

تازه‌های درمان هورمون رشد

دکتر سکینه محمدیان^۱، دکتر حمیدرضا بذرافشان^۲، دکتر عبدا.. صادقی نژاد^۳

چکیده

امروزه هورمون رشد سنتتیک در مقادیر قابل توجه در دسترس می‌باشد و به دلیل اثرات محرک رشد و آنابولیک آن در اختلالات متنوعی در اطفال و بالغین استفاده می‌گردد. اثرات مفید هورمون رشد در درصد کمی از بیماران با کوتاهی قد در بچه‌ها و در بالغین با کمبود شدید هورمون رشد و یا سندرم اکتسابی نقص ایمنی (AIDS) به اثبات رسیده است. استفاده از هورمون به صورت تجربی در برخی علل کوتاهی قد و شرایط کاتابولیسیمی متعدد صورت می‌گیرد. به نظر می‌رسد که با گذشت زمان موارد استفاده درمانی با این هورمون افزایش خواهد یافت.

واژه‌های کلیدی: هورمون رشد، درمان، عوارض

۱- متخصص اطفال و عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی گرگان، نشانی: گرگان، دانشگاه علوم پزشکی گرگان، دانشکده پزشکی

(بنیاد فلسفی)، تلفاکس: ۴۴۲۱۲۸۹-۰۱۷۱

۲- فوق تخصص غدد درون‌ریز و متابولیسم و عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی گرگان

۳- استاد و رئیس بخش غدد دانشگاه Tufts بوستون - ماساچوست - امریکا

مقدمه

درمان کوتاهی قد ناشی از نارسایی هیپوفیز توسط هورمون رشد انسانی اولین بار توسط Raben در سال ۱۹۵۸ انجام شد. بعد از گذشت ۲۵ سال گرچه تعداد بیماران درمان شده افزایش یافت ولی مصرف نسبی آن محدود به پروتکل‌های تجربی و فرم‌های شدید کمبود هورمون رشد می‌باشد. انتقال ویروس آهسته که مسؤل ایجاد بیماری نورولوژیک شدید در یک بچه که تست درمان با هورمون رشد انسانی (HGH) بود برای اولین بار در سال ۱۹۸۱ گزارش شد (۲). در سال ۱۹۸۵ مصرف هورمون رشد به دلیل انتقال ویروسی (پریون) مسؤل بیماری ژاکوب کروتسفلد متوقف شد (۳). در همان سال هورمون رشد بیوسنتتیک برای استفاده بیماران ساخته شد و مصرف آن گسترش یافت.

ما به طور مختصر تازه‌های درمانی هورمون رشد و استفاده‌های محرک رشد و آنابولیک را در بچه‌ها و بالغین مورد بحث قرار خواهیم داد.

فیزیولوژی هورمون رشد

ترشح هورمون رشد (GH) از هیپوفیز قدامی توسط پتیدهای محرک و مهارتی هیپوتالاموس، هورمون آزاد کننده هورمون رشد (GHRH) و هورمون مهارتی آزادسازی سوماتوتروپین (سوماتواستاتین) تنظیم می‌شود. هورمون در سرتاسر زندگی ترشح می‌شود و اثرات فیزیولوژیکی مهمی حتی بعد از تکمیل بلوغ هم وجود دارد. هورمون رشد بعد از ترشح داخل خون و ترکیب با پروتئین بانندی هورمون رشد (GHBD) به رسپتور خود می‌رسد. بعد از ترکیب با رسپتور GH سبب تحریک تولید فاکتور مشابه انسولین یک (IGF1) در محیط، اساساً در کبد می‌گردد. GH سبب مهار GHRH و GH و IGF-1 و تحریک ترشح سوماتواستاتین می‌شود. در گردش خون، IGF-1 به پروتئین باندینگ IGF (اساساً

IGFBP3) متصل می‌شود. GH به تنهایی خواص آنابولیک و لپتولیتیک قوی دارد. با وجود این عمل محرک رشد آن اساساً توسط IGF-1 می‌باشد. در بافت‌های خارج کبدی مثل غضروف، هورمون رشد سنتز IGF-1 را تحریک می‌کند که می‌تواند به طور موضعی سبب تحریک کند روژنزیس و رشد استخوانی گردد (۴-۶).

اندیکاسیون‌های درمان

مصرف GH در ابتدا محدود به بچه‌های با اختلالات هیپوفیزی یا هیپوتالاموس بود (جدول ۱) (۷ و ۸). حالاً اندیکاسیون‌های درمانی در بچه‌ها و حتی در بالغین وسعت یافته است.

به دلیل گرانی داروها اکثر کشورها تشخیص‌هایی را جهت مصرف آن مدنظر دارند. در بچه‌ها، GH، اساساً به دلیل تقویت میزان رشد استفاده می‌شود. در حالی که در بالغین اساساً بر مبنای اثرات آنابولیک آن می‌باشد (۴ و ۸). مواردی که به نظر استفاده GH سودمند می‌باشد در جدول شماره ۲ آورده شده است. مصرف GHRH در بیمارانی که کمبود هورمون رشد ثانویه به اختلال هیپوتالاموس دارند به طور موفق استفاده شده است ولی داروها جهت استفاده درمانی در دسترس نمی‌باشد.

کمبود هورمون رشد

بچه‌های با کمبود هورمون رشد (GHD) به طور موفق برای بیش از ۴۰ سال درمان شده‌اند. متأسفانه به دلیل پایین غلظت GH در نمونه تصادفی خون در بچه‌های نرمال و GHD تشخیص بیماری مشکل می‌باشد (۹ و ۱۰). GH از هیپوفیز به صورت پالسی ترشح می‌گردد که میزان آن با شروع خواب عمیق مطابقت دارد. در بچه‌های GHD دافعه و ولتاژ ترشحات پالسی و دوره‌ای GH هر ۲۰-۱۰ دقیقه در مدت ۲۴-۱۲ ساعت کمتر از بچه‌های نرمال می‌باشد. با این حال معمولاً بین

بچه‌های GHD و نرمال کوتاه قد اورلپ دیده می‌شود.

اساس تشخیص بر مبنای افزایش ترشح GH در پاسخ به تست‌های تحریکی می‌باشد (۹۰ و ۱۰ و ۱۱). با وجود این پاسخ بیماران ممکنست متغیر با زمان و همچنین با نوع دارو و مرحله بلوغ متفاوت باشد.

تفاوت در سطح آزمایشگاهی GH بر مبنای متد کار دلیل دیگری بر تشخیص مشکل این بیماری می‌باشد. رشد کودکان وابسته به هورمون رشد می‌باشد بنابراین کودکان با کمبود هورمون رشد دچار افت رشد در اوایل زندگی می‌گردند.

شدت کمبود هورمون رشد با کاهش میزان رشد و پاسخ به درمان ارتباط دارد و معمولاً پاسخ به درمان در بیماران با کمبود شدید هورمون رشد بهتر است. با وجود این کودکان کوتاه قد با هورمون رشد نرمال نیز ممکنست تسریع رشد بعد از استفاده GH داشته باشند (۷ و ۶).

