

정상 어린이에서 혈청 인슐린양 성장인자-I과 인슐린양 성장인자 결합단백-2 및 -3의 농도 분석

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 소아과

양기훈 · 정혜림 · 김덕수 · 심재원 · 심정연 · 박문수

Evaluation of Serum Insulin-Like Growth Factor(IGF)-I, Insulin-Like Growth Factor Binding Protein(IGFBP)-2 and IGFBP-3 Levels in Healthy Korean Children

Gi Hoon Yang, M.D., Hye Lim Jung, M.D., Deok Soo Kim, M.D.
Jae Won Shim, M.D., Jung Yeon Shim, M.D. and Moon Soo Park, M.D.

Department of Pediatrics, Kangbuk Samsung Hospital,
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose : We performed this study to evaluate the mean serum levels of insulin-like growth factor (IGF)-I, insulin-like growth factor binding protein(IGFBP)-2 and IGFBP-3 in healthy Korean children according to age and sex.

Methods : Ninety two healthy children, consisting of 42 boys and 50 girls, were classified into five groups according to age: neonate; infancy; early childhood; late childhood; and adolescence. We measured serum levels of IGF-I, IGFBP-2 and IGFBP-3 by enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA) and analysed the serum levels according to sex and age group.

Results : For boys, the mean serum levels of IGF-I(ng/mL) in neonate, infancy, early childhood, late childhood and adolescence were 41.1 ± 3.6 , 70.9 ± 33.7 , 103.5 ± 97.2 , 89.8 ± 46.5 and 51.4 ± 27.8 , respectively. Those of IGFBP-2(ng/mL) were 8.2 ± 3.4 , 5.8 ± 0.4 , 9.3 ± 4.0 , 9.5 ± 1.1 and 7.0 ± 0.5 , respectively. Those of IGFBP-3(ng/mL) were 559.2 ± 215.2 , $1,333.3 \pm 692.5$, $2,254.6 \pm 1,513.8$, $2,447.1 \pm 1,464.2$, $1,533.6 \pm 807.4$, respectively. For girls, the mean serum levels of IGF-I(ng/mL) according to five age groups were 53.3 ± 9.5 , 99.3 ± 45.8 , 69.6 ± 51.1 , 106.2 ± 67.0 and 145.1 ± 127.8 , respectively. Those of IGFBP-2 (ng/mL) were 9.1 ± 7.4 , 5.3 ± 0.9 , 6.9 ± 2.0 , 10.5 ± 3.0 and 7.9 ± 1.3 , respectively. Those of IGFBP-3(ng/mL) were 858.2 ± 433.4 , $1,834.8 \pm 851.3$, $1,404.3 \pm 570.2$, $2,203.5 \pm 899.4$ and $2,029.3 \pm 1,316.7$, respectively. There were significant positive correlations observed between IGF-I and IGFBP-3 levels($r=0.589$, $P=0.000$).

Conclusion : IGF-I and IGFBP-3 levels increased as children get older. The peak level of IGFBP-3 was observed in late childhood for both boys and girls, suggesting a current trend of children reaching peak growth velocity before adolescence. The IGFBP-2 level was higher in neonates compare to infancy, suggesting that IGFBP-2 is an important substance for fetal growth. (Korean J Pediatr 2005;48:298-305)

Key Words : Insulin-like growth factor-1, Insulin-like growth factor binding protein-2, Insulin-like growth factor binding protein-3

서 론

인슐린양 성장인자(insulin-like growth factor, IGF)는 인슐린과 유사 구조를 갖고 있는 7.5 kDa의 single chain polypeptide로서 각각 70개와 67개의 아미노산으로 이루어진 인슐린양 성장인자-I 및 -II(IGF-I, IGF-II)로 분류되며¹⁾, 인슐린(insulin),

접수 : 2004년 9월 14일, 승인 : 2004년 10월 9일
책임저자 : 정혜림, 성균관의대 강북삼성병원 소아과
Correspondence : Hye Lim Jung, M.D.
Tel : 02)2001-2208 Fax : 02)2001-2199
E-mail : jungped@samsung.co.kr

막수용체(insulin, type 1 IGF 및 type 2 IGF 수용체), 인슐린 양 성장인자 결합단백(insulin-like growth factor binding protein, IGFBP)과 함께 인슐린양 성장인자 신호전달체계(IGF signaling system)를 형성한다. IGF는 강력한 분열촉진물질(mitogen)로서 세포의 증식과 분화를 유도하고 성장과 발달을 촉진시키는 역할을 하고, 성장호르몬, 인슐린, 영양상태, 특히 단백질 결핍 등의 조절하에 간과 여러 말초조직에서 생성되어 연골조직에 작용하여 성장을 자극하며²⁾, 주로 출생 후 정상적인 성장 및 발달에 중심적인 역할을 한다고 알려져 있다³⁾. IGF-I은 자궁내 성장지연증으로 출생한 소아에서 정상 체중으로 출생한 소아에 비하여 의미있게 저하되어 있고⁴⁾, 적혈구의 성숙과 분화를 촉진하여 출생시 신생아의 높은 혈색소치 결정에 중요한 역할을 하며⁵⁾, 세포성장 및 세포증식의 촉진작용 이외에도 스테로이드 합성, 당 및 지방대사와 인슐린의 저항성을 낮추는 데에 관여하는 것으로 알려져 있다⁶⁾. IGF-II의 역할에 대해서는 아직 정확히 규명되지는 않았지만 출생 전 태아의 여러 조직, 특히 간에서 많이 생성되고, 출생 후 성인의 간과 뇌조직에서 지속적으로 많이 발현되는 점으로 미루어 태아의 성장과 중추신경계 발달에 중요한 신경펩티드로 추정되고 있다⁷⁾.

혈액과 조직 내에는 IGF와 강한 친화력을 갖는 IGFBP가 존재하며 IGFBP-1부터 IGFBP-6까지의 6종의 IGFBP 외에 최근에 IGF-I과 낮은 친화력을 갖는 9종류의 IGFBP-related protein이 새로 보고되어 IGFBP superfamily를 이루는 것으로 되어 있다^{8,9)}. IGFBP-2의 생리적 역할은 정확히 규명되어 있지 않으나 쥐를 이용한 동물실험에서 뇌하수체의 발달과 뇌척수액으로 IGF-II의 이동에 관여하는 것이 관찰되었고^{10,11)}, 성장호르몬 결핍증 환자에서 혈중 IGFBP-2 농도가 증가되어 있었으며, 단식이나 인슐린 의존형 당뇨병과 같은 대사 질환의 경우 간에서 IGFBP-2의 발현이 증가되는 것이 보고되었다^{11,12)}. IGFBP-3은 혈중에 가장 많이 존재하는 IGFBP로서 혈중 IGF-I과 결합하여 IGF-I의 생물학적 활성도를 조절하는 가장 중요한 인자로서 IGF-I이 수용체와 결합하는 것을 방해하여 IGF-I의 작용을 반감시키며²⁾, 혈청 IGF-I 농도보다도 더 의미있게 혈중 총 IGF-I의 농도를 반영한다¹¹⁾.

