

소아 및 청소년 비만증에서 인슐린 저항성의 성별 차이

연세대학교 의과대학 소아과학교실, 연세대학교 의과대학 응용통계학과*

김덕희 · 윤지현 · 김호성 · 김동기* · 정미영*

Gender Difference of Insulin Resistance in Obese Children and Adolescents

Duk Hee Kim, M.D., Ji Hyun Yoon, M.D., Ho-Seong Kim, M.D., Dong Kee Kim* and My-Young Cheong*

Department of Pediatrics, College of Medicine, Department of Biostatistics*,
College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea

Purpose : It is known that insulin resistance is important because it may precede the development of Diabetes Mellitus. We evaluated the gender difference of insulin resistance in obese children & adolescents.

Methods : 92 obese children and 187 adolescents (age: 5-16 y, >95th percentile of the body mass index [BMI] for age and sex) were included in this study. The abdominal fat, abdominal circumference, and intraabdominal fat depth (IAFD), plasma fasting insulin, leptin, adiponectin, lipid profiles and high sensitive-C reactive protein (hs-CRP) were measured, and a two-hour oral glucose tolerance test with insulin measurement were performed.

Results : The plasma total cholesterol, leptin, fasting insulin & HOMA-IR levels of obese females were higher than those of obese males. The sex, waist circumference, IAFD & adiponectin levels were strongly correlated with HOMA-IR by multiple linear regression analysis ($P < 0.05$).

Conclusion : Adolescent females may have specific fat distribution and were expressed to have higher leptin and relatively lower adiponectin concentration compared to adolescent males, developing higher insulin resistance, even though having lesser abdominal fat and waist size. Further investigation is required to verify the gender difference of insulin resistance in obese children and adolescents.

Key Words : Insulin resistance, Obesity, Children, Adolescents, Adiponectin, HOMA-IR

서 론

사회경제적 발달과 함께 소아 및 청소년에서 비만증의 빈도가 날로 증가되고 있으며, 이에 따라 2형 당뇨병(인슐린비의존형)의 빈도도 증가되고 있다^{1,2)}. 소아 및 청소년기의 비만증은 성인에서 인슐린 저항성(insulin resistance, IR로 약함), 내당능장애(impaired glucose tolerance, IGT로 약함), 당뇨병, 고지혈증 및 고혈압을 초래한다³⁻⁵⁾. IR은 당뇨병이 발병되기 수개월 혹은 수년 전에 나타나며, 체중이 감소되었을 경우 정상화가 되기 때문에 IR 여부 검사는 임상적으로 상당히 의미가 있다.

당뇨병의 역학조사에 의하면 젊은 성인에서 2형 당뇨병의 빈도는 여자에서 남자보다 더 높다고 하며^{6,7)}, 청소년기에서 IR은 여자가 남자보다 더욱 크다는 보고들이 있다⁸⁻¹⁰⁾. 또한 5-10세에서도 비만한 여아가 남아보다 IR이 크다고 하였다¹¹⁾.

2001년 Chu 등¹²⁾은 12-16세의 청소년 여아가 청소년 남아보다 체질량지수(body mass index, BMI)가 작은 경우에서도 공복 인슐린 농도가 증가되었다는 보고를 하였으며, 이러한 소견들은 여아가 남아에 비해 IR이 클 가능성이 있음을 제시 하고 있으며, 정확한 기전은 아직 알려지지 않았다.

이번 연구의 목적은 소아 및 청소년 비만증(성별, 연령별 체질량지수 95 백분위수 이상)에서 성별에 따른 IR의 차이를 규명하고 IR에 미치는 요인을 검토하고자 하였다.

