

## 성장호르몬이 결핍된 뇌하수체기능저하증 환자에서 성장호르몬 치료 후 죽상경화증 지표 및 아디포사이토카인의 변화

한림의대 내과<sup>1</sup>, 경희의대 내분비대사내과<sup>2</sup>

신현원<sup>1</sup> · 정인경<sup>1,2</sup>, 조구영<sup>1</sup> · 최철영<sup>1</sup> · 김종엽<sup>1</sup> · 채영제<sup>1</sup> · 조민호<sup>1</sup> · 이병완<sup>1</sup> · 이성진<sup>1</sup> ·  
박철영<sup>1</sup> · 홍은경<sup>1</sup> · 김현규<sup>1</sup> · 김두만<sup>1</sup> · 유재명<sup>1</sup> · 임성희<sup>1</sup> · 최문기<sup>1</sup> · 유형준<sup>1</sup> · 박성우<sup>1</sup>

The Changes in Atherosclerotic Markers and Adipocytokines after Treatment with  
Growth Hormone for the Patients with Hypopituitarism and Growth Hormone Deficiency

Hyun Won Shin<sup>1</sup>, In-Kyung Jeong<sup>1,2</sup>, Goo Yeong Cho<sup>1</sup>, Cheul Young Choi<sup>1</sup>, Jong-Yeop Kim<sup>1</sup>,  
Yeong Je Chae<sup>1</sup>, Min-Ho Cho<sup>1</sup>, Byung-Wan Lee<sup>1</sup>, Seong-Jin Lee<sup>1</sup>, Chul Young Park<sup>1</sup>,  
Eun-Gyoung Hong<sup>1</sup>, Hyeon-Kyu Kim<sup>1</sup>, Doo-Man Kim<sup>1</sup>, Jae-Myung Yu<sup>1</sup>, Sung-Hee Ihm<sup>1</sup>,  
Moon-Ki Choi<sup>1</sup>, Hyung-Joon Yoo<sup>1</sup>, Sung-Woo Park<sup>1</sup>

Department of Internal Medicine, Hallym University College of Medicine<sup>1</sup>; and Division of Endocrinology and Metabolism,  
Department of Internal Medicine, KyungHee University College of Medicine<sup>2</sup>

### ABSTRACT

**Background:** It is known that patients with hypopituitarism have a high mortality rate due to the presence of atherosclerosis, cardiovascular diseases and stroke. The aim of this study was the effect of growth hormone (GH) on the atherosclerotic markers and the adipocytokine levels.

**Method:** The study was conducted on 13 adult patients with hypopituitarism and growth hormone deficiency (GHD), and they had been stabilized after receiving hormone replacement therapy for other insufficient pituitary hormones, other than GH, for more than one year. Before treatment with GH, we compared the lipid metabolism, glucose metabolism, cardiovascular risk factors and adipocytokine levels, including adiponectin, leptin, TNF- $\alpha$  and IL-6, between the GHD patients and 13 healthy adults who were of a similar age and gender distribution.

Patients with GHD were treated with 1 U/day of GH for 6 months. We measured insulin-like growth factor-I (IGF-I), blood pressure, body composition, lipid metabolism, glucose metabolism and hs-CRP, cardiac function, adiponectin, leptin, TNF- $\alpha$  and IL-6 levels, flow mediated vasodilation (FMD) and nitroglycerin mediated vasodilation (NMD) before and after GH treatment.

**Results:** The patients with hypopituitarism and GHD showed significantly higher levels of total cholesterol ( $P = 0.002$ ), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) ( $P = 0.036$ ), hs-CRP ( $P = 0.0087$ ) and leptin ( $P < 0.001$ ) than did the normal healthy adults. However, there was no difference between the normal adults and the patients with GHD for the systolic and diastolic BP, the levels of apoA, apoB, fasting blood glucose (FBG) and HOMA-IR. In the subjects with GHD after treatment with GH, the level of fat mass ( $P = 0.0017$ ), total cholesterol ( $P = 0.004$ ), LDL-C ( $P = 0.001$ ), leptin ( $P = 0.013$ ), TNF- $\alpha$  ( $P < 0.001$ ) and hs-CRP ( $P = 0.0001$ )

접수일자: 2005년 2월 8일

통과일자: 2006년 6월 23일

책임저자: 정인경, 경희대학교 의과대학 내분비내과

were significantly reduced, while lean body mass ( $P = 0.0161$ ), FFA ( $P = 0.049$ ) and FMD ( $P = 0.0051$ ) showed a significant increase. However, there was no significant difference in the level of the systolic and diastolic BP, LDL-C, apoA, apoB, LP (a), HOMA-IR, ejection fraction, left ventricular posterior wall, E/A ratio, intraventricular septum, NMD, intima-media thickness, adiponectin, IL-6, FBG and fasting insulin before and after GH treatment.

**Conclusion:** The subjects with GHD were vulnerable to cardiovascular disease. GH therapy for 6 months had a positive effect on their various cardiovascular risk factors. (J Kor Endocrinol Soc 21:515-525, 2006)

**Key words:** Adipocytokine, Cardiac function, Cardiovascular risk factor, Endothelial cell function, Growth hormone, Growth hormone deficiency

## 서 론

성장호르몬은 뇌하수체 전엽에서 분비되는 호르몬으로 소아에서는 조직 및 뼈의 길이 성장에 관여하고, 성인에서는 조직의 성장뿐 아니라 당 대사, 지방 대사, 근육량 증가, 심기능 개선, 기억력 향상 등의 다양한 대사 작용에 관여한다[1].

1990년 이후 Rosen과 Bengtsson를 비롯한 몇몇의 대규모 역학 연구에서[2~5], 뇌하수체기능저하증 환자는 정상인에 비해 사망률이 1.8배 증가되며, 이는 대부분 심근경색, 울혈성 심부전을 동반한 허혈성심질환, 뇌혈관질환과 같이 죽상경화증에 의한 것으로 보고되었으며, 주요인이 성장호르몬 결핍에 기인한다고 하였다[6].

성장호르몬이 결핍된 경우 사람에서 죽상경화증의 발생 및 진행에 부정적 영향을 주는 기전은 성장호르몬과 인슐린 유사성장인자-I(insulin like growth factor-I, IGF-I)의 혈관 및 심장에 대한 직접적인 영향뿐 아니라, 복부 비만의 증가, 인슐린 저항성 증가, 저밀도지단백 콜레스테롤(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 및 총콜레스테롤의 증가, 비정상적인 심장 구조 및 기능 이상과 혈액 응고의 과다, 근육량의 감소, 폐 기능의 감소, 그리고 내피세포의 기능 이상을 통한 간접적인 영향도 관여한다고 알려져 있다[1,7-12].

죽상경화증은 고혈압, 당뇨병, 고지혈증, 흡연, 복부비만과 같은 위험인자에 의해 진행되며, 죽상경화증이 진행됨에 따라 high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP)의 증가, 혈관 내피세포의 기능이상, 경동맥 내중막두께(intima media thickness)의 증가 등이 관찰된다.

국내에서도 성장호르몬 투여 후 체지방, 지질 대사, 당대사의 개선 및 hs-CRP 감소, plasminogen activator inhibitor (PAI)-1의 감소에 대한 결과가 보고되었다[9,10]. 하지만 아직까지 심장의 기능 및 구조, 내피세포 기능, 그리고 지방조직에서 분비되는 아디포사이토카인들의 변화 및 경동맥 내중막두께를 조사한 연구는 없었다.

