

성인에서 L-dopa 자극 검사에 의한 성장호르몬 분비능 평가와 관련된 요인

*미즈메디병원 가정의학과, ***내과, **영동세브란스병원 가정의학과,
****을지대학병원 가정의학과

이덕철* · 이혜리** · 오기원*** · 오은숙*** · 최영은**** · 문선임*

요 약

연구배경: 정상 성인에서 성장호르몬은 매 10년마다 14%가 감소하며 60세 이상의 노인 대부분이 뇌하수체 저하증 환자와 구분하기 어려울 정도로 성장호르몬 분비가 감소하는 것으로 알려져 있다. 본 연구는 성인에서 L-dopa 자극 검사 후 성장호르몬 분비능과 관련된 요인을 알아보고자 실시하였다.

방법: 45세 이상 성인 남녀 198명을 대상으로 L-dopa 자극 검사 후 대상 환자들의 신체 계측 치와 체지방률, 체지방량, 제지방량, 요추부 골 밀도, 콜레스테롤, 중성지방, 공복혈당, 남성호르몬, 난포자극 호르몬, 혈압측정치, 나이, 인슐린양 성장인자-1을 비교인자로 하여 성장호르몬 분비능과 관련된 요인을 알아보았다. 또한 최대 자극치 5 μ g/L 이하를 성장호르몬 결핍 군으로 정의하여 성장호르몬 결핍 군의 특성을 상관분석, T 검정을 통해 알아보았다. 또한 로지스틱 회귀 분석을 통해 성장호르몬 결핍 군과 관련이 있는 비교인자와 비차 비를 구하였다.

결과: 성장호르몬 결핍군의 빈도는 여자(53.8%)가 남자(24.8%)보다 많았으나(P<0.001), 연령층별로 유의한 차이가 없었다. 성장호르몬 최대 자극치도 남자가 여자에 비해 유의하게 높았다. L-dopa 자극 후 성장호르몬 분비는 비만 관련 인자들과 유의한 상관관계를 보였으며 특히 체지방률은 남자(r=-0.40, P<0.0001)와 여자(r=-0.36, P<0.0001) 모두에서 가장 높은 상관관계를 보였다. 남자는 허리 엉덩이 둘레, 여자는 허리둘레, 허리 엉덩이 둘레, 체질량지수, 체지방률, 체지방량의 평균치가 성장호르몬 결핍 군에서 유의하게 높았다. 로지스틱 회귀분석에서 성장호르몬 결핍 군과 관련이 있는 인자는 성별(여자)과 복부 비만으로 비차 비는 각각 3.0과 2.9이었다.

결론: L-dopa 자극 검사에 의한 성장호르몬 결핍과 관련이 있는 요인은 성별과 비만 관련인자들, 특히 복부 비만이였다. (가정의학회지 2002;23:1114-1123)

중심단어: 성인 성장호르몬 결핍증, 성장호르몬, 노화

서 론

성인에서 성장호르몬의 역할은 1980년대 후반부터 알려지기 시작했는데 체성분의 유지, 지질대사 조절,

골 밀도 유지, 운동력 강화 및 정서적 안정감 등 신체의 여러 가지 생리적 기능의 조절에 관여하는 것으로 알려져 있다.¹⁻⁶⁾

성장호르몬의 분비는 사춘기에 정점을 이루며 약 21세부터 감소하기 시작하여 그 이후 10년에 약 14%씩 감소하며⁷⁾ 50세 이상의 정상 성인의 경우 약 25%에서 24시간 성장호르몬 분비가 검출되지 않을 정도로 미미하고⁸⁾ 60세 이상의 노인에서는 대부분이 24시간 성장호르몬 분비가 뇌하수체에 병변을 갖고 있는 뇌하수체 저하증 환자와 구분하기 어려운 상태에

접수일: 2002년 8월 2일, 승인일: 2002년 9월 3일
교신저자: 이혜리

Tel: 02-3497-3480, Fax: 02-3463-3287

E-mail: love0614@yumc.yonsei.ac.kr

도달되는 것으로 알려져 있다.¹⁾

성인에서 나타나는 성장호르몬의 결핍증의 임상적 양상은 체지방 혹은 복부지방의 증가⁹⁾, 체지방량의 감소¹⁰⁾, 근력의 저하¹¹⁾, 최대 운동능력의 감소¹²⁾, 지질대사의 이상¹³⁾, 골 밀도 감소, 골 교체율 지표 증가¹⁴⁾, 인지기능의 저하¹⁵⁾로 나타나고 심혈관계 질환에 의한 사망률을 증가시킨다.¹⁶⁾

최근 건강한 노인에서 성장호르몬 혹은 인슐린양 성장인자-1과 건강지표와의 관계와 관련된 보고^{15,17-19)}와 함께 일부 노인에서 성장호르몬을 투여하여 노화와 관련된 신체적 특성들을 가역적으로 변화시킬 수 있음이 보고²⁰⁻²²⁾되고 있기 때문에 질병이 없는 정상 노인에서 성장호르몬의 역할 및 작용에 대한 관심이 고조되고 있다.

