

터너증후군에서 성장호르몬과 성호르몬 치료에 따른 인슐린 저항성의 변화

연세대학교 의과대학 세브란스 어린이병원 소아청소년과
이은별 · 채현욱 · 김호성 · 김덕희

Changes in the Levels of Insulin Resistance after Growth Hormone Therapy and/or Sex Steroid Replacement in Turner Syndrome

Eun Byoul Lee, M.D., Hyun-Wook Chae, M.D., Ho-Seong Kim, M.D. and Duk Hee Kim, M.D.
Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: The aim of this study was to investigate the effects of growth hormone (GH) therapy and sex steroid replacement on glucose metabolism in Turner syndrome (TS).

Methods: We analyzed the clinical and laboratory data of 61 children and adults with TS. The results of oral glucose tolerance test or fasting glucose with insulin levels were obtained, and the changes in insulin resistance index determined using the homeostasis model of assessment (HOMA-IR) and insulin sensitivity (quantitative insulin sensitivity check index, QUICKI) were analyzed. Data were presented in median and range.

Results: With GH treatment (n = 21; median duration 38 months, range 5 to 96 months), the HOMA-IR increased to levels higher than that before treatment (2.48 vs. 1.18, $P=0.035$), and QUICKI was decreased (0.33 vs. 0.37, $P=0.035$). After estrogen was added (n = 13, median duration 11 months, range 2 to 55 months) to the therapy, the decrease in HOMA-IR tended to be greater and QUICKI tended to be higher (0.34 vs. 0.37, $P=0.046$) than that during GH treatment alone (2.16 vs. 1.36, $P=0.055$). However, there were no significant differences between GH with estrogen treatment and sex hormone cyclic replacement therapy (n = 7) in terms of changes in the HOMA-IR and QUICKI. With GH treatment, insulin resistance tended to increase and the insulin sensitivity was tended to decrease to a level lower than that before treatment, but recovered when estrogen was added to the treatment regimen and maintained after GH therapy was discontinued and during cyclic treatment with sex steroids.

Conclusion: The incidence of glucose intolerance or the levels of type 2 diabetes mellitus did not increased during or after GH treatment in patients with TS, but insulin resistance increased transiently; therefore, close monitoring of changes in glucose metabolism is essential during GH treatment. Early replacement of estrogen in addition to GH therapy when growth is nearly accomplished might prevent the aggravation of insulin resistance in TS patients. (J Korean Soc Pediatr Endocrinol 2010;15:44-50)

Key Words: Turner syndrome; Gonadal steroid hormones; Growth hormone; Insulin resistance

서 론

터너증후군은 여성에서 X염색체 하나의 일부 또는 전체의

소실에 의해 동반되는 특징적인 임상 양상의 조합으로 나타나는 질환으로, 생존 여아 약 2,500명 당 1명의 빈도로 나타난다¹⁾. 가장 흔한 임상적 특징은 저신장과 조기 난소부전이며, 심혈관계 기형이 흔하게 나타난다²⁾. 터너증후군에서는 일반인에 비하여 내당능장애가 높은 빈도로 나타나고^{3, 4)}, 당뇨병의 유병률도 높다⁵⁾. 터너증후군이 있는 경우 일반인에 비하여 사망률이 3배 높으며, 최근 역학적 연구에서 터너증후군 사망에서 당뇨와 연관된 상대위험도가 11배 높은 것으로 보고된 바 있다⁶⁾.

Received: 17 February, 2010, Revised: 14 April, 2010
Accepted: 16 April, 2010
Address for correspondence: Duk Hee Kim, M.D.
Department of Pediatrics, Yonsei University Medical Center, Sinchon-dong, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea
Tel: +82,2-2228-2050, Fax: +82,2-393-9118
E-mail: dhkim3@yuhs.ac

성장호르몬 결핍 상태에서 성장호르몬 치료는 일시적으로는 인슐린 유사 작용을 하고 당과 아미노산 이동을 자극하고 지방 형성을 하지만, 고농도의 성장호르몬은 인슐린 저항성을 일으킨다⁷⁾. 터너중후군 환자들의 저신장은 SHOX 유전자의 단배수 결손에 의해 초래되고, 환자들은 대개 성장호르몬 결핍은 아니지만 성장호르몬 치료에 명백한 성장 속도 증가를 보이므로²⁾ 성장호르몬 치료는 터너중후군의 가장 기본적인 치료가 되고 있다. 터너중후군 환자는 성장호르몬을 치료하기 전에도 일반인에 비하여 인슐린 민감도가 감소되어 있는 것으로 알려져 있다⁸⁾. 이렇게 당대사 이상의 소인을 가지고 있는 터너중후군 환자에서 성장호르몬 치료가 당대사에 미치는 영향은 매우 중요하다.

