

# 성선자극호르몬방출호르몬 유도체 치료를 받는 진성성조숙증 여아의 1년간 IGF-1, IGFBP-3 혈중농도의 변화

원광대학교 산본병원 소아청소년과

이 경 희

## Serum IGF-1 and IGFBP-3 Levels in Central Precocious Puberty Girls Treated with Gonadotropin Releasing Hormone Agonist (GnRHa)

Kyung Hee Yi, M.D.

Department of Pediatrics, Wonkwang University Sanbon Medical Center, Gunpo, Korea

**Purpose :** The purpose of this test was to investigate the changes of serum IGF-1 and IGFBP-3 levels during a one-year gonadotropin releasing hormone agonist (GnRHa) treatment in central precocious puberty (CPP) girls.

**Methods :** From 2007 to 2009, 26 girls were enrolled in this study. They were diagnosed as having central precocious puberty and were treated with GnRHa (leuprolide acetate) for one year. Their height, bone age, and serum IGF-1 and IGFBP-3 levels were evaluated every six months.

**Results :** At the time of diagnosis, their mean serum IGF-1 and IGFBP-3 levels were  $302.90 \pm 102.54$  ng/mL and  $3,103.58 \pm 705.08$  ng/mL, respectively. At six month after treatment, the serum IGF-1 and IGFBP-3 levels were slightly decreased. One year later, IGF-1 concentrations were higher than before treatment and IGFBP-3 levels were lower ( $P=NS$ ). This result, however, was not statistically significant.

**Conclusion :** Gonadal suppression with gonadotropin releasing hormones inversely influenced circulating IGF-1 and IGFBP-3 levels. However, the serum IGF-1 and IGFBP-3 levels were maintained at relatively steady levels, preserving a normal height velocity. (*J Korean Soc Pediatr Endocrinol* 2011;16:20-23)

**Key Words:** Puberty, precocious; Gonadotropin releasing hormone agonist; Insulin-like growth factor-1; Insulin-like growth factor binding protein-3

### 서 론

사춘기가 되면 이차성징과 키의 급성장이 나타나며 이는 growth hormone (GH)과 insulin-like growth factor-1 (IGF-1) 분비 기전에 성호르몬이 직간접적으로 영향을 미친다는 증거이다<sup>1-5)</sup>. 사춘기가 되면 성장호르몬의 파동형 분비가 증가하고 여기에 성호르몬 분비 증가가 더해져 성장의 극대화를 나타내게 된다. 하지만 성조숙증 환자에서는 성선자극호르

몬방출호르몬 유도체(leuprolide acetate) 치료로 성호르몬 분비가 감소하게 되고 이것이 GH과 IGF-1 분비 축에 영향을 미쳐 IGF-1 분비 감소를 초래할 가능성이 있다. 과거의 여러 논문은 살펴보면 다양한 결과를 보고하였는데 일부에서는 치료 중 IGF-1의 분비가 감소되었다고도 하고<sup>6-8)</sup> 일부에서는 성호르몬의 분비 억제에도 불구하고 IGF-1의 혈중농도에 변화가 없었다는 보고도 있다<sup>9-12)</sup>. 본 연구에서는 진성 성조숙증으로 1년간 성선자극호르몬방출호르몬 유도체 치료로 성호르몬이 적절히 억제된 26명의 여아에서 치료 중 키 성장과 치료 전과 치료 중 혈중 IGF-1과 IGFBP-3의 농도 변화를 알아보고자 하였다.

The paper was supported by Wonkwang University in 2009.  
Received: 16 March, 2011, Revised: 7 April, 2011  
Accepted: 28 April, 2011  
Address for correspondence: Kyung Hee Yi, M.D.  
Department of Pediatrics, Wonkwang University Sanbon Medical Center,  
1142, Sanbon-dong, Gunpo 435-040, Korea  
Tel: +82,31-390-2349, Fax: +82,31-390-2244  
E-mail: kyunghee67@hanmail.net

## 대상 및 방법

### 1. 대상

환자들은 2007년 이후 본원에서 성조숙증으로 치료 받고 있는 여아로 모두 26명이 해당되었으며 다음의 조건을 만족하였다. 대상군은 성조숙증으로 내원한 여아들로 모두 8세 이전에 가슴발달이 있었고 최근 빠른 성장 또는 체중증가를 보였으며 골 연령은 역 연령 보다 증가되어 있었고 성선자극 호르몬방출호르몬 자극검사서 황체호르몬의 최대치가 5 IU/L 이상이였다. 대상 환자 중 저출생 체중아였거나 성장 호르몬 치료를 병행하였던 환자들은 IGF-1, insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) 혈중 농도 비교에 오류가 생길 수 있어 대상군에서 배제 하였다.