성장호르몬 결핍증의 진단은 임상적 증상과, 혈중 인슐린양 성장인자-1의 측정, 성장호르몬 분비 자극 검사로 이루어진다. 이중 인슐린양 성장인자-1은 40세 이상의 성인의 경우 성장호르몬 결핍증의 상당부분에서 정상 범위를 보이기 때문에 성장호르몬 결핍의 진단에 도움을 주지 못하는 경향이 있다.²³⁻²⁶⁾ 성장호르몬 자극 검사로는 인슐린 내성 검사가 기질적인 원인에 의한 성장호르몬 결핍증의 진단에 가장 적절하기 때문에 현재 성인 성장호르몬 결핍증의 진단 기준으로 추천되고 있다.²⁶⁻²⁸⁾ 그러나 인슐린에 의한 진단 방법은 잠재적 위험성이 있고 노인을 비롯한 일부 환자에서는 사용이 어렵기 때문에 알지닌이나 L-dopa에 의한 유발검사가 선호되는 경향이 있다.

본 연구는 뇌하수체 질환의 병력이 없는 성인을 대상으로 1) L-dopa 자극 후 성장호르몬 분비능과 관련된 요인, 2) 최대 자극치 5 μ g/L 이하로 정의한 성장호르몬 결핍군의 빈도와 관련요인을 알아보고자 시행되었다.

방 법

1. 연구대상

2001년도 9월 1일부터 2002년도 5월 31일까지 9개월간 주로 갱년기 호르몬 보충 및 골다공증 치료 등 갱년기 건강관리를 담당하는 한 종합 병원의 갱년기 클리닉에서 성장호르몬 분비능 평가를 위해 L-dopa

자극 검사를 시행 받은 45세 이상의 모든 성인 남녀 총 198명을 대상으로 하였다. 대상 환자들은 모두 일상생활에 지장이 없는 건강상태를 유지하고 보행이 가능하며 과거 뇌하수체 병력이 없는 사람들로써 갱년기 건강 증진 및 건강검진, 호르몬 보충 요법 등의 목적으로 병원을 방문하였다.

2. 신체계측

체중과 키는 킬로그램과 센티미터 단위로 각각 소수점 한 자리까지 측정하였으며 체질량 지수는 체중(kg)/키(m)²으로 계산하였고 25 이상을 비만으로 정의하였다. 허리둘레는 갈비뼈 하단과 장골능선의 중간부위를 줄자로 최단 길이를 측정하였으며 엉덩이 둘레는 둔부 중 가장 넓은 곳을 소수점 한 자리까지 센티미터 단위로 측정하였다. Inbody 3.0 (Biopace Ltd, Seoul, Korea)을 이용하여 bioimpedance analysis 방법으로 체지방량과 체지방률, 그리고 체지방량을 구하였다.

3. L-dopa 성장호르몬 자극 검사

L-dopa 자극 검사는 기저치 혈액(0분)을 채취한 후 L-dopa 500 밀리그램을 복용하고 30분, 60분, 90분, 120분에 혈액을 채취하여 성장호르몬 농도를 측정하였다. 성장호르몬 농도는 Diichi kit를 사용하여 immunoradiometric assay (intra-coefficient variance; 1.4~2.1%, inter-coefficient variance; 0.8~1.3%) 방법으로 측정하였다. 시간별 성장호르몬 농도로 최대 자극치와 분비반응 면적을 구하였다. 성장호르몬 결핍은 최대 자극치가 5 μ g/L 이하일 때로 정의하였다.²⁹⁾

4. 골 밀도 측정

요추골 골 밀도는 요추 골 2번에서 4번 사이의 골 밀도를 대퇴부 골 밀도는 좌측 femur neck의 골 밀도를 이중 에너지 방사선 흡수 계측법(dual energy x-ray absorptiometry, DEXA) (XR-series, Norland, USA)을 이용하여 측정하였다. 골 감소는 요추골 2번과 4번 사이의 골 밀도의 T 값이 -1.0 이하로 정의하였다.

5. 혈액검사

12시간 이상 금식 후 채취된 혈액으로 인슐린양 성장인자-1을 IGF-I-D-RIA-CT kit를 사용하여 Radioimmunoassay 방법(intra-coefficient variance; 3.9~9.5%, inter-coefficient variance; 5.0~8.0%)에 의해 측정하였으며, colorimetric 방법에 의해 총콜레스테롤, 중성지방, 고밀도 콜레스테롤을 측정하였고, Radioimmunoassay 에 의해 남성 호르몬, 난포자극 호르몬 등을 측정하였다.

6. 요검사

골 흡수 표지자로 deoxyprididinoine (Chemiluminescence immunoassay, ACS -180, CIBA -coring, USA)를 측정하였다.

7. 통계분석

SAS 통계 패키지를 이용하였으며 L-dopa 자극 검사상 성장호르몬 결핍 군과 정상 군의 인자 비교를 위해 T 검정, 연령별 빈도 비교를 위해 카이제곱 검

Table 1. Baseline characteristics of the population by sex.

