

## 소아에서 성장호르몬 결핍증 진단을 위한 혈중 IGF-1과 IGFBP-3의 절단값

손미란\*, 안영선\*, 정우영\*\*, 유병철\*\*\*

왈레스 기념 침례병원 소아과\*, 인제대학교 의과대학 소아과학교실\*\*  
고신대학교 의과대학 예방의학교실\*\*\*

## Diagnostic Cut-off Value of Insulin-like Growth Factor- I and Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3 in Children with Growth Hormone Deficiency

Mi-Ran Son\*, Young-Sun Ahn\*, Woo-Yeong Chung\*\*, Byeng-Chul Yu\*\*\*

Department of Pediatrics, Wallace Memorial Baptist Hospital, Busan, Korea\*, Department of Pediatrics, Inje University College of Medicine, Busan, Korea\*\*, Department of Preventive Medicine, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea\*\*\*

### Abstract

**Background** : It is essential to have reference criteria for the diagnosis of growth hormone deficiency in children. The objective of study was to decide the cut-off value for Insulin-like Growth Factor- I (IGF- I ) and Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3(IGFBP-3) for diagnosis of growth hormone deficiency.

**Methods** : We studied the serum level of IGF- I and IGFBP-3 in 231 subjects(131 boys and 100 girls) with idiopathic short stature(ISS) and 37 subjects(23 boys and 14 girls) with complete or partial growth hormone deficiency(GHD). IGF- I were measured by radioimmunoassay(RIA) method and IGFBP-3 were measured by immnoradiometric assay(IRMA) method. We conducted chi-square test, Fisher's exact test, student t-test, receiver operating characteristic(ROC) curve and discriminant anaylsis using MedCalc and SPSS Program.

**Results** : The ROC curves showed that the best IGF- I and IGFBP-3 cut-off value. Cut-off value of serum IGF- I concentration was 346ng/mL(sensitivity 86.49%, specificity 85.71%) and of serum IGFBP-3 concentration was 3196ng/mL(sensitivity 81.82%, specificity 81.66%). If discriminant value ( $Z=0.442+0.661 \times \text{IGF- I} + 0.469 \times \text{IGFBP-3}$ ) was below -1.47, the subject is discriminated GHD respectively.

**Conclusion** : Our study results support that the measurement of serum IGF- I and IGFBP-3 concentration might be an essential supplementary tools in the diagnostic evaluation of children with GHD.

**Key words** : serum IGF- I , serum IGFBP-3, growth hormaone deficiency

## 서 론

소아 저신장증이 성장호르몬 결핍으로 인한 것인지 알아보는 방법은 신체성장(auxology)에 대한 평가와 성장호르몬 자극검사를 이용하는 방법이 있다.<sup>1)</sup> 그러나 성장

호르몬 유발검사를 통한 진단은 많은 문제점이 드러나고 있다. 성장호르몬 유발검사는 사용하는 약물에 따라 정상범위가 달라질 수 있고, 성장호르몬의 농도를 측정하는 표준화된 방법이 없을 뿐만 아니라 검사 자체의 위험성도 항상 존재하고 있다.<sup>1-4)</sup> 이런 이유로 성장호르몬 결핍증의 진단에 단일검사를 적용하려는 시도가 지속되고 있다.<sup>2-4)</sup>

인슐린양 성장인자(Insulin-like Growth Factor, IGF)와 관련있는 펩티드는 소아의 성장호르몬 결핍증을 진단하

교신저자 : 유 병 철  
주소: 602-702, 부산광역시 서구 압남동 34번지  
고신대학교 의과대학 예방의학교실  
TEL : 051-990-6425 FAX : 051-990-3081  
E-Mail : ybc777@mail.kosin.ac.kr

는데 있어 의미있는 방법으로 인정된다.<sup>5-7)</sup> I형 인슐린양 성장인자(Insulin-like Growth Factor- I, IGF- I)와 인슐린양 성장인자 결합단백-3 (Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3, IGFBP-3)는 비교적 안정된 물질로서 하루 중 변동이 적고, 다른 외부 인자에 의한 영향을 덜 받고, 내인성 성장호르몬 분비를 잘 반영하는 특성을 가지고 있어 선별검사를 위한 적절한 생화학적 지표로 사용할 수 있다.<sup>5-8)</sup>

