

비만 청소년에서 Insulin, Insulin-like Growth Factor-I, Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3에 대한 연구

이화여자대학교 의과대학 소아과학교실

권정현 · 김현진 · 홍영미

Serum Insulin, Insulin-like Growth Factor-I and Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3 Levels in Obese Adolescents

Jung Hyun Kwon, M.D., Hyun Jin Kim, M.D. and Young Mi Hong, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Ewha Womans University, Seoul, Korea

Purpose : Childhood Obesity is increasing throughout the world, and it is known to incur many diseases especially in later life such as diabetes and cardiovascular disorders. The purpose of this study was to investigate the association between obesity and insulin, insulin-like growth factor-I (IGF-I), insulin-like growth factor binding protein-3(IGFBP-3) and know if these factors are useful in predicting cardiovascular diseases.

Methods : The study group consisted of 64 moderate and severe obese adolescents and the controls were normal adolescents of the same age. body mass index(BMI) was calculated by height and weight; systolic and diastolic blood pressure was measured at resting state. After 10-hour fasting period, blood cholesterol, triglyceride, high density lipoprotein(HDL) cholesterol, low density lipoprotein(LDL) cholesterol, glucose, insulin, free fatty acid, IGF-I and IGFBP-3 were measured.

Results : Insulin was significantly higher in the obese adolescent group than the control group(obese group $15.6 \pm 7.0 \mu\text{IU/mL}$, $P < 0.01$). IGF-I was also significantly higher in the obese adolescent group than the control group(obese group $498.1 \pm 122.2 \text{ ng/mL}$, $P < 0.05$). In addition, IGFBP-3 was significantly higher in the obese adolescent group than the control group(obese group $3,777 \pm 4,721 \text{ ng/mL}$, $P < 0.05$). Insulin showed significantly positive correlation with BMI($r=0.3944$) and obesity index($r=0.34$). IGFBP-3 were significantly correlated with obesity index($r=0.419$), diastolic blood pressure ($r=0.264$) and BMI($r=0.247$). Insulin resistance index significantly positive correlation with BMI($r=0.595$), blood triglycerid level($r=0.515$) and obesity index($r=0.469$).

Conclusion : Serum insulin, insulin resistance index, IGF-I and IGFBP-3 levels may be useful to predict cardiovascular diseases in adolescent obesity. (Korean J Pediatr 2005;48:1172-1178)

Key Words : Obesity, Insulin, Insulin resistance index, IGF-I, IGFBP-3

서 론

소아 비만은 전 세계적으로 증가하고 있는 추세이다. 소아 비만은 신체적으로나 정신적으로 장애를 가져오게 되는데, 내분비학적으로는 인슐린 저항성이 동반되는 경우가 많으며, 이는 비만과 관련된 제 2형 당뇨병과 관련되어 문제가 되고 있다. 어린 나

이에 당뇨병에 이환되면, 당뇨병에 따른 합병증은 더 빨리 나타나, 심혈관계 질환, 신부전, 말초 혈관 장애, 실명 등이 일어나게 되고, 수명이 10년 정도 단축되게 된다¹⁾. 또 다른 내분비적인 이상으로는 사춘기가 빨리 오게 되고, 월경 불순과 성장 호르몬의 분비와 제거의 이상 변화가 있다. 또한 비만 자체는 심혈관계 질환에 독립적인 위험인자로 작용하게 된다. 비만과 관련된 고혈압, 지질대사 이상, 혈관 내피의 기능이상, 공복 시 혈당 증가, 인슐린 저항성, 복부 비만을 특징으로 하는 대사 증후군으로부터 기인하여 심혈관계 질환이 일어나게 되는데, 이러한 대사 증후군이 있으면 향후 몇 십 년 이내에 심혈관계와 관련된 이환율과 사망률이 급증하게 된다. 소아 비만은 성인 대사 증후군을 예측하는 강력한 인자이다. 그 외에 비만은 호흡기에도 영향을 주어

본 논문은 2004년도 제54차 대한소아과학회 추계학술대회에서 발표됨.

접수 : 2005년 6월 22일, 승인 : 2005년 8월 8일

책임저자 : 홍영미, 이화여대 동대문병원 소아과

Correspondence : Young Mi Hong, M.D.

Tel : 02)760-5427 Fax : 02)780-9545

E-mail : hongym@chollian.net

폐쇄성 수면 무호흡 증후군과 관련이 있으며, 이는 낮 동안의 일상생활에 지장을 주게 된다. 비만은 위와 같이 많은 건강상의 문제를 일으키고, 소아 비만은 성인 비만으로 이어져 성인이 되었을 때 여러 질병에 이환되어 개인적으로나 사회적으로 많은 손실을 가져오게 된다¹⁾.

고인슐린혈증과 인슐린 저항은 비만에서 흔히 동반된다. 인슐린 분비의 증가는 인슐린 저항의 결과로 인해 초래되고, 이것이 비만의 병리에 중요한 역할을 한다^{2,3)}. 비만은 소아, 청소년기부터 관리되어야 하고, 간과되어서는 안 될 질환이다. 특히 인슐린 저항성은 비만으로 기인한 질환들과 많은 관련이 있으며, 인슐린 저항이 지속될 경우 성인이 되어서 당뇨병이나 심혈관계 질환에 이환되어 많은 문제를 일으킬 것으로 생각된다.