이에 본 연구자들은 성장호르몬이 결핍된 성인 뇌하수체 기능저하증 환자를 대상으로 6개월간의 성장호르몬 치료 전

과 후에 죽상경화증의 원인인자인 혈압, 당대사, 지질대사, 비만, 심장의 구조 및 기능뿐 아니라 죽상경화증의 지표가 되는 hs-CRP, 지방에서 분비되는 아디포사이토카인(adiponectin, tumor necrosis factor- $\alpha$  [TNF- $\alpha$ ], leptin, interleukin-6 [IL-6]), 내피세포 기능, 그리고 경동맥 내중막두께의 변화를 조사하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

인슐린내성검사(insulin tolerance test)로 성장호르몬 결핍증을 진단받았으며, 성장호르몬 이외에 부족한 다른 뇌하수체 호르몬에 대해 1년 이상 대체요법을 시행 받고 있는 13명의 뇌하수체기능저하증 환자들(남자 5명, 여자 8명, 평균나이  $46 \pm 4$ 세)를 대상으로 하였다. 대상 환자 선정 기준은 뇌하수체 종양으로 수술을 받았거나, 쉬한증후군으로 뇌하수체 기능이 결핍된 환자들 중에서 1) 만 18세 이상, 2) 인슐린내성검사에서 방사성면역측정법으로 측정된 최대 혈청 성장호르몬 농도가  $5 \mu\text{g/mL}$  미만인 환자, 3) 최소 1년 이상 성장호르몬이 결핍된 환자, 4) 적어도 한 가지 이상의 다른 뇌하수체 호르몬 결핍증을 갖고 있는 환자, 5) 최근 1개월 이내 성장호르몬을 투여 받지 않는 환자, 6) 부신피질 호르몬, 티록신, 여성호르몬 또는 남성호르몬, 바소프레신 등의 적절한 호르몬 대체 요법을 시험 시작 전 최소 1년간 사용하여 안정화된 환자로 하였다. 악성종양, 두개강 내 고혈압, 증식성 당뇨병성 망막증, 말단비대증, 임산부, 수유부, 간기능 수치가 상한치의 2배 이상, 신기능의 혈청 크레아티닌이  $1.6 \text{ mg/dL}$  이상, 정신질환, 약물 및 알코올 중독, 메타크레올 혹은 글리세롤에 대한 과민증 있는 자는 제외하였다.

환자들은 2003년 10월부터 2004년 12월까지 연구에 참여하였으며, 시작 전에 성장호르몬 투여에 따른 효과 및 부작용에 대해 설명하고 이 연구에 대해 서면으로 동의를 받았다. 그리고 성장호르몬 결핍증 환자와 비교하기 위해 나이, 성별이 일치하는 건강한 정상 성인 13명을 선별하여 대

조금으로 하였다.

## 2. 연구 방법

성장호르몬이 결핍된 뇌하수체기능저하증 환자들에게 사 람 성장호르몬(대웅 소마트로핀주®, 대웅제약, 유트로핀주®, LG생명과학)을 6개월간 투여하였다. 시작 용량은 1일 1.0 IU를 일주일 중 6일 연속 저녁 자기 전에 피하주사하였다. 투여 후 4주째에 IGF-I 농도를 연령 및 성별에 따른 정상 범 위와 대비해 정상 범위에 이를 수 있도록 증량 및 감량 조절 하였다. 단 1일 최대 용량은 2.0 IU를 넘지 않도록 하였다.

시험 시작 전과 6개월 후에 키(m), 체중(kg)은 자동 측정 기(Zenix Co., Seoul, Korea)로 측정하였으며, 허리둘레(cm) 는 먼저 양발 간격을 25~30 cm 정도 벌리고 서서 체중을 균등히 분배 시킨 후 마지막 갈비뼈 아래와 장골극의 수평 선 중간 부위에서 측정자가 환자의 옆에 서서 줄자가 연부 조직에 압력을 주지 않을 정도로 느슨하게 하여 0.1 cm까지 측정하였다. 엉덩이둘레(cm)는 대퇴의 가장 큰 둘레를 허리 둘레와 같은 방법으로 줄자를 이용하여 0.1 cm까지 측정하 였다. 체질량지수는 신장과 체중을 측정 후에 계산( $\text{kg/m}^2$ )했 다. 수축기 혈압 및 이완기 혈압은 5분 이상 안정하고 앉아 있는 자세에서 2회 측정하여 평균을 구하였다. Dual energy X-ray absorptiometry (DXA) (Lunar Corp., Wisconsin, USA)을 사용하여 체지방량과 제지방량 및 골밀도 검사를 시행하였다. IGF-I은 방사면역측정법 (radioimmunoassay, IGF-I-D RIA-CT, Biosource Europe S.A.)으로 측정하였으며, 공복 혈당은 Hitachi 7600 -110 자동화 학 분석기에서 hexokinase/glucose-6-phosphate dehydrogenase 법(Wako Pure chemical Industries, Ltd. Tokyo, Japan)으로 8시간 공복 이후 측정하였다. 공복 인슐린은 Elecsys 장비 (Roche Diagnostic Co., Indianapolis, IN, USA)에서 전기화 학발광 면역측정법으로 8시간 공복 이후 측정하였다. 인슐 린저항성의 지표로 HOMA-IR을 사용하였으며, 공복 인슐린 ( $\mu\text{IU/mL}$ )  $\times$  공복 혈당( $\text{mmol/L}$ )/22.5의 공식으로 계산하였 다.

총콜레스테롤, 트리글리세리드, LDL-C, 고밀도지단백 콜레 스테롤(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C), 유리지 방산, 아포지단백 A (apolipoprotein A, ApoA), 아포지단백 B (apolipoprotein B, 이하 ApoB), 지단백 (a) (lipoprotein (a), Lp (a))를 성장호르몬 치료 전후로 측정하였다.

hs-CRP 측정방법으로는 면역 혼탁법(Denka Seiken Co., Ltd., Tokyo, Japan)을 이용하였다.

아디포사이토카인은 ELISA법을 이용하여 각각 adiponectin (AdipoGen Co., Seoul, Korea), leptin (Linco Research, Inc., MO, USA), IL-6 (R&D Systems Inc., Seoul, Korea), TNF- $\alpha$  (R&D Systems Inc., Seoul, Korea) 를 측정하였다.

심장 구조에 대해 심초음파(GE Medical Systems IT Inc., Milwaukee, USA)를 이용하여 심박출률(ejection fraction, EF), 좌심실후벽 두께(left ventricular posterior wall, LVPW), 심실중격 두께(intraventricular septum, IVS), 초기 이완기 최고 속도/후기 이완기 최소 속도의 비(E/A ratio)를 측정하였다. 경동맥 내중막두께는 초음파기기(Vivid Five SONY Model, CPD-G200, Japan)의 10 MHz탐촉자 를 사용하여, 좌우측의 경동맥 종단면을 따라서 총경동맥이 내경동맥과 외경동맥으로 분리되는 분지점의 근위부에 있는 총경동맥의 원벽에서 내중막두께가 가장 두꺼운 지점 근위 10 mm, 원위 10 mm 위치 사이에서 측정, 좌우측 내중막두께의 평균값을 구하여 이를 내중막두께로 하였다. 혈관내피 세포 기능을 확인하기 위해 상박 동맥에서 혈류 내피세포 의 존성 혈관 이완능(flow mediated vasodilation, FMD), 과외인 성 산화질소인 니트로글리세린에 대한 혈관 확장반응으로 혈 관 평활근의 내피세포 비의존성 혈관 확장반응(nitroglycerin mediated vasodilation, NMD)을 측정하였다. FMD는 고해 상도 초음파를 사용하였으며, 사용된 초음파 기계는 경동맥 내중막두께 측정기와 동일하였다. FMD는 1992년 Celermajor 등[13]이 고안한 방법을 토대로 하여 측정하였 으며, 이면성 초음파도로 상완 동맥 혈관의 내경을 측정 후, 도플러 초음파를 사용하여 혈류량을 측정하였다. 이 후에 혈 압계를 이용, 상완 동맥의 혈류가 없어질 때의 압력보다 60 mmHg 정도의 압력을 더 올린 후 5분간 기다린 후 혈압계 를 다시 0 mmHg로 감압하여 1분 경과 시 같은 방법으로 상완동맥의 내경, 혈류 속도와 상완동맥 혈류량을 측정하였 다. 그리고 FMD는 기저 상태의 혈관 내경과 과혈류 때의 혈관 내경 증가치의 비로 표시하였다. 10분간 안정 후, 니 트로글리세린 0.6 mg을 설하로 투여하고 5분 후부터 1분 간격으로 4분 동안 연속적으로 상완동맥의 혈관의 직경을 측정하였다. NMD는 기저 상태의 혈관 내경과 질산염 (nitrate) 투여에 의한 과혈류 때의 혈관 내경 증가치의 비 로 표시하였다.

