

## 노화방지를 위한 성장 호르몬 치료 -허와 실 그리고 향후 방향-

이 덕 철

연세대학교 의과대학 가정의학교실

### 서 론

나이가 들어감에 따라 모든 생리적 기능은 점차 감소하게 된다. 세포내의 단백질 합성이 저하되고, 면역 기능이 떨어지며, 지방량이 증가하고 근육량과 근력이 감소한다. 대부분의 노인에게 위협이 되는 건강상 문제는 동맥경화로 인한 뇌 및 심혈관 질환, 그리고 암, 치매 등이지만 노화로 인한 신체 기능 저하, 특히 근육량 감소 및 근력 저하는 독립적인 생활을 방해하고 삶의 질에 결정적인 영향을 미치게 된다. 따라서 신체노화에 따른 생리 현상과 기전들을 잘 이해하고 노년의 건강한 삶을 위해 적용하는 것은 매우 중요하다 할 수 있다. 노화이론 중 신경 내분비 이론은 시상하부-뇌하수체 축을 세포 노화의 종합 조절기로 간주하여 나이가 들어감에 따라 이 축의 부전으로 말미암아 내분비 기관의 기능이 저하되어 노화가 진행되는 것으로 설명한다.<sup>1)</sup> 실제로 사람과 동물의 연구에서 나이가 증가함에 따라 성장호르몬, 성호르몬, dehydroepiandrosterone sulphate (DHEA), 멜라토닌, 갑상선 호르몬 등의 분비는 감소를 보인다.<sup>2-5)</sup> 또한 이러한 호르몬 변화들이 신체 노화 현상들과 관련이 있다는 증거들이 있기 때문에 이들 호르몬들을 젊은 연령층의 수준으로 보충하였을 때 건강상의 이득이 있을 것이라는 것이 노화방지를 위한 호르몬 보충 치료의 전제가 된다. 현재까지 잘 디자인된 몇몇 연구 결과에 의하면 성장 호르몬 치료는 뇌하수체 질환이 없는 건강한 노인에서 근육량의 증가와 지방량의 감소 등 체성분을 좋게 하고<sup>6-8)</sup> 일부 연구에서 주관적 삶의 질의 향상,<sup>9)</sup> 인지기능의 향상<sup>10)</sup>이 있는 것으로 보고하고 있다. 이에 따라 최근 구미에서 노화 방지를 위한 성장 호르몬 사용이 일반인들에게 급격히 늘어나자 노화 방지 목적으로 사용하는 성장호르몬 치료의 이론적 근거와 이에 따라 예상되는 이득과 해에 대한 논란이 뜨겁게 일어나고 있다. 본 란에서는 뇌하수체 질환이 없는 정상 노인에서 성장호르몬 치료의 근거 중심적 고찰과 사용 전 고려되어야 할 문제들 그리고 향후 방향에 대해 알아보고로 한다.

### 성장호르몬과 노화

성인에서 성장호르몬의 역할은 비교적 최근에 알려지기 시작했는데, 체성분 유지, 지질대사 조절, 골밀도 유지, 운동력 강화 및 정서적 안정감 등 신체의 여러 가지 생리적 기능의 조절에 관여한다. 성장호르몬의 분비는 사춘기에 정점을 이루며 20대부터 감소를 시작하여 10년에 약 14%씩 감소하여<sup>4)</sup> 50세 이상이 되면 약 25%에서 24시간 성장호르몬 분비가 검출되지 않을 정도로 미미하고<sup>11)</sup> 60세 이상의 노인 대부분에서

성장호르몬 분비가 뇌하수체 병변을 갖고 있는 성장호르몬 결핍 환자와 구분하기 어려운 상태에 도달되게 된다.<sup>12)</sup>

### 1. 성장호르몬 결핍증의 임상적 양상

성장호르몬 결핍증의 임상 양상은 신체적 증상들로 제지방과 골밀도의 감소, 지방량의 증가, 허리둘레의 증가, 피부두께의 감소와 건조, 근력과 운동력 저하가 나타나며<sup>13)</sup> 정신 사회학적인 증상들<sup>14)</sup>로 기억력 감소, 에너지 소모감, 무기력, 집중력저하, 기억력감소, 삶의 즐거움 감소, 사회활동 참여 회피 등이 나타나 전반적인 삶의 질이 저하되게 된다.

