

**LASTEN KASVUHORMONIHOITO JA IGF-1:N YHTEYS HOITO-  
VASTEeseen**

Aki Sahlman  
Tutkielma  
Lääketieteen koulutusohjelma  
Itä-Suomen yliopisto  
Terveystieteiden tiedekunta  
Lääketieteen laitos / lastentaudit  
Syyskuu 2014

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, Terveystieteiden tiedekunta  
Lääketieteen laitos  
Lääketieteen koulutusohjelma  
SAHLMAN, AKI: Lasten kasvuhormonihoito ja IGF-1:n yhteys hoitovasteeseen  
Opinnäytetutkielma, 42 sivua  
Tutkielman ohjaaja: professori Jarmo Jääskeläinen  
Syyskuu 2014

Avainsanat: kasvuhormonihoito, lapset, pituuskasvu, IGF-1

**Tutkimuksen tarkoitus:** Tutkimuksen tarkoituksena oli tarkastella IGF-1-pitoisuuden korrelaatiota kasvuhormonihoitoa saaneiden lasten kasvuun.

**Menetelmät:** Tutkimus koostui 16 kasvuhormonihoitoa saaneesta lapsesta (iän mediaani 9.1 vuotta, vaihteluväli 1.2–16.1 vuotta). Potilaiden kliiniset tiedot haettiin Kuopion yliopistollisen sairaalan (KYS) sähköisistä potilastietojärjestelmistä.

**Tulokset:** Kasvuhormonivalmisteen annoksen mediaani hoidon alussa oli 32.1 µg/kg/vrk (26.7–41.5) ja 21 hoidon alusta 32.3 µg /kg/vrk (22.1–40.4). Hoidon aloitusta edeltäneen vuoden aikana tutkittavien pituuden mediaani laski 0.1 SDS (muutoksen vaihteluväli -1.3–0.3 SDS). Ensimmäisten 21 hoitokuukauden aikana pituuden kasvun mediaani oli 0.75 SDS (vaihteluväli 0,57–1,10 SDS). Nousu oli tilastollisesti merkittävä ( $p < 0.05$ ). Vain yhdessä tapauksessa suhteellinen pituus laski hoidon aikana.

Iänmukaisiin viitearvoihin suhteutettu seerumin IGF-1-pitoisuus ei korreloinut 6 kuukauden seurantavälien (3–9 kk, 9–15 kk, 15–21 kk) kasvuun merkittävästi. Tämä johtui todennäköisesti pienestä potilasmäärästä.

**Yhteenveto:** KYSin kasvuhormonihoitoa saavat lapset näyttävät hyötävän pituuskasvun osalta hoidosta merkittävästi. IGF-1-pitoisuuden korrelaatio hoitovasteeseen ja annettuun kasvuhormonimäärään jäi kuitenkin tilastollisesti merkityksettömäksi.

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND, Faculty of Health Sciences School of Medicine

SAHLMAN, AKI: Growth hormone treatment in children and IGF-1 correlations to treatment

Thesis, 42 pages

Tutors: MD, Professor Jarmo Jääskeläinen

September 2014

Key words: growth hormone treatment, children, height, IGF-1

**Objective** Objective of the study was to study the relation of IGF-1 -concentration to growth hormone treatment and to the change in height during the treatment.

**Patients** The study consisted of 16 children treated with growth hormone (age median was 9.1 years, range 1.2-16.1). The clinical information of the patients was extracted from Kuopio University Hospital's (KYS) patient database.

**Results** Median of the growth hormone dosage at the beginning of the treatment was 32.1 µg/kg/d (26.7–41.5) and 21 months from the initiation it was 32.3 µg /kg/vrk (22.1–40.4). Median on the height of the children included in the study decreased by 0.1 SDS (range -1.3–0.3 SDS) during a year before the treatment onset. Median of the rise in height during the first 21 month after the onset was 0.75 SDS (range 0.57–1.10). The rise was statistically significant ( $p < 0.05$ ). The height decreased only in one child during the treatment. IGF-1 -concentrations did not have a statistically significant correlation with the rise in height. This was probably due to the small and variable sample.

**Conclusion** The children treated in KYS clearly benefit from the growth hormone therapy. IGF-1 -concentration did not correlate with the dosage to the growth hormone or with the treatment response.

## SISÄLLYS

1	JOHDANTO.....	5
2	KIRJALLISUUSKATSAUS.....	6
	2.1 Lapsen kasvu.....	6
	2.2 Lapsuuden kasvun säätely.....	8
	2.2.1 Kasvuhormonia vapauttava hormoni ja somatostatiini.....	8
	2.2.2 Kasvuhormonin sitojaproteiini ja -reseptori.....	9
	2.2.3 Kasvuhormoni ja insuliininkaltaiset kasvutekijät 1 ja 2.....	9
	2.2.4 Insuliininkaltaisten kasvutekijöiden sitojaproteiinit.....	12
	2.2.5 Insuliininkaltaisten kasvutekijöiden reseptorit .....	12
	2.2.6 Kasvuruston kehitys ja parakriininen säätely.....	14
	2.2.7 Kasvuruston hormonaalinen säätely.....	14
	2.3 Lyhytkasvuisuutta aiheuttavat kasvuhormoni-IGF-1-järjestelmään liittyvät tekijät.....	15
	2.3.1 Häiriöt kasvuhormoni-IGF-järjestelmän primäärit häiriöt.....	15
	2.3.2 Syndroomiin liittyvät tekijät.....	16
	2.3.3 Ympäristötekijöiden aiheuttamat kasvuhäiriöt.....	18
	2.3.4 Munuaisten vajaatoiminta.....	18
	2.3.5 Ruuansulatuselinten häiriöt.....	19
	2.3.6 Sisäeritysrauhasten häiriöt.....	19
	2.3.7 Kasvuhormoniresistenssi.....	19
	2.3.8 Idiopaattinen lyhytkasvuisuus.....	20
	2.4 Kasvuhormoniin liittyvän lyhytkasvuisuuden seulonta ja diagnostiikka..	21
	2.5 Kasvuhormonihoito, hoidon indikaatiot ja seuranta .....	23
	2.5.1 Hoidon indikaatiot .....	23
	2.5.2 Hoito.....	23
	2.5.3 Hoidon sivuvaikutukset.....	24
	2.5.4 Seuranta ja ennuste.....	25
3	AINEISTO JA MENETELMÄT.....	27
4	TULOKSET .....	30
5	POHDINTA.....	33
	LÄHTEET.....	36

## 1. JOHDANTO

Geeniteknologisesti valmistettua kasvuhormonia on ollut saatavilla Suomessa vuodesta 1985 alkaen (Sievi 1997). Vaikeiden kasvuhormonin puutosten lisäksi kasvuhormonihoitoa käytetään myös Turnerin oireyhtymässä, kasvuhormonin osittaisissa puutostiloissa, raskauden kestoon nähden pienikokoisena syntyneillä lapsilla, idiopaattisessa vaikeassa lyhytkasvuisuudessa, Prader-Willin syndroomaa sairastavilla, munuaisten vajaatoimintaan liittyvässä kasvun hidastumassa ja harvinaisemmin tiettyjen muiden sairauksien aiheuttaman sekundaarisen lyhytkasvuisuuden hoidossa.

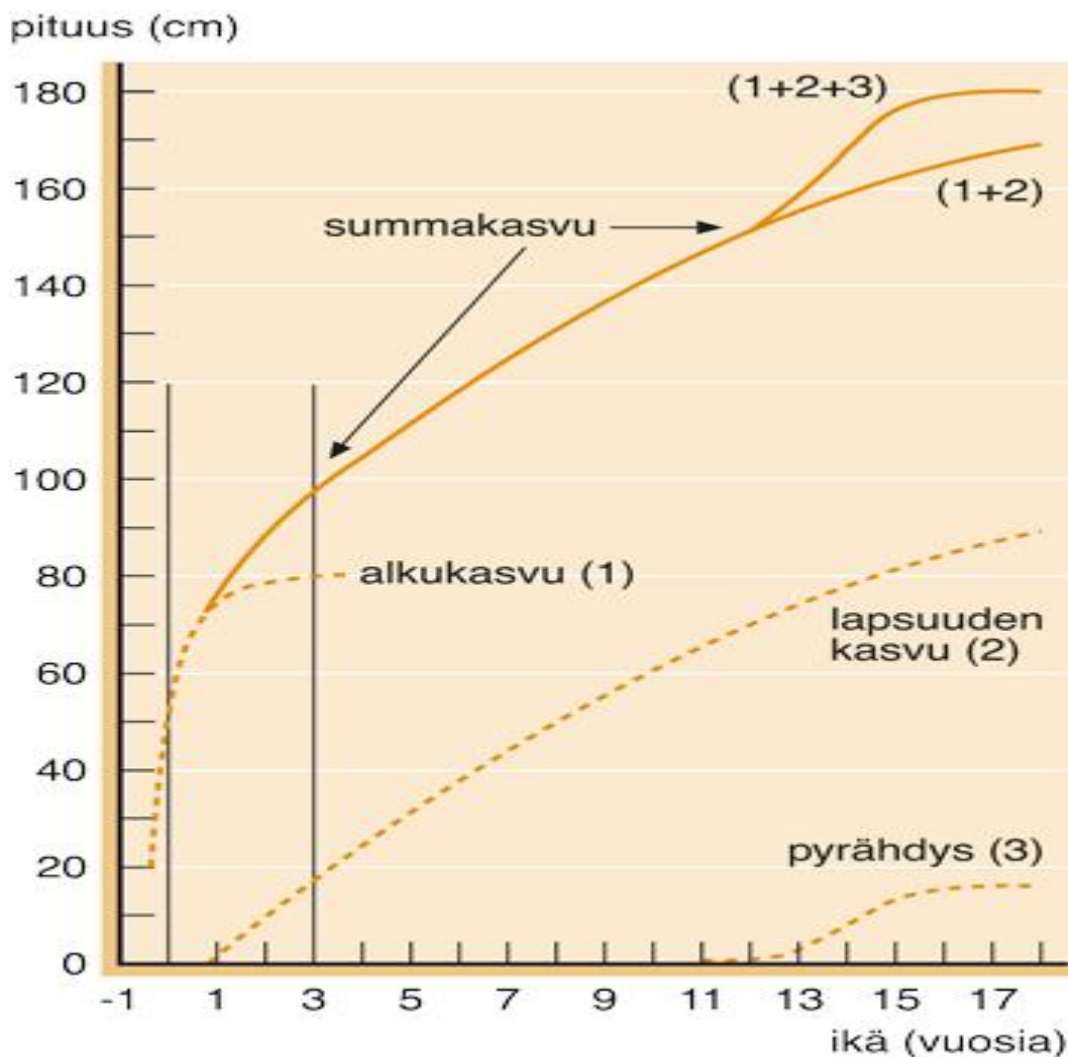
Kasvuhormoni on aivolisäkkeestä erittyvä peptidihormoni, jonka vaikutukset välittyvät pääosin insuliininkaltaisten kasvutekijöiden (insulin-like growth factor, IGF) kautta (Woods ym. 1996, Välimäki ym. 2009, Argogiannis ym. 2014). Kasvuhormoni stimuloi maksan IGF-synteesiä, ja IGF-1:n seerumitasot ovat riippuvaisia kasvuhormonin erityksestä ja kuvastavat melko hyvin eritetyn kasvuhormonin määrää (Cohen ym. 2002, Välimäki ym. 2009, Argogiannis ym. 2014). Tähän perustuu IGF-1:n käyttö kasvuhormonin vajauksen diagnostiikassa ja seurannassa.

Tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida annetun kasvuhormonihoiton vastetta pituuskasvuun ja seerumin IGF-1-pitoisuuksien korrelaatiota kasvuvasteeseen. Lisäksi työssä tarjoutui mahdollisuus tarkastella KYSin lastenendokrinologian poliklinikan hoitokäytäntöjä.

