

혈당조절이 불량한 비만한 제2형 당뇨병 환자에서 성장호르몬 치료에 따른 인슐린저항성 및 죽상경화증 위험요소의 변화

연세대학교 의과대학 내과학교실, 포천중문 의과대학 내과학교실¹

남재현 · 윤수지 · 김뜰미 · 김철식 · 남주영 · 박종숙 · 박진아 · 안철우 · 박석원¹
차봉수 · 송영득 · 임승길 · 김경래 · 이현철 · 허갑범

The Effect of Growth Hormone on Insulin Resistance and Atherosclerotic Risk Factors in Obese Patients with Uncontrolled Type 2 Diabetes Mellitus

Jae Hyun Nam, Soo Jee Yoon, Dol Mi Kim, Chul Sik Kim, Joo Young Nam,
Jong Suk Park, Jina Park, Chul Woo Ahn, Suk Won Park¹, Bong Soo Cha,
Young Duk Song, Sung Kil Lim, Kyung Rae Kim, Hyun Chul Lee, Kap Bum Huh

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea
Department of Internal Medicine, Pochon Cha University College of Medicine, Pochon, Korea¹

- Abstract -

Background: Insulin resistance in visceral obesity constitutes a risk factor for the development of atherosclerosis. The insulin resistance in obese type 2 diabetic patients can be improved by a decrease in the visceral fat and an increase in the skeletal muscle, which may influence the insulin sensitivity. Growth hormone (GH) accelerates lipolysis and promotes protein conservation. The effects of GH therapy, with diet restriction, on lipolysis and protein anabolism, were evaluated, which may change body composition, insulin resistance and atherosclerotic risk factors in obese type 2 diabetes mellitus.

Methods: Sixteen obese type 2 diabetic patients (31~56yrs), who had high glucose levels (glucose 12.8 ± 1.7 mmol/L, HbA_{1c} $10.2 \pm 2.1\%$), were treated with recombinant human GH (GH; 1 unit/d, 5 times/week), diet restriction (25 kcal/kg ideal body weight/day) and exercise (250 kcal/day) for 12 weeks. They underwent anthropometric measurement, bioelectrical impedance for total body fat and lean body mass, as well as computed tomography, for visceral and subcutaneous fat, at the umbilicus and muscle area at the mid-thigh levels. All subjects underwent the test for GH response to hypoglycemia. The insulin sensitivity index (ISI) was measured using insulin tolerance tests (ITT).

Results: 1. The visceral fat area (VFA)/thigh muscle area (TMA) ratio was more decreased in the GH-treated group than in the control group, but there was no change of body weight. 2. The ISI was significantly increased in only the GH-treated group, which was negatively correlated with the VFA/TMA ratio. The serum free fatty acid, fibrinogen and plasminogen activator inhibitor-1 were significantly decreased after the GH treatment. The serum glucose level and HbA1c remained unchanged during the GH therapy, but were significantly decreased after 3 months. 3. The total cholesterol and triglyceride levels were decreased in the GH treated group. 4. The insulin-like growth factor-I, fasting c-peptide and insulin level were all significantly increased after the GH treatment.

Conclusion: This study suggested that in type 2 diabetic patients, with insulin resistance and uncontrolled blood sugar, GH treatment caused a decrease in the visceral fat and an increase in the muscle mass, which could result in the improvement of the ISI, atherosclerotic risk factors and dyslipidemia (*J Kor Diabetes Asso* 27:141~152, 2003).

Key Words: Visceral obesity, Growth hormone, Insulin resistance, Atherosclerosis

서 론

인슐린저항성은 제2형 당뇨병 환자나 고혈압, 이상지혈증 등에서 흔히 볼 수 있으며, 이들을 인슐린저항성증후군¹⁾ 또는 syndrome X²⁾라고 한다. 인슐린저항성증후군은 1988년 Reaven²⁾이 처음 제안한 후 많은 논문이 발표되고 있으며 국내에서도 많은 연구가 진행되고 있다^{3~8)}. 처음에는 당뇨병, 고혈압, 이상지혈증 및 죽상경화증과의 관계가 주로 언급되었으나 최근에는 미세알부민뇨, 고요산혈증, 혈장 섬유소원 및 plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)의 증가도 이 증후군에 포함시키고 있다⁹⁾. 따라서 인슐린저항성을 개선하는 것은 상기의 여러 대사질환을 함께 치료하는데 중요한 요소이다.

인슐린저항성의 원인으로는 유전 및 환경적 요인들을 들 수 있는데 유전은 중요한 요인으로 추정되나 많은 연구에도 불구하고 아직 명확한 유전인자가 밝혀져 있지 못한 실정이다. 이와 달리 환경적 요인은 어느 정도 많이 밝혀져 있고 교정이 가능하여 실제로 많은 임상적인 효과를 얻고 있다. 당뇨병 환자에서는 인슐린저항성 유발에 포도당독성^{10~12)}, 지질독성¹¹⁾ 및 비만¹²⁾이

중요한 요소로 제시되어 있다. 이 중에서 비만은 가장 많은 연구가 되어있고, 실제로 인슐린저항성 및 당뇨병을 치료하기 위하여 체중 감량을 중요시하고 있다. 최근에는 전신성 비만보다는 복부비만¹³⁾이 당뇨병, 고혈압, 이상지혈증, 죽상경화증 등 여러 대사질환과 더욱 밀접한 관련성이 있다는 사실이 밝혀져 있다. 즉, 내장에 축적된 지방은 피하지방과는 달리 대사적으로 중요한 역할을 한다는 사실에 대하여 현재까지 많은 보고가 있다¹⁴⁾. 실제로 내장지방이 인슐린저항성을 야기하여 고중성지방혈증, 고혈압 등과 밀접한 연관이 있으며 이로 인해 죽상경화증을 촉진시킨다는 사실이 밝혀져 복부비만을 대사성 비만이라고 한다^{15~18)}. 따라서 전신성 비만이 없어도 복부비만을 줄이면 내장지방세포에서 분비되는 TNF- α ^{19~21)}, PAI-1²²⁾, 유리 지방산²³⁾을 감소시켜 인슐린저항성을 완화시키고 지방독성을 줄이며, 인슐린분비를 회복시켜 혈당조절을 용이하게 할 수 있을 것으로 생각한다.

