

비만한 성인에서 당대사에 따른 성장호르몬-결합단백농도: 체지방 분포, 성호르몬, 인슐린 분비능 및 성장호르몬-인슐린양 성장인자-1 축과의 연관성

연세대학교 의과대학 내과학교실

남수연 · 김경욱 · 지상원 · 윤세정 · 김경래 · 송영득 · 임승길 · 이현철 · 허갑범

The Growth Hormone (GH)-Binding Protein in Obesity with Varying Glucose Tolerance : Relationship to Body fat Distribution, Sex Hormones, Insulin and GH-Insulin-Like Growth Factor (IGF)-1 Axis

Su Youn Nam, Kyung Wook Kim, Sang Won Ji, Se Jung Yoon, Kyung Rae Kim,
Young Duk Song, Sung Kil Lim, Hyun Chul Lee and Kap Bum Huh

*Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine,
Yonsei University, College of Medicine, Seoul, Korea*

ABSTRACT

Background: As GHBP is believed to be derived from proteolytic cleavage of the extracellular domain of the GH receptor and may be regarded as an intrinsic part of the GH-IGF-1 axis, an effect of body composition on circulating GHBP levels may be expected. We investigated GHBP variations in obesity with varying glucose tolerance and its relationship to body fat distribution, sex hormones, insulin secretion, and the GH-IGF-1 axis.

Methods: Bioelectrical impedance for measurement of total body fat and computed tomography for visceral fat and subcutaneous fat at umbilicus level were performed in 69 obese Koreans and 21 lean Koreans. Insulin secretion in response to an oral glucose tolerance test (OGTT) and a GH stimulation test by L-dopa, growth hormone-binding protein (GHBP), insulin-like growth factor (IGF)-1 and sex hormones (estrone, estradiol, total and free testosterone) were measured.

Results: Obese type 2 DM group had the highest GHBP levels and the most visceral fat amount. GHBP levels were most strongly correlated with the ratio of visceral fat area to body weight (VWR) above other parameters ($r=0.725$, $p<0.001$). Insulin- and free fatty acid-area under the curve (AUC)

접수일자: 1999년 8월 10일

통과일자: 1999년 9월 28일

책임저자: 남수연, 연세대학교 의과대학 내과학교실

during OGTT and IGF-1 level were also positively correlated with GHBP levels ($r=0.474$, $p<0.005$; $r=0.572$, $p<0.005$; $r=0.453$, $p<0.005$). GH-AUC to L-dopa stimulation test was negatively correlated with GHBP levels ($r=0.432$, $p<0.005$). The GHBP level was slightly higher in females than in male in the same glucose tolerance category. In males, total and free testosterone levels were negatively correlated with GHBP levels ($r=-0.516$, $p<0.001$; $r=-0.653$, $p<0.001$). Stepwise multiple linear regression analysis showed that VWR, FFA-and insulin-AUC significantly contributed to the variability of GHBP ($r^2=0.58$).

Conclusion: We demonstrated that 1) visceral fat amount was mainly determined GHBP levels in obese subjects with varying glucose tolerance; 2) hyperglycemia per se did not influence GHBP level, whereas insulin and FFA could play a role in regulation of GHBP level. 3) The constant concentration of IGF-1 despite GH hyposecretion suggests that increased GHBP level reflect GHBP hypersensitivity in order to compensate for decreased GH secretion in obesity; 5) the lower level of GHBP in males might be explained at least in part by a suppressive effect of androgen (J Kor Soc Endocrinol 14:531-540, 1999).

Key Words: GHBP, Visceral fat, Insulin, Growth hormone, IGF-1

서 론

내장지방형 비만은 당대사 장애, 이상지혈증, 고혈압, 동맥 경화증 등 대사성 합병증의 위험 인자로 작용함이 알려져 왔다[1,2]. 내장지방은 지방분해활성도가 높아 혈중 유리지방산농도를 상승시키며, 유리지방산은 인슐린저항성과 관련되어 고인슐린혈증을 유발한다[3,4]. 또한 내장 지방의 증가는 제2형 당뇨병의 발병기전에 선행요인임이 보고된 바 있다[5]. 비만증에서는 생리적 뿐만 아니라 여러자극들에 의한 성장호르몬 분비능이 저하되어 있는데도 불구하고[6~8], 본 저자들은 인슐린양 성장인자-1 (IGF-1)의 농도는 감소되어 있지 않음을 보고한 바 있다[9].

