

영양소 과잉 혹은 결핍에 의한 성장호르몬 축 기능의 변화

박승준

경희대학교 의과대학 약리학교실

Changes in Growth Hormone-Axis Function in Nutrient Excess or Deprivation

Seungjoon Park

Department of Pharmacology, Kyung Hee University School of Medicine, Seoul, Korea

Growth hormone (GH) is produced in a select population of cells, somatotropes, located in the anterior pituitary gland. GH is released into the general circulation where it interacts with multiple peripheral tissues through its receptor, GH receptor, to regulate growth and metabolic function. GH-releasing hormone (GHRH) and somatostatin are the primary positive and negative regulators of GH secretion, respectively. More recently, ghrelin has emerged as an additional stimulatory hormone for GH release. In humans, GH levels decrease in states of nutrient excess, such as obesity, and increase in response to nutrient deprivation, such as fasting, type 1 diabetes, and anorexia nervosa. Considering that GH regulates metabolism of carbohydrate, lipid, and protein, clarifying the mechanisms by which metabolic changes alter pituitary GH synthesis and secretion will increase our knowledge on the pathophysiology and treatment of metabolic diseases. In this review, the effect of nutrient excess and nutrient deficiency on GH-axis function in humans and other mammals will be summarized, with particular emphasis on studies exploring the direct effects of systemic signals, including insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and insulin, on somatotrope function. Additionally, new mouse models with somatotrope-specific knockout of IGF-1 and insulin receptors generated by using the Cre/loxP system will be discussed. (*Endocrinol Metab* 26:279-284, 2011)

Key Words: Fasting, Growth hormone, Metabolism, Obesity, Somatotrope

서 론

성장호르몬(growth hormone, GH)은 뇌하수체 전엽의 성장호르몬 분비세포(somatotropes)에서 합성 분비되는 호르몬이다[1,2]. 성장호르몬은 여러 말초조직에 위치한 성장호르몬 수용체를 통하여 성장 및 대사기능을 조절하는 작용을 나타낸다. 성장호르몬의 합성 분비에 관여하는 모든 요소들을 일컬어 성장호르몬 축(GH-axis)이라고 부르는데, 시상하부 호르몬인 성장호르몬분비촉진호르몬(GH-releasing hormone, GHRH)과 소마토스타틴(somatostatin)은 성장호르몬 분비에 있어서 가장 중요한 조절호르몬으로 알려져 있다. GHRH와 somatostatin은 서로 반대의 작용을 통하여 성장호르몬 분비를 아주 정밀하게 유지하고 있으며, 그 작용은 나이, 성별, 그리

고 대사 상태에 따라 다르게 나타난다. 보다 최근에는 위에서 주로 합성 분비되는 호르몬인 그렐린(ghrelin)이 성장호르몬의 분비를 증가시키는 작용이 알려졌으며, 이는 대사와 GH-axis 간의 중요한 연결고리 역할을 담당한다. GHRH, somatostatin, ghrelin은 서로 밀접하게 연관되어 성장호르몬의 박동성 분비(pulsatile release)를 조절하는 것으로 믿어지고 있다. 성장호르몬의 분비는 뇌하수체 전엽에서 발현되는 시상하부 호르몬에 대한 수용체의 상태에 의해서도 영향을 받는다. 또한 인슐린(insulin), 인슐린양 성장인자(insulin-like growth factor 1, IGF-1) 및 렙틴(leptin) 등의 말초호르몬에 의해서도 조절되는 것으로 알려져 있다. 본 종설에서는 GH-axis의 각 인자들을 간단히 정리하고, 대사의 극단적인 상태인 영양소 과잉 및 영양소 결핍 상태에서 GH-axis에 어떤 변화가 나타나는지에 대해 알

Corresponding author: Seungjoon Park

Department of Pharmacology and Medical Research Center for Bioreaction to ROS and Biomedical Science Institute, Kyung Hee University School of Medicine, 1 Hoegi-dong, Dongdaemun-gu, Seoul 130-701, Korea
Tel: +82-2-961-0913, Fax: +82-2-967-0534, E-mail: sjpark@khu.ac.kr

※ 본 연구는 한국연구재단의 연구비 지원에 의하여 이루어진 것임 (과제번호: 20100016284).

