

소아 청소년의 혈청 레지스틴과 비만 및 인슐린 저항성의 관계

아주대학교 의과대학 내분비대사내과학교실

김연경 · 안상미 · 조영은 · 최용준 · 송경은 · 정선희 · 김혜진 · 정윤석 · 이관우 · 김대중

Serum Resistin Levels are Associated with Obesity but not with Insulin Resistance in Children and Adolescents

Yeon Kyeong Kim, Sang Mi Ahn, Young Eun Jo, Yong-Jun Choi, Kyoung Eun Song, Sun Hye Jung, Hae Jin Kim, Yoon-Sok Chung, Kwan Woo Lee, Dae Jung Kim

Department of Endocrinology and Metabolism, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

요 약

배경: 레지스틴은 지방세포에서 분비되는 호르몬의 일종으로, 동물 모델에서는 비만과 인슐린 저항성 간의 관계를 설명할 수 있는 물질로 생각되었다. 그러나 사람에서는 레지스틴과 비만, 인슐린 저항성과의 관계가 뚜렷이 밝혀지지 않고 있다. 본 연구는 성인에 비해 동반 질환이 거의 없는 소아 및 청소년을 대상으로 레지스틴과 비만 및 인슐린 저항성과의 관계를 밝히고자 한다.

방법: 7세부터 17세까지 남자 69명, 여자 69명의 소아 및 청소년을 대상으로 하였다. 체지방량은 이중에너지 방사선 흡수법으로 측정하였으며 복부의 피하지방 면적과 내장지방 면적을 측정하기 위해 복부 전산화단층촬영을 시행하였다. 공복 시 채혈한 혈청에서 포도당, 인슐린, 레지스틴, 아디포넥틴, 렙틴, TNF- α , IL-6 등을 측정하였다.

결과: 레지스틴은 비만군에서 정상군보다 유의하게 높았다 (6.02 ± 2.83 vs 5.0 ± 2.7 ng/mL, $P < 0.05$). 레지스틴은 체질량지수 ($r = 0.225$), 허리둘레 ($r = 0.273$), WHR ($r = 0.228$), 체지방량 ($r = 0.232$), 체간부위 체지방백분율 ($r = 0.224$), 피하지방 면적 ($r = 0.246$), 내장지방 면적 ($r = 0.202$), 렙틴 ($r = 0.251$), TNF- α ($r = 0.270$)와 유의한 양의 상관관계를 보였다 ($P < 0.05$). 레지스틴과 인슐린, 포도당, HOMA-IR과는 상관성이 없었다. 다중회귀분석 결과 HOMA-IR은 체중 ($B = 0.283$, $P = 0.003$), 아디포넥틴 ($B = -0.210$, $P = 0.012$), 성별 (여성 = 1, $B = 0.295$, $P < 0.001$), 내장지방 면적 ($B = 0.233$, $P = 0.012$), 중성지방 ($B = 0.165$, $P = 0.029$) 등과 독립적인 상관관계를 보였다 ($R^2 = 0.369$, $P < 0.001$). 한편 다중회귀분석 결과 레지스틴은 허리둘레 ($B = 0.264$, $P = 0.002$), TNF- α ($B = 0.220$, $P = 0.009$)와 독립적인 상관관계를 보였다 ($R^2 = 0.134$, $P < 0.001$).

결론: 레지스틴은 비만과 관련된 지표와는 유의한 양의 상관관계를 보였으나 인슐린 저항성과는 관련성이 없어, 레지스틴이 비만과 인슐린 저항성 간의 관계를 설명해주는 매개인자는 아닌 것으로 보인다.

중심단어: 레지스틴, 비만, 인슐린 저항성, 소아, 청소년

서 론

레지스틴은 지방세포에서 분비되는 펩타이드 호르몬의 일종으로 thiazolidinediones의 인슐린 저항성 개선 작용을 설

명할 수 있는 물질을 찾는 과정에서 발견되었다. 즉, 동물 모델에서 rosiglitazone을 투여하면 레지스틴 mRNA가 억제되며, 비만한 쥐에서 레지스틴 발현이 증가되어 있었다. 또한 정상 쥐에 레지스틴을 투여하면 당불내인성을 유발할 수

교신저자: 김대중, (443-721) 경기도 수원시 영통구 원천동 산 5 아주대학교 의과대학 내분비대사내과학교실

Tel: 031-219-5128, Fax: 031-219-4497, E-mail: djkim@ajou.ac.kr, Mobile: 010-9852-8048

* 본 연구는 2003년 대한비만학회 로슈 연구비상 및 한국오츠카제약 (교내연구비 4-2003-018-0)의 지원으로 이루어짐.