성장호르몬은 체지방을 감소시키고 근육량을 증가시키는 작용이 있는데^{24~26)} 성장호르몬은 비만한 사람에서 분비가 감소되어 있다²⁷⁾. 따라서 성장호르몬은 복부비만을 감소시키고 근육량을 증가시켜 인슐린저

항성을 완화하여 이에 동반되는 죽상경화증의 위험 요소들을 개선시킬 것으로 기대되지만 혈당을 상승시키는 작용이 있어 당뇨병 환자에서는 별로 연구가 되어 있지 않다.

본 연구는 복부비만에 의한 인슐린저항성이 동반된 혈당이 조절되지 않는 당뇨병 환자에게 성장호르몬을 투여하여 인슐린저항성의 개선과 이에 따른 혈당조절 및 죽상경화증 위험요소에 미치는 영향을 관찰하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

1999년 5월부터 2000년 8월까지 연세대의 세브란스병원 당뇨병센터에 내원한 제2형 당뇨병 환자로서 허리둘레가 남자 90 cm, 여자 80 cm 이상인 24예(평균연령 56세, 남:여=12:12)를 대상으로 하였다. 대상 선정 기준은 공복혈당 7.8 mmol/L 이상인 환자로 당뇨병의 합병증인 미세단백뇨 및 망막질환이 없는 환자로 하였고, 인슐린양성장인자-1 (insulin-like growth factor-1)이 정상 이하이면서 저혈당 유발 성장호르몬 분비능검사로 5 $\mu\text{g/L}$ 이하인 환자를 대상으로 하였다. 또한 인슐린의존형 당뇨병 환자를 제외하기 위하여 공복 혈청 C-펩타이드 농도가 0.33 nmol/L 이하인 환자와 인슐린저항성이 없는 환자를 제외하기 위하여 insulin sensitivity index (ISI)가 2.5%/min 이상인 환자는 연구 대상에서 제외하였다. 모든 환자는 12주 동안 식사 및 운동 요법과 설폰요소제로 혈당을 조절하였고, 이중 16예는 성장호르몬을 투여하였고 나머지 8예는 대조군으로 하였다.

유전공학적으로 생산한 성장호르몬 (Norditropin, Novo Nordisk) 1단위를 취침 전에 피하주사로 매주 5회 총 12주간 투여하였다. 성장호르몬의 적정량 투여 여부는 매달 IGF-1을 측정하여 판단하였으며, 정상 농도가 되지 않으면 0.5단위를 추가하였다. 모든 대상 환자는 저열량 식사요법(총섭취열량은 표준체중 kg당 25 kcal)을 하였으며, 1일 200 kcal의 운동을 하도록 교육하였다.

2. 연구 방법

1) 신체계측 및 체지방률 측정

대상 환자들의 신장과 체중을 측정하여 체질량지수를 산출하였다. 직립자세에서 양발을 25~30 cm 정도 벌리고 서서 체중을 균등히 분배시킨 후 줄자로 마지막 갈비뼈 아래와 장골 극의 수평선 중간부위에서 허리 둘레를 측정하였다. 체지방률(%)은 impedance법을 이용한 체성분 분석기 (Inbody 2.0, Biospace, Korea)를 이용하여 산출하였다.

2) 인슐린저항성 측정 및 성장호르몬 분비능 검사

인슐린저항성은 단시간 인슐린 내성검사 (insulin tolerance test)로 측정하였다. 피검자는 12시간 금식 상태에서 20G 카테터를 한쪽 수부정맥에 역방향으로 삽입하고 3-way를 연결하여 채혈에 이용하였고, 생리 식염수를 서서히 정주하여 혈관폐쇄를 방지하고 반대편 전박정맥에 20G 카테터를 정방향으로 삽입하여 인슐린 주입 및 검사 종료 후 포도당 정주를 하는데 사용하였다. 카테터 삽입 후 피검자가 누워있는 상태에서 20~30분간 안정시키고 동맥화한 정맥혈을 얻기 위하여 heating pad를 이용하여 채혈하는 부위의 온도를 60~70°C로 유지하였다. 안정 상태에서 미리 100 배로 희석해 놓은 인슐린 (Humulin-R, Eli Lilly, US)을 피검자 체중 1 kg 당 0.1 U을 전박 정맥에 주사하고 반대편 수부정맥에서 0, 3, 6, 9, 12, 15분에 각각 채혈하였다. 인슐린 내성 검사시 각각 측정된 포도당 농도를 본 교실이 개발한 컴퓨터 프로그램에 입력하여 각각 자연로그로 환산하고 3분에서 15분 사이의 혈당치를 이용하여 회귀직선의 기울기를 계산한 후 이로부터 기저혈당치가 반으로 감소되는 $t_{1/2}$ 을 구하고 인슐린 감수성 지표인 ISI (insulin sensitivity index, rate constant for plasma glucose disappearance)을 아래의 공식에서 구하였다.

$$ISI = 0.693/t_{1/2} * 100 (\%/min)$$

ISI 2.5%/min을 인슐린저항성 유무의 분기점으로 판정하였는데 이에 반 등³⁾의 결과를 참고치로 하였다.

Table 1. Clinical Baseline Characteristics of Subjects before Treatment

	GH group	Control group
No.	16	8
Sex (M/F)	8/8	4/4
Ages (yrs)	53.1±7.2	54.2±7.1
DM duration (yrs)	11.4±7.2	10.9±6.2
Systolic BP (mmHg)	135.2±21.1	138.1±18.1
Diastolic BP (mmHg)	85.8±16.2	88.2±17.6
HbA _{1c} (%)	10.0±2.3	9.7±2.2
Fasting serum glucose (mmol/L)	10.847±1.271	10.508±0.960
2 hr serum glucose (mmol/L)	15.443±2.398	15.643±1.504
Fasting serum C-peptide (nmol/L)	0.480±0.113	0.500±0.136
Fasting serum insulin (pmol/L)	58.8±15.0	58.2±16.2
24hr urine albumin (mg/d)	104.2±89.1	142.1±71.6

Values are mean±SD. GH, growth hormone; DM, diabetes mellitus.