Copyright © 2011 Korean Endocrine Society

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Table 1. The impact of metabolic extremes on GH-axis function

Variable	Obesity	Fasting
Hypothalamus		
GHRH	?	Increase
Somatostatin	?	Decrease
Pituitary		
GH	Decrease	Increase
GHRH receptor	Decrease	Increase
GHS receptor	Decrease	Increase
Somatostatin receptor	Increase	Decrease
Circulating hormones/nutrients		
IGF-1	Increase	Decrease
Insulin	Increase	Decrease
Ghrelin	?	Increase
Leptin	Increase	Decrease
Free fatty acid	Increase	Increase
Glucose	Increase	Decrease
Glucocorticoids	?	Increase

GH, growth hormone; GHRH, GH-releasing hormone; GHS, growth hormone secretagogue; IGF-1, insulin-like growth factor 1.

아보고자 한다(Table 1). 또한 이러한 변화를 초래하는 기전은 무엇인지에 대해 알아보고자 한다. 아울러 GH-axis 기능의 연구에 쓰이는 새로운 동물모델을 소개하고자 한다.

성장호르몬의 합성 및 분비에 관여하는 중요한 요소들

1. 성장호르몬의 분비를 촉진하는 요소들

시상하부의 궁상핵(arcuate nucleus)에서 만들어지는 호르몬인 GHRH는 성장호르몬의 분비를 촉진하는 요소 중 가장 중요한 것이다[1]. GHRH는 뇌하수체 문맥계를 통해 뇌하수체 전엽으로 이동하여 성장호르몬 분비세포의 세포막에 존재하는 GHRH 수용체와 결합하여 그 작용을 나타낸다. GHRH의 작용은 adenylyl cyclase-cyclic AMP system과 연계되어있는 Gsa 단백을 통해 나타나며, 세포 내 cyclic AMP의 증가는 protein kinase A를 활성화하고, 세포 내 칼슘치를 증가시켜 성장호르몬의 분비를 증가시킨다.

위장관계 특히 위에서 주로 합성되는 호르몬인 ghrelin은 식전에 그 분비가 가장 높으며, 영양소의 결핍 시 그 분비가 증가된다[3]. 따라서 ghrelin은 음식을 비롯한 영양소의 결핍 시에 나타나는 성장호르몬의 증가 현상과 관련이 있는 것으로 보인다. Ghrelin은 뇌하수체 전엽에 대한 직접적인 작용 혹은 GHRH 신경세포나 somatostatin 신경세포의 활성 조절을 통한 간접적 작용을 통해 성장호르몬의 분비를 조절하는 것으로 여겨진다. Ghrelin은 뇌하수체에서 ghrelin 수용체(growth hormone secretagogue [GHS] 수용체)에 결합하여 그 작용을 나타내며, phospholipase C의 활성화를 통한 phosphatidylinositol 회전의 증가를 야기한다. Inositol 1,4,5-trisphosphate는 세포 내 칼슘을 증가시키고, diacylglycerol은 protein kinase C를 활성화하

여 K⁺ 채널을 억제하여 세포막의 탈분극을 유도한다. Ghrelin은 또한 기저 혹은 GHRH에 의해 촉진된 cyclic AMP 합성을 증가시킨다.

지방세포에서 합성 분비되어 에너지 섭취와 소비를 조절하는 호르몬인 leptin 또한 뇌하수체 성장호르몬 분비세포에 대한 직접적인 작용을 나타낸다[4]. Leptin은 쥐에서 GHRH의 작용을 강화하여 성장호르몬의 분비를 증가시킴이 알려져 있다. 과식으로 인한 비만(즉, 고렙틴혈증)에서는 성장호르몬의 농도가 감소되어 있다. 한편 유전적 비만 모델인 *ob/ob* 생쥐에서는 혈액 내 성장호르몬 농도와 뇌하수체 성장호르몬 mRNA가 감소되어 있으며, leptin 보충은 이러한 변화를 회복시킨다[5].

