

성장호르몬 결핍을 가진 성인에서 Ghrelin 및 Leptin과 생화학적 인자들과의 관계

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 내분비내과, 강북삼성병원 의학연구소¹, 한림대학교 의과대학 내분비내과²

정찬희 · 이은정 · 김세연¹ · 오기원² · 이원영 · 김선우

The Relationship of Ghrelin and Leptin with the Biochemical Markers for Adult Growth Hormone Deficiency

Chan-Hee Jung, Eun-Jung Rhee, Se-Yeon Kim¹, Ki-Won Oh², Won-Young Lee, Sun-Woo Kim

*Department of Endocrinology and Metabolism, Sungkyunkwan University School of Medicine,
Kangbuk Samsung Hospital; Institute of Medical Research¹, Kangbuk Samsung Hospital;
and Department of Endocrinology and Metabolism², College of Medicine, Hallym University*

ABSTRACT

Background: In spite of the increasing information that has recently been accumulated on the involvement of ghrelin and leptin in energy balance control, the relationship between ghrelin or leptin and the growth hormone (GH)-Insulin like growth factor-1 (IGF-1) axis in the pathological condition characterized by growth hormone deficiency (GHD) has been poorly clarified. Therefore, we performed this study to evaluate the correlation of the plasma levels of ghrelin and leptin with the anthropometric and biochemical markers in GHD adults and also in healthy adults.

Methods: For the 60 male adults (GHD, n = 12; healthy control, n = 48; average age, 54 years), we investigated the correlations between the serum leptin and ghrelin levels with the anthropometric and biochemical factors in the two groups, as divided by their GH status. The diagnosis of GHD was made on the basis of a peak response for serum GH of less than 5 μ L to a GH provocative test (L-dopa test). All the subjects underwent assessment of waist circumference, BMI and percentage body fat for their body composition. The plasma ghrelin, leptin, insulin, GH and IGF-1 were measured.

Results: The groups were well-matched for their age, BMI, waist circumference and percentage of body fat. The ghrelin and leptin levels were not significantly different between the two groups. There was no correlation between the peak GH level or the area under the curve of growth hormone (GHAUC) and the ghrelin concentrations in the GHD subjects. Plasma leptin correlated positively with the percentage of body fat, the total cholesterol and the LDL-cholesterol, but it had no correlation with the peak GH or GHAUC in the GHD subjects.

Conclusions: It is possible that the ghrelin concentrations appeared normal in the GHD subjects. Further studies are needed to clarify these controversies about the relation of ghrelin and leptin with the GH and IGF-1 levels. (J Kor Soc Endocrinol 21:213-221, 2006)

Key Words: Ghrelin, Growth hormone deficiency, Leptin

접수일자: 2005년 12월 26일

통과일자: 2006년 3월 20일

책임저자: 이은정, 성균관대학교 의과대학 내분비내과

서 론

Ghrelin은 독특한 n-octanoylated serine 3 잔기(residue)를 갖는 28-아미노산으로서 성장호르몬 분비촉진물질의 내인성 리간드이며 인간에서 강력한 성장호르몬 분비 자극제이다[1~3]. 인간에서 ghrelin과 합성 성장호르몬 분비촉진물질들은 성장호르몬에 대하여 비특이적이어서 corticotroph과 lactotroph 분비도 자극할 수 있다[4]. Ghrelin은 주로 위점막의 신경내분비 세포들에서 합성되고 장, 뇌하수체, 신장, 태반 그리고 시상하부에서도 소량 생성된다[5]. Ghrelin이 섭식과 에너지 소비를 조절하는 중추 신호 전달체계의 핵심 성분으로서 체중의 조절에 기여한다는 많은 증거들이 쌓이고 있다[5,6]. Ghrelin은 순환하는 식욕증진 호르몬으로 알려져 있고[7], ghrelin의 농도는 식사 전에 증가하고 식사 후에 감소하는 것으로 보아 음식 섭취를 유도하는 역할을 하는 것으로 추정된다[6,8]. Ghrelin은 양(positive)의 에너지 균형을 조장하고 설치류에서 지방 이용률을 감소시켜 지방과다를 유도한다[9]. Ghrelin 농도는 비만한 사람에서 감소되어있고 식이요법에 의한 체중 감소 후에는 증가되는 것으로 알려져 있다[6,8,10,11]. 최근에 인간에서 ghrelin을 정맥 내로 주입했을 때 배고픔과 에너지 섭취가 증가하는 것으로 나타났다[5].

Leptin은 ob 유전자에서 생성되는 단백질로서 1994년에 cloning되었고 지방세포에서 생성된다[12]. Leptin은 체내 지방량, 음식 섭취 그리고 에너지 소비에 중요한 역할을 하는 것으로 생각되어지며 성장호르몬 분비를 조절하는 대사 신호로서 작용을 하는 것으로 알려진다[12,13]. 그러므로 다양한 영양 상태에 따라 반응하는 ghrelin의 농도 변화는 leptin과 상반될 것으로 추정되며 이 두 호르몬은 인체의 대사 균형에 있어서 중추신경계에 작용하는 신호로서 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다[14].

성장호르몬 분비 예비능(reserve)과 leptin 사이의 관계는 잘 알려져 있지 않다. 성장호르몬은 신체 구성과 에너지 균형을 조절하는데 중추적인 역할을 하고, 성장호르몬이 결핍되어있는 어린이와 성인들에서 체지방이 증가되고 근육량은 감소되어 있다[15,16]. Ghrelin과 leptin이 에너지 균형을 조절하는데 관여하고 있다는 연구가 최근 많이 보고되나, ghrelin과 leptin, 그리고 성장호르몬-인슐린양 성장인자-I 축이 성장호르몬 부족의 병인에 어떤 연관성을 갖는 지에 대한 것은 정립된 바가 거의 없다. 성장호르몬 결핍 환자들에서 급속히 성장 호르몬을 투여했을 때 ghrelin 농도가 억제되었다는 연구 결과가 있었으나 장기간에 걸친 성장호르몬 치료에 관해서는 논란이 있다[17]. 한 연구에서는 일년간의 성장호르몬 치료 후에 ghrelin의 농도에 변화가 없었다고 보고하였으며, 다른 연구에서는 9개월 동안의 성장 호르몬 치료 후에 ghrelin 농도가 29% 정도 유의하게 감소하는 것

을 보여주었으나, 성장호르몬과 ghrelin 분비간의 되먹이기 전에는 여전히 논쟁의 여지가 있다[18].

