

Veksthormonmangel: Utredning og oppfølging ved overgangen fra barn til voksen

Robert Bjerknæs^{1,2}, Sylvi Aanderud³ og Dagfinn Aarskog²

¹Seksjon for endokrinologi og metabolisme, Barneklubben og ³Endokrinologisk seksjon, Medisinsk avdeling, Haukeland sykehus, 5021 Bergen

Innledning

Veksthormonmangel hos barn medfører først og fremst vekstretardasjon og forsinket skjelettmotning, men mikropenis og underutviklet ansiktsskjelettet med dyp neserot og frembukkende panne er også typiske kliniske trekk ved tilstanden (1). Kroppsproporsjonene er normale, mens vekt i forhold til lengde vanligvis er lett forøket. Veksthormon er i tillegg til å være vekststimulerende et metabolsk aktivt hormon, og alvorlig veksthormonmangel vil bl.a. gi abdominal fettophopning og tendens til hypoglykemi særlig i neonatalperioden (1). Behandling med rekombinant fremstilt veksthormon medfører god innhentingsvekst, og gir barna utsikter til å oppnå normal sluttlengde (1-3). Klinisk praksis har i mange år vært å avslutte veksthormonbehandlingen når lengdeveksten er nær avsluttet, eller høyden er kommet vel innenfor normal variasjon for voksne (1,2). Erfaringen er at de fleste barn virkelig ser frem til dette tidspunktet da de kan slippe daglige injeksjoner med veksthormon.

I løpet av de siste 10-15 år er det blitt klart at alvorlig veksthormonmangel også har kliniske konsekvenser for voksne (4-6). Symptombildet varierer noe, men de viktigste karakteristika ved veksthormonmangel hos voksne er økt subkutant og visceralt fett, redusert muskelmas-

se, tynn og tørr hud med redusert svette, lav bentetthet, redusert ekstracellulærvolum, redusert myokardfunksjon, moderat forhøyet LDL, redusert fysisk prestasjonsevne og redusert følelse av psykisk velvære (4-6). Flere av disse symptomene synes i alle fall delvis å bli reversert med veksthormonbehandling (4-6), og veksthormonmangel hos voksne er nå godkjent behandlingsindikasjon i en rekke land.

Mens den altoverskyggende målsetning med veksthormonbehandling av barn er å bedre tilvekst og sluttlengde, er fokus for behandlingen av voksne å forebygge og behandle et sammensatt metabolsk syndrom som fortsatt er lite kjent for ungdommene og deres foresatte. Selv om det bare er en liten gruppe av alle de barn som behandles med veksthormon som vil trenge substitusjonsbehandling som voksne, reiser utsiktene til at noen barn skal ha livslang behandling likevel en rekke problemstillinger:

- Hvilke barn skal informeres og forberedes på at de også vil kunne komme til å trenge substitusjonsbehandling etter at de utvokst; med andre ord hvilke barn er risikoindivider for å utvikle et klinisk bilde forenlig med veksthormonmangel som voksne?
- Når skal det skiftes fra høydose vekststimulerende behandling til lavdose voksenbehandling?
- Skal veksthormonbehandlingen avbrytes mellom barnealder og voksenalder, og i tilfelle hvor lenge?
- Hvordan og ved hjelp av hvilke kriterier skal det avgjøres om en ung voksen skal ha veksthormonbehandling?
- Hvor effektiv er substitusjonsbehandlingen av voksne med veksthormonmangel?

¹: Korrespondanse til:
Professor Robert Bjerknæs
Seksjon for endokrinologi og metabolisme
Barneklubben, Haukeland sykehus
5021 Bergen,
Tlf: 55975250
Fax: 55975249
E-post: bjer@haukeland.no

- Hvor hardt skal helsepersonell argumentere for behandling dersom en kompetent ung voksen med veksthormonmangel ikke ønsker å fortsette med daglige injeksjoner?
- Hvordan skal overføringen fra pediater til indremedisiner praktisk legges opp?

