

제2형 당뇨병환자에서의 인슐린양 성장인자 결합단백질-3 (IGFBP-3) promoter -202 A/C 유전자 다형성

연세대학교 의과대학 내과학교실

남지선 · 공지현 · 노태웅 · 김철식 · 박종숙 · 김혜진 · 최유경,
임재운 · 강은석 · 안철우 · 차봉수 · 이은직 · 임승길 · 김경래 · 이현철

Genetic Polymorphism of Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3 (IGFBP-3) Promoter Gene in Type 2 DM patients

Ji Sun Nam, Ji Hyun Kong, Tae Woong Noh, Chul Sik Kim, Jong Suk Park, Hye Jin Kim, You Kyoung Choi, Jae Yun Lim, Eun Seok Kang, Chul Woo Ahn, Bong Soo Cha, Eun Jig Lee, Sung Kil Lim, Kyung Rae Kim, Hyun Chul Lee

Department of Internal Medicine, Yongdong Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

- Abstract -

Backgrounds: IGFs share approximately 50 percent of their amino acid with insulin and are largely bound to IGFBP-3, and they are known to be important in glucose metabolism. We evaluated the impact of IGFBP-3 promoter -202 polymorphism on concentration of IGF-I and IGFBP-3, and its relationship with different clinical characteristics of type 2 diabetes (T2DM).

Method: A single nucleotide polymorphism at -202 locus of the IGFBP-3 promoter was genotyped for T2DM patients and the controls in their forties. Then, we compared concentrations of IGF-I and IGFBP-3, IGFBP-3 promoter -202 polymorphisms, and other clinical characteristics between diabetes group and the control.

Results: Total of 169 subjects were enrolled. IGF-I levels of diabetes group were lower than those of the control, while IGFBP-3 levels of diabetes group were higher than the control. Among IGFBP-3 promoter -202 polymorphisms, AA occurred in 31 subjects (42.5%), AC in 33 (45.2%), and CC in 20 (27.4%) in control group. IGFBP-3 level was highest in AA group and lowest in CC group, and, IGF-I/IGFBP-3 molar ratio was lower in AA group than AC and CC groups. In diabetes group, AA occurred in 42 patients (50%) and AC in 42 patients (50%) without any significant difference between the two groups. IGF-I was in a negative correlation with weight, height, BMI and FBS. And IGFBP-3 correlated positively with BMI, FBS, and cholesterol.

책임저자: 안철우, 연세대학교병원 의과대학 영동 세브란스병원 내과학교실
* 본 연구는 서울시 산학연 협력사업(10526)의 지원에 의해 이루어진 것임.

Conclusion: T2DM patients had decreased levels of IGF-I and increased levels of IGFBP-3, which can reduce IGF-I/IGFBP-3 molar ratio and free IGF-I. In other words, low free IGF-I level can give rise to T2DM. IGFBP-3 promoter -202 genotype has a control over concentration of IGFBP-3, but not weight, height, and BMI. However, IGFBP-3 is in a positive correlation with BMI. Thus, we propose that IGFBP-3 promoter -202 genotype may influence glucose metabolism not only by directly controlling IGFBP-3 concentration, but also through BMI indirectly.

Key Words: Insulin-like growth factor, Insulin-like growth factor binding protein-3, Insulin-like growth factor binding protein-3 promoter -202 polymorphism, Type 2 diabetes mellitus

서론

당뇨병은 전 세계 모든 나라에서 주목 받고 있는 만성 질환이며, 대부분의 나라에서 사망원인의 5번째 이상을 차지하는 중요한 질환이다¹⁾. 우리나라에서도 과거 30년간의 급속한 서구화 및 경제 발전에 따라 당뇨병환자의 수는 급격히 증가하고 있어 1970년대 1% 미만으로 추정되었던 당뇨병의 유병률이 남자 9.73%, 여자 7.95%에 이르고 있다²⁾. 당뇨병은 만성 대사성 질환으로 고혈압, 비만, 이상지질혈증, 인슐린저항성 및 이로 인한 대혈관 합병증과 밀접한 연관이 있어³⁾, 우리 나라에서도 당뇨병의 중요성이 부각되고 있다. 당뇨병에 대한 다양한 방면의 연구가 진행되고 있는 가운데, 인슐린양 성장인자 (Insulin-like growth factor, IGF) 및 인슐린양 성장인자 결합단백질 (insulin-like growth factor binding protein, IGFBP)과 포도당 대사에 대한 연구들도 보고되고 있는데, 이 연구들에서 IGF와 IGFBP의 축이 포도당 항상성을 유지하는데 중요한 역할을 할 것이라고 생각되고 있으며⁴⁾, 최근 IGFBP-3의 유전자 다형성과 신체지수가 관련이 있을 것이라는 발표⁵⁾가 있어 관심을 더하고 있다.

IGF는 인슐린과 약 50%의 아미노산이 동일한 성장인자로⁶⁾, 간 및 여러 조직⁷⁾에서 생산되며 간, 근육, 지방조직에 주로 작용하는 인슐린⁸⁾과 달리, 거의 모든 조직에 작용한다⁹⁾. IGF-I과 IGF-II, 그리고 IGFBP는 세포의 증식과 대사에 중요한 역할을 하며¹⁰⁾, 특히 IGF-I은 출생 이후 성장조절에 중요한 역할을 한다⁹⁾. IGF-I은 인슐린과 비교하여 체내에서 비교적 높

은 농도로 순환하고, IGF-I의 혈청 농도는 성장호르몬의 영향을 받을 뿐만 아니라, 인슐린의 영향을 받고 있으며, 특히 간의 인슐린 농도는 IGF-I을 정상적으로 생산하는데 영향을 미친다¹¹⁾. 간질액에 존재하는 IGF-I은 IGF-I수용체와 인슐린/IGF-I 혼성 (hybride) 수용체에 결합한다¹²⁾. 혼성수용체는 인슐린에 비하여 20배 더 높은 친화력으로 IGF-I과 결합하며 세포 내에서 인슐린 수용체와 관련된 신호체계를 활성화시킨다¹³⁾. 실제로, 제2형 당뇨병환자들에게 IGF-I을 6주간 투여한 결과 혈당과 혈중 인슐린농도를 낮추었으며, 3~4배의 인슐린 감수성을 향상시켰다¹⁴⁾. 또한 건강지원자에게 IGF-I을 농도별로 12주간 투여한 결과, IGF-I농도를 높게 하여 투여한 군에서 공복 혈당과 낮 동안의 평균 혈당이 감소하였으며, 당화혈색소가 대조군에 비해 1.6% 감소하였다¹⁵⁾. 따라서 IGF-I은 체내에서 인슐린과 같이 인슐린 감수성을 증가시켜 당대사를 호전시킬 것으로 생각된다^{4,7)}.