많은 논문들이 IGF-I와 비만의 관련에 관해서는 아직 일치된 결론이 없으며 논란이 많다^{4,5)}. 일부 논문에서는 IGF-I의 정도와 비만도가 역상관계임을 보고한 반면에^{6,7)}. 다른 논문들은 IGF-I과 체질량지수가 양의 상관관계가 있음을 보고하고 있다^{8,9)}.

이에 저자들은 비만 청소년에서 인슐린, 인슐린저항지수, IGF-I, 자유 지방산, IGFBP-3를 측정하였고, 심혈관 질환으로 진행할 수 있는 위험 인자로 유용한지 알아보기 위해 본 연구를 실시하였다.

대상 및 방법

1. 대상

16-17세 사이의 고혈압이 동반된 비만 청소년 45명(남아 38명, 여아 7명)을 대상으로 하였고 이 청소년들에서는 다른 이차적인 고혈압의 원인이 없었다. 같은 연령의 27명(남아 10명, 여아 17명) 정상 청소년을 대조군으로 하였다.

2. 방법

1) 신체계측

대상자들의 신장은 맨발로 선 상태에서 신장 측정계를 이용하여 측정하였고, 체중은 표준 체중계의 영점을 맞춘 후 걸옷을 벗은 상태에서 측정하여 모두 소수점 한자리까지 측정하였다¹⁰⁾.

2) 체질량지수(body mass index, BMI)와 비만도(Obesity Index)

체질량지수의 정의는 체중(kg)을 신장의 제곱(m²)으로 나눈 값으로 소수점 한자리까지 표기하였다. 비만도는 1999년 대한소아과학회에서 측정한 한국 소아 및 청소년의 신장별 체중 백분위의 50 백분위수 값을 표준체중으로 하여 다음 공식에 의해 계산하였다¹⁰⁾.

3) 비만도

비만도(%) = (현재체중 - 신장별 표준체중) / 신장별 표준체중 × 100
20% 이상을 비만으로 정의하였고, 20% 이상에서 30% 미만

은 경도 비만, 30% 이상에서 50% 미만은 중등도 비만, 50% 이상이면 고도 비만으로 분류하였다¹⁰⁾.

4) 혈압 측정

혈압은 oscillometric 혈압계를 사용하여 적어도 10분 이상의 안정 상태를 취한 후에 팔 두께의 2/3 너비의 혈압계로 오른쪽 상완에서 측정하였다. 2-3분 경과 후에 2회 반복 측정하여 이의 평균치를 대상자의 혈압값으로 취하였다. 고혈압의 정의는 수축기 혈압(systolic blood pressure, SBP)은 140 mmHg 이상, 이완기 혈압(diastolic blood pressure, DBP)은 90 mmHg 이상으로, 본 연구에서는 수축기 혈압이나 이완기 혈압 중 한가지만 정의에 만족하여도 고혈압이 있는 것으로 정의하였다¹⁰⁾.

5) 혈청 지질

혈액은 12시간 공복 후 오전에 정맥에서 혈액을 채취한 후 원심 분리하여 혈청을 분리한 다음, Hitachi 7600-110 기계를 이용하여 총 콜레스테롤(total cholesterol), 고밀도 지질단백 콜레스테롤(high density lipoprotein cholesterol, HDL), 저밀도 지질단백 콜레스테롤(low density lipoprotein cholesterol, LDL), 중성지방(triglyceride, TG)을 측정하였다.

6) 혈청 인슐린

인슐린은 12시간 공복 상태에서 Coat-A-Count 방법을 사용하였는데 125-I로 표지된 인슐린을 환자의 혈청내 인슐린과 폴리 프로필렌에 코팅된 인슐린 특이 항체에 경쟁적으로 결합시킨 후, 감마 카운터기를 이용하여 미결합 상태로 남아 있는 인슐린 양을 측정하였다.

인슐린 저항 지수는 다음과 같은 공식에 의해 계산하였다.

$$\text{Insulin resistance index} = \frac{\text{fasting glucose(mmol/L)} \times \text{fasting insulin}(\mu\text{U/mL})}{22.5}$$

7) IGF-I

Radio Immunoassay(RIA)로 IGF-I-D-RIA-CT kit(Bio-source, Belgium)를 이용하여 항 IGF-I항체가 코팅되어 있는 tube에 검체중의 IGF-I 항원과 Anti-IGF-125 I 표지항체가 결합시킨 후 감마 카운터기를 이용하여 측정하였다.

8) IGFBP-3

Radio Immunoassay(RIA)로 Coat-A-Count Free Testosterone kit(DPC, USA)를 이용하여 항 IGFBP-3 항체가 코팅되어 있는 튜브에 검체중의 IGFBP-3 항원과 Anti-IGFBP3-125 I 표지항체가 결합시킨 후 감마 카운터기를 이용하여 측정하였다.

9) 유리 지방산

효소법(CS-acyl CoA oxidase법)을 이용하여 NEFA 시약으로(신양, Korea), Spectronic 601(Milton-roy, USA) 기기를 이용하였다. 정량적으로 생성된 과산화수소는 POD의 작용으로, 4-AA와 N-ethyl-N-(β-methylsulfoneamidethyl)-m-toluidine Na(EMST)를 산화축합 시켜서 자색 quinone을 생성하였는데 이 자색 quinone을 파장 555 nm에서 측정하였다.