Characteristics	Men	Women	P
Age (year)	Number (%)	Number (%)	
45~54	39 (37.1)	54 (58.1)	<0.05
55~64	47 (44.8)	30 (32.2)	
65~	19 (18.1)	9 (9.7)	
Total	105 (100.0)	93 (100.0)	
Obesity defined by	Number (%)	Number (%)	
Waist circumference*	24 (22.9)	41 (44.1)	<0.01
Body mass index†	43 (40.0)	40 (43.1)	NS
Variables	Mean±SD‡	Mean±SD	
Age (year)	57.8±7.2	54.2±6.9	<0.001
Waist circumference (cm)	86.6±7.3	78.6±10.1	<0.001
Body mass index (kg/m ²)	24.4±2.8	24.5±3.5	NS
waist/hip ratio	0.91±0.04	0.83±0.06	<0.001
Percent body fat (%)	21.5±5.1	30.6±5.5	<0.001
Fat mass (kg)	15.3±5.1	18.6±6.2	<0.001
Lean body mass (kg)	51.8±13.2	35.5±14.5	<0.001
L2~4 BMD (g/cm ²)§	1.00±0.17	0.96±0.18	NS
Total cholesterol (mg/dL)	187.7±40.3	203.9±34.7	<0.01
Tryglyceride (mg/dL)	138.3±78.0	123.2±62.5	NS
Testosterone	603.3±177.9		
Blood pressure (mmHg)			
Systolic	132.1±17.6	122.9±19.0	<0.001
Diastolic	80.1±13.1	75.0±13.1	<0.01
Fasting blood sugar (mg/dL)	97.5±28.5	89.9±18.3	<0.05

Comparison were carried out by using χ^2 and T-test.

*Obesity defined if waist circumference >80 cm in man, >90 cm in women.

† Body mass index, Obesity defined if BMI>25.

‡ Standard deviation.

§ Bone mineral density of 2~4th Lumbar spine.

정, 성장호르몬 분비 능력과 각 인자들 간의 상관관계를 알기 위해 Pearson 상관분석, 그리고 로지스틱 회귀 분석을 통해 관련인자들의 비차 비를 구하였다.

결 과

1. 연구 대상의 특성

대상군의 평균 연령은 남자 57.8±7.2세, 여자 54.2±6.9세로 남자가 여자보다 높았다(표 1). 혈압과 공복혈당은 남자가, 총콜레스테롤은 여자가 높아 남녀간에 차이를 보였고 복부 비만의 빈도는 여자 41예(44.1%), 남자 42예(22.9%)로 여자에서 더 많았으나(P<0.01) 체질량 지수로 정의한 비만의 빈도는 남녀간에 특이한 차이가 없었다(표 1).

Table 2. Means±SD* of the peak growth hormone value (µg/L) after L-dopa stimulation test by age and sex.

Age (year)	Men	Women	P
45~54	14.3±10.5	6.1±5.9	<0.001
55~64	15.5±12.9	8.6±11.0	<0.05
65~	11.8±10.5	4.8±3.2	<0.01
Total	14.4±11.6	6.8±7.8	<0.001

Comparison were carried out by using T-test.

*Standard deviation.

Table 3. Prevalence rate (%) of growth hormone deficiency* by age and sex.

Age (year)	Male (%)	Female (%)	Total (%)
45~54	25.6	51.9	40.9
55~64	23.4	56.7	36.4
65~	26.3	55.6	35.7
Total	24.8	53.8 [†]	38.4

P=NS by using χ^2 analysis.

*Defined by peak value of growth hormone less than 5 µg/L after L-dopa stimulation test.

[†]P<0.001 when compared with prevalence rate of male by using χ^2 analysis.

2. 성장호르몬 결핍증의 성별 연령별 비율

L-dopa 자극 후 최대 자극치는 각 연령층에서 모두 남자가 여자보다 유의하게 높게 나타났지만 연령층에 따른 차이는 없었다(표 2). 성장호르몬 결핍군의 성별 빈도는 남자 26예(24.8%), 여자 50예(53.8%)로 여자가 더 높은 빈도를 보였고(P<0.001), 연령군별 빈도는 남자 65세 이상, 여자 55~64세에서 가장 높은 빈도를 보였으나 다른 연령층과 유의한 차이를 보이지 않았다(표 3).

3. 성장호르몬 분비 반응면적과 비교인자들의 상관관계

성장호르몬 분비 반응면적과 각 비교 인자와의 상

Table 4. Linear correlation coefficient (r) and P-values between GH-AUC[†] during L-dopa stimulation test and measured variables.

Variables	Men (N=105)		Women (N=93)	
	r*	P	r	P
Age	-0.10	0.34	-0.16	0.11
Waist circumference	-0.31	0.005	-0.27	0.01
Body mass index	-0.28	0.006	-0.32	0.002
Waist/hip ratio	-0.37	0.001	-0.20	0.05
Percent body fat	-0.40	0.0001	-0.36	0.0004
Fat mass	-0.34	0.001	-0.34	0.001
Lean body mass	0.04	0.68	-0.05	0.63
L2-4 BMD [‡]	-0.04	0.67	0.03	0.75
Total cholesterol	-0.17	0.09	-0.1	0.19
Triglyceride	-0.23	0.02	-0.12	0.24
Blood pressure				
Systolic	-0.07	0.50	-0.06	0.54
Diastolic	-0.10	0.36	-0.04	0.69
Fasting blood sugar	-0.11	0.28	-0.14	0.20
IGF-1 [§]	0.01	0.94	0.04	0.68
DPD			-0.05	0.62
Testosterone	-0.12	0.24		

*Pearson correlation coefficient.

