

제대혈에서 아디포넥틴, 렙틴, 인슐린, IGF-I, IGFBP-3와 신생아의 신체계측과의 상관관계

한림대학교 의과대학 소아과학교실

조혜정 · 김지영 · 김미진 · 황일태 · 이혜란

= Abstract =

The relationship between adiponectin, leptin, insulin, insulin-like growth factor and IGF binding protein-3 in cord blood and neonatal anthropometric parameters

Hai Jung Cho, M.D., Ji Young Kim, M.D., Me Jin Kim, M.D., Il Tae Hwang, M.D., and Hae Ran Lee, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Hallym University, Seoul, Korea

Purpose : This study was designed to examine the effects of adiponectin, leptin, insulin, insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF binding protein (BP)-3 levels in cord blood on weight, length, and adiposity at birth in healthy term infants. In addition, we evaluated the mechanism to change the hormone levels in appropriate for gestational age (AGA) during the first month.

Methods : We collected cord blood from 200 term neonates (109 males, 91 females) with no perinatal problems, and measured the hormone levels and anthropometric parameters including weight, length, and skin-fold thickness. Term neonates were divided into 3 groups as follows: birth weight appropriate for gestational age (AGA) (n=132), birth weight less for gestational age (SGA) (n=29), and birth weight more for gestational age (LGA) (n=39). Venous blood samples of 15 fullterm healthy neonates were obtained at 3, 7, and 30 d after birth.

Results : The adiponectin, insulin, and IGF-I levels were significantly lower in the SGA group than in the AGA and LGA groups. The leptin levels were significantly higher in the LGA group than in the AGA and SGA groups. Cord blood adiponectin, leptin, insulin, IGF-I, and IGFBP-3 levels correlated significantly and positively with birth weight and the sum of the skin-fold thickness. A significant positive correlation was observed between adiponectin, leptin, and IGF-I levels and birth weight. Adiponectin level correlated significantly with that leptin level ($r=0.191$, $P=0.038$), but not with insulin, IGF-I and IGFBP-3 levels. IGF-I levels were higher in females than in males. At 7 d after birth, the leptin level decreased along with physiologic weight loss, and then increased. IGF-I, also decreased at 3 d, significantly increased 1 month later.

Conclusion : We suggest that adiponectin, leptin, insulin, IGF-I, and IGFBP-3 play an important role in regulating fetal growth. Adiponectin may be involved in regulating fetal growth through mechanisms different from those mediated by insulin or IGF-I. High levels of IGF-I in female neonates indicates a gender difference which serves as evidence for *in utero* sexual dimorphism. It is likely that IGF-I has a more important role than that of hormones in postnatal growth. (*Korean J Pediatr* 2008;51:722-728)

Key Words : Adiponectin, Leptin, Insulin, IGF-I, IGFBP-3, Fetal growth

서 론

주산기 동안에 태아는 급속히 성장하게 되며 임신 제 3분기가

되면 태아 체중이 4배 이상 증가하고 90% 이상의 태아 체지방이 축적된다¹⁾. 태아성장에 관여하는 호르몬들로는 성장호르몬, 인슐린양 성장인자-I (Insulin like growth factor-I, IGF-I), 인슐린양 성장인자 결합단백-3 (Insulin like growth factor binding protein-3, IGFBP-3), 인슐린, 렙틴, 아디포넥틴 등이 있으나 이들의 작용기전이나 상호관계에 대해서는 아직 정확한 결과가 없다.

IGF-I은 특히 임신후반기에 태아성장을 촉진시키며 제대혈의 IGF-I은 제태연령, 출생체중과 관련이 있다²⁾. IGFBP-3는 대부분의 IGF-I에 결합하여 반감기를 증가시켜 IGF-I을 안정화시키

Received : 2 January 2008, Accepted : 9 May 2008

Address for correspondence : Il Tae Hwang, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Hallym University,

445, Gil-dong, Gangdong-gu, Seoul 134-701, Korea

Tel : +82.2-2224-2251, Fax : +82.2-482-8334

E-mail : ithwang83@hallym.or.kr

This work was supported by research grant of the Hallym University in 2005 (01-2005-12).

는 기능을 한다.

인슐린은 지방형성과 IGF-I 생산을 증가시켜서 태아성장을 조절한다³⁾. 태아에서 인슐린이 증가하면 출생 시 지방축적이 증가한다고 알려져 있다⁴⁾.

렙틴은 체지방량과 관계있으며 지방량이 증가할수록 지방조직에서는 더 많은 렙틴을 분비하게 된다. 제대혈에서 렙틴은 출생 시 태아의 지방량이 많을수록 증가하여⁵⁾ 태아의 성장에 중요한 역할을 한다.