### 2. 방법

환자들은 진단 당시 골연령, 성선자극호르몬방출호르몬 자극검사, 에스트라다이올(E2), 갑상선호르몬, 17-OH 프로게스테론, IGF-1과 IGFBP-3를 포함한 일반혈액검사를 시행하였으며 체중은 이동식 체중계(CAS, Yangju, Korea)를 이용하여 0.1 kg까지 측정하였으며 키는 숙련된 담당간호사가 3회 반복 측정하여 그 평균을 채택하였으며 환자의 부모키를 이용하여 목표키를 계산하였다. 환자들은 진단 후 6개월 내에 성선자극호르몬방출호르몬유도체(leuprolide acetate, Korea Abbott, 3.75 mg SC) 치료를 시행하였으며 치료 후 6개월과 1년에 키와 몸무게, 골연령을 측정하였고 골연령은 Grulich-Pyle 방법을 이용하여 판정하였다. 혈액검사는 E2, luteinizing hormone (LH), follicular stimulating hormone (FSH), IGF-1과 IGFBP-3 농도들을 측정하였으며 성장 속도 등을 평가하였다.

### 3. 통계

환자들이 6개월마다 측정한 IGF-1과 IGFBP-3 값은 one-way ANOVA 검사를 이용하여 변화 정도의 유의성을 검증하였으며 통계 분석은 SPSS for Windows (version 12.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하였으며  $P < 0.05$ 를 유의 수준으로 정하였다.

## 결과

본 논문에 포함된 성조숙증 환자는 모두 26 명으로. 이들의 진단 시 평균역연령은  $8.34 \pm 1.01$  세, 골연령은  $10.11 \pm 1.45$  세였으며 진단 후 6개월 이내에 치료를 시작하였다. 부모키의 평균에 6.5 cm를 빼서 구한 평균 목표키는  $159.03 \pm 3.23$  cm ( $-0.28 \pm 0.61$  SDS)로 정상범주에 들었으며 환자들의 진단 시 키는  $130.10 \pm 8.61$  cm로 역연령과 비교한 키의 SDS 값은  $0.66 \pm 0.97$ , 골연령과 비교한 키의 SDS는  $-1.16 \pm 0.75$ 였다. 첫 6개월간의 키 성장은  $3.22 \pm 1.18$  cm, 두 번째 6개월 동안의 키 성장은  $2.88 \pm 0.99$  cm로 첫 6개월 보다 적었으나 1년간의 성장속도를 비교해보면  $6.44 \pm 2.35$  cm/yr에서  $6.10 \pm 1.36$  cm/yr로 일정하게 정상적인 성장 속도를 보였다( $P=0.526$ ). 1년간의 골연령은 의미있는 변화없이 진단시와 유사하게 유지되었고 키의 성장은 의미있는 변화를 보였다, 골 연령에 대한 키의 SDS, 역 연령에 대한 키의 SDS 등은 모두 통계적으로 유의한 변화를 보이지 않았다(Table 1). 진단 시 시행한 일반혈액검사상 특이점은 없었다. 성선자극호르몬방출호르몬 자극 검사에서 LH와 FSH의 최대 농도치의 평균은 각각  $16.10 \pm 11.80$  mIU/mL,  $16.71 \pm 5.50$  mIU/mL로 높은 상태였으며 치료 전 IGF-1, IGFBP-3의 평균 혈중 농도는 각각  $302.90 \pm 102.54$  ng/mL,  $3103.58 \pm 705.08$  ng/mL로 정상범주에 들었으며 6개월 뒤에는 각각  $289.12 \pm 107.79$  ng/mL,  $3051.81 \pm 779.28$  ng/mL, 1년 뒤에는  $312.32 \pm 106.77$  ng/mL,  $2887.19 \pm 706.63$  ng/mL로 IGF-1은 증가되고 IGFBP-3는 감소하였으나 1년간의 혈