최근에 IGF가 악성 종양세포의 증식을 증진시키고 세포자멸사(apoptosis)를 억제하는 강력한 분열촉진물질로, IGFBP-3은 악성 종양세포의 세포주기를 억제하고 세포자멸사를 유도하는 강력한 항증식성 제제(antiproliferative agent)로 알려졌고¹³⁾, 악성 종양뿐 아니라 당뇨병과 비만 등의 대사성 질환에서도 중요성이 부각되고 있으며, 혈장 IGFBP-2 농도는 악성 뇌교종과 장액성 난소암에서 유의한 종양표지로 보고되었다¹⁴⁾. 외국에서는 소아를 대상으로 한 연구가 활발히 진행되어 왔고 자료가 많은 데 비하여 우리나라에는 아직 기준 자료가 없는 실정이며, 또한 IGF-I, IGFBP-2 및 IGFBP-3는 성별, 연령별, 인종별 변이가 있으며 성장 및 발달과 밀접한 연관성이 있어서 신장, 체질량 지수, 복부 비만, 사춘기 발달단계 등에 의하여 많은 영향을 받

으므로 특히 성장 중의 어린이에서는 측정된 IGF-I, IGFBP-2 및 IGFBP-3 농도의 비교분석이 어렵다. 이에 저자들은 정상 어린이를 대상으로 혈청 IGF-I과 IGFBP-2 및 IGFBP-3와 IGF-I/IGFBP-3의 molar ratio를 측정하여 성별 연령군별 정상 표준치를 구하고, 비만도와 상관관계를 알아보하고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2001년 5월부터 2002년 3월까지 강북삼성병원 소아과 외래에서 건강 검진을 시행받은 83명의 건강한 어린이와 2002년 8월 한달 동안 강북삼성병원 산부인과에서 출생한 정상 신생아 9명을 대상으로 하였다. 대상아들은 신체 계측상 신장과 체중이 모두 25-75 percentile이었고, 말초혈액검사 및 일반화학검사상 정상이었다 어린이들로서, 급성 및 만성 질병이 있는 환아들은 대상에서 제외하였다. 총 대상아 92명의 성별 분포는 남자 42명(45.65%), 여자 50명(54.35%)이었고, 연령군별 분포를 보면 신생아군(Neonate, N) 9명(남자 3명, 여자 6명), 영아군(Infancy, I) 19명(남자 9명, 여자 10명), 유아군(Early childhood, EC) 24명(남자 13명, 여자 11명), 학령군(Late childhood, LC) 30명(남자 12명, 여자 18명) 및 청소년군(Adolescence, A) 10명(남자 5명, 여자 5명)이었다. 대상아들의 연령군 분류는 홍창의편 소아과학의 소아기 분류에 따라 신생아군(n=9)은 생후 4주 이내, 영아군(n=19)은 1-24개월, 유아군(n=24)은 2-5세, 학령군(n=30)은 6-10세, 청소년군(n=10)은 11-15세로 하였다.

대상남아 전체의 평균연령은 $5.1 \pm 3.8(0-12.0)$ 세, 평균신장은 $106.8 \pm 29.8(49.5-158.0)$ cm, 평균체중은 $21.5 \pm 13.8(3.1-58.0)$ kg이었고, 대상여아 전체의 평균연령은 $5.1 \pm 3.9(0-13.0)$ 세, 평균신장은 $102.0 \pm 31.4(34.1-157.0)$ cm, 평균체중은 $19.6 \pm 11.6(3.1-50.3)$ kg이었다(Table 1).

2. 방법

92명의 혈액을 채혈 직후 상온에서 3,000 RPM 속도로 5분간 원심 분리하여 혈청 분리 후 -70°C 에서 냉동 보관하였다가 ELISA kit(Quantikine, R & D systems Inc, USA)를 사용하여 IGF-I, IGFBP-2 및 IGFBP-3의 농도를 측정하였으며 모든 측정값들은 ng/mL로 표현되었다. 측정 가능 최저 수준은 IGF-I은 0.026 ng/mL, IGFBP-3는 0.05 ng/mL이었다. 모든 검체는 2회 반복 측정하여 평균값을 구하였다.

IGF-I, IGFBP-2, IGFBP-3 및 IGF-I/IGFBP-3 molar ratio 수치를 ① 남녀 각각의 연령군에 따른 비교, ② 동일 연령군에서의 남녀 비교를 하고 ③ 각각의 수치들과 비만도와 상관관계를 분석하고자 하였다.

IGF-I/IGFBP-3 molar ratio를 구하기 위하여 선행되어진 nM/L로의 단위변환에 사용되어진 conversion factor는 IGF-I

에서 133.33, IGFBP-3에서 24.39이었다. 비만도는 1998년 대한 소아과학회에서 발표한 한국소아의 성별, 신장별, 체중 백분위의 50 백분위수를 표준체중으로 하여 (본인체중-표준체중)×100/표준체중으로 산출하였다.

3. 자료 처리 및 분석

본 연구의 통계분석은 SPSS for windows 11.0(SPSS Inc., USA)을 이용하였다. 5개 연령군 간의 IGF-I, IGFBP-2, IGFBP-3 및 IGF-I/IGFBP-3 molar ratio의 분석을 위해 순위 변수 생성으로 데이터 변환 후 one-way ANOVA를 시행하였고, LSD법으로 post hoc 보정하였다. 동일 연령군에서 IGF-I,

IGFBP-2, IGFBP-3 및 IGF-I/IGFBP-3 molar ratio의 남녀 비교는 Mann-Whitney U test로 분석하였다. 비만도와 IGF-I, IGFBP-2, IGFBP-3 및 IGF-I/IGFBP-3 molar ratio와의 상관 관계는 Spearman Correlation test로 분석하였다. P값이 0.05 미만일 때 통계학적으로 유의한 것으로 정의하였으며, 각 측정값은 평균±표준편차로 표시하였다.

