

특발성 저신장증 환자에서 성장 호르몬 투여가 당 대사에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 소아과학교실

권승연 · 김덕희 · 김호성

Effects of growth hormone treatment on glucose metabolism in idiopathic short stature

Seung Yeon Kwon, M.D., Duk-Hee Kim, M.D. and Ho-Seong Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: To study the effects of growth hormone(GH) treatment on glucose metabolism and insulin resistance in children with idiopathic short stature(ISS).

Methods: Glucose and insulin concentrations were measured during oral glucose tolerance test (OGTT) before and after GH treatment(0.6-0.7 IU/kg/week) in 20 patients with ISS. Insulin resistance was assessed by homeostasis model assessment(HOMA).

Results: During OGTT, the mean blood glucose level did not show any significant changes after GH treatment. However, mean blood insulin levels of fasting and 30 minutes of OGTT showed significant increases after GH treatment, accompanying significant increases of insulin resistance. There was no difference in change of glucose, insulin levels and insulin resistance before and after GH treatment between two groups of body mass indices(BMI) of $25 <$ and > 25 . There also was no significant difference between two groups of with and without family histories of diabetes mellitus (DM). There was no case of newly developed impaired glucose tolerance, fasting glucose tolerance, nor newly developed DM.

Conclusion: GH treatment with doses of 0.6-0.7 IU/kg/week for mean 9.6 months in patients with ISS did not show any significant changes in blood glucose levels during OGTT. However, GH treatments induced considerably higher fasting insulin levels compared to pretreatment, resulting in statistically higher insulin resistance. Higher BMI and family history of DM did not induce any significant changes in glucose, insulin level and insulin resistance after GH treatment than the other groups. (Korean J Pediatr 2006;49:665-671)

Key Words: Growth hormone, Glucose metabolism, Insulin resistance, Idiopathic short stature

서 론

성장 호르몬은 약 40년 전부터 성장 호르몬 결핍증 환자에게 투여되기 시작하였으며 초기에는 공급 부족으로 인하여 그 사용이 매우 제한적이였다. 그러나 1985년에 인간 재조합 성장 호르몬 생산이 가능하여져 용이성과 안정성이 증가됨에 따라 그 사용 영역이 넓어져 성장 호르몬 결핍증 환자뿐 아니라, 성장 호

르몬 유발 검사에서는 정상 소견을 나타내는 만성 신부전으로 인한 저신장증, 터너 증후군과 프라더 윌리 증후군, 부당 경량아와 자궁 내 발육지연으로 인한 성장 지연 등에까지 치료 영역이 확대되었다¹⁾. 이후 2003년 미국 Food and Drug Administration(FDA)에서는 특발성 저신장증 환자에까지 투여 범위를 확대 승인하였으며, 이에 따라 성장 호르몬 투여로 인한 효과 및 부작용에 대한 연구들이 진행되고 있다²⁾.

최근 인간 재조합 성장 호르몬의 용이성이 증가되면서 성장 호르몬 결핍증에서의 성장 호르몬 투여의 양과 빈도가 증가할 뿐 아니라, 성장 호르몬 결핍이 없는 저신장증 환자에서도 성장 호르몬 투여로 인해 혈중 성장 호르몬 농도가 생리적 농도를 초과하는 경우가 많아짐에 따라 연구자들은 이에 따른 부작용에 대해 많은 관심을 갖게 되었다. 특히 성장 호르몬은 간에서의

접수 : 2006년 2월 17일, 승인 : 2006년 3월 27일
책임저자 : 김덕희, 연세대학교 의과대학 소아과학교실
Correspondence : Duk-Hee Kim, M.D.
Tel : 02)2228-2055 Fax : 02)393-3080, 9118
E-mail : dhkim@yumc.yonsei.ac.kr

당 생성을 증가시키고, 인슐린 분비 증가와 함께 말초에서의 당 이용을 억제시키는 등 탄수화물 대사에 영향을 미치는 것으로 알려져 있어 다양한 임상 적응증에서 성장 호르몬이 장기간 투여될 때에 당 항상성에 변화가 초래될 수 있으리라는 우려가 나타났다^{3,4}. 이에 따라, 그 동안 국외에서는 장기간의 성장 호르몬 투여로 인한 당 대사의 변화에 대한 연구가 부당 경량아, 자궁 내 발육지연, 터너 증후군, 프라더 윌리 증후군, 성장 호르몬 결핍증 등 다양한 분야에서 이루어졌다.

