

소아 단순비만증에서 성장호르몬 분비장애의 기전

연세대학교 의과대학 소아과학교실

박문성 · 박미정 · 김호성 · 김덕희

서 론

단순 비만증 환아에서 신장은 정상 내지 큰 편인데 반해 인슐린 투여 후 저혈당상태, L-Dopa, arginine, glucagon, 성장호르몬 방출호르몬(이하 GHRH), 운동, 수면, 또는 opioid 등의 여러 자극에 대한 분비반응은 떨어져 있다¹⁻⁴⁾. 이러한 분비 장애가 오는 정확한 기전은 아직 밝혀져 있지 않으나, 이론적으로 비만증과 연관된 성장호르몬 분비장애의 가능성이 있는 기전은 1) 시상하부에서 GHRH의 분비장애, 2) 시상하부에서 만성적으로 높은 somatostatin 상태유지, 3) 뇌하수체의 somatotroph 세포의 변형, 또는 4) 이들이 조합에 의해서 설명되어 질 수 있다⁵⁾. 그러나 비만환자에서 체중감소 후 GHRH에 대한 성장호르몬 분비반응이 증가하였다는 보고나⁶⁾, 한번의 GHRH 주사후에 반응이 없던 비만환아에서 GHRH를 저용량으로 pulsed injection 후 반응이 있었다는 보고⁷⁾, pyridostigmine에 의해 비만증환아에서 낮아져 있던 GHRH에 의한 성장호르몬의 분비기능이 부분적으로 증가되었다는 보고⁸⁾ 등으로 보아 GHRH의 분비기능이나, 뇌하수체의 somatotroph 세포에는 이상이 없는 것으로 생각되어지며, 분비장애가 오는 이유도 비만 그 자체가 원인이 되기보다는 비만의 결과로 초래되는 것으로 알려져 있다^{6,9)}. 최근 단순 비만증 환아에서 성장호르몬 분비장애의 기전을 만성적으로 증가되어 있는 somatostatin tone 때문이라 설명하며^{5,8)} 이에 대한 이유가 아직 확실히 밝혀져 있지 않으나, 비만환자에서 관찰되는 hyperinsulinemia, 증가된 somatomedin-c 등이 관여하리라 추측된다¹⁰⁾.

이에 저자들은 비만환아에서 성장호르몬 분비장애의 기전을 알아보기 위하여 비만군과 정상대조군을 대상으로

로 작용기전이 서로 다른 GHRH, regular insulin(이하 RI), clonidine 투여 후 성장호르몬 분비반응을 관찰하였고, somatostatin 분비를 억제시킴으로 성장호르몬 분비를 증가시키는 pyridostigmine으로 전처치 후 같은 방법으로 성장호르몬 분비 반응을 관찰하였으며, Somatomedin-c의 농도를 측정하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

비만군 9명, 정상대조군 14명으로 비만군은 1985년 대한소아과학회에서 발표한 소아신체발육표준치상 신장별 이상체중의 125% 이상인 경우로 하였으며 남자가 8명, 여자가 1명, 연령은 7.8세에서 16.3세 사이였다 (Table 1). 정상대조군은 신장별 이상체중의 110% 이하인 경우로 남자가 9명, 여자가 5명이였다.

비만군 및 정상대조군에서 다른 내분비 질환이 동반되어 있는 경우는 없었으며 검사 중 다른 약물 복용은 없었다.

2. 방 법

1) 혈액 채취

비만군 9명에 대해 첫입원시 입원 1일째 RI(0.1 U/kg), 입원 2일째 clonidine(150 µg/m²), 입원 3일째 GHRH(1 µg/kg)을 투여하였으며 투여전, 투여후 30분, 60분, 90분, 120분에 성장호르몬 측정을 위하여 채혈하였다. 같은군에서 두번째 입원시 pyridostigmine(1 mg/kg) 전처치 후 60분에 위와 같은 실험을 반복하였다.

