

그레이브스병 환자에서 갑상선 기능
회복이 혈청 아디포사이토카인에 미치는
영향

연세대학교 대학원
의 학 과
정 한 영

그레이브스병 환자에서 갑상선 기능
회복이 혈청 아디포사이토카인에 미치는
영향

지도교수 김 경 래

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2007년 5월 일

연세대학교 대학원

의 학 과

정 한 영

정한영의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 _____인

심사위원 _____인

심사위원 _____인

연세대학교 대학원

2007 년 5월 일

감사의 글

지난 해 11월부터 올해 4월까지 본 논문에 대한 연구계획 및 실험을 진행하였습니다. 환자군의 특성상 비록 적은 수의 환자를 대상으로 실험하였음에도 불구하고 검사를 진행하고 경과 관찰을 하면서 시행착오도 겪고, 실험지식으로 많은 것을 배울 수 있었으며, 하나의 논문이 나올때까지 얼마나 심혈을 기울이는지에 대해 알 수 있었습니다.

또 경험이 부족하여, 방향설정등에 어려움이 있을 때 세심하게 지도해주시고, 환자군 설정 및 실험에 많은 가르침 및 충고를 베풀어주신 김경래 선생님께 진심으로 감사드립니다.

그리고, 논문 완성까지 많은 조언 및 도움을 주신 안철우 선생님과 김현숙 선생님께도 진심으로 감사를 드립니다.

끝으로 오늘날까지 끊임없는 사랑과 격려를 주신 아버지와 어머니께 진심으로 감사드립니다.

저자 씀

차례

국문요약	1
I. 서론	3
II. 재료 및 방법	7
1. 연구대상	7
2. 연구방법	7
가. 신체계측 및 임상정보 수집	7
나. 생화학적 지표 및 아디포사이토카인 측정	8
다. 통계처리	8
III. 결과	9
1. 그레이브스병 진단 당시 신체계측 및 생화학적 지표 결과 분석	9
2. 항갑상선 약물 투여후 갑상선 기능 안정화 후의 신체 계측 생화학 지표 변화	13
3. 연관 변수간의 상관관계 분석	14
4. 성별 차이에 따른 아디포사이토카인의 변화	18
5. 항갑상선 약물 종류에 따른 아디포사이토카인의 변화	19
IV. 고찰	20
V. 결론	25
VI. 참고문헌	26
영문요약	30

그림 차례

Figure 1. Adipocytokines implicated in energy homeostasis, insulin sensitivity (IS), insulin resistance (IR) and atherothrombosis	5
Figure 2. Relationship between total percentage change in Leptin and HDL-cholesterol rate	17

표 차례

Table 1. Clinical and biochemical characteristics of the patients	11
Table 2. Adipocytokine concentrations of the patients with appropriate therapy	12
Table 3. Correlation of adiponectin and leptin to rates of variables	15
Table 4. Correlation of resistin and RBP-4 to rates of variables	16
Table 5. Change of Adipocytokine according to the medication	19

<국문요약>

그레이브스병 환자에서 갑상선 기능 회복이 혈청 아디포사이토카인에 미치는 영향

목적: 지방조직은 렙틴, 아디포넥틴, 레지스틴 및 RBP-4(retinol-binding protein-4) 등과 같은 아디포사이토카인을 분비하는 대사 조절 조직이며, 그레이브스병 환자에서 갑상선 호르몬 수치에 따른 대사 및 신체계측지수의 변화는 잘 알려져 있다. 따라서 본 연구에서는 아디포사이토카인이 그레이브스병과 같은 대사 항진 및 체중 감소의 상태에서 항갑상선 약물을 투여하여 정상 기능으로 회복되었을 때 아디포사이토카인 및 각종 대사 지표를 비교함으로써 기초대사량과 아디포사이토카인의 관계를 분석하고, 이들사이의 인과관계를 밝혀, 비만 및 대사증후군, 당뇨병과 같은 질환에서의 비만 치료에 도움이 되고자 하였다.

대상 및 방법: 20명의 그레이브스병 환자를 대상으로 진단 당시와 치료후 갑상선 기능이 정상화된 상태에서 신체계측지수(키, 체중, 체질량지수, 허리둘레)의 변화 및 생화학적 지표(포도당, 콜레스테롤, 인슐린 저항성(HOMA-IR index)) 및 아디포사이토카인의 변화를 관찰하였다.

결과: 그레이브스병 진단 당시와 갑상선 기능이 회복된 상태를 비교한 결과, 신체계측지수, 총콜레스테롤, 고밀도 및 저밀도 지단백 콜레스테롤의 유의한 증가를 보였으며, 인슐린 저항성은 진단 당시 높은 수치였다가 갑상선 기능 회복시 감소하였고, 아디포사이토카인의 수치 중 렙틴, 레지스틴, RBP-4에서 통계적으로 유의한 증가를 가져왔다. 아디포사이토카인의 증가 또는 감소 비율에

대한 연관성을 관찰한 결과, 고밀도 지단백 콜레스테롤과 렙틴의 증가 비율만 양의 상관관계를 가지며, 신체계측지수, 인슐린 저항성, 갑상선호르몬 수치, 생화학적 지표와의 연관성은 통계적으로 유의하지 않았다. 성별차이에서는 렙틴만 여성이 남성에 비해 2배 높게 측정되었으며, 약제에 따른 아디포사이토카인의 변화 또한 통계적으로 유의하지 않았다.

결론: 갑상선 기능이 회복되면서, 신체계측지수 및 생화학적 지표의 유의한 변화 및 렙틴, 레지스틴, RBP-4의 유의한 증가가 관찰되었으나, 각각의 변수와의 연관성이 없어 아디포사이토카인은 갑상선 기능 이상에서 대사지표의 변화에 있어 그 역할의 연관성이 떨어지며 인슐린 저항성 변화에 영향을 주지 않는다.

