

# 慢性腎不全症에서 複合刺戟試驗에 의한 腦下垂體機能에 關한 研究\*

忠南大學校 醫科大學 內科學教室

金基善 · 辛榮泰 · 盧興圭 · 李復熙

## I. 서 론

만성신부전증 환자에서 여러 종류의 내분비계의 질환이 발생할 수 있으며, 이들은 환자의 직업에의 복귀 및 생존물에 지대한 영향을 준다. 이들 내분비계의 질환은 각종 내분비기관의 병변에 의해 발생될 수 있으며, 반면에 신부전으로 체내 노폐물의 축적으로 인한 각종 호르몬의 생성, 대사 및 배설의 장애에 의해 발생될 수도 있다. 이러한 내분비질환은 임상적 증세, 혈중 농도 및 호르몬대사율의 측정이 기초적 진단법이나 최근 발달된 방사면역측정법에 의하여 매우 낮은 혈중 호르몬농도의 측정이 가능해짐과 아울러 자극호르몬의 투여에 대한 반응도를 측정함으로써 내분비계 질환의 감별진단에 도움을 줄 수 있다.

최근 만성신부전증에 있어 뇌하수체 전엽호르몬의 혈중농도 및 이들의 자극호르몬에 대한 반응에 대해서 국내에서는 박<sup>1)</sup>등의 갑상선호르몬과 갑상선자극호르몬에 대한 변화에 관하여 보고하였으며, 뇌하수체 전엽 자극호르몬에 대한 반응양상을 단편적으로 관찰한 국내의 연구보고는 있으나<sup>2-6)</sup>, 뇌하수체 전엽에 대한 복합자극시험에 의한 뇌하수체 기능평가에 대한 보고는 없다.

이에 저자들은 만성신부전증으로 확진된 환자 20예에서 뇌하수체 호르몬의 분비능을 관찰하고자 thyrotropin releasing hormone(TRH), luteinizing hormone releasing hormone(LHRH) 및 인슐린의 정맥주사에 의한 복합자극시험을 실시하여 thyroid stimulating hormone(TSH), prolactin(PRL), luteinizing

hormone(LH), follicle stimulating hormone(FSH), growth hormone(GH) 및 cortisol 등 혈중농도의 변화를 측정하여 몇가지 다음과 같은 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

## II. 실험대상 및 방법

### 1. 실험대상

1981년 12월부터 1982년 9월까지 충남의대 부속병원 및 충북의료원 내과에서 만성신부전증으로 진단된 환자 20명과 정상대조군 10명을 대상으로 하였다.

사구체 여과율의 감소가 3개월이상 지속된 임상적 소견과 골이양증 및 신장크기가 감소된 검사실 소견이 있는 경우 만성신부전증이라 정의하였다. 이들 환자는 인공혈액투석이나 각종 호르몬의 변화를 초래할 만한 치료를 받은 적이 없는 환자를 대상으로 하였다. 대상 환자군의 나이는 20세에서 59세사이로 평균 32.9세였으며, 남자가 11예, 여자가 9예이었다(Table 1).

정상대조군은 병력, 이학적 소견 및 검사실 소견상 이상을 발견할 수 없는 자원자로서 25세에서 33세사이의 남자 8명과 여자 2명을 대상으로 하였다.

정상대조군의 BUN은 6 mg/dl에서 20 mg/dl로서 평균  $13.1 \pm 3.7$  mg/dl이었으며, creatinine은 0.5 mg/dl에서 1.6 mg/dl로서 평균  $1.1 \pm 0.3$  mg/dl이었다. Creatinine clearance rate는 88 ml/min에서 135 ml/min로서 평균  $106.8 \pm 13.7$  ml/min이었다. 대상환자군의 혈청 BUN은 48.5 mg/dl에서 167 mg/dl로서 평균  $91.8 \pm 30.1$  mg/dl이었으며, creatinine은 4.8 mg/dl에서 27.1 mg/dl로서 평균  $10.2 \pm 4.9$  mg/dl이었다. Creatinine clearance rate는 1 ml/min 이하에서 20 ml/min이었으며, 평균  $4.5 \pm 5.2$  ml/min이었고, 85%(17/20)의 환자에서 5 ml/min 이하로 감소되

\* 본 논문의 요지는 1982년 10월 제34차 대한내과학회 학술대회 석상에서 발표하였음.

接 受 : 83년 1월 21일

어 있었다(Table 2).

## 2. 방법

호르몬 측정을 위한 채혈은 전에에서 12시간이상 공복후에 채혈전 최소한 30분이상 와위에서 안정시킨 다음 오전 8시에 기저치 측정을 위하여 정맥혈을 채혈하고, 즉시 독일 Hoechst 사 제품의 Relefact® TRH 200 µg, Relefact® LHRH 100 µg 및 regular insulin을 체중 kg 당 0.1~0.3단위를 동시에 정맥주사한 후 계속 침상안정상태를 유지하면서 30분 및 60분에 각각 정맥혈을 채혈하였다. 채혈한 혈액은 실온에서 응고시킨 후 3,000 rpm에서 원심분리하여 영하 20°C 이하의 온도에서 혈청을 냉동보관후 TSH, PRL, LH, FSH, GH, 및 Cortisol의 농도를 측정하였다.

인슐린에 의한 혈당치 저하반응을 관찰하기 위하여 임상적 저혈당증세 또는 인슐린 투여후 30분 또는 60분후의 혈당치가 기저치의 50%이하 또는 40 mg/dl 이하로 감소하는 경우를 저혈당이라 정의하였다. 정상대조군 10예에서는 30분후의 혈당치가 가장 많이 저하되었으며, 환자군에서 인슐린 투여에 대한 혈당치의 반응은 35%(7/20)에서는 30분에, 65%(13/20)에서는 60

분에 기저치의 50%이하 또는 40 mg/dl 이하로 감소하였다. 검사도중 3예에서 발한, 현훈, 허탈감등 저혈당으로 인한 증상을 보였으나 검사를 중지할 정도는 아니었다.

혈중 호르몬 농도의 측정은 방사면역측정법을 이용하였으며, TSH는 Abbott사의 <sup>125</sup>I HTSH RIA kit로, PRL은 Travenol사의 Gamma-Dab <sup>125</sup>I prolactin RIA kit로, LH 및 FSH는 Cambridge Medical Diagnostics의 <sup>125</sup>I LH 및 FSH RIA kit로, GH은 Serono Diagnostics의 <sup>125</sup>I hGH kit로, 그리고 Cortisol은 Travenol사의 Gamma Coat <sup>125</sup>I cortisol RIA kit를

Table 1. Age and Sex Distribution of Patients

Age	Male	Female	Total
20~29	8	2	10
30~39	2	4	6
40~49	0	2	2
50~59	1	1	2
Total	11	9	20

Table 2. Serum BUN, Creatinine Levels and Creatinine Clearance Rates in Normal Controls and Chronic Renal Failure Patients

		Normal control		Chronic renal failure	
		Range	Mean±SD	Range	Mean±SD
BUN	mg/dl	6~20	13.1±3.7	48.5-167.0	91.8±30.1
Creatinine	mg/dl	0.5-1.6	1.1±0.3	4.8-27.1	10.2±4.9
Ccr*	ml/min	88~135	106.8±13.7	1~20	4.5±5.2

\* Creatinine clearance rate: below 5 ml/min in 17(85%) of 20 patients.

Table 3. Criteria for Normal Serum Level of Hormone and Response to Combined Stimulation

Hormone	Basal level	Minimal	response	Maximal	response
		Max/B*	Max-B**	Max/B*	Max-B**
TSH	1.5~7.4 µU/ml	2	5 µU/ml	10	17 µU/ml
Prolactin	2.1~26 ng/ml	2	10 ng/ml	10	36 ng/ml
LH	7.6~26 mIU/ml	3	16 mIU/ml	8	62 mIU/ml
FSH	1.0~12 mIU/ml	2	6 mIU/ml	12	11 mIU/ml
GH	0.1~3.5 ng/ml	2	6 ng/ml	8	13 ng/ml
Cortisol	4.8~23 µg/ml	2	7 µg/ml	4	33 µg/ml

According to the value of normal control and reference 7~15.