터너중후군은 X염색체 하나의 일부 또는 전체의 소실로 난포 폐쇄가 가속화되어 난소가 태아기, 소아기 또는 조기 성인기에 퇴화하므로, 터너중후군 소녀의 10-30%만 자연적인 사춘기 발달을 보이게 된다²⁾. 자연적 사춘기 발달을 보이지 않는 터너중후군 환자들은 에스트로겐 보충을 시작하여 사춘기를 유도하고 증량한 후 프로그스테론과 함께 주기적인 호르몬 보충요법을 시행한다^{2, 9)}. 난소 제거나 폐경으로 인한 에스트로겐 저하는 내당능장애 및 인슐린 저항성과 관련이 있으며, 생리적 농도의 에스트로겐 보충으로 호전된다^{10, 11)}.

이와 같이 일반인에 비하여 당대사 이상 발생 가능성이 높은 터너중후군에서 주요 치료인 성장호르몬과 여성호르몬 치료가 당대사에 영향을 미칠 수 있으나, 국내에서 이에 대한 연구는 1999년 Shin 등¹²⁾이 터너중후군 환자에서 당대사 장애 빈도가 서구에 비해 현저하게 적고 성장호르몬 치료에 따른 당대사 장애의 증가가 거의 나타나지 않았다고 보고한 것 외에는 찾아보기 어렵다. 이에 저자들은 터너중후군의 주요 치료인 성장호르몬 치료와 여성 호르몬 보충 요법이 인슐린 저항성에 미치는 영향에 대하여 알아보기 위하여 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

말초혈액 염색체 검사 및 임상 소견으로 터너중후군으로 확진되어 세브란스 어린이병원에서 2009년 8월 치료 중인 9-20세의 환자 94명 중 공복시 혈당 및 인슐린 농도나 경구 당부하 검사(1996년 2월부터 2009년 8월까지 시행) 기록을 확인할 수 있는 61명의 기록을 후향적으로 분석하였다. 61명의 대상 환자들의 염색체 소견은 45,X가 19례(31%), 모자이크형이 7례(12%), 염색체 형태 이상이 35례(57%)였다.

2. 방법

성장호르몬 치료는 신장이 자기 연령의 3백분위수 이하에서 시작하였으며, 유전자 재조합 인 성장호르몬(0.03-0.05 mg/day)를 투여하였으며, 신장이 거의 종료되는 시점(골연령 14-15세, 성장 속도가 6개월에 1 cm 미만)에 estrogen conjugate (0.625 mg/day)를 추가 투여하다가 성장호르몬을 중단하면서 estrogen/progesterone의 주기적 투여(estrogen 0.625 mg/day, 매달 1일부터 21-25일까지; medroxyprogesterone acetate 5 mg/day, 매달 16부터 25일까지)를 시행하였다.

공복 혈당 및 인슐린 농도나 경구 당 부하 검사 기록이 있는 환자들에서 검사 시행 시기에 따라 호르몬 치료 전(naive status before hormone treatment, pre-Tx), 성장호르몬 치료 중(G, during growth hormone treatment), 에스트로겐 추가 후(G+E, during growth hormone and estrogen treatment), 여성호르몬 주기적 요법 중(E+P, during estrogen and progesterone treatment)의 네 시기로 구분하였으며, 각 검사 시기마다 대상 환자들의 신장과 체중 기록으로 체질량지수(body mass index, BMI)를 체중(kg)/신장(m)²의 공식으로 계산하였으며, 같은 연령, 같은 성별에 따른 표준편차점수(standard deviation score, SDS)로 변환하였다. 골연령은 Greulich and Pyle 방법으로 측정된 골연령을 이용하였다. 공복시 혈당, 총 콜레스테롤, 저밀도지단백 콜레스테롤, 고밀도지단백 콜레스테롤 및 중성지방의 농도를 측정하였으며, 인슐린, high sensitive C-reactive protein (hs-CRP) 농도를 측정하였다. 당부하 검사는 10시간 이상 금식 상태에서 채혈하고, 체중 kg 당 1.75 g의 포도당(최고 75 g) 섭취 후 30분, 60분, 90분, 120분에 채혈하여 혈당 및 인슐린 농도를 측정하였다. 2009년 발표된 미국 당뇨병학회 권고안¹³⁾에 따라 정상 내당능(normal glucose tolerance, NGT)은 당부하 후 2시간의 혈당이 140 mg/dL 미만인 경우로 정의하였고, 내장능장애(impaired glucose tolerance, IGT)는 당부하 후 2시간 혈당이 140-199 mg/dL, 당뇨병은 공복시 혈당이 126 mg/dL 이상이거나 2시간 혈당이 200 mg/dL 이상인 경우로 하였다. 인슐린 저항성은 공복 인슐린 농도(mU/L)×공복 혈당 농도(mmol/L)/22.5의 식으로 Homeostatic model assessment-insulin resistance (HOMA-IR)¹⁴⁾을 계산하였으며, $1/[\log \{insulin (mU/L)\} + \log \{glucose (mg/dL)\}]$ 의 식으로 Quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI)¹⁵⁾를 계산하여 이용하였다.

