

건강한 소아에서 렙틴 아디포넥틴 비와 인슐린 저항성의 관계

포천중문의과대학 소아과학교실

안계현 · 김신혜 · 유은경

= Abstract =

The relationship between leptin adiponectin ratio and insulin resistance in healthy children

Gae-Hyun Ahn, M.D., Shin-Hye Kim, M.D. and Eun-Gyong Yoo, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Pochon CHA University, Seongnam, Korea

Purpose : Leptin and adiponectin are two representative adipocytokines. Leptin increases, but adiponectin decreases, with obesity and insulin resistance. We aimed to study the relationship between the leptin/adiponectin ratio and insulin resistance in healthy children.

Methods : Seventy-seven healthy children (36 boys and 41 girls) were enrolled in this study. Anthropometric measurements were performed, and the percentage of weight for height (%WFH) was calculated in each subject. Fasting plasma levels of glucose, insulin, leptin, adiponectin, testosterone, estradiol, and sex-hormone binding globulin (SHBG) were measured. The free androgen index (FAI) was used as a representative of testosterone bioactivity. The homeostasis model assessment was used to estimate the degree of insulin resistance (HOMA-IR).

Results : In the boys, HOMA-IR was significantly correlated with age, pubertal stage, free androgen index (FAI), leptin, and the leptin/adiponectin ratio. HOMA-IR was also significantly related to age, percentage of weight for height (%WFH), pubertal stage, estradiol, leptin, and the leptin/adiponectin ratio in girls. The leptin/adiponectin ratio was independently related to HOMA-IR after adjusting for age, %WFH, and FAI in the boys ($P < 0.05$). The leptin/adiponectin ratio was not independently related to HOMA-IR after adjusting for age, %WFH, and estradiol in girls.

Conclusion : In non-obese healthy children, the leptin/adiponectin ratio was significantly correlated with insulin resistance. The leptin/adiponectin ratio was independently related to insulin resistance even after adjusting for age, degree of obesity, and androgen levels in healthy boys. (*Korean J Pediatr* 2008;51:256-261)

Key Words : Leptin, Adiponectin, Insulin resistance, Children

서 론

인슐린 저항성이란 표적기관에서 인슐린에 대한 생물학적 반응의 장애로 인하여, 지방세포와 근육세포에서 인슐린에 의한 포도당 운반 및 대사가 감소하고, 간에서 인슐린에 의한 포도당 배출 억제에 정상적으로 이루어지지 않는 것을 말한다¹⁾. 개인의 인슐린 저항성은 연령, 체중, 민족, 체지방, 신체 활동, 약물 등의 영향에 의해 결정되는 것으로 알려져 있다^{2,3)}. 또한 인슐린 저항성에는 유전적인 요소가 깊이 관여하여, 2형 당뇨병 환자의 부모

나 형제의 경우, 비만하지 않은 경우에도 인슐린 저항성이 있는 것으로 보고되었다^{4,5)}.

인슐린 저항성은 당뇨병과 2형 당뇨병의 발생에 가장 중요한 역할을 하며, 당뇨병이 발병하기 수년 전부터 인슐린 저항성이 존재하는 것으로 알려져 있다^{6,7)}. 특히 우리나라를 비롯한 동양인에서는 비만하지 않은 2형 당뇨병 환자가 서구인에 비해 많은데, 최근 보고에 따르면 우리나라 소아청소년에서 진단되는 2형 당뇨병 환자의 32-50%는 비만하지 않다고 한다^{8,9)}.

Adipocytokine이란 지방세포에서 분비되어 다른 조직이나 기관에 영향을 주는 활성 물질들로 인슐린 저항성과 깊은 관련이 있는 것으로 알려져 있다^{10,11)}. 대표적인 adipocytokine으로는 렙틴과 아디포넥틴이 있다. 렙틴은 음식섭취나 에너지 소비, 호르몬 조절에 영향을 주는 adipocytokine으로, 최근 면역반응이나 염증성 질환에도 관여하는 것으로 보고되고 있다^{12,13)}. 혈중 렙틴 농도는 비만하거나 인슐린 저항성이 있는 사람에서 증가되어 있다

Received : 10 October 2007, Accepted : 10 September 2007

Address for correspondence : Eun-Gyong Yoo, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Pochon CHA University
351 Yatap-dong, Bundang-gu, Seongnam-si, Kyeonggi-do 463-712, Korea
Tel : +82.31-780-5356, Fax : +82.31-780-5239

E-mail : pedyoo@cha.ac.kr

본 연구는 2005년도 대한소아내분비학회 연구비를 수혜받아 진행되었다.