[†]Growth hormone area under the curve during L-dopa stimulation test.

[‡]Bone mineral density of 2~4th lumbar spine.

[§]Insulin-like growth factor-1.

^{||}Deoxypyridinoline.

관관계 중 통계적 유의성을 보이는 경우는 남자는 체지방률($r=-0.40$, $P<0.0001$), 체지방량($r=-0.34$, $P<0.001$), 허리 엉덩이 둘레 비($r=-0.37$, $P<0.001$), 허리둘레($r=-0.31$, $P<0.004$), 체질량지수($r=-0.28$, $P<0.001$), 중성지방($r=-0.23$, $P<0.02$) 등이었고 여자는 체지방률($r=-0.36$, $P<0.0005$), 체지방량($r=-0.34$, $P<0.001$), 체질량지수($r=-0.32$, $P<0.002$), 허리둘레($r=-0.27$, $P<0.01$), 허리엉덩이 둘레 비($r=-0.20$, $P<0.05$) 등이었다. 반면 나이나 인슐린양 성장인자-1 등은 남녀 모두에서 유의한 상관관계가 없었다(표 4).

4. L-dopa 성장호르몬 자극 검사상 성장호르몬 결핍 군과 관련된 요인

성장호르몬 결핍 군을 성별에 따라 각 인자별로 평균치를 정상 군과 비교한 결과 남성의 경우 엉덩이허리둘레 비에서 유의한 차이를 보였고($P<0.001$), 여성의 경우 허리둘레, 허리 엉덩이 비율, 체질량지수, 체지방률, 체지방량의 평균치가 유의한 차이를 보여 비만 관련 인자들이 성장호르몬 분비 능력과 관련이 있었다(표 5). 그 외 나이, 인슐린양 성장인자-1, 체지방량, 콜레스테롤, 중성지방, 요추부 골 밀도, 수축기

Table 5. Means±SD* of the variables by growth hormone deficiency[†] and normal groups defined by L-dopa stimulation test.

Variable	Male			Female		
	GHD [†] (N=26)	NL [‡] (N=79)	P	GHD [†] (N=50)	NL [‡] (N=43)	P
Age (year)	58.7±7.5	57.5±7.1	0.46	54.9±7.2	53.4±8.6	0.31
IGF-1 [§] (ng/ml)	234.8±93.7	243.5±69.2	0.66	249.1±89.0	246.3±83.7	0.88
Waist (cm)	88.7±8.4	85.9±6.9	0.17	82.6±11.5	74.7±10.0	0.02
Waist hip ratio	0.92±0.04	0.90±0.04	0.001	0.84±0.07	0.81±0.05	0.04
Body mass index (kg/m ²)	24.8±2.9	24.3±2.8	0.37	25.3±3.7	23.6±3.2	0.02
Percent body fat (%)	23.0±4.7	21.1±5.0	0.13	32.4±5.6	28.4±5.2	0.01
Free fat mass (kg)	16.3±5.3	14.9±4.7	0.20	20.6±6.5	16.4±6.1	0.02
Lean body mass (kg)	54.3±6.1	52.0±12.8	0.51	40.2±8.8	40.1±5.8	0.34
L2-4 BMD (g/cm ²)	1.00±0.17	1.00±0.16	0.87	0.96±0.17	0.97±0.19	0.70
Total cholesterol (mg/dL)	190.1±48.4	186.9±37.5	0.73	206.3±32.7	201.0±37.1	0.47
Triglyceride (mg/dL)	157.2±63.5	132.1±81.6	0.16	130.5±62.3	114.5±62.3	0.22
Blood pressure						
Systolic (mmHg)	136.2±18.6	131.6±18.4	0.27	124.7±17.2	119.1±19.2	0.14
Diastolic (mmHg)	81.4±13.0	80.3±13.4	0.71	77.1±11.6	71.7±13.8	0.04
Fasting blood sugar (mg/dL)	94.4±13.7	100.1±34.0	0.23	92.5±25.0	87.7±10.3	0.22
Testosterone (ng/mL)	569.0±181.7	615.0±176.2	0.26			
DPD [¶] (nMol/mMol)				7.3±2.9	6.5±2.7	0.14
FSH** (mIU/L)				50.6±27.3	45.0±36.3	0.40

Comparison were carried out by using T-test.

*Mean±standard deviation.

[†] Growth hormone deficiency defined by peak value of growth hormone concentration less than 5µg/L.

[‡] Normal group

[§] Insuline-like growth factor 1.

^{||} Bone mineral density of 2~4th lumbar spine.

[¶] Deoxypyridinoline.

**Follicular stimulating hormone.

Table 6. Odds ratio of sex, abdominal obesity, obesity, hypercholesterolemia, osteopenia and age for growth hormone deficiency defined by L-dopa stimulation test.

Variables	Odds ratio*	95% Confidence interval	P
Sex [†]	3.00	2.29~3.71	0.002
Abdominal obesity [‡]	2.9	2.06~3.74	0.02
Obesity [§]	0.88	0.05~1.7	0.75
Hypercholesterolemia	1.58	0.74~2.42	0.28
Osteopenia [¶]	1.15	0.31~1.99	0.67
Age	1.02	0.98~1.06	0.65

*Calculated by parameter estimates of logistic regression procedure.