## 3. 통계적 분석

모든 측정값은 평균  $\pm$  표준 편차로 표시하였고,  $P$ 값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의하다고 판정하였다.

성장호르몬 결핍증 환자와 정상 대조군 사이의 각 지표들 은 nonparametric t-test를 사용하였고 성장호르몬 결핍증 환 자에서 성장호르몬 투여 전후의 변화를 paired, nonparametric t-test를 사용하여 분석하였다.

## 결 과

### 1. 성장호르몬 결핍증 환자의 임상적 특성

성장호르몬 결핍증 환자의 원인 질환은 뇌하수체 종양으

로 수술한 경우 8명, 쉬한증후군 3명, 원인 불명이 2명이었다. 진단 시기에 따라 성인기에 발병한 환자가 11명, 소아기에 발병한 환자는 2명이었다.

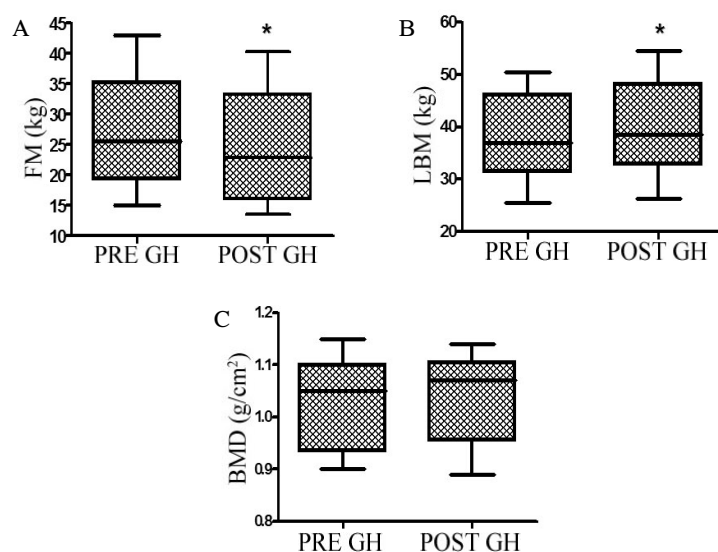
성장호르몬이 결핍된 뇌하수체 저하증 환자 13명과 나이,

성별이 일치하는 정상 성인 13명을 비교하였을 때, 정상 성인에 비해 성장호르몬 결핍 환자에서 총콜레스테롤 ( $4.8 \pm 0.8$  vs  $6.0 \pm 0.9$  mmol/L,  $P = 0.002$ ), LDL-C ( $3.1 \pm 0.8$  vs  $3.9 \pm 0.9$  mmol/L,  $P = 0.036$ ), leptin ( $5.4 \pm 4.1$  vs

**Table 1.** Clinical characteristics of patients with growth hormone deficiency (GHD) and healthy control

	Healthy control (n = 13)	GHD (n = 13)	P value
BMI ( $\text{kg}/\text{cm}^2$ )	$26.5 \pm 3.6$	$27.4 \pm 4.4$	0.001
SBP (mmHg)	$121.5 \pm 16.6$	$118.1 \pm 6.3$	NS
DBP (mmHg)	$71.8 \pm 16.6$	$76.2 \pm 5.1$	NS
Total cholesterol (mmol/L)	$4.8 \pm 0.8$	$6.0 \pm 0.9$	0.002
LDL-C (mmol/L)	$3.1 \pm 0.8$	$3.9 \pm 0.9$	0.036
HDL-C (mmol/L)	$57.7 \pm 14.5$	$55.6 \pm 20.0$	NS
ApoA (mg/dL)	$141.2 \pm 24.7$	$142.9 \pm 29.6$	NS
ApoB (mg/dL)	$88.9 \pm 21.0$	$100.1 \pm 23.7$	NS
Triglyceride (mmol/L)	$1.3 \pm 0.4$	$1.6 \pm 0.6$	NS
Glucose (mmol/L)	$5.3 \pm 0.6$	$5.3 \pm 0.8$	NS
Insulin (pmol/L)	$34.2 \pm 26.4$	$39 \pm 33.6$	NS
HOMA IR	$1.3 \pm 0.3$	$1.4 \pm 0.2$	NS
Log (hsCRP) (mg/L)	$-0.1 \pm 0.5$	$0.3 \pm 0.4$	0.009
Adiponectin (ng/mL)	$4.3 \pm 2.3$	$5.3 \pm 4.3$	NS
Leptin (ng/mL)	$5.4 \pm 4.1$	$22.6 \pm 18.0$	< 0.001
TNF- $\alpha$ (pg/mL)	$1.5 \pm 1.3$	$1.6 \pm 1.7$	NS
IL-6 (pg/mL)	$2.1 \pm 1.5$	$2.6 \pm 1.7$	NS

SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; ApoA, apoprotein-A; ApoB, apoprotein-B; hs CRP, high sensitivity C-reactive protein; TNF- $\alpha$  tumor necrosis factor- $\alpha$ ; IL-6, interleukin-6; NS, non-significant.



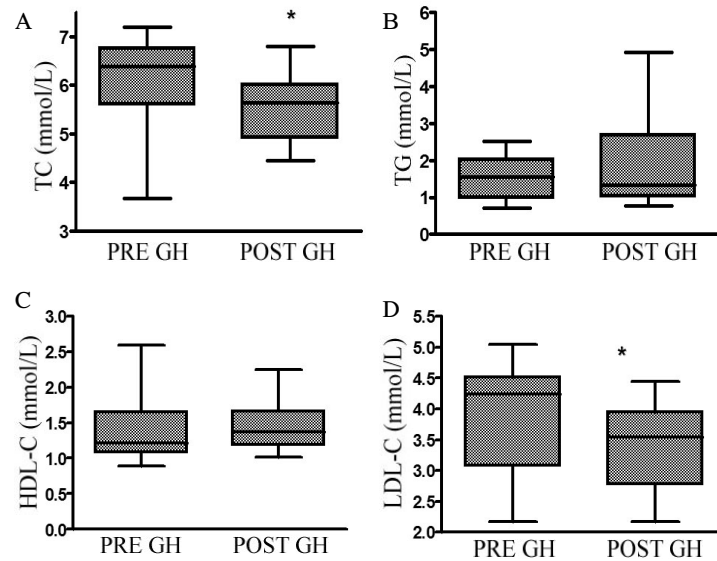
**Fig. 1.** The changes of fat mass (FM) (A), lean body mass (LBM) (B), bone mineral density (BMD) (C) before (pre GH) and after 6 months (post GH) of growth hormone (GH) therapy. The level of fat mass significantly decreased and lean body mass significantly increased after 6 months of GH therapy. \*  $P < 0.05$  vs. pre GH.