\* Ratio of maximum increase to basal value

\*\* Difference of maximum increase to basal value

Table 4. Basal Hormone Levels and Responses to Combined Stimulation in 10 Normal Controls

Case	Age, Sex	TSH $\mu$ U/ml		Prolactin, ng/ml		LH, mIU/ml		FSH, mIU/ml		GH, ng/ml		Cortisol, $\mu$ g/dl							
		Basal	30	60	Basal	30	60	Basal	30	60	Basal	30	60						
1	26 M	7.1	14	11	28	15	48	51	5.3	14	8	2.2	3.6	7.4	17	18.5	32		
2	26 M	6.5	16.9	17	11.5	27	14	18	44	32	6.6	12.6	15	0.7	1.5	6.4	17	20.5	29
3	26 M	1.5	14.5	3.4	4.1	33	26	18	40	38	3.5	8.6	9.5	0.5	1.2	9.4	14.4	18	25
4	28 M	7.2	14.8	11	21	33	15	21	74	29	3.1	6.5	7.9	0.2	2.4	4.5	16	21.3	18.7
5	25 M	7.4	17	13	8.2	17	16	12	56	41	4.9	11.8	11.8	0.2	0.2	4.3	15	7.5	27
6	25 M	7.2	15.5	11.1	26	62	54	7.9	44	56	7.2	15.5	11.1	0.1	0.2	2.7	12	26	25
7	25 M	3.1	7.8	6.6	4.3	20	11	9.4	68	60	1.0	9.8	12	0.2	0.7	9.0	15.4	48	44
8	33 M	3.1	8.4	4.8	4.9	16	10.2	9.5	26	18	5.9	12	6.5	0.1	0.2	2.3	4.8	10	12.4
9	32 F	2.9	19	18	4.5	26	16	26.1	78	63	1.8	4.6	10.5	3.5	5.4	16.0	16	23	30
10	26 F	2.4	14	14	2.1	14	21	7.6	32	30	12	19	16	0.5	0.5	5.4	23	34	38
	Mean	4.8	14.2	11.0	9.8	27.6	19.8	14.5	51.0	41.8	5.1	11.4	10.8	0.8	1.6	6.7	15.1	22.7	28.1
	$\pm$ SD	2.4	3.6	4.9	7.9	13.9	12.9	6.2	17.6	15.1	3.2	4.3	3.1	1.1	1.7	4.1	4.6	11.6	9.0

Table 5. Basal Hormone Levels and Response to Combined Stimulation in 20 Patients with Chronic Renal Failure

Case	Age	Sex	Thyroid stimulating hormone $\mu\text{U/ml}$		Prolactin ng/ml		Luteinizing hormone mIU/ml		Follicle stimulating hormone mIU/ml		Growth hormone ng/ml		Cortisol $\mu\text{g/dl}$		Ccr, Group						
			Basal	30	60	Basal	30	60	Basal	30	60	Basal	30	60		Basal	30	60			
1	23	M	0.7	1.1	1.0	72	85	39	115	59	2.6	3.5	5.6	3.7	18	14	10.2	13.2	18	I	
2	26	M	0.6	1.6	1.8	14	31	8.5	8.1	5.6	4.6	3.0	4.9	2.2	18	21	7.2	9.7	16	5 II	
3	32	M	2.3	4.4	2.5	255	300	420	—	—	—	—	—	—	—	—	7.8	11	8.1	5 II	
4	59	F	2.0	4.5	2.0	—	—	155	218	477	300	175	700	—	—	—	12	15	9.5	15 III	
5	25	F	7.3	6.7	5.6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3.8	5.6	3.4	I	
6	33	F	1.4	1.3	1.1	11	15	12	3.9	7.5	8.1	1.2	4.2	4.6	7.1	11.5	17	42	61	71	I
7	53	M	5.3	4.6	4.8	13	34	12	5.8	51	48	1.7	4.2	4.7	6.8	20	29	44	31	42	2 I
8	27	M	2.5	2.2	2.1	13	23	8.4	11	39	49	4.8	7.9	7.6	0.7	29	4.7	29	34	39	I
9	34	F	1.6	1.7	1.9	11.2	11	6.2	2.3	5.7	6.2	1.7	2.5	2.9	10.4	20	19	30	68	73	12 III
10	27	M	3.5	2.7	3.3	7.8	8.4	12	11	51	56	2.6	4.7	4.6	3.1	33	32	42	20	76	5 II
11	40	F	6.5	10.2	17	64	104	113	3.2	3.5	7.2	1.1	1.0	0.5	10.2	23	25	15	20	24	I
12	26	M	5.4	15	8.4	140	420	260	18	56	46	7.1	7.5	9.7	—	—	—	—	—	—	4 II
13	27	M	2.1	17	11.2	12	310	270	53	73	81	4.9	9.1	9.3	0.1	16	12	9.7	11.5	8.5	3 I
14	36	M	2.4	6.9	3.3	47	64	99	7.5	39	19	1.8	11.4	3.1	0.7	2.9	14	—	—	—	4 II
15	49	F	2.7	15	11	5.2	140	120	250	450	320	642	666	658	1.7	20	14	18	13	21	20 III
16	20	M	1.6	3.8	4.5	7.6	41	43	22	190	160	5.9	7.8	7.7	5.2	3.5	16	20	12.5	23	2 I
17	30	F	4.8	11.2	8.8	18	11	20	12	44	39	3.8	9.2	12	9.2	13.3	6.8	18	19.7	16	1 I
18	30	F	2.3	9.6	7.6	92	129	150	18	58	45	5.9	7.9	9.3	0.8	9.0	11	3.9	2.9	4.8	3 I
19	35	F	1.2	1.4	1.2	25	16	17	30	41	43	6.9	5.9	6.3	7.6	11.5	17	58	81	73	2 I
20	26	M	4.7	10.2	8.3	6.2	25	27	45	71	62	7.1	11.0	10.5	1.4	3.9	16	14	13	16	2 I

1. 1977년 1월 26일 호르몬 검사 : 호르몬 검사 결과

Table 6. Distribution of Basal Hormone Levels and Response to Combined Stimulation in Patients with Chronic Renal Failure

Basal level	Response to stimulation	TSH	PRL	LH	FSH	GH	Cortisol
High	exaggerated	0	0	0	0	3	0
	normal	0	6	4	0	5	5
	blunted	0	0	0	0	0	1
Normal	exaggerated	0	2	1	0	6	0
	normal	9	5	5	4	2	3
	blunted	7	5	1	12	0	7
Low	exaggerated	0	0	0	0	0	0
	normal	0	0	2	0	0	0
	blunted	4	0	3	0	0	2
Total		20	18	16	16	16	18

TSH: thyroid stimulating hormone  
FSH: follicle stimulating hormone  
GH: growth hormone

PRL: prolactin  
LH: luteinizing hormone

각각 측정에 사용하였다.

만성신부전증의 정도를 자 환자의 creatinine clearance rate를 기준으로 Ccr 3 ml/min/1.73m<sup>2</sup>이하를 group I, Ccr 3~10 ml/min/1.73m<sup>2</sup>을 group II, Ccr 10 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>이상을 group III로 환자군을 분류하였으며, group I은 12예, group II는 5예, group III는 3예였다.

측정한 호르몬의 성적분석은 정상대조군의 성적과 문헌상 채택된 판정기준을 참고로 하였으며<sup>7-15)</sup>, 개개의 환자에서의 성적을 분석하였다. 환자군에서의 각각의 호르몬농도는 기저치와 자극후 반응정도를 다음과 같은 기준으로 분류하여 신부전증의 정도에 따른 환자군 별로 비교하였다. 즉 기저치는 혈중농도가 정상범위 이상을 상승군(high), 정상범위 이내를 정상군(normal) 및 정상범위 이하를 저하군(low)으로 하였다. 복합자극에 대한 반응은 복합자극 30분후 또는 60분후에서의 호르몬의 농도를 기저치와 비교하여 기저치에 대한 최대증가비를 또는 최대증가량을 기준으로 정상반응의 기준은 Table 3과 같이 정하였으며, Table 3에서 정한 최대반응이상의 반응을 보인 예를 강화군(exaggerated)으로, Table 3에서 정한 최소한의 반응정도 이하의 반응을 보인 예를 둔화군(blunted)으로 분류하였다.

