

Pregledni prispevek/Review article

SINDROM POMANJKANJA RASTNEGA HORMONA PRI ODRASLEM – UČINKI NADOMESTNEGA ZDRAVLJENJA

SYNDROME OF GROWTH HORMONE DEFICIENCY IN ADULTS – EFFECTS OF GROWTH HORMONE REPLACEMENT THERAPY

Marija Pfeifer

Oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, SPS Interna klinika, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Prispelo 2001-02-21, sprejeto 2001-03-19; ZDRAV VESTN 2001; 70: 295-9

Ključne besede: rastni hormon – pomanjkanje; telesna sestava; kostna gostota; aterogeneza; kakovost življenja

Izveček – Izhodišča. Po končani telesni rasti se rastni hormon (RH) iz hipofize še naprej izloča in z urejanjem presnove (spodbujanjem lipolize, sinteze beljakovin, štedenjem glukoze in zadrževanjem natrija in vode) vzdržuje optimalno telesno sestavo in zmogljivost. Večina bolnikov s hipopituitarizmom ne izloča dovolj RH, zato pri njih nastane sindrom pomanjkanja RH. Odkar je na voljo rekombinantni humani RH, jih lahko uspešno zdravimo z nadomeščanjem RH.

Zaključki. Zaradi pomanjkanja RH imajo bolniki zmanjšano mišično in kostno maso, povečano količino maščobnega tkiva, zmanjšano mišično moč in telesno zmogljivost, dislipidemijo in povečano prevalenco drugih dejavnikov ogrožanja za aterosklerozo. Pogosteje zboleajo in umirajo za srčnožilnimi boleznimi in imajo slabšo kakovost življenja. Nadomeščanje RH pri bolnikih ublaži ali odpravi simptome in znake pomanjkanja RH: normalizira telesno sestavo in zmogljivost, izboljša kognitivne sposobnosti in življenjsko kakovost ter zmanjša dejavnike ogrožanja in zgodnje znake ateroskleroze. Ker je rekombinantni RH drag, uvajamo nadomestno zdravljenje z RH pri bolnikih, ki imajo najbolj izražene bolezenske znake in jim s testi dokažemo hudo pomanjkanje RH.

Uvod

Mineva 12. leto od objave prvih člankov, ki so poročali o ugodnih učinkih nadomestnega zdravljenja s humanim rekombinantnim rastnim hormonom (RH) pri odraslih bolnikih s pomanjkanjem RH (1, 2). V 80. letih je uspela sinteza humanega RH z rekombinantno tehnologijo in omogočila neomejeno proizvodnjo RH. Prej je bil RH na voljo le v majhnih količinah, saj so ga pridobivali iz hipofiz umrlih. Rezerviran je bil za zdravljenje hipofizne nizke rasti pri otrocih. Ker se je v zadnjih dveh desetletjih nakopičilo veliko dokazov o škodljivih posledicah pomanjkanja RH pri odraslih (3–8), so ga začeli nadomeščati tudi pri njih.

Key words: growth hormone deficiency; body composition; bone mineral density; atherogenesis; quality of life

Abstract – Background. After the cessation of longitudinal growth, growth hormone (GH) continues to subserve an important role in the regulation of body metabolism (stimulation of lipolysis and lipid oxidation, protein synthesis, insulin antagonism, and sodium and water retention) to optimise body composition and function. Most patients with hypopituitarism exhibit the syndrome of GH deficiency with a number of abnormal features which can be reversed with recombinant GH replacement therapy.

Conclusions. GH-deficient patients have decreased lean body mass and bone mineral content, increased fat mass, reduced muscle strength and exercise performance, dyslipidemia and increased prevalence of other risk factors for atherosclerosis. They exhibit increased cardiovascular morbidity and mortality and impaired quality of life. It has been shown that GH replacement normalises body composition and exercise capacity, reverses early atherosclerotic changes in major arteries, improves cognitive functions and quality of life. As the treatment with recombinant GH is life-long and expensive it should be offered to patients who exhibit most symptoms and have been proven to have severe GH-deficiency.

Sindrom pomanjkanja rastnega hormona pri odraslih

Pomanjkanje hormonov hipofize ali hipopituitarizem nastane pri odraslih najpogosteje zaradi tumorja v hipotalamo-hipofiznem območju (hormonsko aktivni ali neaktivni hipofizni adenomi, kraniofaringeomi, dermoidne ciste, zasevki) ali zaradi krvavitve, poškodbe, avtoimunskega ali granulomatoznega vnetja. Pogosto je posledica operativnega zdravljenja ali obsevanja hipofiznega tumorja (9). Pri postopnem nastajanju hipopituitarizma (zaradi rasti tumorja ali po obsevanju) usihajo posamezni hormoni po ustaljenem vrstnem redu: najprej usahne izločanje RH, nato gonadotropinov, tiotropina in običajno na koncu adrenokortikotropnega hormona. Pri bolnikih z organsko okvaro v hipotalamo-hipofiznem območju narašča verjetnost, da jim primanjkuje RH, sorazmerno s šte-

vilom manjkajočih ostalih hipofiznih hormonov: verjetnost pomanjkanja RH je 45%, če je izločanje ostalih hormonov ohranjeno, in 100%, če ima bolnik okrnjeno izločanje treh ali štirih hipofiznih hormonov (10). Tako imajo praktično vsi bolniki s panhipopituitarizmom pomanjkanje ravnega hormona. Incidenca hipopituitarizma je 10–15 primerov na milijon prebivalcev na leto. Podobni epidemiološki kazalniki veljajo za pomanjkanje RH pri odraslih. Pomanjkanje RH pri otrocih je pogosteje idiopatsko, tedaj ni povezano s pomanjkanjem ostalih hipofiznih hormonov.

