

그레이브스병 환자에서 갑상선 기능과 체중의 회복 후 혈청 아디포사이토카인의 변화

연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 내과, 한림대학교 의과대학 성심병원 내과⁽¹⁾

정한영[†] · 김철식^{(1)†} · 남지선 · 조민호 · 박종숙 · 안철우^{*} · 김경래

Change in Serum Adipocytokines after Recovery of Thyroid Function and Weight in Patients with Graves' Disease

Han Young Jung[†], Chul Sik Kim^{(1)†}, Jisun Nam, Minho Cho, Jong Suk Park, Chul Woo Ahn^{*}, Kyung Rae Kim

Department of Internal Medicine, Yonsei University Medical College Kangnam Severance Hospital; and
Department of Internal Medicine, Hallym University Sacred Heart Hospital⁽¹⁾

요 약

연구배경: 본 연구에서는 렙틴, 아디포넥틴, 레지스틴 및 레티놀결합단백질(retinol-binding protein-4, RBP-4) 등과 같은 아디포사이토카인이 그레이브스병과 같은 대사 항진 및 체중 감소의 상태에서 항갑상선 약물을 투여하여 정상으로 회복되었을 때 아디포사이토카인 및 각종 대사 지표를 비교하고 이들의 변화가 갑상선 호르몬, 신체계측 수치 및 각종 대사지표의 변화와 어떠한 연관성이 있는지 알아보려고 한다.

방법: 20명의 그레이브스병 환자를 대상으로 진단 당시와 항갑상선 약물치료 후 갑상선 기능이 정상화된 후에 이들의 신체계측수치, 포도당, 콜레스테롤, 인슐린 저항성 수치 등의 생화학적 지표와 혈청 아디포넥틴, 렙틴, 레지스틴, RBP-4 등의 아디포사이토카인의 변화를 관찰하고 이들 변수들의 변화 값들의 상관관계를 구하였다.

결과: 그레이브스병 진단 당시와 갑상선 기능이 회복된 상태를 비교한 결과, 신체계측수치, 총 콜레스테롤, 고밀도 및 저밀도 지단백 콜레스테롤의 유의한 증가를 보였으며, 인슐린 저항성은 감소하였으며 혈청 렙틴, 레지스틴, RBP-4 농도는 유의한 증가가 나타났으나 아디포넥틴 농도의 변화는 관찰되지 않았다. 각 아디포사이토카인의 변화와 신체계측수치 및 생화학적 수치들의 변화와의 상관관계를 본 결과 렙틴의 변화와 고밀도 지단백 콜레스테롤 농도와의 유의한 양의 상관 관계($r = 0.59, P = 0.01$)가 관찰되었고 다른 변수 간의 변화와의 유의한 연관성은 관찰되지 않았다.

결론: 갑상선 기능이 회복되면서, 신체계측수치 및 생화학적 지표의 유의한 변화 및 렙틴, 레지스틴, RBP-4의 유의한 증가가 관찰되었으나, 각각의 변수들과의 변화들과의 연관성은 뚜렷하지 않았다. 갑상선기능항진증 환자에서 기능이 정상화와 아디포사이토카인의 변화는 뚜렷한 연관성이 관찰되지 않았으나 이에 대한 좀 더 많은 연구가 필요로 한다.

중심단어: 그레이브스병, 아디포넥틴, 렙틴, 레지스틴, 레티놀 결합 단백질-4

접수일자: 2009년 5월 12일, 통과일자: 2009년 6월 26일

교신저자: 안철우, (153-720) 서울시 강남구 도곡동 146-92호 강남세브란스병원 내분비내과

Tel: 02-3497-3339, Fax: 02-3463-3882, E-mail: acw@yuhs.ac, Mobile: 010-9605-7524

† 이 두 사람은 논문 작성에 동등한 기여를 하였음.

* 본 연구는 연세대학교 의과대학 2003년도 교수연구비에 의하여 이루어졌음(6-2003-1020).

