

О.А. Чукулаева, О.Б. Безлепкина, В.А. Петеркова

РЕЗУЛЬТАТЫ 3-ЛЕТНЕГО ПРИМЕНЕНИЯ ГОРМОНА РОСТА У ДЕТЕЙ С СОМАТОТРОПНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий Минздравсоцразвития, Москва

Авторы приводят результаты 3-летнего применения гормона роста Хуматроп у 197 пациентов (143 мальчика и 54 девочки) в возрасте 2–18,5 лет с соматотропной недостаточностью. К началу лечения все больные имели задержку роста (SDS от $-7,74$ до $-1,58$), отставание костного возраста от паспортного (на 0,4–11,1 года), медиана максимального уровня СТГ в стимуляционных тестах составляла 3,21 нг/мл. Множественный дефицит гормонов аденогипофиза был у 67 пациентов, изолированный дефицит гормона роста – у 58. Хуматроп применяли в виде подкожных инъекций в дозе 0,033 мг/кг/сут в вечернее время. Исследовали в динамике (исходно, через 1, 2 и 3 года) уровень инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР1) и его основного связывающего белка 3-го типа (ИФРСБЗ), которые отражают абсолютный уровень в крови СТГ и его биологическую активность. На фоне лечения Хуматропом отмечались достоверное увеличение линейных размеров костей скелета при нормальных пропорциях тела и повышение уровней ИФР1 и ИФРСБЗ, не достигающих нормальных значений. Побочные эффекты были отмечены у 27 больных (13,7%): отеки в первые 2–4 нед лечения (у 17), парестезии (боли) в местах введения препарата (у 9), миалгии (у 6), артралгии (у 5), у некоторых пациентов регистрировались несколько нежелательных явлений, которые не требовали прекращения лечения и проходили самостоятельно. Мониторинг уровня ИФР1 и ИФРСБЗ обеспечивает контроль за безопасностью лечения и позволяет своевременно проводить коррекцию дозы препарата.

Authors present results of triennial growth hormone usage «Humatrop» in 197 patients aged 2–18,5 years (males – 143 and females – 54) with growth hormone insufficiency. Initially all the patents had growth retardation (SDS from $-7,74$ to $-1,58$), retardation of bone age from calendar age (0,4–11,1 years); median of maximal STH level in stimulation tests was 3,21 ng/ml. Multiple deficiency of hypophyseal hormones occurred in 67 patients and isolated growth hormone deficiency – 58 patients. Humatrop was used as subcutaneous injections in dose of 0,033 mg/kg/24h in evening time. Next factors were determined in dynamic (initially and after 1, 2 and 3 years of treatment): insulin- like growth factors 1 (IGF1) and its main binding protein type 3 (IGFBP3), which reflect absolute level of serum growth hormone and its biologic activity. Treatment by Humatropleaded to increasing of bone linear size without alteration of body proportions and to increasing of serum IGF1 and IGFBP3 levels but not to their normalization. Adverse effects occurred in 27 cases (13,7%), including edema in fist 2–4 weeks of treatment (17 cases), pain or paresthesia in plase of injection (9 cases), myalgia (6 cases) and artralgia (5 cases), some patients had more adverse reaction, but all of them were over without special treatment and did not need in abolition of treatment. Monitoring of serum IGF1 and IGFBP3 levels provides control of treatment safety and permits to correct dose of preperation in time.

