

적정체중아 제대혈의 ghrelin 및 leptin 농도와 신체계측치의 관계

한일병원 소아과*, 가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

이 진* · 문세나 · 박소현 · 정민호 · 서병규 · 이병철

Correlations of cord blood Ghrelin and leptin concentrations with anthropometry of appropriate for gestational age newborns

Jin Lee, M.D.*, Se Na Moon, M.D., So Hyun Park, M.D., Min-Ho Jung, M.D.
Byung Kyu Suh, M.D. and Byung Churl Lee, M.D.

Department of Pediatrics, Hanil General Hospital*,
Department of Pediatrics, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Purpose : Ghrelin stimulates the secretion of growth hormone and other pituitary hormones, and has orexigenic effects. It may have a physiologic role in fetal and neonatal growth. Leptin secreted by the adipocytes reflects fat mass in infants as well as adults. The aim of this study was to evaluate the relation of cord blood ghrelin and leptin levels to body weight(BW), body mass index(BMI), insulin-like growth factor-I(IGF-I) and insulin-like growth factor binding protein-3(IGFBP-3) levels in appropriate for gestational age(AGA) newborns.

Methods : Sixty healthy AGA newborns(31 males and 29 females, gestational age[GA] 34-42 weeks) were included in this study, whose BW and BMI were measured at delivery. Umbilical cord venous blood samples were withdrawn, and ghrelin and leptin were measured by radioimmunoassay. Cord blood IGF-I and IGFBP-3 were determined by immunoradiometric assay.

Results : The mean levels of ghrelin were inversely correlated with BW($r=-0.29$, $P<0.05$) and GA ($r=-0.28$, $P<0.05$), but were not affected by gender. The mean levels of leptin levels showed positive correlation with BW($r=0.44$, $P<0.01$), GA($r=0.36$, $P<0.01$), and BMI($r=0.28$, $P<0.05$). The leptin levels of females were higher than those of males. There was no gender difference in leptin levels in neonates under GA 37 weeks. However, the leptin levels of females were higher than those of males ($P<0.01$) in newborns with GA 37 weeks or over. There was no correlation between ghrelin and leptin levels. Ghrelin and leptin levels showed no relations to cord blood IGF-I and IGFBP-3 levels.

Conclusion : These data suggest that cord blood ghrelin may have an inverse correlation with BW in AGA newborns, and leptin levels are positively correlated with BW and fat mass. Further study of ghrelin concentrations in cord blood is necessary to elucidate the physiological and pathological roles of ghrelin during the fetal and neonatal periods. (Korean J Pediatr 2006;49:93-98)

Key Words : Ghrelin, Leptin, Newborn

서 론

태아의 성장은 유전, 영양, 호르몬 그리고 환경요인 등의 다양한 요소의 상호작용의 영향 하에 이루어진다. 이중 몇 가지 단

백과 호르몬이 태아의 성장에 깊이 관여하는데, 그중 대표적인 것들에 insulin-like growth factors(IGFs), IGF binding proteins(IGFBPs), 인슐린, leptin 그리고 최근에 활발히 연구되고 있는 ghrelin 등이 있다¹⁾.

Ghrelin은 위에서 주로 분비되는 펩타이드로서 다양한 대사기능을 가지며, 일부는 장관, 뇌하수체, 콩팥, 그리고 태반 등에서도 분비된다²⁾. 지금까지 알려진 ghrelin의 주요역할은 성장호르몬의 분비를 촉진시키고, 식욕을 증가시켜 우리 몸의 에너지 균형을 조절하는 것이다. 지금까지 외국의 여러 연구에서 태아 및

접수: 2005년 8월 5일, 승인: 2005년 10월 6일
책임저자: 서병규, 가톨릭의대 강남성모병원 소아과
Correspondence: Byung Kyu Suh, M.D.
Tel: 02)590-2752 Fax: 02)537-4544
E-mail: subbk@catholic.ac.kr

신생아 제대혈의 ghrelin 농도를 측정할 바 있으며, ghrelin이 임신 중 자궁내 태아 성장 및 발육에도 중요한 역할을 한다는 주장이 제기되고 있다^{3,4)}.

