

부당경량아. 크기만 작은가?

포천중문의과대학 소아과학교실

유 은 경

= Abstract =

Consequences of being born small for gestational age : More than being small

Eun-Gyong Yoo, M.D.

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

Reduced fetal growth is independently associated with increased risk of health problems in later life, particularly type 2 diabetes and cardiovascular diseases. Insulin resistance appears to be a key component underlying these metabolic complications. It is suggested that detrimental fetal environment may program insulin resistance syndrome. An insulin-resistant genotype may also result in both low birth weight and insulin resistance syndrome, and it is likely that the association of low birth weight with insulin resistance is the result of both genetic and environmental factors. Early postnatal rapid catch-up growth is closely related to risk for subsequent metabolic diseases. Fat mass is strikingly reduced in neonates born small for gestational age (SGA), and recent data suggest that insulin resistance seen in catch-up growth is related to the disproportionate catch-up in fat mass compared with lean mass. Endocrine disturbances are also recognized in SGA children, but overt clinical problems are infrequent in childhood. Cognitive impairment is reported in some children born SGA, especially those who do not show catch-up growth, in whom early neurodevelopmental evaluation is required. Breast feeding, also known to be protective against the long-term risk of obesity, may prevent some intellectual impairment in SGA children. Calorie-dense feeding does not seem to be appropriate in SGA infants. We must balance the positive effect of nutrition on neural development against rapid fat deposition and the future risk of insulin resistance. (Korean J Pediatr 2009;52:152-158)

Key Words : Small for gestational age, Insulin resistance, Adipose tissue, Metabolic syndrome

서 론

1989년 Barker 등에 의하여 영아기의 저체중이 허혈성 심질환으로 인한 사망과 연관이 있음이 보고된 이후¹⁾, 많은 연구자들이 부당경량아에서 장차 2형 당뇨병을 비롯한 대사 질환에 이환될 위험이 증가하는 것을 보고하였다²⁾. 부당경량아(small for gestational age, SGA)로 태어난 소아는 출생 후에도 계속해서 성장부진을 보일 수 있을 뿐 아니라, 신경 및 인지발달이 지연되고 학습능력이 저하될 가능성도 있다. 따라잡기(catch-up) 성장을 하지 못하는 부당경량아는 저신장과 함께 발달지연 및 지능저하의 가능성이 증가하는 반면, 따라잡기 성장을 하는 경우에는 비만 및 인슐린저항성으로 인한 대사성 합병증이 증가한다³⁾.

태내에서의 영양 결핍은 단기적으로 태아 성장을 지연시키며

장기적으로도 영양이 부족한 환경에 적응하기 위한 반응을 가져올 수 있는데, 이 적응과정의 결과가 성장저하, 복부비만, 인지발달저하, 성성숙촉진, 대사증후군 및 관련 질환의 증가로 나타나 는 것이다⁴⁾. 이러한 적응과정은 수시로 굶주림에 처할 수 있던 선사시대에는 생존에 유리한 반응이었으나, 영양 과잉인 현대의 생활환경에서는 오히려 건강을 위협하는 결과를 초래할 수 있다. 이 글에서는 부당경량아로 태어난 소아 및 성인에서 동반될 수 있는 몇 가지 문제점들을 서술하고, 그 병태생리에 관하여 현재 까지 알려진 연구 결과들을 요약하고자 한다.

부당경량아와 대사 질환

1944년 네덜란드의 심한 기근('the Dutch famine') 당시 출생한 사람들을 대상으로 한 코호트 연구에서 태내 영양결핍이 20세 전후의 비만의 빈도에 영향을 미침이 1970년대에 처음 알려졌다⁵⁾, 이후 이들이 50대가 되었을 때 관상동맥질환과 당뇨병의 위험이 증가하는 것이 보고되었다⁶⁾. 부당경량아에서 빈도가 증가하는 심혈관 질환과 대사증후군의 요소들인 고혈압, 고지혈증, 당불내성, 및 당뇨병은 모두 인슐린저항성과 관련이 있는 질

Received : 11 January 2009, Accepted : 16 January 2009

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

Department of Pediatrics, College of Medicine, Pochon CHA University, 351, Yatap-dong, Bundanggu, Seongnam-si, Gyeonggi-do 463-712, Korea

Tel : +82.31-780-5356, Fax : +82.31-780-5239

E-mail : pedyoo@cha.ac.kr

환들로, 이는 인슐린저항성이 부당경량아에서 대사성 합병증의 발생에 중추적인 역할을 차지함을 시사한다²⁾.