### III. 성 적

#### 1. 정상대조군의 각각의 뇌하수체 호르몬의 기저치 및 복합자극에 대한 반응

각각의 호르몬의 혈중 농도의 평균기저치와 복합자

극후 30분 및 60분에서의 반응의 평균 혈중 농도는 TSH가 4.8±2.4 μU/ml, 14.2±3.6 μU/ml, 11.0±4.9 μU/ml 이었고, PRL은 9.8±7.9 ng/ml, 27.6±13.9 ng/ml, 19.8±12.9 ng/ml 이었으며 LH는 14.5±6.2 mIU/ml, 51.0±17.6 mIU/ml, 41.8±15.1 mIU/ml 이었고, FSH는 5.1±3.2 mIU/ml, 11.4±4.3 mIU/ml, 10.8±3.1 mIU/ml 이었으며, GH은 0.8±1.1 ng/ml, 1.6±1.7 ng/ml, 6.7±4.1 ng/ml 이었다. Cortisol은 15.1±4.6 μg/dl, 22.7±11.6 μg/dl, 22.7±11.6 μg/dl, 28.1±9.0 μg/dl 이었다(Table 4).

#### 2. 만성신부전증에서의 뇌하수체 호르몬의 기저치 및 복합자극에 대한 반응

만성신부전증환자 20예에서의 각 호르몬의 기저치 및 복합자극에 대한 반응은 Table 5와 같다.

#### 3. 만성신부전증에서의 TSH의 기저치 및 복합자극에 대한 반응

TSH의 기저치는 20예중 16예(80%)에서 정상범위에 속하였고, 4예(20%)는 정상범위의 하한선 이하이었고, 기저치가 정상범위 이상으로 증가된 예는 없었다. TSH의 평균기저치는 정상대조군과 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

복합자극에 대한 TSH의 반응은 기저치가 정상범위인 9예에서 정상반응을 나타내어 20예의 45%(9/20)에 해당하였으며, 기저치가 정상범위인 7예와 하한선이하인 4예 등 55%(11/20)에서는 복합자극에 대한 반응이 없거나 둔화되었다. 복합자극에 대한 TSH의 반응이 강화된 경우는 관찰되지 않았다(Table 6, Fig. 1).

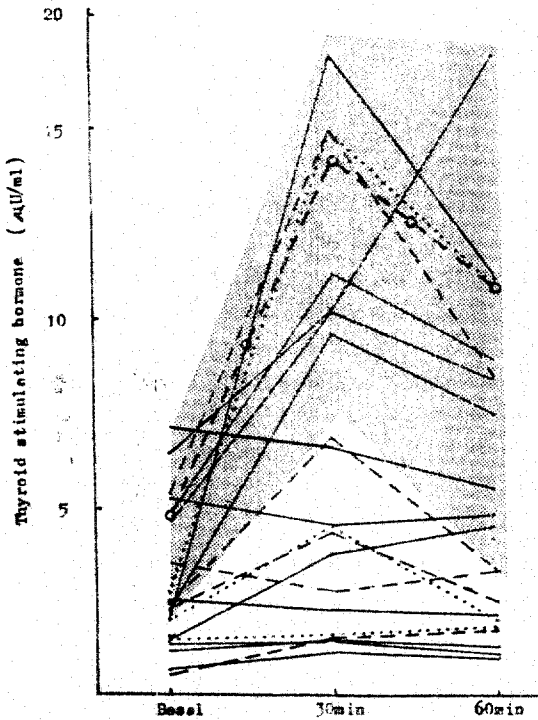


Fig. 1. Responses of serum thyroid stimulating hormone levels to combined stimulation in the patients with chronic renal failure. Shaded area represents the range of response seen in normal controls. ○—○ Mean value of normal controls — group I, - - - group II, ..... group III, of the patients with chronic renal failure.

4. 만성신부전증에서의 Prolactin 의 기저치 및 복합자극에 대한 반응

Prolactin 의 기저치는 33.3%(6/18)에서 정상범위 이상으로 증가되어 있었고, 66.7%(12/18)에서는 정상범위에 속하였으며, 정상범위의 하한선이하인 경우는 관찰되지 않았다. Prolactin 의 평균기저치는 환자군이  $45.2 \pm 64.1$  ng/ml로서 정상대조군의  $9.7 \pm 7.9$  ng/ml 보다 통계적으로 유의하게 증가되어 있었다( $p < 0.05$ ).

복합자극에 대한 반응은 기저치가 정상 범위인 경우 중 2예인 11.1%(2/18)에서 강화된 반응을 보였고, 기저치가 증가된 6예와 정상범위인 경우중 5예등 61.1%(11/18)에서는 정상반응을 보였고, 기저치가 정상범위인 경우중 5예인 27.8%(5/18)에서는 반응이 둔화되어 있었다(Table 6, Fig. 2).

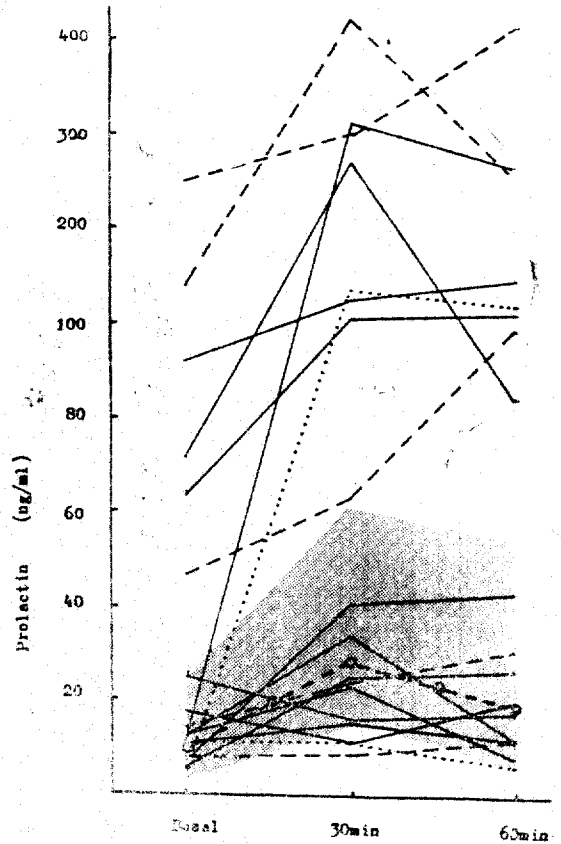


Fig. 2. Responses of serum prolactin levels to combined stimulation in the patients with chronic renal failure.

5. 만성신부전증에서의 luteinizing hormone 의 기저치 및 복합자극에 대한 반응

LH 의 기저치는 폐경기를 지난 2명의 여자를 제외하고 증가 25%(4/16), 정상범위 43.7%(7/16) 및 저하 31.3%(5/16)로서 기저치가 다양하였으며, 폐경기를 지난 2명의 여자에서는 LH 의 혈중농도가 현저히 높았다.

복합자극에 대한 반응은 6.2%(1/16)에서 강화된 반응을, 68.8%(11/16)에서 정상반응을, 그리고 25%(4/16)에서는 둔화된 반응을 나타내었다(Table 6, Fig. 3).

6. 만성신부전증에서의 follicle stimulating hormone 의 기저치 및 복합자극에 대한 반응

FSH 의 기저치는 폐경기를 지난 2예의 여자를 제외하고는 모두 정상범위에 속하였으며, 폐경기를 지난 2

에의 여자에서는 FSH의 기저치가 현저히 증가되어 있었다.