정상대조군은 입원 1일째에 14명중 5명에 대해서는 RI을, 5명에 대해서는 clonidine을, 4명에 대해서는 GHRH을 투여한 후 비만군과 같은 방법으로 채혈하였으며 각 군에 대해 입원 2일째에 pyridostigmine 전처

접수일자 : 1993년 7월 13일

승인일자 : 1993년 10월 4일

Table 1. Clinical Characteristics in 9 Children with Simple Obesity

Patient No	Sex	Age (yr)	Weight (kg)	Height (m)	BMI (kg/m ²)	Fat (%)	Overweight (%)	Pubertal stage
1.	F	9.1	50	1.35	27.4	36.3	173	P1
2.	M	7.8	32	1.20	22.2	36.2	143	P2
3.	M	11.1	66	1.51	31.0	33.3	164	P2
4.	M	11.2	57	1.46	28.4	31.6	154	P1
5.	M	13.8	65	1.56	26.7	25.0	142	P2
6.	M	12.6	76	1.63	28.6	32.4	144	P2
7.	M	13.0	80	1.58	32.1	36.1	166	P1
8.	M	13.0	68	1.58	27.2	37.3	141	P2
9.	M	16.3	112	1.75	37.0	39.6	180	P5
Mean±SD								
Patients		12.0±2.5	67.3±22.1	1.51±0.16	28.9±4.1	34.2±4.3	156±15	
Control 9M/5F		11.5±3.7	33.8±11.5	1.31±0.15	19.6±1.4	17.4±5.2	87±15	

Table 2. Mean GH levels after Administration of each Drug in Obese and Control Group (ng/mL)

		0 Min.	30 Min.	60 Min.	90 Min.	120 Min.
Obese	GHRH	2.34±1.00	5.88±3.07	4.17±2.20	2.98±1.35	2.47±1.07
	PD+GHRH	3.63±1.37	28.98±2.41	26.94±5.88	27.10±4.52	9.76±4.08
	CLO	3.12±1.96	3.73±2.10	6.29±2.11		
	PD+CLO	3.11±2.28	4.88±3.09	11.12±3.96		
	RI	3.06±1.02	5.68±2.59	8.63±4.21	4.81±1.31	
	PD+RI	3.62±2.04	9.51±3.28	18.83±8.95	13.55±9.29	
Control	GHRH	2.25±2.38	20.95±3.62	8.49±6.56	5.27±2.80	3.17±1.42
	PD+GHRH	5.12±3.08	35.90±7.78	25.87±6.32	18.63±7.87	10.70±1.90
	CLO	1.65±0.47	2.17±1.13	14.27±2.06		
	PD+CLO	1.84±1.05	4.15±2.02	17.76±3.05		
	RI	1.75±0.61	8.25±2.67	13.94±3.29	3.68±2.46	
	PD+RI	2.22±1.40	9.31±5.74	19.84±4.43	7.67±5.98	

Abbreviation: PD: pyridostigmine, CLO: clonidine

치 후 60분에 같은 실험을 반복하였다. 각 군에서 혈중 Somatomedine-c의 농도를 측정하기 위해 채혈하였다.

2) 성장호르몬 및 Somatomedine-c의 측정

성장호르몬은 Serono-Baker Diagnostics Inc., Somatomedin-c는 Diagnostic Systems Laboratory Inc.의 commercial kits를 사용하여 방사선면역측정법으로 정량측정하였다. 성장호르몬의 intraassay coefficient 및 interassay coefficient는 각각 2.5~3.5% 및 5.8~8.4%였으며, Somatomedin-c의 intraassay coefficient 및 interassay coefficient는 각각 4.9~7.2% 및 7.6~16.3%였다.

