

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

연세대학교 대학원

의 학 과

공 지 현

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

지도교수 김 경 래

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2005년 12월 일

연세대학교 대학원

의 학 과

공 지 현

공지현의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

연세대학교 대학원

2005년 12월 일

감사의 글

이 연구의 시작부터 끝까지 이끌어 주신 김경래 선생님과 연구가 진행될 수 있도록 물심양면으로 도와주신 안철우 선생님, 실험을 지도해 주신 장윤수 선생님과 논문을 세심하게 지도해 주시고 조언해 주신 이진성 선생님께 감사드립니다.

또한 실험 진행을 도와준 서윤주 연구원에게 감사드리며 전과정을 옆에서 지켜봐준 이성주, 김혜진, 김민수, 권성우, 이근만, 장진혁, 박종관과 김철식 선생님, 박종숙 선생님, 그리고 박진아 선생님께 감사를 드리며 항상 응원해 주시는 부모님께 감사드립니다.

저자 씀

차 례

| | |
|---|----|
| 국문요약 | 1 |
| I. 서론 | 3 |
| II. 재료 및 방법 | 6 |
| 1. 연구대상 | 6 |
| 2. 연구방법 | 7 |
| 가. 인체계측 | 7 |
| 나. 임상적 특징 | 7 |
| 다. IGF- I 및 IGFBP-3의 혈중 농도 측정 | 7 |
| 라. DNA 추출 및 IGFBP-3 유전자형의 결정 | 8 |
| 마. 생화학적 특징 | 9 |
| 바. 통계처리 | 9 |
| III. 결과 | 10 |
| 1. 대상자들의 임상적 특징 | 10 |
| 2. 당뇨병환자에서의 IGF- I 과 IGFBP-3 의 혈중 농도 | 12 |
| 3. IGFBP-3의 promoter - 202 A /C 유전자 다형성 | 13 |
| 4. IGF- I 과 IGFBP-3에 따른 임상적 특징 | 15 |
| IV. 고찰 | 16 |
| V. 결론 | 20 |
| 참고문헌 | 21 |
| 영문요약 | 28 |

그림 차례

| | |
|--|----|
| Figure 1. Comparison of mean insulin-like growth factor-I (IGF-I)(A) and insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3)(B) level between control group and diabetes group | 12 |
| Figure 2. Mean IGF- I (A) and IGFBP-3 (B) concentration depend on IGFBP-3 promoter -202 polymorphism | 14 |
| Figure 3. Correlation between BMI(A) and fasting plasma glucose(FBS)(B) and IGFBP-3 | 15 |

표 차례

| | |
|--|----|
| Table 1. Clinical baseline characteristics of subjects | 11 |
| Table 2. Relationships between IGFBP-3 promoter-202 polymorphism and clinical characteristics of subjects | 14 |

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

목적: 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- I 은 135.0 ± 48.8 ng/ml로 정상군의 311.6 ± 67.8 ng/ml보다 낮았고, IGFBP-3의 농도는 4.22 ± 1.20 ng/ml로 정상군의 2.69 ± 0.63 ng/ml보다 높았다. IGFBP-3 promoter -202 유전자다형성 검사에서 AA형은 73명(43.5%), AC형은 75명(44.6%), CC형은 20명(11.9%)이었으며 AA, AC, CC 세 군으로 나누었을 때 AA와 AC군에서 공복 혈당은 각각 127.8 ± 42.1 mg/dL와 125.0 ± 42.1 mg/dL로 CC군의 98.0 ± 7.76 mg/dL에 비해 높았다. IGF- I 의 농도는 AA군 207.7 ± 105.8 ng/mL, AC군 220.0 ± 107.6 ng/mL으로 CC군의 294.0 ± 82.3 mg/dL보다 낮았으며, IGFBP-3의 농도는 AA군이 3.68 ± 1.17 mg/dL, AC군이 3.57 ± 1.25 mg/dL으로 CC군의 2.28 ± 0.56 mg/dL보다 높았다. IGF- I 및 IGFBP-3와 임상적 특징과의 상관관계를 보았

을 때 IGF- I 은 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-1은 감소되어 있고, IGFBP-3는 증가되어 있어 유리 IGF- I 의 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.

핵심되는 말: 인슐린양 성장인자, 인슐린양 성장인자 결합단백질-3, 제2형 당뇨병, 유전자다형성

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

<지도교수 김정래>

연세대학교 대학원 의학과

공 지 현

I. 서론

당뇨병은 전세계 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 유병율이 남자 9.73%, 여자 7.95%에 이르고 있다². 당뇨병은 만성 대사성 질환으로 고혈압, 비만, 이상지질혈증, 인슐린 저항성 및 이로 인한 대혈관 합병증과 밀접한 연관이 있어³, 우리나라에서도 당뇨병의 중요성이 부각되고 있다. 당뇨병에 대한 다

양한 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 발표¹⁹가 있어 관심을 더하고 있다.