جدول ۱: اختلالات غیرطبیعی تولید یا عمل هورمون رشد

۱ - نقص در ترشح یا عمل نوروپیتید / نوروترانسسمیتر (۴)
۲ - نقص هیپوتالاموس ، کمبود GHRH
۳ - مقاومت به GHRH
۴ - اختلالات هیپوفیز و کمبود هورمون رشد
۵ - هورمون رشد غیرفعال
- اشکال رستوری
- اشکالات پست رستوری
۶ - نقص تولید IGF-1
۷ - مقاومت به IGF-1
Growth hormone relensing hormone = GHRH
Growth hormone = GH
Insulin - like growth factor-1 = IGF-1

درمان جایگزینی بلافاصله بعد از اثبات کاهش هورمون رشد (GHD) بایستی شروع گردد. هورمون رشد سنتتیک توسط شرکت‌های دارویی متعددی در بازار جهانی به فروش می‌رسد. دوز پیشنهادی ۰/۳-۰/۱۶ mg/kg/week (۰/۴۸-۰/۹ IU/kg/week) به صورت زیرجلدی ۶-۷ روز در هفته می‌باشد (۱۱ و ۱۰). بیماران در یک تا دو سال اول درمان پاسخ قابل توجه در افزایش رشد نشان می‌دهند. اثرات سودمند ممکنست بعد از چندین سال درمان کاهش یا از بین برود که با

افزایش دوز سبب افزایش میزان رشد می‌گردد (۵ و ۶). ندرتاً ممکن است پاسخ اندک یا عدم پاسخ به درمان دیده شود و بیماران درمان شده به حد رشد تعیین شده از نظر ژنتیک نرسند (۱۱). تشخیص و درمان زودرس ، پیش‌آگهی بهتر دارد و بر خلاف آن ، سن استخوانی پیشرفته در زمان تشخیص ، پیش‌آگهی بدتر دارد (۵ و ۱۱ و ۱۲). کاهش اثرات سودمند درمانی با گذشت زمان روی رشد بیشتر منطبق با افزایش بلوغ سن استخوانی می‌باشد تا سن تقویمی و مدت درمان (۵ و ۱۱).

جدول ۲: اختلالاتی که به درمان با هورمون رشد

پاسخ سودمند می‌دهند.

الف) تسریع رشد توسط هورمون رشد
۱ - اثرات سودمند اثبات شده است :
- کمبود هورمون رشد
- نارسایی مزمن کلیه
- سندرم ترنر
- نوزاد سن کوچک برای سن حاملگی (SGA)
- سندرم پرادرویلی
۲ - اثرات GH ممکنست سودمند باشد :
- بیماری مزمن
- درمان با گلوکوکورتیکوئید
- کوتاهی قد ایدیوپاتیک
- سندرم‌های دیسمورفیک
۳ - اثرات سودمند آن مورد شک است :
- کوتاهی قد فامیلیال
- دیسپلازی اسکلتی
ب) اثرات آنابولیک هورمون رشد
۱ - به نظر می‌رسد که مفید است :
- کمبود هورمون رشد بالغین
- AIDS
- Aging
۲ - بررسی اثرات مفید و مضر آن مورد سؤال است :
- سوختگی
- ترومای شدید
- جراحی مازور
- بیماری مزمن
- استئوپروزیس
۳ - اطلاعات در دسترس وجود ندارد :
- شیرخواران نارس
- چاقی

سندرم تونو: ثابت‌ترین یافته رشدی غیرطبیعی در سندرم ترنر (TS) ، کوتاهی قد می‌باشد (۱۳). بیماران با کاریوتیپ 45X0 کوتاه‌تر از بیماران با TS موزائیک هستند. نارسایی رشد

نمود. لذا استفاده منطقی هورمون رشد در CRF به نظر می‌رسد (۱۱ و ۲۷).

هورمون رشد سبب تحریک رشد در بیماران CRF و مراحل آخر بیماری کلیوی حدود ۸-۴ سانتی‌متر در سال در اولین سال مصرف می‌گردد (۱۱ و ۲۷ و ۲۸). درمان سبب تسریع در بلوغ سن استخوان نمی‌گردد. در تعقیب رشد کم پروتئین و کم فسفات، اثرات دارو تضعیف نمی‌گردد. ۴۵ درصد بیماران با CRF که با GH درمان شده‌اند، قد نهایی طبیعی را پیدا کرده‌اند (۲۸).

کودکان تحت دیالیز صفاقی یا همودیالیز نیز به GH پاسخ می‌دهند ولی ممکنست پاسخ کمتر باشد (۲۹). پیوند کلیه موفق، سبب بهبودی در وضعیت اورمی بیمار و ترشح طبیعی هورمون رشد و عملکرد آن می‌گردد (۳۰ و ۳۱). با وجود این نقص رشد به دلیل کاهش عملکرد بافت پیوندی و مصرف کورتون ممکنست علی‌رغم درمان با GH باقی بماند (۳۰ و ۳۱). دوز GH $0.25-0.35 \text{ mg/kg/week}$ (۴ IU/m² روزانه) به صورت زیرجلدی روزانه می‌باشد. پاسخ ارتباط با وضعیت عملکرد کلیه کودک و قد مورد قبول دارد و اثر معکوس با سن کودک دارد (۲۷).

Small for gestational age: بچه‌های متولد شده

کوچک برای سن حاملگی (SGA) نسبت به همسالان خود احتمال کوتاهی قد بیشتری دارند. گرچه اکثریت این افراد به قد همسالان خود در اوایل زندگی می‌رسند ولی ۱۵ درصد آنان رشد آهسته داشته و کوتاه می‌مانند (۳۵-۳۲). علت اصلی مشخص نمی‌باشد. در برخی مطالعات، ۶۰-۵۰ درصد کودکان SGA، کاهش ترشح غیرطبیعی GH به مدت ۱۰-۳ سال داشته‌اند (۳۶-۳۳). غلظت IGF-1 نیز در بچه‌های SGA که نقص در رسیدن به رشد طبیعی دارند، پایین‌تر می‌باشد که نشانگر اختلال در محور GH-IGF1 می‌باشد (۳۷ و ۳۸). در

به صورت اختلالات خفیف رشد داخل رحمی، کاهش رشد دوران کودکی و فقدان یا تاخیر جهش رشد بلوغ دیده می‌شود (۱۴ و ۱۵ و ۱۶). بیماران درمان نشده رشد خود را در منحنی‌های مخصوص رشد بیماران ترنری دنبال می‌کنند (۱۷ و ۱۸). قد نهایی زنان درمان نشده 1.4 ± 0.143 سانتی‌متر (SD \pm متوسط) که در حدود ۲۰ سانتی‌متر کمتر از همسن‌های خود هستند (۱۵ و ۱۷). علت اصلی کاهش رشد سندرم ترنر ناشناخته است. بیماران ممکنست پاسخ مناسب به تست‌های تحریکی هورمون رشد ندهند اما لزوماً کمبود هورمون ندارند. درمان با GH سبب تسریع میزان رشد و افزایش قابل توجه قد نهایی می‌گردد (۱۱ و ۱۵). علاوه بر آن استروئیدهای آنابولیک (اکساندرولون)، اثرات مفید دارد (۱۰ و ۱۵ و ۱۹). درمان بایستی بلافاصله بعد از افت رشدی به کمتر از منحنی ۵ درصد که معمولاً در سن ۵-۲ سال می‌باشد شروع گردد. دوز GH در بیماران با سندرم ترنر ۲۰ درصد بیشتر از بیماران با GHD می‌باشد. درمان تا سن استخوانی بالای ۱۵ سال یا افزایش رشد کمتر از ۲ سانتی‌متر درمان ادامه می‌یابد (۲۲-۱۹). فاکتورهای دخیل در امر پاسخ به درمان شامل سن زمان شروع دارو، مدت درمان، دوز GH و زمان و دوز استروژن جانشین می‌باشد (۱۱ و ۱۹). موارد گزارش شدن افزایش قد نهایی حدود ۱۶-۵ سانتی‌متر داشته‌اند (۲۳ و ۲۴).