Odrasle bolnike s hipopituitarizmom smo doslej zdravili z nadomeščanjem ščitničnih hormonov (tiroksin), glukokortikoidov (hidrokortizon) in spolnih hormonov (testosteron pri moških, ciklični estrogeno gestagenski pripravki pri ženskah).

Kljub rednemu nadomestnemu zdravljenju z optimalnimi odmerki hormonov se bolniki s hipopituitarizmom razlikujejo od enako starih, zdravih vrstnikov.

Epidemiološke študije na Švedskem in v Veliki Britaniji (9, 11, 12) so pokazale, da je pri bolnikih s hipopituitarizmom umrljivost značilno večja kot v ostali populaciji enake starosti. Švedi so ugotovili tudi večjo umrljivost zaradi srčnožilnih bolezni in možganske kapi (11, 12). Pri bolnikih s hipopituitarizmom in pomanjkanjem RH so ugotovili bodisi povečane serumske koncentracije celotnega holesterola ali samo LDL holesterola, zmanjšan HDL holesterol in zvečane trigliceride (3, 5, 6, 13–17). Bolniki imajo tudi zvečan fibrinogen in zvečano aktivnost inhibitorja aktivatorja plazminogena (PAI) (18), kar so dodatni dejavniki tveganja za aterosklerozo. Z UZ so pri njih našli bolj zadebeljeno intimo in medio velikih arterij ter povečano število ateromatoznih plakov kot pri enako stari kontrolni skupini (8). Tudi pri mlajših bolnikih s pomanjkanjem RH smo mi in drugi ugotovili UZ znake zgodnje aterogeneze (17, 19).

Bolniki s pomanjkanjem RH imajo spremenjeno telesno sestavo – manj mišične mase in več maščobnega tkiva, predvsem na trebuhu in okrog notranjih organov, kar povzroča periferno insulinsko rezistenco, so manj telesno zmogljivi, imajo za 20–30% manjšo aerobno zmogljivost od vrstnikov in se manj potijo (2, 3, 5, 6, 20, 21).

Nekateri bolniki s pomanjkanjem RH imajo zmanjšane volumne in debelino stene srčnih votlin, predvsem levega prekata (LP), zmanjšano iztisno funkcijo LP in minutni volumen srca (22–27). Motnje so najbolj izražene pri tistih bolnikih, pri katerih je nastalo pomanjkanje RH že v otroštvu ali v dobi odrasčanja.

Bolniki imajo tudi manjšo mineralno gostoto kosti, pri njih se pogosteje in prej razvije osteoporoza, zato si pogosteje zlomijo kosti (28–34).

Pritožujejo se zaradi pomanjkanja energije in vitalnosti, hitro se utrudijo, slabo so motivirani, navajajo motnje v koncentraciji in pomnjenju, depresivno anksiozno razpoloženje, nagnjenost k socialni izolaciji, motnje v spolnem življenju. Skratka, imajo slabšo kakovost življenja, kar so dokazale številne psihološke študije. V njih so uporabili standardizirane vprašalnike in rezultate primerjali s kontrolnimi skupinami, izenačenimi z bolniki glede starosti, spola in socialnega stanja (35–38). Ugotovili so tudi, da se za nadomestno hormonsko zdravljenje z RH odločajo zlasti tisti bolniki, ki imajo največ težav s kakovostjo življenja (39, 40).

Izkazalo se je, da nastane večina opisanih sprememb zaradi pomanjkanja RH. Tako se je oblikovala entiteta sindrom pomanjkanja RH pri odraslih (7). Nekateri simptomi in znaki so povsem nespecifični. Če traja pomanjkanje RH dalj časa in je hujše stopnje, so sorazmerno bolj izraziti (3, 5, 6, 32, 33). Podobne klinične znake najdemo tudi pri otrocih s pomanjkanjem RH (7), vendar so pri njih v ospredju nizka telesna rast, zaostajanje v rasti za vrstniki in nagnjenost k hipoglikemijam.

O ravnem hormonu in njegovem delovanju

RH je polipeptid, sestavljen iz 191 aminokislin z molekulsko maso 22 kD. Sintetizirajo in izločajo ga hipofizne somatotropne celice pod spodbujevalnim vplivom hipotalamičnega ravnega hormona sproščujočega hormona (GH-RH), izločanje pa zavira hipotalamični hormon somatostatin. RH se iz hipofize izloča vse življenje, največje vrednosti doseže v pozni puberteti, potem pa se izločanje iz desetletja v desetletje postopoma manjša (41–43). V sedmem desetletju je povprečna koncentracija RH le še 23–40% vrednosti v predpubertetnem obdobju. Ženske v generativnem obdobju izločajo več RH (zaradi vpliva estrogenov) od moških enake starosti (44). Izločanje RH se poveča med stradanjem in je zmanjšano pri debelih ljudeh (41, 42).