성장호르몬 결핍 환자들에서 ghrelin과 leptin 농도에 대한 연구는 더 많은 생리적 조건과 병적 상태와의 관련성이 좀 더 확립되어야 한다. 저자들은 성장호르몬 결핍이 있는 성인과 건강한 성인에서 혈청 ghrelin과 leptin의 농도를 평가하고 임상적인 인자들과의 연관성을 분석하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

2002년 1월 1일부터 12월 31일까지 미즈메디 병원에서 건강검진을 받은 152명의 남성들 중에서 당뇨병, 갑상선기능항진증, 성선기능저하증, 만성 간질환 혹은 만성 신질환을 가지고 있는 사람은 제외하였고, 심근경색, 협심증, 이전에 뇌경색 및 항고혈압제를 복용 중임에도 불구하고 고혈압(수축기혈압 > 180 mmHg, 이완기혈압 > 100 mmHg)을 보이는 심혈관질환이 있는 사람 그리고 L-dopa test를 원치 않는 사람은 모두 제외하였다. 또한 대상자 가운데 뇌하수체호르몬 결핍으로 인해 약물을 복용 중인 환자는 포함되어 있지 않았다. 최종적으로 선택된 60명(12명, 성장호르몬 결핍 성인군; 48명, 건강한 대조군, 평균나이 54.1세) 대상자들에서 성장호르몬 결핍을 평가하기 위해서 L-dopa 자극 검사를 시행하였다. 60명 대상자 모두가 40세 이상이었다. 성장호르몬 결핍의 진단은 성장호르몬 자극 검사에서 혈청 성장호르몬 최고 농도가 5 µg/L 미만인 경우로 하였다.

2. 생화학적 검사 및 혈중 호르몬 농도의 측정

모든 대상자들에서 키, 몸무게 그리고 수축기 및 이완기 혈압을 측정하였고, 전반적인 지방 비만도(adiposity)의 지표로서 체질량지수(kg/m²)를 이용하였다. 허리둘레는 가장 아래 늑골과 장골능(iliac crest)의 중간으로 측정하였고 엉덩이둘레는 둔부의 가장 넓은 곳을 측정하였다. 중심 비만은 허리-엉덩이 비(waist to hip ratio)를 이용하였다.

12시간 금식 후에 혈청 공복혈당, 총콜레스테롤, 중성지방, 고밀도지단백 콜레스테롤 그리고 저밀도지단백 콜레스테롤 농도를 측정하였다. 공복혈당은 헥소키나아제 방법으로 측정하였고 총콜레스테롤 및 중성지방은 효소 calorimetry 방법으로 측정하였다. 고밀도지단백 콜레스테롤은 selective inhibition 방법으로, 저밀도지단백 콜레스테롤은 Friedewald 방정식(equation)으로 환산하였다.

대상군에서 공복 혈액을 채취한 후 혈청 leptin과 ghrelin은 방사성면역계측(RIA, LINCO Research, USA)으로 측정하였다. Leptin의 개체 내 변동 계수는 3.4~8.3%였고 개체 간 변동 계수는 3.0~6.2%였으며, ghrelin의 개체 내 변동 계수(intra-assay coefficient of variation)는 6.5~9.5%였고 개

체 간 변동 계수(inter-assay coefficient of variation)는 9.6~16.2%였다. 혈청 인슐린 농도는 면역 방사성 계측(RIABEAD II, Abbott, Japan)으로 측정하였고 개체 내 변동 계수는 1.2~1.9%였고 개체 간 변동 계수는 1.4~3.3%였다.

혈청 인슐린양 성장인자-1의 농도는 방사성면역계측(IGF-1-D-RIA-CT, Biosource Europe S.A., Belgium)으로 측정하였고 개체 내 변동 계수는 3.9~9.5%였고 개체 간 변동 계수는 5.0~8.0%였다. 인슐린 감수성 혹은 저항의 정도는 homeostasis model assessment (HOMA-IR = fasting insulin (μ U/mL) \times fasting glucose (mmol/L)/22.5)와 quantitative insulin check index (QUICKI=1/[log of the fasting glucose (mg/dL) + log of the fasting insulin (μ U/mL)])를 이용하여 구하였다.

3. 성장호르몬 결핍의 진단

혈청 성장호르몬 농도는 면역 방사성 계측(immunoradiometry, Daiichi Radioisotope Laboratories, Japan)법으로 측정하였다. 성장호르몬의 개체 간 변동계수는 1.4~2.1%였고 개체 내 변동계수는 0.8~1.3%였다.

성장호르몬 결핍의 진단은 L-dopa 500 mg 경구 투여를 통한 성장호르몬 자극검사로 이루어졌다. L-dopa를 투여하

기 전과 투여 후 30, 60, 90, 120분에 혈액에서 성장호르몬을 측정하였다. L-dopa 검사를 하는 동안의 성장호르몬 분비능에 대한 area under the curve (GHAUC)는 GraphPad Prism 4 프로그램(GraphPad Software Inc., CA, USA)을 이용하여 계산하였다. 성장호르몬 최고치(peak value of growth hormone)는 L-dopa 검사 동안 채취된 농도 중 가장 높은 것으로 하였다. 혈액 검사들은 밤새도록 금식 후에 시행되었고 분석할 때까지 -80℃로 저장하였다.

