

단순비만아에서 비만이 혈중 성장인자와 인슐린양 성장인자결합단백질-3의 단백질분해에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 소아과학교실, 한림대학교 의과대학 소아과학교실*

이선우 · 이영준 · 황일태* · 한동기 · 김덕희 · 김호성

The Effect of Obesity on Serum Growth Factors, and Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3 Proteolysis in Children with Simple Obesity

Sun Woo Lee, M.D., Young Jun Rhie, M.D., Il Tae Hwang, M.D., Dong Ki Han, M.D.
Duk Hee Kim, M.D. and Ho-Seong Kim, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Yonsei University, Seoul,
Department of Pediatrics*, College of Medicine, Hallym University, Seoul, Korea

Purpose : In children with simple obesity, spontaneous and stimulated growth hormone (GH) secretion are diminished, but their heights usually are normal or even taller for their age and sex. The exact mechanism to explain the discrepancy between impaired GH secretion and normal height velocity has not been elucidated. In this study, we aimed to determine the level of serum growth factors, and the degree of insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-3 proteolysis, and to assess the alteration of the IGF system associated with accelerated or normal growth in simple obesity.

Methods : We evaluated serum growth factors, and IGFBP-3 proteolysis in 27 obese, 25 obesity risk group, and 28 age-matched control group. We measured serum levels of insulin-like growth factor (IGF)-I, IGFBP-1, -3, and free IGF-I by immuno-radiometric assay and IGFBP-3 fragment by Western immunoblotting.

Results : The height was taller in obese children than in lean control group. The results showed no significant difference in the level of serum total IGF-1 and IGFBP-3 between obese and normal control group. Although there was no significant difference in other components, serum free IGF-I levels were significantly increased ($P<0.05$) and showed positive correlation with their height in obese children ($r=0.25$, $P<0.05$). The degree of IGFBP-3 proteolysis was increased in obesity and obesity risk group compared to control group. The densities of the IGFBP-3 proteolytic fragment approximate 18 kDa also showed positive correlation with levels of free IGF-I ($r=0.23$, $P<0.05$) and height ($r=0.19$, $P<0.05$).

Conclusion : These findings may suggest that elevated levels of serum IGFBP-3 proteolytic fragments showing decreased affinity to IGF-I result in the increase of biologically active free IGF-I, thereby maintain normal growth in the obese children.

Key Words : Simple obesity, IGF-I, IGFBP-3, Proteolysis, Free IGF-I, Normal growth

서 론

이 논문은 2003년도 연세대학교 학술연구비의 지원에 의하여 이루어진 것임.

책임저자: 김호성, 서울시 강남구 도곡동 146-92

연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 소아과

Tel: 02)2019-3355, Fax: 02)3461-9473

E-mail: kimho@yumc.yonsei.ac.kr

합병증이 동반되지 않은 단순 비만아에서 성장 호르몬 (growth hormone, GH)의 24시간 자발적 분비 및 자극 검사상 분비반응이 감소함에도 불구하고 성장속도 및 골 연령은 정상, 혹은 정상보다 증가하는 것으로 알려져 있

다. 비만한 소아의 성장속도 증가는 초기에 더 뚜렷한 경향을 보이다가 청소년기를 겪으면서 마른 체형의 청소년에 비해 급성장기의 성장이 다소 감소하는 것이 특징이다^{1,2)}. 이러한 현상은 비만아에서 관찰되는 과다한 칼로리 섭취가 성장 속도의 촉진을 유발하며, 잉여 칼로리가 피하지방으로 축적되기 때문으로 생각되었으나³⁾, 정확한 기전은 잘 알려져 있지 않다. 신체의 성장에는 성장 호르몬뿐만 아니라 인슐린양 성장인자(insulin-like growth factors, IGFs), 인슐린양 성장인자 결합단백질(insulin-like growth factor binding proteins, IGFbps) 등의 작용에 의해 신체성장과 세포의 증식이 조절되므로⁴⁻⁷⁾, 단순비만아의 특징적인 성장에는 성장호르몬-인슐린양 성장인자 축의 변화가 작용할 가능성이 높다.

성장호르몬은 뇌하수체에서 분비된 후 주로 간에 존재하는 성장호르몬 수용체와 결합하며, 신호형질도입(signal transduction)을 통해 IGF와 IGFBP을 생성한다^{8,9)}. 생성된 IGF와 IGFBP는 혈중으로 분비되어 순환하며, 혈액 내에서는 대부분이 IGF-I, IGFBP-3, acid-labile subunit (ALS)로 이루어진 150 kDa 크기의 삼중복합체의 형태로 존재한다¹⁰⁾. IGFBP은 IGF와 고친화성(high affinity)을 갖는 기존의 IGFBP-1~6와 함께, 저친화성을 갖는 IGFBP 연관단백질(IGFBP-related protein, IGFBP-rP)이 IGFBP 상과(superfamily)를 이루고 있다¹¹⁾. IGF의 운반단백질(carrier protein)인 IGFBP은 IGF 펩티드의 반감기를 연장시키는 역할을 할 뿐만 아니라, IGF의 인슐린양 효과를 조절하며, 세포와 조직 내의 분포를 조절하여 표적세포로 전달하는 역할, IGF가 수용체에 결합하는 것을 억제함으로써 IGF의 작용을 간접적으로 조절하는 역할을 수행한다. 또한 IGF와의 결합과는 무관하게(IGF-independent) 세포의 증식을 억제하는 작용도 알려져 있다¹²⁾. IGF 1형 수용체에 결합하여 성장과 세포의 증식에 직접적으로 작용하는 유리 IGF는 순환계 내에 1% 미만으로 존재하며^{13,14)}, IGFBP의 세포와 조직내 분포, 당화(glycosylation), 인산화(phosphorylation), 단백질분해(proteolysis)와 같은 해독 후 변형(posttranslational modification)에 의해 영향을 받는 것으로 알려져 있다¹⁵⁾.

