소아에서 성장호르몬 대사 효과

이영준*

고려대학교 의과대학 소아청소년과학교실

Metabolic Effects of Growth Hormones in Children

Young-Jun Rhie*

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

Ever since recombinant human growth hormones (GH) were produced in the 1980s, many studies on their metabolic effects have been performed. GH has been shown to have a diabetogenic action resulting in glucose intolerance. Even though there is no evidence that GH increases the risk of diabetes, HbA1c, glucose, insulin tests should be carried out during GH treatment. GH increases free fatty acids and glycerol, and inhibits fat formation. Moreover, GH degrades abdominal fat and redistributes it to peripheral areas. GH increases amino acid intake via IGF1, increases protein synthesis by directly enhancing the translation of the transcription mRNA, and inhibits protein degradation to form a positive nitrogen balance. GH produces sodium and water retention effects through the activation of Na⁺ K⁺ ATPase in distal nephron and renin-angiotensin-aldosterone axes and ANP receptor down-regulation. Metabolic side-effects with clinical significance due to GH treatment do not occur, however such side-effects of long-acting or high-dose GH treatment should be investigated. GH treatment can be used safely in children, yet it requires continuous and vigilant monitoring.

Key words: Growth hormone, Metabolic effects, Growth hormone deficiency

서론

성장이란 여러 가지 호르몬과 세포의 작용 및 대사의 총체적인 결과로 나타난다. 성장호르몬이 소아의 성장을 촉진시킨다는 것은 잘 알려져 있는 사실이다. 성장호르몬은 1950년대부터 성장호르몬 결핍증(growth hormone deficiency) 환자에서 사용되기 시작하였다. 초기에는 공급 부족과 부작용으로 인하여 그 사용이 매우 제한적이였다. 그러나, 1980년대에 유전 공학의 발달로 인간 재조합 성장호르몬이 대량 생산되면서, 임상에서 사용할 때 용이성과 안정성이 크게 증가하였다. 따라서, 성장호르몬 결핍증 환자뿐 아니라 성장호르몬 유발 검사에서 정상 소견을 나타내는 특발성 저신장증, 만성 신부전증, 터너 증후군, 프라더 윌리 증후군, 부당 경량아 등까지 성장호르몬의 치료 영역이 확대되었다.¹

성장호르몬은 성장이 멈춘 후에도 계속 분비되는데, 탄수화물, 지방, 단백질 및 무기질 대사에 영향을 준다. 성장호르몬 결핍증 환자에서 정상인보다 체지방 및 수분이 증가되어 있으며 체지방, 근육량이 저하되어있고 성장호르몬 치료 후 이들 신체 구성 성분의 변화가 나타나는 것은 성장호르몬의 대사 효과에 의한 것으로 생각된다.²⁻⁴ 성장호르몬의 투여 대상이 확대됨에 따라 성장호르몬이 성장에 미치는 효과 외에 탄수화물, 지방, 단백질 및 무기질 대사 등에 미치는 효과에 대하여 많은 연구가 이루어졌다.

성장호르몬의 대사 효과(metabolic effects)는 성장호르몬이 직접 작용하여 나타나는 직접 효과와 인슐린양성장인자-1 (insulin like growth factor-1, IGF-1)을 경유하여 나타나는 간접 효과로 나누어진다.⁵ 본 총설에서는 성장호르몬이 소아의 성장 외에 대사에 미치는 효과와 이에 따른 부작용에 대해서 기술하고자 한다.

Corresponding author Young-Jun Rhie

Department of Pediatrics, Korea University Ansan Hospital, Korea University College of Medicine, 123 Jeokgeum-ro, Danwon-gu, Ansan 425-707, Korea
 Tel +82-31-412-4846 Fax +82-31-405-8951 E-mail human21@korea.ac.kr

Copyright © 2015 Korean Society for the Study of Obesity

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

1. 당 대사에 미치는 효과

성장호르몬 투여 후 처음 2시간 정도는 insulin-like action을 보여 당이용을 증가시키고 당생성을 억제하고, 지방분해를 억제하여 혈당을 낮춘다.