이후 30분 간격으로 채혈을 하면서 추가로 인슐린을 주입하여 기저 혈당의 반 이하 또는 2.8 mmol/L 이하로 감소되도록 하여 저혈당을 유발한 후 채혈하여 성장호르몬 농도를 측정하였다. 검사 종료 후 저혈당을 막기 위하여 20% 포도당 100 mL을 정주하였다. 혈당은 Beckman glucose analyzer II (Beckman Instruments, Fullerton, CA, USA)로 측정하였다.

3) 생화학적 지표의 측정

모든 환자는 최소한 10시간 금식한 후 채혈하여 혈청 총콜레스테롤, 고밀도지단백 콜레스테롤 (HDL-cholesterol), 중성지방, 유리지방산 (colorimetry, Daichii, Tokyo, Japan) 농도를 측정하였다. 또한 공복 시 혈청 C-펩타이드 (RIA kit, Daiichi, Japan)와 인슐린 (IRMA kit, Dainabot, Japan), 인슐린양성장인자-1 (IGF-1, DSL, Texas, USA), PAI-1 (Biopool TintElla kit, Ventura, CA, USA) 및 fibrinogen (Humlersville, North Carolina, USA)을 측정하였다.

4) 전산화 단층촬영에 의한 체지방 분포 측정

전산화 단층촬영은 CT Max II (General Electric Co., USA)를 이용하여 체대수준의 횡단면 부위에서

Hounsfield number가 -150에서 -50 사이의 조직을 지방으로 간주하여 측정하여 총복부 지방면적 (total abdominal fat area)을 구하였다. 복부와 배부의 복막을 경계로 안쪽을 내장지방조직 (visceral fat tissue)으로, 바깥쪽을 피하지방조직 (subcutaneous fat tissue)으로 각각의 면적을 구하여 내장지방면적/피하지방면적 비 (visceral fat area/subcutaneous fat area, VSR)를 계산하였다. 또한 대퇴중간부 (midportion of upper border of patella to greater trochanter)에서 전산화 단층촬영을 시행하여 Hounsfield number가 49에서 +100사이의 조직을 근육으로 간주하고 내장지방면적/대퇴근육면적 비 (visceral fat area/thigh muscle area)를 계산하였다.

5) 통계 처리

환자의 통계분석은 SPSS for Windows, version 8.0을 이용하였으며 모든 측정치는 평균±표준편차로 표시하였다. 각 군 사이의 평균치 분석은 paired 및 unpaired Students t-test와 일원분산분석 (one way analysis of variance, ANOVA) 및 chi-square tests를 사용하였고 p값이 0.05 미만일 때 통계적 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

Table 2. Changes of Clinical Characteristics Before and After Treatment

	GH group		Control group	
	Before	After	Before	After
BMI (kg/m ²)	28.3±4.1	28.1±4.0	28.1±3.0	27.7±3.3
Waist (cm)	96.2±6.3	93.5±5.2* †	95.9±5.5	95.6±5.4
Fat (%)	35.4±6.6	31.4±6.3* †	35.9±7.5	34.2±8.6
LBM (kg)	52.1±8.2	55.3±7.4* †	52.9±6.3	53.1±7.2
ISI (%/min)	1.3±1.4	1.9±1.0* †	1.3±1.1	1.5±0.9

Values are mean±SD. GH, growth hormone; LBM, lean body mass ;
TC, total cholesterol ; TG, triglyceride ; ISI, insulin sensitivity index.

*: p<0.05 before vs. after GH treatment in each group.

†: p<0.05 between groups after GH treatment

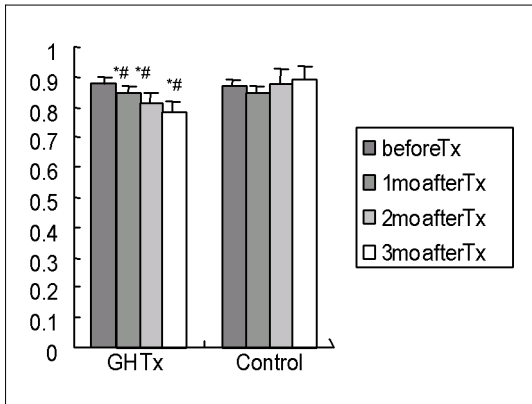


Fig. 1a. The visceral fat area /subcutaneous fat area ratio (VSR) is decreased in GH treatment group (p<0.05).

*: p<0.05, compared to before treatment in control group;

#: p<0.05 between groups after GH treatment

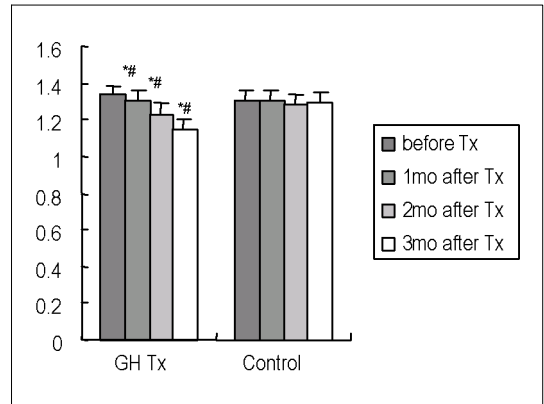


Fig. 1b. The visceral fat area / muscle area ratio (VMR) is decreased in GH treatment group (p<0.05).

*: p<0.05, compared to before treatment in control group;

#: p<0.05 between groups after GH treatment

결 과

1. 대상환자의 임상 및 생화학적 소견

성장호르몬 치료군과 대조군 사이에는 성별, 연령 및 당뇨병의 유병기간에 유의한 차이는 없었다 (Table 1). 또한 체질량지수, 허리둘레 비, 체지방률, 제지방량에도 양 군간에 차이가 없었다 (Table 2).

수축기 혈압도 성장호르몬 치료군에서 135.2±21.1 mmHg, 대조군에서 138.1±18.1 mmHg였고 이완기 혈압도 85.8±16.2 mmHg, 88.2±17.6 mmHg로 양군간에

차이가 없었다.