Гормон роста (ГР) (соматотропный гормон – СТГ) является главным регулятором роста, стимулируя продольный рост костей, хрящевой и мышечной ткани, рост и дифференцировку внутренних органов [1, 2]. У взрослых основное действие ГР связано с процессами ремоделирования различных тканей и систем организма. Действие ГР осуществляется посредством стимуляции секреции в печени инсулиноподобных факторов роста, преимущественно инсулиноподобных факторов роста 1 и 2 (ИФР1 и ИФР2), в крови белки циркулируют в связанном состоянии, преимущественно со связывающим белком 3-го типа ИФР1 (ИФРСБЗ). Достижения современной биотехнологической науки, внедрение генноинженерных методов синтеза соматропина сделали возможным производить препараты ГР в необходимом количестве, что кардинально изменило судьбу больных с гипопизарной карликовостью. Применение препаратов ГР в лечении детей с гипопитуитаризмом, прежде всего с дефицитом СТГ, позволяет полностью нормализовать процессы физиологического роста и достичь в итоге прогнозируемого окончательного роста. На сегодняшний день детально разработаны методы диагностики и критерии назначения заместительной терапии рекомбинантными препаратами ГР (рГР) у детей [3–6]. Первым зарегистрированным препаратом ГР в Российской Федерации был препарат Хуматроп (регистрационное удостоверение П-8-242 №01971 Министерства здравоохранения СССР от 1 октября 1990 г.).

Цель работы – проанализировать результаты применения препарата ГР «Хуматроп» у детей с соматотропной недостаточностью.

Материалы и методы исследования

В статье приводятся результаты 3-летнего лечения 197 пациентов (143 мальчика, 54 девочки) с соматотропной недостаточностью в возрасте от 2 до 18,5 лет (средний хронологический возраст $10,6 \pm 4,7$ лет). Все пациенты к моменту начала лечения имели различной степени выраженную задержку роста, SDS роста варьировал от $-7,74$ до $-1,58$, среднее значение составляло $-3,65 \pm 1,21$. Костный возраст отставал от паспортного в среднем на $3,52 \pm 1,61$ года ($0,4$ – $11,1$). Медиана максимального уровня СТГ на стимуляционных тестах составляла $3,21$ нг/мл ($0,26$ – $8,9$ нг/мл). Множественный дефицит гормонов аденогипофиза (МДГА) был диагностирован у 67 пациентов (53,6%), изолированный дефицит ГР (ИДГР) – у 58 пациентов (46,4%).

Оценку физического развития осуществляли на основании антропометрических показателей – длины и массы тела. Рост, длина верхнего и нижнего сегмента тела измеряли при помощи механического ростомера Харпендена (Harpenter stadiometer, Holtain Ltd, Crymch, Dyfed, UK) с точностью до 0,1 см. Для оценки степени отклонения роста пациента от среднего роста в популяции рассчитывали коэффициент стандартного

отклонения SDS (Standard Deviation Score) по формуле: $SDS = (X - X') / SD$, где X – рост пациента, X' – средний конечный рост для данного пола, SD – стандартное отклонение для данного пола. Аналогичным образом оценивали степень отклонения длины верхнего и нижнего сегмента. Данная методика соответствует Международным Британским стандартам (Tanner JM, Goldstein H, Whitehouse RH, 1970). Массу тела измеряли на электронных весах, показатели массы тела представлены в кг. Размах рук измеряли по стандартным методикам, также рассчитывали отношение размах рук/рост. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле: $ИМТ = \text{масса тела(кг)} / \text{рост(м)}^2$. Оценку полового развития проводили согласно классификации Tanner (1968). Объем тестикул у лиц мужского пола оценивали с помощью орхидометра Prader.

Определение уровней ИФР1 и ИФРСБЗ проводили в лаборатории Университетской детской клиники г. Гиссен, Германия (University Children's Hospital, Giessen, Germany) коммерческими специфическими RIA-наборами (руководитель лаборатории – профессор W.F. Blum). Пробы крови для определения ИФР1, ИФРСБЗ забирали у пациентов до начала лечения и через 1, 2, 3 года лечения рГР «Хуматроп». Для уровней ИФР1, ИФРСБЗ рассчитывали коэффициенты стандартного отклонения (SDS) по формуле: $SDS = (\text{фактический показатель} - \text{средний показатель для данного возраста}) / \text{стандартное отклонение (SD)}$ для данного возраста.

Рекомбинантный препарат ГР «Хуматроп» применяли в виде ежедневных подкожных инъекций в дозе 0,033 мг/кг/сут в вечернее время.

Результаты и их обсуждение

В регистре детской клиники ЭНЦ находятся более 600 детей, получавших лечение «Хуматропом». В данной статье приводится анализ 3-летнего наблюдения за 197 пациентами (143 мальчика, 54 девочки), получавшими заместительную терапию рГР «Хуматроп».