IGF-I의 대부분은 IGFBPs (IGFBP-1~6)와 결합하여 순환한다. 특히 IGF-I의 90% 이상이 IGFBP-3와 결합한다. IGFBP-3는 IGF의 반감기를 증가시켜 혈중 농도를 조절하고, IGF-I이 모세혈관을 통과하여 특정 조직에 접근하거나 인슐린 수용체에 결합하는 것을 제한함으로써 IGF-I의 생화학적 활성을 조절할 뿐만 아니라, IGF-I의 저장소로서의 역할을 한다¹⁶⁾. 그러나, 이러한 IGF-I 및 IGFBP-3의 농도는 나이¹⁷⁾, 영양상태¹⁸⁾, 에스트로젠, 부갑상선 호르몬, 글루코코르티코이드, 성장호르몬^{17,18)} 등에 영향을 받기도 한다. 제2형 당뇨병환자에서 비당뇨인에 비해 IGFBP-3의 농도가 높고 IGF-I/IGFBP-3 molar ratio가 낮으며^{19,20)},

IGF-I/IGFBP-3 molar ratio는 인슐린저항성, 지질대사, 비만 등과 관련되어 있다고 보고되어 있다²⁰⁾. 그 이외에도 IGF축의 변화로 인해 당뇨병성 신증, 허혈성 심질환 후 재형성 (remodeling) 질환, 종양 등에도 영향을 준다는 보고가 있어 IGFBP-3의 발현을 조절하는 기전에 대한 연구가 활발히 진행 중이다²¹⁾. 그 중에서 IGFBP-3 promoter -202 A/C 유전자 다형성은 IGFBP-3의 promoter 활성도와 관련이 있고 혈액내 IGFBP-3 농도의 조절과 연관이 있으며 종양의 발생 및 신체 지수와 관련되어 있다고 하였다^{5,21)}. 코카시안의 경우, 각 유전자형의 빈도수가 AC, CC, AA 순서였으나^{23,24)} 아시아의 경우 AA, AC, CC로^{25,26)} 코카시안과 동양인 사이에 차이가 있을 것이라고 여겨지고 있는데, AA, AC, CC 순서대로 IGFBP-3의 농도가 높게 나왔다는 보고가 있다²⁷⁾. 따라서 이러한 IGF-I과 IGFBP-3의 효과를 고려해 볼 때 IGFBP-3의 promoter -202 A/C 유전자 다형성이 당대사에 연관성이 있을 것으로 생각된다.

따라서, 본 연구에서는 정상인과 제2형 당뇨병환자 중에서 IGF-I, IGFBP-3, IGF-I/IGFBP-3 molar ratio의 혈중 농도의 차이, promoter -202의 유전자형에 따른 IGFBP-3 혈중 농도의 차이 및 임상적 특징, 그리고 IGF-I와 IGFBP-3 농도에 따른 신체 지수 및 제2형 당뇨병과의 관계를 알아보았다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

2005년 5월 1일부터 2005년 6월 30일까지 영동세브란스병원 건강검진센터에 내원한 40세에서 53세 사이의 사람들 중 당뇨병을 진단받은 적이 없고, 경구혈당강하제를 복용한 과거력이 없으며, 공복 혈당이 110 mg/dL 미만인 사람들을 정상군으로 하였으며, 영동세브란스병원 내분비대사내과에서 제2형 당뇨병을 진단 (2005 American Diabetes Association 진단기준)받고 추적관찰 중인 40세에서 53세 사이의 환자를 당뇨병군으로 하여 이 중 연구 참여를 서면

상으로 동의한 사람들을 대상으로 하였다.

대상자 중에서 신 기능 및 간 기능이 저하되었거나, 악성 종양으로 치료중이거나 치료 받았던 사람, 임신 중이거나 수유 중 혹은 조기에 폐경이 된 사람, 난소 적출술을 시행 받았던 사람, 급성 염증성 질환이 있는 사람, 혈액 검사상 빈혈이 관찰되거나, 갈슘, 인 및 전해질에 이상이 있는 사람, 인슐린 치료를 받고 있는 사람, 스테로이드를 복용중인 사람, 그 외 다른 내과적 질환을 가진 환자들은 제외하였다.

2. 연구 방법

1) 신체 측정

공복 상태에서 신장, 체중을 측정하고 이로부터 체질량지수 (Body Mass Index, BMI)를 산출하였다. 체질량지수는 체중 (kg)을 신장 (m)을 제곱한 것으로 나누어 계산하였다.

$$\text{체질량지수 (BMI)} = \text{체중 (kg)} / \text{신장}^2 (\text{m}^2)$$

2) 임상적 특징

수축기 및 이완기 혈압을 측정하고, 건강검진센터에 내원한 정상군의 경우, 문진표를 통해 개인병력, 흡연력, 음주력, 가족력 및 약물 복용력을 확인하였고, 당뇨병군의 경우 면접 및 차트 조사를 통하여 당뇨병의 유병기간을 포함한 병력, 흡연력, 음주력, 가족력 및 현재 복용중인 약물을 조사하였다.

3) IGF-I 및 IGFBP-3의 혈중 농도 측정

IGF-I과 IGFBP-3는 면역형광법 chemiluminescent immuno metric assay²⁸⁾를 이용하여 측정하였으며 방법은 다음과 같다. 혈청을 10배 희석하여 쥐 (murine)의 IGF-I에 대한 단일클론항체 (murine monoclonal anti IGF-I antibody)가 코팅된 구슬형의 시약 {Alkaline phosphatase (bovine calf intestine) conjugated to polyclonal rabbit anti-IGF-I in buffer; DPC, Los Angeles, CA}과 항체 반응을 하게 하였다. 반응이 끝난 후 비결합 물질을 4~5회의 세척으로 제거하고 발광을 유도하는 기질시약 (chemi luminescent substrate; DPC,

Los Angeles, CA, USA)을 분주하였다. 발광반응이 진행되는 약 5분 동안 광자검출기 (Luminometer, Immulite 2000 Analyzer; DPC, Los Angeles, CA)로 37°C에서 초당 발광치를 측정하고 master curve를 보정한 calibration curve를 이용하여 정량값으로 환산하였다.

4) DNA 추출 및 IGFBP-3 유전자형의 결정

말초 혈액 혈장에서 DNA를 추출하고 중합효소 연쇄반응 (Polymerase chain reaction, PCR)을 시행하였다. Primer로 sense 5'-CTGAGTTGGCCAGGAGTGACT-3'와 anti-sense 5'-CGAG-CTCGGGGGCGTGCA-3'를 이용하였다. DNA polymerase, dNTPs, 그리고 reaction buffer가 혼합 되어있는 PCR Premix (AccuPower™; Bioneer, Daejeon, Korea)에 DNA 3 µL 증류수 19.75 µL, 1% dimethyl sulfoxide 0.25 µL와 PCR primer 0.4 µM와 0.25 U TaqBio thermstar DNA polymerase (GeneCraft, Ldinghausen, Germany)를 섞어 총 25 µL 용액을 준비하고 thermocycler (Applied Biosystems, Foster City, CA)를 이용하여 95°C에서 10 분간 DNA

amplification을 한 후 94°C에서 30초, 66°C에서 1분, 72°C에서 1분의 과정을 40회 시행하고 72°C에서 5 분간 extension을 시행 후 종료하였다. PCR 생성물의 반은 2.5% agarose gel에서 전기영동을 하여 168 bp의 PCR 생성물을 확인하고 나머지는 FspI (New England Biolabs, Beverly, M.A., USA)을 이용하여 37°C에서 4시간 동안 digestion 후 2.5% agarose gel에서 전기영동하여 유전자형을 확인하였다. FspI restriction site가 존재하는 경우, 168-bp PCR fragment는 116- 및 52-bp fragment로 분리되었고, FspI restriction site의 존재 유무에 따라 있는 경우 C-allele로, 없는 경우 A-allele로 정하였다.

