

스트레스 정도에 따른 혈중 인슐린 양 성장인자-1 농도의 차이

*제주대학교 의과대학 가정의학교실, †제주대학교 의과학연구소, ‡아주대학교 의과대학 가정의학교실

공미희*† · 김광민 † · 박섯별 † · 김범택 † · 주남석 †

Difference in Plasma Insulin-like Growth Factor-1 Concentration according to Degree of Stress

Mi Hee Kong*†, Kwang Min Kim †, Sat Byul Park †, Bom Taeck Kim †, Nam Seok Joo †

*Department of Family Medicine, Cheju National University, †Institute of Medical Science, Cheju National University, Jeju, ‡Department of Family Medicine and Community Health, Ajou University, College of Medicine, Suwon, Korea

Purpose: Stress by activation the hypothalamic-pituitary-adrenal axis causes the release cortisol. Increased cortisol secretion is associated with low levels of growth hormone concentrations. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) production is stimulated by growth hormone. We hypothesize that stress may be associated with IGF-1 levels. **Methods:** We assessed circulating levels of IGF-1 in 2,371 individuals (Men 1,460, Women 911) who coming at health promotion center. Stress score was measure by Modified-Korean BEPSI self reported questionnaire. **Results:** In young men, IGF-1 level of high stress group was significantly decreased than lower stress group. This significance was remained after multivariable adjusted. But, young women and elderly groups had not significant difference of IGF-1 level according to the low stress or high stress. **Conclusion:** The IGF-1 level of high stress group was decreased than low stress group. But, this significant difference was showed in only young men. (Korean J Str Res 2008;16:207~211)

Key Words: Stress, Modified-Korean BEPSI, Insulin-like growth factor-1

서 론

최근 건강에 대한 관심이 많아지면서 건강에 영향을 주는 생활습관에 대한 연구도 많이 되고 있다. 건강에 영향을 주는 생활습관으로는 음주, 흡연, 활동량 외에도 스트레스 또한 중요한 인자로 대두 되었다. 스트레스는 심리학적 장애뿐 아니라 심혈관 질환, 소화기계 질환 및 알레르기 질환 등 다양한 신체적 질환에 영향을 주는 것으로 알려져

있다(Henry *et al.*, 1993; Raiha *et al.*, 1998; Buske-Kirschbaum *et al.*, 2002; Bunker *et al.*, 2003).

스트레스를 받으면 대뇌 변연계를 통해 신경호르몬들이 시상하부를 자극하게 되어 시상하부-뇌하수체-부신 축(Hypothalamus-Pituitary-Adrenal gland axis, HPA axis)을 활성화하여 코티졸(cortisol)의 분비가 증가하게 된다. 이러한 스트레스 자극이 만성적으로 진행되면 HPA axis가 계속적으로 자극되면서 증가된 코티졸의 영향으로 혈중 성장호르몬 및 성호르몬의 분비가 감소하게 된다고 하였다(Chrousos & Gold, 1992).

인슐린 양 성장인자-1 (Insulin like growth factor-1, IGF-1)은 성장호르몬의 자극으로 분비되는 것으로 주로 조직의

책임저자: 공미희, 제주도 제주시 삼도2동 154
690-716, 제주대학병원 가정의학과
Tel: 064-750-1763, Email: mdoc@nate.com
접수: 2008년 6월 19일, 게재승인: 2008년 8월 19일

성장과 분화에 관여한다. 성장호르몬과 비교하여 일중변화가 적어 성장호르몬 관련 질환이나 치료 효과 판정에 도움을 주는 것으로 알려져 있다(Thissen *et al.*, 1996; Aimaretti *et al.*, 2004). 본 연구에서는 스트레스를 받으면 성장호르몬이 감소하여 결국 혈중 IGF-1 농도가 감소하리라는 가정하에 국내 한 종합병원으로 건강검진을 위해 내원한 사람을 대상으로 나이에 따른 IGF-1 농도의 변화를 고려하여 젊은 군과 노인군 두 군으로 나누어 스트레스 정도에 따른 혈중 IGF-1 농도의 차이 여부를 알아보고자 하였다.