서 론

지방세포는 대사에 관여하는 호르몬들을 분비하는데 이를 아디포사이토카인(adipocytokine)이라 하는데, 이 중 대표적인 것으로 아디포넥틴(adiponectin), 렙틴(leptin), 레지스틴(resistin), 레티놀결합단백질(retinol-binding protein-4, RBP-4)이 있으며 이들은 식욕 조절, 에너지 대사, 인슐린 저항성 및 동맥경화증의 진행 등과 관련이 있다.¹⁾

그레이브스병은 체내 총 지질 및 혈액 내 지질 수치, 근육 및 지방의 총 양이 감소하여 체중 감소를 가져오며²⁾, 탄수화물 대사의 변화로 인하여 당내인성 장애 및 간과 말초 조직에서 인슐린 저항이 나타날 수 있다.³⁾

현재 그레이브스병과 같은 갑상선기능항진 상태에서 아디포넥틴, 렙틴, 레지스틴 등의 아디포사이토카인의 농도 및 갑상선 회복 이후의 이들의 변화에 대한 연구는 여러 연구자에 의해 진행이 되었으나 일정한 결과를 보이고 있지 않다.⁴⁻⁷⁾ 특히 저자가 확인한 바로는 아직까지 그레이브스병에서 기능의 회복 이후에 RBP-4의 농도의 변화를 관찰한 연구는 아직까지 없다.

따라서 본 연구는 대사항진 및 체중감소의 상태인 그레이브스병의 진단 당시 및 항갑상선 약물을 투여하여 갑상선 기능이 정상으로 회복된 후 RBP-4를 포함한 아디포사이토카인의 변화를 관찰하고 이들의 변화와 신체계측수치 및 각종 대사 지표와의 연관성을 알아보고자 하였다.

방 법

1. 연구대상

이 연구는 2007년 9월 1일부터 2007년 12월 31일까지 연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 내분비내과 외래에서 모집된 20명의 그레이브스병 환자들을 대상으로 하였다. 그레이브스병의 진단은 갑상선기능 및 자가항체 검사 등의 생화학적 검사 결과와 임상 소견을 토대로 이루어졌다. 대상자 중 혈청 아디포사이토카인에 영향을 줄 수 있는 질환인 고혈압, 당뇨병, 비만증, 허혈성 심질환, 심한 고지혈증(혈중 총 콜레스테롤 > 300 mg/dL 또는 혈중 중성지방 > 300 mg/dL) 등이 동반된 환자는 제외하였다.

본 연구는 연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 임상연구위원회의 승인을 받았으며 모든 대상자들에게 연구를 설명한 후 동의서를 받았다.

2. 신체계측 및 생화학적 검사

연구에 포함된 환자들은 진단 당시 신장, 체중, 허리둘레를 측정하였다. 허리둘레는 선 자세에서 다리를 30 cm 벌리고 최하단 늑골과 전상 장골극 중간 부위에서 측정하였다. 체질량지수는 몸무게(kg)를 키의 제곱(m²)으로 나누어 구하

였다. 설문조사를 통해 가족력 및 과거력으로 다른 질환 유무를 조사하였다.

혈액 검사를 위해 12시간 금식을 유지한 후 아침 공복 시에 혈액을 채취하였다. 혈당은 포도당 산화효소법(Hitachi 7600-110, Hitachi, Tokyo, Japan)으로, 인슐린은 방사면역법(Immulite2000, DPC, LA, CA, USA)으로 각각 측정하였고 인슐린 저항성의 지표로는 homeostasis model assessment index for insulin resistance (HOMA-IR, 공복 혈청 포도당 (mmol/L) × 공복 혈청 인슐린(U/mL) / 22.5)을 사용하였다. 총 콜레스테롤 측정은 CHOD-PAP (cholesterol-esterase peroxidase-phenolaminoantipyrin)법을, 중성지방 측정은 GPO-PAP (glycerol phosphate oxidase-phenol aminoantipyrin)법을, 고밀도 지단백 콜레스테롤(HDL cholesterol, HDL-C)은 직접효소법(Hitachi 7600-110, Hitachi, Tokyo, Japan)으로 측정하였으며 저밀도 지단백 콜레스테롤 (LDL cholesterol, LDL-C)은 아래의 Friedwald 공식을 이용하여 구하였다.

$$\text{LDL-C (mg/dL)} = \text{총 콜레스테롤} - [\text{HDL-C (mg/dL)} + \text{중성지방(mg/dL)} / 5]$$

혈청 아디포넥틴, 렙틴, 레지스틴 및 RBP-4는 competitive enzyme-linked immunosorbent assay (Adipogen, Human competitive ELISA kit, Korea)를 이용하여 측정하였다. 혈청 T₃, free T₄ (fT₄), 갑상선자극호르몬(thyroid stimulating hormone, TSH)은 electrochemiluminescent 방법(Modular E170, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany)으로 측정하였으며, 각각의 정상 범위는 T₃는 71~161 ng/dL, fT₄는 0.8~1.7 ng/dL, TSH는 0.86~4.69 $\mu\text{IU/mL}$ 이다.