성장호르몬-결합단백 (growth hormone binding protein; GHBP)은 성장호르몬 수용체의 세포 외 부분 (extracellular domain)이 단백질분해(proteolysis)로 분리되어 혈중으로 유리되어 순환하는 물질로 간접적으로 성장호르몬 수용체의 활성도를 반영한다고 알려져 있다[10]. 따라서 성장호르몬-인슐린양성장인자-1 축의 조절인자로서 혈중 성장호르몬-결합단백 농도가 체조성에 미치는 역할이 기대된다[11,12]. 다른 인자로 인

슐린이 성장호르몬-결합단백의 조절에 관여함이 알려져 있다[13]. 그러나 현재까지 비만인에서 인슐린 분비가 다른 당대사 장애에 따른 성장호르몬-결합단백의 농도 및 이와 체지방 분포, 성장호르몬-인슐린양 성장인자-1 축의 연관성에 대해 규명된 바 없다. 비만도가 유사하더라도 제2형 당뇨병 환자는 정상당대사를 보이는 사람보다 내장지방량은 현저히 많으나, 인슐린 분비장애로 혈중 인슐린 농도는 낮다[14]. 따라서, 비만한 정상 당대사군과 비만한 당뇨병군에 성장호르몬-결합단백 분비의 조절에 차이가 있을 것으로 기대된다. 이에 저자 등은 비만한 성인에서 당대사 장애에 따른 성장호르몬-결합단백 농도와 체지방 분포, 인슐린분비, 성장호르몬-인슐린양 성장인자-1 축과의 연관성을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

영동 세브란스 병원 건강 검진 센터를 내원한 검진자 중, 38~53세의 비만군 69명 (남성 34명과 여성 35명, 평균값±표준편차 43.8±6.9세)과 표준 체중 (ideal

Table 1. Basal Anthropometric, Total Body Fat, and Visceral and Subcutaneous Fat Area of Subjects

	Lean NGT	Obese NGT	Obese IGT	Obese type 2 DM
Male (n)	10	12	10	12
Age (years)	41.3±5.0	41.6±5.3	40.6±2.5	45.0±5.2
IBW (%)	94.5±14.9	135.4±9.6*	142.4±25.6*	130.8±4.0*
WHR	0.86±0.07	0.95±0.02*	0.98±0.04*	0.98±0.03*
Body fat (%)	13.6±3.4	27.3±2.7*	28.5±7.0*	31.1±4.2*
AT areas (cm ²)				
Visceral	42.8±36.6	124.4±43.5*	145.1±61.2*	151.9±37.6*
Subcutaneous	67.2±46.0	217.0±41.2*	227.0±43.2*	191.5±45.7*
VWR (cm ² /kg)	0.76±0.24	1.35±0.41*	1.66±0.55*	1.86±0.33*
Female (n)	11	12	10	13
Age (years)	40.3±5.5	41.1±4.8	44.8±3.8	46.0±6.9
IBW (%)	104.4±18.5	134.5±17.9*	140.1±18.7*	136.3±13.2*
WHR	0.79±0.06	0.89±0.06*	0.92±0.08*	0.91±0.03*
Body fat (%)	23.7±3.2	33.5±4.5*	32.5±5.3*	35.1±3.9*
AT areas (cm ²)				
Visceral	25.1±7.1	84.7±46.5*	107.3±18.6*	104.3±14.5*
Subcutaneous	103.8±28.5	287.0±75.4*	306.3±63.2*	262.3±54.7*
VWR (cm ² /kg)	0.49±0.18	1.18±0.53*	1.40±0.20*	1.53±0.54*

Values are mean±SEM; NGT, normal glucose tolerance group; IGT, impaired glucose tolerance group; IBW, percent of ideal body weight; WHR, waist/hip ratio; AT, adipose tissue; VWR, visceral fat area/body weight ratio. *p<0.05, significant differences among 4 groups in the same sex.

body weight) 100% 이하인 36~49세의 정상체중대조군 21명(남성 10명과 여성 11명, 40.8±4.3세)을 대상으로 하였다. 여자 대상자들은 모두 폐경전이었다. 비만은 Forgyat Center Conference[15]에 따라 체중이 표준 체중의 120% 이상으로 정의하였다. 모든 대상자는 60일 이내에 어떠한 호르몬 제제나 약물 복용 과거력이 없었으며 최근 3개월 이내에 체중변동이 없었다.

