

Endocrine Diseases in Diabetes Mellitus

Yongsoo Park

Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

The endocrine pancreas secretes several hormones including insulin and glucagon and dysfunction of them may lead to diabetes mellitus. The integrated regulation of systemic glucose balance prevents the devastating consequences of hypoglycemia and hyperglycemia. This remarkable homeostatic feat is accomplished primarily by hormones, but also by neurotransmitters and substrate effects, and it reflects the interplay of plasma glucose-lowering and glucose-raising factors. Moreover, endocrine diseases frequently co-associate with diabetes mellitus. There have also been several reports on changes in growth hormone (GH) in nutrient excess or deprivation. GH is released into the general circulation where it interacts with multiple peripheral tissues through its receptor, GH receptor, to regulate growth and metabolic function. In humans, GH levels decrease in states of nutrient excess such as obesity, and increase in response to nutrient deprivation such as fasting. Considering that GH regulates metabolism of carbohydrate, lipid, and protein, clarifying the mechanisms by which metabolic changes alter GH synthesis and secretion will increase our knowledge on the pathophysiology and treatment of metabolic diseases. In this review, the effect of nutrient excess and nutrient deficiency on GH axis function in humans will be summarized, with particular emphasis on studies exploring the direct effects of systemic signals, including insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and insulin, on somatotrope function. Moreover, there will be a discussion over the overlap syndrome consisting of multiple endocrine neoplasm (MEN) and polyglandular autoimmune diseases (PGA).

Key Words: Diabetes Mellitus; Growth Hormone; Obesity; Fasting; Nutritional Physiological Phenomena

서 론

췌장은 기능적으로 서로 다른 2개의 기관으로 구성되어 있으며 이는 체내의 주요 소화선(digestive gland)인 외분비 췌장(exocrine pancreas)과 인슐린, 글루카곤 및 기타 호르몬이 분비되는 내분비 췌장(endocrine pancreas)으로 나눌 수 있다. 외분비 췌장은 외부에서 섭취된 음식물이 소화되어 흡수되게 하는 반면, 내분비 췌장은 호르몬을 분비하여 혈액으로 흡수된 영양소가 세포에서 이용

되고 저장되기까지의 여러가지 과정을 조절하는 기능을 가진다. 내분비 췌장에서 분비되는 이들 호르몬의 분비와 작용의 이상은 영양의 항상성(homeostasis)에 중대한 영향을 미치게 되고, 그 대표적인 상태를 우리는 당뇨병(diabetes mellitus)이라 부른다[1]. 내분비 췌장은 췌장 내에 흩어져 있는 작은 내분비선인 70-100만 개의 랑게르한스 소도(islet of Langerhans)들로 구성된다. 췌장소도에는 현재까지 4개의 세포 유형이 있는데, 즉 α 세포, β 세포, δ 세포 및 pp 세포가 확인되었다. 정상인에서는 체중이 건강한 상태를 유지하도

책임저자: 박 용 수

우 471-701, 경기도 구리시 경춘로 153,
한양대학교 구리병원 내분비내과
Division of Endocrinology, Department of
Internal Medicine, Hanyang University
Guri Hospital, 153 Gyeongchun-ro, Guri
471-701, Korea

Tel: +82-31-560-2239

Fax: +82-31-567-2781

E-mail: parkys@hanyang.ac.kr

Received 24 August 2012

Revised 19 October 2012

Accepted 26 October 2012

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.

록 일정하게 조절되며 영양소 공급이 온몸 조직에 원활하게 이루어 지도록 동화(anabolism)와 이화(catabolism) 사이에 적절한 균형이 이루어지고 있다. 이러한 기제를 바탕으로 영양분 과잉상태에서 영양분이 부족한 기근의 시대를 살아갈 수 있도록 적절한 항상성 기전이 있다. 기근 때는 연료의 공급이 원활하도록 대사가 진행되고, 영양분 과잉상태에서는 적절한 영양소의 저장이 가능하게 되는데 이와 같은 대사의 진행에는 영양소의 저장 같은 동화작용과 굶을 때 항이화작용을 같이 나타내는 호르몬인 인슐린 그리고 굶을 때와 스트레스때 작용하는 이화작용을 나타내는 글루카곤, 코티솔, 카테콜아민(catecholamine) 등의 제 호르몬의 균형이 매우 중요하다. 한편 성장호르몬(growth hormone, GH)은 주로 단백질을 보존하기 위해 작용하는데 실제 기능은 동화 및 이화작용이 같이 작용한다[2].

탄수화물과 지방의 동화작용을 촉진시키는 호르몬이 인슐린이며 반면에 탄수화물과 지방의 이화작용을 촉진시키는 호르몬인 카테콜아민, 글루카곤, 코티솔, GH 등을 항인슐린 호르몬 또는 인슐린 길항호르몬이라 부른다. 이들 인슐린 길항호르몬은 세포내 대사상태를 이화작용 쪽으로 시동을 걸어주는 스위치와 같이 인슐린의 기능을 조절하는 것뿐만 아니라 대사과정 전반에 걸쳐 항상성을 유지하고 에너지 대사에 이용되는 기질을 확보하는 중요한 역할을 한다. 섭취된 영양소는 인슐린의 작용에 의하여 체내에 축적되어야 하고 축적된 영양소를 분해하여 에너지 대사의 기질로서 이용되게 하려면 스트레스 호르몬의 작용이 필요하다. 특히 외부에서 급격히 큰 스트레스가 주어졌을 때 생체가 이를 이겨내려면 에너지 대사의 원료인 기질을 얼마나 신속하고 적절하게 공급할 수 있는지가 매우 중요하다.

인체가 스트레스에 노출되면 이를 극복하기 위해 열량의 요구가 증가된다. 특히 뇌조직 및 신경조직은 포도당을 열량 생산의 기질로 이용하므로 일차적으로 말초조직에서 포도당 이용을 줄이고 간에서 포도당 생성을 증가시키게 된다. 이 과정에서 스트레스 호르몬들이 참여하여 혈액 내 포도당 농도를 높이고 지속적인 금식이나 당뇨병성 케톤산증에서는 유리지방산의 농도를 상승시켜서 열량 생산의 원료로써 이용하게 된다.