1. 부당경량아와 인슐린저항성

1) 인슐린저항성의 임상적 근거

부당경량아로 출생한 성인에서 인슐린저항성의 간접 지표인 혈중 인슐린 농도가 증가되어 있음이 1993년 보고된 후⁷⁾, 부당경량아로 출생한 소아와 성인을 대상으로 한 여러 연구에서 인슐린 저항성의 직접 또는 간접 지표들이 증가되어 있었다^{2, 8, 9)}. 20대 초반 500여명을 대상으로 한 Haguenau 코호트 연구에서도 부당경량군에서 공복 인슐린 농도가 의미있게 높았다¹⁰⁾. 또한 이들 중 51명을 대상으로 hyperinsulinemic-euglycemic clamp법으로 측정된 인슐린민감도는 부당경량군에서 적정체중(appropriate for gestational age, AGA)군에 비해 20%정도 감소되어 있었으며, 이 차이는 혼란변수인 나이, 체질량지수, 체지방, 당뇨병과 고지혈증의 가족력, 흡연 등을 고려한 이후에도 통계적인 의미가 있었다⁸⁾. Whincup 등¹¹⁾의 연구에 의하면, 10세 소아의 공복 인슐린 농도는 출생체중이 1 kg 증가할 때마다 16.9%씩 감소한다고 한다.

2) 따라잡기 성장과 인슐린저항성

인슐린저항성은 부당경량아에서 따라잡기 성장이 주로 일어나는 시기인 2세 이전에도 나타나는데, 흥미롭게도 따라잡기 성장을 하지 못하는 소아에서는 거의 증가하지 않고, 따라잡기 성장을 하는 군에서만 인슐린저항성이 증가한다¹²⁾(Table 1). 이는 인슐린저항성과 관련된 대사성 합병증의 발생기전에 따라잡기 성장이 관여함을 시사한다. Barker 등의 최초의 보고에서는 첫돌 무렵의 체중이 작을수록 허혈성 심질환의 위험이 높았으나¹⁾, 이후의 많은 연구들이 초기 영아기의 급격한 체중증가가 성인기에 비만 및 고혈압 등으로 인한 유병률을 증가시킨다고 하였고^{2, 3)}, 심지어 신생아기의 체중증가도 의미있는 영향을 미친다고 하였다¹³⁾. 이와 같이 영아기의 급격한 체중증가가 성인기의 건강을 위협할 수 있기 때문에 부당경량아에게는 과도한 영양공급을 하지 않도록 주의해야 한다.

3) 미숙아 vs. 부당경량아

초기의 많은 연구들이 임신기간을 고려하지 않고 단순히 출생체중만을 변수로 사용하였으나, 이를 보완하여 고안된 최근의 여러 연구에서 재태주령이 아닌 출생체중이 인슐린저항성과 독립

적으로 연관이 있는 것으로 보아, 미숙한 것 자체가 아니라 자궁 내 성장지연이 이러한 대사질환의 발생에 관여하는 것으로 여겨진다^{14, 15)}(Fig. 1).

2. 대사증후군 및 심혈관질환

Barker 등¹⁶⁾은 또한 2.5 kg 미만으로 출생한 경우 60대에 대사증후군이 동반될 위험이 4.5 kg 이상으로 출생한 경우에 비해 10배 이상 높다고 하였다. Valdez 등¹⁷⁾은 500여명의 성인을 출생체중에 따라 세 군으로 나누었을 때, 인접군 간의 대사증후군의 빈도가 1.7배씩 차이가 있는 것을 보고하였다. 또한 출생체중이 1 kg 증가할 때마다 뇌졸중과 관상동맥질환의 위험은 10-20%씩 감소한다는 보고가 있다¹⁸⁾(Table 2).

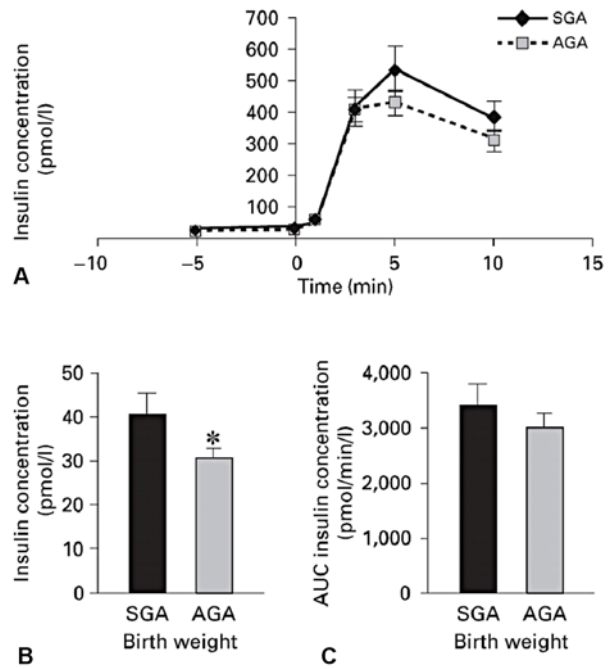


Fig. 1. Serum insulin levels during a short intravenous glucose tolerance test (sIVGTT) in children aged 5-7 years, of very low birth weight, who were small for gestational age (SGA; n=20) and appropriate for gestational age (AGA; n=40). (A) Insulin profile during the sIVGTT. (B) Fasting insulin levels (mean of values taken at -5 and 0 minutes). (C) Post-load insulin secretion, evaluated as the area under the curve (AUC) for insulin. *P<0.05¹⁵⁾.