I det følgende gjennomgås gjeldende kriterier for veksthormonbehandling av voksne, problemstillingene nevnt over diskuteres og til slutt gis et forslag til retningslinjer for utredning og oppfølging ved overgangen fra barn til voksen.

Diagnose og behandling av veksthormonmangel hos voksne

The Growth Hormone Research Society utarbeidet i 1997 et sett "Consensus Guidelines" for diagnostikk og behandling av veksthormonbehandling hos voksne (7). Hovedtrekkene i denne konsensus er:

Definisjon: Kriteriene for veksthormonmangel hos voksne er bare oppfylt dersom det biokjemisk påvises alvorlig veksthormonmangel hos et individ som samtidig har symptomer på veksthormonmangel (7). Risiko for alvorlig veksthormonmangel øker dersom det er utfall av andre hypofysehormoner. Partiell veksthormonmangel finnes, men videre forskning er nødvendig for å skille denne tilstanden fra fysiologiske årsaker til redusert utskillelse av veksthormon, for eksempel aldring. Det gjenstår å vise at behandling av partiell veksthormonmangel hos voksne har noen nytte.

Biokjemisk diagnose: Pasientene skal testes med insulin-hypoglykemitest (7). Forutsatt at pasientene har fått adekvat substitusjon av andre hormonutfall, og at det oppnås adekvat hypoglykemi under prosedyren, er det denne testen som best skiller veksthormonmangel fra den reduksjon som ses i veksthormonutskillelsen ved adipositas og aldring.

De fleste friske voksne vil respondere på insulin-indusert hypoglykemi med en toppkonsentrasjon av veksthormon $> 5 \mu\text{g/l}$ (dvs. 15 mIE/l om den internasjonale veksthormonstandard IRP 88/624 benyttes). Alvorlig veksthormonmangel hos voksne er internasjonalt og definisjonsmessig satt til en toppkonsentrasjon

$< 3 \mu\text{g/l}$ (9 mIE/l) (3,7). I Norge har en gruppe endokrinologer gått gjennom de internasjonale kriteriene og valgt å sette et noe strengere krav, slik at hos oss er det vanlig å sette grensen for alvorlig veksthormonmangel til en toppkonsentrasjon $< 1,67 \mu\text{g/l}$ (5 mIE/l) (R Jorde, I Følling, H Thordasson, T Schreiner, S Aanderud: Anbefalte retningslinjer for veksthormonbehandling av voksne med hypofysesvikt. Notat, Norsk Endokrinologisk Selskap, 1996, upublisert). I den samme anbefalingen presiseres det også at det ikke skal være målt spontane veksthormonverdier $\geq 5 \text{ mIE/l}$.

Internasjonalt er det enighet om at man hos voksne med sykdom i hypothalamus eller hypofyse og utfall av ett eller flere andre hypofysehormoner trenger bare en test for å etablere diagnosen veksthormonmangel. Alle pasienter som har fått påvist veksthormonmangel som barn skal retestes som voksne, og for å etablere diagnosen isolert veksthormonmangel kreves det utfall i to biokjemiske tester (3,7). Førstevalg vil her være kombinert arginin-insulin test.

Dersom pasienten har hatt kramper eller lider av ischemisk eller annen alvorlig hjertesykdom er det kontraindisert å bruke insulin-hypoglykemitesten. I slike tilfeller synes kombinasjonen av arginin og GHRH å være mest nyttig (7,8). Lav serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) kan dersom det samtidig er utfall av andre hypofysehormoner indikere veksthormonmangel, men det er viktig å understreke at også hos voksne utelukker ikke en IGF-I innen et alders-justert normalområde at pasienten har veksthormonmangel (7).

Hvem skal testes? Bare voksne med tegn på sykdom i hypothalamus eller hypofyse, pasienter som har fått strålebehandling mot kraniet eller pasienter som har fått påvist veksthormonmangel i barnealder skal testes (7). Dette betyr at barn som har fått behandling med veksthormon uten å ha veksthormonmangel (først og fremst barn med Turner syndrom, kronisk nyresvikt og idiopatisk kortvoksthet) ikke skal behandles og dermed heller ikke skal retestes som voksne.