아디포넥틴은 지방조직에서 분비되는 호르몬으로 인슐린 민감도를 증가시키고⁶⁻⁸⁾ 항염증작용을 하며⁶⁾ 혈관벽의 죽종형성을 억제하는^{6,9)} 것으로 알려져 있다. 지방조직과 아디포넥틴 사이에서는 음성되먹이 기전이 작용하여 비만인 어른과 어린이는 아디포넥틴 농도가 감소하게 되고^{10,11)} 체중이 감소되면 아디포넥틴 농도가 증가하지만⁸⁾, 신생아에서는 아디포넥틴과 출생체중은 양의 연관성을 나타내게 된다¹²⁾.

본 연구에서는 건강한 만삭아의 제대혈에서 IGF-I, IGFBP-3, 인슐린, 렙틴, 아디포넥틴을 측정하여 출생체중, 신장, 지방량과의 관계를 알아보려고 하였다. 또한 이 호르몬들이 생후 1달 동안 어떻게 변화하는지 살펴보기로 하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환아들의 특징 및 분류

임신성 당뇨병이나 임신 유발성 고혈압 같은 임신과 관련된 합병증이 없었던 산모에서 태어난 200명의 건강한 만삭아를 대상으로 하여 제대혈을 채취하였다(남자 109명, 여자 91명). 대상 신생아의 평균 제대연령은 39.1 ± 1.0 주였고 평균 출생체중은 $3,270 \pm 526$ g, 평균 출생신장은 50.5 ± 2.5 cm이었다. 태반이 분리된 직후 제대혈을 채취하였고 아디포넥틴 검사를 위하여 혈장을 분리하였고 그 외 다른 호르몬 검사를 위하여 혈청을 분리하였다. 분리된 혈장과 혈청은 호르몬 검사 때까지 -20°C 냉동고에 보관하였다.

출생체중에 따라 2,500 g 이상이면서 4,000 g 미만을 적정체중아(appropriate for gestational age, AGA)로 하고, 2,500 g 미만을 부당경량아(small for gestational age, SGA), 4,000 g 이상을 부당중량아(large for gestational age, LGA)로 하여 세 그룹으로 나누었다.

출생 후 호르몬 농도 변화를 알아보기 위하여 적정체중아 중 15명에서 생후 3일, 7일, 30일에 신생아의 혈액을 채취하였고 제대혈과 같은 방법으로 분리 보관하였으며 체중과 신장 또한 측정하였다.

2. 방법

1) 신체계측

출생 직후 한명의 검사자가 신생아의 출생체중, 신장, 머리둘

레, 가슴둘레, 피부두께를 측정하였다. 제대연령은 산모의 최종월경일을 기준으로 하였고, 폰더랄지수(Ponderal index)를 다음과 같이 계산하였다: $\text{폰더랄지수} = \frac{\text{출생체중(g)}}{[\text{출생신장 (cm)}]^3}$. 피부두께는 Lange skinfold caliper (Beta Technology Inc., Santa Cruz, CA, USA)를 이용하여 오른쪽 삼두근부위와 견갑하부위에서 각각 2번 측정하여 평균을 구하였다. 본 연구에서는 두 군데에서 측정된 피부두께의 합으로 출생 시 지방량을 나타내었다.

2) 제대 채혈

출생 직후 분만장에서 제대로부터 5 mL의 혈액을 채취하였다. 아디포넥틴 검사를 위하여 혈장을 1 mL 분리하였고 그 외 다른 호르몬 검사를 위하여 혈청을 1 mL 분리하였다. 분리된 혈장과 혈청은 호르몬 검사 때까지 -20°C 냉동고에 보관하였다.

3) 호르몬 분석

제대혈장 아디포넥틴 농도는 human adiponectin radioimmunoassay (RIA) kits (Linco Research, St. Charles, MO, USA)로 분석하였으며 측정 간 변이계수(intra-assay coefficient of variation)는 6.5%였고 측정 내 변이계수(intra-assay coefficient of variation)는 3.4%였다. 제대혈청 렙틴 농도는 human leptin RIA kits (Linco Research, St. Charles, MO, USA)로 분석하였으며 측정 간 변이계수는 4.4%였고 측정 내 변이계수는 1.0%였다. 인슐린은 INS-Immunoradiometric assay (IRMA) (BioSource Euroup S.A., Nivelles, Belgium)로 분석하였으며 측정 간 변이계수는 3.3%였고 측정 내 변이계수는 2.8%였다. IGF-I은 Non-Extraction IGF-I IRMA kit (Diagnostic System Laboratories, Inc., Texas, USA)로 분석하였으며 측정 간 변이계수는 3.0%였고 측정 내 변이계수는 4.3%였다. IGFBP-3는 IRMA kit (Diagnostic System Laboratories, Inc. Texas, USA)로 분석하였으며 측정 간 변이계수는 1.4%였고 측정 내 변이계수는 0.6%였다.