이에 저자들은 혈중 성장 호르몬 농도가 정상인 특발성 저신장증 환아들을 대상으로 하여 성장 호르몬 투여가 당 대사 및 인슐린 저항성에 미치는 영향에 대하여 알아보고자 하였다. 또한 이러한 성장 호르몬 투여가 과체중 및 당뇨병의 가족력과 같은 당뇨병의 위험 인자를 가진 환자 군에서 당 대사 및 인슐린 저항성에 미치는 영향에 대해 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

특발성 저신장증으로 진단되어 성장 호르몬 투여를 시작한 환아 20명(남아 13명, 여아 7명)을 대상으로 하였으며, 평균 연령은 11.8±1.8세였다. 성장 호르몬 투여 기간은 4-24개월로 평균 9.6±4.6개월이었다. 특발성 저신장증은 치료 전의 연 성장속도가 정상 범위, 연령별 신장 표준편차 점수가 -1.5 미만, 정상 체태 연령, 정상 갑상선 기능 검사, 뇌의 구조적 이상이나 자궁 내 성장 지연을 보이지 않는 환아들로 정의하였다. 환자들의 평균 체중은 52.1±13.3 kg, 평균 신장 145.3±12.1 cm이었으며, 평균 체 질량 지수(body mass index, BMI)는 24.4±3.4 kg/m²으로 BMI 25 미만은 9명, 25 이상은 11명이었다. 당뇨병의 가족력이 있는 환아가 8명이었으며, 성장 호르몬 치료 시작 전에 시행한 당 부하 검사상 당뇨병이나 내당능 장애가 발견된 환아는 없었으나, 공복 혈당 장애는 BMI 25 이상인 환아 중 4명에서 발견되었다.

내당능 장애의 기준은 World Health Organization(WHO) 조항에 따라 공복시 혈당이 126 mg/dL 이하이면서 당부하 후 2시간 혈당이 140-200 mg/dL인 경우로 하였으며, 공복 혈당 장애는 공복혈당이 110-125 mg/dL인 경우로 하였고, 당뇨병은 공복시 혈당이 126 mg/dL 이상이거나 2시간 혈당이 200 mg/dL 이상인 경우로 하였다⁵.

2. 방법

대상 환아들에게 성장 호르몬을 0.6-0.7 IU/kg/week의 용량으로 주 6-7회 피하 주사하였다. 검사 전날 저녁 12시부터 금식 후 다음날 아침에 포도당(1.75 g/kg, 최고 75 gm)을 먹은 후 30분, 2시간에 혈액을 채취하여 혈당 및 인슐린 농도를 측정하였다. 인슐린 저항성의 측정에는 homeostasis model assessment (HOMA) method를 이용하였다. 성장 호르몬 치료 전과 후에 각각 상기의 방법으로 경구 당 부하 검사 및 인슐린 저항성 측

정을 시행하였다.

전체 환자군을 대상으로 성장 호르몬 투여 전후의 혈당, 인슐린 농도 및 인슐린 저항성의 변화에 의미 있는 차이가 있는지를 여부를 확인하기 위해 paired T-test를 시행하였고, BMI 25 미만과 25 이상인 집단 및 당뇨병의 가족력 유무에 의한 양 집단 간의 성장 호르몬 투여 전후의 혈당, 인슐린 농도 및 인슐린 저항성의 변화 여부를 확인하기 위해 Wilcoxon signed rank test와 Mann-Whitney test를 이용한 비모수 검정을 시행하였다. 통계 분석은 SPSS version 12.0을 사용하였으며, 통계학적 유의성은 P-value 0.05 미만으로 하였다.

결 과

1. 성장 호르몬 투여 전과 후의 평균 혈당, 인슐린 농도 및 인슐린 저항성의 변화

성장 호르몬 투여 전의 공복, 당부하 30분 및 2시간의 평균 혈당은 각각 96.5±7.1, 138.5±27.0, 121.2±20.7 mg/dL였으며, 성장 호르몬 투여 후에는 각각 93.2±7.2, 146.8±24.3, 117.8±21.8 mg/dL로 성장 호르몬 투여 전후에 혈당의 유의한 차이를 보이지 않았다(P>0.05). 총 20례 중 새로 발생한 당뇨병, 내당능 장애, 공복 혈당 장애의 예는 없었다. 또한 인슐린 농도는 공복, 당부하 30분 및 당부하 2시간에 각각 13.2±8.0, 85.6±63.5, 80.5±69.3 ng/mL였으며, 성장 호르몬 투여 후에 각각 18.3±10.4, 127.0±79.5, 91.4±77.3 ng/mL로, 공복 및 당부하 30분 인슐린 농도가 유의하게 증가하는 것으로 나타났으며(P=0.0001, P=0.002), 당부하 2시간에서는 성장 호르몬 투여 전후에 유의한 차이를 보이지 않았다(P>0.05). 성장 호르몬 투여 전의 인슐린 저항성(HOMA-IR)은 3.4±2.2, 성장 호르몬 투여 후에는 4.2±2.6으로 유의한 증가를 보였다(P=0.01)(Table 1).

