성인 성장호르몬 결핍증의 진단과 치료: 2006 미국 내분비학회 임상 가이드라인을 참조하여

경희대학교 의과대학 내분비대사내과, 아주대학교 의과대학 내분비대사내과[1]
연세대학교 의과대학 내분비대사내과[3], 서울대학교 의과대학 내분비대사내과[4]

김성운 · 정윤석[1] · 이은직[2] · 김성연[3]

Evaluation and Treatment of Adult Growth Hormone Deficiency: An American Endocrine Society Clinical Practice Guideline

Sung-Woon Kim, Yoon-Sok Chung[1], Eun-Jig Lee[2], Seong Yeon Kim[3]

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyung Hee University; Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Ajou University School of Medicine[1]; Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine[2]; and Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine[3] On behalf of LG Bioscience Advisory Board

서 론

1950년대 처음으로 성장호르몬 치료가 시작되었을 때 성장호르몬은 사람 사체의 뇌하수체로부터 추출하였으며, 한 사람에서 추출된 성장호르몬의 양이 무척 적었기 때문에 공급이 제한되었다[1]. 추출된 성장호르몬제제는 성장호르몬 결핍증 소아에서 사용되었으며, 1985년에 이 추출물이 Creutzfeldt-Jacob 질환의 발생과의 관련성 때문에 사용이 중단되었다. 1985년 이후에 임상에 사용된 모든 성장호르몬은 재조합 DNA에서 유래된 합성 사람 성장호르몬으로서 Creutzfeldt-Jacob 질환의 원인 물질이 함유되어 있지 않으며 여러 제약회사로부터 제조되었다. 최근의 제제는 WHO 기준 제제를 사용하여 1 mg당 3 IU의 강도를 함유하고 있다(3 IU/mg). 이러한 생합성 성장호르몬이 가능하기 전에는 성장호르몬 치료는 성장호르몬 결핍증에 의한 저신장증을 가진 소아에 국한되었다. 현재 미국을 포함한 여러 나라에서 성장호르몬 치료는 성장호르몬 결핍증 외에도 터너증후군, 신부전증에 의한 성장지연, 자궁 내 성장 지연, Prader-Willi 증후군, 그리고 최근에는 특발성 저신장증(idiopathic short stature) 등에 의한 저신장증의 치료에 허용된다. 성장호르몬은 인슐린 다음으로 허용된 유일한 두 번째의 재조합 DNA제제이므로, 미국 식품의약국은 모든 제조회사가 시판 후 안전성 연구를 시행하도록 요구하고 있다. 소아 성장호르몬 치료는 대부분 경우에 성장판이 닫히고 최종 신장에 도달한 후에 중단하였다. 성장호르몬 결핍 소아에서 성인이 된 후 성장호르몬 치료를 계속할 것인지에 대한 문제는 앞으로 논의해야 할 것이다.

뇌하수체질환과 뇌하수체기능저하증을 가진 성인에서는 보통 성장호르몬 결핍증이 동반된다. 성인 성장호르몬 결핍증은 체구성과 대사 이상뿐 아니라 육체적 능력과 정신 기능 장애와 관련이 있다. 이들 이상이 성장호르몬 결핍증에 고유한 소견은 아니나 특징적인 임상 증후군을 구성하고 있다. 1996년 미국과 대부분의 유럽 국가에서 성장호르몬 결핍증 성인에서 성장호르몬 치료가 허용되었으며, 그 후 성장호르몬 결핍증 성인의 치료에 대한 많은 임상 연구가 진행되어 왔다. 성장호르몬 결핍증 성인에서 성장호르몬 치료의 좋은 효과는 체구성, 뼈의 건강, 심혈관 위험인자 및 삶의 질 등에서 증명되었다. 그러나 실제 심혈관질환 빈도와 사망률이 감소하는 지는 앞으로 확인되어야 하며, 아직도 치료비용이 비싸다는 문제점이 있다. 전체적으로 치료는 안전한 것으로 판단되나, 당불내인성, 뇌하수체/시상하부 종양 재발 및 암 발생의 위험과 같은 문제에 대해서는 장기간의 관찰이 필요하다[2].

국내에서는 1999년부터 기질성 왜소증, 터너증후군 등과

* 이 논문은 2006년 미국 내분비학회에서 몇 개의 임상 가이드라인을 순차적으로 발표하였기에 가장 처음으로 발표된 성인 성장호르몬 결핍증 환자에서 성장호르몬의 치료에 대한 임상 가이드라인을 번역하고 우리나라에서 발표된 데이터를 추가하여 정리한 논문으로 LG 생명과학 자문위원들의 공동 참가로 이루어졌음.

더불어 성장호르몬 결핍증 성인에서 성장호르몬 치료가 건강보험 급여로 인정되었다.

이 논문에서는 성인 성장호르몬 결핍증에 대한 지식을 요약하고 아래의 문제에 대한 권장 사항을 제시하는 것이 이 지침서의 목적이다.

첫째, 누가 성장호르몬 치료에 적절한 대상자인가?

둘째, 성장호르몬 결핍증을 진단하기 위해 어떤 검사가 필요하며, 각종 검사로 이 질환을 진단할 때 어떤 기준을 사용할 것인가?

셋째, 성장호르몬 결핍 성인에서 성장호르몬 치료의 이익은 무엇인가?

넷째, 성장호르몬 결핍 성인에서 성장호르몬 치료의 위험은 무엇인가?

다섯째, 어떤 치료 방법을 사용하여야 하며, 치료의 모니터링을 어떻게 할 것인가?

이들 문제의 권장 사항에 사용한 임상 의학적인 증거는 동일한 기준을 가지고 등급을 매긴 것으로, 무작위가 아닌 비대조군 연구보다 무작위 위약 대조군 연구(randomized placebo controlled stud)에 더 무게를 두었다. 성장호르몬

Table 1. Causes of GHD

Congenital
Genetic
Transcription factor defects (PIT-1, PROP-1, LHX3/4, HESX-1, PITX-2)
GHRH receptor gene defects
GH secretagogue receptor gene defects
GH gene defects
GH receptor/post receptor defects
Prader-Willi syndrome
Associated with brain structural defects
Agenesis of corpus callosum
Septo-optic dysplasia
Empty sella syndrome
Holoprosencephaly
Encephalocele
Hydrocephalus
Arachnoid cyst
Associated with midline facial defects
Single central incisor
Cleft lip/palate
Acquired
Trauma
Perinatal
Postnatal
Central nervous system infection
Tumors of hypothalamus or pituitary
Pituitary adenoma
Craniopharyngioma
Rathke's cleft cyst
Glioma/astrocytoma
Germinoma
Metastatic
Other
Infiltrative/granulomatous disease
Langerhans cell histiocytosis
Sarcoidosis
Tuberculosis
Hypophysitis
Other
Cranial irradiation
Surgery
Idiopathic

결핍증 성인을 치료할 것인지에 대한 결정에는 주의 깊은 임상적 판단이 필요하다는 것을 처음부터 강조하고자 한다. 즉 대상 환자에 대해 치료를 결정하기 전에 이익과 위험에 대한 주의 깊은 평가가 요구된다. 일단 성장호르몬 치료를 시작했다면 주기적으로 치료의 재평가가 필요하다.

성인에서 성장호르몬 결핍증의 원인 및 진단

1. 성인에서 성장호르몬 결핍증의 원인(Table 1)

성인에서 성장호르몬 결핍증은 세 가지 범주로 분류될 수 있다. 첫째는 소아 때부터 성장호르몬 결핍증이 있었던 경우, 둘째는 시상하부-뇌하수체의 기질적 질환으로 인해 성장호르몬이 결핍된 경우, 셋째는 특발성(idiopathic) 성장호르몬 결핍증의 경우로 나눌 수 있다. 성인에서 성장호르몬 결핍증은 발병 시기에 따라서 소아 또는 성인 발병으로 나눌 수 있으며, 원인에 따라 기질적 또는 특발성으로 나눌 수 있다.

2. 소아 때 발병한 성장호르몬 결핍증

전사인자의 돌연변이로 나타나는 질환은 동시에 여러 뇌하수체 호르몬의 결핍을 초래한다. Multiple pituitary hormone deficiency (MPHD)를 초래하는 원인으로, HESX-1, PROP-1, PIT-1, LHX3/4 등의 전사인자에 생기는 돌연변이가 있다. 성장호르몬 단독 결핍을 초래하는 질환으로는, PITX-2 돌연변이에 의한 Rieger증후군이 대표적이다[3].

성장호르몬 유전자의 돌연변이에 의한 멘델법칙을 따르는 유전 질환은 네 가지가 있는데, 우선 isolated growth hormone deficiency (IGHD) type IA와 IB가 있다. 위의 질환은 모두 상염색체 열성 유전을 하며, 혈중 성장호르몬 농도가 매우 낮다. IGHD IA 환자에서는 성장호르몬으로 치료할 때 종종 성장호르몬 항체가 생성되기도 한다. IGHD II는 상염색체 우성으로 유전되며 임상 양상은 다양하다. IGHD III는 성(X)염색체 질환으로 종종 저 감마글로불린 혈증과 동반된다. 성장호르몬유리호르몬(growth hormone-releasing hormone, GHRH) 수용체 유전자의 돌연변이가 몇 가계에서 보고되었다[4]. GS alpha(GSa) 유전자의 돌연변이인 경우 GHRH에 대한 저항성을 보이며, 성장호르몬이 결핍된다[5].

성장호르몬 결핍은 때로 시상하부 뇌하수체 부위에 선천적 해부학적 이상을 보이는 경우가 있으며, 공터키안증후군(empty sella syndrome)은 단일 질병이라기보다는 여러 종류의 기저질환에서 관찰되는 방사선학적 진단 용어로, 뇌하수체 호르몬의 결핍은 다양하게 나타날 수 있다. IGHD 환자의 8.8% 및 MPHD 환자의 34.9%에서 공터키안이 관찰된다. 뇌하수체에서 발견되는 종양은 성인에서 가장 흔한 성장호르몬 결핍증의 원인이다. 뇌하수체 선종(adenoma)이 가장 흔한 원인이다. 두 번째로 많은 종양은 두개인두종(craniopharyngioma)이며, 여러 종류의 뇌종양에서도 성장호르몬 결핍을 유발할 수 있다. 침윤성 질환들(Langerhans cell histiocytosis, sarcoidosis, tuberculosis 등)과 임파구성 뇌하수체염(lymphocytic hypophysitis)은 뇌하수체의 여러 호르몬 결핍과 요붕증(diabetes insipidus)을 유발할 수 있다[6].

두개강 내 방사선 조사(irradiation) 후에 뇌하수체 호르몬의 결핍이 발생하는 것은 조사량과 관련이 깊다. 환자가 젊을수록, 방사선 치료 후 기간이 경과할수록, 그리고 방사선 조사량이 많을수록 성장호르몬 결핍증이 흔히 발생한다. 방사선 조사량(biological effective dose)이 40 Gy를 초과하면 50% 이상에서 성장호르몬 결핍증이 발생한다.