4) 통계학적 분석

통계분석은 SPSS 12.0 for windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하였으며 모든 통계값은 평균 \pm 표준편차(standard deviation, SD)로 나타내었다. 남녀간의 신체계측과 호르몬 농도 비교는 Student t-test로 하였고 세 그룹간의 비교는 one-way analysis of variance (ANOVA)로 하였으며 각 변수들간의 상관관계는 Pearson correlation analysis로 하였다. 출생 후 1개월간의 신체계측과 호르몬 농도 비교는 비모수적 방법인 Mann-Whitney U test와 Kruskal-Wallis H test로 하였다. 모든 검정에서 통계적 유의수준은 $P < 0.05$ 로 하였다.

결 과

1. 대상 신생아들의 임상 특징과 제대혈 호르몬의 농도

제대연령은 세 군간에 통계적으로 유의한 차이는 없었고, 출생체중과 신장, 폰더랄지수, 머리둘레, 가슴둘레, 피부두께의 합은 모두 세 군간에 유의한 차이를 보였다($P < 0.05$).

Table 1. Clinical Characteristics and Cord Blood Hormone Levels according to Birth Weight

	AGA (n=132)	SGA (n=29)	LGA (n=39)
Gestational age (weeks)	39.5±1.0	38.7±0.6	39.8±0.9
Sex (M/F)	70/62	14/15	24/15
Birth weight (g)	3,300±329	2,313±160*	4,084±203 ^{†, ‡}
Birth length (cm)	50.7±1.9	46.2±1.6*	53.4±1.7 ^{†, ‡}
Ponderal index	2.5±0.2	2.3±0.2*	2.6±0.2 ^{†, ‡}
Head circumference (cm)	34.1±1.2	31.7±1.2*	35.8±1.0 ^{†, ‡}
Chest circumference (cm)	33.2±2.4	30.0±2.3*	35.6±1.2 ^{†, ‡}
Skin fold thickness (mm) [§]	9.4±2.2	6.3±1.0*	11.3±1.5 ^{†, ‡}
Adiponectin (ng/mL)	22.8±6.6	17.4±5.9*	24.8±7.2 [†]
Leptin (ng/mL)	4.0±2.7	3.8±3.6	7.2±2.8 ^{†, ‡}
Insulin (μIU/mL)	5.9±3.0	3.6±1.6*	6.7±3.0 [†]
IGF-I (ng/mL)	66.0±48.7	23.2±30.2*	83.1±46.4 [†]
IGFBP-3 (ng/mL)	1,299±309	1,072±449	1,414±305

Data shown are mean±SD.
 *P<0.05 vs. AGA, [†]P<0.05 vs. AGA, [‡]P<0.05 vs. SGA, [§]Sum of triceps and subscapular skin fold thickness
 Abbreviations: AGA, appropriate for gestational age; SGA, small for gestational age; LGA, large for gestational age; IGF-I, insulin-like growth factor-I; IGFBP-3, IGF binding protein-3

Table 2. Comparison of Clinical Characteristics and Cord Blood Hormone Levels between Males and Females

	Males (n=109)	Females (n=91)
Gestational age (weeks)	39.1±1.0	39.0±1.1
Birth weight (g)	3,364±541	3,159±494*
Birth length (cm)	50.8±2.5	50.0±2.5
Ponderal index	2.54±0.24	2.50±0.23
Head circumference (cm)	34.2±1.5	33.7±1.5*
Chest circumference (cm)	33.5±3.0	32.5±2.0
Skin fold thickness (mm) [†]	9.4±2.5	9.1±2.2
Adiponectin (ng/mL)	22.9±7.2	21.8±6.4
Leptin (ng/mL)	4.3±3.3	4.5±2.6
Insulin (μIU/mL)	5.5±2.7	5.8±3.2
IGF-I (ng/mL)	53.5±42.3	74.0±54.4*
IGFBP-3 (ng/mL)	1,245±378	1,329±271

Data shown are mean±SD.
 *P<0.05 vs. males
[†]Sum of triceps and subscapular skin fold thickness

Table 3. Correlation Coefficients between Anthropometric Parameters and Cord Blood Hormone Levels

	Pearson correlation (r)				
	Adiponectin	Leptin	Insulin	IGF-I	IGFBP-3
Birth weight (g)	0.330 [†]	0.405 [†]	0.267 [†]	0.377 [†]	0.254 [†]
Birth length (cm)	0.365 [†]	0.251 [†]	0.146	0.202*	0.132
Skin fold thickness (mm) [‡]	0.237*	0.352 [†]	0.473 [†]	0.534 [†]	0.199*