있으며, 항 레지스틴 면역글로불린 G 투여 시 고혈당이 개선되었다¹⁾. 따라서 레지스틴은 비만과 인슐린 저항성 및 제 2형 당뇨병의 관계를 설명할 수 있는 물질로 기대되었다. 그러나 이후 진행된 많은 연구에서 비만이 레지스틴의 과발현을 유발하는지에 대해 일관된 결론을 도출하지 못하였다. 비만 인슐린 저항성 동물 모델에서 레지스틴 mRNA 발현이 억제되어 있는가 하면, 체중 감량에 따라 레지스틴 발현이 더욱 억제되기도 한다. 사람에서는 레지스틴이 비만과 관련성이 없는 것으로 나타나기도 하고, 혈장 레지스틴 농도가 비만한 사람에서 증가되어 있지만 체질량으로 보정한 경우 인슐린 저항성과는 상관관계가 없다는 연구 결과도 있다. 반면에 레지스틴이 인슐린 저항성과 양의 상관관계가 있다는 보고도 있는 등, 사람에서의 결과는 동물 모델에서 보다는 혼란스러워서 레지스틴과 비만, 인슐린 저항성과의 관계는 현재까지는 구체적으로 정립되지 않은 상태이다.

인슐린 저항성은 비만 뿐만 아니라 다른 여러 가지 요인과 관련하여 발생하며, 흡연, 음주 및 동반 질환 등 다양한 요소가 결과에 영향을 줄 수 있으므로 순수하게 레지스틴과 비만, 인슐린 저항성의 관계를 밝히는 것은 매우 어렵다. 성인에 비해 소아 및 청소년은 동반 질환 등의 간섭이 비교적 적다. 특히 근래 우리나라 소아 비만이 급속히 증가하고 있으며²⁾, 이에 따라 제 2형 당뇨병, 고혈압, 고지혈증과 같은 여러 가지 합병증이 중요한 문제로 대두되었다³⁾. 그러나 소아 및 청소년에서 레지스틴과 비만, 인슐린 저항성의 관계를 밝히고자 한 연구는 거의 없는 실정이다. 따라서 소아 및 청소년을 대상으로 하여 레지스틴이 비만과 인슐린 저항성의 관계를 설명할 수 있는지를 알아보하고자 한다.

대상 및 방법

1. 연구대상

광고를 통해 모집한 7세에서 17세까지의 소아 및 청소년 138명 (남자 69명, 여자 69명)을 대상으로 하였다. 만성 질병의 과거력이 있거나 최근 3개월 이내에 약물을 복용한 경우는 제외하였다. 모든 대상자의 보호자에게 연구의 목적과 방법에 대하여 구두와 서면으로 설명하였으며 보호자의 동의 하에 연구를 시행하였다.

2. 신체계측

아침 공복 시 얇은 옷만을 입은 상태에서 신장 및 체중을 측정하여 체중 (kg)/[신장(m)]²으로 체질량지수를 산출하였다. 체질량지수가 성별, 연령을 고려한 후 85 백분위수 이상이면 비만군으로, 85 백분위수 미만이면 정상군으로 정의하였다⁴⁾. 직립 자세에서 허리둘레, 엉덩이 둘레를 동일한 검사자가 측정하였다. 성 성숙도는 소아과 전문의에 의해 Tanner

5단계로 평가하였다.

3. 체지방측정

이중에너지 방사선 흡수법 (Dual-energy X-ray absorptiometry: EXPERT-XL, Lunar, USA)을 이용하여 체성분을 조직량, 체지방량, 체지방량, 골무기질량으로 나누어 측정하였다. 국소적으로는 체부 전체와 상지, 하지, 체간으로 구분하여 측정하였으며, 각 부위별 국소 지방백분율 (regional fat percentage)은 국소 지방량을 국소 조직량과 국소 골무기질량을 합한 값으로 나눈 백분율로 나타내었다.

복부의 체지방분포를 알아보기 위하여 제대 위치에서 전산화단층촬영 (High Speed Advantage, General Electric Co., USA)을 시행하여 Hounsfield unit -250에서 -50에 속하는 부위를 측정하였다. 복막을 경계로 내장지방 면적과 피하지방 면적을 구하여 복부 내장지방과 피하지방 면적비 (visceral fat to subcutaneous fat ratio:VSR)를 계산하였다⁵⁾.

4. 생화학검사

대상자는 모두 8시간 이상 공복한 후 아침 8-10시 사이에 검사실에 방문하여 채혈을 하였다. 채혈한 혈액에서 혈청을 분리하여 분석시까지 -70℃에서 보관하였다. 포도당, 인슐린을 측정하여 HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance=[fasting insulin concentration (uU/ml)×fasting glucose concentration (mmol/L)]/22.5)을 계산하였다⁶⁾. 총콜레스테롤, 중성지방 및 HDL-콜레스테롤을 측정하였으며, LDL-콜레스테롤은 Friedewald 공식 (총콜레스테롤-[HDL-콜레스테롤+중성지방/5])을 이용하여 구하였다.

레지스틴, 아디포넥틴, 렙틴, tumor necrosis factor(TNF)- α , interleukin(IL)-6는 항체에 효소를 결합시켜 항원-항체반응을 측정하는 enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) 방법을 이용하여 측정하였다. 레지스틴은 human resistin kitt (KOMED, Korea), 아디포넥틴은 human adiponectin kitt (KOMED, Korea), 렙틴은 human leptin kitt (Linco Research, USA), TNF- α 는 human TNF- α kitt (R&D Systems Inc., USA), IL-6는 human IL-6 kitt (R&D Systems Inc., USA)를 이용하여 측정하였다.