책임저자: 김덕희, 서울시 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 소아과학교실
Tel: (02)2228-2055, Fax: (02)393-9118
E-mail: dhkim3@yumc.yonsei.ac.kr

대상 및 방법

1. 대상

서울 지역에 거주하고 있는 5-16세 소아 및 청소년 9,837명을 검진하였으며, 비만 기준을 체질량지수가 연령 및 성별에 따라 95 백분위수 이상을 하였을 때 비만증의 빈도는 8.9% (남아 10.3%, 여아 7.7%)였다. 비만증으로 진단된 아이들 중 본 연구에 참여를 찬성하는 279명을 대상으로 하였으며, 소아 비만아(5-10세) 92명(남아 64, 여아 28)과 청소년 비만아(11-16세) 187명(남아 123, 여아 64)으로 분류하였다.

2. 방법

1) 공복시 혈당, 지질 및 인슐린 농도 측정

소아 및 청소년 비만아 279명을 대상으로 공복시 혈당, 총콜레스테롤, 저밀도지단백 콜레스테롤, 고밀도지단백 콜레스테롤 및 중성지방의 농도를 측정하였으며 insulin, leptin, adiponectin, high sensitive C-reactive protein (hs-CRP) 농도를 측정하였다.

2) 당부하 검사

당부하 검사는 전날 밤 12시부터 8시간 금식 시킨 후 혈액을 채취하고 당섭취(1.75 g/kg, 최고 75 g) 후 30분, 60분, 120분에 혈액을 채취하여 혈당과 인슐린 농도를 측정하였다.

내당능 장애의 기준은 WHO 조항에 따라 공복시 혈당이 126 mg/dL 이하이거나 당부하 후 2시간(120분) 혈당이 140-200 mg/dL인 경우로 하였다. 2형 당뇨병은 공복시 혈당이 126 mg/dL 이상이거나 2시간 혈당이 200 mg/dL 이상인 경우로 하였다¹³⁾.

3) 복부둘레 및 지방두께(intraabdominal fat depth, IAFD) 측정

체대중심으로 복부둘레를 측정하였으며 초음파로 복부 지방 두께를 측정하였다.

3. 생화학적 검사 및 평가

혈당은 glucose oxidase 방법으로, 인슐린의 농도는 immunoradiometric assay 방법(INS-IRMA kit, Biosorur Co., Belgium)으로, 혈중 콜레스테롤, 중성지방 및 고밀도지단백 콜레스테롤(HDL-cholesterol)은 enzymatic colorimeter method (Hitachi, Japan)로 측정하였다. leptin 및 adiponectin 농도(Linco Research Inc., USA)는 방사선동위원소(RIA) 방법으로, hs-CRP는 Latex agglutina-

tion method (Bayer Co., USA) 방법으로 측정하였다.

체질량지수(Body Mass Index, BMI)와 HOMA-IR 계산

체질량지수는 체중(kg)/[신장(m)]²으로 계산하였으며, 비만도는 연령 및 신장에 따른 표준체중(%)으로 표시하였다. HOMA-IR은 공복 인슐린 농도(mU/L)×공복 혈당 농도(mmol/L)/22.5로 계산하였다¹⁴⁾.

4. 통계처리

통계처리는 SAS 8.1 software를 사용 하였으며, t-test 는 양쪽 평균을 기준으로 하였다. HOMA-IR과 당부하 120분 혈당은 단순회귀분석으로 평가하였고, 다른 변수와의 관계는 다수회귀분석으로 평가하였다. 통계치는 $P < 0.05$ 를 의미있는 것으로 간주하였다.

결 과

1. 소아 및 청소년 비만아의 임상적 특징

청소년 비만 남아와 여아에서 BMI 및 비만도는 소아 비만아에 비해 더욱 컸으며 소아 및 청소년 비만 여아들은 남아에 비해 BMI, 비만도, 복부지방 및 IAFD가 남아 보다 작았다. 또한 소아 및 청소년 비만 여아의 허리둘레는 비만 남아에 비해 작았다($P < 0.001$).