IGF는 인슐린과 약 50%의 아미노산이 동일한 성장인자로⁵, 간에서 생산되며 간, 근육, 지방조직에 주로 작용하는 인슐린⁶과 달리, 거의 모든 조직에 작용한다⁷. IGF-I 과 IGF-II, 그리고 IGFBP는 세포의 증식과 고사에 중요한 역할을 하며⁸, 특히 IGF-I 은 출생 이후 성장 조절에 중요한 역할을 한다⁷. IGF-I 는 인슐린과 비교하여 체내에서 비교적 높은 농도로 순환하고, IGF-I 의 혈청 농도는 성장 호르몬에 영향을 받을 뿐만 아니라, 인슐린에 영향을 받고 있으며, 특히 간의 인슐린 농도는 IGF-I 을 정상적으로 생산하는데 영향을 미친다⁹. 간 질액에 존재하는 IGF-I 는 IGF-I 수용체와 인슐린/IGF-I 혼성 (hybride) 수용체에 결합한다¹⁰. 혼성수용체는 인슐린에 비하여 20배 더 높은 친화력으로 IGF-I 와 결합하며 세포내에서 인슐린 수용체와 관련된 신호체계를 활성화시킨다¹¹. 실제로, 제 2형 당뇨병환자들에게 IGF-I 를 6주간 투여한 결과 혈당과 혈중 인슐린농도를 낮추었으며, 3-4배의 인슐린 감수성을 향상시켰다¹². 또한 건강지원자에게 IGF-I 를 농도별로 12주간 투여한 결과, IGF-I 농도를 높게 하여 투여한 군에서 공복 혈당과 낮 동안의 평균 혈당이 감소하였으며, 당화혈색소가 대조군에 비해 1.6% 감소하였다¹³. 따라서 IGF-I 는 체내에서 인슐린과 같이 인슐린 감수성을 증가시켜 당대사를 호전시킬 것으로 생각된다⁴.

IGF- I 의 대부분은 IGFBPs(IGFBP-1~6)와 결합하여 순환한다. 특히 IGF- I 의 90%이상이 IGFBP-3와 결합한다. IGFBP-3는 IGF의 반감기를 증가시켜 혈중 농도를 조절하고, IGF가 모세혈관을 통과하여 특정 조직에 접근하거나 인슐린 수용체에 결합하는 것을 제한함으로써 IGF의 생화학적 활성을 조절할 뿐만 아니라, IGF의 저장소로서의 역할을 한다¹⁴. 그러나, 이러한 IGF- I 및 IGFBP-3의 농도는 나이¹⁵, 영양상태¹⁶, 에스트로젠, 부갑상선 호르몬, 글루코코르티코이드, 성장호르몬^{15, 16} 등에 영향을 받기도 한다. 최근 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 중이다¹⁷. 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^{17,18}. 따라서 이러한 IGF- I 과 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 와 IGFBP-3 의 혈중 농도의 차이, IGFBP-3 promoter -202의 유전자형에 따른 IGFBP-3 혈중 농도의 차이 및 임상적 특징, 그리고 IGF- I 와 IGFBP-3 농도에 따른 신체 지수 와 제2형 당뇨병과의 관계를 알아보았다.

II. 재료 및 방법

1. 연구 대상

2005년 5월 1일부터 2005년 6월 30일까지 영동세브란스병원 건강검진센터에 내원한 40세에서 49세 사이의 사람들 중 당뇨병을 진단받은 적이 없고, 경구혈당강하제를 복용한 과거력이 없으며, 공복 혈당이 110mg/dL미만인 사람들을 정상군으로 하였으며, 영동세브란스병원 내분비대사내과에서 제 2형 당뇨병을 진단(2005 American Diabetes Association 진단기준)받고 추적관찰 중인 40세에서 49세 사이의 환자를 당뇨병군으로 하여 이 중 연구 참여를 서면상으로 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, 칼슘, 인 및 전해질에 이상이 있는 사람, 인슐린 치료를 받고 있는 사람, 스테로이드를 복용 중인 사람, 그 외 다른 내과적 질환을 가진 환자들은 제외하였다.

2. 연구 방법

가. 인체 계측

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

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

나. 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.

다. IGF- I 및 IGFBP-3의 혈중 농도 측정

IGF- I 과 IGFBP-3는 면역형광법 chemiluminescent immuno-metric assay(CLIA)¹⁹을 이용하여 측정하였으며 방법은 다음과 같다. 혈청을 10배 희석하여 쥐(murine)의 IGF- I 에 대한 단일클론 항체(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, USA}과 항체 반응을 하게 하였다. 반응이 끝난 후 비결합물질을

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, USA)로 37°C에서 초당 발광치를 측정하고 master curve를 보정한 calibration curve를 이용하여 정량값으로 환산하였다.

라. DNA 추출 및 IGFBP-3 유전자형의 결정

말초 혈액에서 DNA를 추출하고 증합효소 연쇄반응(Polymerase chain reaction, PCR)을 시행하였다. Primer로 senses 5'-CTGAGTTGGCCAGGAGTGACT-3'와 anti-sense 5'-CGAG-CTCGGGGGCGTGCA-3'를 이용하였다. DNA polymerase, dNTPs, 그리고 reaction buffer가 혼합 되어있는 PCR Premix (AccuPowerTM; 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, Lüdinghausen, Germany)를 섞어 총 25 µL 용액을 준비하고 thermocycler(Applied Biosystems, Foster City, CA)를 이용하여 95°C 에서 10 분간 DNA amplification을 한 후 94°C 에서 30초, 66°C 에서 1분, 72°C에서 1분의 과정을 40회 시행하고 72°C에서 5 분간 extension을 시행 후 종료한다. PCR 생성물의 반은 2.5% agarose gel에서 전기영동을 하여 168bp의 PCR 생성물을 확인하고 나머지는 FspI(New england biolabs, beverly, M.A., USA)을 이용하여 37°C 에서 4시간동안 digestion 후 전기영동하여 유전자형을 확인하였다.