반면, leptin은 지방세포의 ob 유전자의 단백질로서 주로 지방세포에서 분비되어 식욕을 억제시키는 작용을 통해 체중 및 에너지 대사에 관여한다⁵⁾. 현재까지의 여러 연구에 따르면, 소아 및 성인에서 뿐 아니라 태아에서도 체지방량이 혈중 leptin의 중요 결정인자이며⁶⁾, 또한 leptin은 체질량지수와도 비례한다고 알려져 있다. 그리고 leptin은 제대혈에서 의미있는 농도로 존재하는 것으로 밝혀졌고, 신생아에서는 출생체중과도 비례한다고 알려져 있다⁷⁾. 임신 중 leptin은 태반과 모체 및 태아의 지방조직에서 분비되는 것으로 추정되며, 이는 태아의 지방량에 영향을 주어 ghrelin과 함께 태아의 에너지 균형상태의 지표가 된다.

이와 같이 많은 연구에서 ghrelin과 leptin이 에너지 균형 조절인자로 태아 성장발달에 중요한 역할을 하는 것으로 보고되고 있으나 현재 국내에서는 이러한 성장관련 인자들의 혈중 농도 및 출생 시 신체계측치와의 연관성에 대한 자료는 아직 미비한 실정이다. 이에 저자들은 제태연령 34주 이상의 적정체중아에서 혈중 ghrelin, leptin 농도를 측정하여 이들과 출생 시 체중, 체질량지수 등의 신체계측치 및 인슐린양 성장인자-I (IGF-I), 인슐린양 성장인자 결합단백-3(IGFBP-3) 등과의 상관관계를 조사하여 이들 물질이 자궁내 태아 성장에 미치는 영향에 대한 기초 자료를 얻고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2001년 6월부터 2002년 3월까지 가톨릭대학교 성모병원과 강남성모병원에서 출생한 제태연령 34-42주 신생아 중 출생체중이 10-90 백분위수에 해당하는 적정체중 신생아 60명(남아 31명, 여아 29명)을 대상으로 하였다.

대상 신생아들은 선천성기형 및 다른 질병이 없는 건강한 상태였으며 제태연령 37주 미만의 미숙아와 37주 이상의 정상아군으로 나누어 비교하였다. 산모들은 임신 기간동안 심혈관질환, 신장 및 간질환, 그리고 당뇨 등의 내분비질환이 없는 건강한 상태였으며 투약의 기왕력도 없었다. 본 연구는 가톨릭 중앙의료원 임상연구관리 규정과 헬싱키 선언을 준수하였다.

2. 방법

출생 직후 분만실에서 제대정맥혈을 채취하여 4℃에서 보관한 다음 원심 분리하여 혈청을 분리하였다. 이렇게 분리한 혈청을 -70℃에서 냉동 보관하였다가 분석에 이용하였다. 대상 신생아들은 출생 후 신생아실에서 성별, 제태기간, 체중, 신장, 두위를 측정하여 기록하였다. 신장과 두위는 0.1 cm, 체중은 0.1 kg까지 측정하였으며 이로부터 체질량지수(kg/m²)를 산출하였다. 혈중 ghrelin(Ghrelin RIA, Linco research Inc., St. Louis,

USA) 및 leptin(Sensitive human Leptin RIA, Linco research Inc., St. Louis, USA) 농도는 RIA kit를 이용하였고 IGF-I과 IGFBP-3는 IRMA kit(Diagnostic System Laboratories, Webster, USA)로 측정하였다.

3. 통계적 분석

모든 측정값들은 평균±표준편차로 기록하였다. 신체계측치와 ghrelin, leptin, IGF-I과 IGFBP-3의 상관관계 및 leptin, ghrelin, IGF-I 및 IGFBP-3 등의 각 호르몬들 간의 상관관계는 Pearson Correlation을 이용하여 검정하였고, ghrelin 및 leptin 농도의 제태연령에 따른 성별 차이는 Student's t-test를 이용해 비교하였다. 통계적 유의수준은 P<0.05로 하였으며, 사용한 통계 프로그램은 SPSS(Version 10.0 for Windows, SPSS, Inc., Chicago, Ill., USA)를 사용하였다.

