FREDERICO GUIMARÃES MARCHISOTTI

**Tratamento com hormônio de crescimento (GH)
em crianças com deficiência de GH:
importância das dosagens de IGF-I e IGFBP3
na individualização da dose de GH**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Endocrinologia

Orientador: Prof. Dr. Ivo Jorge Prado Arnhold

São Paulo

2007

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Marchisotti, Frederico Guimarães

Tratamento com hormônio de crescimento (GH) em crianças com deficiência de GH : importância das dosagens de IGF-I e IGFBP3 na individualização da dose de GH / Frederico Guimarães Marchisotti. -- São Paulo, 2007.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Clínica Médica.

Área de concentração: Endocrinologia.

Orientador: Ivo Jorge Prado Arnhold.

Descritores: 1.Hipopituitarismo 2.Hormônio do crescimento/deficiência
3.Fator de crescimento insulín-like I 4.Hormônio do crescimento/uso terapêutico
5.Receptores da somatotropina 6.Criança

USP/FM/SBD-354/07

Este trabalho foi realizado na Unidade de Endocrinologia do Desenvolvimento e no Laboratório de Hormônios e Genética Molecular LIM/42 da Disciplina de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

DEDICATÓRIA

**Dedico este trabalho aos meus pais,
que me proporcionaram,
ao longo de toda a minha formação,
as condições necessárias para realizá-lo.**

“Nascer, morrer, renascer ainda, e **progredir sempre**, tal é a lei”.

Hyppolite Léon Denizard Rivail

AGRADECIMENTOS

Este trabalho sintetiza um período da minha história em que tive a oportunidade de conhecer pessoas incríveis, talentosas e de competência acima da média. Além disso, o esforço e dedicação inerentes à sua concretização e os conhecimentos adquiridos durante a sua realização me fizeram crescer como profissional e contribuíram para o meu desenvolvimento pessoal. Alguns agradecimentos especiais devem ser destacados.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Ivo Jorge Prado Arnhold, que, além de orientador, é também um amigo e conselheiro. Sua competência, empatia e bom senso são contagiantes. Grande capacidade de organizar o raciocínio e enxergar os pontos críticos de um trabalho. Aprendi muito com você, Ivo. Obrigado.

À Profa. Dra. Berenice Bilharinho Mendonça, pela admirável capacidade de organização e administração de todo o grupo nas esferas profissional e pessoal. Agradeço por aceitar a minha participação em um grupo com tantos valores individuais. O aprendizado adquirido com os seus ensinamentos e atitudes me serão sempre úteis. Tenho profundo respeito e admiração pelos seus valores e gostaria de transmiti-los a todos.

Ao amigo Alexander, que muito contribuiu com as suas sugestões e conhecimentos, além da disponibilidade ímpar e a invejável dedicação ao trabalho.

Às amigas Luciani, Karina, Maria Estela, Everlayny, Marcela e Priscila, por compartilharem momentos agradáveis e de aprimoramento

profissional durante o atendimento aos pacientes. Aprendi a admirar ainda mais as mulheres após a convivência com o grupo e, mais de perto, com vocês. O cuidado e o carinho prestados, além do compromisso na busca contínua do melhor para o bem-estar dos pacientes, são dignos da profissão escolhida.

Às conterrâneas Ana Paula, Luciana e Letícia, por me fazerem sentir em casa no dia-a-dia, pela companhia sempre agradável e bem humorada e por torcerem pelo meu sucesso.

À Profa. Dra. Ana Cláudia Latrônico, que transmite tanta positividade, autoconfiança e simpatia e que é capaz de transformar um dia triste em um dia melhor. Sua aptidão em contornar problemas de forma produtiva é perceptível mesmo para quem não foi seu aluno.

À Dra. Cândida Fragoso, que me fez enxergar que não devemos nos cobrar além do que é possível sem, com isso, deixar de buscar o desenvolvimento contínuo. A sua presença torna o ambiente agradável e me faz sentir bem.

Aos doutores(as) Elaine, Mirta, Marcelo, Chin e Tnia, que foram sempre tão solícitos quando precisei dos seus conhecimentos.

Aos amigos Emília, pelo seu alto astral e receptividade alegre a qualquer momento, Regina, pela dedicação, responsabilidade e sempre agradável companhia, e Vinícius, pela amizade e incentivo.