## 2. KIRJALLISUUSKATSAUS

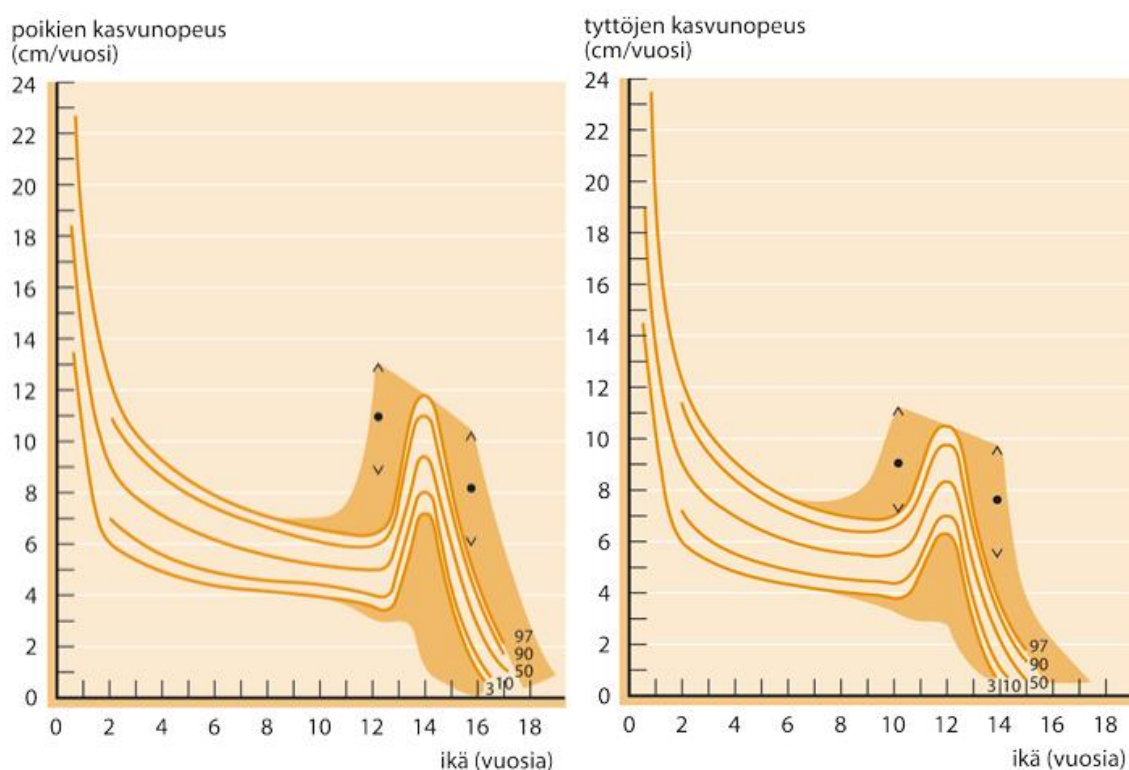
### 2.1 Lapsen kasvu

Syntymän jälkeen kasvuun liittyy kolme vaihetta: imeväisiän (infancy), lapsuuden (childhood) ja murrosiän (puberty) kasvu. Tämä ns. ICP-malli on esitetty kuvassa 1. Jokaisessa kasvun vaiheessa on omanlainen kasvun säätelyjärjestelmä, ja eri vaiheissa kasvu voi häiriintyä eri syistä. (Karlberg, Engström ym. 1987, Karlberg, Fryer, ym. 1987)



Kuva 1. Poikien ICP-käyrästään perustuva kaavio. (Välimäki ym. 2009)

Prenataalivaiheessa pituuskasvuvauhti on keskimäärin 1.2–1.5 cm/vko, mutta se vaihtelee paljon ja hidastuu jyrkästi heti syntymän jälkeen. Ensimmäisten kahden elinvuoden aikana kasvu on keskimäärin 15 cm/vuosi ja hidastuu tasolle n. 6 cm/vuosi keskilapsuudessa (kuva 1) (Kronenberg ym. 2008). Optimaalisissa olosuhteissa lapsi kasvaa ns. kasvukanavassa, jolloin suhteellinen pituus pysyy samana lapsen koko kasvukauden ajan. Mikäli vastasyntyneen suhteellinen pituus poikkeaa odotuspituudesta suuresti, tapahtuu ns. kasvukanavan hakemista, mikä on huomioitava pituuskäyrää tulkittaessa (Välimäki ym. 2009).



Kuva 2. Tyttöjen ja poikien kasvunopeus eri ikävuosina. (Välimäki ym. 2009)

Imeväisiän nopea kasvu ulottuu 2–3 ikävuoteen asti. Tämän kanssa päällekkäisesti alkaa 0.5–1.5-ikävuodesta alkaen lapsuuden kasvu, joka on tasaista ja tasaisesti hidastuvaa, kunnes 6–8 vuoden iässä todetaan ns. keskilapsuuden kasvupyrähdys, jolloin kasvu hieman kiihtyy. (Välimäki ym. 2009)

70–90 % aikuispituudesta on geneettisesti määräytyvää ja periytyvää; ravinnonsaanti, ympäristövaikutukset, sairauksien kesto ja vakavuus sekä muut sosioekonomiset tekijät vaikuttavat kuitenkin yksilön kykyyn hyödyntää geneettisesti periytynyt kasvupotentiaali. (Liu ym. 2005)

## **2.2 Lapsuuden kasvun säätely**

Kasvua säätelee samanaikaisesti monta eri hormonijärjestelmää. Kilpirauhashormonit ovat välttämättömiä kasvuhormonin eritykselle ja lapsen kasvulle kaikissa kasvuvaiheissa. Imeväisiän kasvuvaiheen jälkeen kasvun päättymiseen asti on kasvuhormonin ja insuliininkaltaisten kasvutekijöiden (IGF) muodostama säätelyjärjestelmä lapsen kasvun kannalta keskeisin. Niiden vaikutuksia lisää puberteetin aikana sukupuolihormonierityksen lisääntyminen. (van der Eerden ym. 2003, Kronenberg ym. 2008)

### **2.2.1 Kasvuhormonia vapauttava hormoni ja somatostatiini**

Hypotalamuksesta erittyvien kasvuhormonia vapauttavan hormonin (GHRH) ja somatostatiinin (SS) eritystä säätelee hypotalamuksen, ylemmän keskushermoston ja verenkierron muodostama signaaliverkosto (Mayo ym. 2000, Frohman ym. 2000).

GHRH:n erityksen lisääntyminen lisää kasvuhormonin eritystä ja vähentää SS:n eritystä aivolisäkkeestä. Vastaavasti kasvuhormoni ja insuliininkaltaiset kasvutekijät vähentävät kasvuhormonin eritystä aivolisäkkeestä lisäämällä SS:n eritystä sekä mahdollisesti myös vähentämällä GHRH:n eritystä. GHRH vaikuttaa kasvuhormonin eritykseen myös edistämällä somatotrooppien erilaistumista. (Välimäki ym. 2009)



### **2.2.2 Kasvuhormonin sitojaproteiini ja reseptori**

Kasvuhormonireseptorin geeni sijaitsee kromosomissa 5p13.1. Siihen kuuluu 10 eksonia ja se koodittaa 620 aminohaposta koostuvaa solukalvoreseptoria, jota on lähes kaikissa kudoksissa. (Kronenberg ym. 2008)

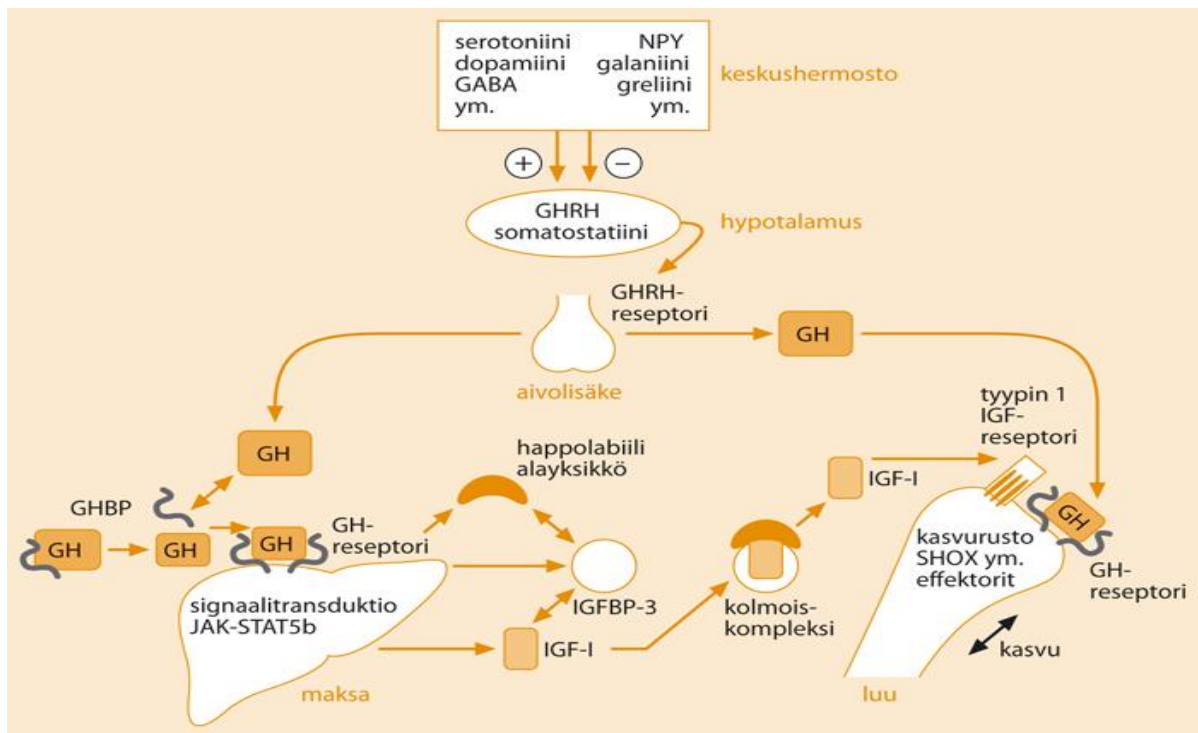
Reseptorin solunulkoinen osa muodostaa kasvuhormonin sitojaproteiinin (GHBP), joka sitoo noin 45 % kiertävästä kasvuhormonista. Pidentynyt puoliintumisaika johtuu ilmeisesti vähentyneestä glomerulusfiltraatiosta. Lisäksi GHBP muuttaa kasvuhormonin sitoutumista reseptoriinsa. GHBP-tasot kuvastavat kasvuhormonireseptorien määrää, ja alentunut taso voi liittyä kasvuhormoniresistenssiin. Tason määrittäminen seerumissa voi auttaa tunnistamaan kasvuhormonireseptorin rakennepoikkeavuudesta johtuvan kasvuhormoniresistenssin. Kuitenkaan normaali GHBP-taso ei poissulje kasvuhormoniresistenssiä, sillä intrasellulaarisiin mutaatioihin ja dimerisaatiohäiriöihin kasvuhormonireseptorissa liittyy myös kasvuhormoniresistenssi mutta normaali GHBP-taso. (Kronenberg ym. 2008, Välimäki ym. 2009)

Kasvuhormonireseptorin aktivaatioon kuuluu kasvuhormonin sitoutuminen reseptoriin ja kahden reseptorin yhteenliittyminen (dimerisoituminen) solukalvolla. Kasvuhormonin signaalin siirtymisjärjestelmä solun sisällä välittyy JAK-2-molekyylin ja STAT 5b (Signal Transducer and Activator of Transcription) -proteiinin muodostaman signaalipolun kautta. (Le Roith ym. 2001)

### **2.2.3 Kasvuhormoni ja insuliininkaltaiset kasvutekijät I ja II (IGF-1 ja IGF-1I)**

Sekä kasvuhormoni että IGF-1 ovat tarpeellisia maksimaalisen lineaarisen kasvun saavuttamiseksi: molemmat hormonit lyhentävät solusyklin kestoa lepäävissä ja proliferoivissa kondrosyyteissä. Lisäksi ne vähentävät kondrosyyttien hypertrofisen erilaistumisjakson pituutta. (Robson ym. 2002, Wang ym. 2004)

Kuvassa 3 esitetään kasvuhormonin, IGF-1:n ja kasvuruston muodostama säätelyjärjestelmä. Kasvuhormoni stimuloi IGF-1-synteesiä maksassa ja suoraan kohdekudoksessa. Verenkierrossa IGF-1 muodostaa sitojaproteiinin ja happolabiilin alayksikön kanssa kolmoiskompleksin, jonka ansiosta IGF:n puoliintumisaika pidentyy (Välimäki ym. 2009). Kasvuhormoni stimuloi myös suoraan lepäävien kondrosyyttien solujakautumista ruston kasvulevyn reservialueella. Näiden kondrosyyttien IGF-1-eritys samalla lisääntyy ja IGF-1-reseptorimäärä kasvaa. Kasvuhormonireseptorin ekspressiota taas lisäävät kasvuhormoni, kilpirauhashormonit ja glukokortikoidit. Paikallisesti syntetisoitu IGF-1 sitten parakriinisesti lisää kondrosyyttien jakautumista ruston proliferatiivisella alueella ja tukee niiden erilaistumista ja siirtymistä hypertrofiselle vyöhykkeelle. Maksan verenkiertoon erittämä IGF-1 on luultavasti myös tarpeellinen optimaaliseen kondrosyyttien jakautumiseen. (Yakar S ym. 2002)