2. 성장호르몬의 분비를 억제하는 요소

시상하부를 비롯한 중추신경계 및 말초신경계에서 광범위하게 발견되는 somatostatin은 성장호르몬의 분비를 억제하는 가장 대표적인 호르몬이다[2]. 시상하부의 뇌실주위핵(periventricular nucleus) 및 뇌실결핵(paraventricular nucleus)에 위치한 somatostatin 합성 신경세포에서 만들어진 somatostatin은 뇌하수체 문맥계로 분비되어 뇌하수체 성장호르몬 분비세포에 작용하여 성장호르몬의 분비를 조절한다. Somatostatin의 작용은 다섯 가지의 아형으로 구성된 somatostatin 수용체(sst1-sst5)에 의하여 매개된다. 뇌하수체 전엽에서는 이 다섯 가지의 수용체가 모두 발현되지만 성장호르몬 분비세포에서 가장 많이 발현되는 것은 sst2와 sst5이다[6]. Sst2- 및 sst5-특이성 작용제는 sst1-, sst3- 및 sst4-특이성 작용제 보다 약 1,000배 정도 낮은 농도에서도 성장호르몬의 분비를 효과적으로 억제하므로, sst2 및 sst5가 뇌하수체 성장호르몬 분비세포에서 somatostatin의 성장호르몬 분비 억제 작용을 매개하는 주된 수용체로 여겨지고 있다[7]. Sst2를 통한 somatostatin의 작용은 adenylyl cyclase의 억제를 통해 나타나며, 그 결과 세포 내 cyclic AMP가 감소하고 칼슘 채널이 억제되며 K⁺ 채널은 활성화된다[2].

한편 성장호르몬의 영향 하에 간에서 생산되는 IGF-1은 시상하부 및 뇌하수체에 작용하여 성장호르몬의 분비를 억제하는 long-loop feedback을 나타낸다[4].

3. GH-axis 기능의 대사적 조절 기전

1) 영양소 과잉과 GH-axis 기능의 변화

비만 환자에서는 성장호르몬의 농도가 감소되어 있으며[8], 성장호르몬 분비를 촉진하는 각종 자극에 대한 반응도 소실 혹은 둔화되어 나타난다[9,10]. 이러한 변화는 가끔 기질적인 성장호르몬 결핍증과 구별이 어려울 때도 있다[10]. 운동, 식이조절, 혹은 수술을 통해 체중이 감소되면 성장호르몬은 정상 수준으로 회복된다[11,12]. 이러한 사실은 체중 증가와 관련된 대사 변화가 GH-axis 기능의 억제를 초래하는 데 중요한 역할을 담당하리라는 것을 가리킨다고 할 수 있다.

비만에 의해 성장호르몬 분비 기능이 어떻게 억제되는가에 대한 정확한 기전은 아직 잘 알려져 있지 않으나, 여러 연구에 의하면 시상하부 호르몬의 이상(즉, GHRH의 감소 혹은 somatostatin의 증가) 보다는 성장호르몬 분비세포 기능의 이상에 의한 것으로 여겨지고 있다. 이를 뒷받침하는 소견은 다음과 같다. 1) 과식으로 인한 비만 쥐에서는 시상하부 GHRH 및 somatostatin의 발현은 변화가 없었지만 GHRH에 대한 성장호르몬 분비반응은 둔화되어 있었다[13]. 2) *ob/ob* 생쥐 및 과식으로 인한 비만 생쥐의 GH-axis 기능에 관한 연구를 보면 성장호르몬 분비세포 기능의 이상(즉, 성장호르몬, GHRH 수용체, GHS 수용체 발현의 감소)이 관찰되었으나, 시상하부 GHRH 및 somatostatin 발현은 변화가 없었다[14]. 3) 비만 환자에서는 GHRH를 단독 투여한 경우나 arginine과 함께 병용투여한 경우 모두 성장호르몬의 분비반응이 회복되지 않았다[15]. 이러한 결과는 시상하부 GHRH 및 somatostatin의 불균형, 즉 시상하부 기능의 이상으로 인해 GH-axis 기능이 억제된다는 가능성이 희박하다는 것을 시사한다.

비만과 관련된 GH-axis 기능의 억제와 관련하여 성장호르몬 분비세포의 기능을 직접적으로 억제할 수 있는 가장 중요한 요소로는 IGF-1과 insulin을 들 수 있다. 비만 시에는 성장호르몬 농도는 감소되어 있으나, 오히려 IGF-1은 정상이거나 증가된 반응을 보인다. 이는 insulin에 의한 간에서의 IGF binding protein 1 (IGFBP-1) 합성 억제 작용에 기인한다[16]. 그러므로 비만 시에는 증가된 IGF-1이 직접적으로 성장호르몬 분비세포의 기능을 억제하여 성장호르몬의 합성 및 분비를 억제하리라 가정할 수 있다. 실제로 비만환자에서는 IGF-1을 투여하면 GHRH에 대한 성장호르몬의 분비반응이 억제되었다고 보고된 바 있다[17]. IGF-1 뿐만 아니라 비만 시에 증가되는 insulin 역시 성장호르몬 분비세포의 기능을 직접적으로 억제할 수 있음이 알려져 있다[9,12,14].