3. 통계적 분석

SPSS for Windows (version 13.0, SPSS Inc., Chicago, IL,

USA)를 이용하여 분석을 시행하였다. Shapiro-Wilk test로 정규성 검정을 시행하였으며, 정규 분포를 하는 자료는 평균±표준편차로, 정규성을 보이지 않은 자료는 중간값(범위)로 표시하였다. 호르몬 투여 전후의 연속적 자료의 비교는 paired *t* test 또는 Wilcoxon signed ranks test를 시행하였다. 당내성의 차이에 따른 자료의 비교는 Mann-Whitney *U* test를 이용하였다. *P* 값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 성장호르몬 치료가 인슐린 저항성과 민감도에 미치는 영향

호르몬 치료를 받기 전과 성장호르몬 치료 중(38개월, 범위 5-96개월) 경구 당 부하 검사 또는 공복 혈당 및 인슐린 농도를 연속적으로 검사한 21명의 기록을 비교하였다. 연령, 신장 SDS는 증가하였으나 혈압과 체중 SDS, BMI SDS의 차이는 보이지 않았다. 호르몬 치료 전에 비하여 성장호르몬 치료 중에 공복 혈당은 증가하지 않았으나 인슐린 농도는 증가하여 인슐린 저항성이 증가하고 민감도가 감소하였다. 경구 당 부하 후 120분에 혈당과 HbA1c의 의미 있는 차이는 보이지 않았다(Table 1).

2. 성장호르몬 치료 중 에스트로겐 추가가 인슐린 저항성과 민감도에 미치는 영향

13명의 환자에서 성장호르몬 치료 중(38개월, 범위 12-96개월)과 에스트로겐을 추가하였을 때(성장호르몬 86개월, 범위 52-175개월; 에스트로겐 11개월, 범위 2-55개월)의 자료를 비교하였다. 환자들의 나이는 증가하였으나 신장 SDS, 체중 SDS, BMI SDS의 차이는 보이지 않았다. 공복 혈당과 당 부하 후 2시간째 혈당, HbA1c는 성장호르몬 단독 치료 중과 여성호르몬을 추가 시 차이를 보이지 않았다. 공복시 인슐린 농도와 인슐린 저항성은 감소하는 경향을 보이고, 인슐린 민감도는 증가하였다(Table 2).

3. 성장호르몬 중단과 여성호르몬 주기적 요법이 인슐린 저항성과 민감도에 미치는 영향

7명의 환자에서 성장호르몬과 에스트로겐을 병용할 때(성장호르몬 86개월, 범위 52-175개월; 에스트로겐 13개월, 범위 6-16개월)와 여성호르몬 주기적 보충 요법 중(성장호르몬 89개월, 범위 52-175개월; 에스트로겐 13개월, 범위 8-17개월, 여성호르몬 주기적 요법 32개월, 범위 7-52개월)의 자료를 비교하였다. 환자들의 나이와 여성 호르몬 주기적 요법 기간은 증가하였으나 공복시 혈당과 인슐린 농도, 인슐린 저항성과 민감도, 당 부하 후의 당 내성의 차이는 보이지 않았다(Table 3).

Table 1. Effects of growth hormone treatment on clinical characteristics and glucose metabolism in Turner syndrome

Characteristics	Pre-hormone Tx (n = 21)	During-GH Tx (n = 21)	<i>P</i> value
Age (yr)	9.33 (3.67 - 15.08)	12.83 (7.17 - 15.50)	<0.001*
Systolic BP (mmHg)	103.0 (90 - 123)	96.5 (90 - 103)	0.317
Diastolic BP (mmHg)	68.0 (57 - 88)	62.0 (60 - 64)	0.655
Height SDS	-2.85 ± 0.79	-2.08 ± 1.26	0.031 [†]
Weight SDS	-0.63 ± 0.85	-0.33 ± 0.91	0.404
BMI SDS	1.29 ± 1.29	0.923 ± 1.04	0.079
Fasting glucose (mg/dL)	93.0 (71 - 105)	86.0 (69 - 109)	0.122
Fasting insulin (μU/mL)	5.42 (1.50 - 15.64)	11.91 (1.56 - 24.46)	0.016*
HOMA-IR	1.18 (0.31 - 3.75)	2.48 (0.32 - 5.19)	0.035*
QUICKI	0.37 (0.31 - 0.47)	0.33 (0.30 - 0.47)	0.035*
OGTT-Glc PC2hr (mg/dL)	118.0 (71 - 159)	127.0 (100 - 157)	0.116
HbA1c (%)	5.3 (4.9 - 5.5)	5.5 (5.0 - 6.0)	0.593
Duration of GH Tx (mo)	0	38 (5 - 96)	