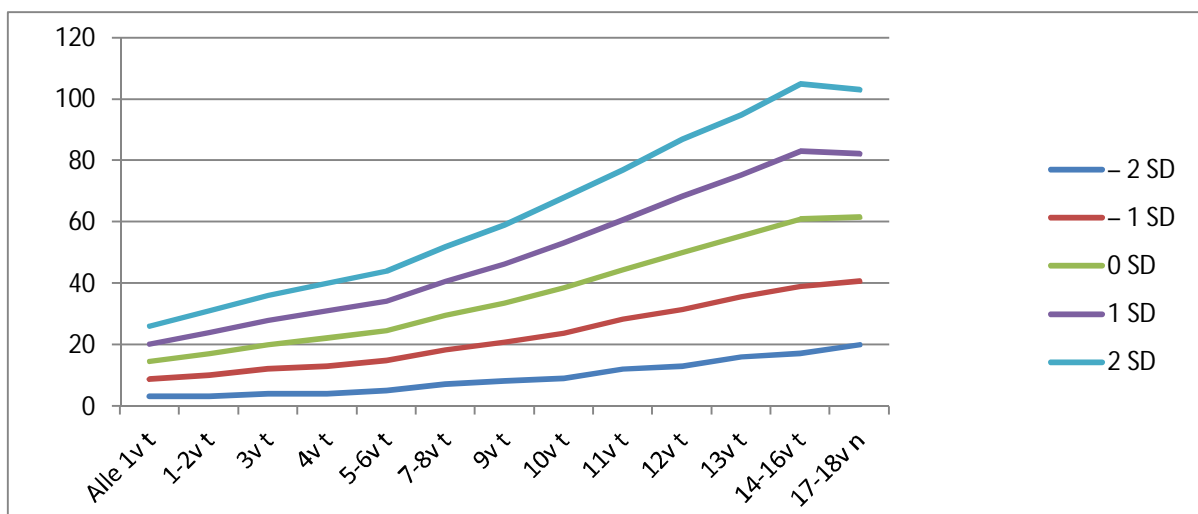
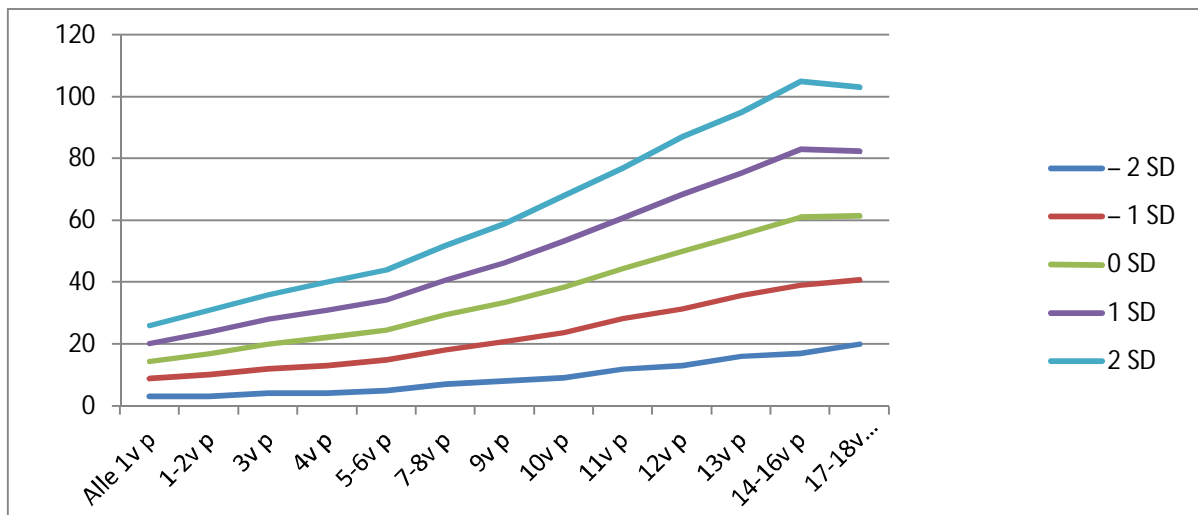


Kuva 3. Kasvuhormoni (GH)-IGF-1-kasvurusto-järjestelmä. (Välimäki ym. 2009)

Kasvuhormonin vaikutus välittyy pääasiassa insuliininkaltaisten kasvutekijöiden (IGF) kautta, mutta kasvuhormonilla on myös IGF:stä riippumattomia vaikutuksia, joista osa jopa päinvastaisia kuin IGF:llä. (Kronenberg ym. 2008)

IGF-1 on yksiketjuinen 70 aminohaposta koostuva peptidihormoni. IGF-2 sen sijaan koostuu 67 aminohaposta. Aminohapporakenteeltaan näillä kahdella on noin 50 %:n yhtäläisyys keskenään ja proinsuliinin kanssa. (Kronenberg ym. 2008)

Vastasyntyneellä IGF-1-tasot seerumissa ovat matalia. Tasot nousevat murrosiän loppuun asti, jolloin ne ylittävät aikuisten tasot 2–3-kertaisesti (kuva 4). Ne korreloivat paremmin murrosiän kehitysasteen tai luustoiän kuin kalenteri-ään kanssa. 20.–30. ikävuoden jälkeen seerumin IGF-1-pitoisuus alkaa laskea. IGF-2-tasot vastasyntyneellä noin 50 % aikuisten tasosta, ja aikuisten taso saavutetaan jo yhden vuoden iässä. Tämän jälkeen tasot seerumissa eivät juuri muutu. (Välimäki ym. 2009)



Kuva 4 IGF-1-viitearvot seerumissa eri ikävuosina tytöillä ja pojilla. Kuvaaja tehty Itä-Suomen laboratoriokeskuksen verkko-ohjekirjan viitearvoista.

IGF-2:lla on luultavasti oma roolinsa kasvulevydynamiikassa, sillä hiirillä, joilta IGF-1 oli vaimennettu, IGF-2:n ekspressio lisääntyi lepäävillä ja proliferatiivisilla kasvulevyvyöhykkeillä. (Wang ym. 2004)

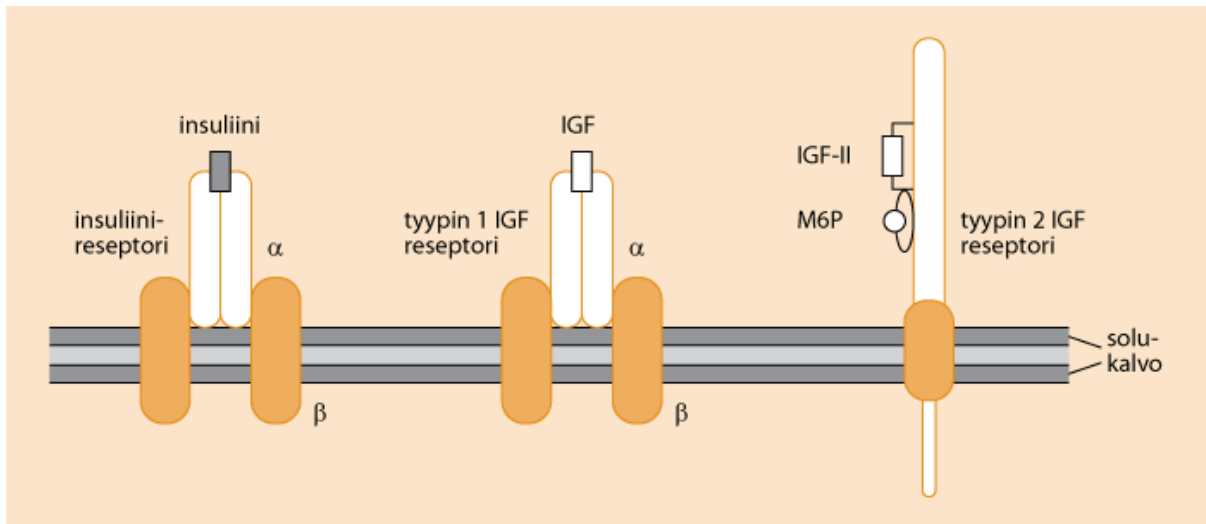
#### **2.2.4 Insuliininkaltaisten kasvutekijöiden sitojaproteiinit**

IGF:t muodostavat spesifisten sitojaproteiinien kanssa komplekseja, jotka pidentävät IGF:ien puoliintumisaikaa verenkierrassa, kuljettavat IGF:t kohdesoluille ja muuntavat IGF:ien ja niiden reseptorien välistä interaktiota. Yleisin (noin 75–80 % kaikista komplekseista) on muoto, jossa IGF-1 on sitoutunut IGFBP-3:een ja 88 kDa:n kokoiseen happolabiiliin alayksikköön (acid label subunit, ALS). IGF:n sitoutuminen sitojaproteiiniin pidentää IGF:n puoliintumisaikaa veressä 10 minuutista (IGF-1 yksin) 1–2 tuntiin (IGF-1 + IGFBP-3) ja 12–15 tuntiin (IGF-1 + IGFBP-3 + ALS). Suuren koon vuoksi (150 kDa) kompleksi ei pääse poistumaan verenkierrosta, jolloin puoliintumisaika pitenee. IGF:ien affiniteetti sitojaproteiineihin on suurempi kuin reseptoreihinsa. IGFBP:t vaikuttavat suoraan IGF-välitteisen vaikutuksen vahvuuteen pienentämällä tai lisäämällä vapaan IGF:n määrää (Baxter ym. 1989, Leong ym. 1992, Barreca ym. 1995). IGFBP-3 on määrällisesti merkittävin IGF:n sitojaproteiini. Sen määrää lisäävät kasvuhormoni ja IGF-1. IGFBP-3:lla on myös IGF:stä riippumattomia soluvaikutuksia (Villaudy ym. 1991).

#### **2.2.5 Insuliininkaltaisten kasvutekijöiden reseptorit**

IGF-1 sitoutuu kohde-elimessä rakenteellisesti hyvin erilaisiin tyyppin 1 - ja 2 IGF -reseptoreihin. Lisäksi IGF-1 sitoutuu insuliinireseptoriin (Hintz ym. 1972). Tämä selittää IGF:ien insuliininkaltaiset biologiset vaikutukset. Tyyppin 1 -reseptorit välittävät IGF-1:n kasvua stimuloivat vaikutukset. Hormonaalisten vaikutusten lisäksi IGF-1:llä on myös paikallisia vaikutuksia (Hintz ym. 1972, Oh ym. 1993).

Tyypin 1 -reseptori on rakenteellisesti insuliinireseptorin kaltainen; se muodostuu kahdesta disulfidifisilloin toisiinsa kiinnittyneestä hormonia sitovasta  $\alpha$ -alaysiköstä ja kahdesta transmembraanisesta  $\beta$ -alaysiköstä. Intraselulaarinen tyrosiinikinaasiosa on rakenteellisesti samanlainen. Tyypin 1 IGF-reseptori sitoo sekä IGF-1:ä että IGF-2:a. Nämä molemmat ligandit lisäksi aktivoivat reseptorin tyrosiinikinaasin samalla tavalla. Insuliini taas kilpailee sitoutumisesta tyypin I IGF-reseptoriin, muttei se sitoudu lainkaan tyypin 2 IGF-reseptoriin. (Le Roith ym. 1995)



Kuva 5. Insuliinireseptori, sekä IGF tyyppi 1- ja 2 -reseptorit. (Välimäki ym. 2009)

Tyypin 2 IGF-reseptori on rakenteeltaan täysin erilainen tyypin 1 reseptoriin nähden: intraselulaarinen tyrosiinikinaasiosa puuttuu eikä muutakaan tunnettua signaalitransduktiomekanismia ole (kuva 5). Syytä, miksi reseptori sitoo sekä IGF-2:a että mannoosi-6-fosfaattia sisältäviä proteiineja, ei tiedetä. Insuliinia reseptori ei sido lainkaan ja sen affiniteetti IGF-2:een on suurempi kuin IGF-1:een. (Kornfeld 1987, MacDonald ym. 1988 ja Kronenberg ym. 2008)

Näyttäisi todennäköiseltä, että IGF-1:n ja IGF-1-reseptorin eri isotyypit, useat IGF-1-reseptorin toimintaa koordinoivat solukalvon integraaliset proteiinit sekä solun toimintaa ja kohdegeenien ilmentymistä välittävät solunsisäiset signaalin siirtymisjärjestelmät voivat olla myös yhteydessä aikuispituuden määräytymiseen. (Clemmons ym. 2003)

### **2.2.6 Kasvuruston kehitys ja parakriininen säätely**

Luuston kasvu on pituuskasvussa keskeisessä asemassa. Kasvu tapahtuu epifyysin ja metafyyysin välissä olevassa kasvurustossa. Kasvurustossa on kolme erilaista luutumisen- sekä rustosolujen vyöhykettä. Lepäävät kondrosyytit ovat epifyysiä lähinnä. Nämä ensin jakaantuvat, sitten erilaistuvat ja hypertrofioituvat ja lopuksi kuolevat. Joka vyöhykkeellä on oma säätelyjärjestelmänsä. Lepovyöhykkeen kondrosyyttien ekspressoima Indian Hedhog-proteiini (Ihh) lisää paratyreoideahormonin kaltaisen peptidin (parathyroid-related peptide, PTHrP) ilmentymistä periartikulaarisissa kondrosyyteissä. PTHrP ylläpitää proliferoituvien kondrosyyttien jakaantumista osassa estäen samalla kondrosyyttien erilaistumista ja hypertrofiaa. (Strewler 2000, Van der Eerden ym. 2003)

### **2.2.7 Kasvuruston hormonaalinen säätely**

Veren kasvuhormonipitoisuuden ja lapsen prepubertaalisen kasvun välillä on melko vahva positiivinen korrelaatio (Argogiannis ym. 2014).

Kilpirauhashormonit ovat välttämättömiä kasvuhormonin eritykselle ja lapsen kasvuille kaikissa kasvuvaiheissa (Välimäki ym. 2009). Trijodityroniini (T3) on erityisen tärkeä lepäävien kondrosyyttien progressiivisessa erilaistumisessa proliferaatiiviseksi kondrosyyteiksi, kondrosyyttien hypertrofiassa ja kasvulevyn verisuonituksen kehityksessä (Robson ym. 2002).

Estrogeeni on tärkein sukupuolihormoneista puberteetin kasvupyrähdyksessä ja ruston kasvulevyn fuusioitumisessa (van der Eerden ym. 2003). Androgeenit vaikuttavat kondrosyyttien kypsymiseen lähinnä konvertoituessaan estrogeeniksi (Vandersheuren ym. 2004).

Glukokortikoidireseptoreita ekspressoidaan proliferoivissa ja hypertrofisissa kondrosyyteissä, missä glukokortikoidit tehostavat niiden erilaistumista, inhiboivat proliferaatiota ja kiihdyttävät niiden apoptoosia (Robson ym. 2002). Glukokortikoidit vaikuttavat suoraan

kondrosyyttiin ja vähentävät kasvuhormonireseptoria, IGF-1:ä ja IGF-1-reseptoria koodaavien geenien ekspressoita. Lisäksi ne vähentävät IGF-1:n välittämää DNA-synteesiä muuttamalla IGFBP-synteesiä ja vähentämällä intrasellulaarista tyrokseenin konversiota T3:ksi (Robson ym. 2002, van der Eerden ym. 2003).