¹⁴⁾ 이에 비해 아디포넥틴은 인슐린 저항성을 줄여주고 당뇨병의 발생을 예방하며 항염증효과 및 항동맥경화효과를 나타내며^{15, 16)}, 비만한 사람에서 혈중 아디포넥틴 농도는 감소되어 있다^{16, 17)}.

인슐린 저항성이 있을 때 렙틴은 증가하는 반면 아디포넥틴은 감소하므로, 렙틴/아디포넥틴 비는 현저히 증가하게 된다. 최근 보고에 따르면, 2형 당뇨병 환자에서 렙틴, 아디포넥틴 단독 보다 렙틴/아디포넥틴 비가 인슐린 저항성과 밀접하게 연관되어 있다고 한다¹⁸⁾. Inoue 등¹⁹⁾은 비만하지 않은 건강한 성인에서도 렙틴/아디포넥틴 비는 인슐린 저항성과 관련된 인자들과 밀접한 연관성을 보였으며, 임상에서 렙틴/아디포넥틴 비가 인슐린 저항성의 유용한 지표로 사용될 수 있으리라고 하였다.

소아의 경우, 당뇨병 소아에서 아디포넥틴/렙틴 비가 1형 당뇨병과 2형 당뇨병을 분류하는데 도움이 되며²⁰⁾, 비만아에서 렙틴/아디포넥틴 비가 아디포넥틴 단독보다 체질량지수 및 HDL-C와 밀접한 연관성을 보였으며, 비비만아에서도 렙틴/아디포넥틴 비는 체지방률과 의미있는 연관성을 가진다고 보고되었다²¹⁾.

그러나 건강한 소아에서도 렙틴/아디포넥틴 비가 인슐린 저항성과 연관성이 있는지에 관한 연구는 아직 거의 이루어지지 않았다. 이에 저자들은 본 연구를 통하여 건강한 소아에서 인슐린 저항성과 연관된 인자들에 대해 알아보고, 렙틴/아디포넥틴 비와 인슐린 저항성 사이에 어떠한 연관성이 있는지 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

본 연구는 성남지역 초등학교와 중학교에서 지원자를 받아 부모의 동의를 받고 진행 되었다. 연구 대상은 7세에서 15세 사이의 건강한 소아 77명(남자 36명, 여자 41명)이었으며, 사춘기 발달 상태에 따라 사춘기 이전군(남자 18명, 여자 11명)과, 사춘기 군(남자 18명, 여자 30명)으로 나누어 비교하였다. 사춘기 군은 유방 또는 음경 발달 2단계 이상으로 정의하였다. 사춘기 발달 단계는 Tanner stage로 분류 하였고 남아에서 1단계는 18명, 2단계는 4명, 3단계는 7명, 4단계는 5명, 5단계는 2명이었고, 여아에서 1단계는 11명, 2단계는 9명, 3단계는 6명, 4단계는 7명, 5단계는 8명이었다. 본 연구진은 최근 동일한 대상군에서 사춘기 발달에 따른 혈중 렙틴, 아디포넥틴 및 렙틴/아디포넥틴 비의 남녀차이에 관하여 보고한 바 있다²²⁾.

2. 방법

1) 신체 계측

신장, 체중, waist-hip ratio(WHR), 사춘기 단계를 측정하였고 성별 연령별 신장별 표준체중에 대한 비만도(percent weight for height, %WFH)를 계산하였다.

2) 혈액 검사

아침 공복 상태에서 채혈하여 혈당, 인슐린, 렙틴, 아디포넥틴, 에스트라디올, 총 테스토스테론, sex hormone binding globulin (SHBG) 농도를 측정하였다. 렙틴과 아디포넥틴 농도는 radio-immunoassay (RIA) (Linco Research, St charles, MI, USA) 방법으로 측정하였다. SHBG 농도 또한 RIA로 측정하였으며, 에스트라디올과 총 테스토스테론은 chemiluminescent immunoassay로 측정하였다.

인슐린 저항성을 나타내는 지표로는 HOMA-IR (homeostasis model assessment for insulin resistance)²³⁾을 사용하였다.