핵심되는 말 : 그레이브스병, 아디포넥틴, 렙틴, 레지스틴, RBP-4

그레이브스병 환자에서 갑상선 기능
회복이 혈청 아디포사이토카인에 미치는 영향

<지도교수 김경래>

연세대학교 대학원 의학과

정 한 영

I. 서론

최근 식생활 문화의 개선, 서구화 및 산업화에 따른 경제적 발전에 따라 우리나라에서 비만, 대사증후군 및 당뇨병의 유병률이 점차 증가하는 추세에 있다. 2001 년 National Education Cholesterol Program Adult Treatment Panel III(NCEP ATP III)에서 정의한 우리나라 대사 증후군의 유병률을 조사하였을 때, 동양인에서 복부 비만 기준인 남자 > 90cm, 여자 > 80cm 을 적용하면 성인 남자 19.9%, 여자 23.7%로 나타났으며, 40 대 이후 그 빈도가 급격히 증가하고 있다. 비만도에 따른 대사증후군의 유병율을 보면 체질량지수 25 kg/m² 의 비만인에서는 약 반수의 성인이 대사증후군을 동반하고 있다. 대사증후군 및 비만, 당뇨병이 각종 합병증을 일으켜 사망률에 기여하는 점을 반영할 때 비만과 지방대사에 대한 기초적인 연구가 이루어져야 할 필요성이 있다.

지방조직은 대사에 관여하는 여러 호르몬을 분비하는 것으로

알려져 있으며, 이를 아디포사이토카인(adipocytokine)이라 하는데, 이 중 대표적인 것으로 아디포넥틴(adiponectin), 렙틴(leptin), 레지스틴(resistin), RBP-4(retinol-binding protein-4)이 있으며 식욕 조절, 에너지 대사, 인슐린 저항성 및 동맥경화 저해 효과 등 다양한 역할을 하는 것으로 알려져 있다(Figure 1)¹.

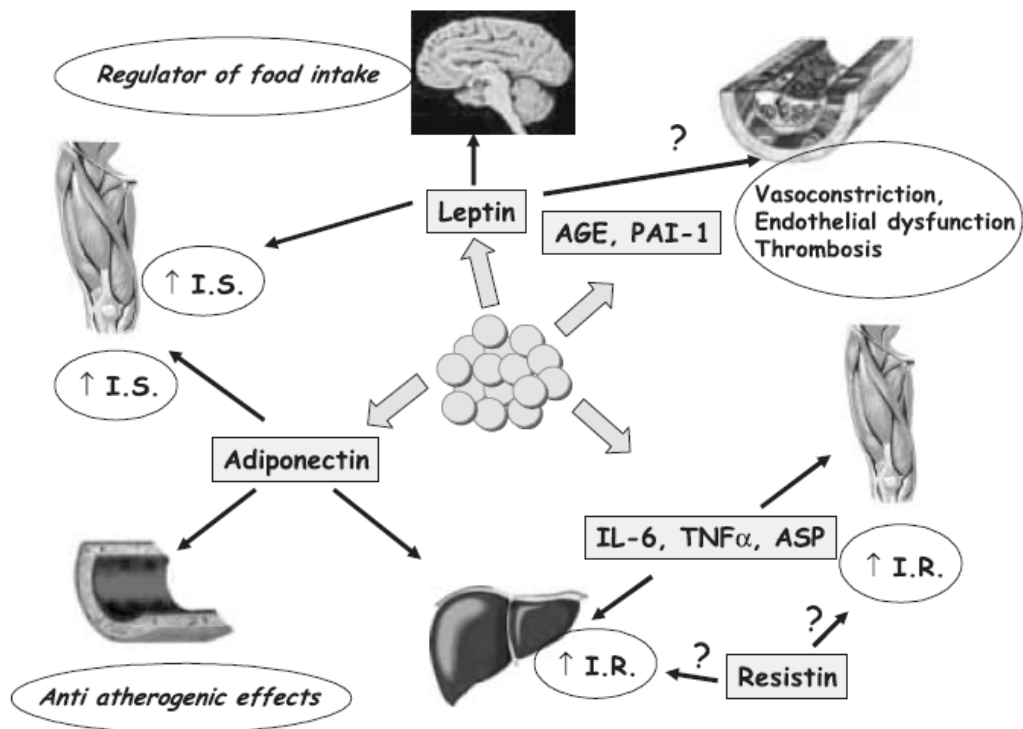


Figure 1. Adipocytokines implicated in energy homeostasis, insulin sensitivity (IS), insulin resistance (IR) and atherothrombosis. Excessive production of interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor alpha (TNF- α), acylation stimulating protein (ASP) deteriorates insulin action in muscle and/or in liver, whereas increased angiotensin (AGE) and PAI-1 secretion favors hypertension, endothelial dysfunction and thrombosis. The role of resistin on insulin resistance is still not clear. Leptin regulates energy balance and exerts an insulin sensitizing effect. Adiponectin increases insulin action in muscle and liver and exerts an anti atherogenic effect. (T.Ronti et al. The endocrine function of adipose tissue. Clinical endocrinology 2006 ;64:358)

그레이브스병을 비롯한 갑상선 기능항진증의 경우, 대사 항진 및 체중 감소를 가져오는데, 이는 체내 총 지질 및 혈액내 지질 수치, 근육 및 지방의 총 양이 감소하여 체중 감소를 가져온다고 보고하고 있으며², Harper 등³은 탄수화물 대사에 변화를 가져와서, 약 57%에서 당내인성 장애 및 간과 말초 조직에서 인슐린 저항을 가져온다고 보고하고 있다.

따라서 본 연구는 아디포사이토카인이 그레이브스병과 같은 대사 항진 및 체중 감소의 상태에서 항갑상선 약물을 투여하여 정상 기능으로 회복되었을 때, 아디포사이토카인 및 각종 대사 지표를 비교함으로써 기초대사량과 아디포사이토카인의 관계를 분석하고, 이들의 관계를 시간적으로 분석하여 인과관계를 밝혀, 비만 및 대사증후군, 당뇨병과 같은 질환에서의 비만 조절에 도움이 되고자 하였다.