22.6 ± 18.0 ng/mL,  $P < 0.001$ ), log (hs-CRP) ( $-0.1 \pm 0.5$  vs  $0.3 \pm 0.4$ ,  $P = 0.0087$ )는 의미있게 높았다. 그러나 정상 성인과 성장호르몬 결핍 환자에서 수축기 혈압 및 이완기 혈압, HDL-C, ApoA, ApoB, 트리글리세리드, 공복 혈당, 공복 인슐린, HOMA-IR, IL-6, adiponectin, TNF- $\alpha$ 는 의미 있는 차이를 보이지 않았다(Table 1).

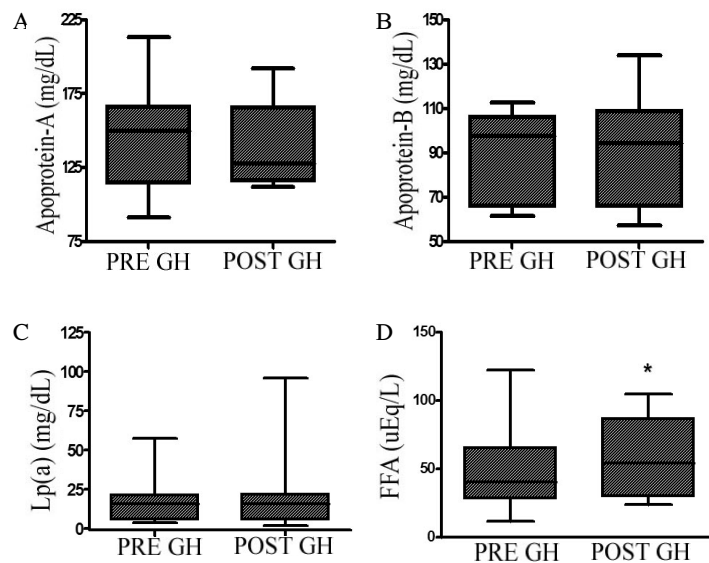
## 2. 성장호르몬 치료 후 임상적 지표의 변화

성장호르몬 투여군에서 IGF-I는 치료전 102.6 ± 34.4 ng/mL에서 성장호르몬 치료 6개월 후 392.0 ± 159.5 ng/mL로 의미있게 증가되었다( $P = 0.0002$ ).

체성분 분포에 있어서는 지방량이 27.15 ± 9.61 kg에서 25.1 ± 9.89 kg으로 의미있게 감소되었으며( $P = 0.0017$ ), 제지방량은 38.46 ± 8.395 kg에서 40.18 ± 9.263 kg으로



**Fig. 2.** The change of total cholesterol (TC) (A), triglyceride (TG) (B), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) (C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) (D) before (pre GH) and after 6 months (post GH) of growth hormone (GH) therapy. The level of total cholesterol and LDL-C levels significantly decreased after 6 months of GH therapy. \*  $P < 0.05$  vs. pretreatment with GH.



**Fig. 3.** The change of apolipoprotein-A (A), apolipoprotein-B (B), lipoprotein (a) [Lp(a)] (C), free fatty acid (FFA) (D) before (pre GH) and after 6 months (post GH) of GH therapy. Free fatty acid level significantly increased after 6 months of GH therapy. \*  $P < 0.05$  vs pre GH,

의미있게 증가하였으나( $P = 0.0161$ ), 골밀도는 의미있는 차이를 보이지 않았다(Fig. 1).

지질대사에 있어서 총콜레스테롤은  $6.0 \pm 0.9$ 에서  $5.5 \pm 0.1$  mmol/L로 의미있게 감소하였으며( $P = 0.004$ ), LDL-C은  $3.9 \pm 0.9$ 에서  $3.3 \pm 0.1$  mmol/L로 의미있게 감소하였다( $P = 0.001$ ) 또한 유리지방산이  $49.8 \pm 5.4$ 에서  $58.4 \pm 3.2$   $\mu$ Eq/L로 의미있게 증가하였다( $P = 0.049$ ). 그러나 트리글리세리드, HDL-C, ApoA, ApoB, Lp(a)는 의미있는 차이를 보이지 않았다(Fig. 2, 3). 당 대사에서는 공복 혈당과 인슐린 및 HOMA-IR은 성장호르몬 치료 전후에 의미있는 차이를 보이지 않았다.

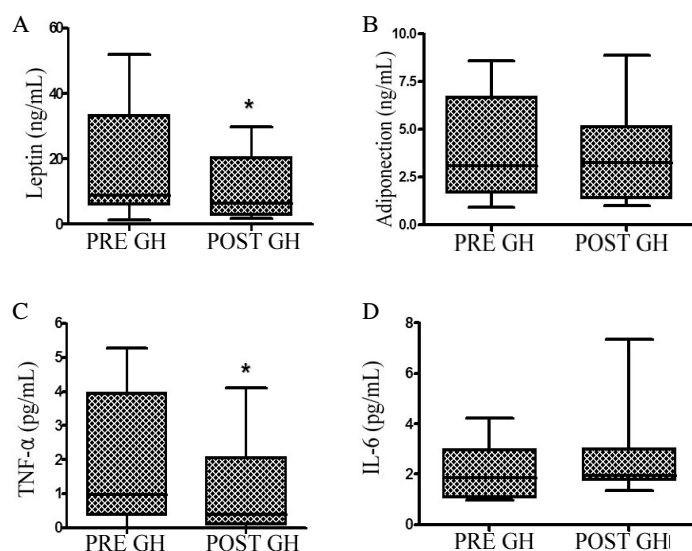
아디포사이토카인 중 성장호르몬 치료 전에 비해 치료 6개월째, leptin은  $17.62 \pm 2.47$  ng/mL에서  $13.47 \pm 1.53$  ng/mL ( $P = 0.013$ )로, TNF- $\alpha$ 는  $1.85 \pm 0.32$  pg/mL에서  $1.09 \pm 0.23$  pg/mL ( $P < 0.001$ )로 의미있게 감소하였으나,

adiponectin, IL-6은 의미있는 차이를 보이지 않았다(Fig. 4).

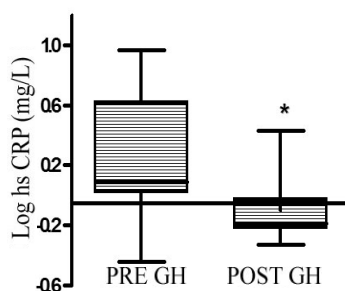
수축기 혈압과 이완기 혈압은 의미있는 차이를 보이지 않았다. 그 이외에 심혈관질환의 위험 인자로 Log(hs-CRP)는 성장호르몬 치료 전( $0.24 \pm 0.44$  Log mg/L)에 비해 치료 이후( $-0.06 \pm 0.24$  Log mg/L) 의미있게 감소하였다( $P = 0.0001$ )(Fig. 5).

심초음파를 이용한 심장의 기능에 있어서는 성장호르몬 치료 전 EF, LVPW, E/A, IVS는 모두 정상치 안에 있었고 성장호르몬 치료 후 EF, LVPW는 증가하는 경향을 보였으나, 통계학적으로 의미있는 차이를 보이지 않았으며, E/A ratio와 IVS는 의미있는 차이를 보이지 않았다. 또한 경동맥에서 측정된 내중막두께도 의미있는 차이를 보이지 않았다.