결 과

1. 남녀 각각 연령군에 따른 IGF-I, IGFBP-2, IGFBP-3 및 IGF-I/IGFBP-3 molar ratio 비교(Table 2)

1) IGF-I의 농도 비교

남자의 혈청 IGF-I(ng/mL) 측정치는 신생아군, 영아군, 유아군, 학령군, 청소년군 순으로 41.1±3.6, 70.9±33.7, 103.5±97.2, 89.8±46.5, 51.4±27.8이었다. IGF-I 농도는 신생아군에서 가장 낮고, 유아군에 이르기까지 상승하여(P<0.05) 최고값을 보인 다음, 청소년군에 이르기까지 감소하였으나 최고값과 청소년군의 농도 사이에 유의한 차이는 없었다. 여자의 혈청 IGF-I(ng/mL) 측정치는 신생아군, 영아군, 유아군, 학령군, 청소년군 순으로 53.3±9.5, 99.3±45.8, 69.6±51.1, 106.2±67.0, 145.1±127.8이었다. IGF-I 농도는 영아군까지 상승하다가 유아군에서 감소한 후 학령군부터 다시 증가하여 청소년군에서 최고값을 보였으나 신생아군에 비해 유의한 차이는 없었다. 남녀 각각 다섯 군간의 비교에서 유의한 차이는 없었다(Fig. 1).

2) IGFBP-2의 농도 비교

남자의 혈청 IGFBP-2(ng/mL) 측정치는 신생아군, 영아군, 유아군, 학령군, 청소년군 순으로 8.2±3.4, 5.8±0.4, 9.3±4.0, 9.5±1.1, 7.0±0.5이었다. IGFBP-2 농도는 영아군에서 신생아군 보다 감소하여(P<0.05) 최저값을 보인 다음 상승하기 시작하여 학령군에서 최고값을 보인 후 감소하였다. 다섯 군간의 비교에서

Table 1. Clinical Characteristics of Boys and Girls

Age group	N	Age (years)	Height (cm)	Weight (kg)	OD* (%)
Neonate					
Boys	3	3 days	51.0±1.3	3.4±0.3	0.2±7.5
Girls	6	3 days	51.3±1.4	3.4±0.2	4.8±6.3
Infancy					
Boys	9	1.1±0.6	77.3±7.7	10.7±2.4	4.1±23.2
Girls	10	1.0±0.5	76.9±5.9	9.9±1.2	0.5±13.7
Early childhood					
Boys	13	4.0±0.9	101.5±6.6	15.8±1.7	-5.9±5.1
Girls	11	4.2±0.9	103.7±7.5	17.6±3.3	6.2±11.8
Late childhood					
Boys	12	8.1±1.6	129.7±10.6	28.9±7.0	5.6±20.7
Girls	18	7.6±1.5	126.6±10.8	25.8±7.5	4.2±19.7
Adolescence					
Boys	5	11.4±0.5	152.0±3.7	48.8±9.2	26.2±25.4
Girls	5	12.0±1.0	148.4±5.9	40.1±7.2	-3.0±19.0
Total					
Boys	42	5.1±3.8	106.8±29.8	21.5±13.8	3.8±20.0
Girls	50	5.1±3.9	102.0±31.4	19.6±11.6	3.3±15.5

*OD : Obesity degree

Table 2. Serum Levels of IGF-I, IGFBP-2, IGFBP-3 & Molar Ratio(IGF-I/IGFBP-3) in Korean Healthy Children

Age group	N	IGF-I(ng/mL)	IGFBP-2(ng/mL)	IGFBP-3(ng/mL)	Molar ratio(IGF-I/IGFBP-3)
Neonate	9	49.2±9.9	8.8±6.1	758.6±389.0	0.44±0.23
Boys	3	41.1±3.6	8.2±3.4	559.2±215.2	0.44±0.16
Girls	6	53.3±9.5	9.1±7.4	858.2±433.4	0.44±0.27
Infancy	19	85.9±42.0	5.5±0.8	1,597.2±801.0	0.42±0.59
Boys	9	70.9±33.7	5.8±0.4	1,333.3±692.5	0.53±0.86
Girls	10	99.3±45.8	5.3±0.9	1,834.8±851.3	0.34±0.17
Early childhood	24	88.0±79.8	8.2±3.4	1,864.9±1,234.6	0.27±0.12
Boys	13	103.5±97.2	9.3±4.0	2,254.6±1,513.8	0.27±0.10
Girls	11	69.6±51.1	6.9±2.0	1,404.3±570.2	0.28±0.15
Late childhood	30	99.6±59.3	10.1±2.5	2,300.9±1,141.1	0.30±0.25
Boys	12	89.8±46.5	9.5±1.1	2,447.1±1,464.2	0.31±0.34
Girls	18	106.2±67.0	10.5±3.0	2,203.5±899.4	0.30±0.18
Adolescence	10	98.2±100.2	7.4±1.0	1,781.4±1,062.3	0.34±0.25
Boys	5	51.4±27.8	7.0±0.5	1,533.6±807.4	0.30±0.31
Girls	5	145.1±127.8	7.9±1.3	2,029.3±1,316.7	0.38±0.21

유의한 차이를 보였다($P<0.05$)(Fig. 2).

여자의 혈청 IGFBP-2(ng/mL) 측정치는 신생아군, 영아군, 유아군, 학령군, 청소년군 순으로 9.1 ± 7.4 , 5.3 ± 0.9 , 6.9 ± 2.0 , 10.5 ± 3.0 , 7.9 ± 1.3 이었다. IGFBP-2 농도는 영아군에서 신생아군보다 감소하여($P<0.05$) 최저값을 보인 다음 상승하기 시작하여 학령군에서 최고값을 보인 후 감소하였다. 다섯 군간의 비교에서 차이를 보였다($P<0.05$)(Fig. 2).

3) IGFBP-3의 농도 비교

남자의 혈청 IGFBP-3(ng/mL) 측정치는 신생아군, 영아군, 유아군, 학령군, 청소년군 순으로 559.2 ± 215.2 , $1,333.3\pm 692.5$, $2,254.6\pm 1,513.8$, $2,447.1\pm 1,464.2$, $1,533.6\pm 807.4$ 이었다. IGFBP-3 농도는 신생아군에서 가장 낮고, 학령군에 이르기까지 급격하게 상승하여($P<0.05$) 최고값을 보인 다음, 청소년군에서 감소하였으나 최고값과 청소년군의 농도 사이에 유의한 차이는 없었다. 다섯 군간의 비교에서 유의한 차이는 없었다($P=0.059$).