비만 시에는 des-acyl ghrelin과 acyl ghrelin을 합친 총 ghrelin 농도가 감소되었다는 보고도 있으나[8,14,18], acyl ghrelin 농도는 증가되었다는 보고도 있다[19,20]. 따라서 ghrelin은 비만과 관련된 GH-axis 기능 변화에 큰 기여를 하지는 못하는 것으로 여겨진다. Adipokine 중 성장호르몬의 분비와 관련하여 가장 많이 연구된 것은 leptin인데, 그 농도는 비만 시에는 증가하고 금식 시에는 감소한다. Leptin은 GHRH의 증가 및 somatostatin의 억제 작용을 통해 성장호르몬의 분비를 증가시킨다고 알려져 있다[5,21]. 따라서 leptin의 변화와 GH-axis 기능의 변화를 연관 지어 설명하기는 어려울 것으로 여겨진다.

급성 고혈당증은 시상하부의 somatostatin 신경세포의 활성화를 통하여 성장호르몬의 분비를 억제하고[22], 고농도의 포도당은 GHRH에 의한 성장호르몬의 분비반응을 억제한다고 알려져 있다[20,23]. 또한 비만환자에서의 성장호르몬의 분비량은 포도당 농도와 음의 상관관계를 나타내는 것으로 보아[14,24], 비만 환자에서 나타나는 만성 고혈당증과 성장호르몬의 분비 억제 현상이 서로 관련이 있을

수도 있다는 가능성을 시사한다.

2) 영양소 결핍과 GH-axis 기능의 변화

사람을 비롯한 모든 포유류(수컷 쥐는 예외임)에서의 혈액 내 성장호르몬의 농도는 금식, 제1형 당뇨병, 거식증 시에 증가되어 있다[25-27]. 그러나 성장호르몬의 증가에도 불구하고 단기간의 금식은 IGFBP-1의 감소에 의한 혈액 내 이용 가능한 유리 IGF-1의 감소를 유발하고[28], 장기간의 금식 시에는 성장호르몬에 대한 간의 감수성이 감소하여 IGF-1의 합성이 억제되어 있다[29]. 이러한 금식 시의 성장호르몬의 증가 및 IGF-1의 감소 현상은 영양 상태의 변화에 대한 자연적인 적응 반응의 일환으로 여겨진다[25]. 즉, 성장호르몬의 동화작용은 근육량의 증가에 기여하고, 성장호르몬의 지방형성 억제작용, 지방분해 촉진작용, 항인슐린 작용 등은 말초조직에서 탄수화물보다 지방산을 에너지원으로 사용할 수 있게 하는 데 기여한다. 이를 통해 유지된 혈액 내 포도당은 중추신경세포의 에너지원으로 사용된다.

간에서의 성장호르몬에 대한 감수성의 감소기전은 성장호르몬 결합의 감소 및 signal transducer and activator of transcription (STAT) 5b 인산화 반응의 억제와 관련이 있다[29,30]. 금식 시에 증가되는 세포막 단백질 leptin receptor overlapping transcript은 성장호르몬 수용체의 세포 내 이동 및 파괴를 촉진하여 성장호르몬의 결합을 감소시킨다[29]. 아울러 금식 시에 증가되는 fibroblast growth factor 21은 STAT5b의 인산화 반응을 직접적으로 감소시켜 성장호르몬의 결합을 감소시키는 데 기여하게 된다[31].

금식 시에 성장호르몬의 농도가 증가하는 기전은 시상하부 GHRH의 증가 및 somatostatin의 감소뿐만 아니라 뇌하수체에서의 GHRH와 ghrelin에 대한 감수성의 증가 및 somatostatin 억제작용의 감소에 기인하는 것으로 생각된다[26]. 이를 뒷받침하는 소견들은 다음과 같다. 1) 양을 이용한 실험에서 시상하부 GHRH 발현의 증가 및 somatostatin 발현의 감소가 금식 후에 관찰되었다[32]. 2) 생쥐에서도 금식 후의 GHRH mRNA 발현의 증가가 관찰되었으며, 또한 뇌하수체에서는 GHRH 수용체 및 GHS 수용체 발현의 증가, somatostatin 수용체(ss2, sst3, sst5)의 감소가 관찰되었다[4,25,27]. 이러한 변화들은 모두 성장호르몬의 분비를 증가시키는 방향으로 작용하게 된다. 이러한 수용체 발현의 변화는 기능적으로 연결되어 나타나게 되는데, 즉 외부에서 투여한 GHRH 및 GHS 수용체 작동제에 대한 성장호르몬의 분비반응이 금식 동물에서 더 증강되어 나타나는 것을 관찰할 수 있다[33,34].