Delovanje RH temelji na dveh ključnih metabolnih učinkih: spodbujanju lipolize in sinteze beljakovin (45–47). RH spodbuja razgradnjo maščob in porabo maščobnih kislin za proizvodnjo energije, tako varčuje glikogen, glukozo in aminokislino. Pospešuje prehajanje aminokislin v celice in sintezo beljakovin (anabolni učinek) (47). Nekateri učinki so neposredni, druge pa posreduje s svojim drugotnim prenašalcem, insulinu podobnim rastnim faktorjem I (IGF-I), katerega sintezo spodbudi v jetrih in drugih organih. IGF-I in njegova vezalna beljakovina IGF BP-3 nam služita kot označevalca aktivnosti RH, na osnovi njune serumske koncentracije prilagajamo odmerek RH med nadomestnim zdravljenjem (48–52).

Učinek RH na telesno sestavo in zmogljivost

Med nadomestnim zdravljenjem z RH se pri bolnikih s pomanjkanjem RH poveča mišična masa in zmanjša količina maščobnega tkiva, predvsem centralno (1–3, 5–7, 20, 22, 31, 53), poveča se mišična moč (3, 5, 6, 53, 55) in volumen zunajcelične tekočine (2, 3, 5–7, 20–22, 24, 31, 58). Po treh letih zdravljenja se telesna zgradba in telesna zmogljivost skoraj povsem normalizirata (20). Aerobna zmogljivost se poveča zaradi povečanja mišične mase, srčne zmogljivosti, volumna zunajcelične tekočine, koncentracije hemoglobina in večje sposobnosti potenja (2, 3, 20, 24, 27, 53–57).

Učinek RH na srce in žile

RH deluje na miokard pozitivno inotropno in pri bolnikih s pomanjkanjem RH poveča debelino LP ter septuma, iztisni delež LP in minutni volumen srca, kar je pokazala večina raziskav (3, 5, 22–27), vendar ne vse (59, 60). Nadomestno zdravljenje z RH je zmanjšalo periferni žilni upor in povečalo minutni volumen srca za 30–40%. Ob tem se je povečalo izločanje presnovkov dušikovega oksida, pomembne spojine z antiaterogenimi in vazodilatatornimi lastnostmi, ki nastaja v žilnem endoteliju (61). Med nadomestnim zdravljenjem z RH smo mi in kasneje še drugi ugotovili, da se je zadebeljena intima-media karotidnih arterij stanjšala (17, 62, 63) in endotelij-ska disfunkcija popravila (17, 63, 64). Po desetih letih zdravljenja z RH je imela skupina desetih bolnikov značilno tanjšo intimo-medio karotidnih arterij kot deset bolnikov s pomanjkanjem RH, ki RH niso prejemali (59).

Vpliv RH na presnovo

Nadomeščanje RH pri bolnikih s pomanjkanjem RH poveča bazalni metabolizem (2), oksidacijo maščob (65) in sintezo beljakovin (47). Podatki o vplivu RH na lipide se v literaturi razhajajo. Nekateri poročajo, da se z nadomestnim zdravljenjem značilno zmanjša koncentracija celotnega holesterola (2, 13, 15, 16, 66–68) in LDL holesterola (13, 15, 16, 66–68). Drugi tega niso opazili (17, 69, 70). Koncentracija HDL holesterola, ki je bila pred začetkom nadomeščanja RH v nekatere

rih študijah zmanjšana, postopoma narašča proti normalnemu območju (15, 17, 67, 70, 71). Koncentracije aterogenega apolipoproteina B se zmanjšajo (13, 66, 67) ali pa se ne spremenijo (15, 70). Podatki o spremembah lipoproteina(a), ki je neodvisni dejavnik ogrožanja za aterosklerozo, se v literaturi razhajajo – lahko se zveča (67, 70) ali se ne spremeni (17, 66). Bolj ko so vrednosti lipidov pred nadomestnim zdravljenjem z RH patološke, večji so ugodni učinki RH (68). Koncentracija trigliceridov je pri bolnikih s pomanjkanjem RH pogosto zvečana in se med zdravljenjem z RH ne spreminja (2, 13, 15–17, 66–70).

Serumska koncentracija glukoze se med nadomeščanjem RH prehodno poveča, vendar ostaja v mejah normalnih vrednosti, po enem letu se zmanjša na izhodno vrednost (15, 16). Podobno gibanje kažejo koncentracije insulina na tešče in med OGGT (16). Nekateri poročajo, da se insulinska rezistenca med zdravljenjem z RH zmanjša (21). V večini študij se toleranca za glukozo ne spremeni (3, 6, 15, 16, 20, 80).

Vpliv RH na kosti

RH poveča pregradnjo kosti (72). Poveča se število aktivnih Howshipovih lakun, zato se mineralna gostota v prvih šestih mesecih zdravljenja z RH zmanjša, nato pa se prične večati. Po letu in pol zdravljenja je mineralna gostota kosti, ki jo merimo z dvojno rtg absorpcijometrijo (DEXA), značilno večja kot pred zdravljenjem (3, 5, 6, 30, 31, 80). Najbolj se poveča pri bolnikih, ki so imeli pred nadomeščanjem RH najmanjšo mineralno gostoto, in pri mlajših bolnikih (73, 74). Pri bolnicah so učinki RH na kosti manj izraženi (75). Osemnajst mesecev po ukinitvi zdravljenja z RH ostaja mineralna gostota kosti enaka, telesna sestava (mišična masa in maščobno tkivo) pa se povrne na vrednosti pred uvedbo RH (34).