### 2. 성장호르몬과 심혈관계 질환

성장호르몬 결핍증 환자들은 혈중 지질 대사에 이상을 보이며 섬유소 용해 작용이 감소하고, 조기 동맥경화를 일으킬 뿐만 아니라 좌심실 두께 감소, 심박분출 계수 이상, 좌심실 확장기충만(diastolic filling)의 이상을 초래하여 심장기능의 저하를 일으킨다.<sup>15)</sup> 또한 심혈관계 질환의 예측인자인 C-반응 단백질의 수치가 상승된다.<sup>16)</sup> 이와 같은 이유로 성인 성장호르몬 결핍증 환자는 심혈관계 질환으로 인한 사망률이 약 2배 증가하게 된다.<sup>17)</sup> 일부 연구에서 성장호르몬 결핍 환자들에게 성장호르몬을 보충하면 심박출량이 증가하고 말초저항을 감소하며<sup>18)</sup> 총 경동맥의 혈관내막 두께가 감소한다.<sup>19)</sup>

### 3. 성장호르몬과 체 성분

성장호르몬이 결핍되면 근육량은 감소하고 지방량이 증가하며 특히 복부비만이 된다. 또한 비만 특히 복부 비만은 성장호르몬의 분비와 역 상관관계가 있다.<sup>20,21)</sup> 성장호르몬 결핍 환자와 x 증후군은 비슷한 임상 양상을 보이는데, 복부 비만의 증가, 지질대사 장애, 내당장애, 인슐린 저항성, 조기 동맥경화 등이 초래된다. 비만환자에게 성장호르몬을 투여하면 지질 단백질 리파제를 억제하고 지방분해를 증가시켜 체지방량을 감소시키고 제지방량은 증가시키며 허리둘레가 감소하고 일부 보고에서는 인슐린 감수성이 향상된다.<sup>22,23)</sup>

### 4. 성장호르몬과 중추신경 기능

성장호르몬은 혈뇌장벽을 통과하며 세로토닌과 노르에피네프린 농도를 증가시키는데 시상하부와 신경교 세포, 해마 등에 수용체가 있는 것이 발견되었다. 성장호르몬은 중추신경에 작용하여 인지력, 기억력, 명료함, 동기유발, 그리고 작업 능력을 향상시킨다.<sup>24)</sup> 건강한 노인에서 인슐린양 성장인자-1은 인지 기능과 상관성을 보인다. 성장호르몬 결핍 환자에게 성장호르몬을 단기간 투여하면 주변 환경에 대해 민감하고 열린 자세의 반응을 보이고 인지 능력이 향상되고 감정 조절과 지각 능력의 향상을 보인다.<sup>14)</sup>

### 5. 성장호르몬과 골밀도

성인에서 성장호르몬이 결핍되면 골 교체가 저하되고 골량과 강도가 저하되며 골밀도가 요추부와 대퇴골목에서 저하된다. 이에 따라 단면적연구들과 KIMS 자료에 의하면 성인 성장호르몬 결핍증 환자들에서 골절의 발생 빈도가 일반인에 비해 더 높다. 이때 성장호르몬을 보충하면 골 교체율이 증가하고 주로 남성에서 요추부와 대퇴골목 골밀도가 증가한다.<sup>25)</sup> 최근 한 메타 분석(10개 연구, 458명 대상)에 의하면 성인 성장호르몬 결핍증 환자에게 성장호르몬 보충 요법을 18개월에서 24개월 투여하였을 때 골밀도가 유의하게 증가하였다.<sup>26)</sup>