Height SDS, weight SDS, BMI SDS are presented as mean ± SD, other values are presented as median (range)

Abbreviations: GH, growth hormone; Tx, treatment; BP, blood pressure; SDS, standard deviation score; BMI, body mass index; HOMA-IR, homeostasis model assessment-insulin resistance; QUICKI, quantitative insulin sensitivity check index; OGTT, oral glucose tolerance test; Glc PC2hr, serum glucose level at 120-minutes after glucose load during oral glucose tolerance test; HbA1c, hemoglobin A1c

**P* < 0.05, Wilcoxon signed rank test

[†]*P* < 0.05, paired *t* test

Table 2. Effects of estrogen treatment on clinical characteristics and glucose metabolism in Turner syndrome

Characteristics	GH Tx (n = 13)	GH+E Tx (n = 13)	P value
Age (yr)	12.67 (9.08 - 14.92)	15.67 (14.0 - 19.17)	0.001*
Height SDS	-1.60 (-3.2 - -0.9)	-1.95 (-4.9 - -0.9)	1.000
Weight SDS	-0.90 (-1.2 - -0.4)	-0.20 (-1.2 - 1.8)	0.102
BMI SDS	0.00 (-0.7 - 0.8)	0.75 (-0.1 - 1.8)	0.109
Fasting glucose (mg/dL)	91.0 (70.0 - 109.0)	83.0 (71.0 - 96.0)	0.108
Fasting insulin (μU/mL)	10.29 (1.75 - 21.67)	5.97 (1.80 - 16.06)	0.064
HOMA-IR	2.16 (0.30 - 4.82)	1.36 (0.36 - 3.81)	0.055
QUICKI	0.34 (0.30 - 0.48)	0.37 (0.31 - 0.46)	0.046*
OGTT-Glc PC2hr (mg/dL)	133.5 (104.0 - 157.0)	119.5 (86.0 - 157.0)	0.285
HbA1c (%)	5.5 (5.4 - 5.7)	5.3 (5.1 - 5.8)	0.655
Duration of GH Tx (mo)	38 (12 - 96)	86 (52 - 175)	0.003*
Duration of E Tx (mo)	0	11 (2 - 55)	

Values are presented as median (range)

Abbreviations: GH, growth hormone; E, estrogen; Tx, treatment; SDS, standard deviation score; BMI, body mass index; HOMA-IR, homeostasis model assessment-insulin resistance; QUICKI, quantitative insulin sensitivity check index; OGTT, oral glucose tolerance test; Glc PC2hr, serum glucose level at 120-minutes after glucose load during oral glucose tolerance test; HbA1c, hemoglobin A1c
*P<0.05, Wilcoxon signed ranks test

Table 3. Effects of growth hormone discontinuation and cyclic hormone replacement therapy on clinical characteristics and glucose metabolism in Turner syndrome

Characteristics	GH+E Tx (n = 7)	E+P Tx (n = 7)	P value
Age (yr)	16.00 (14.83 - 19.17)	19.17 (15.92 - 20.50)	0.043*
Height SDS	-2.20 (-3.1 - -1.7)	-2.10 (-3.1 - -1.1)	0.317
Weight SDS	-0.30 (-1.1 - 1.8)	0.10 (-0.1 - 1.8)	0.157
BMI SDS	0.90 (-0.1 - 4.3)	2.55 (0.8 - 4.3)	0.317
Fasting glucose (mg/dL)	85 (71 - 96)	88 (77 - 98)	0.465
Fasting insulin (μU/mL)	8.06 (3.40 - 16.06)	9.22 (4.56 - 16.06)	0.463
HOMA-IR	1.59 (0.60 - 3.81)	1.83 (1.10 - 3.81)	0.463
QUICKI	0.36 (0.31 - 0.42)	0.35 (0.31 - 0.38)	0.463
OGTT-Glc PC2hr (mg/dL)	124 (86 - 157)	111 (72 - 135)	0.317
HbA1c (%)	5.5 (5.2 - 5.8)	5.5 (4.8 - 5.8)	0.655
Duration of GH Tx (mo)	86 (52 - 175)	89 (52 - 175)	0.180
Duration of E Tx (mo)	13 (6 - 16)	13 (8 - 17)	0.109
Duration of E+P Tx (mo)	0	32 (7 - 52)	<0.001*

Values are presented as median (range)

Abbreviations: GH, growth hormone; E, estrogen; P, progesterone; Tx, treatment; SDS, standard deviation score; BMI, body mass index; HOMA-IR, homeostasis model assessment- insulin resistance; QUICKI, quantitative insulin sensitivity check index; OGTT, oral glucose tolerance test; Glc PC2hr, serum glucose level at 120-minutes after glucose load during oral glucose tolerance test; HbA1c, hemoglobin A1c

*P<0.05, Wilcoxon signed ranks test

4. 성장호르몬 치료와 여성호르몬 치료가 인슐린 저항성과 민감도에 미치는 영향

5명의 환자에서 호르몬 치료 전, 성장호르몬 치료 중, 에스트로겐 추가시, 그리고 성장호르몬 중단 후 여성호르몬 주기적 요법 중의 모든 단계의 연속적인 자료를 분석할 수 있었다. 진단 후 아무 치료도 하기 전에 비하여 성장호르몬을 치료하는 중에 인슐린 저항성이 증가하고 민감도가 감소하는 경향을 보였으나 에스트로겐을 추가하면서 이러한 경향은

치료 전과 비슷하게 회복되었고 성장호르몬을 중단하고 여성호르몬 주기적 보충요법을 시행하는 중에도 유지되었다 (Fig. 1A, 1B).