II. 재료 및 방법

1. 연구 대상

갑상선 기능 검사(T₃, free T₄, Thyroid stimulating hormone(TSH)), 갑상선 스캔(thyroid uptake and scan), 항갑상선 자가항체 검사(TSH receptor antibody, thyroid-stimulating antibody, anti-TPO antibody, anti-thyroglobulin antibody), 적혈구 침강 속도(erythrocyte sedimentation rate) 및 C-반응 단백질(C-reactive protein) 등의 결과를 종합하여 그레이브스병 환자 20명을 대상으로 하였다. 그 밖에 아디포사이토카인에 영향을 줄 수 있는 다른 동반 질환인 고혈압, 당뇨병, 비만, 허혈성 심질환, 심한 고지혈증 (혈중 총콜레스테롤 > 300 mg/dL, 혈중 중성지방 > 300 mg/dL) 환자는 제외하였다.

2. 연구방법

가. 신체계측 및 임상정보 수집

그레이브스병을 진단 받은 당시 실험 내용에 대한 설명 및 동의를 거쳐 채혈 및 신체계측 측정을 시행하였다.

병력청취를 통해 가족력 및 과거력으로 다른 질환 유무를 조사하고, 공복 혈액 채취 및 신체계측(키, 몸무게, 허리둘레)을 시행하였다. 이를 바탕으로 체질량지수(body mass index, BMI; 체중(Kg)/키²(m²)) 및 Asian-Pacific Guideline 기준에 따른 복부비만(허리둘레, 남성 >90cm, 여성 > 80cm)을 계산하였다. 이후 한 달마다 갑상선 기능 검사를 실시해 정상 갑상선 기능에 도달하여 안정화되었다고 판단될 때 진단 당시 시행했던 혈액 채취 및 신체계측을 재실시하였다.

나. 생화학적 지표 및 아디포사이토카인 측정

진단 당시와 갑상선 기능 정상화 시기 두 차례에 채혈을 시행하였다. 채혈은 10시간 이상 금식 후 시행하여 혈청 포도당, 총 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도 지단백 콜레스테롤, 저밀도 지단백 콜레스테롤 (Daiichi, Hitachi 747) 및 인슐린(Radioimmunoassay (RIA)을 측정하였다. 인슐린 저항성의 지표로는 HOMA-IR (homeostasis model assessment index for insulin resistance; 공복 혈청 포도당(mmol/L) x 공복 혈청 인슐린(U/mL)/22.5)을 사용하였다.

아디포넥틴, 렙틴, 레지스틴, RBP-4을 competitive enzyme-linked immunosorbent assay (Adipogen, Human competitive ELISA kit) 을 이용하여 측정하였고, 농도에 대한 평균치를 표준곡선을 이용하여 실측치를 계산하였다.

다. 통계처리

모든 자료의 통계는 SPSS (Windows version 12.0, SPSS Inc. IL, USA)를 이용해 분석을 시행하였다. 갑상선기능 변화에 따른 치료 전후 비교를 위해 Paired student t-test를 시행하였으며, 정규분포를 따르지 않는 비모수적인 자료에 대해 Mann-Whitney test, Kruskal-Wallis test를 시행하였다.

정성 변수간의 관계를 보기 위해 χ^2 -test를 시행하였으며, 변수의 변화량이 아디포사이토카인의 변화에 직접적인 연관성을 갖는지 보기 위해 Pearson's correlation analysis을 시행하였다.

성별차이에 따른 아디포사이토카인의 변화가 통계적 유의성이 있는지를 알기 위해 Wilcoxon two sample test를 시행하였다.

통계 결과의 유의 수준은 P 값을 0.05 미만으로 하였다.

III. 결과

1. 그레이브스병 진단 당시 신체계측 및 생화학적 지표 결과 분석

총 20명의 그레이브스병 환자 중 성별 비율은 여성이 13명이고, 남성이 7명이었다. 평균 연령은 40.7 ± 11.4 세이며 연령 범주는 20세에서부터 70세까지로 다양하였다.

신체계측지수 측정상, 진단 당시 평균 신장은 165.3 ± 7.8 cm이었으며, 체중은 58.8 ± 9.3 kg, 체질량지수는 21.45 ± 2.45 kg/m²였으며, 체중 감소 정도는 증상 호소 시기부터 진단시기까지 평균 3.5 kg으로 나타났다. 평균 허리둘레는 74.9 ± 8.4 cm이었다.

그레이브스병 치료로 갑상선 약물을 투여하였는데, 이중 프로필티오유라실(propylthiouracil)을 8명(40%)에서 시작했으며 카비마졸(carbimazole)을 투약한 경우는 8명(40%), 메티마졸(methimazole)을 투여한 군은 4명(20%)이었고, 카비마졸을 투여한 환자 중 한 명은 갑상선 결절이 동반되어 조직검사 시행상 갑상선 유두암 발견되어 투약 2개월 후 전갑상선절제술을 시행받았다.

진단 당시 갑상선 호르몬 수치는 T₃ 가 349.93 ± 180.34 ng/dL이었으며, free T₄ 가 4.34 ± 2.15 ng/dL으로 측정되었고, TSH는 20명 모두에서 0.01 μ IU/mL미만으로 측정되었다. 모든 환자에서 갑상선 자극 호르몬 수용체 항체 양성 및 갑상선 자극 항체 양성을 보였다.

생화학 지표로 시행한 혈청 포도당 수치는 106.05 ± 34.91 mg/dL이었으며, 총 콜레스테롤은 144.8 ± 33.92 mg/dL, 저밀도 지단백 콜레스테롤은 87.5 ± 23.09 mg/dL, 중성지방은 139.55 ± 63.68 mg/dL, 고밀도 지단백 콜레스테롤은 41.75 ± 8.80 mg/dL로 나타났다.

