

Received: 2015.10.07
Accepted: 2016.07.11
Published: 2016.09.13

Niedobór hormonu wzrostu u dzieci i młodych dorosłych

Growth hormone deficiency in children and young adults

Joanna Oświęcimska¹, Wojciech Rocznik², Agata Mikołajczak³, Agnieszka Szymlak⁴

¹Katedra i Klinika Pediatrii Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

²Instytut Medyczny, Państwowa Wyższa Szkoła Zawodowa im. Jana Grodka w Sanoku

³Oddział Fizjologii, Patologii i IOM Noworodka, Szpital Wielospecjalistyczny w Gliwicach

⁴Oddział Endokrynologii Dzieci, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 im. Prof. Stanisława Szyszko w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Streszczenie

Hormon wzrostu (GH) jest naturalnie występującym hormonem polipeptydowym wytwarzanym przez komórki somatotropowe przedniego płata przysadki. Główną funkcją somatotropiny jest pobudzające działanie na wzrost liniowy, ale hormon ten działa również lipolitycznie, wpływa na metabolizm węglowodanów, przyrost masy kostnej oraz ma duży wpływ antynatriuretyczny i antydiuretyczny.

Somatotropinowa niedoczynność przysadki (SNP) może wystąpić zarówno w wieku dziecięcym, jak i u dorosłych. Nie ma złotego standardu w diagnostyce SNP, a rozpoznanie powinno uwzględniać zmiany kliniczne, auksologiczne, biochemiczne i radiologiczne, a w razie potrzeby również badania genetyczne. Podkreśla się, że diagnostyka biochemiczna niedoboru GH jest w dalszym ciągu niedoskonała. Stosowane w testach bodźce są нефизиologiczne, a poszczególne substancje charakteryzują się różnym mechanizmem i siłą działania.

Jeszcze kilka lat temu uważano, że leczenie SNP u dzieci należy zakończyć w chwili zakończenia wzrostu liniowego. Badania ostatniego dwudziestolecia wykazały jednak, że niedobór GH u osób dorosłych jest przyczyną złożonych dolegliwości klinicznych, a nieleczony skraca przewidywany okres życia i pogarsza jego komfort. Przerwanie leczenia GH w chwili uzyskania wzrostu ostatecznego wpływa bowiem negatywnie na przebieg procesów fizjologicznych związanych z fazą przejściową, czyli okresem życia człowieka między uzyskaniem wzrostu końcowego a 25-30 rokiem życia.

Uwzględniając niekorzystne konsekwencje metaboliczne przerwania leczenia GH w chwili osiągnięcia przez pacjenta z niedoborem GH wzrostu ostatecznego w najnowszych zaleceniach proponuje się powtórny ocenę jego wydzielania po upływie co najmniej miesiąca od zaprzestania terapii i kontynuację leczenia jeśli niedobór się utrzymuje.

Słowa kluczowe:

hormon wzrostu • mechanizm działania • niedobór hormonu wzrostu • somatotropinowa niedoczynność przysadki • leczenie • dzieci • dorośli

Summary

Growth hormone (GH) is a naturally occurring polypeptide hormone produced by somatotrophic cells in the anterior pituitary. The main function of somatotropin is stimulation of linear growth, but it also affects carbohydrate metabolism, increases bone mass and has potent lipolytic, antinatriuretic and antidiuretic effects.

	<p>Growth hormone deficiency (GHD) may occur both in children and in adults. At the moment there is no gold standard for the diagnosis of GHD, and the diagnosis should take into account clinical, auxological, biochemical and radiological changes and, if necessary, genetic testing. Recent studies have highlighted that the biochemical diagnosis of GH deficiency is still imperfect. Stimuli used in the tests are non-physiological, and various substances are characterized by a different mechanism of action and potency.</p> <p>A few years ago it was thought that GHD treatment in children must be completed at the end of linear growth. Studies performed in the last two decades have shown that GHD deficiency in adults may result in complex clinical problems, and if untreated shortens the life expectancy and worsens its comfort. Discontinuation of GH therapy after the final height has been reached in fact negatively impacts the physiological processes associated with the transition phase, which is the period of human life between achieving the final height and 25-30 years of age. Given the adverse metabolic effects of GH treatment interruption after linear growth has been completed, the latest recommendations propose reassessment of GH secretion in the period at least one month after cessation of treatment and continuation of the therapy in case of persistent deficit.</p>
<p>Key words:</p>	<p>growth hormone • mechanism of action • growth hormone deficiency • somatotropin pituitary insufficiency • children • treatment • adults</p>
<p>Full-text PDF:</p>	<p>http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1218181</p>
<p>Word count:</p>	<p>3617</p>
<p>Tables:</p>	<p>–</p>
<p>Figures:</p>	<p>–</p>
<p>References:</p>	<p>83</p>

Adres autorki: dr hab. n. med. Joanna Oświęcimska, Katedra i Klinika Pediatrii, ul. 3 Maja 13/15, 41-800 Zabrze; e-mail: smina@poczta.onet.pl

BUDOWA I REGULACJA WYDZIELANIA HORMONU WZROSTU (GH)

Hormon wzrostu (growth hormone – GH), somatotropina jest naturalnie występującym hormonem polipeptydowym wytwarzanym przez komórki somatotropowe przedniego płata przysadki. Cząsteczka GH składa się ze 191-aminokwasowego łańcucha polipeptydowego o masie cząsteczkowej 21,5 kDa formującego poczwórną helisę. Komórki przysadki wydzielają również peptyd prekursorowy pre-GH o masie cząsteczkowej 28,0 kDa, bez znaczenia fizjologicznego. Zdrowy dorosły człowiek wydziela około 400 mg GH na dobę, natomiast u młodzieży w okresie dorastania ilość ta jest prawie dwukrotnie wyższa. Okres półtrwania GH w osoczu wynosi 20–50 min [3,34,42].

Gen GH (*GHN*) jest umiejscowiony na ramieniu długim chromosomu 17 z czterema innymi genami: *GHV* kodującego odmianę GH wytwarzaną w łożysku, *CSH1* i *CSH2* kodujących prolaktynę oraz *CSHP1* kodującego odmianę cząsteczki prolaktyny [3].

W osoczu krwi GH krąży w połączeniu z odpowiednimi białkami wiązającymi (growth hormone binding protein – GHBP) o wysokim i niskim powinowactwie. Z GHBP o wysokim powinowactwie, które charakteryzuje się

budową analogiczną do zewnątrzkomórkowej domeny białkowej receptora GH, wiąże się około 40–50% GH obecnego w krwiobiegu. Około 1–15% krążącego GH związane jest z białkiem wiązającym o niskim powinowactwie [8,34].

Wydzielanie hormonu wzrostu przez komórki somatotropowe przysadki odbywa się w sposób pulsacyjny, stężenie GH w osoczu krwi wzrasta jedynie w krótkich przedziałach czasowych, a przez większą część dnia pozostaje bardzo niskie. Stężenie GH zmierzone wcześniej rano, na czczo, u osoby dorosłej wynosi mniej niż 2 ng/ml [3].