마. 생화학적 특징

12시간이상 공복 상태에서 채혈하였으며, 백혈구 및 혈색소를 검사하였고, 신기능 검사(BUN, Creatinine), 간기능 검사(AST, ALT, Alkaline phosphatase, total bilirubin, albumin)를 시행하였으며, 전해질(Na, K, Cl, tCO₂, calcium, inorganic phosphate)과 포도당, C-peptide, 인슐린, 당화 혈색소, 콜레스테롤 농도를 포함한 생화학 적 검사를 시행하였다. 또한 요화학 검사와 혈액응고 검사도 시행 하였다. 혈당은 포도당 산화효소법(glucose oxidase)으로, C-peptide와 인슐린은 chemiluminescent immunometric assay로 각각 측정하였다.

바. 통계

모든 결과는 평균 \pm 표준 편차로 나타내었다. 연속변수 분석은 one way ANOVA test 를 이용하였고 명목변수 분석은 chi-square test를 이용하여 분석하였으며, 단순상관분석은 피어슨 상관계수를 사용하였다. 양측 검정상 p value 0.05 미만을 통계학 적으로 유의하다고 평가하였다.

III. 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 두군 간의 차이는 없었다($p=0.107$). 평균 체중은 정상군과 당뇨병군에서 63.6 ± 10.4 kg 과 68.7 ± 12.4 kg로 당뇨병군에서 더 높게 나타났으나 통계학적으로 의의는 없었으며($p=0.150$), 평균 신장은 각각 162.6 ± 8.3 cm과 165.2 ± 8.5 cm 이었다($p=0.799$). 체질량지수는 정상군에서 24.0 ± 2.75 kg/m², 당뇨병군에서 25.1 ± 3.7 kg/m²로 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($p=0.202, 0.082$). 직계 가족 중에 악성 종양의 병력이 있는 경우는 정상군은 16명, 당뇨병군은 12명이었으며($p=0.687$)(table 1), 당뇨병 환자의 당뇨병 이환기간은 평균 6.7 ± 6.5 년이었다.

공복 혈당은 정상군이 97 ± 13 mg/dL이었고 당뇨병군은 148 ± 42 mg/dL이었으며 콜레스테롤은 정상군에서 192.9 ± 32.1 mg/dL, 당뇨병군에서 181.8 ± 45.3 mg/dL로 두 군간에 차이는 없었다(table 1). 당뇨병군에서 평균 당화혈색소는 8.7 ± 2.2 %이었으며, 중성지방은 저밀도지단백은 105.6 ± 84.7 mg/dL 그리고 고밀도지단백은 45.2 ± 12.4 mg/dL이었다. 모든 대상자들의 신기능, 간기능검사, 혈액응고 검사 및 요화학검사는 정상이었고, 칼슘, 인 및 전해질검사에서도 정상 소견을 보였으며, 호르몬 효과를 배제하기 위해 남녀로 나누어 분석

하였을 때도 결과에 차이는 없었다(검사결과는 표기하지 않았음).

Table 1. Clinical baseline characteristics of subjects.

| | Control (n=85) | Diabetes (n=84) | <i>p</i> 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 ± 2.75 | 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 |
| FBS(mg/dL) | 97 ± 13 | 148 ± 42 | 0.000 |
| total cholesterol(mg/dL) | 192.9 ± 32.1 | 181.8 ± 45.3 | 0.069 |
| IGF- I (ng/ml) | 311.6 ± 67.8 | 135.0 ± 48.8 | 0.010 |
| IGFBP-3(ng/ml) | 2.69 ± 0.63 | 4.22 ± 1.20 | 0.000 |
| 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; (FBS=Fasting Plasma Glucose; Polymorphism= IGFBP-3 promoter -202 polymorphism

2. 당뇨병환자에서의 IGF- I 과 IGFBP-3의 혈중 농도

IGF- I 혈중 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 ± 0.63 ng/ml, 당뇨병군에서는 4.22 ± 1.20 ng/ml로 당뇨병환자들에서 유의하게 높았다($p=0.000$) (Table 1, Figure 1).

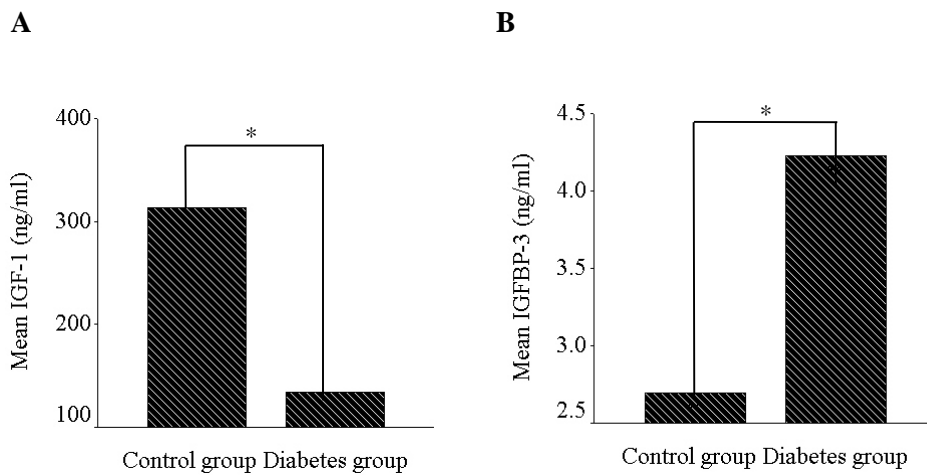


Figure 1. Comparison of mean insulin-like growth factor- I (IGF- I)(A) and insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3)(B) level between control group and diabetes group. (*; $p<0.05$)

