

인슐린유사성장인자-1 및 인슐린유사성장인자 결합단백질-3과 대사증후군의 연관성

아주대학교 의과대학 가정의학교실, *강남 차병원, **HL클리닉

공미희 · 주남석 · 김광민[†] · 김범택 · 김상만* · 이득주**

연구배경: 인슐린유사성장인자-1 (insulin like growth factor-1, IGF-1)이 동맥경화증에 영향을 준다는 연구들이 보고되고 있다. IGF-1의 생물학적 활성은 인슐린유사성장인자 결합단백질-3 (insulin like growth factor binding protein-3, IGFBP-3)의 영향을 받는다. 본 연구에서는 혈중 IGF-1 및 IGFBP-3 농도에 따라 심혈관 질환의 군집개념인 대사증후군과 어떠한 연관성이 있는지 알아보려고 하였다.

방법: 건강검진을 위해 내원한 18~81세 사이의 성인을 대상으로 혈중 IGF-1과 IGFBP-3를 측정하였다. 혈중 IGF-1과 IGFBP-3에 영향을 줄 수 있는 경우를 제외하고 최종대상자로 12,415명(남자 6,626명, 여자 5,789명)을 선정하였다. IGF-1 및 IGFBP-3 농도와 NCEP-ATP III에서 제안한 대사증후군 진단 요인들의 연관성 및 대사증후군에 이환될 교차공비(odds ratio)를 비교하였다.

결과: IGF-1과 허리둘레, 수축기혈압이 유의한 양의 상관관계를 보였고($P < 0.05$), IGFBP-3는 허리둘레, 수축기혈압, 이완기혈압, 공복혈당 및 중성지방과 유의한 양의 상관관계를($P < 0.05$), 고밀도콜레스테롤과는 유의한 음의 상관관계를 보였다($P < 0.05$). 혈중 농도에 따라 사분위로 범주화하여 IGF-1 농도가 가장 낮은 최하사분위가 대사증후군에 이환될 교차공비는 남자가 1.32 (95% CI 1.06~1.63), 여자가 1.41 (95% CI 1.08~1.85)로 최상사분위와 비교하여 볼 때 유의한 증가를 보였다($P < 0.05$). 반면 IGFBP-3는 최하사분위가 최상사분위와 비교하여 볼 때 대사증후군에 이환될 교차공비가 유의하게 높았다[남자 2.49 (95% CI 2.02~3.05), 여자 3.43 (95% CI 2.68~4.37)].

결론: 혈중 IGF-1 농도가 낮거나 IGFBP-3 농도가 높은 경우 대사증후군에 이환될 위험이 높았다.

중심 단어: IGF-1, IGFBP-3, 대사증후군

서 론

인슐린유사성장인자-1 (insulin like growth factor-1, IGF-1)은 성장호르몬의 자극으로 분비되어 조직들의 성장과 분화에 관여하는 인자로 심혈관계의 구조와 기능의 조절에도 중요한 역할을 한다.^{1,2)} IGF-1의 생물학적 활성도는 그와 결합되어 있는 인슐린유사성장인자 결합단백질들(insulin like growth factor binding proteins, IGFBP)에 의해 조절된다. 알려진 IGFBP는 1~6까지 여섯 가지로 그 중 IGFBP-3가 대부분의 IGF-1과 결합되어 있어 IGF-1 활성도 조절에 중요한 역할을 한다.³⁾

IGF-1이 동맥경화증과의 관련성이 보고되면서⁴⁾, IGF-1

과 심혈관 질환과의 연관성도 관심을 가지게 되었다.⁵⁾ 기존의 연구들은 대부분 IGF-1 농도가 낮거나 IGFBP-3 농도가 증가된 경우 심혈관 질환의 위험이 높아진다고 보고하였으나⁶⁻¹⁰⁾ 이와는 상반되는 결과를 보인 연구들도 있어 IGF-1 및 IGFBP-3와 심혈관 질환과의 연관성은 아직도 연구가 필요하다고 할 수 있다.