그러나, 성장호르몬은 글루카곤(glucagon), 코르티솔(cortisol), 카테콜아민(catecholamine)과 더불어 인슐린의 길항호르몬(counter-regulatory hormone)으로 알려져 있다. 일반적으로 성장호르몬은 인슐린 감수성(insulin sensitivity)을 감소시키고, 식후 간에서 포도당 배출(post-prandial hepatic glucose release)을 증가시키고 당흡수(glucose uptake)를 감소시켜 당불내성(glucose intolerance)을 초래하는 diabetogenic action을 보이고 있다.⁶ 식후 간에서 포도당 배출 증가는 당신생(gluconeogenesis) 및 글리코겐분해(glycogenolysis)의 증가로 인한 것이다.⁷ 성장호르몬은 glycogen synthase의 활성을 억제시켜 근육에서 글리코겐 합성과 글리코겐 산화의 감소로 당이용을 감소시킨다.⁸ 성장호르몬 투여 후 인슐린이 증가되는 것은 혈당 증가에 대한 보상 작용일 수 있다. 성장호르몬이 과잉 분비되는 말단 비대증(acromegaly) 환자에서 보상적인 고인슐린혈증에도 불구하고 혈당이 지속적으로 높았으나, 수술 후 대사 이상이 호전됨을 관찰하였다.⁹

IGF-1은 성장호르몬과 반대로 저혈당 유발 효과를 나타낸다. IGF-1은 인슐린과 구조적 및 생물학적으로 비슷한 성질을 가지고 있다. IGF-1 수용체는 인슐린 수용체와 공통의 성질을 가지고 있다. IGF-1은 인슐린과 같이 근육의 포도당 흡수를 증가시키는 작용과 함께 반대로 간의 포도당 분비를 증가시키는 효과도 있다. 이 중 근육에 미치는 효과가 더 크다. IGF-1에 의한 간의 포도당 분비 증가는 IGF-1 투여로 인슐린 분비가 감소되고 간문맥의 인슐린 농도 감소에 따라 나타나는 효과로 생각된다.¹⁰ 성장호르몬 결핍증 환자에서 IGF-1을 투여하였을 때 성장 호르몬 치료와는 다르게 탄수화물의 산화 속도에는 변화가 없었다.¹¹

성인과 소아 성장호르몬 결핍증 환자에게 성장호르몬 치료를 하였을 경우 인슐린 감수성이 감소하고 공복 혈당 증가가 관찰되나, 정상 범위를 벗어나지는 않았고 당화혈색소도 정상 범위였다.¹²⁻¹⁴ 특발성 저신장 환자에서 성장호르몬 투여를 한 경우에도 당대사 이상은 발견되지 않았다.^{15,16} 그러나, 성장호르몬을 투여받은 소아청소년에서 제1형 당뇨병은 증가하지 않았지만 제2형 당뇨병의 발생이 6배 정도 증가하였다는 연구 결과도 있었다.¹⁷

터너 증후군이나 부당경량아 환자에서 성장호르몬을 투여한 경우에도 치료 중에는 인슐린 분비가 증가하나 치료 종료 후에는 정상으로 회복되었다.¹⁸⁻²⁰

현재까지 성장호르몬 투여가 당뇨 발생 위험을 증가시킨다는 명확한 증거는 없으나, 성장호르몬에 의한 인슐린 저항성과 고인슐린혈증의 장기간 효과는 아직 명확하지 않으므로 성장호르몬을 투여할 때

