

ALSAL<sup>SA</sup>



Volume n° 4  
2015

INTERNATIONAL JOURNAL OF

# EXPERIMENTAL & CLINICAL RESEARCH

---

**La reintroduzione della terapia  
sostitutiva nei pazienti con  
deficit di GH successiva alla fase  
di transizione**

*Sabino Pesce*



EDIZIONE ITALIANA

**Editor in Chief**

Giorgio Lambertenghi Deliliers (Italy)

**Editorial Board**

J. Almeda (Portugal)

A. Arun (Ireland)

M. Basaronoglu (Turkey)

P. Bucher (Switzerland)

F. Cardia Salman (Brazil)

A. Ceriello (Spain)

J. Freire de Carvalho (Brazil)

J.C. Kasky (Uk)

M. Kubal (India)

J. Reyes Llorena (Cuba)

M. Miravittles (Spain)

R. Mendez (Puerto Rico)

D. Mona (Switzerland)

G. Popovic (Serbia)

F. Polverino (Usa)

M. Scarpellini (Italia)

T. Sapundzhieva (Bulgaria)

P. Tonino (Usa)

E. Volpi (Brazil)

**Editorial Office**

Alberto Salini (Production Manager)

Stefano Salini (Peer Review Manager)

**Editore**

Aisal SA (Ch)

**Norme redazionali per gli Autori**

Gli Autori dei contributi sono gli unici responsabili del loro contenuto e della riproduzione nelle immagini allegate.

L'accettazione dei contributi è comunque subordinata alla revisione del comitato scientifico, all'esecuzione di eventuali modifiche dettate da esigenze redazionali ed al parere del direttore responsabile. Il testo dovrà essere editato utilizzando il programma Microsoft Word per Windows o Macintosh. Gli Autori dovranno effettuare le correzioni ed il riinvio (entro e non oltre 7 giorni dal ricevimento) della prima bozza del lavoro. Gli Autori dovranno ottenere l'autorizzazione di "Copyright" nel caso in cui nel testo sono riportate fotografie, figure, grafici, tabelle od altro materiale iconografico già pubblicato altrove. tale materiale dovrà essere corredato dalla dicitura "per concessione di ..." accompagnato dalla citazione fedele della provenienza.

Il manoscritto dovrebbe essere così composto:  
**Titolo**

- Conciso e informativo;
- Nome, Cognome degli Autori, istituzione di appartenenza senza abbreviazioni;
- Nome, Cognome, Foto, Indirizzo, Telefono, Fax, E-mail del 1° Autore al quale sarà indirizzata la corrispondenza.

**Introduzione**

- Sintetica ed esauriente per far comprendere lo scopo del manoscritto.

**Parola Chiave**

- È auspicabile indicare un minimo di 3 parole.

**Corpo dell'articolo**

- Il contenuto non può essere inferiore alle

20 cartelle dattiloscritte (2.000 battute cad.) compresa la bibliografia. L'articolo può essere corredato da iconografie in file ad alta risoluzione (formati: jpg, eps, tif). Le citazioni bibliografiche dovranno essere essenziali ma numerate con il numero arabo (1) secondo ordine di comparsa nel testo.

**Bibliografia**

- Si richiede di consultare e aderire alle indicazioni riportate nel sito *International Committee of Medical Journal Editors Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References.*

**Avvertenze ai lettori**

L'Editore declina ogni responsabilità derivante da errori od omissioni in merito a dosaggio ed impiego di prodotti eventualmente citati negli articoli, ed invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

**Indirizzo per la corrispondenza**

Il materiale da pubblicare va indirizzato a:  
IJE&CR c/o AISAL SA  
Via Pian Scairolo 11  
6915 Pambio Noranco  
Lugano (Switzerland)

*Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata o riprodotta anche parzialmente senza l'autorizzazione dell'editore.*