이 환자들이 적절한 항갑상선 약물치료 이후 갑상선 기능이 정상화(적어도 fT₄의 정상화)된 시점에서⁸⁾ 진단 당시 시행했던 임상적, 생화학적 검사를 다시 실시하였다.

3. 통계처리

모든 통계치는 평균 \pm 표준편차로 나타냈다. 정규분포 여부를 확인하기 위하여 Kolmogorov-Smirnov test를 시행하였다. 정규분포를 하지 않는 자료의 치료 전후 비교를 위해 Wilcoxon signed-rank test를 정규분포를 하는 자료의 전후 비교는 paired t-test를 시행하였다. 변수의 변화 간의 상관관계를 보기 위하여 Spearman's correlation analysis를 시행하였으며 어떤 인자의 변화가 RBP-4 농도의 변화에 영향을 미치는지를 알아보기 위하여 stepwise multiple analysis를 시행하였다. 변수의 변화는 진단 당시 및 갑상선 기능의 정상화 이후에 변화된 변수의 차이 값으로 정하였다. 모든 통계학적인 분석은 SPSS for Windows 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하였으며 P값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의하다고 평가하였다.

결 과

1. 진단 당시 및 정상화 이후 신체적, 생화학적 검사의 변화

총 20명의 그레이브스병 환자 중 여자는 13명, 남자는 7명이었으며 진단 당시의 평균 나이는 40.7 ± 11.4 세(20~70세)였다. 키, 몸무게, 체질량지수, 허리둘레 등은 Table 1에 나타나있다(Table 1). 항갑상선 약물 치료 이후 평균 2.7 kg의 체중 증가가 있었으며 체질량지수, 허리둘레의 유의한 증가도 관찰되었다(Table 1).

모든 환자에서 갑상선자극호르몬수용체 항체 및 갑상선 자극 항체는 양성이었다. 환자들은 모두 감소된 TSH 값을 보였으며, 혈청 T₃, fT₄ 수치는 증가해 있었으며 항갑상선 약물 치료 후 정상화되었다(Table 1).

이들에게서 항갑상선 약물 치료 후 갑상선 기능이 정상으로 회복되는데 걸리는 기간은 평균 3.5 ± 0.9 개월이었다. 항갑상선 치료에 사용된 약물은 프로필티오우리실(propylthiouracil, 8명), 카비마졸(carbimazole, 8명) 그리고 메티마졸(methimazole, 4명)이었다.

갑상선 기능이 정상화된 이후, 총 콜레스테롤, HDL-C, LDL-C 농도는 유의하게 증가하였으나 중성지방의 증가는 통계적으로 유의하지 않았다(Table 1). 진단 당시 정상보다

높은 수치를 보였던 공복 포도당 농도는 감소하여 정상 범위로 회복되었으며 인슐린 농도 및 HOMA-IR 값은 통계적으로 유의한 감소를 보였다(Table 1).

진단 당시 혈청 아디포넥틴, 레지스틴, 렙틴, RBP-4 농도는 각각 8.69 ± 6.59 µg/L, 0.26 ± 0.13 µg/L, 7.30 ± 6.61 µg/L, 0.42 ± 0.22 µg/mL로 측정되었다(Table 2). 갑상선 기능 회복 후 혈청 아디포넥틴 농도는 증가하였으나 통계적으로 유의하지 않았으며 혈청 렙틴 및 레지스틴 농도는 유의한 증가를 보였다(Table 2). 혈청 RBP-4 농도 또한 갑상선기능의 정상화 이후 유의한 증가를 보였다(Table 2).

2. 변수 간의 연관성 분석

변수의 변화 간의 상관관계를 보기 위하여 Spearman's correlation analysis를 시행한 결과 아디포사이토카인(아디포넥틴, 렙틴, 레지스틴, RBP-4) 농도의 변화와 갑상선호르몬(T₃, free T₄, TSH)의 변화의 유의한 상관관계는 관찰되지 않았다(Table 3). 또한 아디포사이토카인의 변화와 신체계측수치의 변화 또한 통계적으로 유의한 연관성이 보이지 않았다(Table 3). 이러한 결과는 BMI로 보정한 후에도 마찬가지로의 결과였다. 단지 렙틴의 변화와 LDL-C의 변화의 유의한 연관성만이 관찰되었다($r = 0.59, P = 0.01$, Table 3).