2. 방 법

1) 생화학적 검사

모든 대상 환자는 10~12시간 금식 후 75 g 경구 당부하 검사를 시행하여 WHO 기준을 적용한 결과 69명의 비만인중 24명은 정상 당대사(obese NGT), 20명은 내당능장애(obese IGT), 25명은 제2형 당뇨병(obese type 2 DM)을 나타내었다. 21명의 정상체중대

조군은 모두 정상당대사(lean NGT)를 보였다. 경구당부하검사동안 인슐린 및 유리지방산 농도를 측정하였다. 당화 혈색소(HbA_{1c})를 측정하였다.

성장호르몬 분비능을 알아보기 위해 모든대상환자는 L-dopa 자극 검사를 시행하였다. L-dopa (500 mg)를 경구 투여하여 복용 전 60분, 0분, 복용 후 60분, 90분에 채혈하여 성장호르몬 농도를 측정하였다. 인슐린양 성장인자-1은 IRMA kit (Diagnosyic System Laboratories: DSL, Webster, TX, USA)로 측정하였다.

Testosterone, free testosterone, estradiol (E2) 및 estrone (E1)농도는 RIA assay kit (Diagnostic Products corporation, Los Angeles, CA., USA)로 측정하였다.

성장호르몬-결합단백농도는 최근에 Kratzsch 등이

Table 2. The Response of Glucose, Insulin and Free Fatty Acid during Oral Glucose Tolerance Test, HbA_{1c}, GH Secretion Stimulated by L-dopa and IGF-1 Level of the Subjects

	Lean NGT	Obese NGT	Obese IGT	Obese type 2 DM
Male				
Glucose-AUC (pmol/lxhr)	12.0±2.1	14.7±3.4*	19.5±4.5*	25.4±3.3*
Ins-AUC (pmol/Lxhr)	283.6±137.3	1056.8±441.5*	835.9±245.4*	477.8±288.0*
FFA-AUC (mmol/Lxhr)	580.8±227.7	834.4±200.5*	949.2±241.9*	1075.2±369.3*
HbA _{1c} (%)	4.6±1.1	5.2±0.9	6.0±0.8*	6.8±1.2*
GH-AUC (ng/mLxhr)	17.5±13.8	11.3±5.9*	7.3±4.2*	5.1±2.6*
IGF-I (ng/dL)	213.0±85.3	200.1±48.2	234.8±111.9	241.2±102.8
Female				
Glucose-AUC (pmol/lxhr)	10.5±1.2	13.6±3.2*	20.3±6.0*	23.9±4.2*
Ins-AUC (pmol/Lxhr)	250.5±101.9	730.2±331.7*	623.5±410.2*	380.8±125.8*
FFA-AUC (mmol/Lxhr)	548.9±200.3	737.8±286.7*	922.9±362.9*	1092.8±485.8*
HbA _{1c} (%)	4.5±0.9	5.4±0.8	5.9±1.1*	6.6±1.3*
GH-AUC (ng/mLxhr)	18.6±10.2	7.9±6.5*	5.8±3.9*	3.9±2.6*
IGF-I (ng/dL)	255.7±58.2	218.3±130.2	194.3±62.9	207.2±84.6

Values are mean±SEM; NGT, normal glucose tolerance group; IGT, impaired glucose tolerance group; Glucose-AUC, glucose area under the curve(AUC); Ins-AUC, insulin-AUC; FFA-AUC, free fatty acids-AUC during OGTT; GH-AUC to L-dopa stimulation test. *p<0.05, significant differences among 4 groups in the same sex.

기술한[16] exon3-retaining GHBP에 대한 RIA법으로 측정하여 민감도는 0.32 ng/mL이었다. 측정 범위 2.08 ~15.60 ng/mL (n=12) 사이에서 검사 내와 검사 간 변이계수 (intra-and inter-assay coefficient variations: CVs)는 각각 8.5%, 12% 미만이었다.

2) 체구성

키와 몸무게를 측정하였으며 서 있는 자세에서 허리 둘레와 엉덩이 둘레를 측정하였다.

체구성은 bioelectrical impedance (Biodynamics Model 400, Bellevue, WA, 12.0 VDC, 0.5A)를 이용하여 체지방량을 측정하여 결정하였다. 전산화 단층 촬영 (Phillips, Tomoscan 350, Mahway, NJ)을 시행하여 제대 수준에서 피하지방 면적 및 내장지방 면적을 측정하였다. 이때, Hounsfield units가 -150에서 -50 사이의 조직을 지방으로 간주하였으며[17], VWR (visceral fat area/body weight ratio)은 내장지방면적/체중의 비로 계산하였다.

