

소아 및 청소년 비만증에서 인슐린 저항성에 미치는 요인

연세대학교 의과대학 소아과학교실, 내과학교실*, 의학통계학과†

김덕희 · 은호선 · 최인경 · 김호성 · 차봉수* · 김동기†

Affecting Factors of Insulin Resistance in Obese Children and Adolescents

Duk Hee Kim, M.D., Ho Seon Eun, M.D., In Kyung Choi, M.D.
Ho Seung Kim, M.D., Bong Soo Cha, M.D.* and Dong Kee Kim, M.D.†

Department of Pediatrics, Endocrinology, Internal Medicine* and
Medical Statistics†, College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea

Purpose : Insulin resistance is the most important risk factor linked to the development of impaired glucose tolerance(IGT), diabetes mellitus and cardiovascular diseases in childhood and adolescent obesity. The purpose of this study was to see whether insulin resistance of obese adolescent is higher than that of obese children. and to analyze gender difference and affecting factors of insulin resistance.

Methods : Of the 9,837 school children from 5 to 16 years old, 92 obese children and 187 adolescent, underwent a two-hour oral glucose tolerance test and plasma glucose, insulin, lipid profiles, leptin and high sensitive C-reactive protein(hs-CRP) were measured.

Results : Plasma insulin levels of female were higher compared to those of males during oral glucose tolerance test ($P < 0.05$). Four(4.3%) in obese children and twenty five(13.3%) in obese adolescents met the criteria of IGT. Female, leptin, adiponectin and triglyceride concentrations were strongly correlated with homeostatic model assessment insulin-resistance(HOMA-IR) by multiple linear regression analysis ($P < 0.05$).

Conclusion : Obese adolescents might have higher insulin concentrations compared to obese children and obese girls higher insulin concentrations than obese boys. Obese boys and children with impaired glucose tolerance have higher insulin concentrations than those with normal glucose tolerance. HOMA-IR was significantly correlated with female, plasma leptin, adiponectin and triglyceride concentrations. (*Korean J Pediatr* 2005;48:1076-1081)

Key Words : Childhood obesity, Adolescent obesity, Insulin resistance, Impaired glucose tolerance

서 론

사회경제적 발달과 함께 선진국이나 개발도상국에서 소아 및 청소년들의 비만증이 날로 증가되고 있으며 이에 따른 2형 당뇨병, 고지혈증, 심혈관질환 등이 증가되고 있어 사회적으로 많은 관심을 갖게 되었다^{1, 2)}.

소아 및 청소년시기의 비만증은 청년기 또는 성인에서 인슐린

저항성(insulin resistance)을 유발한다. 인슐린 저항성은 췌장의 도세포에서 분비된 인슐린이 작용하는 중요장기인 간, 지방조직 및 근육 등에서 작용하여 당대사의 장애를 일으켜서, 인슐린 분비를 증가시키고 후에 인슐린 분비장애를 초래시켜 2형 당뇨병을 유발하고, 미세 및 거대혈관 합병증을 초래시킨다³⁻⁵⁾.

이러한 인슐린 저항성은 비만증에서 당 부하검사상 내당능 장애를 나타낸 경우가 대부분이지만, 정상 내당능을 갖는 사람에서도 인슐린 저항성이 증가된 경우도 있다⁶⁾.

비만증과 인슐린 저항성은 2형 당뇨병의 주된 위험인자로 알려져 있으며, 2형 당뇨병은 여자가 남자에 비해 1.6:1로 많이 발병된다⁷⁾. 단순한 비만증 상태에서 2형 당뇨병상태로 이행되기 이전에 내당능장애, 혹은 당뇨병 진단계라고도 불리는 단계를 경유하는 경우가 많다^{8, 9)}.

본 연구는 보건복지부 보건의료기술연구 중점과제 연구비로 수행되었음.

접수: 2005년 6월 20일, 승인: 2005년 8월 4일

책임저자: 김덕희, 연세대학교 의과대학 소아과학교실

Correspondence: Duk Hee Kim, M.D.