Aos amigos Mariza, Maria Edna, Madson, Débora, Érika, Milena Teles, Antônio, Larissa, Camila, Viviani, Carol, Rocio, Márcia Helena, Karina Cocco, Catarina, Rafaela e Rogério, que, de forma indireta, colaboraram

para que eu atingisse meu objetivo ao criar um ambiente de trabalho produtivo e de boa convivência.

A Nilda, pela eficiência e prestatividade. A Neide, pela colaboração quando tudo parecia caminhar para o insucesso.

À eficiente equipe do LIM 42: Valéria, Ana Elisa, Helena, Miriam, Cida, Luciane, Cássia, Shideko, Gisele, Daniela, Ana, Poline, Michele, Cristiane, Fran, Alzira, enfim, a toda a equipe, pelo apoio e contribuição importantes para o sucesso dos trabalhos do grupo.

Ao Prof. Dr. Marcello Delano Broistein, à Profa. Dra. Márcia Nery e à Profa. Dra. Teresa Cristina Alfinito Vieira, que constituíram a banca do exame de qualificação. Agradeço pelas críticas, elogios e sugestões.

A Maralice Birelo Lopes, pelo amor, presença constante, carinho e cuidados. Você é uma pessoa especial. Minha profunda gratidão e meu reconhecimento.

Aos meus pais, Edoardo Marchisotti e Wilma Guimarães Marchisotti, pelo amor, confiança, educação, investimento e apoio em toda a minha carreira.

Aos meus irmãos, Adriana, Giovanni e Gustavo, pela compreensão, paciência e apoio incondicional.

Por fim, agradeço à Capes - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - pelo apoio financeiro para a realização deste trabalho.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journal Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de Apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena, 2ª ed, São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos de periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas

Lista de Tabelas

Lista de Gráficos

Resumo

Summary

1	Introdução.....	1
1.1	Deficiência de hormônio de crescimento GH (DGH) - etiologia, quadro clínico, diagnóstico e tratamento.....	2
1.1.1	Etiologia	3
1.1.2	Quadro clínico	4
1.1.3	Critérios para investigação de deficiência de GH - adaptado do Consenso da GH Research Society	5
1.1.4	Diagnóstico da deficiência de GH	5
1.1.5	Tratamento	8
1.2	IGF-I / IGFBP3.....	11
1.3	Razão molar IGF-I / IGFBP3	13
1.4	Exon 3 do gene do receptor do GH (GHR).....	14
1.5	Sexo x IGF-I	16
1.6	Individualizando a dose de rGH.....	17
2	Objetivos.....	22
3	Métodos.....	24
3.1	Casuística.....	25
3.2	Desenho resumido do estudo	28
3.3	Cálculos.....	29
3.4	Ensaio hormonal	29
3.5	Avaliação por imagem	30
3.6	Estudo molecular	31
3.6.1	Extração de DNA a partir de sangue periférico	31
3.6.2	Pesquisa da presença ou ausência de deleção do exon 3	32
3.7	Análise estatística.....	33
3.8	Ética.....	34
4	Resultados.....	35
4.1	Concentrações de IGF-I e IGFBP3.....	36
4.2	Velocidade de crescimento e ganho de altura	38
4.3	Grupo IGF-I desejado x IGF-I baixo	38
4.4	Razão Molar IGF-I / IGFBP3	39

4.5	Exon 3 do gene do receptor GH	40
4.6	Sexo x dose de GH x IGF-I.....	41
4.7	Outros resultados	41
5	Discussão	42
5.1	IGF-I x velocidade de crescimento	43
5.2	Razão molar IGF-I / IGFBP3	50
5.3	Exon 3 do gene do receptor GH	51
5.4	Sexo x IGF-I	52
6	Conclusões.....	55
7	Tabelas e Gráficos	58
8	Anexos	80
9	Referências	83

LISTAS

LISTA DE ABREVIATURAS

ALS	Subunidade ácido lábil
DGH	Deficiência do hormônio de crescimento
DGHI	Deficiência isolada do hormônio de crescimento
DHHM	Deficiência hipotálamo-hipofisária múltipla
DNA	Ácido desoxirribonucléico
DP	Desvio padrão
E2	Estradiol
EDTA	Ácido etileno diaminotetracético
FSH	Hormônio folículo-estimulante
GH	Hormônio do crescimento
GHRd3	Exon 3 <i>deleted growth hormone receptor</i>
GHRfl	Exon 3 <i>full-length growth hormone receptor</i>
GHR	Receptor do hormônio de crescimento
GHRH	Hormônio liberador de hormônio de crescimento
GnRH	Hormônio liberador de gonadotrofinas
IC	Idade cronológica
IFMA	Ensaio imunofluorimétrico
IGF-I	Fator de crescimento semelhante à insulina – 1
IGFBP3	Proteína 3 ligadora de IGF
IGFBPs	Proteínas ligadoras de IGF
IO	Idade óssea
IRMA	Ensaio imunorradiométrico