3. 통계 처리

SPSS-PC를 이용하여 student t-test 및 paired t-test를 이용하였으며 P값이 0.05 이하인 경우 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

1. GHRH 투여시 성장호르몬 분비반응

정상대조군에서 투여 후 30분에 20.95±3.62 ng/mL로 최대치를 보였으며, 비만군에서는 투여 후 30분에

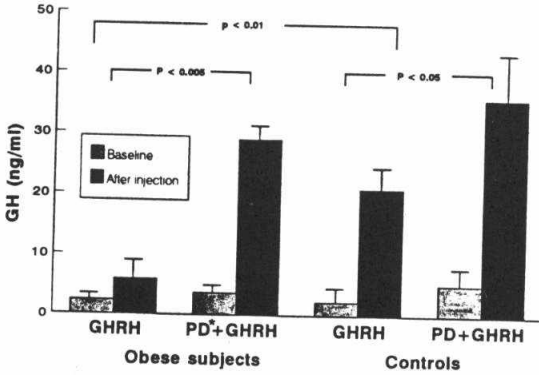


Fig. 1. Mean of baseline and peak GH levels after GHRH and after PD+GHRH in obese and controls. Either placebo or PD was administered 60 min before GHRH. PD*:pyridostigmine

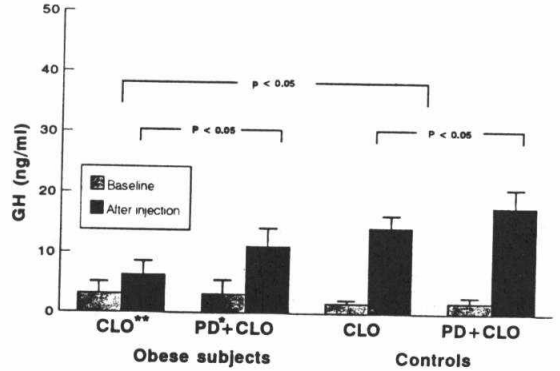


Fig. 2. Mean of baseline and peak GH levels after clonidine and after PD+clonidine in obese and controls. Either placebo or PD was administered 60 min before clonidine. PD*: pyridostigmine CLO**: clonidine

Table 3. Comparison of AUC-GH Levels after Administration of each Drug in Obese and Control Group

	PlasmaAUCGH(ng/ml×Min)		P value
	Obese	Control	
GHRH	237±192	1023±235	<0.05
PD+GHRH	1782±496	2118±438	N.S.
CLO	75±34	217±40	<0.05
PD+CLO	181±38	303±32	<0.05
RI	215±82	554±115	<0.005
PD+RI	763±120	784±205	N.S.

Abbreviation: PD: pyridostigmine, CLO: clonidine

5.88±3.07 ng/mL로 최대치를 보여 비만군이 정상대조군에 비해 유의하게 낮은 반응을 보였다($p < 0.01$) (Fig. 1). 또한 pyridostigmine으로 전처치한 후 GHRH를 투여한 경우 정상대조군은 투여 후 30분에 35.90±7.78 ng/mL, 비만군은 투여 후 30분에 28.98±2.41 ng/mL로 각각 최대치를 보여 비만군 및 정상대조군 모두에서 GHRH만을 투여한 경우에 비해 pyridostigmine 전처치 후 GHRH를 투여한 경우에서 성장호르몬 최대치가 유의하게 더 증가하였다(각각 $p < 0.05$, $p < 0.005$) (Fig. 1). AUG-GH(area under curve-growth hormone)에서는 GHRH 투여시 정상대조군과 비만군간에는 서로 유의한 차이를 보였으나($p < 0.05$) (Table 3) pyridostigmine으로 전처치한 후 GHRH를 투여한 경우 정상대

조군과 비만군간의 AUC-GH는 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 3).