3. 통계 방법

분비반응 면적 (total area under the curve: AUC)은 사다리면적 (trapezoidal)법으로 계산하였고 결과는 평균값±표준편차로 표시하였다. 네 군간의 차이는 ANOVA로 통계분석 하였으며, 정상 당대사 비만군과 제2형 당뇨병 비만군간의 비교는 Student's unpaired t-test로 하였다. 각 인자들간의 연관성 비교는 단순 상관관계와 다중 선형 회귀 분석을 이용하였다. p값이 0.05이하를 유의한 수준으로 하였다.

결 과

Table 1은 대상군의 임상적 특성을 나타내고 있다. 비만한 세 군에서 (obese NGT, IGT, type 2 DM) 각 성별간의 연령, 체질량 지수 (BMI), 표준 체중에 대한 백분율, 허리/엉덩이 둘레 비는 유사하였다. 임피던스

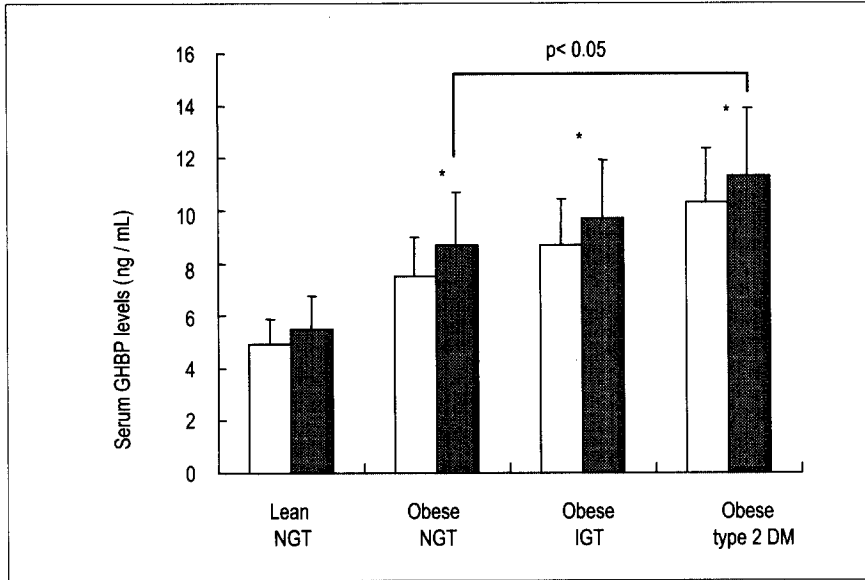


Fig. 1. Serum GHBP levels (mean±S.E.M) of the lean NGT group and three obese groups (NGT, IGT and type 2 DM). *p<0.05 among four groups (□ male, ■ female).

Table 3. Correlation of GHBP with Anthropometric, Metabolic and Hormonal Parameters in All Subjects

GHBP vs parameters	Whole group (n=90) r
Ideal body weight (%)	0.130
Total body fat	0.554*
Visceral fat area	0.589+
Subcutaneous fat area	0.095
visceral fat area/body weight (VWR)	0.725+
Glucose-AUC	0.232
Insulin-AUC	0.474
Free fatty acid-AUC	0.572*
HbA _{1c}	0.242
GH-AUC	-0.432*
IGF-1	0.453*

*p<0.005, +p<0.001

를 이용하여 측정한 체지방량은 비만군에서 남녀 모두 정상 당대사군, 내당능 장애군, 제2형 당뇨병군 순으로 증가하는 추세를 보였다. 모든 남성군은 여성군보다

VWR이 더 높았고, 반대로 여성군은 남성군보다 피하 지방 면적이 더 많았다. 비만한 세군중 제2형 당뇨병군에서 VWR이 가장 높았다.

경구당부하시 인슐린-분비반응면적은 비만한 정상 당대사군 (obese NGT)에서 가장 높았다. L-dopa 자극 검사에서 성장호르몬 농도는 모든 비만군에서 분비장애를 보였으나, 인슐린양 성장인자-1은 각 군간에 차이가 없었다(Table 2).

성장호르몬-결합단백의 평균 농도는 비만군에서 정상체중 대조군보다 높았고 (Fig. 1), 비만한 제2형 당뇨병군에서 비만한 정상 당대사군 보다 의미있게 높았다 (p<0.05). 성장호르몬-결합단백 농도가 여성에서 약간 높았으나 같은 당대사정도의 남성군보다 통계학적으로 유의하게 높지는 않았다 (Fig. 1).