특발성 성장호르몬 결핍증은 소아 성장호르몬 결핍증의 가장 흔한 원인이다. 그러나 이들이 성인이 되었을 때, 다시 성장호르몬 자극검사를 시행하면 성장호르몬은 정상 반응을 보이는 경우가 많다. 따라서 소아에서 성장호르몬 결핍증의 기전에 대한 논란이 있어 왔다. 그 이유로서 성장호르몬 결핍증의 진단 기준이 상당히 임의적(arbitrary)이라는 것이다. 성장호르몬 자극검사를 시행하고 자극된 성장호르몬이 어느 기준치 이하이면 결핍증으로 보는 것인데, 성장호르몬 자극검사는 재현성(reproducibility)이 부족하다. 따라서 한번 검사했을 때 결핍증으로 보이더라도 얼마 후 다시 검사를 하면 정상으로 나타날 수 있다. 또한 소아에서 성장호르몬 결핍증을 보이는 경우 상당수는 체질성 성장지연(constitutional delay)에 해당할 수 있는데, 환자는 에스트로겐으로 전처치(priming) 되지 않은 상황이므로 자극검사상 결핍증처럼 보일 수 있다는 것이다. 그러나 소아에서 성장호르몬 결핍증은 실제로 존재하고 정도의 차이가 있지만, 완전 결핍증은 아니더라도 정상적인 성장에 지장을 줄 정도로 이상이 있다고 볼 수 있다.

특발성 단독 성장호르몬 결핍증과 달리 기질적 질환에 의한 성장호르몬 결핍증의 경우 정상 성장호르몬 분비능으로 회복될 가능성은 적으며, 유전적 또는 선천적 결함으로 인한 성장호르몬 결핍증의 경우 정상으로 돌아올 가능성은 없다[7].

3. 기질적 원인에 의한 후천적 성장호르몬 결핍증

성인에서 성장호르몬 결핍증의 가장 흔한 원인은 뇌하수체 선종이다. 미세선종은 뇌하수체기능저하증을 별로 유발하지 않는다. 거대선종의 경우 30~60%에서 1개 이상의 뇌하수체 호르몬 결핍을 유발한다. 뇌하수체기능저하증의 주 기전은 종양이 뇌하수체 끈(stalk)의 문맥 혈관을 직접 압박하여 발생하거나, 뇌하수체 강 내 뇌압이 증가함으로써 간접적으로 눌리기도 한다[8]. 뇌하수체 주변의 병변(두개인두종, 라트케낭종[Rathke's cleft cyst], 거미막낭종, 뇌수막종, 미분화 배세포종[dysgerminoma], 전이성 암, 성상세포종[astrocytoma]/교세포종[glioma] 등)에 의하여 뇌하수체기능

저하증이 유발되기도 한다.

뇌하수체 수술 후 기능저하증이 발생하는 것은 몇 가지 인자에 의하여 좌우된다. 종양의 크기, 침윤 정도, 외과 의사의 숙련도 등이다. 반대로 뇌하수체호르몬이 정상으로 회복되기도 한다. 실제로 약 50%의 환자에서 수술 전 감소되어 있던 뇌하수체호르몬이 한 가지 이상 정상화되기도 한다[9~11]. 수술 후 방사선 검사에서 잔존하는 종양이 없을수록, 또는 침윤성 종양이 아닌 경우에 상대적으로 회복이 많은 것으로 보고된다. 그러나 성장호르몬은 성선자극호르몬, 부신피질자극호르몬, 갑상선자극호르몬에 비하여 회복이 잘 되지 않는다. 수술 직후부터 뇌하수체호르몬의 회복은 시작되는 것으로 알려져 있다.

방사선 조사는 뇌하수체 기능저하증을 유발하며, 시간이 지날수록 발생이 증가한다. 전통적인 뇌하수체 방사선 조사의 경우 10년이 경과하면 약 50% 이상에서 기능저하증이 발생하며, 1회 조사만으로도, 또는 stereotactic radiotherapy도 뇌하수체 기능저하증을 유발할 수 있다[12,13]. 외상에 의한 뇌 손상도 약 25%의 환자에서 성장호르몬 결핍증과 뇌하수체 기능저하증을 유발할 수 있는 것으로 밝혀져 있다[14].

4. 성인기에 발생한 특발성 성장호르몬 결핍증

엄격한 기준을 적용한다면 성인에서 특발성 성장호르몬 결핍증은 매우 드물다. 소아의 성장 속도 같이 유용한 생물학적 지표가 성인에서는 아직 없는 현황이며, 따라서 진단에 어려움이 있다. 뇌하수체 이상이 발생할 때 일반적으로 성장호르몬이 가장 먼저 결핍된다. 어려운 문제는 어떠한 성인에서 특발성 단독 성장호르몬 결핍증을 의심해야 하는가 하는 문제이다. 만약 비만하지 않은 건강한 성인에서 상대적으로 복부 비만증이 존재하고 성장호르몬 자극검사상 둔화된 반응을 보인다면 특발성 성장호르몬 결핍증일 가능성이 매우 높다[15]. 비만증 자체로는 성장호르몬 자극검사의 반응이 둔화되어 있더라도 혈청 insulin-like growth factor (IGF)-I 농도는 정상을 보이며, 성장호르몬 결핍증은 아니다. 따라서 혈청 IGF-I 농도가 연령별 기준치 이하인 것을 확인하는 것이 필요하다.

<추천>

- 소아에서 발생한 성장호르몬 결핍증 환자 중에 유전자 돌연변이, 태생기 이상, 또는 기질적인 원인에 의한 것이 아니라면 꼭 성장호르몬 치료 전에 뇌하수체의 상태를 재점검하여야 한다(증거의 단계: 높음, level of evidence, high).
- 성인에서 기질적으로 시상하부/뇌하수체의 병변이 있거나 수술 혹은 방사선 조사 또는 성장호르몬 이외의 다른 뇌하수체호르몬의 결핍이 있다면 후천적 성장호르몬 결핍증에 대하여 검사하여야 한다(증거의 단계, 높음, level of evidence, high).

성장호르몬 결핍증의 진단

성장호르몬 결핍증의 임상적 증상은 지방량의 증가와 근육량의 감소로 나타나며, 무기력해지고 삶의 질이 감소한다. 그러나 이러한 증상은 비특이적이어서 임상적 증상만으로 성장호르몬 결핍증을 진단하기보다는 호르몬 검사로 확인하는 것이 좋다.

성장호르몬은 박동성으로 분비되며, 연령과 성별에 의하여 변화한다. 따라서 하루에 20분 이내로 자주 여러 번 측정하는 것이 이상적이나, 연구 목적 이외에 임상적으로 시행하기에는 무리가 있다. 이러한 이유로 인해 현재 성장호르몬 분비능 검사는 자극검사를 가장 많이 시행하고 있는 상황이다. 그러나 자극검사도 완벽하지 않으며 위양성일 가능성을 항상 포함하고 있다. 자극검사 중에서 가장 믿을만한 검사(gold standard test)는 인슐린 저혈당 검사(insulin tolerance test, ITT)이며, 간질 또는 심혈관질환 환자에게는 시행할 수 없으며, 건강인이라도 의사의 감독이 요구되는 다소 위험한 검사이다. 최근에는 GHRH와 아르기닌(arginine) 복합 자극검사가 안전하면서도 믿을 만하여 ITT를 대신할 만한 검사로 떠오르고 있다[16]. 아르기닌은 시상하부에서 소마토스타틴(somatostain)의 분비를 감소시키며, GHRH는 노화와 비만 등의 인자에 의해서도 성장호르몬의 분비에 영향을 덜 받는 것으로 알려져 있다. 문제는 우리나라에서 아직 검사가 용이하지 않다는 점이다. 아르기닌은 아직 수입된 적이 없는 약품이며, GHRH는 희귀 의약품으로 지정된 바 있던(현재는 한국 페링에서 공급하는) 약 8만원 정도하는 고가 약품이다. 이외에도 L-dopa 자극검사, 글루카곤(glucagon) 자극검사, 클로니딘(clonidine) 자극 검사 등이 있으나 ,검사의 신뢰성(민감도 및 특이도 등)이 부족하고, 현재 국내에서 L-dopa와 클로니딘은 original 의약품은 생산 중단된 상태이며, 글루카곤은 주사제이고 약품을 구하기가 용이하지 않다.

ITT 자극검사에서 자극 후 최고 성장호르몬 수치가 5.1 ng/mL을 기준으로 하면, 96%의 민감도(sensitivity)와 92%의 특이도(specificity)를 갖는 것으로 보고되고 있다. GHRH-arginine test는 4.1 ng/mL을 기준으로 할 때 95%의 민감도와 91%의 특이도를 보인다. 따라서 일반적으로 성장호르몬 자극 검사 후 최고치가 5 ng/mL 이하이면 성장호르몬 결핍증으로 진단할 수 있다. 성장호르몬 검사법 중에서 다클론성 방사면역측정법(polyclonal radioimmnuoassay)으로 자극검사 시행 후 최고치의 기준은 엄격한 경우(예를 들어서 특발성 성장호르몬 결핍증) 3 ng/mL이며, 일반적인 경우 5 ng/mL을 기준으로 한다. 위에서 언급한대로 immnuochemiluminescent two-site assay의 경우 ITT 자극검사의 기준은 5.1 ng/mL, GHRH-arginine 자극검사의 경우 4.1 ng/mL을 기준으로 한다. GHRH 자극검사는 시상하부 질환이 있는 경우(대표적인 예는 방사선 조사 후 발생하

는 성장호르몬 결핍증)에 위음성을 보일 수 있다(즉 GHRH는 뇌하수체를 직접 자극하므로 정상적인 성장호르몬 반응을 보일 수 있다)[17]. 이 경우는 아르기닌 단독 자극검사를 시행하며, 1.4 ng/mL을 기준으로 한다[18]. 정상 성인의 성장호르몬 분비에 대한 우리나라의 연구도 있다[19].

손쉬운 검사를 원한다면, 혈중 IGF-I 농도를 측정할 수 있다[20]. 서양인을 대상으로 한 연령별 진단기준이 존재하며, 현재 국내 정상인을 대상으로 한 연령대별 정상치가 연구중이다. 현 시점에서 한국인에서의 성장호르몬 결핍에 상응하는 혈청 IGF-I의 진단기준은, 전체 성인의 1표준편차 이하이며, 20대 정상인 50명의 최저치인 150 ng/mL 이하를 기준으로 제시할 수 있다. Insulin-like growth factor binding protein-3은 진단기준으로 하기에는 아직 미흡하다.

기질적인 시상하부-뇌하수체 질환이 있다면 성장호르몬 결핍증의 진단은 비교적 용이하며, 뇌하수체의 다른 호르몬 결핍을 동반한다. 즉, 뇌하수체호르몬의 결핍 종류가 많아질수록 성장호르몬 결핍증의 가능성은 높아진다. 따라서 세 가지 이상의 뇌하수체 호르몬이 결핍되어있고, 혈청 IGF-I 농도가 84 ng/mL 미만(미국 내분비학회 기준, Esoterix 분석방법)이라면 성장호르몬 자극검사 없이도 진단을 내릴 수 있다[21]. 그러나 실제 보험규정은 미국에서도 일부 보험회사는 성장호르몬 자극검사 결과를 요구하며, 국내 건강보험심사평가원의 기준도 IGF-I의 단독검사 결과만으로는 진단에 부족함이 있다고 판단하여서, 성장호르몬 자극검사를 필요로 한다.