RBP-4 농도의 변화에 영향을 미치는 요인을 찾기 위한

Table 1. Clinical and biochemical characteristics of the patients before and after treatment

	Before	After	P-value
	Treatment	Treatment	
Weight (kg)	58.9 ± 9.3	60.8 ± 8.9	< 0.01
BMI (kg/m ²)	21.5 ± 2.5	22.1 ± 2.2	< 0.01
WC (cm)	74.9 ± 8.4	76.2 ± 8.4	0.03
T ₃ (ng/dL)	349.9 ± 180.3	144.7 ± 51.6	< 0.01
freeT ₄ (ng/dL)	4.3 ± 2.2	1.5 ± 0.6	< 0.01
TSH (µIU/mL)	< 0.01 ± 0.00	0.66 ± 0.56	0.07
Glucose (mg/dL)	106.1 ± 34.9	93.5 ± 17.9	0.09
TC (mg/dL)	144.8 ± 33.9	186.8 ± 24.4	< 0.01
TG (mg/dL)	139.6 ± 63.7	141.9 ± 57.0	0.87
HDL-C (mg/dL)	41.8 ± 8.8	49.2 ± 12.6	< 0.01
LDL-C (mg/dL)	87.5 ± 23.1	111.2 ± 23.8	< 0.01
Insulin (µIU/mL)	10.4 ± 6.7	5.6 ± 3.9	< 0.01
HOMA-IR	2.9 ± 2.7	1.3 ± 1.1	< 0.01

Data are expressed by mean \pm SD. BMI, body mass index; WC, Waist circumference; TSH, thyroid stimulating hormone; TC, total cholesterol; TG, triglycerides; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR, homeostasis model assessment index for insulin resistance.

Table 2. Changes of serum adipocytokine concentrations

	Before	After	P-value
	Treatment	Treatment	
Adiponectin (µg/L)	8.69 ± 6.59	10.98 ± 6.62	0.06
Leptin (µg/L)	7.30 ± 6.61	10.98 ± 5.75	0.03
Resistin (µg/L)	0.26 ± 0.13	0.50 ± 0.44	< 0.01
RBP-4 (µg/mL)	0.42 ± 0.22	0.60 ± 0.36	0.04

Data are expressed by mean \pm SD.

Table 3. Correlation between the changes of adipocytokines and changes of other parameters

	Adiponectin		Leptin		Resistin		RBP-4	
	r	P	r	P	r	P	r	P
Weight (kg)	-0.09	0.68	-0.34	0.14	-0.13	0.55	-0.21	0.36
BMI (kg/m ²)	-0.10	0.69	-0.34	0.13	-0.34	0.13	-0.21	0.35
WC (cm)	-0.17	0.45	-0.17	0.46	0.01	0.97	-0.03	0.88
T ₃ (ng/dL)	0.04	0.85	-0.04	0.84	-0.13	0.56	-0.02	0.90
freeT ₄ (ng/dL)	0.13	0.57	0.03	0.91	0.18	0.45	-0.19	0.40
TSH (μIU/mL)	-0.12	0.58	-0.23	0.32	-0.06	0.78	0.07	0.75
TC (mg/dL)	-0.08	0.72	0.34	0.12	0.24	0.28	0.20	0.38
TG (mg/dL)	-0.31	0.18	-0.33	0.15	0.09	0.68	0.04	0.85
HDL-C (mg/dL)	0.26	0.25	0.59	0.01	0.18	0.43	-0.11	0.62
LDL-C (mg/dL)	-0.17	0.45	0.27	0.23	0.07	0.75	0.36	0.10
HOMA-IR	0.01	0.95	0.38	0.09	-0.03	0.88	-0.04	0.86

BMI, body mass index; WC, Waist circumference; TSH, thyroid stimulating hormone; TC, total cholesterol; TG, triglycerides; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR, homeostasis model assessment index for insulin resistance.

stepwise multiple analysis에서는 유의한 인자가 발견되지 않았다.

