

부당경량아로 태어난 소아와 청소년의 대사증후군 유병률

한림대학교 의과대학 소아과학교실, 진단검사의학교실*

박흥규 · 김미진 · 김영호 · 정지아 · 양 승 · 황일태 · 이해란 · 김재석*

The Prevalence of Metabolic Syndrome in Children and Adolescents Born Small for Gestational Age

Hong Kyu Park, M.D., Me Jin Kim, M.D., Young Ho Kim, M.D., Ji A Jung, M.D., Seung Yang, M.D.

Il Tae Hwang, M.D., Hae Ran Lee, M.D. and Jae Seok Kim, M.D.*

Departments of Pediatrics, Laboratory Medicine*, College of Medicine, Hallym University, Seoul, Korea

Purpose : Type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, hypertension, cardiovascular disease, called metabolic syndrome (MS), occur more frequently among individuals who were born small for gestational age (SGA). SGA children with catch-up growth in height and high BMI are the most insulin resistant. We investigated the prevalence of MS and evaluated the risk factors affecting the development of MS in children and adolescents born SGA.

Methods : The study population (n=65) were born less than 10th percentile in body weight for their gestational age and the body weights of the control group (n=34) were more than 10th percentile at birth. The SGA and control subjects divided into prepubertal and pubertal groups. We measured serum lipid levels (total cholesterol, triglyceride, HDL cholesterol, LDL cholesterol), fasting sugar levels and insulin levels. Insulin resistance was determined by homeostasis model assessment, fasting insulin glucose ratio and quantitative insulin sensitivity check index.

Results : Systolic blood pressure was significantly higher in the pubertal SGA group than in the control group (113.2±10.3 vs. 98.7±16.4, P=0.001). The prevalence of high triglyceride and high fasting glucose levels were significantly increased in pubertal SGA group than prepubertal SGA group (P<0.05). Insulin resistance was correlated to systolic blood pressure, triglyceride levels, HDL-cholesterol levels, fasting glucose, insulin levels at fasting and 2 hours after oral glucose tolerance test and body fat mass in SGA group (P<0.05).

Conclusion : We suggest that the monitoring of these risk factors including systolic blood pressure, triglyceride, HDL-cholesterol levels and body fat mass is important for the prevention of MS in children and adolescents born SGA.

Key Words : SGA, Metabolic syndrome, Insulin resistance

서 론

부당경량아는 출생 시 재태 연령에 따른 신장이나 체중이 10백분위수 이하인 경우로 정의하며¹⁾, 산모의 영양이나 임신중독증과 같은 질병 상태, 약물 복용, 태반의 이상, 태아의 유전적 결함이나 염색체 이상 등이 관련이 있다고 알

려져 있으나²⁻⁵⁾ 대부분의 경우에는는 정확한 원인을 알 수 없는 경우가 많으며, 적정체중아에 비해 유병률이나 주산기의 사망률이 높다.

부당경량아로 출생한 경우 만 2세경 80-85%의 소아에서 따라잡기 성장이 이루어지나, 8-15%의 소아에서는 만 4세가 지나도 신장과 체중의 따라잡기 성장이 이루어지지 않아 성인기에 이르기까지 지속적으로 저신장과 저체중의 상태에 남는 것으로 알려져 있다^{6, 7)}. 국내에서도 김 등⁸⁾이 부당경량아로 출생한 후 6세까지 성장한 소아를 대상으로

본 논문은 한림의대 해인학술연구상을 수상한 논문임.

책임저자: 황일태, 서울시 강동구 길1동 445

한림의대 강동성심병원 소아과학교실

Tel : 02)2224-2251, Fax : 02)482-8334

E-mail : ithwang83@hallym.or.kr

성장 상태를 조사한 결과 6%의 소아는 신장의 따라잡기 성장이 이루어지지 않았으며, 5%의 소아에서는 체중의 따라잡기 성장이 이루어지지 않았던 것으로 보고하였다. 저신장과 저체중의 문제 외에 부당경량아는 장기적인 합병증으로 고지혈증, 인슐린 저항성, 제2형 당뇨병, 심혈관질환 등이 적정체중아보다 상대적으로 잘 발생하며^{9, 10}, 특히 따라잡기 성장이 이루어진 경우 고혈압, 심혈관계 질환으로 인한 사망, 제2형 당뇨병의 발병이 더 높다는 보고들이 있다¹¹⁻¹³.

신장의 따라잡기 성장을 하거나 체질량지수가 높은 소아는 인슐린에 대한 저항성이 높게 나타나며^{14, 15}, 신장보다는 체중의 따라잡기 성장이 대사증후군의 장기적인 발생에 더 영향을 미친다고 알려져 있다¹⁴. 부당경량아에서 대사장애의 발생 기전에 대해서는 매우 다양한 연구가 시도되어 왔으나, 아직 확실히 밝혀져 있지 않으며, 인슐린 저항성이 대사장애의 발생 기전에 중요한 역할을 할 것이라고 알려져 있다.