Når det gjelder barn med veksthormonmangel, kompliseres vurderingen av at de fleste i denne gruppen ikke har komplett eller persisterende veksthormonmangel (9). Denne gruppen domineres først og fremst av barn som har util-

strekkelig veksthormonsekresjon til normal vekst (partiell veksthormonmangel), mens barn med forbigående veksthormonmangel og også noen som feilaktig har fått diagnosen partiell veksthormonmangel vil havne i denne gruppen. Dette illustreres best ved at når barn som har fått diagnosen veksthormonmangel restestestet som voksne etter at veksthormonbehandlingen er seponert vil 30-88% ikke lenger fylle kriteriene for veksthormonmangel avhengig av hvilken pasientpopulasjon som testes og hvilken grense som definerer patologi (8,10-12). I tråd med dette er sannsynligheten for at retestingen er normal betydelig større ved isolert veksthormonmangel enn ved strukturell patologi i hypofyse eller hypothalamus og samtidig utfall av andre hypofysehormoner.

Klart de fleste med normal veksthormonrespons ved retesting finnes i gruppen som har fått diagnosen partiell isolert veksthormonmangel (dvs. diagnostisert ved stimulert toppkonsentrasjon av veksthormon rundt 5 µg/l (15 mIE/l) eller lav integrert nattlig eller 24-timers spontan veksthormonsekresjon) (12). Årsakene til dette kan delvis ligge i at grensene for hva som defineres som veksthormonmangel er arbitrære og at reproduktibiliteten av testene er variabel, men i denne gruppen havner også mange barn som testes ved inngangen til puberteten. Det tas da ikke alltid hensyn til at barn med konstitusjonelt forsinket vekst og pubertet normalt har perioder med lav veksthormonutskillelse, og at dette normaliseres når de sentrale strukturer modnes av pubertetshormonene. Barn med forsinket modning skal derfor primes med kjønnssteroider både før veksthormonstimulasjonstester og målinger av spontan veksthormonsekresjon. Dersom dette ikke gjøres vil en rekke barn med denne normalvarianten av vekst bli feildiagnostisert som å ha veksthormonmangel (9). Når så disse retestes etter puberteten er testene normale, og tilstanden feilklassifiseres som forbigående veksthormonmangel. Det er grunn til å minne om at selv om forbigående veksthormonmangel hos barn faktisk kan eksistere, finnes det ingen longitudielle studier som faktisk dokumenterer dette.

Alle tilgjengelige studier sett under ett tyder på at rundt 60% av alle barn som har fått diagnosen veksthormonmangel ikke fyller kriteriene for diagnosen i voksen alder dersom dette betyr at toppkonsentrasjonen av veksthormon

skal være < 5 µg/l (15 mIE/l) (8,9). Om så den internasjonale konsensus på < 3 µg/l (9mIE/l), for ikke å snakke om den norske på 1,67 µg/l (5 mIE/l) (se over) legges til grunn, betyr det at fraksjonen av barn som ikke skal ha veksthormonbehandling som voksne blir betydelig høyere. På denne bakgrunn sier det seg selv at alle barn som har fått diagnosen veksthormonmangel må retestes etter standardisert protokoll før veksthormonbehandling evt. kontinueres i voksen alder (7).

Prinsippene for behandling og oppfølging:

Bare pasienter som har fått påvist alvorlig veksthormonmangel skal behandles. Optimal dose er ennå ikke avklart, men det anbefales å starte med en daglig subkutan dose på 0,15-0,30 mg/d (dvs. 0,45-0,9 IE/d) (7). Unge har behov for høyest startdose. Det anbefales en gradvis opptrapping av dosen på basis av klinisk og biokjemisk effekt, dog ikke hyppigere enn månedlig, til vedlikeholdsdosen som sjelden er høyere enn 0,67-1,0 mg/d (2-3 IE/d).