[†] Odds ratio of women compared with men.

[‡] Defined by waist circumference ≥ 80 cm in women, ≥ 90 cm in men.

[§] Defined by body mass index ≥ 25 .

^{||} Defined by total serum cholesterol level ≥ 230 mg/dL.

[¶] Defined by T-score of bone mineral density of L2~L4 spine < -1.0 .

와 이완기 혈압, 공복혈당, 총테스토스테론(남성), 여포자극호르몬(여성), deoxyprididolone(여성) 등의 평균치는 두 군 간에 유의한 차이가 없었다(표 5).

성장호르몬 결핍군과 관련이 있는 요인을 알기 위해 로지스틱 회귀 분석에 실시한 결과 통계적 유의성이 있는 인자는 성별과 복부 비만으로 여자가 남자에 비해 3.0배, 복부 비만이 있는 경우가 정상에 비해 2.9배 성장호르몬 결핍이 있을 가능성이 높았다(표 6).

고 찰

본 연구는 건강증진을 목적으로 갱년기 클리닉을 방문한 뇌하수체 질환의 병력이 없는 일차의료 현장에서 흔히 접하는 비교적 건강한 사람들을 대상으로 성장호르몬 분비능력을 평가하였다. 대상군의 성별 특성 중 연령, 혈압, 공복혈당, 비만 관련 인자 등의 평균에서 남성과 여성 간에 유의한 차이를 보였다. 이러한 특성 차이 중 특히 연령은 성장호르몬 분비

능 및 성장호르몬 결핍증의 성별비교에서 영향을 미칠 수 있는 인자이기 때문에 본 연구의 제한점이 될 수 있다. 따라서 본 연구에서는 결과의 성별 비교 시 연령층별 비교를 하였고 혼란변수를 통제하기 위해 로지스틱 회귀분석을 통하여 이러한 제한점을 최소화하였다.

뇌하수체 질환이나 병력이 없이 노화 등에 의한 상대적인 성장호르몬 결핍의 경우 성장호르몬 분비능의 평가를 위한 성장호르몬 유발검사의 필요성에 대한 논란이 있다.^{30,31} 그러나 40세 이상의 성인의 경우 젊은 연령층과는 달리 인슐린양 성장인자-1의 농도만으로는 성장호르몬의 결핍증과 정상을 구분하기 어려우며^{7,9,23-26} 자극 검사 시 얻어진 성장호르몬 농도와 24시간 성장호르몬 분비가 높은 상관성을 갖는 것으로 알려져 있기 때문에⁹ 본 연구에서는 성장호르몬의 분비능 평가로 L-dopa 자극 검사를 시행하였다. L-dopa 자극 검사는 성장호르몬 유발 검사 중 경구로 약물을 투여하는 유일한 검사법으로 간편하고 다른 검사법에 비해 비교적 안전하게 외래에서 시행될 수 있지만 민감도 비해 특이도가 떨어지는 단점이 있는 검사법이다.²⁶ 본 연구에서 L-dopa 자극 후 최대 자극치가 5 μ g/L를 성장호르몬 결핍증으로 정의하였을 때 유병률은 38.4%로 나타났는데 이는 Vahl 등³²이 평균연령 50세인 건강한 노인들을 대상으로 알지닌, 클로니딘 자극검사를 실시한 결과 성장호르몬 최대 자극치가 3 μ g/L 이하인 경우가 각각 75%, 50%라는 보고보다 낮은 비율이다. 본 연구에서 L-dopa 자극 검사로 정의한 성장호르몬 결핍증은 여성에서 높은 빈도를 보이고(P<0.001) 연령층에 따른 차이를 보이지 않았으며 또한 L-dopa 자극 후 최대 자극치의 평균도 모든 연령층에서 남성이 여성보다 유의하게 높았으며 연령에 따른 차이는 없었다. 이러한 성별의 차이는 로지스틱 회귀 분석에서도 통계적인 의미가 있는 변수로 분석되었다. 일반적으로 여성호르몬은 박동성 성장호르몬의 분비 진폭을 크게 함으로써 성장호르몬의 분비를 촉진시키는데 갱년기 이전 여성의 경우 성장호르몬 기저치나^{33,34} 자극 반응 농도^{35,36} 측정 시 모두 남성보다 높게 나타나며 갱년기 이후의 여성들의 경우 성별의 차이는 없는 것으로 알려져 있다. Vahl 등³² 연구에서도 성장

호르몬 자극 검사 시 최대 자극치가 클로니딘은 성별의 차이가 없었지만 알지닌은 여성에서 더 높았다고 보고하였다.

본 연구에서 기존의 보고들과는 달리 L-dopa 자극 시 성장호르몬 분비 능이 여성이 남성보다 유의하게 낮은 이유는 분명치 않지만 본 연구의 대상 여성의 60%가 난포 자극 호르몬 40 mIU/L를 기준으로 할 때 갱년기에 해당되고 또한 남성보다 복부비만의 비율이 높은 연구 대상의 특성이 영향을 주었을 것으로 생각해 볼 수 있다. 그 외에 L-dopa 자극 반응과 관련하여 본 연구에 노출되지 않은 혼란변수나 요인 등이 있을 가능성을 배제할 수 없다. 향후 이와 연관된 연구가 필요할 것으로 생각한다.