금식 시에 나타나는 시상하부와 뇌하수체의 변화를 유발하는 기전은 무엇인가? 시상하부에는 IGF-1 및 insulin에 대한 수용체가 모두 존재하고 있다[35,36]. IGF-1이나 insulin을 중추로 투여하면 GHRH가 감소되고 somatostatin이 증가됨이 알려져 있다[37,38]. 즉, 금식에 의한 IGF-1과 insulin의 감소는 시상하부 GHRH와 somatostatin의 발

현 변화를 시작하게 하는 신호로 간주될 수 있다. 또한 IGF-1 및 insulin은 성장호르몬의 합성과 분비를 억제하여 성장호르몬 분비세포의 기능을 직접적으로 억제한다고 알려져 왔다[39,40]. 아울러 IGF-1과 insulin은 배양된 뇌하수체 세포에서의 GHRH 수용체 및 GHS 수용체 발현을 억제하고 sst2 발현을 증가시킨다. 즉, 금식 시에는 뇌하수체에 대한 IGF-1 및 insulin의 억제작용이 감소하게 되는데, 이 작용이 금식에 의한 성장호르몬의 증가 반응에 기여하는 것으로 여겨진다.

금식 시에는 뇌하수체에서의 ghrelin 발현, 시상하부 및 뇌하수체에서의 그 수용체 발현이 증가된다[3]. 이러한 ghrelin 합성 및 감수성의 증가는 금식에 의한 성장호르몬 분비 증가에 기여할 것으로 여겨진다. 아울러 des-acyl ghrelin을 acyl ghrelin으로 전환시키는 효소인 ghrelin O-acyltransferase의 발현 역시 금식 시에 증가하게 되는데[41], 이러한 변화 역시 금식 시에 나타나는 성장호르몬의 증가와 관련이 있을 것으로 생각된다.

4. GH-axis 기능 연구에 쓰이는 새로운 동물모델

지금까지 살펴본 바와 같이 많은 호르몬과 영양소 등이 성장호르몬 분비세포의 기능을 직접적으로 조절할 수 있고 금식이나 비만 등과 같은 상황과 유사한 효과를 나타낼 수 있으나, 실제로 생체 내에서 일어나는 성장호르몬 분비 변화에 대한 직접적인 작용을 반영하지는 못한다고 할 수 있다. 이러한 문제점을 극복하기 위하여 최근에 성장호르몬 분비세포에 대한 특이적 유전자 조작이 가능한 Cre/loxP system을 이용한 동물모델이 도입되었다. 이 모델에서는 쥐의 성장호르몬 유전자(rGHP)의 5' 쪽 개시 코돈 310 bp가 포함된 촉진자를 사용하여 성장호르몬 분비세포에 특이적인 Cre recombinase 발현을 유도한다[42]. 즉, rGHPCre 형질전환 생쥐를 이용하여 IGF-1 수용체, insulin 수용체가 뇌하수체의 성장호르몬 분비세포에서만 결핍된 생쥐, 즉 IGF-1 수용체가 결핍된 생쥐(Igflr^{rGHPCre}), insulin 수용체가 결핍된 생쥐(Insr^{rGHPCre}), IGF-1 수용체와 insulin 수용체가 모두 결핍된 생쥐(Igflr/Insr^{rGHPCre})가 만들어졌다[43,44].