ITT	Teste de tolerância à insulina
LH	Hormônio luteinizante
LIM	Laboratório de investigação médica
NL	Normal
NaCl --	Cloreto de sódio
NaHCO ₃	Bicarbonato de sódio
PCR	Reação de polimerização em cadeia
PIG	Pequeno para idade gestacional
rGH	Hormônio de crescimento recombinante
RNM	Ressonância nuclear magnética
SS/SI	Segmento superior / segmento inferior
T	Testosterona
TRH	Hormônio liberador de tirotrofinas
VC	Velocidade de crescimento

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Níveis de IGF-I e IGFBP3 ao diagnóstico de 57 crianças com DGH.....	59
Tabela 2 –	Características dos trinta pacientes portadores de DGH, ao diagnóstico.....	59
Tabela 3 –	Características dos trinta pacientes portadores de DGH, ao início do estudo.....	60
Tabela 4 –	Razão molar IGF-I / IGFBP3 normal.....	60
Tabela 5 –	Resumo geral dos dados clínicos e exames laboratoriais dos pacientes a cada três meses, durante o período total de 12 meses do estudo.....	61
Tabela 6 –	Caracterização clínica dos pacientes pré-púberes dos grupos IGF-I desejado e IGF-I baixo	66
Tabela 7 –	Caracterização clínica dos pacientes dos grupos GHRfl x GHRd3 ao início do estudo.....	66
Tabela 8 –	Características dos estudos comparando o tratamento com dose de rGH baseada no IGF-I <i>versus</i> dose de rGH baseada no peso	67

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Alterações à RNM de hipotálamo / hipófise de 107 crianças portadoras de DGH	68
Gráfico 2 - VC anual pré-tratamento e até dez anos após tratamento de 58 crianças pré-púberes, em uso de GH (0,1U/kg/dia) 7x/semana	68
Gráfico 3 - Evolução individual do escore Z de IGF-I dos pacientes do Grupo 1 durante 12 meses	69
Gráfico 4 - Evolução individual do escore Z de IGF-I dos pacientes do Grupo 2 durante 12 meses	69
Gráfico 5 - Evolução individual do escore Z de IGFBP3 dos pacientes do Grupo 1 durante 12 meses	70
Gráfico 6 - Evolução individual do escore Z de IGFBP3 dos pacientes do Grupo 2 durante 12 meses	70
Gráfico 7 - Evolução do escore Z de IGF-I (média±DP) dos pacientes do Grupo 1 durante 12 meses	71
Gráfico 8 - Evolução do escore Z de IGF-I (média±DP) dos pacientes do Grupo 2 durante 12 meses	71
Gráfico 9 - Evolução do escore Z de IGFBP3 (média±DP) dos pacientes do Grupo 1 durante 12 meses	72
Gráfico 10 - Evolução do escore Z de IGFBP3 (média±DP) dos pacientes do Grupo 2 durante 12 meses	72
Gráfico 11 - Ganho no escore Z de IGF-I após 1 ano: Grupo 1 x Grupo 2. Linhas expressam a média ±1 DP, respectivamente	73
Gráfico 12 - Mudança de dose GH x variação do escore Z de IGF-I.....	73
Gráfico 13 - VC após 12 meses de estudo: Grupo 1 x Grupo 2. Linhas expressam a média ±1 DP, respectivamente.....	74
Gráfico 14 - Ganho no escore Z de altura após 12 meses de estudo: Grupo 1 x 2. Barras e linhas expressam a média ±1 DP	74