5. 통계 분석

통계 분석은 SPSS (ver. 11.0)을 이용하였다. 모든 자료는 평균 \pm 표준편차로 표시하였으며, 통계적 유의성은 P값이 0.05 미만인 경우로 하였다. 레지스틴과 비만, 인슐린 저항성을 나타내는 각 지표들과의 상관관계는 이변량 상관 분석을 하였고, HOMA-IR과 레지스틴을 종속변수로 설정한 다중회귀분석에는 이변량 상관분석에서 연관성이 관찰된 인자를 독립변수로 하여 stepwise 방법으로 검증하였다.

Table 1. Anthropometric Characteristics, Body Fat Composition and Distribution of Abdominal Fat of Subjects

	Normal weight		Overweight*	
	Boys	Girls	Boys	Girls
N	36	52	33	17
Age (years)	11.8 ± 1.7	11.4 ± 1.9	11.9 ± 2.1	11.9 ± 2.1
Weight (kg)	42.8 ± 11.0	38.4 ± 8.7 [‡]	58.9 ± 11.8	56.9 ± 14.4
BMI (kg/m ²)	18.9 ± 2.5	17.9 ± 2.3	25.0 ± 2.0	24.2 ± 2.9
WHR	0.79 ± 0.05	0.79 ± 0.06	0.87 ± 0.04	0.84 ± 0.05 [‡]
Body fat composition (by DXA)				
Body fat mass (kg)	8.49 ± 4.31	9.76 ± 4.37	20.55 ± 4.81	21.59 ± 6.37
Lean body mass (kg)	29.53 ± 8.95	23.89 ± 4.84 [§]	33.59 ± 8.62	29.28 ± 8.27 [§]
Total fat % [†]	23.3 ± 9.9	26.4 ± 7.9	34.2 ± 7.9	40.4 ± 4.1
Arm fat % [†]	28.6 ± 12.7	36.8 ± 9.0 [‡]	44.5 ± 8.3	49.4 ± 6.3 [‡]
Leg fat % [†]	24.7 ± 9.8	32.2 ± 8.6 [§]	40.0 ± 5.7	45.6 ± 4.4 [§]
Trunk fat % [†]	20.0 ± 9.1	22.8 ± 7.3	34.8 ± 7.2	37.0 ± 6.0
Distribution of abdominal fat (by CT)				
Visceral fat area (cm ²)	28.1 ± 14.8	24.5 ± 10.0	54.9 ± 21.4	45.2 ± 15.6
Subcutaneous fat area (cm ²)	75.7 ± 51.7	78.8 ± 41.8	208.5 ± 51.0	201.4 ± 62.3
VSR	0.46 ± 0.29	0.36 ± 0.16	0.26 ± 0.09	0.24 ± 0.09

Data are given as mean ± SD. All parameters are significantly higher in overweight than in control group except age ($P < 0.001$). BMI, body mass index; WHR, waist to hip ratio; DXA, dual energy X-ray absorptiometry; CT, computed tomography; VSR, visceral fat to subcutaneous fat ratio.

* Overweight was defined as BMI \geq 85 percentile by gender and age.

[†] regional fat % = {regional fat / (regional lean body mass + regional fat mass + regional bone mineral content)} \times 100.

[‡] $P < 0.05$

[§] $P < 0.001$, Significant differences between boys and girls are indicated.

Table 2. Biochemical Parameters of the Subjects

	Normal weight		Overweight*		P^{\dagger}
	Boys	Girls	Boys	Girls	
N	36	52	33	17	
Glucose (mg/dL)	88.4 ± 6.4	88.3 ± 8.2	85.6 ± 6.5	88.1 ± 10.0	0.161
Insulin (uU/mL)	4.11 ± 3.72	6.26 ± 4.91 [‡]	9.01 ± 6.0	10.11 ± 5.97	0.000
HOMA-IR	0.90 ± 0.83	1.38 ± 1.11 [‡]	1.92 ± 1.28	2.21 ± 1.32	0.000
Total cholesterol (mg/dL)	164.0 ± 30.4	164.0 ± 24.1	171.4 ± 30.7	162.9 ± 26.5	0.272
Triglyceride (mg/dL)	87.6 ± 48.7	87.6 ± 58.7	118.0 ± 70.8	89.2 ± 56.4	0.069
HDL-cholesterol (mg/dL)	53.5 ± 14.2	54.6 ± 10.7	49.7 ± 12.0	48.0 ± 7.9	0.014
LDL-cholesterol (mg/dL)	90.5 ± 24.6	91.9 ± 20.6	98.2 ± 24.6	97.1 ± 21.1	0.100
TNF- α (pg/mL)	1.19 ± 0.38	1.15 ± 0.60	1.42 ± 0.60	1.07 ± 0.40 [‡]	0.165
IL-6 (pg/mL)	0.79 ± 0.51	1.13 ± 1.72	1.19 ± 0.98	0.89 ± 0.44	0.608
Adiponectin (μ g/mL)	12.26 ± 4.50	14.67 ± 5.42 [‡]	9.08 ± 3.59	12.04 ± 3.69 [‡]	0.000
Leptin (ng/mL)	7.35 ± 8.41	10.06 ± 9.23	22.75 ± 14.19	32.53 ± 14.35 [‡]	0.000
Resistin (ng/mL)	5.66 ± 2.75	4.53 ± 2.60	6.21 ± 3.0	5.65 ± 2.51	0.040

Data are given as mean ± SD. HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance.