3. 통계분석

조사된 자료와 검사의 모든 값은 평균±표준편차로 표기하였고, SAS system으로 Windows version 11.0을 이용하였다. Student t-test를 이용하였으며 각 변수간의 통계수치의 유의성은 Pearson's correlation coefficient 분석법을 이용하여 분석하였다. P값이 0.05 미만인 경우를 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 임상적 특성

체중은 비만군에서 86.5±12.2 kg, 대조군에서 56.0±4.6 kg로 비만군에서 유의하게 무거웠으며(P<0.01), 신장은 비만군에서 166.7±7.9 cm, 대조군에서 166.9±8.0 cm로 차이가 없었다(P>0.05)(Table 1). 수축기 혈압은 비만군에서 127.1±13.9 mmHg, 대조군에서 113.5±10.4 mmHg로 비만군에서 유의하게 더 높았다(P<0.01)(Table 2).

Table 1. Anthropometric Data of Study Group

Parameters	Obese group	Control group
Height(cm)	166.7±7.9	166.9±8.0
Weight(kg)	86.5±12.2*	56.0±4.6
BMI(kg/m ²)	31.0±2.5*	20.0±0.3
Obesity index	149.6±12.6*	102.9±1.9

*P<0.01

Abbreviation : BMI, body mass index

Table 2. Comparison of Blood Pressure in Obese Group vs Control Group

BP(mmHg)	Obese group	Control group
Systolic BP	127.1±13.9*	103.5±10.4
Diastolic BP	78.5±9.2*	73.0±8.0

*P<0.05

Abbreviation : BP, blood pressure

Table 3. Comparison of Lipid Profile and Liver Function Test in Obese Group vs Control Group

Parameters	Obese group	Control group
Cholesterol(mg/dL)	184.0±27.4	164.5±24.9
Triglyceride(mg/dL)	130.0±46.0*	68.4±19.7
HDL cholesterol(mg/dL)	50.8±10.5 [†]	64.2±14.6
LDL cholesterol(mg/dL)	107.0±28.4*	86.0±22.8
AST(U/L)	28.9±21.4	21.2±5.5
ALT(U/L)	38.0±45.3*	15.1±3.9

*P<0.05, [†]P<0.01

Abbreviations : HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase

2. 비만군과 대조군에서의 혈청 지질 비교

혈청 콜레스테롤은 비만군에서 184.0±27.4 mg/dL, 대조군에서 164.5±24.9 mg/dL로 비만군에서 유의하게 높았으며, 혈청 중성 지방은 비만군에서 130.0±46.0 mg/dL, 대조군에서 68.4±19.7 mg/dL로 비만군에서 의미 있게 높았다(P<0.05). LDL 콜레스테롤 또한 비만군에서 107.6±28.4 mg/dL, 대조군에서 86.0±22.8 mg/dL로 높았으며(P<0.05), HDL 콜레스테롤은 비만군에서 50.8±10.5 mg/dL, 정상군에서 64.2±14.6 mg/dL로 비만군에서 유의하게 낮았다(P<0.01)(Table 3).

3. 비만군과 대조군에서의 인슐린, 인슐린저항지수, IGF-I, IGFBP-3와의 비교

IGF-I은 비만군에서 498.1±122.2 ng/mL로 정상군 428.6±122.2 ng/mL 보다 유의하게 높았다(P<0.05). IGFBP-3은 비만군에서 3,777±471 ng/mL로 정상군 3,363±492 ng/mL보다 유의하게 높았다(P<0.05). 유리 지방산은 비만군에서 881.0±227.0 ng/mL으로 정상군의 832.4±291.4 ng/mL보다 유의하게 높았다(P<0.05)(Table 4). 인슐린은 비만군에서 15.6±7.0 μIU/mL, 정상군에서 6.8±1.7 ng/mL로 비만군에서 유의하게 높았다(P<0.01). 인슐린저항지수도 비만군에서 3.583±1.752, 정상군에서 1.423±0.403 보다 유의하게 높았다(P<0.01)(Table 5).

4. 인슐린, 인슐린저항지수, 체질량지수, 비만도 등의 상관관계

체질량지수는 인슐린(r=0.394), 인슐린저항지수(r=0.595), IGFBP-3(r=0.247)와 양의 상관관계를 나타냈다(Fig. 1). 비만도는 인슐린(r=0.304), 인슐린저항지수(r=0.469), IGFBP-3(r=0.419)와 양의 상관관계를 나타냈다(Fig. 2). 또한 이완기 혈압은 IGFBP-3

Table 4. Comparison of Insulin-like Growth Factor-I, Free Fatty Acid, Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3 Levels in Obese Group vs Control Group

Cytokines	Obese group	Control group
IGF-I(ng/mL)	498.1±122.2*	428.6±138.0
Free fatty acid(μEq/L)	881.0±227.0	832.4±291.4
IGFBP-3(ng/mL)	3,777±471*	3,363±492

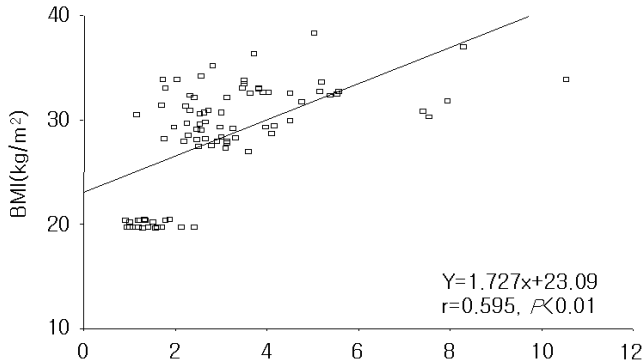
*P<0.05

Abbreviations : IGF-I, insulin-like growth factor-I; IGFBP-3, insulin-like growth factor binding protein 3