### **2.3. Lyhytkasvuisuutta aiheuttavat kasvuhormoni-IGF-1-järjestelmään vaikuttavat tekijät**

#### **2.3.1 Kasvuhormoni-IGF-järjestelmän primäärit häiriöt**

Kasvuhormonin vaikutukset välittyvät pääasiallisesti IGF-1:n kautta. IGF-1:n tuotanto ja erityy ovat vastaavasti vahvasti riippuvaisia kasvuhormonista. Toisaalta monissa erilaisissa kasvuhormoniresistensseissä IGF-1:n tuotanto on vähentynyt kasvuhormonierityksen ollessa normaali. (Välimäki ym 2009)

Mutaatiot aivolisäkkeen kehitykseen sikiökaudella vaikuttavissa transkriptiotekijöissä voivat aiheuttaa aivolisäkkeen hormonipuutoksia. Kliinisesti merkittävimmät geenivirheet ovat geneeissä HESX1, PROP1, POUF1(Pit1), LHX3 ja LHX4. Näistä kaikki saavat aikaan erilaisen joukon hormonipuutoksia, mutta näistä kaikki johtavat jonkinasteiseen kasvuhormonin puutokseen. (Dattani ym. 1998, Wu ym. 1998, Bhangoo ym. 2006)

Kasvuhormonin vajeus on useimmin idiopaattinen. Se voi olla täydellinen tai osittainen, erillinen tai osa laajempaa aivolisäkkeen tai hypotalamuksen poikkeavuutta. Arviolta 2/3 idiopaattisista hypopituitarismitapauksista liittyy perinataalivaiheen häiriöön. Etiologiana pidetään perinataalista hypotalamusvauriota, mikäli GHRH (kasvuhormonia vapauttava hormoni) -stimulaatio aiheuttaa näillä potilailla kasvuhormonieritysvasteen. Syysuhde voi olla myös päinvastainen. Idiopaattiseen kasvuhormonivajeeseen voi liittyä pään MRI-tutkimuksessa löydettäviä rakenteellisia poikkeamia aivolisäkkeessä. (Välimäki ym. 2009)

Aivokasvaimet ja niiden hoito ovat merkittävä hypotalamisen insuffisienssin ja sitä kautta kasvuhormonin erityksen häiriön aiheuttaja (Costin 1979). Yleisin on kraniofaryngeooma ja toiseksi yleisin optikusgliooma. (Välimäki ym. 2009)

Pään sädehoito on yleistynyt orgaanista lasten hypopituitarismia aiheuttava syy. Sädeannos ja sen osa-annosten määrä korreloivat suoraan vajuksen vaikeusasteen kanssa. Vajaus voi ilmaantua vähitellen useiden vuosien kuluessa. (Kronenberg ym. 2008)

Periytyviä erillisiä kasvuhormonin vaikutuksen vajaustiloja tunnetaan neljä, tyypit IA, IB, II ja III. Useimmat tapaukset ovat sporadisia. Hoitovaste kasvuhormonihoitoon on hyvä kaikilla paitsi tyypin IA -tapauksissa. Kaikissa tyypeissä IGF-1- ja kasvuhormonipitoisuudet ovat hyvin matalat, tyypissä IA kasvuhormonitaso on käytännössä mittaamattoman matala (Procter ym, 1998, Mullis 2005, Välimäki ym. 2009). Molekulaariset muutokset GHRH-reseptoria ja kasvuhormonia koodittavissa geeneissä voivat aiheuttaa isoituja kasvuhormonivajauksia. Deleetiot ja mutaatiot kasvuhormonia koodaavassa geenissä periytyvät autosomaalisesti resessiivisesti, autosomaalisesti dominantisti tai liittyneenä X-kromosomiin (Vnencak-Jones ym. 1988, Maheshwari ym. 1998).

### **2.3.2 Syndroomiin liittyvät**

Turnerin syndroomaan kuuluu intrauteriininen kasvuhäiriö, hidas imeväisiän kasvu ja viivästynyt lapsuuden kasvun käynnistyminen. Murrosiän kasvupyrähdys puuttuu myös (Kronenberg ym. 2008). Suhteellinen pituus keskilapsuudessa on -2 – -3 SD ja aikuisena -4 SD odotuspituutta pienempi. SHOX-geenin haploinsuffiensi on merkittävin kasvun häiriöön vaikuttava tekijä (Ross ym. 2001). Suurimmalla osalla kasvuhormoni- ja IGF-1-tasot ovat lapsuudessa normaalit, mutta kasvuhormonin vähentynyt erityis voidaan todeta 8. ikävuoden jälkeen. Tämä taas todennäköisesti johtuu sukupuolisteroidien vähentyneestä erityksestä (Ross ym. 1985).



Autosomianomaliaissa prenataalisen kasvun häiriö on yleinen. Downin syndrooma on luultavasti yleisin kromosomaalinen sairaus, johon liittyy kasvuhäiriö. Downin syndroomaan liittyvässä kasvuhäiriössä on viitettä IGF-1:n vajauksesta, mutta kasvun häiriintyminen johtuu luultavasti suuremmalta osin epifyysisten kasvulevyjen biokemiallisista poikkeavuuksista. (Kronenberg ym. 2008)

Noonanin oireyhtymään liittyy postnataalinen kasvuhäiriö. Esiintyvyys on arviolta 1:1000 – 1:2500 vastasyntyntä. Ainakin viiden eri geenin mutaation on kuvattu aiheuttavan tämän ilmiön. Mutaatio geenissä PTPN11 liittyy noin puoliin tapauksista. PTPN11-mutaatioon liittyy myös osittainen kasvuhormoniresistenssi ja korkeat kasvuhormonitasot. (Tartaglia ym. 2001, Kosaki ym. 2002, Jongmans ym. 2004)

Mulibrey-nanismi kuuluu suomalaiseen tautiperintöön. Potilaita on Suomessa noin 90. Diagnoosi selviää keskimäärin 2-vuotiaana, jolloin pituus on yleensä n. -4 SD. Kasvuhormonihoito nopeuttaa pituuskasvua, mutta vaikutukset aikuispituuteen ovat vähäisiä (luokkaa 0,6 SD). (Välimäki ym. 2009)

Silver-Russellin syndrooman ilmiöön kuuluu prenataalisen kasvuhäiriön lisäksi imeväisiän huono kasvu. Tämä johtuu maternaalisten kasvua jarruttavien geenien yliekspressiosta. Aikuispituus on keskimäärin noin -4 SD. (Davies ym. 1988, Kronenberg ym. 2008)

Prader-Willin syndroomalle ominaisen lyhytkasvuisuuden ajatellaan johtuvan kasvuhormonin puutoksesta, sillä siihen liittyy obesiteetista huolimatta hidas kasvunopeus, seerumin matala IGF-1-pitoisuus ja pienet kädet ja jalat. (Bray ym. 1983, Välimäki ym. 2009)

Cushingin syndroomaan liittyy hidastunut pituuskasvu. Tämä välittyy liiallisen glukokortikoidimäärän häiritessä normaalia luun metaboliaa, inhiboimalla osteoblastien aktiivisuutta ja lisäämällä luun resorptiota (Reid ym. 1989, Allen ym. 1992, Giustina ym. 1995).

### 2.3.3 Ympäristötekijöiden aiheuttamat kasvuhäiriöt

Emotionaalinen deprivatio voi johtaa toistaiseksi tuntemattomalla mekanismilla kasvun häiriöön. Äärimmäisessä muodossa tämä voi johtaa hypopituitarismin taudinkuvaan, jolloin pituuskasvu voi täysin loppua. Kasvuhormonia erittyy tavallista vähemmän, mutta myös vaste kasvuhormonihoidolle on huono. Myös muita aivolisäkehormoneja voi erittyä tavallista heikommin. Hoitona on ensisijaisesti rakastava ja hyväksyvä ympäristö. (Powell ym. 1967, Blizzard ym. 1992, Välimäki ym. 2009)

Maailmanlaajuisesti aliravitseminen on suurin lyhytkasvuisuuden syy (Kronenberg ym. 2008). Ravitsemukselliset tekijät ovat myös ensimmäisen ikävuoden aikana kasvun kannalta keskeisiä, ja vaikuttavat voimakkaasti kasvuun. Aliravitsemustilassa kasvun hidastuminen on mukautumisreaktiona mielekäs ja elimistö säästää ravinteita elintärkeisiin tarpeisiin. Kroonisissa sairauksissa aliravitseminen on yleinen löydös (Välimäki ym. 2009).

### 2.3.4 Munuaisten vajaatoiminta

Kaikki tilat, jotka heikentävät munuaisten toimintaa, voivat aiheuttaa kasvuhäiriön. Pituusvajeeseen liittyy uremian vaikeusasteen lisäksi liitännäisongelmina D-vitamiinin puutos, metabolinen asidoosi, munuaisperäinen osteodystrofia ja hoidot, joista erityisesti glukokortikoidihoito. Kasvuhormonipitoisuudet ureemisilla potilailla ovat korkeita, sillä erityisesti tapahtuu ensisijaisesti munuaisten kautta. Lisäksi kasvuhormoniresistenssin vuoksi IGF-1-tasot ovat matalia ja siten kompensatorisesti kasvuhormonin erityisesti aivolisäkkeestä on hieman lisääntynyttä. IGF-sitojaproteiinien korkeiden pitoisuuksien vuoksi potilailla on myös IGF-1-resistenssi. (Kohaut 1995, Kuizion ym. 1999, Kronenberg ym. 2008)

### **2.3.5 Ruuansulatuselimiin liittyvät**

Keliakiasta johtuva kasvuhäiriö on melko yleinen; laajat meta-analyysit paljastivat sen syyksi 1,7–8,3 %:ssa kasvuhäiriöistä (Välimäki ym. 2009). Kasvuhäiriö voi olla ensimmäinen keliakian oire (Mayer 1992).

Kasvuhormonin erityis on useimmissa suolistoperäisissä kasvuhäiriöissä lisääntynyt ja kaikissa aliravitsemuksen muodoissa IGF-1:n tuotanto on vähentynyt (Soliman ym. 1986, Mayer 1992). Tämä osoittaa kasvuhormoniresistenssin olevan tärkeä mekanismi kasvuhäiriön patogeneesissa.

### **2.3.6 Sisäeritysrauhasiin liittyvät**

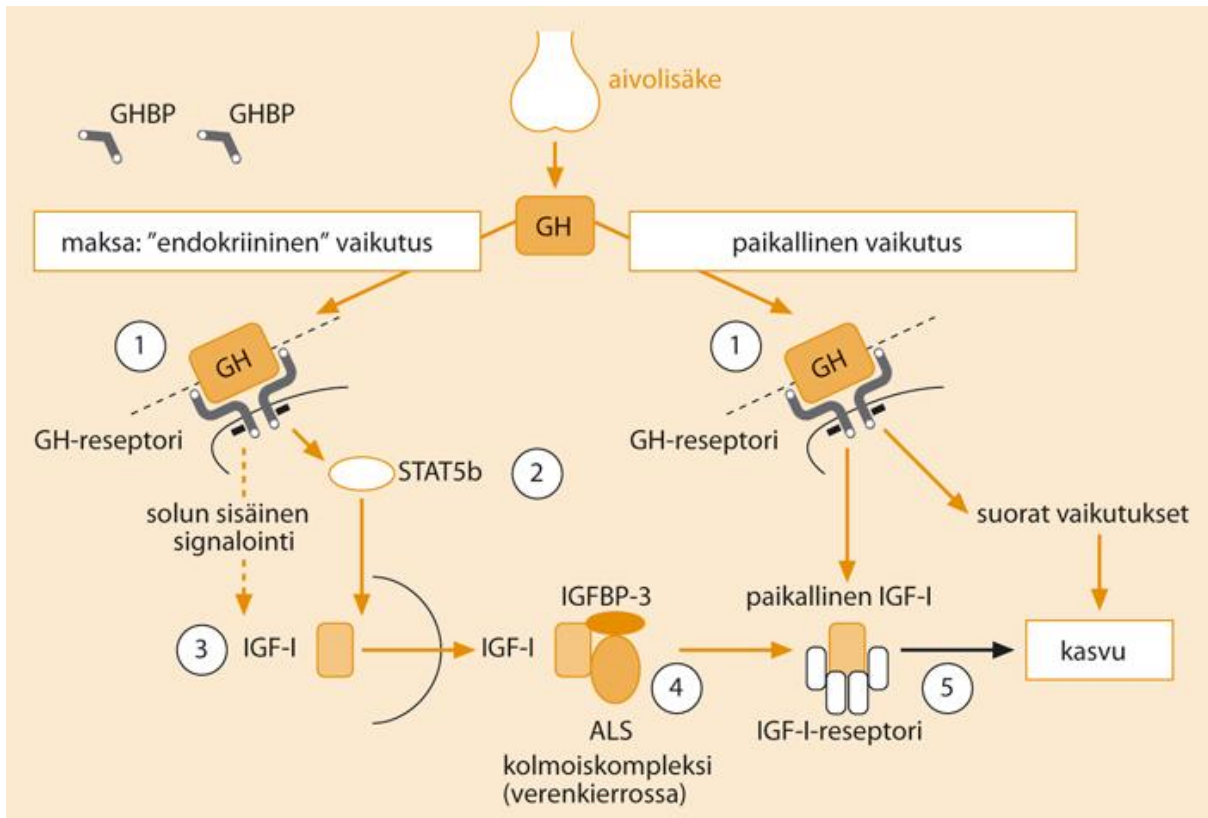
Hypotyreoosi vähentää kasvuhormonin eritystä aivolisäkkeestä, mutta toisaalta hidastaa kasvua myös suorien kasvurustovaikutusten kautta. Postnataalisesti hypotyreoosi voi aiheuttaa hyvin merkittävää kasvuhäiriötä ja jopa kasvunpysähdyksen (Kronenberg ym. 2008). Useimmiten samalla suhteellinen paino taittuu ylöspäin. Kasvuiässä hypotyreoosi hidastaa aina sairaalloisesti kasvua (Välimäki ym. 2009).

