



POWER

Internal  
Medicine  
Handbook

내분비내과

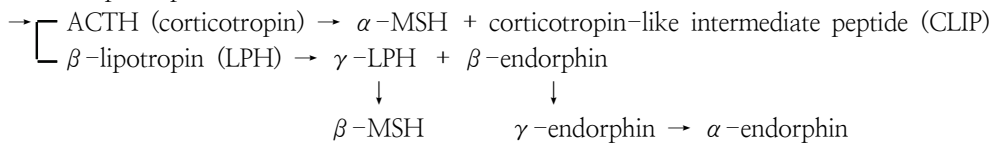
## 호르몬의 종류

구조적 분류	호르몬	분비 기관
Amino acid 유도체	dopamine melatonin catecholamines (epinephrine, norepinephrine) thyroid hormones	시상하부 송과선 부신수질 갑상선
Small peptides	ACTH AVP (vasopressin), oxytocin GnRH, GHRH, TRH, CRH, somatostatin (체장도) Ghrelin calcitonin ANP angiotensin (angiotensinogen이 분해되어 생성) bradykinin (kininogen이 분해되어 생성)	뇌하수체 전엽 뇌하수체 후엽 시상하부 위 갑상선 심장 혈장 및 여러 장기
Large peptides (proteins)	GH, prolactin, TSH, LH, FSH PTH HCG insulin, glucagon EPO (erythropoietin) IGF-1, angiotensinogen, thrombopoietin	뇌하수체 전엽 부갑상선 태반, trophoblast 췌장 신장 간
Steroid 유도체 (cholesterol)	glucocorticoids (e.g, cortisol) mineralocorticoids (e.g., aldosterone) androgens (e.g., testosterone) estrogens (e.g., estradiol) progesterone	부신피질 부신피질 부신피질, 정소 난소 여포 황체, 태반
Vitamins	calciferol calcitriol (active vitamin D)	피부 신장

\* glycopeptide ; TSH, LH, FSH, hCG →  $\alpha$ ,  $\beta$  subunit으로 구성

- 단일 전구체에서 여러 호르몬의 생합성 예

POMC (pro-opiomelanocortin)



## 호르몬과 수용체

### 1. General hormone classes

	Group I	Group II
Types	Steroids, iodothyronines, calcitriol, retinoids	Polypeptides, proteins, glycoproteins, catecholamines
방출(분비)	Diffusion	Exocytosis
Solubility	지용성(lipophilic)	수용성(hydrophilic)
Transport proteins	존재	없음
반감기	길다 (수시간~수일)	짧다 (수분)
Receptor	Intracellular	Plasma membrane
Mediator	Receptor-hormone complex	cAMP, cGMP, Ca <sup>2+</sup> , metabolites of complex, phosphoinositols, kinase cascades

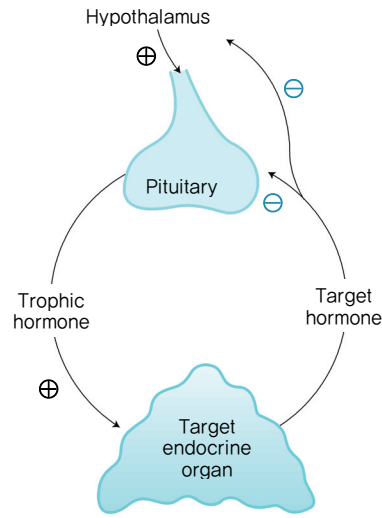
### 2. Hormone Receptors의 분류

종류	호르몬의 예
<b>Intracellular (nuclear) receptors</b>	
Transcription regulatory proteins	Glucocorticoids, mineralocorticoids, estradiol, androgens, progesterone, thyroid hormones (T3, T4), vitamin D, retinoic acid
<b>Membrane receptors</b>	
1. G protein-coupled 7-transmembrane receptors (GPCRs)	LH, FSH, TSH, ACTH, MSH, GHRH, CRH, TRH, GnRH, parathyroid hormone, epinephrine, somatostatin, vasopressin, glucagon, angiotensin II, prostaglandins, serotonin, $\alpha/\beta$ -adrenergic
2. Tyrosine kinase receptors	Insulin, IGF-I, PDGF, EGF (epidermal growth factor), FGF (fibroblast growth factor), NGF (nerve growth factor)
3. Cytokine receptors	GH (growth hormone), PRL (prolactin)
4. Serine kinase receptors	TGF- $\beta$ , activin, MIS (müllerian-inhibiting substance)