Table 1. Long-term Consequences of being Born Small for Gestational Age

Increased risk in those with catch-up growth	Increased risk in those without catch-up growth
obesity ³⁴⁾ (visceral adiposity ^{32, 34)}	short stature ¹⁸⁾
insulin resistance ^{8, 9, 11, 12, 14)}	cognitive impairment ³⁹⁾
metabolic syndrome and its components ¹⁹⁾	psychosocial disadvantage ³⁹⁾
type 2 diabetes mellitus	
cardiovascular diseases	
premature adrenarche ¹⁸⁾	

Haguenau 연구에서 20대 초반 1,600여명을 대상으로 검사한 대사증후군(Adult Treatment Panel III 기준)의 빈도는 부당경량군에서 2.3%로, 정상출생체중군의 0.4%에 비해 월등히 높았으나, 이 연령대까지는 대사증후군의 빈도가 그다지 높지 않음을 알 수 있다¹⁹. 성인에서 출생체중과 혈압 사이의 역상관계가 보고되었으나, 출생체중이 1 kg 증가할 때 혈압이 0.5 mmHg 감소하는 정도로 그 영향이 큰 것은 아니다²⁰.

부당경량아로 태어난 소아에서 체질량지수 17 kg/m²이상인 경우 인슐린저항성이 증가한다는 보고는 있으나, 소아 연령에서 당뇨병이나 고지혈증의 발생이 증가한다는 직접적인 증거는 아직 없다⁹. 따라서 부당경량아로 출생한 모든 소아에 대하여 대사증후군에 대한 정기적인 검사를 시행하는 것은 바람직하지 않으며, 과체중 또는 비만인 경우에 한해 선별적으로 시행하는 것이 적절하다¹⁸. 최근 발표된 2009년 미국당뇨병학회의 관리지침에서는, 과체중 소아에 대하여 정기적인 2형 당뇨병 선별검사가 필요한 인슐린저항성 고위험군 목록에 부당경량아로 출생한 경우가 새로 추가되었다²¹.

3. 대사성 합병증의 발생기전

1) 인슐린 분비능력

Barker 등²²의 최초의 가설에서는 태내 영양결핍이 부당경량아에서 β 세포의 기능이상을 초래하여 2형 당뇨병의 발생을 증가시키는 것으로 설명하였다. 그러나 이후의 연구에 의하면 부당경량아로 출생한 젊은 성인의 인슐린 분비능은 정상이었으며, 부당경량아와 적정체중아의 β 세포의 형태와 밀도에도 차이가 없었다^{8, 23}.

2) 부당경량아에서 인슐린저항성의 발생기전

Barker 등¹⁶은 태아기의 영양결핍이 대사를 프로그래밍화(programming) 하여 장차 인슐린저항성과 대사증후군을 초래한다는 ‘작은아기 증후군(small baby syndrome)’을 주창하였다. 또한 Hales와 Barker²⁴는 ‘절약 형질(thriftly phenotype)’ 가설을 제안하였는데, 이는 태아가 뇌와 같이 생존에 필수적인 기관으로의 영양공급을 유지하기 위하여 인슐린저항성을 나타내 체장 등 생존에 필수적이지 않은 부분으로의 영양공급을 감소시키

고 신체 성장을 억제하게 되는데, 이를 통하여 태아의 생존 가능성은 증가하지만 인슐린민감도 및 β 세포 양이 감소하여 2형 당뇨병의 발생이 증가한다는 설명이다. 그러나 모체의 흡연으로 인한 부당경량아에서는 인슐린저항성이 증가하지 않는 점 등으로 인하여 이에 대한 보완의 필요성이 제기되었다³.

다른 설명으로는 Neel 등에 의해 주장된 ‘절약유전자(thriftly genotype)’ 가설이 있는데, 열악한 태내환경에서 생존에 유리한 절약유전자들이 영양이 풍부한 출생 후 환경에서는 오히려 생존에 불리하게 작용할 수 있다는 것이다²⁵. 그러나 Poulsen 등²⁶은 한쪽에만 당뇨병이 발생한 일란성 쌍생아에 대한 연구에서, 당뇨병이 발생한 쪽의 출생체중이 발생하지 않은 쪽에 비해 의미있게 작았다는 결과로 이를 반박하였다.

1999년 Hattersley 등²⁷은 인슐린저항성 유전자가 일차적인 원인이라는 ‘태내 인슐린 가설(Fetal insulin hypothesis)’을 제안하였다. 인슐린은 태아 성장에 있어 가장 중요한 호르몬으로, 유전적으로 인슐린저항성이 있는 경우 태아의 성장이 억제되어 부당경량아로 태어나게 되며 장차 인슐린저항성과 대사 질환도 이 유전자에 의해 발생한다는 설명이다.

이와 같이 열악한 태내환경 또는 유전적인 인슐린저항성에 관한 몇몇 가설들이 있으나 아직 그 기전이 확실히 밝혀진 것은 아니며, 유전적인 요소와 환경적인 요소가 함께 작용할 가능성이 높아 보인다(Fig. 2).