Tel: 02)2228-2055 Fax: 02)393-9118

E-mail: dhkim3@yumc.yonsei.ac.kr

인슐린 저항성이 있는 모든 경우에 당뇨병이 발병되는 것은 아니지만 당뇨병 예방적 측면에서 인슐린의 저항성의 의미는 상당히 중요하며, 인슐린 저항성 유무를 알기 위한 검사방법들은 여러 가지가 있으며 초기에 진단될수록 좋다^{10, 11}.

Hyperinsulinemic euglycemic glucose clamp 방법은 인슐린 예민도와 저항성을 알기 위한 가장 좋은 검사이지만^{10, 12}, 검사방법이 너무 복잡하여 임상적으로 이용하기에는 불편하다¹³.

그러하여 공복 인슐린농도, homeostatic model assessment-insulin(HOMA-IR) 및 quantitative insulin sensitivity check index(QUICKI) 검사결과들이 hyperinsulinemic euglycemic glucose clamp의 결과와 상당히 유사하기 때문에 임상적으로 많이 이용된다¹³⁻¹⁵.

비만증에서 인슐린 저항성과 심혈관 질환의 위험도는 비만도 뿐만 아니라 체지방의 분포 즉 체간 비만이 말초비만에 비해 더욱 밀접한 상관관계가 있다¹⁶.

122명의 비만증 청소년 연구보고에 의하면 비만증 청소년은 그렇지 않은 청소년에 비해 인슐린 저항성과 지질농도가 높으며, 이러한 인슐린 저항성의 정도는 비만도 및 고지질 농도와 밀접한 상관관계가 있었다³.

Guo¹⁷의 장기간 연구보고에 의하면 체지방량은 소아에서부터 나이가 먹음에 따라 증가되는데 청소년기 남자에서는 10대가 되면 체지방량이 점차 감소되는 경향이 있는 반면에 여자에서는 20세 될 때까지 증가하는 경향이 있다고 하였다¹⁷.

본 연구의 목적은 비만증 청소년이 그렇지 않은 소아에 비해 인슐린저항성이 증가하는가 그리고 성별에 따른 차이점을 규명하며 인슐린저항성에 영향을 미치는 요인들을 분석하고자 한다.

대상 및 방법

1. 대상

5-16세의 학생 9,837명을 신체 검사하였고, 그 중 체질량 지수가 95 백분위수 이상인 279명의 비만아를 대상으로 하였다. 비만증 중 연령이 5-10세를 비만증 소아(92명), 11-16세를 비만증 청소년(189명)으로 구분하였다.

2. 방법

1) 당 부하검사

12시간 공복 상태에서 채혈한 후 체중 kg당 탄수화물 1.75 g(최고 75 g)을 먹인 후 30분, 60분, 120분에 채혈하여 혈당 및 인슐린농도를 측정하였다. 공복상태에서 채혈한 혈액에서 혈당, 인슐린농도, 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, 중성지방의 농도, leptin, high sensitive C-reactive protein (hs-CRP) 및 adiponectin 농도를 측정하였다.

내당능장애(impaired glucose tolerance, IGT)의 정의는 American Diabetes Association guidelines에 따라 당 부하 2 시간의 혈당이 140-200 mg/dL인 경우로 하였으며, 정상 내당능

(normal glucose tolerance, NGT)은 공복 시 혈당이 110 mg/dL 이하이며 2시간에 혈당이 140 mg/dL 이하인 경우로 하였다. 2형 당뇨병은 공복 시 혈당이 126 mg/dL 혹은 2시간에 200 mg/dL 이상인 경우로 하였다¹⁸. HOMA-IR은 공복 시 인슐린 농도(mU/mL)×공복 시 혈당(mmol/L)/22.5로 계산하였다.

2) 생화학적 검사

혈당은 glucose oxidase 방법으로, 인슐린농도는 INS-IRMA kit(Biosourer Co. Belgium)로 immunoradiometric 방법으로 측정하였다. 혈중 콜레스테롤, 중성지방 및 HDL-콜레스테롤은 Hitachi analyzers(Hitachi, Japan)를 이용하여 enzymatic colorimeter 방법으로 측정하였으며, leptin의 농도는 RIA(Linco Research Inc. USA) 방법으로, hs-CRP는 Latex agglutination method(Bayer Co. USA) 방법으로, adiponectin는 RIA(Linco Research Inc. USA) 방법으로 측정하였다.