Gráfico 15 - VC após 12 meses de estudo: Grupo IGF-I baixo x desejado. Linhas expressam a média ± 1 DP, respectivamente	75
Gráfico 16 - VC após 12 meses, em pré-púberes: Grupo IGF-I baixo x desejado. Linhas expressam a média ± 1 DP, respectivamente	75
Gráfico 17 - Ganho de altura em pré-púberes após 12 meses de estudo: Grupo IGF-I desejado x baixo. Barras e linhas expressam a média ± 1 DP.....	76
Gráfico 18 - Razão molar IGF-I / IGFBP3 trimestral durante um ano: Grupo 1 x Normal. Barras e linhas expressam a média ± 1 DP.....	76
Gráfico 19 - Razão molar IGF-I / IGFBP3 trimestral durante um ano: Grupo 1 x Grupo 2. Barras e linhas expressam a média ± 1 DP.....	77
Gráfico 20 - Razão molar IGF-I / IGFBP3 trimestral durante um ano: Grupo IGF-I desejado x Normal. Barras e linhas expressam a média ± 1 DP.....	77
Gráfico 21 - VC após 12 meses de estudo: Grupo GHRfl x Grupo GHRd3. Linhas expressam a média ± 1 DP	78
Gráfico 22- Escore Z de IGF-I durante 12 meses de estudo: Grupo GHRfl x Grupo GHRd3. Linhas expressam a média ± 1 DP.....	78
Gráfico 23 - Todos os pacientes: relação sexo x dose de GH x IGF-I.....	79
Gráfico 24 - Todos os pacientes pré-púberes: relação sexo x dose GH x IGF-I	79

RESUMO

Marchisotti F. *Tratamento com hormônio de crescimento (GH) em crianças com deficiência de GH (DGH): importância das dosagens de IGF-I e IGFBP3 na individualização da dose de GH recombinante* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007. 105p.

Atualmente, a maioria dos endocrinologistas pediátricos usa uma dose fixa de GH, calculada por quilo de peso ou área de superfície corporal, para todos os pacientes. Algumas crianças com DGH, tratadas com as doses atuais, não atingem uma estatura normal e outras não atingem a estatura-alvo geneticamente prevista pela altura dos pais. Além disso, algumas crianças com DGH desenvolvem características acromegalóides após o uso por longo prazo da medicação. A existência de um marcador preciso e eficiente seria útil para a individualização da dose de rGH. Esse marcador deveria ser mensurado em um período de tempo menor que a velocidade de crescimento (VC). Neste estudo usamos as concentrações de IGF-I como esse marcador. Durante 12 meses, acompanhamos trinta crianças portadoras de DGH grave, em tratamento prévio por cerca de quatro anos, divididas em dois grupos de 15, para comparar o tratamento com a dose de rGH baseada no peso *versus* o tratamento com a dose de rGH ajustada pelas concentrações de IGF-I para mantê-las em uma faixa alvo (entre 0 a +2 DP). Foi possível manter concentrações de IGF-I dentro de valores predeterminados pelo ajuste da dose de rGH em 13 dos 15 pacientes, mas a VC não foi diferente entre os grupos ($6,8 \pm 2,6$ vs. $6,9 \pm 2,7$ cm/ano; $p=NS$); porém, quando considerados apenas os pacientes pré-púberes que mantiveram concentrações de IGF-I entre 0 e +2DP em pelo menos 75% das dosagens, sua velocidade de crescimento foi maior em comparação com as crianças que mantiveram concentrações de IGF-I abaixo de 0DP em 50% ou mais das dosagens ($8,8 \pm 1,8$ vs. $6,3 \pm 2,9$ cm/ano; $p<0,05$). Em paralelo, comparamos as concentrações de IGF-I de diferentes genótipos do exon 3 do receptor de GH (GHR), nessas trinta crianças, durante o tratamento. Duas das mais comuns isoformas em seres humanos são geradas pela retenção (*full length* GHR - GHRfl) e exclusão do exon 3 (exon 3 *deleted* GHR - GHRd3). A influência desse polimorfismo na resposta ao tratamento com rGH em pacientes com DGH tem sido alvo de controvérsia. No presente estudo, apesar de receberem a mesma dose de rGH (41 ± 10 vs. 41 ± 8 $\mu\text{g/kg}\cdot\text{d}$; $p=NS$), pacientes carregando ao menos um alelo-d3 GHR, como grupo, tiveram maiores níveis de IGF-I que aqueles homozigotos para o alelo GHR *full-length* ($0,9 \pm 0,9$ vs. $-0,3 \pm 1,2$ DP; $p<0,05$), indicando uma melhor sensibilidade ao GH para o primeiro genótipo. A VC não foi diferente entre os grupos GHRd3 vs. GHRfl ($7,3 \pm 1,9$ vs. $6,4 \pm 3,1$ cm/ano; $p=NS$).

Descritores: 1- Hipopituitarismo, 2- Hormônio de crescimento/ deficiência, 3- Fator de crescimento *insulin-like* 4- Hormônio de crescimento/ tratamento, 5 – Receptor do hormônio de crescimento, 6- Criança

SUMMARY

Marchisotti F. *Growth hormone (GH) treatment of children with GH deficiency: importance of IGF-I and IGFBP3 measurements on recombinant GH dose individualization* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2007. 105p.