نارسایی مزمن کلیه: مشکل شایع بیماران

با نارسایی مزمن کلیه (CRF) می‌باشد و معمولاً ارتباط با اورمی، اسیدوز مزمن و سوء تغذیه دارد. بیماران با CRF عدم حساسیت نسبی به GH و کاهش غلظت IGF1 دارند. به دنبال کاهش کلیترانس IGFBP3، غلظت IGF-1 آزاد کم می‌گردد (۲۷-۲۵).

مطالعات تجربی نشان داده است که با استفاده از دوزاژ سوپرافیزیولوژیک GH می‌توان به مقاومت به هورمون غلبه

دارو در کودکان با تاخیر تکاملی بایستی در مقایسه بر نحوه مصرف دارو و اثرات مضر آن سنجیده گردد.

کوتاهی قد بدون کاهش رشد: این بیماران طبق

تعریف هیچ نوع اختلالی در ترشح و عمل هورمون رشد ندارند. از آنجایی که متاسفانه تشخیص GHD مشکل می‌باشد، ممکنست بین این دو گروه، اورلپ باشد. بچه‌های کوتاه نرمال شامل کوتاهی قد فامیلی، کوتاهی قد سرشتی و بیماران با تشخیص کاهش ترشح GH یا عملکرد آن باشد (۵۲و۶).

بیماران کوتاه نرمال اگر با هورمون رشد درمان شوند، اغلب تسریع در رشد دارند (۵۲و۵۳). آیا قد نهایی آنها در تعقیب درمان بهبود می‌یابد یا نه، هنوز مشخص نیست. مطالعات انجام شده متفاوت از پاسخ‌های منفی (۵۴) تا افزایش ۶-۵ سانتی‌متر به طور متوسط می‌باشد (۵۳).

مسائل متفاوت نژادی، اقتصادی و روحی و روانی در درمان بچه‌های کوتاه نرمال دخیل هست (۵۲و۵۳). ولی به نظر می‌رسد که سعی در درمان بچه‌هایی که کوتاهی قد شدید ($> 3SD$) کمتر از حد متوسط دارند، منطقی به نظر می‌رسد (۵۳و۶).

سندرم‌های دیس مورفیک: هورمون رشد در درمان

بیماران کوتاه قد در چندین اختلال دیس مورفیک مثل Aarskog (۵۵)، سندرم راسل سیلور (۵۶)، سندرم داون (۵۷) و سندرم نونان (۵۸) استفاده شده است. گرچه اختلال محور GH-IGF ممکنست وجود داشته باشد اما عمدتاً این بیماران کمبود GH ندارند.

در تمامی این چهار گروه افزایش میزان رشد به دنبال درمان گزارش شده است.

سندرم نونان که بیماری با اختلال اتوزوم غالب و شیوع یک در ۲۵۰۰-۱۰۰۰ تولد می‌باشد، به دلیل اختلال کروموزوم ۱۲ می‌باشد (۵۹). پاسخ اولیه به درمان در این

صورت درمان با GH، بچه‌های کوتاه قد SGH، مقادیر بالای IGF-1 و IGFP3 را دارند که با قطع درمان حد آنها کاهش می‌یابد (۳۹ و ۴۰).

شدت پاسخ به درمان بستگی به دوز هورمون رشد، سن کودک (سن پایین تر، پاسخ بیشتر) و وضعیت قد خانواده، می‌باشد (۴۱). هورمون رشد ($0.1-0.3 \text{ u/ml/day}$) سبب تقویت رشد کودکان SGA کوتاه می‌شود که با افزایش دوز، پاسخ بیشتر می‌گردد (۳۲ و ۳۶). اگرچه مطالعات طولانی مدت در زمینه قد نهایی این بیماران در دسترس نمی‌باشد، ولی اثر تسریع قد هورمون رشد در بیماران مداوم می‌باشد.

بچه‌های با SGA ممکنست بلوغ زودتر داشته باشند (۴۲). درمان با GH ممکنست بر روی زمان و مدت بلوغ تاثیر بگذارد. به علاوه درمان، اثرات مثبت روی توده بدنی (BMI) در متابولیسم لیپید نیز دارد (۱۱و۶).

سندرم پرادرویلی: سندرم پرادرویلی (PWS)

شایع‌ترین علت ژنتیک مولد چاقی (۱ در ۱۰۱۰۰۰-۱۵۰۰۰ تولد زنده) می‌باشد (۴۳ و ۴۴). تقریباً ۷۰ درصد بیماران، در ناحیه کروموزومی $q11-q13$ کروموزوم ۱۵ پدری دارند (۴۳). یافته‌های کلینیکی شامل پرخوری، هیپوتونی، هیپوگنادیسم و تاخیر تکاملی و کوتاهی قد می‌باشد (۴۴ و ۴۵). بچه‌های دیگری ترکیب بدنی غیرطبیعی شبیه بیماران GHD دارند (۴۶).

این یافته‌ها به همراه اختلالات هیپوتالاموس نشانگر این است که ممکنست PWS با درمان با GH بهبود یابد (۴۷-۴۵). هورمون رشد با دوز مشابه GHD (1 mg/ml/day) سبب بهبود رشد، ترکیب بدن، قدرت جسمانی و تحریک بیماران می‌شود (۴۷-۵۱). دست‌یابی به مهارت‌های حرکتی جدید که اهمیت خاص برای زندگی واقعی در این بیماران دارد از مهم‌ترین اثرات سودمند می‌باشد (۴۵ و ۵۱و۵۰). اثرات مفید

سندرم مشابه بیماران سندرم ترنر می‌باشد (۵۸).

کوتاهی قد به واسطه استروئید: پاتوژنز اصلی

کوتاهی قد توسط استروئید به وضوح مشخص نگردیده است. استروئید سبب کاهش احتباس نیترژن و مواد معدنی و مهار تشکیل استخوان می‌گردد. علاوه بر آن سبب کاهش تظاهر رسپتور GH و کاهش فعالیت IGF1 می‌گردد (۶۰ و ۶۱).

کوتاهی قد به واسطه استروئید در سندرم کوشینگ و در مصرف طولانی مدت کورتیکواستروئید دیده می‌گردد (۶۲ و ۶۳).