## 노화방지를 위한 성장호르몬 보충요법

시상하부 뇌하수체 축의 병변으로 인한 성장호르몬 결핍증의 환자들에게 성장호르몬 보충요법이 좋은 성과를 거두었음에도 불구하고 노화방지를 위한 성장호르몬 보충은 아직도 많은 논란의 여지가 있다. 일부 정상 노인의 경우 성장호르몬의 분비와 혈중 인슐린양 성장인자-1의 농도가 기질적 병변을 갖고 있는 성인 성장호르몬 결핍증 환자와 비슷하게 저하되는 것이 사실이지만 최근의 연구들에 의하면 노인에서도 젊은 연령층과 마찬가지로 기질적 병변에 의한 성장호르몬 결핍증의 환자가 정상노인에 비해 성장호르몬의 분비가 12%로 월등히 저하됨을 알 수 있어 노화에 의한 기능적 성장 호르몬 결핍과 기질적 원인에 의한 성장호르몬 결핍은 서로 다른 병인임을 시사해 주고 있기 때문이다.<sup>27)</sup> 또한 노인의 성장호르몬 결핍증은 젊은 연령층에 비해 치료 효과가 덜하고 부작용이 많은 것으로 알려져 있다.<sup>28)</sup> 또한 최근 쥐를 이용한 연구들에서 성장호르몬이나 인슐린양 성장인자의 결핍이나 또는 이들의 수용체가 억제되면 수명이 늘어난다는 보고가 있어 대사나 노화와 관련되는 성장호르몬의 역할이 새롭게 조명되고 있다.<sup>29,30)</sup>

### 1. 정상 노인에서 성장호르몬 사용의 연구들

이와 관련된 첫 연구는 Rudman<sup>6)</sup>에 의해 이루어졌으며 60세 이상의 건강한 남성 중 혈중 인슐린양 성장인자-1의 농도가 20~40세의 기준치보다 낮은 수치를 보인 21명을 대상으로 6개월간 성장호르몬 투여를 하였다. 연구 결과 체 지방량과 골밀도가 각각 8.8%, 1.6% 상승하였고 총 지방량이 14.4% 감소하여 저자들은 이러한 체 성분의 변화가 10~20년 동안의 신체 변화에 해당한다고 주장하였다. 그러나 이후 연구들에서 성장호르몬 치료 후 노인들의 근육량이 증가함에도 불구하고 근력의 변화는 없음을 보고하여<sup>31,32)</sup> 성장호르몬 치료 후 나타나는 근육량 증가가 수분 저류에 의한 것이 아닌가 하는 의구심을 갖게 하였다. 그러나 Huang 등<sup>33)</sup>은 최근의 이중 맹검 연구에서 건강한 성인 노인들에게 성장호르몬 투여 후 단백질 교체가 증가함을 보고하였고 또한 Giannoulis 등<sup>9)</sup>은 성장호르몬과 남성호르몬을 함께 사용한 노인에서 체성분의 호전과 근력, 운동력의 상승과 함께 삶의 질 평가 점수가 호전되는 것을 보고하였다. 또한 Vitello 등<sup>10)</sup>은 성장호르몬 유발 호르몬을 6개월간 사용한 노인들이 인지기능 평가 점수가 상승하는 것을 확인하였다.

### 2. 노화 방지를 위한 성장호르몬 치료 시 고려되어야 할 문제들

성장호르몬 치료는 노화에 따른 신체적 기능, 특히 근육량과 근력감소 등 체성분의 변화, 운동력저하, 그리고 삶의 질의 저하 등의 치료 혹은 예방을 위해 일정 부분의 도움이 되는 것은 과거 연구들을 통해 이미 밝혀졌다. 그러나 성장호르몬 치료의 효율성과 안전성 등이 아직도 확립되지 않아 일반인에게 사용되려면 성장호르몬 치료의 비용 효과적인 측면과 부작용에 대한 연구들이 필요하다. 즉 성장호르몬 치료를 중단할 때 체성분의 이로운 변화가 유지되지 못하는 것으로 알려져 있으므로 보다 손쉬운 운동 혹은 영양 프로그램과의 비교 혹은 병합 연구를 통해 성장호르몬 치료의 효용성이 확립되어야 한다. 또한 기존의 연구들이 주로 6개월 이내의 단기간 효과를 보고하였기 때문에 장기간 사용 시 효과와 문제점들에 대한 연구가 필요하다. 특히 최근 쥐를 통한 연구에서 성장호르몬과 인슐린양 성장인자-1이 오히려 평균 수명을 감소시키고 암이나 노화 관련 신체 변화들을 촉진시키는 것으로 나타나 포유 동물에서 발육과 성장 그리고 노화와 관련된 성장호르몬의 다면적 역할에 대한 연구와 이해가 선행되어야 한다.<sup>29,30)</sup>