(HOMA-IR = fasting glucose (mmol/L)*fasting insulin (mmol/L)/22.5)

총 테스토스테론의 생물학적 활성은 혈중 SHBG 농도에 많은 영향을 받으므로 free androgen index (FAI)를 계산하여 분석에 사용하였다(FAI=총 테스토스테론*100/SHBG)^{24, 25)}.

3) 통계 분석

통계분석은 SPSS 11.5 패키지를 이용하였다. 검사 결과는 평균±표준편차로 표시하였고, 각 군의 특성을 비교할 때는 변수의 특성에 따라 χ^2 -test 또는 Student's t-test를 사용하였고, 변수 간의 상관관계는 Spearman 비모수 상관분석으로 알아보았다. 인슐린 저항성과 렙틴, 아디포넥틴, 그리고 렙틴/아디포넥틴 비 사이의 독립적인 연관성을 알아보기 위하여 렙틴, 아디포넥틴, 또는 렙틴/아디포넥틴 비를 독립변수로 하고 HOMA-IR을 종속변수로 하는 다중회귀분석을 시행하였다. 각 다중회귀 모델에는 주된 혼란변수로 작용할 수 있으리라 여겨지는 연령, %WFH, 및 에스트라디올(여아) 또는 FAI (남아)를 독립변수로 함께 포함하였다. BMI는 연령과 밀접하게 연관되어 있어($r=0.530$, $P<0.001$), 본 연구에서는 연령과 의미 있는 연관성을 보이지 않는 %WFH ($r=0.178$, $P=0.114$)를 비만도를 나타내는 독립변수로 사용하였다. 또한 사춘기 발달 상태를 보정하기 위하여 남아에서는 활성 남성호르몬 농도를 나타내는 FAI를, 여아에서는 에스트라디올을 변수로 사용하였다. 통계학적으로 유의 수준은 0.05 미만으로 정의하였다.

결 과

1. 대상군의 특성

전체적으로 사춘기 소아의 비율이 남아에 비해 여아에서 상대적으로 높았다(18/36 vs. 30/41, $P<0.05$). 남아에서 %WFH, WHR, 렙틴, 아디포넥틴, 렙틴/아디포넥틴 비는 사춘기 이전군과 사춘기 군간에 차이가 없었고 에스트라디올($P<0.001$), FAI ($P<0.001$), HOMA-IR ($P<0.05$)는 사춘기 군에서 더 높았다.

여아에서 %WFH는 사춘기 이전군과 사춘기 군간에 차이가 없었고 WHR ($P<0.05$)는 사춘기 군에서 더 낮았다. 여아에서

Table 1. Clinical Characteristics of Participants

	Boys		Girls	
	Prepuberty	Puberty	Prepuberty	Puberty
N	18	18	11	30
Age (years)	9.6±1.3*	13.3±1.1	8.8±1.1*	12.6±1.7
%WFH	-4.6±18.4	-0.5±14.4	-8.8±8.0	-6.9±10.4
Waist-hip ratio	0.86±0.05	0.83±0.05	0.85±0.04*	0.82±0.04
Estradiol (pg/mL)	8.6±4.2* [†]	17.3±7.9 [†]	12.6±4.5*	49.1±24.6
FAI (%)	1.3±0.9*	58.9±42.3 [†]	1.2±0.9*	4.6±4.4
Leptin (ng/mL)	4.5±3.9	4.4±3.6 [†]	3.9±2.2*	6.9±2.8
Adiponectin (µg/mL)	8.9±3.5	7.3±2.8	9.7±3.6	8.8±2.7
Leptin/Adiponectin	0.67±0.7	0.77±0.76	0.45±0.27*	0.88±0.54
HOMA-IR	2.5±0.7*	3.1±1.1	2.0±0.5*	3.2±0.7

Abbreviations : %WFH, percentage of weight for height; FAI, free androgen index; HOMA-IR, homeostasis model assessment for insulin resistance

**P*<0.05 vs pubertal children in each gender, [†]*P*<0.05 vs prepubertal girls, [‡]*P*<0.05 vs pubertal girls.

에스트라디올(*P*<0.001), FAI (*P*<0.05), 렙틴(*P*<0.01), 렙틴/아디포넥틴 비(*P*<0.05), HOMA-IR (*P*<0.001)은 사춘기 군에서 더 높았지만 아디포넥틴은 두 군간에 차이가 없었다.