2. 소아 및 청소년 비만아에서 생화학적 차이

소아 및 청소년 비만 여아들의 총콜레스테롤의 농도는 같은 연령의 비만 남아에 비해 높았다($P < 0.05$). 그러나 저밀도지단백 콜레스테롤, 고밀도지단백 콜레스테롤 및 중성지방의 농도는 남아와 여아에 있어서 성별에 따른 차이는 없었다.

leptin의 농도는 소아 비만 남아에서 9.2 ± 3.7 ng/mL, 청소년 비만 남아에서 10.1 ± 5.0 ng/mL로 의미있게 증가 되지 않았으나 소아 비만 여아와 청소년 비만 여아에서의 각각 농도는 9.2 ± 3.0 ng/mL, 14.9 ± 5.4 ng/mL로 의미 있게 증가하였다($P < 0.001$). 청소년 비만 남아와 여아에서의 혈중 adiponectin 농도는 소아 연령의 비만아에 비해 각각 7.3 ± 3.2 ng/mL vs. 5.6 ± 2.7 ng/mL, 8.3 ± 4.8 ng/dL vs. 5.5 ± 2.1 ng/mL로 의미있게 감소되었으며($P < 0.05$), adiponectin 농도는 청소년 비만 여아와 청소년 비만 남아 각각 5.5 ± 2.1 ng/mL, 5.6 ± 2.7 ng/mL로 유의한 차이가 없었다.

소아 및 청소년 비만 여아들의 HOMA-IR은 같은 연

Table 1. Clinical Characteristics of Obese Male and Female

	Male (N=186)			Female (N=91)			P-value
	Children (N=64)	Adolescents (N=122)	P-value	Children (N=28)	Adolescents (N=63)	P-value	
Anthropometric							
Age (yr)	8.9±1.2	13.9±1.2	<0.001*	9.1±1.1	13.5±1.2	<0.001 [†]	0.98
Weight (kg)	44.6±9.9	79.7±13.5	<0.001*	41.8±8.0	70.0±7.6	<0.001 [†]	<0.05 [‡]
Height (cm)	1.4±0.1	1.7±0.1	<0.001*	1.4±0.1	1.6±0.1	<0.001 [†]	0.11
Body mass index (kg/m ²)	23.2±2.9	28.7±2.7	<0.001*	21.6±1.8	27.2±2.2	<0.001 [†]	<0.05 [‡]
Obesity rate (%)	27.8±13.9	37.0±11.5	<0.001*	20.4±10.2	30.7±10.9	<0.001 [†]	<0.001 [‡]
Abdominal fat (%)	44.4±4.5	48.4±2.9	<0.001*	41.3±5.4	45.5±2.6	<0.001 [†]	<0.001 [‡]
Waist (cm)	73.7±8.9	90.2±7.6	<0.001*	67.7±5.9	81.1±5.8	<0.001 [†]	<0.001 [‡]
IAFD (mm)	37.5±8.5	35.2±11.0	0.11	33.8±7.1	25.8±9.6	<0.001 [†]	<0.001 [‡]
Biochemical							
Total cholesterol (mg/dL)	90.6±47.8	111.7±48.3	<0.001*	123.5±72.1	124.9±56.5	0.92	<0.05 [‡]
LDL-cholesterol (mg/dL)	93.5±20.3	90.3±23.0	0.34	94.2±29.5	85.5±23.4	0.14	0.28
HDL-cholesterol (mg/dL)	54.5±11.9	42.5±8.9	<0.001*	53.6±14.2	42.7±11.0	<0.001 [†]	0.73
Triglyceride (mg/dL)	166.1±23.7	155.2±26.2	<0.05*	172.5±32.3	153.2±27.5	<0.05 [†]	0.95
Leptin (ng/mL)	9.2±3.7	10.1±5.0	0.17	9.2±3.0	14.9±5.4	<0.001 [†]	<0.001 [‡]
Adiponectin (ng/mL)	7.3±3.2	5.6±2.7	<0.001*	8.3±4.8	5.5±2.1	<0.05 [†]	0.63
C-Reactive protein (ug/mL)	0.3±0.2	0.3±0.2	0.81	0.2±0.1	0.2±0.2	0.84	<0.05 [‡]
Fasting insulin (uIU/mL)	7.8±5.1	13.3±7.9	<0.001*	10.5±6.5	15.2±5.8	<0.001 [†]	<0.05 [‡]
HOMA-IR	1.9±1.2	3.2±1.8	<0.001*	2.6±1.7	3.7±1.5	<0.05 [†]	<0.05 [‡]
QUICKI	0.36±0.02	0.33±0.02	<0.001*	0.3±0.03	0.3±0.02	<0.001 [†]	<0.001 [‡]