3) 인슐린저항성에 대한 지방조직의 역할

지방조직은 이제 단순한 저장기관이 아니라 에너지대사를 조절하는 여러 가지 호르몬을 활발하게 분비하는 하나의 내분비기관으로 인식된다. 부당경량 신생아의 체지방량은 정상체중 신생아에 비하여 현저히 감소되어 있으며, 따라잡기 성장이 일어나면 지방량이 급격히 증가한다²⁸. Haguenau 코호트 연구에서 부당경량아로 태어난 젊은 성인군의 체지방은 체질량지수가 동일한 적정체중 출생군에 비하여 의미있게 증가되어 있었다¹⁸. 이 연구

Table 2. Tracking of Events and Metabolic Consequences Related to Small for Gestational Age

Age	Events or consequences
In utero	poor intrauterine environment (+genetic susceptibility)
At birth	small (and thin) for gestational age ¹⁴
Infancy	catch-up growth ('catch-up fat') ^{12, 13}
Childhood	visceral adiposity and insulin resistance ^{9, 11, 32}
Young adulthood	insulin resistance (and metabolic syndrome) ^{7, 8, 10, 17, 19}
Middle age	metabolic syndrome and type 2 diabetes ^{6, 16}
Elderly	ischemic heart disease, stroke ¹

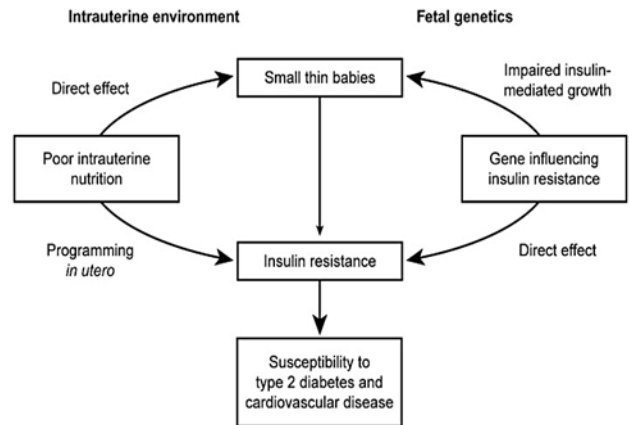


Fig. 2. Two possible explanations for the association of being born small for gestational age with insulin resistance, type 2 diabetes, and ischemic heart disease: intrauterine environment and fetal genetics^{3, 27}.

에서 인슐린저항성은 출생체중보다는 출생시 Ponderal index와 밀접한 역상관관계를 보였으며, 키 따라잡기보다는 체질량지수 따라잡기와 밀접한 연관이 있었다. 체질량지수 따라잡기는 출생시 체질량지수가 작았던 경우일수록 더 많이 이루어졌다.

자궁내 발육지연에 의하여 초래된 지방조직의 발달이상은 영구적인 지방조직의 기능이상을 초래하며, 이러한 지방조직의 기능이상이 인슐린저항성 증가와 밀접한 연관이 있으리라 추정된다. 그 근거로는, 1) 부당경량아로 출생한 사람의 지방조직이 인슐린저항성을 나타내며²⁹⁾, 2) 대표적인 지방세포 호르몬인 렙틴과 아디포넥틴의 혈중 농도도 이들에서 감소되어 있는 것^{30, 31)}, 그리고 3) peroxisome proliferator-activated receptor γ 등 인슐린저항성을 조절하는 유전적 다형성이 주로 지방세포 대사와 연관되어 있는 것 등이 있다²⁾. Ibáñez 등³²⁾의 최근 연구에 따르면, 연령 및 신장, 체질량지수와 체지방량이 동일한 적정체중 출생군에 비하여, 부당경량아로 태어난 6세 소아는 내장지방과 인슐린 농도가 현저히 높았으며, 인슐린민감도와 밀접한 관련을 보이는 고분자량 아디포넥틴은 감소되어 있었다.

따라잡기 성장에서 근육에 비해 지방이 월등히 많이 증가하는 것은 부당경량아 뿐 아니라 음식이나 AIDS 등으로 인한 영양결핍

핍의 회복기에 공통적으로 나타나는 증상이다. Dulloo 등³³⁾은 최근, 지방조직에서 분비된 영양결핍 신호가 근육의 열생산을 억제하며('adipose-specific suppression of thermogenesis'), 영양 회복기에도 열생산은 계속 감소되어 있어 지방조직이 상대적으로 더욱 증가하게 되고, 결과적으로 인슐린과 렙틴 저항성을 초래하게 된다는 '지방 따라잡기(catch-up fat)' 기전을 제시하였다(Fig. 3).

4) 시상하부-뇌하수체-부신 축

동물 실험에서 모체의 영양결핍이나 부신피질호르몬 투여가 2세에서 저출생체중과 고혈압 및 당불내성을 초래한다고 한다³⁾. 사람에서 산전 부신피질호르몬 투여가 영구적인 시상하부-뇌하수체-부신 축의 기능 변화를 초래한다는 증거는 아직 없다¹⁸⁾. 그러나 따라잡기 성장을 한 부당경량군의 혈중 코티솔 농도가 따라잡기 성장을 하지 못한 군에 비하여 높았다는 연구가 있었다³⁾.