Fysiologista suurempi glukokortikoidipitoisuus hidastaa kasvua inhiboimalla osteoblastien aktiivisuutta ja lisäämällä luun resorptiota (Reid ym. 1989, Allen ym. 1992, Giustina ym. 1995). Mm. glukokortikoidihoito, lisämunuaiskasvain tai Cushingin tauti voivat olla syitä suurentuneiden pitoisuuksien taustalla.

### **2.3.7. Kasvuhormoniresistenssi**

Primaariset kasvuhormoniresistenssit voidaan luokitella viiteen tyyppiin: 1) kasvuhormonireseptorigeenin defektit, 2) kasvuhormonin signaalitransduktiodefektit, 3) primaariset

IGF-1-synteesin defektit, 4) ALS:n puutos ja 5) tyypin 1-IGF-reseptorin defekti (kuva 6). Hankinnaiseen kasvuhormoniresistenssiin johtavia tiloja ovat kasvuhormonireseptori- ja kasvuhormonivasta-aineet, huono ravitsemustila, maksasairaudet ja krooniset sairaudet. (Kronenberg ym. 2008, Välimäki ym. 2009)



Kuva 6. Numerot viittaavat kasvuhormoniresistenssiin johtaviin defekteihin: 1) kasvuhormonireseptorin defekti, 2) kasvuhormonireseptorin signaalitransduktion defektit (STAT5b:n puutos, 3) IGF-1:n puutos, 4) ALS:n puutos, 5) tyypin 1 IGF-reseptorin defektit. (Välimäki ym. 2009)

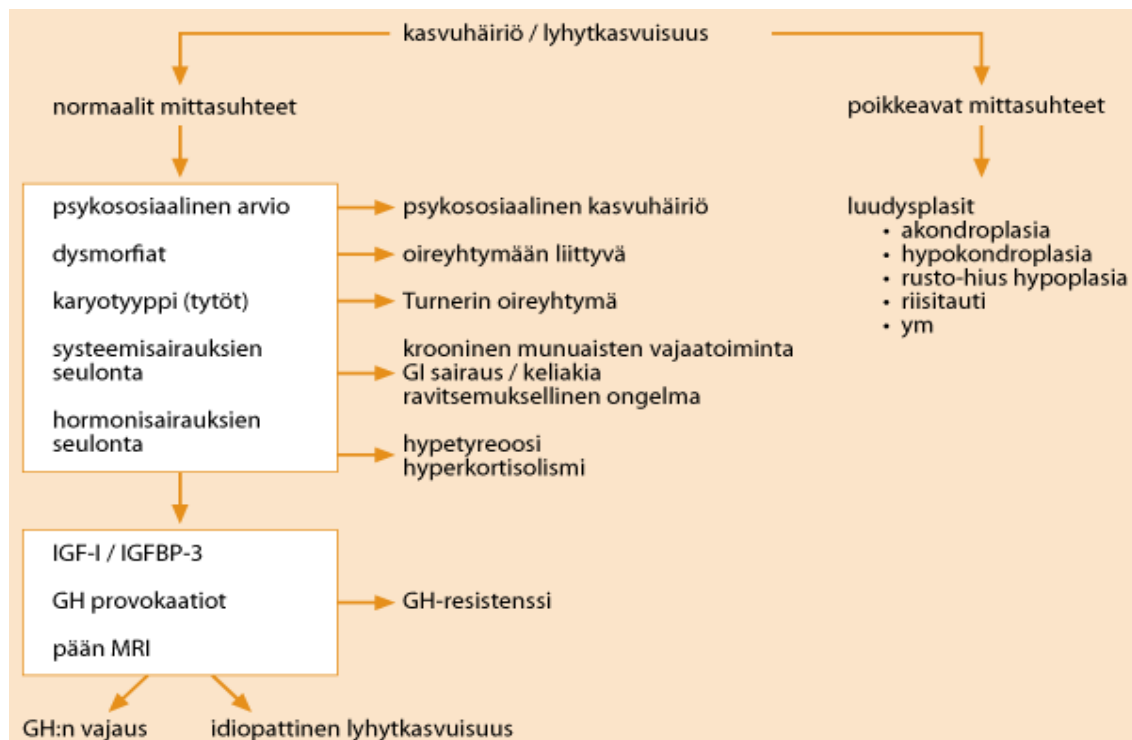
### 2.3.8 Idiopaattinen lyhytkasvuisuus

Idiopaattisesta lyhytkasvuisuudesta puhutaan, kun muuta syytä lyhytkasvuisuudelle ei tutkimuksissa saada selville ja suhteellinen pituus on alle -2 SD. Etiologialtaan tapaukset ovat hyvin heterogeenisiä. Luultavimmin suurimmalla osalla diagnoosin saavista on jokin kasvuhormoni-IGF-kasvurusto-järjestelmän defekti, jonka seurauksena kasvuhormonin erityis tai sen vaikutus on tavallista heikompi. Diagnoosin päätyy saamaan noin 60–80 % kaikista alle -2 SD -mittaisista lapsista. Yleisyyteen vaikuttaa myös, kuinka aktiivisesti

diagnoosia haetaan, ja vaikuttaa siltä, että pojat pitävät lyhytkasvuisuutta tyttöjä haittaavampana, sillä valtaosa diagnosoiduista on poikia. (Rosenfeld ym. 2004, Välimäki ym. 2008)

## 2.4 Kasvuhormoniin liittyvän lyhytkasvuisuuden seulonta, diagnostiikka ja hoidon indikaatiot

Suomen sosiaali- ja terveysministeriön suositusten mukaan alle yksivuotiaat käyvät neuvolatarkastuksessa 8 kertaa, 1–2-vuotiaat neljä kertaa ja sitä vanhemmat alle kouluikäiset lapset kerran vuodessa. Neuvolakäynnillä mitataan käytännössä aina paino ja pituus. Lähtökohta on lyhyen tai hitaasti kasvavan lapsen kasvukäyrän tarkastelu. Pituusseulan raja-arvo Suomessa on alle 2.7 SD-yksikköä odotuspituudesta. Seula rikkoontuu myös, jos suhteellisen pituuden muutos tietyssä ajassa rikkoo sallitun muutoksen rajat. Tämän jälkeen tarkastellaan sitä, onko kasvuhäiriö synnynnäinen vai onko kasvu taittunut ja ovatko lapsen mittasuhteet normaalit. Jaotteluun vaikuttavat mm. kasvuhäiriön alun ajankohta ja se, onko lapsen istumakorkeuden suhde kokonaispituuteen normaali. Kuvassa 7 on esitetty alustava diagnostinen jaottelu kaavakuvana. (Välimäki ym. 2009)



Kuva 7. Kasvuhäiriön diagnostiikan kaavakuva. (Välimäki ym. 2009)

Suomessa Kela edellyttää, että kasvuhormonin puutoksen diagnoosi ja kasvuhormonihoiton erityiskorvattavuus perustuvat tarkan kasvuarvion lisäksi plasman kasvuhormonipitoisuuden määrittämiseen stimulaatiokokeen yhteydessä. (Välimäki ym. 2009)

Tavallisimmin kasvuhormonin eritystä tutkitaan erilaisilla farmakologisilla provokaatiokokeilla, joita on yli 30 erilaista. Suositeltavia ovat arginiini-, klonidiini-, glukagoni-, insuliini- ja L-dopa-provokaatiokokeet. Provokaatiokokeissa noin 20 % normaaliväestöstä saa viitealuetta alhaisemman satunnaistuloksen. Tämän vuoksi yleensä vaaditaan kaksi provokaatiokoetta. Jos provokaatiokokeessa saavutettu kasvuhormonin huippupitoisuus jää alle tason 10 µg/l, pidetään sitä alentuneena. Kirjallisuuden mukaan kasvuhormonivajeen tunnistamiseen voidaan käyttää myös plasman kasvuhormonipitoisuuden vuorokausikäyrää. Myös virtsan kasvuhormonieritys saattaa auttaa diagnostiikassa. Alentunut tulos hyvin standardoidussa plasman IGF-1-pitoisuuden määrittämisessä on vahva todiste kasvuhormonivajauksesta yli 6-vuotiailla. Eri keskusten tulosten keskinäinen täsmävyys on osoittautunut kehnoksi, joten määrittämenetelmän tarkka standardointi on hyvin tärkeää. (Välimäki ym. 2009)

KYS:ssä käytetään ensisijaisena testinä pienille tai insuliiniherkille lapsille arginiinikoetta (joka tarvittaessa uusitaan) ja isommille lapsille voidaan käyttää insuliini-arginiinikoetta (erittäin harvoin käytetään klonidiinikoetta).

## 2.5 Kasvuhormonihoito, hoidon indikaatiot ja seuranta

### 2.5.1 Hoidon indikaatiot

Kasvuhormonihoito voidaan jaotella Suomessa peruskorvattaviin ja erityiskorvattaviin. Peruskorvattavia ovat Turnerin oireyhtymä, Prader-Willin oireyhtymä, SGA ja vaikea lyhytkasvuisuus (pituus alle 3.5 SD-yksikköä odotuspituudesta). Erityiskorvattaviin kuuluvat munuaisten vajaatoimintaan sekä aivolisäkkeen etulohkon vajaatoimintaan liittyvät kasvuhäiriöt. Tarkkaa pituuteen perustuvaa kriteeristöä ei kasvuhormonihoidolle ole (SGA-tilannetta lukuun ottamatta). Hoidon erityiskorvattavuus edellyttää biokemiallisesti osoitettua kasvuhormonivajetta. Lisäksi kasvuhormonihoitoa käytetään tietyissä tapauksissa lapsen kasvaessa hyvin huonosti, jolloin voidaan harkita hoitokokeilua. Hoitokokeilu voi tulla kyseeseen Turnerin oireyhtymässä ilman osoitettua kasvuhormonin puutosta, mikäli pituuskasvu on huono. Pituuskasvua voidaan näin nopeuttaa ja tällä on edullinen psykososiaalinen vaikutus. Loppupituuskin hoidon toteutuessa oikein lisääntyy merkittävästi. Myös epäiltäessä hypotalamuksen toiminnan häiriötä voi hoitokokeilu kasvuhormonilla tulla kyseeseen. (Välimäki ym. 2009)

### 2.5.2 Hoito

Hoidon tulee alkaa heti, kun on päästy diagnoosiin. Kasvuhormonin vajausta hoidetaan injektioimalla synteettistä ihmisen kasvuhormonia subkutaanisesti joka ilta. Kasvuiässä yleisimmin käytetty annos on 0.1 IU/kg/vrk (33 µg/kg/vrk) vuorokaudessa yhtenä ihonalaisena pistoksena. Aloitusannokset vaihtelevat etiologian mukaan. Lisäksi maiden välisiä eroja on merkittävästi, esim. SGA-lapsien aloitusannos Euroopassa on 35 µg/kg/vrk ja Yhdysvalloissa 70 µg/kg/vrk (Välimäki ym. 2009). Kasvuhormonin vajauksesta kärsivillä pubertaalisilla lapsilla 70 µg/kg/vrk -annoksilla saavutetaan merkittävästi suurempi kasvuvaste verrattuna 30 µg/kg/vrk -annokseen (Cohen ym. 2007).

KYS:ssä hoito aloitetaan 35 µg/kg/vrk, poislukien Turnerin oireyhtymä, jossa hoito aloitetaan annoksella 45–50 µg/kg/vrk. Jatkossa annos säädetään kasvun ja IGF-1-pitoisuuden mukaan (viitearvojen yli meneviä arvoja vältetään).

### 2.5.3 Hoidon sivuvaikutukset

Kasvuhormonihoidon sivuvaikutukset ovat hyvin vähäisiä ja harvinaisia (Kronenberg ym. 2008). Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat verivolyymien ja insuliiniresistenssin kasvu. Verivolyymien kasvu voi aiheuttaa turvotuksia ja sydämen vajaatoiminnan hankaloitumista. Insuliinin erityksen kasvu aiheuttaa erittäin harvoin merkittäviä glukoosiaineenvaihdunnan häiriöitä. Idiopaattiseen intrakraniaalisen hypertension riski on selvä, mutta onneksi pieni. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavalla riski on erityisesti lisääntynyt (Välimäki ym. 2009).

Kasvuhormonihoidon ja pahanlaatuisten kasvainten välistä yhteyttä on tutkittu paljon. IGF-1 on tutkitusti mitogeeninen ja apoptoosia inhiboiva molekyyli ja syövän diagnoosia edeltäneet korkeat IGF-1-tasot onkin yhdistetty epidemiologisesti tiettyihin aikuisiän syöpiin. Kuitenkaan kohonnutta maligniteetin riskiä ei kasvuhormonihoitoa saaneilla lapsipotilailla ole luotettavasti raportoitu. (Jenkins ym. 2004 ja 2006, Mauras ym. 2008)

Vuonna 2001 kattava kansainvälinen joukko tutkijoita ja erikoislääkäreitä kokoontui tekemään konsensusjulkaisun kasvuhormonihoidon turvallisuuteen liittyen. Johtopäätelmänä kasvuhormonihoitoa pidetään turvallisena, mutta tietyillä osa-alueilla tarvitaan vielä lisää pitkän aikavälin tutkimuksia. Näitä osa-alueita ovat syöpä, glukoosihomeostaasi ja suuret kasvuhormoniannokset. (Consensus, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2001)



#### 2.5.4 Seuranta ja ennuste

KYSissa kasvuhormonihoidon indikaatiot täyttävät lapset käyvät hoidon aloittamiskerran lisäksi kontrollikäynneillä 3 kuukauden kuluttua aloituksesta ja tämän jälkeen 6 kuukauden välein. Tärkein seurattava määre ovat lapsen kasvu. Kypsymistä arvioidaan tutkimalla luustoikä kerran vuodessa. Laboratoriokokeista perusverenkuva, trombosyytit, HbA1c, IGF-1, T4v ja TSH otetaan hoidon aloituspäivänä ja 3 kuukauden kontrollikäynnillä ja tämän jälkeen 12 kuukauden välein.