4. 통계 분석

결과는 평균 \pm 표준편차로 표시하였다. 통계 분석은 SPSS version 10.0을 이용하였다. 정규성 분석은 Kolmogorov-Smirnov test로 시행하였고, leptin과 ghrelin은 정규분포를 따르지 않아서 log화 시켰다. Log (leptin) 및 log (ghrelin)과 신체계측치들 및 생화학적 인자들과의 관계를 파악하기 위해 bivariate correlation analysis를 이용하였다.

결 과

1. 대상군의 특징

성장호르몬 결핍군과 대조군의 기본 특징들은 Table 1과

Table 1. Baseline characteristics and the results of the GHD patients and the control subjects

	All subjects (n = 60)	GHD patients (n = 12)	Control (n = 48)	P value*
Age (yrs)	54.05 \pm 6.57	53.50 \pm 6.04	54.19 \pm 6.75	0.795
BMI (kg/m^2)	24.78 \pm 2.33	24.52 \pm 2.42	24.84 \pm 2.33	0.868
Body fat (%)	20.79 \pm 4.10	21.16 \pm 3.22	20.69 \pm 4.31	0.746
WC (cm)	86.72 \pm 6.67	87.94 \pm 6.36	86.41 \pm 6.78	0.361
WHR	0.91 \pm 0.04	0.92 \pm 0.04	0.91 \pm 0.04	0.187
Fasting glucose (mmol/L)	5.17 \pm 0.99	4.97 \pm 0.58	5.22 \pm 1.07	0.300
Insulin (pmol/L)	42.78 \pm 27.64	42.92 \pm 19.17	42.78 \pm 29.59	0.421
HOMA-IR	1.46 \pm 1.30	1.34 \pm 0.61	1.49 \pm 1.42	0.782
QUICKI	0.38 \pm 0.04	0.37 \pm 0.02	0.38 \pm 0.04	0.767
Total cholesterol (mmol/L)	5.08 \pm 0.99	5.25 \pm 0.95	5.04 \pm 1.00	0.460
Triglyceride (mmol/L)	1.71 \pm 0.76	2.00 \pm 0.64	1.64 \pm 0.78	0.063
HDL-C (mmol/L)	1.28 \pm 0.31	1.24 \pm 0.23	1.28 \pm 0.33	0.985
LDL-C (mmol/L)	3.02 \pm 0.86	3.09 \pm 0.85	3.00 \pm 0.87	0.705
IGF-1 (μ g/L)	264.29 \pm 90.57	264.54 \pm 74.68	264.23 \pm 94.83	0.678
Peak GH (μ g/L)	16.87 \pm 15.32	2.24 \pm 1.39	20.52 \pm 15.04	< 0.01
GHAUC (μ g/L \times hr)	27.74 \pm 28.11	3.83 \pm 2.67	33.72 \pm 28.42	< 0.01
Ghrelin (pmol/L)	199.31 \pm 96.38	201.57 \pm 113.10	198.73 \pm 93.02	0.925
Leptin (ng/mL)	3.14 \pm 1.71	3.18 \pm 1.84	3.14 \pm 1.70	0.985

BMI, body mass index; GHAUC, area under the curve of growth hormone; GHD, growth hormone deficiency; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; IGF-1, insulin-like growth factor-1; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; Peak GH, peak value of growth hormone; WC, waist circumference; WHR, waist-hip ratio.

* P values are for the comparisons of the mean values between the GHD patients and the control subjects by the Mann-Whitney U test.

Table 2. Correlation analysis of leptin and ghrelin with the GH reserve and insulin resistance indices in all the subjects and in the two groups divided by their GH status

	GHD (n = 12)		Control (n = 48)	
	Leptin	Ghrelin	Leptin	Ghrelin
Age (yrs)	0.295	-0.259	0.101	-0.264
BMI (kg/m ²)	0.529	-0.126	0.535 [†]	-0.073
Body fat (%)	0.648 [*]	-0.021	0.808 [†]	-0.235
WC	0.484	0.063	0.575 [†]	-0.244
WHR	0.403	-0.196	0.497 [†]	-0.417 [†]
FBS	0.065	0.172	0.438 [†]	0.068
Insulin	0.158	-0.375	0.719 [†]	-0.205
HOMA	0.308	-0.469	0.729 [†]	-0.159
QUICKI	-0.308	0.469	-0.726 [†]	0.155
Total cholesterol	0.763 [†]	-0.130	0.270	0.060
Triglyceride	0.396	-0.343	0.329 [*]	-0.120
HDL-C	-0.137	-0.025	-0.108	0.202
LDL-C	0.687 [*]	-0.098	0.177	-0.066
IGF-1	-0.375	-0.154	-0.051	0.027
Peak GH	-0.224	0.105	-0.641 [†]	0.326 [*]
GHAUC	-0.217	0.203	-0.497 [†]	0.341 [*]

BMI, body mass index; GHAUC, area under the curve of growth hormone; GHD, growth hormone deficiency; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; IGF-1, insulin-like growth factor-1; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; Peak GH, peak value of growth hormone; WC, waist circumference; WHR, waist-hip ratio.

Analyses were done with Spearman's correlation and bivariate correlation analyses.

The ghrelin and leptin values here in the correlation analysis are log-transformed.

* $P < 0.05$.

† $P < 0.01$.

같다. 두 군 간에 체질량지수, 체지방 비율, 허리둘레 및 허리-엉덩이 비는 유의한 차이를 보이지 않았다. 혈청 ghrelin 과 leptin 농도는 두 군 사이에 유의한 차이가 없었다.