남녀간의 차이를 살펴보면 에스트라디올(*P*<0.05), 렙틴(*P*<0.001)은 사춘기 여아에서 사춘기 남아에 비해 더 높았고, FAI (*P*<0.001)는 사춘기 남아에서 여아에 비해 더 높았다(Table 1).

2. 인슐린 저항성과 관련된 인자들

남아에서 HOMA-IR은 연령(*P*<0.05), 사춘기 단계(*P*<0.05), FAI(*P*<0.01), 렙틴(*P*<0.05) 및 렙틴/아디포넥틴 비(*P*<0.05)와 양의 상관관계를 보였다. 여아에서는 HOMA-IR과 연령(*P*<0.01), %WFH (*P*<0.05), 사춘기 단계(*P*<0.01), 에스트라디올(*P*<0.01), 렙틴(*P*<0.01), 그리고 렙틴/아디포넥틴 비(*P*<0.01) 사이에 의미있는 양의 상관성이 관찰되었다(Table 2, Fig. 1).

HOMA-IR과 렙틴, 아디포넥틴, 그리고 렙틴/아디포넥틴 비 사이에 독립적인 연관성이 있는지 알아보기 위하여 연령, %WFH, 및 에스트라디올 또는 FAI를 독립변수로 함께 사용하여 시행한 다중회귀분석 결과, 남아에서 렙틴과 아디포넥틴 각각은 HOMA-IR과 독립적인 연관성을 보이지 못하였으나, 렙틴/아디포넥틴 비는 연령, %WFH, 및 FAI로 보정한 후에도 HOMA-IR과 독립적인 연관성을 보였으며($\beta=0.546, P<0.05$), 이 모델은 HOMA-IR 변동의 30.5%를 설명하였다($R^2=0.305$). 여아에서는 렙틴, 아디포넥틴, 렙틴/아디포넥틴 비 모두 연령, %WFH 및 에스트라디올로 보정한 후에는 HOMA-IR과 의미있는 연관성을 보이지 못하였다(Table 3).

고 찰

지방조직은 단순히 수동적으로 에너지를 저장하는 기관이 아니라 여러가지 중요한 호르몬을 생산하는 하나의 내분비 기관으로, 여기에서 생산된 adipocytokine은 에너지 항상성과 인슐린

Table 2. Correlations of Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance with Various Parameters in Each Gender

	Correlation coefficients*	
	HOMA-IR	
	Boys r (<i>P</i>)	Girls r (<i>P</i>)
Age	0.381 (0.022)	0.533 (0.001)
%WFH	0.185 (NS)	0.332 (0.034)
Pubertal stage	0.390 (0.019)	0.612 (0.001)
Estradiol	0.227 (NS)	0.510 (0.001)
FAI	0.461 (0.005)	0.625 (0.001)
Leptin	0.407 (0.014)	0.646 (0.001)
Adiponectin	-0.236 (NS)	-0.149 (NS)
L/A ratio	0.341 (0.042)	0.584 (0.001)

Abbreviations : %WFH, percent weight for height; FAI, free androgen index; L/A, leptin/adiponectin; HOMA-IR, homeostasis model assessment for insulin resistance

*calculated by Spearman's nonparametric analyses

Table 3. Multiple Regression Analyses of Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance Adjusted for Possible Confounders in Each Gender

Independent variables	HOMA-IR	
	Boys β (<i>P</i>)	Girls β (<i>P</i>)
Age	0.207 (NS)	0.275 (NS)
%WFH	-0.133 (NS)	0.200 (NS)
Estradiol	-	0.188 (NS)
FAI	0.176 (NS)	-
L/A ratio	0.546 (0.010)	0.187 (NS)

Abbreviations : HOMA-IR, homeostasis model assessment for insulin resistance; %WFH, percentage weight for height; FAI, free androgen index; L/A, leptin/adiponectin

감수성을 조절하고, 지방과 탄수화물 대사에도 영향을 미친다²⁶⁾.