당뇨병 환자에게 스트레스가 주어지면 혈당은 상승하게 되는데 이는 글루카곤, 코티솔, GH 등에 의하여 포도당신합성이 증가되고 카테콜아민에 의하여 인슐린 분비가 억제되기 때문이다. 만약 자체의 인슐린 분비능력이 저하되어 있는 당뇨병 환자라면 인슐린 분비는 더 떨어지고 포도당신합성, 케톤체 생성이 증가되면서 당뇨병성 케톤산증에 빠지게 된다. 이때 호르몬의 작용은 호르몬 하나 하나의 작용만이 아닌 호르몬간의 상호작용이 있는 것으로 밝혀졌다. 즉, 인슐린 분비를 억제하는 작용 이외에 개개의 스트레스 호르몬은 다시 다른 스트레스 호르몬의 분비를 조장하며 증가된 스트레스 호르몬들은 그 작용에 있어서 개개의 호르몬의 작용을 합

한 것보다 더 큰 상승효과를 나타내게 된다. 정상인에게 노르에피네프린을 주입하면 인슐린 분비는 억제되고 글루카곤 분비는 상승되는 것이 밝혀졌다. 카테콜아민은 또 성장호르몬의 분비를 자극하며 지속적인 당질코르티코이드 자극은 아미노산을 매개하여 글루카곤 분비를 자극한다. 급격하게 글루카곤 농도를 높여주면 카테콜아민 분비가 상승되는 것도 밝혀져 있다. 그 밖에도 코르티솔은 카테콜아민과 글루카곤의 포도당신합성 효과를 조절하는 것으로 알려져 있으며 동물실험에서 에피네프린, 글루카곤, 코르티솔은 서로 상승효과를 나타냄이 알려졌다[2].

이에 따라 여러 가지 원인에 의해서 당뇨병 환자에서 내분비 질환이 병발할 때, 여러 가지 호르몬, 스트레스 및 신경전달물질(neurotransmitter) 발현 그리고 영양상태, 치료상태 및 대사상태에 따라 다양한 영향이 나타나고, 이들을 연구하는 것이 각 호르몬의 고유한 병태생리적 의미를 추론하는데 많은 도움이 되고 있다. 본고에서는 우선 당뇨병, 비만과 같은 영양 과잉상태 및 영양 기근이 최근 각광을 받고 있는 GH 분비에 어떻게 영향을 주는지를 살펴보고, 다양한 내분비 질환이 같이 병발하는 다발내분비종양(multiple endocrine neoplasia, MEN) 및 다분비선자면역증후군(polyglandular autoimmune syndrome, PGA)과 같은 당뇨병과 병발하는 각종 다발 내분비 질환에 대해 고찰하고자 한다.

본 론

1. GH와 영양소 과잉 혹은 영양소 결핍

GH는 뇌하수체 전엽의 성장호르몬 분비세포(somatotropes)에서 합성 분비되는 호르몬이다. GH는 여러 말초조직에 위치한 성장호르몬 수용체를 통하여 성장 및 대사기능을 조절하는 작용을 나타낸다. 성장호르몬의 합성 분비에 관여하는 요소들로 시상하부호르몬인 성장호르몬분비촉진호르몬(growth hormone releasing hormone, GHRH)과 소마토스타틴(somatostatin)은 GH 분비에 있어서 가장 중요한 조절호르몬으로 알려져 있다. GHRH와 somatostatin은 서로 반대의 작용을 통하여 GH 분비를 아주 정밀하게 유지하고 있으며, 그 작용은 나이, 성별, 그리고 대사 상태에 따라 다르게 나타난다[3]. 최근에는 위에서 주로 합성 분비되는 호르몬인 그렐린(ghrelin)이 GH의 분비를 증가시키는 작용이 알려졌으며, 이는 대사와 GH 분비 간의 중요한 연결고리 역할을 담당한다[4]. GHRH, somatostatin, ghrelin은 서로 밀접하게 연관되어 GH의 박동성 분비(pulsatile release)를 조절하는 것으로 믿어지고 있다. GH의 분비는 뇌하수체 전엽에서 발현되는 시상하부호르몬에 대한 수용체의 상태에 의해서도 영향을 받는다. 또한 인슐린(insulin), 인슐린양 성장인자(insulin-like growth factor-1, IGF-1) 및 렙틴(leptin) 등의 말초호르몬에 의해서도 조절되는 것으로 알려져 있다[5]. 본고에서는 GH 분비에 영향을 주는 각종 인자들을 간단히 정리하고, 대사의

Table 1. The Differential Influence of Metabolic Changes (Energy Excess and Energy Deprivation) on GH Function in Different Organs

Variable	Energy excess (obesity)	Energy deprivation (fasting)
Hypothalamus		
GHRH	?	Increase
Somatostatin	?	Decrease
Pituitary		
GH	Decrease	Increase
GHRH receptor	Decrease	Increase
GHS receptor	Decrease	Increase
Somatostatin receptor	Increase	Decrease
Circulating hormones/nutrients		
IGF-1	Increase	Decrease
Insulin	Increase	Decrease
Ghrelin	?	Increase
Leptin	Increase	Decrease
Free fatty acid	Increase	Increase
Glucose	Increase	Decrease
Glucocorticoids	?	Increase

GH, growth hormone; GHRH, GH-releasing hormone; GHS, growth hormone secretagogue; IGF-1, insulin-like growth factor-1.

극단적인 상태인 영양소 과잉 및 영양소 결핍 상태에서 GH 분비에 어떤 변화가 나타나는지에 대해 알아보고자 한다(Table 1). 또한 이러한 변화를 초래하는 기전은 무엇인지에 대해 알아보고자 한다.