3. IGFBP-3의 promoter -202 A/C 유전자 다형성

IGFBP-3 promoter -202 의 유전자다형성 검사는 당뇨병환자 한명이 검사를 거부하여 실시하지 못했으며, 검사 결과 AA 유전자형은 73명으로 전체의 43.5% , 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, 당뇨병환자에서는 42, 42, 0명(50%, 50% 0%)으로 CC 유전자형은 없었다(Table 1).

IGFBP-3 promoter의 유전자형에 따라 AA, AC, CC 세 군으로 나누었을 때 성별, 체중, 신장, 체질량지수, 수축기와 이완기혈압, 악성종양의 가족력에서는 차이가 없었으나(Table 2), AA와 AC군에서 공복 혈당이 127.8 ± 42.1 mg/dL와 125.0 ± 42.1 mg/dL로 CC군의 98.0 ± 7.76 mg/dL에 비해 높았다(Table 2). IGF- I 의 농도는 AA군 207.7 ± 105.8 ng/mL, AC군 220.0 ± 107.6 ng/mL 으로 CC군의 294.0 ± 82.3 mg/dL보다 낮았으며, IGFBP-3의 농도는 AA군이 3.68 ± 1.17 mg/dL, AC군이 3.57 ± 1.25 mg/dL으로 CC군의 2.28 ± 0.56 mg/dL보다 높았다(Table 2, Figure 2). 상기 결과는 정상군과 당뇨병군으로 나누어 분석하였을 때에도 비슷한 결과를 나타내었다(검사결과는 표기하지 않음).

Table 2. Relationships between IGFBP-3 promoter -202 polymorphism and clinical characteristics of subjects.

| | AA n=73 | AC n=75 | CC n=20 | <i>p</i> value |
|--------------------------|---------------|---------------|--------------|----------------|
| Age(years) | 45.8 ± 4.6 | 44.6 ± 5.0 | 52.4 ± 8.7 | 0.306 |
| Weight(kg) | 67.4 ± 12.6 | 65.4 ± 11.1 | 63.0 ± 9.0 | 0.279 |
| Height(cm) | 164.5 ± 8.2 | 163.8 ± 8.3 | 161.6 ± 8.9 | 0.687 |
| BMI(kg/m ²) | 24.7 ± 3.6 | 24.4 ± 3.1 | 24.1 ± 2.6 | 0.683 |
| FHx of CA(persons) | 12 | 12 | 4 | 0.931 |
| SBP(mmHg) | 125.7 ± 16.0 | 131.0 ± 17.6 | 122.5 ± 15.7 | 0.470 |
| DBP(mmHg) | 79.2 ± 11.1 | 82.2 ± 10.8 | 76.5 ± 9.4 | 0.071 |
| FBS(mg/dL) | 127.8 ± 42.1 | 125.0 ± 42.1 | 98.0 ± 7.76 | 0.011 |
| total cholesterol(mg/dL) | 186.5 ± 41.6 | 187.6 ± 38.6 | 187.6 ± 36.3 | 0.991 |
| DM (persons) | 42 | 42 | 0 | 0.011 |
| IGF- I (ng/ml) | 207.7 ± 105.8 | 220.0 ± 107.6 | 294.0 ± 82.3 | 0.006 |
| IGFBP-3(ng/ml) | 3.68 ± 1.17 | 3.57 ± 1.25 | 2.28 ± 0.56 | 0.000 |

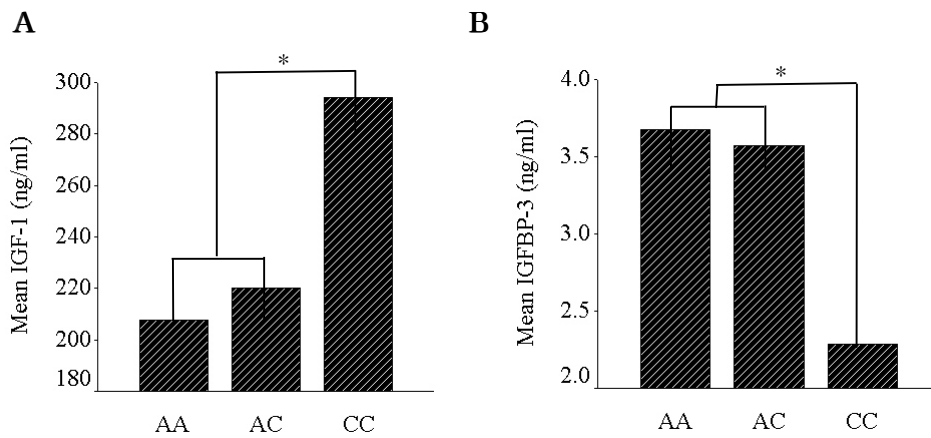


Figure 2. Mean IGF- I (A) and IGFBP-3 (B) concentration depend on IGFBP-3 promoter -202 polymorphism. (*; $p < 0.05$)

4. IGF- I 과 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- I 은 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, 피어슨상관계수 r 이 각각 0.185 ($p=0.020$), 0.444 ($p=0.000$)로 양의 상관관계를 보였으며(Figure 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- I 및 IGFBP-3와 수축기 및 이완기혈압은 관계가 없었다.