### 3. 성인에서 성장호르몬 치료의 적응증

미국 FDA의 경우 성인에서 성장호르몬 치료의 사용은 성인 성장호르몬 결핍증과 특정한 질병 상태(ADIS에 의한 소모성 증후군과 장부전)에서 인정되고 있다. 전자의 경우 뇌하수체 질병의 병력이나 과거력이 있는 환자에서 성장호르몬 유발검사에서 양성 반응을 보인 경우로 정의하고 있다.<sup>34,35</sup> 즉 노화로 인한 생리적 성장호르몬 결핍의 경우 성인 성장호르몬 결핍증이라 정의할 수 없으며 이러한 조건을 충족시키는 성인 성장호르몬 결핍증은 매년 1만 명 중 한 명으로 발생된다. 그러나 2004년도 미국 내에서 약 25,000명에서 30,000명이 노화 방지 목적으로 성장호르몬 주사를 맞고 있는 것으로 추산되고 있다.<sup>36</sup> 이에 따라 많은 의학적 논쟁이 벌어지고 있다. 따라서 노인에서 Sarcopenia, 골다공증, 치매 및 인지기능 저하, 골다공증, 심혈관계 질환 등 노화 관련 질환들의 위험을 감소시키기 위해 고려되는 성장호르몬 치료는 개별적인 이해 득실을 따져 보다 신중히 고려되어야 한다.<sup>36-38</sup>

성장호르몬의 분비능을 평가하는 방법으로 가장 좋은 방법은 인슐린 자극 검사이지만 저혈당 등의 위험으로 노인에게 사용되는 것은 한계가 있다. 그 외 알지닌, 골루카곤, 성장호르몬 자극 호르몬 등을 단독으로 혹은 병합하여 시행하는 자극 검사가 쓰이고 있다. L-dopa 자극 검사는 외래에서 쉽게 사용할 수 있으나 오심 구토 등의 부작용이 있고 위 양성이 많아 문제가 된다.<sup>39</sup> 혈중 인슐린양 성장인자-1의 농도나 요중 성장호르몬 양을 측정하는 방법은 성장호르몬 결핍 환자와 정상군이 중복되는 부분이 많아 선별검사로 사용이 용이하지 않다.<sup>40,41</sup> 이들 자극 검사에서 최대 자극치가 3~5 $\mu$ g/L 이하이면 양성이다.

### 4. 성장호르몬 사용 및 부작용

일반적인 성장호르몬 사용량은 9~10 $\mu$ g/kg/day이다(1 mg=3 IU). 성장호르몬을 사용할 때는 저용량(0.45~0.90 U)부터 사용하며 1~2달 간격으로 인슐린양 성장인자 농도 및 임상반응의 변화를 관찰하며 양을 조절한다. 대체로 여자는 1~1.2 IU 그리고 남자의 경우 0.8 IU에서 목표 인슐린양 성장인자 농도가 유지된다.<sup>42</sup> 목표 인슐린양 성장인자의 농도는 280~300 mg/dl으로 한다. 대체로 3개월 정도부터 건강감이 증가하지만 6개월 후에 주관적인 건강감 회복이 나타날 수 있으므로 치료의 효과 판정 및 지속 여부는 6개월 후에 판단한다. 부작용은 가장 흔한 것이 부종과 관절통이고 근육통, 이상감각, carpal tunnel syndrome 등이 있으며 12개의 위약 대조군 이중 맹검 연구 결과에 의하면 4~15 $\mu$ g/kg/day 사용 시 투여 환자 중 합병증의 빈도는 각각 수분저류 37%, 관절통 19%, 근육통 16%에서 최초 6개월에 나타났다.<sup>34</sup> 이러한 합병증은 혈중 인슐린양 성장인자 농도와 상관관계를 보인다. 따라서 성장호르몬의 농도는 연령별 평균치의 2 표준편차 범위를 벗어나지 않게 하는 것이 좋다.