결 과

대상아들의 제태연령, 출생 시 체중, 신장, 체질량지수 등의 신체계측치는 성별에 따른 차이는 없었다(Table 1).

1. 제대혈 ghrelin 농도와 신체계측치의 관계

제태연령 34-42주 사이에 출생한 적정체중아 60명의 제대혈에서 측정된 ghrelin의 평균 농도는 528.3±307.3 pg/mL였으며, 남아에서는 평균 522.9±256.7 pg/mL, 여아에서는 평균 534.2±358.3 pg/mL로 성별간의 차이는 없었다. 또한, 제태연령 37주 미만 군과 37주 이상 군으로 나누어 비교한 제대혈의 ghrelin 평균 농도 역시 성별간의 차이는 없었다(Table 2).

Table 1. Characteristics of Subjects

	Male	Female	Total
Number of subjects	31	29	60
Gestational age(weeks)	36.7±0.6	38.3±2.4	37.7±2.2
Birth weight(kg)	2.9±0.5	2.9±0.6	2.9±0.5
Length at birth(cm)	49.8±3.6	49.5±4.6	49.6±4.1
Body mass index(kg/m ²)	11.7±1.4	11.9±1.5	11.8±1.4

Values are mean±SD

Table 2. Cord Blood Ghrelin Levels(pg/mL) in 60 Appropriate for Gestational Age Neonates

	Male	Female	P
Total	522.9±256.7	534.2±358.3	NS
Gestational age			
<37 weeks	550.8±70.8	591.7±112.0	NS
≥37 weeks	493.1±231.2	491.3±333.3	NS
P	NS	NS	

NS : not significant
Values are mean±SD

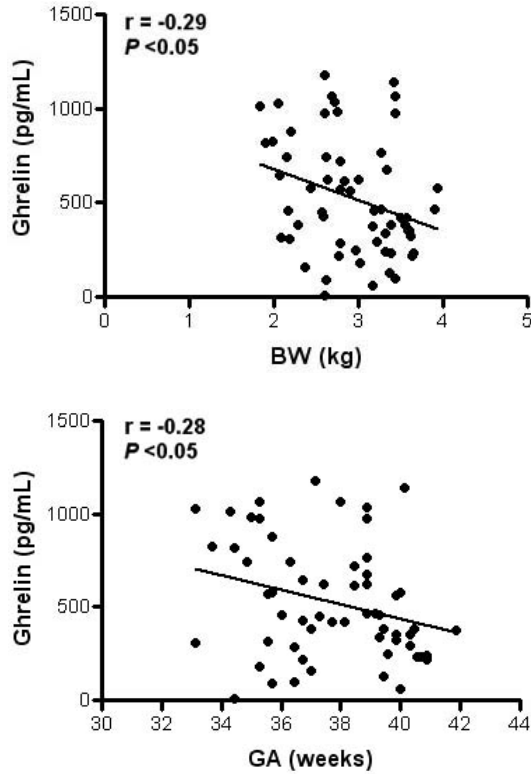


Fig. 1. The mean levels of cord blood ghrelin were inversely correlated with birth weight(BW) and gestational age(GA) in appropriate for gestational age neonates.

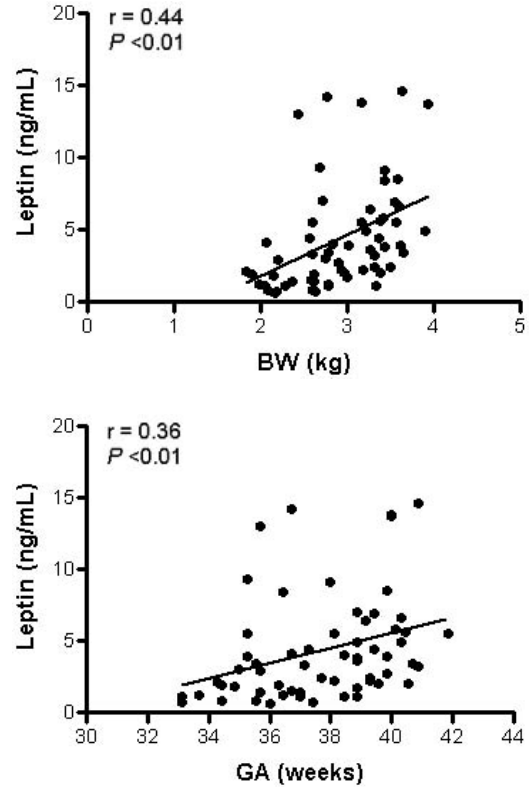


Fig. 2. The mean levels of leptin levels showed positive correlation with birth weight(BW) and gestational age(GA) in appropriate for gestational age neonates.