Table 1. Clinical characteristics of precocious puberty girls with gonadotropin releasing hormone agonist treatment

	At treatment	6 mo later	1 yr later	P value
CA	$8.34 \pm 1.01$			
BA	$10.11 \pm 1.45$	$10.35 \pm 1.40$	$10.63 \pm 1.53$	0.443
Ht.	$130.10 \pm 8.61$	$133.32 \pm 8.57$	$136.18 \pm 8.38$	0.042
Ht. SDS (CA)	$0.66 \pm 0.98$	$0.65 \pm 0.97$	$0.62 \pm 0.88$	0.987
Ht. SDS (BA)	$-1.16 \pm 0.75$	$-0.99 \pm 0.69$	$-0.90 \pm 0.66$	0.393
HV		$6.44 \pm 2.35$	$6.10 \pm 1.36$	0.526
MPH (MPH SDS)		$159.03 \pm 3.23$	$(-0.28 \pm 0.61)$	

Abbreviations: CA, chronological age; BA, bone age; Ht, height; HV, height velocity; MPH, midparental height.

Table 2. Laboratory findings of precocious puberty girls with gonadotropin releasing hormone agonist treatment

	At treatment	6 mo later	1 yr later	P value
E2	133.46 ± 585.13	14.81 ± 8.58	16.15 ± 8.16	0.353
Basal LH/FSH	0.97 ± 1.10/3.55 ± 1.44	0.55 ± 0.61/1.54 ± 0.87	0.58 ± 0.48/2.07 ± 0.80	0.099/0.000
Peak LH/FSH	16.10 ± 11.80/16.71 ± 5.496			
IGF-1	302.90 ± 102.54	289.12 ± 107.79	312.32 ± 106.77	0.729
IGFBP-3	3,103 ± 705.08	3,051.81 ± 779.28	2,887.19 ± 706.63	0.540
IGF-1/IGFBP-3	0.096 ± 0.026	0.095 ± 0.036	0.119 ± 0.052	0.074

Abbreviations: LH, luteinizing hormone; FSH, follicular stimulating hormone; IGF-1, insulin like growth factor-1; IGFBP-3, insulin like growth factor binding protein-3.

중 농도의 변화는 통계적 유의성이 없었다. 치료 1년 뒤 IGF-1/IGFBP-3 비는 치료 전, 치료 6개월 뒤 보다 약간 증가된 것 처럼 보였으나 통계적 유의성은 없었다( $P=0.074$ , Table 2).

## 고 찰

성조숙증은 최근 그 유병율이 급증하면서 이질환의 진단 및 치료에 대한 관심 또한 증가하였다. 사춘기의 조숙은 결국 성장기간의 단축으로 자신의 유전적 잠재력만큼 성장하지 못하게 됨으로써 성인기의 손해를 가져오게 되며, 키에 대해 어느 때 보다 사람들의 관심이 커진 현대사회에서는 다른 어느 질병 못지않게 심리적으로 중요한 문제로 대두되며 치료를 갈망하게 되었다. 하지만 성호르몬의 증가로 인해 발생하는 성장판의 조기융합은 성선자극호르몬방출호르몬유도체의 사용으로 어느 정도 효과를 거두게 되었는데 일부에서는 이런 성호르몬의 인위적인 억제가 성장호르몬 및 성장인자들의 분비에 부정적인 영향을 미치지 않을까 의심하게 되었다. 실제 일부 환자에서는 성조숙증 치료 중 성장속도가 급속히 감소한 예들이 보고되고 있으며 이런 현상은 DiMartino 등<sup>13)</sup>의 보고에 따르면 성선자극호르몬방출호르몬유도체의 사용으로 성장호르몬 분비가 감소되기 때문이라 생각되고 있다. 실제 성조숙증 치료 중 성장속도가 4cm/년 이하로 감소하거나 정상의 25 백분율 이하로 감소한 환자에서 성장호르몬과 성선자극호르몬방출호르몬유도체를 같이 사용하여 긍정적인 결과를 보고한 예도 있다<sup>14, 15)</sup>.