자연 분비되는 성장호르몬은 나이가 들어감에 따라 분비가 감소하지만 자극 반응에 의한 성장호르몬 분비는 연령이 증가하여도 감소되지 않는다는 보고가 있어 논란이 되고 있다. Kalk 등³⁷⁾은 인슐린 내당 검사 결과 젊은 층과 노인층의 성장호르몬 최대 자극치의 차이는 없는 것으로 보고하였고, Pavlov³⁸⁾은 성장호르몬 분비호르몬에 대한 반응은 나이가 증가하여도 감소하지 않는다고 보고하여 나이에 따른 성장호르몬 자극 반응의 감소를 보고한 국내외 다른 연구들과 차이를 보였다.³⁹⁻⁴¹⁾

본 연구에서는 성장호르몬 결핍증의 빈도가 연령층에 따른 차이를 보이지 않았고 성장호르몬 결핍군과 정상군의 비교에서도 평균연령의 차이를 보이지 않았으며 성장호르몬 최대 자극치나 분비 반응 면적과 연령과의 상관분석도 의미가 없게 나타남으로써 연령증가에 따라 성장호르몬 자극 반응이 감소하지 않음을 나타내주는 하나의 결과라 할 수 있다.

비만은 자연적인 성장호르몬 분비 감소^{7,42)}는 물론 자극 반응에 의한 성장 호르몬 분비도 감소시키는 것^{43,44)}으로 알려져 있다. 특히 복부 비만과 성장호르몬 분비 감소는 밀접한 관계가 있어 건강인 들을 대상으로 한 연구에서 Clasey 등¹⁷⁾은 24시간 성장호르몬 분비와 여러 인자들의 상관관계를 통해 복부비만은 나이나 성별과 무관하게 성장호르몬 분비를 가장 잘 예측할 수 있는 인자라고 보고하였고 Vahl 등³²⁾은 성장호르몬 자극 검사에서 나이보다 복부 비만과 신체 적응도가 더 중요한 인자라고 보고하였다. 본 연

구에서도 성장호르몬 결핍군이 비만관련인자의 수치가 유의하게 높았고 성장호르몬 분비 반응면적과 비만 관련인자가 음의 상관관계를 보였으며, 특히 로지스틱 회귀분석에서는 체질량 지수보다 복부 비만이 성장호르몬 결핍의 유의한 위험인자로 분석되어 복부 비만과 성장호르몬 결핍이 관계가 있음이 알 수 있었다.

인슐린양성장인자-1은 소아의 성장호르몬 결핍증을 진단에는 유용하게 사용될 수 있지만 성인의 경우 진단적 가치가 떨어지는데 Hoffman 등⁸⁾은 성인 성장 호르몬 결핍증의 약 30%에서, 또 Toodgood 등⁹⁾은 21%만이 대조군보다 인슐린양성장인자의 농도가 저하되어 있음을 보고하였다. 본 연구에서도 성장호르몬 결핍군과 정상군 사이에 인슐린양 성장인자-1의 평균치가 유의한 차이를 보이지 않았으며 성장호르몬 분비 반응면적과도 유의한 상관관계를 보이지 않아 성장호르몬 결핍증의 진단에 도움을 주지 못함을 알 수 있다.

그 외 성장호르몬과 관련이 있다고 알려진 인자 중 혈당^{45,46)}, 골 밀도¹⁴⁾, 그리고 인슐린양 성장인자-1과 상관관계가 보고된 혈중 지질 농도⁴⁷⁾, 혈압⁴⁸⁾ 등에 대해 본 연구에서 성장호르몬 분비 능 및 성장호르몬 결핍증과의 관계를 알아보았으나 모두 유의하지 않았다.

참 고 문 헌

1. Savine R, Sönksen PH. Is the somatopause an indication for growth hormone replacement? *J Endocrinol Invest* 1999;22:142-9.
2. Savine R, Sönksen PH. Growth-hormone replacement for the somatopause? *Horm Res* 2000;53 Suppl 3:37-41.
3. Bouillanne O, Rainfray M, Tissandier O, Nasr A, Lahlou A, Cnockaert X, et al. Growth hormone therapy in elderly people: an age-delaying drug? *Fundam Clin Pharmacol* 1996;10:416-30.
4. Meling TR, Nylen ES. Growth hormone deficiency in adult: a review. *Am J Med Sci* 1996;311:153-66.
5. Khorram O. Use of growth hormone and growth hormone secretagogues in aging: help and harm. *Clin Obstet Gynecol* 2001;44:893-901.