Изменение антропометрических показателей у детей с соматотропной недостаточностью на фоне заместительной терапии рГР

Одной из наиболее важных особенностей физического развития здоровых детей и подростков является замедление скорости роста с возрастом ребенка и наличие периодов ускорения роста сразу после рождения ребенка, в препубертатном периоде (после 11–12 лет) и менее интенсивного «полуростового скачка» в 5–8 лет. У детей дистальные сегменты тела растут с большей скоростью и в более короткий срок по сравнению с верхними или проксимальными сегментами. И только в период полового созревания скорость роста туловища будет значительно больше скорости вытягивания нижних конечностей. Оценка пропорциональности скелета у пациентов с низкоростом важна для исключения различных форм скелетных дисплазий как причины нанизма у детей.

В связи с этим при обследовании пациентам с врожденной соматотропной недостаточностью бы-

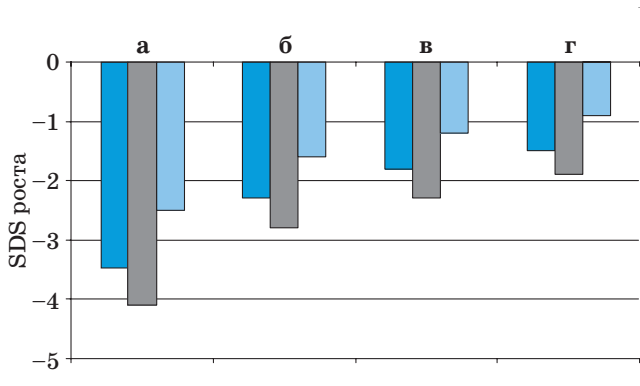


Рис. 1. Антропометрические показатели пациентов с соматотропной недостаточностью на фоне лечения рГР.

1-й столбик – линейный рост, 2-й столбик – верхний сегмент, 3-й столбик – нижний сегмент; здесь и на рис. 2 и 3: а – до лечения, б – 1 год лечения, в – 2 года лечения, г – 3 года лечения.

ло проведено не только измерение линейного роста и ИМТ, но и измерение длины верхнего сегмента тела (рост сидя), длины размаха рук, определение коэффициента «верхний сегмент/нижний сегмент», отношение размаха рук к линейному росту.

Ниже приводим антропометрические показатели 65 пациентов (47 мальчиков, 18 девочек) с дефицитом ГР (ДГР) в возрасте $10,1 \pm 3,55$ лет (2,8–16,3 лет) исходно и каждые 6 месяцев в течение 3 лет лечения рГР.

При анализе исходных антропометрических показателей выявлено, что для пациентов с ДГР характерно гармоничное развитие: соотношение верхнего и нижнего сегмента, среднее значение ИМТ находятся в пределах нормальных значений; приближается к единице показатель размаха рук к линейному росту (табл. 1). Отмечается наибольшее отставание от нормы верхнего сегмента тела (SDS верхнего сегмента: $-4,03 \pm 1,34$) по сравнению с линейным ростом (SDS линейного роста: $-3,41 \pm 1,11$) и нижним сегментом тела (SDS нижнего сегмента: $-2,4 \pm 1,03$) (рис. 1).

У пациентов на фоне заместительной терапии рГР значительно увеличивается скорость роста: на первом году лечения она составляет $11,04 \pm 3,34$ см/год (5,6–19,3 см/год); на втором году несколько снижается – $8,25 \pm 2,29$ см/год (3,4–13,6 см/год); на третьем составляет $6,36 \pm 1,74$ см/год (2,8–10,6 см/год), соответственно отмечается достоверное увеличение SDS роста (табл. 1, рис. 2). На фоне 12 месяцев лечения рГР медиана SDS линейного роста для хронологического возраста составила 1,19 (0,4–3,13), через 24 месяца лечения – 0,83 (0,05–2,12), через 36 месяцев – 0,37 (–0,02–1,97).