4. 부당경량아의 영양공급

부당경량아만을 대상으로 한 연구는 아니지만, 모유수유가 영아기 체중증가를 완만하게 하고 소아비만을 예방한다는 여러 연구가 있다^{3, 34)}. Harder 등³⁵⁾의 메타분석에서도 모유수유 기간과 비만의 위험사이에 밀접한 관련이 나타났는데, 모유수유 기간이 1개월 증가할 때마다 비만의 위험은 4%씩 감소하였다.

모유수유에서 비만이 예방되는 기전으로는, 1) 섭취량을 양육자에 의해 인공적으로 조절하기보다 영아의 내재적 필요량에 맞추어 조절할 수 있으며, 2) 모유에 포함된 렙틴이나 인슐린과 같은 호르몬들이 초기 성장에 영향을 미칠 가능성, 3) 모유의 열량과 단백질량이 낮으며 분유와는 다른 인슐린 반응을 유발하는 점, 그리고 4) 장쇄다불포화지방산과 같은 모유의 특정성분이 체성분과 비만의 위험을 변화시킬 가능성을 들 수 있겠다³⁴⁾. 미숙아에게 docosahexanoic acid와 arachidonic acid를 포함한 분유를 먹인 경우 1세 때 체지방량(lean body mass)이 증가하고 체지방은 감소하였다는 보고가 있다³⁶⁾.

부당경량아로 출생한 신생아 및 영아의 영양공급시 신경 발달과 성장을 위하여 충분한 영양공급이 필요한 한편, 과도한 영양 섭취로 인한 급격한 지방축적은 인슐린저항성 및 대사질환의 증가와 밀접한 연관이 있는데, 이러한 어려움을 '따라잡기 딜레마(the catch-up dilemma)'라고 표현하기도 한다³⁴⁾. 따라서 적절하고 균형잡힌 영양공급이 될 수 있도록 주의를 기울여야 하며, 부당경량아에게 고열량 분유를 먹이는 것은 적절하지 않다¹⁸⁾.

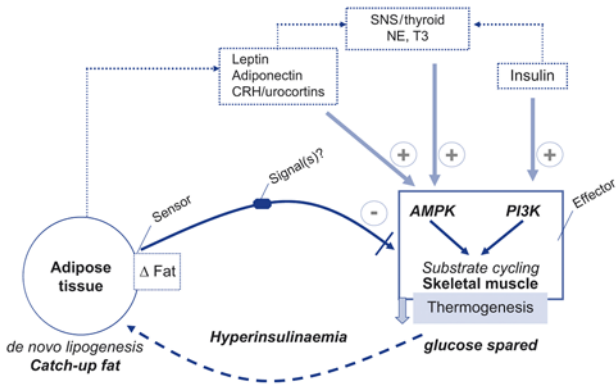


Fig. 3. Schematic diagram depicting mechanisms by which the "thrifty catch-up fat phenotype", driven by the "adipose-specific suppression of thermogenesis", may cross-link with early development of insulin and leptin resistance. The model is built upon emerging evidence that an important thermogenic effector system in skeletal muscle is mediated by substrate cycling between de novo lipogenesis and lipid oxidation, and orchestrated by phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) and AMP-activated protein kinase (AMPK) under the influence of insulin, leptin, and adiponectin. These hormones can interact to stimulate thermogenesis via the enhancement of AMPK and PI3K signaling by acting either directly on skeletal muscle or through the sympathetic (SNS)/thyroid axis via norepinephrine (NE) and tri-iodothyronine (T3). By interfering with PI3K and/or AMPK signaling in skeletal muscle, the actions of the adipose-specific signals that sense the state of depletion (or delayed expansion) of the adipose tissue fat stores will suppress skeletal muscle thermogenesis, which during re-feeding will lead to concomitant insulin and leptin resistance. The resulting hyperinsulinaemia serves to redirect the glucose spared from oxidation in skeletal muscle toward de novo lipogenesis and fat storage in white adipose tissue. CRH, corticotropin releasing hormone³³⁾.

부당경량아의 신경발달

1. 신경발달 및 심리사회적 문제

태내의 산소와 영양 결핍은 뇌의 발달과 분화에 영향을 미칠 수 있다. 미숙아와 달리 부당경량아에서는 뇌성마비와 같은 심각한 신경학적 이상은 매우 드물지만 다양한 신경학적 및 심리사회

적 문제들이 동반될 수 있다³⁷⁾. 이러한 문제들의 중증도는 대체로 심하지 않으나, 다양한 연구에서 일관적으로 대조군과 의미있는 차이를 보인다³⁷⁻³⁹⁾.