# La reintroduzione della terapia sostitutiva nei pazienti con deficit di GH successiva alla fase di transizione

SABINO PESCE

## L'ormone della crescita (Growth Hormone, GH)

L'ormone della crescita (GH) è un polipeptide di 191 aminoacidi, con una somiglianza dell'84% alla somatostatina corionica placentare e strutturalmente analogo alla prolattina, secreto dall'adenoipofisi sotto il controllo dell'ormone ipotalamico GNRH. Esercita le sue funzioni legandosi a recettori di membrana distribuiti in tutto l'organismo, su cui agisce in maniera diretta o con un'azione mediata dal fattore di crescita simile all'insulina di tipo 1 (IGF-1). A livello dei vari tessuti ed apparati, il GH svolge diverse azioni fisiologiche: favorisce il trasporto degli aminoacidi e la loro incorporazione in proteine a livello muscolare; stimola l'assemblamento in generale delle proteine, la lipolisi a livello del tessuto adiposo, la produzione di glucosio epatico ed il sistema emopoietico. Inoltre attiva la condrogenesi e la crescita dello scheletro e dei tessuti molli. Grazie a queste proprietà, il GH ha un ruolo molto importante nel processo di accrescimento della statura del bambino fino al raggiungimento della statura finale, che però non si esaurisce dopo questa fase.

## Il deficit di GH (GHD)

Tra le cause di bassa statura c'è il deficit di GH, che è classificato come una causa postnatale endocrina. Il deficit di GH può essere isolato o associato a carenza di altri ormoni ipofisari. Il grado di deficit, e di conseguenza il quadro clinico, possono essere variabili. In tabella 1 è riportata la classificazione del deficit di GH e le cause concomitanti.

**Tabella 1.**  
Classificazione del deficit di GH e cause concomitanti

<b>Deficit congenito</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Diminuita secrezione di GH (idiopatica, difetti embriogenetici, GH biologicamente inattivo, disfunzione neurosecretoria)</li><li>• Resistenza al GH (Pigmei, nanismo di Laron)</li></ul>
<b>Deficit acquisito</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Idiopatico, disfunzione neurosecretoria, tumori del sistema nervoso centrale, processi infiammatori ipofisari/ipotalamici, traumi, autoimmunità, terapia radiante del sistema nervoso centrale, lesioni vascolari, malattie ematologiche</li></ul>
<b>Deficit transitorio</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Nanismo psicosociale, malnutrizione, ipotiroidismo</li></ul>

Nel deficit completo di GH presente alla nascita o nei casi di GH inattivo, la crescita è normale fino a 3 – 6 mesi, poi rallenta negli anni successivi: oltre che di bassa statura, i bambini sono spesso obesi, con ridotta massa muscolare e con ritardo di dentizione e osseo; presentano talvolta episodi ipoglicemici anche gravi, con possibili danni neurologici e ritardo mentale. Il deficit di GH è una sindrome complessa, caratterizzata da specifiche alterazioni biochimiche e metaboliche.

Se il bambino ha una statura inferiore alla media di almeno 3 deviazioni standard, si devono eseguire ulteriori test di laboratorio, che devono identificare la patologia causa del ritardo della crescita e permettere di fare una diagnosi differenziale.

Il dosaggio plasmatico di GH non è in grado di distinguere i soggetti normali da quelli con deficit di GH, ma questo ormone deve essere misurato dopo adeguati test di stimolo per valutare la riserva secretoria. I test utilizzati (tabella 2) hanno una bassa specificità: per un'adeguata diagnosi di deficit congenito di GH è necessaria la positività di almeno 2 test (GH < 3 ng/ml).

**Tabella 2. Test di stimolazione del GH**

<b>Esercizio fisico</b>	• Dosaggio del GH prima e dopo 10, 20, 40 e 60 minuti da un esercizio fisico intenso
<b>Test di tolleranza all'insulina</b>	• 0,1 U/Kg di insulina ev in bolo con prelievo ai tempi 0, 30, 60 e 90 minuti per il dosaggio di GH, glicemia e cortisolo
<b>Test all'arginina</b>	• 500 mg/Kg di arginina ev in 30 minuti con prelievo ai tempi 0, 30, 60, 90 e 120 minuti per il dosaggio di GH
<b>Test del GNRH</b>	• 1 mcg/Kg di GNRH ev in bolo con prelievo ai tempi 0, 30, 60, 90 e 120 minuti per il dosaggio di GH
<b>Test alla clonidina</b>	• 4 mg/Kg di clonidina per os con prelievo ai tempi 0 e 75 minuti per il dosaggio di GH
<b>Test con GHRH potenziato con arginina</b>	• Test più potente attualmente a disposizione, in grado di stimolare la massima secrezione di GH. Vantaggi: valuta la massima capacità secretiva delle cellule somatotrope: Svantaggi: essendo secretogogo, impedisce la diagnosi differenziale tra forme di deficit di GH persistente di origine ipofisaria o ipotalamica.