مصرف دوزاژ بالای استروئید به صورت متناوب سبب حفظ اثرات مفید دارو (۶۴) و حذف کردن عوارض دارو روی ترشح GH و رشد می‌گردد (۶۵). با مطالعات جدید و فهم بهتر اثرات استروئید روی هورمون رشد و عمل آن سبب افزایش علاقه در زمینه درمان با هورمون رشد گردیده است. هورمون رشد در معکوس کردن اثرات کاتابولیک گلوکوکورتیکوئید سودمند می‌باشد (۶۶).

مطالعات متعددی نشان می‌دهد که در بچه‌هایی که تحت درمان مداوم استروئید به مدت ۲۴-۱۲ ماه هورمون رشد دریافت نموده‌اند رشد قد طبیعی را پیدا کرده‌اند (۶۷).

دیسپلازی اسکلتی: بچه‌ها و بالغین با فرمهای متعدد

دیسپلازی اسکلتی علی‌رغم کوتاهی شدید، اختلال در محور GH-IGF ندارند. پاسخ به هورمون رشد در تعداد کمی از بیماران متوسط می‌باشد (۶۷ و ۶۸). در یک مطالعه ۱۴ بیمار آکندروپلازی که تحت درمان ۲/۶ سال با هورمون رشد بوده‌اند، افزایش قد حدود SD ۰/۷۵ به دست آورده‌اند (۶۷).

در مطالعات دیگر افزایش سرعت رشد از حدود ۶-۳/۸ سانتی‌متر در سال در اولین سال درمان و کاهش رشد به ۴/۴ سانتی‌متر در سال در اولین سال بوده است (۶۹). گرچه مطالعات جدید پیشنهاد می‌دهد که ممکنست دیسپلازی

اسکلتی به هورمون رشد پاسخ دهد ولی اثرات آن روی قد نهایی نامشخص می‌باشد.

فیروز کیستیک: نقص رشد در فیروز کیستیک (CF)
در نتیجه عدم تعادل انرژی به دلیل کاهش دریافت کالری، سوء جذب، بیماری مزمن ریوی و افزایش مصرف انرژی می‌باشد (۷۰). غلظت پایین IGF-1 مطابقت با وضعیت SD قد و BMI و اسکور شوافمن (رده‌بندی کلینیکی بر مبنای فعالیت بیماری) متناسب می‌باشد (۷۱).

در سال ۱۹۹۷، Hardin و همکاران، افزایش رشد قدی و وزنی را در بچه‌های پره‌پوبرتال CF که تحت درمان ۲-۱ ساله با GH بودند را نشان دادند (۷۲). در مطالعه دیگری بچه‌های درمان شده، افزایش توده بدنی و بهبودی عملکرد ریه‌ها و کاهش تعداد بستری کردن را داشتند (۷۳). به هر حال در درمان طولانی مدت با هورمون رشد و اثر آن بر روی عملکرد ریه‌ها و عدم اطلاعات کافی در حدود قد نهایی کودکان را بایستی با عوارض GH سنجد (۷۴ و ۷۵). افزایش خطر دیابت ملیتوس با اهمیت بیشتر شیوع این عارضه در بیماران CF و عوارض هورمون رشد بر کاهش حساسیت انسولین بایستی مدنظر باشد (۷۶).

بیماری التهابی روده (IBD): پروسه التهابی مزمن

تغذیه ناکافی و درمان با کورتیکواستروئید مسؤول کاهش رشد در بچه‌های با بیماری کرون و کولیت اولسراتیو می‌باشد (۷۷). اثرات تسریع کننده رشد با GH در این بیماران متفاوت می‌باشد (۷۷ و ۷۸). از آنجایی که بیماران به طور شایع دچار عود و تغییر در وضعیت تغذیه می‌شوند، پیگیری طولانی مدت از جهت کنترل درمان با GH مشکل می‌باشد. در یک مطالعه مقدماتی، هفت کودک با بیماری کرون را برای ۲۴-۱۲ ماه درمان کردیم و اثرات سودمند قابل توجه مشاهده نگردید (اطلاعات منتشر نشده).

اجتماعی گزارش شده است. اثرات مفید دارو روی کیفیت زندگی ممکنست نتیجه بهبودی در ترکیب بدن وانجام فعالیت فیزیکی باشد (۸۸و۸۹).

تشخیص GHD در بالغین مشکل‌تر از کودکان می‌باشد زیرا اختلال رشد در اینجا نشانه بیماری نمی‌باشد (۸۸و۹۰و۸۹). از آنجایی که کرایتریای تشخیصی GHD در بالغین متفاوت می‌باشد ، لذا بچه‌های با کمبود هورمون رشد بایستی قبل از درمان طولانی مدت با دارو تحت تست‌های تحریکی اضافی و دقیق قرار گیرند (۸۸).

دوز پیشنهادی GH در بالغین به طور مشخص کمتر از کودکان است. گرچه مصرف دارو در بالغین به اثبات رسیده است ولی احتیاطات لازم را بایستی انجام داد. اثرات طولانی مدت آن ناشناخته است و فواید دارو در برابر عوارض نامشخص بایستی سنجیده گردد (۸۸و۸۹).

هورمون رشد در افراد مسن : شرح هورمون رشد با افزایش سن کاهش تدریجی می‌یابد و مسیر متابولیسمی افراد مسن شبیه بیماران با کمبود هورمون رشد می‌باشد (۹۰و۹۱). هورمون رشد جهت معکوس کردن عوارض جانبی کهولت سن توسط برخی افراد استفاده شده است (۹۰و۹۱). با وجود این تا اطلاعات طولانی در دسترس درمان بیشتر به صورت مشاهده‌ای می‌باشد.

استفاده هورمون رشد توسط ورزشکاران :

ورزشکاران به دلیل اثرات مفید هورمون رشد روی ترکیب بدنی و توده عضلانی از دارو استفاده می‌کنند (۹۴-۹۲). اثرات افزایش قدرت عضلانی به اثبات نرسیده است. مصرف هورمون رشد توسط انجمن‌های ورزشکاران بین المللی منع گردیده است.

استفاده از هورمون رشد جهت کاتابولیسم

پروتئین : افزایش کاتابولیسم در اختلالات حاد و مزمن

آرتزیت روماتوئید جوانان : مشاهدات انجام شده و تجارب شخصی ما روی تعداد کمی از بیماران نشان می‌دهد که درمان با GH در بیماران با JRA سبب تسریع در میزان رشد می‌گردد (۷۹). این که آیا درمان طولانی مدت در این بیماران کوتاه قد مفید می‌باشد هنوز مشخص نگردیده است.

GHD در بالغین : علائم کلینیکی کمبود هورمون رشد بالغین شامل خستگی ، از دست دادن انرژی ، از دست دادن حافظه ، عدم تمرکز ، احساس ایزولاسیون اجتماعی ، اختلالات جنسی و ناپایداری هیجانی می‌باشد (۸۵-۸۰). بیماران افزایش توده چربی ، کاهش توده بدنی ، کاهش آب اکستراسلولی و دانسیته استخوانی ، دیس‌لیپیدی و اختلالات قلبی دارند. نقص در انجام فعالیت‌های جسمانی ، کاهش کیفیت زندگی و مسائل روحی روانی و کاهش انتظار بقای عمر زندگی نیز شایع می‌باشد (۸۲و۸۳).