#### G protein gene mutation과 연관된 질환

Albright hereditary osteodystrophy  
 Somatotroph adenomas (acromegaly)  
 Thyroid tumors  
 Adrenal cortical and ovarian tumors  
 McCune-Albright syndrome

# 호르몬의 작용 기전



Pituitary에 의한 target endocrine organs의 feedback control

<i>Pituitary Hormone Level</i>	Target end organ의 primary failure		(1) Pituitary H.의 autosecretion (2) Target H.의 작용에 대한 저항	High
		Normal range		Normal
	Pituitary failure		Target end organ의 autosecretion (Primary hyperfunction)	Low
	Low	Normal	High	<i>Target Hormone Level</i>

Target H.과 trophic H.과의 관계

■ 호르몬의 기능

- (1) growth ; GH
- (2) homeostasis 유지 ; thyroid hormone, cortisol, PTH, vasopressin, mineralocorticoids, insulin
- (3) reproduction ; LH, FSH, GnRH

## 내분비 기능 장애의 원인

### 1. 기능 항진(hyperfunction)

- ① neoplastic ; benign (e.g., adenoma, pheochromocytoma), malignant, ectopic, MEN
- ② autoimmune (e.g., Grave's dz.)
- ③ iatrogenic (e.g., Cushing's syndrome, hypoglycemia)
- ④ infectious/inflammatory (e.g., subacute thyroiditis)
- ⑤ activating receptor mutations

### 2. 기능 저하(hypofunction)

- ① autoimmune (e.g., type 1 DM, Hashimoto's thyroiditis, Addison's dz.)
- ② iatrogenic (e.g., RTx., surgery)
- ③ infectious/inflammatory (e.g., adrenal insufficiency, hypothalamic sarcoidosis)
- ④ hormone mutations
- ⑤ enzyme defects (e.g., 21-hydroxylase deficiency)
- ⑥ developmental defects (e.g., Kallmann syndrome, Turner syndrome)
- ⑦ nutritional/vitamin deficiency (e.g., vitamin D deficiency, iodine deficiency)
- ⑧ hemorrhage/infarction (e.g., Sheehan's syndrome, adrenal insufficiency)

### 3. 호르몬 저항성(hormone resistance)

- ① receptor mutations
- ② signaling pathway mutations (e.g., Albright's hereditary osteodystrophy)
- ③ postreceptor (e.g., type 2 DM)

# 2

## 뇌하수체 전엽 질환

- 뇌하수체(pituitary gland) ; 무게 약 600 mg, 안장(sella turcica) 안에 위치
  - ┌ anterior pituitary (adenohypophysis) ; GH, prolactin, ACTH, TSH, LH, FSH
  - └ posterior pituitary (neurohypophysis) ... hypothalamus에 의해 직접 innervation ; vasopressin (AVP, ADH), oxytocin

Pituitary Hormone secretion의 조절인자

	Releasing Factors	Inhibiting Factors
Growth hormone (GH)	GHRH, ghrelin	Somatostatin, IGF-1
Prolactin (PRL)	TRH, VIP, estrogen	Dopamine
ACTH (POMC)	CRH, AVP, gp-130, cytokines	Glucocorticoids
TSH	TRH	T <sub>4</sub> , T <sub>3</sub> , somatostatin, dopamine, glucocorticoids
LH	GnRH	Estrogen, testosterone
FSH	GnRH, activin	Inhibin, estrogen, testosterone

## 뇌하수체 선종 (Pituitary adenomas)

: 성인에서 pituitary hormone 과다분비 및 과소분비의 m/c 원인 (두개내 종양의 ~15% 차지)

### 1. 병리소견

- (1) acidophilic (eosinophilic) ; somatotrope (GH), lactotrope (prolactin)
- (2) basophilic ; thyrotrope (TSH), gonadotrope (LH, FSH), corticotrope (ACTH)
- (3) chromophobic ; non-functioning tumors

### 2. 종류

뇌하수체 선종의 종류	질환	생성되는 호르몬	빈도(%)
Lactotrope (prolactinoma)	Hypogonadism, mass effects	Prolactin	30
Somatotrope	Acromegaly/gigantism	GH	15~20
Corticotrope	Cushing's disease	ACTH	10
Thyrotrope	Hyperthyroidism	TSH	<3
Nonfunctioning/Gonadotrope	Mass effects, hypopituitarism	$\alpha, \beta$ -subunit, FSH	33 (m/c)
$\alpha$ -subunit	Mass effects, hypopituitarism	Free $\alpha$ -subunit	5
Null cell	Mass effects, hypopituitarism	None	10