정기적인 당화혈색소, 혈당, 인슐린 검사를 실시해야 한다.²¹

2. 지방 대사에 미치는 효과

지방 조직은 성장호르몬의 잘 알려진 작용 부위이다. 성장호르몬은 항인슐린 작용과 지방분해작용을 하여 유리지방산(free fatty acid)과 글리세롤(glycerol)을 증가시키고, 지방 형성을 억제시킨다. 지방조직에서 지질의 흡수와 대사에는 hormone sensitive lipase (HSL)와 lipoprotein lipase (LPL)가 관여하는데 성장호르몬은 HSL의 활성을 증가시켜 지방 산화를 증가시킨다.²² 카테콜아민에 의한 지방 분해 과정에는 알파2-수용체와 베타-수용체의 균형이 중요한데, 성장호르몬 투여는 베타-수용체를 증가시키고 지방분해를 억제하는 Gi 단백을 억제하여 지방 분해 효과를 나타낸다. 성장호르몬 투여는 혈중 지질 농도를 변화시키는데 cholesterol, triglyceride와 low density lipoprotein (LDL)-cholesterol 농도를 감소시키고 high density lipoprotein (HDL)-cholesterol 농도를 증가시킨다.

성장호르몬 결핍 환자에서 증가된 체지방은 성장호르몬 치료로 감소되었다.^{23,24} 특발성 저신장 소아에서 성장호르몬 치료가 체지방을 감소시켰다는 보고도 있었다.²⁵ 특히 복부 지방을 분해시키고 말초로 지방을 재분배시킨다.^{26,27} 성장호르몬 결핍이 없는 소아에게 성장호르몬을 투여하였을 때 triglyceride가 의미 있게 감소되었다는 연구도 있었으나,⁸ 터너 증후군 환자에서는 지질 대사에 영향을 주지 않았다는 보고도 있었다.²⁸

성장호르몬 결핍증 소아에서 전형적인 체지방 축적은 잘 알려져 있고 이들에게 성장호르몬 투여가 지질 대사에 긍정적인 영향을 주지만, 다른 기저 질환으로 성장 호르몬을 투여하는 경우에 지질 대사에 미치는 영향은 확실하지 않다.

3. 단백질 대사에 미치는 효과

성장호르몬은 단백질 동화 호르몬(protein-anabolic hormone)이다. 성장호르몬은 IGF-1을 매개로 아미노산 섭취를 증가시킨다. 또한, mRNA의 전사 해독을 직접적으로 향상시켜 단백질 합성(protein synthesis)을 증가 시키고, 단백질 분해(proteolysis)를 억제시켜 양성 질소 평형(nitrogen balance)을 이룬다.²⁹⁻³¹ 고농도의 성장호르몬은 직접 근육에 작용하여 단백질 합성을 증가시킨다.³²

성장호르몬 투여에 따른 단백질동화 효과는 IGF-1 농도 변화가 시작되는 시간(6-12시간)보다 먼저(성장호르몬 투여 3-6시간 후) 나타난다. 성장호르몬 투여 후 단시간 내에 IGF-1의 농도 변화가 없는 상태에서도 요소 질소(urea nitrogen)의 합성 속도가 감소하는 것을 관찰할 수 있었다. 성장호르몬과 IGF-1의 작용 기전은 서로 다르다. 성장호르몬은 단백질 합성을 증가시키나, IGF-1은 단백질 분해를 억제시켜 동화 효과를 나타내는 것으로 생각된다. IGF-1의 단백질동화 효과는 용량

에 의존적이며 인슐린에 의한 단백분해 억제 효과보다 더 크다. 투여 방법에 따라 그 효과가 차이를 보이는데 infusion으로 투여할 때가 injection보다 단백동화 효과가 크다. IGF-1과 인슐린을 동시에 투여하면 더 큰 단백동화 효과를 기대할 수 있다.³³ 성장호르몬과 IGF-1을 병합투여 하는 것이 단독 투여보다 단백동화 효과가 높았다.

그러므로, 성장호르몬의 단백동화 효과는 IGF-1에 의한 간접적인 효과 외에도 성장호르몬의 직접적인 효과로 생각된다. 성장호르몬의 단백질 동화 작용은 건강한 사람은 물론 성장호르몬 결핍증, 수술, 화상, HIV-양성 환자들을 대상으로 한 연구에서 증명되었다.^{34,35} 성장호르몬의 단백동화효과는 인슐린을 함께 투여한 경우 성장호르몬에 의한 단백질 합성 증가 효과와 인슐린에 의한 단백질 분해 억제 효과가 함께 나타난다.