IAFD : Intraabdominal Fat depth

*P-value<0.05 : children in male vs adolescents in male using the t-test

[†]P-value<0.05 : children in female vs adolescents in female using the t-test

[‡]P-value<0.05 : male vs female using the t-test

령 비만 남아에 비해 컸으며($P<0.05$), QUICKI 값은 낮았다($P<0.001$)(Table 1).

3. 소아 및 청소년 비만아에서 당부하검사

공복시 혈당 변화는 거의 없었으나, 당부하 후 혈당의 변화는 소아 연령의 비만 남아에 비해 청소년 비만 남아에서 비교적 증가하는 경향이었으며, 60분에 각각 120.1±24.2 mg/dL, 136.4±27.2 mg/dL로 의미있게 증가하였다($P<0.001$). 소아 연령의 비만 여아에 비해 청소년 비만 여아에서 당부하 후 혈당은 비교적 증가되는 경향이었으나 60분에 각각 119.9±20.9 mg/dL, 136.7±26.1 mg/dL였으며, 120분에 각각 111.7±17.2 mg/dL, 119.4±16.1 mg/dL로 의미 있게 증가하였다($P<0.05$). 그러나 당 부하 후 혈당의 변화는 남녀 성별간에 뚜렷한 차이는 없었다.

공복 및 당부하 30분, 60분, 120분 인슐린 농도는 청소년 비만 남아에서 소아 연령의 비만 남아에 비해 의미있게 높았으며, 소아 연령과 청소년 비만 여아에서는 공복시 인슐린 농도는 각각 10.5±6.5 uIU/mL, 15.2±5.8 uIU/mL로 의미있게 증가되었으며, 당부하 120분에서도 소아 연령과 청소년 비만 여아에서는 각각 49.0±47.2

uIU/mL, 81.6±51.8 uIU/mL로 의미있게 높았다($P<0.05$).

소아 및 청소년을 포함한 전체 비만 여아의 인슐린의 농도는 남아에 비해 공복시와 당부하 60분에 의미있게 증가되었다($P<0.05$)(Table 2).

WHO 기준에 따른 내당능장애는 소아 연령의 비만아에서는 4명(남아)였으며, 사춘기 연령 비만아에서는 25명(남아 18, 여아 7)으로 나타났다. 당뇨병으로 진단된 경우는 0명이었다.

4. 비만 남아와 여아에서 HOMA-IR 상관관계

다수회귀분석상 HOMA-IR은 여아, 허리둘레, 복부 지방두께 및 adiponectin 농도들과 상관관계가 있었다($P<0.05$)(Table 3). 비만 여아에서는 IR은 허리둘레($P<0.0001$), adiponectin 농도($P<0.05$)와 상관관계가 있었다.

고 찰

본 연구의 결과로 비만한 여아는 남아에 비해 체질량 지수, 비만도 및 복부지방이 작았지만 IR이 크다는 것을

Table 2. The Profile of Plasma Glucose& Insulin Concentrations during OGTT

	Male (N=186)			Female (N=91)			P-value
	Children (N=64)	Adolescents (N=122)	P-value	Children (N=28)	Adolescents (N=63)	P-value	
Plasma glucose (mg/dL)							
0 min	99.0±6.5	100±8.7	0.35	99.9±6.9	97.8±7.2	0.35	0.16
30 min	140.9±21.1	145.5±19.9	0.15	137.5±18.4	142.5±18.5	0.24	0.25
60 min	120.1±24.2	136.4±27.2	<0.001*	119.9±20.9	136.7±26.1	<0.05 [†]	0.83
120 min	115.2±17.7	118.7±21.1	0.26	111.7±17.2	119.4±16.1	<0.05 [†]	0.85
plasma insulin (uIU/mL)							
0 min	7.8±5.1	13.3±7.9	<0.001*	10.5±6.5	15.2±5.8	<0.001 [†]	<0.05 [‡]
30 min	58.9±50.7	107.4±71.4	<0.001*	85.3±67.9	105.3±58.6	0.16	0.32
60 min	34.9±26.4	91.0±70.7	<0.001*	72.5±65.7	102.2±67.6	0.06	<0.05 [‡]
120 min	30.3±23.1	74.4±90.3	<0.001*	49.0±47.2	81.6±51.8	<0.05 [†]	0.12