5. 성장호르몬 치료와 여성호르몬 치료가 당 내성에 미치는 영향

진단 후 치료 전 상태와 각각 치료 단계에서 정상 당 내성, 내당능장애, 당뇨병의 비율을 비교하였다. 치료 전(18.5%)에 비하여 성장호르몬 치료 중(20.0%)에 내당능장애의 비율이

약간 높고 에스트로겐 추가시(7.7%) 낮으며 여성호르몬 주기적 보충 요법시(23.1%)에는 다시 높은 결과를 보였다(Table 4). 연속적으로 당부하 검사를 시행한 환자는 5명이었으며, 치료 전에 정상 당 내성을 보이던 환자 중 1명이 성장호르몬 치료 중에 내당능장애를 보였으나 성장호르몬 중단 후 회복되었고, 3명은 지속적으로 정상 당 내성, 1명은 내당능장애를 보였다(Fig. 2). 치료 전 정상 당 내성을 보이다가 일시적으로 내당능장애를 보였던 환자와 지속적으로 내당능 장애를 보인 환자는 지속적으로 정상 당 내성을 보인 환자들과 비교할 때 검사 연령, 신장 SDS, 체중 SDS, BMI SDS, 당화혈색소에서 통계적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았다.

고 찰

터너증후군에서 내당능장애와 당뇨병이 일반인에 비하여

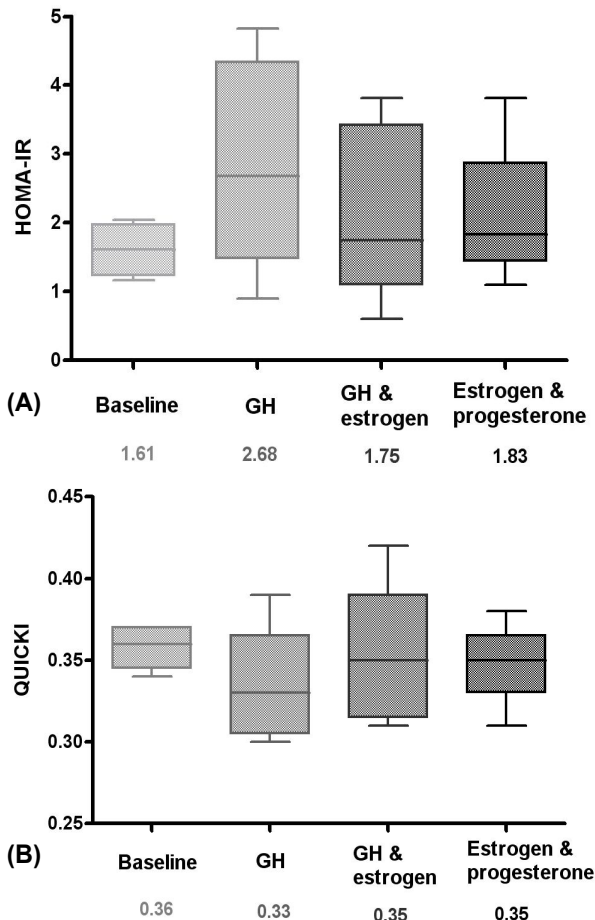


Fig 1. Effects of hormone replacement therapy on (A) insulin resistance and (B) sensitivity in Turner syndrome (n = 5). No significant differences were shown. Abbreviations: HOMA-IR, homeostasis model assessment-insulin resistance; QUICKI, quantitative insulin sensitivity check index; GH, growth hormone

흔하게 나타난다^{3,5}). Bakalov 등¹⁶)은 터너증후군에서의 내당능장애가 비만이나 생식샘 저하증에 의해 이차적으로 나타나는 것이 아니라 인슐린 분비 감소를 특징으로 하는 구별되는 특성이며, X 염색체 유전자의 단배수 결손으로 β 세포 기능이 결여되고 당뇨병에 대한 소인을 갖게 되는 것으로 생각된다고 보고하였고, Salgin 등¹⁷)은 인슐린 저항성의 증가가 신체 조성(body composition)과 무관하며 터너증후군의 내인적 결함을 시사한다고 하였다. 본 연구에서도 이전의 연구들과 유사하게 터너증후군 진단 후 호르몬 치료를 하기 전에 18.5%의 높은 비율로 내당능장애가 나타나는 것을 확인할 수 있었다.