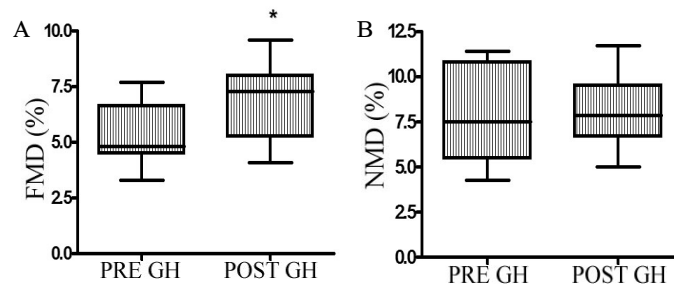
내피 세포의 기능을 나타내는 FMD는 의미있게 증가하였으나( $P = 0.0051$ ), NMD는 의미있는 차이를 보이지 않았다(Fig. 6).



**Fig. 4.** The changes of leptin (A), adiponectin (B), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) (C), interleukin-6 (IL-6) (D) before (pre GH) and after 6 months (post GH) of growth hormone (GH) therapy. Leptin and TNF- $\alpha$  levels significantly decreased after 6 months of GH therapy. \*  $P < 0.05$  vs. pre GH.



**Fig. 5.** The change of hs-CRP level before (pre GH) and after 6 months (post GH) of growth hormone (GH) therapy. hs-CRP levels significantly decreased at 6 months. \*  $P < 0.05$  vs. pre GH.



**Fig. 6.** The changes of flow mediated vasodilation (FMD) (A), nitroglycerin mediated vasodilation (NMD) (B) before (pre GH) and after 6months (post GH) of growth hormone (GH) therapy. FMD level increased significantly after 6 months of GH therapy. \*  $P < 0.05$  vs. pre GH.

## 고 찰

성장호르몬 결핍증이 동반된 뇌하수체기능저하증 환자는 일반인에 비해 사망률이 높으며, 이는 주로 심혈관 질환에 의한다고 보고되어 왔다[1~6]. 특히 성장호르몬 결핍증 환자에서 심혈관 질환의 증가는 비만, 인슐린 저항성, 내당능 장애, 지질대사 이상, 혈액의 응집력 증가 때문이라고 보고되었다[1]. 본 연구는 성장호르몬 결핍증 환자를 대상으로 죽상경화증의 지표 및 위험인자가 증가되어 있음을 확인하였고, 지질 대사 호전, 당 대사, 염증의 지표 및 지방 세포에서 분비되는 아디포사이토카인의 변화를 통해 죽상경화증의 위험 인자 및 지표 그리고 심장과 혈관 기능의 호전을 확인하였으나, 성장호르몬 치료 후 심장 기능은 차이를 보이지 않았다.

죽상경화증은 고혈압, 당뇨병, 고지혈증, 흡연, 복부비만과 같은 위험인자에 의해 진행되며, 죽상경화증이 진행됨에 따라 hsCRP의 증가, 혈관 내피세포의 기능이상, 내중막두께의 증가 등이 관찰된다.

혈압은 심박출량과 말초 혈관 저항성에 의해 결정되므로 성장호르몬 결핍증 환자에서 혈압에 대한 측면을 분석 시에는 심장의 구조 및 기능뿐 아니라 혈관의 기능이 같이 고려되어야 한다. 본 연구에서는 모든 환자에서 성장호르몬 치료 전후에 심장의 구조 및 기능은 정상 범위에 있었고, 소아기에 발병한 2명 또한 치료 전부터 EF, IVS, LVPW, E/A ratio는 정상 범위 내 있었고, 치료 이후에도 모두 의미있는 차이를 보이지 않았다. 다른 연구에서는 성장호르몬이 결핍된 환자에서 심장 구조 및 기능 이상이 보고되었으나[11], 성장호르몬 치료 후 좌심실 질량(left ventricular mass, LVM), IVS, LVPW, stroke volume, EF의 증가 소견을 보이나, E/A ratio, isovolumic relaxation time, left ventricular end-systolic diameter는 유의한 차이를 보이지 않았다[11,12]. 실제 IGF mRNA가 심장의 외심막과 관상 동맥에서도 국소적으로 발현되므로[13], 심장의 기능 및 구조에 대해서도 성장호르몬이 직접적인 영향을 미칠 것으로 생각된다.

다[1,14]. 특히 발병시기에 따라 차이를 보였는데 소아기에 발병한 경우 LVM에 있어 의미있는 감소가 보고되었고[15], 성장호르몬 치료 후에 LVPW의 의미있는 증가되었으나, 심장의 수축기 기능과 관련된 EF나 이완기 기능과 관련된 E/A ratio에는 성장호르몬 결핍 시 정상인과 차이가 없었고 치료 후에도 변화가 없었다[16].

또한 IGF-I이 내피세포에도 영향을 주게 되는데, 혈관의 중막 평활근 세포에서 국소적으로 분비되며 내피 세포의 IGF-I 결합 부위에 붙어서 산화질소의 생성을 자극하여 결국 혈관을 확장시키고, 혈관의 장력을 유지 및 혈류를 조절하는 작용을 하는 것으로 알려져 있다. 성장호르몬이 결핍된 환자에서 내피세포의 기능에 대해 FMD를 측정했던 Pfeifer 등[17]의 보고에서는 성장호르몬 결핍증 환자에서 보였던 감소 소견이 성장호르몬 치료 3개월 이후에 정상으로 변화하였으며, 18개월까지 계속 호전됨을 보였다. Christ 등[18]과 Evans 등[19]의 연구에서도 성장호르몬 치료 이후에 유사한 호전 양상을 보였다. 그러나 성장호르몬 치료 후 NMD의 변화에 대해서는 알려진 바 없다. 본 연구에서도 FMD는 성장호르몬 치료 이후에 의미있게 증가하였으나, NMD는 의미있는 변화를 보이지 않았다.

성장호르몬 결핍증 환자의 혈압에 대해서는 수축기 혈압이 낮다는 보고도 있고[20], 더 높은 혈압을 보인다는 결과도 있으며[21], 본 연구결과와 같이 정상 성인과 차이가 없다는 보고도 있다[22]. 그리고 성장호르몬 치료 후 이완기 혈압은 감소하거나[23], 변화를 보이지 않음이 보고되었다[24,25]. 본 연구에서도 성장호르몬 결핍증 환자에서 치료 전에 심장의 구조 및 기능, 그리고 혈관내피세포의 기능이 모두 정상 범위에 있었으며, 성장호르몬 치료 후에도 심장의 구조 및 기능에는 의미있는 차이가 없었다. 내피세포 기능에 있어 성장호르몬 치료 후에 FMD의 의미있는 향상이 관찰되었지만, 성장호르몬 치료 전에 혈압이 모든 환자에서 정상 범위에 있었으므로 성장호르몬 치료 후에도 혈압의 유의한 변화가 관찰되지 않았던 것으로 생각된다.