Vpliv RH na kakovost življenja

Med nadomestnim zdravljenjem z RH so številne dvojno slepe in odprte študije dokazale izboljšanje psihosocialnih kazalnikov kakovosti življenja na osnovi več vrst standardiziranih psiholoških testov (5, 6, 15, 38–40, 50, 52, 58, 59, 71, 76). Kazalniki življenjske kakovosti so se v največji meri izboljšali pri bolnikih, ki so imeli pred uvedbo RH največje težave (39, 40, 50, 51). Izboljšanje kakovosti življenja pripisujejo normalizaciji telesne sestave in posledični povečani telesni zmogljivosti ter boljšemu zunanemu videzu. RH pa deluje tudi neposredno na centralni živčni sistem, kjer ima veliko receptorjev (77). Verjetno vpliva na neurotransmiterje – pospeši presnovo dopamina podobno kot antidepressivi (78) in zveča raven β -endorfina v možganski tekočini (79).

Nadomestno zdravljenje s humanim rekombinantnim rastnim hormonom

RH so izolirali že leta 1945. Začeli so ga pridobivati iz človeških hipofiz umrlih, od leta 1958 so z njim zdravili otroke s hipofizno nanosomijo. Nekateri bolniki, ki so bili v otroštvu zdravljeni z RH, so zboleli za Creutzfeldt-Jakobovo boleznijo. Prion so dobili s pripravki RH iz človeških hipofiz. Zato so leta 1985 tako pridobljen RH prepovedali uporabljati. RH so pričeli industrijsko proizvajati sredi 80. let z rekombinantno tehnologijo in je sedaj na voljo v zadostnih količinah, da ga lahko prejemajo tudi odrasli bolniki s hipopituitarizmom in pomanjkanjem RH.

Za nadomestno zdravljenje s humanim rekombinantnim RH se odločimo pri odraslih bolnikih z dokazano organsko boleznijo v hipotalamo-hipofiznem področju, če imajo klinične znake pomanjkanja RH in jim pomanjkanje RH dokazemo s hormonskim testiranjem (10, 80).

Nadomestno zdravljenje z RH lahko nadaljujemo tudi pri bolnikih z izoliranim pomanjkanjem RH, ki so v otroštvu zaradi zaostajanja v rasti že prejeli RH, vendar moramo po končani telesni rasti ponoviti hormonska testiranja in ponovno dokazati pomanjkanje RH (10, 80). Ugotovili so namreč, da skoraj 40% teh bolnikov v odrasli dobi ne dosega kriterijev za hudo pomanjkanje RH (81).

Kot zlati standard za dokaz pomanjkanja RH pri odraslem za enkrat velja insulinski tolerančni test (ITT) (3, 5, 6, 10, 82). Test izvajamo v specializirani diagnostični endokrinološki enoti. Krvni sladkor se mora znižati pod 2,2 mmol/l, RH pa med testom ne sme preseči vrednosti 3 μ g/l. Pri naših bolnikih s hipopituitarizmom RH med ITT ni porasel čez 1,5 μ g/l (17, 83), kar dokazuje hudo pomanjkanje RH. ITT ima po podatkih v literaturi in po naših izkušnjah 100% specifičnost in 100% senzitivnost in je relativno varen test, če ga izvajamo po predpisih (82, 83). Njegova ponovljivost je pri bolnikih s pomanjkanjem RH relativno dobra, pri zdravih preiskovancih pa odziv RH na hipoglikemijo bolj variira (83). Na veljavi vse bolj pridobiva tudi kombinirani test z GH-RH in GH-RP (peptidom, ki sprošča RH), ki ima tudi značilnosti dobrega diagnostičnega testa (84). Ostali testi, ki jih lahko uporabljamo, ko je ITT kontraindiciran (koronarna bolezen, epilepsija), so spodbujevalni test z argininom, GH-RH ali glukagonom (3, 5, 6, 10, 85). Obstajajo še drugi, vendar so manj zanesljivi.

V otroštvu je dokaj dober kazalnik pomanjkljivega izločanja RH zmanjšana koncentracija IGF-1, pa tudi njegove vezalne beljakovine IGF-BP3 (86). Pri odraslih ima IGF-1 presejalno vrednost le, če je zmanjšan. Precej bolnikov s pomanjkanjem RH ima še normalne koncentracije IGF-1 (3, 5, 6, 10, 49, 80, 85).

RH si bolniki sami injicirajo pod kožo (v podkožje stegna ali trebuha) vsak večer pred spanjem. Za injiciranje uporabljajo peresnik. Začetni odmerek je manjši (0,15 mg/dan) in ga ob kontroliranju bolnikove klinične slike in metabolnih kazalnikov, predvsem koncentracije IGF-1 (in IGF-BP3) na 1–3 mesece postopoma večamo, vendar običajno ne čez 0,7 mg/dan (10, 50–52, 80). Naš cilj je doseči koncentracije IGF-1, ki so v zgornji polovici normalnih vrednosti za bolnikovo starost, kar zagotavlja fiziološko nadomeščanje RH (50–52, 80). Zato so odmerki RH pri zdravljenju odraslih znatno nižji od odmerkov, ki jih uporabljajo za zdravljenje otrok s hipofizno nizko rastjo. Ženske potrebujejo večje odmerke od moških zaradi vpliva estrogenov (10, 75, 76, 87, 88). Če so učinki zdravljenja z rekombinantnim RH ugodni, trajanje zdravljenja ni omejeno. Ko zdravljenje ukinemo, se učinki počasi izgubijo in se povrne izhodno stanje (34).