5) 생화학적 특징

12시간이상 공복 상태에서 채혈하였으며, 백혈구 및 혈색소를 검사하였고, 신기능 검사 (BUN, Creatinine), 간기능 검사 (AST, ALT, albumin)를 시행하였으며, 전해질 (Na, K, Cl, tCO₂, calcium, inorganic phosphate) 과 포도당, 당화 혈색소, 콜레스테롤 농도를 포함한

Table 1. Clinical Baseline Characteristics of Subjects

	Control (n = 85)	Diabetes (n = 84)	P value
Sex (M/F)	43/42	54/30	0.087
Age (years)	46.0 ± 6.3	45.1 ± 5.2	0.107
Weight (kg)	63.6 ± 10.4	68.7 ± 12.4	0.150
Height (cm)	162.6 ± 8.3	165.2 ± 8.3	0.799
BMI (kg/m ²)	24.0 ± 2.8	25.1 ± 3.7	0.025
FHx of CA (persons)	16	12	0.687
SBP (mmHg)	127 ± 18.0	128.3 ± 16.2	0.202
DBP (mmHg)	79.7 ± 12.1	81.0 ± 9.8	0.082
Bun (mg/dL)	14.2 ± 3.6	14.9 ± 5.6	0.335
Cr (mg/dl)	14.9 ± 5.6	0.9 ± 0.2	0.091
SGOT (IU/L)	23.9 ± 7.5	22.4 ± 9.7	0.152
SGPT (IU/L)	23.4 ± 12.8	27.6 ± 17.7	0.141
Albumin (mg/dL)	4.4 ± 0.4	4.5 ± 0.4	0.106
T-cholesterol (mmol/L)	5.0 ± 0.83	4.7 ± 1.2	0.069
FBS (mmol/L)	5.4 ± 0.7	8.3 ± 2.4	0.000
HbA1c (%)		8.7 ± 2.1	
Polymorphism (AA/AC/CC)	31/33/20	42/42/0	0.000

Meaning of abbreviations: BMI=Body Mass Index; FHx of CA=Family history of cancer; SBP=Systolic Blood Pressure; DBP=Diastolic Blood Pressure; Polymorphism= IGFBP-3 promoter -202 polymorphism

생화학적 검사를 시행하였다. 또한 요화학 검사와 혈액응고 검사도 시행하였다. 혈당은 포도당 산화효소법 (glucose oxidase)으로 측정하였다.

6) 통계

모든 결과는 평균 \pm 표준 편차로 나타내었다. 연속 변수 분석은 one way ANOVA test 및 Tukey 방법의 Post Hoc multiple comparison을 이용하였고, 명목 변수 분석은 chi-square test를 이용하여 분석하였으며, 단순상관분석은 피어슨 상관계수를 사용하였다. 양측 검정상 P value 0.05 미만을 통계학적으로 유의하다고 평가하였다.

결과

1. 대상자들의 임상적 특징

전체 대상자는 169명으로 남자가 97명, 여자가 72명이었으며, 정상군은 85명 (남자 43명, 여자 42명),

당뇨병군은 84명 (남자 54명, 여자 30명)이었다. 평균 나이는 정상군이 46.0 ± 6.3 세이고 당뇨병군은 45.1 ± 5.2 세로 두 군 간의 차이는 없었다. 평균 체중은 정상군과 당뇨병군에서 63.6 ± 10.4 kg 과 68.7 ± 12.4 kg로 당뇨병군에서 더 높게 나타났으나 통계학적으로 의의는 없었으며, 평균 신장은 각각 162.6 ± 8.3 cm과 165.2 ± 8.5 cm 이었다. 체질량지수는 정상군에서 24.0 ± 2.8 kg/m², 당뇨병군에서 25.1 ± 3.7 kg/m²으로 당뇨병군에서 높게 나타났다 ($P = 0.025$). 수축기 혈압은 정상군과 당뇨병군에서 각각 127 ± 18.0 mmHg과 128.3 ± 16.2 mmHg이었으며, 이완기 혈압은 79.7 ± 12.1 mmHg과 81.0 ± 9.8 mmHg로 차이가 없었다. 직계 가족 중에 악성 종양의 병력이 있는 경우는 정상군은 16명, 당뇨병군은 12명이었으며 (Table 1), 당뇨병환자의 당뇨병 이환기간은 평균 6.7 ± 6.5 년이였다.

공복 혈당은 정상군이 5.4 ± 0.7 mmol/L이었고 당뇨병군은 8.3 ± 2.4 mmol/L이었으며 콜레스테롤은 정상군에서 5.0 ± 0.8 mmol/L, 당뇨병군에서 $4.7 \pm$

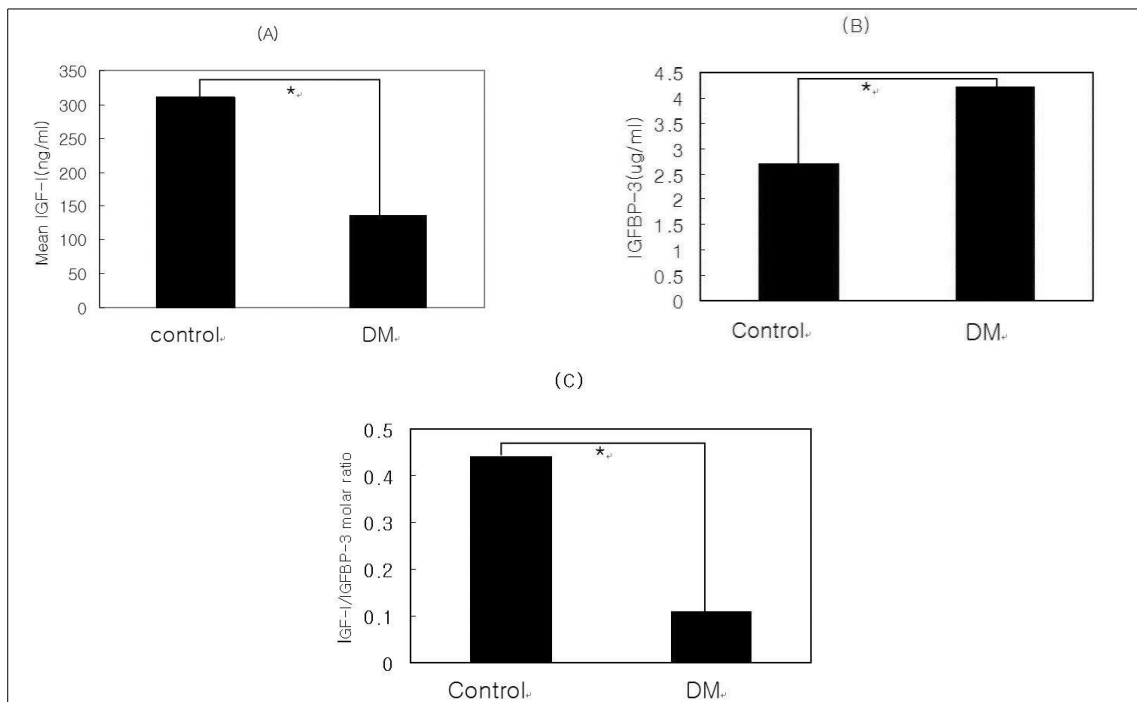


Fig. 1. Comparison of mean insulin-like growth factor-I (IGF-I) (A), insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) (B) level, and IGF-I/IGFBP-3 molar ratio (C) between control group and diabetes group.