W wydzielaniu GH pośredniczą dwa hormony podwzgórzowe: somatoliberyna (growth hormone releasing factor – GHRH), pobudzająca zarówno syntezę, jak i wydzielanie somatotropiny w komórkach somatotropowych oraz silny inhibitor wydzielania GH – somatostatyna [37,42,44]. Czynność podwzgórzowa jest ściśle regulowana przez zintegrowany układ czynników nerwowych, metabolicznych i hormonalnych wpływających na sekrecję GH w sposób bezpośredni i/lub modulujących wydzielanie GHRH oraz somatostatyny. Kontrola układu nerwowego nad podstawowym wydzielaniem GH powoduje nieregularne i przerywane uwalnianie go podczas snu. Maksymalne stężenie GH pojawia się 1–4 godzin po zaśnięciu (w fazach snu 3 i 4). Stres emocjo-

nalny i fizyczny związany z zabiegami operacyjnymi, urazami, ćwiczeniami fizycznymi oraz działanie endotoksyn 3–10-krotnie zwiększają amplitudę pulsów GH u ludzi [3,42,62]. Modulująco na wydzielanie GH działa wiele neuroprzekazników i czynników neurofarmakologicznych. U osób zdrowych agoniści receptorów muskarynowych, dopaminowych, α_2 -adrenergicznych, opioidowych i serotoninowych pobudzają wydzielanie GH zwiększając działanie GHRH. Substancje o działaniu α_1 -adrenergicznym nie wpływają na wydzielanie GH u ludzi, a ich działanie u zwierząt jest gatunkowo swoiste. Natomiast aktywacja szlaków nikotynowych oraz β_2 -adrenergicznych wpływa hamująco na sekrecję GH [3,42]. Podawanie glukozy doustnie lub dożylnie obniża stężenie GH u osób zdrowych, hipoglikemia natomiast pobudza jego uwalnianie. Reakcja na spadek stężenia glukozy we krwi zależy od tempa zmian oraz osiągniętego stężenia ostatecznego i częściowo niezależna od działania GHRH [76]. Posiłek białkowy lub dożylny wlew aminokwasów (np. L-argininy) zwiększają uwalnianie GH. Kwasy tłuszczowe tłumią odpowiedź wydzielniczą komórek somatotropowych przysadki. Głodzenie bezpośrednio pobudza wydzielanie GH, prawdopodobnie przez mobilizację tłuszczów jako źródła energii, co służy ochronie organizmu przed utratą białek, a także pośrednio zmniejsza wytwarzanie IGF-1 [3,42].

Wykazano, że peptydy podwzgórzowe, takie jak TRH, CRH, GnRH oraz PACAP (pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide) pobudzają wydzielanie GH u zwierząt mają tylko nieznaczny lub są w ogóle pozbawione wpływu na sekrecję somatotropiny u zdrowych ludzi, lecz mogą mieć znaczenie w warunkach patologicznych – u chorych z akromegalią, cukrzycą typu 1, niewydolnością nerek i wątroby [37]. Działanie uwalniające hormon wzrostu ma wiele syntetycznych związków peptydowych – tzw. sekretagogów (growth hormone-releasing peptide – GHRP) [42,76]. Do endogennych substancji uwalniających GH zalicza się grelinę, która silnie i w sposób zależny od dawki pobudza sekrecję hormonu wzrostu w przysadce, wykazując działanie synergiczne z GHRH. Grelina jest 28-aminokwasowym peptydem o działaniu oreksygenym, wytwarzanym głównie przez błonę śluzową żołądka w odpowiedzi na spożycie pokarmu, choć jej ekspresję stwierdza się również w innych tkankach. Dlatego uważa się, że grelina spełnia istotną rolę w regulacji homeostazy energetycznej i prawdopodobnie pośredniczy między procesami wzrastania a stanem metabolicznym organizmu [32,37,76].

W piśmiennictwie znajdują się także doniesienia o działaniu modulującym czynność komórek somatotropowych przysadki wywieranym przez inne hormony peptydowe, takie jak leptyna, galanina, kalcytonina, neuropeptyd Y [37,42,64]. Glikokortykosteroidy, hormony płciowe oraz hormony tarczycy zmieniają zarówno odpowiedź somatotropów na GHRH, jak i podwzgórzową sekrecję somatostatyny, wpływając na podstawowe stężenia GH oraz amplitudę i częstotliwość wydzielania jego pulsów [3,42,43,81].

MECHANIZM DZIAŁANIA GH

Na poziomie molekularnym hormon wzrostu działa przez swoisty receptor GHR (growth hormone receptor), który należy do nadrodziny tzw. receptorów hematopoetycznych, a jego struktura zbliżona jest do cytokin (interleukiny 2, 3, 4, 6, 7, G-CSF, GM-CSF, erytropoetyny i interferonów) [62]. Podobnie jak w receptorach o typie kinaz tyrozynowych, receptor GH jest zbudowany z trzech domen: zewnątrzkomórkowej – wiążącej ligand (246 aminokwasów), pojedynczego segmentu przezbłonowego oraz domeny wewnątrzkomórkowej [30]. GHR znajduje się na ramieniu krótkim chromosomu 5.

Główną funkcją somatotropiny jest pobudzające działanie na wzrost liniowy; temu celowi służą podstawowe działania metaboliczne. GH – za pośrednictwem IGF-I – zwiększa syntezę białek przez wzmocnienie wychwytu aminokwasów i bezpośrednie przyspieszenie transkrypcji oraz translacji mRNA. Zmniejsza katabolizm białek i aminokwasów dzięki mobilizacji tłuszczów jako bardziej wydajnego substratu energetycznego: bezpośrednio przyczynia się do wzrostu uwalniania kwasów tłuszczowych z tkanki tłuszczowej i wzmacnia ich utlenianie do acetylo-CoA, z której to reakcji pochodzi energia. Jest to szczególnie ważne w stanach głodzenia. GH wpływa także na metabolizm węglowodanów, działając antagonistycznie w stosunku do insuliny [3,15,62]. Hormon wywiera silne działanie antynatriuretyczne i antydiuretyczne, zwiększa współczynnik filtracji kłębuszkowej (glomerular filtration rate - GFR) oraz wpływa na regulację gospodarki kwasowo-zasadowej [33]. Odpowiednie wydzielanie somatotropiny to czynnik niezbędny do uzyskania szczytowej masy kostnej w okresie rozwojowym oraz utrzymania prawidłowej BMD (bone mineral density) w życiu dorosłym [65]. GH działa troficznie na komórki mięśnia sercowego oraz bezpośrednio wpływa dodatnio inotropowo przez zwiększenie zawartości wapnia wewnątrzkomórkowego [18].

Hormon wzrostu ma pewne bezpośrednie działanie na tkanki obwodowe, przede wszystkim na chondrocyty, osteoblasty i osteoklasty [34,65], niemniej jednak główny mechanizm jego działania promujący wzrost odbywa się przez insulinopodobne czynniki wzrostu (insulin-like growth factors – IGFs), które należą do grupy hormonów polipeptydowych o funkcjonalnym i strukturalnym podobieństwie do insuliny [34,52,63].

BUDOWA I DZIAŁANIE IGF-1

Insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (IGF-1) jest hormonem wytwarzanym przede wszystkim w komórkach wątroby pod wpływem GH, a ponadto również w innych tkankach obwodowych, gdzie działa auto- i parakrynnie [34,52,54,63]. Pojedyncza kopia genu prepro-IGF-1 znajduje się na ramieniu długim chromosomu 12. W wyniku procesów potranslacyjnych powstaje 70-aminokwasowa postać dojrzała IGF-1, a alternatywne mechanizmy składania RNA (splicing) wytwarzają odmiany cząsteczki występujące w różnych tkankach i stadiach rozwojo-

wych [63]. Oprócz udziału w procesach wzrostu i rozwoju komórek IGF-1 wykazuje synergiczne z insuliną działanie hipoglikemizujące [63].