2. GH의 합성 및 분비에 관여하는 중요한 요소들

1) GH의 분비를 촉진하는 요소들

시상하부의 궁상핵(arcuate nucleus)에서 만들어지는 호르몬인 GHRH는 GH의 분비를 촉진하는 요소 중 가장 중요한 것이다. GHRH는 뇌하수체 문맥계를 통해 뇌하수체 전엽으로 이동하여 GH 분비세포의 세포막에 존재하는 GHRH 수용체와 결합하여 그 작용을 나타낸다. GHRH의 작용은 adenylylase-cyclic AMP와 연계되어있는 Gsα 단백을 통해 나타나며, 세포 내 cyclic AMP의 증가는 protein kinase A를 활성화하고, 세포 내 칼슘치를 증가시켜 GH의 분비를 증가시킨다. 위장관계 특히 위에서 주로 합성되는 호르몬인 ghrelin은 식전에 그 분비가 가장 높으며, 영양소의 결핍 시 그 분비가 증가된다[4]. 따라서 ghrelin은 음식을 비롯한 영양소의 결핍 시에 나타나는 GH의 증가 현상과 관련이 있는 것으로 보인다. Ghrelin은 뇌하수체 전엽에 대한 직접적인 작용 혹은 GHRH 신경 세포나 somatostatin 신경세포의 활성 조절을 통한 간접적 작용을 통해 GH의 분비를 조절하는 것으로 여겨진다. Ghrelin은 뇌하수체에서 ghrelin 수용체에 결합하여 그 작용을 나타내며, phospholipase C의 활성화를 통한 phosphatidylinositol 회전의 증가를 야기한다. Inositol 1,4,5-trisphosphate는 세포 내 칼슘을 증가시키고, diacylglycerol은 protein kinase C를 활성화하여 K+ 채널을 억제하

여 세포막의 탈분극을 유도한다. Ghrelin은 또한 기저 혹은 GHRH에 의해 촉진된 cyclic AMP 합성을 증가시킨다.

지방세포에서 합성 분비되어 에너지 섭취와 소비를 조절하는 호르몬인 leptin 또한 뇌하수체 성장호르몬 분비세포에 대한 직접적인 작용을 나타낸다[5]. Leptin은 쥐에서 GHRH의 작용을 강화하여 GH의 분비를 증가시킨다는 사실이 알려져 있다. 과식으로 인한 비만(즉, 고렙틴혈증)에서는 GH의 농도가 감소되어 있다. 한편 유전적 비만 모델인 *ob/ob* 생쥐에서는 혈액 내 성장호르몬 농도와 뇌하수체 성장호르몬 mRNA가 감소되어 있으며, leptin 보충은 이러한 변화를 회복시킨다[5].

2) GH의 분비를 억제하는 요소

시상하부를 비롯한 중추신경계 및 말초신경계에서 광범위하게 발견되는 somatostatin은 GH의 분비를 억제하는 가장 대표적인 호르몬이다[3]. 시상하부의 뇌실주위핵(periventricular nucleus) 및 뇌실결핵(paraventricular nucleus)에 위치한 somatostatin 합성 신경세포에서 만들어진 somatostatin은 뇌하수체 문맥계로 분비되어 뇌하수체 GH 분비세포에 작용하여 GH의 분비를 조절한다. Somatostatin의 작용은 다섯 가지의 아형으로 구성된 somatostatin 수용체(*sst1-sst5*)에 의하여 매개된다. 뇌하수체 전엽에서는 이 다섯 가지의 수용체가 모두 발현되지만 GH 분비세포에서 가장 많이 발현되는 것은 *sst2*와 *sst5*이다[6]. *Sst2*를 통한 somatostatin의 작용은 adenylylase의 억제를 통해 나타나며, 그 결과 세포 내 cyclic AMP가 감소하고 칼슘 채널이 억제되며 K+ 채널은 활성화된다[3]. 한편 GH의 영향 하에 간에서 생산되는 IGF-1은 시상하부 및 뇌하수체에 작용하여 GH의 분비를 억제하는 long-loop feedback을 나타낸다.

3) GH 분비 기능의 대사적 조절 기전

(1) 영양소 과잉과 GH 분비 기능의 변화

비만 환자에서는 GH의 농도가 감소되어 있으며[7], GH 분비를 촉진하는 각종 자극에 대한 반응도 소실 혹은 둔화되어 나타난다[8]. 운동, 식이조절, 혹은 수술을 통해 체중이 감소되면 GH는 정상 수준으로 회복된다[9]. 이러한 사실은 체중 증가와 관련된 대사 변화가 GH 분비 기능의 억제를 초래하는 데 중요한 역할을 담당하리라는 것을 가리킨다고 할 수 있다. 비만에 의해 GH 분비 기능이 어떻게 억제되는가에 대한 정확한 기전은 아직 잘 알려져 있지 않으나, 여러 연구에 의하면 시상하부 호르몬의 이상보다는 GH 분비세포 기능의 이상에 의한 것으로 여겨지고 있다. 이를 뒷받침하는 소견으로는 첫째, 과식으로 인한 비만 쥐에서는 시상하부 GHRH 및 somatostatin의 발현은 변화가 없었지만 GHRH에 대한 GH 분비 반응은 둔화되어 있고[10], 둘째, *ob/ob* 생쥐 및 과식으로 인한 비만 생쥐의 GH 분비 기능에 관한 연구를 보면 GH 분비세포 기능의 이상(GH, GHRH 수용체, growth hormone secretagogues [GHS] 수

용체 발현의 감소)이 관찰되었으나, 시상하부 GHRH 및 somatostatin 발현은 변화가 없고[11], 셋째, 비만 환자에서는 GHRH를 단독 투여한 경우나 아르기닌(arginine)과 함께 병용 투여한 경우 모두 GH의 분비반응이 회복되지 않은 소견[12] 등이다. 이러한 결과는 시상하부 GHRH 및 somatostatin의 불균형, 즉 시상하부 기능의 이상으로 인해 GH 분비 기능이 억제되리라는 가능성이 희박하다는 것을 시사한다.