2. BMI 차이에 따른 성장 호르몬 투여 전과 후의 혈당, 인슐린 농도 및 인슐린 저항성의 변화

BMI 25 미만 군에서 성장 호르몬 투여 전의 공복, 당부하 30

Table 1. Changes of Blood Glucose, Insulin and Insulin Resistance during Oral Glucose Tolerance Test in Pre- and Post Growth Hormone Therapy(n=20)

	Variables	Pre-treatment	Post-treatment
Glucose(mg/dL)	Fasting	96.5±7.1	93.2±7.2
	PC 0.5 hr	138.5±27.0	146.8±24.3
	PC 2 hrs	121.2±20.7	117.8±21.8
Insulin(ng/mL)	Fasting	13.2±8.0	18.3±10.4*
	PC 0.5 hr	85.6±63.5	127.0±79.5*
	PC 2 hrs	80.5±69.3	91.4±77.3
Insulin resistance	HOMA IR	3.4±2.2	4.2±2.6*

*P<0.05

Data are shown as mean±SD

PC : Post cibum(after meal), HOMA : homeostatic method analysis, IR : insulin resistance

분 및 2시간의 평균 혈당은 각각 95.6±6.6, 133.6±26.0, 121.9±21.9 mg/dL였고, 성장 호르몬 투여 후에는 각각 94.4±6.3, 137.6±25.1, 117.7±8.4 mg/dL로 성장 호르몬 투여 전후의 유의한 혈당 변화는 없었다($P>0.05$). 또한 BMI 25 이상 군에서도 성장 호르몬 투여 전의 공복, 당부하 30분 및 2시간 평균 혈당이 각각 97.3±7.5, 142.5±28.5, 121.2±20.7 mg/dL였으며, 성장 호르몬 투여 후 각각 92.2±8.0, 154.4±21.9, 117.8±29.1 mg/dL로 성장 호르몬 투여 전후의 유의한 혈당의 변화는 없었다($P>0.05$).

BMI 25 미만 군에서 성장 호르몬 투여 전의 공복, 당부하 30분 및 2시간의 평균 인슐린 농도는 각각 10.3±10.1, 56.4±46.3, 55.9±36.9 ng/mL였고, 성장 호르몬 투여 후에는 각각 13.6±10.6, 101.6±86.9, 60.1±51.6 ng/mL로 공복 및 당부하 30분의 인슐린 농도가 유의하게 증가하는 것으로 나타났으며($P=0.038$, $P=0.028$), BMI 25 이상 군에서 성장 호르몬 투여 전의 공복, 당부하 30분 및 2시간 평균 인슐린 농도는 각각 15.6±5.2, 109.4±67.5, 100.7±83.9 ng/mL, 성장 호르몬 투여 후에는 각각 22.2±8.8, 147.8±73.8, 117.0±87.3 ng/mL로 공복시 인슐린 농도가 성장 호르몬 투여 후에 유의하게 증가되었다($P=0.008$). 그러나 당부하 30분 및 2시간의 인슐린 농도는 성장 호르몬 투여 전후의 유의한 차이가 없었다($P>0.05$).

BMI 25 미만 군에서 성장 호르몬 투여 전의 평균 인슐린 저항성(HOMA-IR)은 2.4±2.3이었으며, 투여 후에 3.3±2.8로 성장 호르몬 투여 전후의 유의한 차이는 보이지 않았다($P>0.05$). BMI 25 이상 군에서도 성장 호르몬 투여 전의 평균 인슐린 저

항성 4.1±1.9, 성장 호르몬 투여 후 4.9±2.3으로 투여 전후의 통계학적으로 유의한 차이는 없었다($P>0.05$)(Table 2).

3. 당뇨병 가족력과 성장 호르몬 투여 전과 후의 혈당, 인슐린 농도 및 인슐린 저항성의 변화

당뇨병의 가족력이 없는 군에서 성장 호르몬 투여 전의 공복, 당부하 30분 및 2시간의 평균 혈당은 각각 96.3±7.7, 134.3±24.9, 113.5±14.5 mg/dL였고, 성장 호르몬 투여 후에는 각각 90.6±8.1, 142.4±21.1, 106.4±17.4 mg/dL로 성장 호르몬 투여 전후의 유의한 차이는 없었다($P>0.05$). 당뇨병의 가족력이 있는 군에서도 성장 호르몬 투여 전의 공복, 당부하 30분 및 2시간 평균 혈당이 각각 96.7±7.1, 141.3±29.1, 126.3±23.1 mg/dL였으며, 성장 호르몬 투여 후에 각각 94.9±6.2, 149.8±26.8, 125.3±21.8 mg/dL로 투여 전후의 유의한 차이를 보이지 않았다($P>0.05$).

또한 당뇨병의 가족력이 없는 군에서 인슐린 농도는 성장 호르몬 투여 전 공복, 당부하 30분 및 2시간에 각각 14.9±8.8, 86.3±53.0, 91.9±69.8 ng/mL였으며, 성장 호르몬 투여 후에 각각 19.8±11.3, 126.8±87.1, 117.3±81.9 ng/mL로 투여 후의 공복 및 당부하 30분 인슐린 농도는 투여 전보다 유의하게 증가하였으나($P=0.008$, $P=0.028$) 당부하 2시간 인슐린 농도는 유의한 차이를 보이지 않았다($P>0.05$).