IGFBP-3의 단백질분해작용은 정상 임신 모체의 혈청 내에서 처음 발견되었으며^{16,17)}, 그 외 큰 수술이나 화상 등 여러 급·만성의 이화작용이 이루어지는 상태에서 단백질분해작용이 유발되는 것으로 알려져 있다. 단순비만아의 특징적인 성장에는 GF-IGF 축의 변화가 중요한 역할을 담당하는 것으로 이해되고 있으나 이들에서 신체성장 및 호르몬 변화를 유발하는 주요인자 및 그 기전에 관하여

는 명확히 규명하지 못하고 있다. 이에 저자들은 남녀 소아를 대상으로 주요 성장인자 및 IGFBP-3의 단백질분해정도를 측정하여 비만도가 혈중 IGF-I, IGFBP-1, 3, 유리(free) IGF-I 및 IGFBP-3 단백질분해정도에 미치는 영향과 정상적인 신체성장과 어떠한 연관성이 있는지에 대해 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

신체검진을 주소로 내원한 소아 중 단순비만이 있는 남녀 소아를 조사 대상으로 하였으며, 급·만성 질환이나 기타 약물 복용 경력이 있는 경우는 대상에서 제외하였다. 같은 성별과 연령 소아 중 체질량지수(body mass index, BMI, 체중(kg)/[신장(m)]²)가 95 백분위수 이상되는 소아를 비만군으로 (BMI≥95P, n=27), 85 이상 95 백분위수 미만인 경우 비만위험군(85P≤BMI<95P, n=25), 85 백분위수 미만의 소아를 정상 대조군으로 구분하였다 (BMI<85P, n=28).

2. 방법

신장의 표준편차 지수는 (대상자 신장-표준신장)/표준편차로 계산하였다. 신체 발육 표준치는 1998년 대한 소아과학회에서 발표한 소아 신체발육 표준치를 사용하였다(1998년도 한국 소아 신장 분포표 참조). 견갑하부 및 상완 삼두근에서 피부두께를 측정하고, 생체전기 임피던스 법을 사용하여 세 그룹의 체지방도를 비교하였다. 정맥 채혈 후 분리한 혈청에서 검출된 IGF-I의 측정에는 DSL-5600 Active kit (Diagnostic System Laboratories, Texas, USA)을 사용한 2-site immunoradiometric assay (IRMA)가 이용되었다. 유리 IGF-I은 DSL-10-9400 Active kit을 사용한 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 방법으로 검출하였으며, IGFBP-1은 DSL-10-7800 Active kit을 사용하여 피막 시험관내 IRMA로, 혈중 IGFBP-3 농도는 DSL-10-6600 Active kit을 사용한 ELISA 기법을 이용하였다.

IGFBP-3의 단백질분해 정도는 다음과 같은 Western immunoblotting 기법을 통해 측정되었다. 12.5% sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE) 후, Hybond-ECL 니트로셀룰로오즈 막 (Amersham Pharmacia, Arlington, VA, USA)으로 이동시켰다. 막을 0.1% Tween-20이 들어간 증류수 버퍼 (TBST)와 5% 탈지 분유의 혼합액에서 차단시킨 후, 1차

항체와 함께 상온에서 2시간 또는 4℃에서 16시간 반응시켰다. TBST로 세척하여 1:7,000으로 희석된 horseradish 과산화효소 접합 2차 항체(Southern Biotechnology Associates, Birmingham, AL, USA)와 함께 실온에서 1시간 동안 반응시킨 후 TBST로 세척하였다. Renaissance Western Blot Chemiluminescence reagents (NEN, Boston, MA, USA)를 사용하여 면역 반응을 보이는 단백질을 검출하였고, immunoblot을 마친 검체는 Bio-Rad GS 670 imaging densitometer (Bio-Rad, Melville, NY, USA)를 이용하여 흡광도를 측정하였다.

3. 통계학적 분석

실험 결과는 평균±표준편차로 표시하였으며 결과 분석에는 Pearson's single correlations과 two-way analysis of variation (ANOVA), student's t-test를 사용하였다. 통계학적 유의 수준은 $P<0.05$ 로 정의하였고, 측정된 성장인자와 체질량지수, 신장간의 상관관계 및 선형회귀 분석 및 통계의 컴퓨터 처리에는 SPSS statistical package version 13.0 프로그램을 사용하였다.

Table 1. Characteristics of the Subjects

	Obese group	Obesity risk group	Control group
Case	27	25	28
Age (yr)	10.9±2.4	10.8±2.0	10.5±2.3
Sex (boy/girl)	12/15	14/11	11/17
Weight (kg)	67.3±22.3	50.2±11.9	34.1±12.9
BMI (kg/m ²)	30.0±6.6	23.0±2.1	17.3±2.7
Height (cm)	148.0±12.1*	146.1±12.2*	137.9±15.8
Height SDS	1.4±1.1*	1.1±1.1*	-0.1±1.1
Waist/hip ratio	0.97±0.10*	0.86±0.05*	0.81±0.06
Skin fold (%)	29.1±6.8*	23.9±3.5*	16.9±5.1
Adiposity by electrical bio-impedence (%)	41.1±5.9*	33.1±4.4*	17.2±8.5

Obese group: BMI≥95P, obesity risk group: 85P≤BMI<95P, control group: BMI<85P
Values are mean±SED, * $P<0.05$