고 찰

본 연구에서 갑상선기능 항진상태가 정상화되면서 체중 및 체질량지수, 허리둘레가 증가하고 이와 더불어 총 콜레스테롤, HDL-C, LDL-C의 농도가 증가함을 관찰하였고 인슐린 저항성 상태를 나타내는 인슐린 농도 및 HOMA-IR 값이 호전됨을 보였다. 또한 갑상선기능 항진상태가 정상화되면서 아디포사이토카인(아디포넥틴 제외)의 증가함을 관찰하였다.

지방세포에서 특이적으로 발현되고 만들어지는 adiponectin은 당대사 및 인슐린 저항성에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으며, 비만환 사람과 제2형 당뇨병 환자에서 농도가 감소되어 있다.⁹⁾ 이전 연구들은 갑상선기능항진증 환자를 대상으로 한 연구에서 갑상선 기능의 변화 자체와 아디포넥틴의 수치의 변화와는 상관성이 발견되지 않았으며^{5,7)}, 본 연구에서도 갑상선기능의 정상화 이후 아디포넥틴의 변화는 관찰되지 않았다.

혈청 렙틴의 농도는 체질량지수와 음의 상관관계를 보이는 것으로 잘 알려져 있으나¹⁰⁾, 갑상선 호르몬과 혈청 렙틴의 관계에 대한 연구를 보면 유의한 관계가 없다는 연구와^{11,12)} 갑상선기능항진증 환자에서 수치가 감소하는 경우까지 다양하게 보고되고 있다.^{5,13)} 갑상선기능의 변화와 혈청 렙틴 농도의 변화를 살펴본 이전의 연구를 보면 갑상선기능 항진증 환자에서 약물 치료 후 정상화되어도 렙틴의 농도의 변화는 없는 것으로 보인다.^{5,6,12,13)} 본 연구에서 갑상선기능 항진증 환자에서 약물 치료 후 갑상선 기능이 정상화되면서 렙틴 수치가 증가하였으나 렙틴의 변화와 갑상선 기능의 변화와는 연관성이 발견되지 않았으며 인슐린 저항성 상태의

변화에도 무관하였다. 따라서 환자들에게서 나타난 렙틴의 변화는 갑상선 호르몬이나 체지방의 변화에 의해 영향을 받기 보다는 다른 대사적인 측면과 관련이 있을 것이며⁵⁾ 본 연구에서 HDL-C의 변화와 렙틴의 변화와 유의한 양의 상관관계를 보인 점이 특기할 점이다.

비교적 최근에 발견된 아디포사이토카인인 레지스틴의 생리적인 기능은 아직 정확히 밝혀지지는 않았으나 인슐린 저항성과 연관이 되는 것으로 알려져 있다.¹⁴⁻¹⁶⁾ 갑상선기능 항진증 환자에서 레지스틴 농도가 변화가 없다는 연구⁴⁾, 증가된다는 연구⁶⁾, 감소한다는 연구 결과⁵⁾ 등 다양한 결과를 보이고 있다. 본 연구에서는 갑상선기능항진증 상태에서 약물 치료 후 갑상선 기능이 정상화되면서 레지스틴 농도가 유의하게 증가하였고 또한 레지스틴 농도와 인슐린 저항성 과도 연관성이 관찰되지 않았다. 69명의 비교적 많은 수의 갑상선기능항진증 환자를 대상으로 한 Yaturu 등⁶⁾의 연구에서도 레지스틴 농도와 HOMA-IR과의 연관성은 관찰되지 않았으나 Iglesias 등⁵⁾의 연구에서는 레지스틴의 농도와 인슐린저항성 상태와의 연관성이 나타났는데 우리의 연구와 마찬가지로 적은 수(20명)의 대상자가 포함된 연구이기 때문에 해석에 주의를 요한다.