당뇨병의 가족력이 있는 군에서 성장 호르몬 투여 전의 공복, 당부하 30분, 2시간 평균 인슐린 농도는 각각 10.6±6.2, 84.4±80.7, 63.5±69.3 ng/mL였으며, 성장 호르몬 투여 후에는 각각 16.0±9.2, 127.3±72.3, 52.5±34.3 ng/mL로 투여 후 공복 인슐린 농도가 투여 전에 비해 유의하게 증가하였으나($P=0.035$), 당부하 30분 및 2시간의 인슐린 농도에는 유의한 차이가 없었다($P>0.05$).

당뇨병의 가족력이 없는 환자 군에서 성장 호르몬 투여 전의 인슐린 저항성(HOMA-IR)은 3.9±2.5, 투여 후에는 4.7±2.9로 성장 호르몬 투여 전후의 통계학적으로 유의한 차이가 없었으며($P>0.05$), 당뇨병의 가족력이 있는 환자 군에서도 성장 호르몬 투여 전의 평균 인슐린 저항성 2.5±1.5, 투여 후 3.3±2.0으로 성장 호르몬 투여 전후의 통계학적으로 유의한 차이는 없었다($P>0.05$)(Table 3).

4. 성장 호르몬 치료 전과 후의 혈당, 인슐린 및 인슐린 저항성의 변화량

BMI 25 미만 및 25 이상인 군에서 성장 호르몬 투여 전후의 공복, 당부하 30분 및 2시간의 혈당 및 인슐린 농도의 변화량에는 집단간의 유의한 차이가 없었으며($P>0.05$), 인슐린 저항성의 변화량 역시 두 집단간의 유의한 차이를 보이지 않았다($P>0.05$)(Table 4). 당뇨병의 가족력이 없는 환자 군과 가족력이 있는 환자 군의 비교에서도 성장 호르몬 투여 전후의 공복, 당부하 30분 및 2시간의 혈당, 인슐린 농도의 변화량에 집단간의 유의한 차이가 없었고($P>0.05$), 인슐린 저항성의 변화량 역시 두 집

Table 2. Changes of Blood Glucose, Insulin and Insulin Resistance during Oral Glucose Tolerance Test after Growth Hormone Therapy according to the Degree of BMI

Variables		Pre-treatment	Post-treatment
BMI<25(n=9)			
Glucose(mg/dL)	Fasting	95.6±6.6	94.4±6.3
	PC 0.5 hr	133.6±26.0	137.6±25.1
	PC 2 hrs	121.9±21.9	117.7±8.4
Insulin(ng/mL)	Fasting	10.3±10.1	13.6±10.6*
	PC 0.5 hr	56.4±46.3	101.6±86.9*
	PC 2 hrs	55.9±36.9	60.1±51.6
Insulin resistance	HOMA IR	2.4±2.3	3.3±2.8
BMI>25(n=11)			
Glucose(mg/dL)	Fasting	97.3±7.5	92.2±8.0
	PC 0.5hr	142.5±28.5	154.4±21.9
	PC 2 hrs	121.2±20.7	117.8±29.1
Insulin(ng/mL)	Fasting	15.6±5.2	22.2±8.8*
	PC 0.5 hr	109.4±67.5	147.8±73.8
	PC 2 hrs	100.7±83.9	117±87.3
Insulin resistance	HOMA IR	4.1±1.9	4.9±2.3

* $P<0.05$

Data are shown as the mean±SD

BMI : body mass index, PC : post cibum(after meal), HOMA : homeostatic method analysis, IR : insulin resistance

Table 3. Changes of Blood Glucose, Insulin and Insulin Resistance during Oral Glucose Tolerance Test after Growth Hormone Therapy according to Family History of Diabetes Mellitus

Variables		Pre-treatment	Post-treatment
FHx(-)(n=12)			
Glucose(mg/dL)	Fasting	96.3±7.7	90.6±8.1
	PC 0.5 hr	134.3±24.9	142.4±21.1
	PC 2 hrs	113.5±14.5	106.4±17.4
Insulin(ng/dL)	Fasting	14.9±8.8	19.8±11.3*
	PC 0.5 hr	86.3±53.0	126.8±87.1*
	PC 2 hrs	91.9±69.8	117.3±81.9
Insulin resistance	HOMA IR	3.9±2.5	4.7±2.9
FHx(+)(n=8)			
Glucose(mg/dL)	Fasting	96.7±7.1	94.9±6.2
	PC 0.5 hr	141.3±29.1	149.8±26.8
	PC 2 hrs	126.3±23.1	125.3±21.8
Insulin(ng/dL)	Fasting	10.6±6.2	16.0±9.2*
	PC 0.5 hr	84.4±80.7	127.3±72.3
	PC 2 hrs	63.5±69.3	52.5±34.3
Insulin resistance	HOMA IR	2.5±1.5	3.3±2.0

*P<0.05

Data are shown as mean±SD

FHx : family history, PC : post cibum(after meal), HOMA : homeostatic method analysis, IR : insulin resistance

Table 4. Changes of Blood Glucose, Insulin and Insulin Resistance during Oral Glucose Tolerance Test after Growth Hormone Therapy between Two Groups according to the Degree of BMI