여자의 혈청 IGFBP-3(ng/mL) 측정치는 신생아군, 영아군, 유아군, 학령군, 청소년군 순으로 858.2 ± 433.4 , $1,834.8\pm 851.3$, $1,404.3\pm 570.2$, $2,203.5\pm 899.4$, $2,029.3\pm 1,316.7$ 이었다. IGFBP-3 농도는 영아군까지 상승하다가 유아군에서 감소한 후 학령군에 상승하여($P<0.05$) 최고값을 보인 다음, 청소년군에서 감소하였으나 최고값과 청소년군의 농도 사이에 유의한 차이는 없었다. 다섯 군간의 비교에서 유의한 차이를 보였다($P<0.05$)(Fig. 3).

4) IGF-I/IGFBP-3 molar ratio의 비교

남자의 혈청 IGF-I/IGFBP-3 molar ratio는 신생아군, 영아군, 유아군, 학령군, 청소년군 순으로 0.44 ± 0.16 , 0.53 ± 0.86 , 0.27 ± 0.10 , 0.31 ± 0.34 , 0.30 ± 0.31 이었다. Molar ratio는 영아군에 이르기까지 급격히 증가하여 최고값을 보였으나 신생아군에

비해 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 유아군 이후에 감소하여 청소년군까지 일정한 수치를 보였으며 최고값과 최저값 사이에 유의한 차이는 없었다.

여자의 혈청 IGF-I/IGFBP-3 molar ratio는 신생아군, 영아군, 유아군, 학령군, 청소년군 순으로 0.44 ± 0.27 , 0.34 ± 0.17 , 0.28 ± 0.15 , 0.30 ± 0.18 , 0.38 ± 0.21 이었다. Molar ratio는 신생아군에 최고값을 보인 후 감소하여 유아군에서 최저값을 보인 다음 다시 증가하였으나 최고값과 최저값 사이에 유의한 차이는

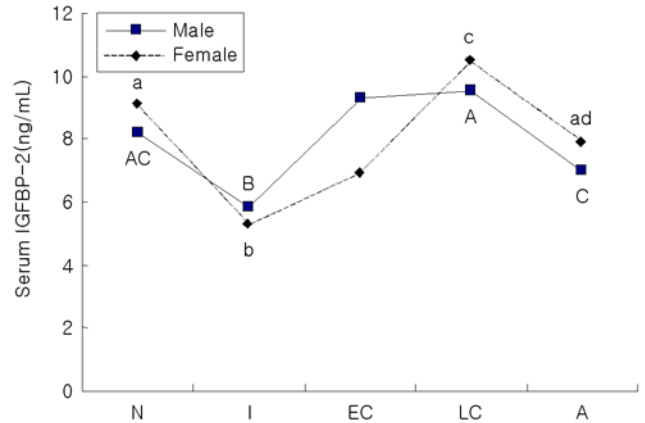


Fig. 2. Serum levels of insulin-like growth factor binding protein-2(IGFBP-2) in male and female, according to each age group. Capital letters represent the levels of male and small letters represent the levels of female. Significant differences between levels of two age groups are represented by different letters. The levels of IGFBP-2 of each age group sharing a common letters are not different significantly(Neonate, N; Infancy, I; Early childhood, EC; Late childhood, LC; Adolescence, A).

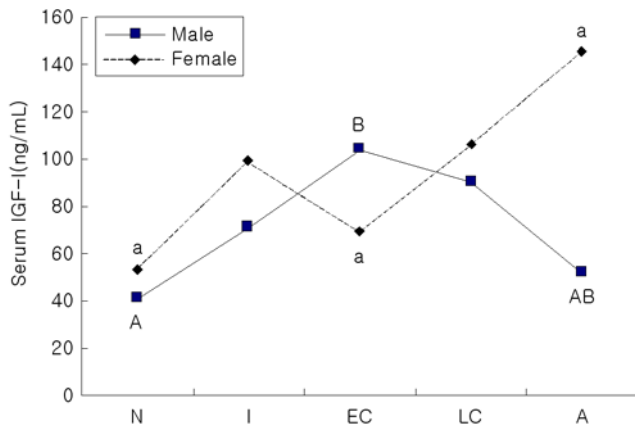


Fig. 1. Serum levels of insulin-like growth factor-I(IGF-I) in male and female, according to each age group. Capital letters represent the levels of male and small letters represent the levels of female. Significant differences between levels of two age groups are represented by different letters. The levels of IGF-I of each age group sharing a common letters are not different significantly(Neonate, N; Infancy, I; Early childhood, EC; Late childhood, LC; Adolescence, A).

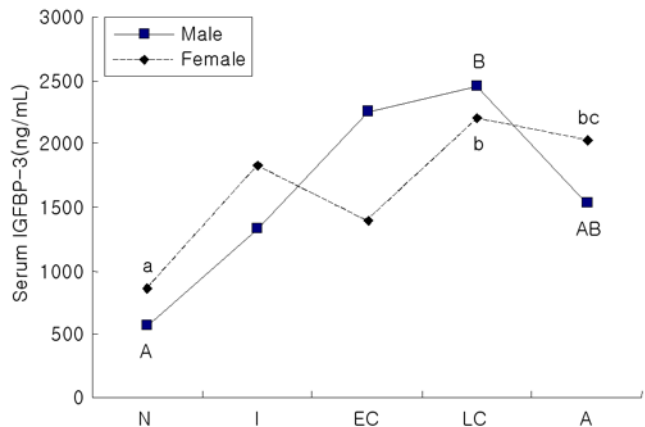


Fig. 3. Serum levels of insulin-like growth factor binding protein-3(IGFBP-3) in male and female, according to each age group. Capital letters represent the levels of male and small letters represent the levels of female. Significant differences between levels of two age groups are represented by different letters. The levels of IGFBP-3 of each age group sharing a common letters are not different significantly(Neonate, N; Infancy, I; Early childhood, EC; Late childhood, LC; Adolescence, A).

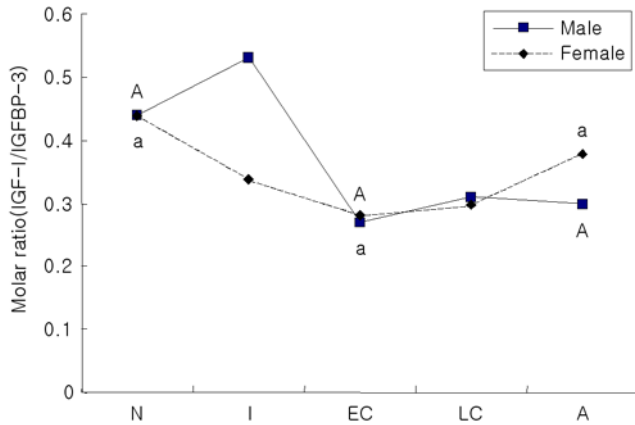


Fig. 4. Molar ratio(IGF-I/IGFBP-3) in male and female, according to each age group. Significant differences between levels of two age groups are represented by different letters. The levels of molar ratio(IGF-I/IGFBP-3) of each age group-sharing a common letters are not different significantly(Neonate, N; Infancy, I; Early childhood, EC; Late childhood, LC; Adolescence, A).