Table 3. Cord Blood Leptin Levels(ng/mL) in 60 Appropriate for Gestational Age Neonates

	Male	Female	P
Total	3.48±2.64	5.45±4.32	<0.05
Gestational age			
<37 weeks	3.39±3.27	3.37±3.98	NS
≥37 weeks	3.58±1.86	7.14±3.93	<0.05
P	NS	<0.05	

NS : not significant
Values are mean±SD

제대혈의 ghrelin 농도는 출생 시 체중($P<0.05$) 및 제태연령($P<0.05$)과 음의 상관관계를 나타냈다(Fig. 1).

2. 제대혈 leptin 농도와 신체계측치의 관계

대상아 제대혈의 leptin의 평균농도는 4.43 ± 3.66 ng/mL였으며 남아에서 평균 3.48 ± 2.64 ng/mL로 여아 평균 5.45 ± 4.32 ng/mL보다 낮았다($P<0.05$). 제태연령 37주 미만 군에서는 성별의 차이가 없으나 제태연령 37주 이상 군에서는 남아 평균 3.58 ± 1.86 ng/mL로 여아 평균 7.14 ± 3.93 ng/mL보다 유의하게 낮았다($P<0.01$, Table 3).

제대혈 평균 leptin 농도는 출생체중($P<0.01$), 제태연령($P<0.01$) 및 체질량지수($P<0.05$)와 양의 상관관계를 보였다(Fig.

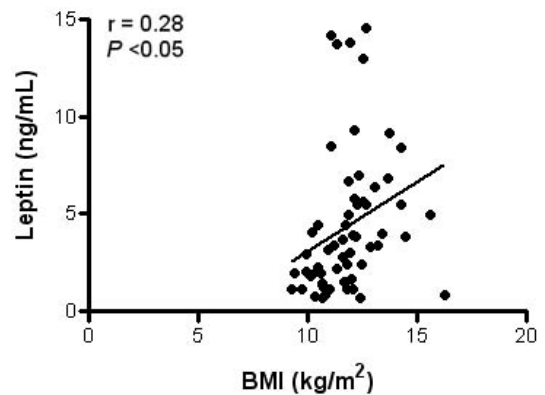


Fig. 3. The cord blood leptin levels shows positive correlation with body mass index(BMI) in appropriate for gestational age neonates.

2, 3).

3. 제대혈 ghrelin 농도와 leptin 농도 및 IGF-I, IGFBP-3 농도의 관계

제대혈 ghrelin 농도는 제대혈 leptin 농도와 통계학적으로 유의한 상관관계가 없었으며(Fig. 4), 제대혈 IGF-I 및 IGFBP-3 농도 사이에도 상관관계는 없었다(Fig. 5).

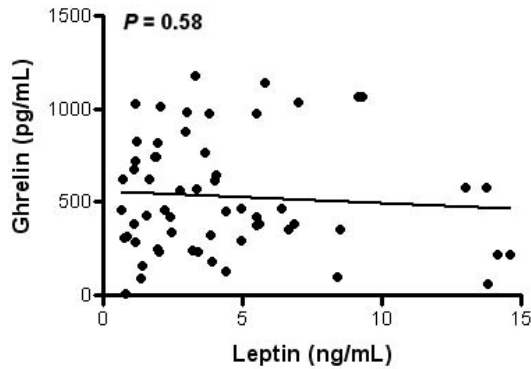


Fig. 4. There was no correlations between cord blood leptin levels and ghrelin levels in appropriate for gestational age neonates.