최근 중년 남자 중국인을 대상으로 한 단면적 연구에서 혈중 IGF-1 농도가 낮을수록 대사증후군에 이환될 위험도가 증가한다고 보고하였다.¹¹⁾ 대사증후군은 복부비만, 고혈압, 고지혈증 및 인슐린 저항성 등의 심혈관 질환의 위험요인들이 군집된 개념이다.¹²⁾ 따라서 IGF-1 농도가 낮으면 심혈관 질환의 위험이 증가할 가능성이 있다고 말할 수 있다. 그러나 대상자가 남자만 포함되었으며 IGFBP-3를 측정하지 않았다.

본 연구에서는 한국인을 대상으로 성인 남자와 여자에서 혈중 IGF-1 및 IGFBP-3가 National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (NCEP-ATP) III에서 제안하는 대사증후군과¹³⁾ 어떠한 관련성이 있는지 알아보

접수일: 2005년 10월 31일, 승인일: 2006년 11월 3일

[†]교신저자: 김광민

Tel: 031-219-5309, Fax: 031-217-2418

E-mail: gaksi@ajou.ac.kr

고자 하였다.

방 법

1. 연구대상자

경기도 소재 병원에 2000년부터 2005년 사이에 건강 검진을 위해 내원한 사람들을 대상으로 혈중 IGF-1과 IGFBP-3 농도를 측정하였다. 이 중 혈중 IGF-1과 IGFBP-3 농도에 영향을 줄 수 있는 경우를 제외하고 12,415명 (남자 6,626명, 여자 5,789명)을 최종 대상으로 선정하였다. 제외 기준은 다음과 같다. (1) 간 질환(B형 및 C형 간염 보균자, 간경화, SGOT or SGPT > 50 U/L), (2) 갑상선 질환 (갑상선 질환 과거력, 갑상선 호르몬 관련 약제 복용, TSH > 10.00 μ U/mL or < 0.15 μ U/mL, free T4 > 1.70 ng/dL or < 0.6 ng/dL), (3) 신장질환(Cr > 1.5 mg/dL), (4) 성 호르몬 및 스테로이드 약제 복용, (5) 인슐린이나 혈당강하제 복용, (6)암 과거력.

2. 자료 수집 및 측정

키와 체중은 가벼운 가운만 착용하고 신발은 벗은 상태로 측정하였다. 허리둘레는 최하위 늑골하부와 골반 장골능의 중간부위에서 수평하게 측정하였다.

흡연여부, 음주빈도, 신체활동 정도는 자가기입식 설문지를 통하여 조사하였다. 흡연은 비흡연자, 과거흡연자, 현재흡연자로 나누었다. 음주빈도는 비음주자, 1주일에 1~2회, 주 3~4회, 주 5회 이상으로 나누었다. 활동 정도는 평소의 활동량을 기준으로 거의 누워서 지내는 등의 휴식상태(resting), 컴퓨터 작업 등의 좌식상태(sedentary), 아이를 돌보거나 걸어 다니는 일 등의 가벼운 활동 상태(light), 규칙적 운동을 하는 등의 중등도 활동상태(moderate), 운동선수나 농업 등 심한 활동상태(severe)로 나누었다.

12시간 이상의 금식을 유지하고 정맥혈을 이용하여 공복혈당, 중성지방, 고밀도콜레스테롤 농도를 측정하였다. IGF-1은 Immunoradiometric assay (DSL-2800, Webster, TX, USA)를 이용하여 측정하였고, IGFBP-3는 Innunoradiometric assay (Immunotech, France)를 이용하여 측정하였다. Intra-assay에서 coefficients of variation \leq 6.0%, Inter-assay에서 coefficients of variation \leq 9.5%였다.