당대사에 있어 본 연구 결과에서는 정상 성인에 비해 성장호르몬 결핍증 환자에서 공복 인슐린, 공복 혈당 및 HOMA-IR은 의미 있는 차이를 보이지 않았고, 성장호르몬 치료 후에도 공복 시 혈당과 인슐린 및 HOMA-IR이 의미 있는 변화를 보이지 않았다. 대개 성장호르몬 결핍증 환자들은 정상인과 달리 내당능 장애, 인슐린저항성 증가, 고혈당으로 인한 당뇨병이 더 많이 나타난다고 보고되며, 특히 성장호르몬 결핍증 환자들은 지방량의 증가 및 복부 비만, 제지방량의 감소, 지질대사의 이상 소견, 대혈관 질환의 급격한 악화 등과 같이 인슐린저항성 증후군의 전형적인 모습을 보여준다고 한다. 하지만 Svensson 등[26]과 Johansson 등[27]의 연구에 의하면, 성장호르몬 결핍증 환자를 대상으로 BMI와 성별, 나이가 각기 비슷한 정상 대조군을 비교한 결과 공복 혈당과 공복 인슐린 및 HOMA-IR이 각기 의미 있는 차이를 보이지 않는 것으로 보고되어 본 연구와 비슷한 결과를 보고하였다. 또한 성장호르몬 치료 후에는 공복 시 혈당과 인슐린은 3개월 후에 증가하였으나, 12개월 이후에는 복부 비만이 개선되면서 다시 치료 시작 전과 차이가 없음을 보였다[28]. 10명의 성장호르몬 결핍증 환자를 대상으로 한 연구에서도 성장호르몬 투여 1주 후에는 공복 시 혈당과 인슐린은 증가하는 듯 하였으나, 3주 이후에는 다시 정상으로 돌아왔다는 연구 결과가 있다[29]. 그리고 한 연구 결과에서는 1년간 성장호르몬 투여 후, 공복 시 혈당과 인슐린 및 HOMA-IR이 의미 있는 변화를 보이지 않았다[27]. 그래서 지금까지의 당대사의 연구 결과들을 요약해 보면, 성장호르몬의 효과는 초기 3개월까지는 공복 혈당 및 인슐린의 일시적인 상승을 보이기도 하지만, 복부 비만의 개선으로 장기적인 6개월 이상의 치료 효과에서는 공복 혈당 및 인슐린이 초기와 비슷하거나, 오히려 인슐린저항성이 개선되는 효과가 관찰되고 있다[28]. 그러므로 본 연구에서도 6개월째 검사한 인슐린과 공복혈당 수치는 성장호르몬 치료 전에 비해 증가되지 않았다.

심혈관 위험 인자들 중 hs-CRP는 죽상경화증과 관련된 염증 인자이며 심혈관질환을 예견하는 지표이다. 40명의 성장호르몬 결핍환자를 대상으로 18개월간의 성장호르몬 치료 후 hs-CRP가 의미 있게 감소하는 결과를 보여주었다[25]. 국내 연구에서도 정상 성인에 비해 성장호르몬 결핍증 환자에서 hs-CRP가 증가됨이 보고되었고, 37명의 성장호르몬 결핍환자를 대상으로 3개월간 성장호르몬 치료를 한 이후에 hs-CRP가 의미 있게 감소하는 소견을 보여주었다[30]. 본 연구에서도 같은 결과를 보였다. 그러나 성장호르몬 치료 후 이러한 감소 소견이 성장호르몬이나 IGF-I의 직접적인 효과인지 다른 심혈관 위험인자들을 교정함에 따른 간접적인 효과에 의한 것인지 그 원인에 대해서는 아직까지 확실치 않은 상태이다.

지질 대사에 있어서 본 연구 결과에서는 성장호르몬 결핍

증 환자가 정상 성인에 비해 총콜레스테롤, LDL-C만이 유의하게 증가되었으며, 성장호르몬 치료 후에는 총콜레스테롤, LDL-C의 유의한 감소를 보여주었다. 다른 연구에서는 성장호르몬 결핍증 환자가 정상 성인에 비해 총콜레스테롤, LDL-C, ApoB 및 트리글리세리드는 증가되고 HDL-C와 ApoA는 감소된다는 결과가 있으며[8,31], 또 ApoB와 Lp(a)가 유의한 차이를 보이지 않았다는 보고도 있다[12]. 본 연구결과와 비슷하게 성장호르몬 치료 후에는 총콜레스테롤, LDL-C는 감소 소견을 보임을 보고한 바 있으며[23], 또한 HDL-C는 성장호르몬 치료 후 증가[23], 또는 본 연구 결과처럼 의미 있는 변화를 보이지 않음[9]으로 보고된 바 있다. Lp(a)는 성장호르몬 치료 후, 증가 또는 변화가 없다는 다양한 보고가 있다[31]. 본 연구는 Lp(a)가 의미 있는 변화를 보이지 않았다. 유리지방산은 성장호르몬 투여 시 지방 분해를 증가시켜서 혈액 내 증가된다는 보고가 있으며[32], 본 연구 결과에서도 의미 있게 증가하였다.

체구성 성분의 변화에 대한 성장호르몬 효과는 성장호르몬 치료 이후 지방 분해를 증가시켜 체지방량이 치료 6개월 이후 감소하고, 제지방량은 증가하는 양상이 보고되었다[33]. 17명의 성장호르몬 결핍환자를 대상으로 1년간 성장호르몬을 치료한 연구에서도 역시 지방 중량은 증가하고, 제지방 중량은 감소하였다[27]. 본 연구 결과에서도 지방 중량은 의미 있게 감소하고, 제지방 중량은 의미 있게 증가하였다. 골밀도는 특정 부위가 아닌 전체 골량을 측정하였으며 본 연구에서는 의미 있는 변화는 없었다. 대개 성장호르몬 결핍증 환자에서는 골밀도가 감소되어 있으며, 성장호르몬 치료를 받은 후에는 처음 6개월째는 골밀도가 저하되었다가 다시 1년째에는 정상으로 돌아오며 그 후에는 점차 증가한다는 보고가 있다[33]. 본 연구에서 골밀도에 의미 있는 차이가 없었던 것은 기간이 6개월로 짧았기 때문으로 생각된다.

지방세포에서 분비하는 아디포사이토카인들은 성장호르몬 치료 후 체지방량의 감소가 관찰되므로 이에 따른 변화가 예상되었다. 아디포사이토카인 중에서 adiponectin은 비만할수록 감소하며, 심혈관 질환의 위험도와 음의 상관관계가 있다. 그러므로 복부비만이 심한 성장호르몬 결핍증 환자에서 성장호르몬 치료 후에는 adiponectin 수치가 상승할 것으로 생각되나, 실제 Giavoli 등의 연구에 의하면 17명의 성장호르몬 결핍증 환자를 대상으로 한 연구에서 나이, 성별, BMI가 비슷한 정상 대조군과 유의한 차이를 보이지 않았으며[34], 본 연구도 같은 결과를 보였다. 그리고 성장호르몬 치료 이후에 adiponectin의 변화는 유의한 차이를 보이지 않는다는 연구 결과와[27], 여성에서만 증가하였다는 보고도 있고[35], 17명의 성장호르몬 결핍증 환자에게 1년의 장기간의 치료 이후에 증가하는 연구 결과도 보고되었다[34]. 그러나 본 연구 결과에서는 성장호르몬 치료 후 의미 있는 변화를 보이지 않았으며 성장호르몬과 adiponectin에 대한 관련성



은 더 연구되어야 한다.

Leptin은 본 연구 결과에서 정상 대조군에 비해 성장호르몬 결핍증 환자에서 유의하게 높았으며, 1년간 성장호르몬 치료 이후에 의미있게 감소하였다. Leptin은 비만한 군에서 증가되며, leptin 저항성이 기여할 것으로 생각된다. 성장호르몬 결핍증 환자는 대개 인슐린저항성 증후군과 유사한 임상 양상을 보이므로 대부분의 다른 연구들에서도 대조군에 비해 leptin이 증가되었다[6,37]. 하지만 일부 연구에서 정상 대조군에 비해 유의하게 감소된 소견을 보이거나[34], 나이, 성별이 같은 정상 대조군과 유의한 차이를 보이지 않았다는 보고도 있다[38]. 그리고 성장호르몬 치료 후에는 본 연구에서 leptin이 의미있게 감소하였는데 이는 체지방량의 감소 때문으로 생각된다.