* $P < 0.05$

1.2 mmol/L로 두 군 간에 차이는 없었다 (Table 1). 당뇨병군에서 평균 당화혈색소는 8.7 ± 2.2 %이었으며, 중성지방은 1.7 ± 0.9 mmol/L, 저밀도지단백은 2.7 ± 2.2 mmol/L 그리고 고밀도지단백은 1.2 ± 0.3 mmol/L이었다. 모든 대상자들의 신기능, 간기능검사, 혈액응고 검사 및 요화학검사는 정상이었고, 칼슘, 인 및 전해질검사에서도 정상소견을 보였으며, 호르몬 효과를 배제하기 위해 남녀로 나누어 분석하였을 때도 결과에 차이는 없었다.

2. 당뇨병환자에서의 IGF-I과 IGFBP-3의 혈중 농도

IGF-I혈중 농도는 정상군에서 311.6 ± 67.8 ng/mL,

당뇨병군에서 135.0 ± 48.8 ng/mL로 당뇨병환자들에서 낮았으며 ($P = 0.010$), 이와 반대로 IGFBP-3의 농도는 정상군에서 2.69 ± 0.6 μ g/mL, 당뇨병군에서는 4.2 ± 1.2 μ g/mL로 당뇨병환자들에서 유의하게 높았다 ($P = 0.000$). 또, IGF-I/IGFBP-3 molar ratio는 정상군에서 0.44 ± 0.10 , 당뇨병군에서 0.11 ± 0.03 으로 당뇨병환자들에서 유의하게 낮았다 ($P = 0.000$) (Fig. 1).

3. IGFBP-3의 promoter -202 A/C 유전자 다형성

IGFBP-3 promoter -202의 유전자다형성 검사는 정상군 한명이 검사를 거부하여 실시하지 못했으며, 검사 결과 AA 유전자형은 73명으로 전체의 43.5%,

Table 2. Relationships between IGFBP-3 Promoter -202 Polymorphism and Clinical Characteristics of Subjects in Control (A) And DM Group (B)

(A)	AA (n = 31)	AC (n = 33)	CC (n = 20)	P-value
Age (years)	45.7 \pm 5.2	45.0 \pm 3.0	52.4 \pm 8.7	0.000
Weight (kg)	61.6 \pm 8.8	64.9 \pm 11.4	63.0 \pm 9.0	0.407
Height (Ht)	162.0 \pm 8.2	162.9 \pm 8.1	161.6 \pm 8.9	0.844
BMI (kg/m ²)	23.3 \pm 2.4	24.3 \pm 2.9	24.1 \pm 2.6	0.274
FHx of CA (person)	0.2 \pm 0.4	0.2 \pm 0.4	0.2 \pm 0.4	0.900
SBP (mmHg)	125.3 \pm 17.0	130.5 \pm 19.1	122.5 \pm 15.7	0.247
DBP (mmHg)	78.0 \pm 12.1	82.6 \pm 12.7	76.5 \pm 9.4	0.136
FBS (mmol/L)	94.9 \pm 9.5	96.8 \pm 7.8	98.0 \pm 7.8	0.427
IGF-I (ng/ml)	310.7 \pm 56.4	322.3 \pm 63.5	294.1 \pm 82.3	0.326
IGFBP-3 (μ g/mL)	2.9 \pm 0.6	2.7 \pm 0.6	2.3 \pm 0.6	0.001
IGF-I/IGFBP-3 molar ratio	0.41 \pm 0.06	0.45 \pm 0.11	0.44 \pm 0.10	0.018
(B)	AA (n = 42)	AC (n = 42)		P-value
Age (years)	45.7 \pm 4.0	44.5 \pm 6.0		0.255
Weight (kg)	71.7 \pm 13.2	66.2 \pm 10.8		0.035
Height (cm)	166.0 \pm 7.8	164.8 \pm 8.4		0.480
BMI (kg/m ²)	25.9 \pm 4.1	24.5 \pm 3.2		0.081
FHx of CA (person)	0.2 \pm 0.4	0.2 \pm 0.4		0.900
SBP (mmHg)	125.5 \pm 15.2	130.7 \pm 16.5		0.140
DBP (mmHg)	80.3 \pm 10.3	81.8 \pm 9.6		0.512
FBS (mmol/L)	150.2 \pm 40.6	147.3 \pm 43.8		0.742
HbA1c (%)	8.5 \pm 3.2	8.8 \pm 2.3		0.590
IGF-I (ng/mL)	130.8 \pm 44.1	139.9 \pm 53.1		0.395
IGFBP-3 (μ g/mL)	4.3 \pm 1.2	4.2 \pm 1.2		0.671
IGF-I/IGFBP-3 molar ratio	0.11 \pm 0.08	0.13 \pm 0.06		0.175

AC 유전자형은 75명으로 44.6%, CC 유전자형은 20명으로 11.9%이었다. 정상군과 당뇨병군으로 나누었을 때는 정상인에서 AA, AC, CC 유전자형은 각각 31, 33, 20명 (42.5%, 45.2% 27.4%)이었으나, 당뇨병 환자에서는 42, 42, 0명 (50%, 50% 0%)으로 CC 유전자형은 없었다 (Table 1). 유전형의 빈도는 당뇨병군과 정상군 모두에서 Hardy-Weinberg 공식에 위배되었다.

IGFBP-3 promoter의 유전자형에 따라 당뇨병군과 정상에서 각각 AA, AC, CC 세 군으로 나누었을 때 성별, 체중, 신장, 체질량지수, 수축기와 이완기혈압, 약성 종양의 가족력에서는 차이가 없었으나 (Table 2), 정상군에서 IGFBP-3가 AA군에서 $2.9 \pm 0.6 \mu\text{g/mL}$, AC군에서 $2.7 \pm 0.6 \mu\text{g/mL}$, CC군에서 $2.3 \pm 0.6 \mu\text{g/mL}$ 로 통계학적으로 의미있게 AA, AC, CC군 순서로 높았으며, molar ratio도 AA군에서 0.41 ± 0.06 , AC군에서 0.45 ± 0.11 , CC군에서 0.48 ± 0.11 로 AA군에서 의미있게 낮았다. 또, 당뇨병군에서 통계학적으로 의미 있지는 않았으나 AA군의 IGF-1 농도가 130.8

$\pm 43.9 \text{ ng/mL}$ 로 AC군의 $139.9 \pm 53.1 \text{ ng/mL}$ 보다 높았고, IGFBP-3의 농도도 AA군에서 $4.3 \pm 1.2 \mu\text{g/mL}$, AC군에서 $4.2 \pm 1.2 \mu\text{g/mL}$ 로 낮았으며, IGF-1/IGFBP-3 molar ratio도 AA군에서 0.11 ± 0.05 , AC군에서 0.13 ± 0.06 으로 더 낮은 경향을 보였다 (Table 2, Fig. 2).