성장호르몬-결합단백 농도와 표준체중, 체지방량, 체지방분포, 여러생화학적 지표들과의 연관관계를 Table 3에 나타내었다. 성장호르몬-결합단백 농도는 총체지방량과 내장지방면적과 양의 상관관계를 보였으며, VWR과 가장 좋은 상관관계를 보였다. 또한 인슐린-분비반응면적, 유리지방산-분비반응면적, 인슐린

Table 4. Sex Hormones in Lean and Obese Subjects

	Lean subjects	Obese subjects
Male (n)	10	34
Total testosterone (nmol/L)	28.5±6.4	18.3±7.8*
Free testosterone (nmol/L)	1.01±0.12	0.83±0.22*
Estrone (pmol/L)	90.1±8.7	92.3±24.3
Estradiol (pmol/L)	155.9±67.4	175.1±81.3
Female (n)	11	35
Total testosterone (nmol/L)	3.61±6.86	2.83±2.97
Free testosterone (nmol/L)	0.05±0.01	0.09±0.07*
Estrone (pmol/L)	131.0±64.7	141.8±74.3
Estradiol (pmol/L)	368.1±124.4	374.6±121.3

*p<0.05, significant differences between lean and obese subjects

양 성장인자-1과 양의 상관관계들, 반면에 성장호르몬-분비반응면적과는 음의 상관관계를 보였다. 한편, 포도당-분비반응면적과 당화혈색소와는 유의한 상관관계를 보이지 않았다. 성장호르몬-결합단백과 유의한 상관관계를 보인 인자들을 상관다중선형회귀분석을 시행한결과 VWR, 유리지방산 분비반응 면적, 인슐린 분비반응 면적이 성장호르몬-결합단백 농도의 다변성을 58% 설명할 수 있었다 ($r^2=0.58$).

정상체중 대조군과 비만군에서 남녀군에서 성호르몬(E1, E2, total & free testosterone)은 Table 4에 나타내었다. 비만한 남자군에서 정상체중인 남자군에 비해 total and free testosterone농도가 의미있게 낮았으며, 여자군에서는 비만군에서 정상체중인에 비해 free testosterone이 유의하게 증가되어 있었다. 모든 남자들에서 total and free testosterone과 성장호르몬-결합단백 농도는 약한 음의 상관관계를 보였고 ($r=-0.516$, $p=0.000$; $r=-0.653$, $p=0.000$), 모든 여자들에서 각각의 성호르몬들은 (E1, E2, total & free testosterone) 성장호르몬-결합단백 농도와 상관관계가 없었다.

고 찰

본 연구결과 비만인에서 성장호르몬-결합단백 농도에 가장 영향을 주는 인자는 성별과 당대사 장애정도보다는 내장지방량(VWR)으로 이전의 보고들과 일치한다고 하겠다[18,19]. Rolin 등[18]은 성장호르몬

결핍증 환자에서 내장지방이 성장호르몬-결합단백 조절에 관여할 것이라고 제시하였으며, Ramussen[19] 등은 비만환자에서 증가되어 있는 성장호르몬-결합단백 농도가 체중감소이후 정상화되었으며, 성장호르몬-결합단백의 감소는 복부지방량의 감소와 주로 연관되어 있음을 보고하였다. 성장호르몬-수용체의 대부분은 간에서 생성되고 발현되므로 성장호르몬-결합단백의 대부분이 간에서 기원하고 있을것으로 추정된다 [20,21]. 지방조직에도 성장호르몬-수용체가 존재함이 알려져 있으며[22], 비만중에서는 체지방량의 현저히 증가는 성장호르몬-결합단백의 상당부분이 지방조직에서 생성될 수 있기 때문에, 혈중 성장호르몬-결합단백 pool에 기여할 가능성을 보여주고 있다. 또한 본 연구를 포함한 여러 연구들의 결과를 종합해 보면, 피하지방보다는 내장지방에서 성장호르몬-수용체의 발현이 현저함을 예상할 수 있겠으나 아직 이에 대한 구체적인 연구가 요구된다고 하겠다.

그외 다른 기전으로는 성장호르몬-결합단백은 성장호르몬-수용체의 세포외 부분이 단백질분해 (proteolysis)에 의해 분리되어 생성된다[21]. 그러나, 이 분해 과정에 관여하는 단백질분해효소는 아직 밝혀지지 않았으나, 내장지방 비만과 관련된 유리지방산, 인슐린 등의 대사 산물들이 성장호르몬-결합단백 분비에 영향을 줄 수 있을 것으로 생각된다. 본 연구에서 상대적 내장지방량을 조정 한 후에도 인슐린-분비반응면적과 유리지방산-분비반응면적이 여전히 성장호르몬-결합단백농도

와 상관관계가 있으므로, 간문맥계로 유입되는 인슐린과 유리지방산이 간의 성장호르몬 결합단백분비에 영향을 미칠 것이라는 것을 시사한다고 하겠다.