부당경량아는 영아기의 운동 및 정신발달이 적정체중아에 비해 지연되며, 부당경량 미숙아로 출생한 1-6세 소아는 적정체중 미숙아로 출생한 경우에 비해 인지능력이 낮다^{3, 38)}. 18세 남성 20여만 명을 대상으로 한 스웨덴 연구에서는 출생시의 작은 키와 두위가 지능저하와 연관성을 보였으며, 특히 부당경량아중 따라잡기 성장을 하지 못하는 경우 지능저하의 빈도가 증가하였다³⁹⁾(Table 1). 최근 자기공명영상을 이용한 연구에서는 부당경량아의 뇌피질 용적이 감소되어 있다고 하였다⁴⁾. 일반적으로 자궁내 발육지연아에서 두뇌 발육은 보존된다고 알려져 있으나, 어디까지나 이는 상대적인 것이며, 경미한 손상은 받는 것으로 보인다. 따라서 부당경량아, 특히 따라잡기 성장을 하지 못하는 경우에는 조기에 발달에 대한 평가를 시행하고 그에 따른 적절한 조치를 취해주어야 한다.

부당경량아는 학습장애의 빈도가 증가하며, 특히 수학과 독해 능력이 떨어지고, 정서적 문제나 행동장애, 주의력결핍의 빈도도 증가한다^{4, 18)}. 또한 성인이 된 후 이들의 취업률이나 결혼 여부, 삶에 대한 만족도에는 차이가 없었으나, 전문직이나 관리직을 취득할 가능성이 떨어지며, 수입도 적정체중 출생군보다 적다고 한다¹⁸⁾. 한편, 부당경량아에서 정신분열증의 빈도가 증가한다는 보고가 있다³⁾.

2. 모유수유와 신경발달

Rao 등⁴⁰⁾은 부당경량아에서 24주 이상 완전 모유수유를 한 경우 지능저하를 예방할 수 있다고 보고하였다. Slykerman 등⁴¹⁾은 부당경량아에서 모유 수유기간과 4세 때의 지능이 비례한다고 하였으며, 혼합수유도 의미가 있다고 하였다. 모유의 지능보호 효과는 자궁내발육지연시 부족했던 특정 장쇄불포화지방산이 모유를 통해 전달되는 것과 관련이 있는 것 같다⁴²⁾.

부당경량아에서 모유수유가 고열량 또는 일반 분유에 비해 신경발달을 촉진시키며, 고열량 분유와 일반 분유는 차이가 없다는 보고가 있다⁴³⁾. 부당경량아에서 영양결핍은 신경발달을 저해시킬 수 있으므로 뇌발달을 위한 충분한 영양공급은 필수적이나, 고열량 분유를 통한 과도한 영양공급은 비만 및 대사질환의 위험을 증가시킬 뿐 신경발달을 개선시키지는 못하므로 삼가하는 것이 좋다. 부당경량아는 최대한 오래 모유수유를 하는 것이 좋으며, 적어도 6개월 이상은 모유를 먹이는 것이 좋다³⁷⁾.

3. 성장호르몬 치료와 신경발달

성장호르몬 치료가 두위가 작은 부당경량아에서 두위를 증가시키고 지능도 호전시켰다는 보고가 있으나, 이에 대하여는 좀 더 검증할 필요가 있겠다¹⁸⁾.

그 밖의 동반질환

그 외에도 부당경량아로 태어난 청소년 및 성인에서는 폐쇄성 폐질환, 신기능저하, 생식기능 장애 및 골다공증 등 여러 질환의 위험이 증가하는 것으로 보고되었는데, 모두 발달 과정 중 영양결핍에의 노출이라는 공통적인 원인에 의해 발생하는 것으로 생각된다⁴⁾.

저체중출생아에서 신질환의 빈도가 증가하는 것은 콩팥단위(nephron)의 수가 적어서 보상성 사구체 증식이 일어나기 때문으로 추정된다. 정상 신기능을 가진 부당경량아 출신 성인에서 미세알부민뇨의 빈도가 증가하며 사구체 여과율이 감소되어 있다고 한다. 부당경량아 출신 소아에서 발병한 미세변화형신증후군은 진행성 신질환의 경과를 보일 가능성이 높다고 한다³⁾.

부당경량아로 태어난 신생아는 기관폐이형성증이나 만성폐질환으로 이행할 빈도가 증가한다. Harding 등⁴⁴⁾은 부당경량아에서 공기혈액장벽(air-blood barrier)이 두꺼워지고 결과적으로 이산화탄소 확산능이 감소한다고 하였다. 자궁내발육지연과 비만은 성인 천식의 위험요소로 보고되었다³⁾.

부당경량아는 시력이 저하될 수 있으며 망막손상의 빈도도 증가한다고 한다. 또한 부당경량아에서는 와우와 청신경의 발달도 저하될 수 있고, 감각신경성 난청의 빈도도 증가한다고 한다³⁾.

자궁내 영양결핍은 골발달에도 이상을 초래하고 성인기 골다공증의 빈도를 증가시킨다고 한다³⁾. 부당경량아로 태어난 소아의 골밀도가 대조군에 비해 감소되어 있다는 보고가 있다¹⁸⁾. 그 밖에 출생체중이 작았던 경우 고환암과 신장암의 빈도가 약간 증가한다고 하나^{45, 46)}, 다른 악성종양과의 연관성은 보고되지 않았다. 반면, 출생체중이 컸던 경우 유방암을 비롯한 악성종양의 빈도가 증가한다는 보고는 많이 있다^{47, 48)}.