*Correlations is significant at the 0.05 level (2-tailed)
[†]Correlations is significant at the 0.01 level (2-tailed)
[‡]Sum of triceps and subscapular skin fold thickness

아디포넥틴과 인슐린, IGF-I의 농도는 SGA에서 LGA, AGA 군보다 유의하게 낮은 수치를 보였다(각각 P=0.022 vs. AGA, P=0.015 vs. LGA; P=0.011 vs. AGA, P=0.008 vs. LGA; P=0.003 vs. AGA, P=0.001 vs. LGA). 렙틴농도는 LGA군에서 7.2±2.8 ng/mL로 SGA군 3.8±3.6 ng/mL, AGA군 4.0±2.7 ng/mL보다 유의하게 높았다(P<0.05). IGFBP-3는 LGA군에서 더 높은 수치를 보이긴 하였지만 통계적 의미는 없었다(Table 1).

2. 성별에 따른 임상 특징과 제대혈 호르몬의 농도

남녀간에 제대 연령은 차이가 없었으나 출생체중과 머리둘레는 여아에서보다 남아에서 유의하게 높았다(P<0.05). 출생신장과 폰타랄지수, 피부두께의 합은 남녀간 차이가 없었다.

아디포넥틴과 렙틴, 인슐린, IGFBP-3는 남녀간 차이가 없었으나 IGF-I은 여아에서 74.0±54.4 ng/mL로 남아에서 53.5±42.3 ng/mL보다 유의하게 높았다(P=0.019, Table 2).

3. 신생아의 신체계측과 제대혈 호르몬의 농도간의 상관관계

출생체중과 피부두께의 합은 아디포넥틴(각각 r=0.33, P<0.001; r=0.237, P=0.013), 렙틴(각각 r=0.405, P<0.001; r=0.352, P<0.001), 인슐린(각각 r=0.267, P=0.002; r=0.473, P<0.001), IGF-I (각각 r=0.377, P<0.001; r=0.534, P<0.001), IGFBP-3 (각각 r=0.254, P=0.006; r=0.199, P=0.037)와 의미있는 양의 상관관계가 있었다. 신장은 아디포넥틴(r=0.365, P<0.001), 렙틴(r=0.251, P=0.006), IGF-I (r=0.202, P=0.020)와 양의 상관관계에 있었다(Table 3).

4. 호르몬간의 상관관계

아디포넥틴은 렙틴과는 양의 상관관계(r=0.191, P=0.038)를 보였으며, 렙틴은 IGF-I, IGFBP-3과 양의 상관관계에 있었다(각각 r=0.269, P=0.003; r=0.244, P=0.008). 인슐린은 IGF-I과 양의 상관관계가 있었고(r=0.419, P<0.001) IGF-I은 IGFBP-3와 양의 상관관계가 있었다(r=0.637, P<0.001) (Table 4).

5. AGA 그룹에서 출생 후 1개월 동안의 신체계측과 호르몬의 변화

제대혈의 호르몬 농도를 제 1일로 하여 생후 3일과 7일, 30일에 체중, 신장, 호르몬농도를 측정하였다. 생후 3일까지는 생리적

체중 감소를 보이다가 생후 30일째의 체중은 1일, 3일, 7일에 비하여 의미있게 증가하였다($P=0.021$, $P=0.007$, $P=0.013$, Fig 1A). 신장은 통계적으로 의미있는 차이는 없었다. 렙틴은 3일과 7일의 농도가 1일보다 의미있게 감소하다가($P=0.002$, $P=0.004$) 생후 30일에 이르러 3일, 7일에 비해 의미있게 증가하였다($P=0.007$, $P=0.007$). IGF-I도 3일에 농도가 의미있게 감소하다가($P=0.047$) 그 후 증가하여 생후 30일에는 1일, 3일, 7일에 비하

여 의미있게 증가한 수치를 보였다($P=0.023$, $P=0.001$, $P=0.011$; Fig 1B). 아디포넥틴과 인슐린은 통계적으로 의미있는 차이를 나타내지 않았다(Table 5).

고 찰

자궁내 성장은 유전적요인, 영양, 환경적요인, 호르몬에 의해서 영향을 받는 것으로 알려져 있으나, 태아의 성장에 있어서 호르몬들의 작용과 연관성에 대해서는 아직 확실히 알려져 있지 않다.