소아에서 성인으로 이행하는 시기는 성장호르몬 분비능을 재평가해야 하는 적절한 시기이다. 특히 특발성 또는 한 개의 다른 뇌하수체 호르몬 결핍만 있다면, 자극검사를 시행하여 진단을 다시 하는 것이 좋다. 다만 MPHD가 있으면서 IGF-I 농도가 정상 이하이고, 다음의 네 가지 중 한 가지에 해당한다면 영구적 성장호르몬결핍증으로 생각하여 자극검사를 다시 시행할 필요는 없다[22~24]. 1) 방사선학적으로 확인된 터키안 또는 터키안 상부의 선천적 이상, 2) 후천적 시상하부-뇌하수체 질환, 예를 들면 두개인두종 등, 3) 시상하부-뇌하수체 부위에 영향을 주는 수술 또는 방사선 치료의 병력, 4) 성장호르몬 분비에 영향을 주는 유전적/분자생물학적 결함일 경우이다.

체내에서 자연적으로 분비되는 성장호르몬의 억제 현상을 배제하기 위하여 일정기간 성장호르몬 투여를 중단한 후 자극검사를 시행할 것을 권고한다. 일반적으로 적어도 1개월 이상 중단하는 것을 지침으로 한다(특별한 학문적 연구결과는 없지만 임상적 경험에 근거하고 있다).

성장호르몬 결핍증 환자의 문제점 및 성장호르몬 치료의 이득

성장호르몬 결핍증 환자에서 성장호르몬의 치료는 몇 가지 분야에서 이익이 있다. 체구성 성분, 뼈의 건강, 심혈관 위험인자, 그리고 삶의 질이 그것이다.

1. 체구성 성분

성장호르몬의 투여로 지속적으로 유지되는 것은 지방분해 효과이다. 성장호르몬 치료 전에는 성인 성장호르몬 결핍증 환자들은 대부분 지방이 축적되어 있으며, 특히 내장지방이 많이 증가되어 있음이 몇 연구에서 밝혀져 있다[25,26]. 다른 연구에서도 성장호르몬 치료 후에 상당한 체지방의 감소를 보고하였다. 지방의 감소는 피하지방과 내장지방 모두에서 효과 있었다. 복부지방의 측정을 위하여 CT 스캔을 한 결과로 성장호르몬의 치료는 복부지방의 상당한 감소를 초래하였다[27]. 이러한 변화는 성장호르몬의 치료 후 6개월 이내에 나타났으며, 치료를 계속하는 한 효과는 지속되었다. 성인 성장호르몬 결핍증 환자를 치료하지 않으면 나이, 성별을 고려한 대조군보다도 제지방중량의 감소가 현저하였다[28]. 이러한 경우에 보통은 성장호르몬에 반응하여 근육의 증가가 일어나지만 지방 무게의 감소에는 미치는 못하는 효과만을 가지고 있다[28,29]. 근육의 증가는 근력의 증가와 운동능력의 증가로 이어진다. 이러한 변화는 모두 다는 아니지만 등척성(isometric) 또는 등속성(isokinetic) 근력의 증가로 나타난다[30~33]. 그러나 대부분의 성인 성장호르몬 결핍증 환자에서 성장호르몬의 치료가 근력의 증가를 나타내지만 성장호르몬 결핍증이 없는 환자보다는 적게 증가함을 보이고 있다. 대부분의 연구 결과에서 성장호르몬의 치료는 최대 산소 소비량(VO_2 max)과 최고 노동능력을 증가시켜서 운동능력과 작업능력의 증가를 가져온다[34~37]. 우리나라의 연구로는 50세 이상의 정상성인에서 일년간의 성장호르몬 치료 후 지방의 감소와 근육의 증가를 보고하였다[38].

2. 뼈의 활력

많은 연구에서 이중 에너지 X선 흡수계(dual energy x-ray absorptiometry, DXA)나 양적 전산화 단층촬영(quantitative computerized tomography, QCT)법으로 측정한 골밀도는 심한 성장호르몬 결핍증 환자에서 성선결핍증이나 스테로이드의 과 용량 치료로 골밀도가 감소한 환자를 빼더라도 정상인에 비하여 1 표준편차 이상으로 감소되어 있음을 보고하였다[39~41]. 성인-발생 성장호르몬 결핍증 환자의 20%와 소아-발생 환자의 35%에서 이미 골다공증의 진단 기준인 골밀도 T-점수 -2.5 이하를 나타내고 있었다. 이는 성장호르몬 결핍증의 발생기간이 길면 길수록 골밀도의 감소를 초래하였다. 성장호르몬 결핍증의 시기가 소아이든지 성인이든지 상관없이 30세 이하의 성장호르몬 결핍증 환자는 대부분 골다공증은 아니지만 심한 골결핍증(osteopenia)을 가지고 있었으며, 60세 이상의 환자들은 정상 노인에 비하여 별 차이 없는 골밀도의 감소를 보이고 있

었다. 마찬가지로 30~45세 사이의 환자들은 중간 정도의 골 감소를 보이고 있었다. 또한 성장호르몬 결핍증의 심한 정도에 따라 골밀도의 감소 정도는 비례하였다[42]. 소아 성장호르몬 결핍증 환자 중에서 성장호르몬의 보충요법을 시행 받지 못한 환자들은 성인 키에 도달한 시점에 최대 골량에 도달하지 못하였는데, 성장이 완료된 10년 후에도 역시 최대 골량에 도달하지 못하였다[43].

사람의 장골능에서 조직생검으로 채취한 뼈의 조직검사에 의하면 뼈의 미네랄화가 지연된 소견인 해면골이 증가되고, 골흡수가 증가하며, 유골의 두께가 증가하였다. 성인 성장호르몬 결핍증 환자는 그렇지 않은 인구에 비하여 골절률이 2~5배 정도 증가되었다[44~46]. 혈중 골흡수와 골형성 표지자는 결과가 일정하지가 않으며, 임상에서도 늘 활용하기에는 부적당하다.

성장호르몬의 보충요법은 결국은 뼈의 동화작용을 일으키지만 효과가 복잡할 뿐더러 결과는 두 가지 작용으로 나타난다. 성장호르몬은 골형성과 골흡수를 동시에 자극한다[47]. 성장호르몬을 1년 이하로 치료하면 골밀도의 증가가 일어나지 않고 오히려 감소하기도 한다[48,49]. 대부분의 연구 결과에서 성장호르몬 치료 후 18~24개월이 지나야 DXA로 측정한 골밀도가 약 4~10%의 증가가 일어난다고 하였으며, 척추골이 대퇴골에 비하여 더 큰 효과가 있었다고 하였다. 환자에서 골밀도 감소의 심한 정도에 따른 효과를 보면 골밀도가 Z-점수 -2이하의 환자에서 성장호르몬이 효과가 더욱 현저하였다고 하였다[50]. 특히 남자가 여자보다 성장호르몬의 골밀도에 대한 치료 효과가 더욱 컸다고 보고하였다[51,52]. 성장호르몬을 장기간 치료하여 수년이 경과하면 골밀도는 더 이상 증가하지 않고 유지 국면을 보이는데, 이때에 비스포스포네이트를 첨가하면 골밀도의 증가가 일어난다고 보고하였다[53]. 이 치료는 골절 위험도도 개선하나, 성장호르몬 결핍증 환자에서 골절 위험도에 대한 성장호르몬의 장기간 치료에 대한 대조군 연구가 없는 것이 아쉬운 현실이다.

소년기에 생긴 성장호르몬 결핍증을 치료하여 성인으로 이행한 이후의 상황에 대하여 특별한 관심을 가질 필요가 있다. 이 시기에는 자라는 뼈의 부피에 대한 측정자료가 필요한데, 환자 중에서는 자신의 최고 뼈 부피에 도달하지 못하고 성장호르몬의 보충요법으로 계속 뼈의 부피가 증가하는 경우도 있다. 이는 DXA 측정법이 뼈의 부피는 고려하지 않기 때문에 보정 식을 사용하여 뼈의 부피에 대한 골밀도를 교정하여야 할 필요가 있다[54].

중요한 의문점은 이러한 소년기에 생긴 성장호르몬 결핍증 환자가 성인으로 이행하는 때에 성장호르몬의 보충은 '과연 환자에서 최종 키에 도달한 시기를 지나서도 최고 골밀도에 이르게 하는 치료법인가'라는 것이다. 정상인에서는 최고 골밀도의 95%는 20대 중반에 이루어지며, 남자가 여자보다 늦게 도달하는 것이 상례이다[55]. 뇌하수체기능저하증인 환자에서 사춘기의 지연이나 성선자극호르몬 분비의 장애가 있다면 최고 골밀도에 도달하는 시기가 늦어질 수 있다[56]. 만약 이 환자에서 성장호르몬 보충요법을 끊는다면 골밀도의 최고치에 도달할 수 없게 된다[57~59]. 대개는 성장이 멈추는 15~17세에 성장호르몬을 끊게 되는데, 이때에도 뼈의 부피는 계속 증가하게 된다. 그러므로 최고 골밀도에 도달할 때까지 계속 성장호르몬의 유지요법을 시행하는 것이 이상적이다. 네 개의 임상연구에서 성장이 완료된 후에도 약 2년 이상의 성장호르몬의 유지 요법을 받은 환자가 성장호르몬 치료를 받지 않은 환자에 비하여 확실히 최고 골밀도가 증가한다고 한다[60]. 그러나 이러한 결론과 반대되는 연구도 있었다[61]. 결론적으로 소아기에 생긴 성장호르몬 결핍증 환자에서 나이를 감안한 골밀도의 증가를 위하여 성장이 완료된 후에도 성장호르몬의 유지 요법이 필요함을 알 수 있다. 우리나라에서도 정상 성인에서 성장호르몬의 치료 후 골밀도를 측정하여 요추골의 밀도가 상승하였다는 보고가 있다[62].

이상의 결과를 요약하면 성장호르몬 결핍증 환자에서 성장호르몬의 치료 전에 꼭 DXA로 골밀도를 측정하여야 하면, 이상이 있다면 적어도 매 2년에 한번 반복 측정하여 확인하여야 한다. 강조할 점은 소아 성장호르몬 결핍증 환자가 성인으로 이행하는 시기에 18개월 이상의 성장호르몬 보충요법 후에라도 치료를 중단하면 골밀도에는 나쁜 영향을 미치게 되는데, 결국 최고 골밀도의 감소로 나타나게 된다. 따라서 키 성장은 완료가 되더라도 뼈의 부피는 계속해서 증가하기 때문에 가능하면 빨리 다시 검사하고 유지 용량의 성장호르몬을 투여하여야 한다.