본 연구결과 비만한 당뇨병군에서 비만한 정상당대사군보다 인슐린-분비반응면적이 유의하게 낮았는데 이는 비만한 당뇨병군에서 인슐린 분비장애가 가장 심하기 때문으로 생각된다. 인슐린 결핍정도에 따라 성장호르몬 결합단백 농도가 조절된다는 다른 보고들을 고려해 볼때[13,23] 성장호르몬 결합단백 농도는 인슐린 분비가 가장 낮은 비만한 당뇨병군에서 가장 낮을 것으로 기대되나 흥미롭게도 본 연구에서는 성장호르몬 결합단백 농도가 비만한 당뇨병군에서 정상 당대사군에 비해 유의하게 증가되어 있었다. 이는 상대적 내장지방량(VWR)이 성장호르몬 결합농도에 미치는 인슐린의 영향을 능가하였다고 볼 수 있지만, 다중회귀분석결과 성장호르몬 결합단백 농도와 인슐린 분비반응면적과 유의한 상관관계가 있어 인슐린의 영향을 완전히 배제할 수 없다고 하겠다.

성장호르몬과 성장호르몬 결합단백농도와의 역상관관계가 있으며 이는 성장호르몬 분비가 감소될수록 이에 대한 보상으로 성장호르몬 수용체의 증가(up-regulation)를 의미한다고 알려져 왔다[12,24]. 본 연구에서 비만군에서 성장호르몬 분비감소에도 불구하고 인슐린양 성장인자-1의 농도는 감소하지 않았으며, 성장호르몬 결합단백 농도와 유의한 양의 상관관계를 보여 주었다. 성장호르몬 결합단백 농도는 L-dopa 자극 검사에서 성장호르몬 분비 반응 정도와 음의 상관관계를 보였으나 내장 지방량으로 보정 후에는 상관관계가 없었다. 이 결과로 보아 성장호르몬 분비정도가 성장호르몬 결합단백의 주요 조절인자는 아니지만, 비만증에서 성장호르몬 결합단백 농도의 증가는 부분적으로 성장호르몬 분비감소를 보상하기 위한 생리적 현상으로 생각되어지며, 이러한 보상작용에 의해 결과적으로 일정한 인슐린양 성장인자-1을 보여 주고 있다고 생각할 수 있겠다.

성장호르몬 결합단백 농도가 내장 지방량에 의해 주로 결정되는 것을 감안하면, 내장지방량이 상대적으로 많은 남자에서 여자보다 증가되어 있을 것으로 예상된다. 그러나 본 연구결과 성장호르몬 결합단백농도

는 남자에 비해 여자에서 약간 증가되어 있었는데, 이는 성호르몬이 성장호르몬 결합단백 조절에 관여함을 시사한다고 하겠다. 최근 성기능부전의 남성에서 testosterone투여후 성장호르몬 결합단백농도가 감소하였으며 폐경기여성에서 ethinyl estradiol치료후 성장호르몬 결합단백농도가 증가되었다는 보고가 있다[25,26]. 이러한 결과로, 성호르몬이 간에서 성장호르몬 결합단백생산에 성장호르몬과는 별개로 직접적인 약리학적 작용을 나타낸다고 생각되어진다. 본 연구 결과, 비만한 남성에서는 total-및 free testosterone이 정상체중인에 비해 감소되어 있었고, 성장호르몬 결합단백농도와 음의 상관관계가 있었으나, 여성에서는 정상체중인 비만군에서 free testosterone의 의미있는 증가를 보였으나 각각의 성호르몬들(E1, E2, total & free testosterone)과 성장호르몬 결합단백 농도 사이에 상관관계가 없었다.

결론적으로 내장 지방량은 당대사정도에 따른 비만군에서 성장호르몬 결합단백농도를 결정하는 가장 중요한 인자이며, 고혈당 자체는 성장호르몬 결합단백 농도에 영향을 주지 않으나 인슐린과 유리지방산은 성장호르몬 결합단백 조절에 기여하고 있는 것으로 생각된다. 성장호르몬이 성장호르몬 결합단백의 주조절인자가 아니라 할지라도 비만증에서 동반되어 있는 성장호르몬분비장애를 보상하게 위해 성장호르몬 수용체 성장호르몬 결합단백의 증가가 인슐린양 성장인자-1의 농도를 정상적으로 유지할 수 있게 해준다고 하겠다. 남성에서 여성보다 낮은 성장호르몬 결합단백 농도는 보이는 것은 부분적으로 안드로젠의 억제 효과로 설명할 수 있겠다.