* Overweight was defined as BMI \geq 85 percentile by gender and age.

[†] Student t-test coefficients between overweight and control group.

[‡] $P < 0.05$, Significant differences between boys and girls are indicated.

Table 3. Bivariate Correlation Coefficients between Serum Resistin Levels, and Anthropometric and Biochemical Parameters

	Univariate (r)		
	Total	Boys	Girls
Age (years)	0.083	0.107	0.032
Weight (kg)	0.226*	0.262*	0.087
Ht (cm)	0.115	0.119	0.043
BMI (kg/m ²)	0.255*	0.305*	0.095
Waist (cm)	0.273*	0.309*	0.145
Hip (cm)	0.231*	0.180	0.200
WHR	0.228*	0.384†	-0.022
Tanner stage	0.075	0.194	0.096
Body fat mass (kg)	0.232*	0.284*	0.135
Total fat %	0.173*	0.226	0.146
Arm fat %	0.148	0.177	0.199
Leg fat %	0.153	0.212	0.168
Trunk fat %	0.224*	0.294*	0.129
Subcutaneous fat area (cm ²)	0.246*	0.299*	0.107
Visceral fat area (cm ²)	0.202*	0.248*	-0.001
Glucose (mg/dL)	-0.133	-0.098	-0.143
Insulin (uU/mL)	-0.001	0.059	-0.037
HOMA-IR	-0.007	0.051	-0.033
TNF-α (pg/mL)	0.246†	0.212	0.283*
IL-6 (pg/mL)	0.087	-0.030	0.179
Adiponectin (μg/mL)	-0.143	-0.058	-0.107
Leptin (ng/mL)	0.251*	0.321*	0.201

Univariate; Correlation analysis used Person correlation. WHR, waist to hip ratio; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance.

* $P < 0.05$

† $P < 0.001$

결 과

1. 대상자의 임상적 특성

대상자는 총 138명으로 남자 69명, 여자 69명이었다. 평균 연령은 남자 11.8 ± 1.9세, 여자 11.5 ± 2.0세로 남자와 여자 간에 유의한 차이는 없었다. 비만군과 정상군의 연령은 차이를 보이지 않았다 (Table 1). 비만군은 정상군에 비해 체질량지수, WHR, 체지방량, 피하지방 면적 및 내장지방 면적이 유의하게 높았다 ($P < 0.001$). 공복시 혈당은 정상군과 비만군 간에 차이가 없었으나, 인슐린과 HOMA-IR은 비만군에서 유의하게 높게 나타났다 (인슐린 9.34 ± 5.95 vs 5.38 ± 4.56 uU/mL, HOMA-IR 2.02 ± 1.29 vs 1.18 ± 1.02, 각각 $P < 0.001$). 총콜레스테롤, 중성지방 및 LDL-콜레스테롤은 양 군 간에 유의한 차이는 없었고 HDL-콜레스테롤은 비만군에서 유의하게 낮았다 (54.1 ±

12.2 vs 49.1 ± 10.7 mg/dL, $P < 0.05$) (Table 2).

2. 혈청 레지스틴과 비만 및 인슐린 저항성의 관계

혈청 레지스틴은 비만군에서 정상군보다 유의하게 높았다 (6.02 ± 2.83 vs 5.0 ± 2.7 ng/mL, $P < 0.05$). 혈청 레지스틴은 체중, 체질량지수, 허리둘레, 엉덩이 둘레, WHR, 체지방량, 체간부위 체지방백분율, 피하지방 면적 및 내장지방 면적과 유의한 양의 상관관계를 보였다 ($P < 0.05$). 혈청 레지스틴과 비만 지표와의 상관성은 남자에서만 의미있는 결과를 보였다 (Table 3, Fig. 1). 한편 레지스틴은 인슐린, 포도당, HOMA-IR과는 상관관계가 없는 것으로 나타났다 (Table 3). 다중회귀분석 결과 HOMA-IR은 체중 ($B = 0.283$, $P < 0.003$), 아디포넥틴 ($B = -0.210$, $P < 0.012$), 성별 (여성 = 1, $B = 0.295$, $P < 0.001$), 내장지방 면적 ($B = 0.233$, $P = 0.012$), 중성지방 ($B = 0.165$, $P = 0.029$) 등과 독립적인 상관관계를 보였다 ($R^2 = 0.369$, $P < 0.001$,