3. 심혈관계의 활력

성장호르몬은 효과를 냄에 있어서 자신이 직접 작용하는 것도 있지만 IGF-I을 매개하는 반대 작용도 있다. 일반적으로 성장호르몬 결핍증 환자에서 가장 흔히 동반되는 심혈관계 질환은 고혈압, 염증, 지질대상 이상, 그리고 인슐린 저항성과 연관되어 있다. 심한 성장호르몬 결핍증 환자는 실제로 고혈압이 심해서 스트레스나 운동 시에 동맥 혈관이 확장되는 반응에 대한 장애가 심하다. 중요한 점은 성장호르몬의 치료가 혈류-매개 혈관 확장을 증가시키고 동맥의 경직을 완화하는 작용이 있다[63]. 몇 개의 대형 인상 연구에서 성장호르몬의 보충요법이 혈압을 다소 낮춘다고 보고하였다[64].

성장호르몬 결핍증 환자에서 염증반응 표지자들이 증가되어 있다[65,66]. 이 환자들에서 성장호르몬을 투여하면 C-reactive protein이 감소하고 이 효과는 18개월 이상 지속되었다. 성장호르몬은 지단백질 대사에도 관여하는데, 성인 성장호르몬 결핍증 환자 26~45%에서 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 아포지단백 B-100은 증가시키고, HDL-콜레스테롤은 감소시켰다[67]. 모두는 아니지만 대부분의 임상연구

에서 성장호르몬의 보충은 HDL-콜레스테롤은 증가시키고, 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤은 감소시켰다[68~70]. 그러나 콜레스테롤 강하제인 statin을 충분히 사용한 후에 성장호르몬의 사용이 더욱 좋은 효과가 있는지에 대한 연구는 아직 없다.

네 번째의 심혈관계 지표는 인슐린저항성이다. 성장호르몬의 보충요법으로 인슐린저항성이 개선되는가는 가늠하기 어렵다. 성장호르몬 보충은 지방량을 감소시키고, 증가한 IGF-I이 인슐린감수성을 개선시키지만[71], 성장호르몬 자체는 간과 다른 장기들에서 직접 인슐린과 길항하는 효과가 있다. 인슐린 클램프 연구에서 만약 다량의 성장호르몬을 투여하면, 유리지방산 방출의 증가로 인슐린감수성이 급격히 나빠짐을 관찰할 수 있다[29,72~75]. 그러나 6~12개월간, 소량의 성장호르몬 보충은 인슐린감수성에 영향을 미치지 않았다고 보고하였다. 이러한 현상은 환자 개개인의 특성이 달라서 일어나는 것으로 성장호르몬의 보충이 어떤 환자에서는 인슐린 저항성을 증가시키지만 어떤 환자에서는 변화가 없다. 최근의 위약 대조군 연구를 모은 메타분석에서는 성장호르몬 치료가 공복혈당과 인슐린을 약간 증가시키는 것으로 나타났다[64]. 그러나 이러한 현상이 장기간의 연구에서도 지속될지는 의문이며, 이것이 체구성 성분의 변화를 가져올 수 있느냐에 대하여도 역시 증거가 미약하다.

성장호르몬 결핍증 환자에서 동맥의 내중막두께의 증가와 동맥벽 역학의 이상 소견이 보고되었다[76~78]. 환자에서 낮은 IGF-I 농도를 가진 환자에서 동맥의 내중막두께가 증가하였으며[79], 소아, 성인 성장호르몬 결핍증 환자 모두에서 성장호르몬의 보충이 동맥 내중막두께를 감소시켰다고 보고하였다[79~81]. 역학조사에 의하면 경동맥 내중막두께를 측정한 후 약 8년 뒤에 다시 측정한 두께가 증가하였다면 증상이 있는 관상동맥질환이 발생할 수 있다고 예측하였다[82]. 이러한 결과는 반대로 혈관 내중막의 두께가 좋아졌다면 심혈관계의 상당한 개선이 이루어졌다는 증거도 될 수 있다. 그러나 성장호르몬 결핍증 환자에서 이러한 결과의 일관성 있는 상관관계가 있음은 아직은 불명확하다.

성장호르몬 결핍증 환자에서 심장기능은 상당히 나빠져 있음을 짐작할 수 있다. 소아기에 발생한 성장호르몬 결핍증에서 심장 초음파 검사로 측정한 결과를 보면 좌심실, 후벽, 심실 중격 두께, 그리고 심실 직경과 부피 등에서 감소가 관찰되었다. 소아나 성인에서 발생한 성장호르몬 결핍증 환자 어느 군에서나 40세 이하의 환자에서는 안정 시에나 최고 운동 부하 후에나 모두 정상인에 비하여 좌심실 수축기 이상 소견이 발견되고 있다[83]. 몇 개의 연구 결과에서 이러한 환자에게 성장호르몬을 투여하면 좌심실 근육의 부피, 좌심실 이완종기의 부피, 심박출량 등의 개선이 뚜렷하다고 분석하였다[84]. 결국 성장호르몬 결핍증 환자에게 성장호르몬을 투여하면 운동 시 지구력과 에너지의 증가에 도움이 됨을 알 수 있다.

4. 뇌하수체기능저하증에서 사망률

나이와 성별을 보정한 역학조사에서 성장호르몬 결핍증 환자의 사망률이 정상인에 비하여 증가하였다고 보고하였다. 조기 사망률의 원인은 심혈관계와 뇌혈관계 질환이었다. 두개부 방사선 조사, 수술, 다른 호르몬의 보충요법들이 거론되었으나 조기 사망률의 원인이 단지 성장호르몬 결핍증에 의하여 발생하였다고 결론을 내릴 수는 없었다. 쿠싱병과 말단비대증을 제외한 후향적 역학조사에서 조기 사망률은 뇌하수체 수술과 두개강 내 방사선 조사에 의한 원인이 크다고 결론지었다. 모든 원인에 대한 표준 사망률(standard mortality rate, SMR)은 1.73~1.87이었다[68,85,86]. 심혈관계 SMR은 1.41~1.9이었고[87~89], 뇌혈관계 SMR은 더 높아서 2.44~3.39이었다[87]. 뇌혈관계 SMR이 더 높았던 것은 두개인두종 환자가 포함되었던 것이며, 이들은 치료를 위하여 많은 양의 방사선 조사를 시행 받았던 환자들이었다. 성선 스테로이드 결핍증 환자를 치료하지 않은 경우 사망률이 증가하였다는 보고도 있다[86].

또 다른 조기 사망률의 원인으로는 뇌하수체 종양의 진행으로 부가적인 뇌수술이 필요한 경우이다. 한 연구에서 1946년에서 1988년까지 뇌수술을 시행 받고 방사선 조사도 시행 받았던 환자 281명 중 35명에서 뇌하수체 종양의 재발로 재수술을 받았다. 35명 중 25명이 사망하였으며 일반인과 비교하여, 심혈관 SMR은 3.74, 뇌혈관 SMR은 3.77이었다. 뇌종양이 재발하지 않았던 246명의 전체 SMR은 1.71이었으며, 심혈관 SMR은 1.56, 뇌혈관 SMR은 3.54이었다[88]. 성장호르몬의 치료가 뇌하수체 종양의 재발률에 영향을 미쳤다는 증거는 확인되지 않았다.

4. 삶의 질

삶의 질을 판단하는 것은 대부분 질문서에 의존하는데 이것에는 개인의 건강, 경제적, 사회적인 요소가 많이 반영되어 있다. 삶의 질을 측정하는 것은 넓은 의미로는 관련이 되기는 하지만 감정이나 인지력 같은 것과는 전혀 다른 것이다. 질환에 국한되는 삶의 질 측정 설문들은 이미 검증이 되어 있고 널리 쓰이고 있다[49,90].

성장호르몬 결핍증 환자의 삶의 질을 측정해 보면 무척이나 다양한 결과를 보인다. 예를 들면 치료하지 않은 상태에서 어떤 성장호르몬 결핍증 환자들은 삶의 질이 많이 저하되어 있다고 호소하기도 하고, 또 어떤 환자들은 전혀 정상상태라고 표현하기도 한다. 특별히 소아기에 발생한 성장호르몬 결핍증 환자들은 삶의 질이 저하되었다고 이야기하는 환자가 적다. 성장호르몬 결핍증 환자에서 삶의 질이 떨어졌다고 하는 부분은 대부분 에너지의 저하와 생기(vitality)의 감소이다[91]. 어떤 경우에는 성장호르몬의 치료가 확실히

삶의 질을 개선시킨다고 보고하고 있으나, 또 다른 연구에서는 제한적이거나 전혀 개선이 없다는 경우도 있다[40]. 삶의 질이 개선되는 정도는 최초에 환자의 증상이 정상에서 얼마나 많이 떨어져 있느냐에 비례하여 좋아지는 정도가 결정되며, IGF-I의 농도에 따른 개선은 전혀 상관관계가 없다고 하였다[90]. 실제로 이것이 뜻하는 것은 치료 전에 삶의 질이 정상 범위 내에 있었다면 성장호르몬의 치료 후에도 전혀 삶의 질이 개선되지 않는다는 뜻이다[47]. 어떤 연구에서는 성장호르몬 치료 후 3개월 이내에 삶의 질이 크게 개선된다는 보고도 있다[92]. 물론 장기간의 성장호르몬 보충요법을 시행하면 치료하지 않은 환자 군에 비하여 삶의 질을 개선한다고 한다[93].

<추천>

● 성장호르몬 결핍증 환자에서 성장호르몬의 보충요법은 체구성성분, 운동능력, 뼈의 건강, 삶의 측정에서 모두 효과가 있었다(증거의 단계: 중간, level of evidence, moderate).

● 임상적으로, 또는 생화학적으로 심한 성장호르몬 결핍증 환자에서 성장호르몬의 치료는 정도가 심할수록 더 효과적이었다(증거의 단계, 중간, level of evidence, moderate).

성장호르몬 치료의 부작용

성장호르몬의 보충요법의 초기에는 용량의 과다로 인한 많은 부작용이 보고되었으나, 용량의 적절화로 이를 많이 감소하였다[26,32,94]. 모든 부작용은 성장호르몬의 대사작용과 함께 용량의 과다에 의한 것이었다. 부작용의 대부분은 환자의 5~18%에서 나타나는 것으로 저림 증상, 관절 경직, 말초 부종, 관절통, 근육통 등의 수분저류에 의한 증상들이다. 수근골증후군은 성장호르몬 보충요법으로 치료받는 환자의 약 2% 정도에서 나타나는데 나이가 많고, 뚱뚱하며 여자에게서 더 많이 나타나는 것을 알 수 있다[49]. 또한 체액의 저류가 일어나면 혈압이 높아지는데 이러한 부작용 모두는 성장호르몬의 양을 줄임으로써 없어진다.

인슐린저항성과 제2형 당뇨병의 발생에 대한 부작용은 처음에 발표된 큰 임상연구에서 확인되었다. 인슐린저항성은 환자의 체구성 성분의 차이나, 나이, 유전적 배경에 따라 다르다. 위약 대조군의 Hoffman 임상연구[26]에서 성장호르몬 치료에 당불내인성을 보이는 경우는 약 13% 정도이고 제2형 당뇨병을 유발하는 경우는 역 4% 정도이었다. 그러나 최근에 성장호르몬의 투여량을 최소로 감소하면서 이러한 현상은 많이 줄었으며, 당연히 치료 중에 인슐린저항성에 대한 주의를 게을리 하지 말아야 한다.