TNF- $\alpha$ 는 Bulow 등[38]에 의하면 성장호르몬 결핍증 환자에서 정상 대조군과 유의한 차이를 보이지 않았다. 본 연구도 같은 결과를 보였다. 그러나 성장호르몬 투여 후 TNF- $\alpha$ 의 효과에서는 지금까지 정확한 연구 결과가 없었으나, 본 연구에서는 의미있게 감소되는 소견을 보였으며, 이 또한 체지방량의 감소 때문으로 생각된다. IL-6는 비만할수록 증가된다는 보고가 있으나, 실제로는 지방조직에서 분비되는 것이 아니고 지방조직에 있는 대식세포에서 분비되며, 이는 전신 혈액에서 유의한 차이를 보이지 않지만 대개 지방조직의 국소적인 부위에서는 차이를 보이는 것으로 알려져 있다. 본 연구는 IL-6이 성장호르몬 결핍증 환자에서 대조군과 의미 있는 차이를 보이지 않았는데 이는 전신 혈액에서의 수치이므로 국소적인 지방조직의 수준을 반영하지 못한 것으로 생각된다. 다른 연구에서도 정상 대조군에 비해 10명의 성장호르몬 결핍증 환자에서 증가되었으나, 성장호르몬 치료 이후에는 유의한 차이를 보이지 않았다고 보고되고 있다[17].

경동맥 내중막두께에 있어 본 연구에서는 성장호르몬 6개월 치료 이후에 의미있는 변화를 보이지 않았다. 하지만 21명의 성장호르몬 결핍증 환자에게 2년간 성장호르몬 치료를 한 후에 내중막두께는 감소한다는 연구 결과가 보고되었다[17,39]. 그러나 본 연구의 결과는 성장호르몬 치료 기간이 6개월로 내중막두께의 변화를 보이기에는 기간이 짧았기 때문으로 생각된다.

결론적으로 성장호르몬 결핍증 환자는 정상 성인에 비해 총콜레스테롤, LDL-C, hs-CRP, leptin이 유의하게 높았다. 또한 성장호르몬 결핍증 환자에게 성장호르몬 6개월 치료 후 지방중량, 총콜레스테롤, LDL-C, leptin, TNF- $\alpha$ , hs-CRP의 유의한 감소와, 체지방량, 유리지방산, FMD의 유의한 증가를 확인함으로써 심혈관질환의 위험인자를 개선시키고 심장 및 혈관 기능을 향상시킨다는 점을 알 수 있었다. 그러나 본 연구의 결과는 환자의 수가 적을 뿐만 아니라, 6개월이라는 짧은 기간의 추적관찰이기에 앞으로 좀더 많은 수의 환자들을 대상으로 장기간의 성장호르몬 치료 효과에 대한 연

구가 필요할 것으로 생각된다.

## 요 약

**목적:** 성장호르몬 결핍증이 있는 뇌하수체기능저하증 환자에서 심혈관 질환에 의한 사망률이 높은 것으로 알려져 있다. 이에 본 저자는 심혈관 위험 인자, 아디포사이토카인에 대한 성장호르몬의 효과를 알아보고자, 성장호르몬 결핍증 성인과 정상 성인을 먼저 비교하고, 성장호르몬 결핍증 환자에게 6개월간 성장호르몬 투여 후에 전후 결과를 비교하였다.

**방법:** 대상 환자는 성장호르몬 이외에 부족한 뇌하수체 호르몬의 대체요법을 1년 이상 시행 받아 온 성장호르몬이 결핍된 뇌하수체기능저하증 성인 13명으로 하였다. 성장호르몬 투여 전, 나이 및 성별이 비슷한 13명의 정상 성인과 지질대사, 당대사, 심혈관 질환의 위험 인자 및 adiponectin, leptin, TNF- $\alpha$ , IL-6 등의 아디포사이토카인들을 측정하여 비교하였다. 그리고, 성장호르몬 결핍증 환자에게 성장호르몬 1 U/day를 6개월간 투여하고, 투여 전후로 IGF-I, 혈압, 체조성, 지질 대사, 당 대사, 심혈관 위험 인자인 hs-CRP, adiponectin, leptin, TNF- $\alpha$ , IL-6를 조사하였고, 심장의 구조 및 기능, FMD, NMD를 측정하였다.

**결과:** 성장호르몬이 결핍된 뇌하수체기능저하증 환자는 정상 성인에 비해 총콜레스테롤 ( $P = 0.002$ ), LDL-C ( $P = 0.036$ ), hs-CRP ( $P = 0.0087$ ), 그리고 leptin ( $P < 0.001$ )이 의미있게 높았다. 그러나 정상 성인과 성장호르몬 결핍 환자에서 수축기 및 이완기 혈압, HDL-C, apoA, apoB, 트리글리세리드, 공복 혈당, HOMA-IR, adiponectin, TNF- $\alpha$ , IL-6은 의미있는 차이를 보이지 않았다.

성장호르몬 치료 6개월 후 지방량( $P = 0.0017$ ), 총콜레스테롤( $P = 0.004$ ), LDL-C( $P = 0.001$ ), leptin ( $P = 0.013$ ), TNF- $\alpha$  ( $P < 0.001$ ), hs-CRP ( $P = 0.0001$ )가 유의하게 감소하였고, 체지방량( $P = 0.0161$ ), 유리지방산( $P = 0.049$ ), FMD ( $P = 0.0051$ )는 유의하게 증가하였다. 그러나 수축기 및 이완기 혈압, 골밀도, 트리글리세리드, HDL-C, apoA, apoB, LP (a), 공복 혈당 및 공복 인슐린에 의한 HOMA-IR, EF, LVPW, E/A ratio, IVS, NMD, 내중막두께, adiponectin, IL-6 등은 의미있는 변화를 보이지 않았다.