3. 대사증후군의 정의

대사증후군의 진단은 NCEP-ATP III에서 제안하는 기준을 이용하였다. 단, 복부비만의 기준은 아시아-태평양 비만학회에서 제안한 허리둘레를 기준으로 하였다.¹⁴⁾ 따라서 대사증후군 다음의 5가지 항목 중 3가지 이상을 만

족하는 경우로 하였다. (1) 허리둘레 남자 \geq 90 cm, 여자 \geq 80 cm), (2) 공복혈당 \geq 110 mg/dL, (3) 중성지방 \geq 150 mg/dL, (4) 고밀도콜레스테롤 남자 < 40 mg/dL, 여자 < 50 mg/dL, (5) 혈압 \geq 130/85 mmHg 혹은 항고혈압제 복용.

4. 통계분석

통계학적 분석은 SPSS Window version 11.0을 이용하였다. 일반적 특징에 대한 남자와 여자의 비교에서는 연속 변수들은 *t*-검정을 시행하였고 범주형 변수들은 카이제곱검정을 이용하였다. IGF-1 및 IGFBP-3와 대사증후군 요인들 간의 연관성은 편상관관계분석을 이용하였다. IGF-1과 IGFBP-3의 농도에 따라 사분위로 나누어 농도가 높은

Table 1. Basal characteristics (n=12,415).

	Men (n=6,626)	Women (n=5,789)	P
Age (yr)	46.0 \pm 10.28	45.9 \pm 11.23	0.764
WC (cm)	84.2 \pm 7.67	74.9 \pm 8.31	< 0.001
FBS (mg/dL)	101.9 \pm 20.74	96.8 \pm 14.89	< 0.001
TG (mg/dL)	149.5 \pm 96.76	111.4 \pm 71.95	< 0.001
HDL (mg/dL)	49.6 \pm 11.36	56.6 \pm 12.77	< 0.001
IGF-1 (ng/mL)	198.7 \pm 96.02	187.5 \pm 104.01	< 0.001
IGFBP-3 (ng/mL)	3.47 \pm 0.839	3.49 \pm 0.826	0.343
SBP (mmHg)	122.1 \pm 16.08	116.5 \pm 18.87	< 0.001
DBP (mmHg)	75.8 \pm 11.30	72.1 \pm 10.99	< 0.001
Antihypertensive medication, n (%)	498 (7.5)	469 (8.1)	0.224
Smoking, n (%)			< 0.001
Never	1,433 (21.6)	5,442 (94.0)	
Former	1,728 (26.1)	79 (1.4)	
Current	3,465 (52.3)	268 (4.6)	
Alcohol intake, n (%)			< 0.001
Non-drinker	1,387 (20.9)	4,597 (79.4)	
1~2/week	3,402 (51.3)	1003 (17.3)	
3~4/week	1,328 (20.0)	150 (2.6)	
\geq 5/week	509 (7.6)	39 (0.6)	
Physical activity, n (%)			< 0.001
Rest	129 (1.9)	265 (4.6)	
Sedentary	4,219 (63.7)	2,743 (47.4)	
Light	757 (11.4)	1,438 (24.8)	
Moderate	870 (13.1)	804 (13.9)	
Severe	651 (9.8)	539 (9.3)	

Gender difference of continuous variables were compared using *t*-test, categorical variables were compared by χ^2 test. Values are mean \pm SD or number (%). n: number, WC: waist circumference, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, TG: triglyceride, HDL: high density lipoprotein cholesterol, FBS: fasting blood sugar, IGF-1: insulin like growth factor-1, IGFBP3: insulin like growth factor binding protein-3.

사분위로부터 각각 최상사분위, 중상사분위, 중하사분위, 최하사분위로 범주화한 뒤, 로지스틱 회귀분석을 이용하여 대사증후군 이환의 교차곱비를 비교하였다. 모든 분석은 P value < 0.05일 때 통계학적으로 유의하다고 보았다.

결 과

1. 일반적 특성

대상자들의 일반적 특징은 표 1에 나와있다. 남자가 여자보다 허리둘레, 혈압, 중성지방, 공복혈당이 유의하게 높았고(P < 0.001), 고밀도콜레스테롤은 여성보다 유의하게 낮았다(P < 0.001). IGF-1 농도는 남자가 여자보다 높았으나(P < 0.001), IGFBP-3 농도는 남녀의 차이가 유의하지 않았다(P = 0.343). 여자가 남자보다 흡연이나 음주

를 하지 않는 경우가 더 많았고(P < 0.001), 고혈압으로 항고혈압제를 복용하는 비율은 남녀의 차이가 없었다(P = 0.224).