IGF-I은 특히 임신 후반기 태아 성장에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으며, 태반을 통해서 모체의 포도당이 태아에 전달되면 인슐린이 분비되게 되고 이 인슐린이 지방과 IGF-I을 생성하게 된다. Orbak 등¹³⁾은 출생체중과 IGF-I은 의미있는 양의 연관성이 있으며, 출생 후 느린 성장패턴을 보이는 SGA는 정상적인 성장패턴을 보이는 SGA 신생아보다 IGF-I이 낮다고 주장하였다. 본 연구에서도 출생체중과 출생 시 지방량이 높을수록 인슐린과 IGF-I 농도가 증가하였고 IGF-I은 인슐린, 렙틴과 서로 양의 상관관계에 있어서 인슐린과 IGF-I은 서로 긴밀한 작용

Table 4. Correlation Coefficients between Cord Blood Hormone Levels

	Pearson correlation (r)				
	Adiponectin	Leptin	Insulin	IGF-I	IGFBP-3
Adiponectin					
Leptin	.191*				
Insulin	.022	.138			
IGF-I	.165	.269 [†]	.419*		
IGFBP-3	.162	.244 [†]	.168	.637 [†]	

*Correlations is significant at the 0.05 level (2-tailed)

[†]Correlations is significant at the 0.01 level (2-tailed)

Table 5. Postnatal Changes during the first birth Month

	Day 1	Day 3	Day 7	Day 30
Body weight (g)	2,782±770	2,613±678	2,618±775	3,736±1042 ^{*,†,‡}
Height (cm)	47.0±4.4	47.0±4.4	47.2±4.1	50.7±5.0
Adiponectin (ng/mL)	17.2±10.0	17.1±10.7	20.0±12.2	30.2±11.9
Leptin (ng/mL)	3.6±2.4	1.3±0.7 [§]	1.2±0.5	3.5±2.0 ^{†,‡}
Insulin (μIU/mL)	4.1±2.0	5.5±4.5	6.5±3.5	7.4±3.3
IGF-I (ng/mL)	30.6±40.2	8.3±23.2 [§]	17.3±33.0	96.4±84.4 ^{*,†,‡}

Data shown are mean±SD.

* $P<0.05$ for Day 1 vs. Day 30, [†] $P<0.01$ for Day 3 vs. Day 30, [‡] $P<0.05$ for Day 7 vs. Day 30

[§] $P<0.05$ for Day 1 vs. Day 3, ^{||} $P<0.01$ for Day 1 vs. Day 7

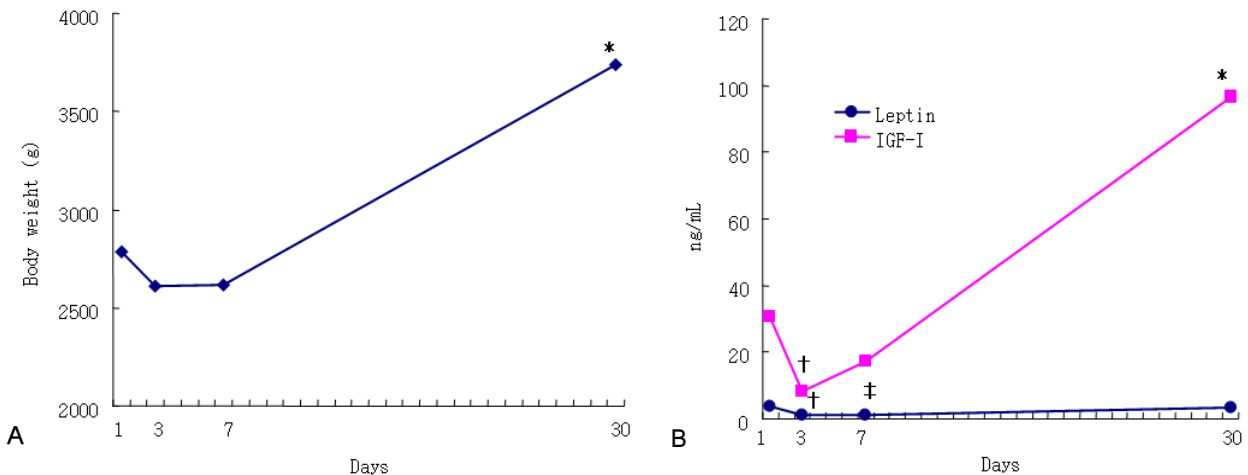


Fig. 1. A) Postnatal weight changes during 1 month of age. * $P<0.05$ for Day 1 vs. Day 30. B) Postnatal changes in leptin and IGF-I levels during 1 month of age. * $P<0.05$ for Day 1 vs. Day 30, [†] $P<0.01$ for Day 1 vs. Day 3, [‡] $P<0.05$ for Day 1 vs. Day 7.

을 하면서 태아성장을 조절한다는 것을 알 수 있었다. 또한 출생 후 생리적 체중감소가 있을 때 IGF-I이 같이 감소하였다가 출생 후 1개월 후에는 체중이 증가함에 따라 그 수치가 급격히 증가하여 출생 후 성장에도 IGF-I이 중요한 역할을 한다는 사실을 확인할 수 있었다.