본 연구에서는 부당경량아로 태어난 소아와 청소년에서 대사증후군의 발생빈도를 조사하고, 대사증후군의 발생에 영향을 미치는 인자를 알아보고자 한다.

대상 및 방법

1. 대상

1989년부터 2000년까지 한림의대 강동성심병원에서 출생한 신생아 가운데 재태기간에 비해 출생 체중이 10백분위수 미만인 부당경량아 65명(사춘기 이전군 30명, 사춘기군 35명)과 출생체중이 10백분위수 이상인 34명(사춘기 이전군 18명, 사춘기군 16명)을 대조군으로 하였다. 염색체 이상이 동반되었거나, 주요 장기의 선천성 기형이 동반된 경우는 대상군에서 제외하였다. 남아는 고환의 발달, 여아는 유방 발달을 기준으로 Tanner stage를 평가하여 1단계를 사춘기 이전군, 2단계 이상을 사춘기군으로 구분하였다.

2. 방법

대사증후군의 진단은 The National Cholesterol Education Program¹⁶에서 제시한 진단 기준에 따라서 중성지방이 110 mg/dL 이상이거나 고밀도지단백이 40 mg/dL 이하인 경우, 허리 엉덩이 둘레비는 성별, 연령별 표준치의 90백분위수 이상¹⁷이거나, 혈압은 성별, 연령별 수축기 혈압이 90백분위수 이상 또는 이완기 혈압이 90백분위수 이

상인 경우¹⁸, 그리고 공복혈당 110 mg/dL 이상인 경우로 이상의 5가지 항목 중 3가지 이상을 만족시키는 경우를 대사증후군으로 정의하였다¹⁹. 체중은 Cass 저울(CAS, Korea)을 이용하여 10 g까지 측정하였고, 신장은 Harpenden 신장기(Holtain limited Britain)를 이용하여 0.1 cm까지 측정하였다. 체중을 신장의 제곱으로 나눈 값으로 체질량지수(body mass index, BMI: kg/m²)를 구하여 이 값을 1998년 대한소아과학회에서 발표된 체질량지수에 대해 같은 성별, 연령에 비교하여 백분위수를 구하였다. InBody 3.0 (Biospace Ltd, Seoul Korea)을 이용하여 생체전기저항법(bioelectrical impedance)으로 인체부위별 전기저항을 측정하여 컴퓨터 프로그램에 의하여 체지방량, 체지방률, 체지방률, 허리 엉덩이 둘레비를 측정하였다. 혈압은 oscillometric 혈압계를 사용하여, 적어도 10분이상의 안정 상태를 취한 후에 팔두께의 2/3 너비의 혈압계로 오른쪽 상완에서 측정하였고, 2-3분 경과 후에 2회 반복 측정하였다. 10시간 이상 금식 후 채혈한 혈청에서 혈당과 함께 중성지방, 총 콜레스테롤, 고밀도지단백 콜레스테롤, 인슐린을 측정하였으며 경구 당부하 검사를 하기 위해 포도당을 1.75 g/kg을 섭취한 후 2시간째에 혈당과 인슐린 농도를 구하였다. 혈당은 glucose oxidase method (747 automatic analyzer, Hitachi, Tokyo, Japan)를 이용하여 측정하였고 인슐린은 방사선 면역측정법(Biosource diagnostics, Belgium)을 이용하여 측정하였다. 혈청의 총 콜레스테롤, 고밀도지단백 콜레스테롤, 중성 지방은 효소법(Hitachi 747, USA)으로 측정하였으며, 저밀도지단백 콜레스테롤은 [총 콜레스테롤-중성지방/5-고밀도지단백 콜레스테롤]으로 계산하였다. 인슐린 저항성은 인슐린/혈당비(Fasting Insulin Glucose Ratio, FIGR), Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance (HOMA-IR), Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI)법에 의해 다음과 같은 공식을 이용하여 계산하였다^{20, 21}.

$$\text{HOMA-IR} = [\text{Insulin}(\mu\text{U/mL}) \times \text{Glucose}(\text{mmol/L})] \div 22.5$$

$$\text{QUICKI} = 1 \div \{ \log[\text{fasting Insulin}(\mu\text{U/mL})] + \log[\text{fasting Glucose}(\text{mg/dL})] \}$$

3. 통계

SPSS 12.0(SPSS Inc., USA)을 이용하여 통계적 분석을 시행하였다. 두 군사이의 평균 분석은 t-test를 이용하였고 연속적인 두 변수의 관련성을 알아보기 위해 Spearman 상관분석을 시행하였으며 P값이 0.05 미만인 경우에 통계적 유의성이 있다고 판단하였다.