Zelo pomembno je, da po končani telesni rasti mladi bolniki s pomanjkanjem RH nadaljujejo z nadomestnim zdravljenjem z RH, da si v drugem in tretjem desetletju življenja ustvarijo zadostno mišično in kostno maso ter ugodno metabolno okolje in ublažijo ali preprečijo nastanek sindroma pomanjkanja RH, ki je sicer pri bolnikih, pri katerih nastane pomanjkanje RH v otroštvu, znatno bolj izražen (71, 89, 90).

RH ne smemo uporabljati pri bolnikih, ki so jim ugotovili ali so jih pred kratkim zdravili zaradi malignega tumorja, ker bi RH lahko spodbudil ali pospešil njegovo rast. Previdnost je potrebna tudi pri bolnikih, ki imajo ostanek benignega tumorja v hipotalamo-hipofiznem območju. Z zaporednimi slikanji z MRI je treba dokazati, da tumor ne raste. Šele potem lahko uvedemo nadomestno zdravljenje z RH. Tudi med zdravljenjem moramo pogosteje kontrolirati velikost tumorja (3, 5, 6, 10, 76, 80).

Stranski učinki pri zdravljenju odraslih z RH

Stranski učinki so posledica biološkega delovanja rastnega hormona. Otekanje (omejeno ali splošno), bolečine v mišicah in sklepih ter parestezije so posledica zadrževanja tekočine v telesu, ki ga povzroči RH (91). Redko se pojavi sindrom kar-

palnega kanala. Otekanje in bolečine v mišicah in sklepkih se običajno pojavijo zgodaj v poteku zdravljenja in so prehodnega značaja. Le redko je treba zmanjšati odmerki RH. Arterijsko hipertenzijo so opazovali zelo redko v poteku zdravljenja. Stranskim učinkom se v veliki meri izognemo, če pričemo zdraviti z nižjimi odmerki RH in jih postopoma večamo in prilagajamo posamezniku (6, 10, 50–52). Bolniki, ki so prejeli RH že v otroštvu, opažajo v odrasli dobi manj stranskih učinkov kot bolniki s pojavom pomanjkanja RH v zrelem obdobju (91).

Zaključek

Bolniki s hipopituitarizmom, ki prejemajo klasično nadomestno hormonsko terapijo, imajo običajno klinične in biokemične znake pomanjkanja RH. RH je eden najpomembnejših hormonov, ki ureja presnovo v človeškem telesu. Z nadomeščanjem RH pri odraslih bolnikih popravimo telesno sestavo (povečanje mišične mase, zmanjšanje maščobnega tkiva, porast mineralne gostote kosti, povečanje zunajcelične tekočine), telesno zmogljivost (izboljšanje aerobne kapacitete, srčne funkcije, mišične moči), zmanjšamo dejavnike ogrožanja za aterosklerozo in izboljšamo življenjsko kakovost.