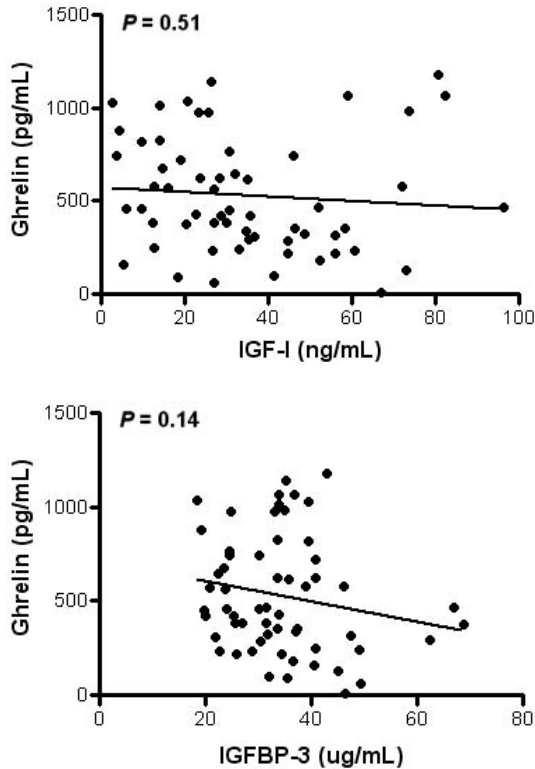


Fig. 5. There was no correlations between cord blood ghrelin levels and IGF-I, IGFBP-3 concentrations in appropriate for gestational age neonates.

고 찰

태아의 성장은 복잡하고 다양한 과정으로서 유전, 영양, 내분비계 그리고 다른 환경적 인자들과의 상호작용으로 이루어지며, 이 중 태아 성장을 조절하는 인자로 잘 알려진 내분비적 인자들에는 인슐린, IGF-I, IGFBP-3, leptin 그리고 ghrelin 등이 있다¹⁾. 이 중 ghrelin은 가장 최근에 밝혀진 물질로 성장호르몬 분비 촉진

물질(secretagogue)로서 식욕을 높여 음식 섭취를 늘리고 체지방량을 증가시키는데 관여하며, 일부는 태반에서도 분비되어 임신 중 자궁내 태아의 성장에도 영향을 미친다. Cortelazzi 등⁴⁾에 의하면 ghrelin은 성별이나 재태기간에 따른 차이 없이 재태연령 20주부터 태아의 제대혈에서 측정되고, 자궁내발육지연이 있는 태아에서 적정체중아에 비해 그 수치가 높았으며, 대상 태아들의 출생시 제대혈의 ghrelin 농도 또한 출생체중과 반비례하였다.

부당경량아(small for gestational age, SGA) 및 적정체중아의 제대혈 ghrelin 농도를 비교한 Onal 등⁸⁾의 연구에서도 부당경량아의 ghrelin 혈중 농도가 적정체중아에 비해 유의하게 높게 측정되었고, ghrelin 농도는 출생체중 및 체질량지수와 유의상관관계를 보였다. 이로 미루어 보아 ghrelin이 태아의 영양 상태 및 자궁내 태아의 성장에 영향을 미치리라고 추측한다. 한편 Chanoine 등³⁾이 90명의 만삭 신생아를 대상으로 출생시 제대혈의 ghrelin과 leptin을 측정한 연구에서는 ghrelin은 남, 여 신생아간에 혈중 농도 차이가 없었으나 leptin은 여아에서 의미있게 높게 측정되었고, 여아에서는 ghrelin이 출생체중 등의 신체계측치와 반비례하였으나 남아에서는 상관관계가 없었다. 이번 연구에서도 ghrelin 농도의 성별에 따른 차이는 볼 수 없었다.