2. Leptin 및 ghrelin과 신체계측치들 및 생화학적 인자들과의 이변수 상관관계 분석

대조군에서는 log (leptin)과 체질량지수, 체지방, 허리둘레, 인슐린, HOMA-IR, 공복혈당 및 중성지방과는 강한 양의 상관관계를 보였다($P < 0.05$)(Table 2). 그리고 QUICKI, 성장호르몬 최고치 혹은 GHAUC와는 음의 상관관계를 보였다($P < 0.01$)(Fig. 1, Table 2). 성장호르몬 결핍군에서 log (leptin)은 체지방 비율, 총콜레스테롤 그리고 저밀도지단백 콜레스테롤과 양의 상관관계를 보였다($P = 0.023$, $P = 0.004$, $P = 0.014$; respectively)(Table 2). 그리고 대조군에서 log (ghrelin)은 허리-엉덩이 비와 음의 상관관계를 보였고(Table 2)($P = 0.004$), 성장호르몬 최고치와 GHAUC와는 양의 상관관계를 보였다($P = 0.025$, $P = 0.019$; respectively)(Fig. 2, Table 2). 성장호르몬 결핍군에서는 log (ghrelin)과 성장호르몬 최고치, GHAUC 그리고 인슐린 양 성장인자-1 사이에 연관관계를 보이지 않았다.

고 찰

본 연구에서는 성장호르몬 결핍을 가진 성인과 정상 대조군 사이에 혈청 ghrelin 및 leptin 농도가 생화학적, 신체 계측 인자들과 어떤 상관관계를 갖는지 분석해 보았다. 연구 결과 ghrelin 및 leptin 농도는 두 군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았으며, 성장호르몬 결핍군에서 ghrelin 농도와 성장호르몬, 인슐린양 성장인자-1 그리고 신체 구성성분량 들과는 상관관계를 보이지 않았다. 이 결과는 Malik 등[19]의 연구 결과와 일치하는데, 이 연구에서 역시 ghrelin 농도는 성장호르몬 결핍군과 대조군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다.

만약 인간에서 ghrelin과 성장호르몬 사이에 음의 되먹이 기전이 존재한다면, 성장호르몬 결핍 환자들에서 체내 ghrelin 농도가 증가될 거라고 예측해 볼 수 있을 것이다. 그러나 여러 연구들에서 혈중 ghrelin은 성장호르몬이나 인슐린양 성장인자-1 농도에 의해 영향을 받는 것이 아니고 체지방 분포에 의해 영향을 받는 것으로 보고되었다[20]. 비만은 감소된 ghrelin 농도와 연관성이 있고 성장호르몬 결핍 환자들에서는 일반적으로 체지방 증가와 연관이 있어서 이

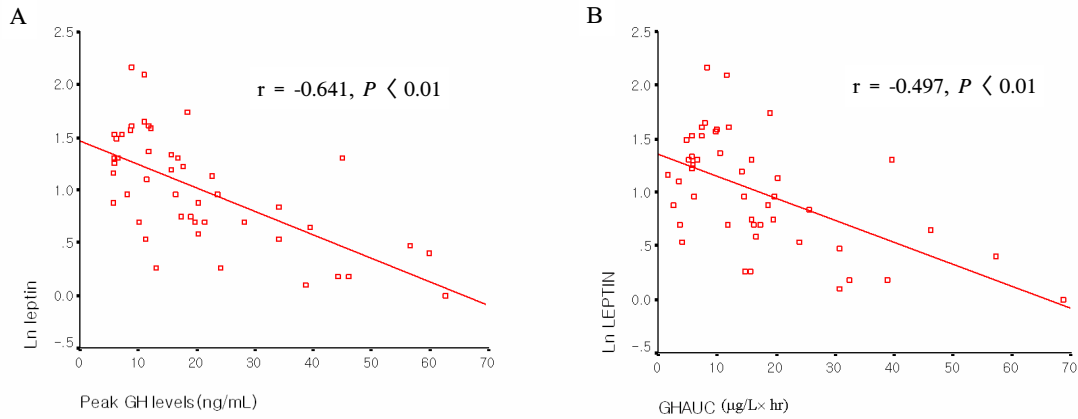


Fig. 1. Correlations between the peak GH levels, GHAUC and the log(Ln) leptin in the control group.

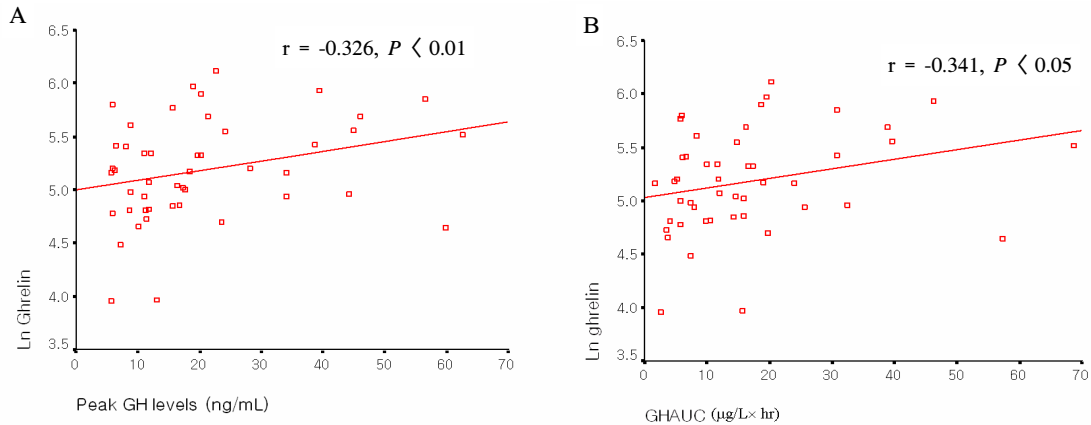


Fig. 2. Correlations between the peak GH levels, GHAUC and the log (Ln) ghrelin in the control group.