- ┌ macroadenoma  $\geq 1$  cm
- └ microadenoma  $< 1$  cm

- 면역조직학적 염색에 의한 분류에서는 nonfunctioning & gonadotropin-secreting tumor가 m/c (전체 pituitary adenoma의 약 1/3 차지)
- 분비되는 호르몬에 의한 분류에서는 prolactin 과다분비가 m/c (약 60%)  
: 다른 종류의 선종(e.g., nonfunctioning adenoma)도 prolactin 상승을 일으키기 때문  
( $\therefore$  pituitary stalk 압박에 의한 PIF 감소로)

### 3. 임상양상

#### (1) 뇌하수체 선종의 mass effects

- 두통 (but, adenoma 크기와 상관은 부족함)
- 시야장애(visual field defect) ; bitemporal hemianopsia가 m/c ( $\therefore$  optic chiasm의 압박)
- 외안근 마비(oculomotor palsies)
  - 종양이 외측으로 커지면서 해면동 벽의 뇌신경들을 압박하여 발생
  - 제3 (m/c), 4, 6 뇌신경(cranial nerves)을 침범  $\rightarrow$  복시/겹보임(diplopia)  
(제3뇌신경 침범에 의해 ptosis, pupil dilatation도 나타날 수 있음)
  - 이것이 발생하면 visual field defect는 보통 나타나지 않는다
- 뇌하수체기능저하증(hypopituitarism)  $\rightarrow$  증상은 뒤의 '뇌하수체기능저하증' 부분 참조
  - nonfunctioning adenoma에 의한 hypothalamic-pituitary stalk의 압박으로 발생
  - 특히 GH, gonadotropin deficiency가 흔함
  - \* prolactin level은 약간 상승 ( $\therefore$  pituitary stalk 압박에 의한 PIF 감소로)

#### (2) 시상하부 침범에 의한 mass effects

- ; 체온 조절장애, 식욕/갈증 장애, 비만, DI, 수면장애, 행동장애, 성조숙 or hypogonadism, 자율신경 조절장애(e.g., paradoxical vasoconstriction, tachycardia)

### 4. 검사

#### (1) MRI ( $\pm$ gadolinium-enhancement)

- 정상 뇌하수체 높이 ; 소아 6 mm, 성인 8 mm (임신/사춘기 때는 10~12 mm까지 커지기도 함)

#### (2) 호르몬 검사

- functioning pituitary adenoma의 증상에 따른 호르몬 검사 예
  - acromegaly  $\rightarrow$  serum IGF-I, oral glucose tolerance test (OGTT)
  - prolactinoma  $\rightarrow$  serum PRL
  - Cushing's syndrome  $\rightarrow$  24hr urine free cortisol, dexamethasone suppression test, ACTH
- MRI 상에서 pituitary adenoma가 의심될 때 시행할 기본적인 호르몬 검사 ★  
: basal PRL, IGF-I, 24hr urine free cortisol (and/or dexamethasone suppression test),  $\alpha$ -subunit, FSH, LH, 갑상선기능검사 등

#### (3) 면역조직화학염색

- 수술 뒤 얻은 검체로 임상양상 및 호르몬 검사 결과의 확인 가능
- 진단이 불확실하거나, 비기능성(nonfunctioning) 종양의 확진 가능

## 5. 치료

- prolactinoma를 제외하고는 수술이 원칙 (transsphenoidal / endoscopic, endonasal approach)
- 수술 합병증 (5% 미만) ; CSF leak, 출혈, optic nerve injury, hypopituitarism, sinusitis, 약 5%에서는 일시적인 DI 발생
- RTx : 수술 이후 보조적 or 내과적 치료와 병합으로 이용

### ■ Nonfunctioning (& Gonadotropin-producing) pituitary adenoma

- m/c pituitary adenoma (약 1/3 차지), 남>여, 나이가 들수록 증가
- 진단시 대개 macroadenoma, 대부분 gonadotrope cells 유래
- 대부분 무증상, CT or MRI 검사 중 우연히 발견됨
- dynamic pituitary reserve testing (stimulation/suppression) : 기능성 종양인지 확인
- Sx : mass effects (e.g., 두통, 시각장애), hypopituitarism의 증상
- 호르몬 과다에 의한 증상은 거의 일으키지 않고, 대신 pituitary stalk 압박 등에 의한 LH↓, hypogonadism, PRL 약간 상승 등이 혼함
- 소량의 FSH 분비 (but, 호르몬 작용은 없음) 및 testosterone 감소가 특징적
- free  $\alpha$ -subunit ↑ (10~15%에서), free FSH  $\beta$ -subunit ↑ → tumor marker로도 이용됨
- paradoxical response to TRH : gonadotropins or subunits (e.g., LH  $\beta$ ) ↑ [정상인에서는 無]
- Tx
  - 증상이 없고 시각상실의 위험이 없는 microadenoma → 정기적인 MRI + 시야검사로 F/U
  - macroadenoma → 수술 (70%에서 시각장애 개선, hypopituitarism은 대부분 호전됨)
  - 수술 이후 종양이 남아있는 경우 → adjuvant RTx.
  - dopamine agonist나 somatostatin analogues는 거의 효과 없음