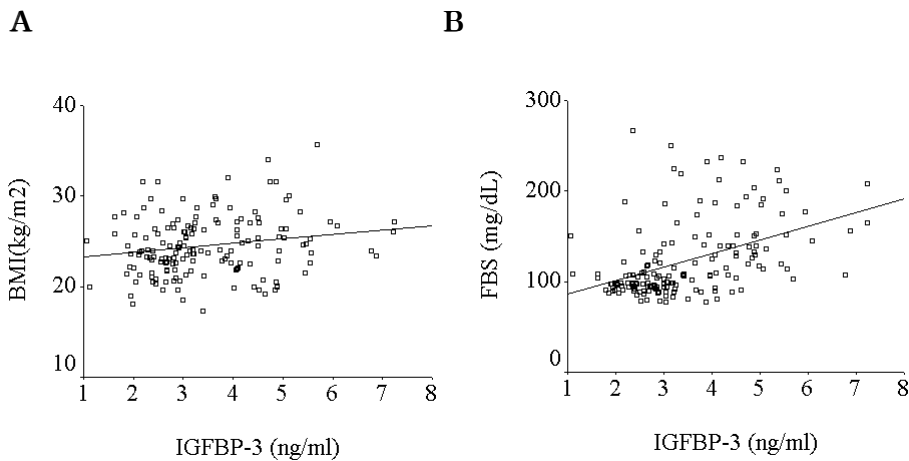


Figure 3. Correlation between BMI(A) and fasting plasma glucose(FBS)(B) and IGFBP-3.

IV. 고찰

1957년에 Salmon과 Daughaday가 성장호르몬의 효과가, 성장호르몬이 직접 작용하여 나타나는 것이 아니라 다른 물질 즉 소마토메딘에 의하여 나타난다²⁰고 제시한 이후 소마토메딘의 대사 작용에 대하여 많은 연구가 진행되었다. 특히 인슐린 유사한 구조를 갖고 있어 인슐린양 성장인자(Insulin-like growth factor)로 명명되면서 당대사에 있어서 IGF- I의 역할에 대한 관심이 높아졌다²¹.

이러한 IGF- I의 변화를 당뇨병환자에서 측정한 것을 보면, 그 결과도 다양하여 인슐린이 절대적으로 부족한 제1형 당뇨병환자에서 IGF- I은 감소^{22~24}되어 있거나 정상²⁵, 혹은 증가되어 있다²⁶고 보고되었다. 또한 제 2형 당뇨병환자에서도 IGF- I의 변화에 대한 보고는 다양하였는데, Tan 등²⁷이 연령별로 IGF- I의 농도를 제 1형과 제 2형 당뇨병환자에서 조사한 결과 제 1형과 제 2형 당뇨병환자에서 모두 감소되었으나 제 2형 당뇨병환자에서는 제 1형보다 감소정도가 낮았다. 이들은 IGF- I은 연령이나 당뇨병 형태에 의존하지 않고 단지 당화혈색소와 연관성이 있어 장기 대사조절(long term metabolic control)이 IGF- I에 중요한 영향을 미친다고 했다. Isley 등²⁸도 제 1형 당뇨병환자에서보다는 미약하나마 제 2형 당뇨병환자에서도 IGF- I가 감소하는 데 그 요인으로 세포내의 당 및 다른 물질의 부족상태 같은 상대적인 영양결핍에 의한 대사 장애에서 유래된다고 하였다. 그러나 Merimee 등²⁹은 오히려 제 2형 당뇨병환자에서 IGF- I의 약한 증가를 보인다고 하였고 최 등³⁰은 제 2형 당뇨병환자에서 정상대조군과 차이가 없다고 하였다. 이러한 결과의 차이는 각 연구에서의 대상의 수에 따른 차이도 있겠지만, IGF- I 및 IGFBP-3의 농도가 나이¹⁵, 영양상태¹⁶, 에스트로젠, 부갑상선 호르몬, 글루코코르티코이드,