استفاده هورمون رشد با دوزهای اندک $0.3-0.15 \text{ mg/day}$ یا $0.9-0.45 \text{ IU/day}$ سبب بهبودی قابل توجه در بالغین با GHD شده است (۸۳و۸۴و۸۶).

هورمون رشد سبب کاهش کلسترول توتال و لیپوپروتئین با دانسیته کم (LDL) و افزایش لیپوپروتئین با دانسیته بالا (HDL) می‌گردد. این تغییرات سبب تنظیم بالای رسپتورهای LDL کبدی و افزایش کلیرانس آپولیپوپروتئین لیپوپروتئین با دانسیته خیلی کم (LLDL) می‌گردد (۸۴).

بالغین درمان شده GHD افزایش تحمل فعالیت و ورزش را دارند که به دلیل افزایش توده بدنی و بهبود وضعیت لیپید و متابولیسم کربوهیدرات می‌باشد (۸۳و۸۴). درمان به نظر می‌رسد که اثرات مفید روی اندازه بطن چپ قلب و ضربان و برون‌ده قلبی دارد (۸۷). البته کاهش واقعی در ریسک حوادث قلبی عروقی یا مورتالیتیه هنوز ثابت نشده است. بهبودی در سطح انرژی ، اخلاق ، پایداری هیجانی و احساس ایزولاسیون

به طور شایع دیده می شود. شرایط تغذیه ای بیماران که به شدت بیمار هستند و یا کانسر و نارسایی ارگان دارند، مهم ترین عامل پیش آگهی می باشد. از دست دادن پروتئین سبب به هم خوردن نظم مخاطی، نقص پاسخ ایمنی، ترمیم بد و ضعف عضلانی می گردد. کاتابولیسم پروتئین در شرایط عفونت، سوختگی، تروما، جراحی، نارسایی ارگان و عفونت HIV افزایش می یابد. با طولانی شدن شرایط سبب افزایش مریدیه و مرتالیه می گردد (۹۵-۹۹).

هورمون رشد در برخی مطالعات سبب بهبود شرایط تغذیه ای بیماران کاتابولیک شده است (۹۵ و ۹۶). در امریکا مصرف دارو در بیماران AIDS با شرایط ضعف شدید (wasting) به اثبات رسیده است (۹۷). کورس کوتاه مدت هورمون رشد (۱۰ IU/ml/day) سبب افزایش احتباس نیتروژن و سنتز پروتئین و حفظ توده عضلانی می گردد (۹۵).

اکثر مطالعات، اثرات متابولیک مفید را نشان می دهد. اثرات مفید شامل کاهش اقامت بیمارستانی، کاهش مرتالیه در سوختگی و بهبود عملکرد ریوی در بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD)، حفظ قدرت بدنی بعد عمل، تقویت عملکرد قلبی و روده ای و معکوس کردن از دست دادن بافت ها در جریان بیماری HIV می باشد (۹۷ و ۹۸). استفاده از هورمون رشد در بیماران اقامت کرتیکال قابل توجه است. گرچه بایستی توجه به موردی از افزایش مرتالیه در بالغین به شدت بیمار تحت درمان با GH نیز داشت.

عوارض ناخواسته GH: به طور معمول درمان هورمون

رشد در بچه ها، امن می باشد (۱۰۰). مطالعات طولانی مدت در نشان دادن افزایش شیوع بدخیمی با شکست روبرو بوده است. افزایش خوش خیم فشار داخل جمجمه ای (پسودوتومورسربری) و لغزش اپی فیز سرفمور گزارش شده است (۵ و ۱۱). شیوع آنها حدود یک در ۷۰۰ تولد است.

افزایش وزن غیروابسته به احتباس مایعات نیز در برخی بیماران دیده می شود. سایر عوارض پانکراتیت و خال های پیگمانته خوش خیم می باشد (۶ و ۱۱ و ۸۰ و ۱۰۱). عدم تحمل گلوکز و دیابت ملیتوس تیپ II نیز گزارش شده است. ولی ریسک واقعی کم است (۱۰۲). چندین سال قبل گزارشی از ژاپن نشانگر افزایش خطر دوبرابر لوسمی در بچه های درمان شده با GH وجود داشت (۱۰۳). مطالعات وسیع جهانی در نشان دادن این خطر با شکست روبرو بوده است (۶ و ۸۰ و ۱۰۰ و ۱۰۴ و ۱۰۵).

مطالعه اخیر کوهورت روی ۱۸۴۸ بیمار درمان شده با هورمون رشد انسانی در انگلیس بین سال های ۱۹۵۹ تا ۱۹۸۵ نشانگر افزایش خطر کانسرهای کولورکتال و مرتالیه ناشی از بیماری هوجکین و کانسر کولورکتال را نشان می دهد (۱۰۶). در حال حاضر دنیا حدود ۱۰۰۰۰۰ کودک تحت درمان با هورمون رشد هیچ گونه ارتباطی با درمان GH و شیوع کانسر وجود نداشته است (۱۰۵).

سایر عوارض ناخواسته در بالغین شایع تر و شامل احتباس مایعات، آرتراژی، سندرم تونل کارپ، پارستیزی و عدم تحمل گلوکز است (۸۸ و ۸۹). این عوارض گذرا و وابسته به دوز است که با کاهش دوز هورمون رشد پاسخ می دهد.

نتیجه

هورمون رشد برای سال ها داروی بی خطر در بچه های با کمبود هورمون رشد می باشد. در دسترس بودن دارو سبب استفاده وسیع دارو در بیماری های مختلف مرتبط با کوتاهی قد در بچه ها، بالغین با کمبود GH و مطالعات مشاهده ای جهت معکوس کردن شرایط متابولیک و جسمی در پیرها می گردد. اخیراً از اثرات آنابولیک آن در شرایط کاتابولیک استفاده می گردد. به نظر می رسد با تجارب آینده استفاده از هورمون رشد در موارد وسیع تر توسعه یابد.