Currently, most pediatric endocrinologists use a fixed rGH dose calculated according to the weight or body surface area for all patients. Some children with GHD, treated with the present doses, do not achieve normal height, and some, even reaching normal height, do not achieve the genetic target height determined by their parents' heights. At the same time, some children with GHD develop acromegalic characteristics after long-term treatment with rGH. The existence of a specific and effective marker to individualize rGH dose would be useful to control therapy of children with GHD. This marker ideally should be obtained in a shorter time interval than the growth velocity (GV). In the present study, we measured insulin-like growth factor (IGF-I) as this marker. During one year, we followed 30 children with severe GHD, treated previously with rGH for an average of 4yrs, divided in two groups of 15, to compare weight-based versus IGF-I-based rGH dosing to reach IGF-I levels between a target range (0 and +2 SDS). It was feasible to maintain IGF-I levels in this predetermined range by adjusting the rGH dose in 13 of 15 patients, but growth velocity was not different in groups with weight-based or IGF-I based rGH dose (6.8 ± 2.6 vs. 6.9 ± 2.7 cm/y; $p=NS$); however, in prepubertal children who reached predetermined target IGF-I levels in 75% of the measurements GV was higher than in those who did not (8.8 ± 1.8 vs. 6.3 ± 2.9 cm/y; $p<0.05$). In parallel, we compared IGF-I levels of different GH receptor (GHR) exon 3 genotypes in these 30 children during treatment. Two of the more common GHR isoforms in humans are generated by retention (full length GHR - GHRfl) and by exclusion of exon 3 (exon 3 deleted GHR - GHRd3). The influence of this polymorphism on the response to rGH treatment in patients with GH deficiency has been controversial. In the present study, despite receiving similar rGH doses (41 ± 10 vs. 41 ± 8 μ g/kg·d; $p=NS$), patients carrying at least one GHR d3-allele, as a group, had higher IGF-I levels than those homozygous for the GHR full-length allele (0.9 ± 0.9 vs. -0.3 ± 1.2 SDS; $p<0.05$), indicating a greater GH sensitivity with the former genotype. GV was not different between groups GHRd3 vs. GHRfl (7.3 ± 1.9 vs. 6.4 ± 3.1 cm/y; $p=NS$).

Descriptors: 1- Hypopituitarism; 2- Growth hormone/deficiency ; 3- Growth hormone/treatment; 4- Insulin-like growth factor; 5- Growth hormone receptor; 6- Child

1 - INTRODUÇÃO

1.1 - Deficiência de hormônio de crescimento (GH) - etiologia, quadro clínico, diagnóstico e tratamento ¹⁻⁵

A deficiência do hormônio de crescimento (DGH) é uma condição rara e diagnosticada, em geral, após observação de baixa estatura. Sua real incidência é difícil de ser calculada devido à falta de critérios padronizados de diagnóstico. Alguns estudos estimam entre 1:3.500 até 1:60.000 nascidos vivos ^{6,7}.

A deficiência hormonal existe como um espectro contínuo, variando desde casos típicos de deficiência total até quadros de deficiência parcial mínima ou alterações do ritmo secretório endógeno. Além disso, indivíduos normais apresentam grande variação na secreção de GH, o que torna difícil sua distinção dos casos de deficiências parciais⁴.

A deficiência pode ser congênita ou adquirida. Os casos congênitos são, na maioria, esporádicos e estima-se que de 5 a 30% deles tenham ocorrência familiar. A doença é mais comum no sexo masculino e pode vir associada a outras deficiências hormonais, defeitos anatômicos da linha média e alterações típicas na ressonância nuclear magnética. A deficiência

adquirida acomete crianças com doenças que afetam a região hipotálamo-hipofisária.

1.1.1 - Etiologia da deficiência de GH

Hipotálamo / Hipófise.

Anormalidades genéticas:

- mutações no gene GH,
- GH bioinativo,
- mutações no gene do receptor do GHRH (hormônio liberador de GH),
- mutações nos fatores de transcrição essenciais ao desenvolvimento pituitário.

Malformações congênitas.

Trauma.

Inflamação.

Tumores.

Radioterapia.

Quimioterapia.

Processos infiltrativos.

Alterações vasculares.

Psicossocial.

Disfunção neurosecretória.

DGH isolada idiopática adquirida.

Anticorpos anti-GH.