### ■ Null cell pituitary tumor

- pituitary tumor의 약 10% 차지, 남성 및 폐경후 여성에서 호발
- Sx : mass effects (시야결손, 두통 등), hypopituitarism
- prolactin만 약간 상승 ( $\because$  pituitary stalk의 압박 → PIF↓)

### ■ TSH-secreting adenoma (Pituitary hyperthyroidism)

- pituitary adenoma의 1~3%, 대부분 macroadenoma (→ mass effects 동반) & locally invasive
- TSH : LH 및 FSH와 구조 비슷 (→  $\alpha$ -subunit 공유), 분비의 변화 폭이 적고 반감기가 길
- TSH 분비↑ → T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> ↑ (hyperthyroidism, diffuse goiter)
- “inappropriate/nonsuppressed TSH secretion” (갑상선호르몬↑ & TSH ↑~N)의 D/Dx
  - TSH-secreting tumor : TRH에 대한 TSH의 반응 거의 없음,  $\alpha$ -subunit ↑
  - pituitary resistance to thyroid H. : TRH에 대한 TSH 반응 정상/증가, AD 유전, 갑상선호르몬  $\beta$  receptor의 mutation 때문
  - dysalbuminemic hyperthyroxinemia syndrome : 혈청 갑상선호르몬 결합단백의 mutation 때문
- 30%에서는 다른 호르몬도 함께 분비 (GH, prolactin)
- TSH의  $\alpha$ -subunit ↑↑ ( $\alpha$ -subunit/TSH > 1)
- Tx : 수술(TSA), somatostatin analogue (octreotide, lanreotide), 항갑상선제 or 갑상선절제 등



## 성장호르몬 (Growth hormone, GH)

### 1. 생리학

- somatotrope cells에서 분비 (전체 ant. pituitary cells의 50% 차지), 나이가 들수록 분비 크게 감소
- pulsatile secretion, half-life 20~30분, 밤에 잠들기 시작할 때 최고 level  
(일일 전체 분비량은 여자가 더 많음, pulsatility는 남자가 더 높음)

Growth Hormone 분비의 조절

종류	분비 촉진	분비 억제
시상하부	GHRH	Somatostatin (SRIF)
Amines	$\alpha_2$ -agonist (norepinephrine, clonidine) $\beta$ -blocker (propranolol) Dopamine agonist (levodopa, bromocriptine, apomorphine) Serotonin agonist (L-tryptophan)	$\beta$ -agonist $\alpha_2$ -blocker (yohimbine) Dopamine blockers (chlorpromazine) Serotonin blockers (methysergide, cyproheptadine)
호르몬	IGF-I 감소 (e.g., LC) Estrogen Vasopressin Glucagon <sup>†</sup> Ghrelin	IGF-I 증가 (e.g., obesity) Progestogens Glucocorticoids (chronic)*
영양소	Hypoglycemia <sup>‡</sup> Free fatty acids 감소 Amino acid (arginine) <sup>†</sup>	혈중 glucose 증가 Free fatty acids 증가
기타	Sleep (deep sleep onset) <sup>‡</sup> Exercise, stress, trauma, sepsis 등 <sup>‡</sup> Chronic malnutrition or fasting Cholinergic (muscarinic stimuli) (pyridostigmine)	Muscarinic cholinergic antagonists (atropine) REM sleep Obesity