		BMI<25 (n=9)	BMI>25 (n=11)
ΔGlucose	Fasting	-1.1±6.8	-5.1±7.5
	PC 0.5 hr	4±25.6	11.9±21.4
	PC 2 hrs	-3.6±25.1	-3.4±26.4
ΔInsulin	Fasting	3.2±3.7	6.5±5.2
	PC 0.5 hr	56.0±72.2	38.4±59.0
	PC 2 hrs	4.2±39.6	16.3±57.6
ΔInsulin resistance	HOMA IR	0.8±1.1	29.6±53.5

P>0.05

Data are shown as mean±SD

BMI : body mass index, Δ : (post-treatment)-(pre treatment), PC : post cibum(after meal), HOMA : homeostasis model assessment, IR : insulin resistance

단간의 유의한 차이를 보이지 않았다(P>0.05)(Table 5).

고 찰

현재 다양한 임상 적응증에서 사용되고 있는 성장 호르몬은 과거 약 40년 전 성장 호르몬 결핍증 환자를 치료하기 위해 처음 사용되었을 당시에는 사체의 뇌하수체에서 추출한 제제였으며, 이는 공급량의 부족으로 인해 매우 제한적으로 사용되다가 이후 오염된 물질(프라운)로 Creutzfeldt-Jakob 병이 초래되어

Table 5. Changes of Blood Glucose, Insulin and Insulin Resistance during Oral Glucose Tolerance Test after Growth Hormone Therapy between Two Groups according to Family History of Diabetes Mellitus

		No FHx of DM(n=12)	FHx of DM(n=8)
ΔGlucose	Fasting	-1.8±7.3	-4.9±6.5
	PC 0.5 hr	8.5±24.4	8.1±22.6
	PC 2 hrs	-0.5±28.7	-7.1±21.7
ΔInsulin	Fasting	4.8±4.4	5.4±5.5
	PC 0.5 hr	48.6±70.2	42.8±58.2
	PC 2 hrs	25.4±46.4	-11±47.6
ΔInsulin resistance	HOMA IR	0.8±1.3	0.8±1.3

P>0.05

Data are shown as mean±SD

FHx : family history, DM : diabetes mellitus, Δ : (post-treatment)-(pre treatment), PC : post cibum(after meal), HOMA : homeostasis model assessment, IR : insulin resistance

그 사용이 중단되었다¹⁾. 그러나 1985년에 DNA 재조합으로 만들어진 생합성 성장 호르몬이 미국에서 처음으로 출시되어 성장 호르몬 결핍증 환자의 성장 부전 치료를 위해 미국 FDA의 승인을 받은 후²⁾ 성장 호르몬의 제조 과정은 더욱 발달하고 그 안정성이 높아져 현재는 실질적인 성장 호르몬 결핍뿐 아니라 혈중 성장 호르몬 농도가 정상이면서 저신장이나 성장 부전을 초래하게 되는 질환들 -만성 신부전, 터너 증후군, 프라더 윌리 증후군, 부당 경량아와 자궁 내 발육지연- 및 특발성 저신장증에 까지 성장 호르몬 치료가 확대되었다^{1, 2, 6)}. 이 중 특발성 저신장증은 키가 작지만 이에 대해 규명된 원인이 없는 환자 군을 일컫는 말로 비 성장 호르몬 결핍성 저신장, 정상 변이 저신장, 성장 호르몬 의존성 성장 지연, 기능적 성장 호르몬 결핍, 성장 호르몬 신경 분비 장애 등을 포괄하고 있으며⁷⁾, 1980년대에 Rudman 등⁸⁾이 이러한 환자들을 대상으로 성장 호르몬 투여를 시작한 이후로 점차 임상에서의 사용이 증가하여 치료 반응에 관한 많은 연구들이 보고되었다^{7, 9-11)}.

그러나 임상에서의 성장 호르몬 사용 영역이 점차 확대되고 다양한 임상 상황에서의 역할이 점차 중요시됨과 동시에 한 편에서는 윤리, 경제적인 면과 함께 그 부작용에 대한 염려 역시 증가하고 있는 것이 사실이다^{1, 12)}. 2003년 FDA에서 특발성 저신장증의 치료제로 공인된 이후 약 20만 명으로 추정되는 환자들이 성장 호르몬 치료를 받았으며, 이 과정 중에 부종이나 주사 부위 이상 등의 경미한 부작용부터 양성 두개강 내 혈압 상승 및 slipped capital femoral epiphysis 등의 극히 드물지만 보다 중한 합병증 등이 보고되었지만 현재까지 성장 호르몬 투여는 전반적으로 안전한 것으로 알려져 있으며¹³⁾, 특히 특발성 저신장증 환자에서는 부작용 발생률이 다른 질환 군에 비해 더 낮은 것으로 보고되고 있다²⁾. 하지만 일부에서는 아직까지 '심각한' 부작용이 보고된 바는 없지만 비 성장 호르몬 결핍 환자에서의 장기적인 성장 호르몬 치료의 안정성은 인슐린 감수성과 당 내성이라는 견지에서 재확인되어야 할 부분이라는 의견이 제

시되고 있으며⁶⁾, 각 질환 군에서의 성장 호르몬 투여로 인한 당 대사에 관한 연구가 활발히 진행되고 있다.