결 과

1. 대상군의 임상적 특징

사춘기 이전군에서 부당경량아군의 평균 연령은 8.6±1.7세였고 대조군은 8.2±2.0세였다. 부당경량아군의 출생 체중은 2.24±0.24 kg로 대조군 3.10±0.56 kg보다 유의하게 작았고, 체질량지수의 표준편차점수는 부당경량아군에서 -0.57±0.94로 대조군의 0.08±0.97에 비해 유의하게 작았으며, 신장과 체중의 표준편차점수나 체질량지수, 체지방률, 허리 엉덩이 둘레비는 두 군 사이에 유의한 차이가 없었다.

사춘기군에서 부당경량아군의 평균 연령은 13.0±1.74세

였고 대조군의 평균 연령은 12.3±1.83세였다. 부당경량아군의 출생체중은 2.21±0.30 kg로 대조군의 3.03±0.38 kg보다 유의하게 작았다. 신장과 체중의 표준편차점수, 체질량지수, 체지방률의 표준편차점수, 체지방률, 허리 엉덩이 둘레비는 두 군 사이에 유의한 차이는 없었다(Table 1).

2. 대사증후군의 위험인자

사춘기 이전군에서 수축기와 이완기 혈압, 중성지방, 총 콜레스테롤, 고밀도지단백 콜레스테롤, 저밀도지단백 콜레스테롤, 공복 혈당과 인슐린 농도, 경구 당부하 2시간째 공복 혈당과 인슐린 농도, 인슐린 저항성 지표는 부당경량아군과 대조군에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 사춘기군에서 부당경량아군의 수축기혈압은 113.2±10.3 mmHg로 대조군의 98.7±16.4 mmHg보다 유의하게

Table 1. Clinical Characteristics of Small for Gestational Age and Control Groups

	Prepubertal (n=48)			Pubertal (n=51)		
	SGA (n=30)	Control (n=18)	P	SGA (n=35)	Control (n=16)	P
Age (years)	8.6±1.7	8.2±2.0	0.466	13.0±1.74	12.3±1.83	0.239
Birth Weight (kg)	2.24±0.24	3.10±0.56	0.000*	2.21±0.30	3.03±0.38	0.000*
Height SDS	-0.09±0.87	0.12±0.87	0.421	0.09±1.12	0.13±1.59	0.938
Weight SDS	-0.49±0.68	-0.02±0.89	0.053	0.11±0.84	0.33±1.26	0.509
BMI (kg/m ²)	15.58±2.18	16.32±2.16	0.273	19.43±2.78	19.47±2.08	0.965
BMI SDS	-0.57±0.94	0.08±0.97	0.031*	0.55±0.55	0.27±0.61	0.526
Body fat (%)	18.17±6.25	16.47±6.50	0.744	23.28±8.36	26.87±6.68	0.759
Waist hip ratio	0.87±0.04	0.85±0.04	0.088	0.80±0.05	0.83±0.06	0.383

Values are the mean±standard deviations

Abbreviations: SGA, small for gestational age; SDS, standard deviation score; BMI, body mass index

Table 2. Laboratory Data in Small for Gestational Age and Control Groups

	Prepubertal (n=48)			Pubertal (n=51)		
	SGA (n=30)	Control (n=18)	P	SGA (n=35)	Control (n=16)	P
BP Systolic (mmHg)	99.5±10.9	98.9±13.8	0.896	113.2±10.3	98.7±16.4	0.001*
BP Diastolic (mmHg)	54.9±9.1	58.2±9.3	0.280	63.3±8.7	61.8±11.6	0.656
Triglyceride (mg/dL)	66.8±35.5	88.1±35.9	0.075	91.0±35.7	109.0±33.7	0.132
Total cholesterol (mg/dL)	175.8±42.7	158.5±28.3	0.151	162.0±28.1	160.4±30.4	0.876
HDL-C (mg/dL)	60.1±12.4	54.0±14.8	0.171	50.2±7.2	45.5±8.1	0.078
LDL-C (mg/dL)	102.4±35.9	89.2±24.3	0.215	93.5±25.8	96.3±24.8	0.761
Insulin Fasting (μU/mL)	6.76±3.12	6.91±5.65	0.913	10.20±3.46	12.04±6.18	0.313
Insulin 2 hr (μU/mL)	24.39±22.38	24.02±15.30	0.962	62.95±46.69	46.15±23.79	0.489
Glucose Fasting (mg/dL)	95.3±7.3	94.1±8.2	0.624	94.6±7.5	90.9±8.6	0.156
Glucose 2 hr (mg/dL)	106.2±14.4	98.3±12.7	0.137	110.3±17.5	89.7±17.8	0.062
HOMA-IR	1.60±0.75	1.60±1.38	1.000	2.39±0.86	2.73±1.45	0.344
QUICKI	0.36±0.03	0.37±0.04	0.337	0.339±0.020	0.342±0.047	0.781
FIGR	0.07±0.03	0.07±0.06	0.806	0.11±0.04	0.13±0.07	0.226

Values are the mean±standard deviations. Abbreviations: SGA, small for gestational age; BP, blood pressure; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR, homeostasis model assessment insulin resistance; QUICKI, quantitative insulin sensitivity check index; FIGR, fasting insulin glucose ratio