태아의 성장에 있어서 ghrelin의 역할은 아직 정확히 밝혀져 있지 않으나, 성인의 경우 식욕을 증진시키고, 혈당을 높이며 성장호르몬 분비를 촉진시키는 역할 등으로 미루어 보아 태아의 경우 저혈당을 예방하고, 신생아에서도 영양을 증진시키고 신생아 저혈당을 방지하는 효과가 있을 것으로 생각된다⁹⁻¹¹⁾. 이러한 역할을 하는 ghrelin의 태아 및 신생아에서의 국내 자료들은 아직 미비해 저자들은 적정체중아들을 대상으로 이번 연구를 계획하였으며, 본 연구결과 외국의 다른 실험결과와 마찬가지로 대상 신생아 모두에서 ghrelin이 의미 있게 측정되었고, 출생체중 및 재태연령과 혈중 ghrelin의 농도가 반비례하는 것을 확인할 수 있었다. 이번 실험 결과에서는 대상 신생아들의 ghrelin 농도가 넓은 범위에서 측정되었고(528.3 ± 307.3 pg/mL), 이는 섭취 양상에 따른 단기 변화에 의한 것으로 ghrelin이 출생 후 섭취의 개시에도 영향을 미치지 않을까 추측해 보며, 추후에 출생 후 영양에 따른 신생아 혈중 ghrelin의 농도의 변화도 연구해 볼 수 있겠다.

제대혈 ghrelin의 근원에 대해서는 아직 정확히 알려져 있지 않지만 아마도 모체에서 기원해서 태반을 통해 태아에게 전달되거나¹²⁾, Kitamura 등¹³⁾이 제대혈 및 신생아 정맥혈 ghrelin을 측정된 연구에서 제대정맥 ghrelin 농도가 제대동맥에 비해 유의하게 높은 점으로 미루어보아 태반이 태아 ghrelin의 주요 공급원이라고 추정할 수도 있다. 마지막으로, 아직 사람을 대상으로 한 연구는 없으나 쥐를 대상으로 한 실험 등에서 보면 태아의 위장관에서 ghrelin이 분비된다는 가정도 해볼 수 있겠다.

한편, 적정체중아를 대상으로 한 저자들의 연구에서 제대혈 평균 leptin 농도는 출생 시의 재태연령, 출생체중, 체질량지수

등과 유의한 상관관계가 있었으며 이는 국외 및 국내의 다른 연구 결과와도 비슷하였다^{14, 15}. 또 저자들의 결과에서 여아에서 혈중 leptin 농도가 남아에서보다 높아 신생아 leptin에 관한 다른 연구들과 마찬가지로 성적이형(sexual dimorphism)을 다시 확인할 수 있었다. 이는 여성호르몬인 estradiol이 leptin 분비를 증가시키고 남성호르몬인 testosterone은 leptin을 감소시키기 때문이라고 추측되는 보고도 있으나 아직 더 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다¹⁶. 저자들의 결과에서도 제태연령이 증가하면서 leptin의 성별에 따른 차이가 뚜렷이 관찰되었다. 특히 제태연령 37주 이상의 신생아에서 체중, 체질량지수 등은 남녀 차이가 없었으나 혈중 leptin 농도는 남녀 차이가 뚜렷하였다. 이와 같은 결과는 다른 연구들과도 비슷하였는데, Gomez 등¹⁴은 제태연령 30주부터 이미 성별에 따른 leptin 농도의 차이를 볼 수 있었다고 하였다. 이와는 대조적으로 ghrelin 농도는 성별에 따른 차이가 관찰되지 않았다. Gualillo 등¹⁷이 쥐를 대상으로 한 실험에서 성선 제거 후에도 위에서의 ghrelin mRNA의 발현 양상은 성별에 따라 차이가 없었다는 보고를 하였으나 ghrelin 농도의 성별에 따른 차이에 대해서는 아직 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

인슐린양 성장인자 및 결합단백은 출생 후 성장호르몬의 역할을 매개하고 태아의 성장에 중요한 내분비적 조절인자들이다. 이들은 또한 출생 후 성장 및 영양 상태에 대한 좋은 측정지표이기도 하다. 지금까지 알려진 바에 의하면 IGF-I은 출생체중과 비례하고 인슐린은 태아 성장에 관용적 역할만을 담당한다. 혈액과 조직내에 존재하는 인슐린양 성장인자의 대부분은 특이 결합단백에 결합해 있으며 이 결합단백들이 인슐린양 성장인자 결합단백(IGFBPs)이다. 이 결합단백들은 인슐린양 성장인자의 반감기를 연장시키고 인슐린양 성장인자의 체내 이용률과 활성을 증가시킨다¹⁸. 태아시기에 IGF-I은 주로 IGFBP-1 및 IGFBP-2와 결합하고 출생 후에는 IGFBP-3가 IGF-I의 주요한 운반체이다. 성장을 조절하는 주요 내분비계 인자인 ghrelin, leptin 및 IGF-I, IGFBP-3 사이의 상호 연관성에 대해서는 뚜렷이 밝혀진 바가 없이 아직 많은 연구가 진행되고 있으며 본 연구 결과에서도 ghrelin과 leptin간에 상관관계가 없었고 ghrelin, leptin과 IGF-I, IGFBP-3 사이에도 유의한 통계학적 연관성은 발견되지 않았다. 이들의 상호 관계에 대한 다른 연구들에서도 일관성 있는 결과는 없어 이에 대한 연구가 더 필요할 것으로 생각한다¹⁸⁻²⁰.