3) 통계처리

통계는 Statistical Package for Social Sciences 11.5 software를 사용하였다. 모든 수치들은 평균과 표준편차(mean±SD), 표준편차지수(standard deviation score, SDS)는 $SDS = \frac{x-x^-}{SD}$. 공식으로 계산하였다. P값이 0.05 이하인 경우를 의미 있는 것으로 간주하였다.

결 과

1. 비만증 소아 및 비만증 청소년의 특성

본 연구의 대상 9,837명 중 체질량지수가 95 백분위수 이상인 경우를 비만증으로 정의하였을 때 비만증의 빈도는 8.9%(남자 10.3%, 여자 7.7%)였다. 비만증 소아 중 남아연령은 8.9 ± 1.2 세, 여아는 9.1 ± 1.1 세였으며 비만증 청소년 중 남자의 연령은 13.9 ± 1.2 세, 여자의 연령은 13.6 ± 1.3 세였다. 비만증 소아의 남아 및 여아의 체질량지수(kg/m²)는 각각 23.2 ± 2.9 , 21.66 ± 1.8 였으며 남아가 여아보다 더욱 비만하였다($P < 0.05$). 비만증 청소년의 남자와 여자의 체질량지수는 각각 28.7 ± 2.7 , 27.2 ± 2.2 로 남자가 여자보다 더욱 비만하였다($P < 0.05$).

비만도는 비만증 소아에서 남아 및 여아는 각각 $27.8 \pm 13.9\%$, $20.4 \pm 10.2\%$ 로 남아가 여아보다 비만도가 컸으며, 비만증 청소년에서는 남자 및 여자 각각 $37.0 \pm 11.4\%$, $30.8 \pm 10.8\%$ 로 남자가 여자에 비해 여전히 비만도가 컸다($P < 0.05$). 체지방은 비만증 소아에서 남아 및 여아에서 각각 $33.0 \pm 7.9\%$, $29.1 \pm 6.1\%$ 로 남아에서 많았으나, 비만증 청소년에서는 남자 및 여자의 체지방은 각각 $37.1 \pm 6.3\%$, $39.8 \pm 6.0\%$ 로 여자에서 체지방이 더욱 많았다. 복부지방 및 복부지방두께는 비만증 소아보다 비만증 청소년에서 더욱 컸으며, 비만증 청소년에서는 남자가 여자보다 더욱 컸다(Table 1).

2. 당 부하 검사상 혈당 및 인슐린 농도

당 부하 검사상 혈당의 변화는 비만증 소아 및 청소년에서

Table 1. Clinical Characteristics according to Age and Sex Group in Obese Children and Adolescents

	Children(N=92)		Adolescents(N=187)	
	Male(N=64)	Female(N=28)	Male(N=123)	Female(N=64)
Age(yr)	8.9±1.2	9.1±1.1	13.9±1.2	13.6±1.3
Weight(kg)	44.6±9.9	41.8±8.0	79.8±13.4 [†]	70.1±7.5
Weight SDS	2.7±1.3	2.5±1.0	3.0±1.1	2.8±0.8
Height(cm)	137.9±9.4	138.6±9.4	166.3±9.2 [†]	160.4±5.5
Height SDS	1.4±1.1	1.4±1.0	1.1±1.0	1.0±1.0
BMI(kg/m ²)	23.2±2.9*	21.6±1.8	28.7±2.7 [†]	27.2±2.2
Obesity rate(%)	27.8±13.9*	20.4±10.2	37.0±11.4 [†]	30.8±10.8
Body fat(%)	33.0±7.9*	29.1±6.1	37.1±6.3*	39.8±6.0
Abdominal fat(%)	44.4±4.5*	41.3±5.4	48.5±2.9*	45.5±2.6
IAFD(%)	37.5±8.5*	33.8±7.1	35.2±10.9*	26.3±9.0

Data are means±SD(ranges)

Abbreviations : BMI, body mass index; IAFD, intraabdominal fat depth

*P value <0.05 : male in children vs female in children, [†]P value <0.05 : male in adolescents vs female in adolescents

Table 2. The Plasma Glucose and Insulin Concentrations during OGTT in Obese Children and Adolescents

