

Definicja i przyczyny niskorosłości oraz kryteria diagnostyczne niedoboru hormonu wzrostu

Urszula Oczkowska

Poradnia Endokrynologiczna Instytutu Matki i Dziecka

Adres do korespondencji: lek. med. Urszula Oczkowska, Poradnia Endokrynologiczna, Instytut Matki i Dziecka, 01-211 Warszawa, ul. Kasprzaka 17 a, tel. (022) 32 77 402

Słowa kluczowe: niedobór hormonu wzrostu, kryteria diagnostyczne niedoboru hormonu wzrostu

Key words: growth hormone deficiency, diagnostic criteria of the growth hormone deficiency

STRESZCZENIE/ABSTRACTS

Niedobór wzrostu określany jest jako wysokość poniżej – 2 SD od średniej dla wieku i płci. Niedobór hormonu wzrostu jest rzadką przyczyną niskorosłości. Rozpoznanie głębokiego niedoboru hormonu wzrostu jest zwykle oczywiste, granica pomiędzy normą a mniejszym stopniem zaburzeń jest jednak trudna do określenia. Przedstawiono stanowisko międzynarodowego Growth Hormone Research Society i Amerykańskiego Towarzystwa Endokrynologów Dziecięcych dotyczące rozpoznawania i leczenia niedoboru hormonu wzrostu u dzieci.

The short stature is defined as a height more than 2 SD below the population mean. The growth hormone deficiency (GHD) is a rare cause of short stature. The diagnosis of the severe growth hormone deficiency is usually straightforward, but the discrimination between the mild form of GHD and normal short stature is questionable. Guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in childhood stated by the Growth Hormone Research Society and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society are presented.

Definicja niedoboru wzrostu

Definicja niedoboru wzrostu jest umowna i opiera się na danych statystycznych. Normy w medycynie określa się zwykle jako wartość mieszczącą się w zakresie ± 2 odchyłeń standardowych od średniej dla danej wartości, stąd za niedobór wzrostu najczęściej przyjmuje się wysokość poniżej -2 SD od średniej dla wieku i płci. Definicja niedoboru wzrostu zaakceptowana przez FDA przyjmuje granicę -2,25 SD. Większość dzieci z tak określonym niedoborem wzrostu nie wykazuje cech choroby, a przyczyną niskiego wzrostu jest: konstytucjonalnie opóźniony przebieg wzrostu i dojrzewania (KOWD), niski wzrost rodzinny lub połączenie KOWD i niskiego wzrostu rodzinnego.

Do patologicznych przyczyn niedoboru wzrostu należą, m.in.:

- Niedobory pokarmowe i przewlekłe niedożywienie:
 - a) Niedobór mikroelementów: cynk, żelazo
 - b) Przewlekłe niedoborowa dieta: dieta niskokaloryczna, niedożywienie białkowe (*kwaśnośluzowica*), jadłowstręt psychiczny i inne zaburzenia przyjmowania pokarmu
 - c) Zaburzenia trawienia i wchłaniania: przewlekłe stany zapalne jelit, choroba trzewna, mukowiscydoza, zespół złego wchłaniania
- Zaburzenia hormonalne:
 - a) Niedoczynność tarczycy