없었다. 남녀 각각 다섯 군간의 비교에서 유의한 차이는 없었다 (Fig. 4).

2. 동일 연령군에서 IGF-I, IGFBP-2, IGFBP-3 및 IGF-I/IGFBP-3 molar ratio의 남녀 비교

각 연령군 별 남녀간의 혈청 지표를 비교하였을 때, 신생아군에서는 IGF-I, IGFBP-2 및 IGFBP-3는 여자가 높았고 IGF-I/IGFBP-3 molar ratio는 동일한 수준이었으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 영아군에서는 IGFBP-2와 IGF-I/IGFBP-3 molar ratio는 남자가 높았고, IGF-I과 IGFBP-3는 여자가 높았으나 유의한 차이는 없었다. 유아군에서는 IGF-I, IGFBP-2 및 IGFBP-3는 남자가 높았고 IGF-I/IGFBP-3 molar ratio는 여자가 높았으나 유의한 차이는 없었다. 학령군에서는 IGFBP-3는 남자가 높았고 IGF-I, IGFBP-2 및 IGF-I/IGFBP-3 molar ratio는 여자가 높았으나 유의한 차이는 없었다. 청소년군에서는 IGF-I, IGFBP-2, IGFBP-3 및 IGF-I/IGFBP-3 molar ratio 모두 여자가 높았으나 유의한 차이는 없었다.

3. IGF-I, IGFBP-2, IGFBP-3 및 IGF-I/IGFBP-3 molar ratio와 비만도와의 상관관계

혈청 IGF-I과 IGFBP-3의 상관관계를 조사해 본 결과, IGF-I의 농도가 높을수록 IGFBP-3의 농도가 의미있게 증가하였다 ($r=0.504, P=0.000$). 그러나 비만도와 IGF-I, IGFBP-2, IGFBP-3 및 IGF-I/IGFBP-3 molar ratio 사이에는 통계학적으로 유의한 상관관계는 관찰되지 않았다.

고 찰

IGF는 여러 조직이나 기관의 세포 증식과 분화를 촉진하는

분열촉진물질로서 성장호르몬의 효과를 중재함으로써 소아기 성장과 발달에서 중심적인 역할을 하고¹⁵⁾ 성인에서는 연료대사와 근골격 질량 유지에 관여한다.

IGF-I의 생식기에 관한 기능을 보면 여성 및 남성 생식기관인 난소의 과립막(granulose)세포와 고환의 Leydig 세포에 작용하여 세포증식을 유도하고 기초 및 생식샘자극호르몬 영향하의 여성호르몬인 에스트라디올(estradiol) 및 황체호르몬(progesterone)과 남성호르몬인 테스토스테론의 합성을 증가시킨다¹⁶⁾.

제 1형 인슐린 의존형 당뇨병 환자에서는 인슐린 부족으로 인하여 IGF-I의 생성이 감소되며, 이로 인한 음성 되먹이기 기전의 감소로 인하여 성장호르몬의 분비가 증가된다¹⁷⁻¹⁹⁾. 그러므로 인슐린 의존형 당뇨병에서 평균 성장호르몬 농도는 정상인보다 높으나 IGF-I 농도는 감소되어 성장 장애가 초래되며²⁰⁾, 증가된 성장호르몬에 의하여 미세혈관 합병증²¹⁾과 인슐린 저항성이 발생할 수 있다²²⁾. 청소년기에 인슐린 저항성이 나타나는 것이나²³⁾, 인슐린 의존형 당뇨병 환자에서 사춘기가 되면서 조절이 힘들어지는 것은 성장 호르몬 증가와 상관이 있으며, 인슐린 저항성 과혈당성 질환시에 성장호르몬에 기능적 저항성 상태가 수반되고 일반적으로 IGF-I 농도가 낮으므로 IGF-I 치료가 도움이 될 수 있다²⁴⁾.

혈액과 조직 내에는 IGF와 결합하여 IGF의 이동과 작용에 관여하는 IGFBP이 존재하며, IGFBP superfamily는 IGF와 강한 친화력을 갖는 IGFBP-1부터 IGFBP-6까지의 6종의 IGFBP 외에 IGF-I과 낮은 친화력을 갖는 9종류의 IGFBP-related protein으로 이루어진다^{8,9)}. 각 IGFBP은 종류에 따라 분포 양상이 다른데, IGFBP-1은 양수와 태아의 혈액에, IGFBP-2는 뇌척수액과 정액에, IGFBP-3는 혈액에 가장 많이 분포되어 있다²⁵⁾. 정상인의 IGFBP 중에서 대부분을 차지하는 IGFBP-3는 IGF-I과 결합하여 IGF-I의 반감기를 증가시키게 되는데 혈장 유리 IGF-I의 반감기가 약 10분인데 비해 IGFBP-3와 결합하면 반감기가 약 12시간까지 증가한다. 또한 IGFBP-3는 IGF-I이 수용체와 결합하는 것을 방해하여 IGF-I의 작용을 억제하게 된다^{2,26)}. IGF-I 수용체 유전자 knock-out 쥐에서 IGFBP-3가 실험쥐의 성장을 억제하는 것이 관찰되며, 이것은 IGF-I과 무관한 IGFBP-3 특이 신호전달체계에 의한 것으로 추정된다²⁷⁾.

최근 종양의 발생에 있어서 IGF-I과 IGFBP-3의 절대적 수치보다는 IGF-I/IGFBP-3 molar ratio가 여러 성인 종양 발생의 유용한 위험인자로 중요성이 부각되고 있으며, 혈중 IGF-I 농도가 높고 IGFBP-3 농도가 낮을수록, 즉 IGF-I/IGFBP-3 molar ratio가 높을수록 유방암, 전립선암, 대장암, 폐암, 방광암, 소아 백혈병 등의 발생 위험이 증가하는 것이 보고되었다¹³⁾. 성인에 비하여 소아 종양 질환을 대상으로한 연구 보고는 거의 없는데 성인에서는 연령에 관계없이 비교적 일정한 혈중 농도를 보이는데 반하여 소아에서는 연령별 성별 차이가 있기 때문에 비교분석이 어렵기 때문에 사료되며 소아의 연령별 성별 정상 표준치 확립이 필요한 것이다.