Działanie IGF-1 na komórki odpowiednich tkanek odbywa się przez związanie ze swoistym receptorem IGF-1R. Receptor o sekwencji aminokwasowej w 60% analogicznej do receptora insulinowego ma aktywność kinazy tyrozynowej. IGF-1R wykazuje największe powinowactwo do IGF-1, mniejsze do IGF-2, a w najmniejszym stopniu wiąże się z insuliną [54].

IGF-1 w osoczu krąży w połączeniu z białkami wiążącymi (insulin-like growth factor binding proteins – IGFBPs). Obecnie znanych jest sześć IGFBPs o wysokim powinowactwie do IGFs, z których największe ilościowe znaczenie ma białko wiążące insulinopodobne czynniki wzrostowe 3 (IGFBP-3) [63]. Około 85–95% całkowitego IGF-1 w surowicy tworzy poczwórny kompleks o masie 150 kDa, składający się z IGF-1, IGFBP-3 i podjednostki kwasowrażliwej (acid labile subunit – ALS). Pozostała część IGF-1 występuje w osoczu krwi w postaci podwójnych kompleksów o masie 40–50 kDa, łącząc się z innymi białkami, a mniej niż 1% ma postać niezwiązaną [52]. Wytwarzanie IGFBP-3 oraz ALS, podobnie jak IGF-1, zależy od GH [34,63].

NIEDOBÓR HORMONU WZROSTU U DZIECI

Somatotropinowa niedoczynność przysadki (SNP, growth hormone deficiency – GHD) jest skutkiem upośledzenia wydzielania GH przez komórki somatotropowe przysadki. Może wystąpić zarówno w wieku dziecięcym (childhood-onset growth hormone deficiency – CO-GHD), jak i u dorosłych (adult-onset growth hormone deficiency – AO-GHD). Częstość występowania SNP w populacji w wieku rozwojowym szacuje się na około 1:4000–1:10 000 osób [45].

Przyczyny niedoboru GH u dzieci

U dzieci niedobór GH może być spowodowany zaburzeniami zarówno wrodzonymi, jak i nabytymi. Najwięcej przypadków SNP jest jednak o podłożu idiopatycznym. Przyczyny postaci wrodzonych SNP można w uproszczeniu podzielić na dwie duże grupy: 1) defekty genetyczne zaburzające syntezę i wydzielanie GH, 2) zmiany organiczne w obrębie OUN [1,45,77,82].

Zaburzenia genetyczne to 5–30% przypadków SNP i obejmują mutacje genu receptora somatoliberyny (*GHRHR*) lub delecje genu *GH-1* oraz mutacje genów czynników transkrypcyjnych uczestniczących w organogenezie osi podwzgórzowo-przysadkowej: *PIT-1*, *PROP-1*, *HESX1*, *LHX3*, *LHX4*, *SOX2*, *SOX3*, *OTX2*. Mutacje zwykle powodują wielohormonalną niedoczynność przysadki (WNP) [1,45,77,82].

Inne wady wrodzone, związane z SNP lub WNP, to: agenezja ciała modelowatego, dysplazja przegrodowo-wzrokowa, przodomózgowie jednokomorowe, wodogłowie, rozszczepy

wargi lub podniebienia, obecność pojedynczego siekacza, torbiele kieszonki Rathkego, zespół Riegera [1,77].

Przyczyną nabytych postaci SNP/WNP są guzy okolicy podwzgórzowo-przysadkowej (u dzieci najczęściej craniopharyngioma), urazy czaszkowo-mózgowe (okołoporodowe oraz występujące w późniejszym okresie), malformacje naczyniowe, procesy zapalne w obrębie jamy czaszki, stany po radioterapii czy chemioterapii [1,45,77,82]. Niektóre wrodzone zmiany organiczne w okolicy podwzgórzowo-przysadkowej mogą być również uwarunkowane genetycznie. Przykładem tego typu zaburzeń jest zespół przerywania szypuły przysadki (pituitary stalk interruption syndrome – PSIS) polegający na hipoplazji przedniego płata przysadki, przerywaniu szypuły przysadki oraz nieprawidłowym umiejscowieniu tylnego jej płata [45,77].

Objawy niedoboru GH u dzieci

Somatotropinową niedoczynność przysadki u noworodka może sugerować hipoglikemia, przedłużająca się żółtaczką, micropenis, zwykle z towarzyszącym wnetrostwem, małopłowie oraz traumatyczny poród w wywiadzie. U dzieci starszych zwykle jedynym objawem SNP jest niski wzrost i pogarszające się z wiekiem tempo wzrastania [41,77,82].

Z czasem pojawiają się, początkowo dyskretne, nieprawidłowości metaboliczne, pod postacią narastającej hipercholesterolemii z dyslipidemią, prowadzące do miażdżycy naczyń krwionośnych, upośledzenia funkcji lewej komory serca, otyłości, osteoporozy i patologicznych złamań kości [58].

Najnowsze badania wykazały, że u dzieci z idiopatycznym niedoborem GH ogólny iloraz inteligencji, indeks rozumienia słów oraz szybkość przetwarzania informacji i zręczność manualna są gorsze, niż u dzieci zdrowych [1].

Rozpoznanie niedoboru GH u dzieci

Podkreśla się, że nie ma złotego standardu w diagnostyce SNP u dzieci, a rozpoznanie powinno uwzględniać zmiany kliniczne, auksologiczne, biochemiczne i radiologiczne, a w razie potrzeby również badania genetyczne [1,45,78,82].

Obowiązujące w Polsce podstawowe kryteria sugerujące SNP obejmują: 1) niskorosłość, tj. wysokość ciała <3 centyla dla płci i wieku na siatkach centylowych dla dzieci polskich; 2) upośledzone tempo wzrastania, < -1 SD (standard deviation) do tempa wzrastania dzieci polskich, z określeniem przewidywanego wzrostu ostatecznego metodą Bailey-Pineau; 3) opóźniony wiek kostny, oceniany metodą Greulich'a i Pyle'a; 4) wykluczenie innych aniżeli SNP przyczyn niskorosłości; 5) niski wyrzut GH (<10 ng/ml) w przesiewowym 2-godzinym teście nocnego wyrzutu; 6) obniżony wyrzut GH (<10 ng/ml) w dwóch niezależnych testach stymulacji sekrecji;

7) nawracające stany hipoglikemii w okresie noworodkowym i/lub niemowlęcym, zwłaszcza u dzieci z wadami linii pośrodkowej twarzoczaszki oraz micropenis u chłopców; 8) nieprawidłowości okolicy podwzgórzowo-przysadkowej w badaniu neuroobrazowym (magnetyczny rezonans jądrowy lub tomografia komputerowa przysadki ze wzmocnieniem kontrastowym) [41,82].

Klasyczną postać SNP rozpoznaje się u dzieci na podstawie obniżonego wydzielania GH, tj. wartości szczytowej wyrzutu GH poniżej 10 ng/ml w dwóch testach stymulacyjnych, wykonanych z zastosowaniem różnych bodźców wydzielniczych [1,45,71,82]. W testach wykorzystuje się najczęściej wywołanie hipoglikemii bezwzględnej (test insulinowy) lub względnej (po zastosowaniu glukagonu), stymulację receptorów α_2 -adrenergicznych (po zastosowaniu klonidyny), stymulację receptorów dopaminergicznych (po podaniu L-DOPA) lub bezpośrednie pobudzenie komórek somatotropowych przysadki (po podaniu GHRH lub syntetycznych analogów greliny – sekretagógów) [71].