망막의 혈관 합병증은 성장호르몬 치료 중에 보는 극히 드문 부작용이다. 수많은 환자들을 치료하면서 현재까지 두 명의 환자에서 발생하였는데, 한명은 어른이고 또 한명은 아홉 살 난 터너증후군 환자이었다. 두 명 모두 성장호르몬 치료를 중단하고서 호전되었다[48,95]. 반대로 85명의 특발성 성장호르몬 결핍증 환자에서 6.4 ± 2.9년 동안 치료하였어도 아무도 망막증을 보이지는 않았다[96].

양성 두개강 내 고혈압은 어린이들에게 호발하나, 단 한 경우에만 어른에서 발생하였다[97]. 여성형유방은 대용량의 성장호르몬을 투여받은 어른 한명에서 발견되었으며[98], 유루증은 전혀 발견되지 않았다.

성장호르몬과 이에 수반되는 치료 중에 IGF-I의 증가로 인한 남아 있는 암의 재발과 새로운 암의 발생에 대해 걱정할 수 있다. 그러나 성인 성장호르몬 결핍증 환자에서 두개강 내 종양이나 이외의 어떤 암도 재발하였다는 보고는 없다[99,100]. Fradkin 등[101]은 어린이에서 성장호르몬 치료 중에 백혈병의 발생이 있었다고 보고하였다. 그러나 다른 암의 발생이나 방사선 요법에서 생기는 확률보다도 못한 위험률을 보였다. 또한 특발성 성장호르몬 결핍증 어린이에서 성장호르몬으로 치료하는 중에 백혈병의 발생은 더 이상 증가하지 않았다고 보고하였다. 1,848명의 소아 성장호르몬 결핍증 환자에서 성장호르몬 치료 중에 대장암과 호지킨병의 발생은 보고되었으나 단지 각각 2명만이 발생하였으며, 성장호르몬의 용량을 낮춘 뒤에는 더 이상의 환자가 보고되지 않고 있으며[102], 백혈병의 발생도 이 환자의 코호트에서는 더 이상의 증가는 없었다고 보고하였다. 따라서 긴 시간 동안의 임상 연구에서 성장호르몬 결핍증 환자에서 성장호르몬의 보충요법에 따른 암 발생은 문헌으로 보고된 것이 없었다.

성장호르몬의 부작용이 아니라 하더라도 갑상선호르몬인 티록신(T4)의 저하가 보고되었는데, 아마도 T4의 탈요오드화(deiodination)가 증가하여서 오는 현상으로 이해되었다[103]. 또한 성장호르몬의 치료 도중에 부신피질호르몬인 코르티솔의 감소를 유발하는데 뇌하수체가 원인이 되는 이차성 부신기능저하증이 성장호르몬 결핍증과 함께 혈중의 코르티손(cortisone)을 코르티솔로 변환시키는 양이 늘어서 부신기능저하증을 숨기는 것으로 이해할 수 있다. 그러므로 성자호르몬의 보충요법 중에는 혈중의 유리 T4를 감시하여야 하며, 필요하다면 보충하여야 한다. 마찬가지로 성장호르몬을 보충하는 동안에 시상하부-뇌하수체-부신 기능 축을 조사하여 만약 저하되어 있고, 필요하다면 스테로이드의 보충요법도 경우에 따라서 시행하여야 한다.

<추천>

● 현재 실제로 암을 가지고 있는 환자에게는 성장호르몬 보충요법은 금기사항이다(증거의 단계: 낮음, level of evidence, low).

<제안>

● 당뇨병 환자에서 성장호르몬의 사용에는 당뇨병 약의

재조정이 필요하다(증거의 단계, 중간, level of evidence, moderate).

성장호르몬의 치료법

소아의 성장호르몬 치료의 경험으로 성인에서의 성장호르몬 용량을 조정하게 되었다. 성인에서 많은 용량의 성장호르몬은 부작용만 더 일으킬 뿐 효과가 더 증가하지는 않는다는 것을 알게 되었다. 성인은 소아에서 보다 더 부작용에 민감하며 IGF-I의 혈중 농도도 민감하게 반응한다는 것을 알게 되었다. 용량의 결정도 체중에 따라 결정하는 것부터 개인의 특성에 맞게 고려하는 것까지 발전하였다. 체중에 비례해서 용량을 결정하는 것은 체중에 상관없이 가장 낮은 용량부터 시작하여 개인의 특성에 맞는 용량으로 이행하는 방식의 용량 결정이 부작용의 빈도나 유지용량을 낮추는데 더욱 도움이 되었다[26].

일반적으로 여성에게서 남성보다 같은 혈중 IGF-I의 농도를 유지하기 위하여 더 많은 용량의 성장호르몬이 필요하게 된다. 설사 더 많은 용량의 성장호르몬을 사용하여 같은 수준의 IGF-I을 보인다 하더라도 전체 체지방이나 LDL-콜레스테롤, 골활성의 표지자들은 남성에 비하여 여성에게서 효과 면에서 둔화됨을 보인다[104]. Cook 등[105]은 같은 맥락에서 여성호르몬의 보충요법을 경구로 받고 있는 환자에서 그렇지 않은 환자에 비하여 같은 수준의 혈중 IGF-I을 얻으려면 더 많은 성장호르몬의 용량이 필요함을 알게 되었다. 이 때에는 경구로 복용하는 여성호르몬을 끊거나 피부에 부착하는 것으로 바꾸면 성장호르몬의 용량이 줄어든다는 사실도 알게 되었다.

성장호르몬은 정상적으로 나이가 듦에 따라 감소하며, 성장호르몬은 노인에서 더욱 심한 부작용을 나타낸다. 따라서 노인에서는 성장호르몬의 용량을 줄여야 한다. 같은 맥락에서 소아에서 성인으로 이행하는 시기의 환자나 젊은 성인에서의 성장호르몬은 용량을 늘려야 한다. 30~60세 사이의 환자에서 성장호르몬의 시작 용량이 하루 300 μg이라면 부작용은 나타나지 않는다. 이후에는 성장호르몬의 적당한 임상효과가 나타날 때까지, 또는 부작용이 나타나지 않을 때까지, 혹은 정상 범위의 IGF-I 수준에 도달할 때까지 하루 100~200 μg까지 매달 또는 두 달 정도의 기간으로 증량하여 투여한다. 통상 IGF-I을 상위 50%에 맞도록 용량을 결정하면 무난한데, 이에 대한 확실한 지침은 보고된 것이 어디에도 없다. 성장호르몬 치료 후 6개월이 지나도 눈에 보이는 효과가 없을 수도 있다. 60세 이상의 노인에서는 성장호르몬 치료의 시작용량을 가장 낮은 하루 100~200 μg으로 시작하고 서서히 증량하는 반면, 30세 이하의 젊은 사람은 하루 400~500 μg 정도의 많은 용량부터 시작하여야 효과가 있다. 특히 소아에서 성인으로 넘어오는 환자에서는 높은 용량이 바람직하다. 이미 언급하였듯이 여성호르몬을 복용하는 여성에서는 더 많은 용량의 성장호르몬이 필요하지만 피부에 붙이는 패치 형태의 여성호르몬을 쓰고 있다면 낮은 용량의 성장호르몬이라도 효과가 있다. 그러나 우리나라에서는 한동안 패치 형태의 여성호르몬이 유행하였으나, 환자들이 피부에 오는 강한 자극을 견디지 못하는 바람에 시장에서 퇴출되었고 단지 경구용 여성호르몬 제제가 보편적으로 사용되고 있다.

성장호르몬을 보충요법을 시작하여 유지 용량에 이르면 첫 해에는 삼 개월까지는 매달, 이후 일년까지는 삼 개월에 한번, 그리고 이 이후에는 매 육 개월에 한번씩 추적검사를 하는 것이 좋은데, 추적검사는 임상 양상뿐 아니라 부작용과 혈중 IGF-I도 같이 모니터링 하여야 한다. 혈중 지방질과 공복혈당은 일년에 한번은 조사하여야 한다. 만약 골밀도가 성장호르몬 치료 시작 전에 이상이 있었다면 성장호르몬 이외의 치료도 필요하기 때문에 매 1~2년에 한번 검사하는 것이 좋다. 삶의 질을 검사하는 것도 치료의 반응을 보는 하나의 방법이 될 수 있다. 갑상선호르몬을 보충하고 있는 뇌하수체 기능저하증 환자에서 성장호르몬 보충요법의 용량 조절은 세심한 주의가 필요하다. 임상적인 경험을 바탕으로 시상하부-뇌하수체-부신 축의 기능을 모니터링 하는 것도 빼 놓을 수 없다.

소아 성장호르몬 결핍증 환자가 자라서 성인으로 이행하는 단계에서의 치료는 생리적인 면을 면밀히 고려하여야 한다. 중요한 점은 최종 키 성장이 완료된 후에도 종종 골밀도의 최고치에 도달하지 못하는 경우가 많다. 따라서 성장호르몬 보충요법을 중단하지 말아야 하며, 만약 중단되면 혈중 지방질이나, 체구성 성분, 삶의 질 모두가 나빠지는 것을 확인할 수 있다. 가장 중요한 점은 성장호르몬 요법을 여하한 경우에도 지속하라는 것이다. 이때에 한 가지 짚고 넘어갈 것은 특발성 성장호르몬 결핍증이었다면 꼭 다시 한번 뇌하수체 기능검사를 시행하여 성장호르몬 결핍증이 있는지를 확인하라는 것이다. 대개 성인으로 이행하는 환자의 1/3에서만 성장호르몬 결핍증이 남아 있기 때문이다.

얼마나 오랫동안 성장호르몬을 치료하느냐 하는 것은 아직도 확실하지 않다. 만약 성장호르몬에 의하여 좋은 효과를 얻었다면 성장호르몬을 끊을 이유가 없다. 반대로 성장호르몬 치료를 일년 정도 하였어도 환자가 느끼는 효과가 없다면 더 이상 성장호르몬으로 치료해야 할 이유도 없다.

<추천>

● 성장호르몬의 용량은 낮은 용량부터 시작하여 개인에 맞추는 것이 체중에 비례하여 결정하는 용량으로 치료하는 것보다 우수하다(증거의 단계: 높음, level of evidence, high).

● 임상적 반응, 또는 부작용과 IGF-I의 정도에 따라 가장

낮은 용량부터 시작하여 성장호르몬의 용량을 결정하여야 한다(증거의 단계, 높음, level of evidence, high).

• 성장호르몬의 용량을 결정할 때에는 나이, 성별, 여성호르몬의 복용 등을 고려하여야 한다(증거의 단계: 높음, level of evidence, high).