2. Clonidine 투여시 성장호르몬 분비반응

정상대조군에서 투여 후 60분에 14.27±2.06 ng/mL로 최대치를 보였으며, 비만군에서는 투여 후 60분에 6.29±2.11 ng/mL로 최대치를 보여 역시 비만군이 정상대조군에 비해 유의하게 낮은 반응을 보였다($p < 0.05$) (Fig. 2). pyridostigmine으로 전처치한 후 clonidine을 투여한 경우, 정상대조군은 투여 후 60분에 17.76±3.05 ng/mL, 비만군은 투여 후 60분에 11.12±3.96 ng/mL로 각각 최대치를 보여 두 군 모두에서 clonidine만을 투여한 경우에 비해 pyridostigmine 전처치 후 clonidine을 투여한 경우에서 성장호르몬 최대치가 유의하게 증가하였다(각각 $p < 0.05$, 0.05) (Fig. 2). AUC-GH에서도 clonidine 단독 투여시 및 pyridostigmine으로 전처치한 후 clonidine을 투여시 모두 비만군 및 정상대조군에서 서로 유의한 차이를 보였다(각각 $p < 0.05$, $p < 0.05$) (Table 3).

3. RI 투여시 성장호르몬 분비반응

정상대조군에서 투여 후 60분에 13.94±3.29 ng/mL로 최대치를 보였으며, 비만군에서는 투여 후 60분에 8.63±4.21 ng/mL로 최대치를 보여 비만군이 정상대조군에 비해 유의하게 낮은 반응을 보였다($p < 0.05$) (Fig. 3). pyridostigmine으로 전처치한 후 RI를 투여한 경우

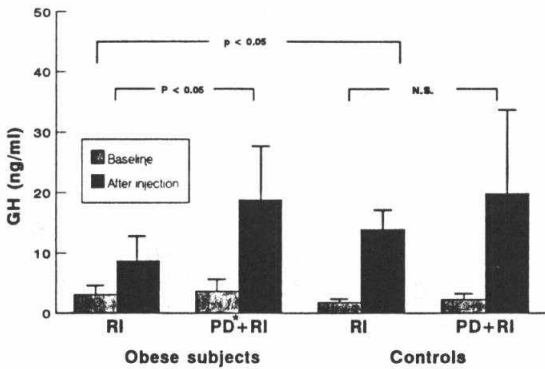


Fig. 3. Mean of baseline and peak GH levels after RI and after PD+RI in obese and controls. Either placebo or PD was administered 60 min before RI.
PD*: pyridostigmine

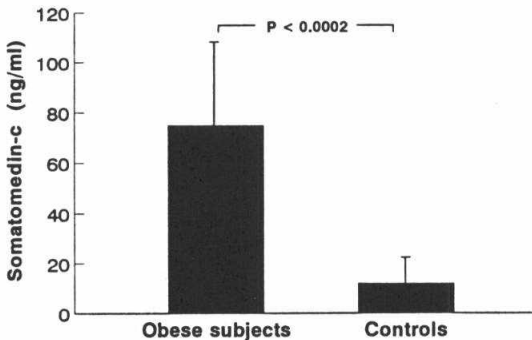


Fig. 4. Comparison of Somatomedin-c levels in controls and normal subjects.

정상대조군은 투여 후 60분에 19.84 ± 14.43 ng/mL, 비만군은 투여 후 60분에 18.83 ± 8.95 ng/mL로 각각 최대치를 보였다(Fig. 3). 비만군에서 RI만을 투여한 경우에 비해 pyridostigmine 전처치 후 RI를 투여한 경우에 성장호르몬 최대치가 유의하게 증가하였으며($p < 0.05$), 정상대조군에서는 증가하였으나 통계적 유의성은 없었다(Fig. 3). AUC-GH에서는 RI 단독 투여시 비만군에서 정상대조군에 비해 유의하게 낮은 반응을 보였으나($p < 0.005$) pyridostigmine 전처치 후 RI 투여시 두 군간에 유의한 차이는 없었다(Table 3).

4. Somatomedin-c 농도

정상대조군과 비만군에서 측정된 Somatomedin-c의 농도는 정상대조군은 10.00 ± 10.52 ng/mL였고, 비만

군은 75.06 ± 33.39 ng/mL로 비만군이 정상대조군에 비해 유의하게 높았다($p < 0.0002$) (Fig. 4).