린 상반된 사실이 ghrelin 농도에 영향을 미쳐서 성장호르몬 결핍 환자들에서 ghrelin이 정상 농도를 나타낼 수 있을 것으로 생각된다. 그러나 본 연구에서도 성장호르몬 결핍 환자에서 ghrelin 농도의 증가를 볼 수 없었는데, 대신 두 군 사이에 통계적으로 유의한 지방량의 차이를 보이지 못하여 이것으로 ghrelin 농도가 변화하지 않은 이유를 설명하기는 조심스러울 것으로 생각된다. 또한 Janssen 등[20]의 연구에서는 성장호르몬 결핍 환자들에서 ghrelin 농도의 증가를 관찰할 수 없었고, 장기간 성장호르몬 치료 후에도 ghrelin 농도는 변화되지 않는 것으로 보고되었다. 장기간 성장호르몬 치료 후에 ghrelin 농도가 조정되지 않은 것은 지방량의 감소와 증가된 성장호르몬 분비의 상호작용 때문으로 생각될 수 있다. 또한 Dall 등[17]의 연구에 의하면, 성장호르몬 분비의 잘 알려진 생리학적 자극원인 운동만을 시행한 동안에는 ghrelin 농도가 감소하지 않았으나, 운동 및 성장호르몬을 정맥 내로 주입할 때, 즉, 생리학적 농도 이상의 성장호

르몬 농도에 도달할 때는 감소하였다. 이는 외인성 성장호르몬 투여가 ghrelin 분비를 억제할 수 있음을 암시한다. 최근의 Muller 등[21]은 성장호르몬수용체 길항제인 pegvisomant를 이용한 연구에서 ghrelin 농도에 성장호르몬이 어떤 효과도 갖지 않음을 보였고, 이것은 ghrelin 농도가 성장호르몬에 의해 조절되지 않음을 나타내는 것이라고 할 수 있다. 같은 연구에서 금식 동안에 ghrelin이 성장호르몬 분비를 유도하는 것으로 보아 비록 성장호르몬 농도가 ghrelin 분비에 직접적으로 영향을 주는 음의 되먹이 기전은 없지만, 어떤 특수한 상황에서 성장호르몬 농도가 ghrelin에 의해 조절됨을 나타내주는 결과라 할 수 있다. 이러한 결과들과 같은 맥락에서 위 우회로(gastric bypass) 수술을 시행받은 후 ghrelin 농도가 매우 낮음에도 불구하고 정상 성장호르몬 분비를 보이는 연구 결과가 있었다[10]. 또한 ghrelin을 분비하는 위장 종양 환자에서 ghrelin 농도가 50배 상승되어있었으나, 성장호르몬과 인슐린양 성장인자-1 농도는 정상범위를 보였

다는 보고도 있었다[22]. 좀 더 최근에 Engstrom 등[18]의 연구에 의하면 성장호르몬 치료 후 ghrelin 농도가 유의하게 감소하였는데, 이는 지방량과 인슐린양 성장인자-1 농도의 변화에 기인하는 것으로 생각되며 결과적으로 ghrelin 분비에 대하여 성장호르몬-인슐린양 성장인자-1 축이 음의 되먹이 기전을 갖는다는 것을 시사한다고 하였다. Giavoli 등[23]도 단기간 성장 호르몬 투여 후 ghrelin 농도가 감소하는 것을 관찰하였고 이것도 성장호르몬-인슐린양 성장인자-1 축의 음성 되먹이 기전에 합당한 조건이라 할 수 있으며, 장기간 성장호르몬 투여 후에 관찰되는 ghrelin 농도 증가는 유의한 체지방량지수와 체지방량의 감소로 인한 결과라고 볼 수 있다고 하였다. 실제로 ghrelin이 발견된 이후로 성장호르몬과 ghrelin 사이에 음성 되먹이 기전이 존재하는가에 대한 많은 연구들이 있어왔으나, 발표된 연구들이 서로 상반되는 결과를 보인 것이 사실이며 이는 아마도 ghrelin의 작용과 조절의 복잡성 때문일 것으로 생각되고 있다. 성장호르몬 상태에 변화를 보이는 다른 여러 상황 및 질환들에서 ghrelin 분비의 역학관계는 좀 더 명확히 밝혀져야 하며 그 정확한 기전을 찾아내기 위한 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

비록 leptin과 성장호르몬 사이에 역의 상관관계가 존재한다고 해도 성장호르몬 분비를 억제하는 leptin의 역할에 대한 어떤 직접적인 증거가 제시되어 있지는 않았다[24]. 성장호르몬 결핍 환자들에서 성장호르몬의 지방분해 작용의 소실은 신체 구성성분을 변화시키고 leptin의 농도 증가를 유도한다[25,26]. 본 논문의 결과 leptin은 대조군과 성장호르몬 결핍군 모두에서 체지방과 유의한 양의 상관관계를 보였고, 대조군에서 성장호르몬과는 유의한 음의 상관관계를 나타냈다. 그러나 성장호르몬 결핍군에서는 성장호르몬과 유의한 상관관계를 보이지 않았고 이는 다른 연구 결과와도 일치하는 소견이다[19]. 건강 대조군과 성장호르몬 결핍군 모두에서 leptin은 adiposity 지표들과 상관관계를 보였다. Leptin 농도는 지방조직 양과 상관관계를 보이는 것으로 알려져 있다. 즉 leptin 농도는 지방량과 강한 상관관계를 갖고 지방량의 변화에 따라 leptin 농도도 변화한다. 인슐린, 식사 그리고 체지방 축적은 leptin 농도를 증가시키는 것으로 보인다. Fisker 등[26]의 연구에서도 성장호르몬 결핍 환자들에서 혈청 leptin 농도가 증가되어있는데, 이는 총 체지방의 상대적인 증가를 반영하는 것이라고 하였다. Kristensen 등[27]은 성장호르몬 결핍 환자에서 성장호르몬 치료 후 leptin 농도의 변화를 보았는데, 총 지방조직의 감소를 보정 한 후에 leptin 농도는 변화가 없었고 복부 조직에서 leptin 유전자 발현은 성장호르몬에 의해 영향을 받지 않았으며, 이는 leptin에 대한 성장호르몬의 영향은 지방량의 감소로 인한 이차적인 결과임을 알 수 있었다. 그러나 또 다른 연구에서는 성장호르몬 결핍 환자에서 단기간 성장호르몬