결론적으로 이번 연구에서 적정체중아의 제태혈 ghrelin 농도는 출생체중 및 제태연령에 반비례하고 leptin은 출생체중, 제태연령 및 체질량지수와 비례하였고 성별에 따른 leptin 농도의 남녀 차이가 다시 한번 확인되었다. Ghrelin과 leptin 간에는 상관관계가 없었고 이들과 IGF-I, IGFBP-3 등과도 연관성이 관찰되지 않았다.

이번 연구는 적정체중아를 대상으로 이루어졌으며 향후 부당경량아와 부당중량아(large for gestational age, LGA) 및 태아에서의 ghrelin 측정이 필요하며 ghrelin의 태아 및 신생아에서

의 생리학적 기능 뿐 아니라 병리학적 역할 등을 규명하기 위해 더 많은 연구가 이루어져야 하겠다.

요 약

목적 : 제태연령 34주 이상의 적정체중아(appropriate for gestational age, AGA)에서 제태혈의 ghrelin과 leptin의 농도를 측정하고 출생체중, 체질량지수(body mass index, BMI) 등의 신체계측치와의 연관성 및 IGF-I, IGFBP-3와 같은 성장과 관련된 호르몬과의 관계에 대해 알아보았다.

방법 : 제태연령 34주에서 42주 미만의 신생아 중 제태기간과 비교해 적정체중을 가진 건강한 남아 31명과 여아 29명을 대상으로 하였다. 대상 신생아의 출생체중, 체질량지수를 계측하고 제태정맥혈을 채취하여 ghrelin, leptin, IGF-I 및 IGFBP-3 농도를 측정하여 분석하였다.

결과 : 대상 신생아들의 제태혈에서 ghrelin 농도(528.3 ± 307.3 pg/mL)는 신생아의 출생체중($r = -0.29, P < 0.05$)과 제태연령($r = -0.28, P < 0.05$)과 반비례하였다. 한편, 대상 신생아 제태혈의 leptin 농도(4.43 ± 3.66 ng/mL)는 신생아의 출생체중($r = 0.44, P < 0.01$), 제태연령($r = 0.36, P < 0.01$), 체질량지수($r = 0.28, P < 0.05$) 등과 비례하였다. 제태혈의 ghrelin 농도는 성별에 따른 차이가 없었으나 leptin 농도는 여아(5.45 ± 4.32 ng/mL)에서가 남아(3.48 ± 2.64 ng/mL)에서보다 유의하게 높았으며($P < 0.05$), 특히 제태연령 37주 이상인 군에서 성별에 따라 뚜렷한 차이를 보였다($P < 0.01$). 제태혈의 ghrelin과 leptin 농도 사이에서는 의미있는 상관관계가 없었으며, ghrelin 농도와 제태혈의 IGF-I 및 IGFBP-3 사이에서도 역시 의미있는 상관관계가 없었다.

결론 : 적정체중을 가진 신생아의 제태혈 ghrelin 농도는 출생체중 및 제태연령에 반비례하였다. 제태혈의 leptin 농도는 신생아의 출생체중, 제태연령 및 체질량지수 등의 신체계측치에 비례하였으며 여아에서 남아에서보다 더 높은 농도를 나타냈다. 제태혈의 ghrelin과 leptin 농도 사이에는 특별한 상관관계가 없었다. 앞으로 이들 물질이 태아 성장에 생리적, 병리적으로 상호 어떤 역할을 하는지 규명하기 위해 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