IGF 연관 펩티드 중 두 가지 펩티드를 많이 사용하는 데 이는 성장 호르몬과 상관성이 높고 하루 종일 일정한 수준을 유지하며 12시간의 반감기를 가지기 때문이다. 이런 이유로 외래에서 1회 검사로 진단을 내릴 수 있다. 그러나 IGF- I 은 대부분 IGFBP와 결합한 상태로 체내에 존재하고, 연령과 성에 따라 다르며 유전적인 요인에 따라라도 차이가 많은 것으로 알려져있다.<sup>8-11)</sup> IGFBP-3는 IGF, 펩티드, ALS(acid labile subunit)와 함께 삼중 복합체를 형성한다.<sup>12)</sup> IGFBP-3는 IGF- I 처럼 성장호르몬과 상관성을 가지며 하루 중 일정한 농도를 보인다. 그리고 IGF- I 에 비해 나이와 성숙도에 따른 변화가 적다는 것점도 있다.<sup>13)</sup>

소아 저신장증의 진단을 위해 실시하는 성장호르몬 유발검사가 가진 기존의 문제점을 해결하기 위해 12시간 혹은 24시간 성장호르몬 분비량을 측정하는 방법과 소변으로 배설되는 성장호르몬 양을 측정하는 방법들이 제기 되었으나 실제 임상에 적용하는 데는 여러 문제가 있다. 성장호르몬 결핍증을 진단하는데 정상 소아 및 청소년의 혈중 IGF-I 및 IGFBP-3농도를 기준으로 진단기준을 정하는 경우 성과 연령에 따른 변이로 인해 진단적 가치는 많이 감소하는 실정이다. 이에 이러한 변이가 적은 특발성 저신장증 소아들의 IGF-I과 IGFBP-3농도를 기준으로 성장호르몬 결핍증을 진단하는 기준값을 제시하는 것이 매우 중요한 연구가 될 것이다.

## 연구대상 및 방법

2000년 1월부터 2007년 8월까지 부산시내 일개 3차 의료기관을 방문한 7~15세의 환자 중 성장호르몬 결핍증에 해당하는 소아 37명(남 23명, 여 14명)과 특발성 저신장증에 해당하는 소아 231명(남 131명, 여 100명)을 연구

대상으로 선정하였다. 성장호르몬 결핍증은 완전결핍증과 부분결핍증을 모두 포함하도록 인슐린과 L-도파를 이용한 성장호르몬 자극 검사에서 성장호르몬 최고치가 10 ng/mL 미만인 경우로 결정하였다. 특발성 저신장증은 소아의 키가 한국소아표준발육표 상 10백분위수 미만에 해당하면서 골연령이 역연령과 일치하는 경우로 진단하였다. 대상자 중 염색체 이상, 만성소모성 질환, 저출생 체중아에 해당하는 소아는 연구대상에서 제외하였다.

키는 Harpenden 신장기(Holtain Ltd. Britain)로 측정하였고, 대상자의 혈액은 혈청을 분리한 후 -70℃로 저장된 뒤 IGF- I 은 radioimmunoassay(RIA)방법으로, IGFBP-3는 immunoradiometric assay(IRMA)방법으로 측정하였다. 성장호르몬 결핍증군과 특발성 저신장증군의 비교에는 student t-test를 사용하였고, 진단기준을 정하기 위한 절단값은 receiver operating characteristic(ROC)곡선을 사용하였다. IGF- I 과 IGFBP-3를 모두 사용한 진단기준은 판별분석을 통해 구하였다. 각각의 분석은 Medcalc(ver 9.2)와 SPSS(ver 12.0 K)를 사용하였고, 유의수준은 0.05를 기준으로 하였다.

## 결 과

특발성 저신장증을 보인 남자환아는 131명이었고, 여자환아는 100명 이었다. 성장호르몬 결핍증을 보인 남자환아는 23명 이었고, 여자환아는 14명 이었다(Table 1). 특발성 저신장증 환아의 평균연령은 137.97개월로 성장호르몬 결핍증 환아의 131.57개월과 차이가 없었다. 특발성 저신장증 환아의 키는 141.19cm로 성장호르몬 결핍증 환아의 124.17cm 보다 큰 것으로 나타났고, IGF- I 과 IGFBP-3의 농도는 특발성 저신장증 환자에서 539.40ng/mL과 4196.74ng/mL로 성장호르몬 결핍증 환아의 202.00ng/mL와 2479.76ng/mL보다 높았다( $p<0.000$ ). 성장호르몬 결핍증 환자에서 성장호르몬 농도는 평균 5.73으로 나타났(Table 2).