4. IGF-I과 IGFBP-3에 따른 임상적 특징

IGF-I 및 IGFBP-3와 신체적 지표 및 당뇨병과의 연관성을 알아보기 위해 IGF-I 및 IGFBP-3과 체중, 신장, 체질량지수, 혈압, 공복 혈당 및 콜레스테롤과의 단순상관분석 (Pearson's correlation analysis)을 시행하였다. IGF-I은 체중 ($r = -0.264$, $P = 0.001$), 신장 ($r = -0.232$, $P = 0.003$), 그리고 체질량지수와 음의 상관관계를 보였다 ($r = -0.179$, $P = 0.024$). 또한 공복 혈당과도 $r = -0.592$ ($P = 0.000$)로 음의 상관관계를 보였다.

IGFBP-3와는 체질량지수와 공복 혈당이, 피어슨

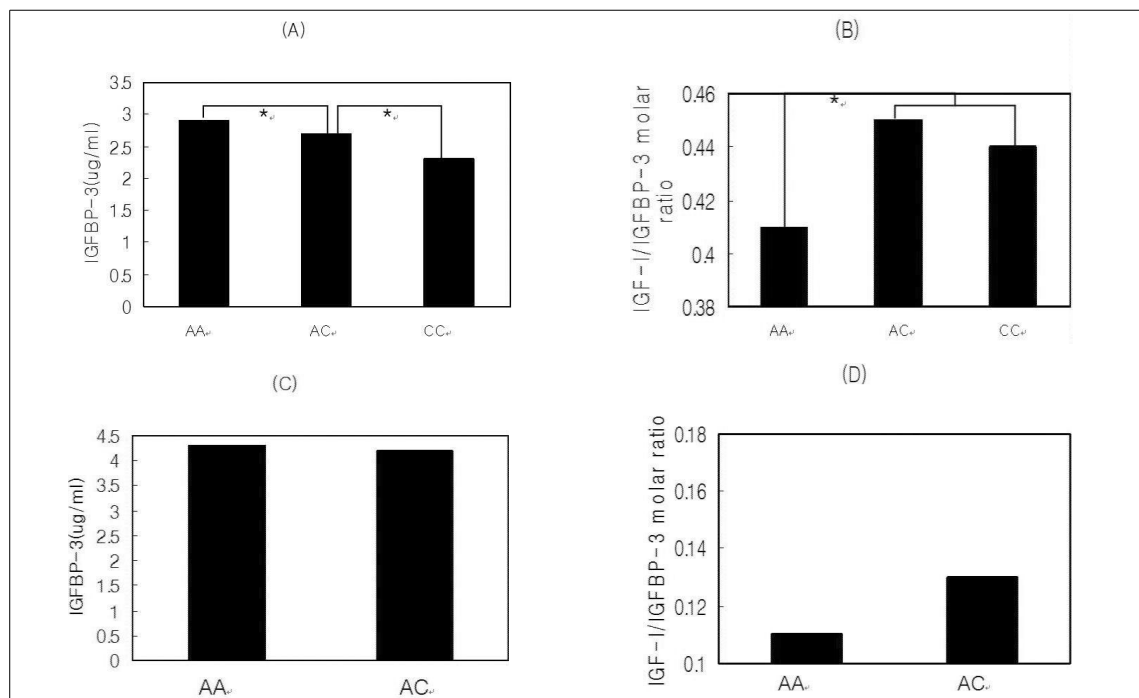


Fig. 2. Mean IGFBP-3 (A) concentration and IGF-1/IGFBP-3 molar ratio depend on IGFBP-3 promoter -202 polymorphism in control group, while there was no significant difference in concentration of IGFBP-3 (C) and IGF-1/IGFBP-3 molar ratio (D) in DM group.

* $P < 0.05$

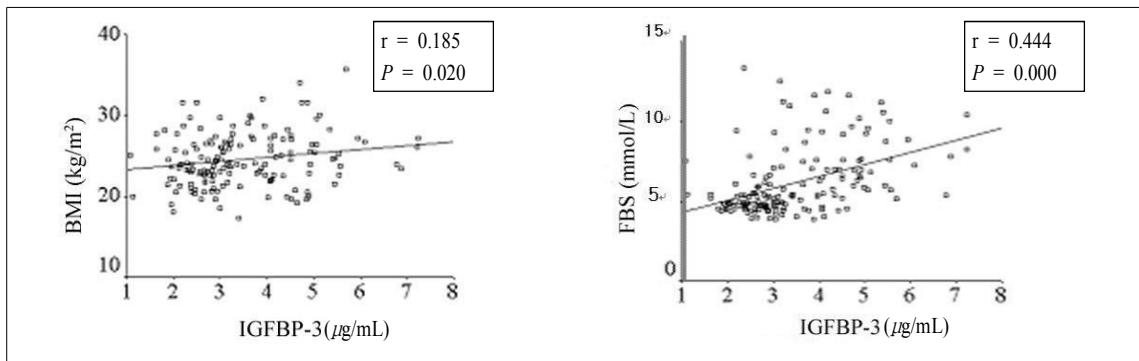


Fig. 3. IGFBP-3 is in a negative correlation with both BMI (A) and fasting plasma glucose (B).

상관계수 r 이 각각 0.185 ($P = 0.020$), 0.444 ($P = 0.000$)로 양의 상관관계를 보였으며 (Fig. 3) 콜레스테롤농도도 $r = 0.295$ ($P = 0.009$)로 역시 양의 상관관계를 보였다. IGF-1와 IGFBP-3는 $r = -0.369$ ($P = 0.000$)로 음의 상관관계가 있었으며, IGF-1 및 IGFBP-3와 수축기 및 이완기혈압은 관계가 없었다.

고찰

1957년에 Salmon과 Daughaday가 성장호르몬의 효과가, 성장호르몬이 직접 작용하여 나타나는 것이 아니라 다른 물질 즉 소마토메딘에 의하여 나타난다²⁹고 제시한 이후 소마토메딘의 대사 작용에 대하여 많은 연구가 진행되었다. 특히 인슐린과 유사한 구조를 갖고 있어 인슐린양 성장인자 (Insulin-like growth factor)로 명명되면서 당대사에 있어서 IGF-I의 역할에 대한 관심이 높아졌다³⁰.