Table 2. Comparisons of Growth Components

	Obese group	Obesity risk group	Control group	One-way ANOVA test*
IGF-I (ng/L)	300.3±117.6	323.9±134.1	294.9±156.3	NS [†]
IGFBP-3 (ng/L)	4,213.1±927.4	4,393.6±735.2	4,429.7±1,193.7	NS
Free IGF-I (ng/L)	4.0±2.0	4.1±2.3	2.7±1.2	<0.05
IGFBP-1 (ng/L)	23.8±22.7	32.4±23.1	74.1±42.5	<0.05
Insulin (μIU/mL)	20.2±10.0	13.7±11.4	8.7±4.3	<0.05

*ANOVA with Post Hoc test (Tukey B) for all paired comparison, [†]NS: not significant

1. 나이, 체질량 지수, 비만도 및 신장의 차이

검사 대상자의 평균 연령은 각각 10.9±2.4세, 10.8±2.0세, 10.5±2.3세로 비만군, 비만위험군, 대조군간에 차이를 보이지 않았다. 체질량지수는 비만군에서 30.0±6.6 kg/m², 비만위험군에서 23.0±2.1 kg/m², 대조군에서 17.3±2.7 kg/m²으로 측정되었다. 견갑하부, 삼두근에서 측정된 피부두께와 생체전기 임피던스법으로 측정된 체지방분포 및 허리/엉덩이둘레비 모두 비만군과 비만위험군에서 의미 있는 증가를 관찰하였다. 비만도에 따른 신장의 차이를 체질량지수를 기준으로 비교하였을 때 비만군에서 148.0±12.1 cm, 비만위험군 146.1±12.2 cm, 대조군에서 137.9±15.8 cm로 비만군과 비만위험군에서 평균 신장의 뚜렷한 증가를 보였다($P<0.05$)(Table 1).

2. IGF-I, IGFBP-1, 3 및 유리 IGF-I 값의 차이 및 신장의 상관관계 IGF-I 및 IGFBP-3의 혈중 농도는 각 그룹간에 차이를 보이지 않았다(Table 2)

혈중 유리 IGF-I 농도는 비만군에서 4.0±2.0 ng/mL, 비만위험군에서 4.1±2.3 ng/mL, 대조군에서 2.7 ng/mL로 비만 및 비만위험군에서 대조군보다 높은 값을 보였으며(Fig. 1), 신장과 유의한 양의 상관관계를 보였다($r=0.25$, $P<0.05$)(Fig. 2). IGFBP-1의 경우에는 비만도에 따라 값이 감소하며(Table 2), 신장과는 음의 상관관계를 보였다(Fig. 2). 각 그룹별로 혈중 인슐린 농도를 측정된 결과에서는 비만군에서 유의한 증가를 관찰하였다(Table 2).

3. IGFBP-3 proteolysis의 차이 및 신장과의 상관관계

IGFBP-3 단백질은 Western immunoblot 검사를 시행하여 40 kDa 크기의 온전한 형태로부터 18 kDa 및 중간 크기의 분리로 분리되는 것을 관찰할 수 있었다. 대부분의 비만 및 비만위험군에서 18 kDa 크기의 단백질이

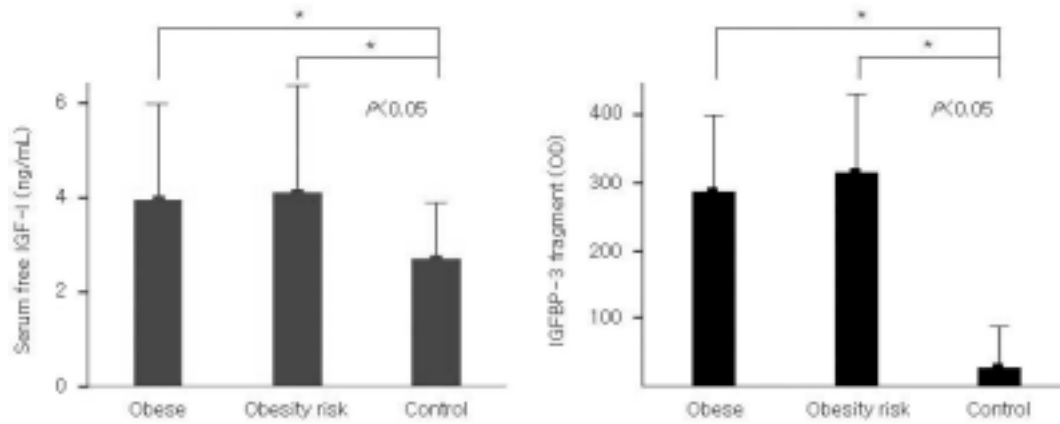


Fig. 1. Serum levels of free IGF-I and IGFBP3 fragment show significant increase in obese (BMI \geq 95P), obesity risk (85P \leq BMI $<$ 95P) group than normal control group (BMI $<$ 85P). *Turkeys for all pairwise comparison; $P<0.05$.