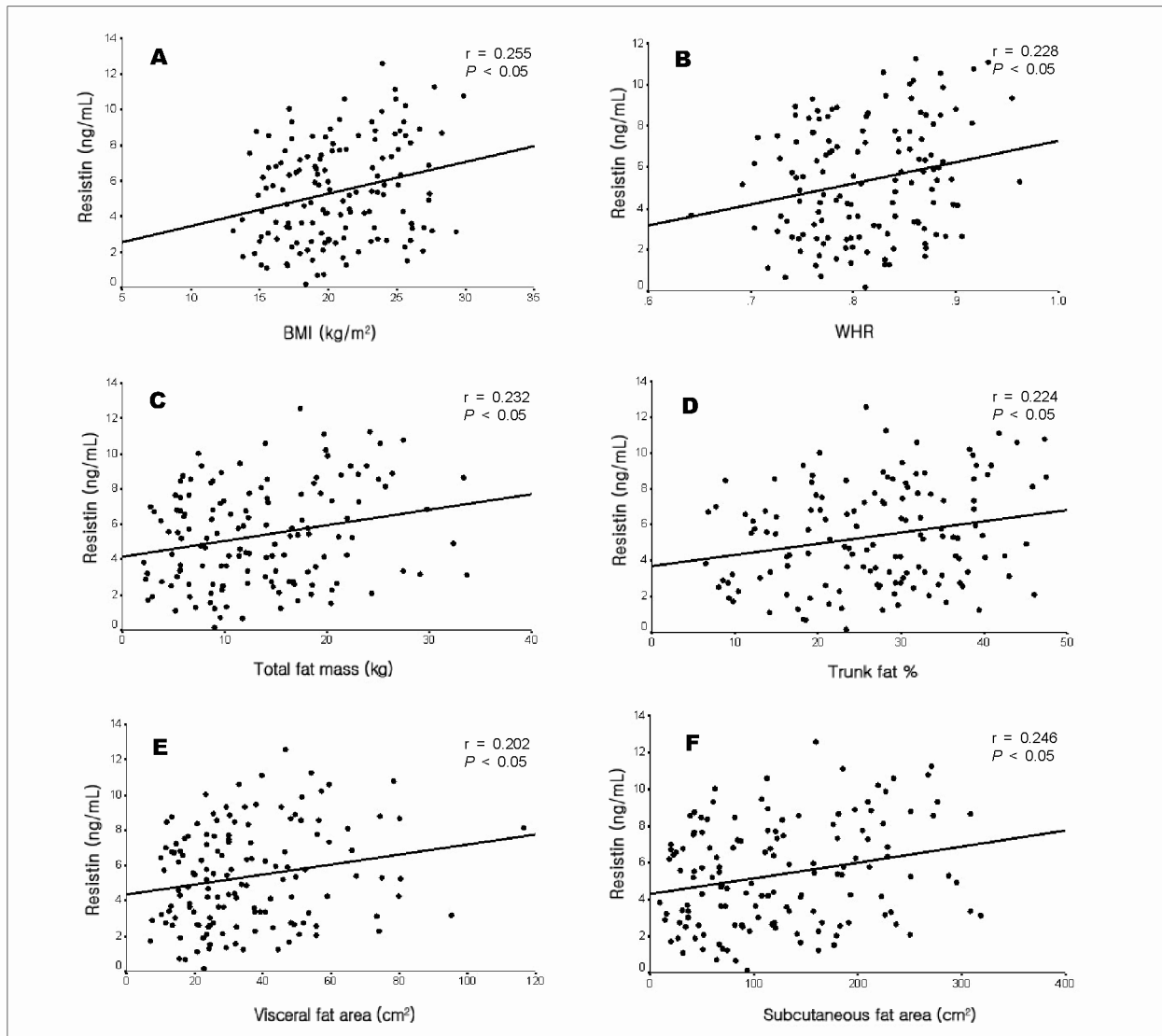


Fig. 1. Correlation between Serum Resistin Levels and Markers of Obesity. BMI, body mass index; WHR, waist to hip ratio, Trunk fat %={trunk fat mass/(trunk lean body mass + trunk fat mass + trunk bone mineral content)} × 100, Body fat composition by dual-energy X-ray absorptiometry (C&D), Distribution of abdominal fat by computed tomography (E&F).

Table 4).

3. 혈청 레지스틴과 성별, 연령의 관계

혈청 레지스틴은 여자에 비해 남자에서 유의하게 높았다 (5.93 ± 2.86 vs 4.81 ± 2.61 ng/mL, $P < 0.05$). 그러나 비만군과 정상군으로 나누어 분석했을 때는 남녀간에 레지스틴의 유의한 차이는 없었다 (Table 2). 연령의 증가는 레지스틴과 상관관계가 없었다 (Table 3).

4. 혈청 레지스틴과 adipocytokine, 염증성 인자, 혈중 지질과의 관계

혈청 레지스틴은 렘틴, TNF- α 와는 유의한 양의 상관관계를 보였으나 아디포넥틴, IL-6와는 상관관계가 없었다 (Table 3). 다중회귀분석 결과 레지스틴은 허리둘레 ($B =$

0.264 , $P = 0.002$), TNF- α ($B = 0.220$, $P = 0.009$)와 독립적인 상관관계를 보였다 ($R^2 = 0.134$, $P < 0.001$, Table 4). 레지스틴은 총콜레스테롤, 중성지방, HDL-콜레스테롤과는 관련성이 없었다 (각각 $P > 0.05$).