성장호르몬 결핍증 진단기준을 마련하기 위하여 성장호르몬 결핍증 환아와 특발성 저신장증 환아로부터 얻어진 혈중 IGF- I 과 IGFBP-3 농도를 사용하여 ROC 곡선을 그려 절단값(cut-off value)을 구하였다. 혈중 IGF- I 의 경우 346ng/mL을 절단값으로 하였을 때가 민감도

86.49%, 특이도 85.71%로 가장 적절하였으며, 혈중 IGFBP-3의 경우 3196ng/mL을 절단값으로 하였을 때가 민감도 81.82%, 특이도 81.66%로 가장 적절한 것으로 나타났다. 곡선하 면적(area under curve, AUC)을 비교해보면 IGF- I의 면적이 0.940으로 진단의 효용도가 더 높았다( $p=0.016$ )(Figure 1, Table 3).

성장호르몬 결핍증 진단기준을 마련하기 위하여 성장호르몬 결핍증 환아와 특발성 저신장증 환아의 신장, 연령, 혈중 IGF- I과 IGFBP-3 농도를 사용하여 판별분석을 시행한 결과 IGF- I과 IGFBP-3로 구성된 판별식이 통계적으로 유의한 것으로 나왔으며( $p<0.000$ ), 대상자의 91%를 올바르게 분류하는 것으로 나타났다(Table 4).

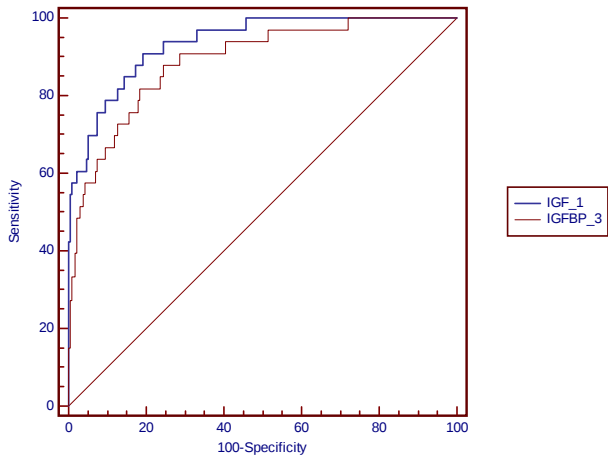


Figure 1. ROC curve of IGF- I showed that the best cut-off value for serum IGF- I level was 346ng/mL to discrimination between growth hormone deficiency and idiopathic short stature, with a sensitivity of 86.49%, a specificity of 85.71%. (IGF- I; Insulin-like Growth Factor- I, n=231, IGFBP-3; Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3, n=37)

Table 1. Distribution of research subjects

|          | Male       | Female     | Total      | Chi-square | Significance |
|----------|------------|------------|------------|------------|--------------|
| ISS      | 131(85.1)  | 100(87.7)  | 231(86.2)  | 0.388      | 0.533        |
| GHD      | 23(14.9)   | 14(12.3)   | 37(13.8)   |            |              |
| complete | 12(52.2)   | 9(64.3)    | 21(56.8)   | 0.520      | 0.515*       |
| partial  | 11(47.8)   | 5(35.7)    | 16(43.2)   |            |              |
| Total    | 154(100.0) | 114(100.0) | 268(100.0) |            |              |

(); %

ISS; idiopathic short stature, GHD; growth hormone deficiency

\*, Fisher's exact test

Table 2. Comparison of mean serum levels of IGF-I and IGFBP-3 between children with idiopathic short stature and growth hormone deficiency

|                 | ISS (n=231)     | GHD (n=37)     | Significance |
|-----------------|-----------------|----------------|--------------|
| Age (month)     | 137.97±23.94    | 131.57±33.29   | 0.268        |
| Height (cm)     | 141.19±11.47    | 124.17±14.69   | <0.000       |
| GH (ng/mL)      | N/A             | 5.73±2.86      | N/A          |
| IGF- I (ng/mL)  | 539.40±187.02   | 202.00±123.50  | <0.000       |
| IGFBP-3 (ng/mL) | 4196.74±1041.91 | 2479.76±953.26 | <0.000       |

mean±standard deviation

ISS; idiopathic short stature, GHD; growth hormone deficiency;

IGF- I; Insulin-like Growth Factor- I, IGFBP-3; Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3