4. 수분 및 전해질 대사에 미치는 효과

성장호르몬이 수분 및 전해질 대사에도 영향을 미치는 것으로 생각된다. 말단비대증 환자의 손, 발 등의 연조직 부종이나 고혈압, 신장의 비후 등은 염분 및 수분대사의 이상을 보여주는 소견이다. 성장호르몬 투여 후 수분 저류로 인한 체중 증가가 나타나기도 한다.^{25,36-38}

성장호르몬의 수분과 염분 축적은 용량 의존적이다. 성장호르몬은 원위 신원의 $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$ 활동을 증가시키고, 레닌-안지오텐신-알도스테론 축을 활성화시킨다. 또한, atrial natriuretic peptide (ANP) 수용체 하향 조절을 통해서 수분 및 나트륨 저류 효과를 나타낸다.³⁹

고용량의 IGF-1은 성장호르몬과 비슷한 효과를 나타내서 신장에서 수분과 염분의 재흡수에 작용을 한다.

결 론

현재까지 성장호르몬 투여에 의한 임상적으로 의미 있는 대사 효과에 의한 부작용(metabolic side-effects)은 나타나지는 않았지만, 서방형(long-acting) 성장호르몬이나 성장호르몬 용량을 현저하게 증가시켰을 때의 metabolic side-effects는 보다 더 연구되어야 한다. 성장호르몬 치료가 어떤 질병에 걸릴 위험도가 높은 소아에 있어서 발병을 가속화시킬 가능성이 있다. 그러므로, 성장호르몬 치료가 소아에서 좋은 안전성을 확보하고 있지만 지속적이고 면밀한 감시가 필요하다.

요 약

1980년대에 인간 재조합 성장호르몬이 생산되면서 성장호르몬이 대사 효과에 대하여 많은 연구가 이루어졌다. 성장호르몬은 당불내성을 초래하는 diabetogenic action을 보이고 있다. 성장호르몬 투여가 당뇨 발생 위험을 증가시킨다는 증거는 없으나 성장호르몬 투여 시

정기적인 당화혈색소, 혈당, 인슐린 검사를 실시해야 한다. 성장호르몬은 항인슐린 작용과 지방분해작용을 하여 유리지방산과 글리세롤을 증가시키고 지방 형성을 억제시킨다. 특히 복부 지방을 분해시키고 말초로 지방을 재분배시킨다. 성장호르몬은 IGF-1을 매개로 아미노산 섭취를 증가시키고 mRNA의 전사 해독을 직접적으로 향상시켜 단백질 합성을 증가시키고, 단백질 분해를 억제시켜 positive nitrogen balance를 이룬다. 성장호르몬은 원위 신원의 $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$ 활동을 증가시키고 레닌-안지오텐신-알도스테론 축을 활성화 시키고 ANP 수용체 하향 조절을 통해서 수분 및 나트륨 저류 효과를 나타낸다.

성장호르몬 투여에 의한 임상적으로 의미있는 metabolic side-effect가 나타나지는 않았지만, long-acting 성장호르몬이나 성장호르몬 용량을 현저하게 증가시켰을 때의 metabolic side-effects는 보다 더 연구되어야 한다. 성장호르몬 치료가 소아에서 좋은 안전성을 확보하고 있지만 지속적이고 면밀한 감시가 필요하다.

중심단어: 성장호르몬, 대사효과, 성장호르몬 결핍증

Conflicts of Interest

The author has no conflicts of interest to declare.