다. 혈청 인슐린은 평균 $10.37 \pm 6.65 \mu\text{IU/mL}$ (참고치 : $1.9\sim 9.9 \mu\text{IU/mL}$)로 참고치에 비해 다소 높게 나타났으며, 인슐린 저항성 (HOMA-IR) 수치는 $2.88 \pm 2.72 \text{ mU/L}$ 로 나타났다. 아디포넥틴은 평균 $8.69 \pm 6.59 \mu\text{g/L}$, 레지스틴은 $0.26 \pm 0.13 \mu\text{g/L}$, 렘틴 $7.30 \pm 6.61 \mu\text{g/L}$, RBP-4 는 $0.42 \pm 0.22 \mu\text{g/ml}$ 으로 측정되었다(Table 1,2).

Table 1. Clinical and biochemical characteristics of the patients

	Before Treatment	After Treatment	<i>P</i> -value
Weight (kg)	58.86 ± 9.34	60.75 ± 8.87	< 0.01*
WC (cm)	74.93 ± 8.40	76.2 ± 8.40	0.03*
BMI (kg/m ²)	21.45 ± 2.45	22.14 ± 2.20	< 0.01*
Glucose (mg/dL)	106.05 ± 34.91	93.5 ± 17.91	0.09
T-Chol (mg/dL)	144.8 ± 33.92	186.75 ± 24.44	< 0.01*
TG (mg/dL)	139.55 ± 63.68	141.9 ± 56.98	0.87
HDL-C (mg/dL)	41.75 ± 8.80	49.2 ± 12.61	< 0.01*
LDL-C (mg/dL)	87.5 ± 23.09	111.15 ± 23.8	< 0.01*
Insulin (μIU/mL)	10.37 ± 6.65	5.56 ± 3.85	< 0.01*
HOMA-IR(mU/L)	2.88 ± 2.72	1.34 ± 1.11	< 0.01*
TSH (μIU/mL)	<0.01 ± 0.00	0.66 ± 0.56	0.07
freeT ₄ (ng/dL)	4.34 ± 2.15	1.51 ± 0.63	< 0.01*
T ₃ (ng/dL)	349.93 ± 180.34	144.68 ± 51.57	< 0.01*

Datas are expressed by mean ± SD, except for frequency data, *Abbreviations. WC : Waist circumference, BMI : body mass index, T-Chol : Cholesterol, TG : Triglycerides, HDL-C: high density lipoprotein cholesterol, LDL-C: low density lipoprotein cholesterol, HOMA-IR : homeostasis model assessment index for insulin resistance, Comparison in variables between two groups were made by use of a Paired student t test . P : P value, P < 0.05 are defined as statistical significance (*)*

Table 2. Adipocytokine concentrations of the patients with appropriate therapy

	Before Treatment	After Treatment	<i>p</i> -value
Adiponectin($\mu\text{g/L}$)	8.69 \pm 6.59	10.98 \pm 6.62	0.06
Leptin($\mu\text{g/L}$)	7.30 \pm 6.61	10.98 \pm 5.75	0.03*
Resistin($\mu\text{g/L}$)	0.26 \pm 0.13	0.50 \pm 0.44	< 0.01*
RBP-4($\mu\text{g/mL}$)	0.42 \pm 0.22	0.60 \pm 0.36	0.04*

Datas are expressed by mean \pm SD, except for frequency data, *Comparison in variables between two groups were made by use of a Paired student t test . P : P value, P < 0.05 are defined as statistical significance (*)*

2. 항갑상선 약물 투여후 갑상선 기능 안정화 후의 신체 계측 생화학 지표 변화

항갑상선약물 투여후 갑상선 기능이 정상으로 회복되는데 걸리는 시간은 평균 3.46 ± 0.90 개월이었으며, 치료 후 갑상선 호르몬 수치는 TSH 0.66 ± 0.56 μ U/mL, free T4 1.51 ± 0.63 ng/dL, T3 144.68 ± 51.57 ng/dL 로 치료 전에 비하여 감소하였다.

갑상선 기능이 정상화된 후 체중은 치료 전에 비해 평균 2.7 kg 증가하는 양상을 보였으며, 평균 체중은 60.75 ± 8.87 kg으로 유의하게 증가하였으며($P < 0.01$), 체질량지수(BMI)는 통계적으로 유의하게 증가했고($P < 0.01$), 허리둘레 또한 76.2 ± 8.4 cm 로 유의하게 증가하였다($P = 0.03$).

혈청 총 콜레스테롤도 통계적으로 유의하게 증가하였으며 (144.8 ± 33.92 mg/dL vs 186.75 ± 24.44 mg/dL, $P < 0.01$), 중성지방은 증가하였으나 통계적으로 유의하지 않았으며($P = 0.87$), 고밀도 지단백 콜레스테롤 및 저밀도 지단백 콜레스테롤은 각각 유의한 증가를 보였다(표1).

혈청 포도당은 평균치의 감소를 보였으나, 통계적으로 유의하지 않았으며($P = 0.09$), 인슐린 수치가 치료 후 감소하여 인슐린 저항성 (HOMA- IR index) 또한 갑상선 기능이 회복됨에 따라 감소하였다 (2.88 ± 2.72 mU/L vs 1.34 ± 1.11 mU/L, $P < 0.01$).

혈청 아디포넥틴은 갑상선 기능 항진 상태에서 정상인 참고치에 비해 큰 차이를 보이고 있지 않으나, 항갑상선약물 투여한 후 아디포넥틴 평균치의 상승소견을 보였고, 이는 통계적으로 유의하지는 않았다 (8.699 ± 6.59 μ g/L vs 10.98 ± 6.62 μ g/L, $P = 0.06$). 이를 체질량지수와의 연관성을 보기 위해 Pearson's correlation analysis로 통계 분석하였으나 통계적인 유의성은 없었다.

혈청 렙틴의 경우 갑상선 기능이 정상화가 되면서 유의한 증가를 보였다($7.30 \pm 6.61 \mu\text{g/L}$ vs $10.98 \pm 5.75 \mu\text{g/L}$, $P = 0.03$).