재료 및 방법

1. 연구대상자

2000년 3월부터 2004년 6월까지 국내 한 종합병원으로 건강검진을 위해 내원한 18세 이상 성인을 대상으로 성별과 나이에 따라 35세 미만의 젊은남자군(705명), 젊은여자군(755명) 그리고 60세 이상의 노인남자군(499명), 노인여자군(412명)으로 나누었다. 이 중 혈중 IGF-1 농도에 영향을 줄 수 있는 만성질환자 및 약물복용자를 제외하였다. 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 약제복용, 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) 성호르몬 및 스테로이드 약제 복용, (5) 인슐린이나 혈당강하제 복용, (6) 압 과거력.

2. 혈액검사

12시간 이상의 금식을 유지하고 오전 8시에 정맥혈을 채혈하였다. 공복혈당 측정은 colorimetric glucose oxidase method (Shin yang chemistry), 중성지방 측정은 enzymatic colorimetric method (KYOWA MEDEX), 고밀도콜레스테롤 측정은 modified enzymatic method (KYOWA MEDEX) 방법을 이용하였다. IGF-1은 Immunoradiometric assay using a DSL-2800 ACTIVE^R kit (Cherwell Innovation Centre) 방법을 이용하여 측정하였다.

3. 스트레스 정도 측정

국내에서 어느 정도 타당도가 검증된 한국어 수정판 BEPSI (Brief Encounter Psychosocial Instrument)를(Yim *et al.*, 1996) 이용하여 자기-기입 식으로 측정한 후 총 점수를 합

산하여 스트레스 총점을 측정하였다. 점수는 각 5개의 문항마다 느끼는 정도에 따라 Likert's Scale로 측정하여 1점에서 5점까지 부여한 후 합산하여, 최저 5점부터 최고 25점까지 측정할 수 있도록 하였다. 스트레스 총점을 SPSS 프로그램을 통하여 높은군과 낮은군 2개의 군으로 범주화 하였다.

4. 통계학적 분석

통계학적분석은 SPSS Window version 11.0을 이용하였다. 일반적 특징에서 성별비교는 t-검정(Independent-Samples t-test)을 이용하였다. IGF-1 농도와와의 관련요인 분석에서는 편상관분석(partial correlation)을 이용하여 나이를 보정하고 관련요인을 알아보았다. 각 군에서의 스트레스 정도에 따른 혈중 IGF-1 농도의 비교는 공분산분석(ANCOVA)을 이용하였다. 모든 통계학적 유의수준은 p value < 0.05로 하였다.

결 과

1. 기본적 특징

젊은 군에서 남자가 여자보다 체질량지수, 허리둘레, 혈압, 공복혈당, 총콜레스테롤, 중성지방이 유의하게 높았으며, 고밀도콜레스테롤과 IGF-1 농도는 유의하게 낮았다. 노인군에서는 남자가 여자보다 허리둘레와 IGF-1 농도가 유의하게 높았으며, 체질량지수, 총콜레스테롤, 고밀도콜레스테롤이 유의하게 낮았다. 스트레스 정도를 알아보는 한국어 수정판 BEPSI 총점은 젊은군에서는 남녀의 차이가 없었으나, 노인군에서는 여자가 남자보다 스트레스총점이 더 높은 것으로 나타났다(Table 1).

2. IGF-1과의 관련 인자들

나이를 보정한 후 혈중 IGF-1 농도와와의 연관성을 살펴본 결과 남자의 경우 체질량지수, 허리둘레, 혈압, 공복혈당, 중성지방이 통계학적으로 유의한 양의 상관관계를 보였으며, 여자의 경우는 체질량지수, 허리둘레, 혈압, 중성지방이 유의한 양의 상관관계를 보였다. 남자의 경우 혈중 IGF-1과 고밀도콜레스테롤 및 스트레스 총점은 유의한 음의 상관관계를 보였고, 여자의 경우는 고밀도콜레스테롤 및 스트레스 총점이 혈중 IGF-1 농도와 음의 상관관계를 보였으나 통계학적으로 유의하지 않았다(Table 2).