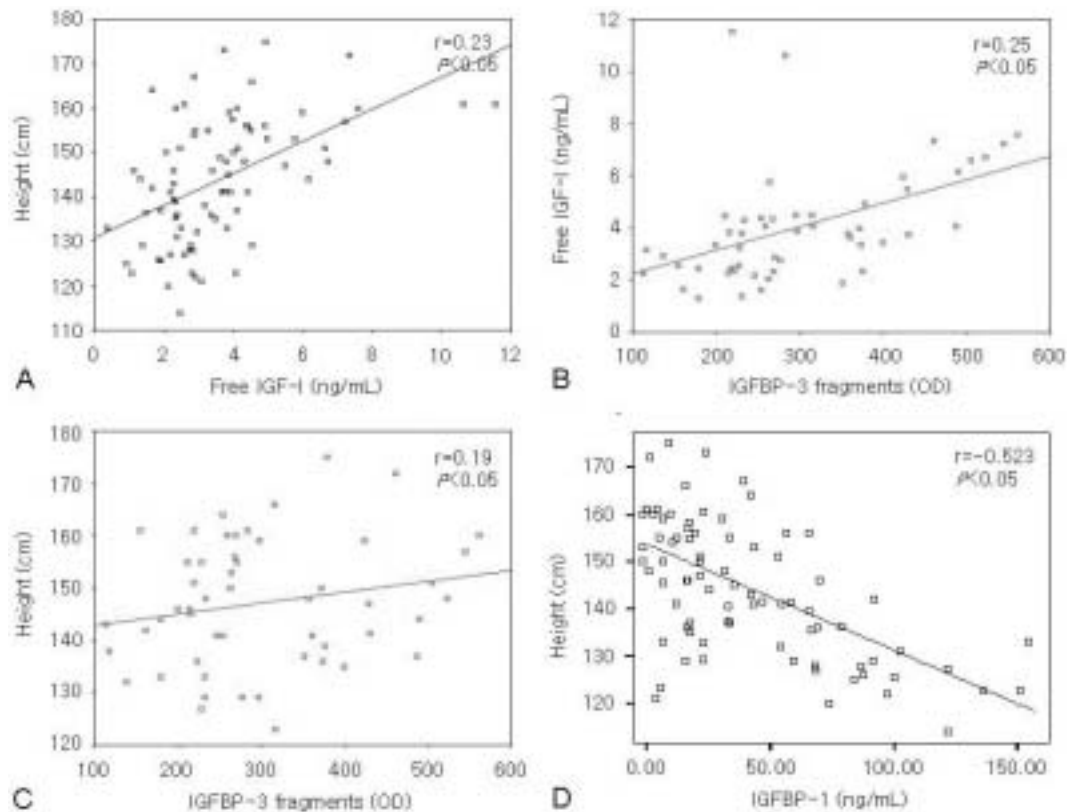


Fig. 2. Linear regression analyses show positive correlation between (A) serum free IGF-I vs. IGFBP-3 fragments ($r=0.23$, $P<0.05$), (B) height vs. free IGF-I ($r=0.25$, $P<0.05$), (C) height vs. IGFBP-3 fragments ($r=0.19$, $P<0.05$) and negative correlation between (D) height vs. IGFBP-1 ($r=-0.523$, $P<0.05$) in the high risk (BMI \geq 85P) and control group (BMI $<$ 85P).

나타난 반면 정상 대조군에서는 단 한 명의 대상자에서 만 18 kDa 분절이 관찰되었다(Fig. 3). Densitometry로 측정된 전기영동상의 IGFBP-3 단백질 분절의 흡광도 (optical density, OD) 값은 비만군에서 286.5 ± 113.1 , 비만 위험군에서 315.9 ± 115.5 , 대조군에서 26.7 ± 61.6 로 비만군

과 비만위험군에서 유의한 증가를 보였으며, IGFBP-3의 단백질 분해 정도가 유리 IGF-I 및 신장의 크기에 미치는 영향을 선형회귀 분석을 통하여 조사한 결과 유리 IGF-I ($r=0.23$, $P<0.05$) 및 신장에 대하여($r=0.19$, $P<0.05$) 각각 유의한 양의 상관관계를 보였다(Fig. 2).

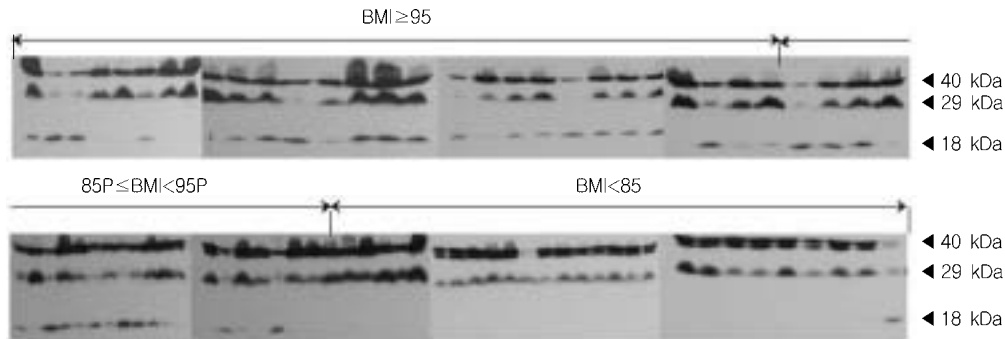


Fig. 3. Autoradiogram of Western immunoblot of IGFBP-3 in serum from 27 obese, 25 high risk and 28 age-matched lean subjects. The intact forms of IGFBP-3 are seen at about 40 kDa, the major IGFBP-3 fragments are seen at about 29 kDa in sample from obese children. Approximately at 18 kDa, fainter bands are seen in almost all obese and high risk subjects and in only 1 lean control child.

고 찰

단순 비만아에서 24시간 성장호르몬의 자발적 분비 및 여러 약리학적 자극에 대한 유발 분비 기능은 감소하나 신체 성장은 정상 또는 증가되어 있는 것이 특징이다^{7, 18)}. 건강한 남녀 소아 80명을 대상으로 비만도 및 신장 크기를 조사한 결과 체질량지수가 큰 그룹에서 뚜렷한 신장의 증가를 관찰할 수 있었다.

소아의 비만도는 체질량지수를 측정하여 비교하는 것이 보편적이다. 그러나 성인과 달리 신장이 큰 소아에서 상대적으로 체질량지수가 높게 측정됨으로써 이를 기준으로 신체성장 평가가 이루어질 때 편견이 발생할 수 있을 것으로 생각하였다. 따라서 체질량지수의 측정과 함께 견갑하부 및 삼두근의 피부두께와 생체전기 임피던스법으로 체지방분포를 측정하였으며 체질량지수의 증가에 따라 체지방분포 역시 의미있는 증가를 보였다. 따라서 본 연구에서 체질량지수를 기준으로 비만도와 성장의 관계를 평가한 방법은 적절하였던 것으로 생각된다. 소아의 신체성장 특징에 관한 여러 종적 연구 결과에서 체질량지수 증가와 상대적 체중의 증가는 뚜렷한 신장 증가 이전 혹은 동시에 이루어진다고 보고되었으^{1, 19)} 비만아의 사춘기 이후 또는 성인 신장은 정상 혹은 정상보다 작다고 알려져 있다^{2, 20, 21)}. 사춘기 이후의 성장에 관하여는 성호르몬 변화와 밀접한 관련이 있는 것으로 알려져 있으며 이에 관하여는 별도의 연구가 이루어지고 있다.