منابع

- 1) Raben MS. Treatment of a pituitary dwarf with human growth hormone. *J Clin Endocrinol*. 1958; 18: 901-3.
- 2) Sadeghi-Nejad A, Wolfsdorf JI, Senior B. Rare acquired neurological disorders in two patients on long-term human growth hormone (hGH) therapy. First joint meeting of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Pediatric Endocrinology (abstract). 1981. Geneva. Switzerland.
- 3) Underwood LE, Fisher DA, Frasier SD, Gertner JM, Kaplan SL, Kirkland RT, et al. Degenerative neurologic disease in patients formerly treated with human growth hormone. Report of the Committee on Growth Hormone Use of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society May 1985. *J Pediatr*. 1985; 107: 10-12.
- 4) Thorner MO, Vance ML, Laws ER Jr, Horvath E, Kovacs K. The anterior pituitary. In: Wildon JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. 9th edition. Philadelphia: WB.Saunders. 1998; P: 248-340.
- 5) Zeitler P, Solter RH. Disorders of Growth. In: McDermott MT. *Textbook of Endocrine Secrets*. 3rd edition. Philadelphia: Hanley and Belfus. 2001; P: 232-235.
- 6) Rosenfeld RG, Cohen P. Disorders of growth hormone – insulin like growth factor secretion and action. In: Sperling MR. *Textbook of Pediatric Endocrinology*. 2nd edition. Philadelphia: WB.Saunders. 2002; P: 211-288.
- 7) Brook CG. Which children should receive growth hormone treatment. Reserve it for the GH deficient. *Arch Dis Child*. 2000; 83: 176-8.
- 8) Rampy RJ, Lemar HJ. Growth hormone use and abuse. In: McDermott MT. *Textbook of Endocrine Secrets*. 3rd edition. Philadelphia: Hanley and Belfus; 2001; P: 237-240.
- 9) Shalet SM, Toogood A, Rahim A, Brennan BM. The diagnosis of growth hormone deficiency in children and adults. *Endocr Rev*. 1998; 19: 203-23.
- 10) Sizonenko PC, Clayton PE, Cohen P, Hintz RL, Tanaka T, Laron 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: 137-65.
- 11) Rogel AD. Growth hormone. In: *Yearbook of Endocrinology*. St Louis: Mosby. 2001; P: 378-393.
- 12) Tauber M, Moulin P, Pienkowski C, Jouret B, Rochiccioli P. Growth hormone (GH) retesting and auxological data in 131 GH-deficient patients after completion of treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82: 352-6.
- 13) Saenger P. Turner's syndrome. *N Engl J Med*. 1996; 335: 1749-54.
- 14) Rongen-Westerlaken C, Corel L, Van den Broeck J, Massa G, Karlberg J, Albertsson-Wikland K, et al. Reference values for height, height velocity and weight in Turner's syndrome. Swedish Study Group for GH treatment. *Acta Paediatr*. 1997; 86: 937-42.
- 15) Sybert VP. Adult height in Turner syndrome with and without androgen therapy. *J Pediatr*. 1984; 104: 365-9.
- 16) Plotnick L, Attie KM, Blethen SL, Sy JP. Growth hormone treatment of girls with Turner syndrome: the National Cooperative Growth Study Experience. *Pediatrics*. 1998; 102:479-81.
- 17) Lyon AJ, Preece MA, Grant DB. Growth curve for girls with Turner syndrome. *Arch Dis Child*. 1985; 60: 932-5.
- 18) Saenger P. Growth-promoting strategies in Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84: 4345-8.
- 19) Haeusler G, Schmitt K, Blumel P, Plochl E, Waldhor T, Frisch H. Growth hormone in combination with anabolic steroids in patients with Turner syndrome: effect on bone maturation and final height. *Acta Paediatr*. 1996; 85: 1408-14.
- 20) Ranke MB, Lindberg A, Chatelain P, Wilton P, Cutfield W, Albertsson-Wikland K, et al. KIGS International Board. Kabi International Growth Study. Prediction of long-term response to

- recombinant human growth hormone in Turner syndrome: development and validation of mathematical models. KIGS International Board. Kabi International Growth Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 4212-8.
- 21) Carel JC, Mathivon L, Gendrel C, Chaussain JL. Growth hormone therapy for Turner syndrome: evidence for benefit. *Horm Res.* 1997; 48(Suppl 5): 31-4.
- 22) Donaldson MD. Growth hormone therapy in Turner syndrome – current uncertainties and future strategies. *Horm Res.* 1997; 48(Suppl 5): 35-44.
- 23) Rosenfeld RG, Attie KM, Frane J, Brasel JA, Burstein S, Cara JF, et al. Growth hormone therapy of Turner's syndrome: beneficial effect on adult height. *J Pediatr.* 1998; 132:319-24.
- 24) Sas TC, de Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, Jansen M, Otten BJ, Hoorweg-Nijman JJ, et al. Normalization of height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment: results of a randomized dose-response trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 4607-12.
- 25) Tonshoff B, Blum WF, Mehls O. Serum insulin-like growth factors and their binding proteins in children with end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol.* 1996; 10: 269-74.
- 26) Kari JA, Gonzalez C, Ledermann SE, Shaw V, Rees L. Outcome and growth of infants with severe chronic renal failure. *Kidney Int.* 2000; 57: 1681-7.
- 27) Haffner D, Schaefer F, Nissel R, Wuhl E, Tonshoff B, Mehls O. Effect of growth hormone treatment on the adult height of children with chronic renal failure. German Study Group for Growth Hormone Treatment in Chronic Renal Failure. *N Engl J Med.* 2000; 343: 923-30.
- 28) Koch VH, Lippe BM, Nelson PA, Boechat MI, Sherman BM, Fine RN. Accelerated growth after recombinant human growth hormone treatment of children with chronic renal failure. *J Pediatr.* 1989; 115: 365-71.
- 29) Wuhl E, Haffner D, Nissel R, Schaefer F, Mehls O. Short dialyzed children respond less to growth hormone than patients prior to dialysis. German study Group for Growth Hormone Treatment in Chronic Renal Failure. *Pediatr Nephrol.* 1996; 10: 294-8.
- 30) Fine RN, Sullivan EK, Kuntze J, Blethen S, Kohaut E. The impact of recombinant human growth hormone treatment during chronic renal insufficiency on renal transplant recipients. *J Pediatr.* 2000; 136: 376-82.
- 31) Guest G, Berard E, Crosnier H, Chevallier T, Rappaport R, Broyer M. Effects of growth hormone in short children after renal transplantation. French Society of Pediatric Nephrology. *Pediatr Nephrol.* 1998; 12: 437-46.
- 32) Boguszewski M, Albertsson-Wikland K, Aronsson S, Gustafsson J, Hagenas L, Westgren U, et al. Growth hormone treatment of short children born small – for – gestational – age: the Nordic Multicentre Trial. *Acta Paediatr.* 1998; 87: 257-63.
- 33) Karlberg J, Albertsson – Wikland K. Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediatr Res.* 1995; 38: 733-9.
- 34) Fitzhardinge PM, Steven EM. The small-for-date infant. I. Later growth patterns. *Pediatrics.* 1972; 49: 671-81.
- 35) Chaussain JL, Colle M, Ducret JP. Adult height in children with prepubertal short stature secondary to intrauterine growth retardation. *Acta Paediatr (Suppl)* 1994; 399: 72-3.
- 36) Butenandt O, Lang G. Recombinant human growth hormone in short children born small for gestational age. German Study Group. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1997; 10: 275-82.
- 37) de Waal WJ, Hokken-Koelega AC, Stijnen T, de Muinck Keizer-Schrama SM, Drop SL. Endogenous and stimulated GH secretion, urinary GH excretion, and plasma IGF-I and IGF-II levels in prepubertal children with short stature after intrauterine growth retardation. The Dutch Working Group on Growth Hormone. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994; 41: 621-30.
- 38) Deiber M, Chatelain P, Naville D, Putet G, Salle B. Functional hypersomatotropism in small for gestational age (SGA) newborn infants. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989; 68: 232-4.
- 39) Zucchini S, Cacciari E, Balsamo A, Cicognani A,