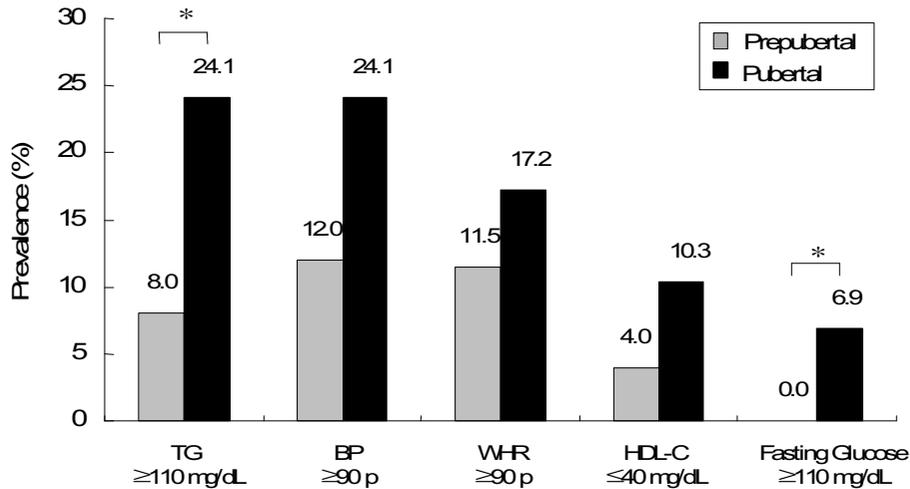


Fig. 1. Prevalence of each risk factors for the metabolic syndrome in small for gestational age group. Abbreviations: SGA, small for gestational age; TG, triglyceride; BP, blood pressure; WHR, waist hip ratio; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol. * $P < 0.05$ vs prepubertal.

높았으며, 이완기 혈압, 중성지방, 총 콜레스테롤, 고밀도지단백 콜레스테롤, 저밀도지단백 콜레스테롤, 공복시 혈당과 인슐린 농도, 경구 당부하 후 2시간째 혈당과 인슐린 농도, HOMA-IR, QUICKI, FIGR 등의 인슐린 저항성을 나타내는 지표는 두 군간에 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table 2).

3. 부당경량아군에서의 대사증후군 위험인자의 발생 빈도

중성지방이 110 mg/dL 이상인 경우와 공복 혈당이 110 mg/dL 이상인 경우는 사춘기 이전에 비해서 사춘기군에서 유의하게 높았으며($P < 0.05$), 대사증후군의 위험인자가 1개 이상인 경우는 사춘기 전에는 42.4%, 사춘기 군에서는 61.3%였고 2개 이상인 경우는 각각 7.7%, 29.1%, 3개 이상인 경우는 3.9%, 9.7%, 4개 이상인 경우는 3.9%, 0.0%였다 (Fig. 1, 2).

4. 인슐린 저항성과 대사증후군 위험인자와의 관계

부당경량아군에서 HOMA-IR, QUICKI는 수축기 혈압, 중성지방, 고밀도지단백 콜레스테롤, 공복 시 혈당, 인슐린 농도, 경구 당부하 후 2시간째에 측정된 인슐린 농도, 체지방률과 유의한 상관관계를 보였고, FIGR은 수축기 혈압, 중성지방, 고밀도지단백 콜레스테롤, 공복 시 혈당, 공복, 경구 당부하 후 2시간째에 측정된 인슐린의 농도, 체지방률과 유의한 상관관계를 보였다($P < 0.05$, Table 3). 대조군에서는 공복 시 인슐린 농도, 경구 당부하 후 2시간째에 측정된 인슐린 농도, 체지방률과 연관성을 나타내었다.

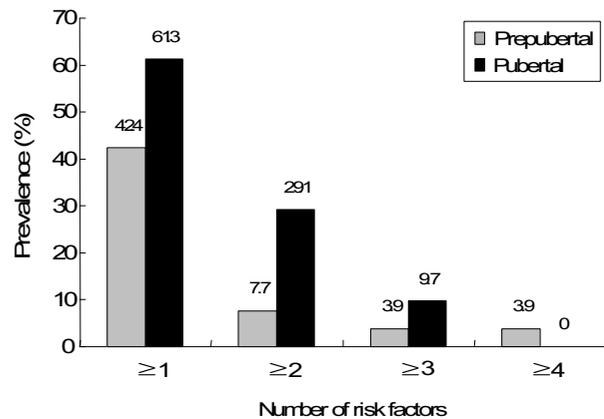


Fig. 2. Prevalence of number of risk factors for metabolic syndrome in small for gestational age group. Risk factors: triglyceride ≥ 110 mg/dL, high density lipoprotein cholesterol ≤ 40 mg/dL, waist hip ratio ≥ 90 th percentile, blood pressure ≥ 90 th percentile, fasting glucose ≥ 110 mg/dL.