정상인에서 혈청 IGF-I 농도에 관한 연구를 보면 Jull 등²⁸⁾은 IGF-I이 출생 후 사춘기까지 증가하였다가 사춘기 이후 지속적으로 감소하며, 대략 여자는 14.5세, 남자는 15.5세에 최고치를 보이는데, 이것은 남녀 모두에서 신장이 급성장한 대략 2년 후라고 하였다. IGF-I 농도는 연령 뿐만 아니라 사춘기 단계와도 비례하며, Tanner Stage(TS) 내에서도 연령에 따른 변이가 있어 TS초기에는 연령이 증가할수록 IGF-I이 증가하지만, TS 후기에는 연령이 증가할수록 IGF-I이 감소하는 소견을 보인다고 하였고, Lofqvist 등²⁹⁾도 혈청 IGF-I 농도가 사춘기 초기까지는 연령과 비례하나 그 이후부터는 반비례한다고 하였다. 또한 남아에 있어서 IGF-I은 고환 용적과 비례하여 용적이 12 mL에 도달할 때까지 IGF-I이 증가한다고 하였다. Brabant 등³⁰⁾은 혈청 IGF-I의 농도가 연령별 및 성별 변이가 있어서 20세 미만에서는 남자보다 여자에서 더 높으며, 여자는 14세, 남자는 16세에 최고치를 보인다고 하였고, 25세를 전후해서 혈청 IGF-I의 급격한 감소가 있으며 그 이후 완만한 감소를 보인다고 하였다. 대략적으로 혈청 IGF-I 농도는 태아기에는 매우 낮으나 출생시에 100 ng/mL 정도까지 증가하며, 출생 후 지속적으로 증가하여 사춘기 급성장기 때에 최고값을 보였다가 성장이 끝나면 사춘기 전 수치로 돌아온다. 본 연구에서 전체 혈청 IGF-I은 사춘기까지 지속적으로 증가하는 양상을 보였으며, 여자는 청소년군(10-15세)에서 최고치를 보여 기존의 연구 결과와 일치하였으나, 남자는 유아군(2-5세)에서 최고치를 보여 기존의 연구와 큰 차이를 보였는데 아마도 청소년군의 적은 대상수 때문으로 여겨진다.

혈청 IGFBP-2 농도에 관한 연구를 보면 Bang 등³¹⁾은 IGFBP-2가 태아의 혈청에서 가장 많이 분포하며 출생 이후 감소한다고 하였으며, 이것은 IGFBP-2가 출생 전 발달 과정에 중요한 물질이라는 것을 보여주는 것이라고 하였고, Barrios 등³²⁾도 IGFBP-2가 신생아에서 가장 높고 그 이후 유의하게 감소하며 사춘기에 이르기까지 감소하는 양상을 보인다고 하였다. 본 연구에서 IGFBP-2는 전체, 남자, 여자의 세 경우 모두에서 신생아군의 높은 수치가 영아군에서 감소하는 소견을 보여 주며 기존의 연구 결과와 일치하였으나, 유아군에서 학령군에 이르기까지 다시 증가하여 최고값을 보여 주었고, 청소년군에서도 영아군보다는 높은 수치가 관찰되었다.

정상아를 대상으로한 혈청 IGFBP-3 농도에 관한 연구를 보면 Batch 등³³⁾은 연령이 증가하거나 사춘기가 진행할수록 IGFBP-3가 증가한다고 하였고, Jull 등³⁴⁾은 IGFBP-3는 연령과 사춘기 단계에 비례하여 증가하여 사춘기에 최고치를 보이고 이후 감소하며, 여자는 15세, 남자는 16세에 최고치를 보인다고 하였다.

본 연구에서 IGFBP-3는 전체, 남자, 여자의 세 경우 모두에서 기존의 연구보다 어린 학령군에서 최고치를 보였고, 청소년군의 평균농도에 비해 유의하게 높은 결과를 보여 주었다.

혈청 IGF-I/IGFBP-3 molar ratio의 변화를 살펴보면, Blum 등³⁵⁾은 IGFBP-3는 임신 제 3기부터 출생 후 지속적으로 증가

하며 출생 후 IGF-I과 IGFBP-3는 재태연령에 관계없이 유의한 상관관계를 보인다고 하였고, Jull 등³⁴⁾은 사춘기에는 IGF-I이 IGFBP-3보다 상대적으로 더 높게 증가하여 사춘기가 진행할수록 IGF-I/IGFBP-3 molar ratio가 증가한다고 하였으며 이것은 이 시기에 생물학적 활성이 높은 유리 IGF-I의 증가를 의미한다고 하였다. 본 연구에서 연령 증가에 따라 IGF-I과 IGFBP-3가 통계학적으로 유의한 양의 상관관계를 보여 주었다.

또한 본 연구에서는 비만도와 IGF-I/IGFBP-3 molar ratio간에 통계학적으로 유의한 상관관계를 보여 주지 못하였다. Gomez 등³⁶⁾은 성인 남녀 각각 134명을 대상으로 한 연구에서 체지방 측정을 통해 비만으로 정의된 사람들이 대조군에 비해 혈청 유리 IGF-I 농도가 낮았다고 하였고, Hoybye 등³⁷⁾은 저신장, 극도의 비만, 행동 장애, 성장호르몬 분비감소를 동반하는 시상하부 부전을 특징으로 하는 Prader Willi 증후군 성인 환자를 대상으로 성장호르몬 투여시 IGF-I의 증가와 체지방의 감소를 관찰하여 IGF-I과 비만도 간에 음의 상관관계를 보인다고 보고하였으며, Gapstur 등³⁸⁾은 617명의 흑인 성인 남성과 788명의 백인 성인 남성을 대상으로한 연구에서 IGF-I 농도와 체질량지수, 허리 둘레, 신체활동 간에 유의한 음의 상관관계가 관찰되었다고 하였다. 또한 백인 남성에 비해, 흑인 남성에서 IGF-I과 IGFBP-3 농도가 각각 18.3 ng/mL, 330 ng/mL 더 낮았다고 하여($P < 0.0001$) 인종간의 차이가 있음을 보고하여 더 많은 연구가 필요하리라 여겨진다.