대표적인 adipocytokine의 하나인 렙틴은 포만감을 느끼게 하여 음식섭취를 조절하고 체중을 조절하는 역할을 한다¹⁴⁾. 최근 렙틴은 면역과 염증반응에도 관여하는 것으로 알려졌다는데, 렙틴이 조력 T세포의 기능을 조절하여 세포면역반응을 조절하는 것으로 보고되었다^{12, 27)}. 또한 렙틴은 구조적으로도 IL-6 등과 유사성을 가지며 long-chain helical cytokine family에 속하는 하나의 proinflammatory cytokine으로 인식되고 있으며, 비만한 사람에서 증가된 렙틴이 대사 증후군 및 심혈관 질환의 발생과 관련되어 있으리라 추정된다^{12, 13)}. 또한 비만하지 않은 2형 당뇨병 환자에서 렙틴이 인슐린 저항성과 관련이 있다는 연구도 있었다²⁷⁾.

본 연구에서 렙틴과 HOMA-IR이 남녀 모두에서 의미있는 양의 상관성을 보였으나 연령, %WFH, 에스트라디올, FAI로 보정한 후에 렙틴은 HOMA-IR과 독립적인 연관성을 보이지는 못하였다. 대상군의 수가 많지 않았기 때문에 의미있는 결과가 나오지 못하였을 가능성도 있으나, 혈중 렙틴 농도의 변화는 비만도와 성호르몬의 영향을 주로 받기 때문에 비만도와 에스트라디올로 보정한 후에는 독립적인 연관성을 보이지 않았을 것으로 사료된다.

아디포넥틴은 렙틴을 비롯한 다른 adipocytokine 들과는 반대로 비만인 경우 그 혈중 농도가 감소하며, 인슐린 저항성을 감소시키고 대사 증후군 및 당뇨병의 발생을 예방하는 adipocytokine 이다^{15, 28)}. 국내에서도 2형 당뇨병 환자에서 혈중 아디포넥틴과 인슐린 저항성 사이에 연관성이 있다는 연구가 있었고²⁹⁾, 최근 HOMA-IR과 아디포넥틴을 고려한 새로운 지표가 인슐린 저항성을 더욱 민감하게 반영한다는 연구가 있었다³⁰⁾.

본 연구에서는 아디포넥틴과 HOMA-IR간의 의미있는 연관성을 나타내지 못하였다. 본 연구의 대상인 비만하지 않은 건강한 소아에서는 아디포넥틴과 인슐린 저항성 간에 밀접한 연관성이 없을 수도 있으나, 대상군의 수가 적어서 의미있는 결과가 나오지 못하였을 가능성을 배제 할 수는 없다.

렙틴은 사춘기의 시작에 관여하며²⁶⁾, 사춘기가 시작된 이후 여아에서는 증가하고 남아에서는 감소하여 성인에서 보이는 차이에 이르게 된다^{31, 32)}. 본 연구에서 렙틴은 사춘기 여아에서 사춘기 남아 및 사춘기 이전 여아에 비해 증가되어 있었다. 사춘기 이전 남아와 사춘기 남아 간에 의미 있는 차이가 보이지 않은 것은, 대상군의 수가 적고 사춘기 단계별 세분화가 이루어지지 않아서 옳을 것으로 생각된다. 아디포넥틴 혈중 농도 또한 사춘기 이전에는 뚜렷한 남녀차를 보이지 않다가 사춘기 발달에 따라 차이가 나타난다^{33, 34)}. 이와 같이 혈중 렙틴과 아디포넥틴은 성별과 사춘기 발달에 따라 차이가 있기 때문에 본 연구에서는 남녀를 구분하여 분석하였으며 렙틴/아디포넥틴 비와 HOMA-IR의 독립적인 연관성을 알아보기 위해서 연령과 성호르몬 농도를 보정한 다중회귀모델을 사용하였다.

인슐린 저항성은 심혈관계 질환의 위험인자이며 비만한 사람에서 대사증후군을 발생시키고 당뇨병과 심혈관 질환을 초래하

는 중요한 발병 기전이다³⁵⁾. 그러나 인슐린 저항성은 전반적인 비만도에 의해서만 결정되는 것이 아니고 체지방, 특히 복부 지방의 영향을 많이 받으며, 유전, 연령 및 사춘기 발달, 신체활동 등 여러가지 요인에 의해 결정된다³⁶⁾. 최근 정상 체중을 보이지만 대사증후군의 소견을 보이며 당뇨병 및 심혈관 질환으로 이어질 가능성이 높은 'metabolically obese normal weight'군에 대한 많은 연구가 이루어 지고 있다^{37, 38)}.