복합자극에 대한 반응은 25%(4/16)에서는 정상반응을 보였고, 75%(12/16)에서는 둔화된 반응을 나타내었다(Table 6, Fig. 4).

7. 만성신부전증에서 growth hormone의 기저치 및 복합자극에 대한 반응

GH의 기저치는 50%(8/16)에서 정상범위 이상으로 증가되어 있었고, 50%(8/16)는 정상범위에 속하였다. GH의 평균 기저치는 환자군이  $4.4 \pm 3.6$  ng/ml로서 정상대조군의  $0.8 \pm 1.1$  ng/ml보다 통계적으로 유의하게 증가되어 있었다( $p < 0.01$ ).

복합자극에 대한 반응은 기저치가 증가된 경우중 5예와 정상범위인 2예등 43.7%(7/16)에서는 정상반응을 보였으며, 반응이 둔화된 경우는 없었다.

정상대조군에서 GH의 반응은 30분, 60분에 점차 증가 경향을 보인 반면, 환자군에서는 43.7%(7/16)에서

자극후 30분에 이미 최대증가를 나타내었다(Table 6, Fig. 5).

8. 만성신부전증에서 cortisol의 기저치 및 복합자극에 대한 반응

Cortisol의 기저치는 33.3%(6/18)에서 정상범위의 상한선 이상으로 증가되어 있었고, 55.6%(10/18)에서는 정상범위에 속하였으며, 11.1%(2/18)는 정상범위의 하한선 이하이었다. Cortisol의 평균기저치는 환자군에서  $21.4 \pm 15.9$   $\mu$ g/dl로서 정상대조군의  $15.1 \pm 4.6$   $\mu$ g/dl와 유의한 차이는 없었다.

복합자극에 대한 반응은 기저치가 증가된 경우중 5예, 정상범위인 경우중 3예등 44.4%(8/18)에서는 정상반응을 보이었고, 기저치가 증가된 경우중 1예, 정상범위인 경우중 7예 및 저하된 경우중 2예등 55.6%(10/18)에서 둔화된 반응을 보였다. 복합자극에 대한 반응이 강화된 경우는 없었다(Table 6, Fig. 6).

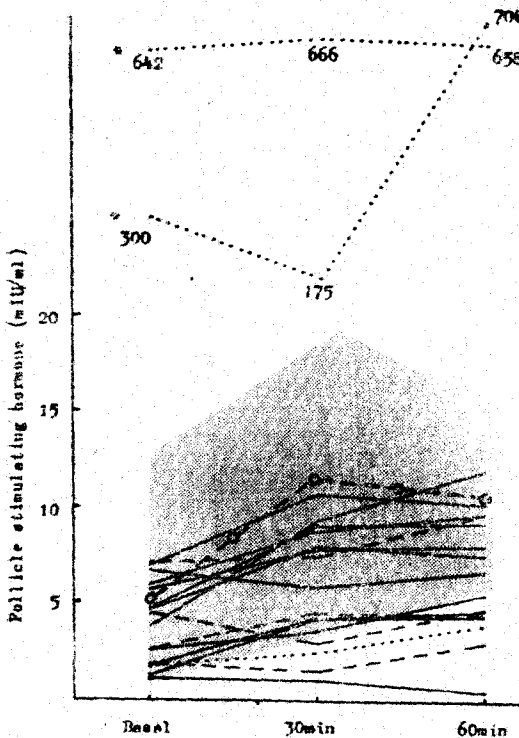


FIG. 3. Responses of serum luteinizing hormone to combined stimulation in the patients with chronic renal failure.

\* Postmenopausal women

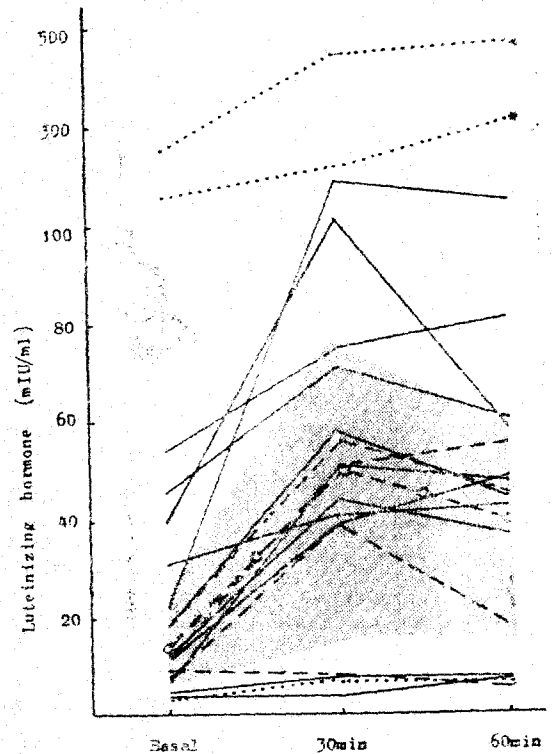


FIG. 4. Responses of serum follicle stimulating hormone to combined stimulation in the patients with chronic renal failure.

\* Postmenopausal women

9. 복합자극에 대한 반응

복합자극에 대한 각각의 호르몬의 반응은 creatinine clearance rate의 감소정도와는 상관관계가 없었다.

IV. 고 안

만성신부전증에서 사구체의 청소를 감소와 uremic toxin의 축적으로 호르몬을 포함하여 여러가지 생체 내 물질의 합성, 배설 및 생화학적 활성의 변화를 초래하게 된다. 혈액투석의 발달로 만성신부전증환자의 수명이 현저히 연장되고 있으나 빈혈, 신경병, 고지혈증 그리고 내분비 기능의 이상은 개선되지 않고 있으며 이 가운데는 치료에 의해 교정하여야 할 필요가 있는 내분비질환도 있다.

만성신부전증에서 임상적으로 내분비계 이상이 발견되며, 이들의 혈액내에서 칼초 호르몬의 변화 뿐만 아니라 뇌하수체 전엽호르몬의 농도에도 변화를 초래하나, 그 정확한 병태생리와 생리적 의의들은 명확하게

밝혀져 있지 않다. 뇌하수체 전엽의 기능을 알아보기 위하여 과거에는 각각의 뇌하수체 전엽호르몬에 대한 표적장기의 호르몬의 혈중 농도를 측정하여 간접적으로 뇌하수체의 기능을 추정하였으나 이것은 뇌하수체 호르몬의 분비상태를 정확히 반영하는 것이 아니므로 뇌하수체 기능의 평가에는 부적합하였다. 최근 방사선 역측정법의 발달과 함께 뇌하수체 전엽호르몬의 혈중 농도를 직접 측정할 수 있게 되어 이들 기능의 평가 지표로 삼고 있으며<sup>16,17)</sup>, 또한 뇌하수체 전엽호르몬의 분비를 자극하는 방법들이 고안되어 복합자극에 의한 뇌하수체 전엽 기능검사법이 대두되고 있다<sup>11-14,18-20)</sup>.

뇌하수체 전엽의 기능 검토에 있어서 복합자극 시험법이 고안되었고, 이는 시상하부 자극호르몬을 각각 투여하였을 때와 마찬가지로 동시에 투여하여도 각각의 호르몬의 반응은 차이가 없음을 증명되었다<sup>12,13,21,22)</sup>.