실제로 성장 호르몬은 투여 초기에는 인슐린 유사 작용을 나타내지만 지속적인 노출 시에는 간의 당 생성과 인슐린 분비 증가를 동반한 말초 당 이용의 감소 등 항 인슐린 작용이 나타나 탄수화물 대사에 영향을 끼치는 것으로 알려져 있으며¹⁴⁾, 말단 비대증 환자 및 정상인, 당뇨병을 가진 성인에서의 초 생리적 농도의 성장 호르몬이 인슐린에 대한 당의 감수성을 감소시켜 인슐린 저항성을 유발하고, 당 이용에 있어서 항 인슐린 효과를 나타냄으로 인해 당 내성을 생기게 한다고 알려져 있다^{4, 6, 15-18)}.

이렇게 성장 호르몬이 당 대사에 미치는 영향에 대한 관심이 부각되면서, 1996년 National Cooperative Growth Study (NCGS)에서는 성장 호르몬 치료를 받은 환자 19,000명을 대상으로 성장 호르몬 투여 후의 당뇨병의 발생에 관해 조사하였다. 그 결과 총 21명에서 당뇨병이 발생했으나 이 중 16명에서는 당뇨병의 다른 위험 인자가 동반되어 있었으며, 이 중 9명이 치료를 중단하면서 회복되었고, 결국 성장 호르몬 치료를 받은 환자에서 발생한 당뇨병의 발생률은 일반 인구에서의 발생률과 비슷한 것으로 나타났다¹⁵⁾. 하지만 이 환자군들은 비 성장 호르몬 결핍성 저신장증, 터너 증후군 이외에도 다양한 원인의 저신장증 환자들을 포함한 환자군이기에 때문에 각 질환 군에서의 성장 호르몬 투여로 인한 당 대사의 변화에는 좀 더 세분화된 연구 결과가 필요하게 되었고, 이는 최근 제조업 성장 호르몬의 유용성이 점차 증가하고 호르몬 투여의 빈도와 그 양이 증가함에 따라 당 항상성의 변화를 초래할 잠재적인 위험성이 증가하고 있다는 데 그 의미가 있다고 할 수 있다^{4, 15)}.

Seminara 등¹⁵⁾이 보고한 바에 의하면, 성장 호르몬 결핍 환자를 대상으로 18개월, 36개월에 걸쳐 장기간 성장 호르몬을 투여하였을 때 고혈당증 및 인슐린 분비 증가가 초래되었고 이러한 효과는 일부 환자에서 당 불내성을 초래하였지만 이는 적절한 식이 요법으로 회복되었으며 치료의 중단이 필요하지는 않았다고 하였다¹⁵⁾. Bareille 등⁶⁾이 30명의 비 성장 호르몬 결핍 환자들을 대상으로 4년 이상 추적 관찰한 연구에 의하면, 장기간 성장 호르몬 치료는 인슐린 저항성을 초래했으며 대상 환자 중 한 명에서는 경도의 가역적인 당 내성이 발생하기도 하였으나, 이를 제외한 모든 경우에서는 경도의 인슐린 저항성이 인슐린 분비 증가로 잘 보상되어 혈당은 정상을 유지하였다⁶⁾.

Sas 등¹⁹⁾이 5년 및 6년 이상 추적 관찰하여 분석한 두 가지 다른 연구에서도 초 생리적 성장 호르몬 투여가 상대적인 공복 인슐린 농도와 당 자극 인슐린 농도의 증가를 유발하고 인슐린 저항성의 소견을 보였지만 혈당의 증가는 보이지 않았다고 보고하였다^{16, 19)}. 이들은 또한 터너 증후군 환자에게 평균 43개월 동안 성장 호르몬 투여한 연구에서도 같은 결론을 얻었다²⁰⁾.

Kamal 등²¹⁾이 4년 동안 성장 호르몬 투여를 받은 성장 호르몬 결핍 성인 환자를 대상으로 한 연구에 의하면 공복 혈당은 치료 첫 한 해 동안에는 의미 있게 증가하였으나 이후에는 치

료 전 혈당으로 회복되었으며, 공복 인슐린 농도는 치료 시작 첫 한 해 동안 의미 있게 증가하여 치료 기간 동안 지속적으로 높은 농도를 유지하였다고 보고하였다. 말단 비대증 환자에서 과도한 성장 호르몬의 분비가 당뇨병의 발병을 증가 및 인슐린 저항성의 증가와 연관되어 있다는 의견에 비추어 볼 때, 성장 호르몬 치료 초기의 공복 혈당 및 공복 인슐린 농도, 그리고 식후 인슐린 농도의 증가는 상당 부분 일치하는 소견이라고 할 수 있다. 하지만 성장 호르몬 치료를 지속하면서 왜 공복 혈당이 치료 전 수치로 회복되는 지에 대한 이유는 현재까지의 연구로서는 명백하지 않으며, 다만 지속적인 성장 호르몬 투여로 인한 체 성분의 지속적인 변화가 인슐린 저항성에 의미 있는 호전을 가져왔을 수 있다는 추측은 가능할 것으로 생각된다²¹⁾.