IGF-1 수용체 혹은 insulin 수용체가 결핍된 생쥐는 대조군(Igflr^{fl/fl} 혹은 Insr^{fl/fl})에 비해 뇌하수체의 형태나 세포 조성의 차이는 보이지 않았다. 반면에 두 가지 수용체가 모두 결핍된 생쥐(Igflr/Insr^{rGHPCre})는 대조군에 비해 뇌하수체의 크기가 감소되었는데, 이는 세포 숫자의 감소가 아닌 세포 크기의 감소에 기인하였다. Igflr^{rGHPCre} 혹은 Insr^{rGHPCre}는 성장호르몬 농도가 약간 증가하였고(Igflr^{rGHPCre}에서 더 현저하였음) 체중은 변화가 없었으나, Igflr/Insr^{rGHPCre}는 성장호르몬의 농도가 현저하게 증가하여 IGF-1 및 성장의 증가를 나타내었다. 이러한 소견은 insulin과 IGF-1이 별도의 경로를 통해 성장호르몬 분비세포의 기능을 억제함을 가리킨다. 성장호르몬 분비세포에서 IGF-1 수용체 및 insulin 수용체가 동시에 결핍되었을 때 성장호르몬 농도가 현저하게 증가한다는 사실은 시상하부에 대한 음성 피

이 기전이 이를 보상하기에는 부족하다는 사실을 가리키며, 성장호르몬 분비세포가 혈액 내 IGF-1 및 insulin에 대한 일차적인 센서로 작용한다는 것을 시사하고 있다.

이상 살펴본 바와 같이 Cre/loxP system을 이용한 연구는 성장호르몬 분비세포의 기능을 조절하는 여러 요소들의 역할을 규명하는데 많은 도움을 줄 것으로 기대된다. 아울러 이 동물모델은 시상하부 신경세포에서 합성 분비되는 GHRH나 somatostatin 등이 성장호르몬 분비 등에 미치는 영향의 연구에도 사용될 수 있을 것이다. 또한 성장호르몬 분비 이상으로 인한 여러 가지 대사 작용의 변동 등의 연구에도 유용한 정보를 제공할 수 있으리라 여겨진다.

참고문헌

1. Frohman LA, Kineman RD: Growth hormone-releasing hormone: discovery, regulation, and actions. In: Kostyo JL, Goodman HM. Handbook of Physiology: Hormonal Control of Growth. pp189-221, New York, Oxford University Press, 1999
2. Frohman LA, Kineman RD, Kamegai J, Park S, Teixeira LT, Coschigano KT, Kopchik JJ: Secretagogues and the somatotrope: signaling and proliferation. Recent Prog Horm Res 55:269-290, 2000
3. Kojima M, Kangawa K: Ghrelin: structure and function. Physiol Rev 85: 495-522, 2005
4. Gahete MD, Durán-Prado M, Luque RM, Martínez-Fuentes AJ, Quintero A, Gutiérrez-Pascual E, Córdoba-Chacón J, Malagón MM, Gracia-Navarro F, Castaño JP: Understanding the multifactorial control of growth hormone release by somatotropes: lessons from comparative endocrinology. Ann N Y Acad Sci 1163:137-153, 2009
5. Luque RM, Huang ZH, Shah B, Mazzone T, Kineman RD: Effects of leptin replacement on hypothalamic-pituitary growth hormone axis function and circulating ghrelin levels in ob/ob mice. Am J Physiol Endocrinol Metab 292:E891-E899, 2007
6. Mezey E, Hunyady B, Mitra S, Hayes E, Liu Q, Schaeffer J, Schonbrunn A: Cell specific expression of the sst2A and sst5 somatostatin receptors in the rat anterior pituitary. Endocrinology 139:414-419, 1998
7. Rohrer SP, Birzin ET, Mosley RT, Berk SC, Hutchins SM, Shen DM, Xiong Y, Hayes EC, Parmar RM, Foor F, Mitra SW, Degradó SJ, Shu M, Klopp JM, Cai SJ, Blake A, Chan WW, Pasternak A, Yang L, Patchett AA, Smith RG, Chapman KT, Schaeffer JM: Rapid identification of subtype-selective agonists of the somatostatin receptor through combinatorial chemistry. Science 282:737-740, 1998
8. Scacchi M, Pincelli AI, Cavagnini F: Growth hormone in obesity. Int J Obes Relat Metab Disord 23:260-271, 1999
9. Lanzi R, Luzi L, Caumo A, Andreotti AC, Manzoni MF, Malighetti ME, Sereni LP, Pontiroli AE: Elevated insulin levels contribute to the reduced growth hormone (GH) response to GH-releasing hormone in obese subjects. Metabolism 48:1152-1156, 1999
10. Kaushal K, Shalet SM: Defining growth hormone status in adults with hypopituitarism. Horm Res 68:185-194, 2007
11. Pijl H, Langendonk JG, Burggraaf J, Frölich M, Cohen AF, Veldhuis JD, Meinders AE: Altered neuroregulation of GH secretion in visceraally obese

- premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 86:5509-5515, 2001
12. De Marinis L, Bianchi A, Mancini A, Gentilella R, Perrelli M, Giampietro A, Porcelli T, Tilaro L, Fusco A, Valle D, Tacchino RM: Growth hormone secretion and leptin in morbid obesity before and after biliopancreatic diversion: relationships with insulin and body composition. *J Clin Endocrinol Metab* 89:174-180, 2004
 13. Cattaneo L, De Gennaro Colonna V, Zoli M, Müller E, Cocchi D: Characterization of the hypothalamo-pituitary-IGF-I axis in rats made obese by overfeeding. *J Endocrinol* 148:347-353, 1996
 14. Luque RM, Kineman RD: Impact of obesity on the growth hormone axis: evidence for a direct inhibitory effect of hyperinsulinemia on pituitary function. *Endocrinology* 147:2754-2763, 2006
 15. Ghigo E, Procopio M, Maccario M, Bellone J, Arvat E, Campana S, Boghen MF, Camanni F: Repetitive GHRH administration fails to increase the response to GHRH in obese subjects: evidence for a somatotrope defect in obesity? *Horm Metab Res* 25:305-308, 1993
 16. Yeagley D, Guo S, Unterman T, Quinn PG: Gene- and activation-specific mechanisms for insulin inhibition of basal and glucocorticoid-induced insulin-like growth factor binding protein-1 and phosphoenolpyruvate carboxykinase transcription: roles of forkhead and insulin response sequences. *J Biol Chem* 276:33705-33710, 2001
 17. Maccario M, Tassone F, Gianotti L, Lanfranco F, Grotto S, Arvat E, Muller EE, Ghigo E: Effects of recombinant human insulin-like growth factor I administration on the growth hormone (gh) response to GH-releasing hormone in obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 86:167-171, 2001
 18. 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
 19. St-Pierre DH, Bastard JP, Coderre L, Brochu M, Karelis AD, Lavoie ME, Malita F, Fontaine J, Mignault D, Cianflone K, Imbeault P, Doucet E, Rabasa-Lhoret R: Association of acylated ghrelin profiles with chronic inflammatory markers in overweight and obese postmenopausal women: a MONET study. *Eur J Endocrinol* 157:419-426, 2007
 20. Barb CR, Kraeling RR, Rampack GB: Glucose and free fatty acid modulation of growth hormone and luteinizing hormone secretion by cultured porcine pituitary cells. *J Anim Sci* 73:1416-1423, 1995
 21. Childs GV, Akhter N, Haney A, Syed M, Odle A, Cozart M, Brodrick Z, Gaddy D, Suva LJ, Akel N, Crane C, Benes H, Charlesworth A, Luque R, Chua S, Kineman RD: The somatotrope as a metabolic sensor: deletion of leptin receptors causes obesity. *Endocrinology* 152:69-81, 2011
 22. Peñalva A, Burguera B, Casabiell X, Tresguerres JA, Dieguez C, Casanueva FF: Activation of cholinergic neurotransmission by pyridostigmine reverses the inhibitory effect of hyperglycemia on growth hormone (GH) releasing hormone-induced GH secretion in man: does acute hyperglycemia act through hypothalamic release of somatostatin? *Neuroendocrinology* 49: 551-554, 1989
 23. Renier G, Serri O: Effects of acute and prolonged glucose excess on growth hormone release by cultured rat anterior pituitary cells. *Neuroendocrinology* 54:521-525, 1991
 24. Carmichael JD, Danoff A, Milani D, Roubenoff R, Lesser ML, Livote E, Reitz RE, Ferris S, Kleinberg DL: GH peak response to GHRH-arginine: relationship to insulin resistance and other cardiovascular risk factors in a population of adults aged 50-90. *Clin Endocrinol (Oxf)* 65:169-177, 2006
 25. Nørrelund H: The metabolic role of growth hormone in humans with particular reference to fasting. *Growth Horm IGF Res* 15:95-122, 2005
 26. Scacchi M, Ida Pincelli A, Cavagnini F: Nutritional status in the neuroendocrine control of growth hormone secretion: the model of anorexia nervosa. *Front Neuroendocrinol* 24:200-224, 2003