결 론

부당경량아는 장차 성인이 된 후 당뇨병과 심혈관질환을 비롯한 여러 가지 질환의 위험이 증가하며, 이러한 대사성 합병증의 발생에 인슐린저항성이 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다. 태내의 영양결핍이 대사를 프로그래밍(programming)하여 인슐린저항성을 초래한다고 추정되며, 유전적인 인슐린저항성으로 인해 태아의 성장이 억제되어 부당경량아로 태어날 수도 있다. 유전적인 요소와 환경적인 요소가 함께 작용할 가능성도 높다. 태내뿐 아니라 출생 후의 성장도 중요하며, 초기 영아기의 급격한 체중 증가 및 이와 동반된 체지방 증가가 인슐린 저항성과 밀접한 연관이 있는 것으로 보인다. 부당경량아의 영양 공급시 적절한 성장 및 두뇌발달을 위한 충분한 영양공급이 필요한 한편, 급격한 지방축적은 인슐린저항성을 증가시킬 수 있으므로 주의해야 한다. 부당경량아에게 고열량 분유는 적절치 않으며, 체중증가를 완만하게 하고 소아비만을 예방한다고 알려진 모유수유가 추천

된다. 부당경량아로 태어난 소아에서 인슐린저항성이 증가한다는 보고는 있으나 소아 연령에서 대사 질환의 발생은 드물다. 부당경량아에서는 신경 및 인지발달도 지연될 수 있으며, 특히 따라잡기 성장을 하지 못하는 경우 그 빈도가 증가하므로, 조기에 발달에 대한 평가 및 적절한 조치가 필요하다. 모유수유가 부당경량아에서 지능저하를 예방할 가능성이 있으므로, 부당경량아에게는 6개월 이상 모유를 먹이는 것이 좋다.

감사의 글

원고를 여러 번 읽어 주시고 많은 조언을 해주신 한만용 교수님, 원고를 검토해 주신 이규형 교수님과 바쁜 중에도 원고의 교정을 보아준 김남효, 정인혁 선생님께 감사를 표한다.

References

- Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1989;8663:577-80.
- Lévy-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:S123-30.
- Saenger P, Czernichow P, Hughes I, Reiter EO. Small for gestational age: short stature and beyond. *Endocr Rev* 2007; 28:219-51.
- Gluckman PD, Hanson MA. The consequences of being born small - an adaptive perspective. *Horm Res* 2006;65 Suppl 3:S5-14.
- 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.
- Painter RC, Roseboom TJ, Bleker OP. Prenatal exposure to the Dutch famine and disease in later life: an overview. *Reprod Toxicol* 2005;20:345-52.
- Phipps K, Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Clark PM. Fetal growth and impaired glucose tolerance in men and women. *Diabetologia* 1993;36:225-8.
- Jaquet D, Gaboriau A, Czernichow P, Levy-Marchal C. Insulin resistance early in adulthood in subjects born with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1401-6.
- 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.
- Léger J, Levy-Marchal C, Bloch J, Pinet A, Chevenne D, Porquet D, et al. Reduced final height and indications for insulin resistance in 20 year olds born small for gestational age: regional cohort study. *BMJ* 1997;315:341-7.
- Whincup PH, Cook DG, Adshad F, Taylor SJ, Walker M, Papacosta O, et al. Childhood size is more strongly related than size at birth to glucose and insulin levels in 10-11-year-old children. *Diabetologia* 1997;40:319-26.
- Soto N, Bazaes RA, Pea V, Salazar T, Avila A, Iniguez 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.
- Stettler N, Stallings VA, Troxel AB, Zhao J, Schinnar R, Nelson SE, et al. Weight gain in the first week of life and overweight in adulthood: a cohort study of European American subjects fed infant formula. *Circulation* 2005;111:1897-903.
- Bazaes RA, Alegria A, Pittaluga E, Avila A, Iiguez G, Mericq V. Determinants of insulin sensitivity and secretion in very-low-birth-weight children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1267-72.
- Mericq V. Prematurity and insulin sensitivity. *Horm Res* 2006;65 Suppl 3:S131-6.
- Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993;36:62-7.
- Valdez R, Athens MA, Thompson GH, Bradshaw BS, Stern MP. Birthweight and adult health outcomes in a biethnic population in the USA. *Diabetologia* 1994;37:624-31.
- Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: A consensus statement of the international societies of pediatric endocrinology and the growth hormone research society. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:804-10.
- Jaquet D, Deghmoun S, Chevenne D, Collin D, Czernichow P, Lévy-Marchal C. Dynamic change in adiposity from fetal to postnatal life is involved in the metabolic syndrome associated with reduced fetal growth. *Diabetologia* 2005;48: 849-55.
- Huxley R, Neil A, Collins R. Unravelling the fetal origins hypothesis: is there really an inverse association between birth weight and subsequent blood pressure? *Lancet* 2002; 360:659-65.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2009. *Diabetes Care* 2009;32 Suppl 1:S13-61.
- Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet* 1993;341:938-41.
- Beringue F, Blondeau B, Castellotti MC, Breant B, Czernichow P, Polak M. Endocrine pancreas development in growth-retarded human fetuses. *Diabetes* 2002;51:385-91.
- Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992;35:595-601.
- Neel JV. Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet* 1962;14:353-62.
- Poulsen P, Vaag AA, Kyvik KO, Møller Jensen D, Beck-Nielsen H. Low birth weight is associated with NIDDM in discordant monozygotic and dizygotic twin pairs. *Diabetologia* 1997;40:439-46.
- Hattersley AT, Tooke JE. The fetal insulin hypothesis: an alternative explanation of the association of low birthweight