Literatura

- Jørgensen JOL, Pedersen SA, Thuesen L et al. Beneficial effects of growth hormone treatment in GH-deficient adults. *Lancet* 1989; 1: 1221–5.
- Salomon F, Cuneo RC, Hesp R, Sönksen PH. The effects of treatment with recombinant human growth hormone on body composition and metabolism in adults with growth hormone deficiency. *N Engl J Med* 1989; 321: 1797–803.
- De Boer H, Blok GJ, Van der Veen E. Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults. *Endocr Rev* 1995; 16: 63–86.
- Rosén T, Wiren L, Wilhelmson L, Wiklund I, Bengtsson BA. Decreased psychological well-being in adult patients with growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol* 1994; 40: 111–6.
- Vance ML, Mauras N. Growth hormone therapy in adults and children. *N Engl J Med* 1999; 341: 1206–16.
- Carroll PV, Christ ER, Bengtsson BA et al. Growth hormone deficiency in adulthood and the effect of growth hormone replacement: a review. Growth hormone research society scientific committee. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 382–95.
- Cuneo RC, Salomon F, Sönksen PH. The syndrome of growth hormone deficiency in adults. In: Juul A, Jørgensen JOL eds. *Growth hormone in adults: physiological and clinical aspects*. Cambridge University Press, 1996: 145–67.
- Markkussis V, Beshyah SA, Fisher C, Sharp P, Nicolaides AN, Johnston DG. Detection of premature atherosclerosis by high-resolution ultrasonography in symptom-free hypopituitary adults. *Lancet* 1992; 340: 1188–92.
- Bates AS, Van't Hoff W, Jones PJ, Clayton RN. The effect of hypopituitarism on life expectancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1169–72.
- Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults 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.
- Rosén T, Bengtsson BA. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet* 1990; 336: 285–8.
- Bülow B, Hagmar L, Mikoczy Z, Nordström CH, Erfurth EM. Increased cerebrovascular mortality in patients with hypopituitarism. *Clin Endocrinol* 1997; 46: 75–81.
- Cuneo RC, Salomon F, Watts GF, Hesp R, Sönksen PH. Growth hormone treatment improves serum lipids and lipoproteins in adults with growth hormone deficiency. *Metabolism* 1993; 42: 1519–23.
- Rosén T, Eden S, Larson G, Wilhelmson L, Bengtsson BA. Cardiovascular risk factors in adult patients with growth hormone deficiency. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993; 129: 195–200.
- Beshyah SA, Henderson A, Nithithyanathan R et al. The effect of short and long term growth hormone replacement therapy in hypopituitary adults on lipid metabolism and carbohydrate tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 356–63.
- Al-Shoumer KAS, Gray R, Anyaoku V et al. Effects of four years' treatment with biosynthetic human growth hormone (GH) on glucose homeostasis, insulin secretion and lipid metabolism in GH-deficient adults. *Clin Endocrinol* 1998; 48: 795–802.
- Pfeifer M, Verhovec R, Žižek B, Preželj J, Poredoš P, Clayton RN. Growth hormone (GH) treatment reverses early atherosclerotic changes in GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 453–7.
- Johansson JO, Landin K, Tengborn L, Rosén T, Bengtsson BA. High fibrinogen and plasminogen activator inhibitor activity in growth hormone deficient adults. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 434–7.
- Capaldo B, Patti L, Oliviero U et al. Increased arterial intima-media thickness in childhood onset growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1378–81.
- Jørgensen JOL, Thuesen L, Müller J, Ovesen P, Skakkebaek NE, Christiansen JS. Three years of growth hormone treatment in growth hormone deficient adults: near normalisation of body composition and physical performance. *Eur J Endocrinol* 1994; 130: 224–8.
- Hwu CM, Kwok CF, Lai TY et al. Growth hormone (GH) replacement reduces body fat and normalises insulin sensitivity in GH deficient adults: a report of one year clinical experience. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3285–92.
- Amato G, Carella C, Fazio S et al. Body composition, bone metabolism, and heart structure and function in growth hormone deficient adults before and after GH replacement therapy at low doses. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1671–6.
- Merola B, Cittadini A, Colao A et al. Cardiac structural and functional abnormalities in adult patients with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1658–61.
- Caidahl K, Eden S, Bengtsson BA. Cardiovascular, and renal effects of growth hormone. *Clin Endocrinol* 1994; 40: 393–400.
- Thuesen L, Jørgensen JOL, Muller JR et al. Short and long-term cardiovascular effect of growth hormone therapy in growth hormone deficient adults. *Clin Endocrinol* 1994; 41: 615–20.
- Johannsson G, Bengtsson BA, Andersson B, Isgaard J, Caidahl K. Long term cardiovascular effects of growth hormone treatment in GH-deficient adults. Preliminary data in a small group of patients. *Clin Endocrinol* 1996; 45: 305–14.
- Cuocolo A, Nicolai E, Colao A et al. Improved left ventricular function after growth hormone replacement in patients with hypopituitarism: assessment with radionuclide angiography. *Eur J Nucl Med* 1996; 23: 390–4.
- Rosén T, Hansson T, Granhed H, Szucs J, Bengtsson BA. Reduced bone mineral content in adult patients with growth hormone deficiency. *Eur J Endocrinol* 1995; 132: 727–9.
- Rosén T, Wilhelmson L, Landin-Wilhelmson K, Lappas G, Bengtsson BA. Increased fracture frequency in adult patients with hypopituitarism and GH deficiency. *Eur J Endocrinol* 1997; 137: 240–5.
- Vandeweghe M, Taelman P, Kaufman JM. Short and long term effects of growth hormone treatment on bone turnover and bone mineral content in adult growth hormone deficient males. *Clin Endocrinol* 1993; 39: 409–15.
- Baum HBA, Biller BMK, Finkelstein JS et al. Effects of physiologic growth hormone therapy on bone density and body composition in patients with adult-onset growth hormone deficiency: A randomised, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 125: 883–90.
- Johannsson AG, Burman P, Westermark K, Ljunghall S. The bone mineral density in acquired growth hormone deficiency correlates with circulating insulin-like growth factor. *J Intern Med* 1992; 232: 447–52.
- Colao A, Di Somma C, Pivonello R 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.
- Biller BMK, Sessimo G, Baum HBA et al. Withdrawal of long-term physiological growth hormone (GH) administration: differential effects on bone density and body composition in men with adult-onset GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 970–6.
- Stabler B, Turner JR, Girdler SS, Light KC, Underwood LE. Reactivity to stress and psychological adjustment in adults with pituitary insufficiency. *Clin Endocrinol* 1992; 6: 467–73.
- Sanmarti A, Lucas A, Hawkins F et al. Observational study in adult hypopituitary patients with untreated growth hormone deficiency (ODA study). Socio-economic impact and health status. *Eur J Endocrinol* 1999; 141: 481–9.
- McKenna SP, Doward LC. Quality of life assessment of adults with growth hormone deficiency. Implications for drug therapy. *Pharmaco Econ* 1994; 6: 434–41.
- Burman P, Broman JE, Hetta J et al. Quality of life in adults with growth hormone (GH) deficiency: response to treatment with recombinant human GH in a placebo-controlled 21-month trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3585–90.
- Holmes SJ, Shalet SM. Characteristics of adults who wish to enter a trial of growth hormone replacement. *Clin Endocrinol* 1995; 42: 613–8.
- Holmes SJ, Shalet SM. Factors influencing the desire for long term growth hormone replacement in adults. *Clin Endocrinol* 1995; 43: 151–7.
- Giustina A, Veldhuis JD. Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human. *Endocr Rev* 1998; 19: 717–97.
- Iranmanesh A, Lizarralde G, Veldhuis JD. Age and relative adiposity are specific negative determinants of the 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.
- Zadik Z, Chalew SA, McCarter Jr. RJ, Meistas M, Kowarski AA. The influence of age on the 24-hour integrated concentration of growth hormone in normal individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 513–6.