N/A; non available

Table 3. Comparison of ROC curve between IGF- I and IGFBP-3

|         | Cut-off value (ng/mL) | Sensitivity          | Specificity          | AUC                    |
|---------|-----------------------|----------------------|----------------------|------------------------|
| IGF- I  | 346.0                 | 86.49<br>(71.2~95.4) | 85.71<br>(80.5~90.0) | 0.940<br>(0.904~0.965) |
| IGFBP-3 | 3196.0                | 81.82<br>(64.5~93.0) | 81.66<br>(76.0~86.4) | 0.889<br>(0.845~0.924) |

Log-rank test ( $p=0.016$ )

(); 95% confidence interval

AUC; area under curve, IGF- I; Insulin-like Growth Factor- I, IGFBP-3; Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3

Table 4. Result of discriminant analysis in children with ISS or GHD

|                |     | Discriminant group |          | Total      |
|----------------|-----|--------------------|----------|------------|
|                |     | ISS                | GHD      |            |
| Original group | ISS | 227(98.3)          | 4(1.7)   | 231(100.0) |
|                | GHD | 20(54.1)           | 17(45.9) | 37(100.0)  |

(); %

$Z=0.442+0.661 \times \text{IGF- I} + 0.469 \times \text{IGFBP-3}$  ( $F=57.188$ ,  $p<0.000$ , 91.0% of cases are correct discrimination.)

ISS; idiopathic short stature, GHD; growth hormone deficiency;

IGF- I; Insulin-like Growth Factor- I, IGFBP-3; Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3

## 고 찰

혈중 IGF- I 및 IGFBP-3를 사용하여 성장호르몬 결핍증을 진단하기 위해서는 인구집단에 따른 고유의 기준치를 확립하고 이를 기준으로 한 절단치를 산출하는 일이 가장 중요하다. 진단의 기준값을 정하는 방법으로는 소아의 경우 백분위수에서 5~10에 해당하는 값을 기준값으로 정하거나 평균값에 대한 표준편차를 사용하여 기준값을 정한다. 혈중 IGF- I 농도에 이런 방법의 기준값을 사용하여 성장호르몬 결핍증으로 진단하는 경우 민감도는 47~100%, 특이도는 50~98%로 알려지고 있으며<sup>6,14,15)</sup>, IGFBP-3 농도를 기준으로 진단하는 경우 민감도는 31~97%, 특이도는 57~98%로 알려지고 있다.<sup>15-18)</sup> 연구에 따라 민감도와 특이도의 차이가 큰 이유는 연구대상집단의 특성 및 절단값 산정 방법에 의한 것으로 생각된다. 특히, 민감도와 특이도가 모두 높은 최적의 절단값을 정하는데 있어서는 ROC곡선을 사용하는 것이 가장 이상적인데 기존의 연구에서는 이를 사용한 경우가 매우 드문 실정이다.<sup>9,19)</sup>

성장호르몬 유발검사는 결과를 알기 위해서 시간이 많이 걸리고 고통이 따르며, 단기간에 많은 양의 혈액을 채취해야하고 비용이 많이 드는 등의 단점이 있기 때문에 본 연구에서는 혈중 IGF- I 및 IGFBP-3 농도를 이용하여 성장호르몬 결핍증을 진단하는 기준을 마련하고자 하였다. 정상 소아 및 청소년의 혈중 IGF-I 및 IGFBP-3 농도를 기준으로 성장호르몬 결핍증을 진단하게 되면 성고 연령에 따른 변이로 인해 임상적으로 의미를 가질 수 있는 결과를 얻는 것이 매우 어렵다. 그러므로 본 연구에서는 성장호르몬 결핍증을 가진 환자의 대조군으로 이러한 변이가 적은 것으로 알려진 특발성 저신장증 환아들을 선정하였다.