고 찰

부당경량아의 비율은 전체 소아의 2.5-3%로 보고되고 있으며, 이 가운데 90%는 체중이나 신장이 정상적인 성장 곡선 범위에 포함되는 따라잡기 성장이 일어나나, 8-15%는 따라잡기 성장이 이루어지지 않으며 골연령의 급격한 증가가 발생하여 최종 성인 신장이 감소되는 경향을 보이고 있다²²⁾.

부당경량아로 출생한 경우에는 저신장과 저체중의 문제 외에서 장기적인 합병증으로 비만, 인슐린 저항성, 내당능 장애, 2형 당뇨병, 고혈압, 이상지질혈증, 관상동맥질환 등이 적정체중아보다 발병률이 높다는 연구 결과들이 보고

Table 3. Correlations between Metabolic Factors and Insulin Resistance Indices

	HOMA-IR		QUICKI		FIGR	
	SGA (n=65)	Control (n=34)	SGA (n=65)	Control (n=34)	SGA (n=65)	Control (n=34)
BP Systolic (mmHg)	0.298*	-0.058	-0.343*	0.071	0.362*	-0.067
BP Diastolic (mmHg)	0.163	-0.062	-0.234	0.037	0.224	-0.013
Triglyceride (mg/dL)	0.400†	0.276	-0.316*	-0.180	0.469*	0.250
Total Cholesterol (mg/dL)	-0.170	-0.009	0.210	-0.175	-0.19	-0.142
HDL-C (mg/dL)	-0.303*	-0.201	0.321*	-0.053	-0.342*	-0.16
LDL-C (mg/dL)	-0.191	0.111	0.209	-0.265	-0.218	0.077
Insulin Fasting (μU/mL)	0.987*	0.987*	-0.923*	-0.827*	0.985*	0.980*
Insulin 2 hr (μU/mL)	0.273*	0.680*	-0.289*	-0.604*	0.286*	0.739†
Glucose Fasting (mg/dL)	0.334*	0.182	-0.396*	-0.099	0.034	-0.138
Glucose 2 hr (mg/dL)	-0.214	-0.059	0.216	0.05	-0.256	-0.016
Body fat (%)	0.324*	0.393*	-0.327	-0.224	0.318*	0.422*

Abbreviations: HOMA-IR, Homeostasis Model Assessment/Insulin Resistance; QUICKI, quantitative insulin sensitivity check index; FIGR, fasting insulin glucose ratio; SGA, small for gestational age; BP, blood pressure; HDL-cholesterol, high density lipoprotein cholesterol; LDL-cholesterol, low density lipoprotein cholesterol. * $P < 0.05$, † $P < 0.01$

되고 있으며^{9, 10}, 특히 따라잡기 성장이 이루어진 경우 고혈압, 심혈관계 질환으로 인한 사망, 제2형 당뇨병의 발병이 더 높다는 보고들이 있다¹¹⁻¹³. 부당경량아에서 대사장애가 발생하는 기전에 대해서는 다양한 연구가 시도되어 왔으나, 아직 확실히 밝혀져 있지는 않으며 인슐린 저항성이 대사장애의 발생 기전에 중요한 역할을 할 것이라고 알려져 있다. Hales 등¹⁰이 1991년에 출생 시에 체중이 적을수록 제2형 당뇨병의 발병 가능성이 높아진다고 보고한 이후, 1992년 Hales와 Baker²³는 자궁 내 성장 지연의 발생 기전으로 태생기 동안 환경적 요인이 중요한 역할을 하리라고 처음으로 가설을 내세우면서 절약체질형가설(thrift phenotype hypothesis)을 제안하였다. 이 가설의 내용은 부당경량아로 출생한 경우 태아가 절약체질형으로 프로그램화되어 있으나 출생 후 충분한 영양의 공급이 이루어지면 오히려 과영양 상태에 놓이게 됨으로써 각종 만성 대사성 질환이 발생할 가능성이 있다는 것이다. Neel²⁴에 의해 절약유전자(thrift genotype)가 제안되었는데, 영양분이 부족한 자궁 내 환경에서 생존에 유리한 인슐린 저항성을 잘 일으키는 유전자를 가진 개체만이 선택적으로 생존하기 쉽다는 것이다. Pima 인디언을 대상으로 한 연구에서 아버지가 2형 당뇨병인 경우 자식이 출생 체중이 낮아서, 태아의 성장이나 당의 항상성을 조절하는 부계 유전자가 존재할 가능성을 보여주고 있고²⁵, 또한 PPAR-γ2 (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-gamma2) 유전자의 Pro12Ala polymorphism이 적정체중에서와는 달리 부당경량아에서 인슐린 저항성을 증가시킨다고 알려져 있다²⁶. 결국 부당경량아에서 대사증후군의 발생에는 환경적 요인과 더불어 유전적 요인이 함께 관여한다고 할 수