성장호르몬^{15, 16} 등에 여러 가지 요인에 영향을 받고 있으며, 특히 나이에 따른 농도차이가 크기 때문일 것으로 생각된다. 따라서 본 연구에서는 나이에 대한 영향을 배제하기 위하여 대상군을 40대로 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 소모성 질환이 있는 경우와 악성 종양의 과거력이 있는 경우를 배제하였다. 그 결과 정상군과 당뇨병군으로 나누었을 때 나이, 체중, 신장, 혈압에 차이는 없었으며, 직계가족의 악성종양병력이 있었던 경우도 두군 간에 차이가 없었다(Table 1). 그러나, 체질량지수는 당뇨병군이 더 높았으며 IGF-I 은 정상군에 비해 낮았고 IGFBP-3는 더 높았다(Table 1). 특히 IGF-I 은 이전의 연구^{28,30}와는 다르게 당뇨병군과 정상군 사이에서 뚜렷한 차이가 있었으며, IGFBP-3의 유의한 차이는 저자들이 아는 한 처음 보고된 결과이다. 이것은, IGF-I 의 증가와 암이 양의 상관 관계가 있고, IGF-I 의 대부분과 결합하여 유리 IGF-I 를 감소시키는 IGFBP-3의 증가가 암 발생의 위험을 줄이는 것³¹과 같이, 인슐린 수용체에 작용하는 IGF-I 의 감소는 인슐린 감수성을 감소시키고, IGFBP-3의 증가가 유리 IGF-I 를 더욱 감소시켜 당대사에 이상을 초래하였을 것으로 추측된다. Sandhu등³²도 615명의 45~60세의 정상인을 대상으로 5년간 추적 관찰한 결과, 혈중 IGF-I 의 농도는 내당능장애나 제 2형 당뇨병의 위험과 연관되었다고 하였으며 식후 2시간혈당과 음의 상관관계가 있다고 하여 본 연구와 비슷한 결과를 나타내었다. 체질량지수의 증가는 인슐린 저항성을 증가시켜 내당능장애 및 당뇨병을 유발할 수 있어 본 연구에서처럼 당뇨병군에서 체

질량지수가 증가할 수 있을 것으로 생각되나, IGF- I 이나, IGFBP-3 가 어떤 기전으로 체질량지수에 영향을 미치는지에 대하여는 더 연구 되어져야 할 것이다.

IGF- I 의 대부분과 결합하고 있는 IGFBP-3의 gene은 염색체 7p14-p12에 위치한다. IGFBP-3 promoter내에 5군데 polymorphism이 있으며 그 중에 -202 locus polymorphism은 혈액내 IGFBP-3농도를 조절하고 promoter 활성도와 관련되어 있다고 보고된 바 있다^{33,34}. 이 polymorphism의 빈도는 코카시안과 동양인사이에서 보고된 것 사이에 차이가 있다. Sun 등³⁴은 북아메리카에 거주하는 424명을 대상으로 한 연구에서 각 유전자형의 빈도수는 AA 120명(22.9%), AC 247명(47.1%), CC 157명(30%)이었고 schermhanmmer 등³⁵이 발표한 내용도 이와 유사하여 AC, CC, AA 유전자형 순이었으나, Wang 등³⁶이 일본인 남자 272명을 대상으로 한 연구에서는 AA 152명(55.9%), AC 105명(38.6%), CC 15명(5.5%)이었고, 박 등³⁷이 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 CC유전자형의 빈도수가 적어(Table 2) 아시아에서 발표된 결과와 비슷하였다.

IGFBP-3 promoter의 -202 유전자형에 따라 세군으로 나누어 비교해 보았을 때 신장, 체중, BMI 및 혈압은 세군 간에 차이가 없었으나 IGF- I , IGFBP-3, 공복 혈당과 당뇨병환자수에 차이가 있었다. IGFBP-3의 농도는 AA군이 3.68 ± 1.17 mg/dL, AC군이 3.57 ± 1.25 mg/dL으로 CC군의 2.28 ± 0.56 mg/dL에 비해 높았다(Table 2). 비록 AA 와 AC사이에 IGFBP-3의 농도 차이는 없었지만 이는 Deal 등³²이 발표한 것과 같이 AA, AC, CC 순서대로 IGFBP-3 농도가 높게

나온 것과 비슷하여 IGFBP-3 promoter -202 locus의 유전자는 IGFBP-3의 농도를 조절할 것으로 생각된다. 특히 당뇨병환자에서 CC 유전자형이 발견되지 않은 것은 주목할만한데 비록 적은 대상자 수 및 대상자 선택에서 비롯되는 오류와 실험과정에서의 오류를 완전히 배제할 수 없지만, CC형의 IGFBP-3의 혈중 농도가 낮아 유리 IGF- I 의 농도를 높임으로써 당뇨병 발생을 줄였을 가능성이 있을 것으로 생각된다. AA와 AC군에서 당뇨병환자는 각각 42명씩 있었으나, CC군에서는 없었으며 이로 인해 AA와 AC군에 비하여 CC군에서는 낮은 공복 혈당을 보였다(Table 2). 당뇨병환자가 많은 AA, AC군에서 키, 체중, BMI 가 높을 것으로 예상이 되었으나, 세군 간에 통계학적으로 유의있는 차이는 없어, IGFBP-3의 유전자형은 IGFBP-3 발현에 영향을 줌으로써 당대사에 관여하나, 신체지수와는 상관없는 것으로 생각된다.