IGF-I은 성별 간 차이가 있어서, 사춘기 중반에 남아에서보다 여아에서 더 높은 수치를 보이며¹⁴⁾, Geary 등¹⁵⁾은 제대혈 IGF-I이 여아에서 남아보다 높다는 연구 결과를 발표하였고, 본 연구 결과에서도 남아보다 여아에서 더 높은 수치를 보여 성별 간 차이가 이미 자궁내에서 존재한다는 것을 알 수 있었다.

아디포넥틴은 지방조직에서 분비되는 호르몬으로 인슐린 민감도를 증가시키고⁶⁻⁸⁾ 항염증작용을 하며⁶⁾ 혈관벽의 죽종형성을 억제하는^{6,9)} 효과를 가지고 있다. 또한 성인 대사 증후군의 매개체일 뿐만 아니라 태아성장 조절에도 중요한 역할을 한다¹⁶⁾. 지방조직과 아디포넥틴 사이에서는 음성되먹이 기전이 작용하여 비만인 어른과 어린이는 아디포넥틴 농도가 감소하게 되고^{10,11)} 체중이 감소되면 아디포넥틴 농도가 증가하지만⁸⁾, 태아성장에서는 아디포넥틴과 출생체중은 양의 연관성을 나타낸다고 알려져 있다¹⁶⁾. 본 연구에서 아디포넥틴은 SGA군에서 LGA, AGA군보다 낮은 수치를 보이고 출생체중, 신장, 피부두께와 양의 상관관계를 보여 출생체중과 출생 시 지방량이 증가할수록 제대혈의 아디포넥틴은 증가한다고 볼 수 있다. 이것은 성인에서 지방량이 많을수록 아디포넥틴이 감소한다는 사실과는 상반된 결과이다. 또한 아디포넥틴이 성인에서보다 태아에서 2배에서 6배까지 높은 수치를 보이는데^{17,18)}, 이런 결과를 볼 때 아디포넥틴이 태아 성장에 중요한 역할을 한다는 것을 알 수 있지만 어떤 기전으로 태아성장을 조절하는지, 왜 성인에서는 지방량과 음성되먹이 기전이 작용하는지에 대하여는 아직 정확히 알려져 있지 않다. 만삭아에서 체지방량은 15% 정도인데¹⁹⁻²¹⁾ 그중 거의 91%가 피하지방이고 단지 4% 정도가 내장지방이다²²⁾. 이 내장지방은 나이가 들수록 점점 증가하여 사춘기 전 어린이에서는 전체 체지방량에서 내장지방이 11%를 차지하게 된다²³⁾. 또한 출생 시 지방세포는 크기가 작는데²⁴⁾ 생후 6개월까지 급격히 크기가 증가하게 되고 그 후에도 서서히 지방세포의 크기가 증가하게 된다²⁵⁾. 이런 결과들로 볼 때 지방세포의 분포와 크기의 변화가 지방량과 아디포넥틴 사이의 관계가 양에서 음의 관계로 변화하는 것과 관련이 있다고 생각해 볼 수 있다²⁶⁾. 어른의 경우 여자보다 남자에서 아디포넥틴 농도가 더 낮는데 이것은 테스토스테론이 지방세포에서 아디포넥틴 분비를 감소시키기 때문이라는 보고가 있다²⁷⁾. 본 연구에서는 출생 시 아디포넥틴은 남녀간의 차이를 보이지 않았다. 출생 시에 여아보다 남아에서 테스토스테론 농도가 더 높긴 하지만 이시기에는 테스토스테론농도가 아디포넥틴 분비에 영향을 주지 않는 것 같다.

태아는 모체로부터 끊임없이 혈당을 공급받아서 성장을 하게 되는데 이 과정에서 인슐린은 태아의 근육과 지방조직에 혈당이 공급되도록 하는데 중요한 역할을 한다. Tsai 등¹²⁾에 의하면 아

디포넥틴은 SGA에 비하여 LGA에서 높은 농도를 보였으나 인슐린은 두군간에 유의한 농도차이가 없으므로, 아디포넥틴이 인슐린 민감도를 증가시켜 태아성장이 이루어진다고 하였다. 그러나 본 연구결과에서는 인슐린이 출생체중, 출생 시 지방량과 양의 상관관계에 있었고 아디포넥틴과 인슐린사이에서는 상관관계가 없어서 아디포넥틴은 인슐린과는 다른 기전으로 태아성장을 조절하는 것 같다.

렙틴은 지방조직에서 유도된 펩타이드 호르몬으로서 실험 동물 모델에서 에너지 균형을 유지하는 것으로 알려져 있고, 식욕 조절, 열발생, 체내 에너지 소비를 도와준다²⁸⁾. 렙틴은 체지방량과 관계가 있으며, 지방량이 증가할수록 지방조직에서는 더 많은 렙틴을 분비하게 된다. 제대혈에서 렙틴은 출생 시 태아의 지방량이 많을수록 증가하여⁵⁾ 태아의 성장에 중요한 역할을 한다.