고찰

본 연구의 결과 단순 비만증 환자에서 GHRH에 대한 성장호르몬의 반응이 감소되어있고, pyridostigmine 전처치 후 반응이 증가되었다. 이것은 Loche 등¹⁰⁾이 보고한 내용과 일치하였다.

이 연구에 사용한 pyridostigmine은 acetylcholinesterase의 길항제이며 cholinergic 신경 전달의 간접적인 활성제¹¹⁾로 somatostatin의 분비를 억제시켜 GHRH에 의한 또는 기본적인 성장호르몬의 분비를 증가시키며^{12,13)}, GHRH에 의한 somatostatin의 되먹임 억제를 막는다^{14~16)}. Pyridostigmine이 이와같은 작용을 가지므로 비만군에서 pyridostigmine으로 전처치 후 GHRH에 대한 성장호르몬 반응이 증가되는 것은 뇌하수체의 somatotrophe의 분비기능은 남아있으나, somatostatin이 증가되어 있기 때문임을 시사한다⁸⁾. Somatostatin이 관여한다는 또 다른 증거는 비만군에서 모든 유발약물에 대해 약물의 성질이나 작용기전에 관계없이 성장호르몬 분비반응이 정상에 비해 감소되어 있다는 사실로 뒷받침된다. 본 연구에서 pyridostigmine으로 전처치 후 GHRH투여시의 분비반응과 GHRH 단독 투여시 분비반응의 차이가 비만군에서 정상대조군에 비해 더 컸던 것은 pyridostigmine의 위와 같은 성질로 볼 때, 비만군에서 성장호르몬 분비가 억제되어 있는 것은 somatostatin이 과잉 분비되어 있기 때문이라고 말할 수 있다. 그러나 pyridostigmine 전처치 후 GHRH를 투여한 경우 성장호르몬 반응의 절대치는 비만군에서 정상대조군에 비해 더 작았는데 그것은 pyridostigmine이 somatostatin을 억제시켜 성장호르몬이 증가하지만 somatostatin을 억제시키는 정도가 pyridostigmine의 용량과 관계가 있기 때문으로 생각된다⁷⁾. 본 연구에서 사용한 pyridostigmine의 용량은 사람에게 부작용을 일으키지 않는 최대 허용량 내에서 사용하였으므로 비만증에서 증가된 somatostatin 분비를 억제시키지는 못했을 것으로 생각된다.

Clonidine의 작용기전은 내재적 GHRH분비를 증가 시킴으로 성장호르몬 분비를 증가시킨다¹⁷⁾. Roth 등¹⁸⁾은 뇌하수체내의 성장호르몬 pool을 완전히 비운 후

clonidine을 투여하였을때 성장호르몬의 분비가 없는 것을 보아 GHRH의 분비증가에 따라 성장호르몬의 분비가 증가되는 것으로 설명하였다. 또한 pyridostigmine과 clonidine을 같이 사용하게 되면 pyridostigmine에 의해 somatostatine이 감소하게 되며, clonidine에 의해 내재적 성장호르몬이 증가하게 되어 성장호르몬은 기하학적으로 증가하게 된다¹⁵⁾. 본 연구에서 정상대조군과 비만군 사이에 clonidine 투여 후 성장호르몬 최대분비치와 AUC-GH를 보면, 비만군에서 정상대조군에 비해 유의하게 낮으며, pyridostigmine으로 전처치 후 clonidine 투여 시의 분비반응과 clonidine 단독 투여시의 분비반응의 차이가 비만군에서 정상대조군에 비해 크다는 사실은 역시 비만증에서 somatostatin tone이 증가되어 있다는 것을 시사한다.