Podkreśla się, że diagnostyka biochemiczna niedoboru GH jest w dalszym ciągu niedoskonała. Stosowane w testach bodźce są нефizjologiczne, a poszczególne substancje charakteryzują się różnym mechanizmem i siłą działania [71]. Proponuje się, aby w interpretacji wyników testów stymulacyjnych oceniających wydzielanie GH uwzględnić również wiek, płeć, zaawansowanie dojrzewania płciowego i zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie [78]. Nie ma również dowodów przekonujących, że ustalona wartość szczytowego wyrzutu GH poniżej 10 ng/ml jest słuszna. Niektóre towarzystwa endokrynologii dziecięcej sugerują jej obniżenie do 8 lub nawet 6 ng/ml [2,66,79].

Według Bindera szczytowa wartość wydzielania GH w teście nocnym upoważniająca do rozpoznania niedoboru GH z 96,8% czułością i 82,4% swoistością wynosi <7,3 ng/ml [10].

Prawidłowe wartości stężeń GH uzyskane w warunkach stymulacji farmakologicznej nie wykluczają zaburzeń spontanicznej sekrecji GH. Spotyka się bowiem pacjentów z tzw. dysfunkcją neurosekrecyjną, u których dopiero ocena dobowego lub przynajmniej nocnego profilu wydzielania GH ujawnia brak lub obniżenie pulsów wydzielniczych tego hormonu [45].

Wartości IGF-1 i/lub IGFBP-3 poniżej -2 SD dla wieku i płci przemawiają za nieprawidłowym funkcjonowaniem osi GH, o ile wykluczono inne przyczyny ich niskich stężeń, takich jak stany niedożywienia, choroby wątroby, źle wyrównana cukrzyca i niedoczynność tarczycy [1,38,77,82]. Należy jednak podkreślić, że zarówno IGF-1 jak i IGFBP-3 charakteryzują się dobrą swoistością, ale słabą czułością w wykrywaniu niedoboru GH [16,66].

U każdego dziecka z niedoborem wzrostu niezbędne jest określenie wieku kostnego na podstawie porów-

nia rentgenogramu ręki niedominującej oraz neuroobrazowanie okolicy podwzgórzowo-przysadkowej (magnetyczny rezonans jądrowy lub tomografia komputerowa przysadki ze wzmocnieniem kontrastowym) [1,41,65,77,78,82].

Leczenie niedoboru GH u dzieci

Leczenie dzieci z SNP polega na podawaniu preparatu rekombinowanego ludzkiego hormonu wzrostu (rhGH) w dawce 0,5–0,7 j/kg m.c./tydzień w codziennych iniekcjach podskórnych za pomocą specjalnych wstrzykiwaczy [41]. Terapię powinno się rozpoczynać od najniższych dawek, a następnie stopniowo zwiększać, w zależności od odpowiedzi wzrostowej oraz stężeń IGF-1 [66]. Kryteria wyłączenia z programu leczenia rhGH lub czasowego zaprzestania terapii to: wystąpienie objawów złuszczenia głowy kości udowej, rzekomego guza mózgu, cukrzyca, ujawnienie lub wznowa choroby rozrostowej, a ponadto brak zgody pacjenta na kontynuację leczenia, osiągnięcie wieku kostnego >16 lat przez dziewczynkę i >18 lat przez chłopca, a także niezadowolający wynik leczenia, tj. przyrost wysokości ciała pacjenta leczonego hormonem wzrostu <3 cm/rok (nie dotyczy dziewcząt z dojrzałością szkieletu >14 lat i chłopców z dojrzałością szkieletu >16 lat) [41,45,70,83].

Odsetek dzieci z niedoborem GH, które nie odpowiadają na leczenie rhGH szacuje się na 13-36% [5,58]. Według zaleceń National Institute of Health leczenie powinno być zakończone, jeżeli w pierwszym roku stosowania uzyskano poprawę tempa wzrostu poniżej 50% wartości sprzed leczenia [66].

Przestrzeżenie reżimu leczenia związanego z codziennymi iniekcjami leku może być problemem nawet u 75% dzieci, co pogorsza wyniki wzrostowe. Obecnie w fazie badań klinicznych znajdują się preparaty GH o przedłużonym działaniu do stosowania raz w tygodniu lub nawet co 3 tygodnie [48].

NIEDOBÓR GH U MŁODZIEŻY I MŁODYCH DOROSŁYCH

Jeszcze kilka lat temu uważano, że leczenie rhGH SNP u dzieci należy zakończyć w chwili zakończenia wzrostu liniowego. Badania ostatniego dwudziestolecia wykazały jednak, że niedobór GH u osób dorosłych jest przyczyną złożonych dolegliwości klinicznych, a nieleczony skraca przewidywany okres życia i pogarsza jego komfort [35].

Powtórna ocena wydzielania GH u osób dorosłych leczonych w dzieciństwie rhGH z powodu SNP wykazała, że u 12,5-90% z nich utrzymuje się niedobór GH. Tak duże rozbieżności uzyskanych wyników tłumaczy się tym, że badania były prowadzone w niejednorodnych kohortach pacjentów z wykorzystaniem różnych testów stymulacyjnych [38].

Okres życia człowieka między uzyskaniem wzrostu końcowego a 25–30 r.ż. uważa się za niezwykle istotny dla

dojrzwiania tkanek. Wykazano, że w tym czasie osiągnięta jest szczytowa masa kostna oraz szczytowa masa i siła mięśniowa. W tym okresie również uzyskuje się dojrzałość psychosocjalną [59]. Wielu autorów proponuje nawet wyodrębnienie tego czasu w postaci osobnej „fazy tranzycji”, czyli okresu przejściowego od adolescencji do pełnej dojrzałości. W fazie tej następuje zamknięcie nasad kostnych, osiąga się dorosłą sylwetkę ciała, masę mięśniową (zwłaszcza u mężczyzn), ostateczny rozmiar wchodu miednicy (u kobiet), pełną płodność, szczytową masę kostną oraz homeostazę psychologiczną [72]. Uważa się, że wymienione procesy rozpoczynają się między średnim i końcowym przedziałem wieku nastoletniego, a kończą po upływie 6–7 lat od uzyskania wzrostu ostatecznego [17]. W praktyce uznaje się, że człowiek osiąga 98–99% wzrostu ostatecznego, gdy jego wiek kostny wynosi 14–15 lat u dziewczynki i 16–17 lat u chłopca, a tempo wzrostu spada poniżej 3 cm/rok [70].

Konsekwencje niedoboru GH u dorosłych

Przerwanie leczenia rhGH w chwili uzyskania wzrostu ostatecznego wpływa negatywnie na przebieg procesów fizjologicznych związanych z fazą przejściową [4,22,23,36,49,51,55,65,74].