이러한 IGF-I의 변화를 당뇨병환자에서 측정할 것을 보면, 그 결과도 다양하여 인슐린이 절대적으로 부족한 제1형 당뇨병환자에서 IGF-I은 감소³¹⁻³³되어 있거나 정상³⁴, 혹은 증가되어 있다³⁵고 보고되었다. 또한 제2형 당뇨병환자에서도 IGF-I의 변화에 대한 보고는 다양하였는데, Tan 등³⁶이 연령별로 IGF-I의 농도를 제1형과 제2형 당뇨병환자에서 조사한 결과 제1형과 제2형 당뇨병환자에서 모두 감소되었으나 제2형 당뇨병환자에서는 제1형보다 감소 정도가 낮았다. 이들은 IGF-I은 연령이나 당뇨병 형태에 의존하지 않고 단지 당화혈색소와 연관성이 있어 장기간

의 대사조절이 IGF-I에 중요한 영향을 미친다고 했다. Isley 등³⁷도 제1형 당뇨병환자에서보다는 미약하나 제2형 당뇨병환자에서도 IGF-I이 감소하는데 그 요인으로 세포 내의 당 및 다른 물질의 부족상태 같은 상대적인 영양결핍에 의한 대사 장애에서 유래된다고 하였고, Flier 등⁷은 2형 당뇨병환자의 간은 성장 호르몬에 대한 내성을 어느 정도 가지고 있기 때문에 성장호르몬은 증가하고 IGF-I은 감소된다고 하였다. 그러나 Merimee 등³⁸은 오히려 제2형 당뇨병환자에서 IGF-I의 약한 증가를 보인다고 하였고 최 등³⁹은 제2형 당뇨병환자에서 정상대조군과 차이가 없다고 하였다. 이러한 결과의 차이는 각 연구에서의 대상의 수에 따른 차이도 있겠지만, IGF-I 및 IGFBP-3의 농도가 나이, 영양상태, 에스트로젠, 부갑상선 호르몬, 글루코코르티코이드, 성장호르몬 등^{17,18,40}에 여러 가지 요인에 영향을 받고 있으며, 특히 나이에 따른 농도 차이가 크기 때문일 것으로 생각된다. 따라서 본 연구에서는 나이에 대한 영향을 배제하기 위하여 대상군을 40대부터 53세로 제한하였으며, 에스트로젠의 영향을 배제하기 위하여 임신이나 폐경, 난소절제술을 시행한 경우는 대상에서 제외하였고 혈중 칼슘과 인을 검사하여, 부갑상선호르몬이상을 배제하였으며, 글루코코르티코이드에 대한 영향을 배제하기 위해서 스테로이드를 복용중이거나 전해질에 이상이 발견되는 경우는 제외하였다. 그리고 다른 내과적 질환, 특히 소모성질환이 있는 경우와 악성 종양의 과거력이 있는 경우를 배제하였다. 그 결과 정상군과 당뇨병군으로 나누었을 때 나이, 체

중, 신장, 혈압에 차이는 없었으며, 직계가족의 악성 종양병력이 있었던 경우도 두 군 간에 차이가 없었다 (Table 1). 그러나, 체질량지수는 당뇨병군에서 정상군보다 더 높았고 IGF-I과IGF-I/IGFBP-3 molar ratio는 낮았으며 IGFBP-3는 높았다 (Table 1). 당뇨병환자들이 정상인에 비해 불량한 영양상태를 갖지 않았다고 객관적으로 볼 수 있는 지표가 없고, 환자들의 성장호르몬 수치에 대한 정보가 없었으므로 이러한 영향을 배제할 수 없으나, 환자들의 나이와 혈당조절상태를 보정한 뒤에도 당뇨병환자들에게 높은 IGF-I과 낮은 IGFBP-3가 지속되었으므로, IGF-I의 증가와 암이 양의 상관 관계가 있고, IGF-I의 대부분과 결합하여 유리 IGF-I을 감소시키는 IGFBP-3의 증가가 암 발생의 위험을 줄이는 것⁴¹⁾과 같이, 인슐린 수용체에 작용하는 IGF-I의 감소는 인슐린 감수성을 감소시키고, IGFBP-3의 증가가 유리 IGF-I를 더욱 감소시켜 당대사에 이상을 초래하였을 것으로 추측된다. Sandhu 등²⁶⁾도 615명의 45~60세의 정상인을 대상으로 5년간 추적 관찰한 결과, 혈중 IGF-I의 농도는 내당능장애나 제2형 당뇨병의 위험과 연관되었다고 하였으며 식후 2시간 혈당과 음의 상관관계가 있다고 하여 IGF-1의 농도가 당대사에 중요한 역할을 한다는 것을 보여주었다. 체질량지수의 증가는 인슐린저항성을 증가시켜 내당능장애 및 당뇨병을 유발할 수 있어 본 연구에서처럼 당뇨병군에서 체질량지수가 증가되어 있을 것으로 생각되나, IGF-I이나, IGFBP-3가 어떤 기전으로 체질량지수에 영향을 미치는지에 대하여는 더 연구되어야 할 것이다.

IGF-I의 대부분과 결합하고 있는 IGFBP-3의 유전자는 염색체 7p14-p12에 위치한다. IGFBP-3 promoter 내에 5군데 유전자 다형성이 있으며 그 중에 -202 locus polymorphism은 혈액 내 IGFBP-3농도를 조절하고 promoter 활성도와 관련되어 있다고 보고된 바 있다^{18,22)}. 이 polymorphism의 빈도는 코카시안과 동양인에서 보고된 것 사이에 차이가 있다. Sun 등²²⁾은 북아메리카에 거주하는 424명을 대상으로 한 연구에서 각 유전자형의 빈도수는 AA 120명 (22.9%), AC 247명 (47.1%), CC 157명 (30%)이었고 schernhammer

등²³⁾이 발표한 내용도 이와 유사하여 AC, CC, AA 유전자형 순이었으나, Wang 등²⁴⁾이 일본인 남자 272명을 대상으로 한 연구에서는 AA 152명 (55.9%), AC 105명 (38.6%), CC 15명 (5.5%)이었고, 박 등²⁵⁾이 한국인 99명을 대상으로 한 연구에도 이와 비슷하게 CC형이 AA와 AC형에 비해 상대적으로 적은 빈도수를 보여 코카시안과 동양인 사이에 차이가 있을 것으로 생각된다. 본 연구결과에서도 AA 73명 (43.5%), AC 75명 (44.6%) CC 20명 (11.9%)으로 CC 유전자형의 빈도수가 적어 (Table 2) 아시아에서 발표된 결과와 비슷하였다.

IGFBP-3 promoter의 -202 유전자형에 따라 당뇨병군과 정상군에서 각각 세군으로 나누어 비교해 보았을 때 정상군에서 신장, BMI, IGF-I, 공복혈당 및 혈압은 세 군 간에 차이가 없었으나 IGFBP-3, IGF-I/IGFBP-3 molar ratio에 차이가 있었다. IGFBP-3의 농도 차이는 Deal 등⁵⁾이 발표한 것과 같이 AA, AC, CC 순서대로 IGFBP-3 농도가 높게 나와 IGFBP-3 promoter -202 locus의 유전자는 IGFBP-3의 농도를 조절할 것으로 생각된다. 당뇨병환자군에서는 통계학적으로 의미있는 결과가 나오지 않았지만 AA군에서 AC군에 비해 낮은 IGF-I 및 IGF-I/IGFBP-3 molar ratio, 높은 IGFBP-3의 경향을 보였다. 본 연구에서 당뇨병환자군에서 CC군이 하나도 없었다는 점이 주목할 만한데, 비록 적은 대상자 수 및 대상자 선택에서 비롯되는 오류와 실험과정에서의 오류를 완전히 배제할 수 없지만, CC형의 IGFBP-3의 혈중 농도가 낮아 유리 IGF-I의 농도를 높임으로써 당뇨병 발생을 줄였을 가능성이 있을 것으로 생각된다. 또한, 정상군에서 의미있는 IGF-I/IGFBP-3 molar ratio의 차이는 AA군과 CC군 사이에서만 발견되었기 때문에, 당뇨병환자군에서 CC군이 없었기 때문에 당뇨병환자군에서는 의미있는 차이를 보지 못했을 가능성도 있다.