Table 1. Basic characteristics (N=2371).

	Young (<35 years)		Elderly (≥60 years)	
	Men (n=705)	Women (n=755)	Men (n=499)	Women (n=412)
Age, years	30.9±2.70*	30.1±3.39	63.8±3.66	64.1±3.78
BMI, kg/m ²	22.8±2.89*	21.3±3.08	23.4±2.85	24.4±3.27*
WC, cm	80.4±7.93*	69.2±7.06	85.4±8.42*	79.4±7.77
SBP, mmHg	118.6±13.68*	107.0±12.76	131.6±19.13	133.6±20.21
DBP, mmHg	71.3±9.98*	67.0±8.50	77.5±11.36	78.0±11.18
FBS, mg/dL	95.4±9.93*	92.2±9.36	103.3±21.57	101.5±15.29
T.chol, mg/dL	179.7±31.20*	169.9±29.42	194.6±34.23	212.0±37.54*
TG, mg/dL	129.3±93.38*	86.2±47.97	151.6±88.05	159.4±93.47
HDL, mg/dL	49.1±10.80	57.2±11.97*	50.1±12.12	51.7±11.30*
IGF-1, ng/mL	227.4±91.94	258.9±100.27*	140.1±82.30*	115.2±69.07
Stress score [†]	9.96±2.422	9.90±2.667	8.25±2.560	9.67±3.067*

*significant increased between men and women in same age group (p<0.05), †sum of score by Modified-Korean BEPSI. Values are mean±SD or number (%). N: Number, WC: Waist circumference, BMI: Body mass index, SBP: Systolic blood pressure, DBP: Diastolic blood pressure, T.chol: Total cholesterol, TG: Triglyceride, HDL: High density lipoprotein cholesterol, FBS: Fasting blood sugar, IGF-1: Insulin like growth factor-1, Gender difference of continuous variables were compared using t-test.

Table 2. Age adjusted partial correlation between IGF-1 level and multivariates.

	IGF-1			
	Men		Women	
	r	p	r	p
BMI	0.1063*	0.000	0.0626*	0.000
WC	0.1092*	0.000	0.1019*	0.000
SBP	0.0462*	0.002	0.0622*	0.000
DBP	0.0428*	0.004	0.0414*	0.009
FBS	0.0290*	0.048	0.0261	0.099
T.chol	0.0021	0.886	0.0147	0.354
TG	0.0327*	0.026	0.0585*	0.000
HDL	- 0.0703*	0.000	- 0.0290	0.067
Stress score [†]	- 0.0311*	0.034	- 0.0123	0.439

*significant correlation (P<0.05), †sum of score by Modified-Korean BEPSI. WC: Waist circumference, BMI: Body mass index, SBP: Systolic blood pressure, DBP: Diastolic blood pressure, T.chol: Total cholesterol, TG: Triglyceride, HDL: High density lipoprotein cholesterol, FBS: Fasting blood sugar, IGF-1: Insulin like growth factor-1.

3. 스트레스 정도와 IGF-1 농도

스트레스의 총점을 낮은 경우와 높은 경우로 양분한 결과, 젊은남자군에서 스트레스가 낮은 경우는 BEPSI 총점이 7.8±1.16점(297명), 스트레스가 높은 경우는 11.5±1.86점(408명)이고, 젊은여자군에서는 스트레스가 낮은 경우가 평균 7.7±1.20점(335명), 스트레스가 높은 경우가 11.6±2.24