인슐린 저항성을 측정하는 가장 이상적인 방법은 frequently sampled intravenous glucose tolerance test (FSIVGTT) 이지 만³⁹⁾ 이 방법은 검사과정이 매우 복잡하고 현실적으로 임상에서 시행하기에 어려움이 있어 본 연구에서는 HOMA-IR을 사용하였다. 비만한 소아에서 HOMA-IR은 FSIVGTT로 측정한 인슐린 저항성과 매우 높은 상관성을 갖는다고 보고된 바 있다^{39, 40)}.

비만아에서 증가하는 렙틴과 감소하는 아디포넥틴에 의해 렙틴/아디포넥틴 비는 현저히 증가하게 되고, 증가된 렙틴/아디포넥틴 비는 인슐린 저항성 및 심혈관 질환의 위험인자와 연관성이 있다는 보고가 있다^{18, 19)}. 정상 소아나 1형 당뇨병 소아에 비해 2형 당뇨병 소아에서 렙틴/아디포넥틴 비가 의미있게 높았다고 하며²⁰⁾, 비만하지 않은 소아에 비해 비만한 소아에서 아디포넥틴 단독 보다 렙틴/아디포넥틴 비가 BMI나 HDL-C와 더 밀접한 연관성이 있었다고 한다²¹⁾. 또한 건강한 성인을 대상으로 하여 렙틴/아디포넥틴 비가 인슐린 저항성을 나타내는 지표들과 HOMA-IR보다도 더 밀접한 연관성을 보인다는 연구가 있었다¹⁹⁾.

본 연구에서는 렙틴/아디포넥틴 비가 HOMA-IR과 강한 상관관계를 나타냈다. 또한 다중회귀분석 결과, 렙틴과 아디포넥틴 각각은 HOMA-IR과 독립적인 연관성을 보이지 못하였지만, 남아에서 렙틴/아디포넥틴 비는 연령, 비만도 및 남성호르몬 농도로 보정한 후에도 HOMA-IR과 독립적인 연관성을 보였다. 이는 비만하지 않은 건강한 남아에서도 렙틴/아디포넥틴 비가 인슐린 저항성과 밀접한 연관을 보인다는 최초의 보고이다. 본 연구에서 여아에서는 렙틴/아디포넥틴 비와 HOMA-IR 사이에 독립적인 연관이 관찰되지 않았으며, 이에 대하여는 좀 더 많은 수의 소아를 대상으로 한 추가 검증이 필요할 것이다.

결론적으로, 비만하지 않은 건강한 소아에서도 렙틴/아디포넥틴 비는 인슐린 저항성과 의미있는 연관성을 보였으며, 남아에서는 연령, 비만도 및 남성호르몬 농도로 보정한 후에도 렙틴/아디포넥틴 비와 인슐린 저항성 사이에 독립적인 연관성이 있었다. 건강한 소아에서 증가된 렙틴/아디포넥틴 비가 갖는 임상적 의미에 대해서는 전향적인 추가 연구가 필요할 것으로 사료된다.

감사의 글

본 연구는 2005년도 대한소아내분비학회 연구비를 수혜 받아 진행되었다.

요 약

목적 : 렙틴과 아디포넥틴은 대표적인 adipocytokine으로 비만도 및 인슐린 저항성이 증가함에 따라 혈중 렙틴은 증가하고 아디포넥틴은 감소하는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 건강한 소아에서 렙틴/아디포넥틴 비와 인슐린 저항성 사이에 어떠한 연관성이 있는지 알아보고자 하였다.

방법 : 7-15세의 건강한 소아 77명(남아 36명, 여아 41명)을 대상으로 하여 신체계측을 하고 공복 후 채혈하여 혈당, 인슐린, 렙틴, 아디포넥틴, 총 테스토스테론, 에스트라디올 및 SHBG를 측정하였다. 활성 남성호르몬 농도로는 FAI를, 인슐린 저항성의 척도로는 HOMA-IR을 사용하였다.

결과 : 남아에서 HOMA-IR은 연령, 사춘기 단계, FAI, 렙틴 및 렙틴/아디포넥틴 비와 의미있는 양의 상관관계를 보였다. 여아에서는 HOMA-IR과 연령, %WFH, 사춘기 단계, 에스트라디올, 렙틴, 그리고 렙틴/아디포넥틴 비 사이에 의미있는 양의 상관성이 관찰되었다. 다중회귀분석 결과, 남아에서 렙틴/아디포넥틴 비는 연령, %WFH, 및 FAI로 보정한 후에도 HOMA-IR과 독립적인 연관성을 보였다($P=0.010$). 여아에서는 렙틴/아디포넥틴 비와 HOMA-IR 사이에 독립적인 연관성을 보이지 못하였다.