고 찰

소아 및 청소년에서 혈청 레지스틴 농도는 정상군에 비해 비만군에서 유의하게 높았으며, 체질량지수, WHR, 체지방량, 피하지방 면적과 내장지방 면적 등 비만과 관련된 지표와 유의한 양의 상관관계를 보였다. 한국인 비만 아동을 대상으로 지방조직 분비 호르몬과 아동 비만과의 관계를 규명하고자 한 연구에서 레지스틴은 비만한 아동에서 유의하게 높으며 비만도와 양의 상관관계가 있다고 하였다⁷⁾. 성인에

Table 4. Multivariate Linear Regression Analysis of Relationships Between Serum Resistin and HOMA-IR and Anthropometric and Biochemical Parameters

Variables	B	P
Dependent variable: serum resistin, $R^2 = 0.134$, $P < 0.001$		
Independent variable		
Waist circumference	0.264	0.002
TNF- α	0.220	0.009
Dependent variable: HOMA-IR, $R^2 = 0.369$, $P < 0.001$		
Independent variable		
Body Weight	0.283	0.003
Adiponectin	-0.210	0.012
Sex (girl=1)	0.295	0.000
Visceral abdominal fat area	0.233	0.012
Triglycerides	0.165	0.029

B, standardized coefficients; R^2 , multiple coefficients of determination.

서는 레지스틴이 비만한 사람에서 유의하게 높으며 체질량 지수 등 비만의 지표와 유의한 상관관계가 있고⁸⁻¹⁰, 일본인 제2형 당뇨병 환자에서 복부 전산화단층촬영으로 측정된 내장지방 면적과 레지스틴이 양의 상관관계가 있는 것으로 나타났다¹¹. 그러나 Gerber 등의 연구 결과에 따르면, 비만한 소아와 정상 체중 소아 사이에 레지스틴이 유의한 차이를 보이지 않으며, 다만 비만한 소아에서 체질량지수, 허리둘레, 엉덩이 둘레와 레지스틴이 약한 상관관계를 보였다¹². 성인에서 체질량지수, 내장지방 면적 등 비만의 지표와 레지스틴의 관련성이 없는 것으로 나타난 연구 결과도 있어서 성인에서 비만에 따라 레지스틴이 증가하는지에 대해서는 논란의 여지가 많았다^{13,14}. 소아의 경우도 성인과 마찬가지로 비만과 레지스틴의 관련성이 확실히 밝혀지지는 않았으나, 본 연구에서는 내장지방 면적, 피하지방 면적, 체지방량 등이 레지스틴과 상관관계가 있음을 보여주었다.

인슐린 저항성과 레지스틴의 상관관계에 대해서도 많은 의문점이 제기되고 있다. 본 연구에서는 인슐린 저항성의 지표인 HOMA-IR과 레지스틴 간에 어떠한 상관관계도 보이지 않았다. Gerber 등의 연구에서도 레지스틴과 HOMA-IR, 인슐린 감수성지수, 포도당, 인슐린, 프로인슐린 사이에 관련성이 없었다¹². 성인에서도 레지스틴과 인슐린 저항성 사이에 관련성이 없다고 보고한 결과가 많다^{13,15-18}. 반면에 레지스틴이 증가함에 따라 HOMA-IR이 유의하게 증가함을 밝히거나⁹, 제2형 당뇨병 환자를 thiazolidinediones으로 치료한 후에 혈중 레지스틴 농도가 감소하였다는 보고도 있다²⁰. 그러나 소아를 대상으로 한 본 연구의 결과를 포함하여, 현재까지의 대다수의 연구에서 레지스틴과 인슐린 저항성 간의 관계는 일관되지 않은 결과를 보여주고 있다.

레지스틴의 성별 차이에 대한 연구는 그리 많지 않으나 성호르몬이 지방조직에서 레지스틴의 발현에 관여할 가능

성이 제기되었다. 쥐를 대상으로 한 동물 모델에서 수컷의 레지스틴 mRNA 발현이 암컷보다 높으며 남성호르몬이 증가함에 따라 레지스틴 mRNA 발현이 증가하였다²¹. 이와는 반대로 암컷에서 레지스틴 mRNA 발현이 더 높다는 연구 결과도 있다²². 소아의 경우는 여자에서 레지스틴이 유의하게 높게 나타나며 에스트라디올, 성 성숙도와 유의한 상관관계를 보이고, 남자에서는 테스토스테론과 레지스틴에 유의한 상관관계가 있다고 하였다¹². 성인에서는 남자에 비해 여자에서 레지스틴이 높다는 보고가 있다^{18,19}. 본 연구 결과에서는 남자에서 레지스틴이 유의하게 높게 나타났다. 이 차이는 비만 위험군이 남자에서 많기 때문인 것으로 생각된다. 실제로 비만 위험군만을 보면 레지스틴의 성별 차이는 없으며 정상군에서도 레지스틴의 성별 차이는 존재하지 않았다. 또한 본 연구에서 레지스틴은 성 성숙도나 성호르몬과 어떠한 관련성도 보이지 않았다. 레지스틴의 성별 차이는 레지스틴을 채취한 조직이나 측정 방법이 저차마다 다르며 성 성숙도와 여성의 생리 주기에 따른 성호르몬의 변화 등 여러 요소에 의한 영향을 받을 수 있어 다양한 결과를 보인다. 그러나 레지스틴에 관한 대부분의 연구에서 성별 차이를 보이지 않고 있다.