*P-value<0.05: children in male vs adolescents in male using the t-test

[†]P-value<0.05: children in female vs adolescents in female using the t-test

[‡]P-value<0.05: male vs female using the t-test

Table 3. Multiple Linear Regression Analysis of HOMA-IR as Dependent Variables

Male+Female	Multiple regression						
				Male		Female	
	coefficient (S.E)	P-value		coefficient (S.E)	P-value	coefficient (S.E)	P-value
Sex	1.003 (0.234)	<0.0001*					
Waist circumference	0.060 (0.010)	<0.0001*	0.074 (0.014)	<0.0001*	0.084 (0.019)	<0.0001*	
IAFD	0.018 (0.009)	0.0408*					
Leptin	0.035 (0.020)	0.0729	0.053 (0.025)	0.0351*			
Abdomen fat	-0.057 (0.038)	0.1322					
ALT	0.013 (0.007)	0.0753					
Adiponectin	-0.073 (0.030)	0.0176*	0.003 (0.002)	0.1412	-0.109 (0.047)	<0.0226*	
Triglyceride	0.003 (0.002)	0.0672					

IAFD: Intraabdominal Fat depth

*P-value<0.05

확인하였으며, 또한 IR은 여아, 허리둘레, 복부지방두께 및 adiponectin과 상관관계가 있었다.

비만증에서 IR이 증가되면서 보상적으로 혈중 인슐린 농도가 증가되기 때문에 공복시 인슐린의 농도는 HOMA-IR 값과 유사한 의미를 나타내며¹⁵⁾, 이에 따라 공복 인슐린 농도가 >12 uIU/mL인 경우를 IR이 있는 것으로 간주한다¹⁶⁾.

Young-Hyman 등¹¹⁾은 12-16세 아동들에서 공복 인슐린 농도를 측정된 결과 남아에서 체질량지수가 여아에 비해 높음에도 불구하고 공복 인슐린 농도가 낮았다고 발표하여 공복시 인슐린 분비가 여아에서 많다고 제시하였다. 본 연구에서도 비만한 여아에서 남아에 비해 공복시와 당부하 60분 후 인슐린 농도는 높았다. 비만한 여아가 비만한 남아보다 고인슐린혈증이 있다는 것은 여아에

서 체질적으로 IR이 높아질 가능성을 제시하며 복부 비만이 심하거나 adiponectin 농도가 낮을 경우 IR이 더욱 증가되었다.

정상인에서 사춘기가 되면 일시적으로 IR이 나타나는 데, 기전은 사춘기 과정에서 체지방의 분포가 성별에 따라 특이한 변화를 나타내며 여러 가지 adipocytokines 농도가 증가되는데, 이들 중 adiponectin 농도가 사춘기 인슐린 저항성과 음의 상관관계를 나타낸다^{17, 18)}. Tsou 등¹⁰⁾은 비만하지 않은 정상 범위의 사춘기 여아의 adiponectin 농도는 사춘기 남아에 비해 높다고 하였으나 본 연구에서 청소년 비만 여아에서 adiponectin 농도가 청소년 비만 남아와 유사한 농도(5.5±2.1 ng/mL vs. 5.6±2.7 ng/mL, P=0.63)로 나타났으며, 이 결과는 청소년 비만 여아에서 adiponectin의 농도가 상대적으로 더욱 많이 감소

되었다는 의미가 된다.