당화혈색소 (HbA_{1c})는 성장호르몬 치료군에서 10.0 ±2.3%였고 대조군에서 9.7±2.2%로 양군간에 차이는 없었고 혈당조절이 불량한 상태였다. 공복 혈당도 성장호르몬 치료군에서 10.8±1.3 mmol/L, 대조군에서 10.5±1.0 mmol/L로 양군간에 차이는 없었으며 식후 2 시간 혈당도 양군간에 차이가 없었다. 인슐린분비능을 나타내는 공복 혈청 C-펩타이드는 성장호르몬 치료군에서 0.48±0.11 nmmol/L였고 대조군에서 0.50±0.13 nmol/L로 양군간에 차이는 없었으며, 공복시 혈청 인

Table 3. Changes of Biochemical Characteristics Before and After Treatment

	GH group		Control group	
	Before	After	Before	After
TC (mmol/L)	6.217±0.688	5.984±0.680* †	6.100±0.711	6.056±0.740
TG (mmol/L)	2.240±0.413	1.867±0.410* †	2.099±0.423	1.967±0.262
HDL-C (mmol/L)	0.915±0.197	1.019±0.163* †	0.877±0.184	0.910±0.209
f-FA (g/L)	6.753±2.452	6.001±2.232* †	6.619±3.012	6.211±2.122
Fibrinogen (g/L)	4.322±0.832	2.892±0.812* †	4.212±0.908	3.985±0.812
PAI-I (ng/mL)	43.1±7.3	26.2±6.1* †	43.9±7.3	37.2±6.1
IGF-1 (g/L)	182.2±83.2	389.2±71.3* †	121.2±93.1	132.3±80.6

Values are mean±SD. GH, growth hormone ; TC, total cholesterol ; TG, triglyceride ; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol ; f-FA, free fatty acid;

*: p<0.05 before vs. after GH treatment in each group. †: p<0.05 between groups after GH treatment

솔린 농도도 성장호르몬 치료군에서 58.8±15.0 pmol/L, 대조군에서 55.2±16.2 pmol/L로 양군간에 유의한 차이가 없었다 (Table 1). 24시간 알부민뇨도 양군간에 차이가 없었다.

2. 치료 후 임상 소견의 변화

체질량지수는 성장호르몬 치료군에서 치료 전에 28.3±4.1 kg/m², 치료 후에 28.1±4.0 kg/m²로 유의한 변화가 없었으며, 대조군에서도 치료 전에 28.1±3.0 kg/m², 치료 후에 27.7±3.3 kg/m²로 차이를 보이지 않았다. 그러나 특기할 것은 허리둘레는 대조군에서는 치료전에 95.9±5.5 cm이고 치료 후 95.6±5.4 cm로 유의한 차이를 보이지 않았으나, 성장호르몬 치료군에서는 치료전 96.2±6.3 cm였으나 치료후에 93.5±5.2 cm로 유의하게 감소하여, 대조군과 비교하였을 때 양군간의 유의한 차이를 보였다. 체지방량도 대조군에서는 차이가 없었으나 (35.9±7.5% vs. 34.2±8.6%), 성장호르몬 치료군에서는 유의하게 감소하여 (35.4±6.6% vs. 31.4±6.3%, p<0.05), 대조군과 비교하였을 때 양군간의 유의한 차이를 보였다. 체지방량은 대조군에서는 차이가 없었으나 (52.9±6.3 kg vs. 53.1±7.2 kg), 성장호르몬 치료군에서는 치료 후에 유의하게 증가하여 (52.1±8.2 kg vs. 55.3±7.4 kg, p<0.05), 대조군과 비교하였을 때 양군간의 유의한 차이를 보였다 (Table 2).

복부 전산화단층촬영상 내장지방면적/피하지방면적

비 (VSR)는 대조군에서는 유의한 변화를 보이지 않았으나 (0.87±0.26 vs. 0.89±0.31), 성장호르몬 치료군에서 유의하게 감소하여 (0.88±0.23 vs. 0.78±0.24, p<0.05), 대조군과 비교하였을 때 양군간의 유의한 차이를 보였다. 내장지방면적/대퇴근육면적 비 (VMR)도 대조군에서는 차이가 없었으나 (1.31±0.37 vs. 1.29±0.40), 성장호르몬 치료군에서는 유의하게 감소하여 (1.34±0.41 vs. 1.15±0.43, p<0.05), 대조군과 비교하였을 때 양군간의 통계적으로 유의한 차이를 보였다 (Fig. 1).

3. 치료 후 생화학지표의 변화

혈청 총콜레스테롤 농도는 대조군에서는 6.10±0.71 mmol/L에서 6.06±0.74 mmol/L로 유의한 변화를 보이지 않았으나, 성장호르몬 치료군에서 치료 전에 6.22±0.69 mmol/L에서 5.98±0.68 mmol/L로 의미있게 감소하여, 대조군과 비교하였을 때 양군간의 유의한 차이를 보였다. 혈청 중성지방도 대조군에서는 변화가 없었으나 (2.10±0.42 mmol/L vs. 1.97±0.26 mmol/L), 치료군에서는 유의한 감소를 보여 (2.24±0.41 mmol/L vs. 1.87±0.41 mmol/L, p<0.05), 대조군과 비교하였을 때 양군간의 유의한 차이를 보였다. 혈청 고밀도 지단백 콜레스테롤도 대조군에서는 유의한 변화가 없었으나 (0.88±0.18 mmol/L vs. 0.91±0.21 mmol/L), 치료군에서는 유의한 증가를 보여 (0.92±0.20 mmol/L vs. 1.02±0.16 mmol/L, p<0.05), 대조군과 비교하였을 때

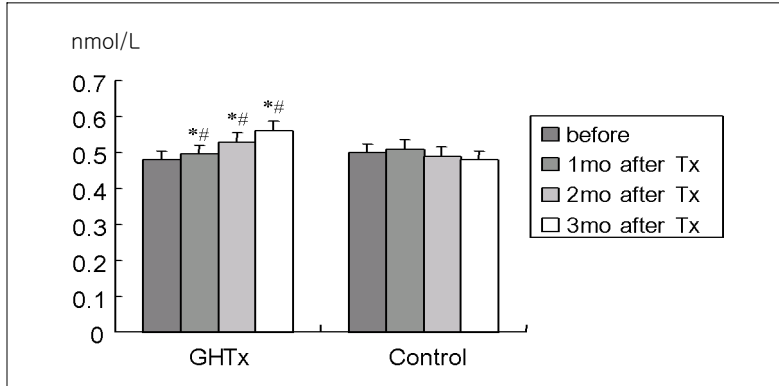


Fig. 2. The fasting serum C-peptide level is increased after GH treatment ($p<0.05$)
 *: $p<0.05$, compared to before treatment in GH treatment group
 #: $p<0.05$ between groups after GH treatment