요 약

연구배경: 성장호르몬 결합단백은 성장호르몬 수용체의 세포외 부분(extracellular domain)이 단백질분해로 분리되어 혈중에 순환되는 물질로 성장호르몬 인슐린양 성장인자-1 축의 내재부로 인식되고 있어, 그 혈중 농도가 체조성에 미치는 역할이 기대된다. 본 연구는 당대사 따른 비만증에서 성장호르몬 결합단백 농도와 체지방 분포, 성 호르몬, 인슐린 분비, 성장호르몬 인

술린양 성장인자-1 축과의 연관성을 알아보고자 하였다.

방법: 60일 이내에 어떠한 호르몬 제제나 약물 복용 과거력이 없는 비만군 69명과 표준 체중 100% 이하인 정상 체중인 대조군 21명을 대상으로 하여 입피던스를 이용하여 체지방량을, 전산화 단층 촬영을 시행하여 제대 수준에서 피하지방 면적 및 내장지방 면적을 측정하였다. 경구 당부하 검사를 시행하여 혈당, 인슐린, 유리지방산 농도를 측정하였으며 L-dopa 자극 검사를 시행하여 성장호르몬 분비능을 알아보았고, 성장호르몬-결합단백, 인슐린양 성장인자-1, 성호르몬 (E1, E2, total & free testosterone) 등의 농도를 측정하였다.

결과: 비만한 제2형 당뇨병군에서 성장호르몬-결합단백 농도와 내장지방량이 가장 증가되어 있었으며 성장호르몬-결합단백 농도는 VWR과 가장 밀접한 상관관계를 보였다. 성장호르몬-결합단백 농도는 인슐린-분비반응면적, 유리지방산-분비반응면적, 인슐린양 성장인자-1농도와 양의 상관관계를 보인 반면에, 성장호르몬-분비반응면적과는 음의 상관관계를 보였다. 다중 선형회귀분석을 통하여 VWR, 유리지방산 분비반응면적, 인슐린 분비반응 면적이 성장호르몬-결합단백 농도의 다변성을 58% 설명할 수 있었다 ($r^2=0.58$).

결론: 내장 지방량은 당대사정도에 따른 비만군에서 성장호르몬-결합단백농도를 결정하는 가장 중요한 인자이며, 고혈당 자체는 성장호르몬-결합단백 농도에 영향을 주지 않으나 인슐린과 유리지방산은 성장호르몬-결합단백 조절에 기여하고 있는 것으로 생각된다. 성장호르몬이 성장호르몬-결합단백의 구조절연자가 아니라 할지라도 비만증에서 동반되어 있는 성장호르몬 분비장애를 보상하게 위해 성장호르몬-수용체/성장호르몬-결합단백의 증가가 인슐린양-성장인자-1의 농도를 정상적으로 유지할 수 있게 해준다고 하겠다. 남성에서 여성보다 낮은 성장호르몬-결합단백 농도는 보이는 것은 부분적으로 안드로젠의 억제 효과로 설명할 수 있겠다.

참 고 문 헌

1. Kissebah AH, Vydellingum N, Murray R, Evams DJ, Hartz AJ, Kalkhoff RK, Adams PW: *Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. J Clin Endocrinol Metab* 54:254-260, 1982
2. Kaplan NM: *The deadly quartet. Arch Intern Med* 149:1514-1520, 1989
3. Ferranini E, Barret EJ, Bevilacqua S, Defronzo R: *Effects of free fatty acids on glucose production and utilization in man. J Clin Invest* 72:1737-1747, 1983
4. Abate N: *Insulin resistance and obesity: the role of fat distribution. Diabetes care* 19:92-294, 1996
5. Chen KW, Boyko EJ, Bergstrom RW, Leonetti DL, Newell-Morris L, Wahl PW, Fujimoto WY: *Earlier appearance of impaired insulin secretion than of visceral adiposity in the pathogenesis of NIDDM. Diabetes care* 18:747-753, 1995
6. Ferini-Strambi L, Frandeshi M, Cattaneo AG: *Sleep-related growth hormone secretion in human obesity: Effect of dietary treatment. Neuroendocrinology* 54:412-415, 1992
7. Lee EJ, Nam SY, Kim KR, Lim SK, Lee HC, Huh KB: *Acipimox potentiates growth hormone responses to GH-releasing hormone with or without pyridostigmine by lowering setun free fatty acid in normal and obese subjects. J Clin Endocrinol Metab* 80:2495-2498, 1995
8. Nam SY, Lee EJ, Kim KR, Lim SK, Lee HC, Huh KB: *Long-term administration of acipimox potentiates growth hormone response to growth hormone-releasing hormone by decreasing serum free fatty acid in obesity. Metabolism* 45:594-597, 1996
9. Nam SY, Lee EJ, Kim KR, Cha BS, Song YD, Lee HC, Huh KB: *Effect of obesity on total and*