비만과 관련된 GH 분비 기능의 억제와 관련하여 GH 분비세포의 기능을 직접적으로 억제할 수 있는 가장 중요한 요소로는 IGF-1과 인슐린을 들 수 있다. 비만 시에는 GH 농도는 감소되어 있으나, 오히려 IGF-1은 정상이거나 증가된 반응을 보인다. 이는 인슐린에 의한 간에서의 insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) 합성 억제 작용에 기인한다[13]. 그러므로 비만 시에는 증가된 IGF-1이 직접적으로 GH 분비세포의 기능을 억제하여 GH의 합성 및 분비를 억제하리라 가정할 수 있다. 실제로 비만환자에서는 IGF-1을 투여하면 GHRH에 대한 GH의 분비반응이 억제되었다고 보고된 바 있다[14]. IGF-1뿐만 아니라 비만 시에 증가되는 인슐린 역시 GH 분비세포의 기능을 직접적으로 억제할 수 있음이 알려져 있다. 비만 시에는 des-acyl ghrelin과 acyl ghrelin을 합친 총 ghrelin 농도가 감소되었다는 보고도 있으나, acyl ghrelin 농도는 증가되었다는 보고도 있다[15,16]. 따라서 ghrelin은 비만과 관련된 GH 분비 기능 변화에 큰 기여를 하지는 못하는 것으로 여겨진다. 아디포카인(adipokine) 중 GH의 분비와 관련하여 가장 많이 연구된 것은 leptin인데, 그 농도는 비만 시에는 증가하고 금식 시에는 감소한다. Leptin은 GHRH의 증가 및 somatostatin의 억제 작용을 통해 GH의 분비를 증가시킨다고 알려져 있다[5,17]. 따라서 leptin의 변화와 GH 분비 기능의 변화를 연관지어 설명하기는 어려울 것으로 여겨진다.

금식 고혈당증은 시상하부의 somatostatin 신경세포의 활성화를 통하여 GH의 분비를 억제하고[18], 고농도의 포도당은 GHRH에 의한 GH의 분비반응을 억제한다고 알려져 있다[19]. 또한 비만 환자에서의 GH의 분비량은 포도당 농도와 음의 상관관계를 나타내는 것으로 보아, 비만 환자에서 나타나는 만성 고혈당증과 GH의 분비 억제 현상이 서로 관련이 있을수도 있다는 가능성을 시사한다.

(2) 영양소 결핍과 GH 기능의 변화

사람을 비롯한 모든 포유류(수컷 쥐는 예외임)에서의 혈액 내 GH의 농도는 금식, 제1형 당뇨병, 기식증 시에 증가되어 있다[20]. 그러나 GH의 증가에도 불구하고 단기간의 금식은 IGFBP-1의 감소에 의한 혈액 내 이용 가능한 유리 IGF-1의 감소를 유발하고, 장기간의 금식 시에는 GH에 대한 간의 감수성이 감소하여 IGF-1의 합성이 억제되어 있다. 이러한 금식 시의 GH의 증가 및 IGF-1의 감소 현상은 영양상태의 변화에 대한 자연적인 적응 반응의 일환으로 여겨진다. 즉, GH의 동화작용은 근육량의 증가에 기여하고, GH

의 지방형성 억제작용, 지방분해 촉진작용, 항인슐린 작용 등은 말초조직에서 탄수화물보다 지방산을 에너지원으로 사용할 수 있게 하는 데 기여한다. 이를 통해 유지된 혈액 내 포도당은 중추신경세포의 에너지원으로 사용된다. 금식 시에 GH의 농도가 증가하는 기전은 시상하부 GHRH의 증가 및 somatostatin의 감소뿐만 아니라 뇌하수체에서의 GHRH와 ghrelin에 대한 감수성의 증가 및 somatostatin 억제작용의 감소에 기인하는 것으로 생각된다[21]. 이를 뒷받침하는 소견들은 다음과 같다. 첫째, 양을 이용한 실험에서 시상하부 GHRH 발현의 증가 및 somatostatin 발현의 감소가 금식 후에 관찰되었다[22]. 둘째, 생쥐에서도 금식 후의 GHRH mRNA 발현의 증가가 관찰되었으며, 또한 뇌하수체에서는 GHRH 수용체 및 GHS 수용체 발현의 증가, somatostatin 수용체(ss2, sst3, sst5)의 감소가 관찰되었다. 이러한 변화들은 모두 GH의 분비를 증가시키는 방향으로 작용하게 된다. 이러한 수용체 발현의 변화는 기능적으로 연결되어 나타나게 되는데, 즉, 외부에서 투여한 GHRH 및 GHS 수용체 작동제에 대한 GH의 분비반응이 금식 동물에서 더 증강되어 나타나는 것을 관찰할 수 있다[23,24].

시상하부에는 IGF-1 및 인슐린에 대한 수용체가 모두 존재하고 있다. IGF-1이나 인슐린을 중추로 투여하면 GHRH가 감소되고 somatostatin이 증가됨이 알려져 있다[25,26]. 즉, 금식에 의한 IGF-1과 인슐린의 감소는 시상하부 GHRH와 somatostatin의 발현 변화를 시작하게 하는 신호로 간주될 수 있다. 또한 IGF-1 및 인슐린은 GH의 합성과 분비를 억제하여 GH 분비세포의 기능을 직접적으로 억제한다고 알려져 왔다[27]. 아울러 IGF-1과 인슐린은 배양된 뇌하수체 세포에서의 GHRH 수용체 및 GHS 수용체 발현을 억제하고 sst2 발현을 증가시킨다. 즉, 금식 시에는 뇌하수체에 대한 IGF-1 및 인슐린의 억제작용이 감소하게 되는데, 이 작용이 금식에 의한 GH의 증가 반응에 기여하는 것으로 여겨진다. 금식 시에는 뇌하수체에서의 ghrelin 발현, 시상하부 및 뇌하수체에서의 수용체 발현이 증가된다[4]. 이러한 ghrelin 합성 및 감수성의 증가는 금식에 의한 GH 분비 증가에 기여할 것으로 여겨진다.