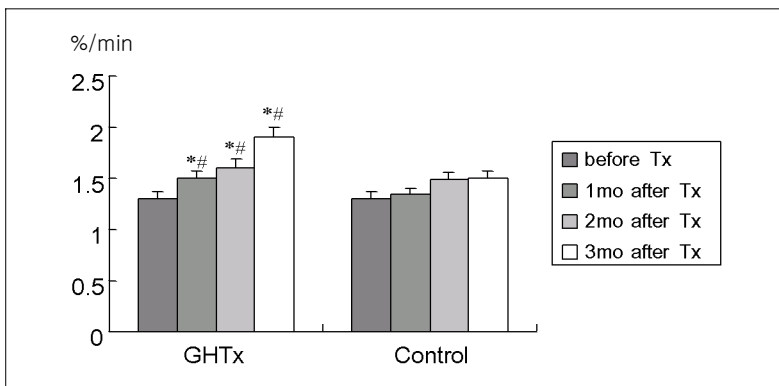


Fig. 3. The ISI after GH treatment is significantly increased ($p<0.05$)
 *: $p<0.05$, compared to before treatment in control group
 #: $p<0.05$, groups after treatment

양군간의 유의한 차이를 보였다.

또한 혈청 유리지방산의 농도가 대조군에서는 6.61 ± 3.01 g/L에서 6.21 ± 2.12 g/L로 유의한 변화는 없었으나, 성장호르몬 치료군에서는 치료 전에는 6.75 ± 2.45 g/L에서 6.01 ± 2.23 g/L로 유의하게 감소하여, 대조군과 비교하였을 때 양군간의 유의한 차이를 보였다. 혈장 fibrinogen농도는 대조군에서는 유의한 변화가 없었으나 (4.212 ± 0.908 g/L vs. 3.985 ± 0.812 g/L), 성장호르몬 치료군에서는 유의하게 감소하여 (4.322 ± 0.832 g/L vs. 2.892 ± 0.812 g/L, $p<0.05$), 대조군과 비교하였을 때 양군간의 유의한 차이를 보였다.

혈장 PAI-1의 농도도 대조군에서는 치료 전후에 (43.9 ± 7.3 ng/mL vs. 37.2 ± 6.1 ng/mL) 유의한 변화는 없었으나, 치료군에서는 유의한 감소를 보여 (43.1 ± 7.3 ng/mL vs. 26.2 ± 6.1 ng/mL, $p<0.05$), 대조군과 비교하였을 때 양군간의 유의한 차이를 보였다 (Table 3).

혈청 IGF-1 농도는 대조군에서는 변화가 없었으나 (121.2 ± 93.1 μ g/L vs. 132.3 ± 80.6 μ g/L), 성장호르몬 치료군에서 182.2 ± 83.2 μ g/L에서 389.2 ± 71.3 μ g/L로 유의하게 상승하여, 대조군과 비교하였을 때 양군간의 유의한 차이를 보였다 ($p<0.05$).

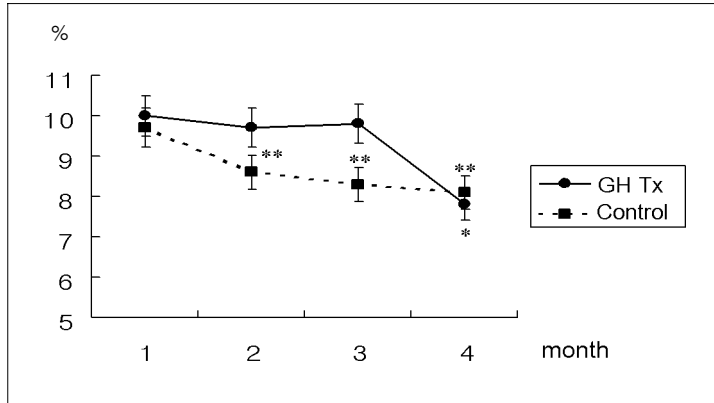


Fig. 4. The HbA1c (%) level in GH treatment group isn't change significantly in 3 months but decreased 1 month after cessation of GH treatment. Otherwise HbA1c level is decreased continuously in control group.
 *: p<0.05, compared to before treatment in GH treatment group
 **: p<0.05, compared to before treatment in control group.

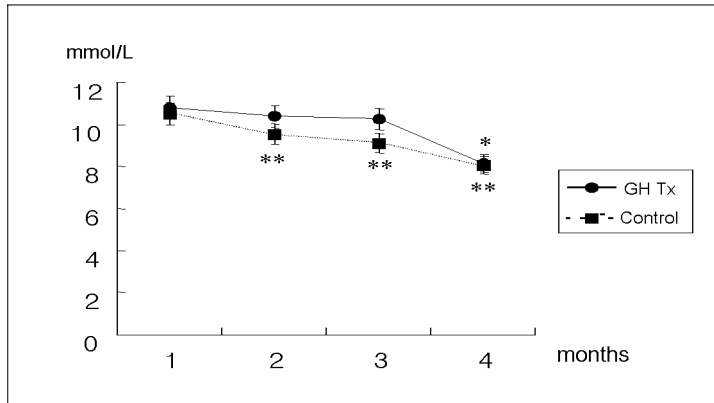


Fig. 5. The fasting blood glucose level in GH treatment group isn't change significantly in 3 months but decreased 1 month after cessation of GH treatment. Otherwise fasting blood glucose lever is decreased continuously in control group.
 *: p<0.05, compared to before treatment in GH treatment group
 **: p<0.05, compared to before treatment in control group.

4. 치료 후 C-펩타이드, 인슐린저항성 및 혈당 조절 정도의 변화

공복시 혈청 C-펩타이드는 대조군에서는 0.50 ± 0.14 nmol/L에서 0.48 ± 0.11 nmol/L로 유의한 변화를 보이지 않았으나, 치료군에서 0.48 ± 0.11 nmol/L에서

0.56 ± 0.10 nmol/L로 유의하게 증가하였다 (Fig. 2).