2. IGF-1 및 IGFBP-3와 대사증후군 요인들의 연관성

나이, 흡연여부, 음주빈도 및 신체 활동량을 보정한 후 IGF-1 및 IGFBP-3와 대사증후군 요인들 사이의 연관성은 표 2와 같다. IGF-1은 남녀 모두에서 허리둘레와 수축기혈압이 유의한 양의 상관관계를 보였고(P < 0.05), 이완기혈압과의 연관성은 남자에서만 유의한 양의 상관관계로 나타났다(P = 0.001). IGFBP-3는 남녀 모두에서 모든 요인들과 유의한 상관관계를 보였는데(P < 0.05), 고밀도콜레스테롤과는 음의 상관관계를 보이고 그 외 요인들과는 양의 상관관계를 보였다.

Table 2. Partial correlation in between IGF-1, IGFBP3 and components of metabolic syndromes.

	Men				Women			
	IGF-1		IGFBP-3		IGF-1		IGFBP-3	
	r	P	r	P	r	P	r	P
WC	0.0844	<0.001	0.1511	<0.001	0.0828	0.004	0.0574	0.046
SBP	0.0353	0.008	0.0972	<0.001	0.0660	0.022	0.1486	<0.001
DBP	0.0464	0.001	0.1237	<0.001	0.0341	0.236	0.1484	<0.001
FBS	0.0040	0.763	0.0837	<0.001	0.0553	0.055	0.1138	<0.001
TG	0.0073	0.586	0.1862	<0.001	0.0246	0.393	0.2275	<0.001
HDL	-0.0202	0.130	-0.0551	<0.001	-0.0317	0.271	-0.0710	0.014

Adjusted for age, smoking, alcohol intake and physical activity. WC: waist circumference, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, TG: triglyceride, HDL: high density lipoprotein cholesterol, FBS: fasting blood sugar, IGF-1: insulin like growth factor-1, IGFBP3: insulin like growth factor binding protein-3.

Table 3. Odds ratio of metabolic syndrome in IGF-1 quartile groups.

		Quartile of IGF-1				P-value for trend
		Lowest	Mid-lowest	Mid-highest	Highest	
Men	Unadjusted OR (95% CI)	1.88 (1.54~2.31)	1.53 (1.27~1.83)	1.26 (1.06~1.51)	1.00	<0.001
	Multivariate OR* (95% CI)	1.32 (1.06~1.63)	1.25 (1.03~1.50)	1.14 (0.95~1.37)	1.00	0.048
Women	Unadjusted OR (95% CI)	5.07 (4.00~6.42)	2.70 (2.13~3.44)	1.98 (1.55~2.54)	1.00	<0.001
	Multivariate OR* (95% CI)	1.41 (1.08~1.85)	1.12 (0.86~1.46)	1.24 (0.95~1.62)	1.00	0.039

IGF-1: insulin like growth factor-1, OR: odds ratio, CI: confidence interval, *Multivariate OR: adjusted odds ratio for age, smoking, alcohol intake, and physical activity.

3. IGF-1 및 IGFBP-3의 사분위별 대사증후군의 교차곱비

남자의 IGF-1 사분위별 평균은 각각 96.5±28.0 (최하사분위, 1,409명), 163.7±14.8 (중하사분위, 1,381명), 217.8±18.5 (중상사분위, 1,416명), 330.1±77.4 ng/mL (최상사분위, 1,406명)였고, 여자의 IGF-1 사분위별 평균은 각각 91.4±29.5 (최하사분위, 302명), 169.8±19.1 (중하사분위, 303명), 238.3±22.3 (중상사분위, 304명), 367.5±78.0 ng/mL (최상사분위, 301명)였다. IGFBP-3는 남자에서 각각 2.59±0.29 (최하사분위, 1,394명), 3.18±0.13 (중하사분위, 1,405명), 3.67±0.15 (중상사분위, 1,404명), 4.65±0.64 ng/mL (최상사분위, 1,409명)였고, 여자는 각각 2.64±0.26 (최하사분위, 306명), 3.19±0.11 (중하사분위, 298명), 3.66±0.17 (중상사분위, 303명), 4.63±0.63 ng/mL (최상사분위, 303명)였다.