Säännöllisesti mitattua IGF-1-arvoa käytetään hoidon tehokkuuden, turvallisuuden ja sopivuuden arviointiin kasvuhormonihoidon aikana. (Consensus, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2001, Jenkins ym. 2004, Cohen ym. 2008)

Potilaat, joiden IGF-1-tasot ovat korkeimmat, kasvavat nopeimmin kasvuhormoniannoksesta riippumatta (Mauras ym. 2000, Pawlikowska-Haddal ym. 2006, Cohen ym. 2007 ja 2010). IGF-1-tasoilla ennen hoitoa todettiin käänteinen korrelaatio ensimmäisen vuoden pituudenmuutokseen nähden (Cohen ym. 2008).

Cohen ym. (2007) tutkivat kasvuhormoniannoksen säätämistä seerumin IGF-1 -tasojen mukaan. He jakoivat potilaat (n=172) kolmeen ryhmään. Ensimmäisessä ryhmässä IGF-1 -taso pidettiin normaalin ylärajalla (1,5 – 2,5 SD), toisessa ryhmässä IGF-1 -taso pidettiin lähellä viitearvoa (-0,5 – 0,5 SD) ja kolmannessa (kontrolliryhmässä) kasvuhormoni annosteltiin painon mukaan (40 µg/kg/vrk). Kahden vuoden seurannassa kontrolliryhmä ryhmä kasvoi keskimäärin 1,0 SD, toinen ryhmä 1,1 SD ja ensimmäinen ryhmä 1,6 SD.

He suorittivat myös jatkotutkimuksen (Cohen ym. 2010) edellistä vastaavalla asettelulla: ryhmien IGF-1-tavoitteet olivat 0 SDS, 2 SDS ja kontrolliryhmä sai painonmukaisesti standardiannoksen 40 µg/kg/vrk. Tässä kontrolliryhmä kasvoi 1,23 SD (±0,12), IGF-1-tasoa lähellä viitearvoa pitävä ryhmä 1,41 SD(±0,13) ja IGF-1-tasoa normaalin ylärajalla

pitävä ryhmä 2,04 SD ( $\pm 0,17$ ). Erot olivat tilastollisesti merkittäviä. Luustoikä ei ryhmien välillä muuttunut merkittävästi.

Pawlikowska-Haddal ja Cohen (2006) ovat ehdottaneet, että potilaskohtainen sensitiivisyys kasvuhormonihoidolle IGF-1-pitoisuuden perusteella arvioituna on avainasemassa erisistä kasvuhormonilla hoidettavilla lapsilla. He esittivät monivaiheisen kasvuhormonianostelun mallin, jossa saavutuskasvun aikana kasvun maksimoimiseksi IGF-1-pitoisuuksien tavoitearvot olisivat 2–3 SDS ja kasvutavoitteen säilyttämisessä -1–1 SDS. Puberteetin aikana tavoitearvot olisivat 1–3 SDS loppukasvun tehostamiseksi ja siirtymävaiheen aikana 0–1 SDS luuston terveyden ja kehonkoostumuksen säilyttämiseksi.

### 3. AINEISTO JA MENETELMÄT

Tutkimukseen kuului 16 Kuopion yliopistollisessa sairaalassa (KYS) kasvuhormonivalmisteella (Norditropin) hoidettua lapsipotilasta. Potilaiden kliiniset tiedot haettiin KYS:n potilastietojärjestelmistä (Miranda, Weblab ja Pediator).

Tutkittavista kerättiin seuraavat tiedot: hoitoindikaatio (diagnoosi), sukupuoli, gestaatioikä syntyessä, syntymäpaino, syntymäpituus, ikä hoidon alkaessa, tehty provokaatiokoe ja sen aiheuttaman seerumin kasvuhormonin huippupitoisuus, pituus ja paino sekä seerumin IGF-1-pitoisuus 12 kuukautta ennen hoitoa, hoidon alkaessa sekä 3, 9, 15 ja 21 kuukautta hoidon jälkeen. Näihin aikamääreisiin hyväksyttiin mittausten tulokset 2 kuukautta ennen tai jälkeen kunkin tarkastelupisteen.

Tulokset analysoitiin käyttämällä IBM SPSS Statistics versiota 22. Tilastollista vertailua varten käytettiin Spearmanin korrelaatiotestiä aineiston pienen koon vuoksi. Lisäksi pari-vertailuun käytettiin ei-parametrisiä Wilcoxon ja Sign -testejä. Merkittäväksi luokiteltiin  $p$ -arvo  $\leq 0.05$ . Seerumin IGF-1-viitearvoina käytettiin Islabin verkkosivuilta löytyviä viitearvoja, joissa ikä ja sukupuoli on otettu huomioon. Kaikki kuvaajat, jotka eivät ole suoraan lähteestä, tehtiin Microsoft Excel 2013 -ohjelmalla.

Taulukko 1. Tietoja tutkittujen lähtötilanteesta.

Potilas nro	Hoidon syy / diagnoosi	Ikä hoidon alkaessa	Tehty KH-testi	KH-max nousu (ug/l)	IGF-1 hoidon alussa (nmol/l)	Pituuden SDS hoidon alussa
1	Panhypopituitarismi, idiopaattinen	1.17	Arginiini	2.45	16	-2.6
2	Turnerin oireyhtymä	8.41	Ei tehty			-0.9
3	Kasvuhormonivaje sädehoidon sivuvaikutuksena, medulloblastooma takakuopassa	11	Arginiini	2.54	14	-1.4
4	Osittainen kasvuhormonivaje, adenyhypofyyysi normaalia pienempi	12.83	Insuliini-Arginiini-	8.98	10	-2.8
5	Munuaisten vajaatoimintaan liittyvä kasvun hitaus, kasvuhormoniresistenssi	10.08	Arginiini	7.4	19	-2.4
6	Osittainen kasvuhormonivaje, idiopaattinen, SGA	11.17	Arginiini	2.8	34	-2.9
7	Osittainen erillinen kasvuhormonivaje	11.9	Insuliini-Arginiini	3.5	13	-3.2
8	Kenny-Caffey -oireyhtymä	4.26	Arginiini	12.6	8.5	-5.7
9	Turnerin oireyhtymä	11.7	Insuliini-Arginiini	5.23	16	-2.4
10	Idiopaattinen osittainen kasvuhormonivaje, SGA	13.6	Insuliini-Arginiini	6.77	31	-3.3
11	Idiopaattinen osittainen kasvuhormonivaje, SGA	13.6	Insuliini-Arginiini	2.28	37	-3.3
12	Turnerin oireyhtymä	6.16	Insuliini-Arginiini	20.9		-2.4
13	Turnerin oireyhtymä	3.17	Insuliini-Arginiini	11.4		-3.1
14	Luultavasti systeemikortisonihoidon aikaansaama osittainen kasvuhormonivaje	16.12	Insuliini-Arginiini	5.42	55	-2.7
15	Erillinen kasvuhormonivaje - pieni adenyhypofyyysi	2.91	Insuliini-Arginiini	1.91	3	-3.2
16	Idiopaattinen kasvuhormonivaje	7.36	Spontaani erityys (yö)	4.6	3	-2.7

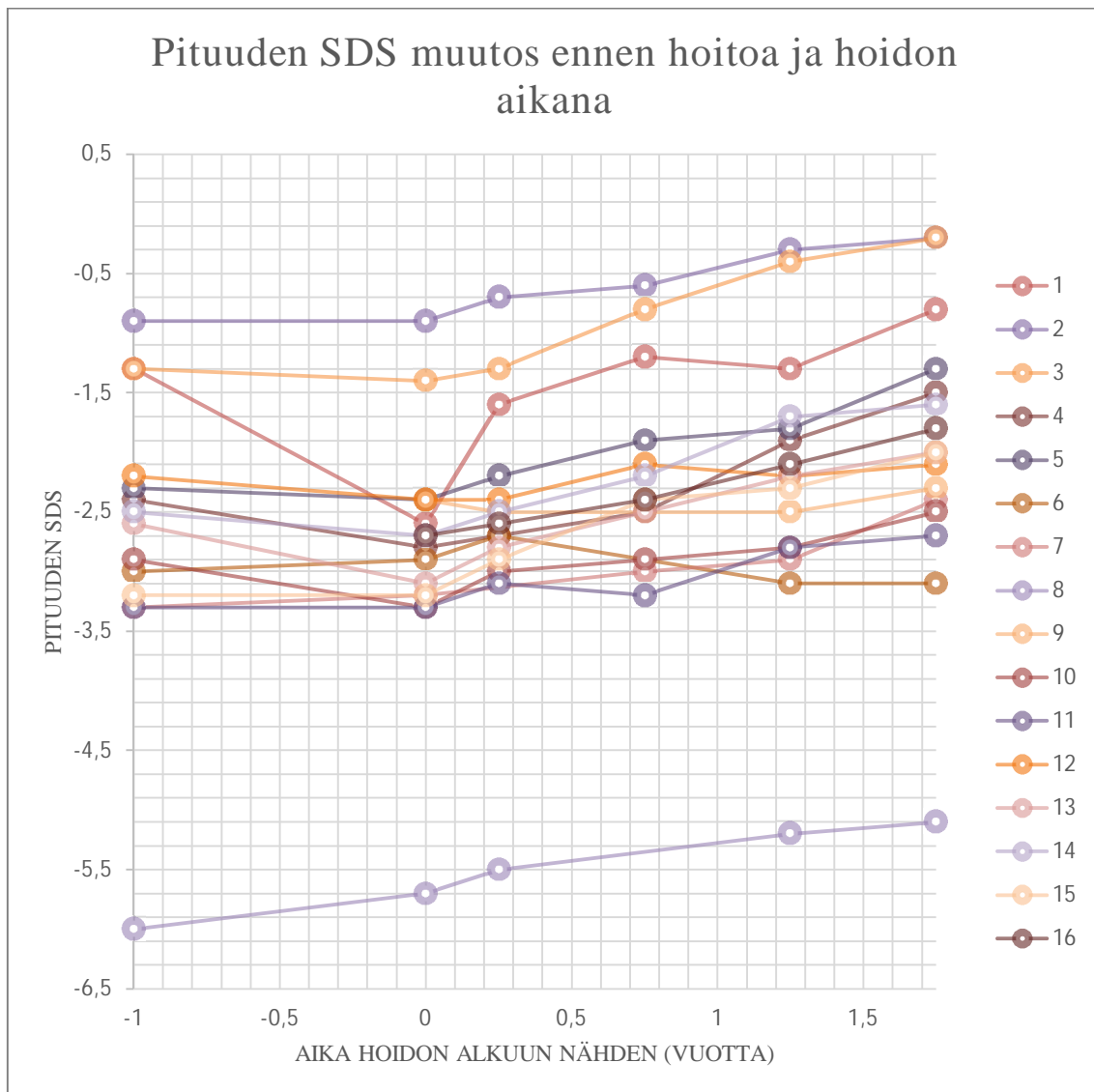
Taulukko 2. Kasvuhormoniannokset sekä pituuden- ja IGF-1:n muutokset tutkituilla.

