

DEFICIT RŮSTOVÉHO HORMONU V DOSPĚLOSTI

doc. MUDr. Jan Čáp, CSc.

II. interní klinika Fakultní nemocnice a Univerzity Karlovy v Praze, Lékařská fakulta, Hradec Králové

Růstový hormon (GH) má důležité metabolické účinky a jeho sekrece se snižuje s věkem, ale neustává ani po ukončení růstu. Dostupnost rekombinantního hormonu od poloviny osmdesátých let přispěla k definování klinického syndromu nedostatku GH u dospělých. Projevuje se změnami psychickými (únava, snížený pocit zdraví, deprese, sociální izolace), změnou tělesného složení (přírůstek viscerálního tuku a snížení aktivní tělesné hmoty), sníženou kostní densitou s vyšším výskytem fraktur, zhoršením výkonnosti srdce a řadou změn (lipidů, inzulinovou rezistencí, endoteliální dysfunkcí), které mohou vést k předčasné ateroskleróze. Epidemiologické studie skutečně prokázaly vyšší úmrtnost na kardiovaskulární onemocnění u hypopituitárních osob, substituovaných všemi hormony, s výjimkou hormonu růstového. Substituce je indikována u každého nemocného s prokázanou těžkou insuficiencí. Kontraindikací je jen aktivní maligní onemocnění a proliferativní diabetická retinopatie. Substituce je bezpečná a dokáže normalizovat nebo zmírnit prakticky všechny výše uvedené příznaky. Zda povede ke snížení výskytu fraktur a normalizaci doby života, však ukáží až delší zkušenosti.

Klíčová slova: hypopituitarismus, deficit růstového hormonu, dospělí, substituce.

ADULT GROWTH HORMONE DEFICIENCY

Growth hormone has important metabolic effects and its secretion is lower but continues in adulthood. The development of recombinant growth hormone in the mid-1980s, has led to the description of adult growth hormone deficiency syndrome. It consists of mental impairment (decreased well-being and energy, increased anxiety and social isolation), abnormal body composition (increase of visceral fat and decrease of lean body mass), decreased bone mineral density with increased fracture risk, impairment of heart functions and a number of abnormalities (lipid profile, insulin resistance, endothelial dysfunction) predisposing to premature atherosclerosis. Epidemiological studies indeed confirmed increased cardiovascular mortality rate in hypopituitary patients substituted with all hormones with the exception of growth hormone. GH replacement is indicated in every patient with proved severe deficiency. It is contraindicated only in patients with active malignant disease and advanced diabetic retinopathy. It is safe and is able to normalize or at least improve almost all of the above mentioned signs. Long-term follow-up of large patient cohorts should provide meaningful data on the effects of GH on fracture rates and overall mortality.

Key words: hypopituitarism, growth hormone deficiency, adults, replacement therapy.

Úvod

Růstový hormon (Growth hormone – GH), produkovaný somatotrofními buňkami předního laloku hypofýzy, dostal svoje jméno podle svého nejvýznamnějšího účinku – stimulace růstu organismu. Růstový hormon je však secernován i po ukončení růstu v dospělosti, což ukazuje na jeho důležitou funkci v regulaci metabolismu. Účinky GH jsou protichůdné k účinku inzulinu, působí snížení citlivosti na inzulin jak v játrech, tak v periferních tkáních. To vede ke snížení utilizace glukózy a k aktivaci lipolýzy. Zatímco po jídle se zvyšuje hladina inzulinu a tlumí

sekrece GH a metabolismus je tak nasměrován na utilizaci glukózy a tvorbu tuku, při hladovění naopak hladina GH výrazně stoupá a přispívá k utilizaci lipidů a snížení spotřeby glukózy. V dospělosti je při nedostatečné sekreci GH hladina inzulinu vyšší a je přítomna inzulinová rezistence. Růstový hormon má lipolytický účinek (aktivuje hormon senzitivní lipázu a tak působí zvýšenou hydrolýzu triglyceridů a snížení jejich reesterifikace). Při jeho nedostatku dochází proto ke vzestupu tukové hmoty, zejména ve splanchnické oblasti. GH má také anabolické účinky, nedostatek vede k poklesu svalové hmoty a jeho podání

se projeví pozitivní dusíkovou bilancí a vzestupem aktivní svalové hmoty i u normálních dospělých.