Behandlingen monitoreres ved nøyaktig anamneseopptak, klinisk undersøkelse, vekt, abdominalomkrets, måling av fettprosent og bentetthet, samt blodlipider (7). Bivirkningene som inkluderer væskeretensjon, leddsmerter, benign intrakraniell hypertensjon og parestesi-er synes i stor grad å være doseavhengige. Regelmessig måling av IGF-I er viktig for å hindre overdosering, og IGF-I skal holdes innenfor normalområdet for alder (7). I opptrappingsfasen bør IGF-I måles månedlig, mens etter vedlikeholdsdosen er nådd er måling av IGF-I en til to ganger årlig tilstrekkelig.

Hvilke barn bør forberedes på at de også kan komme til å trenge substitusjonsbehandling som voksne?

Informasjon til barn og unge om at de kan komme til å trenge substitusjonsbehandling og om at de i så fall ikke kan endelig seponere injeksjonsbehandlingen etter at de utvokst bør i utgangspunktet gis til: 1) Barn med komplett eller alvorlig isolert veksthormonmangel; 2) Barn med utfall også av andre hypofysehormoner; og 3) Barn som har fått strålebehandling mot kraniet. Den høye prosent av barn som har

fått diagnosen veksthormonmangel og som ikke fyller kriteriene for substitusjonsbehandling etter retesting gjør at det er god grunn til å konsentrere informasjonen om behandling i voksen alder til disse gruppene. De fleste barn som må ha daglige injeksjoner oppfatter dette som belastende og gleder seg til at behandlingene kan seponeres.

Når bør vekststimulerende behandling avbrytes og når bør det retestes?

Praksis i Norge har i mange år vært å avslutte veksthormonbehandling av barn når lengdeveksten er avsluttet. Klinisk har dette vært knyttet til at tilveksten det siste år har vært ≤ 2 cm og skjelettalder indikerer at det er ≤ 2 cm igjen å vokse (13). Det har imidlertid også vært åpnet for en tidligere avslutning dersom en akseptabel høyde (innenfor normal variasjon for voksne voksne) er oppnådd (2,9). For barn med Turner syndrom, kronisk nyresvikt eller idiopatisk kortvoksthet er det ingen grunn til å endre en slik praksis. Disse barna har i utgangspunktet normale nivåer av veksthormon, og dermed vil ingen av de metabolske konsekvensene av veksthormonmangel utvikles etter seponering.

Det er mer problematisk å forholde seg til det relativt store antall barn som har fått diagnosen partiell isolert veksthormonmangel, men trolig bør behandlingen også her seponeres på det tidspunkt barnet er utvokst. I denne gruppen vil imidlertid majoriteten sannsynligvis ikke fylle kriteriene for veksthormonbehandling hos voksne ved retesting (12), og man kan da spørre seg om alle disse i det hele tatt skal retestes etter seponering av veksthormon. Det finnes ikke noe enkelt svar på dette. Insulinhypoglykemitesten er ingen indifferent test, og den har klare muligheter for komplikasjoner. Trolig bør man ha en relativt restriktiv praksis for retesting. Det er imidlertid viktig at man i de tilfeller der man unnlater å teste på nytt, informerer både ungdommene og deres foresatte grundig om bakgrunnen for at dette ikke gjøres og om symptomene som kan oppstå ved manifest veksthormonmangel hos voksne. I tillegg bør pasientens faste lege informeres om vurderingene.