또한 leptin의 농도가 청소년 비만 여아에서 남아보다 증가된 것이 인슐린 저항성과 상관관계가 있을 것으로 추측된다(14.9 ± 5.4 ng/mL vs. 10.1 ± 5.0 ng/mL).

인슐린 저항성은 단순한 체중 과다 보다는 지방 분포와 상관 관계가 있으며, 북부둘레 측정은 북부지방 특히 내장 지방량 측정의 의미도 되기 때문에 단순한 체질량 지수보다 더욱 상관 관계가 있다^{19, 20}. 본 연구에서는 비만한 여아의 북부둘레는 남아보다 적어 인슐린 저항성을 북부지방만으로 설명하기 어렵다. 2004년 The early bird study²¹에서는 IR의 성별에 따른 차이는 sex-linked genes와 연관성이 있으며 대사증후군의 빈도에도 영향을 미친다고 하였다.

결론적으로 인슐린 저항성은 2형 당뇨병 발병의 위험 요인으로 비만한 여아는 남아에 비해 체질량지수가 낮음에 불구하고 인슐린 저항성이 높았으며 그 기전으로는 총콜레스테롤과 leptin 농도의 증가와 adiponectin 농도의 상대적 감소로 초래되는 것으로 생각되며 향후 좀 더 많은 연구가 필요하다고 생각된다.

요 약

목적 : 소아 및 청소년 비만 여아에서 남아에 비해 체질량지수가 적음에도 인슐린의 저항성이 큰 기전을 알아보고자 하였다.

방법 : 5-16세 소아 및 청소년 비만아 279명을 대상으로 하였으며, 소아 비만아(5-10세) 92명(남아 64, 여아 28)과 청소년 비만아(11-16세) 187명(남아 123, 여아 64)으로 분류하였다. 공복시 insulin, leptin, adiponectin, lipid profiles, high sensitive C-reactive protein (hs-CRP) 농도를 측정하였으며, 당 섭취(포도당 1.75 g/kg, 최고 75 g)후 30분, 60분, 120분에 혈액을 채취하여 혈당과 인슐린 농도를 측정하였다.

결과 : 소아 및 청소년 비만 여아들의 총콜레스테롤의 농도는 같은 연령의 비만 남아에 비해 높았다($P < 0.05$). 청소년 비만 여아에서의 leptin의 농도는 소아 연령의 여아에 비해 의미있게 증가하였다. 청소년 비만 남아와 여아에서의 혈중 adiponectin 농도는 소아 연령의 비만아에 비해 각각 7.3 ± 3.2 ng/mL vs. 5.6 ± 2.7 ng/mL, 8.3 ± 4.8 ng/dL vs. 5.5 ± 2.1 ng/mL로 의미있게 감소되었으며($P < 0.05$), adiponectin 농도는 청소년 비만 여아와 남아 각각 5.5 ± 2.1 ng/mL, 5.6 ± 2.7 ng/mL로 유의한 차이가 없었다($P = 0.63$). 소아 및 청소년 비만 여아들의 HOMA-IR는 같

은 연령 비만 남아에 비해 컸으며($P < 0.05$), QUICKI 값은 낮았다.

당부하 후 혈당의 변화는 남녀 성별간에 뚜렷한 차이는 없었으며, 공복 및 당부하 30분, 60분, 120분 인슐린 농도는 소아보다 청소년에서 증가되었으며 비만 여아의 인슐린의 농도는 남아에 비해 공복시와 당부하 후 60분에 의미있게 증가되었다.

다수회귀분석상 HOMA-IR은 여아, 북부둘레, 북부지방두께 및 adiponectin 농도들과 상관관계가 있었다.