치료를 했을 때 내당능 장애를 유발했지만 혈청 leptin 농도는 유의한 변화가 없어서 성장호르몬이 leptin에 직접적인 영향을 미친다는 주장에 반하는 결과를 보였다. 즉 성장호르몬 결핍 환자에서 leptin의 농도는 체지방량보다는 인슐린 감수성에 더 강한 연관성을 갖는다고 하였다[28]. 건강 대조군에서 성장호르몬에 대한 leptin의 급성 반응을 본 다른 연구에서는 성장호르몬의 1회 투여 후 leptin 농도가 유의하게 증가되었고, 이후 기저치 아래로 감소하여 성장호르몬이 leptin 유전자 발현을 직접적으로 조절한다고 생각하였다[29]. 그리고 인간에서 성장호르몬이 인슐린 농도를 증가시키고 인슐린은 수 시간 후에 혈청 leptin 농도를 증가시켰다는 연구 결과도 있어 성장호르몬의 인슐린을 통한 간접적인 leptin 자극 효과를 기대해볼 수 있으나 본 연구 결과에서는 서로 상관성을 보이지는 않았다[30]. 그리고 본 연구에서는 Fisker 등[26]과 Kristensen 등[27]의 연구 결과와 마찬가지로 성장호르몬 결핍군에서 leptin과 공복 인슐린 사이에 어떤 유의한 상관관계는 볼 수 없었다. 위의 많은 연구들처럼 성장호르몬의 leptin 조절에 대한 서로 다른 결과들이 보고되어 있어 더 많은 연구가 필요하겠다.

본 연구는 여러 제한점을 가지고 있다. 첫째, 저자들은 성장호르몬 분비능을 평가하는데 L-dopa 자극 검사를 시행하였다. 비록 인슐린-유도 저혈당 검사가 가장 신뢰성이 있는 검사이지만, 복잡성과 위험성 및 검사가 금기로 되어있는 대상군들이 있기 때문에 특히 선별 검사로는 부적절하고, 실제적으로 2002년 Hartman 등이 발표한 논문에 의하면 미국에서 77.7% 가량이 arginine, levodopa 또는 arginine plus levodopa를 이용하고 있고 단지 11.4%만이 인슐린-유도 저혈당 검사를 시행했다고 보고하였다. 그리고 인슐린-유도 저혈당 검사를 대신하여 가장 신뢰할 만하다고 생각되어지는 arginine plus GHRH (growth hormone releasing hormone) 검사도 1% 정도에서만 시행되었다고 발표하였다[31]. Levodopa 검사의 유용성에 대해서 Lin 및 Tucci [32]는 내분비내과에 입원해 있는 환자들 중 결국 내분비질환의 증거를 찾을 수 없었던 환자들을 대상으로 성장호르몬 분비 능력을 본 연구에서 levodopa 유발 검사가 인슐린-유도 저혈당 검사만큼 효과적이었음을 보고하였고, Eddy 등 [33]이 발표한 연구에서도 정상인을 대상으로 levodopa 검사가 인슐린-유도 저혈당 검사를 제외하고 가장 유효한 검사 결과를 보였다고 발표하였다. 그러나 성장호르몬 결핍을 진단하는데 있어 100% 민감도와 특이도를 갖는 검사는 없으며, 성장호르몬 결핍을 진단하는데 있어 성장호르몬 외에 다른 호르몬 결핍이 없는 군에서는 단독 검사보다는 최소한 2가지 이상의 검사를 하는 것이 좋고 두 가지 이상 초과수체 호르몬 결핍이 있는 대상에서는 단독 검사도 유용하겠다[34]. 본 연구에서는 외래에서 시행하기에 특히 편리하고 부작용이 적은 경우 L-dopa 자극 검사를 시행하였지만, 이 외

의 유발 검사를 같이 시행하였다면 결과에 더 신뢰성이 있었을 것이라고 생각된다. 둘째, 본 연구의 대상자들은 모두 외관상 건강한 성인을 대상으로 하였기 때문에 성장호르몬 결핍군에서 성장호르몬 결핍에 대한 원인을 찾기 위해 뇌 영상등과 같은 검사를 추가로 시행하지는 않았고, 이러한 제한점도 본 연구 결과를 해석하는데 주의를 기울여야 하는 이유가 되었다. 셋째, 본 연구 결과 예상과 달리 성장호르몬 결핍군에서 대조군과 비교해서 혈청 인슐린양 성장인자-1 농도에 유의한 차이가 없었다. 그러나 성인에서 혈청 인슐린양 성장인자-1 농도가 정상을 보인다고 해서 성장호르몬 결핍을 배제할 수 없으며, 특히 소아보다는 성인에서 처음 발생한 성장호르몬 결핍 환자에서 흔하게 정상 범위를 보인다고 보고되고 있는데, 60세 이상 노인 환자 및 남성에서 흔하다고 되어있다[35]. Ghigo 등[36]에 의하면 성인 성장호르몬 결핍 환자 중 41~60세에서는 50%, 61~80세까지는 92%까지도 정상 수치를 보일 수 있는 반면에, 20~40세 사이에서는 8.6% 만이 정상 수치를 보인다고 보고하였다. 그리고 Svensson 등[37]도 많게는 70% 정도에서 정상 소견을 보인다고 보고하였다. 본 연구도 대상자가 모두 40세 이상 남자(평균 나이:54세)로 이로 인해 정상 인슐린양 성장인자-1 농도의 결과가 나오지 않았나 생각해 볼 수 있겠다. 넷째, 대상자가 남자에 국한되어 있다는 한계가 있겠다.