Příčiny deficitu růstového hormonu u dospělých

Prevalence nedostatečné sekrece růstového hormonu u dospělých se odhaduje na 10–15 osob na jeden milion obyvatel. Nejčastější příčinou deficitu růstového hormonu je adenom hypofýzy a jeho terapie chirurgická nebo radioterapie. Diagnózy vedoucí k hypopituitarismu u prvních 2753 nemocných, zařazených do databáze KIMS, jsou uvedeny

Tabulka 1. Příčiny nedostatečnosti GH u dospělých

Diagnóza	Nemocných	
	počet	procento
adenom hypofýzy	1461	53,1
kraniofaryngeom	357	13,0
operace*	25	0,9
aktinoterapie*	54	2,0
idiopatický deficit	353	12,8
trauma	55	2,0
jiné	448	16,2
celkem	2753	100

* CNS mimo terapii tumorů hypofýzy

v tabulce 1 (5). Druhou nejčastější příčinou je kraniofaryngeom. Insuficience GH se však může vyvinout i po úrazu hlavy, chirurgickém zákroku nebo radioterapii z jiné indikace než pro expanzi v oblasti hypofýzy. Idiopatický deficit je nejčastější příčinou u dětí, dnes je stále častěji rozpoznáván jeho genetický podklad a ti to nemocní přecházejí do dospělosti.

Při organickém postižení hypofýzy je typicky porušena nejdříve sekrece GH a gonadotropinů a teprve později sekrece tyreotropního hormonu a ACTH. Je-li přítomna insuficience jednoho dalšího hormonu, je pravděpodobnost poruchy sekrece GH 80 %, při nedostatku dvou os 90 % a je-li přítomna insuficience dvou a více os a zároveň snížená hladina inzulínu podobného faktoru I (IGF-I), je přítomna porucha sekrece GH ve 100 % (13).

Klinické projevy

Subjektivní obtíže nemusejí být nápadné a jsou nespecifické. Nemocní mají snížený pocit zdraví, zvýšenou hladinu úzkosti, sklon k depresi a sociální izolaci, sníženou výkonnost a svalovou sílu (5, 6). Naopak kognitivní funkce postiženy nejsou. Míra těchto obtíží je velmi individuální a zdá se, že koreluje s délkou trvání insuficience GH, ale nikoliv s jejím stupněm. Obtíže bývají menší při vzniku nedostatečnosti GH v dětství. Pro kvantifikaci těchto příznaků se používají obecné dotazníky, nejčastěji Nottingham Health Profile (NHP) a Psychological General Well-being Index (PGWBI). Byly také vyvinuty specifické škály pro toto onemocnění – Quality of Life-Assessment of Growth Hormone Deficiency in Adults (QoL-AGHDA) a Questions on Life Satisfaction-Hypopituitarism (QLS-H) (20). Substituce růstovým hormonem vesměs psychické příznaky zlepšuje (19, 20), přesto ale u substituovaných nemocných nedosahují výsledky dotazníků v některých sestavách stejných hodnot jako u kontrolních osob (17).

Objektivně se nedostatek růstového hormonu projevuje zvýšením celkové hmoty tukové tkáně s tím, že tuk se hromadí predilekčně

Tabulka 2. Charakteristika syndromu nedostatečnosti GH u dospělých

Příznaky	Klinické známky
snížený pocit zdraví depresivní nálada zvýšená úzkost sociální izolace snížená výkonnost snížená svalová síla	zvýšené množství tuku snížená svalová hmota snížená kostní denzita zvýšení LDL cholesterolu a apo B snížení hmoty levé komory zhoršení srdečních funkcí snížení extracelulárního objemu snížení citlivosti k inzulínu zvýšení fibrinogenu a PAI-1 akcelerovaná ateroskleróza snížené pocení

centrálně, ve splanchnické oblasti. Je to možno doložit abnormálním poměrem obvodu pas/boky a přesněji měřením pomocí CT nebo celotělovou densitometrií. Současně je sníženo množství aktivní svalové hmoty. V průměru je zvýšená hladina celkového a LDL cholesterolu, apolipoproteinu A a snížená hladina HDL cholesterolu. Je také snížené množství extracelulárního natria a vody, což může spolu s úbytkem aktivní svalové hmoty přispívat k pozorovanému snížení tolerance námahy a svalové síly.