 27. Mercado M, Baumann G: Characteristics of the somatotrophic axis in insulin dependent diabetes mellitus. *Arch Med Res* 26:101-109, 1995
 28. Frystyk J: Free insulin-like growth factors: measurements and relationships to growth hormone secretion and glucose homeostasis. *Growth Horm IGF Res* 14:337-375, 2004
 29. Touvier T, Conte-Auriol F, Briand O, Cudejko C, Paumelle R, Caron S, Bauge E, Rouillé Y, Salles JP, Staels B, Bailleul B: LEPROT and LEPROTL1 cooperatively decrease hepatic growth hormone action in mice. *J Clin Invest* 119:3830-3838, 2009
 30. Beauloye V, Willems B, de Coninck V, Frank SJ, Edery M, Thissen JP: Impairment of liver GH receptor signaling by fasting. *Endocrinology* 143: 792-800, 2002
 31. Gällman C, Lundåsen T, Kharitonov A, Bina HA, Eriksson M, Hafström I, Dahlin M, Amark P, Angelin B, Rudling M: The circulating metabolic regulator FGF21 is induced by prolonged fasting and PPARalpha activation in man. *Cell Metab* 8:169-174, 2008
 32. Henry BA, Rao A, Tilbrook AJ, Clarke IJ: Chronic food-restriction alters the expression of somatostatin and growth hormone-releasing hormone in the ovariectomized ewe. *J Endocrinol* 170:R1-R5, 2001
 33. Sugihara H, Emoto N, Shibasaki T, Minami S, Wakabayashi I: Increased pituitary growth hormone-releasing factor (GRF) receptor messenger ribonucleic acid expression in food-deprived rats. *Brain Res* 742:355-358, 1996
 34. Tannenbaum GS, Painson JC, Lengyel AM, Brazeau P: Paradoxical enhancement of pituitary growth hormone (GH) responsiveness to GH-releasing factor in the face of high somatostatin tone. *Endocrinology* 124:1380-1388, 1989
 35. Unger J, McNeill TH, Moxley RT 3rd, White M, Moss A, Livingston JN: Distribution of insulin receptor-like immunoreactivity in the rat forebrain. *Neuroscience* 31:143-157, 1989
 36. Lesniak MA, Hill JM, Kiess W, Rojeski M, Pert CB, Roth J: Receptors for insulin-like growth factors I and II: autoradiographic localization in rat brain and comparison to receptors for insulin. *Endocrinology* 123:2089-2099, 1988
 37. Itoh M: Immunoreactive somatostatin in the hypothalamus and other regions of the rat brain: effects of insulin, glucose, alpha- or beta-blocker and L-dopa. *Endocrinol Jpn* 26:41-58, 1979
 38. Sato M, Frohman LA: Differential effects of central and peripheral administration of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor on hypothalamic GH-releasing hormone and somatostatin gene expression in GH-deficient dwarf rats. *Endocrinology* 133:793-799, 1993
 39. Melmed S, Yamashita S, Yamasaki H, Fagin J, Namba H, Yamamoto H, Weber M, Morita S, Webster J, Prager D: IGF-I receptor signalling: lessons from the somatotroph. *Recent Prog Horm Res* 51:189-215, 1996
 40. Luque RM, Gahete MD, Valentine RJ, Kineman RD: Examination of the direct effects of metabolic factors on somatotrope function in a non-human primate model, *Papio anubis*. *J Mol Endocrinol* 37:25-38, 2006
 41. Gahete MD, Córdoba-Chacón J, Salvatori R, Castaño JP, Kineman RD, Luque RM: Metabolic regulation of ghrelin O-acyl transferase (GOAT) expression in the mouse hypothalamus, pituitary, and stomach. *Mol Cell Endocrinol* 317:154-160, 2010

42. Burton FH, Hasel KW, Bloom FE, Sutcliffe JG: Pituitary hyperplasia and gigantism in mice caused by a cholera toxin transgene. *Nature* 350:74-77, 1991
43. Romero CJ, Ng Y, Luque RM, Kineman RD, Koch L, Bruning JC, Radovick S: Targeted deletion of somatotroph insulin-like growth factor-I signaling in a cell-specific knockout mouse model. *Mol Endocrinol* 24:1077-1089, 2010
44. Gahete MD, Córdoba-Chacón J, Anadumaka CV, Lin Q, Bruning JC, Kahn CR, Luque RM, Kineman RD: Elevated GH/IGF-I, due to somatotrope-specific loss of both IGF-I and insulin receptors, alters glucose homeostasis and insulin sensitivity in a diet-dependent manner. *Endocrinology* 152: 4825-4837, 2011