혈청 레지스틴은 이전에 다른 문헌 보고에서는 정상 갑상선 기능 회복 및 체질량지수의 증가에서 감소 소견을 보이고 있는데 반하여⁴, 본 실험에서는 갑상선 기능이 회복되면서 수치가 증가되었다($0.26 \pm 0.13 \mu\text{g/L}$ vs $0.50 \pm 0.44 \mu\text{g/L}$, $P < 0.01$).

혈청 RBP-4 또한 진단 당시에 비해 치료 이후 유의한 수치의 증가를 보였다($0.42 \pm 0.22 \mu\text{g/mL}$ vs $0.60 \pm 0.36 \mu\text{g/mL}$, $P = 0.04$).

3. 연관 변수간의 상관관계 분석

아디포넥틴, 렙틴, 레지스틴 및 RBP-4 와 TSH, free T4, T3 수치 간의 연관성을 보기 위해 Pearson's correlation analysis을 하였으나, 통계적 유의성을 보이지 않았으며, 아디포사이토카인과 신체계측지수 간의 상관관계 분석에서도 연관성은 없었다(Table 3,4).

또한 인슐린 저항성(HOMA -IR index)의 변화 또한 아디포사이토카인의 수치 변화에 있어서 직접적인 연관성은 없었다. 이를 체질량지수, 체중변화, 허리둘레변화, 나이로 보정하였으나 연관성을 보이지 않았다. 갑상선 기능이 정상화되는데 걸리는 시간과 아디포사이토카인과의 상관관계수에서도 유의한 차이는 없었다.

그러나, 고밀도 지단백 콜레스테롤의 변화가 렙틴의 변화에 있어서 통계적으로 유의한 양의 상관관계를 보였다(Figure 2).

Table 3. Correlation of adiponectin and leptin to rates of variables

Change rate	Adiponectin		Leptin	
	r	P	r	P
Weight	-0.09	0.68	-0.34	0.14
BMI	-0.10	0.69	-0.34	0.13
WC	-0.17	0.45	-0.17	0.46
T ₃	0.04	0.85	-0.04	0.84
Free T ₄	0.13	0.57	0.03	0.91
TSH	-0.12	0.58	-0.23	0.32
HOMA-IR	0.01	0.95	0.38	0.09
T-Chol	-0.08	0.72	0.34	0.12
LDL-C	-0.17	0.45	0.27	0.23
TG	-0.31	0.18	-0.33	0.15
HDL-C	0.26	0.25	0.59	0.01

Abbreviations. WC : Waist circumference, BMI : body mass index, T-Chol : total Cholesterol, TG : Triglycerides, HDL-C: high density lipoprotein cholesterol, LDL-C: low density lipoprotein cholestserol, HOMA -IR : homeostasis model assessment index for insulin resistance

Table 4. Correlation of resistin and RBP-4 to rates of variables

Change rate	Resistin		RBP-4	
	r	P	r	P
Weight	-0.13	0.55	-0.21	0.36
BMI	-0.34	0.13	-0.21	0.35
WC	0.01	0.97	-0.03	0.88
T ₃	-0.13	0.56	-0.02	0.90
FreeT ₄	0.18	0.45	-0.19	0.40
TSH	-0.06	0.78	0.07	0.75
HOMA-IR	-0.03	0.88	-0.04	0.86
T-Chol	0.24	0.28	0.20	0.38
LDL-C	0.07	0.75	0.36	0.10
TG	0.09	0.68	0.04	0.85
HDL-C	0.18	0.43	-0.11	0.62

Abbreviations. WC : Waist circumference, BMI : body mass index, T-Chol : total Cholesterol, TG : Triglycerides, HDL-C: high density lipoprotein cholesterol, LDL-C: low density lipoprotein cholestserol, HOMA -IR : homeostasis model assessment index for insulin resistance

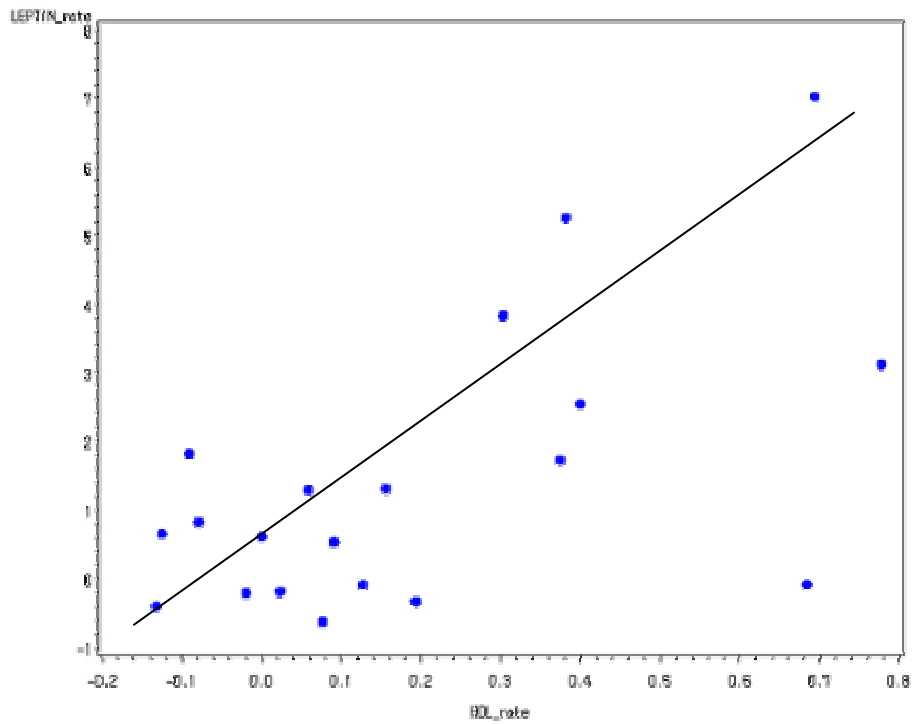


Figure 2. Relationship between total percentage change in Leptin and HDL-cholesterol rate. *As HDL-cholesterol rate increased, total percentage change in Leptin also increases showing positive linear correlation (ANOVA general linear model. $r = 0.59$, $P < 0.01$)*

4. 성별 차이에 따른 아디포사이토카인의 변화

렙틴은 여성에서 15.00 $\mu\text{g/L}$, 남성에서 8.07 $\mu\text{g/L}$ 로 두 배 정도 여성에서 높게 나타났으며, Wilcoxon two sample test 시행한 결과 유의한 차이가 있었다($P = 0.01$).