6. Roshan S, Nader S. Review: aging and hormones. *Eur J Clin Invest* 1999;29:210-3.
7. Iranmanesh A, Lizarralde G, Veldhuis JD. Age and relative obesity are specific negative determinants of frequency and amplitude of growth hormone (GH) secretory bursts and the half-life of endogenous GH in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:1081-8.
8. Hoffman D, O'Sullivan AJ, Baxter RC, Ho KKY. Diagnosis of growth-hormone deficiency in adults. *Lancet* 1994;343:1064-8.
9. Toogood AA, O'Neil PA, Shalet SM. Beyond the somatopause: Growth Hormone deficiency in adult over the age of 60 years. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;82:460-5.
10. Saloman F, Cuneo RC, Hesp R, Sonken PH. The effects of treatment with recombinant growth hormone on body composition and metabolism in adult with growth hormone deficiency. *N Engl J Med* 1989;321:1797-803.
11. Cuneo RC, Saloman F, Wiles CM, Sönksen PH. Skeletal muscle performance in adults with growth hormone deficiency. *Horm Res* 1990;33 Suppl 4: 55-60.
12. Rosen T, Wilhelmsen L, Landin-Wilhelmsen K, Lappas G, Bengtsson B-A. Increased fracture frequency in adult patients with hypopituitarism and growth hormone deficiency. *Eur J Endocrinol* 1997;137:240-5.
13. Christ E, Cumming M, Russell-Jones D. Dyslipidaemia in adult growth hormone deficiency and the effect of GH replacement. A review. *Trends Endocrinol Metab* 1998;9(5):200-6.
14. Colao A, Somma CD, Pivonello R, Loche S, Aimarretti G, Cerbone G, et al. Bone loss is correlated to the severity of growth hormone deficiency in adult patients with hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1919-24.
15. Aleman A, Verhaar HJ, Haan EH, Vries WR, Samson MM, Drent ML, et al. Insulin-like growth factor-I and cognitive function in healthy old men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:471-5.
16. Erfurth EM, Bullock B, Ekilsson J, Hagmar L. High incidence of cardiovascular disease and increased prevalence of cardiovascular risk factors in women with hypopituitarism not receiving growth hormone treatment: preliminary results. *Growth Horm IGF Res* 1999;9:21-4.
17. Clasy JL, Weltman A, Patrie J, Weltman JY, Pezzoli S, Bouchard C, et al. Abdominal visceral fat and fasting insulin are important predictors of 24-hour release independent of age, gender, and other physiological factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:3845-52.
18. Capola AR, Bandeen-Roche K, Wand GS, Volpato S, Fried LP. Association of IGF-I levels with muscle strength and mobility in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4139-46.
19. Papadakis MA, Grady D, Tierry MJ, Black D, Wells L, Grunfeld C. Insulin-like growth hormone factor 1 and functional status in healthy older men. *J Am Geriatr Soc* 1995;43:1350-55.
20. Rudman D, Feller AG, Nagraj HS, Gergans GA, Lalitha PY, Goldberg AF, et al. Effects of human growth hormone in men over 60 years old. *N Engl J Med* 1990;323:1-9.
21. Papadakis MA, Grady D, Black D, Tierney MJ, Gooding GA, Schambelan M, et al. Growth hormone replacement in healthy older men improves body composition but not functional ability. *Ann Intern Med* 1996;124:708-16.
22. Welle S, Thornton C, Statt M, Mchenry B. Growth hormone increases muscle mass and strength but does not rejuvenate myofibrillar protein synthesis in healthy subjects over 60 year old. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3239-43.
23. Ghio E, Aimaretti G, Gianotti L, Bellone J, Arvat E, Camanni F. New approach to the diagnosis of growth hormone deficiency in adults. *Eur J Endocrinol* 1996;134:352-6.
24. Hoeck HC, Vestergaard P, Jakobsen PE, Fluhof J, Laurberg P. Diagnosis of growth hormone (GH) deficiency in adults with hypothalamic-pituitary disorders: comparison of test results using pyridostigmine plus GH-releasing hormone (GHRH), clonidine plus GHRH, and insulin-induced hypoglycemia as GH secretagogues. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1467-72.
25. Bates AS, Evans AJ, Clayton RN. Assessment of GH status in adults with GH deficiency using serum growth hormone, serum insulin-like growth factor-I and urinary growth hormone excretion. *Clin Endocrinol* 1995;42:425-30.
26. Biller B, Samuels M, Zagar A, Cook D, Arafah B, Bonert V, et al. Sensitivity and specificity of six