- free insulin-like growth factor (IGF)-I and their relationship to IGF-binding protein (BP)-1, IGFBP-2, IGFBP-3, insulin and growth hormone. Int J Obes 21:355-359, 1997*
10. Baumann G, Stolar M, Amburn K, Barasano C, De Vries N: *A specific growth hormone-binding protein in human plasma : initial characterization. J Clin Endocrinol Metab 62:134-141, 1996*
 11. Hochberg Z, Hertz P, Colin V, Ish-Shalom S, Yeshurun D, Youdim MBH, Amit T: *The distal axis of growth hormone (GH) in nutritional disorders: GH-binding protein, Insulin-like growth factor-I (IGF-I), and IGF-I receptors in obesity and anorexia nervosa. Metabolism 41:106-112, 1992*
 12. Kratzsch J, Blum WF, Ventz M, Selisko T, Birkenmyer G, Keller E: *Growth hormone-binding protein related immunoreactivity in the serum of patients with acromegaly is inversely regulated by growth hormone concentration. Eur J Endocrinol 132:306-312, 1995*
 13. Kratzsch J, Keller E, Zilkens T, Schmidt-Gayk H, Selisko T, Scholz GH: *Growth hormone-binding protein related immunoreactivity is regulated by the degree of insulinopenia in diabetes mellitus. Clin Endocrinol (Oxf) 44:673-678, 1996*
 14. DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferranini E: *Pathogenesis of NIDDM: a balanced overview. Diabetes care 15:318-368, 1992*
 15. Bray GA: *Obesity in America. Washington DC:U.S. Government Printing Office;6-7 NIH Publications 79:359, 1979*
 16. Kratzsch J, Schreiber G, Selisko T, Keller E, Pflaum CD, Strasburger CJ: *Measurement of serum exon3-retaining growth-hormone binding protein in children and adolescents by RIA. Hormone Research 48:252-257, 1997*
 17. Ashwell M, Cole TJ, Dixon AK: *Obesity: new insight into the anthropometric classification of fat distribution shown by computed tomography. Br Med J 290:1692-1694, 1985*
 18. Roelen CAM, Koppeschaar HPF, De Vries WR, Snel YEM, Doerga ME, Zelissen PM, Thijssen JHH, Blankenstein MA: *Visceral adipose tissue is associated with circulating high affinity growth-hormone binding protein. J Clin Endocrinol Metab 82:760-764, 1997*
 19. Rasmussen MH, Ho KKY, Kjems L, Hilsted J: *Serum growth-hormone binding protein in obesity: effect of short-term, very low calorie diet and diet-induced weight loss. J Clin Endocrinol Metab 81:1519-1524, 1996*
 20. Carr D, Friesen HG: *Growth hormone and insulin binding to human liver. J Clin Endocrinol Metab 42:484-493, 1976*
 21. Leung DW, Spencer SA, Cachianes G, Hammonds RG, Collins C, Henzel WJ, Banard R, Waters MJ, Wood WI: *Growth hormone receptor and serum binding protein: purification, cloning and expression. Nature 330:537-543, 1987*
 22. Wabitsch M, Hauner H, Heinze E, Teller WM: *The role of growth hormone/ insulin-like growth factors in adipocyte differentiation. Metabolism 44:45-49, 1995*
 23. Holl RW, Siegler B, Scherbaum WA, Heinze E: *The serum growth-hormone binding protein is reduced in young patients with insulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 76:165-167, 1993*
 24. Postel-Vinay MC, Tar A, Hocquette JF: *Human plasma growth-hormone binding proteins are regulated by GH and testosterone. J Clin Endocrinol Metab 73:197-202, 1991*
 25. Kelly JJ, Rajkovic IA, O'Sullivan AJ, Serina C, Ho KKY: *Effects of different oral estrogen*

formulations on insulin-like growth factor-I, growth hormone and growth-hormone binding protein in post-menopausal women. Clin Endocrinol(oxf), 39:561-567 1993

26. Tai-Pang IP, Hoffman DM, O'Sullivan AJ, Leung KC, Ho KKY: *Do androgen regulate growth-hormone binding protein in adult man? J Clin Endocrinol Metab 80: 1278-1282, 1995*