아디포넥틴은 여성에서 평균 12.71 $\mu\text{g/L}$, 남성에서 9.30 $\mu\text{g/L}$ 으로 여성에서 수치가 높게 나타났으나 통계적 유의성은 없었다($P = 0.23$).

마찬가지로 레지스틴 또한 여성에서 12.5 $\mu\text{g/L}$, 남성에서 9.38 $\mu\text{g/L}$ 로 여성에서 좀 더 높게 나타났으나 통계적으로 유의한 차이는 없었으며($P = 0.26$), RBP-4 는 여성 10.15 $\mu\text{g/L}$, 남성 11.14 $\mu\text{g/L}$ 의 평균 수치를 보이며 통계상에서 유의한 차이는 없었다.

5. 항갑상선 약물 종류에 따른 아디포사이토카인의 변화

항갑상선 약물의 종류에 따라 아디포사이토카인의 변화가 유의한 차이가 있는지를 보기 위하여 Wilcoxon two sample test, Kruskal-Wallis test를 하였으나, 모든 약물에서 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다(Table 5).

Table 5. Change of Adipocytokine according to the medication

Medication	χ^2	<i>P value</i>
Adiponectin	4.69	0.09
Leptin	1.86	0.39
Resistin	5.49	0.06
RBP-4	0.25	0.87

IV. 고찰

본 연구에서는 갑상선 기능의 변화에 따른 신체계측지수의 변화 및 기본 생화학적 수치, 아디포사이토카인의 변화를 비교하였다. 갑상선 기능 항진상태에서 정상 기능으로 안정화되면서 체중 및 체질량지수, 허리둘레의 유의한 증가 및 생화학적 지수의 유의한 변화(총 콜레스테롤 및 고밀도 지단백 콜레스테롤, 저밀도 지단백 콜레스테롤 수치의 증가, 인슐린의 감소, 인슐린 저항성의 감소)가 있었다. 그리고 아디포넥틴을 제외한 아디포사이토카인의 유의한 수치 증가를 보였다.

아디포넥틴은 백색 지방 세포에서 분비되는 244 개의 아미노산으로 이루어졌으며, 이전의 연구에서도 비만 및 2형 당뇨병환자와 같이 인슐린 저항 상태를 갖는 환자를 대상으로 한 연구에서는 수치가 감소하는 것으로 보고되어 왔다⁵. 그러나 갑상선 기능 항진증을 가지고 있는 환자에 대한 연구에서는 갑상선 기능의 변화 자체와 아디포넥틴의 수치의 변화와는 상관성이 없는 것으로 나타났으며⁶, 본 연구에서도 갑상선 기능이 정상화되면서 수치의 변화를 보였으나 통계적으로 유의하지 않았다. 또한, 직접적인 연관성을 보기 위해 단순 상관 연관 계수를 이용한 통계 분석을 시행하였을 때 갑상선 호르몬의 변화율 또는 체질량지수의 변화율, 인슐린 저항의 변화율이 아디포넥틴의 변화율에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 따라서 갑상선 기능 항진 상태에서 인슐린 저항이 증가되어 있는 것은 아디포넥틴의 영향을 받지 않는 것으로 고려된다.

아디포넥틴은 혈청 중성지방 및 apo B, apo E 등에 음의 상관관계를 갖는다고 알려져 있으며, 고밀도 지단백 콜레스테롤 및 apo A-I 수치와는 양의 상관관계를 갖는다고 알려져 있다⁷. 그러나 본 연구에서는

중성지방이 아디포넥틴의 변화에 있어서 영향을 주지 않는 것으로 나타났다.

렙틴은 식욕 조절과 관련된 물질로, 렙틴 수용체에 돌연변이를 일으킨 *ob/ob* 쥐의 경우 식욕이 증가한 상태로 비만을 일으키며, 렙틴을 투여시 식욕 감소 및 체중 감소, 성장을 가져오는 것으로 알려져 있다⁸. 렙틴 유전자는 7 번의 장완에 있는 20 kilobase 의 DNA 로 구성되어 있으며, 외부에서 렙틴을 투여하면 시상하부, 간, 소장 에 있는 렙틴 억제와 관련된 리보핵산이 증가하여 렙틴의 작용을 저해한다. 음식을 하는 동안 지방세포에서 렙틴의 분비는 떨어지며, 렙틴의 분비에는 인슐린, 당질코르티코이드 등이 관여하는 것으로 알려져 있다⁹⁻¹⁰.

정상인에서는 체질량지수의 변화에 따른 렙틴의 음의 상관관계에 대해 잘 알려져 있으나, 갑상선 호르몬과 관련되어 렙틴의 변화에 대한 문헌 보고를 살펴보면, 전혀 영향을 주지 않는다는 연구에서부터 갑상선 기능 항진시 렙틴 수치가 감소하는 경우까지 다양하게 보고되고 있으며¹¹⁻¹³, 갑상선 기능 항진증 환자의 대부분에서 렙틴 수치가 떨어져 있고, 체질량지수와 무관한 변화를 보인다고 보고하고 있다¹⁴.

렙틴의 경우 성별에 따른 차이가 있는 것으로 보고되고 있는데¹⁵, 특히 갑상선 기능 항진증 환자 중 같은 체질량지수를 갖는 경우에도 여자에 비해 남자에서 유의한 감소를 보이며, 이에 대해 Rosenbaum 등¹⁵ 은 지방세포에서 렙틴의 생산이 테스토스테론의 영향을 받아 억제되어 낮은 수치를 보이는 것으로 가설을 세우고 있으며, 여성에서는 같은 체중이라 하여도 체내 지방 비율이 높아 차이가 나타나는 것으로 생각되나, 이에 대한 구체적인 연구는

되어있지 않은 상태이다. 본 연구에서도 여성에서의 렙틴 수치가 남성에 비해 약 2 배 높게 나타나고 있으며 통계적 유의성이 있는 것으로 나타났다.