성장호르몬은 인슐린의 신호 전달에 사용되는 insulin receptor substrate 1 (IRS-1)이나 Shc의 인산화를 자극하는 등 인슐린 유사 작용을 하며, 지질 산화를 증가시켜 glucose-fatty acid cycle 활성으로 인슐린 저항성을 유발할 수 있다^{7, 18, 19}). 성장호르몬 결핍증 환자에서 유전자 재조합 성장호르몬

Table 4. Effects of hormone replacement therapy on glucose tolerance in Turner syndrome

	Pre Tx	GH	GH+E	E+P
NGT	22 / 27 (81.5%)	32 / 40 (80.0%)	12 / 13 (92.3%)	9 / 13 (69.2%)
IGT	5 / 27 (18.5%)	8 / 40 (20.0%)	1 / 13 (7.7%)	3 / 13 (23.1%)
DM	0 / 27 (0%)	0 / 40 (0%)	0 / 13 (0%)	1 / 13 (7.7%)

Values are presented as affected subjects/total subjects (%). Abbreviations: Tx, treatment; GH, growth hormone; E, estrogen; P, progesterone; NGT, normal glucose tolerance; IGT, impaired glucose tolerance; DM, diabetes mellitus

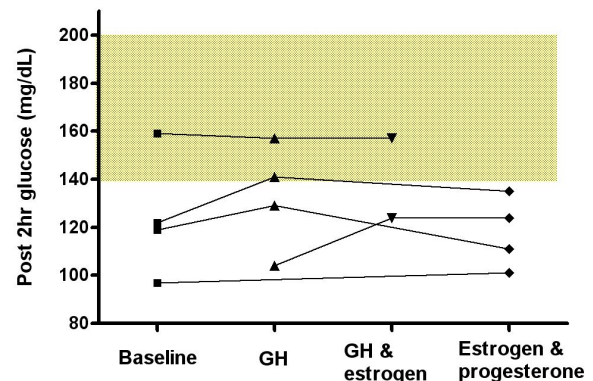


Fig 2. Effects of hormone replacement therapy on glucose tolerance in Turner syndrome (n = 5). The shaded areas represent impaired glucose tolerance. Abbreviations: Post 2hr, at 120-min after glucose load during oral glucose tolerance test; GH, growth hormone

보충 투여시 인슐린 감수성이 감소되고 혈당이 상승하는 것으로 알려져 있으나¹⁸⁾, 터너증후군 환자에서의 성장호르몬 치료에 대한 연구결과는 당 내성(glucose tolerance)에 변화를 주지 않는다는 보고가 있었으며²⁰⁾, 인슐린 저항성이 증가하지만 성장호르몬 치료를 중단한 후 사라진다거나²¹⁾, 증가한 인슐린 저항성이 수년간 지속된다는 등²²⁾ 다양한 연구 결과들이 보고되어 왔다. 본 연구에서는 성장호르몬 치료 중 인슐린 저항성이 증가하지만 치료 중단 후에는 치료 전 수준으로 회복되는 것을 확인할 수 있었으며, 성장호르몬 치료로 인하여 기존에 있던 내당능장애가 악화되거나 빈도가 더 증가하지는 않는 것을 확인할 수 있었다.

성장호르몬 과잉 상태에서 유발되는 인슐린 감수성 저하는 장기간 지속되는 고인슐린혈증에 기인하며¹⁹⁾, 성장호르몬 과잉 쥐를 스트렙토조신으로 처리하여 인슐린 농도를 감소시키면 인슐린 수용체의 숫자와 인슐린에 대한 인슐린 수용체의 자가인산화 활성반응이 회복된다²³⁾. 터너증후군은 대개 성장호르몬 결핍 상태는 아니므로²⁾ 성장을 위해 투여하는 추가적인 성장호르몬이 일시적인 성장호르몬 과잉 상태를 유발하여 일시적인 인슐린 감수성 저하를 유발할 수 있을 것으로 생각된다. 실제로 성장호르몬 치료 중에는 공복 혈당은 치료 전과 차이가 없지만 공복 인슐린 농도가 증가하여 인슐린 저항성이 증가하고 인슐린 감수성이 감소한 것이 그 근거가 될 수 있을 것이다.

에스트로겐은 당대사 항상성에 중요한 역할을 한다^{10, 11)}. 생리적 농도에서 에스트로겐은 정상 인슐린 감수성을 유지시키는데 관여하는 것으로 생각되지만, 에스트로겐 농도가 생리적 농도보다 낮거나 높으면 인슐린 저항성과 2형 당뇨병을 촉진할 수 있다²⁴⁾. Moran 등²⁵⁾은 11세에는 여성이 남성보다 더 인슐린 저항성이 높지만 사춘기 동안 그리고 19세에는 남성이 여성보다 더 인슐린 저항성이 높다고 보고한 바 있으며, 폐경이 일어나면서 인슐린 분비가 감소하고 인슐린 저항성 증가하며 에스트로겐 투여로 이러한 현상이 회복된다¹⁰⁾는 점은 에스트로겐이 부족하기 쉬운 터너증후군에서 내인적으로 인슐린 저항성이 높은 또 하나의 근거가 될 수 있을 것이다.