혈청 IGF- I 농도는 성장호르몬 결핍증 환아에서 정상 범위를 나타내므로 진단보다는 치료의 추적 지표로 사용하는 것이 좋을 것<sup>20)</sup>이라는 보고가 있는 반면, Tanner Stage I 에 해당하는 성장호르몬 완전결핍에서만 선별검사로 사용할 수 있다는 보고도 있다.<sup>21)</sup> 또한 성장호르몬 결핍증의 진단에 혈청 IGF- I 농도가 선별검사(screening test)로서 가치가 있다는 보고도 있다.<sup>22,23)</sup> Rosenfeld 등<sup>24)</sup>은 197명의 아동을 대상으로 혈청 IGF- I 농도를 측정한

결과 성장호르몬 결핍증의 경우 82%에서, 5백분위수 이하의 신장을 가지고 성장호르몬 분비는 정상인 경우 32%에서 혈청 IGF- I 농도가 낮게 나타났다. Cianfarani 등<sup>13)</sup>은 혈중 IGF- I 농도가 정상이라도 30% 정도는 성장호르몬 결핍증의 가능성을 배제할 수 없다고 하였다. 이러한 결과들은 성장호르몬 결핍증을 가진 환아와 정상 소아의 혈청 IGF- I 농도가 서로 넓게 중복되고 있음을 암시하고 있다.

혈중 IGFBP-3를 성장호르몬 결핍증의 선별검사로 사용하는 경우 그 진단의 유용성에 대해서는 많은 논란이 있다.<sup>13,25,26)</sup> 연구들마다 서로 다른 결과를 보이는 이유는 혈중 IGF- I 및 IGFBP-3 농도 측정 방법의 차이, 유전 요인에 따른 차이, 진단기준 설정에 사용한 방법과 절단값의 차이, 연구대상군의 범위와 대조군의 다양성에 따른 차이, 그리고 성장호르몬 결핍증의 진단에 따른 차이 등을 들 수 있다.<sup>27)</sup>

본 연구에서는 진단기준으로 활용할 수 있는 절단값을 알아보기 위해 IGF- I 및 IGFBP-3 농도에 대해 각 각 ROC 곡선을 그린 다음 두 펩티드의 진단가치의 우선 순위를 AUC의 크기비교를 통해 결정하였다. ROC 곡선을 사용한 절단값은 IGF- I 의 경우 346ng/mL일 때가 민감도(86.49%)와 특이도(85.71%)를 최대로 하는 지점으로 나타났다. 한편 IGFBP-3의 경우 3196ng/mL을 절단값으로 하였을 때가 민감도(81.82%)와 특이도(81.66%)를 최대로 할 수 있었다. IGF- I 과 IGFBP-3의 진단가치를 비교하면 IGF- I 의 AUC가 0.940으로 IGFBP-3의 AUC 0.889 보다 크게 나타나 IGF- I 을 기준으로 성장호르몬 결핍증을 진단하는 것이 더 좋은 것으로 나타났다.

ROC 곡선을 이용하여 절단값을 정하는 경우 단순히 혈중 IGF- I 농도를 그대로 사용하는 것보다 평균값에서 표준편차를 뺀 값을 사용하는 경우가 민감도와 특이도를 높여 진단의 정확도를 높인다는 보고<sup>9)</sup>도 있었지만, 본 연구에서는 성장호르몬 결핍증 환자의 수와 특발성 저신장증 환자의 수가 서로 달라 혈중 농도를 그대로 사용하였다. 추후 1:1 또는 1:2로 짝지은 환아들을 대상으로 절단값 설정에 어떤 형태의 값이 더 좋은 결과를 가져오는 지 연구할 필요가 있다.

본 연구에서는 대상환아의 나이, 키, IGF- I , IGFBP-3 등을 변수로 사용하여 성장호르몬 결핍증 환아와 특발성

저신장증 환아를 구분할 수 있는 판별식을 구하였다. 그 결과 나이와 키는 판별식에 포함하지 않아도 판별력에 차이가 없는 것으로 나와 IGF- I 와 IGFBP-3만 사용하여 판별식을 재구성 하였다. 특발성 저신장증 환아와 성장호르몬 결핍증 환아의 평균을 이용한 집단별 평균판별점수(centroid)를 산정하면 특발성 저신장증 환아의 판별점수 평균은 0.251로 나타났고, 성장호르몬 결핍증 환아는 -1.744이었다. 이 점수를 이용하여 두 집단을 나누는 경계점(cutting score)을 식을 통해 산출하면 -1.47의 값을 나타낸다.

$$Cutting\ Score = \frac{n_1 C_2 + n_2 C_1}{n_1 + n_2} = \frac{(231 \times -1.744) + (37 \times 0.251)}{231 + 37} = -1.469$$