U młodych dorosłych z nieleczonym CO-GHD stwierdza się zwiększenie zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie [24,51,73], zauważalne już po 12 tygodniach od przerwania leczenia rhGH [24]. Akumulacja tkanki tłuszczowej dotyczy zarówno jej masy ogólnej, masy tkanki tłuszczowej podskórnej, jak też masy tkanki tłuszczowej trzewnej [31,51]. Współczynnik talia-biodra, uważany za wykładnik otyłości trzewnej [69], jest u nich istotnie wyższy niż u osób zdrowych [14,56,57]. Beztłuszczowa masa ciała ulega natomiast obniżeniu [49,51,73]. Zmniejsza się masa oraz siła mięśniowa [49,52,55]. Niekorzystne proporcje tkanki tłuszczowej i mięśniowej ulegają normalizacji po powtórnym włączeniu leczenia rhGH [12,31,46,55], dlatego też kontynuacja terapii rhGH w okresie przejściowym zapobiega obserwowanym zmianom składu ciała [53].

Badania ostatnich lat wykazały, że przerwanie leczenia rhGH u młodych dorosłych z CO-GHD wpływa na morfologię i czynność mięśnia sercowego. Już po 6 miesiącach od odstawienia leku obserwowano osłabienie czynności rozkurczowej, zmniejszenie wymiarów przegrody międzykomorowej, grubości ściany oraz współczynnika masy lewej komory serca, ulegające poprawie po okresie 6–12 miesięcy od powtórnego wprowadzonego podawania rhGH. Ponowne włączenie terapii polepszało również tolerancję wysiłku przez mięsień sercowy [23,36,74].

Nieliczni autorzy donoszą, że u młodzieży z CO-GHD po zakończeniu leczenia rhGH występuje upośledzenie czynności śródbłonna naczyniowego objawiające się zmniejszeniem reaktywności naczyń na czynniki wazodylatacyjne oraz zwiększonymi stężeniami molekuł adhezyjnych ICAM-1 (inter-cellular adhesion mole-

cule 1) i VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1) w porównaniu z osobami zdrowymi [13,57].

Odchylenia w badaniach laboratoryjnych u nieleczonych pacjentów z CO-GHD w okresie przejściowym obejmują również zaburzenia lipidowe. Już po 6 miesiącach od zaprzestania leczenia rhGH obserwowano podwyższenie stężeń cholesterolu całkowitego, LDL, triglicerydów oraz wskaźnika cholesterol całkowity/cholesterol HDL w stosunku do wartości wyjściowych zanotowanych w czasie leczenia rhGH [22]. Wykazano również istotne różnice dotyczące stężeń cholesterolu całkowitego, jego frakcji LDL i HDL, apolipoproteiny B, triglicerydów między chorymi z CO-GHD nieotrzymującymi leczenia a osobami zdrowymi tej samej płci i w podobnym wieku [14,36,40,51,65]. Powtórne wprowadzenie leczenia rhGH poprawiało wartości parametrów profilu lipidowego w ciągu 6–12 miesięcy [22,46].

W kilku pracach o młodzieży i młodych dorosłych po zakończeniu leczenia rhGH obserwowano zwiększone stężenia markerów stanu zapalnego, takich jak białko C-reaktywne (C-reactive protein – CRP), czynnik martwicy nowotworów TNF- α (tumor necrosis factor α) czy interleukina 6 (IL-6) [56,57] oraz podwyższone stężenia fibrynogeny [22,57].

Wykładnikiem proaterogennego profilu lipidowego jest obserwowane u wielu nieleczonych młodocianych chorych z CO-GHD pogrubienie kompleksu błona wewnętrzna-błona środkowa w naczyniach krwionośnych [14,65].

Stężenia glukozy i insuliny oraz współczynnika HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance) u nieleczonych pacjentów z CO-GHD w okresie przejściowym nie różnią się zwykle od analogicznych wartości uzyskanych u osób zdrowych [14,23,51]. Niemniej jednak, w dłuższym okresie obserwacji, w grupie tej częściej niż w populacji zdrowej występują zaburzenia gospodarki węglowodanowej pod postacią nietolerancji glukozy i cukrzycy oraz insulinooporność ujawniająca się podwyższoną wartością współczynnika HOMA-IR [50].

Hormon wzrostu jest jednym z głównych czynników warunkujących właściwą mineralizację kości. W warunkach fizjologicznych szczytową masę kostną osiąga się u około 1-7 lat po zarośnięciu nasad kostnych, natomiast u pacjentów z CO-GHD ten czas ulega opóźnieniu. Według niektórych autorów już w chwili przerwania terapii rhGH gęstość mineralna kości u pacjentów z SNP jest niższa niż populacyjna [46]. Wyniki długotrwałej obserwacji zachowania się gęstości mineralnej kości po przerwaniu leczenia rhGH są rozbieżne: stwierdzono zarówno wzrost BMD, jak i stopniowe pogarszanie się parametrów densytometrycznych w miarę upływu czasu [12,55]. Kontynuacja leczenia rhGH w okresie przejściowym, zwiększa gęstość mineralną kości oraz stężenia markerów metabolizmu kostnego w porównaniu z pacjentami, którzy

takiego leczenia nie otrzymywali, w części badań takiego wyniku jednak nie potwierdzono [6,59,65].

Diagnostyka niedoboru GH u dorosłych

Uwzględniając opisane niekorzystne skutki metaboliczne przerwania leczenia rhGH w chwili osiągnięcia przez pacjenta z CO-GHD wzrostu ostatecznego, w najnowszych zaleceniach proponuje się powtórny ocenę wydzielania GH po upływie co najmniej miesiąca od zaprzestania terapii [47]. Z konieczności przeprowadzenia tych testów zwolnieni są pacjenci z genetycznie uwarunkowanym niedoborem GH (mutacje czynników transkrypcyjnych przysadki oraz genów *GH-1*, *GHRH-R*), a także chorzy z WNP, obejmującą deficyty ponad 3 hormonów przysadki [47]. Zaleca się wykonywanie testu insulinowego, dla którego alternatywą są testy z GHRH i argininą lub glukagonem [25,47]. Test z klonidyną nie znajduje zastosowania w tej sytuacji klinicznej [17].

Wiele kontrowersji wzbudza ustalenie wartości granicznej maksymalnego stężenia GH w teście hipoglikemii poinśulinowej (insulin tolerance test - ITT) pacjentów w okresie przejściowym. Postuluje się tutaj przyjęcie wyższych maksymalnych stymulowanych stężeń GH niż w przypadku AO-GHD. Clayton i wsp. [17] zalecają przyjęcie wartości maksymalnego stężenia GH w teście hipoglikemii poinśulinowej wynoszącego $\leq 5,0$ mg/l. Za przyjęciem takiego progu przemawiają wyniki najnowszych badań [11], natomiast Ho i wsp. [47], bazując na wynikach uzyskanych przez Maghnie i wsp. [60], zalecają mniej restrykcyjną wartość $< 6,0$ mg/l. Niedawno wyznaczono wartość progową testu z GHRH i argininą w tej grupie pacjentów wynoszącą $< 19,0$ mg/l [29], a wartość progowa w przypadku testu z glukagonem powinna wynosić ≤ 3 mg/l [27].

U pacjentów z idiopatycznym niedoborem GH proponuje się przeprowadzenie kolejnej oceny wydzielania hormonu wzrostu po zakończeniu wzrostu somatycznego (tj. około 25 roku życia). Wykonanie badania wydzielania GH w tym wieku może być również wskazane u osób z rozbieżnymi wynikami badań, uzyskanymi w okresie

przejściowym (tj. prawidłowe stymulowane wydzielanie GH przy niskim stężeniu IGF-1 w surowicy krwi) [47].