있다. 인슐린 저항성이 발생하는 시기는 보고마다 다른데, Soto 등¹⁵은 생후 1년에 따라잡기 성장이 이루어진 부당경량아군에서 인슐린 저항성이 증가하나, 따라잡기가 이루어지지 않은 군은 적정체중아군과 인슐린 감수성에 차이가 없었다고 보고하였고, 사춘기 전 소아들을 대상으로 한 연구들에서 Veening 등¹⁴은 검사당시 따라잡기 성장이 이루어지고, 체질량 지수가 17 kg/m² 이상인 부당경량아군에서 인슐린 감수성이 낮았다고 보고하였다. Flanagan 등²⁷은 부당경량아와 연관된 인슐린 저항성은 20세에 발생한다고 하였다. 그러나 현재까지 연구에 의하면 부당경량아에서 인슐린 저항성은 매우 이른 시기에 발생하는데, 아마도 따라잡기 성장이 이루어지는 0-2세 사이에 발생하고, 이 시기에 인슐린 저항성의 정도는 뚜렷하지는 않다는 것이 증명되었다. 본 연구에서는 부당경량아에서 고인슐린혈증이 사춘기 전에는 4.0%, 사춘기 군에서는 32.3%로 사춘기군에서 고인슐린혈증이 의미있게 증가하였으며, 인슐린 저항성은 수축기 혈압, 중성지방, 고밀도지단백 콜레스테롤, 공복 시 혈당, 인슐린 농도, 경구 당부 하 후 2시간째에 측정된 인슐린의 농도, 체지방률과 의미있는 연관성이 있었다.

부당경량아에서 성인기에 제2형 당뇨병이 생기는 원인이 인슐린 저항성인지 또는 β-세포의 기능의 장애로 생기는지에 대해서는 아직 일치된 의견이 없는데, 절약체질형으로 인슐린 저항성이 생긴다는 가설과, 영양부족 상태가 β 세포의 구조와 기능에 영향을 미쳐서 인슐린 분비능력을 제한한다는 가설이 있다²⁸.

고지질혈증은 인종에 따라 차이가 있는데, African-American 소아에서는 이상지질혈증 소견이 두드러지게

나타나나²⁹⁾, 스웨덴의 보고에서는 부당경량아와 고지혈증은 연관이 없다고 하여서 저출생 체중에서 인슐린 저항성은 항상 나타나나 대사증후군의 다른 요인들의 나타나지는 유무나, 시기는 인종에 따라 달라질 수 있다고 할 수 있다³⁰⁾.

본 연구에서는 중성지방이 110 mg/dL 이상인 경우는 사춘기 이전군 8.0%, 사춘기군은 24.1%로 사춘기 이전에 비해서 사춘기 군에서 유의하게 높았으며($P<0.05$), 고밀도 지단백콜레스테롤이 40 mg/dL 이하인 경우는 각각 4.0%, 10.3%였다.

부당경량아로 출생한 소아들은 90%가 생후 2세까지 따라잡기 성장을 보이며, 따라잡기 성장이 대사장애와 밀접하게 연관이 있다는 것이 알려져 있다. 심하게 태아의 성장이 지연된 경우 주산기 기간동안 지방 조직의 발달과정에 변화를 가져와서 부당경량아 소아는 출생 시 지방량이 매우 적는데 이것은 지방세포내에 지방 축적이 감소되어 나타난다³¹⁾. 따라잡기 성장은 생후 첫 1년동안 체질량지수와 지방조직의 증가를 의미하고, 이러한 지방조직의 성장속도의 증가는 따라잡기 성장이 이루어진 이후에도 계속된다. Ravelli 등³²⁾이 자궁 내에서 영양부족 상태에 있는 경우 성인기에 비만의 위험성이 높아진다고 처음 보고한 이래 영아기 동안 따라잡기 성장이 이루어진 부당경량아들은 적정체중아로 태어난 경우 보다 중심비만이 두드러지면서 지방량이 증가하게 되는데 이러한 지방조직의 증가는 성인시기까지 지속된다³³⁾. 부당경량아에서는 인슐린 저항성이 비만에 의해서 급속하게 악화되는데³⁴⁾, 출생 시 말랐으나 소아기, 성인기에 비만이 생기는 경우 인슐린 저항성이나 심혈관 질환의 발생이 증가한다는 연구²⁷⁾와, 부당경량아로 출생하였으나 저지방식으로 인해 성인이 되어도 마른 잠비아 성인들의 경우 대사증후군이나 심혈관 질환이 증가되지 않았다는 보고로 이러한 사실이 입증된다³⁵⁾.