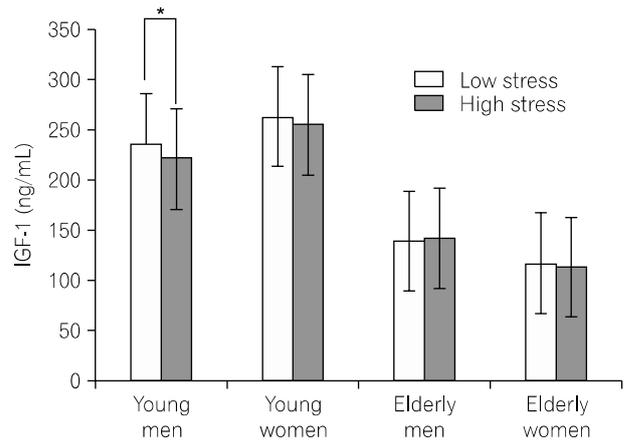


Fig. 1. Serum IGF-1 levels according to stress score. Adjusted for age, body mass index, waist circumference, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, fasting glucose, total cholesterol, triglyceride and HDL cholesterol levels. *significant difference comparisons by stress score within same group (p=0.019).

점(420명)이었다. 노인남자군의 경우 스트레스가 낮은 경우는 평균 6.8±1.48점(340명), 높은 준은 11.2±1.71점(159명)이고, 노인여자군은 스트레스가 낮은 경우는 평균 7.2±1.42점(197명), 스트레스가 높은 경우는 11.9±2.39점(215명)이었다.

각 군에 따라 혈중 IGF-1농도를 비교한 결과 젊은남자군에서 스트레스가 높은 경우의 IGF-1 농도가 221.3±89.88 ng/mL로 스트레스가 낮은 경우의 IGF-1농도(235.7±94.20

ng/mL)보다 유의하게 감소되었으며, 이는 나이, 체질량지수, 허리둘레, 혈압, 공복혈당, 총콜레스테롤, 중성지방 그리고 고밀도콜레스테롤을 모두 보정한 이후에도 지속되었다(P=0.019). 젊은여자군과 노인남자군 및 노인여자군에서는 스트레스가 높고 낮음에 따라 혈중 IGF-1농도의 차이가 통계학적으로 유의성이 없었다(Fig. 1).

고 찰

본 연구결과 젊은 남자에서 스트레스 정도가 높을수록 혈중 IGF-1 농도가 유의하게 낮아진다는 것을 알 수 있었다. 이러한 결과는 나이 및 기타 인자들을 보정한 후에도 유의한 것으로 보아 스트레스 정도와 혈중 IGF-1 농도는 독립적인 연관성이 있다고 할 수 있다. 이는 본 연구 시작의 가설과 일치하는 결과라고 할 수 있다. 과거 연구에서도 스트레스 상황인 중환자실 환자를 대상으로 혈중 IGF-1 농도를 측정 한 결과 감소되었다고 보고 하였다(Kyle *et al.*, 2005).

혈중 IGF-1 농도에 영향을 주는 것으로 알려진 것은 주로 나이의 영향으로 나이가 증가함에 따라 성장호르몬과 평행하게 IGF-1 농도 또한 감소한다고 하였다(Corpas *et al.*, 1993; Goodman-Gruen & Barrett-Connor, 1997). 그 외에도 폐경기 이후 여성의 IGF-1 농도가 감소하게 되고 여성호르몬 대체 치료가 혈중 IGF-1 농도를 높인다는 연구결과 등(Slowinska-Szrednicka *et al.*, 1992; Poehlman *et al.*, 1997) 여성호르몬이 IGF-1농도에 영향을 미치며, 간질환 및 신장질환 등이 동반되었을 때 IGF-1농도가 감소되는 등 기저질환이 영향을 준다고 알려져 있다(Schalch *et al.*, 1998; Hall *et al.*, 1999).

본 연구에서 젊은 남자에서만 스트레스가 높고 낮음에 따라 혈중 IGF-1의 농도의 차이가 유의하게 나타났고, 젊은 여성이나 노인에서는 스트레스 정도에 따라 혈중 IGF-1의 농도에 차이가 유의하지 않았다. 이러한 차이를 보이는 이유에 대해서는 혈중 IGF-1 농도에 미치는 영향력의 차이 때문이라는 가설로 설명 할 수 있겠다. 혈중 IGF-1 농도에 나이와 여성호르몬이 미치는 영향력이 스트레스 정도가 IGF-1 농도에 미치는 영향력보다 크기 때문에 나이와 여성호르몬 영향이 크게 나타나는 여성이나 노인에서는 스트레스 정도가 IGF-1 농도에 변화를 주지 못했으리라 생각한다. 그러나 이는 가설일뿐 보다 정확한 연구가 추가적으로 필요할 것이다.