Potilas nro	Kh-annos $\mu\text{g/kg/vrk}$ alku	Pituuden SDS -muutos 0-3kk	Pituuden SDS -muutos 0-15kk	Pituuden SDS -muutos 0-21kk	IGF1 %muutos 0-3kk	IGF1 %muutos 0-15kk	IGF1 %muutos 0-21kk	Kh -annos $\mu\text{g/kg/vrk}$ 21kk
1	34.1	1.0	1.3	1.8	-50.0	-56.2	25.0	30.8
2	33.5	0.2	0.6	0.7				34.1
3	32.1	0.1	1	1.2	350		564	22.1
4	32.0	0.1	0.9	1.3	191		420	28.5
5	30.4	0.2	0.6	1.1			26.3	36.0
6	26.7	0.2		0	88.2			32.7
7	34.0		0.1	0.5			438	30.8
8	38.1	0.2		0.3	140			32.4
9	41.5	-0.1	-0.1	0.1	238	162		40.4
10	31.2	0.3	0.5	0.8	152	187		32.7
11	32.6	0.2	0.5	0.6	103	108		32.1
12	32.9	0	0.2	0.3				37.0
13	28.5	0.3	0.9	1.1				30.1
14	31.8	0.2	1	1.1	70.9			31.7
15	30.3	0.3	0.9	1.2	66.7		200	28.2
16	30.7	0.1	0.6	0.9				33.3

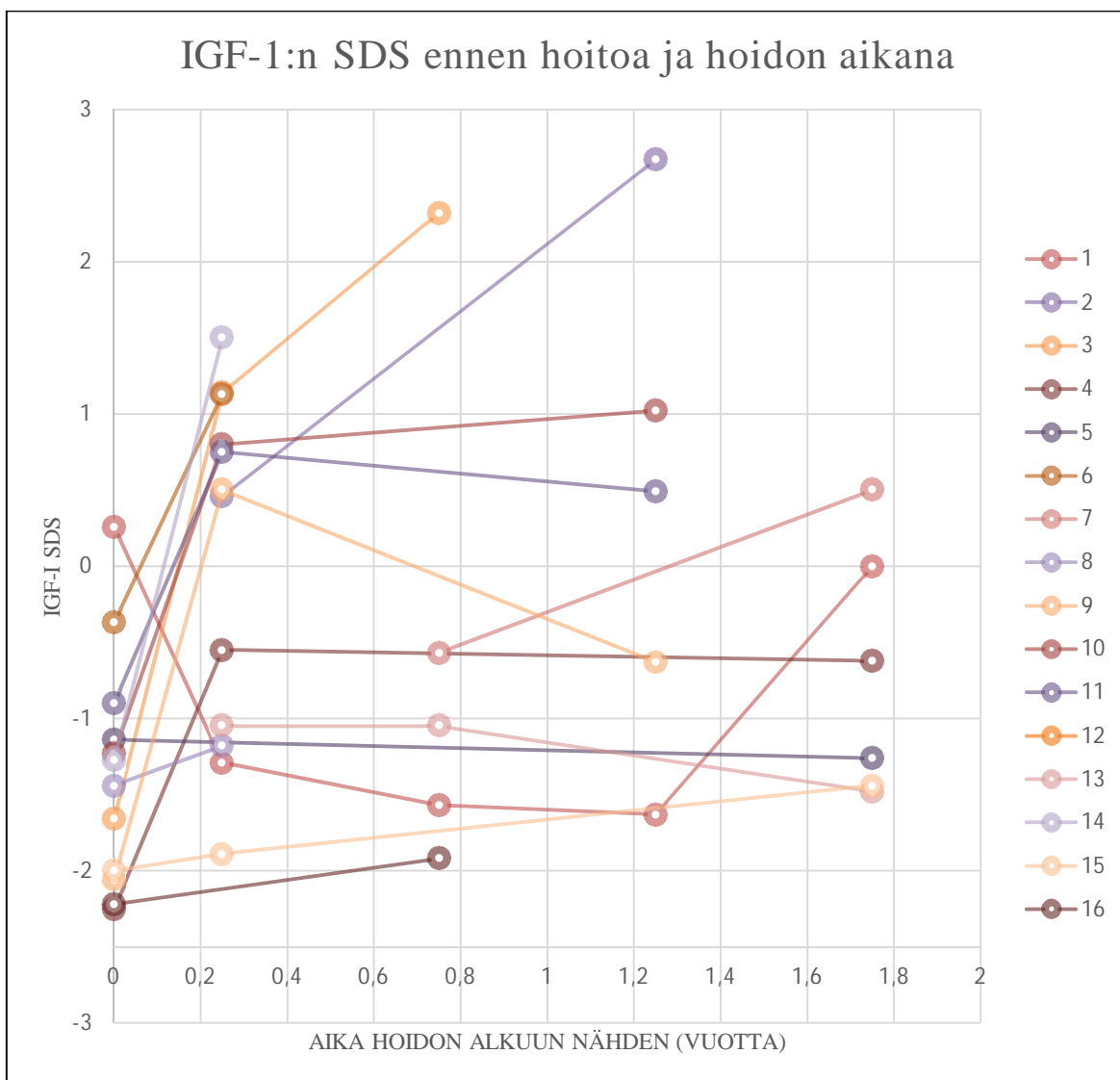
Kuten taulukoista 1 ja 2 voidaan huomata, oli tutkimukseen sisällytetty potilasjoukko hyvin heterogeeninen. Tämä johtuu lähinnä siitä, että kasvuhormonihoidon tarve on harvinaista ja siten hoidettavien lapsien lukumäärä KYS:ssä vähäinen. Tutkimukseen kuului 6 poikaa ja 10 tyttöä. Iän mediaani oli hoidon alkaessa 10.5 vuotta (vaihteluväli 14.95, 1.2–16.1 vuotta).

## 4. TULOKSET

Vuoden aikana ennen hoitoa tutkittavien pituuden mediaani laski 0.1 SDS, vaihteluväli oli 1.6 (-1.3–0.3). 21 kk hoidon aikana pituuden kasvun mediaani oli +0.75 SDS. Nousu oli tilastollisesti merkittävä ( $p < 0.05$ ). Vain yhdessä tapauksessa pituus hoidon aikana laski (-0.1 SD).



Kuvaaja 3. Pituuden SDS-muutos ennen hoitoa ja hoidon aikana.



*Kuvaaja 4. IGF-1:n SDS ennen hoitoa ja hoidon aikana.*

IGF-1:n SDS-muutoksen mediaani oli 1.68 SD-yksikköä (-1.55–2.80) ( $p < 0.05$ ), kun verrattiin arvoja vuotta ennen hoitoa ja 3 kuukautta hoidon alusta. Hoito siis merkittävästi nosti IGF-1-pitoisuutta tutkittavilla. IGF-1-arvoja mitattiin harvakseltaan 3 kuukauden kontrollikäynnin jälkeen, kuten kuvaajasta 4 voidaan huomata. Tästä johtuen muiden aikavälien tarkastelu ei ole mielekäästä.

IGF-1-pitoisuuden mediaani ennen hoitoa oli -1.35 SDS (16.0 nmol/l) (-2,25 – 0,26). 21 kk hoidon alusta IGF-1-pitoisuuden mediaani oli -0,94 SDS (24.0 nmol/l) (-1,48 – 0.50). IGF-1 prosentuaalisen muutoksen mediaani oli 121 % (-50 – 350) hoidon alusta 3 kk hoi-

don jälkeen verrattuna. Kasvuhormonivalmisteen annoksen mediaani hoidon alussa oli 32.1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{vrk}$  (26.7–41.5) ja 21 hoidon alusta 32.3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{vrk}$  (22.1–40.4).

IGF-1:n SDS ei korreloinut merkittävästi 6 kk seurantavälien (3–9 kk, 9–15 kk, 15–21 kk) kasvuun. Korrelaatiokertoimet ja p-arvo kronologisesti edellä mainituilla väleillä olivat: -0.256,  $p=0.475$ , 0.410,  $p=0.493$  ja -0.500,  $p=0.391$ .

Wilcoxon Signed Rank -testissä IGF-1:n SDS-muutoksen ja pituuden SDS-muutoksen välillä ei löytynyt merkittävää korrelaatiota ( $z=-0.889$ ,  $p=0.374$ ), kun tarkasteluväleinä olivat välit vuosi ennen hoitoa ja kolme kuukautta hoidon alkamisen jälkeen ( $z=-1.886$ ,  $p=0.059$ ), sekä 3 kuukautta hoidon alettua ja joko 9, 15 tai 21 kuukautta hoidon alettua ( $z=-0.889$ ,  $p=0.374$ ). Viimeistä mittauspistettä jouduttiin vaihtelevaan, sillä IGF-1-pitoisuuksia oli jätetty paljon mittaamatta. Tällöin valittiin myös pituuden SDS-muutos vastaavalta aikaväliltä.

Kasvuhormoniprovokaatiokokeen huippupitoisuuden mediaani oli 5.23  $\mu\text{g}/\text{l}$  (1.91 – 20.9). Pituuden SDS mediaani oli ennen hoitoa -2.55 (-6.00 – -0.90), hoidon alkaessa -2.75 (-5.7 – -0.9) ja 21 kk hoidon jälkeen -2.00 (-5.1 – -0.20). Painoprosentin mediaani ennen hoitoa oli -6.5 % (-25 – 29) ja 21 kk hoidon alusta 7.0 % (-18 – 25).



## 5. POHDINTA

Kasvuhormonin annostelu lapsilla on perinteisesti ollut painoon perustuvaa, mutta tämä laskentatapa ei ota huomioon suurta yksilöllistä vaihtelua hoitovasteelle. Vastetta kasvuhormonihoidolle voidaan arvioida IGF-1-pitoisuuksien kautta (Cohen ym. 2002, Kamp ym. 2002). Vaikka kasvuhormonihoito on tehokasta ja laajalti käytettyä, ovat kallis hinta ja annosvasteen runsas vaihtelu johtaneet yrityksiin optimoida annostelustrategiat hoidon tehokkuuden sekä pitkän aikavälin turvallisuuden varmistamiseksi (Lee ym. 2006, Cohen ym. 2007 ja 2010, Kristrom ym. 2009). Kasvuhormonihoitoa voidaan edelleen pitää yleisesti ottaen turvallisena (Bell ym. 2010), mutta pitkän aikavälin turvallisuus arveluttaa edelleen (Bell ym. 2010, Savendahl ym. 2012, Carel ym. 2012, Sperling 2012). Korkeat IGF-1-pitoisuudet näyttäisivät olevan yhteydessä tiettyihin syöpiin (Renehan ym. 2004 ja Gallagher ym. 2011). Vaikuttaisikin siltä, että kasvuhormonihoidon annostelu IGF-1-suhteellisen pitoisuuden (SDS) mukaan olisi suhteelliselta annosvasteeltaan tehokkaampaa ja mahdollisesti myös turvallisempaa kuin perinteinen painon mukaan annostelu. (Cohen ym. 2014)

IGF-1:n SDS-suhteutetuilla pitoisuuksilla ei tässä tutkimuksessa ollut tilastollisesti merkitsevää korrelaatiota pituuskasvun suhteen, mutta edellä mainittu korrelaatio on todettu useissa kattavamman aineiston sisältävissä tutkimuksissa (Mauras ym. 2000, Pawlikowska-Haddal ym. 2006, Cohen ym. 2002, 2007 ja 2010). Tutkimuksen aineiston pieni määrä ja IGF-1-pitoisuuksien hajanainen mittauskäytäntö olivat luultavasti mahdollisen merkitsevän korrelaation löytämisen esteenä.

Tutkittujen hoitojen aikana KYSin lääkäreiden käytössä olleet ISLAB:n IGF-1-viitearvot olivat virheellisesti liian matalat. Tästä syystä tässä tutkimuksessa esiteltyjen KYSin kasvuhormonihoidettujen lapsien IGF-1-arvot ovat alhaiset. Nuo viitearvot on sittemmin korjattu. Tuloksia analysoitaessa käytettiin tässä tutkimuksessa korjattuja arvoja.

Kasvuhormoniannos perustuu KYSissä painoon, mutta IGF-1-pitoisuuksia seurataan. Tavoite IGF-1:n osalta on korkea normaali. Viitearvojen yli meneviä arvoja vältetään.

Kasvuhormonihoidolla KYSissä oli tutkituilla potilailla merkitsevästi positiivinen vaikutus kasvuun seuratuilla aikaväleillä. Myös IGF-1-pitoisuudet saatiin hoidoilla nousemaan lähemmäs standardideviaation 0-tasoa. IGF-1:n SDS pysyi hoidon aikana tutkituilla kuitenkin keskimäärin negatiivisena. IGF-1:n SDS-muutoksen ja kasvuhormoniannoksen muutoksen välistä merkitsevää korrelaatiota ei löytynyt. Painoon suhteutetut annokset olivat mediaaniltaan ja keskiarvoltaan alle KYSin oletuskäytännön (35 µg/kg/vrk). Yhdessä neljästä Turner-tapauksesta kasvuhormonihoito aloitettiin suurennetulla annoksella (40 µg/kg/vrk), mutta siinäkin tapauksessa ei ylletty aivan hoitosuosituksen (45–50 µg/kg/vrk).

Tutkimuksissa, joissa on käytetty suurempia annoksia (70–100 µg/kg/vrk), näyttäisi hoidolla olevan edullisempi vaikutus lapsen pituuskasvuun kuin pienemmällä annoksella (30–40 µg/kg/vrk), sekä loppupituuteen aikuisena ilman että sivuvaikutukset merkittävästi lisääntyisivät. (Cohen ym. 2002, 2007 ja 2008) Lisää tutkimustietoa tosin kaivataan asian varmistamiseksi.

Bakker ym. (2008) ovat kehittäneet kattavaan aineistoon perustuvat ensimmäisen vuoden pituuskasvukäyrät prepubertaalisille standardiannoksin kasvuhormonihoidetuille lapsille, joilla on idiopaattinen kasvuhormonihäiriö, orgaaninen kasvuhormonihäiriö, idiopaattinen lyhytkasvuisuus tai Turnerin syndrooma. Näiden avulla potilaat voidaan luokitella hyvin ja heikosti hoitoon reagoiviin. Tutkijoiden mukaan näiden kasvukäyrien ja IGF-1-pitoisuuteen perustuvan kasvuhormonihoidon yhdistäminen voisi lisätä kasvuhormonihoidon turvallisuutta ja tehostaa hoitoon heikosti reagoivien kasvua.

ISLABin virheellisten IGF-1-viitearvojen vaikutusta tutkittujen lasten elämään on vaikea arvioida. Luultavasti kasvuhormoniannokset olisivat olleet suurempia, sillä KYSissä IGF-

1-pitoisuus on yksi kasvuhormoniannokseen vaikuttavista tekijöistä. Täten myös kasvuvaste hoidolle olisi myös ollut todennäköisesti suurempi.

Bakkerin ym. (2008) kehittämät käyrät sekä enemmän IGF-1-pitoisuuteen perustuva kasvuhormoniannostelu tekisivät kasvuhormonihoidosta yksilöllisempänä työläämpää, mutta voisivat lisätä kasvuhormonihoidon turvallisuutta ja parantaa heikosti hoidosta huolimatta kasvavien vastetta myös KYSissä.