- b) Izolowany niedobór hormonu wzrostu: klasyczny, zaburzenia neurosekrecji GH, nieaktywna cząsteczka hormonu wzrostu
- c) Pierwotny niedobór insulinopodobnego czynnika wzrostu/ niewrażliwość na hormon wzrostu
- d) Wielohormonalna niedoczynność przysadki
- e) Hiperkortyzolemia : jatrogenna, choroba i zespół Cushinga
- f) Przedwczesne dojrzewanie
- Zespoły aberracji chromosomalnych, m.in.: zespół Turnera, Downa, Pradera-Williego.
- Hipotrofia wewnątrzmaciczna:
 - a) Sporadyczna
 - b) Z towarzyszącym charakterystycznym fenotypem, m.in.: zespół Silvera-Russela, Sekkela (karłowatość ptasiogłowa), Cornelia de Lange, Dubowitza, Blooma, Huthinsona--Gilforda.
- Zaburzenia rozwoju układu kostnego, w tym: achondroplazja, hipochondroplazja, chondrodystrofia i inne dysplazje kostne.
- Zaburzenia metaboliczne, w tym mukopolisacharydozy i inne choroby spichrzeniowe.
- Choroby przewlekłe:
 - a) Przewlekłe choroby nerek
 - b) Przewlekłe choroby wątroby
 - c) Wrodzone wady serca, szczególnie sinicze
 - d) Przewlekłe choroby płuc, w tym mukowiscydoza, astma
 - e) Niewyrównana cukrzyca (zespół Mauriaca)
 - f) Przewlekłe zakażenia, w tym HIV, gruźlica
 - g) Inne specyficzne zespoły chorobowe.
- Deprywacja psychospołeczna/ choroba sieroca [1].

Powyższa klasyfikacja stanowi jednak znaczne uproszczenie, np. wśród pacjentów z niskim wzrostem rodzinnym mogą występować dziedziczne formy zaburzeń osi hormon wzrostu – IGF-1, ponadto częściej niż w zdrowej populacji występują zaburzenia proporcji ciała ze skróceniem długości kończyn. Niedobory pokarmowe w pierwszych latach życia mogą z kolei być przyczyną opóźnionego przebiegu wzrostu i dojrzewania.

Kryteria diagnostyczne niedoboru hormonu wzrostu

Niedobór hormonu wzrostu jest rzadką przyczyną niskorosłości i występuje z częstością 1 : 4 000 do 1 : 10 000. Przyczyną niedoboru hormonu wzrostu są czynniki genetyczne oraz strukturalne zmiany w okolicy podwzgórza i przysadki, wrodzone lub nabyte. U większości pacjentów przyczyna SNP pozostaje jednak nieustalona (tzw. idiopatyczny niedobór hormonu wzrostu).

Organiczne podłoże choroby stwierdza się u około 25% pacjentów leczonych z powodu SNP, w tym około połowę stanowią guzy ośrodkowego układu nerwowego, 15% zaburzenia rozwojowe OUN, 14% dysplazja przegrodowo-oczna (*septo-optic dysplasia*, SOD), 9% białaczka, 9% napromienianie OUN, 3% urazy, 2% histiocytoza i 1% zakażenia OUN [2].

Do czynników genetycznych odpowiedzialnych za niedobór hormonu wzrostu należą mutacje genów:

- Receptora hormonu uwalniającego hormon wzrostu (GHRH-R).
- Hormonu wzrostu:
 - a) IGHD IA: dziedziczenie recesywne, najcięższa postać SNP z całkowitym brakiem wydzielania hormonu wzrostu i wytwarzaniem przeciwciał w odpowiedzi na podanie leku
 - b) IGHD IB: dziedziczenie recesywne, obecne śladowe ilości endogenego GH
 - c) IGHD II: dziedziczenie dominujące
 - d) IGHD III: dziedziczenie sprzężone z X, może współistnieć z agammaglobulinemią
 - e) Nieaktywna cząsteczka GH