남녀 모두 혈중 IGF-1 농도가 낮은 경우가 높은 경우보다 대사증후군에 이환될 교차곱비가 유의하게 높았으며 (P for trend <0.001 in men, <0.001 in women), 이는 나이, 흡연여부, 음주빈도, 신체 활동량 정도를 보정한 뒤에도 여전히 통계학적으로 유의하였다(P for trend=.048 in men, =.039 in women, 표 3). 남자에서는 혈중 IGF-1 농도가 제일 낮은 최하사분위가 최상사분위과 비교하여 대사증후군에 이환될 교차곱비가 1.32배(95% CI 1.06~1.63)였고, 여자는 1.41배(95% CI 1.08~1.85)였다. IGFBP-3의 경우는 IGF-1과는 반대로 혈중 IGFBP-3 농도가 높은 군이 낮은 군보다 대사증후군에 이환될 교차곱비가 높았다(P for trend <0.001 in men, <0.001 in women). 또한 IGFBP-3 농도에 따른 대사증후군 이환의 교차곱비는 나이, 흡연여부, 음주빈도 및 신체 활동량에 대한 보정 후 교차곱비가 더 증가하였다(표 4). 남자의 경우 혈중

IGFBP-3 농도가 제일 높은 최상 사분위가 대사증후군에 이환될 교차곱비는 최하 사분위보다 2.49배(95% CI 2.02~3.05)였고, 여자는 3.43배(95% CI 2.68~4.37)였다.

고 찰

본 연구결과 IGF-1 농도가 낮을수록, IGFBP-3 농도가 높을수록 대사증후군에 이환될 위험이 유의하게 증가하였다. 이러한 연관성은 대사증후군에 영향을 줄 수 있는 나이, 흡연여부, 음주빈도 및 활동량을 보정한 후에도 여전히 유의하였다.

대사증후군은 심혈관 질환의 위험요인들의 군집개념으로¹⁵⁻¹⁷⁾, 당뇨발생이나 심혈관 질환의 발생을 증가시킨다.^{18,19)} 따라서 본 연구결과 혈중 IGF-1 농도가 감소하고 IGFBP-3 농도가 증가하는 경우는 심혈관 질환의 위험요인이 될 수 있다는 가능성을 제시한다고 할 수 있다.

이러한 연구 결과는 기존의 많은 단면 연구들의 결과와 일치한다고 할 수 있다. 기존의 연구들에서 보면 허혈성 심질환을 가진 환자들은 혈중 IGF-1 농도가 낮았으며^{4,6,7,20-22)}, 혈중 IGFBP-3 농도가 증가된 경우 초기 경동맥 동맥경화증과 관련이 있다고 하였다.²³⁾ 또한 급성 심근경색증이 있는 환자의 입원 후 다음날 혈중 IGFBP-3 농도가 높아져 있다고 하였다.²⁴⁾ 이러한 영향의 기전으로는 IGF-1이 혈관 평활근 세포의 자멸(apoptosis)을 억제하고 혈관 평활근 세포의 엘라스틴 생성(elastogenesis)을 촉진함으로써 죽상판의 불안정성이나 파열을 보호하는 것으로 동맥경화증 예방에 영향을 준다고 설명한다.⁴⁾

반면 상반된 연구결과를 보이는 경우도 있었다. 일부 연구에서는 조기 경동맥 동맥경화증이나 급성 심근경색에서 혈중 IGF-1 농도가 증가되어 있었고^{23,24)}, 관상동맥 질환 환자의 혈중 IGFBP-3 농도가 낮거나⁷⁾, 제2형 당뇨

Table 4. Odds ratio of metabolic syndrome in IGFBP-3 quartile groups.