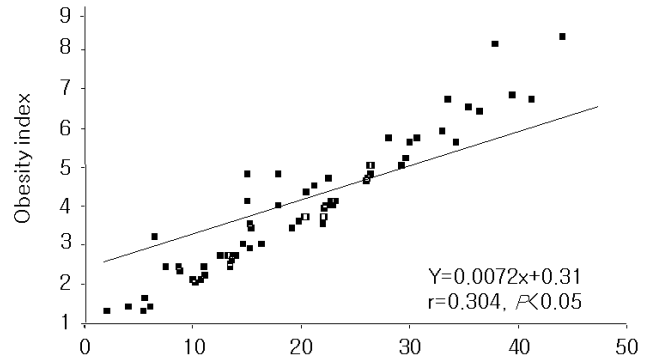
Table 5. Comparison of Sugar, Insulin, Insulin Resistance Index in Obese Group vs Control Group

Parameters	Obese group	Control group
Fasting sugar(mg/dL)	92.5±7.6*	84.3±5.4
Insulin(μIU/mL)	15.6±7.0*	6.8±1.7
Insulin resistance index	3.583±1.752*	1.423±0.403

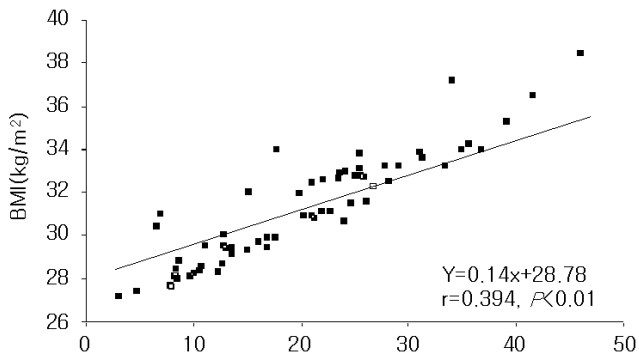
*P<0.01



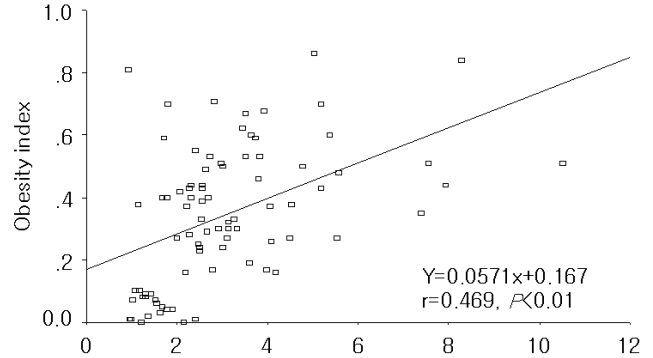
A BMI(kg/m²)
Insulin resistance index



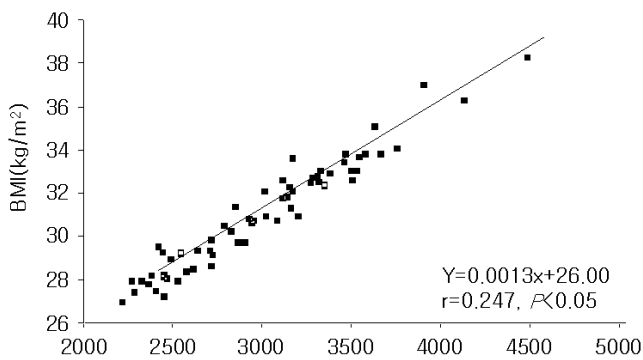
A Obesity index
Insulin(µU/mL)



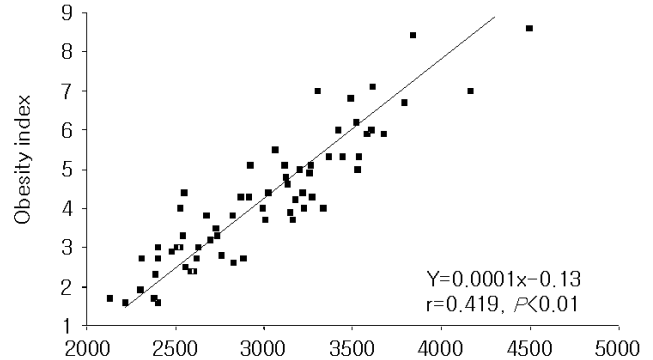
B BMI(kg/m²)
Insulin(µU/mL)



B Obesity index
Insulin resistance index



C BMI(kg/m²)
IGF-BP3(ng/mL)



C Obesity index
IGF-BP3(ng/mL)

Fig. 1. Linear correlation between BMI and insulin, insulin resistance index, IGFBP-3. Abbreviations: BMI, body mass index; IGFBP, insulin-like growth factor binding protein.

Fig. 2. Linear correlation between obesity index and insulin, insulin resistance index, IGFBP-3. Abbreviation: IGFBP, insulin-like growth factor binding protein.

와 양의 상관관계($r=0.264$)를 나타냈다(Fig. 3). 인슐린저항지수는 중성지방과 양의 상관관계($r=0.515$)를 나타냈다(Fig. 4).