상기의 여러 연구 결과를 바탕으로 본 연구의 결과를 살펴보면, 성장 호르몬 결핍이 없는 특발성 저신장증 환자들에게 평균 9.6개월 동안 성장 호르몬을 투여하여 혈중 성장 호르몬 농도가 초 생리적 농도로 증가되었을 때 당 항상성에 미치는 영향을 조사한 결과, 성장 호르몬 투여로 인해 의미 있는 혈당의 증가는 나타나지 않았으나 공복 및 당 부하 30분 인슐린 농도가 의미 있게 증가함이 확인되었고 이와 동반하여 인슐린 저항성 역시 증가하는 것으로 나타났다. 이 결과는 앞서 다른 질환군에서 이루어진 연구 결과들과 일치하는 것으로^{6, 16, 18, 20)}, 특발성 저신장 환자에서 성장 호르몬 투여로 인해 당 불내성이 초래되지는 않지만 인슐린 농도 증가와 인슐린 저항성 증가를 초래함을 알 수 있으며, 따라서 더 오랜 기간 동안의 성장 호르몬 투여가 혈당 및 인슐린 농도와 인슐린 저항성에 미치는 영향을 확인하기 위한 추적 관찰이 필요함을 알 수 있다. 또한 당뇨병의 위험 인자로 생각되는 비만과 당뇨병의 가족력을 가진 환자 군에서의 성장 호르몬 투여가 대조군과 비교하였을 때 당 불내성이나 인슐린 저항성을 더욱 증가시키지는 않았으며, 의미 있는 내당능 장애나 공복 혈당 장애, 당뇨를 발생시킨 예도 발견되지 않았다. 그러나 성장 호르몬의 지속적인 투여로 인해 발생할 수 있는 당 항상성의 변화와 체 성분의 변화로 인한 당 감수성의 변화 등을 염두에 둔 장기적인 추적 관찰과 이에 대한 고찰이 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로, 평균 9.6개월 동안 성장 호르몬 투여를 받은 특발성 저신장증 환자 20례에서 당 부하 검사를 통해 혈당 및 인슐린 농도, 인슐린 저항성의 변화를 분석해 본 결과, 평균 9.6개월간의 성장 호르몬 투여가 평균 혈당 및 당 내성에는 의미 있는 변화를 가져오지 않았으나, 혈중 인슐린 농도를 증가시키고 인슐린 저항성을 초래함을 알 수 있었으며, 이러한 변화에는 비만이나 당뇨병의 가족력 등의 요인들은 집단간의 차이를 보이지 않음을 알 수 있었다. 그러나 혈당의 증가를 초래하지는 않았더라도, 현재 성장기 아동에 있어서의 인슐린 저항성이 미칠 수 있는 여러 가지 악영향들에 대한 논의가 충분히 이루어지지 않은 상태이므로, 당 내성과 인슐린 저항성의 관점에서의 더욱 더

많은 표본수와 장기간 추적 관찰을 통한 분석이 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목적 : 성장 호르몬은 탄수화물 대사에 항 인슐린 작용을 나타내어 혈당을 상승시키는 작용을 하는 것으로 알려져 있으며, 최근 성장 호르몬 결핍이 없는 환자에서의 성장 호르몬 투여로 인한 초 생리적 농도의 성장 호르몬 투여가 당 항상성 및 인슐린 저항성의 변화를 초래하리라는 우려가 생기고 있다. 저자들은 특발성 저신장증으로 진단 받은 환아들을 대상으로 성장 호르몬 투여 전후에 경구 당 부하검사 및 인슐린 농도 검사를 시행하여 성장 호르몬 투여가 당 대사 및 인슐린 저항성에 미치는 영향에 대하여 알아보고자 하였다.

방법 : 특발성 저신장증으로 진단되어 성장 호르몬 치료를 시작한 환자 20명에서 성장 호르몬 투여(0.6-0.7 IU/kg) 전후에 경구 당 부하 검사 및 인슐린 농도 검사를 시행하여 혈당, 인슐린 농도의 변화 및 인슐린 저항성의 변화를 분석하였다. 또한 비만 및 당뇨병의 가족력 유무에 따른 집단간의 혈당, 인슐린 농도 및 인슐린 저항성의 변화를 분석하였다.

결과 : 성장 호르몬 투여 전후의 경구 당 부하 검사 결과 공복, 당 부하 30분 및 2시간의 혈당은 치료 전과 비교하여 의미 있는 변화를 보이지 않았으나($P>0.05$), 공복 및 당 부하 30분 인슐린 농도 및 인슐린 저항성은 성장 호르몬 투여 후에 투여 전보다 의미 있게 증가하였다($P=0.0001$, $P=0.02$, $P=0.01$). 비만과 당뇨병의 가족력을 가진 환아들에서 성장 호르몬 투여 전후의 혈당, 인슐린 농도 및 인슐린 저항성의 변화량은 대조군과 유의한 차이를 보이지 않았다($P>0.05$).