References

1. Blizzard RM. History of growth hormone therapy. *Indian J Pediatr* 2012;79:87-91.
2. Ho KK, O'Sullivan AJ, Hoffman DM. Metabolic actions of growth hormone in man. *Endocr J* 1996;43 Suppl:S57-63.
3. Boot AM, Engels MA, Boerma GJ, Krenning EP, De Muinck Keizer-Schrama SM. Changes in bone mineral density, body composition, and lipid metabolism during growth hormone (GH) treatment in children with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2423-8.
4. Degerblad M, Elgindy N, Hall K, Sjöberg HE, Thorén M. Potent effect of recombinant growth hormone on bone mineral density and body composition in adults with panhypopituitarism. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1992;126:387-93.
5. Berneis K, Keller U. Metabolic actions of growth hormone: direct and indirect. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1996;10:337-52.
6. Butler P, Kryshak E, Rizza R. Mechanism of growth hormone-induced postprandial carbohydrate intolerance in humans. *Am J Physiol* 1991;260(4 Pt 1):E513-20.
7. Rabinowitz D, Klassen GA, Zierler KL. Effect of human growth

- hormone on muscle and adipose tissue metabolism in the forearm of man. *J Clin Invest* 1965;44:51-61.
8. Bak JF, Møller N, Schmitz O. Effects of growth hormone on fuel utilization and muscle glycogen synthase activity in normal humans. *Am J Physiol* 1991;260(5 Pt 1):E736-42.
 9. Møller N, Schmitz O, Jørgensen JO, Astrup J, Bak JF, Christensen SE, et al. Basal- and insulin-stimulated substrate metabolism in patients with active acromegaly before and after adenomectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:1012-9.
 10. Botfield C, Ross RJ, Hinds CJ. The role of IGFs in catabolism. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1997;11:679-97.
 11. Mavras N, Martinez V, Rini A, Guevara-Aguirre J. Recombinant human insulin-like growth factor I has significant anabolic effects in adults with growth hormone receptor deficiency: studies on protein, glucose, and lipid metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3036-42.
 12. Weaver JU, Monson JP, Noonan K, John WG, Edwards A, Evans KA, et al. The effect of low dose recombinant human growth hormone replacement on regional fat distribution, insulin sensitivity, and cardiovascular risk factors in hypopituitary adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:153-9.
 13. Bougneres PF, Artavia-Loria E, Ferre P, Chaussain JL, Job JC. Effects of hypopituitarism and growth hormone replacement therapy on the production and utilization of glucose in childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:1152-7.
 14. Lippe BM, Kaplan SA, Golden MP, Hendricks SA, Scott ML. Carbohydrate tolerance and insulin receptor binding in children with hypopituitarism: response after acute and chronic human growth hormone administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;53:507-13.
 15. Walker J, Chaussain JL, Bougnères PF. Growth hormone treatment of children with short stature increases insulin secretion but does not impair glucose disposal. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:253-8.
 16. Lesage C, Walker J, Landier F, Chatelain P, Chaussain JL, Bougnères PF. Near normalization of adolescent height with growth hormone therapy in very short children without growth hormone deficiency. *J Pediatr* 1991;119(1 Pt 1):29-34.
 17. Cutfield WS, Wilton P, Bennmarker H, Albertsson-Wikland K, Chatelain P, Ranke MB, et al. Incidence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in children and adolescents receiving growth-hormone treatment. *Lancet* 2000;355:610-3.
 18. Saenger P, Attie KM, DiMartino-Nardi J, Fine RN. Carbohydrate metabolism in children receiving growth hormone for 5 years. Chronic renal insufficiency compared with growth hormone deficiency, Turner syndrome, and idiopathic short stature. Genentech Collaborative Group. *Pediatr Nephrol* 1996;10:261-3.
 19. Caprio S, Boulware SD, Press M, Sherwin RS, Rubin K, Carpenter TO, et al. Effect of growth hormone treatment on hyperinsulinemia associated with Turner syndrome. *J Pediatr* 1992;120(2 Pt 1):238-43.
 20. de Zegher F, Ong K, van Helvoirt M, Mohn A, Woods K, Dunger D. High-dose growth hormone (GH) treatment in non-GH-deficient children born small for gestational age induces growth responses related to pretreatment GH secretion and associated with a reversible decrease in insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:148-51.
 21. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, et al. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4210-7.
 22. Richelsen B. Action of growth hormone in adipose tissue. *Horm Res* 1997;48 Suppl 5:105-10.
 23. Vance ML, Mavras N. Growth hormone therapy in adults and children. *N Engl J Med* 1999;341:1206-16.
 24. Carroll PV, Christ ER, Bengtsson BA, Carlsson L, Christiansen JS, Clemmons D, et al. Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: a review. Growth Hormone Research Society Scientific Committee. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:382-95.
 25. Rhie YJ, Kim DH, Kim HS. Effects of supraphysiological growth hormone on body composition in children with idiopathic short stature. *J Korean Soc Pediatr Endocrinol* 2006;11:22-7.
 26. Gravholt CH, Schmitz O, Simonsen L, Bülow J, Christiansen JS, Møller N. Effects of a physiological GH pulse on interstitial glycerol in abdominal and femoral adipose tissue. *Am J Physiol* 1999;277(5 Pt 1):E848-54.
 27. Rosenbaum M, Gertner JM, Leibel RL. Effects of systemic growth hormone (GH) administration on regional adipose tissue distribution and metabolism in GH-deficient children. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:1274-81.
 28. Wilson DM, Frane JW, Sherman B, Johanson AJ, Hintz RL, Rosenfeld RG. Carbohydrate and lipid metabolism in Turner syndrome:

- effect of therapy with growth hormone, oxandrolone, and a combination of both. *J Pediatr* 1988;112:210-7.
29. Nørrelund H, Nair KS, Jørgensen JO, Christiansen JS, Møller N. The protein-retaining effects of growth hormone during fasting involve inhibition of muscle-protein breakdown. *Diabetes* 2001;50:96-104.
 30. Nørrelund H, Møller N, Nair KS, Christiansen JS, Jørgensen JO. Continuation of growth hormone (GH) substitution during fasting in GH-deficient patients decreases urea excretion and conserves protein synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3120-9.
 31. Umpleby AM, Russell-Jones DL. The hormonal control of protein metabolism. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1996;10:551-70.
 32. Fryburg DA, Gelfand RA, Barrett EJ. Growth hormone acutely stimulates forearm muscle protein synthesis in normal humans. *Am J Physiol* 1991;260(3 Pt 1):E499-504.
 33. Umpleby AM, Shojaee-Moradie F, Thomason MJ, Kelly JM, Skottner A, Sonksen PH, et al. Effects of insulin-like growth factor-I (IGF-I), insulin and combined IGF-I-insulin infusions on protein metabolism in dogs. *Eur J Clin Invest* 1994;24:337-44.
 34. Horber FF, Haymond MW. Human growth hormone prevents the protein catabolic side effects of prednisone in humans. *J Clin Invest* 1990;86:265-72.
 35. Mauras N, O'Brien KO, Welch S, Rini A, Helgeson K, Vieira NE, et al. Insulin-like growth factor I and growth hormone (GH) treatment in GH-deficient humans: differential effects on protein, glucose, lipid, and calcium metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1686-94.
 36. Salomon F, Cuneo RC, Hesp R, Sönksen 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* 1989;321:1797-803.
 37. Rifkind AB, Saenger P, Levine LS, Pareira J, New MI. Effects of growth hormone on antipyrine kinetics in children. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:127-32.
 38. Hoffman DM, Crampton L, Sernia C, Nguyen TV, Ho KK. Short-term growth hormone (GH) treatment of GH-deficient adults increases body sodium and extracellular water, but not blood pressure. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1123-8.
 39. Møller J, Jørgensen JO, Møller N, Hansen KW, Pedersen EB, Christiansen JS. Expansion of extracellular volume and suppression of atrial natriuretic peptide after growth hormone administration in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:768-72.