IGF-I 및 IGFBP-3와 임상적 특징과의 상관관계를 살펴본 결과, IGF-I은 체중, 신장, 체질량지수와 음의 상관관계를, 그리고 IGFBP-3는 체질량지수와 양의 상관관계가 있어, IGF-I 농도는 낮을수록, 그리고 IGFBP-3 농도는 높을수록 체질량지수가 높을 것으

로 생각된다. 또한 IGF-I과 공복 혈당과 음의 상관관계가, IGFBP-3는 공복 혈당과 양의 상관관계가 있어 IGF-I이 낮을수록, IGFBP-3는 높을수록 혈당이 높을 것으로 생각된다. 물론 대상군이 40대에서 50대 초반에 한정되어 있고 IGF-I이나 IGFBP-3에 영향을 미칠 수 있는 영양상태에 대한 평가나, 식사량에 대한 평가가 없었으며, 당뇨병환자의 공복 혈당의 경우 5.9~10.5 mmol/L 사이로, 측정된 혈당의 범위가 비교적 좁아 한계가 있으나, IGF-I 과 IGFBP-3는 신체지수와 당대사에 중요한 역할을 할 것으로 생각된다.

요약

연구배경: 인슐린과 약 50%의 아미노산이 동일한 IGF는 인슐린 감수성을 증가시켜 당대사를 호전시킬 것으로 생각되며, 대부분 IGFBP-3와 결합하고 있다. IGFBP-3 promoter-202 유전자형은 이러한 IGFBP-3의 발현과 당대사에 관련이 있을 것으로 생각되어 제2형 당뇨병환자에서 IGFBP-3 promoter -202 유전자형이 IGF-I, IGFBP-3 농도와 신체지수에 어떠한 영향을 미치는지 알아보하고자 하였다.

방법: 40대 정상인과 제2형 당뇨병환자를 대상으로, 체중, 신장, 체질량지수를 측정하였으며 IGF-I, IGFBP-3의 혈중 농도와 공복 혈당, 그리고 IGFBP-3 promoter -202 유전자형을 측정하였다.

결과: 전체 169명 중 당뇨병환자는 84명, 정상인은 85명이었으며 당뇨병군에서 IGF-I은 135.0 ± 48.8 ng/mL로 정상군의 311.6 ± 67.8 ng/mL보다 낮았고, IGFBP-3의 농도는 4.2 ± 1.2 µg/mL로 정상군의 2.7 ± 0.6 µg/mL보다 높았으며 IGF-I/IGFBP-3 molar ratio는 정상군에서 0.44 ± 0.10 , 당뇨병군에서 0.11 ± 0.03 으로 당뇨병군에서 낮았다. IGFBP-3 promoter -202 유전자다형성 검사에서 당뇨병군과 정상군을 각각 AA, AC, CC 세 군으로 나누었을 때 성별, 체중, 신장, 체질량지수, 수축기와 이완기혈압, 악성 종양의 가족력에서는 차이가 없었으나, 정상군에서 IGFBP-3가 AA군에서 2.9 ± 0.6 µg/mL, AC군에서 2.7 ± 0.6 µg/mL, CC군에서 2.3 ± 0.6 µg/mL로 통계학적

으로 의미있게 AA, AC, CC군 순서로 높았으며, molar ratio도 AA군에서 0.41 ± 0.06 , AC군에서 0.45 ± 0.11 , CC군에서 0.48 ± 0.11 로 AA군에서 의미있게 낮았다. IGF-I 및 IGFBP-3와 임상적 특징과의 상관관계를 보았을 때 IGF-I은 체중 ($r = -0.264$, $P = 0.001$), 신장 ($r = -0.232$, $P = 0.003$), 체질량지수 ($r = -0.179$, $P = 0.024$), 그리고 공복 혈당 ($r = -0.592$, $P = 0.000$)과 음의 상관관계를 보였다. IGFBP-3와는 체질량지수 ($r = 0.185$, $P = 0.020$), 공복 혈당 ($r = 0.444$, $P = 0.000$)과 콜레스테롤 농도 ($r = 0.295$, $P = 0.009$)가 양의 상관관계를 보였다.

결론: 당뇨병환자에서 IGF-I은 감소되어 있고, IGFBP-3는 증가되어 있어 유리 IGF-I의 농도가 감소되어 인슐린 감수성이 감소되었을 것으로 생각되며, IGFBP-3 promoter -202 유전자형 중에서 AA와 AC는 IGFBP-3의 농도를 증가시켜 인슐린 감수성을 감소시켰을 것으로 생각된다. 또한 IGFBP-3 promoter -202의 유전자형은 신체지수에 직접적으로 영향을 미치지 않는으나, IGFBP-3의 농도를 변화시켜 간접적으로 신체지수에 영향을 미침으로써 당대사에 작용할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. WHO: Prevention of diabetes mellitus. Technical Report Series. No. 844. Geneva; 1994
2. 김상아, 박웅섭, 어희철, 강혜영, 이대희, 이상욱, 곽연희, 송재석: 우리나라 당뇨병의 유병률과 관리상태. 대한내과학회지 533:10-7, 2005
3. Carroll PV, Christ ER, Bengtsson B, Carlsson L, Christiansen JS, Clemmons D, Hintz R, Ho K, Laron Z, Sizonenko P, Sonksen PH, Tanaka T, Thome M: Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: a review. Growth Hormone Research Society Scientific Committee. J Clin Endocrinol Metab 83:382-5, 1998
4. Clemmons DR: Role of insulin-like growth factormaintaining normal glucose homeostasis. Horm Res 62 Suppl1:77-82, 2004