Zatímco u dětí je insuficience GH spojena se zvýšenou citlivostí k inzulínu a hypopituitarismus se může projevit hypoglykemickými stavy, u dospělých pacientů je naopak popisována inzulínová rezistence. Vysvětlením je zřejmě změna tělesného složení s akumulací viscerálního tuku. Při substituční léčbě růstovým hormonem se inzulínová rezistence buď nemění (12), nebo častěji po zahájení terapie dále zhoršuje. Při dlouhodobé substituci však dochází k postupnému zlepšení citlivosti k inzulínu (10).

Nedostatečnost růstového hormonu je spojena se snížením kostní hmoty. Denzita měřená klasickou technikou a vztažená na plochu měřené kosti (vyjádřená v g/cm²) je snížena zejména při vzniku nedostatečnosti v dětství. U osob nad 50 let se Z skóre neliší od normální populace (18). Při vzniku insuficience GH v dětství je kostní denzita snížena výrazně, ale je to dáno především tím, že kosti jsou menší (slabší). Denzita objemová, vyjádřená v g/cm³, zůstává i u hypopituitárních osob v dětství neléčených růstovým hormonem normální (4). Míra snížení kostní hmoty koreluje se stupněm insuficience GH a je způsobena chyběním vlivu GH a IGF-I na kost. Další faktory u hypopituitarismu, jako nadměrná substituce kortikoidy a tyroxinem nebo nedostatečná substituce pohlavními steroidy, má na pokles kostní hmoty zřejmě menší význam (18). Přesto že u starších nemocných s insuficiencí GH je kostní denzita často věku přiměřená a u insuficience v dětství je objemová denzita normální, u obou těchto skupin byl doložen zvýšený výskyt fraktur (4). Tenčí kost, byť s normální objemovou densitou, se samozřejmě snadněji zlomí, protože pevnost je úměrná čtvrté mocnině jejího průměru. U dospělých přispívají k vyššímu výskytu fraktur zřejmě další faktory,

jako jsou snížená svalová hmota, porucha vize u nemocných s expanzivním procesem hypofýzy a další. Substituce růstovým hormonem je důležitá pro normální vývoj kostry a dosažení špičkové kostní hmoty v dospívání, tedy asi do 30 let. Zda v pozdějším věku dokáže léčba růstovým hormonem incidenci zlomenin snížit, ukáží až další data.

Insuficience růstového hormonu vede ke změnám na kardiovaskulárním systému. Síla mezikomorového septa a zadní stěny levé komory a hmota levé komory jsou nižší, byla zjištěna nižší ejekční frakce, tepový objem a diastolická dysfunkce levé komory. U nemocných byla také prokázána endoteliální dysfunkce, vedoucí k nižší tvorbě oxidu dusnatého, menší roztažnost brachiální artérie a rozšíření vzdálenosti intima-media na karotické artérii. Ke vzniku vaskulárních změn přispívá vyšší hladina celkového a LDL cholesterolu, homocysteinu a C-reaktivního proteinu. Byly také prokázány vyšší hladiny tkáňového inhibitoru plazminogenového aktivátoru I, fibrinogenu a faktoru VII (11). Všechny tyto faktory jsou v souladu s nálezy epidemiologických studií, které prokázaly asi 2–3x vyšší úmrtnost na kardiovaskulární choroby (včetně cerebrovaskulárních příhod) u nemocných s hypopituitarismem substituovaných všemi hormony s výjimkou GH (23). Kratší doba života byla prokázána i u nemocných s vrozenou izolovanou insuficiencí GH při mutaci jeho genu. Naproti tomu nemocní s poruchou receptoru pro GH (Laronovým nanismem) nebo genetickou poruchou vývoje hypofýzy často žijí do 80–90 let a experimentální myši s vrozenou nedostatečností GH nebo IGF se také dožívají vyššího věku než divoký kmen (16). Zda substituce růstovým hormonem délku života prodlouží, není dosud jasné. V jednom souboru bylo prokázáno snížení úmrtnosti na infarkt myokardu u substituovaných nemocných, počet cerebrovaskulárních příhod se však nezměnil (21). Dokud prodloužení délky života substitucí GH nebude jasně doloženo, některá centra neindikují substituci u každého nemocného s biochemicky prokázanou těžkou insuficiencí GH, ale jen u nemocných, kteří mají klinické příznaky a 9–12 měsíců substituční terapie vedlo k jejich zmírnění (19).