- Czynniki transkrypcyjne uczestniczących w różnicowaniu komórek przysadki lub rozwoju gruczołu:
 - a) HESX1: zakres niedoborów hormonalnych od izolowanego niedoboru GH do wielohormonalnej niedoczynności przysadki, dziedziczenie recesywne lub dominujące; brak lejka z ektopią tylnego płata przysadki, *septo-optic dysplasia*, brak ciała modzełowego
 - b) LHX3: niedobór GH, TSH, LH, FSH, PRL, dziedziczenie recesywne, wielkość przysadki różna, w niektórych rodzinach skrócenie szyjnego odcinka kręgosłupa z ograniczeniem rotacji
 - c) LHX4: niedobór GH, TSH, ACTH, dziedziczenie dominujące, ektopia tylnego płata, nieprawidłowości w obrębie mózdzku
 - d) SOX3: różny zakres niedoborów hormonalnych, dziedziczenie sprzężone z X, ektopia tylnego płata, upośledzenie umysłowe
 - e) GLI2: WNP, dziedziczenie dominujące, zaburzenia rozwojowe w linii środkowej ciała
 - f) PROP1: niedobór GH, PRL, TSH, LH, FSH, \pm ACTH, dziedziczenie recesywne, wielkość przysadki różna
 - g) PIT1: niedobór GH, PRL, TSH, hipoplazja przysadki [3].

Ocena wydzielania hormonu wzrostu

Diagnostyka biochemiczna niedoboru hormonu wzrostu opiera się na oznaczeniu wydzielania GH w testach stymulacyjnych z zastosowaniem bodźców farmakologicznych. Podstawą rozpoznania jest stwierdzenie obniżonego wydzielania GH w dwóch różnych testach stymulacyjnych.

Metodę testów stymulacyjnych opracowano w latach 60. XX wieku, wkrótce po wprowadzeniu radioimmunologicznych metod oznaczania stężenia hormonów w surowicy. Podstawą interpretacji testów było porównanie ich wyników w grupie dzieci zdrowych i dzieci z klinicznymi objawami niedoboru hormonu wzrostu. Za wartości prawidłowe uznano wydzielanie hormonu wzrostu przekraczające 5 ng/ml, jednak około 12% dzieci zdrowych wykazywało wydzielanie GH poniżej tej granicy. Wraz ze wzrostem dostępności leczenia hormonem wzrostu rozszerzano kryteria rozpoznania SNP aż do obecnie obowiązujących. Przy obecnie obowiązującym punkcie odcięcia na poziomie 10 ng/ml, około 30% zdrowych dzieci uzyskuje fałszywie dodatni wynik testu [4,5].

Zastrzeżenia budzi nie tylko arbitralnie określona definicja normy, ale również jej ujednolicenie, niezależnie od rodzaju zastosowanego bodźca farmakologicznego, metod oznaczeń hormonów w poszczególnych laboratoriach (różnice w zależności od laboratorium i rodzaju stosowanych zestawów diagnostycznych sięgają aż do 250%!), wieku i stanu odżywienia badanych pacjentów [6–9].

Zmniejszona odpowiedź na stymulację obserwowana jest u dzieci w fazie wolniejszego wzrostu w okresie poprzedzającym pokwitanie. Znaczna część tych pacjentów wykazuje prawidłowe wydzielanie GH po rozpoczęciu dojrzewania i prawidłowy wzrost po zaprzestaniu leczenia [10].

Stosowane testy charakteryzuje ponadto duża indywidualna zmienność odpowiedzi, nawet przy zastosowaniu wystandaryzowanych metod ich przeprowadzania [11].

Część spośród pacjentów z prawidłowym wydzielaniem GH w testach prowokacyjnych wykazuje zmniejszone spontaniczne wydzielanie GH pod postacią zmniejszonego średniego stężenia GH w ciągu doby, mniejszej ilości pulsów wydzielniczych i ich mniejszej amplitudy. Stan ten określany jest jako zaburzenie neurosekrecji GH. Pierwotnie zjawisko to zaobserwowano u pacjentów z napromienianiem OUN z powodu białaczki. Częstość występowania zaburzeń neurosekrecji u dzieci nie jest znana, nie opisano tego zjawiska u dorosłych. Stwierdzono również, że około ¼ prawidłowo rosnących dzieci wykazuje niskie spontaniczne wydzielanie GH. Przeprowadzenie oceny spontanicznego wydzielania GH zalecane jest w wypadku niezgodności pomiędzy prawidłowymi wynikami testów prowokacyjnych i niskim stężeniem IGF-1 [12].