	Children (N=92)	Adolescents (N=187)	P value
Plasma glucose(mg/dL) at			
0 min	99.1±6.6	99.2±8.2	0.88
30 min	139.9±20.3	144.4±19.3	0.07
60 min	120.1±23.1	136.3±26.7	<0.001
120 min	114.1±17.5	118.9±19.4	<0.05
Plasma insulin(μU/mL) at			
0 min	8.7±5.6	13.9±7.2	<0.001
30 min	67.5±57.4	107.5±66.7	<0.001
60 min	46.6±45.6	95.2±69.4	<0.001
120 min	36.6±33.3	73.4±59.9	<0.001

Data are means±SD(ranges)

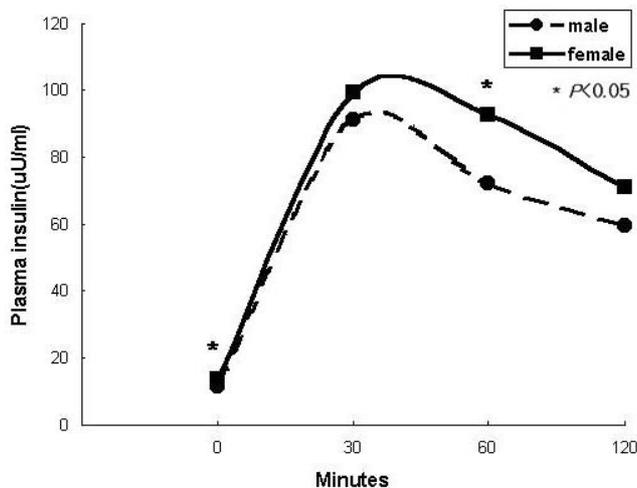


Fig. 1. Plasma insulin concentration(means) for boys and girls during a 2-hour OGTT.

당 부하 후 30분에 최고조에 달한 후 점차 감소되었으며, 비만 증 소아 및 청소년에서 혈당의 변화는 60분에 각각 120.1±23.1 mg/dL, 136.3±26.7 mg/dL로서 비만증 청소년에서 의미 있게 증가하였으며(P<0.001), 120분에는 각각 114.1±17.5 mg/dL, 118.9±19.4 mg/dL로 유의한 차이가 있었다(P<0.05).

비만증 소아 및 청소년에서 공복 인슐린의 농도는 각각 8.7±5.6 μU/mL, 13.9±7.2 μU/mL로 비만증 청소년에서 의미 있게 증가하였으며(P<0.001), 30, 60, 120분에서도 비만증 청소년에서 인슐린농도가 의미 있게 증가되었다(P<0.001)(Table 2).

비만증 소아 및 청소년에서 성별에 따른 인슐린의 농도는 여자에서 인슐린의 농도가 높았다(P<0.05)(Fig. 1).

비만증 소아에서 4명(4.3%), 비만증 청소년에서 25명(13.3%)에서 내당능 장애로 나타났으며, 당뇨병으로 진단된 경우는 1례도 없었다.

3. 정상 내당능군과 내당능 장애군에서 인슐린농도의 차이

정상 내당능군 및 내당능 장애군에서 당부하 검사상 혈당은 30분에 정상 내당능군에 비해 내당능 장애군에서 의미 있게 증가되었으며(P<0.05), 60분 및 120분에서도 더욱 의미 있게 증가되었다(P<0.001).

정상 내당능 및 내당능 장애군에서 당부하 검사상 인슐린의 변화는 공복 시에 각각 11.7±6.2 μU/mL, 16.4±12.2 μU/mL로 의미 있는 차이가 있으며(P<0.05), 60분에 각각 75.5±66.1 μU/mL, 107.3±64.8 μU/mL로 내당능 장애군에서 현저히 높았다(P<0.05)(Table 3).

4. 인슐린저항성의 상관관계

HOMA-IR은 당부하 120분 혈당검사와 밀접한 상관관계가 있었다(β=2.66, P<0.001)(Fig. 2).

인슐린 저항성은 여자, leptin, adiponectin, 중성지방의 농도와 밀접한 상관관계가 있었다(P<0.05)(Table 4).