만성신부전증에서 갑상선호르몬의 혈중 농도의 변화에 대한 보고와 TSH의 기저치 및 TRH 자극에 대한 TSH의 반응에 대한 보고가 있으며<sup>3,6,23-30)</sup>, 이들의 상

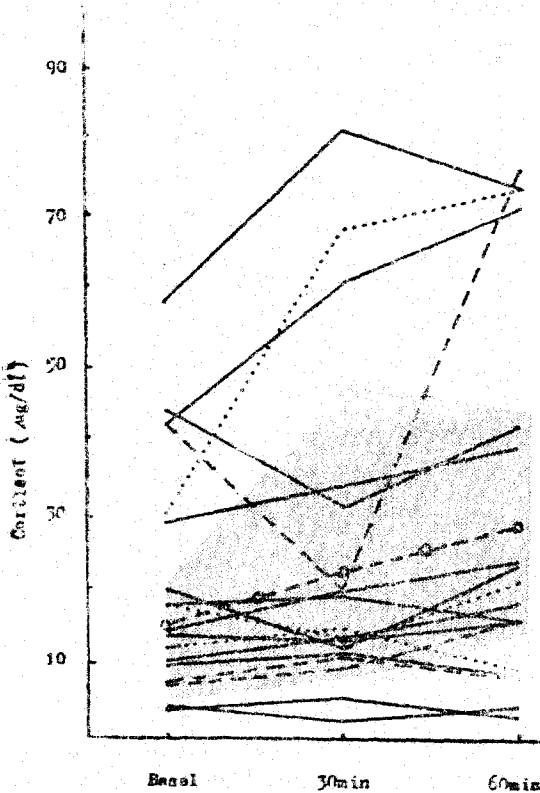


Fig. 5. Responses of serum growth hormone levels to combined stimulation in the patients with chronic renal failure.

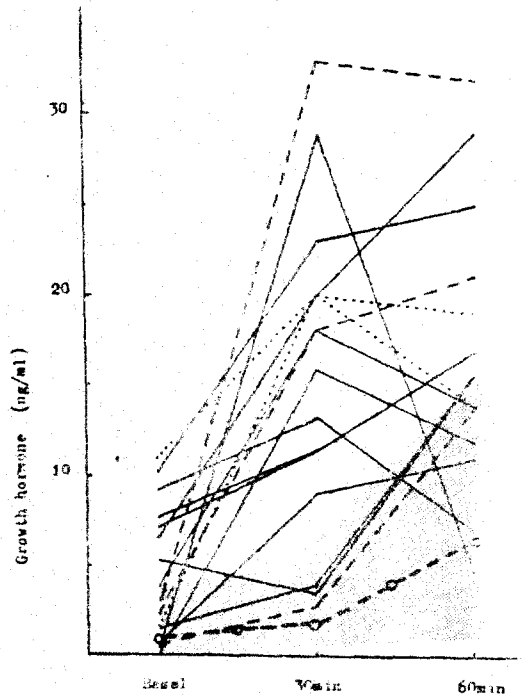


Fig. 6. Responses of serum cortisol levels to combined stimulation in the patients with chronic renal failure.

관관계에 대한 의미에 대한 판단에는 아직 정설이 없다.

신장은 갑상선호르몬, TSH, TRH와 iodide의 대사에 중요한 역할을 하고 있다. 만성신부전증에서는  $T_4$  또는  $T_3$ 가 감소하며  $T_4/T_3$ 는 증가하게 된다. 만성신부전증에서 갑상선호르몬의 변화 가운데  $T_3$ 의 감소가 가장 현저한 변화이며,  $T_3$ 가 낮음에도 불구하고 TSH는 정상범위에 있으며, 혈중  $T_3$ 치가 낮음에도 불구하고 갑상선호르몬의 대사결과인 systolic time interval, cholesterol, reflex time interval 등은 정상이다<sup>27)</sup>. 만성신부전증에서 TSH의 기저치는 정상이라는 보고가 대부분이며<sup>3,23,25)</sup>, 저하되거나<sup>26)</sup> 증가됨을 관찰한 경우도 있다<sup>2)</sup>. TSH가 증가된 경우 TSH의 생성은 적으나 신장에서 배설 및 대사감소가 한 중요한 요인인 것으로 사료되며<sup>23)</sup>, hypothalamic-pituitary axis 장에 의한 pituitary gland의 기능저하에 의한 영향을 고려해야 하겠다<sup>3,29)</sup>. Gouzalez-Barceua<sup>29)</sup> 등은 만성신부전증에서 TRH에 대한 TSH의 반응이 양적으로 감소하고 시간적으로도 지연되는 등 둔화된 반응양상을 나타내는 것은 뇌하수체의 thyrotropin 분비세포막이 TRH에 대한 threshold가 높아져 있음에 기인한다고 하였으며, Czernichow<sup>3)</sup> 등은 thyrotropin 분비세포에 TSH의 저장량이 감소되어 TRH에 대한 반응이 감소된다고 하였다.

저자들의 실험에서는 만성신부전증에서 TSH의 평균기저치는 정상대조군과 차이가 없었으며, 각각의 기저치는 대부분 정상범위에 속하였고, 감소된 예도 있었다. TRH 자극에 대한 TSH의 반응은 20예 중 11예(55%)에서 둔화되어 있음을 관찰하였다.

TRH는 뇌하수체에서 TSH 분비 뿐만 아니라 prolactin 분비도 촉진시키며, 100 $\mu$ g의 TRH의 투여로 PRL의 최대증가를 나타내며, 자극후 15~30분에 최고치에 달한다고 한다<sup>21,31)</sup>. 만성신부전증에서 PRL의 증가는 dopamine 투여로도 억제되지 않는데 이것은 정상 feedback inhibitory pathway에 장애가 있을 것이라고 추측하였다<sup>32)</sup>. 만성신부전증에서 혈액투석을 시행할 때 여성형유방이 발생할 수 있으며<sup>33,34)</sup>, 이는 정상인에서와는 달리 만성신부전증에서는 PRL의 증가가 여성형유방의 발생과 상관관계가 없다고 사료되며, 반면에 Nagel<sup>35)</sup> 등과 Sawin<sup>36)</sup> 등은 LH와 FSH의 증가가 여성형유방의 발생과 관계가 있다고 주장하고 있다.

PRL은 만성신부전증에서 정상대조군의 평균기저치보다 통계적으로 유의한 상승을 나타내었으며( $p < 0.05$ ), 또한 18예 중 6예(33.3%)에서 기저치의 현저한 상승을

관찰하였다. 복합자극에 대한 PRL의 반응은 강화, 정상 또는 둔화되었다. PRL이 증가된 예에서의 LH 및 FSH의 반응은 정상 또는 저하되었다.

Zingroff<sup>37)</sup> 등은 만성신부전증에서 폐경기가 지난 5명의 여자에서 모두 LH 및 FSH가 현저히 증가되었다고 하였으며, 무월경인 여자에서는 LH 및 FSH가 정상보다 낮았다고 보고하였다. 만성신부전증의 남자에서 성욕 및 정력의 감퇴와 더불어 불임이 초래되는 데 이는 고환의 atrophy와 이에 따른 순환 testosterone의 감소에 인한다<sup>4,5,38-42)</sup>. 만성신부전증에서 이와같은 고환의 손상에도 불구하고 LH의 증가는 현저하지 않았다고 하며<sup>4,39,40)</sup>, gonadotropin의 평균치는 대조군보다 높았으나 각각의 혈중 농도는 정상범위에 있었다<sup>40)</sup>. LH와 testosterone을 동시에 측정하였을 때 testosterone이 낮은 환자는 LH도 상승되어 있지 않고, 반면 LH가 높은 만성신부전증 환자에서는 testosterone도 높았음을 관찰하여 충추조절기능이 정상임을 시사하였으며, clomiphene 투여로 LH와 FSH가 증가함은 LH와 FSH를 분비하는 뇌하수체의 기능은 정상이며<sup>40,42)</sup>, 또한 LH의 저장 및 분비는 정상임을 나타낸다고 주장하였다<sup>40)</sup>. 따라서 만성신부전증의 남자에서 불임등의 장애는 말초기관 손상이 원인이거나<sup>38)</sup>, hypothalamic-pituitary compensation이 부적합을 시사하고 있어서<sup>40,42)</sup>, 치료 목적으로 LHRH를 투여한 경우 gonadotropin의 분비증가를 관찰하였다<sup>2)</sup>. 이러한 고환기능의 장애는 혈액투석을 시행하여도 개선되지 않으나 신장이식을 시행하면 testosterone생산이 정상화될 수 있다고 보고하였다<sup>40)</sup>.