У пациентов с врожденной соматотропной недостаточностью на фоне проводимой терапии рГР сохраняются нормальные пропорции тела, отмечается достоверное увеличение SDS роста, верхнего и нижнего сегментов через 12 месяцев ($p < 0,0001$), 24 месяца ($p < 0,0001$) и 36 месяцев лечения ($p < 0,001$) (табл. 1, рис. 2).

Исследование уровней ростовых факторов (ИФР1, ИФРСБЗ) у детей с соматотропной недостаточностью до и на фоне лечения рГР

Известно, что уровень инсулиноподобных факторов роста в сыворотке крови, главным образом ИФР1, является интегрированным показателем и коррелирует с содержанием СТГ, косвенно отражая его эндогенную секрецию. Содержание ИФР1 и его основного связывающего белка 3-го типа (ИФРСБЗ) отражает не только абсолютный уровень СТГ в крови, но и его биологическую активность. Значения ИФР1 в сыворотке крови являются более стабильным показателем, чем СТГ, и подвержены меньшим колебаниям в течение суток.

Экспрессия рецепторов ГР и, следовательно, продукция ИФР1 в печени зависят от возраста. Наиболее низкая концентрация ИФР1, также как и ИФРСБЗ, у детей отмечается в раннем возрасте, затем она постепенно повышается на протяжении допубертатного периода. Значительное увеличе-

Таблица 1

Антропометрические показатели пациентов с ДГР на фоне лечения рГР

Показатели	До лечения	1 год лечения	2 года лечения	3 года лечения
SDS роста	$-3,41 \pm 1,11$ ($-6,4 \div 0,2$)	$-2,34 \pm 1,0^*$ ($-5,9 \div 1,1$)	$-1,86 \pm 1,11^*$ ($-4,87 \div 0,98$)	$-1,54 \pm 1,14^{**}$ ($-4,0 \div 0,89$)
SDS верхнего сегмента	$-4,03 \pm 1,34$ ($-7,08 \div -0,23$)	$-2,80 \pm 1,19^*$ ($-6,1 \div 0,78$)	$-2,36 \pm 1,21^*$ ($-5,17 \div 1,01$)	$-1,90 \pm 1,17^{**}$ ($-4,91 \div 0,14$)
SDS нижнего сегмента	$-2,4 \pm 1,03$ ($-5,92 \div 1,03$)	$-1,61 \pm 0,93^*$ ($-4,0 \div 1,09$)	$-1,24 \pm 1,0^*$ ($-3,64 \div 0,72$)	$-0,90 \pm 0,92^{**}$ ($-2,83 \div 0,56$)
ИМТ, кг/м ²	$15,56 \pm 2,03$ ($10,93 \div 22,95$)	$15,86 \pm 2,11$ ($12,02 \div 22,94$)	$16,42 \pm 2,03$ ($13,0 \div 24,72$)	$16,27 \pm 2,03$ ($13,27 \div 21,31$)
Размах рук/рост	$0,98 \pm 0,1$ ($0,91 \div 1,07$)	$0,99 \pm 0,03$ ($0,92 \div 1,04$)	$0,98 \pm 0,03$ ($0,92 \div 1,07$)	$1,00 \pm 0,03$ ($0,94 \div 1,07$)

* $p < 0,00001$ и ** $p < 0,001$ по сравнению с исходными показателями.

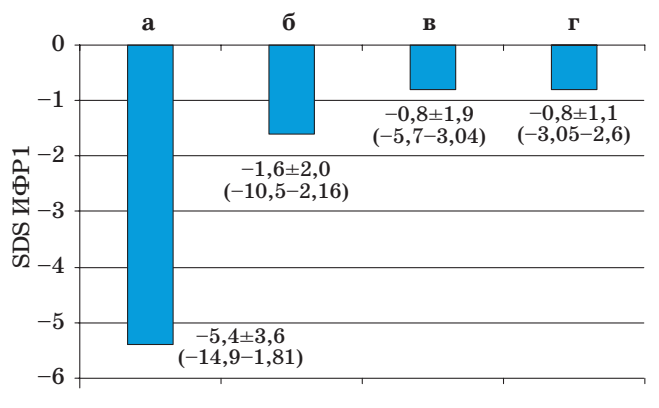


Рис. 2. Динамика SDS ИФР1 у пациентов с соматотропной недостаточностью на фоне лечения рГР.