Table 3. The Plasma Glucose and Insulin Levels in NGT and IGT during OGTT

	NGT (N=250)	IGT (N=29)	P value
Plasma glucose(mg/dL) at			
0 min	99.1±7.4	99.7±10.3	0.76
30 min	141.8±19.7	152.8±17.3	<0.05
60 min	127.5±24.2	160.3±29.0	<0.001
120 min	113.2±14.4	153.3±14.6	<0.001
Plasma insulin(μU/mL) at			
0 min	11.7±6.2	16.4±12.2	<0.05
30 min	92.2±65.5	106.9±75.0	0.26
60 min	75.5±66.1	107.3±64.8	<0.05
120 min	53.8±43.5	146.1±154.4	<0.05

Data are means±SD(ranges)

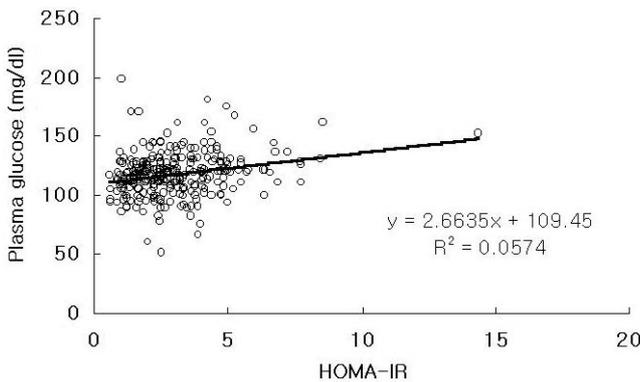


Fig. 2. Linear regression analysis of the plasma glucose at 120 minute during oral glucose tolerance test with HOMA-IR.

고 찰

본 연구의 결과로는 비만증에서 인슐린저항성은 소아보다 청소년에서 높았으며, 남자보다 여자에서 높았다. 또한 leptin 및 중성지방의 농도가 높을수록, adiponectin의 농도가 낮을수록 인슐린의 저항성이 높았다.

인슐린 저항성이란 말초조직에서 인슐린의 생리적 작용이 약화되어 이차적으로 인슐린의 분비가 증가되는 등 대사 및 심혈관계 장애가 초래되는 것으로 총괄적으로 대사증후군(metabolic syndrome)이라 불리운다¹⁵⁾. 인슐린의 저항성과 대사증후군에 대한 관심이 집중되는 이유는 당뇨병은 물론이며, 당뇨병이 발병되지 않은 경우에서도 심혈관계 질환으로 사망률이 높기 때문이다^{19, 20)}. 인슐린 저항성을 정확히 측정하기 위한 검사방법은 체내 인슐린 분비를 억제상태에서 말초조직에서의 반응²⁰⁾, hyperinsulinemic-euglycemic clamp technique^{8, 21)}, 및 the minimal model approximation of the metabolism of glucose (MMAMG)²²⁾ 등이 있다. 이러한 방법들은 대단히 복잡하여 많은 비용과 시간이 소요된다¹²⁾. 그리하여 임상적 연구나 역학적

Table 4. Multiple Linear Regression Analysis of HOMA-IR as Dependent Variables

	Multiple regression	
	Regression coefficient	P value
Sex	0.52	<0.05
Age(yr)	-0.01	0.87
Waist(cm)	0.01	0.52
BMI(kg/m ²)	0.14	0.18
Obesity rate(%)	-0.01	0.54
Abdomen fat(%)	0.01	0.85
Leptin(ng/mL)	0.05	<0.05
Adiponectin(μg/mL)	-0.07	<0.05
Triglyceride(mg/dL)	0.004	<0.05
HDL-cholesterol(mg/dL)	-0.01	0.23

연구를 위해서는 보다 단순하고 간접적인 방법들이 요구된다. 그 중에서 신뢰성이 있으면서 많이 이용되는 방법은 공복 시 혹은 당 부하 후 인슐린 농도 및 인슐린 대 혈당의 비(insulin/glucose)이다. 공복 시 인슐린농도¹²⁾, 공복 시 혈당/인슐린 농도의 비¹⁹⁾, QUICKI¹³⁾, HOMA-IR^{14, 15)} 등은 hyperinsulinemic-euglycemic clamp technique의 결과들과 밀접한 상관관계가 있어 임상적으로 많이 이용된다.