본 연구에서 성선자극호르몬방출호르몬유도체 치료 중 평균성장속도는 첫 6개월간은  $3.22 \pm 1.18$  cm ( $6.44$  cm/yr)였으며, 1년간은  $6.10$  cm/yr로 유사하였으며 역연령에 대한 Ht. SDS는 첫 6개월째에는 치료 전과 비교해 차이가 없었으나 골연령과 비교한 Ht. SDS는 6개월과 1년에 각각  $-0.99 \pm 0.69$ ,  $-0.90 \pm 0.66$ 으로 증가하여 골연령의 증가 속도가 둔화되었다는 것을 시사하며 치료 효과가 있음을 알 수 있었다. 하지만

IGF-1과 IGFBP-3의 혈중 농도는 첫 6개월째 IGF-1 농도가 치료 전에 비해 떨어졌다가 1년 뒤에는 다시 증가하여 치료전과 유사해졌으나 통계적 유의성은 없었으며 IGFBP-3의 농도는 치료 전과 비교해 계속 감소하는 양상을 보였다. 이전의 연구에서도 성선자극호르몬방출호르몬유도체는 IGF-1의 분비에 직접적인 영향을 미치지 않는다고 하였으나 IGFBP-3에 대한 영향은 아직 분명하지 않은 것으로 되어있다<sup>15, 16)</sup>. Juul 등<sup>9)</sup>의 연구에서는 성선자극호르몬방출호르몬 유도체로 인해 IGF-1 분비에는 영향이 없었으나 IGFBP-3의 농도는 증가되는 결과로 본 연구와는 다른 결과를 보였으며 당시 그들은 IGF-1/IGFBP-3 비의 감소로 성장속도가 감소되는 결과가 동반되었다고 하였는데 본 연구에서는 반대로 IGF-1/IGFBP-3는 증가하였으며 그로 인해 성장속도는 정상적으로 잘 유지되었다.

성선자극호르몬방출호르몬유도체의 치료로 성호르몬의 농도는 억제되면서 정상성장속도를 유지하였고 골연령의 증가가 역연령의 증가 보다 감소하여 Ht. SDS의 개선을 보였으며 IGF-1과 IGFBP-3의 혈중농도는 치료기간 동안 연령의 정상 수준 내에서 비교적 일정하게 유지 되었다.

본 연구의 제한점은 우리나라 청소년의 IGF-1, IGFBP-3 농도에 대한 정상혈중농도에 대한 참고치가 없어 정확한 비교가 어렵다는 것이다. 하여 본 연구에서는 치료전과 치료 중의 IGF-1, IGFBP-3농도를 비교하여 그 변화 상태를 관찰할 수밖에 없었다. 사춘기가 되면 정상적으로 성호르몬과 성장호르몬의 분비증가로 인하여 IGF-1의 분비가 증가 되나 성선자극호르몬방출호르몬 유도체 치료로 IGF-1의 분비는 영향을 받지 않고, IGFBP-3의 농도는 감소되는 듯이 보였으나 통계적 유의성은 없었다. 적절한 치료용량의 성선자극호르몬방출호르몬유도체 사용은 GH-IGF-1 분비 축에 직접적인 분비 억제 효과를 나타내지는 않을 것으로 추론할 수 있겠다.

## 요 약

**목적:** 진성성조숙증으로 성선자극호르몬방출호르몬 유도체 치료를 받는 여아에서 치료 1년간의 혈중 IGF-1, IGFBP-3 농도를 알아보고자 하였다.

**방법:** 2007년부터 2010년까지 원광대학교 산본병원에서 진성성조숙증으로 진단받아 1년간 성선자극호르몬방출호르몬 유도체 치료를 받고 있는 26명의 여아를 대상으로 하였으며 그들의 키, 골연령, 혈중 IGF-1, IGFBP-3 농도를 6개월마다 측정하여 변화를 관찰 하였다.

**결과:** 진단시 혈중 IGF-1, IGFBP-3 농도는  $302.90 \pm 102.54$  ng/mL,  $3103.58 \pm 705.08$  ng/mL이었다. 치료 6개월 후의 혈중 IGF-1과 IGFBP-3의 농도는 약간 감소하였고 치료 1년 뒤에는 IGF-1은 증가하고 IGFBP-3는 치료 시작 전 보다 감소하였으나 통계적 유의성은 없었다.