1.1.2 - Quadro clínico

O quadro clínico depende da idade de início, da etiologia e da gravidade da deficiência.

São informações importantes na anamnese: pais consangüíneos, história familiar de baixa estatura, intercorrências durante o parto (parto pélvico, anóxia grave, trauma), intercorrências neonatais (hipoglicemia neonatal, convulsões, icterícia prolongada, defeito de linha média facial). No nascimento, a estatura não é comprometida de modo significativo. Já no primeiro ano de vida, pode-se verificar um retardo de crescimento.

No exame físico, além da baixa estatura, podem ser notados: fronte olímpica, nariz em sela, esclera azulada, maxilares pequenos, implantação anômala dos dentes permanentes, “face de boneca”, pele e cabelos finos, voz fina, aguda e infantil, acromicria, obesidade troncular, micropênis e malformações secundárias a um defeito de linha média facial. O fechamento de suturas cranianas é tardio. A relação segmento superior/segmento inferior (SS/SI) permanece inalterada. Não são afetados o crescimento cerebral e a inteligência.

No quadro evolutivo, observam-se: diminuição da velocidade de crescimento (VC) para a faixa etária, atraso da idade óssea, possível aparecimento de outras deficiências hormonais hipofisárias, deslocamento progressivo do canal de crescimento.

1.1.3 - Critérios para investigação de deficiência de GH - adaptado do Consenso da GH Research Society⁸

- Estatura abaixo de dois desvios padrões (DP) da média para idade e sexo.
- Estatura 1,5 DP abaixo da altura alvo.
- Na ausência de baixa estatura, uma VC menor que 4 cm/ano ou <- 2 DP da média para idade cronológica durante um ano ou <-1,5 DP por dois anos.
- Redução da altura em 0,5 DP ou mais, por ano, em crianças acima de dois anos.
- Sinais de deficiência múltipla de hormônios hipofisários.
- Sintomas neonatais de DGH.
- Presença de condição predisponente (por exemplo: tumores, radioterapia craniana).

1.1.4 - Diagnóstico da deficiência de GH

a) Laboratorial

Amostras isoladas de GH, obtidas ao acaso, não são úteis, pois as concentrações de GH variam muito durante o dia em decorrência de sua secreção cíclica. Deve-se, portanto, dar preferência à dosagem de GH após estimulação com agentes farmacológicos (arginina, insulina, clonidina,

levodopa, glucagon, GHRH, ou a combinação deles). Esses agentes provocam a liberação de GHRH ou suprimem a somatostatina (hormônio que inibe a liberação de GH), podendo ainda agir dos dois modos, simultaneamente. De modo geral, cada serviço de endocrinologia adota a sua forma de diagnosticar a DGH, tanto em termos de escolha do teste quanto em relação ao valor de corte do pico de GH usado. Existe o consenso, porém, de que são necessários dois testes de estímulo não responsivos para que se faça o diagnóstico da forma clássica de DGH ^{8,9}, pois 10% das crianças normais não têm uma elevação adequada do GH em um teste ². No nosso meio, o mais comum é realizar o teste da clonidina e o teste de hipoglicemia induzida por insulina (ITT).

Os problemas dos testes são vários e estão indicados abaixo.

- Variabilidade dos ensaios.
- Resposta falso-negativa nos obesos e na fase de crescimento lento da pré-adolescência. Em tais casos, a administração de esteróides gonadais antes do teste melhora sua eficácia ^{10,11}.
- Variabilidade interindividual na resposta.
- Baixa reprodutibilidade – variabilidade intra-individual.
- Definição da resposta anormal é arbitrária. O nosso laboratório considera um valor de corte para o pico de GH = 3.2 ng/ml, para o método imunofluorimétrico (IFMA). Esse valor foi baseado na resposta de indivíduos normais a um teste de clonidina ¹² e pode

ser considerado rigoroso, se comparado com a literatura. Tal fato aumenta a especificidade dos nossos diagnósticos.

- Crianças com o chamado *deficit* neurosecretor respondem adequadamente aos testes, mas sua secreção de GH em 24h é baixa. Nenhum teste identifica crianças com deficiência parcial ou resistência parcial ao GH.