Il GH sintetico, ottenuto mediante la tecnica del DNA ricombinante, è indicato per tutti i bambini con bassa statura in cui è stato evidenziato un deficit di GH. Il dosaggio generalmente va da 0,03 a 0,05 mg/kg/die sc. Con la terapia, la velocità di crescita in altezza spesso aumenta a 10-12 cm/anno durante il primo anno e, anche se successivamente l'incremento è più lento, si mantiene al di sopra dei valori pre-trattamento.

Dopo il raggiungimento della statura finale e per un periodo di tempo di 6 - 7 anni necessario per la maturazione completa di vari processi metabolici ed endocrini (picco di massa ossea e muscolare, lo sviluppo gonadico, l'assetto lipidico e la funzione cardio-vascolare), si possono osservare

alterazioni specifiche nei soggetti in cui persiste il deficit di GH in assenza di un adeguato trattamento. Questo periodo, denominato fase di transizione, va dai 16 ai 25 anni circa. Per questo motivo, è necessario identificare questi casi mediante un'attenta valutazione dell'ormone della crescita anche durante la fase di transizione.

### **Cambiamenti metabolici durante la fase di transizione**

Nel corso della fase di transizione si verificano alcuni cambiamenti metabolici che, se non adeguatamente corretti con la terapia ormonale sostitutiva, possono provocare numerose complicanze sistemiche.

- In questa fase, la densità minerale ossea aumenta fino al raggiungimento del picco di massa ossea (14,5 - 16 anni nelle ragazze ed ai 16,5 - 18 nei ragazzi). Il 40% della mineralizzazione ossea totale avviene in questo periodo. Un picco di massa ossea ridotto può aumentare il rischio di osteoporosi e di fratture in fasi più avanzate della vita. Nei pazienti con deficit di GH persistente non trattati durante la fase di transizione, la densità minerale ossea cresce meno rispetto ai controlli sani e il picco di massa ossea viene ugualmente raggiunto ma è ridotto e ritardato. Questi pazienti hanno maggiore predisposizione alle fratture ossee nell'età adulta rispetto ai controlli sani. Anche l'architettura dell'osso può essere modificata in questi pazienti, con riduzione dello spessore della corticale e aumento delle dimensioni della cavità midollare. Infine, più lungo è il periodo di sospensione della terapia al termine della crescita, maggiori sono i danni a livello del metabolismo osseo.
- Nei pazienti con deficit di GH non trattato è stato osservato un peggioramento del profilo lipidico, con un significativo aumento della concentrazione di colesterolo totale, LDL e apolipoproteina B e una riduzione significativa di colesterolo HDL e di apolipoproteina A.
- La sospensione del trattamento con GH durante la fase di transizione nei pazienti con deficit confermato causa una riduzione della massa magra (e conseguente riduzione della forza muscolare) e un aumento della massa grassa.

### **Il retesting**

Il deficit ormonale non è presente in tutti i bambini con un deficit di GH dopo il raggiungimento della statura de-

finitiva: per questo è necessario identificare i casi in cui il deficit di GH è presente anche durante la fase di transizione e che devono proseguire la terapia sostitutiva con GH. L'identificazione di questi casi si basa sul retesting, cioè sull'esecuzione di una nuova rivalutazione dell'asse GH-IGF1, quando la statura finale è raggiunta. Il retesting deve essere eseguito su tutti i pazienti con diagnosi di deficit di GH nell'infanzia. I pazienti che hanno un'elevata probabilità di mantenere un deficit di GH anche dopo la correzione del difetto staturale sono quelli con deficit ormonali ipofisari multipli e bassi livelli di IGF1, associati ad un'anomalia congenita della linea mediana che coinvolge la regione sellare o para sellare, ad una patologia ipotalamo-ipofisaria acquisita, a pregressi interventi chirurgici o radioterapia sulla regione ipotalamo-ipofisaria o a difetti genetici/molecolari che riguardano la produzione di GH. Il retesting viene eseguito quando il bambino trattato con la terapia ormonale sostitutiva raggiunge la statura finale. Per non inficiare i risultati del retesting (plasmatico o dinamico) si raccomanda di eseguire l'analisi 1-3 mesi dopo la sospensione del trattamento. Il Consensus Statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition the adult-care del 2005 ha elaborato una flow chart per la rivalutazione dell'asse GH-IGF1 (figura 1).