공복 시 인슐린 농도가 7-24 μU/mL, 당 부하 2시간에 인슐린의 농도가 60 μU/mL 미만인 경우를 정상으로, 그 이상일 경우 인슐린 저항성이 있다고 간주한다²³⁾. 비만증 소아에서는 54%, 비만증 청소년 80%에서 공복 시 인슐린 농도가 24 μU/mL 이상으로 인슐린 저항성이 있는 것으로 나타난다²⁴⁾. Matthew 등¹⁵⁾은 HOMA-IR의 수치는 euglycemic 혹은 hyperglycemic clamp technique으로 나온 결과와 밀접한 상관관계가 있다고 하였다. 그 이후 많은 연구자에 의해 입증되었으며 임상적으로 인슐린 저항성을 진단하기 위한 방법으로 사용되고 있으며 HOMA-IR 값이 3.3-4.0 이상인 경우 인슐린 저항성이 있는 것으로 간주된다²⁴⁻²⁶⁾.

비만증은 인슐린 저항성을 일으켜 고인슐린혈증, 고혈압, 고지혈증, 2형 당뇨병, 동맥경화증, 심혈관질환의 빈도를 증가시킨다²⁷⁾.

비만증 환아에서 인슐린에 대한 저항성이 생기면 체장에서 인슐린의 분비가 증가되어 고 인슐린혈증을 초래시키며, 체질량지수와 양성 상관관계를 나타낸다²⁸⁾. 고인슐린혈증은 간에서 VLDL-콜레스테롤 형성을 촉진시켜 중성지방과 LDL-콜레스테롤 농도를 증가시킨다²⁹⁾.

Jiang 등³⁰⁾은 연령 5-30세 범위에 있는 비만증 4,136명을 조사한 결과, 공복 인슐린농도는 혈중 중성지방농도 및 VLDL-콜레스테롤과 양의 상관관계가 있으며, HDL-콜레스테롤과는 음의 상관관계가 있었으며, 고인슐린 농도를 동반한 비만증에서는 심혈관질환들이 잘 동반된다고 하였다.

비만증에서 인슐린 저항성은 비만도 뿐만 아니라 체간 비만과 밀접한 관계가 있다¹⁶⁾. 내장과 근육 내 지방량은 당배설과 비산

화 당대사와는 역 상관관계를 나타내며, 당부하검사 상 2시간 혈당과 상관관계가 있다³¹⁾.

Valmete 등³²⁾은 7-17세의 비만증 소아 및 청소년 192명을 조사한 결과 여자들은 남자에 비해 체지방량이 비교적 많다고 하였으며, Young-Hyman 등³³⁾은 5-10세의 비만증 소아를 조사한 결과 여아가 남아보다 인슐린 저항성이 컸으며, 나이가 많을수록, 비만도가 심할수록 인슐린 저항성이 컸다고 하였다.

본 연구에서도 비만증 청소년에서 비만증 소아보다 인슐린 저항성이 컸으며($P<0.001$), 비만증 여자들은 남자들에 비해 체중, 체지방, 복부비만, 복부지방 두께 등이 적음에도 인슐린 저항성이 컸다($P<0.01$). 비만한 여자에서 다만 중성지방과 leptin의 농도가 높았으며 adiponectin의 농도가 낮았다.

인슐린의 민감도는 근육 내 지방함량과 밀접한 관계가 있으며³⁴⁾, 근육 내 지방량과 비산화적 당 배설과는 역상관계가 있다³¹⁾. Greco 등³⁵⁾은 비만증 성인에서 근육 내 지방량을 감소시켰을 때 체지방량은 변화가 없더라도 인슐린의 민감도가 향상되었다고 하였다.

지방세포에서 분비되는 adiponectin은 인슐린 저항성과 밀접한 관계가 있으며, 비만증에서 나타나는 adiponectin 저농도는 인슐린 저항성과 내당능장애를 초래시킨다³⁶⁾.

소아 및 청소년 비만증에서 인슐린 저항성은 고인슐린혈증으로 당 대사를 정상화시키려고 하지만 췌장 도세포에서 인슐린 분비가 약화될 때 내당능장애 내지 당뇨병이 초래된다^{37, 38)}.