As concentrações de IGF-I e IGFBP3 (proteína 3 ligadora de IGF) apresentam variação circadiana mínima ¹³. Esses hormônios podem ser dosados em amostra sanguínea única. Variam, entretanto, com os estados nutricionais (desnutrição, anorexia) e mórbidos (hipotireoidismo, diabetes *mellitus* descompensado, doença hepática crônica). Existe também uma ampla variação conforme a idade e sexo. Na deficiência de GH, os referidos hormônios encontram-se, habitualmente, em concentrações baixas. Valores normais, porém, não excluem a doença. Porém, valores que excedem +1 DP do esperado para a idade tornam o diagnóstico bastante improvável (tabela 1).

b) Exames de imagem

Com exceção de algumas causas genéticas conhecidas, DGH clássica é incomum em pacientes com RNM normal. As alterações mais encontradas são a neurohipófise ectópica e a hipoplasia de adenohipófise (gráfico 1). Tillman *et al.* relatam serem essas características altamente específicas e preditivas de DGH ¹⁴. Osorio *et al.* observaram que pacientes com DGH de etiologia genética apresentavam menos alterações à RNM que

pacientes com DGH de etiologia idiopática; propuseram a utilização da RNM em conjunto com a resposta hormonal aos testes de estímulo hipofisário como forma de selecionar pacientes e genes candidatos ao diagnóstico etiológico de DGH ¹⁵.

1.1.5 - Tratamento

Os objetivos terapêuticos do uso de rGH (hormônio de crescimento recombinante) são atingir uma estatura final compatível com a estatura-alvo determinada pela altura dos pais e proporcionar, a curto prazo, uma diminuição da deficiência de estatura para a idade.

No passado, usou-se GH extraído de hipófises de cadáver; porém, essa forma foi abolida do mercado devido à preocupação quanto a uma relação causal, em aproximadamente cem casos descritos, até o momento, de uma rara e fatal encefalopatia espongiiforme (Doença de Creutzfeldt-Jakob) ^{16,17}.

Atualmente, dispomos apenas do hormônio do crescimento como tratamento efetivo da DGH. Tal hormônio, também chamado somatotrofina, pode ser produzido por técnica de DNA recombinante em quantidade ilimitada.

A dose ideal de uma medicação é aquela que atinge os objetivos terapêuticos com menos efeitos colaterais. As doses atuais são medidas em mg/kg·d ou UI/kg·d, sendo que 1mg = 3U. A aplicação pode ser subcutânea

ou intramuscular, a primeira sendo preferida universalmente. Nos Estados Unidos, de modo geral, são usadas doses de 25 a 50 $\mu\text{g/kg}\cdot\text{d}$ (0,075 a 0,15 U/Kg $\cdot\text{d}$)¹⁸, enquanto que, na Europa, as doses variam entre 25-33.3 $\mu\text{g/kg}\cdot\text{d}$ (0,075 a 0,1 U/kg $\cdot\text{d}$) e, no Japão, a dose diária comum é de 25 $\mu\text{g/kg}\cdot\text{d}$ (0,075 U/kg $\cdot\text{d}$)¹⁹.

O rGH pode ser administrado sob várias modalidades: pó para diluição e aplicação injetável, canetas injetoras, dispositivos sem agulha ou formulações de longa ação. As últimas ainda não são amplamente usadas, pois apresentaram um índice de crescimento 2 cm inferior ao das outras modalidades, no primeiro ano de tratamento²⁰.

A resposta ao rGH, medida sob a forma de VC, varia individualmente. Em geral, ganha-se de 10 a 12 cm no primeiro ano, de 7 a 9 cm no segundo e terceiro anos e, a seguir, ocorre queda progressiva²¹ (gráfico 2). Modelos matemáticos têm examinado parâmetros auxológicos e laboratoriais que influenciam a velocidade de crescimento²²⁻²⁵.

No que se refere à puberdade, existem algumas abordagens visando à melhora da estatura final. Doses altas têm sido estudadas nesse período, com bons resultados, com base no fato de que a secreção de GH normalmente aumenta de duas a quatro vezes durante o estirão puberal^{26,27}. O bloqueio puberal com análogos de GnRH é usado em alguns serviços com benefícios já demonstrados^{28, 29}, visto que, quanto mais baixo o paciente ao se iniciar a puberdade, menor é a sua estatura final.

Vários fatores podem levar a uma resposta ruim ao tratamento: pobre aderência, aplicação incorreta ou preparação incorreta, hipotireoidismo clínico ou subclínico, doença sistêmica coexistente, terapia com corticóide em dose excessiva, radiação prévia da coluna, fusão epifisária, anticorpos anti-GH ou diagnóstico incorreto.