Det er derimot betydelig enklere å forholde seg til at alle barn med alvorlig isolert veksthormonmangel, barn med utfall også av andre hypofysehormoner og barn som har fått strålebehandling mot hodet skal retestes med tanke på substitusjonsbehandling i voksen alder. Det er imidlertid ikke endelig avklart når slik retesting bør foretas. Det er en gammel klinisk erfaring at en del barn med alvorlig veksthormonmangel som ledd i hypopituitarisme både kan ha abdominal fettoppbygning og dårlig utviklet muskulatur, og på basis av dette har det i en del tilfeller vært gitt veksthormonbehandling i vekststimulerende doser i en periode også etter at barnet har vært utvokst. I tråd med dette legger enkelte stor vekt på at veksthormon er viktig for benoppbygging, og at behandling ikke bør avbrytes før normal peak bone mass er nådd (8,14). Det er likevel mye som taler for at seponering og retesting for de fleste bør skje rundt tidspunktet der barnet er utvokst (8), men at tidspunktet i særskilte tilfeller kan utsettes noe dersom puberteten har vært svært sen og bentettheten er lav, eller dersom veksthormonbehandling ikke har vært godt gjennomført og barnet dermed er svært preget av sin hypopituitarisme.

Det foreligger imidlertid mer data på hvor lenge det bør gå fra veksthormon er seponert til retesting gir valide resultater (10,15). Gode reproduerbare resultater oppnås i alle fall tre måneder etter at veksthormonbehandling er stoppet, men trolig kan testing skje allerede etter 2-4 uker (3).

Hos pasienter der vedvarende og komplett veksthormonmangel er overveiende sannsynlig, for eksempel ved kraniofaryngeom, kunne det argumenteres for at det er unødvendig med seponering, og at veksthormondosen i disse tilfellene bare skulle nedjusteres etter at veksten var avsluttet. En mulig nytte av dette kunne være at en godt innarbeidet rutine med daglige injeksjoner ikke ble brutt. På den annen side er det mye som taler for at noen unge voksne som har sett fram til en periode uten injeksjoner ville føle at tidligere løfter i så fall brytes, og at dette medfører en manglende mulighet til selv å bestemme over egen helse og livssituasjon. Det at disse unge voksne ikke har noen som helst symptomer på veksthormonmangel for øyeblikket og at fokus så langt hele tiden har vært vekst, kan også være med på å øke skepsis

til fortsatt behandling. Totalt sett, og i tråd med dagens internasjonale anbefalinger (7), skal derfor også unge voksne som har fått diagnostisert alvorlig veksthormonmangel som barn få seponert sin veksthormonbehandling, for så å retestes innen 1-3 måneder.

Hvor lenge bør veksthormonbehandlingen avbrytes før ny behandling igangsettes?

I henhold til den internasjonale konsensus for diagnostikk og behandling av voksne skal det foreligge både kliniske og biokjemiske indikasjonene på veksthormonmangel (7). Unge voksne som har fått veksthormonbehandling for å øke tilveksten har ingen symptomer, og en tilnæringsmåte kunne da være å vente med retesting og evt. oppstart av behandling til symptomer utviklet seg. På den annen side kan det argumenteres for at om en ung voksen har hypofysesvikt med multiple hormonutfall er

det svært ulogisk å substituere alle andre hormoner til og med uten noen form for reevaluering, mens veksthormon skal seponeres i lang tid i påvente av at mangelsymptomer skal utvikle seg. Det er derfor god grunn til å ha en differensiert holdning til når veksthormonbehandling skal reinnsattes.

Pasienter som overveiende sannsynlig vil ha veksthormonmangel som voksne (for eksempel pasienter som i barnealder har fått påvist komplett isolert veksthormonmangel, alvorlig veksthormonmangel som ledd i hypofysesvikt eller som har fått strålebehandling mot hodet) og som ved retesting svarer med en toppkonsentrasjon $< 3 \mu\text{g/l}$ (9 mIE/l) (evt. i henhold til norske kriterier $< 1,67 \mu\text{g/l}$ (5 mIE/l)) bør trolig gjenoppta veksthormonbehandling uten videre pause (9,16).

Det finnes imidlertid i dag ingen placebo-kontrollerte studier som viser at veksthormonbehandling av unge som har fått diagnostisert veksthormonmangel som barn, forebygger utvikling av symptomer hos voksne. Dette har gjort at enkelte har foreslått at alle pasienter

Tabell 1

Veksthormonmangel: Forslag til prosedyre ved overføring fra pediater til indremedisiner¹

Pediater:

Forsikrer seg om at barnet er utvokst

Lengdemåling; Rtg. skjelettalder.