체중의 따라잡기 성장은 대사증후군 발생과 밀접한 연관이 있지만, 신장의 증가는 대사증후군의 발생에 영향을 미치지 않는 것으로 생각되며, 신장의 따라잡기가 이루어지고 높은 체질량 지수를 나타내는 부당경량아가 가장 심한 인슐린 저항성을 나타낸다고 하였다¹⁴⁾. 부당경량아에서 적정체중아보다 대사증후군 발생이 얼마나 더 증가하는지에 대한 보고는 주로 성인을 대상으로 한 보고이며 소아에서는 보고가 거의 없다. 50세 성인에서 출생체중이 2.5 kg 미만으로 태어난 경우에는 4.5 kg 이상으로 태어난 경우보다 대사증후군이 10배 이상 많이 발생하며, 이러한 대사증후군의 발생은 현재 체중이나 재태 연령과는 무관하다고

하였다³⁶⁾. 22세의 성인을 대상으로 한 보고는 부당경량아군에서는 2.3%, 적정체중군에서는 0.3%에서 대사증후군이 발생하였다³⁷⁾. 본 연구에서는 대사증후군의 위험인자가 1개 이상인 경우는 사춘기 전에는 42.4%, 사춘기 군에서는 61.3%였고 2개 이상인 경우는 각각 7.7%, 29.1%, 3개 이상인 경우는 3.9%, 9.7%, 4개 이상인 경우는 3.9%, 0.0%로, 대사증후군의 유병률은 사춘기 전에는 3.9%, 사춘기 군에서는 9.7%이었다. 대조군에서는 위험인자가 3개 이상인 경우가 사춘기 전 5.9%, 사춘기군에서는 0%로 부당경량아군과 유의한 차이를 보이지 않았다. 본 연구의 제한점은 부당경량아로 태어난 사춘기 이전군에서 비교적 체중의 따라잡기 성장이 이루어지지 않은 소아가 많아서 대사증후군 유병률에 영향을 미치지 못했으며, 향후 체중의 따라잡기 성장이 이루어진 더 많은 소아와 청소년을 대상으로 연구가 필요할 것으로 사료된다.

부당경량아로 출생한 소아의 경우 대사증후군이 발생할 가능성이 높으므로 주기적으로 신장, 체중, 체질량 지수를 측정하며, 정기적인 혈압 및 공복 상태 지질검사, 인슐린 검사를 시행해야 한다. 비만으로 인해 대사증후군의 발생이 증가하므로 비만 관리와 대사증후군의 위험인자를 조기에 발견하고 지속적인 추적 관리가 필요하다. 인슐린 저항성과 대사 장애에 대한 기전을 연구하는 것이 부당경량아로 태어난 소아의 질병 이환을 줄이는데 주요 역할을 할 것으로 기대된다.

요 약

목적: 부당경량아는 고지혈증, 인슐린 저항성, 제2형 당뇨병, 심혈관질환 등이 적정체중아 보다 상대적으로 잘 발생하며, 인슐린 저항성이나 고인슐린혈증이 대사장애의 발생 기전에 중요한 역할을 할 것이라고 알려져 있다. 본 연구에서는 부당경량아로 태어난 소아와 청소년에서 대사증후군의 발생빈도를 조사하고, 대사증후군의 발생에 영향을 미치는 인자를 알아보고자 한다.

방법: 1989년에서 2000년 사이에 강동성심병원에서 출생한 소아 가운데 재태기간에 비해 출생 체중이 10백분위수 미만인 부당경량아 65명(사춘기 전 30명, 사춘기군 35명)과 재태 기간에 대해 출생체중이 10백분위수 이상인 34명(사춘기 전 18명, 사춘기군 16명)을 대조군으로 하였다.

결과: 사춘기 시기의 부당경량아군이 대조군에 비해 수축기 혈압이 높게 나타났다($P=0.001$). 중성지방이 110 mg/dL 이상인 경우와 공복 혈당이 110 mg/dL 이상인 경우는 사춘기 이전에 비해서 사춘기군에서 유의하게 높았

다($P<0.05$). 대사증후군의 위험인자가 1개 이상인 경우는 사춘기 전에는 42.4%, 사춘기 군에서는 61.3%였고 2개 이상인 경우는 각각 7.7%, 29.1%, 3개 이상인 경우는 3.9%, 9.7%, 4개 이상인 경우는 3.9%, 0.0% 였다. 인슐린 저항성은 수축기 혈압, 중성지방, 고밀도지단백 콜레스테롤, 공복시 혈당, 공복 및 경구 당부 하 후 2시간째에 측정된 인슐린의 농도, 체지방률과 유의한 상관 관계를 보였다 ($P<0.05$).

결론: 부당경량아로 태어난 소아에게 수축기 혈압이나 중성지방, 고밀도지단백 콜레스테롤, 체지방률을 지속적으로 추적 관찰하는 것이 대사증후군의 발생을 예방하고 중재하는 데에 필요하다고 생각된다.