3. GH 과잉 및 결핍과 당뇨병

1) 말단비대증

191개 아미노산 사슬 구조 GH의 44-191 및 182-191 연쇄 부위는 동물실험에서 인슐린저항성을 유발하며 32-46 및 8-13 아미노산 연쇄부위는 IGF-1과 같은 효과를 나타낸다. GH를 과다 투여하면 초기 2시간 이내에는 일과성으로 간의 당원합성을 억제하고 말초 당흡수를 증가시키는 등 인슐린과 유사한 효과가 나타나지만 이후 2-12시간 동안에는 인슐린의 길항효과가 더 뚜렷하게 관찰되고 이 길항효과는 인슐린 수용체 후 과정에 주로 작용하며 정확한 기전은 아직 밝혀지지 않았지만 GH와 IGF-1 등이 같이 관여하는 것으로 알려져 있다. 환자에서 관찰되는 당대사 장애의 정도는 GH 수

치보다는 IGF-1과 더 연관성을 보인다[28].

GH의 과다는 근육세포의 당흡수 억제, 지방 분해 작용의 증가 및 인슐린 수용체 후 작용에 대한 길항을 유발하여 대부분의 말단 비대증 환자에서는 인슐린저항성과 이로 인한 보상성 고인슐린혈증이 관찰된다. 또한 GH는 베타세포의 성장을 촉진하는 효과를 가지고 있지만 말단비대증 환자에서 처럼 지속적인 GH 과다는 인슐린저항성 증가와 고인슐린혈증이 유지되다가 결국 베타세포의 기능부전이 초래되면서 당뇨병이 발병하게 된다. 말단비대증 환자의 대부분에서 고인슐린혈증이 관찰되며 60-70%에서 내당능장애가 동반되며 치료를 요하는 당뇨병 환자는 약 10-30%가 되는데 당뇨병의 발현에는 병의 경중과 유병기간 및 기전에 존재하는 원발성 당뇨병에 대한 유전적 감수성 등이 복합적으로 작용하는 것으로 생각된다. 또한 말단비대증 환자에서 생기는 당뇨병은 고혈압과 함께 심근병증을 악화시켜 사망률을 증가시키는 주요 요인이 된다. 환자에서 수술적 치료 등으로 말단비대증이 성공적으로 치료되면 당대사는 현격한 개선을 보여 당뇨병이 없어지거나 인슐린 요구량이 줄어들게 된다[29].

2) GH 결핍 환자와 GH 치료

GH 결핍 환자에서 역설적으로 당뇨병이 잘 생기는 것은 GH가 가지고 있는 베타세포 성장 촉진 효과가 결여되고 내장지방이 축적되는 효과 등이 작용하여 내당능장애와 인슐린 분비 부족이 생기는 것으로 생각되고 있다. 뇌하수체 기능부전 환자에서 증가되어 있는 심혈관질환의 위험도는 GH 치료로써 어느 정도 감소되지만 반대로 당대사에 장애를 줄 수 있다. 최근 성장 촉진을 목적으로 GH 치료를 받은 청소년에서 당뇨병 발생의 위험도는 정상 인구 대조군에 비해 6배 정도 높았다고 한다[30].

4. 기타 내분비 호르몬과 당대사 이상

1) 고프로락틴혈증

프로락틴은 GH와 구조적으로 유사성을 갖는다. 따라서 프로락틴이 혈당을 상승시키고 당뇨병을 유발할 수 있는 특성이 있을 것으로 예상되었는데 실제 고프로락틴혈증 환자에서 가끔 경증의 내당능장애가 관찰되거나 대조군과 비교하여 혈당이 조금 높지만 통계적 유의성이 경계선에 걸치는 경우가 대부분이다. 한 연구에 따르면 기저 혈당치는 차이가 없지만 경구당부하 후에 내당능장애와 인슐린저항성이 관찰되는데 이는 브로모크립틴 치료 후에 프로락틴치가 정상화되면서 개선되었다고 한다. 고프로락틴혈증 환자는 말단비대증 환자에 바하여 당대사장애가 경미하다고 볼 수 있으며 프로락틴이 인슐린의 작용을 방해하는지 또는 베타세포에 영향을 주는지는 아직 불명확하다[31].

2) 쿠싱증후군

당질코르티코이드는 GH와 같이 당뇨병을 유발하는 대표적인 호르몬으로 에너지 대사의 여러 부분에 영향을 미친다. 간에서는 아미노산 흡수 증가, pyruvate carboxykinase 활성의 증가로 아미노산에서 pyruvate로 전환 촉진, phosphoenolpyruvatecarboxykinase (PEPCK) 활성의 증가로 pyruvate에서 포도당합성을 촉진하여 혈당을 증가시킨다. 또한 당질코르티코이드의 증가나 투여는 간에서 글리코겐 합성을 증가시키는데 이는 보상성으로 증가된 인슐린의 효과와 당질코르티코이드가 직접 글리코겐 합성효소의 활성을 증가시키는 효과가 작용하기 때문이다. 당질코르티코이드는 지방과 근육조직에서 인슐린의 작용을 길항하여 포도당의 흡수와 사용을 방해하는데 이 작용은 인슐린 수용체의 친화력을 감소시키고 수용체 후 작용을 길항함으로써 세포 수준에서 나타난다. 또한 지방조직에서 일반적으로 c-AMP 의존성 호르몬 감수성 리파제의 활성을 증가시켜 지방 분해를 촉진시키지만 복부 지방조직에서는 지단백리파제의 활성도도 증가되므로 당질코르티코이드의 장기간 투여는 중심성 비만을 유도하게 된다. 근육조직에서 당질코르티코이드는 단백질 분해를 촉진하여 장기간의 투여로 근육섬유의 형태가 바뀌게 되고 근조직의 위축을 가져온다[32].

비당뇨병 환자에게 당질코르티코이드 치료를 시행하면 인슐린 분비가 늘어나 정상 혈당을 유지하지만 당질코르티코이드의 양과 관련하여 당부하 후에는 내당능장애가 25-90%에서 관찰된다. 이때 당질코르티코이드 투여에 대응하여 인슐린 분비를 증가시킬 수 있는 베타세포의 여유 능력이 부족하면 공복혈당의 상승과 현성 당뇨병이 생긴다. 텍사메타존 투여 후 경구당 부하 검사를 한 연구에 따르면 인슐린 분비가 증가하지 않는 저반응군에서는 공복혈당과 당부하 후 혈당이 고반응군에 비해 높아 베타세포 기능의 여유가 당뇨병 발현의 주된 인자임을 알 수 있겠다. 실제 쿠싱증후군 환자의 10-20%는 당뇨병이 동반된다. 신장이식 후 장기간 당질코르티코이드를 사용하고 있는 환자에서는 보고자에 따라 5.5-40%에서 당뇨병이 관찰되었는데 위험요인은 가족력, 고령, 비만 및 스테로이드 용량과 누적 투여량 등이었다[33].