• 성장호르몬으로 치료하는 중에는 첫 해에는 삼 개월까지는 매 달, 이후 일 년까지는 삼 개월에 한번, 그리고 이 이후에는 매 육 개월에 한번씩 추적검사를 하는 것이 좋은데 추적검사는 임상 양상뿐 아니라 부작용과 혈중 IGF-I도 같이 감시해야 한다(증거의 단계: 중간, level of evidence, moderate).

결 론

성장호르몬 치료는 성장호르몬 결핍증 환자에게 유용하다. 그러나 성장호르몬 결핍증이 있는가에 대하여는 면밀한 검토가 필요하다. 치료 전에 성장호르몬 결핍증의 확인은 꼭 필요하며, 생화학적인 검증이 필요하다. 성장호르몬 치료의 확인된 개선점은 체구성 성분의 개선, 운동 능력, 뼈의 건강, 지방질과 삶의 질이 개선된다는 것이다. 성장호르몬은 뇌하수체기능저하증 환자의 증가된 혈관 사망률을 감소시키나, 아직 증명되지는 않았다. 강조하는 것은 아직 긴 시간 동안의 임상연구가 없어서 골절, 임상적인 심장질환, 암, 사망률에 대한 결과물이 지금까지는 없다는 것이다. 부작용을 줄이기 위하여 성장호르몬의 용량은 낮은 것부터 시작하여야 하며, 임상적인 개선점과 부작용의 유무를 알기 위하여 정기적인 모니터링이 필요하다.

추천과 제안의 요약

<추천>

• 소아에서 발생한 성장호르몬 결핍증 환자 중에 유전자 돌연변이, 태생기 이상, 또는 기질적인 원인에 의한 것이 아니라면 꼭 성장호르몬 치료 전에 뇌하수체의 상태를 재점검하여야 한다(증거의 단계: 높음, level of evidence, high).

• 성인에서 기질적으로 시상하부/뇌하수체의 병변이 있거나 수술 혹은 방사선 조사 또는 성장호르몬 이외의 다른 뇌하수체 호르몬의 결핍이 있다면 후천적 성장호르몬 결핍증에 대하여 검사하여야 한다(증거의 단계, 높음, level of evidence, high).

• 성장호르몬 결핍증을 진단하는 가장 좋은 검사는 ITT이며 이외에 GHRH-아르기닌 검사도 추천할 만하나 우리나라의 현실에는 할 수가 없다. 또한 시상하부에 대한 방사선 조사를 한 경우에는 후자의 검사로는 오류를 범할 수 있다(증거의 단계: 높음, level of evidence, high).

• 소아에서 유전자 이상에 의하거나 또는 기질적 원인에 의하여 성장호르몬과 함께 다른 뇌하수체호르몬의 다발성 결핍이 동반된 경우에는 적어도 한 달 이상의 성장호르몬 치료를 중단한 후에 검사하고, IGF-I의 수치가 낮은 경우에는 비가역적인 손상으로 간주되므로 다른 약제에 의한 유발검사 없이도 성장호르몬 결핍증을 확진할 수 있다(증거의 단계: 중간, level of evidence, moderate).

• 성장호르몬은 성장호르몬 결핍증 환자에게 체구성 성분의 개선, 운동 능력, 뼈의 건강, 그리고 삶의 질 개선에 대한 임상적인 이익을 줄 수 있다(증거의 단계: 중간, level of evidence, moderate).

• 심한 임상적, 생화학적인 성장호르몬 결핍증 환자는 성장호르몬이 삶의 의욕을 개선시킬 수 있다(증거의 단계: 중간, level of evidence, moderate).

• 현재 실제로 암을 가지고 있는 환자에게는 성장호르몬 보충요법은 금기사항이다(증거의 단계: 낮음, level of evidence, low).

• 성장호르몬의 용량은 낮은 용량부터 시작하는 것이 체중에 비례하여 결정하는 용량으로 치료하는 것보다 우수하다(증거의 단계: 높음, level of evidence, high).

• 임상적 반응, 또는 부작용과 IGF-I의 정도에 따라 가장 낮은 용량부터 시작하여 성장호르몬의 용량을 결정하여야 한다(증거의 단계, 높음, level of evidence, high).

• 성장호르몬의 용량을 결정할 때에는 나이, 성별, 여성호르몬의 복용 등을 고려하여야 한다(증거의 단계: 높음, level of evidence, high).

• 성장호르몬으로 치료하는 중에는 첫 해에는 삼 개월까지는 매달, 이후 일년까지는 삼 개월에 한번, 그리고 이 이후에는 매 육 개월에 한번씩 추적검사를 하는 것이 좋은데 추적검사는 임상 양상뿐 아니라 부작용과 혈중 IGF-I도 같이 모니터링하여야 한다(증거의 단계: 중간, level of evidence, moderate).

<제안>

• 만약 혈중 IGF-I이 정상이더라도 성장호르몬 결핍증을 배제할 수 없으며, 진단을 위하여 할 수 없이 다른 약제 유발 검사를 하여야 한다(증거의 단계, 높음, level of evidence, high).

• 간질환 등의 소모성 질환이 없는 환자에서 낮은 IGF-I은 심한 성장호르몬 결핍증을 의미하며, 치료의 좋은 표본이 된다(증거의 단계: 중간, level of evidence, moderate).

• 뇌하수체 축을 이루는 적어도 세 가지 이상의 호르몬에 이상이 있다면 당연히 성장호르몬 결핍증도 있다고 판단되며, 약제 유발 검사는 하여도 되고, 하지 않을 수도 있다(증거의 단계: 중간, level of evidence, moderate).

• 당뇨병 환자에서 성장호르몬의 사용에는 당뇨병 약의 재조정이 필요하다(증거의 단계, 중간, level of evidence,

moderate).

부 언

이 논문은 미국 내분비학회에서 몇 개의 위원회가 모여서 만든 task force team에 의하여 작성되었으며 추천과 제안은 엄격한 판단과 증거에 의하여 이루어졌다. 2005. 10. 12에 제출되었으며, 2006. 2. 22에 채택되어서 Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism에 실렸다.

참 고 문 헌

1. Raben MS: Treatment of a pituitary dwarf with human growth hormone. J Clin Endocrinol Metab 18:901-903, 1958
2. Critical evaluation of the safety of recombinant human growth hormone administration: statement from the Growth Hormone Research Society. J Clin Endocrinol Metab 86:1868-70, 2001
3. Cohen LE, Radovick S: Molecular basis of combined pituitary hormone deficiencies. Endocr Rev 23: 431-442, 2002
4. Wajnrajch MP, Gertner JM, Harbison MD, Chua SC, Jr, Leibel RL: Nonsense mutation in the human growth hormone-releasing hormone receptor causes growth failure analogous to the little (lit) mouse. Nat Genet 12:88-90, 1996
5. Mantovani G, Maghnie M, Weber G, De Menis E, Brunelli V, Cappa M, Loli P, Beck-Peccoz P, Spada A: Growth hormone-releasing hormone resistance in pseudohypoparathyroidism type Ia: new evidence for imprinting of the Gs alpha gene. J Clin Endocrinol Metab 88:4070-4074, 2003
6. Cacciari E, Zucchini S, Ambrosetto P, Tani G, Carla G, Cicognani A, Pirazzoli P, Sganga T, Balsamo A, Cassio A: Empty sella in children and adolescents with possible hypothalamic-pituitary disorders. J Clin Endocrinol Metab 78:767-771,1994
7. Nicolson A, Toogood AA, Rahim A, Shalet SM: The prevalence of severe growth hormone deficiency in adults who received growth hormone replacement in childhood. Clin Endocrinol (Oxf) 44: 311-316, 1996
8. Arafah BM, Prunty D, Ybarra J, Hlavin ML, Selman WR: The dominant role of increased intrasellar pressure in the pathogenesis of hypopituitarism, hyperprolactinemia, and headaches in patients with pituitary adenomas. J Clin Endocrinol Metab 85: 1789-1793, 2000
9. Arafah BM: Reversible hypopituitarism in patients with large nonfunctioning pituitary adenomas. J Clin Endocrinol Metab 62:1173-1179, 1986
10. Arafah BM, Kailani SH, Nekl KE, Gold RS, Selman WR: Immediate recovery of pituitary function after transsphenoidal resection of pituitary macroadenomas. J Clin Endocrinol Metab 79:348-354, 1994
11. Webb SM, Rigla M, Wagner A, Oliver B, Bartumeus F: Recovery of hypopituitarism after neurosurgical treatment of pituitary adenomas. J Clin Endocrinol Metab 84:3696-3700, 1999
12. Feigl GC, Bonelli CM, Berghold A, Mokry M: Effects of gamma knife radiosurgery of pituitary adenomas on pituitary function. J Neurosurg 97:415-421, 2002
13. Snyder PJ, Fowble BF, Schatz NJ, Savino PJ, Gennarelli TA: Hypopituitarism following radiation therapy of pituitary adenomas. Am J Med 81:457-462, 1986
14. Aimaretti G, Ambrosio MR, Di Somma C, Gasperi M, Cannavo S, Scaroni C, Fusco A, Del Monte P, De Menis E, Faustini-Fustini M, Grimaldi F, Logoluso F, Razzore P, Rovere S, Benvenga S, Degli Uberti EC, De Marinis L, Lombardi G, Mantero F, Martino E, Giordano G, Ghigo E: Residual pituitary function after brain injury-induced hypopituitarism: a prospective 12-month study. J Clin Endocrinol Metab 90: 6085-6092, 2005
15. Vahl N, Jorgensen JO, Jurik AG, Christiansen JS: Abdominal adiposity and physical fitness are major determinants of the age associated decline in stimulated GH secretion in healthy adults. J Clin Endocrinol Metab 81:2209-2215, 1996
16. Aimaretti G, Baffoni C, DiVito L, Bellone S, Grottoli S, Maccario M, Arvat E, Camanni F, Ghigo E: Comparisons among old and new provocative tests of GH secretion in 178 normal adults. Eur J Endocrinol 142:347-352, 2000
17. Darzy KH, Aimaretti G, Wieringa G, Gattamaneni HR, Ghigo E, Shalet SM: The usefulness of the combined growth hormone (GH)-releasing hormone and arginine stimulation test in the diagnosis of radiation-induced GH deficiency is dependent on the post-irradiation time interval. J Clin Endocrinol Metab 88:95-102, 2003