Ocena stężenia IGF-1 i IGFBP3

Kolejną metodą diagnostyczną stosowaną w diagnostyce niedoboru GH jest oznaczenie stężenia IGF-1 i IGFBP3. Insulinopodobne czynniki wzrostu (IGF) stanowią rodzinę peptydów zależnych od hormonu wzrostu, które pośredniczą w działaniu GH promującym wzrost. IGFBP3 jest głównym z sześciu białek wiążących IGF i najsilniej zależnym od hormonu wzrostu. Stężenia IGF-1 i IGFBP3 odzwierciedlają stan czynności hormonu wzrostu i są stabilne w ciągu dnia.

Stężenie IGF-1 charakteryzuje zmienność w zależności od wieku i stanu dojrzewania [12]. Fizjologicznie niskie wartości IGF-1 w pierwszych latach życia pokrywają się z wartościami typowymi dla SNP. Obniżone stężenie IGF-1 występuje również w stanach niedożywienia, niedoczynności tarczycy, chorobach wątroby, niewydolności nerek i cukrzycy.

IGFBP3 fizjologicznie występuje w wysokim stężeniu, które w mniejszym stopniu zależy od wieku i stanu odżywienia niż IGF-1. Oznaczenie IGFBP3 może być użyteczne diagnostycznie już w wieku niemowlęcym.

Powtarzalność oznaczeń IGF-1 i IGFBP3 jest wyższa niż testów stymulacyjnych, niemniej zmienność stężenia IGF-1 w kolejnych oznaczeniach sięga około 30% [13].

Stężenie IGF-1 i/lub IGFBP3 nie w pełni koreluje z wynikami testów stymulacyjnych; wyraźnie różnicuje stan głębokiego niedoboru hormonu wzrostu i oporności receptorowej na hormon wzrostu, natomiast jest mniej przydatne w różnicowaniu stanów pośrednich. Stężenie IGF-1 na poziomie poniżej -1 SD dla wieku i płci obejmuje około 88% pacjentów z wydzielaniem GH poniżej 7 ng/ml, 71% z wydzielaniem GH w granicach 7–10 ng/ml i 46% z prawidłowym wydzielaniem GH. Niskie stężenie IGFBP3 występuje u około 90% pacjentów z wydzielaniem GH poniżej 5 ng/ml, 43% pacjentów z wydzielaniem GH w granicach 5–10 ng/ml i 12% pacjentów z prawidłowym wydzielaniem GH [14,15].

Pojedyncze oznaczenie IGF-1 lub IGFBP3 zastosowane jako badanie przesiewowe pozwala zatem na wyeliminowanie niedoboru GH u blisko 70% pacjentów z prawidłowym wydzielaniem hormonu wzrostu i potwierdzenie niedoboru GH u blisko 90% chorych z SNP.

Wśród pacjentów z wydzielaniem GH przekraczającym 10 ng/ml około 25% wykazuje niedobór IGF-1, wskazujący na częściową niewrażliwość na hormon wzrostu. Przyczyną tego stanu mogą być zaburzenia genetyczne w zakresie osi hormon wzrostu – IGF-1, w tym mutacje w obrębie genów:

- GH 1 (nieaktywna cząsteczka GH)
- Receptora hormonu wzrostu (około 5% badanych)
- Systemu postreceptorowego przekaźnika sygnału, np: aktywatora transkrypcji 5b (STAT5b)
- IGF-1
- ALS (podjednostka kwasolabilna)

Opisano pojedyncze przypadki oporności receptorowej na IGF-1 lub nieaktywnej cząsteczki IGF-1 jako przyczyny głębokiego niedoboru wzrostu już w okresie prenatalnym. U takich pacjentów występują kliniczne cechy niedoboru IGF-1 wraz z prawidłowym lub podwyższonym stężeniem IGF-1.