우리의 연구에서는 갑상선기능항진증 환자에서 RBP-4의 농도와 갑상선 기능의 회복 후 RBP-4의 변화를 관찰하였다. RBP-4는 지방세포 및 간에서 분비되는 아디포사이토카인으로¹⁷⁾ 여러 임상연구에서 인슐린 저항성과 양의 상관관계가 보고되어 있으나¹⁸⁻²¹⁾ 일정하지는 않다.²²⁾ 불현성 갑상선기능저하증 환자와 정상 갑상선 기능을 가진 자를 대상으로 한 연구에서 RBP-4 농도가 갑상선자극호르몬과 양의 상관관계를 갖는 것으로 보고되었다.²³⁾ 갑상선기능항진증 환자를 대상으로 한 본 연구에서는 갑상선 기능이 정상화되면서 RBP-4의 유의한 증가를 가져왔으나, RBP-4의 증가와 갑상선호르몬, 비만도 및 다른 생화학적 변수의 변화와는

유의한 연관성이 보이지 않았다. 우리 연구에 포함된 환자의 수가 비교적 적기 때문에 유의한 결과가 관찰되지 않았을 가능성이 있기 때문에 이에 대한 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구의 제한점은 적은 수의 환자군 설정으로 인해 통계적 유의성에 대한 타당성 검증이 부족하다. 또한 항갑상선 약물치료 후 갑상선 호르몬 수치는 정상수치가 되었으나, 일부 환자는 갑상선자극 호르몬까지 정상화되지 못한 상태에서 추적 검사를 시행하였다. 이로 인하여 갑상선 기능의 정상화 후 신체적, 대사적 회복이 충분하지 않은 상태에서 연구가 이루어졌을 가능성이 있다. 본 연구에서는 그레이브스병을 진단받은 환자만을 대상으로 진행하였으나, 정상 갑상선기능을 가진 대조군 및 갑상선기능저하증 환자군을 대상으로 각각에 대한 분석을 추가하면 연구의 통계적인 유의성이 명확해질 것이다.

결론적으로 본 연구에서는 그레이브스병을 진단받은 환자를 대상으로, 진단 당시와 항갑상선 약물을 투여받아 갑상선 기능이 정상화되었을 때의 신체계측수치 및 생화학적 지표, 아디포사이토카인의 변화를 관찰한 결과, 신체계측수치 및 인슐린 저항성, 총 콜레스테롤, 지단백 수치, 인슐린 저항성의 변화를 가져왔으며, 아디포사이토카인에서는 아디포넥틴을 제외한 렙틴, 레지스틴, RBP-4의 유의한 증가를 가져왔다. 그러나 신체계측수치 및 생화학수치의 변화에 따른 아디포사이토카인의 변화에 대한 직접적인 연관성에 대해서는 통계적 유의성을 관찰하지는 못하였다.

after normalization of thyroid function with appropriate therapy. Serum concentrations of free T₄, total T₃, thyroid stimulating hormone (TSH), insulin, glucose, lipid profiles, adiponectin, leptin, resistin and RBP-4 were measured in each subject.

Results: Graves' disease patients showed significantly decreased lipid profiles, body mass index, waist circumference and increased HOMA-IR, leptin, resistin and RBP-4 levels in comparison with normalization of thyroid function. However, there were no significant difference in adiponectin. Moreover, no significant correlation were found between the changes of adipocytokines and thyroid function, anthropometric data, biochemical parameters. Only the change in leptin level and HDL-cholesterol level were significantly associated ($r = 0.59$, $P = 0.01$).

Conclusion: In this study, serum leptin, resistin, and RBP-4 levels were increased after normalization of thyroid function in patients with Graves' disease. However, the changes of adipocytokines were not associated with the change of thyroid function and anthropometric data. However, further studies are needed.

Key words: Graves' disease, Adiponectin, Leptin, Resistin, RBP4 protein

ABSTRACT

Change in Serum Adipocytokines after Recovery of Thyroid Function and Weight in Patients with Graves' Disease

Background: Adipose tissue is a hormonally active system that produces and releases different bioactive substances. Leptin, adiponectin, resistin and Retinol-binding protein-4 (RBP-4) are some of the recently discovered adipocytokines that participate in the regulation of intermediate metabolism. The aim of this study was to evaluate the circulating levels of leptin, adiponectin, resistin and RBP-4 and basal metabolism data (body mass index, weight change, glucose, cholesterol and HOMA-IR) for insulin resistance in patients with thyroid dysfunction before and after normalization of thyroid function and weight with appropriate therapy.