Żadne z dostępnych obecnie zaleceń nie precyzuje dokładnie postępowania w okresie przejściowym u pacjentów z tzw. częściowym niedoborem hormonu wzrostu, tj. osób, które podczas powtórnej oceny wydzielania GH w teście insulinowym uzyskały maksymalne wartości stężeń GH powyżej ustalonej wartości progowej, lecz nieprzekraczające $10,0$ mg/l [17]. Wyniki nielicznych badań, w większości przeprowadzanych u pacjentów w średnim wieku wskazują na związek częściowego niedoboru GH z rozwojem zaburzeń składu ciała (przyrost tkanki tłuszczowej, obniżenie beztłuszczowej masy ciała, zwiększenie współczynnika talia-biodra, przyrost grubości fałdów skórno-tłuszczowych) [67,80], zaburzeniami profilu lipidowego [19], upośledzeniem wydolności serca w czasie spoczynku i wysiłku [20], obniżoną gęstością mineralną kości [21]. Zmiany są jednak mniej nasilone niż u osób ze znacznym niedoborem GH.

Leczenie młodych dorosłych z niedoborem GH

Powtórne włączenie leczenia rhGH u młodych dorosłych z CO-GHD zaleca się rozpocząć od niskich dawek, wynoszących $0,8-1,0$ mg/dobę, które można stopniowo zwiększać w sposób zindywidualizowany, kierując się odpowiedzią kliniczną oraz parametrami badań biochemicznych (zwłaszcza stężeniami IGF-1) [39,67]. Niektórzy autorzy zalecają podawanie 50% dotychczas stosowanej dawki [27]. Dawki rhGH stosowane u młodszych dorosłych do 35 roku życia powinny wynosić od $6-25$ mg/kg m.c./dobę, a u starszych nie powinny przekraczać $12,5$ g/kg m.c./dobę [27].

Kontynuacja leczenia rhGH w okresie przejściowym umożliwia osiągnięcie optymalnej masy kostnej oraz przyrost beztłuszczowej masy ciała [7,9,26,30,61,75]. W czasie terapii należy monitorować parametry antropometryczne (wzrost, masa ciała, obwód talii i bioder), profil lipidowy krwi, glikemię na czczo, ciśnienie tętnicze oraz zapis EKG co roku, a co 2-5 lat wykonywać densytometrię [28,37,47]. Przydatne mogą być również specyficzne kwestionariusze do oceny jakości życia [68].

PIŚMIENICTWO

[1] Alatzoglou K.S., Webb E.A., Le Tissier P., Dattani M.T.: Isolated growth hormone deficiency (GHD) in childhood and adolescence: recent advances. *Endocr. Rev.*, 2014; 35: 376-432

[2] Amed S., Delvin E., Hamilton J.: Variation in growth hormone immunoassays in clinical practice in Canada. *Horm. Res.*, 2008; 69: 290-294

[3] Aron D.C., Findling J.W., Blake Tyrrell J.: Podwzgórze i przysadka. W: *Endokrynologia ogólna i kliniczna*, red. Greenspan F.S., Gardner D.G. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2004, 109-176

[4] Attanasio A.F., Shavrikova E.P., Blum W.F., Shalet S.: Quality of life in childhood onset growth hormone-deficient patients in the transition phase from childhood to adulthood. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005; 90: 4525-4529

[5] Bang P., Bjercknes R., Dahlgren J., Dunkel L., Gustafsson J., Juul A., Kriström B., Tapanainen P., Aberg V.: A comparison of different definitions of growth response in short prepubertal children treated with growth hormone. *Horm. Res. Paediatr.*, 2011; 75: 335-345

[6] Barake M., Klibanski A., Tritos N.A.: Effects of recombinant human growth hormone therapy on bone mineral density in adults with growth hormone deficiency: a meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2014; 99: 852-860

[7] Baroncelli G.I., Bertelloni S., Sodini F., Saggese G.: Acquisition of bone mass in normal individuals and in patients with growth hormone deficiency. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 2003; 16 (Suppl. 2): 327-335