Kliniczne objawy niedoboru hormonu wzrostu

Podstawą rozpoznania niedoboru GH pozostają objawy kliniczne i auksologiczne oraz właściwa kwalifikacja pacjentów do dalszych badań diagnostycznych. Do objawów sugerujących niedobór hormonu wzrostu należą: hipoglikemia, przedłużająca się żółtaczka i mikropenis w wieku noworodkowym, a następnie opóźnienie wyrzynania zębów. Proporcje ciała są prawidłowe, odpowiednie dla młodszego dziecka. Odżywienie jest zwykle dobre z otłuszczeniem tułowia. Kształt głowy charakteryzuje przewaga mózgowcaszki z wydatnymi guzami czołowymi i słabszym rozwojem środkowej części twarzy (mniejsza wysokość twarzy, siodełkowaty nos) i małą żuchwą. Obserwuje się objaw „zachodzącego słońca” i błękitny odcień rogówki. Skóra cechuje się zmniejszoną elastycznością (wygląd „pikowany”) i pigmentacją, ścieńczeniem naskórka, przeredzeniem meszku włosowego i zmniejszoną potliwością.

Wśród cech auksologicznych najbardziej swoistą dla SNP jest zwolnienie szybkości wzrastania, prowadzące do narastającego niedoboru wzrostu. Typowe jest opóźnienie wieku kostnego, zwykle porównywalne z wiekiem wzrostowym. Opóźnienie wieku kostnego wraz ze spowolnieniem szybkości wzrastania o ponad -2 SD w odniesieniu do wieku kostnego zostało uznane za auksologiczne kryterium niedoboru hormonu wzrostu już w latach 60. ubiegłego wieku [16].

Wiek ujawnienia niedoboru wzrostu różni się w zależności od etiologii choroby. Chorzy zwykle rodzą się z prawidłową masą i długością ciała, po czym u pacjentów z głębokim niedoborem hormonu wzrostu (oraz IGF-1), np. w wyniku delecji genu GH lub oporności receptorowej na hormon wzrostu, dochodzi do zwolnienia szybkości wzrastania o blisko połowę. U pacjentów z mutacją genu PROP1 wzrost w pierwszych latach życia może pozostawać prawidłowy.

Stanowisko Growth Hormone Research Society z roku 1999 określiło następujące auksologiczne wskazania do diagnostyki w kierunku niedoboru hormonu wzrostu:

- Niedobór wysokości przekraczający -3 SD
- Niedobór wysokości w odniesieniu do średniej wysokości rodziców przekraczający -1,5 SD
- Niedobór wysokości przekraczający -2 SD jeżeli w ciągu rocznej obserwacji szybkość wzrastania nie osiągnęła -1 SD dla wieku lub niedobór wzrostu wzrósł o ponad 0,5 SD
- Przy prawidłowym wzroście: szybkość wzrastania poniżej -2 SD w ciągu roku lub poniżej -1,5 SD w ciągu 2 lat

Wskazaniem do diagnostyki w kierunku SNP są ponadto: cechy strukturalnego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego, wielohormonalna niedoczynność przysadki i objawy sugerujące niedobór GH u noworodka.

Zalecanym postępowaniem diagnostycznym w tak określonej grupie pacjentów jest wykluczenie (lub wyrównanie) niedoczynności tarczycy, oznaczenie stężenia IGF-1/IGFBP3, a następnie

- U pacjentów z podejrzeniem izolowanego niedoboru hormonu przeprowadzenie dwóch testów stymulacyjnych wydzielania GH
- U pacjentów z patologią ośrodkowego układu nerwowego, napromienianiem OUN w wywiadzie, wielohormonalną niedoczynnością przysadki lub genetyczną przyczyną niedoboru GH, wystarczające jest przeprowadzenie jednego testu. W tej grupie pacjentów wymagana jest również ocena wydzielania innych hormonów przysadki.