사람에서 레지스틴은 동물과는 달리 지방세포보다 단핵 백혈구, 대식세포에서 더 많이 분비된다. IL-6, TNF- α 와 같은 염증과 관련된 cytokine이 단핵구에서 레지스틴 발현을 유도하며²³, 대식세포에서 레지스틴이 TNF- α 생성을 자극한다고 보고된 바 있다²⁵. 또한 염증성 질환이 있는 사람에서 TNF- α , CRP가 혈장 레지스틴과 유의한 양의 상관관계를 보였다²⁵. 본 연구 결과에서는 TNF- α 와 레지스틴이 유의한 관련성을 보였으며, 다중회귀분석에서도 유의한 양의 상관관계를 나타내었다. 이러한 결과는 레지스틴이 비만과 상관없이 염증반응과 관련되어 있을 가능성을 시사한다.

본 연구의 제한점으로 우선 표본의 대표성이 부족함을 들 수 있다. 광고를 통해 모집한 자원자를 대상으로 하였기 때문에 한국인 소아 및 청소년을 대표하는 결과로 보기에는 다소 제한점이 있다. 또한 대상자가 소아인 관계로 HOMA-IR 같이 한번의 공복 채혈로 가능한 것만을 측정하였으며 경구 당부하검사나 포도당 clamp법 등 인슐린 저항성을 보다 정확하게 평가할 수 있는 검사는 시행하지 못하였다. 소아에서는 체질량지수 85 백분위수 이상을 비만 위험군으로, 95 백분위수 이상을 비만으로 정의한다. 본 연구에서 비만 위험군은 50명에 달하나 비만의 정의에 합당한 소아 및 청소년의 수는 남자 15명, 여자 6명에 불과하였으며, 결과 분석은 비만 위험군 이상을 비만군으로 분류한 후 시행하였다. 그러나 본 연구는 소아에서는 처음으로 복부 전산화단층촬영을 통한 체지방분포와 이중에너지 방사선 흡수법을 이용한 체지방량을 조사하여 레지스틴과 유의한 양의 상관관계가 있음을 보여주었다.

결론적으로 소아 및 청소년에서 혈청 레지스틴 농도는 비만과 관련된 지표와 유의한 양의 상관관계가 있으나, 인슐린 저항성을 나타내는 지표와는 관련성이 없었다. 따라서 레지스틴은 소아 및 청소년에서 비만과 인슐린 저항성의 관계를 설명할 수 있는 매개 인자는 아닌 것으로 사료된다.

ABSTRACT

Resistin is a novel adipocyte-derived hormone that has been proposed to link obesity with insulin resistance and diabetes in mice models. However, many studies in humans have failed to reveal link between circulating resistin levels and adiposity or insulin resistance. Therefore, we conducted a cross-sectional study to evaluate whether resistin correlates with obesity and insulin resistance in children and adolescents. Fifty overweight and 88 normal children, aged 7~17 yr (mean 11.7 ± 1.9 yr) were enrolled. Body composition measurements were performed by dual-energy x-ray absorptiometry scan, and CT scan at the umbilical level was performed to evaluate the distribution of abdominal fat. Serum glucose, insulin and adipocytokines (resistin, adiponectin, leptin, tumor necrosis factor(TNF)- α , interleukin(IL)-6) were measured. Serum resistin levels were significantly higher in overweight than control group (6.02 ± 2.83 vs 5.0 ± 2.7 ng/mL, $P < 0.05$). Serum resistin levels were positively associated with waist to hip ratio ($r = 0.228$), body mass index ($r = 0.255$), total fat mass ($r = 0.232$), trunk fat percent ($r = 0.224$), abdominal subcutaneous area ($r = 0.246$), visceral fat area ($r = 0.202$), serum leptin (r

$= 0.251$) and TNF- α ($r = 0.270$) ($P < 0.05$, respectively). No associations of serum resistin with serum fasting glucose, insulin levels and HOMA-IR were detected. Using multivariate linear regression models, body weight, adiponectin, sex, visceral fat area, and triglycerides were independently associated with HOMA-IR. Waist circumference and TNF- α were independently associated with resistin levels. Serum resistin levels are associated with obesity but not with insulin resistance. Resistin is unlikely to be a major link between obesity and insulin resistance in children and adolescents.