- [8] Baumann G., Shaw M.A.: A second, lower affinity growth hormone-binding protein in human plasma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1990; 70: 680-686
- [9] Bex M., Abs R., Maiter D., Beckers A., Lamberigts G., Bouillon R.: The effects of growth hormone replacement therapy on bone metabolism in adult-onset growth hormone deficiency: a 2-year open randomized controlled multicenter trial. *J. Bone Miner. Res.*, 2002; 17: 1081-1094
- [10] Binder G.: Growth hormone deficiency: new approaches to the diagnosis. *Pediatr. Endocrinol. Rev.*, 2011; 9, Suppl. 1: 535-537
- [11] Bonfig W., Bechtold S., Bachmann S., Putzker S., Fuchs O., Paggel P., Schwartz H.P.: Reassessment of the optimal growth hormone cut-off level in insulin tolerance testing for growth hormone secretion in patients with childhood-onset growth hormone deficiency during transition to adulthood. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 2008; 21: 1049-1056
- [12] Boot A.M., van der Sluis I.M., Krenning E.P., de Muinck Keizer-Schrama S.M.: Bone mineral density and body composition in adolescents with childhood-onset growth hormone deficiency. *Horm. Res.*, 2009; 71: 364-371
- [13] Capaldo B., Guardasole V., Pardo F., Matarazzo M., Di Rella F., Numis F., Merola B., Longobardi S., Sacca L.: Abnormal vascular reactivity in growth hormone deficiency. *Circulation*, 2001; 103: 520-524
- [14] Capaldo B., Patti L., Oliviero U., Longobardi S., Pardo F., Vitale F., Fazio S., Di Rella F., Biondi B., Lombardi G., Sacca L.: Increased arterial intima-media thickness in childhood-onset growth hormone deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997; 82: 1378-1381
- [15] Chaves V.E., Júnior F.M., Bertolini G.L.: The metabolic effects of growth hormone in adipose tissue. *Endocrine*, 2013; 44: 293-302
- [16] Cianfarani S., Tondinelli T., Spadoni G.L., Scirè G., Boemi S., Boscherini B.: Height velocity and IGF-I assessment in the diagnosis of childhood onset GH insufficiency: do we still need a second GH stimulation test? *Clin. Endocrinol.*, 2002; 57: 161-167
- [17] Clayton P.E., Cuneo R.C., Juul A., Monson J.P., Shalet S.M., 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
- [18] Colao A.: The GH-IGF-I axis and the cardiovascular system: clinical implications. *Clin. Endocrinol.*, 2008; 69: 347-358
- [19] Colao A., Cerbone G., Pivonello R., Aimaretti G., Loche S., Di Somma C., Faggiano A., Corneli G., Ghigo E., Lombardi G.: The growth hormone (GH) response to the arginine plus GH-releasing hormone test is correlated to the severity of lipid profile abnormalities in adult patients with GH deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999; 84: 1277-1282
- [20] Colao A., Di Somma C., Cuocolo A., Filippella M., Rota F., Acampa W., Savastano S., Salvatore M., Lombardi G.: The severity of growth hormone deficiency correlates with the severity of cardiac impairment in 100 adult patients with hypopituitarism: an observational, case-control study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004; 89: 5998-6004
- [21] Colao A., Di Somma C., Pivonello R., Loche S., Aimaretti G., Cerbone G., Faggiano A., Corneli G., Ghigo E., Lombardi G.: Bone loss is correlated to the severity of growth hormone deficiency in adult patients with hypopituitarism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999; 84: 1919-1924
- [22] Colao A., Di Somma C., Rota F., Di Maio S., Salerno M., Klain A., Spiezia S., Lombardi G.: Common carotid intima-media thickness in growth hormone (GH)-deficient adolescents: a prospective study after GH withdrawal and restarting GH replacement. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005; 90: 2659-2665
- [23] Colao A., Di Somma C., Salerno M., Spinelli L., Orio F., Lombardi G.: The cardiovascular risk of GH-deficient adolescents. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002; 87: 3650-3655
- [24] Colle M., Auzeur J.: Discontinuation of growth hormone therapy in growth-hormone deficient patients: assessment of body fat mass using bioelectrical impedance. *Horm. Res.*, 1993; 39: 192-196
- [25] Consensus Statement. 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
- [26] Conway G.S., Szarras-Czapnik M., Racz K., Keller A., Chanson P., Tauber M., Zacharin M. and on behalf of the 1369 GHD to GHDA Transition Study Group: Treatment for 24 months with recombinant human GH has a beneficial effect on bone mineral density in young adults with childhood-onset GH deficiency. *Eur. J. Endocrinol.*, 2009; 160: 899-907
- [27] Cook D.M., Rose S.R.: A review of guidelines for use of growth hormone in pediatric and transition patients. *Pituitary*, 2012; 15: 301-310
- [28] Cook D.M., Yuen K.C., Biller B.M., Kemp S.F., Vance M.L., American Association of Clinical Endocrinologists: American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in growth hormone-deficient adults and transition patients - 2009 update. *Endocr. Pract.*, 2009; 15 (Suppl. 2): 1-29
- [29] Corneli G., Di Somma C., Prodam F., Bellone J., Bellone S., Gasco V., Baldelli R., Rovere S., Schneider H.J., Gargantini L., Gastaldi R., Ghizzoni L., Valle D., Salerno M., Colao A., Bona G., Ghigo E., Maghnie M., Aimaretti S.: Cut-off limits of the GH response to GHRH plus arginine test and IGF-I levels for the diagnosis of GH deficiency in late adolescents and young adults. *Eur. J. Endocrinol.*, 2007; 157: 701-708
- [30] Cunningham B.C., Ultsch M., De Vos A.M., Mulkerrin M.G., Clauser K.R., Wells J.A.: Dimerization of the extracellular domain of the human growth hormone receptor by a single hormone molecule. *Science*, 1991; 254: 821-825
- [31] de Boer H., Blok G.J., Voerman B., Derricks P., van der Veen E.: Changes in subcutaneous and visceral fat mass during growth hormone therapy in adult men. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 1996; 20: 580-587
- [32] De Vriese C., Delporte C.: Ghrelin: a new peptide regulating growth hormone release and food intake. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2008; 40: 1420-1424
- [33] Dimke H., Flyvbjerg A., Frische S.: Acute and chronic effects of growth hormone on renal regulation of electrolyte and water homeostasis. *Growth Horm. IGF Res.*, 2007; 17: 353-368
- [34] Drake W.M., Howell S.J., Monson J.P., Shalet S.M.: Optimizing GH therapy in adults and children. *Endocr. Rev.*, 2001; 22: 425-450
- [35] Erfurth E.M.: Epidemiology of adult growth hormone deficiency. Prevalence, incidence, mortality and morbidity. *Front. Horm. Res.*, 2005; 33: 21-32
- [36] Follin C., Thilen U., Ahren B., Erfurth E.M.: Improvement in cardiac systolic function and reduced prevalence of metabolic syndrome after two years of growth hormone (GH) treatment in GH-deficient adult survivors of childhood-onset acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006; 91: 1872-1875
- [37] Gahete M.D., Durán-Prado M., Luque R.M., Martínez-Fuentes A.J., Quintero A., Gutierrez-Pascual E., Córdoba-Chacón J., Malagón M.M., García-Navarro F., Castaño J.P.: Understanding the multifactorial control of growth hormone release by somatotropes. Lessons from comparative endocrinology. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2009; 1163: 137-153
- [38] Gasco V., Corneli G., Beccuti G., Prodam F., Rovere S., Bellone J., Grottoli S., Aimaretti G., Ghigo E.: Retesting the childhood-onset GH-deficient patient. *Eur. J. Endocrinol.*, 2008; 159, Suppl. 1: S45-S52
- [39] Gasco V., Prodam F., Grottoli S., Marzullo P., Longobardi S., Ghigo E., Aimaretti G.: GH therapy in adult GH deficiency: a review of

treatment schedules and the evidence for low starting doses. *Eur. J. Endocrinol.*, 2013; 168: R55-R66

[40] Gazzaruso C., Gola M., Karamouzis I., Giubbini R., Giustina A.: Cardiovascular risk in adult patients with growth hormone (GH) deficiency and following substitution with GH - an update. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2014; 99: 18-29

[41] GH Research Society: Consensus guideline for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000; 85: 3990-3993

[42] Giustina A., Veldhuis J.D.: Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human. *Endocrine Rev.*, 1998; 19: 717-797

[43] Giustina A., Wehrenberg W.B.: The role of glucocorticoids in the regulation of growth hormone secretion. *Trends Endocrinol. Metab.*, 1992; 3: 306-311

[44] Goldenberg N., Barkan A.: Factors regulating growth hormone secretion in humans. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, 2007; 36: 37-55

[45] Hilczer M., Lewiński A.: Wskazania do leczenia hormonem wzrostu u dzieci i dorosłych. *Przegl. Pediatr.*, 2004; 34: 170-175

[46] Hilczer M., Smyczyńska J., Stawerska R., Lewiński A.: Effects of one-year low-dose growth hormone (GH) therapy on body composition, lipid profile and carbohydrate metabolism in young adults with childhood-onset severe GH deficiency confirmed after completion of growth promotion. *Endokrynol. Pol.*, 2008; 59: 292-300

[47] Ho K.K. on behalf of the 2007 GH Deficiency Consensus Workshop Participants: Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. *Eur. J. Endocrinol.*, 2007; 157: 695-700

[48] Høybye C., Cohen P., Hoffman A.R., Ross R., Biller B.M., Christiansen J.S., Growth Hormone Research Society: Status of long-acting-growth hormone preparations - 2015. *Growth Horm. IGF Res.*, 2015; 25: 201-206

[49] Hulthen L., Bengtsson B.A., Stibrant Sunnerhagen S., Hallberg L., Grimby G., Johannsson G.: GH is needed for maturation of muscle mass and strength in adolescents. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001; 86: 4765-4770

[50] Itoh E., Hizuka N., Fukuda I., Takano K.: Metabolic disorders in adult growth hormone deficiency: a study of 110 patients at a single institute in Japan. *Endocr. J.*, 2006; 53: 539-545

[51] Johannsson G., Albertsson-Wikland K., Bengtsson B.A.: Discontinuation of growth hormone (GH) treatment: metabolic effects in GH-deficient and GH-sufficient adolescent patients compared with control subjects. Swedish Study Group for Growth Hormone Treatment in Children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999; 84: 4516-4524

[52] Jones J.L., Clemmons D.R.: Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr. Rev.*, 1995; 16: 3-34

[53] Jørgensen J.O., Norrelund H., Vahl N., Juul A., Skakkebaek N.E., Christiansen J.S.: Continuation of growth hormone therapy versus placebo in transition-phase patients with growth hormone deficiency: impact on body composition, insulin sensitivity, and thyroid function. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 2002; 15 (Suppl. 5): 1355-1360