반면 insulin의 작용기전은 somatostatin 분비를 감소시킴으로써 성장호르몬 분비를 증가시킨다¹⁹⁾. Shibasaki 등²⁰⁾이 발표한 바에 의하면 GHRH 전처치 후 다시 insulin 투여시 성장호르몬 분비가 증가하였으나, GHRH 전처치 후 GHRH 투여시에는 성장호르몬 분비가 증가되지 않는 것으로 보아, insulin 투여에 의한 저혈당이 catecholamine 분비를 증가시키고 이에 somatostatin 분비가 억제되어 성장호르몬 분비가 증가되는 것으로 설명된다. 또한 정상인에게는 insulin에 의한 저혈당으로 생긴 성장호르몬의 자극은 pyridostigmine이나 atropine 등에 의해 영향을 받지 않는 것으로 알려져 있다²¹⁾. 본 연구에서 비만군과 정상대조군 사이에 insulin 투여 후 성장호르몬의 최대 분비치는 비만군에서 더 낮았으며, 이는 AUC-GH로 보았을때도 역시 같은 결과를 보였다. 이는 비만군에서 어떤 요인에 의해 성장호르몬 분비의 장애가 있음을 의미한다. 또한 정상대조군에서는 pyridostigmine으로 전처치를 한 군과, 안한 군 사이에 성장호르몬 최고 분비치 차이의 통계학적 의의를 찾을 수는 없었으나, 비만군에서는 의의있는 차이를 보이는데 정상인에서는 insulin이 강력한 성장호르몬 분비 촉진제로 pyridostigmine에 별로 영향을 받지 않지만²¹⁾, 비만군에서는 somatostatin 농도가 지속적으로 높아 이에 pyridostigmine이 작용한 것으로 해석된다. 또한 비만군에서는 insulin 투여시 다른 어떤 자극에 비해 더 높은 반응을 보이며⁷⁾ 이것은 insulin이 somatostatin을 감소시킴으로써 성장호르몬 분비를 증가시키기 때문인 것으로 알려져 있고 본 연구에서도 같

은 결과를 얻었다(Table 2).

본 연구에서 비만군이 정상대조군에 비해 Somatomedin-c의 농도가 유의하게 높은 것으로 미루어 보아 비만군에서 증가된 Somatomedin-c의 값이 되먹임작용에 의해 시상하부의 somatostatin 농도를 증가시켜 성장호르몬 분비를 억제할 가능성이 있다. 이것은 Berelowitz 등²²⁾이 쥐를 이용한 in vivo 실험에서 Somatomedin-c가 쥐의 시상하부에서 somatostatin을 증가시킨다는 보고로도 뒷받침된다. 그러나 insulin이나 지방산과 같은 다른 요인에 의해 somatostatin이 증가할 가능성을 배제할 수 없다. 이렇게 소아 단순 비만증 환자에서 성장호르몬 감소의 원인이 성장호르몬 분비의 장애로 생기는 것 이외에도 최근 Johannes 등²³⁾은 비만증 환자에서 성장호르몬의 반감기가 짧아져 있으며, 이것이 한 가지 요인이 된다고 보고한 바 있다.

결론적으로 GHRH, clonidine, insulin 투여시 성장호르몬 분비반응이 비만군에서 정상대조군에 비해 유의하게 낮지만 pyridostigmine 전처치 후 GHRH, clonidine, insulin을 투여시 성장호르몬 분비가 증가되므로 단순 비만증 소아에서 혈중 성장호르몬 농도의 감소는 GHRH나 뇌하수체의 분비이상보다는 somatostatin tone이 증가되어 있기 때문으로 생각되며 비만증에서 증가된 혈중 Somatomedin-c 농도가 somatostatin tone을 증가시키는 요인 중 하나라고 생각된다.

결론

저자들은 9명의 비만 환자와 14명의 정상대조군을 대상으로 GHRH, RI, clonidine에 대한 성장호르몬 분비 반응을 관찰하였고, pyridostigmine 전처치 후 위 약물들에 대한 반응을 조사한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 비만군에서 GHRH, clonidine, RI에 대한 성장호르몬의 최대분비치 및 AUC-GH가 정상대조군에 비해 유의하게 감소되어 있다.