경계점을 기준으로 이보다 작은 값의 경우 성장호르몬 결핍증 환아로 분류하고, 이보다 큰 값의 경우 특발성 저신장증 환아로 분류한다. 판별식을 사용한 결과에 따르면 특발성 저신장증 환아를 정확하게 판별한 경우가 98.3%, 성장호르몬 결핍증 환아를 정확하게 판별한 경우가 45.9%로 나와 전체집단을 올바르게 판별한 확률(hit ratio)은 91.0%로 나타났다. 이 결과는 성장호르몬 결핍증 환아보다 특발성 저신장증 환아를 구분하는데 판별식이 더 뛰어나다는 것을 보여주므로, 판별식에서 특발성 저신장증으로 구분되는 경우 성장호르몬 결핍증이 있을 가능성은 매우 낮을 것으로 생각된다. 판별식의 판별력을 평가하는 기준은 C-max와 C-proportion의 두 가지 방법이 있는데, 본 연구의 C-max는 87.4%, C-proportion는 77.2%로 나와 최대 37.4%의 판별력 개선이 있음을 알 수 있었다. 본 연구의 경우 IGF- I 와 IGFBP-3 2개의 변수만을 판별식에 사용하였으므로 37.4%의 판별력 개선은 그 가치가 충분하다 할 것이다.

본 연구에서 나타난 혈중 IGF- I 및 IGFBP-3 농도도 기존의 연구들과 마찬가지로 성장호르몬 결핍증 환아에서 비교적 넓은 범위를 나타내었다. 이러한 결과는 혈중 IGF- I 및 IGFBP-3 농도만으로 성장호르몬 결핍증을 진단하는 것이 부정확할 수 있다는 것을 뜻한다. 그럼에도 불구하고 혈청 IGF- I 및 IGFBP-3 농도를 사용하여 성장호르몬 결핍증을 진단할 경우 선별검사로서의 가능성은 높다고 판단된다. 향후 보다 많은 대상자를 확보하여 추적관찰을 시행할 경우 연령에 따른 변이와 신장의 변화

에 따른 변이를 충분하게 고려한 보다 정확한 진단기준을 제시할 수 있을 것이다.

## 결 론

IGF- I 농도가 346ng/mL 보다 낮을 경우 성장호르몬 결핍증일 가능성이 높고(민감도 86.49%, 특이도 85.71%), IGFBP-3의 경우 농도가 3196ng/mL 보다 낮을 경우 성장호르몬 결핍증일 가능성이 높다(민감도 81.82%, 특이도 81.66%). 또한 판별식  $Z=0.442+0.661 \times \text{IGF- I} + 0.469 \times \text{IGFBP-3}$ 을 사용하여 그 값이 -1.47보다 작을 경우 성장호르몬 결핍증 환아로, -1.47보다 클 경우 특발성 저신장증 환아로 분류할 수 있다. 그러므로 혈중 IGF- I 및 IGFBP-3 측정은 소아의 성장호르몬 결핍증에 대한 선별검사로서 진단적 가치가 있을 것으로 생각된다.

## 참고문헌

1. Growth Hormone Research Society: Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence : summary statement of the GH Research Society. J Clin Endocrinol Metab 85:3990-3, 2000
2. Fideleff HL, Bouquete HR, Saskyn N, Pagano SM, Holland M: Variability of responses in repeated growth hormone reserve tests in children of normal stature. Medicina 54:630-4, 1994
3. Shalet SM, Toogood A, Rahim A, Brennan BMD: The diagnosis of growth hormone deficiency in children and adults. Endocr Rev 19:203-223, 1998
4. Rosenfeld RG, Albertsson-Wikland K, Cassorla F, Frasier SD, Hasekawa Y, Hintz RL et al.: Diagnostic controversy : the diagnosis of childhood growth hormone deficiency revisited. J Clin Endocrinol Metab 80:1532-40, 1995
5. Clemmon DR: The diagnostic use of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF binding protein measurements in growth hormone deficiency. J Endocrinol Invest 21:105-110, 1998
6. Juul A. Determination of insulin-like growth factor in children: normal values and clinical use. Horm Res 55(suppl2):94-9, 2001
7. Strasburger CJ, Bidlingmaier M, Wu Z, Morrison KM: Normal values of insulin-like growth factor I and their clinical utility in adults. Horm Res 55(Suppl2):100-5, 2001
8. Pozo J, Martos-Moreno GA, Barrios V et al.: The IGF system in childhood: physiology and clinical implications. J. Endocrinol. Invest 28:38-42, 2005
9. Boquete HR, Sobrado PGV, Fideleff HL, Sequera AM, Giaccio AV, Suarez MG: Evaluation of diagnostic accuracy of