3) 갑상선 질환

갑상선기능항진증 환자의 약 30-50%에서 경증-중증의 당대사장애가 관찰된다. 갑상선기능항진증은 당, 지질 및 단백질 대사에 영향을 주는데 특히 당뇨병과 관련하여 영향을 미친다. 갑상선기능항진증 상태에서는 간과 신장의 포도당합성이 증가하고 위장 배출이 빨라져서 식후혈당이 빨리 상승하고 혈중의 인슐린 대사 제거율이 높아지고 유리지방산이 증가하며 케톤생성이 증가한다. 갑상선기능항진증이 인슐린 분비와 인슐린저항성에 미치는 영향은 보고자마다 다르다[34,35].

제1형 당뇨병 환자는 일반 대조군에 비하여 그레이브씨병이 잘

동반된다. 당뇨병 환자에서 갑상선기능항진증이 발생한 경우, 혈당 조절이 잘되지 않고 인슐린 요구량이 증가하며 케톤산혈증이 더 잘 동반되는데 갑상선기능항진증이 호전되면 이 변화도 호전된다. 심한 갑상선기능저하증에서는 포도당신합성이 저하되어 공복혈당이 낮아 다른 요인이 추가될 경우 저혈당이 생길 가능성이 높는데 이는 갑상선 호르몬이 간의 포도당신합성을 조절하는 PEPCK 효소의 활성화에 영향을 주기 때문이다.

4) 원발성부갑상선기능항진증

원발성부갑상선기능항진증에서 내당능장애의 유병률은 40%에 달하는 것으로 보고되고 있다. 부갑상선 호르몬 자체는 포도당 이용이나 인슐린감수성에 직접적인 작용은 없지만 고칼슘혈증이 고 인슐린혈증을 유발하며 동시에 인슐린저항성을 유발하여 조직의 인슐린감수성을 저하시켜서 포도당 이용률을 감소시킨다. 또한 저 인산혈증이 세포의 포도당 이용을 억제하고 조직에서 인슐린감수성을 저하시킨다.

5) 갈색세포종

갈색세포종 환자의 약 30%에서는 공복혈당이 126 mg/dL 이상 또는 내당능장애가 동반되는데 카테콜아민의 증가는 인슐린 분비를 억제하고 간과 근육조직에서 당원분해를 촉진하며 지방분해를 촉진하게 된다. 갈색세포종 환자에서 phenoxybenzamin과 같은 알파수용체 차단제를 투여하면 억제된 인슐린 분비가 회복되고 내당능장애가 개선됨을 볼 수 있고 갈색세포종의 수술적 치료 후에는 대부분에 당대사장애가 개선된다. 카테콜아민은 아드레날린성 수용체를 통하여 당대사에 영향을 미친다. 에피네프린은 노르에피네프린보다 더 강하게 고혈당을 일으키는데 β2 교감신경수용체에 대한 친화도가 더 높기 때문이다. 에피네프린은 베타세포에서는 α2 교감신경수용체의 자극을 통해 인슐린 분비를 억제하고 β 교감신경수용체를 통해 글루카곤을 방출한다. 간에서는 β2 교감신경수용체를 통해 일시적으로 글리코겐 분해와 포도당신합성 모두를 활성화한다. 또한 근육에서는 β2 교감신경 효과로 당이용의 장애를 일으킨다[28].

6) 원발성 알도스테론증

원발성 알도스테론증 환자의 약 50%에서 내당능장애가 있다고 보고되었으나 실체는 덜 흔하다. 내당능장애는 주로 저칼륨혈증으로 인해 인슐린 분비가 둔화되고 글리코겐 분해가 증가되기 때문인 것으로 생각되고 있다.

5. 다발내분비질환

1) 다발내분비종양(multiple endocrine neoplasia, MEN)

다발내분비종양은 한 환자에게 다양한 내분비 종양들이 발생하

Table 2. Subtypes of Multiple Endocrine Neoplasia (MEN)

Types	Tumors or phenotypes	Frequency (%)
Type 1	Hyperparathyroidism (multiple adenomas, hyperplasia)	>95
	Pituitary tumors	60-70
	Islet tumors of pancreas	70-80
	Other tumors (adrenal cortical adenoma, carcinoid, lipoma)	10
Type 2A	Medullary carcinoma of thyroid	99
	Pheochromocytoma	50
	Hyperparathyroidism (multiple adenomas, hyperplasia)	20-50
Type 2B	Medullary carcinoma of thyroid	90
	Pheochromocytoma	50
	Others	
	Mucosal neuroma	100
	Marfanoid features	70

여 복잡한 임상 양상을 보이는 드문 질환이다. 임상 양상에 따라 제 1형(MEN type 1, MEN1)과 제2형(MEN type 2, MEN2)으로 구분한다. MEN1은 부갑상선, 장관궤양, 뇌하수체 등에서 생기는 기능성 또는 비기능성종양이나 증식증을 보이는 경우이며 MEN2는 갑상선수질암, 갈색세포종, 부갑상선기능항진증 등으로 구성되어 있으며 구성 질환에 따라 MEN2A, MEN2A 변종, MEN2B 등으로 분류한다(Table 2)[36].