[54] Józefiak A., Pacholska J., Kędzia W.: Rola IGF-I i IGFBP w procesie neogenezy. *Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia*, 2008; 1: 175-183

[55] Koranyi J., Svensson J., Götherström G., Sunnerhagen K.S., Bengtsson B.A., Johannsson G.: Baseline characteristics and the effects of five years of GH replacement therapy in adults with GH defi-

ciency of childhood or adulthood onset: a comparative, prospective study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001; 86: 4693-4699

[56] Lanes R., Marcano H., Villaroel O., Gunczler P., Morillo E., Paoli M., Perez M., Maulino N., Palacios A.: Circulating levels of high-sensitivity C-reactive protein and soluble markers of vascular endothelial cell activation in growth hormone-deficient adolescents. *Horm. Res.*, 2008; 70: 230-235

[57] Lanes R., Paoli M., Carrillo E., Villaroel O., Palacios A.: Peripheral inflammatory and fibrinolytic markers in adolescents with growth hormone deficiency: relation to postprandial dyslipidemia. *J. Pediatr.*, 2004; 145: 657-661

[58] Leczenie niskorosłych dzieci z somatotropinową niedoczynnnością przysadki (ICD10 E23) hormonem wzrostu. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. *Dz. Urz. Min. Zdrow.*, 2015; 42: zał. B.19

[59] Leong G.M., Johannsson G.: Growth hormone deficiency: strategies and indications to continue growth hormone therapy in transition from adolescence to adult life. *Horm. Res.*, 2003; 60 (Suppl. 1): 78-85

[60] Maghnie M., Aimaretti G., Bellone S., Bona G., Bellone J., Baldelli R., de Sanctis C., Gargantini L., Gastaldi R., Ghizzoni L., Secco A., Tinelli C., Ghigo E.: Diagnosis of GH deficiency in the transition period: accuracy of insulin tolerance test and insulin-like growth factor-I measurement. *Eur. J. Endocrinol.*, 2005; 152: 589-596

[61] Molitch M.E., Clemmons D.R., Malozowski S., Merriam G.R., Vance M.L., Endocrine Society: Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96: 1587-1609

[62] Møller N., Jørgensen J.O.: Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. *Endocr. Rev.*, 2009; 30: 152-177

[63] Monzavi R., Cohen P.: IGFs and IGFbps: role in health and disease. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol Metab.*, 2002; 16: 433-447

[64] Morrison C.D.: Leptin signaling in brain: a link between nutrition and cognition? *Biochim. Biophys. Acta*, 2009; 1792: 401-408

[65] Mukherjee A., Murray R.D., Shalet S.: Impact of growth hormone status on body composition and the skeleton. *Horm. Res.*, 2004; 62 (Suppl. 3): 35-41

[66] Murray P.G., Dattani M.T., Clayton P.E.: Controversies in the diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. *Arch. Dis. Child.*, 2016; 101: 96-100

[67] Murray R.D., Adams J.E., Shalet S.M.: Adults with partial growth hormone deficiency have an adverse body composition. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004; 89: 1586-1591

[68] Oswiecimska J.M., Rocznik W., Romanowicz D., Szymlak A., Mikołajczak A., Malczyk Z., Stojewska M., Ziara K.T.: Quality of life in transition phase in adolescents and young adults with severe and partial growth hormone deficiency. *Neuro Endocrinol. Lett.*, 2014; 35: 676-683

[69] Pouliot M.C., Després J.P., Lemieux S., Moorjani S., Bouchard C., Tremblay A., Nadeau A., Lupien P.J.: Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am. J. Cardiol.*, 1994; 73: 460-468

[70] Radovick S., DiVall S.: Approach to the growth hormone-deficient child during transition to adulthood. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2007; 92: 1195-1200

[71] Richmond E.J., Rogol A.D.: Growth hormone deficiency in children. *Pituitary*, 2008; 11: 115-120

- [72] Rosenfeld R.G., Nicodemus B.C.: The transition from adolescence to adult life: physiology of the "transition" phase and its evolutionary basis. *Horm. Res.*, 2003; 60 (Suppl. 1): 74-77
- [73] Rutherford O.M., Jones D.A., Round J.M., Buchanan C.R., Prece M.A.: Changes in skeletal muscle and body composition after discontinuation of growth hormone treatment in growth hormone deficient young adults. *Clin. Endocrinol.*, 1991; 34: 469-475
- [74] Sartorio A., Ferrero S., Conti A., Bragato R., Malfatto G., Leonetti S., Faglia G.: Adults with childhood-onset growth hormone deficiency: effects of growth hormone treatment on cardiac structure. *J. Int. Med.*, 1997; 241: 515-520
- [75] Shalet S.M., Shavrikova E., Cromer M., Child C.J., Keller E., Zapletalova J., Moshang T., Blum W.F., Chipman J.J., Quigley C.A., Attanasio A.F.: Effect of growth hormone (GH) treatment on bone in postpubertal GH-deficient patients: a 2-year randomized, controlled, dose-ranging study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003; 88: 4124-4129
- [76] Shibasaki T., Hotta M., Masuda A., Imaki T., Obara N., Demura H., Ling N., Shizume K.: Plasma GH responses to GHRH and insulin-induced hypoglycemia in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1985; 60: 1265-1267
- [77] Sizonenko P., Clayton P.E., Cohen P., Hintz R.L., Tanaka T., Larson Z.: Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. Part 1: Diagnosis of growth hormone deficiency. *Growth Horm. IGF Res.*, 2001; 11: 137-165
- [78] Stanley T.: Diagnosis of growth hormone deficiency in childhood. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*, 2012; 19: 47-52
- [79] Tanaka T., Tachibana K., Shimatsu A., Katsumata N., Tsushima T., Hizuka N., Fujieda K., Yokoya S., Irie M.: A nationwide attempt to standardize growth hormone assays. *Horm. Res.*, 2005; 64 (Suppl. 2): 6-11
- [80] Taubert M., Jouret B., Cartault A., Lounis N., Gayraud M., Marcouyeux C., Pienkowski C., Oliver J., Moulin P., Otal P., Joffre F., Aranu D. C., Rochiccioli P.: Adolescents with partial growth hormone (GH) deficiency develop alterations of body composition after GH discontinuation and require follow-up. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003; 88: 5101-5106
- [81] Veldhuis J.D.: Neuroendocrine control of pulsatile growth hormone release in human: relationship with gender. *Growth Horm. IGF Res.*, 1998; 8, Suppl. B: 49-59
- [82] Walczak M., Romer T.E., Korman E., Małecka-Tendera E., Lewiński A., Rymkiewicz-Kluczyńska B., Szewczyk L., Urban M., Roszkowska-Blaim M., Niedziela M., Noczyńska A., Starzyk J., Szalecki M., Dorant B., Ginalska-Malinowska M. i wsp.: Zasady postępowania w przypadku niskorosłości uwarunkowanej somatotropinową niedoczynnością przysadki. *Klin. Pediatr.*, 2005; 13: 212-221
- [83] Wang G., Anini Y., Wei W., Qi X., O'Carroll A.M., Mochizuki T., Wang H.Q., Hellmich M.R., Englander E.W., Greeley G.H. Jr.: Apelin, a new enteric peptide: localization in the gastrointestinal tract, ontogeny and stimulation of gastric cell proliferation and of cholecystokinin secretion. *Endocrinology*, 2004; 145: 1342-1348
-

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.