		Quartile of IGFBP-3				P-value for trend
		Lowest	Mid-lowest	Mid-highest	Highest	
Men	Unadjusted OR (95% CI)	1.00	1.36 (1.12~1.65)	1.68 (1.38~2.04)	2.29 (1.88~2.80)	<0.001
	Multivariate OR* (95% CI)	1.00	1.48 (1.21~1.81)	1.85 (1.51~2.25)	2.49 (2.02~3.05)	<0.001
Women	Unadjusted OR (95% CI)	1.00	1.51 (1.21~1.88)	1.84 (1.47~2.30)	3.14 (2.51~3.94)	<0.001
	Multivariate OR* (95% CI)	1.00	1.69 (1.33~2.13)	1.96 (1.54~2.50)	3.43 (2.68~4.37)	<0.001

IGFBP-3: insulin like growth factor binding protein-3, OR: odds ratio, CI: confidence interval, *Multivariate OR: adjusted odds ratio for age, smoking, alcohol intake, and physical activity.

병 환자에서 혈중 IGFBP-3 농도가 낮으면 심혈관 질환의 발생위험이 증가한다고 보고하였다.²⁵⁾ 이러한 반대 결과에서는 IGF-1이 혈관 평활근 세포의 증식과 내막의 형성 및 이동을 유도하여 오히려 동맥경화증을 유도한다고 설명한다.

실제로 성장호르몬이 과잉하거나 부족한 질환 모두에서 심혈관 질환의 위험이 증가한다고 알려져 있다.^{21,26)} 성장호르몬은 IGF-1 생성에 영향을 주므로 IGF-1이 과잉하거나 부족한 상반된 경우 모두에서 심혈관 질환의 위험이 증가한다고 할 수 있으므로 IGF-1과 동맥경화증에 대한 관련성 연구는 좀 더 필요할 것이다.

본 연구에서 IGF-1은 허리둘레와 수축기혈압만이 유의한 상관관계를 보였다(남자의 경우는 이완기혈압도 유의한 상관관계 보임). 과거 한국인에서 시행한 연구에서²⁷⁾ 관련성이 없었던 것과는 반대의 결과였다. 이러한 차이의 원인으로는 과거 연구가 40세 이상으로 한정되었으나 본 연구는 18세 이상 성인이 모두 포함된 것을 들 수 있겠다. 그러나 본 연구에서는 대상자 수가 12,415 명으로 상대적으로 많았으므로 좀 더 유의성을 갖는다고 할 수 있겠다.

IGFBP-3는 IGF-1과 결합하여 세포 신호 전달을 매개한다. IGFBP-3는 IGF-1의 영향을 조절할 뿐만 아니라 IGF-1의 독립적인 성장을 막고, IGF-1의 혈중 반감기도 조절한다.^{28,29)} 따라서 IGF-1 단독보다 IGFBP-3와의 관련성이 더 중요하다고 할 수 있다.

본 연구에서 IGF-1은 허리둘레와 수축기혈압만이 유의한 상관관계를 보였으나 IGFBP-3는 대사증후군 요인들과 모두 유의한 상관관계를 보였다(표 2). 또한 사분위별 대사증후군 이환 교차곱비 비교에서 IGFBP-3는 나이, 흡연여부, 음주빈도 및 활동량을 보정한 후 오히려 교차곱비가 증가하였다. 이것은 IGF-1과 비교하여 IGFBP-3가 나이 등의 다른 요인들에 영향을 덜 받는다고 할 수 있으며, IGF-1보다 IGFBP-3가 대사증후군과 연관성이 크다고 할 수 있겠다.

본 연구의 제한점으로는 먼저 기존의 많은 단면연구들과 마찬가지로 인과관계를 규명할 수 없는 것을 들 수 있다. 그러나 최근 Jull 등의¹⁰⁾ 전향적 환자 대조군 연구에서 IGF-1 농도가 낮고 IGFBP-3 농도가 높은 경우 향후에 허혈성 심질환의 발생이 증가되는 것으로 보아 낮은 IGF-1 농도와 높은 IGFBP-3는 심혈관 질환의 위험인자가 될 수 있다고 할 수 있겠다.