결론적으로 비만증에서 인슐린 저항성은 소아보다 청소년에서 컸으며, 남자보다 여자에서 컸다. 또한 leptin 및 중성지방의 농도가 높을수록, adiponectin의 농도가 낮을수록 인슐린 저항성이 컸다. 소아 및 청소년 비만증에서 인슐린 저항성에 미치는 요인들에 관하여 좀 더 많은 연구가 필요하다.

요 약

목 적 : 인슐린 저항성은 소아 및 청소년 비만증에서 내당능장애, 당뇨병증, 심혈관계질환을 일으키는 중요한 위험요인 중 하나로 알려져 있다. 따라서 이 연구의 목적은 비만증 청소년이 소아에 비해 인슐린저항성이 증가하는가 그리고 성별에 따른 차이점을 규명하며 인슐린저항성에 영향을 미치는 요인들을 분석하고자 한다.

방 법 : 5-16세의 학생 9,837명을 신체검사하여 92명의 비만증 소아와 187명의 비만증 청소년을 선별하였고, 이들을 대상으로 당부하검사, 공복상태의 혈당, 인슐린농도, 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, 중성지방의 농도, leptin, hs-CRP 및 adiponectin 농도를 측정하였다.

결 과 : 당부하검사를 통한 비만증 소아 및 청소년에서 성별에 따른 인슐린의 농도는 여자에서 인슐린의 농도가 높았다($P<0.05$). 비만증 소아에서 4명(4.3%), 비만증 청소년에서 25명(13.3%)에서 내당능 장애로 나타났으며, 당뇨병으로 진단된 경우는 1

례도 없었다. 인슐린 저항성은 여자, leptin, adiponectin, 중성지방의 농도와 밀접한 상관관계가 있었다($P<0.05$).

결 론 : 비만증에서 인슐린 저항성은 소아보다 청소년에서 컸으며, 남자보다 여자에서 컸다. 또한 leptin 및 중성지방의 농도가 높을수록, adiponectin의 농도가 낮을수록 인슐린 저항성이 컸다. 소아 및 청소년 비만증에서 인슐린 저항성에 미치는 요인들에 관하여 좀 더 많은 연구가 필요하다.

References

- 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 A, 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) Reaven GM, Brand RJ, Chen Y-DI, Mathur AK, Goldfine I. Insulin resistance and insulin secretion are determinants of oral glucose tolerance in normal individuals. *Diabetes* 1993; 42:1324-32.
- 7) Scott CR, Smith JM, Craddock MM, Pihoker C. Characteristics of youth-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus at diagnosis. *Pediatrics* 1997;100:84-91.
- 8) Ferrannini E. Insulin deficiency in non-insulin dependent diabetes mellitus: problems and prospects. *Endocrinol Rev* 1998;19:477-90.
- 9) Weyer C, Tataranni PA, Bogardus C, Pratley RE. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction are independent predictors of worsening of glucose tolerance during each stage of type 2 diabetes development. *Diabetes care* 2001; 24:89-94.
- 10) Starke A. Determination of insulin sensitivity: Methodological considerations. *J Cardiovascular Pharmacol* 1992;20 (Suppl 11):S17-21.
- 11) Haaffner SM, Mittinen H, Stern M. The homeostasis model in San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 1997;20:1087-92.
- 12) Laakso M. How good a marker is insulin level for insulin resistance? *Am J Epid* 1993;9:959-65.
- 13) Vanhala P, Vanhala M, Kumpusalo E, Keinänen-Kiukkaanniemi S. The quantitative insulin sensitivity check index QUICKI predicts the onset of type 2 diabetes better than fasting insulin in obese subjects: a 5 year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5834-7.