Wahrenberg 등¹⁶은 렙틴의 분비가 갑상선 기능 변화와 무관하며, 항갑상선 약물 투여에 대해 전혀 영향을 받지 않는다고 보고하고 있다. 본 연구에서도 렙틴 수치가 갑상선 기능이 정상화되면서 증가하는 수치를 보였으나, 직접적인 연관성을 보기 위해 체질량지수의 변화율, 갑상선 호르몬의 변화율, 인슐린 저항계수간의 변화율을 렙틴의 변화율과 같이 통계 분석한 결과 유의한 연관 관계를 갖지 않았으며 약물간에 따른 변화의 차이도 보이지 않았다. 따라서 렙틴의 변화는 갑상선 호르몬이 직접적인 영향을 준다고 보다는 갑상선 호르몬 변화에 따른 대사의 변화로 간접적인 영향을 받을 가능성이 크며, 그 영향성은 인슐린 저항성 또는 체질량지수의 변화보다 큰 영향을 끼쳐 정상인과는 다른 결과를 가져오는 것으로 예상된다. 그러한 영향 변수로서 다른 아디포사이토카인이 영향을 줄 수 있을 것으로 가정되어 통계 분석을 시행하였으나, 아디포사이토카인 사이에서는 서로 영향을 받지 않는 것으로 나타났다.

레지스틴(Resistin, FIZZ3/ADSF)은 치아졸리딘다이온 (thiazolidinediones)의 연구에서 발견된 지방세포에서 분비되는 펩타이드로, 비만한 쥐에서 증가되어 있고 이를 치아졸리딘다이온으로 치료하는 경우 수치가 감소하는 것으로 알려져 있다¹⁷. 따라서 인슐린 저항과 관련되어 인슐린의 역할과 반대되며, 비만 환자에서 수치가 증가하며, 최근에는 레지스틴이 간에 작용하여 인슐린 작용을 저해하여 포도당 생성을 증가시키는 역할을 한다고 알려져 있다¹⁸.

레지스틴의 경우 이전의 논문 보고에 의하면 갑상선 기능 항진 상태에서는 그 수치가 증가되었다가 갑상선 기능 상태가 정상화되면서 감소되는 것으로 보고되고 있으나¹⁹, 본 연구에서는 갑상선 기능이 정상화되면서 오히려 증가하는 양상으로 나타났다. 본 연구에서 레지스틴에 대한 실험 진행 당시 표준값에 대한 표준 곡선 대입에 있어서 표준치 값이 곡선에서 오차를 보이고 있기 때문에 추가 실험도 고려할 수 있다. 또, Nogueiras 등²⁰의 연구에 따르면 쥐실험에서 성별에 따른 레지스틴의 차이에 대해 실험을 하였는데, 수컷쥐에서 레지스틴의 리보핵산의 유전자 발현이 높게 나타나는 것을 보고하고 있어, 성별 통제에 따른 실험군 설정 또한 고려해야 할 것으로 생각된다.

RBP-4(retinol-binding protein-4) 또한 백색지방세포에서 분비되는 아디포사이토카인으로, GLUT 4의 유전적 결함을 일으킨 쥐에서는 수치가 증가한다. RBP-4를 주사하거나, 유전적 과발현된 쥐에서는 근육에서의 인슐린 신호전달의 결함을 가져오며, 간에서 PEP 카르복시화효소(phosphoenolpyruvate carboxykinase)를 내서 포도당 신생을 유발한다. 비만환자 및 2형 당뇨병환자에서 RBP-4가 지속적으로 증가되어 있으며, 이는 인슐린 저항과 관련되어 있고, 심혈관계에 있어 위험 요인이 된다. 당뇨병 환자에서 RBP-4의 증가가 있었으며, 중성지방 및 수축기 혈압, 요중 알부민 수치에 양의 상관관계를 갖고, 고밀도 지단백 콜레스테롤과는 음의 상관관계를 갖는다²¹.

본 연구에서는 갑상선 기능이 정상화되면서 RBP-4의 유의한 증가를 가져왔으나, RBP-4의 증가율이 다른 변수의 변화와 직접적인 연관성을 보이지는 않았다. 아직 갑상선 호르몬의 변화와 RBP-4의

변화에 대해 연구한 논문이 보고된 바 없으며, RBP-4값이 정규분포를 하는지와, RBP-4값에 영향을 주는 다른 인자에 대해 아직 확실히 밝혀지지 않아 이에 대한 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구에서는 갑상선 기능항진증 중 그레이브스병 환자를 대상으로 신체계측 및 생화학 지표, 아디포사이토카인의 변화로 연관성을 관찰하려 하였으나, 짧은 기간의 실험으로 일부 환자에서는 갑상선 호르몬은 정상수치가 되었으나, 갑상선자극 호르몬까지 정상화되지 못한 상태에서 추적 검사를 시행하였으며, 적은 수의 환자군 설정으로 인해 통계적 유의성에 대한 타당성 검증이 부족한 상태이다.

특히 약제간의 차이, 체질량지수 및 아디포사이토카인의 변화는 통계분석에서 유의한 결과를 가져오지 못했으나, 갑상선 호르몬의 변화 및 아디포사이토카인의 변화는 그 비율간의 양의 상관관계를 보이는 지에 대해 그래프로 나타내었을 때 비교적 양의 상관관계를 보이고 있다는 점에서, 환자수가 많아지면 통계적 유의성을 가져올 가능성이 높은 것으로 예상된다.

또한, 환자가 처음 그레이브스병을 진단 받을 당시 이전의 평소 체중에 대해 환자의 병력 청취에 의존하게 되어 회상 비뚤림(recall bias)의 가능성 또한 배제할 수 없다.