결론 : 특발성 저신장증 환자 20명에게 평균 9.6개월 동안 성장 호르몬을 투여(0.6-0.7 IU/kg/week)한 후 분석한 결과, 성장 호르몬 투여가 혈당의 의미 있는 증가를 초래하지 않았으나, 인슐린 농도 및 인슐린 저항성을 증가시킴을 알 수 있었다. 비만이나 당뇨병의 가족력은 혈당, 인슐린 농도 및 인슐린 저항성의 변화량에 유의한 차이를 나타내지 않았으며, 향후 이에 대한 더 많은 표본수와 장기간의 추적 관찰이 필요할 것으로 생각된다.

References

- 1) American Association of Clinical Endocrinologists. Medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in adults and children-2003 update. *Endocr Pract* 2003;9:64-76.
- 2) Quigley CA, Gill AM, Crowe BJ, Robling K, Chipman JJ, Rose SR, et al. Safety of growth hormone treatment in pediatric patients with idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5502-4.
- 3) Moller N, Jorgensen JO, Abildgard N, Orskov L, Schmitz

- O, Christiansen JS. Effects of growth hormone on glucose metabolism. *Horm Res* 1991;36 Suppl 1:32-5.
- 4) Sharp PS, Beshyah SA, Johnston DG. Growth hormone disorders and secondary diabetes. *Baillieres Clin Endocrinol and Metab* 1992;6:819-28.
- 5) Reinauer H, Home PD, Kanagasabapathy AS, Heuk C. Laboratory diagnosis and monitoring of diabetes mellitus 2002. World Health Organization, 2002;16.
- 6) Bareille P, Azcona C, Matthews DR, Conway GS, Stanhope R. Lipid profile, glucose tolerance and insulin sensitivity after more than four years of growth hormone therapy in non-growth hormone deficient adolescents. *Clin Endocrinol* 1999;51:347-53.
- 7) Kemp SF. Growth hormone treatment of idiopathic short stature: History and demographic data from the NCGS. *Growth Horm IGF Res* 2005;15 Suppl A:S9-12.
- 8) Rudman D, Kutner MH, Blakston RD, Cushman RA, Bain RP, Paterson JH. Children with normal-variant short stature: treatment with human growth hormone for six months. *N Engl J Med* 1981;305:123-31.
- 9) The Endocrine Society. Safety and efficacy of growth hormone treatment for idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5502-4.
- 10) Hintz RL. Growth hormone treatment of idiopathic short stature: Clinical studies. *Growth Horm IGF Res* 2005;15 Suppl A:S6-8.
- 11) Bryant J, Cave C, Milne R. Recombinant growth hormone for idiopathic short stature in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;1-27.
- 12) Willhaus J. Growth hormone therapy and children with idiopathic short stature: A viable option? *Pediatr Nurs* 1999; 25:662-5.
- 13) Schwartz J, Carter C. Effects of growth hormone on glucose metabolism and glucose transport in 3T3-F442A cells: dependence on cell differentiation. *Endocrinology* 1988;122: 2247-56.
- 14) Salomon F, Sonksen PH. Physiological role of growth hormone in adult life. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1987;337:158-63.
- 15) Seminara S, Merello G, Masi S, Filpo A, Cauza F, D'Onghia G, et al. Effect of long-term growth hormone treatment on carbohydrate metabolism in children with growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol* 1998;49:125-30.
- 16) Sas T, Mulder P, Aanstoot HJ, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, et al. Carbohydrate metabolism during long-term growth hormone treatment in children with short stature born small for gestational age. *Clin Endocrinol* 2001;54: 243-51.
- 17) Yuen K, Cook D, Ong K, Chatelain P, Fryklund L, Gluckman P, et al. The metabolic effects of short-term administration of physiological versus high doses of GH therapy in GH deficient adults. *Clin Endocrinol* 2002;57:333-41.
- 18) Teunenbroek A, Keizer-Schrama M, Aanstoot HJ, Stijnen T, Hoogerbrugge N, Drop SL. Carbohydrate and lipid metabolism during various growth hormone dosing regimens in girls with Turner syndrome. *Metabolism* 1999;48: 7-14.
- 19) Sas T, Waal W, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser

- M, et al. Growth hormone treatment in children with short stature born small for gestational age:5-years results of randomized, double-blind, dose-response trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3064-70.
- 20) Sas T, Muinck S, Aanstoot HJ, Stijnen T, Drop S. Clinical metabolism during growth hormone treatment and after discontinuation of growth hormone treatment in girls with Turner syndrome treated in girls with once or twice daily growth hormone injections. *Clin Endocrinol* 2000;52:741-7.
- 21) Al-Shoumer KA, Gray R, Anyaoku V, Hughes C, Beshyah S. Effects of four years' treatment with biosynthetic human growth hormone on glucose homeostasis, insulin secretion and lipid metabolism in GH-deficient adults. *Clin Endocrinol* 1998;48:795-802.