이들 질환은 상염색체 우성으로 유전되며 높은 침투도를 보인다. 각각 특이한 종양 발생기전을 가지고 있으나 임상 양상은 상당한 부분에서 공통점이 있다. 산발적으로 발생하는 종양과는 달리 다중심성으로 발생하고 흔히 재발하므로 완치가 어렵다. 일생중 어느 시기에건 구성 질환이 발생할 수 있으므로 일생동안 지속적이고 정기적인 추적 관찰이 필요하다. 최근 수년 사이에 이 질환에 대한 병인의 규명에 많은 진보가 있었으며 원인 유전자 위치를 포함하여 진단과 치료에도 획기적인 발전이 있었다. MEN1 유전자의 경우 11번 염색체 장완의 13번째 띠에 위치하여 유전자 연관분석을 이용한 유전자 진단이 가능하게 되었다. MEN2의 경우 유전자는 10번 염색체 장완의 11.2 띠에 위치한 C-RET 원발암 유전자임이 밝혀졌고 이 유전자의 돌연변이가 질환을 일으킨다는 것이 확인되었다. MEN은 비록 드문 질환이기는 하지만 발견이 늦거나 치료를 소홀히 할 경우 치명적인 결과를 초래하므로 조기발견이 매우 중요하다. 구미의 경우 질병 유전자 보인자를 초기에 발견하여 질환의 발병을 사전에 예방하거나 치료하는 방법이 보편화되고 있다. 국내에서도 이 질환의 증례 보고가 점차 늘고 있어 이에 대한 임상 양상을 숙지하는 것이 중요하게 되었다[37].

2) 다분비선자가면역증후군(autoimmune polyglandular syndrome, APS)

대개의 자가면역성 내분비질환은 단독으로 나타나지 않고 공동의 자가면역기전에 의해 2개 이상의 내분비 기관이 같이 손상을 입

Table 3. Comparison between Autoimmune Polyglandular Syndrome Type 1 (APS-1) and Type 2 (APS-2)

APS-1	APS-2
Onset infancy	Older onset
Siblings	Multiple generations
AIRE gene mutated	
Not HLA associated	DR3/4 associated
Immunodeficiency	No defined immunodeficiency
Asplenism	
Mucocutaneous candidiasis	
18% type 1 DM	20% type 1 DM

APS, autoimmune polyglandular syndrome; AIRE, autoimmune regulator; HLA, human leukocyte antigen; DM, Diabetes Mellitus.

게 되어 나타내게 된다. 임상 양상과 발생 기전에 따라 제1형과 제2형으로 구분한다(Table 3). 다분비선자가면역증후군의 병리기전으로 제1형은 autoimmune regulator (AIRE) 유전자의 돌연변이에 의해 유발되며[38], 제2형은 human leukocyte antigen (HLA)과 관련된 유전인자 및 환경인자의 상호작용에 의한 것으로 알려지고 있다. 양자 모두 지속적인 자가면역으로 인해 각종 내분비기관이 파괴되어 기능부전이 유발되거나 기능항진 상태가 초래된다. 각 기관은 때론 동시에 때론 순차적으로 손상을 입게 된다.

결론

정상인에서는 항상성 기전에 따라 동화와 이화 사이에 적절한 균형이 이루어져 영양분 과잉상태 그리고 영양분이 부족한 기근의 시대를 살아갈 수 있도록 되어있다. 영양분 과잉상태에서 환경 적응에 용이한 영양소의 저장에 관여하는 대사의 발현이 용이하도록 만들어진 유전자형을 갖고 있는 현대인들에게 굶을 때와 스트레스 때 작용하는 이화작용을 나타내는 항인슐린호르몬의 표현은 매우 중요하다. 특히 GH는 주로 단백질을 보존하기 위해 작용하는데 영양소 과잉상태 및 기근상태에 걸맞추어 발현이 합목적으로 조정되어 동화 및 이화작용이 균형을 맞추게 된다. 여러가지 원인에 의해서 당뇨병 환자에서 내분비 질환이 병발할 때, 여러가지 호르몬, 스트레스 및 neurotransmitter 발현 그리고 영양상태, 치료상태 및 대사 상태에 따라 다양한 영향이 나타나고, 이들을 연구하는 것이 각 호르몬의 고유한 병태생리적 의미를 추론하는데 많은 도움이 되고 있다. 당뇨병, 비만과 같은 영양 과잉상태 및 영양 기근이 최근 각광을 받고 있는 GH 분비에 어떻게 영향을 주는지를 추론하였고, 다양한 내분비질환이 같이 병발하는 다발내분비종양 및 다분비선자가면역증후군과 같은 당뇨병과 병발하는 각종 다발내분비 질환에 대해 고찰하였다. 이들에 대한 기초지식을 바탕으로 각종 내분비 질환과 병발하는 당뇨병에 대한 이해를 넓힐 수 있는 계기가 될 수 있어야 하겠다.