44. Ho KY, Evans WS, Blizzard RM et al. Effects of sex and age on the 24-hour profile of growth hormone secretion in man: importance of endogenous estradiol concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 51–8.
45. Press M. Growth hormone and metabolism. *Diabetes Metab Rev* 1988; 4: 391–414.
46. Davidson MB. Effect of growth hormone on carbohydrate and lipid metabolism. *Endocr Rev* 1987; 8: 115–31.
47. Russell-Jones DL, Weissberger AJ, Bowes SB et al. The effects of growth hormone on protein metabolism in adult growth hormone deficient patients. *Clin Endocrinol* 1993; 38: 427–31.
48. De Boer H, Blok GJ, Popp-Snijders C, Stuurman L, Baxter RC, Van der Veen E. Monitoring of growth hormone replacement therapy in adults, based on measurement of serum markers. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1371–7.
49. Hilding A, Hall K, Wivall-Helleryd IL et al. Serum levels of insulin-like growth factor I in 152 patients with growth hormone deficiency, aged 19–82 years, in relation to those in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2013–3.
50. Johannsson G, Rosén T, Bengtsson BA. Individualised dose titration of growth hormone (GH) during GH replacement in hypopituitary adults. *Clin Endocrinol* 1997; 47: 571–81.
51. Drake WM, Coyte D, Camacho-Hubner C et al. Optimising growth hormone replacement therapy by dose titration in hypopituitary adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3913–9.
52. Murray RD, Skillicorn CJ, Howell SJ, Lissett CA, Rahim A, Shalet SM. Dose titration and patient selection increases the efficacy of GH replacement in severely GHD adults. *Clin Endocrinol* 1999; 50: 749–57.
53. Cuneo RC, Salomon F, Wiles CM, Hesp R, Sönksen PH. Growth hormone treatment in growth hormone-deficient adults. I. Effects on muscle mass and strength. *J Appl Physiol* 1991; 70: 688–94.
54. Cuneo RC, Salomon F, Wiles CM, Hesp R, Sönksen PH. Growth hormone treatment in growth hormone-deficient adults. II. Effects on exercise performance. *J Appl Physiol* 1991; 70: 695–700.
55. Johannsson G, Grimby G, Stibrant-Sunnerhagen K, Bengtsson BA. Two years of growth hormone (GH) treatment increases isometric and isokinetic muscle strength in GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2877–84.
56. Christ ER, Cummings MH, Westwood NB et al. The importance of growth hormone in the regulation of erythropoiesis, red cell mass, and plasma volume in adults with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2985–90.
57. Ten Have SMTH, Van der Lely AJ, Lamberts SWJ. Increase in haemoglobin concentrations in growth hormone deficient adults during human recombinant growth hormone replacement therapy. *Clin Endocrinol* 1997; 47: 565–70.
58. Cuneo RC, Judd S, Wallace LD et al. The Australian multicenter trial of growth hormone (GH) treatment in GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 107–16.
59. Gibney J, Wallace JD, Spinks T et al. The effect's of 10 years of recombinant human growth hormone (hGH) replacement therapy on physical work capacity and cardiac and pulmonary function in patients with GH deficiency acquired in adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 552–7.
60. Nass R, Huber RM, Klaus V, Müller OA, Schopohl J, Strassburger CJ. Effect of growth hormone (hGH) replacement therapy on physical work capacity and cardiac and pulmonary function in patients with GH deficiency acquired in adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 552–7.
61. Böger RH, Skamira C, Bode-Böger SM, Brabant G, Von zur Mühlen A, Frölich JC. Nitric oxide may mediate the hemodynamic effects of recombinant growth hormone in patients with acquired growth hormone deficiency: A double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Invest* 1996; 98: 2706–13.
62. Borson-Chazot F, Serusclat A, Kalfallah Y et al. Decrease in carotid intima-media thickness after one year growth hormone (GH) treatment in adults with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1329–33.
63. Pfeifer M, Verhovec R, Žižek B. Growth hormone (GH) and atherosclerosis: changes in morphology and function of major arteries during GH treatment. *Growth Horm IGF Res* 1999; 9: 25–30.
64. Evans LM, Davies JS, Goodfellow J, Rees JAE, Scanlon MF. Endothelial dysfunction in hypopituitary adults with growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol* 1999; 50: 457–64.
65. Hussain MA, Schmitz O, Mengel A et al. Comparison of the effects of growth hormone and insulin-like growth factor I on substrate oxidation and on insulin sensitivity in growth hormone-deficient humans. *J Clin Invest* 1994; 94: 1126–33.
66. Russell-Jones DL, Watts GF, Weissberger A et al. The effect of growth hormone replacement on serum lipids, lipoproteins, apolipoproteins and cholesterol precursors in adult growth hormone deficient patients. *Clin Endocrinol* 1994; 41: 345–50.
67. Johannsson G, Oscarsson J, Rosén T et al. Effects of 1 year of growth hormone therapy on serum lipoprotein levels in growth hormone deficient adults. Influence of gender and Apo(a) and Apo(E) phenotypes. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 1995; 15: 2142–50.
