weight, current weight and weight change to insulin resistance and serum adiponectin concentrations in 165 contemporary Korean adolescents.

**Methods:** A cohort of 165 boys and girls were measured birth weight and current anthropometric data (weight, height, body mass index, body fat component, waist circumference), blood pressure, lipid profile and insulin resistance and serum adiponectin concentrations at age 12~15 who have lived at Seoul in South Korea. We also investigated the relation of birth weight, current weight and weight change to insulin resistance and serum adiponectin concentrations.

**Results:** Although, statistically not significant insulin resistance was negative correlated with birth weight. Also, current obese group and Catch-up group had the high insulin resistance. Serum adiponectin concentrations was negative correlated with insulin resistance and low in current overweighted or Catch-up groups. In female serum adiponectin concentrations was low in low birth weight group and Catch-up group.

**Conclusion:** Low birth weight may predict the risk of the metabolic syndrome with low serum adiponectin concentration and its progression over age, and this effect may be more pronounced in those who exhibited excess current weight or so-called catch-up growth. So, adequate gestational nutrition is necessary to prevent low birth weight and also childhood overnutrition should be avoided

especially in those who had a low birth weight.

**Key Words:** Insulin resistance, Birth weight, Current weight, Weight change, Adiponectin

### 참 고 문 헌

1. Hales CN, Barker DJ, Clark PMS, Cox LJ, Fall C, Osmond C, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64 years. *Br Med J* 1991;303:1019-22.
2. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992;35:595-601.
3. Newsome CA, Shiell AW, Fal C, Phillips D, shier R, Law CM. Is birth weight related to later glucose and insulin metabolism? - A systemic review. *Diabetic Medicine* 2003;20:339-48.
4. Choi CS, Kim CH, Lee WJ, Park JY, Hong SK, Lee MG, et al. Association between birth weight and insulin sensitivity in healthy young men in Korea: role of visceral adiposity. *Diabetes Res Clin Prac* 2000;29:53-9.
5. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996;221:286-9.
6. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, Murakami K, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O, Akanuma Y, Gavrilova O, Vinson C, Reitman ML, Kagechika H, Shudo K, Yoda M, Nakano Y, Tobe K, Nagai R, Kimura S, Tomita M, Froguel P, Kadowaki T. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med* 2001;7:941-6.
7. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;257:79-83.
8. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Ouchi N, Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T, Hasegawa K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Hanafusa T, Matsuzawa Y. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1595-9.
9. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1930-5.
10. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999;100:2473-6.
11. Stefan N, Bunt JC, Salbe AD, Funahashi T, Matsuzawa Y, Tataranni PA. Plasma adiponectin concentrations in children: relationships with obesity and insulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4652-6.
12. Nemet D, Wang P, Funahashi T, Matsuzawa Y, Tanaka S, Engelman L, Cooper DM. Adipocytokines, body composition, and fitness in children. *Pediatr Res* 2003;53:148-52.
13. Weiss R, Dufour S, Groszmann A, Petersen K,