Ponadto stwierdzono, że:

- U pacjentów z napromienianiem OUN w wywiadzie lub zaburzeniami strukturalnymi podwzgórza/przysadki niedobór hormonu wzrostu może ujawnić się po latach, dlatego w tej grupie chorych może być konieczne powtarzanie testów.
- U pacjentów wykazujących auksologiczne cechy niedoboru GH, niskie stężenie IGF-1/IGFBP3 i prawidłowe wydzielanie hormonu wzrostu, po wykluczeniu chorób układowych, które mogą zaburzać wytwarzanie lub działanie IGF-1, należy rozważyć leczenie hormonem wzrostu [12].

Jeszcze bardziej radykalne stanowisko reprezentuje Amerykańskie Towarzystwo Endokrynologów Dziecięcych Lawsona Wilkinsa, które w swoich zaleceniach z roku 2003 proponuje, aby podjąć próbę leczenia hormonem wzrostu u pacjentów z prawidłowym wydzielaniem GH, którzy spełniają następujące kryteria:

- Wysokość poniżej -2,25 SD w odniesieniu do średniej dla wieku i płci lub poniżej -2 SD w odniesieniu do średniej wysokości rodziców
- Szybkość wzrastania poniżej 25 centyla w odniesieniu do wieku kostnego
- Wiek kostny opóźniony o ponad 2 SD w odniesieniu do średniej dla wieku i płci
- Niskie stężenie IGF-1 i/lub IGFBP3
- Inne cechy sugerujące niedobór GH.

Ponadto LWPEES zaproponowało aby u pacjentów z niedoborem wzrostu i cechami organicznego uszkodzenia podwzgórza/przysadki, agenezją lejka, ektopią tylnego płata przysadki lub hipoglikemią itd. wystarczającym potwierdzeniem niedoboru GH było niskie stężenie IGF-1/IGFBP3, bez konieczności przeprowadzania testów prowokacyjnych [17].

Autorzy przyjęli również, że stężenie IGF-1 o wartości średniej lub powyżej średniej dla wieku wyklucza niedobór hormonu wzrostu.

Omówienie

Stanowiska obu Towarzystw stanowią przykład rozwoju koncepcji niedoboru hormonu wzrostu jako elementu zaburzeń osi GH – IGF-1 – narząd docelowy, czyli przyczyny wtórnego niedoboru IGF-1. Zgodnie z taką koncepcją podstawowe znaczenie w diagnostyce niedoboru wzrostu ma stężenie IGF-1, natomiast testy stymulacyjne pozostają elementem różnicowania wtórnego i pierwotnego niedoboru IGF-1.

Rozpoznanie głębokiego niedoboru hormonu wzrostu jest zwykle proste. Zwraca uwagę również tendencja do odchodzenia od przeprowadzania testów stymulacyjnych w oczywistych przypadkach niedoboru hormonu wzrostu. Granica pomiędzy normą a mniejszym stopniem zaburzeń jest jednak trudna do określenia.

Obie stosowane metody diagnostyczne, tj. ocena wydzielania hormonu wzrostu i ocena stężenia IGF-1, określają je w nieco inny sposób. Jeżeli za podstawę rozpoznania przyjmiemy IGF-1, około 30–40% pacjentów ze stwierdzonym tzw. częściowym niedoborem hormonu wzrostu uznamy za zdrowych, natomiast wśród 25% uprzednio uznanych za zdrowych będziemy poszukiwać przyczyn częściowej niewrażliwości na hormon wzrostu. Obie metody są jednak niedoskonałe, z możliwością uzyskania wyników fałszywie dodatnich.