Diagnostika

Nedostatečnost GH přítomná od narození, nebo vzniklá v dětství se projeví zaostáváním růstu a není předmětem tohoto článku. Po ukončení puberty jsou tyto nemocní předáváni do péče endokrinologa pro dospělé. V tomto věku je pokračování v substituci obzvláště důležité, protože hluboká insuficience GH zamezí dokončení somatického vývoje, zejména dosažení normální kostní a aktivní svalové hmoty. Sekrece růstového hormonu musí být u všech nemocných v tomto věku znovu vyšetřena, protože v řadě případů nedosahuje stupně opravňujícího k substituci u dospělého. Podle konsenzu expertů Evropské společnosti pro pediatriickou endokrinologii, konané v prosinci 2003 v Manchesteru, není ale nezbytné u všech adolescentů provádět stimulační testy (7). Testování se provádí po vysazení substituce GH na dobu nejméně 1 měsíce. Tam, kde je insuficience GH velmi pravděpodobná (těžká nedostatečnost GH na podkladě známé genetické poruchy, organického onemocnění či po radioterapii), stačí vyšetřit hladinu IGF-I. Je-li hladina jasně snížena (pod 2 směrodatné odchylky průměru pro daný věk a pohlaví), je diagnóza potvrzena. Jestliže není hladina IGF takto snížena, je nutné provést stimulační test. U ostatních nemocných s parciální a idiopatickou insuficiencí je doporučeno vždy vyšetřit jak IGF-I, tak stimulační test. Pokud oba prokazují nedostatečnost, je diagnóza potvrzena, jsou-li normální, je naopak vyloučena a v případě jejich nesouladu se doporučuje jen nemocné sledovat.

U dospělých je pro diagnózu hladina IGF-I nespolehlivá, protože až třetina nemocných s hlubokou nedostatečností GH má hladinu IGF-I v rozmezí normálních hodnot. Senzitivita tohoto testu je tedy nízká, naopak specifita dosti vysoká, vyloučíme-li známé příčiny nízkého IGF (hladovění, jaterní porucha, dekompenzovaný diabetes). Diagnózu je vždy nutno doložit stimulačním testem GH. Kritéria byla dohodnuta na konferenci Growth Hormone Research Society (GRS) konané v roce 1997 (1). K vyšetření jsou indikováni nemocní se známým organickým onemocněním hypotalamo-hypofyzární oblasti, dále pacienti po ozáření hypofýzy a po středně těžkém a těžkém úrazu hlavy. Zlatým standardem pro diagnózu insuficience GH je inzulinový toleranční test. Princip spočívá ve sledování odpovědi kontraregulačních hormonů při inzulinem vyvolané hypoglykémii. Pacientovi nalačno podáme krátkodobě působící inzulin (Actrapid, Mono N) v dávce 0,15 j/kg hmotnosti. Krev na stanovení glykémie, GH a kortizolu se odebírá před a za 20, 40, 60 a 90 minut po podání. Při dostatečné hypoglykémii (pod 2,2 mmol/l) má GH vystoupit nad 10 ng/ml a kortizol nad 550 nmol/l. Těžká insuficience je definována jako vzestup nižší, než 3 ng/ml (6 mIU/l). Při po-

dežení na hypopituitarismus začínáme dávkou inzulinu nižší (0,1 j/kg) a u obézních, kde předpokládáme inzulinovou rezistenci, naopak vyšší (0,2 j/kg). Není-li dosaženo dostatečné hypoglykémie, opakuje se test s vyšší dávkou inzulinu. Tento test je kontraindikován u nemocných s ischemickou chorobou srdeční a mozkovou, epilepsií, renální a jaterní insuficiencí a pochoptitelně u diabetiků.