요약하자면, 본 연구 결과 성장호르몬 결핍군과 대조군 사이에 ghrelin과 leptin 농도는 유의한 차이를 보이지 않았다. 성장호르몬 및 인슐린양 성장인자-1과 ghrelin, leptin의 상관관계는 여전히 밝혀지지 않은 부분이 있고 논쟁의 여지가 많아서 이를 명확히 밝히기 위해서는 더 많은 연구들이 필요할 것으로 생각된다.

요 약

연구배경: 에너지 균형을 조절하는데 있어 ghrelin과 leptin의 역할에 대한 정보들이 축적되어가고 있음에도 불구하고 성장호르몬 결핍을 특징으로 하는 병적인 상황에서 성장호르몬 및 인슐린양 성장인자-1 축과 ghrelin 및 leptin 사이에 연관성에 관한 점은 명확하게 밝혀진 바가 거의 없다. 따라서 저자들은 성장호르몬 결핍 성인과 건강한 대조군에서 혈청 ghrelin 및 leptin 농도와 인체계측인자 및 생화학적 인자들 사이에 상관관계를 평가해 보고자 하였다.

방법: 총 60명(성장호르몬 결핍증 성인 12명, 건강 대조군 48명, 평균 나이 54세)의 성인 남성을 대상으로 성장호르몬 상태에 따라 두 군으로 나누고, 혈청 ghrelin 및 leptin 농도와 인체계측인자 및 생화학적 인자들 사이에 상관관계를 조사하였다. 성장호르몬 결핍의 진단은 경구 L-dopa 성장호르몬 자극 검사를 시행하고 최고치의 성장호르몬 농도가 5 µg/L 미만인 경우로 하였다. 모든 대상자들에서 허리

둘레, 체질량지수, 체지방률을 평가하였고 혈청 ghrelin, leptin, 인슐린, 성장호르몬 및 인슐린양 성장인자-1 농도를 측정하였다.

결과: 두 군 간에 나이, 체질량지수 모두 유의한 차이를 보이지 않았고 ghrelin과 leptin의 농도는 유의한 차이가 없었다. 성장호르몬 결핍군에서 ghrelin 농도와 성장호르몬 최고치 혹은 GHAUC (area under the curve of growth hormone)와는 상관관계를 보이지 않았다. 성장호르몬 결핍군에서 혈청 leptin 농도는 체지방률, 총콜레스테롤 그리고 저밀도지단백 콜레스테롤과 양의 상관관계를 보였고 성장호르몬 최고치 혹은 GHAUC와는 상관관계를 보이지 않았다. 성장호르몬 결핍군에서 혈청 ghrelin 농도는 인체계측인자 및 생화학적 인자들과 유의한 상관관계가 없었다.

결론: 성장호르몬 결핍 환자에서 ghrelin 농도는 정상으로 나타날 수 있고 성장호르몬 및 인슐린양 성장인자-1과 ghrelin, leptin의 상관관계는 여전히 밝혀지지 않은 부분이 있고 논쟁의 여지가 많아서 이를 명확히 밝히기 위해서는 더 많은 연구들이 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Kojima M, Hosoda H, Date Y: Ghrelin is a growth hormone releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 402:656-660, 1999
2. Korbonits M, Goldstone AP, Gueorguiev M, Grossman AB: Ghrelin-a hormone with multiple functions. *Front Neuroendocrinol* 25:27-68, 2004
3. Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N, Iwakura H, Yoshimoto A, Harada M, Mori K, Komatsu Y, Usui T, Shimatsu A, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, Kojima M, Kangawa K, Nakao K: Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 85:4908-4911, 2000
4. Ghigo E, Broglio F, Arvat E, Maccario M: Ghrelin: more than a natural GH secretagogue and/or an orexigenic factor. *Clin Endocrinol* 62:1-17, 2005
5. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, Dhillo WS, Ghatei MA, Bloom SR: Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 86:5992-5995, 2001
6. Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML: Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 50:707-709, 2001
7. Shintani M, Ogawa Y, Ebihara K, Aizawa-Abe M,