혈액 및 조직 내의 IGF-I은 태아기 및 생후 성장에 중요한 역할을 담당하는 것으로 알려져 있다. IGF가 결핍된 신생아의 경우 저체중, 발육장애 및 지능저하가 초래되는 반면, 성장호르몬이 결핍된 신생아에서는 출생체중

이나 태아 신경발달에 큰 영향이 없는 것으로 보아 IGF가 성장호르몬과 무관하게 태아의 발육과 신경발달에 중요한 요인이 된다²²⁾. 혈청 IGF-I 농도는 GH에 의존적으로 역연령, 성장속도, 영양 상태 등에 따라서 다양한 변화를 보이며, 거식증과 같은 질병 상태에서는 성장호르몬에 비의존적으로 조절되기도 한다^{23, 24)}. 반면 단순 비만아의 특징적인 신체 성장에 대한 혈청 IGF-I의 역할은 지금까지 혈중 IGF-I 및 유리 IGF-I 농도는 정상 범위에 있거나^{13, 25)} 증가되어 있는 등¹⁴⁾ 일정한 연관성을 찾지 못하고 있다. 본 연구 대상에서 측정된 혈중 IGF-I과 IGFBP-3 수치는 비만도에 따른 차이를 보이지 않으며 신장과 의미 있는 연관성도 발견되지 않아 비만아의 성장에 큰 영향을 미치지 않는다고 볼 수 있다.

사춘기 이전 비만아에서는 고인슐린혈증과 동반된 혈중 IGFBP-1의 감소와 유리 IGF-I의 증가를 보인다²³⁾. 고인슐린혈증으로 IGFBP-1 농도가 감소됨으로써 생물학적으로 가용성 있는 유리 IGF-I의 증가가 유발된다는 견해가 있어 왔다²⁶⁻³⁰⁾. 혈중 IGFBP-1 농도는 빠른 변동과 일중 변화를 보임으로써 성장호르몬이 감소되어 있더라도 정상적인 성장이 이루어지는 것으로 보았다³¹⁾. 본 연구에서 역시 비만아에서 혈중 인슐린 농도 증가와 함께 혈중 IGFBP-1 농도의 유의한 감소를 볼 수 있었고, IGFBP-1의 감소는 비만아의 신체 성장에 의미있는 영향을 주는 것으로 나타났다. 소아기에는 나이가 들수록 체지방도와 신장 크기의 연관성이 감소되는 경향이 있으며 이는 청소년기에 인슐린 감수성이 정상적으로 감소하기 때문으로 보인다. 이와 같은 현상들을 통하여 지금까지 비만아에서 유발되는 고인슐린혈증을 비롯한 대사장애에 따른 혈중 IGFBP-1 농도 감소, 유리 IGF-I의 증가 등이 신체 성장에 있어서 중요한 요인으로 설명되었다³²⁻³⁴⁾. 혈중

IGFBP-1의 변화를 통한 성장증가의 기전은 명확히 밝혀지지 않고 있다. 인산화를 통한 IGFBP-1과 IGF-I의 친화도 감소에 따른 유리 IGF-I의 증가가 주요 요인으로 생각되었다. 최근 Kamoda 등³⁵⁾에 의하면 비만아에서 측정된 혈중 총 IGFBP-1 및 인산화 되지 않은 IGFBP-1의 농도는 모두 감소되어 있으며, IGF-I과 총 IGFBP-1의 농도간에 음의 상관관계를 보였다. 그러나 인산화된 IGFBP-1과 유리 IGF-I간의 관련성은 없었으며, 공복시 인슐린 농도와 IGF-I 및 IGFBP-3 값은 의미있는 차이나 연관성을 보이지 않았다고 한다. Cianfarani 등³⁶⁾에 의하면 제 1형 당뇨병 환자의 신장을 조사한 결과 환자의 신장은 정상아에 비해 유의하게 증가되지 않았다. 당뇨로 진단되거나 공복시 인슐린 수치의 비정상적인 증가를 보이지 않는 경우에도 인슐린의 일중 총 분비량 및 변동이 관련되어 있을 것으로 본다. 24시간 혈당 및 혈중 인슐린을 측정하는 방법을 통하여 인슐린 감수성 변화와 이에 따른 GH-IGF 축의 성장 조절 작용에 있을 수 있는 잠재적인 영향에 대한 추가적 조사가 이루어져야 할 것으로 생각된다.

한편 Ballerini³⁷⁾는 조직내 GH 수용체의 발현과 혈중 총 성장호르몬 결합 단백질(growth hormone binding protein, GHBP) 농도의 증가로 조직 및 순환계 내에 저장된 GH과 결합한 복합체의 혈중 농도가 일정하게 유지되면서 비만아에서 정상 성장이 이루어질 수 있다고 하였다. GH의 조직에서의 감수성 및 작용 조절에 GHBP이 관여한다고 볼 때 앞으로의 연구에서는 혈중 총 GHBP과 GH-GHBP 복합체의 농도 측정을 함께 시행하는 것이 필요하겠다.

혈중 유리 IGF-I 및 IGFBP-3의 18 kDa 단백질 분절의 흡광도는 체질량지수의 증가에 따라 각각 유의하게 증가되어 있었으며 비만아의 신체 성장에 밀접한 영향을 주는 것을 알 수 있었다.