만성신부전인 여성에서는 월경의 장애가 발생하고 이는 혈액투석으로 일부 개선될 수 있으나 대부분은 무월경에 빠지게 된다. 만성신부전에서 LH 및 FSH는 정상이거나<sup>39)</sup>, LH는 정상인보다 높았고 FSH는 차이가 없었다<sup>36)</sup>. Schalch<sup>2)</sup> 등은 신부전증 환자에서 (LHRH 투여후의 LH 및 FSH)의 최고치는 정상대조군과 큰 차이가 없음을 보고하였고, LH 및 FSH가 LHRH 투여 후 2~3시간까지 지속함을 관찰하였다.

저자들의 관찰에서는 만성신부전증에서 LH와 FSH의 기저치는 폐경기이후의 여자 2예에서는 현저히 증가되어 있었으며, LH의 기저치는 다양한 양상을 나타내었으며, LHRH 투여에 대한 LH의 반응은 68.8%에서 정상반응을 보였고, 31.2%의 환자는 강화 또는 둔화된 반응을 보였다. LH를 측정할때 TSH와의 교차반응은 10%이하인데 TSH의 농도가 높을 때는 LH 농도에 영향을 미칠 수 있다. 저자들의 관찰에서 TSH

의 농도는 대부분 정상 범위이었으며, TRH 자극후의 TSH의 반응도 낮았으므로 LH의 혈중농도에는 영향을 미치지 않는 것으로 판단하였다. FSH의 기저치는 폐경기 이후의 여자 2예 이외에는 모두 정상범위에 속하였고 LHRH에 의한 자극시험에는 정상 또는 둔화된 반응을 보이었다. FSH는 LHRH 투여후 60분에서 90분에 최고치에 달한다고 하며<sup>5,9)</sup>, 본 실험에서 60분까지의 관찰에서 FSH의 반응이 낮으며, 30분에서 보다 60분에 증가경향을 보인 경우 60분 이후의 반응을 계속 관찰한다면 FSH의 혈중농도가 더 증가될 수도 있을 것이므로, 이러한 점은 앞으로 추사가 필요할 것으로 생각된다.

복합자극 시험에서 인슐린에 유발된 저혈당은 대뇌의 serotonergic pathway를 자극하므로서 GH 및 ACTH분비를 증가시키며, 인슐린 유발 저혈당이 충분한 자극이 되기 위하여는 혈당이 공복시 기준치의 50% 이하 또는 40 mg% 이하가 되어야 한다<sup>43,44)</sup>. 만성신부전증에서는 인슐린저항성이 나타날 수 있어서<sup>45)</sup>, 본 실험에서도 체중 kg 당 0.1단위의 regular insulin으로 충분한 저혈당이 일어나지 않으면 체중 kg 당 0.3단위까지 인슐린의 용량을 증가하여 저혈당을 유발시키는 실험을 실시하였다.

만성신부전증에서 GH의 평균기저치는  $4.3 \pm 3.6$  ng/ml로서 정상대조군의  $0.8 \pm 1.1$  ng/ml보다 통계적으로 유의하게 증가되어 있었으며 ( $p < 0.01$ ), 16예중 8예에서 기저치가 정상범위 상한선이상으로 증가되어 있었다. 복합자극에 대한 반응은 강화 또는 정상반응을 보하였고, 반응이 둔화된 경우는 관찰되지 않았다.

만성신부전증에서 GH의 기저치의 상승 및 인슐린 자극에 대한 GH의 분비 반응을 여러 보고자에 의하여 관찰되었다<sup>46-47)</sup>. 만성신부전증에서 혈중 GH농도의 증가의 의미는 아직 잘 밝혀져 있지는 않으나 신기능저하에 의한 청소년의 감소, 탄수화물 intolerance 및 고인슐린혈증등이 GH농도의 증가 요인이 될 수 있다. 정상대조군과는 반대로 만성신부전증에서는 포도당을 투여하면 GH의 분비반응이 과다하게 나타난다<sup>3,47)</sup>. 또한 당뇨병, 말단비대증, anorexia nervosa, protein malnutrition 또는 만성간질환등에서와 같이 만성신부전증에서도 TRH에 대한 GH의 반응이 강화되며, 당뇨병 환자에서 GH의 기저치가 증가되어 있는 경우에 TRH에 대한 반응이 비정상적으로 증가되는데 이러한 TRH에 대한 GH의 증가는 GH분비를 조절하는 중추신경계의 장애에 기인한다<sup>46)</sup>. 정상대조군과는 달리 신부전증에서는 TRH는 GH분비를 자극하는 효과가 있

다<sup>3,47)</sup>. 저자들의 관찰에서 정상대조군에서 GH의 반응은 30분, 60분에 점차증가 경향을 보인 반면, 만성신부전증 환자에서는 16예중 7예에서 30분에 이미 최고치의 증가를 나타내었다. 이러한 GH분비반응이 시간적으로 빠르고, 증가량도 정상대조군보다 높은 것은 인슐린유발 저혈당에 대한 반응뿐만 아니라 TRH의 영향이 있을 것으로 보인다. 따라서 만성신부전증 환자에 TRH와 인슐린을 동시에 투여하였을 때의 GH의 반응이 TRH와 인슐린을 각각 단독으로 투여하였을 때의 반응양상에 차이가 있을 가능성이 있어서 앞으로 추적하여 볼 필요가 있다.

저자들의 관찰성적에서 만성신부전증의 cortisol의 기저치는 대부분 정상범위에 속하였으나 18예중 6예에서는 정상범위 이상으로 증가되어 있었다. 복합자극에 대한 반응은 18예중 10예 (55.6%)에서 둔화되어 있음을 관찰하였다. 이러한 소견은 다른 보고자의 관찰과 일치한다. Barbour<sup>49)</sup>등과 Gallagher<sup>50)</sup>등은 만성신부전에서 cortisol의 기저치는 일반적으로 정상범위에 있으며, 정상적인 circadian rhythm을 가지고 있다고 하였다. Ramirez<sup>51)</sup>등은 만성신부전에서 기저치의 cortisol이 증가된 경우, 이는 방사면역측정법으로 cortisol을 측정할때 cortisol뿐만 아니라 그 대사산물까지 측정됨에 기인하는 것이며, 이러한 cross-reactivity는 chromatography로 cortisol만 측정하면 피할 수 있다고 보고하였다. 또한 최근 Ramirez<sup>52)</sup>등은 만성신부전에서 ACTH에 대한 부신피질 반응은 정상이고, 1 mg dexamethasone test와 30 mg/kg metyrapone test에서는 반응이 없고, 3 mg dexamethasone test와 3 gm metyrapone test에는 ACTH와 cortisol의 반응이 있음을 관찰하고, 인슐린에 유발된 저혈당에 대한 ACTH의 반응이 저하되어 있으므로 이러한 소견은 만성신부전증에서 hypothalamic-hypophyseal defect가 있음을 시사한다고 하였다.

만성신부전증에서 뇌하수체 전엽호르몬 가운데 PRL과 GH의 기저치가 정상대조군보다 높았으며, 복합자극에 대하여는 GH의 반응은 강화되었으며, TSH와 cortisol의 분비반응은 둔화된 경향을 나타내었다. 또한 creatinine clearance rate의 감소정도와 복합자극에 대한 뇌하수체 전엽호르몬과의 상관관계는 없었다. 만성신부전증에서 복합자극에 대한 뇌하수체 전엽호르몬의 반응은 TRH, LHRH 및 인슐린을 각각 단독으로 투여하였을 경우를 보고한 다른 저자들의 관찰결과와 차이가 없었으나 만성신부전증에서의 호르몬의 변화 및 그 기전을 정확히 밝히기 위하여는 계속적인 추사가

필요하다고 사료된다.

### V. 결 론

1981년 12월부터 1982년 9월까지 충남의대 부속병원 및 충북의료원에서 만성신부전증으로 진단받은 환자 20명과 정상대조군 10명에서 뇌하수체 복합자극 시험을 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 환자군의 TSH의 기저치는 정상대조군과 차이가 없었으며, 복합자극에 대한 반응은 45%에서는 정상반응을 보였고, 55%에서는 둔화된 반응을 보였다.