- Tassinari D, Barbieri E, et al. Final height of short subjects of low birth weight with and without growth hormone treatment. *Arch Dis Child*. 2001; 84: 340-3.
- 40) de Zegher F, Maes M, Gargosky SE, Heinrichs C, Du Caju MV, Thiry G, et al. High-dose growth hormone treatment of short children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81: 1887-92.
- 41) Albanese A, Stanhope R. GH treatment induces sustained catch-up growth in children with intrauterine growth retardation: 7-year results. *Horm Res*. 1997; 48: 173-7.
- 42) Preece MA. Puberty in children with intrauterine growth retardation. *Horm Res*. 1997; 48: 30-2.
- 43) Cassidy SB, Dykens E, Williams CA. Prader-Willi and Angelman syndromes: sister imprinted disorders. *Am J Med Genet*. 2000; 97: 136-46.
- 44) Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, Hanchett JM, Greenswag LR, Whitman BY, et al. Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. *Pediatrics*. 1993; 91: 398-402.
- 45) Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB. Benefits of long-term GH therapy in Prader-Willi syndrome: a 4-year study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87: 1581-5.
- 46) Costeff H, Holm VA, Ruvalcaba R, Shaver J. Growth hormone secretion in Prader-Willi syndrome. *Acta Paediatr Scand*. 1990; 79: 1059-62.
- 47) Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB. Growth hormone improves body composition, fat utilization, physical strength and agility, and growth in Prader-Willi syndrome: A controlled study. *J Pediatr*. 1999; 134:215-21.
- 48) Myers SE, Carrel AL, Whitman BY, Allen DB. Sustained benefit after 2 years of growth hormone on body composition, fat utilization, physical strength and agility, and growth in Prader-Willi syndrome. *J Pediatr*. 2000; 137: 42-9.
- 49) Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB. Sustained benefits of growth hormone on body composition, fat utilization, physical strength and agility, and growth in Prader-Willi syndrome are dose-dependent. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2001; 14: 1097-105.
- 50) Eiholzer U, l'Allemand D. Growth hormone normalises height, prediction of final height and hand length in children with Prader-Willi syndrome after 4 years of therapy. *Horm Res*. 2000; 53: 185-92.
- 51) Lindgren AC, Ritzen EM. Five years of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. Swedish National Growth Hormone Advisory Group. *Acta Paediatr (Suppl)* 1999; 88: 109-11.
- 52) Finkelstein BS, Imperiale TF, Speroff T, Marrero U, Radcliffe DJ, Cuttler L. Effect of growth hormone therapy on height in children with idiopathic short stature: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002; 156: 230-40.
- 53) Hintz RL, Attie KM, Baptista J, Roche A. Effect of growth hormone treatment on adult height of children with idiopathic short stature. Genentech Collaborative Group. *N Engl J Med*. 1999; 340: 502-7.
- 54) Kawai M, Momoi T, Yorifuji T, Yamanaka C, Sasaki H, Furusho K. Unfavorable effects of growth hormone therapy on the final height of boys with short stature not caused by growth hormone deficiency. *J Pediatr*. 1997; 130: 205-9.
- 55) Petryk A, Richton S, Sy JP, Blethen SL. The effect of growth hormone treatment on stature in Aarskog syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1999; 12: 161-5.
- 56) Rizzo V, Traggiai C, Stanhope R. Growth hormone treatment does not alter lower limb asymmetry in children with Russell-Silver syndrome. *Horm Res*. 2001; 56: 114-6.
- 57) Anneren G, Sara VR, Hall K, Tuvemo T. Growth and somatomedin responses to growth hormone in Down's syndrome. *Arch Dis Child*. 1986; 61: 48-52.
- 58) MacFarlane CE, Brown DC, Johnston LB, Patton MA, Dunger DB, Savage MO, et al. Growth hormone therapy and growth in children with Noonan's syndrome: results of 3 year's follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 1953-6.
- 59) Jamieson CR, van der Burgt I, Brady AF, Van Reen M, Elswawi MM, Hol F, et al. Mapping a gene

for Noonan syndrome to the long arm of chromosome 12. *Nat Genet* 1994; 8: 357-60.

60) Hokken-Koelega AC, Stijnen T, de Muinck Keizer-Schrama SM, Blum WF, Drop SL. Levels of growth hormone, insulin-like growth factor-I (IGF-I) and-II, IGF-binding protein-1 and -3, and cortisol in prednisone-treated children with growth retardation after renal transplantation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993; 77: 932-8.

61) Allen DB. Growth suppression by glucocorticoid therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1996; 25: 699-717.

62) Allen DB, Julius JR, Breen TJ, Attie KM. Treatment of glucocorticoid-induced growth suppression with growth hormone. National Cooperative Growth Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83: 2824-9.

63) Quintos JB, Vogiatzi MG, Harbison MD, New MI. Growth hormone therapy alone or in combination with gonadotropin-releasing hormone analog therapy to improve the height deficit in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 1511-7.

64) Sadeghi-Nejad A, Senior B. The treatment of ulcerative colitis in children with alternateday corticosteroids. *Pediatrics*. 1969; 43: 840-5.

65) Sadeghi-Nejad A, Senior B. Adrenal function, growth, and insulin in patients treated with corticoids on alternate days. *Pediatrics*. 1969; 43: 277-83.

66) Mauras N, Beaufere B. Recombinant human insulin-like growth factor-I enhances whole body protein anabolism and significantly diminishes the protein catabolic effects of prednisone in humans without a diabetogenic effect. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995; 80: 869-74.

67) Key LL Jr, Gross AJ. Response to growth hormone in children with chondrodysplasia. *J Pediatr*. 1996; 128: S 14-7.

68) Bridges NA, Hindmarsh PC, Brook CG. Growth of children with hypochondroplasia treated with growth hormone for up to three years. *Horm Res*. 1991; 36 (Suppl 1): 56-60.

69) Nishi Y, Kajiyama M, Miyagawa S, Fujiwara M,

Hamamoto K. Growth hormone therapy in achondroplasia. *Acta Endocrinol*. 1993; 128: 394-6.

70) Bucuvalas JC, Chernausk SD. Growth hormone and cystic fibrosis: good for more than growth? *J Pediatr*. 2001; 139: 616-8.

71) Taylor AM, Bush A, Thomson A, Oades PJ, Marchant JL, Bruce-Morgan C, et al. Relation between insulin-like growth factor-I, body mass index, and clinical status in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 1997; 76: 304-9.

72) Hardin DS, Sy JP. Effects of growth hormone treatment in children with cystic fibrosis: the National Cooperative Growth Study experience. *J Pediatr*. 1997; 131: S65-9.

73) Huseman CA, Colombo JL, Brooks MA, Smay JR, Greger NG, Sammut PH, et al. Anabolic effect of biosynthetic growth hormone in cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol*. 1996; 22: 90-5.