고 찰

비만은 고지혈증, 고인슐린혈증, 고혈압, 손상된 당 불내성(intolerance)과 관련이 있고 심혈관 질환으로 진행되는 의미가

있고 독립된 위험 요소로 알려져 있다¹¹⁾. 고인슐린혈증과 인슐린 저항은 비만에서 흔하고 인슐린 분비의 증가는 인슐린 저항의 결과로 일어나고, 비만의 병리에 중요한 역할을 한다^{2,3)}. 본 연구에서 비만 청소년이 정상 대조군에 비해 인슐린, 인슐린저항이 유의하게 증가하였고, 체질량지수, 비만도가 높을수록 인슐린, 인슐린저항이 유의하게 증가하는 것을 관찰할 수 있었다.

인슐린은 당과 지방의 항상성을 조절하는 중요한 호르몬으로

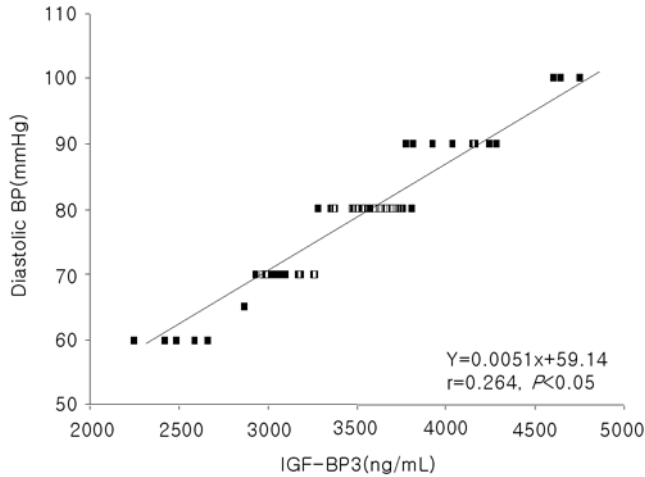


Fig. 3. Linear correlation between diastolic BP and IGFBP-3. Abbreviations : BP, blood pressure; IGFBP, insulin-like growth factor binding protein.

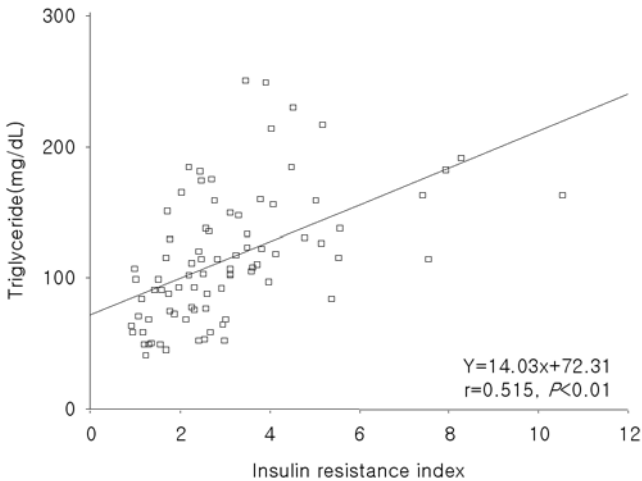


Fig. 4. Linear correlation between triglyceride and insulin resistance index.

인슐린은 혈당을 낮추는 역할을 한다. 공복시 혈청 인슐린 농도가 20 μ IU/L 이상인 경우 고인슐린 혈증이라고 하는데 고인슐린 혈증은 인슐린 저항성과 당내성 불능의 병리를 나타낸다.

공복시 고인슐린혈증은 심혈관 질환의 독립적인 위험 인자이다. Casbi 등¹²⁾의 연구에서는 비만 소아 중에서 고인슐린혈증의 유병률은 54%로 높았고, 이에 비해 정상 소아들은 8%에 불과하였다. 본 연구에서는 고인슐린혈증이 20%였다.

비만 환자에서 탄수화물 대사의 저항에도 불구하고 인슐린으로 자극된 지방 생성은 손상되지 않고 남아있다. 비만 환자에서는 인슐린의 선택적인 지방 분해에 대한 저항으로 지방이 축적하게 된다. Casbi 등¹²⁾의 연구에서는 고콜레스테롤혈증은 비만 소아군에서는 54%에서, 정상 소아군에서는 7% 관찰되었으며, 고중성지방혈증은 비만 소아군에서는 28%, 정상 소아군에서는

4% 보였다. 본 연구에서도 고콜레스테롤혈증은 비만군에서는 29.6%, 정상군에서는 10%에서 나타났고, 고중성지방혈증은 비만군에서는 32.8%, 정상군에서는 관찰되지 않았다. 이러한 지질 이상은 성인이 될 때까지 영향을 주어 심혈관계 질환을 높일 위험성이 크다.

소아 비만에서 필수 지방산의 대사 이상이 보고되었고, 비에스테르 지방산은 비만인에서 유의하게 증가하였다. 복부에 있는 지방세포에서 지방산을 과다하게 분비한다. 비에스테르 지방산은 간에 의한 인슐린 섭취에 해로운 효과를 갖고 있고, 포도당 분해를 억제하고 포도당 생성을 증가시킨다. 최근 연구에서 세포내 높은 지방산 치는 인슐린 신호를 방해하고 결과로 세포내로 포도당 전달을 방해할 수 있다고 보고하였다¹³⁾. 본 연구 결과 비만 청소년에서 혈청 지질치 및 총지방산이 유의하게 증가하였다.