68. Florakis D, Hung V, Kaltsas G et al. Sustained reduction in circulating cholesterol in adult hypopituitary patients given low dose titrated growth hormone replacement therapy: a two year study. *Clin Endocrinol* 2000; 53: 453–9.
69. Whitehead HM, Boreham C, McIlrath EM et al. Growth hormone treatment of adults with growth hormone deficiency: results of a 13-month placebo controlled cross-over study. *Clin Endocrinol* 1992; 36: 45–52.
70. Eden S, Wiklund O, Oscarsson J, Rosén T, Bengtsson BA. Growth hormone treatment of growth hormone-deficient adults results in a marked increase in Lp(a) and HDL cholesterol concentrations. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 296–301.
71. Attanasio AF, Lamberts SWJ, Matranga AMC et al. Adult growth hormone (GH)-deficient patients demonstrate heterogeneity between childhood onset and adult onset before and during GH treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 82–8.
72. Degerblad M, Bengtsson BA, Brammert M et al. Reduced bone mineral density in adults with growth hormone (GH) deficiency: increased bone turnover during 12 months of GH substitution therapy. *Eur J Endocrinol* 1995; 133: 180–8.
73. Johannsson G, Rosén T, Bosaeus I, Sjostrom L, Bengtsson BA. Two years of growth hormone (GH) treatment increases bone mineral content and density in hypopituitary patients with adult-onset GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2865–73.
74. Välimäki MJ, Salmela PI, Salmi J et al. Effects of 42 months of GH treatment on bone mineral density and bone turnover in GH-deficient adults. *Eur J Endocrinol* 1999; 140: 545–54.
75. Johannsson AG, Engstrom BE, Ljunghall S, Karlsson FA, Burman P. Gender differences in the effects of long term growth hormone (GH) treatment on bone in adults with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2002–7.
76. Bengtsson BA, Abs R, Bennmarker H et al. The effects of treatment and the individual responsiveness to growth hormone (GH) replacement therapy in 665 GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3929–35.
77. Lobie PE, Lincoln DT, Beipohl W, Waters MJ. Growth hormone receptor localization in the central nervous system. Proceedings of the 71st annual meeting of the Endocrine society, Seattle 1989; 215–5.
78. Burman P, Hetta J, Wide L, Mansson JE, Ekman R, Karlsson FA. Growth hormone treatment affects brain neurotransmitters and thyroxine. *Clin Endocrinol* 1996; 44: 319–324.
79. Johannsson JO, Larsson G, Elmgren A et al. Treatment of growth hormone-deficient adults with recombinant human growth hormone increases the concentration of growth hormone in the cerebrospinal fluid and affects neurotransmitters. *Neuroendocrinology* 1995; 61: 57–66.
80. Carroll PV, Christ ER, Sönksen PH. Growth hormone replacement in adults with growth hormone deficiency: assessment of current knowledge. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11: 231–8.
81. Nicolson A, Toogood AA, Rahim A, Shalet SM. The prevalence of severe growth hormone deficiency in adults who received growth hormone replacement in childhood. *Clin Endocrinol* 1996; 44: 311–6.
82. Hoffman DM, O'Sullivan AJ, Baxter RC, Ho KY. Diagnosis of growth hormone deficiency in adults. *Lancet* 1994; 343: 1064–68.
83. Pfeifer M, Kanc K, Verhovec R, Kocijančič A. Reproducibility of the insulin tolerance test (ITT) for assessment of growth hormone and cortisol secretion in normal and hypopituitary adult men. *Clin Endocrinol* 2001; 54: 17–22.
84. Popović V, Leal A, Micić D et al. GH-releasing hormone and GH-releasing peptide-6 for diagnosing testing in GH-deficient adults. *Lancet* 2000; 356: 1137–42.
85. Shalet SM, Toogood A, Rahim A, Brennan BMD. The diagnosis of growth hormone deficiency in children and adults. *Endocr Rev* 1998; 19: 203–23.
86. Rosenfeld RG, Albertsson-Wickland K, Cassorola F et al. Diagnostic controversy: the diagnosis of childhood growth hormone deficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1532–40.
87. Johannsson AG, Bjarnason R, Brammert M et al. The individual responsiveness to growth hormone (GH) treatment in GH-deficient adults is dependent on the level of GH-binding protein, body mass index, age, and gender. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1575–81.
88. Burman P, Johannsson AG, Siegbahn A, Vessby B, Karlsson FA. Growth hormone (GH) deficient men are more responsive to GH replacement therapy than women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 550–5.
89. Sartorio A, Ferrero S, Conti A et al. Adults with childhood-onset growth hormone deficiency: effects of growth hormone treatment on cardiac structure. *J Intern Med* 1997; 241: 515–20.
90. Juul A, Jørgensen JOL, Christiansen JS, Müller J, Skakkebaek NE. Metabolic effects of GH: a rationale for continued GH treatment of GH-deficient adults after cessation of linear growth. *Horm Res* 1995; 44: Suppl 3: 64–72.
91. Holmes SJ, Shalet SM. Which adults develop side-effects of growth hormone replacement? *Clin Endocrinol* 1995; 43: 143–9.