**결론:** 성장호르몬 결핍증을 가진 성인 뇌하수체기능저하증 환자에게 6개월의 성장호르몬 치료 후 심혈관질환의 위험 인자들이 개선됨을 확인하였다.

## 참 고 문 헌

1. Colao A, Marzullo P, Di Somma C, Lombardi G:

- Growth hormone and the heart. *Clin Endocrinol* 54: 137-154, 2001
2. Rosen T, Bengtsson BA: Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet* 336: 285-288, 1990
3. Bulow B, Hagmart L, Mikoczy Z, Nordstrom CH, Erfurth EM: Increased cerebrovascular mortality in patients with hypopituitarism. *Clin Endocrinol* 46:75-81, 1997
4. Wuster C, Slniczka E, Ziegler R: Increased prevalence of osteoporosis and arteriosclerosis in conventionally substituted anterior pituitary insufficiency: need for additional growth hormone substitution? *Klin Wochenschr* 69:769-773, 1991
5. Nilsson B, Gustavsson-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
6. Erfurth EM, Hagmar L: Cardiovascular mortality among pituitary insufficient patients. *Clin Endocrinol* 49:271-272, 1998
7. Rosen T, Wilhelmsen L, Bengtsson BA: Altered lipid pattern explains increased cardiovascular mortality in hypopituitary patients with growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol* 48:525-526, 1998
8. Kim SW: The growth hormone & cardiovascular disease. *J Kor Soc Endocrinol* 19:616-622, 2004
9. Chung YS, Lee HC, Ahn KJ, Lee EJ, Lim SK, Kim K R, Huh KB, Hwang SK, Paik IK, Lee JH, Lee YH: The effects of growth hormone therapy in adult patients with growth hormone deficiency. *Korean J Med* 43:785-798, 1992
10. Choi HS, Kim SS, Ko KJ, Lee EJ, Park IW, Park TW, Han SG, Woo ML, Cho JH, Hong SI, Kim HJ, Cha BS, Won YJ, Lee HC: The effects of growth hormone administration on the markers of cardiovascular disease in growth hormone deficient adults. *Korean J Med* 68:519-527, 2005
11. Maison P, Chanson P: Cardiac effects of growth hormone in adults with growth hormone deficiency: a meta-analysis. *Circulation* 108:2648-2652, 2003
12. Abdu TA, Neary R, Elhadd TA, Akber M, Clayton RN: Coronary risk in growth hormone deficient hypopituitary adults: increased predicted risk is due largely to lipid profile abnormalities. *Clin Endocrinol* 55:209-216, 2001
13. Celermajor DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE: Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 340:1111-1115, 1992
14. Timsit J, Riou B, Bertherat J, Wisniewsky C, Kato NS, Weisberg AS, Lubetzki J, Lecarpentier Y, Winegrad S, Mercadier JJ: Effects of chronic growth hormone hypersecretion on intrinsic contractility, energetics, isomyosin pattern, and myosin adenosine triphosphatase activity of rat left ventricle. *J Clin Invest* 86:507-515, 1990
15. Shulman DI, Root AW, Diamond FB, Bercu BB, Martinez R, Boucek RJ Jr: Effects of one year of recombinant human growth hormone (GH) therapy on cardiac mass and function in children with classical GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 88:4095-4099, 2003
16. Salerno M, Esposito V, Spinelli L, Di Somma C, Farina V, Muzzica S, de Horatio LT, Lombardi G, Colao A: Left ventricular mass and function in children with GH deficiency before and during 12 months GH replacement therapy. *Clin Endocrinol* 60:630-636, 2004
17. Pfeifer M, Verhovec R, Zizek B, Prezelj J, Poredos P, Clayton RN: Growth hormone treatment reverses early atherosclerotic changes in GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab* 84:453-457, 1999
18. Christ ER, Chowienzyk PJ, Sonksen PH, Russel-Jones DL: Growth hormone replacement therapy in adults with growth hormone deficiency improves vascular reactivity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 51:21-25, 1999
19. Evans LM, Davies JS, Anderson RA, Ellis GR, Jackson SK, Lewis MJ, Frenneaux MP, Rees A, Scanlon MF: The effect of GH replacement therapy on endothelial function and oxidative stress in adult growth hormone deficiency. *Eur J Endocrinol* 142:254-262, 2000
20. Merola B, Cittadini A, Colao A, Longobardi S, Fazio S, Sabatini D, Sacca L, Lombardi G: Cardiac structural and functional abnormalities in adult patients with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 77:1658-1661, 1993
21. Rosen T, Eden S, Larson G, Wilhelmsen L, Bengtsson BA: Cardiovascular risk factors in adult patients with

- growth hormone deficiency. *Acta Endocrinol (Copenh)* 129:195-200, 1993
22. Amato G, Carella C, Fazio S, La Montagna G, Cittadini A, Sabatini D, Marciano-Mone C, Sacca L, Bellastella A: Body composition, bone metabolism and heart structure and function in growth hormone (GH) deficient adults before and after GH replacement therapy at low doses. *J Clin Endocrinol Metab* 77: 1671-1676, 1993
23. Caidahl K, Eden S, Bengtsson BA: Cardiovascular and renal effects of growth hormone. *Clin Endocrinol (Oxf)* 40:393-400, 1994
24. Beshyah SA, Shahi M, Skinner E, Sharp P, Foale R, Johnston DG: Cardiovascular effects of growth hormone replacement therapy in hypopituitary adults. *Eur J Endocrinol* 130:451-458, 1994
25. Thuesen L, Jorgensen JO, Muller JR, Kristensen BO, Skakkebaek NE, Vahl N, Christiansen JS: Short and long-term cardiovascular effects of growth hormone therapy in growth hormone deficient adults. *Clin Endocrinol (Oxf)* 41:615-620, 1994
26. 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
27. Johansson JO, Fowelin J, Landin K, Lager I, Bengtsson BA: Growth hormone -deficient adults are insulin resistance. *Metabolism* 44:1126-1129, 1995
28. Hana V, Silha JV, Justova V, Lacinova Z, Stepan JJ, Murphy LJ: The effects of GH replacement in adult GH-deficient patients: changes in body composition without concomitant changes in the adipokines and insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxf)* 60:442-450, 2004
29. O'Neal DN, Kalfas A, Dunning PL, Christophaeer MJ, Sawyer SD, Ward GM, Alford F: The effect of 3 months of recombinant human growth hormone therapy on insulin and glucose mediated glucose and insulin secretion in GH-deficient adults: a minimal model analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 79:975-983, 1994
30. Klibanski A: Growth hormone and cardiovascular risk markers. *Growth Horm IGF Res* 13(suppl A):S109-S115, 2003
31. Beshyah SA, Johnston DG: Cardiovascular disease and risk factors in adults with hypopituitarism *Clin Endocrinol (Oxf)* 50:1-15, 1999
32. Johansson JO, Wiren L, Oscarsson J, Bengtsson BA, Johansson G: Growth hormone (GH) replacement in GH-deficient adults: a crossover trial comparing the effect on metabolic control, well-being and compliance of three injections per week versus daily injections. *Growth Horm IGF Res* 13:306-315, 2003
33. Baum HB, Biller BM, Finkelstein JS, Cannistraro KB, Oppenheim DS, Schoenfeld DA, 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
34. Giavoli C, Cappiello V, Corbetta S, Ronchi CL, Morpurgo PS, Ferrante E, Beck-Peccoz P, Spada A: Different effects of short- and long-term recombinant hGH administration on ghrelin and adiponectin levels in GH-deficient adults. *Clin Endocrinol (Oxf)* 61:81-87, 2004
35. Eden Engstrom B, Burman P, Holdstock C, Karlsson FA: Effects of growth hormone (GH) on ghrelin, leptin, and adiponectin in GH-deficient patients. *J Clin Endocrinol Metab* 88:5193-5198, 2003
36. al-Shoumer KA, Anyaoku V, Richmond W, Johnston DG: Elevated leptin concentrations in growth hormone-deficient hypopituitary adults. *Clin Endocrinol (Oxf)* 47:153-159, 1997
37. Norrelund H, Gravholt CH, Englaro P, Blum WF, Rascher W, Christiansen JS, Jorgensen JO: Increased levels but preserved diurnal variation of serum leptin in GH-deficient patients: lack of impact of different modes of GH administration. *Eur J Endocrinol* 138: 644-652, 1998.
38. Bulow B, Ahren B, Erfurth EM: Increased leptin and tumour necrosis factor alpha per unit fat mass in hypopituitary women without growth hormone treatment. *Eur J Endocrinol* 145:737-742, 2001
39. Borson-Chazot F, Serusclat A, Kalfallah Y, Ducottet X, Sassolas G, Bernard S, Labrousse F, Pastene J, Sassolas A, Roux Y, Berthezene F: Decrease in carotid intima-media thickness after one year growth hormone (GH) treatment in adults with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 84:1329-1333, 1999