Wobec braku jednoznacznych biochemicznych kryteriów niedoboru hormonu wzrostu, podstawą rozpoznania niedoboru GH pozostają objawy kliniczne i auksologiczne. Stanowiska obu Towarzystw podkreślają podstawową rolę ściśle sprecyzowanych kryteriów auksologicznych jako wskazań do dalszej diagnostyki w kierunku niedoboru GH/ IGF-1. Kryteria te nie uległy zmianie od lat sześćdziesiątych, bowiem istota choroby również nie uległa zmianie. Warto podkreślić, że zastosowanie wyłącznie zalecanych auksologicznych kryteriów rozpoznania SNP pozwala na wyodrębnienie grupy pacjentów z w większości trwałym niedoborem GH, potwierdzonym w badaniach po zakończeniu leczenia [16].

Rozpoznanie niedoboru hormonu wzrostu nie jest jednak równoznaczne ze wskazaniem do leczenia hormonem wzrostu, które są stale rozszerzane.

PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

- [1] Grimberg A., Lifshitz F.: Worrisome Growth. [w:] Pediatric Endocrinology. Red. Lifshitz F., Informa Healthcare USA, 2007: 1-50.
- [2] Kemp S.: Growth hormone deficiency. Emed Pediatrics 2000. <http://www.emedicine.com/ped/topic1810.htm>
- [3] Parks J., Brown M., Hurley D. et al.: Heritable diseases of pituitary development. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1999;84, 4362-4370.
- [4] Shalet M., Toogood A., Rahim A. et al.: The diagnosis of growth hormone deficiency in children and adults. Endocrine Rev., 1998;19(2), 203-223.
- [5] Ghigo E., Bellone J., Aimaretti G. et al.: Reliability of provocative tests to assess growth hormone secretory status. Study in 472 normally growing children. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1996;81(9), 3323-3327.
- [6] Celniker A., Chen A., Wert R. et al.: Variability in the quantitation of circulating growth hormone using commercial immunoassays. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1989;68, 469-476.
- [7] Amed S., Devlin E., Hamilton J. et al.: Variation in growth hormone immunoassays in clinical practice in Canada. Horm. Res., 2008;69, 290-294.
- [8] Rosenfeld R., Albertsson-Wikland K., Cassorla F. et al.: Diagnostic controversy: the diagnosis of childhood growth hormone deficiency revisited. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1995;80, 1532-1540.
- [9] Guidelines for the use of growth hormone in children with short stature: a report by the Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Endocrine Society. J. Pediatr., 1995;127, 857-867.
- [10] Zucchini S., Pirazolli P., Baronio F. et al.: Effect on adult height of pubertal growth hormone retesting and withdrawal of therapy in patients with previously diagnosed growth hormone deficiency. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2006;91, 4271-4276.
- [11] Hoeck H., Vestergaard P., Jakobsen P. et al.: Test of growth hormone secretion in adults: poor reproductibility of the insulin tolerance test. Eur. J. Endocrinol., 1995;133, 305-312.

- [12] Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in childhood and adolescence: summary statement of The Growth Hormone Research Society. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000:85, 3990-3993.
- [13] Juul A., Bang P., Hertel N., et al.: Serum insulin-like growth factor-1 in 1030 healthy children, adolescents and adults: relation to age, sex, stage of puberty, testicular size, and body mass index. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1994:78, 744-752.
- [14] Aguilar-Oliveira M., Gill M., A.Baretto E. et al.: Effect of severe growth hormone deficiency due to a mutation in the GH-releasing hormone receptor on insulin-like growth factors, IGF-binding proteins and ternary complex formation throughout life. *J. Clin. Endocrin. Metab.*, 1999:84, 4118-4126.
- [15] Nunez S., Municchi G., Barnes K. et al.: Insulin-like growth factor 1 and IGF-binding protein-three concentrations compared to stimulated and night growth hormone in the evaluation of short children: a clinical research center study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996:81, 1927-1932.
- [16] Guyda H.: Four decades of growth hormone therapy for short children: what have we achieved? *J. Clin. Endocrin. Metab.*, 1999:84, 4307-4316.
- [17] Wilson T., Rose S., Cohen P. et al.: Update of guidelines for the use of growth hormone in children: the Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. *J. Pediatr.*, 2003:143, 414-421.