**결론:** 성선자극호르몬방출호르몬유도체 사용으로 적절히 성호르몬이 억제되면서 정상적인 성장속도를 유지하였으며 혈중 IGF-1, IGFBP-3 농도는 지속적으로 일정하여 유지되었다.

## References

- 1) Belgorosky A, Rivarola MA. Irreversible increase of serum IGF-1 and IGFBP-3 levels in GnRH-dependent precocious puberty of different etiologies: implications for the onset of puberty. *Horm Res* 1998;49:226-32.
- 2) Wiedemann E, Schwartz E, Frantz AG. Acute and chronic estrogen effects upon serum somatomedin activity, growth hormone, and prolactin in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1976;42:942-52.
- 3) Rosenfield RI, Furlanetto R, Bock D. Relationship of somatomedin-C concentrations to pubertal changes. *J Pediatr* 1983;103:723-8.
- 4) Ho KY, Evans WS, Blizzard RM, Veldhuis JD, Merriam GR, Samojlik E, et al. Effects of sex and age on the 24-hour profile of growth hormone secretion in man: importance of endogenous estradiol concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:51-8.
- 5) Zadik Z, Chalew SA, McCarter RJ Jr, Meistas M, Kowarski AA. The influence of age on the 24-hour integrated concentration of growth hormone in normal individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:513-6.
- 6) Harris DA, Van Vliet G, Egli CA, Grumbach MM, Kaplan SL, Styne DM, et al. Somatomedin-C in normal puberty and in true precocious puberty before and after treatment with a potent luteinizing hormone-releasing hormone agonist. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:152-9.
- 7) Pescovitz OH, Rosenfeld RG, Hintz RL, Barnes K, Hench K, Comite F, et al. Somatomedin-C in accelerated growth of children with precocious puberty. *J Pediatr* 1985;107:20-5.
- 8) Mansfield MJ, Rudlin CR, Crigler JF Jr, Karol KA, Crawford JD, Boepple PA, et al. Changes in growth and serum growth hormone and plasma somatomedin-C levels during suppression of gonadal sex steroid secretion in girls with central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:3-9.
- 9) Juul A, Scheike T, Nielsen CT, Krabbe S, Müller J, Skakkebaek NE. Serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein 3 levels are increased in central precocious puberty: effects of two different treatment regimens with gonadotropin-releasing hormone agonists, without or in combination with an antiandrogen (cyproterone acetate). *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3059-67.
- 10) Sklar CA, Rothenberg S, Blumberg D, Oberfield SE, Levine LS, David R. Suppression of the pituitary-gonadal axis in children with central precocious puberty: effects on growth, growth hormone, insulin-like growth factor-I, and prolactin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:734-8.
- 11) Kanety H, Karasik A, Pariente C, Kauschansky A. Insulin-like growth factor-I and IGF binding protein-3 remain high after GnRH analogue therapy in girls with central precocious puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;45:7-12.
- 12) DiMartino-Nardi J, Wu R, Fishman K, Saenger P. The effect of long-acting analog of luteinizing hormone-releasing hormone on growth hormone secretory dynamics in children with precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:902-6.
- 13) Saggese G, Cesaretti G, Barsanti S, Rossi A. Combination treatment with growth hormone and gonadotropin-releasing hormone analogs in short normal girls. *J Pediatr* 1995;126:468-73.
- 14) Pasquino AM, Pucarelli I, Roggini M, Segni M. Adult height in short normal girls treated with gonadotropin-releasing hormone analogs and growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:619-22.
- 15) Blum WF, Albertsson-Wikland K, Rosberg S, Ranke MB. Serum levels of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF binding protein 3 reflect spontaneous growth hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1610-6.
- 16) Juul A, Dalgaard P, Blum WF, Bang P, Hall K, Michaelsen KF, et al. Serum levels of insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-3 (IGFBP-3) in healthy infants, children, and adolescents: the relation to IGF-I, IGF-II, IGFBP-1, IGFBP-2, age, sex, body mass index, and pubertal maturation. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2534-42.