그 외 제한점으로는 실제적인 인슐린저항성에 대한 측정이 없었다는 것과 free IGF-1을 측정하지 않아 실제적으로 생활성있는 IGF-1이 연구되지 않았다는 점이다. 따라서 이에 대한 추가적 연구가 필요할 것이다.

요약하면, 본 연구결과 혈중 IGF-1 농도가 낮고 IGFBP-3 농도가 높은 경우 대사증후군 이환이 증가하였다. 특히 IGF-1의 생활성도를 결정짓는 IGFBP-3와 대사증후군과의 연관성이 더욱 높았다. 대사증후군은 심혈관 질환의 위험을 높이므로 추후 IGF-1과 IGFBP-3 농도가 심혈관 질환에 미치는 영향에 대한 전향적인 연구가 필요하겠

ABSTRACTS

Association of Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) and Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3 (IGFBP-3) with the Metabolic Syndrome

Mi Hee Kong, M.D., Nam Seok Joo, M.D., Kwang Min Kim, M.D.[†], Bom Taeck Kim, M.D., Sang Man Kim, M.D.*[‡], Duck Joo Lee, M.D.**

Department of Family Medicine and Community Health, College of Medicin, Ajou University, *Kangnam CHA General Hospital, **HL Clinic, Seoul, Korea

Background: Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) has been suggested to be involved in the pathogenesis of atherosclerosis. The biological activity of IGF-1 is influenced by IGF binding protein-3 (IGFBP-3). We hypothesized that IGF-1 and IGFBP-3 levels may be associated with the metabolic syndrome which is a cluster of cardiovascular risk factors.

Methods: We assessed the circulating levels of IGF-1 and IGFBP-3 in 12,415 individuals (men 6,626, women 5,789), aged 18~81 years, who visited a hospital for regular health examination. The metabolic syndrome was defined according to the definition of the National Cholesterol Education Program Adult Panel III (NCEP-ATP III).

Results: The IGF-1 concentrations were positively correlated with the waist circumference and systolic blood pressure. The IGFBP-3 concentrations were positively correlated with the waist circumference, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, fasting blood sugar, and triglyceride, and negatively correlated with HDL cholesterol. The subjects in the lowest IGF-1 quartile had a significantly higher adjusted odds ratio (OR) of the metabolic syndrome compared with the highest IGF-1 quartile group (adjusted for age, smoking, alcohol intake, and

physical activity). Conversely, the subjects in the highest IGFBP-3 quartile group had a significantly higher adjusted OR of the metabolic syndrome compared with the lowest IGFBP-3 quartile group.

Conclusion: The subjects with low IGF-1 level or high IGFBP-3 level showed increased prevalence of the metabolic syndrome. The metabolic syndrome is recognized as a cluster of cardiovascular risk factors. Therefore, the results of this study suggest that low IGF-1 or high IGFBP-3 can be considered to increase the risk of cardiovascular diseases. (*J Korean Acad Fam Med* 2007;28:124-133)