인슐린 감수성 지표인 ISI는 대조군에서는 유의한 차이가 없었으나 (1.3 ± 1.1 vs. 1.5 ± 0.9 /min), 성장호르몬 치료군에서 치료 전에 1.3 ± 1.4 /min에서 치료 후에는 1.9 ± 1.0 /min로 유의하게 증가하여, 인슐린저항성이 대조군과 비교하였을 때 양군간의 통계적으로 유

의한 차이를 보였다($p < 0.05$)(Table 2, Fig. 3).

혈당조절정도를 나타내는 당화혈색소는 치료군에서 3개월까지는 별 변화가 없었으나, 성장호르몬 치료 종료 후 1개월에 유의한 감소를 보였으며 ($10.0 \pm 1.4\%$ vs. $8.1 \pm 1.3\%$, $p < 0.05$), 대조군에서도 치료 기간중 지속적인 HbA_{1c}의 감소를 보였다 (Fig. 4). 공복 혈당도 성장호르몬 치료군에서는 치료 종료 후 1개월에 유의한 감소를 보였으며 (10.8 ± 1.2 mmol/L vs. 8.2 ± 1.2 mmol/L, $p < 0.05$), 대조군에서도 지속적인 혈당의 감소를 보였다 (Fig. 5).

고 찰

당뇨병 환자에서 비만과 인슐린저항성이 밀접한 관계를 갖고 있다는 것은 일반적으로 일치하고 있으나 한국에서는 이에 대한 연구가 많지 않은 실정이다. 이는 서구인과 달리 전신적으로 비만한 사람이 국내에는 많지 않기 때문일 가능성이 있다. 즉, 서구인의 비만 기준인 체질량지수 30 kg/m^2 이상이 한국인에서는 매우 드물기 때문에 비만이 한국인 당뇨병에서는 중요한 역할을 하지 않는다고 생각할 수도 있다. 최근 아시아 지역에서는 비만의 기준을 체질량지수 25 kg/m^2 이상으로 하지는 주장이 있다²⁸⁾. 전신성비만을 표현하는 체질량지수는 정상 범위에 있지만 대사적으로 문제가 되는 복부비만은 많은 당뇨병 환자에서 관찰된다. 즉, 임상에서는 체중이 정상이면서 당뇨병, 고혈압, 심혈관 죽상경화증 등의 대사질환을 가진 사람을 흔히 볼 수 있다. Ruderman 등²⁹⁾은 정상체중이면서 복부비만으로 인하여 인슐린저항성을 가진 사람이 많이 있으며 이들은 대사 질환이 발생할 위험이 높기 때문에 이런 경우를 대사성 비만 (metabolic obesity)이라고 하였다. 따라서 정상 체중이라 하여도 복부비만이 있는 경우는 대사 질환이 없더라도 식사 및 운동 요법을 조기에 시행하여 복부비만을 예방할 것을 권고하였다. 하지만 환자에 따라서는 복부비만이 식사 및 운동요법만으로 쉽게 개선되지 않기 때문에 약물의 사용을 고려하여야 한다. 본 연구에서는 성장호르몬을 사용하여 성장호르몬이 체지방량을 감소시키고 근육량을 증가시키는 효과를 응용하고자 하였다. 실제로 본 연구에서는 성장

호르몬 사용군에서 VSR과 VMR의 유의한 감소를 보였으며, 대조군에서는 식사와 운동요법을 철저히 시행하였으나 이들이 감소되지 않았다. 대조군에서 식사 및 운동요법에도 불구하고 변화가 없는 것은 설폰요소제를 혈당강하제로 사용하였기 때문으로 생각된다. 즉 설폰요소제는 고인슐린혈증을 유발하며 체중의 증가를 가져오기 때문에 내장비만이 감소되지 않아 VSR과 VMR이 유의한 변화를 보이지 않은 것으로 추측된다³⁰⁾.

성장호르몬을 비만치료제로 사용하는 것이 좋은가에 대하여 그 동안 많은 논란이 있었다. 국내에서도 성장호르몬 치료가 체중감량효과가 있다는 보고도 있으나³¹⁾ 대체로 체중감량제로서의 효과는 의문시되고 있다³²⁾. 본 연구에서도 치료군과 대조군에서 체질량지수를 기준으로 할 때 체중 감량효과는 없었으나 성장호르몬 치료군은 허리둘레가 감소되면서 VSR 및 VMR이 의미있게 줄었으며, 인슐린저항성도 개선되었다. 한편, 이와 같은 환자의 복부지방의 감소는 인슐린 감수성의 지수의 개선을 선행하였다 (Fig. 1, 2). 따라서 성장호르몬 치료는 체지방을 감소시키지만 체지방량을 증가시키므로, 체중감량법으로서의 의미는 없으나 복부비만이 있고 하지의 근육량이 감소되어 있으면서 인슐린저항성을 갖는 당뇨병 환자에서는 치료효과가 있음을 시사하였다.

인슐린저항성은 죽상경화증을 유발하고 진행시키는 데 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 이에 관여하는 여러 요인 중에서, 저밀도지단백 콜레스테롤 농도의 증가, 중성지방의 증가, 유리지방산의 농도의 증가 및 고밀도지단백 콜레스테롤 농도의 감소 등이 있는데 본 연구에서는 성장호르몬 치료군에서 이들 이상 지혈증의 소견이 복부비만에 따른 인슐린저항성이 완화되면서 유의하게 개선되었다. 또한 인슐린저항성과 관련이 깊은 것으로 알려진 PAI-1³³⁾과 fibrinogen^{34,35)} 농도도 성장호르몬 치료 후에 의미있게 감소됨을 관찰하였다. 따라서 인슐린저항성을 완화시킴으로써 죽상경화증의 여러 가지 위험 요소가 개선됨은 성장호르몬 치료의 중요한 효과라고 생각된다.