소아와 청소년에서 성 호르몬 농도는 대사증후군과 미래의 심혈관계 위험도에 중요한 역할을 한다²⁶⁾. 본 연구에서는 성장호르몬 치료 중에 증가되어 있는 공복 인슐린 농도가 에스트로겐 추가시 감소하였다. 이는 터너증후군 환자에서 목표 성인 키에 어느 정도 도달했을 때 에스트로겐을 조기에 추가하는 것이 이차 성징 발현을 유도하는 목적뿐만 아니라 내인적으로 당대사 이상의 위험이 높은 터너증후군에서 대사증후군이나 심혈관계 합병증의 위험을 감소시키기 위해

매우 중요하다는 것을 시사한다.

본 연구의 한계로 대상 환자의 수가 적어 내당능장애나 인슐린 저항성과 민감도의 변화를 연속적인 비교에 어려움이 있었다는 점과 문헌고찰을 통한 후향적 연구로서 인슐린 저항성이나 내당능장애에 영향을 미칠 수 있는 추가적인 요소들에 대한 분석이 부족한 점을 들 수 있다. 대상 환자들의 신체 계측 및 병력 기록상 고혈압이나 고지혈증, 대사증후군의 가족력은 없었으나, 기록되지 않은 경우도 많아 비교 분석은 불가능하였다. 추후 대규모 연구에서 고혈압, 당뇨병, 대사증후군의 가족력을 확인하고, 대사증후군의 지표가 되는 혈압, 허리 둘레 등의 신체 계측의 변화, 이상지혈증 여부를 비교하여 인슐린 저항성 뿐만 아니라 터너증후군의 합병증에 미치는 영향을 알아보는 것이 터너증후군의 장기적인 예후를 파악하고 치료 지침을 정하는데 도움이 될 것으로 생각된다.

요 약

목 적: 터너증후군에서 인슐린 민감도의 감소, 내당능장애, 당뇨 등의 유병률이 높게 보고되고 있으며, 이는 심혈관 질환 발생의 위험도를 증가시킨다. 본 연구에서는 터너증후군 환자에서 성장호르몬과 여성호르몬이 당대사에 미치는 영향을 알아보려고 하였다.

방 법: 터너증후군으로 세브란스 어린이병원에서 추적관찰 중인 소아 및 성인 환자 중 경구 당부하 검사 또는 공복 혈당 및 인슐린 농도를 측정한 61명의 기록을 후향적으로 고찰하여 성장호르몬, 에스트로겐 및 프로게스테론 보충요법에 따른 인슐린 저항성 변화를 분석하였다. 인슐린 저항성은 homeostasis model assessment (HOMA-IR)와 quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI)를 이용하였다. 결과는 중간값과 범위로 표시하였다.

결 과: HOMA-IR은 호르몬 치료를 전혀 하지 않은 상태(1.18, 0.31-3.75)에 비해서 성장호르몬 투여 중(2.48, 0.32-5.19)에 더 증가하였으며($n=21, P=0.035$), QUICKI는 호르몬 치료 전(0.37, 0.31-0.47)에 비해서 성장호르몬 투여 중(0.33, 0.30-0.47)에 더 감소하였다($n=21, P=0.035$). 성장호르몬만 사용하던 중과 비교하여 여성호르몬을 추가하였을 때 HOMA-IR은 감소하는 양상을 보였고($n=13$; 각각 2.61, 0.30-4.82; 1.36, 0.36-3.81; $P=0.055$), QUICKI는 증가하였다($n=13$; 각각 0.34, 0.30-0.48; 0.37, 0.31-0.46; $P=0.046$). 성장호르몬과 에스트로겐을 치료할 때와 여성호르몬 주기적 보충요법을 시행할 때를 비교하였을 때, 인슐린 저항성과 민감도의 차이는 보이지 않았다. 치료 전에 비하여 성장호르몬을 치료하는 중에

인슐린 저항성이 증가하고 민감도가 감소하는 경향을 보였으나 에스트로겐을 추가하면서 이러한 경향은 치료 전과 비슷하게 회복되었고 성장호르몬을 중단하고 여성호르몬 주기적 보충요법을 시행하는 중에도 유지되었다.