- Miyanaga F, Takaya K, Hayashi T, Inoue G, Hosoda K, Kojima M, Kangawa K, Nakao K: Ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, is a novel orexigenic peptide that antagonizes leptin action through the activation of hypothalamic neuropeptide Y/Y1 receptor pathway. *Diabetes* 50:227-232, 2001
8. Ariyase H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, Suda M, Koh T, Natsui K, Toyooka S, Shirakami G, Usui T, Shimatsu A, Doi K, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Nakao K: Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 86:4753-4758, 2001
9. Choi K, Roh SG, Hong YH, Shrestha YB, Hishikawa D, Chen C, Kojima M, Kangawa K, Sasaki S: The role of ghrelin and growth hormone secretagogues receptor on rat adipogenesis. *Endocrinology* 144:754-759, 2003
10. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Mark, Dellinger EP, Purnell JQ: Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Eng J Med* 346:1623-1630, 2002
11. Hansen T, Dall R, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Christiansen JS, Jorgensen JO: Weight loss increases circulating levels of ghrelin in human obesity. *Clin Endocrinol* 56:203-206, 2002
12. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM: Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372: 425-432, 1994
13. Ursula Meier, Axel M: Endocrine regulation of energy metabolism: Review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin and resistin. *Clin Chemistry* 50:1511-1525, 2004
14. Traebert M, Riediger T, Whitebread S, Scharrer E, Schmid HA: Ghrelin acts on leptin-responsive neurons in the rat arcuate nucleus. *J Neuroendocrinol* 14:580-586, 2002
15. Carroll PV, Christ ER, Bengtsson BA, Carlsson L, Christiansen JS, Clemmons D, Hintz R, Ho K, Laron Z, Sizonenko P, Sonksen PH, Tanaka T, Thorner M: Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: a review. *Growth Hormone Research Society Scientific Committee. J Clin Endocrinol Metab* 83:382-395, 1998
16. De Boer H, Blok GJ, Van der Veen EA: Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults. *Endocr Rev* 16:63-86, 1995
17. Dall R, Kanaley J, Hansen TK, Moller N, Christiansen JS, Hosoda H, Kangawa K, Jorgensen JO: Plasma ghrelin levels during exercise in healthy subjects and in growth hormone deficient patients. *Eur J Endocrinol* 147:65-70, 2002
18. Engstrom BE, Burman P, Holdstock C, Karlsson FA: Effects of growth hormone (GH) on ghrelin, leptin and adiponectin in GH-deficient patients. *J Clin Endocrinol Metab* 88:5193-5198, 2003
19. Malik IA, English PJ, Ghatei MA, Bloom SR, MacFarlane IA, Wilding JP: The relationship of ghrelin to biochemical and anthropometric markers of adult growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol* 60: 137-141, 2004
20. Janssen JA, van der Toorn FM, Hofland LJ, van Koetsveld P, Broglio F, Ghigo E, Lamberts SW, Jan VDL: Systemic ghrelin levels in subjects with growth hormone deficiency are not modified by one year of growth hormone replacement therapy. *Eur J Endocrinol* 145:711-716, 2001
21. Muller AF, Lamberts SW, Janssen JA, Hofland LJ, Koetsveld PV, Bidlingmaier M, Strasburger CJ, Ghigo E, van der Lely AJ: Ghrelin drives GH secretion during fasting in man. *Eur J Endocrinol* 146: 203-207, 2002
22. Corbetta S, Peracchi M, Cappiello V: Circulating ghrelin levels in patients with pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors: identification of one pancreatic ghrelinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 88:3117-3120, 2003
23. Giavoli C, Cappiello V, Corbett S, Ronchi CL, Morpurgo PS, Ferrante E, Beck-Peccoz P, Spada A: Different effects of short- and long-term recombinant hGH administration on ghrelin and adiponectin levels in GH-deficient adults. *Clin Endocrinol (Oxf)* 61:81-87, 2004
24. Casanueva FF, Dieguez C: Neuroendocrine regulation and actions of leptin. *Front Neuroendocrinol* 1999;20: 317-363.
25. Al-Shoumet KA, Anyaoku V, Richmond W, Johnston DG: Elevated leptin concentrations growth hormone-deficient hypopituitary adults. *Clin Endocrinol (Oxf)*

- 47:169-171, 1997
26. Fisker S, Vahl N, Hansen T, Jorgensen JO, Hagen C, Orskov H, Christiansen JS: Serum leptin is increased in growth hormone-deficient adults: relationship to body composition and effects of placebo-controlled growth hormone therapy for 1 year. *Metabolism* 46: 812-817, 1997
27. Kristensen K, Pedersen SB, Fisker S, Norrelund H, Rosenfalck AM, Jorgensen JOL, Richelsen B: Serum leptin levels and leptin expression in growth hormone(GH)-deficient and healthy adults; influence of GH treatment, gender, and fasting. *Metabolism* 47:1514-1519, 1998
28. Svensson J, Herlitz H, Lundberg B, Johannsson G: Adiponectin, leptin, and erythrocyte sodium/lithium countertransport activity, but not resistin, are related to glucose metabolism in growth hormone deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab* 90:2290-2296, 2005
29. Lissett CA, Clayton PE, Shalet SM: The acute leptin response to GH. *J Clin Endocrinol Metab* 86:4412-4415, 2001
30. Kolaczynski JW, Nyce MR, Considine RV, Boden G, Nolan JJ, Henry R, Mudaliar SR, Olefsky J, Caro JF: Acute and chronic effects of insulin on leptin production in humans; Studies in vivo and in vitro. *Diabetes* 45:699-701, 1996
31. Hartman ML, Crowe BJ, Biller BMK, Ho KKY, Clemmons DR, Chipman JJ, on behalf of the HypoCSS Advisory Board and The U.S. HypoCSS Study Group: Which patients do not require a GH stimulation test for the diagnosis of adult GH deficiency? *J Clin Endocrinol Metab* 87:477-485, 2002
32. Lin T, Tucci J: Provocative tests of growth hormone release. *Ann Intern Med* 80:464-469, 1974
33. Eddy RL, Gilliland PF, Ibarra Jr JD, Thompson JQ, MacMurry Jr JF: Human growth hormone release: comparison of provocative test procedures. *Am J Med* 56:179-185, 1974
34. Lissett CA, Thompson EGE, Rahim A, Brennan BMD, Shalet SM: How many tests are required to diagnose growth hormone (GH) deficiency in adults? *Clin Endocrinol* 51:551-557, 1999
35. Toogood AA, O'Neill PA, Shalet SM: Beyond the somatopause: growth hormone deficiency in adults over the age of 60 years. *J Clin Endocrinol Metab* 81:460-465, 1996
36. Ghigo E, Aimaretti G, Gianotti L, Bellone J, Arvat E, Camanni F: New approach to the diagnosis of growth hormone deficiency in adults. *Eur J Endocrinol* 134:352-356, 1996
37. Svensson J, Johannsson G, Bengtsson BA: Insulin-like growth factor-I in growth hormone-deficient adults: relationship to population-based normal values, body composition and insulin tolerance test. *Clin Endocrinol (Oxf)* 46:579-586, 1997