18. Biller BM, Samuels MH, Zagar A, Cook DM, Arafah BM, Bonert V, Stavrou S, Kleinberg DL, Chipman JJ, Hartman ML: Sensitivity and specificity of six tests for the diagnosis of adult GH deficiency. J Clin Endocrinol Metab 87:2067-2079, 2002
19. Chung YS, Kim HM, Lee EJ, Chung JH, Lee KM, Park SW, Cho HK, Lee HC, Huh KB, Park YK, Kim HS, Lee JH: Growth hormone secretory capacity of Korean adults. Korean J Med 47:305-312, 1994
20. Hilding A, Hall K, Wivall-Helleryd IL, Saaf M, Melin AL, Thoren M: Serum levels of insulin-like growth factor I in 152 patients with growth hormone deficiency, aged 19-82 years, in relation to those in healthy subjects. J Clin Endocrinol Metab 84: 2013-2019, 1999
21. Hartman ML, Crowe BJ, Biller BM, Ho KK, Clemmons DR, Chipman JJ: Which patients do not require a GH stimulation test for the diagnosis of adult GH deficiency? J Clin Endocrinol Metab 87: 477-485, 2002
22. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. GH Research Society. J Clin Endocrinol Metab 85:3990-3993, 2000
23. Hartman ML: The Growth Hormone Research Society consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adult GH deficiency. Growth Horm IGF Res 8(suppl A):25-29, 1998
24. Sonksen PH, Christiansen JS: Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency. Growth Hormone Research Society. Growth Horm IGF Res 8(suppl B):89-92, 1998
25. Beshyah SA, Freemantle C, Thomas E, Rutherford O, Page B, Murphy M, Johnston DG: Abnormal body composition and reduced bone mass in growth hormone deficient hypopituitary adults. Clin Endocrinol (Oxf) 42:179-189, 1995
26. Hoffman DM, O'Sullivan AJ, Freund J, Ho KK: Adults with growth hormone deficiency have abnormal body composition but normal energy metabolism. J Clin Endocrinol Metab 80:72-77, 1995
27. Bengtsson BA, Eden S, Lonn L, Kvist H, Stokland A, Lindstedt G, Bosaeus I, Tolli J, Sjostrom L, Isaksson OG: Treatment of adults with growth hormone (GH) deficiency with recombinant human GH. J Clin Endocrinol Metab 76:309-317, 1993
28. Gibney J, Wallace JD, Spinks T, Schnorr L, Ranicar A, Cuneo RC, Lockhart S, Burnand KG, Salomon F, Sonksen PH, Russell-Jones D: The effects of 10 years of recombinant human growth hormone (GH) in adult GH-deficient patients. J Clin Endocrinol Metab 84:2596-2602, 1999
29. al-Shoumer KA, Gray R, Anyaoku V, Hughes C, Beshyah S, Richmond W, Johnston DG: Effects of four years' treatment with biosynthetic human growth hormone (GH) on glucose homeostasis, insulin secretion and lipid metabolism in GH-deficient adults. Clin Endocrinol (Oxf) 48:795-802, 1998
30. Cuneo RC, Salomon F, Wiles CM, Hesp R, Sonksen PH: Growth hormone treatment in growth hormone -deficient adults. I. Effects on muscle mass and strength. J Appl Physiol 70:688-694, 1991
31. Janssen YJ, Doornbos J, Roelfsema F: Changes in muscle volume, strength, and bioenergetics during recombinant human growth hormone (GH) therapy in adults with GH deficiency. J Clin Endocrinol Metab 84:279-284, 1999
32. Johannsson G, Grimby G, Sunnerhagen KS, Bengtsson BA: Two years of growth hormone (GH) treatment increase isometric and isokinetic muscle strength in GH-deficient adults. J Clin Endocrinol Metab 82: 2877-2884, 1997
33. Svensson J, Sunnerhagen KS, Johannsson G: Five years of growth hormone replacement therapy in adults: age- and gender-related changes in isometric and isokinetic muscle strength. J Clin Endocrinol Metab 88:2061-2069, 2003
34. Cuneo RC, Salomon F, Wiles CM, Hesp R, Sonksen PH: Growth hormone treatment in growth hormone -deficient adults. II. Effects on exercise performance. J Appl Physiol 70:695-700, 1991
35. Elgzyri T, Castenfors J, Hagg E, Backman C, Thoren M, Bramnert M: The effects of GH replacement therapy on cardiac morphology and function, exercise capacity and serum lipids in elderly patients with GH deficiency. Clin Endocrinol (Oxf) 61:113-122, 2004
36. Jorgensen JO, Thuesen L, Muller J, Ovesen P, Skakkebaek NE, Christiansen JS: Three years of growth hormone treatment in growth hormone -deficient adults: near normalization of body

composition and physical performance. Eur J Endocrinol 130:224-228, 1994

37. Woodhouse LJ, Asa SL, Thomas SG, Ezzat S: Measures of submaximal aerobic performance evaluate and predict functional response to growth hormone (GH) treatment in GH-deficient adults. J Clin Endocrinol Metab 84:4570-4577, 1999
38. Kim EH, Chon S, Koh KP, Oh SJ, Woo JT, Kim SW, Kim JW, Kim YS: The one year effects of growth hormone replacement on the body composition in the normal adults. J Kor Soc Endocrinol 19:303-319, 2004
39. Holmes SJ, Economou G, Whitehouse RW, Adams JE, Shalet SM: Reduced bone mineral density in patients with adult onset growth hormone deficiency. J Clin Endocrinol Metab 78:669-674, 1994
40. Murray RD, Columb B, Adams JE, Shalet SM: Low bone mass is an infrequent feature of the adult growth hormone deficiency syndrome in middle-age adults and the elderly. J Clin Endocrinol Metab 89: 1124-1130, 2004
41. Rosen T, Hansson T, Granhed H, Szucs J, Bengtsson BA: Reduced bone mineral content in adult patients with growth hormone deficiency. Acta Endocrinol (Copenh) 129:201-206, 1993
42. Colao A, Di Somma C, Pivonello R, Loche S, Aimaretti G, Cerbone G, Faggiano A, Corneli G, Ghigo E, Lombardi G: Bone loss is correlated to the severity of growth hormone deficiency in adult patients with hypopituitarism. J Clin Endocrinol Metab 84:1919-1924, 1999
43. Hyer SL, Rodin DA, Tobias JH, Leiper A, Nussey SS: Growth hormone deficiency during puberty reduces adult bone mineral density. Arch Dis Child 67: 1472-1474, 1992
44. Rosen T, Wilhelmsen L, Landin-Wilhelmsen K, Lappas G, Bengtsson BA: Increased fracture frequency in adult patients with hypopituitarism and GH deficiency. Eur J Endocrinol 137:240-245, 1997
45. Vestergaard P, Jorgensen JO, Hagen C, Hoeck HC, Laurberg P, Rejnmark L, Brixen K, Weeke J, Andersen M, Conceicao FL, Nielsen TL, Mosekilde L: Fracture risk is increased in patients with GH deficiency or untreated prolactinomas--a case-control study. Clin Endocrinol (Oxf) 56:159-167, 2002
46. Wuster C, Abs R, Bengtsson BA, Bennmarker H, Feldt-Rasmussen U, Hernberg-Stahl E, Monson JP, Westberg B, Wilton P: The influence of growth hormone deficiency, growth hormone replacement therapy, and other aspects of hypopituitarism on fracture rate and bone mineral density. J Bone Miner Res 16:398-405, 2001
47. Baum HB, Biller BM, Finkelstein JS, Cannistraro KB, Oppenhein DS, SchoenfeldDA, Michel TH, Wittink H, Klibanski A: Effects of physiologic growth hormone therapy on bone density and body composition in patients with adult-onset growth hormone deficiency. A randomized, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 125:883-890, 1996
48. Hansen TB, Brixen K, Vahl N, Jorgensen JO, Christiansen JS, Mosekilde L, Hagen C: Effects of 12 months of growth hormone (GH) treatment on calciotropic hormones, calcium homeostasis, and bone metabolism in adults with acquired GH deficiency: a double blind, randomized, placebo-controlled study. J Clin Endocrinol Metab 81:3352-3359, 1996
49. Holmes SJ, Whitehouse RW, Swindell R, Economou G, Adams JE, Shalet SM: Effect of growth hormone replacement on bone mass in adults with adult onset growth hormone deficiency. Clin Endocrinol (Oxf) 42:627-633, 1995
50. Johannsson G, Rosen T, Bosaeus I, Sjostrom L, Bengtsson BA: Two years of growth hormone (GH) treatment increases bone mineral content and density in hypopituitary patients with adult-onset GH deficiency. J Clin Endocrinol Metab 81:2865-2873, 1996
51. Bex M, Abs R, Maiter D, Beckers A, Lamberigts G, Bouillon R: The effects of growth hormone replacement therapy on bone metabolism in adult-onset growth hormone deficiency: a 2-year open randomized controlled multicenter trial. J Bone Miner Res 17:1081-1094, 2002
52. Drake WM, Rodriguez-Arnao J, Weaver JU, James IT, Coyte D, Spector TD, Besser GM, Monson JP: The influence of gender on the short and long-term effects of growth hormone replacementon bone metabolism and bone mineral density in hypopituitary adults: a 5-year study. Clin Endocrinol (Oxf) 54:525-532, 2001
53. Biermasz NR, Hamdy NA, Pereira AM, Romijn JA, Roelfsema F: Long-term skeletal effects of recombinant human growth hormone (rhGH) alone and rhGH combined with alendronate in GH-deficient