2. Prolactin의 기저치는 33.3%에서 증가되어 있었고, 평균기저치가 정상대조군보다 통계적으로 유의하게 증가되어 있었다. 복합자극에 대한 반응은 72.2%에서는 정상 또는 강화된 반응을 보였고, 27.8%에서는 둔화된 반응을 보였다.

3. LH의 기저치는 다양하였으며, 복합자극에 대한 반응은 78.7%에서는 정상 또는 강화된 반응을 보였고 21.3%에서는 둔화된 반응을 보였다.

4. FSH의 기저치는 폐경기를 지난 여자 2명을 제외하고는 모두 정상범위에 속하였으며, 복합자극에 대한 반응은 정상 또는 둔화된 반응양상을 보였다.

5. Growth Hormone의 기저치는 50%에서 증가되어 있었고, 평균기저치가 정상대조군보다 유의하게 증가되어 있었다. 복합자극에 대한 반응은 56.3%에서 강화된 반응을 보였고, 43.7%에서는 정상반응을 보였다. 환자군의 43.7%에서는 복합자극후 30분에 최대 증가반응을 나타내었다.

6. Cortisol의 기저치는 33.3%에서 증가되어 있었고 평균기저치는 정상대조군과 차이가 없었다. 복합자극에 대한 반응은 44.4%에서는 정상반응을 나타내었으나 55.6%는 둔화된 반응을 보였다.

7. 복합자극에 대한 각각의 뇌하수체 호르몬의 반응은 만성신부전증의 진행정도와는 상관관계가 없었다.

이상의 결과로 만성신부전증에서 뇌하수체 전엽의 기능검사법은 혈중 뇌하수체 전엽호르몬의 측정과 복합자극에 의한 혈중농도의 변화를 측정하여 다양한 결과를 나타냈으며, 이들은 신부전증의 정도와 상관관계가 없었다.

### = Abstract =

### Pituitary Hormone Response to Combined Stimulation Test in Chronic Renal Failure

Gie Seon Kim, M.D., Young Tai Shin, M.D.  
Heung Kyu Ro, M.D. and Bok Hee Lee, M.D.

*Department of Internal Medicine, College of Medicine, Chungnam National University*

Combined stimulation tests for pituitary functions were performed in 20 patients with chronic renal failure and 10 normal control subjects. The basal levels of thyroid stimulating hormone, prolactin, luteinizing hormone, follicle stimulation hormone, growth hormone and cortisol were determined. Thereafter, 200  $\mu$ g of relefact<sup>®</sup> thyrotropin releasing hormone, 100  $\mu$ g of relefact<sup>®</sup> luteinizing hormone releasing hormone and 0.1~0.3 unit/kg of body weight of regular insulin was administrated intravenously, and the hormone levels were determined on 30 minutes and 60 minutes after stimulation.

The results obtained were as follows:

1) In chronic renal failure the basal serum levels of thyroid stimulating hormone was not different significantly compared with normal control. The thyroid stimulating hormone response to thyrotropin releasing hormone were normal in 45% of patients and blunted in 55% of patients.

2) The mean basal level of prolactin was significantly higher in chronic renal failure than that of normal control ( $p < 0.05$ ). The prolactin responses to combined stimulation were variable. There were normal or exaggerated responses in 72.2% and blunted in 27.8%.

3) The basal levels of luteinizing hormone and responses to combined stimulation were variable. Normal or exaggerated responses were observed in 78.7% of patients, and the responses were blunted in 21.3% of patients.

4) The basal levels of follicle stimulating hormone were within normal range except two postmenopausal women. The responses to combined stimu-

lation were normal or blunted.

5) In two postmenopausal women with chronic renal failure the basal levels of luteinizing hormone and follicle stimulating hormone were prominently high.

6) The basal levels of growth hormone were high in 50% of patients and the mean basal level of growth hormone was significantly higher in chronic renal failure than of normal ( $p < 0.01$ ). The magnitude of increment after combined stimulation was more higher than that of normal controls.

7) The basal levels of serum cortisol were high in 33.3% of patients, but the mean basal level showed no significant difference compared to normal control. After combined stimulation the cortisol responses were normal in 44.4% of patients and blunted in 55.6% of patients.

8) There was no significant correlation between the degree of renal failure and the pituitary hormone responses to combined stimulation.

As a conclusion, the responses of pituitary hormone secretion to combined stimulation were variable with no relationship with the severity of renal failure in the patients with chronic renal failure.

REFERENCES

1) 박성락, 김종상, 강문원, 김호연, 손호영, 방병기, 최영길, 민병석: 만성신부전증 환자에서 혈청  $T_4$ ,  $T_3$ ,  $T_3U$ ,  $T_4/T_3$ ,  $FT_4$  index 및 TSH 값의 변화에 대한 연구. 대한내과학회잡지, 20:135, 1977.

2) Schalch, D.S., Gonzalez-Barcelona, D., Kastin, Landa, L., Lee, L.A., Zamora, M.T., and Schally, A.V.: Plasma gonadotropins after administration of LH-releasing hormone in patients with renal or hepatic failure. J. Clin. Endocrinol. Metab., 41:921, 1975.

3) Czernichow, P., Dauzet, M.C., Broyer, M., and Rappaport, R.: Abnormal TSH, PRL, GH response to TSH releasing factor in chronic renal failure. J. Clin. Endocrinol. Metab., 43:630, 1976.

4) Holdsworth, S., Atkins, R.C., and de Kretser,

D.M.: The pituitary-testicular axis in men with chronic renal failure. N. Engl. J. Med., 296:1245, 1977.

5) Distiller, L.A., Morley, J.E., Sagel, J., Pokroy, M., and Rabkin, R.: Pituitary-gonadal function in chronic renal failure: The effect of luteinizing hormone-releasing hormone and the influence of dialysis. Metabolism, 24:711, 1975.

6) 김영우, 이호식, 정진우, 조의숙, 방병기, 민병석: 만성신부전환자에서 TRH 자극후 갑상선 자극 호르몬 및 갑상선 호르몬의 반응과 혈액투석후의 변화. 대한내과학회잡지, 22:62, 1979.

7) 이문호, 유명희, 조보연, 이홍규, 고창순: 한국형 출혈열의 병인론에 관한 연구. 뇌하수체 기능변화에 관하여. 대한의학협회지, 25:325, 1982.

8) 최성재, 김기원, 이종근, 고창순, 이문호: 각종 갑상선 질환에서의 TRH 자극실험에 관한 연구. 핵의학회잡지, 9:77, 1975.

9) 민현기, 황승덕, 윤경우, 유형준, 양철균, 최상진, 유석희, 이홍규: 종합적 뇌하수체 전엽 검사법에 대한 검토. 대한내과학회잡지, 24:573, 1981.

10) 박용건, 김선우, 최영길: Graves 질환에서 복합자극 시험후 뇌하수체 전엽 호르몬반응에 대한 연구. 대한내과학회잡지, 24:702, 1981.

11) Snyder, P.J., and Utiger, R.D.: Response to thyrotropin releasing hormone (TRH) in normal man. J. Clin. Endocr. 34:380, 1972.

12) Harsoulis, P., Marshall, J.C., Kuku, S.F., Burke, C.W., London, D.R., and Fraser, T.R.: Combined test for assessment of anterior pituitary function. British Medical Journal, 4:326, 1973.

13) Judd, S.J. and Lazarus, L.: A combined test of Anterior Pituitary Reserve. Aust. N.Z.J. Med., 6:30, 1976.

14) Kastin, A.J., Schally, A.V., Gual, C., and Arimura, A.: Release of LH and FSH after administration of synthetic LH-releasing hormone. J. Clin. Endocr., 34:753, 1972.

15) Hawkins, D.F., and Strang, F.: Growth hormone response to hemodialysis. Lancet, 1:1054, 1978.

16) Utiger, R.D.: Radioimmunoassay of human thyrotropin. J. Clin. Invest., 44:1277, 1965.