### 5. 향후 방향

노화에서 나타나는 신체 현상들, 즉 sarcopenia, 체성분의 변화, 골다공증, 인지기능 저하, 삶의 질 저하 등은 성인 성장호르몬 결핍증에서도 비슷하게 나타나고 일부 연구에서 뇌하수체 질환이 없는 정상 노인에서 일정기간 성장호르몬을 투여하여 근육량의 증가, 체지방량의 감소, 삶의 질 증가, 인지기능 증가 등의 효과 등이 보고되고 있지만 아직도 성장호르몬 치료가 노화방지 혹은 노년의 건강 증진을 위하여 일반적으로 사용되기에는 안전과 효과에 대한 연구가 필요하다. 따라서 성장호르몬을 노화 방지 목적으로 사용 시 이점에 대하여 환자에게 충분히 설명하고 동의를 얻는 것이 필요하다고 생각된다. 향후 연구 방향은 성장호르몬 치료가 건강상 이득이해 보다 많은 노인의 특정 집단을 선별하기 위한 노력과 장기간 투여 시 비용 효과의 문제 그리고 부작용에 대한 연구들이 이루어져야 한다. 또한 성장호르몬 주사의 불편감을 줄이고

합병증을 적게 하기 위한 노력들도 최근에 국내 회사에서 개발된 작용 시간이 긴 성장호르몬과 성장호르몬 유발 호르몬의 사용에 대한 연구도 필요할 것으로 생각된다.

## 참고문헌

1. Balcombe NR, Sinclair A. Ageing: definitions, mechanisms and the magnitude of the problem. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001;15:835-49.
2. Tenover JL. Testosterone and the aging male. *J Androl* 1997;18:103-6.
3. Orentreich N, Brind JL, Rizer RL, Vogelmann JH. Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:551-5.
4. 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.
5. Lamberts SW, van den Beld AW, van der Lely AJ. The endocrinology of aging. *Science* 1997;278:419-24.
6. 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;323:1-6.
7. Toodgood AA. The somatopause. An indication for growth hormone therapy? *Treat Endocrinol* 2004;3:201.
8. Blackman MR, Sorkin JD, Munzer T, Bellantoni MF, Busby-Whitehead J, Stevens TE, et al. Growth hormone and sex steroid administration in healthy aged women and men: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2282-92.
9. Giannoulis MG, Sonksen PH, Umpleby M, Breen L, Pentecost C, Whyte M, et al. The effects of growth hormone and/or testosterone in healthy elderly men: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:477-84.
10. Vitiello MV, Moe KE, Merriam GR, Mazzoni G, Buchner DH, Schwartz RS, et al. Growth hormone releasing hormone improves the cognition of healthy older adults. *Neurobiol Aging* 2006;27:318-23.
11. Hoffman D, O'Sullivan AJ, Baxter RC, Ho KKY. Diagnosis of growth-hormone deficiency in adults. *Lancet* 1994; 343:1064-8.
12. Savine R, Sonksen PH. Is the somatopause an indication for growth hormone replacement? *J Endocrinol Invest* 1999; 22:142-9.
13. Roshan S, Nader S, Orlander P. Review: ageing and hormones. *Eur J Clin Invest* 1999;29:210-3.
14. Sartorio A, Conti A, Molinari E, Riva G, Morabito F, Faglia G. Growth, growth hormone and cognitive functions. *Horm Res* 1996;45:23-9.
15. Colao A, Cuocolo A, Di Somma C, Cerbone G, Della Morte AM, Nicolai E, et al. Impaired cardiac performance in elderly patients with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3950-5.
16. 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* 2000;133:111-22.
17. Rosen T, Bengtsson BA. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet* 1990;336:285-8.
18. Meling TR, Nylen ES. Growth hormone deficiency in adults: a review. *Am J Med Sci* 1996;311:153-66.
19. 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* 1999;84:453-7.
20. Clasey 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 GH release independent of age, gender, and other physiological factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3845-52.
21. 이덕철, 이혜리, 오기원, 오은숙, 최영은, 문선임. 성인에서 L-dopa 자극 검사에 의한 성장호르몬 분비능 평가와 관련된 요인. *가정의학회지* 2002;23:1114-23.