출생체중, 출생 시 지방량이 많을수록 렙틴의 농도가 증가하는데, Hassink 등²⁹⁾에 의하면 태아의 렙틴 농도와 모체의 렙틴 농도간에 연관성이 없어서 모체의 렙틴과 상관없이 태아의 렙틴이 생성된다고 하였다. 본 연구에서도 출생 후 렙틴은 생리적 체중감소가 일어날 때 함께 감소하여서, 렙틴이 모체와 상관없이 태아의 지방량과 관계있다는 사실을 뒷받침하였다. 또한 렙틴은 아디포넥틴과 양의 상관관계를 보였고 인슐린과는 상관관계가 없었는데, 이런 결과를 볼 때 렙틴은 아디포넥틴과 상호작용을 하면서 태아성장에 관여하는 것 같다. 출생 시에 이미 렙틴의 농도가 남 여간에 차이가 있다는 연구가 있었으나^{12, 29, 30)} 본 연구에서는 성별의 차이는 없었다.

결론적으로 태아의 성장과 호르몬의 관계는 아직 확실히 밝혀져 있지 않으나 본 연구에서는 아디포넥틴과 렙틴, 인슐린, IGF-I, IGFBP-3는 모두 태아의 성장에 중요한 역할을 하며, 아디포넥틴은 인슐린, IGF-I 측과는 다른 기전으로 태아의 성장을 조절한다고 생각할 수 있었다. 생후 1개월 동안의 성장에 다른 호르몬보다 IGF-I이 더 중요한 역할을 한다는 사실을 알 수 있었다. 현재까지 태아의 성장에 관여하는 것으로 알려진 호르몬이외의 다른 호르몬들에 대한 연구가 필요하리라 생각한다.

요 약

목적 : 건강한 만삭아의 제대혈에서 아디포넥틴, 렙틴, 인슐린, IGF-I, IGFBP-3를 측정하여 출생체중, 신장, 지방량과의 관계를 알아보고자 하였다. 또한 적정 체중아 그룹에서 이 호르몬들의 출생후 1개월 동안 변화에 대해서 살펴보기로 하였다.

방법 : 임신과 관련된 합병증이 없었던 산모에서 태어난 200명의 건강한 만삭아(남아 109명, 여아 91명)를 대상으로 하여 제대혈을 채취하여 혈장과 혈청을 분리하였고 출생체중, 출생신장, 머리둘레, 가슴둘레, 피부두께를 측정하였으며 폰터탈지수를 계산하였다. 대상 신생아들을 출생체중에 따라 AGA (n=132), SGA (n=29), LGA (n=39)의 세 그룹으로 나누었다. 적정체중아 중 15명에서 생후 3일, 7일, 30일에 신생아의 혈액을 채취하여

제대혈과 같은 방법으로 분리하였고 체중과 신장을 측정하였다.

결 과 : 아디포넥틴과 인슐린, IGF-I은 AGA, LGA군보다 SGA군에서 더 낮았다. 렙틴은 AGA, SGA군보다 LGA군에서 더 높았다. 아디포넥틴과 렙틴, 인슐린, IGF-I, IGFBP-3는 출생 체중과 피부두께의 합과 양의 상관관계에 있었다. 출생 시 신장과 양의 상관관계를 보인 호르몬은 아디포넥틴, 렙틴, IGF-I이었다. 아디포넥틴은 렙틴과 양의 상관관계를 보였으나 인슐린, IGF-I, IGFBP-3와는 상관관계가 없었다. IGF-I은 남아보다 여아에서 더 높은 수치를 보였다. 출생 후 1개월 동안 렙틴은 생후 7일까지는 생리적 체중감소와 더불어 감소하다가 그 후 증가하였고 IGF-I 또한 생후 3일에 감소하다가 1개월 후 급격한 증가를 보였다.

결 론 : 아디포넥틴과 렙틴, 인슐린, IGF-I, IGFBP-3 모두 태아의 성장에 중요한 역할을 하며, 아디포넥틴은 인슐린, IGF-I 측과는 다른 기전으로 태아의 성장을 조절한다고 생각할 수 있었다. IGF-I은 남아에서보다 여아에서 더 높은 수치를 보여서 IGF-I의 성별간의 차이가 자궁 내에서도 존재하였다. 생후 1개월 동안의 성장에 다른 호르몬보다 IGF-I 이 더 중요한 역할을 한다는 사실을 알 수 있었다.