IGF의 혈중 농도는 성장 호르몬에 따라 변화하며, 연골에서 항산염의 결합을 촉진시키며, DNA 합성 및 세포의 증식을 촉진시킨다. 간은 IGF의 생성과 분비에 중요한 장소이다. 혈액내 농도는 정상 신생아에서는 성인의 30-50%였다가 소아기에 서서히 증가하여 사춘기 동안에 2-3배 증가하여, 성인의 농도에 도달한다. IGF-I농도는 청년기 이후 서서히 연령이 증가함에 따라 감소한다. IGF-I의 합성 및 분비는 성장호르몬에 의하여 일차적으로 조절되나, 또 다른 중요한 조절 인자로 영양 상태와 인슐린이 있다. IGF-I의 생성과 분비는 말초 성장 호르몬의 민감도에 따라 달려있다.

최근 논문에서는 IGF-I 농도와 비만 정도와의 관계는 일관성이 없다. 비만과 고인슐린혈증, 고혈당증은 유리 IGF-I의 활성성을 높인다고 보고한 반면에, 일부 논문에서는 IGF-I의 정도와 비만도는 역상관관계임을 보고하였다^{6, 7)}. Sandhu 등¹⁴⁾도 IGF-I과 비만도는 역의 상관관계가 있다고 보고하였는데, 이 또한 연령이 평균 50세 되는 성인을 대상으로 한 실험이었다. IGF는 연령이 증가함에 따라 감소하고, 비만도가 증가함에 따라 감소한다¹⁵⁾. 반면에 Baumann 등¹⁶⁾은 비만 환자에서 IGF-I가 증가함을 보고하였고, IGFBP 농도는 감소한다고 하였다. 비만 소아를 대상으로 한 연구에서 IGF와 인슐린이 대조군보다 높았다¹⁷⁾. 본 연구결과에서는 IGF는 비만군에서 정상군보다 유의하게 높았다.

키와 인슐린은 IGF-I농도에 독립적인 인자이다¹⁷⁾. Vaccaro 등¹⁸⁾의 연구에 따르면, 인슐린은 성장호르몬을 억제하고, 비만과 관련된 고인슐린혈증은 성장호르몬을 감소시키며 이것은 IGF의 활동에 영향을 미칠 것으로 생각한다.

IGFBP-1은 IGF의 유일한 급성 조절 인자이고 이것의 간 합성은 간문맥에 있는 인슐린에 의해 억제된다. 심혈관계 질환에서 인슐린 저항과 낮은 농도의 IGF는 IGFBP-1와 양의 상관관계가 있었다¹⁵⁾. 또한 일본⁸⁾과 중국⁹⁾에서는 IGF-I과 체질량지수와 양의 상관관계를 나타내는 연구 결과들이 있었다^{4, 8, 9)}.

비만 남녀에서 IGF-I치가 CT에 근거하여 진단된 복부지방과 역상관관계가 있음이 보고되었으나¹⁹⁾ 최근 연구에서는 상관관계가 없다고 하였다⁵⁾.

Steinberg 등²⁰⁾의 연구에서는 인슐린 저항을 가진 비만인에서는 혈관 내피세포의 기능 이상이 있고 인슐린의 혈관 내피세포의 혈관 확장효과가 저하된다고 하였다. Ben-shlomo 등²¹⁾의 연구에서는 IGF-I과 IGFBP-3의 비가 IGF-I의 활동성을 반영하고, 비만에서 IGF-I과 IGF-I:IGFBP-3와는 역의 상관관계를 보였으며, IGFBP-3와는 양의 상관관계를 보였다. 소아에서는 체중이 증가함에 따라 IGF-I가 높았다. 초기 성인기의 IGF-I치는 이러한 성장 방식을 반영할 뿐만 아니라 성인 신장과 비만에도 관련이 있다²²⁾. Wolk 등⁴⁾의 42-76세 사이의 성인 연구는 본 연구 결과와는 달리 IGFBP의 낮은 농도는 인슐린 저항, 대사 신드롬, 비만과 관련이 있으며 몇 가지 심혈관계 질환을 일으키는 위험 인자와도 관련이 있었다. 혈청 IGFBP-3은 혈청 IGF-I과는 역상관관계였으며, 인슐린과는 양의 상관관계를 보였다. 그러나, 젊은 연령군에서는 IGFBP-3의 증가가 고 칼로리 식이와 탄수화물 섭취와 관련이 있었다²³⁾. 이는 청소년을 대상으로 한 연구로 본 연구 결과와 비슷하며, 성장호르몬이 높은 청소년에서는 이러한 내분비학적인 변화가 성인과는 다를 수 시사한다.

순환하는 총 IGF-I은 유리 IGF-I과 관련이 있고 비만은 혈청 인슐린, 비에스테르 지방산, IGF-I, TNF- α 의 증가와 관련이 있다. IGF-I농도는 인슐린 민감성, 대사증후군, 심한 심혈관 위험요소와 관련이 있다²¹⁾. IGF-I은 일부 연구에서 혈압과 관계가 있고, 동맥경화증과 같은 심혈관계질환에 한 역할을 담당한다는 증거가 있다²⁴⁻²⁶⁾. IGF는 혈관의 평활근 세포의 증식과 중간층에서 내피층으로의 이동에 관여하며, 또 동맥경화 초기에 관여하는 거품(foam) 세포를 만드는 대식세포는 IGF-I을 분비한다. 백인을 대상으로 한 연구에서 IGF-I과 총 콜레스테롤치는 역의 상관관계를 보였으며, IGFBP-3는 중성지방과 양의 상관관계를 보였다²¹⁾.