ние уровней ИФР1 и ИФРСБЗ определяется у детей на фоне полового созревания, после чего происходит их постепенное снижение.

Уровни ИФР1, SDS ИФР1, ИФРСБЗ, SDS ИФРСБЗ у пациентов с врожденной соматотропной

недостаточностью определялись до начала заместительной терапии рГР и через 1, 2, 3 года лечения.

Особенности секреции ИФР1 и ИФРСБЗ и связывающего его белка 3-го типа были изучены до начала лечения рГР у 177 пациентов с врожденной соматотропной недостаточностью (131 мальчик, 46 девочек). В обследуемой группе у 75 пациентов был диагностирован МДГА, у 102 – констатирован ИДГР.

Учитывая то, что концентрация в сыворотке крови ИФР1 и ИФРСБЗ зависит от возраста пациентов, более целесообразной является характеристика этих показателей по коэффициентам стандартного отклонения (SDS). При анализе показателей, полученных до начала лечения рГР, отмечалось значительное снижение уровней ростовых факторов: медиана SDS ИФР1 в общей группе пациентов составила - 4,76 (-13,80-0,65), медиана SDS ИФРСБЗ была равна -2,32 (-8,91-1,55).

49 пациентов обследуемой группы имели показатели SDS ИФР1 > -3,0 (>0,1 перцентили). Все

Таблица 2

Уровни ИФР1, SDS ИФР1, ИФРСБЗ, SDS ИФРСБЗ до начала лечения рГР у детей с ИДГР и МДГА

Показатели	ИДГР (n=102)	МДГА (n=75)
ИФР1, мкг/л	91,2±68,0 (2,58÷296,0) 71,1 (3,36÷273,0)	23,2±26,6* (1,4÷122,0) 13,35 (1,59÷113,0)
SDS ИФР1	-3,72±2,78 (-13,8÷1,81) -3,32 (-12,1÷0,37)	-8,8±3,45* (-20,5÷-3,1) -8,07 (-15,16÷-3,25)
ИФРСБЗ, мг/л	2,41±1,16 (0,33÷5,45) 2,44 (0,5÷4,9)	1,1±0,68* (0,38÷3,13) 0,83 (0,38÷2,97)
SDS ИФРСБЗ	-1,5±2,42 (-8,9÷2,37) -0,77 (-7,68÷2,14)	-5,37±2,53* (-10,7÷-0,4) -5,55 (-10,3÷-0,63)

* $p < 0,00001$; здесь и в табл. 3 и 4: 1-я строчка – $M \pm SD$, 2-я строчка – минимальные и максимальные значения показателей, 3-я строчка – медиана (3–97%).

Таблица 3

Уровни ИФР1, SDS ИФР1, ИФРСБЗ, SDS ИФРСБЗ у детей с соматотропной недостаточностью до начала лечения рГР

Показатели	Общая группа (n=177)	Мальчики (n=131)	Девочки (n=46)
ИФР1, мкг/л	64,13±62,6 (1,4÷296,0) 48,80 (2,85÷208,0)	67,6±65,09 (1,6÷296,0) 49,00 (2,85÷273,0)	53,6±53,6 (1,4÷208,0) 40,30 (2,58÷175,0)
SDS ИФР1	-5,62±3,90 (-20,5÷1,81) -4,76 (-13,80÷-0,65)	-5,29±3,81 (-20,5÷1,81) -4,37 (-13,90÷-0,29)	-6,7±4,05 (-14,9÷-1,2) -5,29 (-13,80÷-1,66)
ИФРСБЗ, мг/л	1,89±1,17 (0,33÷5,45) 1,69 (0,40÷4,52)	1,92±1,13 (0,38÷5,45) 1,71 (0,39÷4,46)	1,81±1,29 (0,33÷4,9) 1,40 (0,41÷4,8)
SDS ИФРСБЗ	-2,94±3,04 (-10,7÷2,37) -2,32 (-8,91÷1,55)	-2,80±3,00 (-10,7÷2,37) -2,18 (-8,94÷1,59)	-3,38±3,18 (-9,1÷1,6) -3,36 (-8,63÷1,45)