저자들은 서울 정상 어린이의 연령군별 혈청 IGF-I, IGFBP-2 및 IGFBP-3 농도의 평균치와 IGF-I/IGFBP-3 molar ratio를 알아보았다. IGF-I과 IGFBP-3는 사춘기 진행에 따라 증가하며, 본 연구에서 IGFBP-3가 학령군에서 최고 수치를 보이는 것은 사춘기가 일찍 오는 요즘 어린이들의 성장 추세를 반영하는 것으로 추정되어진다. 그러나 IGFBP-2는 신생아군에 가장 높고 출생 이후 감소하는 데 이것은 이러한 결합 단백질 출생 전 발달 과정에 중요한 물질임을 시사한다고 생각되어진다. 구미에서는 소아를 대상으로 한 IGF-I, IGFBP-2 및 IGFBP-3 정상치 확립을 위한 많은 연구^{28, 32, 34)}가 활발히 이루어졌으나 국내에서는 아직 미비한 상태로 향후 더 많은 어린이를 대상으로 한 연구를 통해 우리나라 어린이의 정상치 확립에 기여할 수 있을 것으로 사료되는 바이다.

요 약

목적 : 혈청 IGF-I, IGFBP-2, IGFBP-3 농도 및 IGF-I/IGFBP-3 molar ratio는 소아의 성장 발달, 당뇨병, 비만 및 약성증양의 진단, 예후 예측과 치료후 추적에 유용한 지표이지만 성별, 연령별, 인종별 변이가 있다. 저자들은 우리나라 어린이의 성별 및 연령군별 혈청 IGF-I, IGFBP-2, IGFBP-3 농도 및 IGF-I/IGFBP-3 molar ratio의 정상 표준치 확립을 위하여 본 연구를 시행하였다.

방 법 : 총 92명(남자 42명, 여자 50명)의 건강한 어린이를 대상으로 하였고, 신생아군 9명(남자 3명, 여자 6명), 영아군 19명(남자 9명, 여자 10명), 유아군 24명(남자 13명, 여자 11명), 학령군 30명(남자 12명, 여자 18명), 청소년군 10명(남자 5명, 여자 5명)으로 분류 후, ELISA 방법을 이용하여 혈청 IGF-I, IGFBP-2 및 IGFBP-3 농도를 측정하였고, 각 군간의 IGF-I, IGFBP-2, IGFBP-3 및 IGF-I/IGFBP-3 molar ratio를 비교분석하였다.

결 과 :

1) 남자에서는 IGF-I과 IGFBP-3는 출생과 더불어 증가하여 각각 유아군($P<0.05$), 학령군($P<0.05$)에 최고값에 도달한 후 청소년군으로 갈수록 감소하였다. IGFBP-2와 IGF-I/IGFBP-3 molar ratio는 각각 학령군과 영아군에 최고값을 보이고 감소하였으나 출생시에 비해 통계적으로 유의한 증가를 보이지 않았다. 각 군간의 비교에서 IGFBP-2만이 유의한 차이를 보였다($P<0.05$).

2) 여자에서는 IGF-I과 IGFBP-2, IGFBP-3는 출생과 더불어 증가하여 각각 청소년군, 학령군($P<0.05$), 학령군($P<0.05$)에 최고값에 도달하였으나 IGF-I은 출생시에 비해 통계적으로 유의한 증가를 보이지 않았다. IGF-I/IGFBP-3 molar ratio는 출생시에 최고값을 보였으나 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 각 군간의 비교에서 IGFBP-2 및 IGFBP-3가 유의한 차이를 보였다($P<0.05$).

3) 동일연령군별 남녀 비교에서 IGF-I과 IGFBP-2, IGFBP-3 및 IGF-I/IGFBP-3 molar ratio 어느 것도 남녀 간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

4) 상관관계 조사시 IGF-I의 농도가 높을수록 IGFBP-3의 농도 역시 의미있게 증가하였고($r=0.504, P=0.000$), IGF-I/IGFBP-3 molar ratio와 비만도와의 상관 관계를 조사해 본 결과 통계적으로 의미있는 음의 상관 관계를 보이지 않았다($r=0.051, P=0.629$). 또한 비만도와 IGF-I, IGFBP-2 및 IGFBP-3 사이에 통계적으로 유의한 상관 관계는 없었다.

결 론 : IGF-I과 IGFBP-3는 사춘기 진행에 따라 증가하며, 본 연구에서 IGFBP-3가 학령군에서 최고 수준을 보이는 것은 사춘기가 일찍 오는 요즘 어린이들의 성장 추세를 반영하는 것으로 추정되어진다. IGFBP-2는 신생아군에서 가장 높고 영아군에서 감소하는 데 이것은 IGFBP-2가 출생 전 발달 과정에 중요한 물질임을 뒷받침해주는 소견이다. 향후 더 많은 정상아를 대상으로한 연구를 통하여 보다 정확한 우리나라 어린이의 성별 연령군별 정상 표준치 확립이 필요하겠다.

References

1) Bennett A, Wilson DM, Liu F, Nagashima R, Rosenfeld RG, Hintz RL. Levels of insulin-like growth factors I and II in human cord blood. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:609-12.

2) Cohick WS, Clemmons DR. The insulin-like growth factors. *Annu Rev Physiol* 1993;55:131-53.

3) Furlanetto RW, Cara JF. Somatomedin-C/insulin-like growth factor-I as a modulator of growth during childhood and adolescence. *Horm Res* 1986;24:177-84.

4) Lassarre C, Hardouin S, Daffos F, Forestier F, Frankenne F, Binoux M. Serum insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in the human fetus. Relationships with growth in normal subjects and in subjects with intrauterine growth retardation. *Pediatr Res* 1991;29:219-25.

5) Koc E, Bideci A, Cinaz P, Unlu M, Atalay Y, Turkyilmaz C. Insulin-like growth factor(IGF)-I and IGF-binding protein-3 in relation to hemoglobin concentration in healthy term infants. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997;10:609-13.

6) Laron Z, Avitzur Y, Klinger B. Carbohydrate metabolism in primary growth hormone resistance(Laron syndrome) before and during insulin-like growth factor-I treatment. *Metabolism* 1995;44(10 Suppl 4):113S-8S.

7) Martin JL, Willetts KE, Baxter RC. Purification and properties of a novel insulin-like growth factor-II binding protein from transformed human fibroblasts. *J Biol Chem* 1990;265:4124-30.

8) Hwa V, Oh Y, Rosenfeld RG. The insulin-like growth factor-binding protein(IGFBP) superfamily. *Endocr Rev* 1999;20:761-87.

9) Kim HS, Nagalla SR, Oh Y, Wilson E, Roberts CT Jr, Rosenfeld RG. Identification of a family of low-affinity insulin-like growth factor binding proteins(IGFBPs): characterization of connective tissue growth factor as a member of the IGFBP superfamily. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:12981-6.

10) Wood TL, Streck RD, Pintar JE. Expression of the IGFBP-2 gene in post-implantation rat embryos. *Development* 1992;114:59-66.