고인슐린혈증과 고혈압 또한 상관관계가 있다는 보고가 있으며¹¹⁾, 조절되지 않은 고혈압은 심혈관계 질환의 위험성을 높인다. 본 연구에서도 비만 청소년에서 수축기 및 이완기 혈압이 대조군보다 유의하게 높았고, 이완기 혈압이 증가할수록 IGFBP-3가 유의하게 증가하였다. Ben-shlomo 등²¹⁾의 결과에서는 혈압과 IGF-I이나 IGFBP-3 모두 상관관계를 보이지 않았고, 본 연구에서도 IGF-I과 혈압과는 유의한 상관관계가 없었으나 IGFBP-3와 이완기 혈압과는 양의 상관관계를 보여 이는 혈관계 질환과의 관련성이 있음을 시사한다.

IGFBP 중 IGFBP-3는 혈액내에 가장 많이 존재하고 있으며 성장호르몬에 의존하며 대부분의 IGF는 IGFBP-3와 결합된 상태로 존재한다. 농도는 특히 방사면역측정법을 이용하여 측정하는데 IGFBP-3의 농도 측정은 성장호르몬 결핍증을 진단하는데 혈액내 IGF-I보다 더 유용하다²⁷⁾.

결론적으로 본 연구에서는 비만으로 인한 고인슐린혈증과 인슐린 저항이 있었으며 이로 인해 IGF-I과 IGFBP-3의 농도 등 내분비계의 변화가 있었다. 결과에서 밝혔듯이 IGF-I은 비만군에서 대조군보다 높게 측정되었으며, IGFBP-3 또한 비만군에서

높게 측정되었다. 또한 IGFBP-3는 비만도와 체질량지수와 양의 상관관계를 보였다. 인슐린, 인슐린저항이 비만과 연관된 심혈관 질환에 관여하는 위험인자로 작용할 수 있으므로 IGF와 IGFBP-3 등의 변화에 대해서 광범위하게 여러 연령층의 비만 환자에서 더 많은 연구가 이루어져야 하겠다.

비만 청소년군에서 인슐린, 인슐린저항지수가 증가하여 대사증후군과 관련된 여러 심혈관 질환을 일으킬 수 있다. 소아, 청소년기부터 시작된 인슐린 저항증후군과 대사증후군은 성인이 되었을 때 조기에 많은 합병증을 일으킨다. 고인슐린혈증이나 인슐린 저항을 보이는 청소년은 성인이 되어서 여러 심혈관 질환으로 이환될 수 있으므로 중등도 이상의 비만 청소년에서 인슐린, 인슐린저항지수, IGF-I, IGFBP-3의 변화를 추적 관찰해야 한다.

요 약

목 적 : 소아 비만은 전세계적으로 증가하고 있는 추세이며, 신체적으로나 정신적으로 장애를 일으킨다. 특히 고혈압, 관상동맥질환, 당뇨병 등의 성인병이 문제가 되고 있다. 이에 비만 청소년에서 혈중 인슐린, 인슐린저항지수, 유리 지방산, IGF-I, IGFBP-3를 측정하였고, 심혈관 질환으로 진행할 수 있는 위험인자로 유용한지 알아보기 위해 본 연구를 실시하였다.

방 법 : 64명의 중등도 이상의 비만 청소년을 대상으로 하였고, 같은 연령의 정상 청소년 20명을 대조군으로 하였다. 신장, 체중을 이용하여 비만도와 체질량지수를 산출하였고, 안정된 상태에서 수축기, 이완기 혈압을 측정하였다. 10시간 이상 금식 후 총 콜레스테롤, 중성지방, HDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, AST, ALT, 혈당, 인슐린, 유리지방산, IGF-I, IGFBP-3를 측정하였다.

결 과 : 인슐린은 비만군에서 $15.6 \pm 7.0 \mu\text{IU/mL}$ 로 정상군보다 유의하게 높았고($P < 0.01$), 인슐린저항지수도 비만군에서 64.6 ± 31.6 으로 정상군보다 유의하게 높았다($P < 0.01$). IGF-I은 비만군에서 $498.1 \pm 122.2 \text{ ng/mL}$ 로 정상군보다 유의하게 높았고($P < 0.05$), IGFBP-3도 비만군에서 $3,777 \pm 471 \text{ ng/mL}$ 로 정상군보다 유의하게 높았다($P < 0.05$). 인슐린은 체질량지수($r=0.394$), 비만도($r=0.304$)와 양의 상관관계를 나타냈다. IGFBP-3는 비만도($r=0.419$), 이완기 혈압($r=0.264$), 체질량지수($r=0.247$)와 양의 상관관계를 보였다. 인슐린저항지수는 체질량지수($r=0.595$), 혈중 중성지방($r=0.515$), 비만도(0.469)와 양의 상관관계를 나타냈다.

결 론 : 비만 청소년에서 혈중 인슐린, 인슐린저항지수, IGF-I, IGFBP-3가 증가하였다. 청소년 비만에서 이들 검사는 심혈관 질환으로의 진행을 예측하는데 유용하리라 생각한다.