## LÄHTEET

1. Allen DB, Goldberg BD: Stimulation of a collagen synthesis and linear growth by growth hormone in glucocorticoid-treated children. *Pediatrics* 1992; 89:416–421.
2. Argogiannis GD, Sifakis S, Patsouris ES, Konstantinidou AE. Insulin-like growth factors in embryonic and fetal growth and skeletal development. *Molecular Medicine Reports* 2014; 10:579–584.
3. Bakker B, Frane J, ym. Height Velocity Targets from the National Cooperative Growth Study for First-Year Growth Hormone Responses in Short Children. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008; 93(2):352–357
4. Barreca A, Ponzani P, Arvigo M, ym. Effect of the acid-labile subunit on the binding of insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-3 to IGF-1. *Endocrinology and Metabolism* 1995; 80:1318–1324.
5. Baxter RC, Martin JL. Structure of the Mr 140,000 growth hormone-dependent insulin-like growth factor binding protein complex: demonstration by reconstitution and affinity labeling. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 1989; 86:6898–6902
6. Bell, J., Parker, K.L., Swinford, R.D. et al. Long-term safety of recombinant human growth hormone in children. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010; 95, 167–177
7. Bhangoo AP, Hunter CS, Savage JJ, ym. Novel LHX3 mutation presenting as combined pituitary hormonal deficiency. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006; 4:4.
8. Blizzard RM, Bulatovic A: Psychosocial short stature: a syndrome with many variables. *Clinical Endocrinology and Metabolism* 1992; 6:687–712.
9. Bray GA, Dahms WT, Swerdloff RS, ym: The Prader-Willi syndrome. A study of 40 patients and review of the literature. *Medicine* 1983; 62:59–80.
10. Carel, J.C., Ecosse, E., Landier, F. ym. Long-term mortality after recombinant growth hormone treatment for isolated growth hormone deficiency or childhood short stature:

- preliminary report of the French SAGhE Study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2012; 97, 416–425.
11. Clemmons DR, Maile LA. Minireview: Integral membrane proteins that function coordinately with the insulin-like growth factor I receptor to regulate intracellular signaling. *Endocrinology* 2003; 144:1664–1670.
  12. Cohen P, Bright GM, Rogol AD, Kappelgaard AM, Rosenfeld RG. Effects of dose and gender on the growth and growth factor response to GH in GH-deficient children: implications for efficacy and safety. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002; 87:90–98.
  13. Cohen P, Germak J, Rogol AD, Weng W, Kappelgaard AM, Rosenfeld RG. Variable degree of growth hormone (GH)- and insulin-like growth factor (IGF)- sensitivity in children with idiopathic short stature (ISS) compared to GH-deficient (GHD) patients: evidence from an IGF-based dosing study of short children. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010; 93:352–357.
  14. Cohen P, Rogol AD, Howard CP, Bright GM, Kappelgaard AM, Rosenfeld RG. Insulin growth factor-based dosing of growth hormone therapy in children: a randomized, controlled study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007; 92:2480–2486.
  15. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, Chernausek SD, Savage MO, Wit JM. Consensus Statement on the Diagnosis and Treatment of Children with Idiopathic Short Stature: A Summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008; Special Feature; 4210–4216.
  16. Cohen P, Weng W, Rogol AD, Rosenfel RG, Kappelgaard A-M, Germak J. Dose-sparing and safety-enhancing effects of an IGF-I-based dosing regimen in short children treated with growth hormone in a 2-year randomized controlled trial: therapeutic and pharmacoeconomic considerations. *Clinical Endocrinology* 2014; 81: 71–76
  17. Costin G: Endocrine disorders associated with tumors of the pituitary and hypothalamus. *Pediatric Clinics North America* 1979; 26:15–31.
  18. Critical evaluation of the safety of recombinant human growth hormone administration: statement from the Growth Hormone Research Society. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; 86:1868–1870.

19. Dattani MT, Martinez-Barbera JP, Thomas PQ, ym. Mutations in the homeobox gene HESX1/Hesx1 associated with septo-optic dysplasia in human and mouse. *Nature Genetics* 1998; 19:125–133.
20. Davies PS, Valley R, Preece MA. Adolescent growth and pubertal progression in the Silver-Russell syndrome. *Archives of Disease in Childhood* 1988; 63:130–135.
21. Even L, Cohen A, Marbach N, et al: Longitudinal analysis of growth over the first 3 years of life in Turner's syndrome. *Journal of Pediatrics* 2000; 137:460–464.
22. Frohman LA, Kineman RD, Kamegai J, Park S, Teixeira LT, Coschigano KT, Kopchic JJ. Secretagogues and the somatotrope: signaling and proliferation. *Recent progress in hormone research* 2000; 55:269–90.
23. Gallagher, E.J. & LeRoith, D. Minireview: IGF, insulin, and cancer. *Endocrinology* 2011; 152, 2546–2551.
24. Giustina A, Bussi AR, Jacobello C, ym. Effects of recombinant human growth hormone (GH) on bone and intermediary metabolism in patients receiving chronic glucocorticoid treatment with suppressed endogenous GH response to GH-releasing hormone. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1995; 80:122–129
25. Graham GC, Adrianzen T, Rabold J, ym. Later growth of malnourished children. *American Journal of Diseases of Children* 1982; 136:348–352.
26. Hintz RL, Clemmons DR, Underwood LE, ym. Competitive binding of somatomedin to the insulin receptors of adipocytes, chondrocytes and liver membranes. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 1972; 69:2351–2353
27. Jenkins PJ, Bustin SA. Evidence for a link between IGF-I and cancer. *European Journal of Endocrinology* 2004; 151: 17–22.
28. Jenkins PJ, Mukherjee A ja Shalet SM. Does growth hormone cause cancer? *Clinical Endocrinology* 2006; 64: 115–121.
29. Jongmans M, Otten B, Noordam K, ym. Genetics and variation in phenotype in Noonan syndrome. *Hormone Research* 2004; 62(suppl 3):56–59.
30. Karlberg J, Engstrom I, Karlberg P, ym. Analysis of linear growth using a mathematical model. 1. From birth to three years. *Acta Paediatrica Scandinavica* 1987; 76:478–488.
31. Karlberg J, Fryer JG, Engstrom I, ym. Analysis of linear growth using a mathematical model. II. From 3 to 21 years. *Acta Paediatrica Scandinavica* 1987; 337:12–29.
32. Kohaut EC: Chronic renal disease and growth in childhood. *Current Opinion in Pediatrics* 1995; 7:171–175.

33. Kornfeld S: Trafficking of lysosomal enzymes. *FASEB J* 1987; 1:462–468
34. Kosaki K, Suzuki T, Muroya K, *ym*. PTPN11 (protein-tyrosine phosphatase, nonreceptor-type 11) mutations in seven Japanese patients with Noonan syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2002; 87:3529–3533.
35. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. *Williams Textbook of Endocrinology* 2008.
36. Kuizon BD, Salusky IB: Growth retardation in children with chronic renal failure. *Journal of Bone and Mineral Research* 1999; 14:1680–1690.
37. Leong SR, Baxter RC, Camerato T, *ym*. Structure and functional expression of acid labile subunit of the insulin-like growth factor binding protein complex. *Molecular Endocrinology* 1992; 6:870–876
38. LeRoith D, Werner H, Geitner-Johnson D, *ym*. Molecular and cellular aspects of the insulin-like growth factor I receptor. *Endocr Rev* 1995;16:143–163
39. Liu Y-Z, Xu F-H, Shen H, *ym*. Genetic dissection of human stature in a large sample of multiplex pedigrees. *Annals of Human Genetics* 2004; 68:472–488.
40. MacDonald RG, Pfeffer SR, Coussens L, *ym*. A single receptor binds both insulin-like growth factor II and mannose-6-phosphate. *Science* 1988; 239:1134-1137.
41. Maheshwari HG, Silverman BL, Dupuis J, Baumann G. Phenotype and genetic analysis of a syndrome caused by an inactivating mutation in the growth hormone-releasing hormone receptor: dwarfism of Sindh. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998; 83:4065–4074.
42. Mauras N, Attie KM, Reiter EO, Saenger P, Baptista J. High-dose recombinant human growth hormone treatment of GH-deficient patients in puberty increases near-final height: A randomized, multicenter trial. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000; 85: 3653–3660.
43. Mauras N, Gonzalez de Pijem L, Hsiang HY, Desrosiers P, Rapaport, R, Schwartz ID, Klein KO, Singh RJ, Miyamoto A, Bishop K. Anastrozole increases predicted adult height of short adolescent males treated with growth hormone: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial for one to three years. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008 93:823– 831.
44. Mayer E, Stern M: Growth failure in gastrointestinal diseases. *Bailliere's Clin Endocrinology and Metabolism* 1992; 6:645–663.
45. Mayo KE, Miller T, *ym*. Regulation of the pituitary somatotroph cell by GHRH and its receptor. *Recent progress in hormone research* 2000;55:237–66

46. Mullis PE: Genetic control of growth. *European Journal of Endocrinology* 2005; 152:11–31
47. Oh Y, Muller H, Neely EK, ym. New concepts in insulin-like growth factor receptor physiology. *Growth Regulation* 1993; 3:113–123
48. Pawlikowska-Haddal A, Cohen P. Advances in Pediatric Growth Hormone Therapy: IGF-I-based Dosing. *Indian pediatrics* 2006; 43:577–581.
49. Powell GF, Brasel JA, Blizzard RM: Emotional deprivation and growth retardation simulating idiopathic hypopituitarism. I. Clinical evaluation of the syndrome. *The New England Journal of Medicine* 1967; 276:1271–1278.
50. Procter AM, Phillips III JA, Cooper DN: The molecular genetics of growth hormone deficiency. *Human Genetics* 1998; 103:255–272.
51. Rajantie Jukka, Metsola Jussi, Heikinheimo Markku. Lastentaudit. *Duodecim* 2010.
52. Ranke MB, Lindberg A, Price DA, Darendeliler F, Albertsson-Wikland K, Wilton P, Reiter. Age at growth hormone therapy start and first-year responsiveness to growth hormone are major determinants of height outcome in idiopathic short stature. *Hormone Research* 2007; 68:53–62.
53. Reid IR: Pathogenesis and treatment of steroid osteoporosis. *Clinical Endocrinology* 1989; 30:83–103.
54. Renehan, A.G., Zwahlen, M., Minder, C. ym. Insulinlike growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet* 2004; 363, 1346–1353.
55. Robson H, Siebler T, Shalet SM, Williams GR. Interactions between GH, IGF-I, glucocorticoids, and thyroid hormones during skeletal growth. *Pediatric Research* 2002; 52: 137–147.
56. Roith DC, Bondy S, Yakar J-L, ym. The somatomedin hypothesis: 2001. *Endocrine Reviews* 2001;22:53–74
57. Rosenfeld RG, Hwa V: Toward a molecular basis for idiopathic short stature. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004; 89:1066–1067.
58. Ross JL, Long LM, Loriaux DL, ym. Growth hormone secretory dynamics in Turner syndrome. *Journal of Pediatrics* 1985; 106:202–206.
59. Ross JL, Scott Jr C, Marttila P, ym. Phenotypes associated with SHOX deficiency *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001; 86:5674–5680.
60. Savendahl, L., Maes, M., Albertsson-Wikland, K. ym. Long-term mortality and causes of death in isolated GHD, ISS, and SGA patients treated with recombinant growth



- hormone during childhood in Belgium, the Netherlands, and Sweden: preliminary report of 3 countries participating in the EU SAGhE Study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2012; 97, E213–E217.
61. Sievi Eeva. Ihmisen kasvuhormonin tarina kloonista klinikkaan *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 1997; 113(15):1460.
  62. Soliman AT, Hassan AE, Aref MK, ym. Serum insulin-like growth factors I and II concentrations and growth hormone and insulin responses to arginine infusion in children with protein-energy malnutrition before and after nutritional rehabilitation. *Pediatric Research* 1986; 20:1122–1130.
  63. Sperling, M.A. Long-term therapy with growth hormone: bringing sagacity to SAGhE. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2012; 97, 81–83.
  64. Strewler GJ. The physiology of parathyroid hormone related protein. *The New England Journal of Medicine* 2000; 342:177–645.
  65. Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, ym. Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. *Nature Genetics* 2001; 29:465–468.
  66. van der Eerden BCJ, Karperien M ja Wit JM. Systemic and local regulation of the growth plate. *Endocrine Reviews* 2003; 24:782–801.
  67. Vanderscheuren D, Vandenput L, Boonen S, ym. Androgens and bone. *Endocrine Reviews* 2004; 25:389–425.
  68. Villaudy J, Delbe J, Blat C, ym. An IGF binding protein is an inhibitor of FGF stimulation. *Journal of Cellular Physiology* 1991; 149:492–496
  69. Vnencak-Jones CL, Phillips JA III, Chen EY, Seeburg PH. Molecular basis of human growth hormone gene deletions. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 1988; 85(15):5615–5619
  70. Välimäki Matti, Sane Timo, Dunkel Leo. *Endokrinologia. Duodecim* 2009.
  71. Wang J, Zhou J, Cheng CM, ym. Evidence supporting dual, IGF-I-independent and IGF-I-dependent, roles for GH in promoting longitudinal bone growth. *Journal of Endocrinology* 2004; 180:247–255.
  72. Wit JM, Rekers-Mombarg LT. Final height gain by GH therapy in children with idiopathic short stature is dose dependent. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002; 87:604–611.

73. Woods KA, Camacho-Hubner C, Savage MO, Clark AJ. Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene. *New England Journal of Medicine* 1996; 335:1363–1367.
74. Wu W, Cogan JD, Pfaffle RW, ym. Mutations in PROP1 cause familial combined pituitary hormone deficiency. *Nature Genetics* 1998; 18(2):147–149.
75. Yakar S, Rosen CJ, Beamer WG, ym. Circulating levels of IGF-I directly regulate bone growth and density. *Journal of Clinical Investigation* 2002; 110:771–781.