본 연구의 한계점으로는 무엇보다 35세 미만과 60세 이상만을 대상으로 했다는 것을 들 수 있다. IGF-1의 농도가 나이에 큰 영향을 받으므로 젊은군과 노인군으로 나누어 분석하다 보니 그 나이의 경계를 정하기가 어려웠으며 또한 대상자들이 상기 나이로 구분하였을 때 남녀의 비율이 가장 균형적이며 연구자가 임의로 설정하였다는 큰 단점을 가지고 있다. 또한 본 연구만으로는 스트레스와 IGF-1의 관련성에 성별 및 나이가 어떠한 영향을 주었는지, 그리고 단면 연구로서 인과관계를 규명하지 못하는 단점에도 불구하고 대상자의 수가 많고 스트레스 정도와 혈중 IGF-1의 농도를 나이와 성별 군으로 나누어 살펴본 첫 연구로서 그 가치를 가진다고 할 수 있다.

결론적으로 젊은 남자의 경우 스트레스 정도가 높을수록 혈중 IGF-1 농도가 낮아졌다. 이는 혈중 IGF-1과 생활습관과의 관련성을 연구한 다른 연구들의(Landin-Wilhelmsen *et al.*, 1994; Taaffe *et al.*, 1994; Lee *et al.*, 2003) 연장선에서 스트레스 또한 혈중 IGF-1 농도에 영향을 줄 수 있다는 가능성을 보인 연구이다. 그러나 젊은 여자나 노인에서 같은 결과가 보이지 않은 원인과 스트레스와 IGF-1 농도 사이의 인과관계 여부 등을 규명하기 위해서는 추가적 연구가 필요할 것이다.

참 고 문 헌

Aimaretti G, Corneli G, Rovere S, *et al.* (2004) Insulin-like growth factor I levels and the diagnosis of adult growth hormone deficiency. *Horm Res* 62 Suppl 1:26-33.

Bunker SJ, Colquhoun DM, Esler MD, *et al.* (2003) "Stress" and coronary heart disease: psychosocial risk factors. *Med J Aust* 178:272-276.

Buske-Kirschbaum A, Gierens A, Hollig H, *et al.* (2002) Stress-induced immunomodulation is altered in patients with atopic dermatitis. *J Neuroimmunol* 129:161-167.

Chrousos GP, Gold PW (1992) The concept of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA* 267:1244-1252.

Corpas E, Harman SM, Blackman MR (1993) Human growth hormone and human aging. *Endocr Rev* 14:20-39.

Goodman-Gruen D, Barrett-Connor E (1997) Epidemiology of insulin-like growth factor-I in elderly men and women. The Rancho Bernardo Study. *Am J Epidemiol* 145:970-976.

Hall K, Hilding A, Thoren M (1999) Determinants of circulating insulin-like growth factor-I. *J Endocrinol Invest* 22(5 Suppl):48-57.