결론 : 비만하지 않은 건강한 소아에서도 렙틴/아디포넥틴 비는 인슐린 저항성과 의미있는 연관성을 보였으며, 남아에서는 연령, 비만도 및 남성호르몬 농도로 보정한 후에도 렙틴/아디포넥틴 비와 인슐린 저항성 사이에 독립적인 연관성이 있었다.

References

- 1) Buse JB, Polonsky KS, Burant CF. Type 2 Diabetes mellitus In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editors. Williams textbook of endocrinology, 10th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2003:1433-6.
- 2) Paolisso G, Tagliamonte MR, Rizzo MR, Giugliano D. Advancing age and insulin resistance: new facts about an ancient history. Eur J Clin Invest 1999;29:758-69.
- 3) Mayer EJ, Newman B, Austin MA, Zhang D, Quesenberry CP, Edwards K, et al. Genetic and environmental influences on insulin levels and the insulin resistance syndrome: an analysis of women twins. Am J Epidemiol 1996;143:323-32.
- 4) Vaag A, Henriksen JE, Beck-Nielsen H. Decreased insulin activation of glycogen synthase in skeletal muscles in young nonobese Caucasian first-degree relatives of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Invest 1992; 89:782-8.
- 5) Kriketos AD, Greenfield JR, Peake DW, Furler SM, Denyer GS, Charlesworth JA, et al. Inflammation, insulin resistance, and adiposity. Diabetes Care 2004;27:2033-40.
- 6) Lillioja S, Mott DM, Howard BV, Bennett PH, Yki-Järvinen H, Freymond D, et al. Impaired glucose tolerance as a disorder of insulin action: longitudinal and cross-sectional studies in Pima Indians. N Engl J Med 1988;318:1217-25.
- 7) Warram JH, Martin BC, Krolewski AS, Soeldner JS, Kahn CR. Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type II diabetes in the offspring of diabetic parents. Ann Intern Med 1990;113:909-15.
- 8) Park JM, Yoo EG, Kim DH. Type 2 Diabetes mellitus in children. J Korean Pediatr Soc 2002;45:646-53.
- 9) Lee SY, Shin CH, Yang SW. Clinical characteristics of type 2 diabetes in children and adolescents. J Korean Pediatr Soc 2002;45:754-63.
- 10) Shimomura I, Funahashi T, Takahashi M, Maeda K, Kotani K, Nakamura T, et al. Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: possible contributor to vascular disease in obesity. Nat Med 1996;2:800-3.
- 11) Spiegelman BM, Flier JS. Adipogenesis and obesity: rounding out the big picture. Cell 1996;87:377-89.
- 12) Mukherjee R, Villarreal D, Reams GP, Freeman RH, Tchoukina I, Sprea RM. Leptin as a common link to obesity and hypertension. Drugs Today (Barc) 2005;41:687-95.
- 13) Waelput W, Brouckaert P, Broekaert D, Tavernier J. A role for leptin in the systemic inflammatory response (SIRS) and in immune response, an update. Curr Med Chem 2006; 13:465-75.
- 14) Blum WF. Leptin: the voice of the adipose tissue. Horm Res 1997;48 Suppl 4:S2-8.
- 15) Tschritter O, Fritsche A, Thamer C, Haap M, Shirkavand F, Rahe S, et al. Plasma adiponectin concentrations predict insulin sensitivity of both glucose and lipid metabolism. Diabetes 2003;52:239-43.
- 16) Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? Diabetes Care 2003;26:2442-50.
- 17) Weiss R, Dufour S, Groszmann A, Petersen K, Dziura J, Taksali SE, et al. Low adiponectin levels in adolescent obesity: A marker of increased intramyocellular lipid accumulation. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:2014-8.
- 18) Kotani K, Sakane N, Saiga K, Kurozawa Y. Leptin: adiponectin ratio as an atherogenic index in patients with type 2 diabetes: relationship of the index to carotid intima-media thickness. Diabetologia 2005;48:2684-6.
- 19) Inoue M, Yano M, Yamakado M, Maehata E, Suzuki S. Relationship between the adiponectin-leptin ratio and parameters of insulin resistance in subjects without hyperglycemia. Metabolism 2006;55:1248-54.
- 20) Morales A, Wasserfall C, Brusko T, Carter C, Schatz D, Silverstein J, et al. Adiponectin and leptin concentrations may aid in discriminating disease forms in children and adolescents with type 1 and type 2 diabetes. Diabetes Care 2004;27:2010-4.
- 21) Diamond FB Jr, Cuthbertson D, Hanna S, Eichler D. Correlates of adiponectin and the leptin/adiponectin ratio in obese and non-obese children. J Pediatr Endocrinol Metab 2004;17:1069-75.
- 22) Yoo EG, Nam HY, Kim DH. Puberty and gender differences of plasma leptin, adiponectin levels, and leptin/adiponectin ratio. J Korean Soc Pediatr Endocrinol 2006;11:170-6.
- 23) Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 1985;28:412-9.
- 24) Kim MR, Gupta MK, Travers SH, Rogers DG, Van Lente