References

- Haggarty P. Placental regulation of fatty acid delivery and its effect on fetal growth—a review. *Placenta* 2002;23 Suppl A:S28-38.
- Gluckman PD. Clinical review 68: The endocrine regulation of fetal growth in late gestation: the role of insulin-like growth factors. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1047-50.
- Fowden AL. The role of insulin in prenatal growth. *J Dev Physiol* 1989;12:173-82.
- Ong KK, Ahmed ML, Sherriff A, Woods KA, Watts A, Golding J, et al. Cord blood leptin is associated with size at birth and predicts infancy weight gain in humans. ALSPAC study team. Avon longitudinal study of pregnancy and childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1145-8.
- Schubring C, Siebler T, Kratzsch J, Englaro P, Blum WF, Triep K, et al. Leptin serum concentrations in healthy neonates within the first week of life: relation to insulin and growth hormone levels, skinfold thickness, body mass index and weight. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;51:199-204.
- Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* 2003;26:2442-50.
- Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 2001;7:947-53.
- Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med* 2001;7:941-6.
- Shimabukuro M, Higa N, Asahi T, Oshiro Y, Takasu N, Tagawa T, et al. Hypoadiponectinemia is closely linked to endothelial dysfunction in man. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3236-40.
- Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;257:79-83.
- 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.
- Tsai PJ, Yu CH, Hsu SP, Lee YH, Chiou CH, Hsu YW et al. Cord plasma concentrations of adiponectin and leptin in healthy term neonates: positive correlation with birthweight and neonatal adiposity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61:88-93.
- Orbak Z, Darcan S, Coker M, Göksen D. Maternal and fetal serum insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF binding protein-3 (IGFBP-3), leptin levels and early postnatal growth in infants born asymmetrically small for gestational age. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14:1119-27.
- Lofqvist C, Andersson E, Gelander L, Rosberg S, Blum WF, Albertsson Wikland K. Reference values for IGF-I throughout childhood and adolescence: a model that accounts simultaneously for the effect of gender, age, and puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5870-6.
- Geary MP, Pringle PJ, Rodeck CH, Kingdom JC, Hindmarsh PC. Sexual dimorphism in the growth hormone and Insulin-like growth factor axis at birth. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;88:3708-14.
- Kajantie E, Hytinen T, Hovi P, Andersson S. Cord plasma adiponectin: a 20-fold rise between 24 weeks gestation and term. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4031-6.
- 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.
- Yannakoulia M, Yiannakouris N, Bluher S, Matalas AL, Klimis-Zacas D, Mantzoros CS. Body fat mass and macronutrient intake in relation to circulating soluble leptin receptor, free leptin index, adiponectin, and resistin concentrations in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1730-6.
- Forsum E, Sadurskis A. Growth, body composition and breast milk intake of Swedish infants during early life. *Early Hum Dev* 1986;14:121-9.
- White DR, Widdowson EM, Woodard HQ, Dickerson JW. The composition of body tissues (II). Fetus to young adult. *Br J Radiol* 1991;64:149-59.
- Picaud JC, Rigo J, Nyamugabo K, Milet J, Senterre J. Evaluation of dual-energy X-ray absorptiometry for body-composition assessment in piglets and term human neonates. *Am J Clin Nutr* 1996;63:157-63.
- Harrington TA, Thomas EL, Modi N, Frost G, Coutts GA, Bell JD. Fast and reproducible method for the direct quantitation of adipose tissue in newborn infants. *Lipids* 2002; 37:95-100.
- Goran MI, Kaskoun M, Shuman WP. Intra-abdominal adipose tissue in young children. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995;19:279-83.
- Boulton TJ, Dunlop M, Court JM. The growth and development of fat cells in infancy. *Pediatr Res* 1978;12:908-11.

- 25) Soriguer Escofet FJ, Esteva de Antonio I, Tinahones FJ, Pareja A. Adipose tissue fatty acids and size and number of fat cells from birth to 9 years of age--a cross-sectional study in 96 boys. *Metabolism* 1996;45:1395-401.
- 26) Kotani Y, Yokota I, Kitamura S, Matsuda J, Naito E, Naito E, et al. Plasma adiponectin levels in newborns are higher than those in adults and positively correlated with birth weight. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61:418-23.
- 27) Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, Maeda N, Kuriyama H, Nagaretani H, et al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes* 2002;51:2734-41.
- 28) Koistinen HA, Koivisto VA, Andersson S, Karonen SL, Kontula K, Oksanen L, et al. Leptin concentration in cord blood correlates with intrauterine growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3328-30.
- 29) Hassink SG, de Lancey E, Sheslow DV, Smith-Kirwin SM, O'Connor DM, Considine RV, et al. Placental leptin: an important new growth factor in intrauterine and neonatal development? *Pediatrics* 1997;100:E1
- 30) Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 1999;103:1175-82.