결론: 터너증후군 환자에서 성장호르몬 치료는 내당능장애나 2형 당뇨병을 증가시키지는 않으나 치료 기간 중 인슐린 저항성을 증가시키므로, 성장호르몬 치료 전후에 당대사에 대한 주의 깊은 관찰이 필요하며, 성장이 거의 종료된 터너증후군 환자에서 성장호르몬 치료에 여성호르몬을 추가하는 것이 인슐린 저항성 악화를 예방할 수 있을 것으로 생각된다.

References

- 1) Stochholm K, Juul S, Juul K, Naeraa RW, Gravholt CH. Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3897-902.
- 2) Bondy CA. Turner syndrome 2008. *Horm Res* 2009;71 Suppl 1:52-6.
- 3) Cicognani A, Mazzanti L, Tassinari D, Pellacani A, Forabosco A, Landi L, et al. Differences in carbohydrate tolerance in Turner syndrome depending on age and karyotype. *Eur J Pediatr* 1988;148:64-8.
- 4) Caprio S, Boulware S, Diamond M, Sherwin RS, Carpenter TO, Rubin K, et al. Insulin resistance: an early metabolic defect of Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:832-6.
- 5) Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J. Morbidity in Turner syndrome. *J Clin Epidemiol* 1998;51:147-58.
- 6) Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA. Mortality in women with Turner syndrome in Great Britain: a national cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4735-42.
- 7) Xu J, Messina JL. Crosstalk between growth hormone and insulin signaling. *Vitam Horm* 2009;80:125-53.
- 8) Mazzanti L, Bergamaschi R, Castiglioni L, Zappulla F, Pirazolli P, Cicognani A. Turner syndrome, insulin sensitivity and growth hormone treatment. *Horm Res* 2005;64 Suppl 3:51-7.
- 9) Hjerrild BE, Mortensen KH, Gravholt CH. Turner syndrome and clinical treatment. *Br Med Bull* 2008;86:77-93.
- 10) Codner E. Estrogen and type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Endocrinol Rev* 2008;6:228-34.
- 11) Nadal A, Alonso-Magdalena P, Soriano S, Quesada I, Ropero AB. The pancreatic beta-cell as a target of estrogens and xenoestrogens: Implications for blood glucose homeostasis and diabetes. *Mol Cell Endocrinol* 2009;304:63-8.
- 12) Shin HJ, Seo JH, Yoon HY, Kim DH. The effect of growth hormone on carbohydrate metabolism in Turner syndrome. *J Korean Soc Pediatr Endocrinol* 1999;4:71-7.
- 13) Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2009;32 Suppl 1:S62-7.
- 14) Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9.
- 15) Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2402-10.
- 16) Bakalov VK, Cooley MM, Quon MJ, Luo ML, Yanovski JA, Nelson LM, et al. Impaired insulin secretion in the Turner metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3516-20.
- 17) Salgin B, Amin R, Yuen K, Williams RM, Murgatroyd P, Dunger DB. Insulin resistance is an intrinsic defect independent of fat mass in women with Turner's syndrome. *Horm Res* 2006;65:69-75.
- 18) Brammert M, Segerlantz M, Laurila E, Daugaard JR, Manhem P, Groop L. Growth hormone replacement therapy induces insulin resistance by activating the glucose-fatty acid cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1455-63.
- 19) Kim D-S, Kim T-W. The role of growth hormone in glucose homeostasis. *Korean Diabetes Journal* 2005;29:91-6.
- 20) Wilson DM, Frane JW, Sherman B, Johanson AJ, Hintz RL, Rosenfeld RG. Carbohydrate and lipid metabolism in Turner syndrome: effect of therapy with growth hormone, oxandrolone, and a combination of both. *J Pediatr* 1988;112:210-7.
- 21) Van Panderen YK, De Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, Sas TC, Drop SL. Effect of discontinuation of long-term growth hormone treatment on carbohydrate metabolism and risk factors for cardiovascular disease in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5442-8.
- 22) Radetti G, Pasquino B, Gottardi E, Boscolo Contadin I, Aimaretti G, Rigon F. Insulin sensitivity in Turner's syndrome: influence of GH treatment. *Eur J Endocrinol* 2004;151:351-4.
- 23) Dominici FP, Balbis A, Bartke A, Turyn D. Role of hyperinsulinemia on hepatic insulin receptor concentration and autophosphorylation in the presence of high growth hormone levels in transgenic mice overexpressing growth hormone gene. *J Endocrinol* 1998;159:15-25.
- 24) Livingstone C, Collison M. Sex steroids and insulin resistance. *Clin Sci (Lond)* 2002;102:151-66.
- 25) Moran A, Jacobs DR Jr, Steinberger J, Steffen LM, Pankow JS, Hong CP, et al. Changes in insulin resistance and cardiovascular risk during adolescence: establishment of differential risk in males and females. *Circulation* 2008;117:2361-8.
- 26) Agirbasli M, Agaoglu NB, Orak N, Caglioz H, Ocek T, Poci N, et al. Sex hormones and metabolic syndrome in children and adolescents. *Metabolism* 2009;58:1256-62.