Nei pazienti con deficit di GH diagnosticato nell'infanzia, si raccomanda di interrompere il trattamento per almeno un mese dopo il raggiungimento della statura finale (termine della crescita). Nei pazienti con deficit di GH definiti a "bassa probabilità" di conservare il deficit (deficit idiopatico di GH, isolato o combinato), è consigliato il retesting misurando contemporaneamente i livelli sierici di IGF1 e la secrezione di ormone della crescita con un test dinamico. Tra i test dinamici disponibili, il gold standard è il test di tolleranza insulinica; se controindicato, si raccomanda il test con GHRH potenziato con arginina. Se entrambi questi parametri sono ridotti, la diagnosi di deficit persistente di GH viene confermata e occorre riprendere la terapia sostitutiva con GH. Se entrambi i parametri sono normali, il paziente può essere dimesso senza terapia a meno che sussista il rischio di un'evoluzione dell'endocrinopatia. È importante stabilire un adeguato cut-off per distinguere i pazienti senza bisogno di ulteriore terapia e quelli in cui è confermato il deficit ormonale. Per quanto riguarda il test di tolleranza insulinica è stato usato un cut-off di 5 ng/ml; Maghnie nel 2005 ha proposto il cut-off di 6,1 ng/ml, poiché ha dimostrato che questo valore era più attendibile e con una sensibilità del 96% e una specificità del 100%.