Таблица 4

Уровни ИФР1, SDS ИФР1, ИФРСБЗ и SDS ИФРСБЗ у пациентов на фоне лечения рГР

Сроки исследования	ИФР1, мкг/л	SDS ИФР1	ИФРСБЗ, мг/л	SDS ИФРСБЗ
До лечения	59,98±63,99 (2,76÷296,0) 42,15 (3,36÷273,0)	-5,40±3,65 (-14,91÷1,81) -4,74 (-13,8÷-0,30)	1,72±1,11 (0,38÷5,10) 1,52 (0,39÷4,52)	-3,28±3,09 (-10,65÷2,37) -3,04 (-9,08÷1,45)
1 год лечения	152,30±123,60* (6,0÷619,0) 109,5 (25,0÷517,0)	-1,60±2,30* (-10,0÷2,16) -1,39 (-7,53÷2,09)	2,68±1,02* (0,35÷4,72) 2,60 (0,53÷4,70)	-0,83±2,31* (-11,38÷2,17) -0,63 (-7,72÷1,78)
2 года лечения	186,13±106,62* (30,0÷461,0) 169,0 (34,6÷456,0)	-0,80±1,93* (-5,65÷3,04) -0,56 (-5,32÷2,72)	2,94±1,11* (0,66÷5,8) 3,05 (0,95÷4,66)	-0,63±2,09* (-8,5÷2,72) -0,33 (-5,3÷2,72)
3 года лечения	263,0±140,9** (108,0÷568,0) 219,0 (108,0÷568,0)	-0,81±1,12 ** (-2,49÷1,23) -0,83 (-2,49÷1,23)	3,69±1,04** (1,81÷5,81) 3,69 (1,81÷5,81)	0,36±1,02** (-1,63÷2,18) 0,37 (-1,63÷2,18)

* $p < 0,0001$ при сравнении показателей 1-го года лечения с исходными данными 1-го и 2-го года лечения; ** $p < 0,05$ при сравнении показателей 2-го и 3-го года лечения.

они были с ИДГР и составили 48% от всех пациентов с ИДГР. В отличие от полученных результатов у всех пациентов с МДГА уровни ИФР1, SDS ИФР1, ИФРСБЗ, SDS ИФРСБЗ были значительно ниже нормальных значений, и ни у одного из пациентов показатели SDS ИФР1 не превышали -3,0.

Группы пациентов с ИДГР и МДГА статистически достоверно различались по всем определяемым величинам ростовых факторов ($p < 0,00001$) (табл. 2).

При разделении группы пациентов с врожденной соматотропной недостаточностью по полу определяемые значения ИФР1, SDS ИФР1, ИФРСБЗ, SDS ИФРСБЗ у девочек имели несколько меньшие значения, чем у мальчиков, однако различия были статистически недостоверны ($p > 0,1$) (табл. 3).

Изменение уровней ИФР1, SDS ИФР1, ИФРСБЗ, SDS ИФРСБЗ у детей с врожденной соматотропной недостаточностью на фоне лечения рГР

На фоне заместительной терапии рГР было зафиксировано достоверное увеличение уровней ИФР1 и соответственно увеличение значений SDS ИФР1 через 1 и 2 года лечения ($p < 0,0001$), через 3 года терапии ($p < 0,05$) (рис. 2, табл. 4).

Однако при проведении анализа полученных показателей оказалось, что у 37% пациентов через 1 год терапии рГР уровень ИФР1 в сыворотке крови оказался значительно ниже нормальных значений и в пересчете на SDS был ниже -2,0 стандартных отклонений. В последующие годы лечения отмечалось дальнейшее повышение ИФР1, хотя четких закономерностей не зарегистрировано (у отдельных пациентов через 2 и 3 года лечения снова выявлялось значительное отставание от нормальных значений).