- with diabetes and vascular disease. *Lancet* 1999;353:1789-92.
- 28) 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.
 - 29) Jaquet D, Gaboriau A, Czernichow P, Levy-Marchal C. Insulin resistance early in adulthood in subjects born with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1401-6.
 - 30) Jaquet D, Gaboriau A, Czernichow P, Levy-Marchal C. Relatively low serum leptin levels in adults born with intrauterine growth retardation. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:491-5.
 - 31) Jaquet D, Deghmoun S, Chevenne D, Czernichow P, Levy-Marchal C. Low serum adiponectin levels in subjects born small for gestational age: impact on insulin sensitivity. *Int J Obes (Lond)* 2006;30:83-7.
 - 32) Ibáñez L, Lopez-Bermejo A, Suárez L, Marcos MV, Daz M, de Zegher F. Visceral adiposity without overweight in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2079-83.
 - 33) Dulloo AG. Thrifty energy metabolism in catch-up growth trajectories to insulin and leptin resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22:155-71.
 - 34) Druet C, Ong KK. Early childhood predictors of adult body composition. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22:489-502.
 - 35) Harder T, Bergmann R, Kallischnigg G, Plagemann A. Duration of breastfeeding and risk of overweight: a meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2005;162:397-403.
 - 36) Groh-Wargo S, Jacobs J, Auestad N, O'Connor DL, Moore JJ, Lerner E. Body composition in preterm infants who are fed long-chain polyunsaturated fatty acids: a prospective, randomized, controlled trial. *Pediatr Res* 2005;57:712-8.
 - 37) Lundgren E, Tuvemo T. Effects of being born small for gestational age on long-term intellectual performance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22:477-88.
 - 38) Campos D, Santos DC, Goncalves VM, Goto MM, Campos-Zanelli TM. Motor performance of infants born small or appropriate for gestational age: a comparative study. *Pediatr Phys Ther* 2008;20:340-6.
 - 39) Lundgren EM, Cnattingius S, Jonsson B, Tuvemo T. Intellectual and psychological performance in males born small for gestational age with and without catch-up growth. *Pediatr Res* 2001;50:91-96.
 - 40) Rao MR, Hediger ML, Levine RJ, Naficy AB, Vik T. Effect of breastfeeding on cognitive development of infants born small for gestational age. *Acta Paediatr* 2002;91:267-74.
 - 41) Slykerman RF, Thompson JM, Becroft DM, Robinson E, Pryor JE, Clark PM, et al. Breastfeeding and intelligence of preschool children. *Acta Paediatr* 2005;94:832-7.
 - 42) Cetin I, Giovannini N, Alvino G, Agostoni C, Riva E, Giovannini M, et al. Intrauterine growth restriction is associated with changes in polyunsaturated fatty acid fetal-maternal relationships. *Pediatr Res* 2002;52:750-5.
 - 43) Morley R, Fewtrell MS, Abbott RA, Stephenson T, MacFadyen U, Lucas A. Neurodevelopment in children born small for gestational age: a randomized trial of nutrient-enriched versus standard formula and comparison with a reference breastfed group. *Pediatrics* 2004;113:515-21.
 - 44) Harding R, Tester ML, Moss TJ, Davey MG, Louey S, Joyce B, et al. Effects of intra-uterine growth restriction on the control of breathing and lung development after birth. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000;27:114-9.
 - 45) Brown LM, Pottern LM, Hoover RN. Prenatal and perinatal risk factors for testicular cancer. *Cancer Res* 1986;46:4812-6.
 - 46) English PB, Goldberg DE, Wolff C, Smith D. Parental and birth characteristics in relation to testicular cancer risk among males born between 1960 and 1995 in California (United States). *Cancer Causes Control* 2003;14:815-25.
 - 47) Gunnell D, Okasha M, Smith GD, Oliver SE, Sandhu J, Holly JM. Height, leg length, and cancer risk: a systematic review. *Epidemiol Rev* 2001;23:313-42.
 - 48) Ahlgren M, Melbye M, Wohlfahrt J, Sorensen TI. Growth patterns and the risk of breast cancer in women. *N Engl J Med* 2004;351:1619-26.