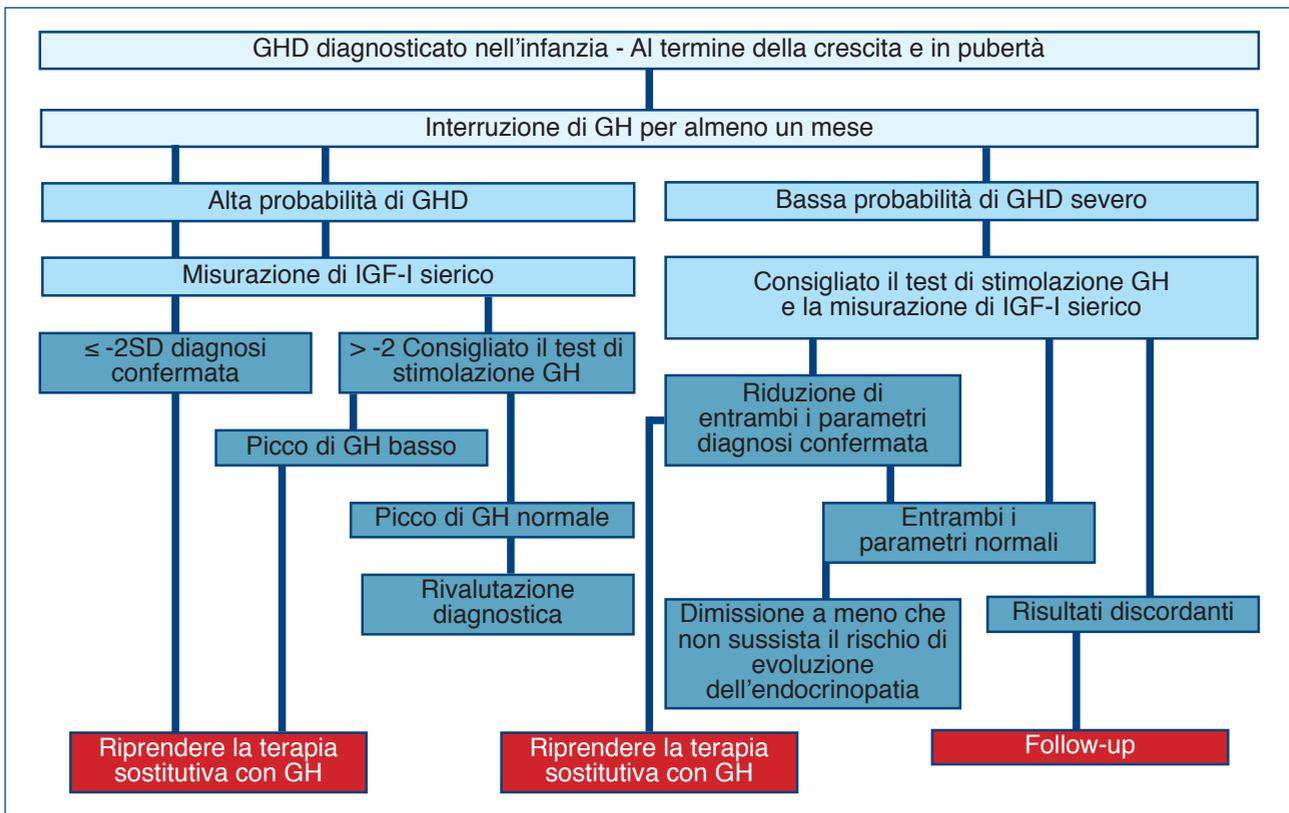


Figura 1. Flow-chart per la rivalutazione diagnostica dell'asse GH-IGF1 (retesting)

Per quanto riguarda il test GHRH potenziato con arginina, il cut-off è 19 ng/ml (sensibilità 100% e specificità 97%). Infine, se i risultati sono discordanti, è necessario mantenere il paziente in follow-up in attesa di definire la diagnosi. Nei pazienti con deficit di GH definiti ad “alta probabilità” di conservare il deficit, è consigliato il retesting misurando i livelli sierici di IGF1. La presenza di bassi livelli di IGF1 ( $\leq -2$  deviazioni standard rispetto alla media per sesso e per età) conferma la diagnosi e il paziente riprende la terapia ormonale sostitutiva dopo la breve interruzione. Se invece se il livello sierico di IGF1 è superiore a  $-2$  deviazioni standard è necessario eseguire un test dinamico (test di tolleranza insulinica o test con GHRH potenziato con arginina) per confermare la diagnosi. Se dopo il test il picco di GH rimane basso, il paziente riprende la terapia ormonale sostitutiva; se il picco di GH è normale, occorre eseguire una rivalutazione diagnostica.

### Trattamento

Se il deficit di GH viene confermato nei pazienti in fase di transizione, si consiglia di proseguire la terapia sostitutiva con GH. Il già citato Consensus Statement del 2005 raccomanda di somministrare una dose iniziale iniziale di 0,2 - 0,5 mg/die e di modificare la dose in base ai valori di IGF1 misurati ogni 6 mesi, per mantenerne i livelli compresi tra 0 e  $+2$  deviazioni standard, sino ad una dose finale di mantenimento non superiore a 2 mg/die, allo scopo di mantenere un rapporto rischio/beneficio vantaggioso.

In generale, la scelta della dose più corretta si basa sulla durata del periodo di sospensione della terapia sostitutiva:

- Periodo breve (pochi mesi): la dose iniziale di GH può essere quella somministrata prima della sospensione, aggiustandola in seguito sulla base della concentrazione di IGF1
- periodo lungo (qualche anno): il trattamento verrà iniziato con dosi basse (10-12  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{die}$ ) da incrementare successivamente sulla base della concentrazione di IGF1.

Il monitoraggio degli effetti della terapia sostitutiva nel paziente in fase di transizione deve essere eseguito inizialmente ogni 6-8 settimane, e quindi ogni 6 mesi, sulla base della risposta clinica (andamento di parametri antropometrici quali MBI, peso e circonferenza vita), dei livelli di IGF1, dell'assenza di eventi avversi e sul benessere psicofisico del paziente.

La reintroduzione della terapia ormonale sostitutiva con GH nella fase di transizione ha alcuni vantaggi anche dal punto di vista metabolico, evidenziati mediante esami di laboratorio.