결론 : 비만한 여아는 남아에 비해 체질량지수가 낮음에 불구하고 인슐린 저항성이 높았으며, 그 기전으로는 총콜레스테롤과 leptin농도의 증가와 adiponectin 농도의 상대적인 감소로 초래되는 것으로 생각되며 향후 좀 더 많은 연구가 필요하다고 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Rosenbloom AL, Joe JR, Young RS, Winter NE. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. *Diabetes Care* 1999;22:345-54.
- 2) Flegal KM, Carroll MD, Kuczmarski RJ, Johnson CL. Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960-1994. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:39-47.
- 3) Steinberger J, Moorehead C, Katch V, Rocchini AP. Relationship between insulin resistance and abnormal lipid profile in obese adolescents. *J Pediatr* 1995;126:690-5.
- 4) Sinaiko AR, Jacobs DR Jr, Steinberger J, Moran A, Luepker R, Rocchini AP, et al. Insulin resistance syndrome in childhood: associations of the euglycemic insulin clamp and fasting insulin with fatness and other risk factors. *J Pediatr* 2001;139:700-7.
- 5) Steinberger J, Daniels SR. Obesity, insulin resistance, diabetes and cardiovascular risk in children. *Circulation* 2003;107:1448-53.
- 6) Pinhas-Hamiel O, Dolan LM, Daniels SR, Standiford D, Khoury PR, Zeitler P. Increased incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus among adolescents. *J Pediatr* 1996;128:608-15.
- 7) Drake AJ, Smith A, Betts PR, Crowne EC, Shield JP. Type 2 diabetes in obese white children. *Arch Dis Child* 2002;86:2078.
- 8) Moran A, Jacobs DR Jr, Steinberger J, Hong CP, Prineas R, Luepker R, et al. Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children. *Diabetes* 1999;48:2039-44.
- 9) Travers SH, Jeffers BW, Bloch CA, Hill JO, Eckel RH. Gender and Tanner stage differences in body

- composition and insulin sensitivity in early pubertal children. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:172-8.
- 10) Tsou PL, Jiang YD, Chang CC, Wei JN, Sung FC, Lin CC, et al. Tai TY, Chuang LM. Sex-related difference between adiponectin and insulin resistance in school children. *Diabetes Care* 2004;27:308-13.
 - 11) Young-Hyman D, Schlundt DG, Herman L, De Luca F, Counts D. Evaluation of the insulin resistance syndrome in 5- to 10-year-old overweight/obese African-American children. *Diabetes Care* 2001;24:1359-64.
 - 12) Chu NF, Wang DJ, Shieh SM, Rimm EB. Plasma leptin concentrations and obesity in relation to insulin resistance syndrome components among school children in Taiwan—the Taipei Children Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:1265-71.
 - 13) WHO. Expert Committee on diabetes mellitus. No 646, WHO technical report series, Geneva, 1998
 - 14) Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9.
 - 15) Cutfield WS, Jefferies CA, Jackson WE, Robinson EM, Hofman PL. Evaluation of HOMA and QUICKI as measures of insulin sensitivity in prepubertal children. *Pediatr Diabetes* 2003;4:119-25.
 - 16) McAuley KA, William SM, Mann JI, Walker RJ, Ledwis-Barned NJ, Temple LA, et al. Diagnosing insulin resistance in the population. *Diabetes Care* 2001;24:460-4.
 - 17) Rico H, Revilla M, Villa LF, Hernandez ER, Alvarez de Buergo M, Villa M: Body composition in children and Tanner's stages: a study with dual-energy x-ray absorptiometry. *Metabolism* 1993; 42:967-70.
 - 18) Dennis Styne. Puberty. In: Greenspan FS, Gardner DG, Editors. *Basic and Clinical Endocrinology*. 6th ed. New York: McGraw Hill, 2001:547-74.
 - 19) Lean ME, Han TS, Morrison CE. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *BMJ* 1995;311:158-61.
 - 20) Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Body mass index, waist circumference, and health risk: evidence in support of current National Institutes of Health guidelines. *Arch Intern Med* 2002;162:2074-9.
 - 21) Murphy MJ, Metcalf BS, Voss LD, Jeffery AN, Kirkby J, Mallam KM, et al. Girls at five are intrinsically more insulin resistant than boys: The programming hypotheses revisited - The EarlyBird Study (EarlyBird 6). *Pediatrics* 2004;113:82-6.