- tests for the diagnosis of adult GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2067-79.
27. American Association of Clinical Endocrinologists. AACE clinical practice guidelines for growth hormone use in adults and children. *Endocr Pract* 1998;4:165-73.
 28. Growth Hormone Research Society. Consensus guideline for diagnosis and treatment of adult with growth hormone deficiency: summary statement of the growth hormone research society workshop on adult growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:379-81.
 29. 성인 성장호르몬 결핍증의 진단기준(보험심사 기준); 고시 제 2001-28호.
 30. Hartman ML, Crowe BJ, Biller BMK, Ho KKY, Clemmons DR, Chipman JJ, on behalf of the HypoCSS Advisory Board and The U.S HypoCSS study Group. Which patients do not require a growth hormone stimulation test for the diagnosis of adult GH deficiency? *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:477-85.
 31. 정윤석. 성인 성장호르몬 결핍증의 진단 및 치료. 대한내분비학회 추계심포지엄 1998;53-7.
 32. Vahl N, Jorgensen OL, Jurik AG, Christian JS. Abdominal adiposity and physical fitness are major determinants of the age associated decline in stimulated GH secretion in healthy adult. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2209-15.
 33. Frantz AG, Rabkin MT. Effects of estrogen and sex difference on secretion of human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1965;25:1470-80.
 34. Van den berg G, Veldhuis JD, Frölich M, Roelfsema F. An amplitude-specific divergence in pulsatile mode of growth hormone secretion underlies the gender difference in mean GH concentrations in men and premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;81:2460-7.
 35. Dawson-Huge B, Stern D, Goldman J, Reichlin S. Regulation of growth hormone and somatomedin C secretion in postmenopausal women: effect of physiological estrogen replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:424-32.
 36. Diamond MP, Jones T, Caprio S. Gender influences counterregulatory hormone response to hypoglycemia. *Metabolism* 1993;42:1568-72.
 37. Kalk WJ, Vinik AI, Pimstone BL, Jackson WP. Growth hormone response to insulin hypoglycemia in the elderly. *J Gerontol* 28:431-3.
 38. Pavlov EP, Harman SM, Merriam GR. Responses of growth hormone and somatomedin-C to GH-releasing hormone in healthy aging men. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:595-600.
 39. 정윤석, 김현만, 이은직, 정재희, 이경미, 박석원 등. 한국인 정상 성인에서 성장호르몬의 분비능. *대한내과학회지* 1994;47:305-11.
 40. Lang I, Schemthaler GR, Gelato MC, Blackman MR. Effects of sex and age on growth hormone response to growth hormone response to growth hormone releasing hormone in healthy individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:535-40.
 41. Ghigo E, Goffi S, Nicolosi M, Arvat E, Valente F, Mazza E, et al. Growth hormone responsiveness to combined administration of arginine and GH-releasing hormone dose not vary with age in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:1481-5.
 42. Veldhuis JD, Liem AY, South S, Weltman A, Weltman J, Clemmons DA, et al. Differential impact of age, sex steroid hormones, and obesity on basal versus pulsatile growth hormone secretion in men as assessed in an ultrasensitive chemiluminescence assay. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3209-22.
 43. Lee EJ, Nam SY, Kim KR, Lee HC, Cho JH, Nam MS, et al. Acipimox potentiates growth hormone (GH) response to GH-releasing hormone with or without pyridostigmine by lowering serum free fatty acid in normal and obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2495-98.
 44. Pontiroli AE, Manzoni MF, Malighetti ME, Lanzi R. Restoration of growth hormone (GH) response to GH-releasing hormone in elderly and obese subjects by acute pharmacological reduction of plasma free fatty acids. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3998-4001.
 45. Masuda A, Shibasaki SA, Nakahara M, Imaki T, Kiyosawa Y, Jibiki K. The effects of glucose on growth hormone (GH) releasing hormone-mediated GH secretion in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:523-6.
 46. Guistina A, Wehrenberg WB. Growth hormone neuroregulation in diabetes mellitus. *Trends Endocrinol Metab* 1994;5:73-8.
 47. Zenobi PD, Holzmann P, Geatz Y, Rieson WE, Froesch ER. Improvement of lipid profile type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus by insulin

- 이덕철 외: 성인에서 L-dopa 자극 검사에 의한 성장호르몬 분비 능력 평가와 관련된 요인 -

like growth factor I. *Diabetologia* 1993;36:465-9.
48. Landin-wilhelmsen K, Wilhelmsen L, Lappas G, Rosen T, Lindstedt G, Lundberg PA, et al. Serum insulin-like growth factor I in a random population sample of men and women: relation to age, sex,

smoking habits, coffee consumption and physical activity, blood pressure and concentration of plasma lipids, fibrinogen, parathyroid hormone and osteocalcin. *Clinical Endocrinology* 1994;41:351-7.

Abstract

The Predictors of Growth Hormone Secretion after L-dopa Stimulation Test in Adults

Duk Chul Lee*, Hye Ree Lee**, Ki Won Oh***, Eun Sook Oh***
Young Eun Choi**** and Sun Im Moon*

Departments of *Family Medicine and ***Internal Medicine, Miz Medi Hospital,
**Department of Family Medicine, Young-dong Severance Hospital,
****Department of Family Medicine, Eul Ji University Hospital

Background: Twenty four-hour GH secretion reaches a peak in puberty and declines by 14% every decade in adult life. By age 60, most adults have a total 24-hour secretion rate indistinguishable from those of hypopituitary patients with organic lesions in pituitary gland. We performed this study to know about the predictors of GH secretion after L-dopa stimulation test in adults.

Methods: One hundred and ninety eight patients over the age of 45, who visited the menopausal clinic from Oct. 2001 to May 2002, were studied. We compared the peak GH value after the administration of L-dopa 500 mg by gender and age groups. Also, we compared the GH deficiency group to normal by anthropometric and measured variables.

Results: The mean of the stimulated GH peak value and the prevalence rate of growth hormone deficiency were greater in women than in men. GH-AUC after L-dopa stimulation correlated well with all measurements of adiposity. In GH deficiency group, the mean values of measured variables about adiposity were greater than normal in statistical significance. Logistic regression test revealed sex and abdominal obesity contributed significantly to predict GH deficiency after L-dopa stimulation test. The odds ratio of GH deficiency were 3.0 in women compared to men with 2.9 in abdominal obesity.

Conclusion: Gender and adiposity were the predictors of GH deficiency in adults after L-dopa stimulation test rather than age and IGF-1 values. (*J Korean Acad Fam Med* 2002;23:1114-1123)

Key words: growth hormone deficiency in adults, growth hormone, somatopause, aging