Methods: We studied 20 patients with Graves' disease. Patients were evaluated at the time of diagnosis and again

참 고 문 헌

1. Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue. Clin Endocrinol (Oxf) 2006;64(4):355-65.
2. Reinehr T, Andler W. Thyroid hormones before and after weight loss in obesity. Arch Dis Child 2002;87(4):320-3.
3. Harper JA, Dickinson K, Brand MD. Mitochondrial uncoupling as a target for drug development for the treatment of obesity. Obes Rev 2001;2(4):255-65.
4. Sieminska L, Niedziolka D, Pillich A, Kos-Kudla B, Marek B, Nowak M, et al. Serum concentrations of adiponectin and resistin in hyperthyroid Graves' disease patients. J Endocrinol Invest 2008;31(9):745-9.
5. Iglesias P, Alvarez Fidalgo P, Codoceo R, Díez JJ. Serum concentrations of adipocytokines in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism before and after control of thyroid function. Clin Endocrinol (Oxf) 2003;59(5):621-9.

6. Yaturu S, Prado S, Grimes SR. Changes in adipocyte hormones leptin, resistin, and adiponectin in thyroid dysfunction. *J Cell Biochem* 2004;93(3):491-6.
7. Caixàs A, Tirado R, Vendrell J, Gallart L, Megia A, Simon I, et al. Plasma visfatin concentrations increase in both hyper and hypothyroid subjects after normalisation of thyroid function and are not related to insulin resistance, anthropometric or inflammatory parameters. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 10.1111/j.1365-2265.2009.03546.x
8. Giménez-Palop O, Giménez-Pérez G, Mauricio D, Berlanga E, Potau N, Vilardell C, et al. Circulating ghrelin in thyroid dysfunction is related to insulin resistance and not to hunger, food intake or anthropometric changes. *Eur J Endocrinol* 2005; 153(1):73-9.
9. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipotrophy and obesity. *Nat Med* 2001;7(8):941-6.
10. Jequier E. Leptin signaling, adiposity, and energy balance. *Ann N Y Acad Sci* 2002;967:379-88.
11. Korbonits M. Leptin and the thyroid--a puzzle with missing pieces. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;49(5):569-72.
12. Wahrenberg H, Wennlund A, Hoffstedt J. Increased adipose tissue secretion of interleukin-6, but not of leptin, plasminogen activator inhibitor-1 or tumour necrosis factor alpha, in Graves' hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol* 2002;146(5):607-11.
13. Bertoli A, Fusco A, Andreoli A, Magnani A, Tulli A, Lauro D. Effect of subclinical hypothyroidism and obesity on whole-body and regional bone mineral content. *Horm Res* 2002;57(3-4):79-84.
14. Banerjee RR, Lazar MA. Dimerization of resistin and resistin-like molecules is determined by a single cysteine. *J Biol Chem* 2001;276(28):25970-3.
15. Holcomb IN, Kabakoff RC, Chan B, Baker TW, Gurney A, Henzel W, et al. FIZZ1, a novel cysteine-rich secreted protein associated with pulmonary inflammation, defines a new gene family. *EMBO J* 2000;19(15):4046-55.
16. Stepan CM, Brown EJ, Wright CM, Bhat S, Banerjee RR, Dai CY, et al. A family of tissue-specific resistin-like molecules. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98(2):502-6.
17. Tamori Y, Sakaue H, Kasuga M. RBP4, an unexpected adipokine. *Nat Med* 2006;12(1):30-1; discussion 31.
18. Wolf G. Serum retinol-binding protein: a link between obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes. *Nutr Rev* 2007;65(5):251-6.
19. Weiping L, Qingfeng C, Shikun M, Xiurong L, Hua Q, Xiaoshu B, et al. Elevated serum RBP4 is associated with insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Endocrine*. 2006;30(3):283-7.
20. Broch M, Vendrell J, Ricart W, Richart C, Fernandez-Real JM. Circulating retinol-binding protein-4, insulin sensitivity, insulin secretion, and insulin disposition index in obese and nonobese subjects. *Diabetes Care* 2007;30(7):1802-6.
21. Gavi S, Stuart LM, Kelly P, Melendez MM, Mynarcik DC, Gelato MC, et al. Retinol-binding protein 4 is associated with insulin resistance and body fat distribution in nonobese subjects without type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(5):1886-90.
22. Janke J, Engeli S, Boschmann M, Adams F, Bohnke J, Luft FC, et al. Retinol-binding protein 4 in human obesity. *Diabetes* 2006;55(10):2805-10.
23. Choi SH, Lee YJ, Park YJ, Kim KW, Lee EJ, Lim S, et al. Retinol binding protein-4 elevation is associated with serum thyroid-stimulating hormone level independently of obesity in elderly subjects with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(6):2313-8.