Tam, kde je inzulinový toleranční test kontraindikován, volí se nejčastěji stimulace pomocí argininu. Při něm podáme infuzně 30 mg argininu po dobu 30 minut. Krev na stanovení GH se odebírá za 30, 60 a 90 minut po ukončení infuze. Tato stimulace je méně účinná, a proto pro diagnózu těžké nedostatečnosti by měla být stanovena nižší hraniční hodnota 1 ng/ml (2 mIU/l). Větší specifitu má kombinované podání argininu a releasing hormonu pro GH - GHRH. Stimulace pomocí L-Dopa a clonidinu je pro diagnostiku u dospělých zcela nevhodná (3).

Substituční terapie

Podle guidelines Growth Hormone Research Society je k substituci indikován každý nemocný s prokázanou těžkou insuficiencí GH (1). Tato strategie vychází ze skutečnosti, že léčba zlepšuje řadu rizikových faktorů aterosklerózy, a z předpokladu, že dokáže snížit úmrtnost na kardiovaskulární onemocnění. Naproti tomu v řadě center, zejména ve Velké Británii, je terapie rezervována pro ty nemocné, kteří kromě splnění biochemických kritérií těžké nedostatečnosti mají klinické příznaky (9, 19). Kontraindikací není vyšší věk, i když vzhledem k fyziologickému poklesu aktivity somatotropní osy s věkem nejsou ve věku nad 60 let diagnostická kritéria spolehlivá. Léčba není kontraindikována u diabetiků, zde je však potřebné zvážit její prospěch proti pravděpodobnému prohloubení inzulinové rezistence. Kontraindikací je proliferativní nebo preproliferativní diabetická retinopatie a benigní intrakraniální hypertenze. Kontraindikací substituce je také aktivní maligní onemocnění, nikoliv však reziduální benigní nádor v tureckém sedle (2). V těhotenství nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky pro matku nebo plod, ale zkušenosti jsou omezené. Léčba je zbytečná po 20. týdnu těhotenství, kdy placenta produkuje dostatek placentárního růstového hormonu.

Zkušenosti posledních dvou desetiletí jasně ukázaly, že léčbu je třeba u dospělých (zejména starších, obézních a s insuficiencí nedávno vzniklou) zahajovat nízkou substituční dávkou, většinou 0,1–0,2 mg/den. Dávka se podává podkožně, a to večer, aby byl napodoben circadiální rytmus. Maximální hladina GH v séru je dosaženo za 4–6 hodin a hladiny přetrvává 20–27 hodin (9). Substituční dávku postupně zvyšujeme v intervalech 2–3 měsíců, podle klinické odpovědi a zejména podle hladiny IGF-I v séru.

Na rozdíl od pediatrické praxe se nepovažuje za únosné léčbou navozené zvýšení hladiny IGF nad dvě směrodatné odchylky pro daný věk a pohlaví. Vyšší substituční dávka je potřebná u žen ve fertilním věku, což odpovídá fyziologické sekreci u zdravých. Dávku potřebnou k normalizaci IGF-I výrazně zvyšují perorálně podávané estrogény, které tlumí jaterní produkci IGF-I. Lze proto s výhodou podávat substituci estrogenů transdermální cestou. Denní dávka u dospělých obvykle nepřesahuje 1 mg/den, a to i v těch případech nedostatečnosti vzniklé v dětství, kde není touto vysokou dávkou docíleno normalizace hladiny IGF-I.