11) Kim HS, Rosenfeld RG, Oh YM. Biological roles of insulin-like growth factor binding proteins(IGFBPs). *Exp Mol Med* 1997;29:85-96.

12) Thissen JP, Ketelslegers JM, Underwood LE. Nutritional regulation of the insulin-like growth factors. *Endocr Rev* 1994;15:80-101.

13) Ali O, Cohen P, Lee KW. Epidemiology and biology of insulin-like growth factor binding protein-3(IGFBP-3) as an anti-cancer molecule. *Horm Metab Res* 2003;35:726-33.

14) Oh J, Ramondetta LM, Fritsche HA, Bast RC, Mills GB, Wolf JK. Serum IGF-1, IGFBP-2, and IGFBP-3 in advanced ovarian cancer. *Proceedings of the American Association for Cancer Research*; 2002 Apr 6-10; San Francisco. Philadelphia: American Association for Cancer Research, 2002.

15) Daughaday WH, Rotwein P. Insulin-like growth factors I and II. Peptide, messenger ribonucleic acid and gene structures, serum, and tissue concentrations. *Endocr Rev* 1989;10:68-91.

16) Kim SH, Ku SY, Jee BC, Suh CS, Choi YM, Kim JG, et al. Clinical efficacy of serum insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF-II, and IGF binding protein-3(IGFBP-3) in predicting the prognosis of in vitro fertilization and embryo transfer. *Korean J Obstet Gynecol* 2003;46:802-9.

- 17) Clayton KL, Holly JM, Carlsson LM, Jones J, Cheetham TD, Taylor AM, et al. Loss of the normal relationships between growth hormone, growth hormone-binding protein and insulin-like growth factor-I in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Endocrinol* 1994;41:517-24.
- 18) Tapanainen P, Kaar ML, Leppaluoto J, Huttunen NP, Knip M. Normal stimulated growth hormone secretion but low peripheral levels of insulin-like growth factor I in prepubertal children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Acta Paediatr* 1995;84:646-50.
- 19) Shin CH, Yang SW. Changes of insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-3 and 24-hour urinary growth hormone in prepubertal children with insulin dependent diabetes mellitus. *J Korean Diabet Assoc* 1999;23:25-35.
- 20) Amiel SA, Sherwin RS, Hintz RL, Gertner JM, Press CM, Tamborlane WV. Effect of diabetes and its control on insulin-like growth factors in the young subject with type I diabetes. *Diabetes* 1984;33:1175-9.
- 21) Gerich JE. Rationale for inhibition of growth hormone secretion in the management of the diabetic patient. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1986;119:154-7.
- 22) Press M, Tamborlane WV, Sherwin RS. Importance of raised growth hormone levels in mediating the metabolic derangements of diabetes. *N Engl J Med* 1984;310:810-5.
- 23) Bloch CA, Clemons P, Sperling MA. Puberty decreases insulin sensitivity. *J Pediatr* 1987;110:481-7.
- 24) Ehrlich RM. Diabetes mellitus in childhood. *Pediatr Clin North Am* 1974;21:871-84.
- 25) Kelley KM, Oh Y, Gargosky SE, Gucev Z, Matsumoto T, Hwa V, et al. Insulin-like growth factor-binding proteins (IGFBPs) and their regulatory dynamics. *Int J Biochem Cell Biol* 1996;28:619-37.
- 26) Guler HP, Zapf J, Schmid C, Froesch ER. Insulin-like growth factors I and II in healthy man. Estimations of half-lives and production rates. *Acta Endocrinol* 1989;121:753-8.
- 27) Valentinis B, Bhala A, DeAngelis T, Baserga R, Cohen P. The human insulin-like growth factor(IGF) binding protein-3 inhibits the growth of fibroblasts with a targeted disruption of the IGF-I receptor gene. *Mol Endocrinol* 1995;9:361-7.
- 28) Juul A, Bang P, Hertel NT, Main K, Dalgaard P, Jorgensen K, et al. Serum insulin-like growth factor-I in 1030 healthy children, adolescents, and adults: relation to age, sex, stage of puberty, testicular size, and body mass index. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:744-52.
- 29) Lofqvist C, Andersson E, Gelerander 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.
- 30) Brabant G, von zur Muhlen A, Wuster C, Ranke MB, Kratzsch J, Kiess W, et al. Serum insulin-like growth factor I reference values for an automated chemiluminescence immunoassay system: results from a multicenter study. *Horm Res* 2003;60:53-60.
- 31) Bang P, Westgren M, Schwander J, Blum WF, Rosenfeld RG, Stangenberg M. Ontogeny of insulin-like growth factor-binding protein-1, -2, and -3: quantitative measurements by radioimmunoassay in human fetal serum. *Pediatr Res* 1994;36:528-36.
- 32) Barrios V, Buno M, Pozo J, Munoz MT, Argente J. Insulin-like growth factor-binding protein-2 levels in pediatric patients with growth hormone deficiency, eating disorders and acute lymphoblastic leukemia. *Horm Res* 2000;53:221-7.
- 33) Batch JA, Baxter RC, Werther G. Abnormal regulation of insulin-like growth factor binding proteins in adolescents with insulin-dependent diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:964-8.
- 34) Juul A, Dalgaard P, Blum WF, Bang P, Hall K, Michaelsen KF, et al. Serum levels of insulin-like growth factor(IGF)-binding protein-3(IGFBP-3) in healthy infants, children, and adolescents: the relation to IGF-I, IGF-II, IGFBP-1, IGFBP-2, age, sex, body mass index, and pubertal maturation. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2534-42.
- 35) Blum WF, Albertsson-Wikland K, Rosberg S, Ranke MB. Serum levels of insulin-like growth factor I(IGF-I) and IGF binding protein 3 reflect spontaneous growth hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1610-6.
- 36) Gomez JM, Maravall FJ, Gomez N, Navarro MA, Casamitjana R, Soler J. The IGF-I system component concentrations that decrease with aging are lower in obesity in relationship to body mass index and body fat. *Growth Horm IGF Res* 2004;14:91-6.
- 37) Hoybye C, Hilding A, Jacobsson H, Thoren M. Growth hormone treatment improves body composition in adults with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol* 2003;58:653-61.
- 38) Gapstur SM, Gann PH, Kopp P, Colangelo LA, Longcope C, Liu K. Serum IGF-I and IGFBP-3 concentrations in young men: cross-sectional and longitudinal associations with age, BMI, waist circumference, physical activity and race. *Proceedings of the American Association for Cancer Research*; 2002 Apr 6-10; San Francisco. Philadelphia: American Association for Cancer Research, 2002.