2) 비만군에서 pyridostigmine으로 전처치 후 GHRH, clonidine, 또는 RI을 투여한 경우 성장호르몬의 최대분비치 및 AUC-GH가 모두 유의하게 증가하였다.

3) pyridostigmine 전처치 후 GHRH, clonidine, 또는 RI 투여시 성장호르몬 증가의 절대값은 비만군에

서 정상대조군에 비해 낮았다.

4) 비만군이 정상대조군에 비해 Somatomedin-c가 유의하게 증가되어 있었다.

결론적으로 비만군에서 성장호르몬 분비장애의 기전은, 뇌하수체의 분비기능은 정상이지만 비정상적으로 높은 somatostatin tone에 의해 성장호르몬 분비가 억제되어 생긴 결과로 생각되어진다.

참 고 문 헌

- 1) Dieguez C, Page MD, Scanlon MF: *Growth hormone neuroregulation and its alterations in disease states. Clin Endocrinol (Oxf)* 28:109-143, 1988
- 2) Bell JP, Donald RA, Espiner EA: *Pituitary response to insulin-induced hypoglycemia in obese subjects before and after fasting. J Clin Endocrinol Metab* 31:546-550, 1970
- 3) Copinschi G, Wegienka LC, Hane S, Forsham PH: *Effect of arginin on serum levels of insuline and growth hormone in obese subjects. Metabolism* 16: 485-489, 1967
- 4) Glass AR, Burman KD, Dahms WT, Bohem TM: *Endocrine function in human obesity. Metabolism* 30:89-104, 1981
- 5) Cordido F, Dieguez C, Casanueva F: *Effect of central cholinergic neurotransmission enhancement by pyridostigmine on the growth hormone secretion elicited by clonidine, arginine or hypoglycemia in normal and obese subjects. J Clin Endocrinol Metab* 70:1361-1370, 1990
- 6) Williams T, Berelowitz M, Joffe SN, Thorner MO, River J, Vale W, Frohman LA: *Impaired growth hormone responses to growth hormone-releasing factor in obesity. N Engl J Med* 311:1403-1407, 1984
- 7) Kopelman PG, Noonan K: *Growth hormone response to low dose intravenous injection of growth hormone releasing factor in obese and normal weight women. Clin Endocrinol* 24:157-164, 1986
- 8) Cordido F, Dasanueva FF, Dieguez C: *Cholinergic receptor activation by pyridostigmine restores growth hormone (GH) responsiveness to GH-reasing hormone administration in obese subjects: evidence for hypothalamic somatostatinergic participation in the blunted GH release of obesity. J Clin Endocrinol Metab* 68:290-293, 1989
- 9) Vleit GV, Bosson D, Rummens E, Robyn C, Wolter R: *Evidence against growth hormone-releasing factor deficiency in children with idiopathic obesity. Acta Endocrinol* 279:403-410, 1986
- 10) Loche S, Cappa M, Borrelli P, Faedda A, Crino A, Cella SG, Corda R, Müller EE, Pintor C: *Reduced growth hormone response to growth hormone-releasing hormone in children with simple obesity: Evidence for somatomedin-c mediated inhibition. Clin Endocrinol* 27:145-153, 1987
- 11) Casanueva FF, Villanueva L, Dieguez C: *Atropine blockade of growth hormone (GH) releasing hormone-inuced GH secretion in man is not exerted at pituitary level. J clin Endocrinol Metab* 62:186-191, 1986
- 12) Ghigo E, Mazza E, Imperiale E: *Enhancement of cholinergic tone by pyridostigmine promotes both basal and growth hormone (GH)-releasing hormone-induced GH secretion in children of short stature. J Clin Endocrinol Metab* 65:452-456, 1987
- 13) Massara F, Ghigo E, Demisli K, Tangolo D, Mazza E, Locatelli V, Müller EE: *Cholinergic involvement in the growth hormone releasing hormone-induced growth hormone release: Studies in normal and acromegalic subjects. Neuroendocrinology* 43:670-675, 1986
- 14) Massara F, Ghigo E, Molinatti P, Mazza E, Locatelli V, Müller EE: *Potentialiation of cholinergic tone by pyridostigmine bromide re-instates and potentiates the growth hormone responsiveness to intermittent administration of growth hormone-releasing factor in man. Acta Endocrinol (Copenh)* 113:12-16, 1986
- 15) Ross RJM, Rsagarakis S, Grossman A: *GH feedback occurs through modulation of hypothalamic somatostatin under cholinergic control: Studies with pyridostigmine and GHRH. Clin Endocrinol (Oxf)* 27:727-733, 1987
- 16) Levston SA, Cryer PE: *Endogenous cholinergic modulation of growth hormone secretion in normal and acromegalic humans. Metabolism* 29:703-706, 1980
- 17) Miki N, Ono M, Shizume K: *Evidence that opiateergic and alpha-adrenergic mechanisms stimulate rat growth hormone release via growth hormone-releasing factor. Endocrinology* 114:1950-1952, 1984
- 18) Alba-Roth J, Losa M, Spiess Y, Schopohl J, Müller OA, von Werder K: *Interaction of clonidine and GHRH on GH secretion in vivo and in vitro. Clin*