74) Hardin DS, Stratton R, Kramer JC, Reyes de la Rocha S, Govaerts K, Wilson DP. Growth hormone improves weight velocity and height velocity in prepubertal children with cystic fibrosis. *Horm Metab Res*. 1998; 30: 636-41.

75) Hardin DS, Ellis KJ, Dyson M, Rice J, McConnell R, Seilheimer DK. Growth hormone improves clinical status in prepubertal children with cystic fibrosis: results of a randomized controlled trial. *J Pediatr*. 2001; 139: 636-42.

76) Hardin DS, Stratton R, Kramer JC, Reyes de la Rocha S, Govaerts K, Wilson DP, et al. Glucose tolerance in patients with cystic fibrosis. Five-year prospective study. *BMJ*. 1995; 311: 655-9.

77) Slonim AE, Bulone L, Damore MB, Goldberg T, Wingertzahn MA, McKinley MJ. A preliminary study of growth hormone therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2000; 342: 1633-7.

78) Henker J. Therapy with recombinant growth hormone in children with Crohn disease and growth failure. *Eur J Pediatr*. 1996; 155: 1066-7.

79) Simon D, Prieur A, Czernichow P. Treatment of juvenile rheumatoid arthritis with growth hormone. *Horm Res*. 2000; 53(Suppl 1): 82-6.

80) Jameson JL. Growth hormone replacement in

adults with growth hormone deficiency. Harrison's Online 2002 (http://www.harrisonsonline.editorials/ed11392_pol.html).

- 81) Carroll PV, Christ ER, Bengtsson BA, Carlsson L, Christiansen JS, Clemmons D, et al. 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: 382-95.
- 82) de Boer H, Block GJ, Van der veer EA. Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults. Endocr Rev. 1995; 16: 63-8.
- 83) Vance ML, Mauras N. Growth hormone therapy in adults and children. N Engl J Med. 1999; 341: 1206-16.
- 84) Attanasio AF, Bates PC, Ho KK, Webb SM, Ross RJ, Strasburger CJ, et al. Hypopituitary Control and Complications Study International Advisory Board. Human growth hormone replacement in adult hypopituitary patients: long-term effects on body composition and lipid status-3-year results from the HypoCCS Database. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87: 1600-6.
- 85) de Boer H, Blok GJ, Voerman B, de Vries P, Popp-Snijders C, van der Veen E. The optimal growth hormone replacement dose in adults, derived from bioimpedance analysis. J Clin Endocrinol Metab. 1995; 80: 2069-76.
- 86) Salomon F, Cuneo RC, Hesp R, Sonksen PH. The effects of treatment with recombinant human growth hormone on body composition and metabolism in adults with growth hormone deficiency. N Engl J Med. 1989; 321: 1797-803.
- 87) Caidahl K, Eden S, Bengtsson BA. Cardiovascular and renal effects of growth hormone. Clin Endocrinol (Oxf). 1994; 40: 393-400.
- 88) Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: summary statement of the Growth Hormone Research Society Workshop on Adult Growth Hormone Deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 1998; 83: 379-81.
- 89) Gibney J, Wallace JD, Spinks T, Schnorr L, Ranicar A, Cuneo RC, et al. The effects of 10 years of recombinant human growth hormone (GH) in adult GH-deficient patients. J Clin Endocrinol Metab. 1999; 84: 2596-602.
- 90) Rudman D, Feller AG, Nagraj HS, Gergans GA, Lalitha PY, Goldberg AF, et al. Effects of human growth hormone in men over 60 years old. N Engl J Med. 1990; 323: 1-6.
- 91) Johannsson G, Svensson J, Bengtsson BA. Growth hormone and ageing. Growth Horm IGF Res. 2000; 10 (Suppl) : 25-30.
- 92) Rickert VI, Pawlak-Morello C, Sheppard V, Jay MS. Human growth hormone: a new substance of abuse among adolescents? Clin Pediatr. 1992; 31: 723-6.
- 93) Wallace JD, Cuneo RC, Baxter R, Orskov H, Keay N, Pentecost C, et al. Responses of the growth hormone (GH) and insulin-like growth factor axis to exercise, GH administration, and GH withdrawal in trained adult males: a potential test for GH abuse in sport. J Clin Endocrinol Metab. 1999; 84: 3591-601.
- 94) Dall R, Longobardi S, Ehrnborg C, Keay N, Rosen T, Jorgensen JO, et al. The effect of four weeks of supraphysiological growth hormone administration on the insulin – like growth factor axis in women and men. GH-2000 Study Group. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85: 4193-200.
- 95) Jenkins RC, Ross RJ. Growth hormone therapy for protein catabolism. QJM. 1996; 89: 813-9.
- 96) Spies M, Wolf SE, Barrow RE, Jeschke MG, Herndon DN. Modulation of types I and II acute phase reactants with insulin-like growth factor-1/binding protein-3 complex in severely burned children. Crit Care Med. 2002; 30: 83-8.
- 97) Laurence J, Grimison B, Gonenne A. Effect of recombinant human growth hormone on acute and chronic human immunodeficiency virus infection in vitro. Blood. 1992; 79: 467-72.
- 98) Dreimane D, Gallagher K, Nielsen K, Krogstad P, Stiehm ER, Bryson YJ, et al. Growth hormone exerts potent anabolic effects in an adolescent with human immunodeficiency virus wasting. Pediatr Infect Dis J. 1999; 18: 167-9.

- 99) Takala J, Ruokonen E, Webster NR, Nielsen MS, Zandstra DF, Vundelinckx G, et al. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. *N Engl J Med.* 1999; 341: 785-92.
- 100) Blethen SL, Allen DB, Graves D, August G, Moshang T, Rosenfeld R. Safety of recombinant deoxyribonucleic acid-derived growth hormone: The National Cooperative Growth Study experience. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81: 1704-10.
- 101) Bourguignon JP, Pierard GE, Ernould C, Heinrichs C, Craen M, Rochiccioli P, et al. Effects of human growth hormone therapy on melanocytic naevi. *Lancet.* 1993; 341: 1505-6.
- 102) Seminara S, Merello G, Masi S, Filpo A, La Cauza F, D'Onghia G, et al. Effect of longterm growth hormone treatment on carbohydrate metabolism in children with growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998; 49: 125-30.
- 103) Nishi Y, Tanaka T, Takano K, Fujieda K, Igarashi Y, Hanew K, et al. Recent status in the occurrence of leukemia in growth hormone-treated patients in Japan. GH Treatment Study Committee of the Foundation for Growth Science. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 1961-5.
- 104) Swerdlow AJ, Higgins CD, Adlard P, Preece MA. Risk of cancer in patients treated with human pituitary growth hormone in the UK, 1959-85: a cohort study. *Lancet.* 2002; 360: 273-7.
- 105) Growth Hormone Research Society. Critical evaluation of the safety of recombinant human growth hormone administration: Consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 1868-70.
- 106) Swerdlow AJ, Higgins CD, Adlard P, Preece MA. Risk of cancer in patients treated with human pituitary growth hormone UK, 1959-85: a cohort study. *Lancet.* 2002; 360: 273-7.