REFERENCES

- Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia* 2003; 46:3-19.
- Cryer PE, Davis SN, Shamoon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1902-12.
- Frohman LA, Kineman RD, Kamegai J, Park S, Teixeira LT, Coschigano KT, et al. Secretagogues and the somatotrope: signaling and proliferation. *Recent Prog Horm Res* 2000;55:269-90; discussion 90-1.
- Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: structure and function. *Physiol Rev* 2005; 85:495-522.
- Luque RM, Huang ZH, Shah B, Mazzone T, Kineman RD. Effects of leptin replacement on hypothalamic-pituitary growth hormone axis function and circulating ghrelin levels in ob/ob mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;292:E891-9.
- Mezey E, Hunyady B, Mitra S, Hayes E, Liu Q, Schaeffer J, et al. Cell specific expression of the sst2A and sst5 somatostatin receptors in the rat anterior pituitary. *Endocrinology* 1998;139:414-9.
- Scacchi M, Pincelli AI, Cavagnini F. Growth hormone in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23:260-71.
- Lanzi R, Luzi L, Caumo A, Andreotti AC, Manzoni MF, Malighetti ME, et al. Elevated insulin levels contribute to the reduced growth hormone (GH) response to GH-releasing hormone in obese subjects. *Metabolism* 1999;48:1152-6.
- De Marinis L, Bianchi A, Mancini A, Gentilella R, Perrelli M, Giampietro A, et al. Growth hormone secretion and leptin in morbid obesity before and after biliopancreatic diversion: relationships with insulin and body composition. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:174-80.
- Cattaneo L, De Gennaro Colonna V, Zoli M, Muller E, Cocchi D. Characterization of the hypothalamo-pituitary-IGF-I axis in rats made obese by overfeeding. *J Endocrinol* 1996;148:347-53.
- Luque RM, Kineman RD. Impact of obesity on the growth hormone axis: evidence for a direct inhibitory effect of hyperinsulinemia on pituitary function. *Endocrinology* 2006;147:2754-63.
- Ghigo E, Procaccio M, Maccario M, Bellone J, Arvat E, Campana S, et al. Repetitive GHRH administration fails to increase the response to GHRH in obese subjects. Evidence for a somatotrope defect in obesity? *Horm Metab Res* 1993;25:305-8.
- Yeagley D, Guo S, Unterman T, Quinn PG. Gene- and activation-specific mechanisms for insulin inhibition of basal and glucocorticoid-induced insulin-like growth factor binding protein-1 and phosphoenolpyruvate carboxykinase transcription. Roles of forkhead and insulin response sequences. *J Biol Chem* 2001;276:33705-10.
- Maccario M, Tassone F, Gianotti L, Lanfranco F, Grottoli S, Arvat E, et al. Effects of recombinant human insulin-like growth factor I administration on the growth hormone (gh) response to GH-releasing hormone in obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:167-71.
- Tschop M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001;50:707-9.
- St-Pierre DH, Bastard JP, Coderre L, Brochu M, Karelis AD, Lavoie ME, et al. Association of acylated ghrelin profiles with chronic inflammatory markers in overweight and obese postmenopausal women: a MONET study. *Eur J Endocrinol* 2007;157:419-26.
- Childs GV, Akhter N, Haney A, Syed M, Odle A, Cozart M, et al. The somatotrope as a metabolic sensor: deletion of leptin receptors causes obesity. *Endocrinology* 2011;152:69-81.

18. Penalva A, Burguera B, Casabiell X, Tresguerres JA, Dieguez C, Casanueva FF. Activation of cholinergic neurotransmission by pyridostigmine reverses the inhibitory effect of hyperglycemia on growth hormone (GH) releasing hormone-induced GH secretion in man: does acute hyperglycemia act through hypothalamic release of somatostatin? *Neuroendocrinology* 1989;49:551-4.
19. Renier G, Serri O. Effects of acute and prolonged glucose excess on growth hormone release by cultured rat anterior pituitary cells. *Neuroendocrinology* 1991;54:521-5.
20. Norrelund H. The metabolic role of growth hormone in humans with particular reference to fasting. *Growth Horm IGF Res* 2005;15:95-122.
21. Scacchi M, Ida Pincelli A, Cavagnini F. Nutritional status in the neuroendocrine control of growth hormone secretion: the model of anorexia nervosa. *Front Neuroendocrinol* 2003;24:200-24.
22. Henry BA, Rao A, Tilbrook AJ, Clarke IJ. Chronic food-restriction alters the expression of somatostatin and growth hormone-releasing hormone in the ovariectomised ewe. *J Endocrinol* 2001;170:R1-5.
23. Sugihara H, Emoto N, Shibasaki T, Minami S, Wakabayashi I. Increased pituitary growth hormone-releasing factor (GRF) receptor messenger ribonucleic acid expression in food-deprived rats. *Brain Res* 1996;742:355-8.
24. Tannenbaum GS, Painson JC, Lengyel AM, Brazeau P. Paradoxical enhancement of pituitary growth hormone (GH) responsiveness to GH-releasing factor in the face of high somatostatin tone. *Endocrinology* 1989;124:1380-8.
25. Itoh M. Immunoreactive somatostatin in the hypothalamus and other regions of the rat brain: effects of insulin, glucose, alpha- or beta-blocker and L-dopa. *Endocrinol Jpn* 1979;26:41-58.
26. Sato M, Frohman LA. Differential effects of central and peripheral administration of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor on hypothalamic GH-releasing hormone and somatostatin gene expression in GH-deficient dwarf rats. *Endocrinology* 1993;133:793-9.
27. Melmed S, Yamashita S, Yamasaki H, Fagin J, Namba H, Yamamoto H, et al. IGF-I receptor signalling: lessons from the somatotroph. *Recent Prog Horm Res* 1996;51:18-215.
28. Ganda OP, Bachman ES. Diabetes secondary to endocrinopathies. In Porte D, Sherwin RS, Baron A, Ellenberg M, Rifkin H, eds. *Ellenberg and Rifkin's diabetes mellitus*. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2003:425.
29. Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med* 2006;355:2558-73.
30. Lebovitz HE. Hyperglycemia secondary to nondiabetic conditions and therapies. In Jameson JL, De Groot LJ, eds. *Endocrinology* 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2010:808-21.
31. Colao A. Pituitary tumours: the prolactinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:575-96.
32. Bertagna X, Guignat L, Groussin L, Bertherat J. Cushing's disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:607-23.
33. Jeong IK, Kim SH, Chung JH, Min YK, Lee MS, Lee MK, et al. The change of insulin sensitivity and insulin secretion according to glucose metabolism status in patients with cushing's syndrome. *J Korean Soc Endocrinol* 2003;18:392-403.
34. Kim MS, Yoon CY, Cho YM, Jung HS, Shin CS, Park KS, et al. Changes in plasma leptin levels relating to short-term thyroid manipulation in rats. *J Korean Soc Endocrinol* 2002;17:197-205.
35. Lee DH, Chung MY, Chang YJ, Park SS, Choi EJ, Kang HC, et al. Changes in insulin sensitivity and insulin secretory function in hyperthyroid patients. *J Korean Soc Endocrinol* 1994;9:108-14.
36. Marx SJ, Wells SA. Multiple endocrine neoplasia. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, eds. *Williams textbook of endocrinology*. 12ed. Philadelphia: Elsevier; 2011:1728-67.
37. Sung HY, Chun YJ, Lee H, Kwon BJ, Park KW, Lee JM, et al. A case of familial multiple endocrine neoplasia with MEN1 gene mutation. *J Korean Endocr Soc* 2006;21:560-6.
38. Park YS. Loss of function of the autoimmune regulator (AIRE) gene and development of polyendocrinopathy. *J Korean Soc Endocrinol* 2003;18:439-49.