\* glucocorticoids는 초기에는 GH 분비를 자극

<sup>†</sup> cholinergic stimulation을 통한 것으로 추측

<sup>‡</sup>  $\alpha$ -adrenergic stimulation을 통한 것으로 추측

- GH의 생리적 효과의 많은 부분은 IGF-I에 의해 간접적으로 발현됨
- IGF-I (insulin-like growth factor I)
  - GH의 자극에 의해 주로 간에서 합성됨 (GH  $\uparrow$   $\rightarrow$  IGF-I 분비  $\uparrow$ , IGF-I 운반단백 [IGFBP3]  $\uparrow$ )
  - GH 분비의 (-) feedback으로도 작용 (e.g., LC 환자 : IGF-I  $\downarrow$   $\rightarrow$  GH  $\uparrow$ )
  - GH excess의 진단에 이용됨 (GH deficiency의 진단에는 이용 못함!)
- \* hypocaloric state (e.g., cachexia, malnutrition, sepsis) : GH resistance 유발  $\rightarrow$  IGF-I  $\downarrow$
- insulin에 대한 GH의 작용
  - ① sugar uptake와 fatty acid release에는 antagonist 작용 (counter-regulatory H.)
    - ┌ GH deficiency  $\rightarrow$  insulin-induced hypoglycemia
    - └ GH excess  $\rightarrow$  insulin resistance
    - ┌ hypoglycemia  $\rightarrow$  GH 분비  $\uparrow$
    - └ hyperglycemia  $\rightarrow$  GH 분비  $\downarrow$

## &gt;&gt; 내분비

(but, type 1 DM에서는 paradoxical GH↑)

\* lipolysis 촉진 → circulating fatty acid↑ (→ 복부 지방↓)

② amino acid uptake에는 agonist 작용 (anabolic effect) → 단백 합성 촉진

c.f.) IGF-I : hypoglycemia 유발, low-dose는 심한 DM 환자에서 insulin sensitivity 개선 효과

## 2. GH excess : 말단비대증(Acromegaly) & 거인증(Gigantism)

### (1) 개요

- GH-secreting pituitary adenoma가 대부분의 원인 (98%)
  - functioning pituitary adenoma중 두번째로 m/c
  - 대부분 macroadenoma (75%) (c.f., Cushing's dz.나 prolactinoma는 microadenoma)
  - mixed tumors도 흔함 (25%) : 다른 호르몬도 같이 분비 (주로 prolactin)
- 서서히 진행되는 드문 질환, 30~40대에 호발, 남=여, 젊을수록 tumor size 크고 aggressive
- tumor size와 GH or IGF-I level은 상관관계가 없음
- 드물게 GHRH 분비 종양에 의해서도 발생 가능 ; hypothalamic hamartoma, choristoma, ganglioneuroma, bronchial carcinoid, pancreatic islet cell tumor, SCLC, adrenal adenoma, MTC, pheochromocytoma ...

### (2) 임상양상

<b>1. Musculoskeletal</b> 손/발의 말단 비대 (m/c) 턱나옴증(prognathism) 이마돌출(frontal bossing) 근력약화 Carpal tunnel syndrome 퇴행성 관절염	<b>5. Neuropsychiatric</b> 두통, 졸림 시야장애
<b>2. Cutaneous</b> 피부주름 증가 (예; 이마) 연조직 두께 증가 피부연성성유종(쥐젖, skin tags) 기름진 피부, 다모증(hypertrichosis) 발한 증가 (→ 악수할 때 축축) 흑색가시세포증(acanthosis nigricans)	<b>6. Cardiopulmonary</b> 고혈압 (33%) 심비대, 심근병증, 부정맥, CAD 수면 무호흡증 (obstructive + central): >60%
<b>3. Oral/dental</b> (adjectival, as at) 부정교합(malocclusion) 이빨 사이의 간격 증가 혀 비대(macroglossia), 입술 비대	<b>7. Metabolic</b> Glucose intolerance or DM Hypercalciuria Hyperphosphatemia
<b>4. Reproductive</b> 성욕감퇴, 발기부전 희발월경(oligomenorrhea) 젖분비과다(유루증, galactorrhea) - 여성에서	<b>8. 기타</b> Goiter (40%) Colonic polyps (33%) Inguinal hernia (33%) Nasal polyp (15%) Sinusitis Generalized organomegaly (기능은 정상) Heat intolerance 체중 증가 굵고 울려 퍼지는 목소리 쉽게 피곤함

- bony & soft tissue enlargement 발생
- 성장판/골단 폐쇄(epiphyseal closure)
  - 이전 발생시 (소아/청소년) → gigantism
  - 이후 발생시 (성인) → acromegaly
- insulin resistance (80%) → insulin level↑ ; glucose intolerance (50%), clinical DM (25%)
- hypercalciuria (∵ 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D의 증가 때문) → renal stone (25%)
- hypercalcemia ; acromegaly 자체에 의한 것이 아니라, primary hyperparathyroidism (MEN type 1)에 의한 것임
- serum phosphate↑ (50%에서, ∵ renal tubular reabsorption 증가로)