Kontrollerer hypofysefunksjon

Blod: TSH, F-T4, ACTH, Kortisol, Prolaktin, FSH, LH, Testosteron eller Østradiol, IGF-I;
Urin: Osmolalitet eller spesifikk vekt i morgenprøve;
Annet: Vurder MR hypothalamus og hypofyse.

Optimaliserer evt. annen hormonbehandling

Seponerer veksthormon

Henviser til indremedisiner

NB! Kun barn med dokumentert veksthormonmangel.

Indremedisiner:

Retester med tanke på veksthormonmangel

Insulin-hypoglykemitest eller kombinert arginin-insulin test.

Kontrollerer blodlipider

Kolesteroler og triglycerider.

Kontrollerer bentetthet

DEXA.

Vurderer gjeninnsetting av veksthormon

¹: Modifisert fra (3,7,9).

(selv de med lav stimulert toppkonsentrasjon av veksthormon) skal observeres i minst fem år, mens kroppssammensetning, blodlipider og fysisk yteevne følges (8). I pediatrien ville trolig ingen starte veksthormonbehandling selv etter manglende respons på en insulin-hypoglykemitest med mindre det samtidig var dårlig tilvekst, forsinket skjelettalder, lav IGF-I og mangel på andre forklaringer på kortvokstheten. Sammenholdt med dette kan det synes fornuftig ikke å gjeninnsette behandling på basis av resultatet av en stimulasjonstest alene, men heller å vente på fysiologiske forandringer som følger av seponert veksthormonbehandling. En slik avventende holdning bør i alle fall kunne vurderes for pasienter som i barnealder har fått påvist idiopatisk isolert veksthormonmangel, og som således ikke har klare disponerende faktorer for utvikling av veksthormonmangel i voksenalder (8,9).

Hvor sterkt skal helsepersonell argumentere for behandling om en ungdom ikke er motivert?

Selv om det er mer og mer klart at substitusjonsbehandling har en rekke gunstige effekter for voksne med veksthormonmangel, vil nok en del personer med høy risiko for å utvikle symptomer være svært lite motivert for videre behandling etter at de er utvokst. Bakgrunnen kan være plagene med daglige injeksjoner så vel som lovnadene om at behandlingen skulle avsluttes nå veksten var over. I slike tilfeller bør det legges stor vekt på å: 1) Gi grundig informasjon også om muligheten for langtidsbivirkninger; 2) Avtale en lang, men klart definert medikamentpause; 3) Få samlet objektive basisdata omkring vekt, abdominalomkrets, bentetthet, IGF-I, o.a. som kan brukes når diskusjonen kommer opp på nytt; 4) Forsikre pasienten om at gjeninnsetting av veksthormon blir å betrakte som prøvebehandling; 5) Sørgje for videre oppfølging av pasienten; og 6) Være forberedt på å måtte akseptere og respektere at en kompetent og velreflektert ung person kan ha andre synspunkter på nytten av veksthormonbehandling hos voksne enn det legen har.

Forslag til retningslinjer for overføring fra pediater til indremedisiner

Det er viktig at det etableres et fast samarbeid med endokrinolog, og at både pediater og indremedisiner vet hvem som har ansvar for hva i forbindelse med overgangen fra barn til voksen (Tabell 1) (3,7,9,14,16). Kun barn med tidligere påvist veksthormonmangel skal henvises til indremedisiner. Pediatren skal før overføring ha kartlagt den kliniske situasjonen godt. Barnet skal være utvokst, dokumentert både med lengdemålinger og bestemmelse av skjelettalder. Alle hypofyseakser skal være kontrollert og evt substitusjonsbehandling med thyroksin, kjønns hormoner, kortison eller annet optimalisert. Det bør vurderes om det er behov for å kontrollundersøke hypofyse og hypothalamus med MR (3). Deretter seponeres veksthormon og barnet henvises til indremedisiner for vurdering med tanke på retesting og evt gjeninnsetting av veksthormonbehandling. Indremedisiner kontrollerer blodlipider og bentetthet.