- Il trattamento con GH nei pazienti con deficit di GH in fase di transizione stimola il processo di maturazione della massa ossea fino al raggiungimento del picco e consente di mantenere nel tempo un'adeguata densità di massa ossea. Già dopo un anno dalla reintroduzione della terapia ormonale sostitutiva, i pazienti trattati mostrano una maggiore densità di massa ossea rispetto a quelli non trattati. Inoltre, la terapia sostitutiva con GH aumenta in maniera significativa lo spessore della corticale ossea, riducendo così il rischio di fragilità ossea corticale nelle età più avanzate della vita. Si consiglia di valutare annualmente il metabolismo osseo con DEXA se si osservano alterazioni del normale processo di mineralizzazione al momento del retesting.
- Numerose evidenze di letteratura mostrano che durante la fase di transizione il trattamento con GH riduce i livelli di colesterolo totale e LDL, e aumenta quelli del colesterolo HDL, con conseguente riduzione dell'indice aterogenico (colesterolo totale/colesterolo HDL). Il trattamento è più efficace se la durata del periodo di sospensione del trattamento è stata di breve durata. Inoltre il trattamento con GH permette di ridurre i livelli di apolipoproteina B e di aumentare quelli di una citochina ad azione anti-infiammatoria e protettiva a livello dell'apparato cardiovascolare, l'adiponectina. Ogni anno e per ogni cambiamento di dosaggio, è inoltre opportuno valutare il profilo lipidico (colesterolo totale, colesterolo LDL, colesterolo HDL e trigliceridi) e glucidico (insulinemia, glicemia, emoglobina glicata) a digiuno.
- La terapia sostitutiva nei pazienti con deficit di GH favorisce l'aumento della massa magra e la riduzione della massa grassa, soprattutto a livello viscerale, con differenze fisiologiche tra i due sessi (sesso maschile: aumento del 15% della massa magra e riduzione del 12% della massa grassa; sesso femminile: aumento del 12% della massa magra e riduzione del 2% della massa grassa). Inoltre aumenta la forza muscolare. Il BMI, il peso corporeo e la circonferenza vita devono essere monitorati annualmente e/o ad ogni visita di controllo.