References

- 1) Milner RDG, Gluckman PD. Regulation of intrauterine growth. In: Gluckman PD, Heymann MA, editors. Pediatrics and perinatology: The scientific basis. 2nd ed. Arnold/Oxford University Press, 1996:145-9.
- 2) Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. Nature 1999;402:656-60.
- 3) Chanoine JP, Yeung LP, Wong AC, Birmingham CL. Immunoreactive ghrelin in human cord blood: relation to anthropometry, leptin and growth hormone. J Pediatr Gas-

- troenterol Nutr 2002;35:282-6.
- 4) Cortelazzi D, Cappiello V, Morpurgo PS, Ronzoni S, Nobile De Santis MS, Cetin I, et al. Circulating levels of ghrelin in human fetuses. *Eur J Endocrinol* 2003;149:111-6.
 - 5) Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-32.
 - 6) Clapp JF 3rd, Kiess W. Cord blood leptin reflects fetal fat mass. *J Soc Gynecol Investig* 1998;5:300-3.
 - 7) Sivan E, Lin WM, Homko CJ, Reece EA, Boden G. Leptin is present in human cord blood. *Diabetes* 1997;46:917-9.
 - 8) Onal EE, Cinaz P, Atalay Y, Turkyilmaz C, Bideci A, Akturk A, et al. Umbilical cord ghrelin concentrations in small- and appropriate- for-gestational age newborn infants :relationship to anthropometric markers. *J Endocrinol* 2004;180:267-71.
 - 9) Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N, Iwakura H, Yoshimoto A, Harada M, et al. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4908-11.
 - 10) Arvat E, Maccario M, Di Vito L, Broglio F, Benso A, Gottero C, et al. Endocrine activities of ghrelin, a natural growth hormone secretagogue(GHS), in humans :comparison and interactions with hexarelin, a nonnatural peptidyl GHS, and GH-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1169-74.
 - 11) Broglio F, Arvat E, Benso A, Gottero C, Muccioli G, Pappotti M, et al. Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5083-6.
 - 12) Gualillo O, Caminos J, Blanco M, Garcia-Caballero T, Kojima M, Kangawa K, et al. Ghrelin, a novel placental-derived hormone. *Endocrinology* 2001;142:788-94.
 - 13) Kitamura S, Yokota I, Hosoda H, Kotani Y, Matsuda J, Naito E, et al. Ghrelin concentration in cord and neonatal blood :relation to fetal growth and energy balance. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5473-7.
 - 14) Gomez L, Carrascosa A, Yeste D, Potau N, Rique S, Ruiz-Cuevas P, et al. Leptin values in placental cord blood of human newborns with normal intrauterine growth after 30-42 weeks of gestation. *Horm Res* 1999;51:10-4.
 - 15) Lee BC, Sung IK, Suh BK, Song MY. Neonatal cord Blood leptin :It's relationship to birth weight. *J Korean Pediatr Soc* 1999;42:637-43.
 - 16) Rosenbaum M, Nicolson M, Hirsch J, Heymsfield SB, Gallagher D, Chu F, et al. Effects of gender, body composition, and menopause on plasma concentrations of leptin. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3424-7.
 - 17) Gualillo O, Caminos JE, Kojima M, Kangawa K, Arvat E, Ghigo E, et al. Gender and gonadal influences on ghrelin mRNA levels in rat stomach. *Eur J Endocrinol* 2001;144:687-90.
 - 18) Lo HC, Tsao LY, Hsu WY, Chen HN, Yu WK, Chi CY. Relation of cord serum levels of growth hormone, insulin-like growth factors, insulin-like growth factor binding proteins, leptin, and interleukin-6 with birth weight, birth length, and head circumference in term and preterm neonates. *Nutrition* 2002;18:604-8.
 - 19) Christou H, Connors JM, Ziotopoulou M, Hatzidakis V, Papatheanassoglou E, Ringer SA, et al. Cord blood leptin and insulin-like growth factor levels are independent predictors of fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:935-8.
 - 20) Soriano-Guillen L, Barrios V, Chowen JA, Sanchez I, Vila S, Quero J, et al. Ghrelin levels from fetal life through early adulthood :relationship with endocrine and metabolic and anthropometric measures. *J Pediatr* 2004;144:30-5.