Key Words: Resistin, Obesity, Insulin resistance, Children, Adolescents

참 고 문 헌

1. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409(6818):307-12.
2. 강운주, 홍창호, 홍영진. 서울시내 초·중고 학생들의 최근 18년간 (1979-1996년) 비만도 변화 추이 및 비만아 증가 양상. *한국영양학회지* 1997;30(7):832-9.
3. Pi-Sunyer FX. Medical hazards of obesity. *Ann Intern Med* 1993;119(7Pt2):655-60.
4. Dorsey KB, Wells C, Krumholz HM, Concato JC. Diagnosis, evaluation, and treatment of childhood obesity in pediatric practice. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159(7):632-8.
5. Shuman WP, Morris LL, Leonetti DL, Wahl PW, Mocerri VM, Moss AA, et al. Abnormal body fat distribution detected by computed tomography in diabetic men. *Invest Radiol* 1986;21(6):483-7.
6. 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(7):412-9.
7. 이현숙, 최진선, 김화영. 비만 아동의 혈청 resistin, adiponectin 및 leptin 농도에 관한 연구. *한국영양학회지* 2005;38(3):197-202.
8. Azuma K, Katsukawa F, Oguchi S, Murata M, Yamazaki H, Shimada A, et al. Correlation between serum resistin level and adiposity in obese individuals. *Obes Res* 2003;11(8):997-1001.
9. Degawa-Yamauchi M, Bovenkerk JE, Juliar BE,

- Watson W, Kerr K, Jones R, et al. Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(11):5452-5.
10. Fujinami A, Obayashi H, Ohta K, Ichimura T, Nishimura M, Matsui H, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay for circulating human resistin: resistin concentrations in normal subjects and patients with type 2 diabetes. *Clin Chim Acta* 2004;339(1-2):57-63.
 11. Matsuda M, Kawasaki F, Yamada K, Kanda Y, Saito M, Eto M, et al. Impact of adiposity and plasma adipocytokines on diabetic angiopathies in Japanese Type 2 diabetic subjects. *Diabet Med* 2004;21(8):881-8.
 12. Gerber M, Boettner A, Seidel B, Lammert A, Bar J, Schuster E, et al. Serum Resistin Levels of Obese and Lean Children and Adolescents: Biochemical Analysis and Clinical Relevance. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4503-9.
 13. Youn BS, Yu KY, Park HJ, Lee NS, Min SS, Youn MY, et al. Plasma resistin concentrations measured by enzyme-linked immunosorbent assay using a newly developed monoclonal antibody are elevated in individuals with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(1):150-6.
 14. Utzschneider KM, Carr DB, Tong J, Wallace TM, Hull RL, Zraika S, et al. Resistin is not associated with insulin sensitivity or the metabolic syndrome in humans. *Diabetologia* 2005;48(11):2330-3.
 15. Heilbronn LK, Rood J, Janderova L, Albu JB, Kelley DE, Ravussin E, et al. Relationship between serum resistin concentrations and insulin resistance in nonobese, obese and obese diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(4):1844-8.
 16. McTernan PG, Fisher FM, Valsamakis G, Chetty R, Harte A, McTernan CL, et al. Resistin and type 2 diabetes: regulation of resistin expression by insulin and rosiglitazone and the effects of recombinant resistin on lipid and glucose metabolism in human differentiated adipocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(12):6098-106.
 17. Vozarova de Courten B, Degawa-Yamauchi M, Considine RV, Tataranni PA. High serum resistin is associated with an increase in adiposity but not a worsening of insulin resistance in Pima indians. *Diabetes* 2004;53(5):1279-84.
 18. Lee JH, Chan JL, Yiannakouris N, Kontogianni M, Estrada E, Seip R, et al. Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: cross-sectional and interventional studies in normal, insulin-resistant, and diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(10):4848-56.
 19. Silha JV, Krsek M, Skrha JV, Sucharda P, Nyomba BL, Murphy LJ. Plasma resistin, adiponectin, and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *Eur J Endocrinol* 2003;149(4):331-5.
 20. Bajaj M, Suraamornkul S, Hardies LJ, Pratipanawat T, DeFronzo RA. Plasma resistin concentration, hepatic fat content, and hepatic and peripheral insulin resistance in pioglitazone-treated type II diabetic patients. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28(6):783-9.
 21. Ling C, Kindblom J, Wennbo H, Billig H. Increased resistin expression in the adipose tissue of male prolactin transgenic mice and in male mice with elevated androgen levels. *FEBS Lett* 2001;507(2):147-50.
 22. Gui Y, Silha JV, Murphy LJ. Sexual dimorphism and regulation of resistin, adiponectin, and leptin expression in the mouse. *Obes Res* 2004;12(9):1481-91.
 23. Kaser S, Kaser A, Sandhofer A, Ebenbichler CF, Tilg H, Patsch JR. Resistin messenger-RNA expression is increased by proinflammatory cytokines in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;309(2):286-90.
 24. Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML, Rohatgi A, Lazar MA, Rader DJ. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation* 2005;111(7):932-9.
 25. Stejskal D, Adamovska S, Bartek J, Jurakova R, Proskova J. Resistin-concentrations in persons with type 2 diabetes mellitus and in individuals with acute inflammatory disease. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2003;147(1):63-9.