- Henry JP, Liu YY, Nadra WE, *et al.* (1993) Psychosocial stress can induce chronic hypertension in normotensive strains of rats. *Hypertension* 21:714-723.
- Kyle UG, Jolliet P, Genton L, *et al.* (2005) Clinical evaluation of hormonal stress state in medical ICU patients: a prospective blinded observational study. *Intensive Care Med* 31:1669-1675.
- Landin-Wilhelmsen K, Wilhelmsen L, Lappas G, *et al.* (1994) Serum insulin-like growth factor I in a random population sample of men and women: relation to age, sex, smoking habits, coffee consumption and physical activity, blood pressure and concentrations of plasma lipids, fibrinogen, parathyroid hormone and osteocalcin. *Clin Endocrinol* 41:351-357.
- Lee DC, Lee HR, Choi YE, *et al.* (2003) Serum insulin-like growth factor 1 and its relating factors in healthy korean adults aged over 40 years. *J Korean Acad Fam Med* 21: 51-57.
- Poehlman ET, Toth MJ, Ades PA, *et al.* (1997) Menopause-associated changes in plasma lipids, insulin-like growth factor I and blood pressure: a longitudinal study. *Eur J Clin Invest* 27:322-326.
- Raiha I, Kempainen H, Kaprio J, *et al.* (1998) Lifestyle, stress, and genes in peptic ulcer disease: a nationwide twin cohort study. *Arch Intern Med* 158:698-704.
- Schalch DS, Kalayoglu M, Pirsch JD, *et al.* (1998) Serum insulin-like growth factors and their binding proteins in patients with hepatic failure and after liver transplantation. *Metabolism* 47: 200-206.
- Slowinska-Szrednicka J, Zgliczynski S, Jeske W, *et al.* (1992) Transdermal 17 beta-estradiol combined with oral progestogen increases plasma levels of insulin-like growth factor-I in postmenopausal women. *J Endocrinol Invest* 15:533-538.
- Taaffe DR, Pruitt L, Reim J, *et al.* (1994) Effect of recombinant human growth hormone on the muscle strength response to resistance exercise in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 79: 1361-1366.
- Thissen JP, Ketelslegers JM, Maiter D (1996) Use of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-binding protein-3 in the diagnosis of acromegaly and growth hormone deficiency in adults. *Growth Regul* 6:222-229.
- Yim JH, Bae JM, Choi SS, *et al.* (1996) The validity of modified Korean-translated BEPSI (Brief Encounter Psychosocial Instrument) as instrument of stress measurement in out patient clinic. *J Korean Acad Fam Med* 17:42.

= 국문초록 =

장기간 스트레스를 받으면 성장호르몬 분비가 억제되어 그에 따라 혈중 IGF-1 농도 또한 감소한다는 실험실적 연구들이 보고되고 있다. 본 연구에서는 스트레스 정도가 높은 사람의 혈중 IGF-1 농도가 낮을 것이라는 가정하에 스트레스 정도에 따라 혈중 IGF-1의 농도를 나이와 성별군에 따라 알아보려고 하였다. 건강검진을 위해 내원한 18세 이상의 성인을 대상으로 혈중 IGF-1 농도와 한국어 BEPSI (수정판)을 이용한 스트레스 총점을 측정하였다. 나이에 따른 혈중 IGF-1의 변화를 고려하여 35세 미만의 젊은군(남자 705명, 여자 755명)과 60세 이상의 노인군(남자 499명, 여자 412명)으로 나누었다. 각 군에서 스트레스 총점이 높고 낮음에 따라 혈중 IGF-1 농도를 비교하였다. 젊은 남자군의 경우 스트레스 총점이 높은 경우 혈중 IGF-1의 농도가 221.3±89.88 ng/mL로 스트레스 총점이 낮은 경우의 혈중 IGF-1 농도(235.7±94.20 ng/mL)보다 유의하게 감소하였다(p=0.019). 그 외 노인 남자군(141.9±82.49 vs 139.3±82.33 ng/mL, p=0.578)이나 젊은 여자군(255.2±100.07 vs 263.6±100.49 ng/mL, p=0.256)과 노인 여자군(113.4±69.34 vs 117.1±68.89 ng/mL, p=0.660)은 모두 스트레스 총점이 높고 낮음에 따라 혈중 IGF-1 농도의 차이는 통계학적 유의성이 없었다. 본 연구결과 스트레스 정도가 높은 경우 혈중 IGF-1 농도가 유의하게 낮아 있었다. 그러나 이러한 유의성은 젊은 남자에서만 나타났다. 나이와 성별이 미치는 영향과 인과관계 규명 등의 추가적인 연구가 필요할 것이다.

중심단어: 스트레스, 한국어 BEPSI, 인슐린 양 성장인자-1