- 17) Odell, W.D., Ross, G.T., and Rayford, P.L.: *Radioimmunoassay for luteinizing hormone in human plasma or serum: physiological studies. J. Clin. Invest.*, 46:248, 1967.
- 18) Fleischer, N., Lorente, M., Kirkland, J., Kirkland, R., Clayton, G., and Calderon, M.: *Synthetic thyrotropin releasing factor as a test of pituitary thyrotropin reserve. J. Clin. Endocr.* 34:617, 1972.
- 19) Bowers, C.Y., Friesen, H.G., Hwang, P.: *Prolactin and thyrotropin release in man by synthetic pyroglutamyl-histidyl-prolinamide. Biochem. Biophys. Rep. Comm.*, 45:1033, 1971.
- 20) Jacobs, L.S., Synder, P.J., Utiger, R.D., and Ryan, R.J.: *Blood levels of gonadotropin and gonadal hormones in gynecomastia associated with chronic hemodialysis. J. Clin. Endocrinol. Metab.* 36:988, 1973.
- 21) Besser, G.M., Ratcliffe, J.G., Kilborn, J.R., Ormston, B.J., and Hall, R.: *Interaction between thyrotropin, corticotropin, and growth hormone secretion in man. J. Endocrinol.*, 51:699, 1971.
- 22) Mortimer, C.H., Besser, G.M., McNeilly, A.S., Tunbridge, W.M.G., Gomezpan, A., and Hall, R.: *Interaction between secretion of gonadotropins, prolactin, growth hormone, thyrotropin and corticosteroids in man: The effects of LH/FSH-RH, TRH and hypoglycemia alone and in combination. Clin. Endocr.*, 36:169, 1973.
- 23) Lim, V.S., Fang, V.S., Katz, A.I., and Refetoff, S.: *Thyroid dysfunction in chronic renal failure. J. Clin. Invest.* 60:522, 1977.
- 24) Carter J.N., Eastman, C.J., Corocoran, L.: *Effect of severe, chronic illness on thyroid function. Lancet*, 2:971, 1974.
- 25) Ramirez, G., Jubiz, W., Gutch, C.F., Bloomer, H.A., Siegler, R., and Köff, W.J.: *Thyroid abnormalities in renal failure. Ann. Intern. Med.*, 70:500, 1973.
- 26) Silververg, D.S., Ulan, R.A., Fawcett, D.M., Dossetor, J.B., Grace, M., and Bettcher, K.: *Effects of chronic hemodialysis on thyroid function in chronic renal failure. CMA Journal.* 109:282, 1973.
- 27) Spector, D.A., Davis, P.J., Helderman, J.H., Bell, B., and Utiger, R.D.: *Thyroid function and metabolic state in chronic renal failure. Ann. Intern. Med.*, 85:724, 1976.
- 28) Ramirez, G., O'Neill, W., Jubiz, W., and Bloomer, H.A.: *Thyroid dysfunction in uremia: Evidence of thyroid and hypophyseal abnormalities. Ann. Intern. Med.*, 84:672, 1976.
- 29) Gonzalez-Barcelona, D., Kastin, A.J., Schalch, D.S., Zamora, M.T., Pasten, E.P., Kato, A., and Schally, A.V.: *Response to thyrotropin-releasing hormone in patients with renal failure and after infusion in normal men. J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 36:117, 1973.
- 30) Weissel, M., Stummvoll, H.K., Wolf, A., and Fritzsche, H.: *Thyroid hormones in Chronic renal failure. Ann. Intern. Med.*, 86:664, 1977.
- 31) Friesen, H., Guyba, H., Hwang, P., Tyson, J.E., and Barbeau, A.: *Functional evaluation of prolactin secretion: a guide to therapy. J. Clin. Invest.*, 51:706, 1972.
- 32) Lim, V.S., Kathpalia, S., and Frobman, L.A.: *Hyperprolactinemia in chronic renal failure: Impaired responsiveness to suppression and stimulation. Clin. Res.*, 25:605, 1977.
- 33) Freeman, R.M., Lawton, R.L., and Fearing, M.O.: *Gynecomastia: An endocrinologic complication of hemodialysis. Ann. Intern. Med.*, 69:67, 1968.
- 34) Schmitt, G.W., Shehadeh, I. and Sawin, C.T.: *Transient gynecomastia in chronic renal failure during chronic intermittent hemodialysis. Ann. Intern. Med.*, 69:73, 1968.
- 35) Nagel, T.C., Freinkel, N., Beli, R.H., Friesen, J.F., and Metzger, B.E.: *Gynecomastia, prolactin and other peptide hormones in patients undergoing chronic hemodialysis. J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 36:428, 1973.
- 36) Sawin, C.T., Longcope, C., Schmitt, G.W., and Ryan, R.J.: *Blood levels of gonadotropin and gonadal hormones in gynecomastia associated with chronic hemodialysis. J. Clin. Endocrinol.*

- Metab.*, 36:988, 1973.
- 37) Zingroff, J., Deschamps, A., Pelissier, C.: *Hormonal study of gonadal function in chronic hemodialyzed patients. Proc. Sixth Int. Cong. Nephrol., June 8:12, 1975.*
- 38) Chen, J.C., Vidt, D.G., Zorn, E.M., Harllberg, M.C., and Wieland, R.G.: *Pituitary-Leydig cell function in uremic males. J. Clin. Endocr.*, 31:14, 1970.
- 39) Guevara, A., Vidt, D., and Hallberg, M.C.: *Serum gonadotropin and testosterone levels in uremic males undergoing intermittent hemodialysis. Metabolism*, 18:1062, 1969.
- 40) Lim, V.S., and Fang, V.S.: *Gonadal dysfunction in uremic men: A study of the hypothalamo-pituitary-testicular axis before and after renal transplantation. Amer. J. Med.*, 58:655, 1975.
- 41) Stewart-Bentley, M., Gans, D., and Horton, R.: *Regulation of gonadal function in uremia. Metabolism*, 23:1065, 1974.
- 42) Lim, V.S., and Fang, V.S.: *Restoration of plasma testosterone levels in uremic men with clomiphene citrate. J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 43:1370, 1976.
- 43) Frant, A.G., and Rabkin, M.T.: *Human growth hormone. N. Engl. J. Med.*, 271:135, 1964.
- 44) Greenwood, F.C., Landon, J., and Stamp, T.C. B.: *The plasma sugar, free fatty acid, cortisol and GH response to insulin. I. In control subje-*
- cts. J. Clin. Invest.*, 45:429, 1966.
- 45) Horton, E.S., Johnson, C., and Lebovitz, H.E.: *Carbohydrate metabolism in uremia. Ann. Intern. Med.*, 68:63, 1968.
- 46) Dasmahapatra, A., Urdamivira, E., and Cohen, M.P.: *Growth hormone response to thyrotropin-releasing hormone in diabetes. J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 52:859, 1981.
- 47) Smaan, N.A., and Freeman, R.M.: *Growth hormone levels in severe renal failure. Metabolism*, 19:102, 1970.
- 48) Orskov, H., and Christensen, W.J.: *Growth hormone in uremia: I. Plasma growth hormone, insulin, and glucagon after oral and intravenous glucose in uremic subjects. Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 27:51, 1971.
- 49) Barbour, G.L., and Sevier, B.R.: *Adrenal responsiveness in chronic hemodialysis. N. Engl. J. Med.*, 290:1258, 1974.
- 50) Gallagher, B.B.: *The effect of hemodialysis on the plasma cortisol and the electroencephalogram in uremia. Neurology*, 20:975, 1970.
- 51) Ramirez, G., Etheridge, P., and Meikle, W.A.: *Evaluation of the pituitary-adrenal failure. Clin. Res.*, 26:148, 1978.
- 52) Ramirez, G., Gomez-Sanchez, C., Meikle, W.A., and Jubiz, W.: *Evaluation of the hypothalamic hypophyseal adrenal axis in patients receiving long-term hemodialysis. Arch. Intern. Med.*, 142:1448, 1982.