## Bibliografia consultata

- Attanasio, A.F., et al., Continued Growth Hormone (GH) treatment after final height is necessary to complete somatic development in childhood-onset GH-deficient patients. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2004. 89(10): p. 4857-62.
- Baroncelli, G.I., et al., Longitudinal changes of lumbar bone mineral density (BMD) in patients with GH deficiency after discontinuation of treatment at final height; timing and peak values for lumbar BMD. *Clinical Endocrinology*, 2004. 60(2): p. 175-84.
- Bazarra-Castro, M.A., et al., Changes in BMI and management of patients with childhood onset growth hormone deficiency in the transition phase. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes: official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, 2012. 120(9): p. 507-10.
- Bedogni, G., et al., Serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) reference ranges chemiluminescence assay in childhood and adolescence. Data from a population of in- and out-patients. *Growth hormone & IGF research. Official journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society*, 2012. 22(3-4): p. 134-8.
- Boot, A.M., et al., Bone and mineral density and body composition in adolescents with childhood-onset growth hormone deficiency. *Hormone Research*, 2009. 71(6): p. 364-71.
- Capalbo, D., et al., Update on early cardiovascular and metabolic risk factors in children and adolescent affected with growth hormone deficiency. *Minerva Endocrinologica*, 2012. 37(4): p. 379-89.
- Cirelli, A., et al., Metabolic parameters adipokine profile during GH replacement therapy in children with GH deficiency. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*, 2007. 156(3): p. 353-60.
- Clayton, P.E. et al., Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. *European Journal of Endocrinology*, 2005. 152(2): p. 165-70.
- Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society: GH Research Society. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2000. 85(11): p. 3990-3.
- Conway, G.S., et al., Treatment for 24 months with recombinant human GH has a beneficial effect on bone mineral density in young adults with childhood-onset GH deficiency. *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*, 2009. 160(6): p. 899-907.
- Corneli, G., et al., Cut-off limits GH response to GHRH plus arginine test and IGF-I levels for diagnosis of GH deficiency in late adolescents and young adults. *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*, 2007. 157(6): p. 701-8.
- Frost, H.M., Bone's mechanostat: a 2003 update. *The anatomical record. Part A, Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology*, 2003. 275(2): p.1081-101.
- Gasco, V., et al., Retesting the childhood-onset GH-deficient patient. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*, 2008. 159 Suppl 1: p.S45-52.
- Geffner, M.E., Growth hormone replacement therapy: transition from adolescent to adulthood. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, 2009. 1(5): p. 205-8.
- Grimston, S.K., et al., Bone mineral density during puberty in western Canadian children. *Bone and Mineral*, 1992. 19(1): p. 85-96.
- Hogler, W., and n. Shaw, Childhood growth hormone deficiency, bone density structures and fractures: scrutinizing the evidence. *Clinical Endocrinology*, 2010. 72(3): p. 281-9.
- Hulthen, L., et al., GH is needed for the maturation of muscle mass and strength in adolescents. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2001. 86(10): p.4765-70.
- Hyldstrup, L., et al., Growth hormone effects on cortical bone dimensions in young adults with childhood-onset growth hormone deficiency. *Osteoporosis international: a journal established as a result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 2012. 23(8): p.2219-26.
- Kuromaru, R., et al., Long-term prospective study of body composition and lipid profiles during and after growth hormone (GH) treatment in children with GH deficiency: gender-specific metabolic effects. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1998. 83(11): p. 3890-6.
- Johannsson, G., K. Albertsson-Wikland, and B.A. Bengtsson, 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. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1999. 84(12): p. 4516-24.
- Loche, S., et al., Results of early reevaluation of growth hormone secretion in short children with apparent growth hormone deficiency. *The Journal of Pediatrics*, 2002. 140(4): P. 445-9.
- Maghnie, M., et al., Diagnosis of GH deficiency in the transition period: accuracy of insulin tolerance test and insulinlike growth factor-I measurement. *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*, 2005. 152(4): p. 589-96.
- Mauras, N., GH use in the transition of adolescence to adulthood. *Endocrine Development*, 2010. 18: p. 109-25.
- Molitch, M.E., et al., Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2011. 96(6): p. 1587-609.
- Nguyen, V.T. and M. Misra, Transitioning of children with GH deficiency to adult dosing: changes in body composition. *Pituitary*, 2009. 12(2): p. 125-35.

- Petersenn, S., et al., The rational use of pituitary stimulation tests. *Deutsches Arzteblatt international*, 2010. 107(25): p. 437-43.
- Radovick, S. And S. DiVall, Approach to the growth hormone-deficient child during transition to adulthood. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2007. 92(4): p. 1195-200.
- Rapaport, R. And D.M. Cook, Transition of childhood-onset growth hormone-deficient patients to adult healthcare. *Pediatric Endocrinology Reviews: PER*, 2006. 4 Suppl 1: p. 82-90.
- Richmond, E. And A.D. Rogol, Current indications for growth hormone therapy for children and adolescents. *Endocrine Development*, 2010. 18: p. 92-108.
- Saggese, G and G.I Baroncelli, Bone status in children and adolescents with growth hormone deficiency: effect of growth hormone treatment. *International Journal of Clinical Practice. Supplement*, 2002(126): p. 18-21.
- Saggese, G., et al., [Bone densitometry in childhood. Normal values between 2 and 19 years of age. Initial Italian data]. *Minerva Pediatrica*, 1986. 38(13-14): p. 545-51.
- Shalet, S.M., et al., Effect of growth hormone (GH) treatment on bone in postpuberal GH-deficient patients : a 2-year randomized, controlled, dose-ranging study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2003. 88(9): p. 4124-9.
- Tritos, N.A., et al., A longer interval without GH replacement and female gender are associated with lower bone mineral density in adults with childhood-onset GH deficiency: a KIMS database analysis. *Eur J Endocrinol*, 2012. 167(3): p. 343-51.
- Underwood, L.E., K.M. Attie, and J. Baptista, Growth Hormone (GH) dose-response young adults with childhood-onset GH deficiency: a two year, multicenter,multiple-dose, placebo-controlled study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2003. 88(11): p. 5273-80.