IGF-1 및 IGFBP-3와 임상적 특징과의 상관관계를 살펴본 결과 IGF- I 은 체질량지수와 상관이 없었다는 오 등³⁸의 발표와는 달리, 체중, 신장, 체질량지수와 음의 상관관계를, 그리고 IGFBP-3는 체질량지수와 양의 상관관계가 있어(Figure 3), IGF- I 농도는 낮을수록, 그리고 IGFBP-3 농도는 높을수록 체질량지수가 높을 것으로 생각된다. 또한 IGF- I 과 공복 혈당과 음의 상관관계가, IGFBP-3는 공복 혈당과 양의 상관관계가 있어(Figure 3) IGF- I 이 낮을수록, IGFBP-3는 높을수록 혈당이 높을 것으로 생각된다. 물론 대상군이 40대에 한정되어 있고 IGF- I 이나 IGFBP-3에 영향을 미칠 수 있는 영양상태에 대한 평가나, 식사량에 대한 평가가 없었으며, 당뇨병환자의 공복 혈당의 경우 106~190 mg/dL 사이로, 측정된 혈당의 범위가 비교적 좁아 한계가 있으나, IGF-1 과 IGFBP-3는 신체지수와 당대사에 중요한 역할을 할 것으로 생각된다.

V. 결론

40대 제2형 당뇨병환자와 정상인을 대상으로 IGF-1, IGFBP-3 및 IGFBP-3 promoter -202 locus 유전자다형성과 신체지수 및 공복 혈당을 측정된 결과, 당뇨병군에서 IGF-1의 농도는 정상군에 비해 감소되어 있었으며 IGFBP-3 농도는 증가되어 있었다. IGFBP-3 promoter -202 locus 의 유전자형 중에서 AA, AC 유전자형에서 CC형에 비해, IGF-1의 농도는 증가되어 있었고 IGFBP-3는 감소되어 있었으며, 공복 혈당은 감소되어 있었다. 당뇨병환자에서 CC형은 없었으며, 유전자형과 신체지수와는 관계가 없었다. IGF-1 및 IGFBP-3 농도에 따른 신체지수 및 임상적 특징을 보았을 때 IGF-1이 감소하거나 IGFBP-3가 증가할수록 체질량지수는 높았고, 공복 혈당도 증가하였다.

따라서 당뇨병환자에서 IGF-1은 감소되어 있고, IGFBP-3는 증가되어 유리 IGF-1의 농도를 감소시켜 인슐린 감수성을 감소시켰을 것으로 생각되며, IGFBP-3 promoter -202의 유전자형 중 AA, AC형은 이러한 IGFBP-3의 농도를 증가시켜 인슐린 감수성을 감소시켰을 것으로 생각된다. 또한 IGFBP-3 promoter -202의 유전자형은 신체지수에 직접적으로 영향을 미치지 않으나, IGFBP-3의 농도를 변화시켜 신체지수 영향을 미칠 것으로 생각되며 이것은 인슐린 저항성에 변화를 가져와 간접적으로 당대사에 영향을 미칠 것으로 생각된다.

참고문헌

1. WHO. Prevention of diabetes mellitus. Technical Report Series. No. 844. Geneva: 1994.
2. 김상아, 박웅섭, 어희철, 강혜영, 이대회, 이상욱 외. 우리나라 당뇨병의 유병률과 관리상태. 대한내과학회지 2005;533:10-17.
3. Carroll PV, Christ ER, Bengtsson B, Carlsson L, Christiansen JS, Clemmons D, et al. Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: a review. Growth Hormone Research Society Scientific Committee. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:382-385.
4. Clemmons DR. Role of insulin-like growth factor in Maintaining Normal Glucose Homeostasis. Horm Res 2004;62 Suppl:77-82.
5. 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.
6. Kahn CR. The molecular mechanism of insulinaction. Annu Rev Med 1985;36:429-451.

7. 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* 1991;2:134-139.
8. Stewart CE, Rotwein P. Growth, differentiation, and survival: multiple physiological functions for insulin-like growth factors. *Physiol Rev* 1996;76:1005-1026.
9. Boni-Schnetzler M, Schmid C, Meier PJ, Froesch ER. Insulin regulates insulin-like growth factor I mRNA in rat hepatocytes. *Am J Physiol* 1991;260:846-851,
10. Seely BL, Reichart DR, Takata Y, Yip C, Olefsky JM. A functional assessment of insulin/insulin-like growth factor-I hybrid receptors. *Endocrinology* 1995;136:1635-1641.
11. 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* 2002; 277:13620-13627.
12. 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* 1996;45:91-100.

- 13.** 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* 1996;45(2):27

- 14.** Ferry JR, Cerri RW, Cohen P. Insulin-like growth factor binding proteins: new proteins, new functions. *Horm Res* 1999; 51:53-67.

- 15.** Conover CA, Clarkson JT, Bale LK. Effect of glucocorticoid on insulin-like growth factor (IGF) regulation of IGF-binding protein expression in fibroblasts. *Endocrinology* 1995;136:1403-1410.

- 16.** Katz LEL, Rosenfeld RG, Cohen P. Clinical significance of insulin-like growth factor binding proteins(IGFBPs). *Endocrinologist* 1995;5:36-43.

- 17.** 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* 1999;51:587-596.

18. Deal C, Ma J, Wilkin F, Paquette J, Rozen F, Ge B, et al. Novel promoter polymorphism in insulin-like growth factor-binding protein-3: correlation with serum levels and interaction with known regulators. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;86:1274-1280.

19. 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* 2001;42(6):654-664.

20. Daughaday WH, Hall K, Raben MS, Salmon WD Jr, van den Brande JL, van Wyk JJ. Somatomedin: proposed destination for sulphation factor. *Nature* 1972;235(5333):107

21. 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* 1995;84(6):646-650.