References

- 1) Sabin MA, Crowne EC, Shield JPH. The prognosis in

- childhood obesity. *Curr Paediatr* 2004;14:110-4.
- 2) Freemark M, Bursey D. The effects of metformin on body mass index and glucose tolerance in obese adolescents with fasting hyperinsulinemia and a family history of type 2 diabetes. *Pediatrics* 2001;107:E55.
 - 3) Sigal RJ, EL-Hashimy M, Martin BC, Soeldner JC, Krolewski AS, Warram JH, et al. Acute postchallenge hyperinsulinemia predicts weight gain: A prospective study. *Diabetes* 1997;46:1025-9.
 - 4) Wolk K, Larsson SC, Vessby B, Wolk A, Brismar K. Metabolic, anthropometric, and nutritional factors as predictors of circulating insulin-like growth factor binding protein-1 levels in middle-aged and elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1879-84.
 - 5) Schoen RL, Schragin J, Weissfeld JL, Thaete FL, Evans RW, Rosen CJ, et al. Lack of association between adipose tissue distribution and IGF-1 and IGFBP-3 in men and women. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2002;11:581-6.
 - 6) Maccario M, Ramunni J, Oleandri SE, Procopio M, Grottoli S, Rosseto R, et al. Relationships between IGF-1 and age, gender, body mass, fat distribution, metabolic and hormonal variables in obese patients. *Int J Obes Relat Metab Disor* 1999;23:612-8.
 - 7) Yamamoto H, Kato Y. Relationship between plasma insulin-like growth factor I(IGF-1) levels and body mass indices(BMI) in adults. *Endocr J* 1993;40:41-5.
 - 8) Teramukai S, Rohan T, Eguchi H, Oda T, Shinchi K, Kono S. Anthropometric and behavioral correlates of insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding protein 3 in middle-aged Japanese men. *Am J Epidemiol* 2002;156:344-8.
 - 9) Probst-Hensch NM, Yuan JM, Stanczyk FZ, Gao YT, Ross RK, Yu MC. IGF-1, IGF-2 and IGPBP-3 in prediagnostic serum: association with colorectal cancer in a cohort of Chinese men in Shanghai. *Br J Cancer* 2001;85:1695-9.
 - 10) Hong YM, Moon KR, Seo JW, Sim JG, Yoo KW, Jeong BJ, et al. National wide study on body mass index, skin-fold thickness, arm circumference in Korean children. *Korean J Pediatr* 1999;42:1186-206.
 - 11) Decsi T, Molnar D. Insulin resistance syndrome in children: pathophysiology and potential management strategies. *Pediatr Drugs* 2003;5:291-9.
 - 12) Casbi G, Torok K, Jeges S, Molnar D. Presence of metabolic cardiovascular syndrome in obese children. *Eur J Pediatr* 2000;159:91-4.
 - 13) Schulman GL. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000;106:171-6.
 - 14) Sandhu MS, Gibson JM, Heald AH, Dunger DB, Wareham NJ. Association between insulin-like growth factor-1: insulin-like growth factor-binding protein-1 ratio and metabolic and anthropometric factors in men and women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:166-70.
 - 15) Gomez JM, Maravall FJ, Gomez N, Navarro MA, Casamitjana R, Soler J. The IGF-1 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.
 - 16) Baumann G, Shaw MA, Amburn K. Circulating growth hormone binding proteins. *J Endocrinol Invest* 1994;17:67-81.
 - 17) Gascon F, Valle M, Martos R, Zafra M, Morales R, Castano MA. Childhood obesity and hormonal abnormalities associated with cancer risk. *Eur J Cancer Prev* 2004;13:193-7.
 - 18) Vaccaro F, Cianfarani S, Pasquino AM, Boscherini B. Is obesity-related insulin status the cause of blunted growth hormone secretion in Turner's syndrome? *Metabolism* 1995;44:1033-7.
 - 19) Kunitomi M, Wada J, Takahashi K, Tsuchiyama Y, Mimura Y, Hida K, et al. Relationship between reduced serum IGF-1 levels and accumulation of visceral fat in Japanese men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:361-9.
 - 20) Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest* 1996;97:2601-10.
 - 21) Ben-shlomo Y, Holly J, McCarthy A, Savage P, Davies D, Gunnell D, et al. An investigation of fetal, postnatal and childhood growth with insulin-like growth factor-I and binding protein 3 in adulthood. *Clinical Endocrinol* 2003;59:366-73.
 - 22) Heald AH, Anderson SG, Ivison F, Laing I, Gibson JM, Cruickshank K. C-reactive protein and the insulin-like growth factor(IGF)-system in relation to risk of cardiovascular disease in different ethnic groups. *Atherosclerosis* 2003;170:79-86.
 - 23) Gayet C, Bailhache E, Dumon H, Martin L, Siliart B, Nguyen P. Insulin resistance and changes in plasma concentration of TNF alpha, IGF1, and NEFA in dogs during weight gain and obesity. *J Anim Physiol Anim Nutr* 2004;88:157-65.
 - 24) Andronico G, Mangano MT, Nardi E, Mule G, Piazza G, Cerasola G, et al. Insulin-like growth factor 1 and sodium-lithium countertransport in essential hypertension and in hypertensive left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 1993;11:1097-101.
 - 25) Diez J, Ruilope LM, Rodicio JL. Insulin response to oral glucose in essential hypertensives with increased circulating levels of insulin growth factor 1. *J Hypertens Suppl* 1991;9:S174-5.
 - 26) Bayes-Genis A, Conover CA, Schwarz RS. The insulin-like growth factor axis: a review of atherosclerosis and stenosis. *Cir Res* 2000;86:125-30.
 - 27) Molnar D, Torok K, Erhardt E, Jeges S. Safety and efficacy of treatment with an ephedrine/caffeine mixture: the first double-blind placebo-controlled pilot study in adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:1573-8.