- insulin-like growth factor(IGF)-I and IGF-binding protein-3 in growth hormone-deficient children and adults using ROC plot analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 88:4702-8, 2003
10. Milani D, Carmichael JD, Welkowitz J, et al.: Variability and reliability of single serum IGF-I measurements: impact on determining predictability of risk ratios in disease development. *J Clin Endocrinol Metab* 89:2271-2274, 2004
11. Harrela M, Koistinen H, Kaprio J, et al.: Genetic and environmental components of interindividual variation in circulating levels of IGF-I, IGF-2, IGFBP-1, and IGFBP-3. *J Clin Invest* 98:2612-2615, 1996
12. Baxter RC: Circulating binding proteins for the insulin-like growth factors. *Trends Endocrinol Metab* 4:91-6, 1993
13. Cianfarani S, Liguori A, Boemi S, Maghnie M, Iughetti L, Wasniewska M et al.: Inaccuracy of IGFBP-3 assessment in the diagnosis of growth hormone deficiency from childhood to young adulthood: association to low GH dependency of IGF-2 and presence of circulation IGFBP-3 18-kilodalton fragment. *J Clin Endocrinol Metab*. 90:6028-34, 2005
14. Tillman V, Buchler JMH, Kibirige MS, Price DA, Shalet SM, Wales JKH et al.: Biochemical tests in the diagnosis of childhood growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 82:531-5, 1997
15. Cianfarani S, Boemi S, Spagnoli A, Cappa M, Argiro G, Vaccaro F et al.: Is IGF binding protein-3 assessment helpful for the diagnosis of GH deficiency? *Clin Endocrinol* 43:43-7, 1995
16. Nunez SB, Municchi G, Barnes KM, Rose SR: Insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-3 concentrations compared to stimulated and night growth hormone in the evaluation of short children: a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 81:1927-32, 1996
17. Blum WF, Ranke MB, Keitzmann K, Gauggel E, Zeisel HJ, Bierich JR: A specific radioimmunoassay for the growth hormone (GH)-dependent somatomedin-binding protein: its use for diagnosis of GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 70:1292-1298, 1990
18. Smith WJ, Nam TJ, Underwood LR, Busby WH, Celnicker A, Clemmons DR: Use of insulin-like growth factor-binding protein-2(IGFBP-2), IGFBP-3 and IGF-I for assessing growth hormone status in short children. *J Clin Endocrinol Metab* 77:1294-9, 1993
19. Biller BMK, Samuels MH, Zagar A, Cook DM, Arafah BM, Bonert V et al.: Sensitivity and specificity of six tests for the of adult GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 87:2067-9, 2002
20. Park MS, Kim DH: Diagnostic value of insulin-like growth factor I in short stature. *Yonsei Med J* 30:367-75, 1989
21. 오필수, 김기중, 유영이, 설인준, 신재훈: 성장호르몬 결핍증 환자에서 혈청 I 형 인슐린양 성장인자 (IGF-I) 와 약물자극으로 분비된 성장호르몬과의 연관성. *소아과* 38:1394-1403, 1995
22. 손병희, 정우영: 성장호르몬 결핍증에서 혈청 IGF-I치의 진단적 의의. *대한소아내분비학회지* 3:13-22, 1998
23. Lee PDK, Rosenfeld RG: Clinical utility of insulin-like growth factor assays. *Pediatrician* 14:154-61, 1987
24. Rosenfeld RG, Wilson DM, Lee PDK, Hintz RL: Insulin-like growth factors I and II in evaluation of growth retardation. *J pediatr* 109:428-33, 1985
25. Hasegawa Y, Hasegaya T, Kotoh S, Tsuchiya Y: Insulin-like growth factor binding protein-3(IGFBP-3) measurements in the diagnosis of growth hormone insufficiency and comparison with IGF-I measurements. *Clin Pediatr Endocrinol* 2(suppl2):S31-7, 1993
26. Juul A, Skakkebaek NE: Prediction of the outcome of growth hormone provocative testing in short children by measurement of serum levels of insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding protein 3. *J Pediatr* 130:197-204, 1997
27. Ranke MB, Schweizer R, Elmlinger MW, Weber K, Binder G, Schwarze CP, Wollmann HA: Significance of basal IGF-1, IGFBP-3 and IGFBP-2 measurements in the diagnostics of short stature in children. *Horm Res* 54:60-68, 2000