22. 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* 1997;350:1199 - 1204.

23. Carroll PV, Umpleby M, Ward GS, Imuere S, Alexander E, Dunger D, et al. rhIGF-I administration reduces insulin requirements, decreases growth hormone secretion, and improves the lipid profile in adults with IDDM. *Diabetes* 1997;46:1453 - 1458.
24. Nash M. Growth failure, somatomedin and growth hormone levels in juvenile diabetes mellitus—a pilot study. *Aust NZ J Med* 1979;9:245-249.
25. Cohen MP, Jasti K, Rye DL. Somatomedin in insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;45:245-239.
26. Ranke MB. Insulin-like growth factor-I treatment of growth disorders, diabetes mellitus and insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab* 2005;16(4):190-207.
27. Tan K, Baxter RC. Insulin-like growth factor I levels in adult diabetic patients: The effect of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:651.
28. Isley WL, Underwood LE, Clemmons DR: Dietary components that regulate serum somatomedin-C concentration in humans. *J Clin Invest* 1983;71:175

29. Merimee TJ, Zapf J, Froesch ER: Insulin-Like Growth Factors. Studies in diabetics with and without retinopathy. *New Engl J Med* 1983;309:527.
30. 최응환, 박원근, 신현호, 한인권, 김은주, 김선우. NIDDM 환자에 서 혈당조절 전후의 Nitrogen Balance와 IGF-I 변화에 관한 연구. *대한내과학회지* 1987;34(1):24-31.
31. Giovannucci E, Pollak M, Platz EA, Willet WC, Stampfer MJ, Majeed M, et al. 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* 2000;9(4):345-349.
32. 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* 2002;359:1740-1745.
33. Deal C, Ma J, Wlikin F, Paquette J, Rozen F, Ge B et al. Novel promoter polymorphism in insulin-like growth factor-binding protein-3: correlation with serum levels and interaction with known regulators. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1274-1280.

34. Sun G, Chagnon M, Bouchard C. A common polymorphism in the human insulin-like growth factor binding protein 3 gene. *Mol Cell Probes* 2000;14(1):55-56.
35. Schermhanmmer 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* 2003;107(1):60-64.
36. Wang L, Habuchi T, Tsuchiya N, Mitsumori K, Ohyama C, Sato K, et al. Insulin-like growth factor-binding protein-3 gene -202 A/C polymorphism is correlated with advanced disease status in prostate cancer. *Cancer Res* 2003;63:4407-4411.
37. 박종숙, 남주영, 김철식, 김뜰미, 조민호, 박진아 외. 노인에서 IGFBP-3 Promoter Polymorphism이 제2형 당뇨병에 미치는 영향. *임상노인의학회지* 2004;5(2):216-222.
38. 오한진, 김종한, 윤현수, 한인권, 민현기. 비만한 여성에서 폐경과 IGF- I 의 연관성. *대한비만학회지* 1999;8(2)115-123.

Abstract

IGFBP-3 promoter -202 A/C polymorphism in type 2 diabetes

JH Kong

*Department of Medicine
The Graduate School, Yonsei University*

(Directed by Professor KR Kim)

Objectives: IGFs share approximately 50 percent of their amino acid with insulin and are largely bound to IGFBP-3. It was suggested that both IGF- I and IGFBP-3 have important roles 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.

Method: Single nucleotide polymorphism at the -202 locus of the IGFBP-3 promoter was genotyped for type 2 diabetes mellitus patients and 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 group.

Result: Total of 169 subjects were enrolled, with 84 in the control group and 85 in the diabetes group. IGF- I levels of diabetes group were lower

than those of the control group (135.0 ± 48.8 vs 311.6 ± 67.8 ng/ml), while IGFBP-3 levels of diabetes group were higher than those of the control group (4.22 ± 1.20 vs 2.69 ± 0.63 ng/ml). Among IGFBP-3 promoter -202 polymorphisms, AA occurred in 73 subjects(43.5%), AC in 75 (44.6%), and CC in 20 (11.9%). In AA and AC groups, FBS were higher than that of CC group (127.8 ± 42.1 , 125.0 ± 42.1 vs 98.0 ± 7.76 mg/dL). IGF- I levels of AA and AC groups were lower than that of CC group (207.7 ± 105.8 , 220.0 ± 107.6 vs 294.0 ± 82.3 mg/dL), but IGFBP-3 levels of AA, AC groups were higher than that of CC group (3.68 ± 1.17 , 3.57 ± 1.25 vs 2.28 ± 0.56 mg/dL). IGF- I was in a negative correlation with weight, height, BMI and FBS. In contrast, IGFBP-3 correlated positively with BMI, FBS, and cholesterol.

Conclusion: Type 2 diabetes patients had decreased levels of IGF-1 and increased levels of IGFBP-3, which can reduce free IGF- I. This result demonstrates that a low free IGF- I level can give rise to type 2 diabetes. IGFBP-3 promoter -202 genotype has a control over the concentration of IGFBP-3, but not weight, height, and BMI. However, IGFBP-3 is in a positive correlation with BMI. Thus we suggest that IGFBP-3 promoter -202 genotype influences glucose metabolism not only by controlling IGFBP-3 concentration directly, but also through BMI indirectly.

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