IGF는 인슐린과는 달리 일군의 결합단백질과 결합된 형태로 혈중에 존재한다. 지금까지 IGF와 고친화성(high affinity)으로 결합하는 6개의 IGFBP (IGFBP-1~6)이 알려져 있는데, 혈중에 가장 많이 존재하는 IGFBP-3는 acid labile subunit (ALS)과 함께 혈중 IGF와 결합하여 150 kDa 크기의 삼중복합체(ternary complex)의 형태로 존재한다. IGFBP은 IGF 펩티드의 반감기를 연장시키는 역할을 할 뿐만 아니라, IGF의 인슐린양 효과를 조절하며, 세포와 조직 내의 분포를 조절하여 표적세포로 전달하는 역할, IGF가 수용체에 결합하는 것을 억제시킴으로써 IGF의 작용을 간접적으로 조절하는 역할을 수행한다.

IGFBP의 생물학적 기능은 당화, 인산화, 단백질해와 같은 해독 후 변형에 의해 영향을 받을 수 있다¹⁵⁾. IGFBP-3, -4, -6에서 관찰되는 당화는 IGF와의 결합 친화도에는 영향을 주지 않는 것으로 알려져 있으며 인산화된 IGFBP-3는 별다른 영향을 주지 않는다. IGFBP의 단백질분해는 특히 IGF와의 결합 친화도를 매우 감소시킨다³⁸⁾. IGFBP-3 단백질분해 작용은 정상 임신 혈청 내에서 처음 관찰되었고, 정상적인 신체 활동의 증가, 공복시 및 중증 화상, 암, 제 1, 2형 당뇨병, 대수술 후, 관절염 등의 병적 상태, 즉 이화작용이 유발되는 전신 상태에 있는 경우 증가되는 것으로 알려져 있다³⁹⁾. 이러한 IGFBP-3 단백질분해의 증가는 특정 조직과 기관에 대해서도 영향을 미치게 된다. 그 예로 당뇨병성 신증에서는 요중 IGFBP-3 단백질분해의 증가로 신원 내에 유리 IGF의 증가 및 기질의 증가와 사구체 경화가 촉진되는 것으로 알려져 있다⁴⁰⁾. 또한 암환자에서는 종양으로 인한 IGFBP-3 단백질분해 작용으로 증가된 유리 IGF가 종양의 성장에 관여한다.

소아 백혈병 및 유방암 환자에서 관찰되는 IGFBP-3 단백질분해 증가를 예로 들 수 있다⁴¹⁾. 소아에서 IGFBP-3의 18 kDa 크기 단백질분절의 증가는 성장호르몬 결핍 및 부족 상태⁴²⁾, 건강한 신생아 및 자궁내 성장지연⁴³⁾ 등에서 관찰되며 주로 영양 상태와 밀접한 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 또한 인슐린 내성(insulin resistance)을 비롯한 당 대사장애 환자에서 조직내 IGFBP-3 단백질분해 작용이 증가되어 있는 것을 볼 수 있다⁴⁴⁾. 이와 같은 임상적으로 다양한 병적 상태에서는 단백질분해작용이 증가됨으로써 IGF-I이 유리형태(free form)로 존재하여 표적 조직의 수용체에 결합하는데 보다 용이해지는 것으로 해석된다⁴⁵⁾.

결론적으로 저자들은 본 연구를 통하여 단순 비만아의 성장에 영향을 미치는 성장인자에 대해 조사한 결과 단순 비만아에서 혈중 IGFBP-3 단백질분해 분절의 증가, IGFBP-1의 감소 및 유리 IGF-I의 증가를 관찰할 수 있었다. IGFBP-3의 단백질분해 작용이 증가됨으로써 IGFBP-3 단백질의 IGF-I에 대한 친화력 감소 및 생물학적으로 활성화된 유리 IGF-I의 증가로 이어져 단순 비만아의 특징적인 신체 성장에 영향을 준다는 가설을 입증할 수 있었다. 또한 비만아에서 인슐린 증가와 관련된 IGFBP-1의 감소가 신체 성장에 유의한 영향을 주는 것으로 나타나 비만에 의해 유발되는 잠재적인 대사 장애가 특징적인 신체 성장으로 이어지는 것으로 볼 수 있다. 비만과 관련된 GH-IGF 축의 변화가 신체의 성장 조절에 관여하는 기전에 대한 명확한 이해를 위해서는 다양한

연구를 통한 보다 많은 증거 제시가 이루어져야 할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

요 약

목적 : 단순 비만아에서 GH의 24시간 자발적 분비 및 자극 검사상 분비는 감소하는 반면 신장은 정상이거나 큰 것으로 알려져 있다. 이들에서의 성장호르몬-인슐린양 성장인자 축의 변화에 대하여는 지금까지 명확히 밝혀지지 않은 부분이 많으며 단순 비만아의 혈중 성장인자 및 IGFBP-3 단백질 분해 분절의 농도를 측정함으로써 IGFBP-3 단백질 분해의 정도와 비만아에서 정상적인 성장과의 연관성을 규명하고자 하였다.

방법 : 본 연구는 외래를 방문한 80명의 건강한 소아를 대상으로 27명의 비만군과 25명의 비만위험군, 28명의 정상 대조군으로 분류하여 체지방도, 신장과 혈중 성장인자를 측정하였다. Immuno-radiometric assay를 이용하여 IGF-I, IGFBP-1, 3, 유리 IGF-I를 측정하였으며, IGFBP-3 단백질 분해 분절은 Western immunoblotting 기법으로 측정하였다.