Аналогичная картина наблюдалась при анализе значений ИФРСБЗ. Достоверное повышение уровней ИФРСБЗ и соответственно SDS ИФРСБЗ на фоне заместительной терапии рГР было отмечено

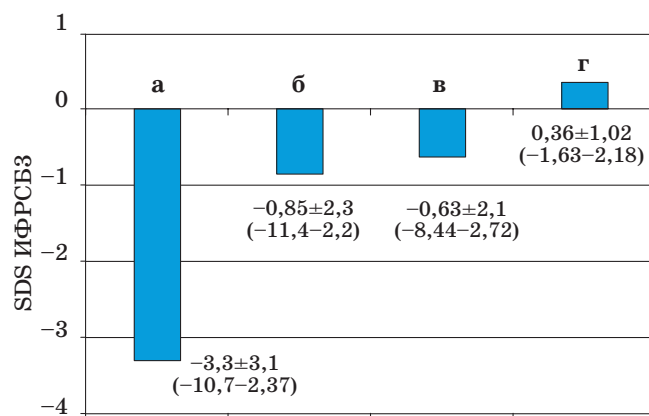


Рис. 3. Динамика SDS ИФРСБЗ у пациентов с соматотропной недостаточностью на фоне лечения рГР.

но через 1 и 2 года лечения ($p < 0,0001$), через 3 года терапии ($p < 0,05$) (рис. 3, табл. 4).

Через 1 год лечения препаратами ГР у 22% пациентов уровни ИФРСБЗ не достигли нормальных значений и, рассматривая показатели SDS, были ниже -1,6 стандартных отклонения или меньше 5-го перцентиля.

Более выраженная положительная динамика повышения уровня ИФРСБЗ, как и ИФР1 на фоне терапии рГР, зарегистрирована у пациентов со значительным отставанием от нормальных значений до начала терапии рГР.

Побочные эффекты применения рГР Хуматрон

За время наблюдения нежелательные эффекты, с высокой вероятностью связанные с применением препарата, отмечались у 27 пациентов (13,7%). В большинстве случаев были зарегистрированы отеки в первые 2-4 недели лечения, имевшиеся у 17 пациентов, парестезии (боли) в месте проведения инъекций (9 пациентов), миалгии (6 пациентов),

артралгии (5 пациентов). Часть пациентов имели сочетание двух и более побочных явлений. Нежелательные явления не требовали прекращения лечения и проходили самостоятельно.

Заключение

Таким образом, применение рГР Хуматороп у детей с врожденной соматотропной недостаточностью

высокоэффективно приводит к достоверному увеличению линейных размеров костей скелета, сохраняя нормальные пропорции тела. Мониторинг уровней ИФР1, ИФРСБЗ на фоне лечения позволяет обеспечить контроль за безопасностью применения рГР, кроме того, определение уровней этого белка позволяет своевременно проводить коррекцию дозы вводимого препарата, выявлять некомплаентных пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Петеркова В.А. Соматотропная недостаточность. М.: Индекс Принт, 1998.
2. Дедов И.И., Петеркова В.А. Детская эндокринология. Руководство. М.: Универсум Паблишинг, 2006: 10–105.
3. Дедов И.И., Петеркова В.А., Фофанова О.В. и др. Национальный консенсус «Применение гормона роста у детей и взрослых (проект)». Материалы конференции по детской эндокринологии «Гормон роста в лечении низкорослости детей (опыт применения в России)». М., 2003: 3–11.
4. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of Growth Hormone Deficiency in childhood and adolescence: sum-

mary statement of the GH Research Society. GH Research Society. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000; 85 (11): 3990–3993.

5. AACE Medical Guidelines for Clinical Practice: For Growth Hormone Use in Adults and Children – 2003 Update. Endocr. Pract. 2003; 9: 65–76.

6. Saggese G, Ranke MB, Saenger P, et al. Diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in children and adolescents: towards a consensus. Ten years after the availability of recombinant human growth hormone. Workshop held in Pisa, Italy, 27–28 March 1998. Horm Res 1998; 50: 320–340.