참 고 문 헌

- Wollmann HA. Intrauterine growth restriction: definition and etiology. *Horm Res* 1998;49 Suppl 2:1-6.
- Stein Z, Susser M, Rush D. Prenatal nutrition and birth weight: experiments and quasi-experiments in the past decade. *J Reprod Med* 1978;21:287-99.
- Pietrantonio M, Knuppel RA. Alcohol use in pregnancy. *Clin Perinatol* 1991;18:93-111.
- Lieberman E, Gremy I, Lang JM, Cohen AP. Low birth weight at term and the timing of fetal exposure to maternal smoking. *Am J Public Health*. 1994;84:1127-31.
- Ananth CV, Berkowitz GS, Savitz DA, Lapinski RH. Placental abruption and adverse perinatal outcomes. *JAMA* 1999;282:1646-51.
- Albertsson-Wikland K, Wennergren G, Wennergren M, Vilbergsson G, Rosberg S. Longitudinal follow-up of growth in children born small for gestational age. *Acta Paediatr* 1993;82:438-43.
- Hokken-Koelega AC, De Ridder MA, Lemmen RJ, Den Hartog H, De MuinckKeizer-Schrama SM, Drop SL. Children born small for gestational age: do they catch up? *Pediatr Res* 1995;38:267-71.
- 김일란, 박미정, 정철영, 김덕희. 자궁내 성장지체로 출생한 환자의 성장 상태. *대한소아내분비학회지* 1997; 2:25-31.
- Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1989;2:577-80.
- Hales CN, Barker DJ, Clark PM, Cox LJ, Fall C, Osmond C, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991;303:1019-22.
- Leon DA, Koupilova I, Lithell HO, Berglund L, Mohsen R, Vagero D, et al. Failure to realise growth potential in utero and adult obesity in relation to blood pressure in 50 year old Swedish men. *BMJ* 1996;312:401-6.
- 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. *BMJ* 1999;318:427-31.
- Forsen T, Eriksson J, Tuomilehto J, Reunanen A, Osmond C, Barker D. The fetal and childhood growth of persons who develop type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2000;133:176-82.
- Veening MA, Van Weissenbruch MM, Delemarre-Van De Waal HA. Glucose tolerance, insulin sensitivity, and insulin secretion in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4657-61.
- Soto N, Bazaes RA, Pena V, Salazar T, Avila A, Inguez G, et al. Insulin sensitivity and secretion are related to catch-up growth in small-for-gestational-age infants at age 1 year: results from a prospective cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3645-50.
- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112: 2735-52.
- 황일태, 유경하, 김경호, 홍영미, 김경희, 이근. 정상 소아에서 생체 전기저항에 의한 체지방률 연구. *소아과* 1999;42:1207-14.
- National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Maryland. Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children-1987. *Pediatrics* 1987;79:1-25.
- Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:821-7.
- 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 concentration in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9.
- Hrebicek J, Janout V, Malincikova J, Horakova D, Cizek L. Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index for epidemiological assessment and prevention. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:144-7.
- Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Natural growth in children born small for gestational age with and without catch-up growth. *Acta Paediatr Suppl* 1994; 399:64-70.

- 23) Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992;35:595-601.
- 24) Neel JV, Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet* 1962;14:353-62.
- 25) Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS, Pettitt DJ, Imperatore G, Gabir MM, et al. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes* 2000;49:2208-11.
- 26) Eriksson JG, Lindi V, Uusitupa M, Forsen TJ, Laakso M, Osmond C, et al. The effects of the Pro21Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene on insulin sensitivity and insulin metabolism interact with size at birth. *Diabetes* 2002;51:2321-4.
- 27) Flanagan DE, Moore VM, Godsland IF, Cockington RA, Robinson JS, Phillips DI. Fetal growth and the physiological control of glucose tolerance in adults: a minimal model analysis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000;278:E700-6.
- 28) Phillips DI. Birth weight and the future development of diabetes. *Diabetes Care* 1998;21 Suppl 2:B150-5.
- 29) Li C, Johnson MS, Goran MI. Effects of low birth weight on insulin resistance syndrome in caucasian and African-American children. *Diabetes Care* 2001; 24:2035-42.
- 30) Levy-Marchal C, Jaquet D. Long-term metabolic consequences of being born small for gestational age. *Pediatr Diabetes* 2004;5:147-53.
- 31) Petersen S, Gotfredsen A, Knudsen FU. Lean body mass in small for gestational age and appropriate for gestational age infants. *J Pediatr* 1988;113:886-9.
- 32) Ravelli GP, Stein ZA, Susser MW. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *N Engl J Med* 1976;295:349-53.
- 33) Jaquet D, Gaboriau A, Czernichow P, Levy-Marchal C. Relatively low serum leptin levels in adults born with intra-uterine growth retardation. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:491-5.
- 34) Lithell HO, MacKeigue PM, Berglund L, Mohsen R, Lithell UB, Leon DA. Relation of size at birth to non-insulin-dependent diabetes and insulin concentrations in men aged 50-60 years. *BMJ* 1996;312:406-10.
- 35) Moore SE, Halsall I, Howarth D, Poskitt EM, Prentice AM. Glucose, insulin and lipid metabolism in rural Gambians exposed to early malnutrition. *Diabet Med* 2001;18:646-53.
- 36) Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993;36:62-7.
- 37) Levy-Marchal C, Czernichow P. Small for gestational age and the metabolic syndrome: which mechanism is suggested by epidemiological and clinical studies? *Horm Res* 2006;65 Suppl 3:123-30.