본 연구에서는 그레이브스병을 진단받은 환자만을 대상으로 진행하였으나, 정상 갑상선기능을 가진 대조군 및 갑상선 기능 저하군을 대상으로 각각에 대한 분석을 추가하면 갑상선 호르몬 변화에 대한 통계적인 유의성이 명확해지고, 체질량과의 관계성이 영향력이 큰지, 갑상선 기능의 변화가 영향력이 큰지 구체적으로 알 수 있을 것으로 예상된다.

V. 결론

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 저항성 (HOMA-IR)의 변화를 가져왔으며, 아디포사이토카인에서는 아디포넥틴을 제외한 렙틴, 레지스틴, RBP-4의 유의한 증가를 가져왔다.

그러나 신체계측수치 및 생화학수치의 변화에 따른 아디포사이토카인의 변화율에 대한 직접적인 연관성에 대해서 통계적 유의성은 없었다.

따라서, 갑상선 기능의 변화에 따른 체질량지수 및 대사의 변화에 있어서 아디포넥틴, 렙틴, 레지스틴, RBP-4 의 직접적인 연관성이 떨어져지며, 다른 중간 물질에 의한 영향을 받는지에 대한 추가 연구 및 다른 영향 인자, 많은 수의 환자군 설정으로 인한 추가 실험이 필요하다.

VI. 참고문헌

1. T.Ronti et al. The endocrine function of adipose tissue. Clin Endocrinol(Oxf). 2006;64:355-65.
2. Reinehr T, Andler W. Thyroid hormones before and after weight loss in obesity. Arch Dis Child. 2002;87:320-3.
3. Harper JA, Dickinson K, Brand MD. Mitochondrial uncoupling as a target for drug development for the treatment of obesity. Obes Rev. 2001;2:255-65.
4. Krotkiewski M. Thyroid hormones and treatment of obesity. Int J Obes Relat Metab Disord. 2000;24:116-9.
5. Roti E, Minelli R, Salvi M. Thyroid hormone metabolism in obesity. Int J Obes Relat Metab Disord. 2000;24:113-5.
6. Waki H, Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Uchida S, Kita S, et al. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes: molecular structure and multimer formation of adiponectin. J Biol Chem. 2003;278:352-63.

7. Koritschoner NP, Alvarez-Dolado M, Kurz SM, Heikenwalder MF, Hacker C, Vogel F, et al. Thyroid hormone regulates the obesity gene tub. *EMBO Rep.* 2001;2:499-504.
8. Chan JL, Heist K, DePaoli AM, Veldhuis JD, Mantzoros CS. The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men. *J Clin Invest.* 2003;111:1409-21.
9. Tagliaferri M, Berselli ME, Calo G, Minocci A, Savia G, Petroni ML, et al. Subclinical hypothyroidism in obese patients: relation to resting energy expenditure, serum leptin, body composition, and lipid profile. *Obes Res.* 2001;9:196-201.
10. Obermayer-Pietsch BM, Fruhauf GE, Lipp RW, Sendlhofer G, Pieber TR. Dissociation of leptin and body weight in hyperthyroid patients after radioiodine treatment. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;25:115-20.
11. Jequier E. Leptin signaling, adiposity, and energy balance. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;967:379-88.
12. Shi YB, Ritchie JW, Taylor PM. Complex regulation of thyroid hormone action: multiple opportunities for pharmacological intervention. *Pharmacol Ther.* 2002;94:235-51.

13. Lloyd RV, Jin L, Tsumanuma I, Vidal S, Kovacs K, Horvath E, et al. Leptin and leptin receptor in anterior pituitary function. *Pituitary* 2001;4:33-47.
14. 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;57:79-84.
15. Rosenbaum M, Nicolson M, Hirsch J, Heymsfield S, Gallagher D, Chu F, et al. Effects of gender, body composition, and menopause on plasma concentrations of leptin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:3424-27.
16. 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;146:607-11.
17. Pedro I, Pilar A, Rosa C, Juan J. Serum concentrations of adipocytokines in patients with hyperthyroidism & hypothyroidism before & after control of thyroid function. *Clin Endocrinol(Oxf).* 2003;59:621-29
18. Wagner RL, Huber BR, Shiau AK, Kelly A, Cunha Lima ST, Scanlan TS, Apriletti JW, Baxter JD, West BL, Fletterick RJ.

Hormone selectivity in thyroid hormone receptors. *Mol Endocrinol.* 2001;15:398-410.

19. Stichel H, l'Allemand D, Gruters A. Thyroid function and obesity in children and adolescents. *Horm Res.* 2000;54:14-9.
20. Nogueiras R, Gualillo O, Caminos J, Casanueva F, Dieguez C. Regulation of resistin by gonadal, thyroid hormone, and nutritional status. *Obes Res.* 2003;11:408-14.
21. Dominik GH, Karin S, Gerhard P, Arthur B, Anton L, Michael W, et al. Serum RBP-4 is reduced after weight loss in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1168-71

Abstract

The Effects of Functional Recovery of Thyroid function
on Serum Adipocytokines in Patients with Graves' Disease

Han Young Jung

*Department of Medicine or Medical Science
The Graduate School, Yonsei University*

(Directed by Professor Kyung Rae Kim)

Objective: Adipose tissue is a hormonally active system that produces and releases different bioactive substances. Leptin, adiponectin, resistin and 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 with appropriate therapy.

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

thyroid function with appropriate therapy. Serum concentrations of free T₄, total T₃, TSH, insulin, glucose, lipid panel(total cholesterol, LDL-C, HDL-C, TG), adiponectin, leptin, resistin and RBP-4 were measured in all subjects.

Results: Graves' disease patients showed significantly decreased lipid panel, BMI, waist circumference and increased HOMA-IR, leptin, resistin and RBP-4 in comparison with normalization of thyroid function. But, there were no significant difference in adiponectin and no direct correlation between total percentage change in adiponectin and variables.

Conclusion: Inadequate secretion of adiponectin seems to have no role in metabolic changes associated with thyroid dysfunction.

Key Words: Graves' disease, adiponectin, leptin, resistin, RBP-4