본 연구에서 성장호르몬 치료 기간 중에는 혈당이 치료전에 비하여 유의하게 개선되지 않았지만, 치료

종료 후 1개월에 측정된 혈당은 의미있게 개선됨을 관찰하였다. 이에 대한 기전은 확실하지는 않으나 성장호르몬 투여 시에는 당신생이 증가되었기 때문에 고혈당이 개선되지 않다가 치료 종료 후 인슐린저항성과 인슐린분비능이 개선되어 고혈당이 개선되는 것으로 생각된다. 인슐린분비능의 개선은 본 연구에서 C-펩타이드가 대조군에서는 변화가 없었는데 성장호르몬 치료군에서는 유의하게 증가된 것으로 나타났다. 물론 혈청 C-펩타이드가 증가한 것은 지방산, 포도당 독성 및 지질독성의 개선에 따라 나타난 것으로도 생각할 수 있으나, 이에 대해서는 앞으로 더 많은 연구가 있어야 할 것으로 생각한다.

지금까지 당뇨병 환자에서 성장호르몬을 사용하여 그 효과를 관찰한 연구는 국내에서는 거의 없는 실정이며, 남 등³⁶⁾이 당뇨병 환자를 대상으로 성장호르몬의 효과를 보고하였으나 이들 대상군은 당화혈색소가 평균 6.5%인 매우 경미한 당뇨병 환자를 대상으로 체중감소효과와 내분비학적 변화를 관찰하였다. 본 논문은 혈당이 잘 조절되고 있지 않은(평균 당화혈색소가 10.0%) 환자를 대상으로 하였으며 이에 따른 인슐린저항성과 죽상경화증 위험요소의 변화를 관찰한 결과, 기존의 보고와는 달리, 체중감량효과는 없었음에도 불구하고 인슐린저항성과 죽상경화증의 위험요소가 개선됨을 관찰하였다. 이는 성장호르몬이 체중감량제로의 역할보다는 복부비만을 완화하여 인슐린저항성을 개선하는 효과를 나타내기 때문으로 생각된다.

이상의 연구 결과로 복부비만에 의한 인슐린저항성이 동반되고 성장호르몬 분비기능이 저하된 당뇨병환자에게 식사 및 운동요법과 함께 성장호르몬을 투여하면 내장비만과 인슐린저항성을 개선하여 당뇨병 조절과 죽상경화증의 위험요소를 개선함에 효과적인 것으로 생각된다.

요 약

연구배경: 복부비만은 당뇨병, 고혈압, 고지혈증, 죽상경화증 등 여러 대사질환과 더욱 밀접한 관련성이 있으며, 이는 과잉 축적된 내장지방이 인슐린저항성을 야기하여 죽상경화증 위험요소를 악화시키기 때문으

로 생각한다. 성장호르몬은 체지방을 감소시키고 근육량을 증가시키는 작용이 있어 내장형 비만을 감소시키고 근육량을 증가시켜 인슐린저항성을 감소시키고 아울러 이에 동반되는 여러 죽상경화증과 관계된 요소들을 개선시킬 것으로 기대된다. 하지만 그동안 혈당조절이 되지 않은 당뇨병환자에서 성장호르몬의 효과를 본 연구는 찾아보기 어려운 실정이다. 따라서 본 연구는 복부비만으로 인슐린저항성이 동반되어 있고 혈당조절이 불량한 당뇨병 환자에게 성장호르몬을 투여하여 인슐린저항성의 개선과 이에 따른 혈당의 조절 및 죽상경화증 위험요소의 변화를 관찰하고자 하였다.

방법: 혈당조절이 되지 않은 16예의 비만한 제2형 당뇨병 환자를 성장호르몬(GH; 1 unit/d, 5 times/week)과 식사 및 운동요법을 병행하여 12주간 치료하였고, 8예의 대조군 당뇨병 환자는 식사와 운동요법만을 시행하였다. 본 연구에 참여한 환자는 모두 저혈당에 의한 성장호르몬 분비 검사에서 $5 \mu\text{g/L}$ 이하였다. 치료 시작전과 후에 생화학검사 및 CT를 이용하여 복부지방과 대퇴부근육 면적을 측정하였다. 인슐린저항성은 인슐린내성검사에 의하여 치료 전후에 측정하였다.

결과: 1. 내장지방면적/피하지방면적 비(VFA), 내장지방면적/대퇴근육면적 비(VMA) 및 허리둘레 비는 성장호르몬 치료군에서 대조군에 비하여 유의한 감소를 보였으나, 체중의 차이는 없었다. 2. 인슐린저항성은 성장호르몬 치료군에서 유의하게 개선되었다. 또한 혈장 유리지방산, fibrinogen 및 plasminogen activator inhibitor-1은 성장호르몬 치료군에서 유의하게 감소되었다. 혈당과 당화혈색소는 성장호르몬 치료 완료 후 1개월에 성장호르몬 치료군에서 유의하게 감소하였다. 4. 인슐린양성장인자-1 (insulin-like growth factor-1), 혈청 C-펩타이드는 성장호르몬 치료군에서 유의하게 증가되었다.

결론: 이상으로 복부비만에 의한 인슐린저항성이 동반된 혈당 조절이 불량한 당뇨병 환자에게 식사 및 운동요법과 함께 성장호르몬을 투여하면 체중 감량은 없으면서 복부비만과 인슐린저항성이 개선되고 더불어 혈당 조절 및 죽상경화증의 위험요소가 유의하게 개선됨을 관찰하였다.