- Dziura J, Taksali SE, Shulman G, Caprio S. Low adiponectin levels in adolescent obesity: a marker of increased intramyocellular lipid accumulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2014-8.
14. Hypertension Detection and Follow-up program Cooperative Group. The hypertension detection and follow-up program. *Prev Med* 1976;5: 207-15.
15. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18:499-502.
16. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margettes B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischemic heart disease. *Lancet* 1989;2:577-80.
17. Barker DJ, Bull AR, Osmond C, Simmonds SJ. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *Br Med J* 1990;301:259-62.
18. Barker DJ, Meade TW, Fall CH, Lee A, Osmond C, Phipps K, et al. Relation of fetal and infant growth to plasma fibrinogen and factor VII concentrations in a adult life. *Br Med J* 1992;304:148-52.
19. Godfrey KM, Barker DJ. Fetal programming and adult health. *Public Health Nutr* 2001;4(2B): 611-24.
20. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Winter PD, Osmond C, Barker DJ. Catch-up growth in childhood and death from coronary heart disease: longitudinal study. *Br Med J* 1999;318:1789-92.
21. Crowther NJ, Cameron N, Trusler J, gray IP. Association between poor glucose tolerance and rapid-natal weight gain in seven-year-old children. *Diabetologia* 1998;41:1163-7.
22. Ong KL, Ahmed ML, Emmett M, Preece MA, Dunger D. Association between post-natal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. *Br Med J* 2000;320:967-71.
23. Wilkin TJ, Metcalf BS, Murphy MJ, Kirkby J, Jeffery AN, Voss LD. The relative contribution of birth weight, weight change, and current weight to insulin resistance in contemporary 5-year-olds. *Diabetes* 2002;51:3468-72.
24. Ukkola O, Santaniemi M. Adiponectin: a link between excess adiposity and associated comorbidities. *J Mol Med* 2002;80:696-702.
25. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, Carr DB, Sinha MK, Boyko EJ, Retzlaff BM, Knopp RH, Brzecz JD, Kahn SE. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 2003;46:459-69.
26. Lindsay RS, Walker JD, Havel PJ, Hamilton BA, Calder AA, Johnstone FD. Adiponectin Is Present In Cord Blood But Is Unrelated To Birth Weight. *Diabetes Care* 2003;26(8):2244-2249.
27. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Benedetto FA, Cutrupi S, Parlongo S, Malatino LS, Bonanno G, Seminara G, Rapisarda F, Fatuzzo P, Buemi M, Nicocia G, Tanaka S, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:134-41.
28. Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, Maeda N, Kuriyama H, Nagaretani H, Matsuda M, Kondo H, Furuyama N, Kihara S, Nakamura T, Tochino Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes* 2002;51:2734-41.
29. Ukkola O, Santaniemi M. Adiponectin: a link between excess adiposity and associated comorbidities? *J Mol Med* 2002;80(11):696-702.

30. Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, Ortmeyer HK, Arita Y, Hansen BC, Matsuzawa Y. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes* 2001;50:1126-33.
31. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R. Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;25:1084-9.
32. Halleux CM, Takahashi M, Delporte ML, Detry R, Funahashi T, Matsuzawa Y, Brichard SM. Secretion of adiponectin and regulation of apM1 gene expression in human visceral adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 288:1102-7.
33. Combs TP, Wagner JA, Berger J, Doebber T, Wang WJ, Zhang BB, Tanen M, Berg AH, O'Rahilly S, Savage DB, Chatterjee K, Weiss S, Larson PJ, Gottesdiener KM, Gertz BJ, Charron MJ, Scherer PE, Moller DE. Induction of adipocyte complement-related protein of 30 kilodaltons by PPARgamma agonists: a potential mechanism of insulin sensitization. *Endocrinology* 2002;143:998-1007.
34. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Murakami K, Motojima K, Komeda K, Ide T, Kubota N, Terauchi Y, Tobe K, Miki H, Tsuchida A, Akanuma Y, Nagai R, Kimura S, Kadowaki T. The mechanisms by which both heterozygous peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) deficiency and PPARgamma agonist improve insulin resistance. *J Biol Chem* 2001;276:41245-54.
35. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, Kihara S, Nishizawa H, Kishida K, Nagaretani H, Matsuda M, Komuro R, Ouchi N, Kuriyama H, Hotta K, Nakamura T, Shimomura I, Matsuzawa Y. PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes* 2001;50:2094-9.
36. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, Murakami K, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O, Akanuma Y, Gavrilova O, Vinson C, Reitman ML, Kagechika H, Shudo K, Yoda M, Nakano Y, Tobe K, Nagai R, Kimura S, Tomita M, Froguel P, Kadowaki T. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med* 2001;7:941-6.
37. Fruebis J, Tsao T-S, Javorschi S, Ebbets-Reed D, Erickson MR, Yen FT, Bihain BE, Lodish HF. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:2005-10.
38. Combs TP, Berg AH, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *J Clin Invest* 2001;108:1875-81.
39. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, Chen CL, Tai TY, Chuang LM. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3815-9.
40. Statnick MA, Beavers LS, Conner LJ, Corominola H, Johnson D, Hammond CD, Rafaeloff-Phail R, Seng T, Suter TM, Sluka JP, Ravussin E, Gadski RA, Caro JF. Decreased expression of apM1 in omental and subcutaneous adipose tissue of humans with type 2 diabetes. *Int J Exp Diabetes Res* 2000;1:81-8.