- F, Faiman C. Serum prostate specific antigen, sex hormone binding globulin and free androgen index as markers of pubertal development in boys. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50:203-10.
- 25) Cunningham SK, Loughlin T, Culliton M, McKenna TJ. The relationship between sex steroids and sex hormone binding globulin in plasma in physiological and pathological conditions. *Ann Clin Biochem* 1985;22:489-97.
- 26) Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2548-56.
- 27) Taniguchi A, Fukushima M, Nakai Y, Kuroe A, Yamano G, Yanagawa T, et al. Soluble E-selectin, leptin, triglycerides, and insulin resistance in nonobese Japanese type 2 diabetic patients. *Metabolism* 2005;54:376-80.
- 28) Gil-Campos M, Canete RR, Gil A. Adiponectin, the missing link in insulin resistance and obesity. *Clin Nutr* 2004;23:963-74.
- 29) Kim MJ, Lee Y, Lee BJ, Yoen JH, Shin SY, Shin YG, et al. Plasma adiponectin concentration and insulin resistance in type 2 diabetes. *Korean J Diabetes Assoc* 2003;27:260-71.
- 30) Matsuhisa M, Yamasaki Y, Emoto M, Shimabukuro M, Funahashi T, Matsuzawa Y. A novel index of insulin resistance determined from the homeostasis model assessment index and adiponectin levels in Japanese subjects. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;77:151-4.
- 31) Garcia-Mayor RV, Andrade MA, Rios M, Lage M, Dieguez C, Casanueva FF. Serum leptin levels in normal children: relationship to age, gender, body mass index, pituitary-gonadal hormones, and pubertal stage. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2849-55.
- 32) Ahmed ML, Ong KK, Morrell DJ, Cox L, Drayer N, Perry L, et al. Longitudinal study of leptin concentrations during puberty: sex differences and relationship to changes in body composition. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:899-905.
- 33) Bottner A, Kratzsch J, Muller G, Kapellen TM, Bluher S, Keller E, et al. Gender differences of adiponectin levels develop during the progression of puberty and are related to serum androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4053-61.
- 34) Tsou PL, Jiang YD, Chang CC, Wei JN, Sung FC, Lin CC, et al. Sex-related differences between adiponectin and insulin resistance in schoolchildren. *Diabetes Care* 2004;27:308-13.
- 35) Lee JM. Insulin resistance in children and adolescents. *Rev Endocrinol Metab Disord* 2006;7:141-7.
- 36) Krekoulia M, Nassis GP, Psarra G, Skenderi K, Chrousos GP, Sidossis LS. Elevated total and central adiposity and low physical activity are associated with insulin resistance in children. *Metabolism* 2007;56:206-13.
- 37) De Lorenzo A, Del Gobbo V, Premrov MG, Bigioni M, Galvano F, Di Renzo L. Normal-weight obese syndrome: early inflammation? *Am J Clin Nutr* 2007;85:40-5.
- 38) De Lorenzo A, Martinoli R, Vaia F, Di Renzo L. Normal weight obese (NWO) women: an evaluation of a candidate new syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006;16:513-23.
- 39) Conwell LS, Trost SG, Brown WJ, Batch JA. Indexes of insulin resistance and secretion in obese children and adolescents: a validation study. *Diabetes Care* 2004;27:314-9.
- 40) 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;4:115-8.