Oppsummering

Konsekvensene av alvorlig veksthormonmangel og effektene av substitusjonsbehandling med veksthormon er klare. Det er likevel bare en liten del av alle barn som er behandlet med veksthormon i barnealder som har persistente alvorlig veksthormonmangel og som skal behandles som voksne. Alle barn skal seponere veksthormonbehandling rundt tidspunktet når de er utvokst. Retesting med tanke på veksthormonsekresjon kan utføres i løpet av få måneder etter seponering, mens påvisning av kliniske og biokjemiske konsekvenser av veksthormonmangel med undersøkelser av kroppssammensetning, blodlipider, fysisk utholdenhet og livskvalitet vil kreve ett eller flere års observasjon. Vi foreslår at hovedprinsippet ved overgangen fra barn til voksen blir at pediatren seponerer veksthormon og henviser, mens indremedisinen retester og evt gjeninnsetter behandling. Utvelgelse av pasienter til substitusjonsbehandling med veksthormon i voksen alder representerer like store diagnostiske, behandlingsmessige og etiske utfordringer som det å behandle barn med veksthormonmangel.

Referanser

1. Knudtzon J, Aarskog D. Veksthormon 1991. *Pediatrik Endokrinologi* 1991;5:2-26.
2. Aagenæs Ø, Aarskog D, Dahl-Jørgensen K, et al. Indikasjoner for veksthormonbehandling i Norge. *Pediatrik Endokrinologi* 1993;7:34.
3. Juul A, Bernasconi S, Chatelain P, et al. Diagnosis of growth hormone (GH) deficiency and the use of GH in children with growth disorders. *Hormone Res* 1999;51:284-99.
4. De Boer H, Blok GJ, van der Veen EA. Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults. *Endocr Rev* 1995;16:63-86.
5. Attanasio A, Lamberts SWJ, Matranga AMC, et al. Adult growth hormone (GH)-deficient patients demonstrate heterogeneity between childhood onset and adult onset before and during human GH treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:82-8.
6. Carrol PV, Christ ER, Bengtsson BÅ, and the members of the Growth Hormone Research Society Committee. Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: A review. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:382-95.
7. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: Summary statements of the Growth Hormone Research Society Workshop on adult growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:379-81.
8. de Boer H, van der Veen EA. Why retest young adults with childhood-onset growth hormone deficiency? *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2032-6.
9. Allen DB. Issues in the transition from childhood to adult growth hormone therapy. *Pediatrics* 1999;104:1004-9.
10. Cacciari E, Tassoni P, Cicognani A, et al. Value and limits of pharmacological and physiological tests to diagnose growth hormone deficiency and predict therapy response: First and second retesting during replacement therapy of patients defined as GH deficient. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1663-9.
11. Tauber M, Molin P, Pienkowski C, Jouret B, Rochiccioli P. Growth hormone (GH) retesting and auxiological data in 131 GH-deficient patients after completion of treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:352-56.
12. Toogood AA, Shalet SM. Diagnosis of severe growth hormone (GH) deficiency in young adults who received GH replacement therapy during childhood. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1997;423:117-20.
13. Knudtzon J, Aarskog D. Avslutning av veksthormonbehandling. *Pediatrik Endokrinologi* 1991;5:69.
14. Stanhope R. Transfer from the pediatric endocrinologist. *Clinical Courier* 1997;16:1-2.
15. Wacharasindhu S, Cotterill AM, Camacho-Hübner C, Besser GM, Savage MO. Normal growth hormone secretion in growth hormone insufficient children retested after linear growth. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;45:553-6.
16. Christensen JS. Transition of the GHD pediatric patient to adult endocrinology: How and when? *Clinical Courier* 1997;16:2-3.