adults: a seven-year follow-up study. Clin Endocrinol (Oxf) 60:568-575, 2004

54. Olney RC: Regulation of bone mass by growth hormone. Med Pediatr Oncol 41:228-234, 2003
55. Teegarden D, Proulx WR, Martin BR, Zhao J, McCabe GP, Lyle RM, Peacock M, Slemenda C, Johnston CC, Weaver CM: Peak bone mass in young women. J Bone Miner Res 10:711-715, 1995
56. Baroncelli GI, Bertelloni S, Sodini F, Saggese G: Acquisition of bone mass in normal individuals and in patients with growth hormone deficiency. J Pediatr Endocrinol Metab 16(suppl 2):327-335, 2003
57. Baroncelli GI, Bertelloni S, Sodini F, Saggese G: Longitudinal changes of lumbar bone mineral density (BMD) in patients with GH deficiency after discontinuation of treatment at final height; timing and peak values for lumbar BMD. Clin Endocrinol (Oxf) 60:175-184, 2004
58. Drake WM, Carroll PV, Maher KT, Metcalfe KA, Camacho-Hubner C, Shaw NJ, Dunger DB, Cheetham TD, Savage MO, Monson JP: The effect of cessation of growth hormone (GH) therapy on bone mineral accretion in GH-deficient adolescents at the completion of linear growth. J Clin Endocrinol Metab 88:1658-1663, 2003
59. Mukherjee A, Attanasio AF, Shalet SM: Skeletal requirements for optimal growth hormone replacement in the transitional years. Growth Horm IGF Res 13(suppl A):S130-S135, 2003
60. Underwood LE, Attie KM, Baptista J: Growth hormone (GH) dose-response in young adults with childhood-onset GH deficiency: a two-year, multicenter, multiple-dose, placebo-controlled study. J Clin Endocrinol Metab 88:5273-5280, 2003
61. Mauras N, Pescovitz OH, Allada V, Messig M, Wajnrajch MP, Lippe B: Limited efficacy of growth hormone (GH) during transition of GH-deficient patients from adolescence to adulthood: a phase III multicenter, double-blind, randomized two-year trial. J Clin Endocrinol Metab 90:3946-3955, 2005
62. Woo JT, Kim DY, Kim SW, Yang IM, Kim JW, Kim YS, Kim KW, Choi YK, Park JE: Effects of human growth hormone treatment in healthy older female. J Kor Soc Endocrinol 7:352-357, 1992
63. Smith JC, Evans LM, Wilkinson I, Goodfellow J, Cockcroft JR, Scanlon MF, Davies JS: Effects of GH replacement on endothelial function and large-artery stiffness in GH-deficient adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Clin Endocrinol (Oxf) 56:493-501, 2002
64. Maison P, Griffin S, Nicoue-Beglah M, Haddad N, Balkau B, Chanson P: Impact of growth hormone (GH) treatment on cardiovascularrisk factors in GH-deficient adults: a Metaanalysis of Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Trials. J Clin Endocrinol Metab 89:2192-2199, 2004
65. Sesmilo G, Biller BM, Llevadot J, Hayden D, Hanson G, Rifai N, Klibanski A: Effects of growth hormone administration on inflammatory and other cardiovascular risk markers in men with growth hormone deficiency. A randomized, controlled clinical trial. Ann Intern Med 133:111-122, 2000
66. Sesmilo G, Miller KK, Hayden D, Klibanski A: Inflammatory cardiovascular risk markers in women with hypopituitarism. J Clin Endocrinol Metab 86: 5774-5781, 2001
67. Bengtsson BA, Abs R, Bennmarker H, Monson JP, Feldt-Rasmussen U, Hernberg-Stahl E, Westberg B, Wilton P, Wuster C: The effects of treatment and the individual responsiveness to growth hormone (GH) replacement therapy in 665 GH-deficient adults. KIMS Study Group and the KIMS International Board. J Clin Endocrinol Metab 84:3929-3935, 1999
68. Attanasio AF, Lamberts SW, Matranga AM, Birkett MA, Bates PC, Valk NK, Hilsted J, Bengtsson BA, Strasburger CJ: Adult growth hormone (GH)-deficient patients demonstrate heterogeneity between childhood onset and adult onset before and during human GH treatment. Adult Growth Hormone Deficiency Study Group. J Clin Endocrinol Metab 82:82-88, 1997
69. Colao A, Di Somma C, Salerno M, Spinelli L, Orio F, Lombardi G: The cardiovascular risk of GH-deficient adolescents. J Clin Endocrinol Metab 87:3650-3655, 2002
70. Kearney T, de Gallegos CN, Proudler A, Parker K, Anayaoku V, Bannister P, Venkatesan S, Johnston DG: Effects of short- and long-term growth hormone replacement on lipoprotein composition and on very -low-density lipoprotein and low-density lipoprotein apolipoprotein B100 kinetics in growth hormone -deficient hypopituitary subjects. Metabolism 52:50-59, 2003

71. Clemmons DR: The relative roles of growth hormone and IGF-1 in controlling insulin sensitivity. J Clin Invest 113:25-27, 2004
72. Segerlantz M, Bramnert M, Manhem P, Laurila E, Groop LC: Inhibition of lipolysis during acute GH exposure increases insulin sensitivity in previouslyuntreated GH-deficient adults. Eur J Endocrinol 149:511-519, 2003
73. Svensson J, Fowelin J, Landin K, Bengtsson BA, Johansson JO: Effects of seven years of GH-replacement therapy on insulin sensitivity in GH-deficient adults. J Clin Endocrinol Metab 87: 2121-2127, 2002
74. Weaver JU, Monson JP, Noonan K, John WG, Edwards A, Evans KA, Cunningham J: 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 80: 153-159, 1995
75. Yuen K, Cook D, Ong K, Chatelain P, Fryklund L, Gluckman P, Ranke MB, Rosenfeld R, Dunger D: The metabolic effects of short-term administration of physiological versus high doses of GH therapy in GH deficient adults. Clin Endocrinol (Oxf) 57:333-341, 2002
76. Leonsson M, Hulthe J, Oscarsson J, Johannsson G, Wendelhag I, Wikstrand J, Bengtsson BA: Intima-media thickness in cardiovascularly asymptomatic hypopituitary adults with growth hormone deficiency: relation to body mass index, gender, and other cardiovascular risk factors. Clin Endocrinol (Oxf) 57:751-759, 2002
77. Markussis V, Beshyah SA, Fisher C, Parker KH, Nicolaides AN, Johnston DG: Abnormal carotid arterial wall dynamics in symptom-free hypopituitary adults. Eur J Endocrinol 136:157-164, 1997
78. Murata M, Kaji H, Mizuno I, Sakurai T, Iida K, Okimura Y, Chihara K: A study of carotid intima-media thickness in GH-deficient Japanese adults during onset among adults andchildren. Eur J Endocrinol 148:333-338, 2003
79. Colao A, Di Somma C, Filippella M, Rota F, Pivonello R, Orio F, Vitale G, Lombardi G: Insulin-like growth factor-1 deficiency determines increased intima-media thickness at common carotid arteries in adult patients with growth hormone deficiency. Clin Endocrinol (Oxf) 61:360-366, 2004
80. Pfeifer M, Verhovec R, Zizek B: Growth hormone (GH) and atherosclerosis: changes in morphology and function of major arteries during GH treatment. Growth Horm IGF Res 9(suppl A):25-30, 1999
81. Pfeifer M, Verhovec R, Zizek B, Prezelj J, Poredos P, Clayton RN: Growth hormone (GH) treatment reverses early atherosclerotic changes in GH-deficient adults. J Clin Endocrinol Metab 84:453-457, 1999
82. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, Azen SP: The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. Ann Intern Med 128:262-269, 1998
83. Colao A, Vitale G, Pivonello R, Ciccarelli A, Di Somma C, Lombardi G: The heart: an end-organ of GH action. Eur J Endocrinol 151(suppl 1): S93-101, 2004
84. Maison P, Chanson P: Cardiac effects of growth hormone in adults with growth hormone deficiency: a meta-analysis. Circulation 108:2648-2652, 2003
85. Rosen T, Bengtsson BA: Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. Lancet 336: 285-288, 1990
86. Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, Wheatley K, Clayton RN, Bates AS, Sheppard MC, Stewart PM: Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. Lancet 357:425-431, 2001
87. Bulow B, Hagmar L, Mikoczy Z, Nordstrom CH, Erfurth EM: Increased cerebrovascular mortality in patients with hypopituitarism. Clin Endocrinol (Oxf) 46:75-81, 1997
88. Erfurth EM, Bulow B, Nordstrom CH, Mikoczy Z, Hagmar L, Stromberg U: Doubled mortality rate in irradiated patients reoperated for regrowth of a macroadenoma of the pituitary gland. Eur J Endocrinol 150:497-502, 2004
89. Nilsson B, Gustavasson-Kadaka E, Bengtsson BA, Jonsson B: Pituitary adenomas in Sweden between 1958 and 1991: incidence, survival, and mortality. J Clin Endocrinol Metab 85:1420-1425, 2000
90. Rosilio M, Blum WF, Edwards DJ, Shavrikova EP, Valle D, Lamberts SW, Erfurth EM, Webb SM, Ross RJ, Chihara K, Henrich G, Herschbach P, Attanasio AF: Long-term improvement of quality of life during

growth hormone (GH) replacement therapy in adults with GH deficiency, as measured by questions on life satisfaction-hypopituitarism (QLS-H). J Clin Endocrinol Metab 89:1684-1693, 2004

91. McGauley GA: Quality of life assessment before and after growth hormone treatment in adults with growth hormone deficiency. Acta Paediatr Scand Suppl 356: 70-72; discussion 73-74, 1989
92. Drake WM, Coyte D, Camacho-Hubner C, Jivanji NM, Kaltsas G, Wood DF, Trainer PJ, Grossman AB, Besser GM, Monson JP: Optimizing growth hormone replacement therapy by dose titration in hypopituitary adults. J Clin Endocrinol Metab 83:3913-3919, 1998
93. Gilchrist FJ, Murray RD, Shalet SM: The effect of long-term untreated growth hormone deficiency (GHD) and 9 years of GH replacement on the quality of life (QoL) of GH-deficient adults. Clin Endocrinol (Oxf) 57:363-370, 2002
94. Kehely A, Bates PC, Frewer P, Birkett M, Blum WF, Mamessier P, Ezzat S, Ho KK, Lombardi G, Luger A, Marek J, Russell-Jones D, Sonksen P, Attanasio AF: Short-term safety and efficacy of human GH replacement therapy in 595 adults with GH deficiency: a comparison of two dosage algorithms. J Clin Endocrinol Metab 87:1974-1949, 2002
95. Koller EA, Green L, Gertner JM, Bost M, Malozowski SN: Retinal changes mimicking diabetic retinopathy in two nondiabetic, growth hormone-treated patients. J Clin Endocrinol Metab 83:2380-2383, 1998
96. Radetti G, Gentili L, Lepidi M: Comment on growth hormone therapy and retinal changes mimicking diabetic retinopathy. J Clin Endocrinol Metab 85:923, 2000
97. Malozowski S, Tanner LA, Wysowski D, Fleming GA: Growth hormone, insulin-like growth factor I, and benign intracranial hypertension. N Engl J Med 329:665-666, 1993
98. Blackman MR, Sorkin JD, Munzer T, Bellantoni MF, Busby-Whitehead J, Stevens TE, Jayme J, O'Connor KG, Christmas C, Tobin JD, Stewart KJ, Cottrell E, St Clair C, Pabst KM, Harman SM. Growth hormone and sex steroid administration in healthy aged women and men: a randomized controlled trial. Jama 288: 2282-2292, 2002
99. Hatrick AG, Boghalo P, Bingham JB, Ayres AB, Sonksen PH, Russell-Jones DL: Does GH replacement therapy in adult GH-deficient patients result in recurrence or increase in size of pituitary tumours? Eur J Endocrinol 146:807-811, 2002
100. Tuffli GA, Johanson A, Rundle AC, Allen DB: Lack of increased risk for extracranial, nonleukemic neoplasms in recipients of recombinant deoxyribonucleic acid growth hormone. J Clin Endocrinol Metab 80: 1416-1422, 1995
101. Fradkin JE, Mills JL, Schonberger LB, Wysowski DK, Thomson R, Durako SJ, Robison LL: Risk of leukemia after treatment with pituitary growth hormone. Jama 270:2829-2832, 1993
102. Swerdlow AJ, Higgins CD, Adlard P, Preece MA: Risk of cancer in patients treated with human pituitary growth hormone in the UK, 1959-85: a cohort study. Lancet 360:273-277, 2002
103. Porretti S, Giavoli C, Ronchi C, Lombardi G, Zaccaria M, Valle D, Arosio M, Beck-Peccoz P: Recombinant human GH replacement therapy and thyroid function in a large group of adult GH-deficient patients: when does L-T(4) therapy become mandatory? J Clin Endocrinol Metab 87:2042-2045, 2002
104. Burman P, Johansson AG, Siegbahn A, Vessby B, Karlsson FA: Growth hormone (GH)-deficient men are more responsive to GH replacement therapy than women. J Clin Endocrinol Metab 82:550-555, 1997
105. Cook DM, Ludlam WH, Cook MB: Route of estrogen administration helps to determine growth hormone (GH) replacement dose in GH-deficient adults. J Clin Endocrinol Metab 84:3956-3960, 1999