Nežádoucí účinky

Rekombinantní růstový hormon má totožnou strukturu s přirozeným GH. Nežádoucí účinky jsou proto způsobeny jeho fyziologickými účinky. Vyskytují se zejména po zahájení terapie a jejich frekvence je závislá na dávce. Méně časté jsou u žen než u mužů a při vzniku nedostatečnosti v dospělosti. Častý je v souvislosti s fyziologickou retencí sodíku a vody, navozenou růstovým hormonem, vznik otoků a parestesií v končetinách, až plně rozvinutý syndrom karpálního tunelu. Hydrataci je vhodné monitorovat nejen anamnesticky a klinickým vyšetřením, ale také sledováním hmotnosti. Na počátku terapie nejsou také vzácné bolesti v kloubech a ve svazech, jakož i bolesti hlavy. U mužů může vzniknout gynecomastie. Frekvence výskytu těchto nežádoucích účinků je udávána v různých sestavách od 0 do 70%. Při vyšší dávce, odvozené od dávky používané v dětství (25 µg/kg/den), byly velmi časté. Snížení počáteční dávky na 3 µg/kg/den vedlo k významné redukci, ale ne vymizení těchto příznaků (14). Jsou většinou přechodné a po snížení dávky vymizí s tím, že v časovém odstupu je možno dávku opět zvýšit tak, aby byla hladina IGF normální.

Růstový hormon zvyšuje extratyreoidální konverzi T4 na T3. Po nasazení substituce GH se tak může demaskovat mírná hypotyreóza, respektive je nutno zvýšit substituční dávku tyroxinu. GH také snižuje vazebnou bílkovinu pro kortizol a urychluje konverzi kortizolu na kortizon. V praxi ale většinou nevede k demaskování kortikotropní nedostatečnosti, ani k nutnosti zvyšovat substituční dávku hydrokortizonu.

Další potenciální indikace k terapii růstovým hormonem

Sekrece růstového hormonu fyziologicky klesá s věkem. Je možné, že tato somatopauza se podílí na vzniku změn doprovázejících stárnutí, které jsou podobné příznakům nedostatečnosti růstového hormonu (snížení svalové hmoty a vzestup obsahu tuku, snížení svalové síly, psychické změny). Ukázalo se, že substituce GH u starších, zdravých osob skutečně vede

k příznivým změnám tělesného složení. Funkční změny (tělesná síla, maximální aerobní kapacita) jsou však minimální, nebo žádné. Většího zlepšení funkce lze dosáhnout tělesným cvičením. Substituce z indikace odstranění příznaků stárnutí proto není indikována (24).

Anabolický účinek růstového hormonu je možno využít při léčbě kachektických stavů. V případě kachexie při infekci HIV prokázala randomizovaná studie při terapii GH funkční zlepšení. Naproti tomu u kriticky nemocných došlo při terapii růstovým hormonem ke zvýšení úmrtnosti, pravděpodobně pro odklonění aminokyselin a energie do kosterních svalů, místo syntézy proteinů (15).

Byla zkoušena také terapie GH u nemocných se srdečním selháním (především v důsledku dilatační kardiomyopatie). Některé otevřené studie popisují zlepšení a korelaci mezi vzestupem IGF-I a ejekční frakce. Obě placebem kontrolované studie však nezjistily klinický prospěch této léčby a byly zaznamenány i vedlejší účinky z předávkování GH a zvýšený výskyt arytmií (8).

Přestože zvýšení výkonnosti při podávání GH zdravým osobám nebylo doloženo žádnou vědeckou studií, je růstový hormon zneužíván jako doping a jeho obrat na černém trhu je velký (22).

Jedinou indikací k terapii růstovým hormonem u dospělých zůstává substituce jeho těžké nedostatečnosti.

Závěr

Syndrom nedostatečnosti růstového hormonu u dospělých byl v poslední době přesně definován a na velkých souborech byl doložen příznivý vliv substituce. Terapie je dobře tolerovaná a může přinést významné zlepšení kvality života u řady nemocných. Nebyly zaznamenány žádné významné nežádoucí účinky, počáteční obavy z možné recidivy nebo nového vzniku malignity se nepotvrdily. Další sledování je však potřebné, aby bylo možné odpovědět na otázku, zda tato substituce sníží frekvenci zlomenin a dokáže ovlivnit mortalitu.