22. Kim KR, Nam SY, Song YD, Lim SK, Lee HC, Huh KB. Low-dose growth hormone treatment with diet restriction accelerates body fat loss, exerts anabolic effect and improves growth hormone secretory dysfunction in obese adults. *Horm Res* 1999;51:78-84.
23. Johannsson G, Marin P, Lonn L, Ottosson M, Stenlof K, Bjorntorp P, et al. Growth hormone treatment of abdominally obese men reduces abdominal fat mass, improves glucose and lipoprotein metabolism, and reduces diastolic blood pressure. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:727-34.
24. Nyberg F. Growth hormone in the brain: characteristics of specific brain targets for the hormone and their functional significance. *Front Neuroendocrinol* 2000;21:330-48.
25. Bex M, Bouillon R. Growth hormone and bone health. *Horm Res* 2003;60:80-6.
26. Davidson P, Milne R, Chase D, Cooper C. Growth hormone replacement in adults and bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60:92-8.
27. Toogood AA. Growth hormone (GH) status and body composition in normal ageing and in elderly adults with GH deficiency. *Horm Res* 2003;60:105-11.
28. Harman SM, Blackman MR. Use of growth hormone for prevention or treatment of effects of aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59:652-8.
29. Bartke A. Minireview: role of the growth hormone/insulin-like growth factor system in mammalian aging. *Endocrinology* 2005;146:3718-23.
30. Flurkey K, Papaconstantinou J, Miller RA, Harrison DE. Lifespan extension and delayed immune and collagen aging in mutant mice with defects in growth hormone production. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:6736-41.
31. 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.
32. Taaffe DR, Pruitt L, Reim J, Hintz RL, Butterfield G, Hoffman AR, et al. Effect of recombinant human growth hormone on the muscle strength response to resistance exercise in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1361-6.
33. Huang X, Blackman MR, Herreman K, Pabst KM, Harman SM, Caballero B. Effects of growth hormone and/or sex steroid administration on whole-body protein turnover in healthy aged women and men. *Metabolism* 2005;54:1162-7.
34. Harman SM, Blackman MR. Use of growth hormone for prevention or treatment of effects of aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59:652-8.
35. Kaweski S, Plastic Surgery Educational Foundation DATA Committee. Anti-aging medicine: part 3. Growth hormone replacement. *Plast Reconstr Surg* 2006;118:253-6.
36. Hertoghe T, Schuder S. Growth hormone for "antiaging". *JAMA* 2006;295:888; author reply 889-90.
37. Perls TT, Reisman NR, Olshansky SJ. Provision or distribution of growth hormone for "antiaging": clinical and legal issues. *JAMA* 2005;294:2086-90.
38. Perls TT. Anti-aging quackery: human growth hormone and tricks of the trade--more dangerous than ever. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59:682-91.
39. Biller BM, Samuels MH, Zagar A, Cook DM, Arafah BM, 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.
40. Hoffman DM, O'Sullivan AJ, Baxter RC, Ho KK. Diagnosis of growth-hormone deficiency in adults. *Lancet* 1994;343:1064-8.
41. 이덕철, 이혜리, 오기원. 성인 여성에서 성장호르몬 분비능 평가로서 24시간 요중 성장호르몬 측정의 효용성. 가정의학회지 2002;23:1016-23.
42. Drake WM, Coyte D, Camacho-Hubner C, Jivanji NM, Kaltsas G, Wood DF, Trainer PJ. Optimizing growth hormone replacement therapy by dose titration in hypopituitary adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3913-9.