결과 : 측정된 혈중 총 IGF-I 및 IGFBP-3의 농도는 각각의 그룹간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 반면 비만군과 비만위험군에서 유리 IGF-1의 증가와 신장 크기 사이에서 양의 상관관계를 관찰할 수 있었다($r=0.25$, $P<0.05$). 약 18 kDa 크기의 IGFBP-3 단백질 분해 분절은 대부분의 비만아의 혈청에서 분리되었으며, 정상 대조군에서는 1명에서만 18 kDa 분절이 관찰되었다. IGFBP-3 단백질 분해 분절의 흡광도는 비만군 및 비만위험군 모두에서 현저한 증가소견을 보였으며, 유리 IGF-1 농도와 신장 크기는 각각 양의 상관관계를 보였다($r=0.23$, $P<0.05$ 및 $r=0.19$, $P<0.05$). 비만군 및 비만위험군에서 인슐린의 유의한 증가와 IGFBP-1의 유의한 감소를 보였으며, IGFBP-1과 신장 크기간에 음의 상관관계를 관찰할 수 있었다.

결론 : 저자들은 본 연구를 통하여 단순 비만아에서 성장인자의 변화 및 신체성장과의 관계에 대해 조사한 결과 비만아에서 평균 신장이 증가되어 있으며, 혈중 IGFBP-3 단백질 분해 분절과 유리 IGF-1의 증가를 보이며 신체 성장에 유의한 영향을 미치는 것을 입증할 수 있었다. 또한 인슐린 증가에 따른 IGFBP-1의 감소와 신체 성장 증가간에 유의한 연관성을 보여 비만으로 유발되는 잠재적인 대사장애 및 이들 성장인자의 변화가 비만아에서 특징적인 신체성장으로 나타나는 것으로 생각된다.

- 1) He Q, Karlberg J. BMI in childhood and its association with height gain, timing of puberty, and final height. *Pediatr Res* 2001;49:244-52.
- 2) De Simone M, Farello G, Palumbo M, Gentile T, Ciuffreda M, Oliosio P. Growth charts, growth velocity and bone development in childhood obesity. *Int J Obes* 1995;19:851-7.
- 3) Garn S, Clark DC. Nutrition, growth, development and maturation: findings from the ten state nutrition survey of 1968-1970. *Pediatrics* 1975;56:306-19.
- 4) Veldhuis JD, Iranmanesh A, Ho KK, Johnson ML, Lizzaralde G. Dual defect in pulsatile growth hormone secretion and clearance subserve the hyposomatropism of obesity in man. *Clin Endocrinol Metab* 1991;72:51-9.
- 5) Tissen JP, Ketelslegers LM, Underwood LE. Nutritional regulation of the insulin-like growth factors. *Endocr Rev* 1994;15:80-101.
- 6) Riedal M, Hoelt B, Blum WF, von zure Muhlen A, Brabant G. Pulsatile growth hormone secretion in normal-weight and obese men: differential metabolic regulation during energy restriction. *Metabolism* 1995;44:605-10.
- 7) Meistas MT, Foster GV, Margolis S, Kowarski AA. Integrated concentrations of growth hormone, insulin, C-peptide and prolactin in human obesity. *Metabolism* 1982;31:1224-8.
- 8) Baxter RC, Binoux MA, Clemmons DR, Conover C, Drop SL, Holly JM, et al. Recommendations for nomenclature of the insulin-like growth factor binding protein superfamily. *Endocrinology* 1998;139:4036.
- 9) Rosenfeld RG, Pham H, Cohen P, Fielder P, Gargosky SE, Muller H. Insulin-like growth factor binding proteins and their regulation. *Acta Paediatr* 1994;339:154-8.
- 10) Ballerini. Differential impact of simple childhood obesity on the components of the growth hormone (GH)-IGF-IGFBP axis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;17:749-57.
- 11) 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.
- 12) Oh Y, Rosenfeld RG. IGF-independent actions of the IGF binding proteins. In: Rosenfeld RG, Roberts CT, Jr, editors. *The IGF system: Molecular biology, physiology, and clinical applications*. 1st ed. Totowa:

- Humana press 1999:257-72.
- 13) Baxter RC. Insulin-like growth factor binding protein in the human circulation, a review. *Horm Res* 1994;42:140-4.
 - 14) Twigg SM, Baxter RC. Insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-5 forms an alternative ternary complex with IGFs and the acid-labile subunit. *J Biol Chem* 1998;273:6074-9.
 - 15) Baxter RC. Insulin-like growth factor (IGF)-binding proteins: interactions with IGFs and intrinsic bioactivities. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000;278:E967-76.
 - 16) Hossenlop P, Segovia B, Lassarre C. Evidence of enzymatic degradation of insulin-like growth factor-binding proteins in the 150K complex during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;56:376-83.
 - 17) Giudice LC, Farrell EM, Pham H, Lamson G, Rosenfeld RG. Insulin-like growth factor binding proteins in maternal serum throughout gestation and in the puerperium: effect of a pregnancy-associated serum protease activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:806-16.
 - 18) Glass AR, Burmann K.D, Boehm, TM. endocrine function in human obesity. *Metabolism* 1990;30:89-104.
 - 19) Fores GB. Nutrition and growth. *J Pediatr* 1977;91:40-2.
 - 20) Vignolo M, Naselli A, Aicardi G. Growth and development in simple obesity. *Eur J Pediatr* 1988;147:242-4.
 - 21) Freedman DS, Thornton JC, Mei Z, Wang J, Dietz WH, Pierson RN, et al. Height and adiposity among children. *Obes Res* 2004;12:846-53.
 - 22) Woods KA, Camacho-Hubner C, Savage MO, Clark AJ. Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene. *New Engl J Med* 1996;335:1363-7.
 - 23) Argente J, Caballo N, Barrios V, Pozo J, Munoz MT, Chowen A, et al. Multiple endocrine abnormalities of the growth hormone and insulin-like growth factor axis in prepubertal children with exogenous obesity: effect of short- and long-term weight reduction. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2076-83.
 - 24) Hochberg Z, Hertz P, Colin V, Ish-Shalmon S, Yeshurun D, Youdim MB. The distal axis of growth hormone (GH) in nutritional disorders: GH-binding protein, insulin-like growth factor-I (IGF-I), and IGF-I receptor. *Metabolism* 1992;41:106-12.
 - 25) Copeland KC, Colletti RB, McAuliffe TL. The relationship between insulin-like growth factor-I, adiposity, and aging. *Metabolism* 1990;39:584-7.
 - 26) Attia N, Tamborlane WV, Heptulla R, Maggs D, Grozman A, Sherwin RS, et al. The metabolic syndrome and insulin-like growth factor I regulation in adolescent obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1467-71.
 - 27) Saitoh H, Kamoda T, Nakahara S, Hirano T, Nakamura N. Serum concentrations of insulin, insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein (IGFBP)-1 and -3 and growth hormone binding protein in obese children: fasting IGFBP-1 is suppressed in normoinsulinaemic obese children. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:487-92.
 - 28) Radetti G, Bozzola M, Pasquino B, Paszuino B, Paganini C, Agliarolo A, et al. Growth hormone bioactivity, insulin-like growth factors (IGFs), and IGF binding proteins in obese children. *Metabolism* 1998;47:1490?3.
 - 29) Travers SH, Labarta JI, Gargosky SE, Rosenfeld RG, Jefferes BW, Eckel RH. Insulin-like growth factor binding protein-1 levels are strongly associated with insulin sensitivity and obesity in early pubertal children. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1935-9.
 - 30) Caprio S, Plewe G, Diamond MP, Simon DC, Boulware SD, Sherwin RS, et al. Increased insulin secretion in puberty: a compensatory response to reductions in insulin sensitivity. *J Pediatr* 1989;114:963-7.
 - 31) Brismar K, Hall K. Clinical application of IGFBP-I and its regulation. *Growth Regul* 1993;3:98-100.
 - 32) Frystyk J, Vestbo E, Skjærbæk C, Mogensen CE, Orskov H. Free insulin-like growth factors in human obesity. *Metabolism* 1995;44:37-44.
 - 33) Slowinska-Srzednicka J, Zgliczynski W, Makowska A, Jeske W, Brzezinska A, Soszynski P, et al. An abnormality of the growth hormone/insulin-like growth factor-I axis in women with polycystic ovary syndrome due to coexistent obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:1432-5.
 - 34) Cordido F, Casanueva FF, Vidal JI, dieguez C. Study of insulin-like growth factor I in human obesity. *Horm Res* 1991;36:187-91.
 - 35) Kamoda T, Saitoh H, Nakahara S, Inudoh M, Hirano T, Matsui A. The phosphorylation status of insulin-like growth factor-binding protein-1 in prepubertal obese children. *Eur J Endocrinol* 1999;141:585-9.
 - 36) Cianfarani S, Bonfanti R, Bitti ML, Germani D, Boemi S, Chiumello G, et al. Growth and insulin-like growth factors (IGFs) in children with insulin-dependent diabetes mellitus at the onset of disease: evidence for normal growth, age dependency of the IGF system alterations, and presence of a small

- (approximately 18-kilodalton) IGF-binding protein-3 fragment in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:4162-7.
- 37) Ballerini MG. Differential impact of simple childhood obesity on the components of the growth hormone-insulin-like growth factor (IGF)-IGF binding proteins axis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17:749-57.
 - 38) Lalou C, Lassarre C, Binoux M. A proteolytic fragment of insulin-like growth factor (IGF) binding protein-3 that fails to bind IGFs inhibits the mitogenic effects of IGF-I and insulin. *Endocrinology* 1996;137:3206-12.
 - 39) Connover C. Post-translational modifications of IGF binding proteins. In: Rosenfeld RG, Roberts C Jr. eds. *The IGF system*. Totowa, NJ: Humana Press 1999:355-76.
 - 40) Shinada ML, Akdeniz A, Panagiotopoulos S, Jerums G, Bach LA. Proteolysis of insulin-like growth factor-binding protein-3 is increased in urine from patients with diabetic nephropathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1163-9.
 - 41) Muller HL, Oh Y, Gargosky SE, Wilson KF, Lehmbecher T, Rosenfeld RG. Insulin-like growth factor-binding protein-3 concentration and insulin-like growth factor-binding protein-3 proteolysis activity in sera of patients with malignant solid tumors or leukemia. *Pediatr Res* 1994;35:720-4.
 - 42) Spagnoli A, Gargosky SE, Spadoni GL, MacGillivray M, Oh Y, Rosenfeld RG, et al. Characterization of a low molecular mass form of insulin-like growth factor binding protein-3 (17.7 kilodaltons) in urine and serum from healthy children and growth hormone deficient patients: relationship with GH therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3668-76.
 - 43) Cianfarani S, Germani D, Rossi P, Rossi L, Germani A, Ossicini C, et al. Intrauterine growth retardation: evidence for the activation of the insulin-like growth factor (IGF)-related growth-promoting machinery and the presence of a cation-independent IGF binding protein-3 proteolytic activity by two months of life. *Pediatr Res* 1998;44:374-80.
 - 44) Bang P, Nygren J, Carlsson-Skwirut C, Thorell A, Ljungqvist O. Postoperative induction of insulin-like growth factor binding protein-3 proteolytic activity: relation to insulin and insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2509-15.
 - 45) Maile LA, Crown AL, Holly JMP. IGF binding protein proteolysis in various clinical states. In: Rosenfeld RG, Roberts C Jr. eds. *The IGF system*. Totowa, NJ: Humana Press 1999:633-49.