5. Deal C, Ma J, Wilkin F, Paquette J, Rozen F, Ge B, Hudson T, Stampfer M, Pollak M: Novel promoter polymorphism in insulin-like growth factor-binding protein-3: correlation with serum levels and interaction with known regulators. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1274-80, 2001
6. Daughaday WH, Rotwein P: Insulin-like growth factors I and II: peptide, messenger ribonucleic acid and gene structures, serum, and tissue concentrations. *Endocr Rev* 10:68-91, 1989
7. Roith D: Insulin-like Growth Factors. *N Engl J Med* 336:633-40, 1997
8. Kahn CR: The molecular mechanism of insulin action. *Annu Rev Med* 36:429-51, 1985
9. LeRoith D, Adamo M, Werner H, Roberts CT Jr: Insulin-like growth factors, and their receptors as growth regulators in normal physiology and pathological states. *Trends Endocrinol Metab* 2:134-9, 1991
10. Stewart CE, Rotwein P: Growth, differentiation, and survival: multiple physiological functions for insulin-like growth factors. *Physiol Rev* 76:1005-26, 1996
11. Boni-Schnetzler M, Schmid C, Meier PJ, Froesch ER: Insulin regulates insulin-like growth factor I mRNA in rat hepatocytes. *Am J Physiol* 260:E846-51, 1991
12. Seely BL, Reichart DR, Takata Y, Yip C, Olefsky JM: A functional assessment of insulin/insulin-like growth factor-I hybrid receptors. *Endocrinology* 136:1635-41, 1995
13. Sakai K, Lowman HB, Clemmons DR: Increases in free, unbound insulin-like growth factor I enhance insulin responsiveness in human hepatoma G2 cells in culture. *J Biol Chem* 277:13620-7, 2002
14. Moses AC, Young SC, Morrow LA, O'Brien M, Clemmons DR: Recombinant human insulin-like growth factor I increases insulin sensitivity and improves glycemic control in type II diabetes. *Diabetes* 45:91-100, 1996
15. RH IGF-I in NIDDM Study Group: Evidence from a dose ranging study that recombinant insulin-like growth factor-I (RhIGF-I) effectively and safely improves glycemic control in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 45:27, 1996
16. Ferry JR, Cerri RW, Cohen P: Insulin-like growth factor binding proteins: new proteins, new functions. *Horm Res* 51:53-67, 1999
17. Conover CA, Clarkson JT, Bale LK: Effect of glucocorticoid on insulin-like growth factor (IGF) regulation of IGF-binding protein expression in fibroblasts. *Endocrinology* 136:1403-10, 1995
18. Katz LEL, Rosenfeld RG, Cohen P: Clinical significance of insulin-like growth factor binding proteins(IGFBPs). *Endocrinologist* 5:36-43, 1995
19. Krsek M, Skrha J, Sucharda P, Justova V, Lacinova A: Changes in IGF-I levels and its binding proteins in diabetes mellitus and obesity. *Cas Lek Cesk* 142:216-9, 2003
20. Paolisso G, Ammendola S, Buono A, Gambardella A, Riondino M, Tagliamonte M, Rizzo M, Carella C, Varricchio M: Serum levels of insulin-like growth factor-I(IGF-I) and IGF-binding protein-3 in healthy centenarians: relationship with plasma leptin and lipid concentration, insulin action, and cognitive function. *J Clin Endocrinol Metab* 82:2204-9, 1997
21. Spagnoli A, Chiarelli F, Vorwerk P, Boscherini B, Rosenfeld RG: Evaluation of the components of insulin-like growth factor (IGF)-IGF binding protein (IGFBP) system in adolescents with type 1 diabetes and persistent microalbuminuria: relationship with increased urinary excretion of IGFBP-3 18 kD N-terminal fragment. *Clin Endocrinol* 51:587-96, 1999
23. Sun G, Chagnon M, Bouchard C: A common polymorphism in the human insulin-like growth factor binding protein 3 gene. *Mol Cell Probes* 14:55-6, 2000
24. Scherhammer ES, Hankinson SE, Hunter DJ, Blouin MJ, Pollak MN: Polymorphic variation at the -202 locus in IGFBP3: Influence on serum levels of insulin-like growth factors, interaction with plasma

- retinol and vitamin D and breast cancer risk. *Int J Cancer* 107:60-4, 2003
25. Wang L, Habuchi T, Tsuchiya N, Mitsumori K, Ohyama C, Sato K, Kinoshita H, Kamoto T, Nakamura A, Ogawa O, Kato T: Insulin-like growth factor-binding protein-3 gene -202 A/C polymorphism is correlated with advanced disease status in prostate cancer. *Cancer Res* 63:4407-11, 2003
 26. 박종숙, 남주영, 김철식, 김뜰미, 조민호, 박진아, 안철우, 차봉수, 임승길, 김경래, 이현철: 노인에서 IGFBP-3 Promoter Polymorphism이 제2형 당뇨병에 미치는 영향. *임상노인의학회지* 5:216-22, 2004
 27. Sandhu MS, Heald AH, Gibson JM, Cruickshank JK, Dunger DB, Wareham NJ: Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and development of glucose intolerance: A prospective observational study. *Lancet* 359:1740-5, 2002
 28. Elmlinger MW, Kuhnel W, Weber MM, Ranke MB: Reference ranges for two automated chemiluminescent assays for serum insulin-like growth factor I(IGF-I) and IGF-binding protein 3 (IGFBP-3). *Clin Chem Lab Med* 42:654-64, 2001
 29. Daughaday WH, Hall K, Raben MS, Salmon WD Jr, van den Brande JL, wan Wyk JJ: Somatomedin: proposed destination for sulphation factor. *Nature* 235:107, 1972
 30. 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 Paediat* 84:646-50, 1995
 31. Acerini CL, Patton CM, Savage MO, Kernell A, Westphal O, Dunger DB: Randomised placebo-controlled trial of human recombinant insulin-like growth factor I plus intensive insulin therapy in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 350:1199-204, 1997
 32. Carroll PV, Umpleby M, Ward GS, Imuere S, Alexander E, Dunger D, Sonksen PH, Russell-Jones DL: rhIGF-I administration reduces insulin requirements, decreases growth hormone secretion, and improves the lipid profile in adults with IDDM. *Diabetes* 46:1453-8, 1997
 33. Nash M: Growth failure, somatomedin and growth hormone levels in juvenile diabetes mellitus-a pilot study. *Aust NZ J Med* 9:245-9, 1979
 34. Cohen MP, Jasti K, Rye DL: Somatomedin in insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 45:236-9, 1977.
 35. Ranke MB: Insulin-like growth factor-I treatment of growth disorders, diabetes mellitus and insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab* 16(4):190-207, 2005
 36. Tan K, Baxter RC: Serum insulin-like growth factor I levels in adult diabetic patients: The effect of age. *J Clin Endocrinol Metab* 63:651-5, 1986
 37. Isley WL, Underwood LE, Clemmons DR: Dietary components that regulate serum somatomedin-C concentration in humans. *J Clin Invest* 71:175, 1983
 38. Merimee TJ, Zapf J, Froesch ER: Insulin-Like Growth Factors. Studies in diabetics with and without retinopathy. *New Engl J Med* 309:527, 1983
 39. 최웅환, 박원근, 신현호, 한인권, 김은주, 김선우: NIDDM 환자에서 혈당조절 전후의 Nitrogen Balance와 IGF-I변화에 관한 연구. *대한내과학회지* 34:24-31, 1987
 40. Cortizo AM, Lee PDK, Cedola NV, Jasper H, Gagliardino JJ: Relationship between non-enzymatic glycation and changes in serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-binding protein-3 levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 35:85-90, 1998
 41. Giovannucci E, Pollak M, Platz EA, Willet WC, Stampfer MJ, Majeed M, Colditz GA, Speizer FE, Hankinson SE: A prospective study of plasma insulin-like growth factor-1 and binding protein-3 and risk of colorectal neoplasia in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 9:345-9, 2000