- 14) Yeni-Komshian H, Abbasi F, Carantoni M, Reaven GM. Relationship between several surrogate estimates of insulin resistance and quantification of insulin-mediated glucose disposal in 490 healthy nondiabetic volunteers. *Diabetes Care* 2000;23:171-5.
- 15) 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.
- 16) Kisselbah AH, Krakower GR. Regional adiposity and morbidity. *Physiol Rev* 1994;74:761-811.
- 17) Guo SS, Chumlea WC, Roche AF, Siervogel RM. Age and maturity-related changes in body composition during adolescence into adulthood: the Fels Longitudinal Study. *Int J Obese Related Metabol Dis* 1997;21:1167-75.
- 18) Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1. diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-43.
- 19) Hanefeld M. The metabolic syndrome: roots, myths, and facts. In *The Metabolic syndrome*. Hanfeld M, Leonhardt W. Eds Jena Gustav Fischer 1997;13-24.
- 20) Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683-9.
- 21) Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of metabolic syndrome among US adults. *JAMA* 2002;287:356-9.
- 22) Greenfield HS, Doberne L, Kraemer F, Tobey T, Reaven G. Assessment of insulin resistance with the insulin suppression test and the euglycemic clamp. *Diabetes* 1981;387-92.
- 23) Canfarani S, Geremia C, Germani D, Scire G, Maiorana A, Boemi S. Insulin resistance and insulin-like growth factors in children with intrauterine growth retardation. Is catch-up growth a risk factor? *Horm Res* 2001;55(Suppl 1):7-10.
- 24) Galli-Tsinopoulou A, Karamouzis M, Nousia-Arvanitkiss S. Insulin resistance and hyperinsulinemia in prepubertal obese children. *J Ped Endocrinol Metab* 2003;16:555-60.
- 25) Borona E, Targher G, Alberiche M, Bonnadona RC, Saggiani F, Zenere MA, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000;23:57-63.
- 26) Haffner SM, Gonzalez C, Mittinen H, Kennedy E, Stern MP. A prospective analysis of the HOMA-IR model: the Mexico city diabetes study. *Diabetes Care* 1996;19:1138-41.
- 27) Steinberger J, Daniels SR. Obesity, Insulin resistance, Diabetes, and Cardiovascular Risk in children. An American heart association scientific statement from the atherosclerosis hypertension, and obesity in the young committee (council on cardiovascular disease in the young) and the diabetes committee(council on nutrition, physical activity, and metabolism). *Circulation* 2003;107:1448-53.
- 28) Jiang X, Srinivasan SR, Berenson GS. Relation of obesity to insulin secretion and clearance in adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Int J Obese Relat Metab Disord* 1996;20:951-66.
- 29) Stalder M, Pometta D, Suenram A. Relationship between plasma insulin levels and high density lipoprotein cholesterol levels in healthy men. *Diabetologia* 1981;21:544-8.
- 30) Jiang X, Srinivasan SR, Webber LS, Wattigney WA, Berenson GS. Association of fasting insulin level with serum lipid and lipoprotein levels in children, adolescents, and young adults: the Bogalusa Heart Study. *Arch Intern Med* 1995;155:190-6.
- 31) Weiss R, Dufour S, Taksali SE, Tamborlane WV, Petersen KF, Bonsson RC, et al. Prediabetes in obese youth: a syndrome of impaired glucose tolerance, severe insulin resistance, and altered myocellular and abdominal fat partitioning. *Lancet* 2003;362:951-7.
- 32) Valmete AM, Strong W, Sinaiko AR, Durvam MD, Augusta NC. Obesity and insulin resistance in young people. *Am J Med* 2001;142:440-4.
- 33) Young-Hyman D, De Luca F, Schlundt DG, Counts D, Herman L. Evaluation of the insulin resistance syndrome in 5- to 10- year-old overweight/obese African-american children. *Diabetes Care* 2001;24:1359-64.
- 34) Krssak M, Falk Petersen K, Dresner A, DiPietro L, Vogel SM, Rothman DL, et al. Intramyocellular lipid concentrations are correlated with insulin sensitivity in humans: a ¹H-NMR spectroscopy study. *Diabetologia* 1999;42:113-6.
- 35) Greco A, Mingione G, Giancaterini A, Manco M, Morrioni A, Cinti S, et al. Insulin resistance in morbid obesity: reversal with intracellular fat depletion. *Diabetes* 2002;51:144-51.
- 36) Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002;8:1288-95.
- 37) Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med* 2002;346:802-10.
- 38) Ferrannini E, Nannipiri M, William Kgonzales C, Haffner SM, Stern MP. Mode of onset of type 2 diabetes from normal or impaired glucose tolerance. *Diabetes* 2004;53:160-5.