Key words: IGF-1, IGFBP-3, metabolic syndrome

참 고 문 헌

1. Delafontaine P, Song YH, Li Y. Expression, regulation, and function of IGF-1, IGF-1R, and IGF-1 binding proteins in blood vessels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:435-44.
2. Bayes-Genis A, Conover CA, Schwartz RS. The insulin-like growth factor axis: a review of atherosclerosis and restenosis. *Circ Res* 2000;86:125-30.
3. Jones JL, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev* 1995;16:3-34.
4. Ferns GA, Motani AS, Anggard EE. The insulin-like growth factors: their putative role in atherogenesis. *Artery* 1991;18:197-225.
5. Frystyk J, Ledet T, Moller N, Flyvbjerg A, Orskov H. Cardiovascular disease and insulin-like growth factor I. *Circulation* 2002;106:893-5.
6. Spallarossa P, Brunelli C, Minuto F, Caruso D, Battistini M, Caponnetto S, et al. Insulin-like growth factor-I and angiographically documented coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996;77:200-2.
7. Janssen JA, Stolk RP, Pols HA, Grobbee DE, Lamberts SW. Serum total IGF-I, free IGF-I, and IGFB-1 levels in an elderly population: relation to cardiovascular risk factors and disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:277-82.
8. Conti E, Andreotti F, Sciahbasi A, Riccardi P, Marra G, Menini E, et al. Markedly reduced insulin-like growth factor-1 in the acute phase of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:26-32.
9. Schuler-Luttman S, Monnig G, Enbergs A, Schulte H, Breithardt G, Assmann G, et al. Insulin-like growth factor binding protein-3 is associated with the presence and extent of coronary arteriosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:E10-E5.
10. Juul A, Scheike T, Davidsen M, Gyllenberg J, Jorgensen T. Low serum Insulin-like growth factor I is associated with increased risk of ischemic heart disease: a population-based case-control study. *Circulation* 2002;106:939-44.
11. Tong PC, Ho CS, Yeung VT, Ng MC, So WY, Ozaki R, et al. Association of testosterone, insulin-like growth factor-I, and C-reactive protein with metabolic syndrome in Chinese middle-aged men with a family history of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(12):6418-23.
12. Vega GL. Results of expert meetings: obesity and cardiovascular disease. Obesity, the metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Am Heart J* 2001;142:1108-16.
13. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
14. World Health Organization. Western Pacific Region. International Association for the Study of Obesity. The Asia-Pacific Perspective: Redefining Obesity and its Treatment-Sydney, Australia: Health Communications Australia Pty Limited; 2000.
15. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173-94.
16. Haffner SM. The insulin resistance syndrome revisited. *Diabetes Care* 1996;19:275-7.
17. Meigs JB, D'Agostino RB Sr, Wilson PW, Cupples LA, Nathan DM, Singer DE. Risk variable clustering in the insulin resistance syndrome. The Framingham Offspring Study. *Diabetes* 1997;46:1594-600.
18. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
19. Liese AD, Mayer-Davis EJ, Haffner SM. Development of the multiple metabolic syndrome: an epidemiologic perspective. *Epidemiol Rev* 1998;20:157-72.
20. Goodman-Gruen D, Barrett-Connor E, Rosen C. IGF-1 and ischemic heart disease in older people. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:860-1.
21. Rosen T, Bengtsson BA. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet* 1990;336:285-8.
22. Markkussis V, Beshyah SA, Fisher C, Sharp P, Nicolaides AN, Johnston DG. Detection of premature atherosclerosis by high-resolution ultrasonography in symptom-free hypopituitary adults. *Lancet* 1992;340:1188-92.
23. Kawachi S, Takeda N, Sasaki A, Kokubo Y, Takami K, Sarui H, et al. Circulating insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding protein-3 are associated with early carotid atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:617-21.
24. Lee WL, Chen JW, Ting CT, Lin SJ, Wang PH. Changes

- of the insulin-like growth factor I system during acute myocardial infarction: implications on left ventricular remodeling. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1575-81.
25. Gibson JM, Westwood M, Young RJ, White A. Reduced insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) levels correlate with increased cardiovascular risk in non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM). *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:860-3.
26. Clayton RN. Cardiovascular function in acromegaly. *Endocr Rev* 2003;24:272-7.
27. 이덕철, 이해리, 최영은, 문선임, 오은숙, 오기원. 40세 이상의 건강한 성인에서 혈청 인슐린양 성장 인자-1 농도와 관련 요인. *가정의학회지* 2003;24(1):51-7.
28. Rechler MM. Growth inhibition by insulin-like growth factor (IGF) binding protein-3 - what's IGF got to do with it? *Endocrinology* 1997;138:2645-7.
29. Rajaram S, Baylink DJ, Mohan S. Insulin-like growth factor-binding proteins in serum and other biological fluids: regulation and functions. *Endocr Rev* 1997;18:801-31.
-