- Endocrinol (Oxf)* 30:485-491, 1989
- 19) Kelijman M, Frohman LA: *Discordant effects of insuline-hypoglycemia on growth hormone (GH)-releasing hormone-stimulated GH and Thyrotropin (TSH)-releasing hormone stimulated TSH secretion. J Clin Endocrinol Metab* 66:872-875, 1988
- 20) Shibasaki T, Hotta M, Masuda A, Imaki T, Obara N, Demura H, Ling N, Shizume K: *Plasma GH responses to GHRH and insuline-induced hypoglycemia in man. J Clin Endocrinol Metab* 60:1265-1267, 1985
- 21) Blackard WG, Waddel CC: *Cholinergic blockade and growth hormone responsiveness to insuline hypoglycemia. Proc Soc Exp Biol Med* 131:192-196, 1967
- 22) Berelowitz M, Szabo M, Frohman LA, Firestone S, Chu L: *Somatomedin C mediates growth hormone negative feedback by effects on both the hypothalamus and the pituitary. Science* 21:1279-1281, 1981
- 23) Veldhuis JD, Iranmanesh A, Ho K, Waters MJ, Johnson ML, Lizarralde G: *Dual defects in pulsatile growth hormone secretion and clearance subserve the hyposomatotropism of obesity. J Clin Endocrinol Metab* 72:51-59, 1991
- 21) Blackard WG, Waddel CC: *Cholinergic blockade and*

— Abstract —

Mechanism of Impaired Growth Hormone Response in Children with Simple Obesity

Moon Sung Park, M.D., Mi Jung Park, M.D., Ho Seong Kim, M.D. and Duk Hi Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Obesity is associated with an impairment of the growth hormone secretion elicited by all stimuli known to date, but the basic mechanism of this alteration is unknown. To determine whether obesity is associated with a chronic state of tonic somatostatin secretion, several tests with growth hormone stimuli such as GHRH (1 $\mu\text{g}/\text{kg}$), clonidine (150 $\mu\text{g}/\text{m}^2$) and Regular insulin (0, 1 U/kg, subcutaneously), to obese subjects and normal control with or without pyridostigmine were undertaken, and the Somatomedin-c levels were measured in both obese subjects and matched controls.

1) The peak GH levels and AUC-GH after administration of GHRH, Clonidine or Regular insulin in obese group is less than those in control group.

2) Pretreatment with pyridostigmine increased the peak GH levels and AUC-GH significantly in obese group but the absolute values are less than those of normal group.

3) The Somatomedin-c levels are significantly higher in obese group than control.

Our results lend support to the view that chronically high level of somatostatin decreases the responsiveness to GHRH and secretion itself.

Key Words:

Obesity, Growth hormone, Pyridostigmine.