참 고 문 헌

- DeFronzo RA, Ferrannini E: *Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes Care 14:173, 1991*
- Reaven GM: *Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 37:1595-1607, 1988.*
- 김진성, 박건상, 이윤용, 박도준, 신찬수, 박경수, 김성연, 조보연, 이홍규, 고창준, 김현규, 박용수, 권순자: 한국인 인슐린저항성 증후군의 특성. *당뇨병 22:84-92, 1998*
- 김상욱, 김진엽, 김은숙, 김영일, 김형오, 이무송, 박중열, 홍성관, 이기엽: 정읍지역 주민에서 인슐린저항성증후군의 유병율. *당뇨병 23:70-78, 1999*
- 박석원, 윤용석, 안철우, 남재현, 권석호, 송민경, 한설혜, 차봉수, 송영득, 이현철, 허갑범. 인슐린저항성의 평가에 있어서 단시간 인슐린 내성검사의 유용성. *당뇨병 22:199-208, 1998*
- 허갑범, 이현철, 임승길, 송영득, 박은주, 윤지영, 이종호, 이영해: 한국 중년 성인에서 관상동맥경화증의 위험요인들과 혈청 인슐린 농도와의 관계. *대한내과학회지 49:819-828, 1995*
- 김원배, 이문규, 오병희, 김성연, 박영배, 조보연, 최윤식, 이홍규, 서정돈, 이영우, 고창순, 민헌기: 본태성 고혈압에서의 인슐린저항성. *당뇨병 14:55-63, 1990*
- 정성애, 박시훈, 신길자, 이우형: 관상동맥질환의 위험인자로서의 인슐린저항성의 역할에 대한 연구. *순환기 26:35-43, 1996*
- Reaven GM: *Syndrome X: 6 years later. J Int Med 236:13-22, 1994*
- Marshall S, Garvey WT, Traxinger RR: *New insights into the metabolic regulation of insulin action and insulin resistance: role of glucose and amino acids. FASEB J 5:3031-3035, 1991*
- Randle PJ, Arland PB, Hales N, Newsholme EA: *The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. Lancet 1:785-789, 1963*
- Ludvik BJ, Nolan J, Sacks D, Olefsky J: *Effect of obesity on insulin resistance in normal subjects and patients with NIDDM. Diabetes 44:1121-1125, 1995*
- Bjorn torp P: *Abdominal obesity and the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes/metabolism Rev 4:615-622, 1988*
- Tarui S, Fujioka S, Tokunaga K, Matsuzawa Y: *Comparison of pathophysiology between subcutaneous type and visceral type obesity, in Bray GA, LeBlanc J, Inoue S, Suzuki M(eds): Diet and Obesity. Tokyo, Japan Scientific Societies Press, 1988, pp 143-152*
- Fujioka S, Matsuzawa Y, Tokunaga K, Tarui S: *Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. Metabolism 36:54-59, 1987*
- Kanai H, Matsuzawa Y, Katani K, Keno K, Kobatake T, Nagai Y, Fujioka S Tokunaga K, Tarui S: *Close observation of intra-abdominal fat accumulation to hypertension in obese women. Hypertension in obese women. Hypertension 16:484-490, 1990*
- Bevilacqua S, Bonadonna R, Buzzigoli G, Boni C, Ciociaro D, Maccari F, Giorico MA, Ferrannini E: *Acute elevation of free fatty acid levels leads to hepatic insulin resistance in obese subjects. Metabolism 36:570-574, 1990*
- Garg A: *Insulin resistance in the pathogenesis of dyslipidemia. Diabetes Care 19:387-389, 1996*
- Grunfeld C, Feingold KR: *The metabolic effects of tumor necrosis factor and other cytokines. Biotherapy 3:143-158, 1991*
- Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM: *Increased adipose tissue expression*

- ssion of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 95:2409-2415, 1995
21. Feinstein R, Kanety H, Papa MZ, Lunenfeld B, Karasik A: Tumor necrosis factor- α suppresses insulin-induced tyrosine phosphorylation of insulin receptor and its substrates. *J Biol Chem* 268:26055-26058, 1993
 22. Alessi MC, Peiretti F, Morange P, Henry M, Nalbone G, Juhan-Vague I: Production of plasminogen activator inhibitor 1 by human adipose tissue: possible link between visceral fat accumulation and vascular disease. *Diabetes* 46: 860-7, 1997
 23. Roden M, Price TB, Perseghin G, Petersen KF, Rothman DL, Cline GW, Shulman GI: Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. *J Clin Invest* 97:2859-65, 1996
 24. Salomon F, Cuneo RC, Hesp R, Sonksen PH: The effects of treatment with recombinant human growth hormone on body composition and metabolism in adults with growth hormone deficiency. *N Engl J Med* 321:1797-1803, 1989
 25. Jorgensen JO, Pedersen SA, Thuesen L, Jorgensen J, Ingemann-Hansen T, Skakkebaek NE, Christiansen JS: Beneficial effects of growth hormone treatment in GH-deficient adults. *Lancet* 1:1221-1225, 1989
 26. Binnerts A, Swart GR, Wilson JH, Hoogerbrugge N, Pols HA, Birkenhager JC, Lamberts SW: The effect of growth hormone administration in growth hormone deficient adults on bone, protein, carbohydrate and lipid homeostasis, as well as on body composition. *Clin Endocrinol* 37:79-87, 1992
 27. Quabbe HJ, Bratzke HJ, Sigers U: Studies on the relationship between plasma free fatty acids and growth hormone secretion in man. *J Clin Invest* 51:2388-2398, 1972
 28. World Health Organization Pacific Region: International Association for the study of obesity: International Obesity Task Force: Zimmet P, Inoue S: The Asia-Pacific perspective: Redefining Obesity and its Treatment, 1999
 29. Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X, Schneider S: The metabolically obese, normal-weight individual revisited. *Diabetes* 47:699-713, 1998
 30. Lebovitz HE: Effects of oral antihyperglycemic agents in modifying macrovascular risk factors in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 22:C41-4, 1999
 31. 남수연, 김은숙, 김경래, 신재호, 차봉수, 송영득, 임승길, 이현철, 허갑범: 성인비만증에서 저열량 식사요법과 병용한 성장호르몬의 치료효과. 대한내분비학회지 12:571-583, 1997
 32. Vance ML, Mauras N: Growth hormone therapy in adults and children. *N Engl J Med* 341: 1206-16, 1999
 33. Potter van Loon BJ, Klufft C, Radder JK, Blankenstein MA, Meinders AE: The cardiovascular risk factor plasminogen activator inhibitor type 1 is related to insulin resistance. *Metabolism* 42:945-949, 1993
 34. Juhan-Vague I, Thompson SG, Jespersen J: Involvement of the hemostatic system in the insulin resistance syndrome: a study of 1500 patients with angina pectoris. *Arterioscler Thromb* 13:1865-1873, 1993
 35. Landin K, Tengborn L, Smith U: Elevated fibrinogen and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) in hypertension are related to metabolic risk factors for cardiovascular disease. *J Intern Med* 227:273-278, 1990
 36. 남수연, 김경래, 송영득, 임승길, 이현철, 허갑범: 비만한 제2형 당뇨병환자에서 성장호르몬 치료효과. 대한내분비학회지 14:27-39, 1999