Literatura

1. Anon. 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: 379–381.
2. Anon. Critical evaluation of the safety of recombinant human growth hormone administration: statement from the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1868–1870.
3. Biller BM, Samuels MH, Zagar A, Cook DM, Arafa BM, Bonert V, Stavrou S, Kleinberg DL, Chipman JJ, Hartman ML. Sensitivity and specificity of six tests for the diagnosis of adult GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2067–2079.
4. Bouillon R, Koledova E, Bezlepina O, Nijs J, Shavrikhova E, Nagaeva E, Chikulaeva O, Peterkova V, Dedov I, Bakulin A, Oganov V, Attanasio AF. Bone status and fracture prevalence in Russian adults with childhood-onset growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4993–4998.
5. Brooke AM, Monson JP. Adult growth hormone deficiency. *Clin Med* 2003; 3: 15–19.
6. Carroll PV, Christ ER, Bengtsson BA, Carlsson L, Christiansen JS, Clemmons D, Hintz R, Ho K, Laron Z, Sizonenko P, Sonksen PH, Tanaka T, Thorne M. Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: a review. Growth Hormone Research Society Scientific Committee. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 382–395.
7. Clayton PE, Cuneo RC, Juul A, Monson JP, Shalet SM, Tauber M. Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 165–170.
8. Colao A, Marzullo P, Di Somma C, Lombardi G. Growth hormone and the heart. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54: 137–154.
9. Drake WM, Howell SJ, Monson JP, Shalet SM. Optimizing GH therapy in adults and children. *Endocr Rev* 2001; 22: 425–450.
10. Giavoli C, Porretti S, Ronchi CL, Cappiello V, Ferrante E, Orsi E, Arosio M, Beck-Peccoz P. Long-term monitoring of insulin sensitivity in growth hormone-deficient adults on substitutive recombinant human growth hormone therapy. *Metabolism* 2004; 53: 740–743.
11. Gola M, Bonadonna S, Doga M, Giustina A. Growth hormone and cardiovascular risk factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1864–1870.
12. Hana V, Silha JV, Justova V, Lacinova Z, Stepan JJ, Murphy LJ. The effects of GH replacement in adult GH-deficient patients: changes in body composition without concomitant changes in the adipokines and insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60: 442–450.
13. Hartman ML, Crowe BJ, Biller BM, Ho KK, Clemmons DR, Chipman JJ. Which patients do not require a GH stimulation test for the diagnosis of adult GH deficiency? *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 477–485.
14. Kehely A, Bates PC, Frewer P, Birkett M, Blum WF, Mamessier P, Ezzat S, Ho KK, Lombardi G, Luger A, Marek J, Russell-Jones D, Sonksen P, Attanasio AF. Short-term safety and efficacy of human GH replacement therapy in 595 adults with GH deficiency: a comparison of two dosage algorithms. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1974–1979.
15. Kotler DP. Cachexia. *Ann Intern Med* 2000; 133: 622–634.
16. Laron Z. Do deficiencies in growth hormone and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) shorten or prolong longevity? *Mech Ageing Dev* 2005; 126: 305–307.
17. Malik IA, Foy P, Wallymahmed M, Wilding JP, MacFarlane IA. Assessment of quality of life in adults receiving long-term growth hormone replacement compared to control subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59: 75–81.
18. Murray RD, Columb B, Adams JE, Shalet SM. Low bone mass is an infrequent feature of the adult growth hormone deficiency syndrome in middle-age adults and the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1124–1130.
19. 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 GH deficient adults. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50: 749–757.
20. Rosilio M, Blum WF, Edwards DJ, Shavrikova EP, Valle D, Lamberts SW, Erfurth EM, Webb SM, Ross RJ, Chihara K, Henrich G, Herschbach P, Attanasio AF. Long-term improvement of quality of life during growth hormone (GH) replacement therapy in adults with GH deficiency, as measured by questions on life satisfaction-hypopituitarism (QLS-H). *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1684–1693.
21. Svensson J, Bengtsson BA, Rosen T, Oden A, Johannsson G. Malignant disease and cardiovascular morbidity in hypopituitary adults with or without growth hormone replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3306–3312.
22. Tokish JM, Kocher MS, Hawkins RJ. Ergogenic aids: a review of basic science, performance, side effects, and status in sports. *Am J Sports Med* 2004; 32: 1543–1553.
23. Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, Wheatley K, Clayton RN, Bates AS, Sheppard MC, Stewart PM. Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. *Lancet* 2001; 357: 425–431.
24. Vance ML. Can growth hormone prevent aging? *N Engl J Med* 2003; 348: 779–780.