Todas as crianças devem ser retestadas para a DGH, através do ITT; após completarem o crescimento esquelético. Excetuam-se pacientes com grande probabilidade de persistência do *deficit*, representados por aqueles portadores de DGH severo e com: outras deficiências hipofisárias ou alteração estrutural hipotálamo-hipofisária ou irradiação craniana prévia de alta dose. Nesses, apenas uma dosagem de IGF-I < -2 DP basta para confirmar o diagnóstico. Se o IGF-I for > -2 DP, procede-se a novo teste ³⁰.

Os efeitos colaterais da terapia são poucos e infreqüentes: a) efeitos antiinsulina, porém sem diabetes clínico, em pacientes não predispostos; b) deslocamento da cabeça do fêmur (não se sabe se a terapia aumenta o risco inerente ao paciente com DGH); c) pseudotumor cerebral (pode ocorrer e requer descontinuação temporária do tratamento); d) características acromegalóides (sugerem dose excessiva) e e) ginecomastia pré-puberal. A incidência de leucemia nos pacientes tratados com GH e sem fatores de risco conhecidos não é maior que a esperada ³¹, como se encontrou previamente ³². Também não se mostrou que o GH aumenta o risco de recorrência de tumores em crianças previamente tratadas de um câncer ³³. Swerdlow *et al.* constataram maior incidência e mortalidade por câncer colorretal em pacientes tratados com GH durante a infância e idade adulta

jovem ³⁴. Assim, com os dados atualmente disponíveis, recomenda-se atenção contínua e cuidadosa quanto ao risco de neoplasias durante o tratamento com rGH ³⁵.

1.2 - IGF-I / IGFBP3

O fator de crescimento insulina-símile (IGF-I) é um peptídeo de setenta aminoácidos que possui 50% de homologia estrutural com a insulina, donde a origem de seu nome. No período pós-natal, o GH é o principal estimulador da produção de IGF-I. O estado nutricional e o aporte protéico-calórico desempenham papel relevante no mecanismo regulatório de produção ³⁶. As concentrações de insulina, hormônios tireoidianos e sexuais também estimulam a síntese de IGF-I ³⁷.

O **IGF-I** é produzido na maioria dos órgãos e tecidos do organismo, principalmente no fígado, sob a ação do GH. Suas ações podem ser observadas em inúmeros tecidos e células do organismo. Existem evidências concretas das ações parácrina e autócrina, além da ação endócrina desse hormônio ³⁸⁻⁴⁰. O IGF-I é responsável pela maioria das ações anabólicas e mitogênicas do GH; estimula a síntese de DNA e a proliferação celular, atuando como um regulador fundamental da progressão celular através das diversas fases do ciclo e como potente estímulo mitogênico. A redução das concentrações glicêmicas é consequência do aumento da captação e utilização periférica de glicose, diminuição de sua produção hepática, aumento da síntese de glicogênio e aumento da

sensibilidade à insulina ⁴¹. As ações biológicas do IGF-I podem ser resumidas como: a) ações metabólicas insulina-símile; b) estímulo à proliferação e diferenciação celular; c) modulação das funções celulares, com conseqüente promoção do crescimento e desenvolvimento de órgãos e tecidos ⁴².

Está bem estabelecido o papel crítico do IGF-I em todas as fases do crescimento, incluindo o intra-uterino, o infantil e o puberal ⁴³. A ação do GH no crescimento pós-natal é mediada pelo IGF-I que pode ser dosado no soro. A concentração sérica de IGF-I é mais estável que a concentração sérica de GH. As concentrações de IGF-I são influenciadas pela idade e pelo grau de maturação sexual. Existem curvas de valores normais das concentrações de IGF-I ajustadas para a idade e o sexo.

A IGFBP3 pertence a uma família de proteínas ligadoras de IGF (IGFBPs). Essas proteínas têm a função de aumentar a meia-vida dos peptídeos IGFs, transportá-los às células alvo e modular a sua interação com os receptores de membrana. Cerca de 75% do IGF-I circulante estão ligados à IGFBP3 e à subunidade ácido-lábil (ALS) formando um complexo ternário que aumenta a meia-vida plasmática da IGF-I. Sob certas circunstâncias, a IGFBP3 inibe a ação do IGF-I ⁴⁴, pois a sua afinidade de ligação em relação a ele é maior que a do receptor de IGF-I. A IGFBP3 tem também um efeito inibidor intrínseco, em alguns tipos de células, mediado por receptor próprio ⁴⁵. Tal efeito é hoje bem aceito e postula-se sua relação com a diminuição do risco de neoplasias. As concentrações séricas de IGFBP3 são facilmente dosadas, são menos dependentes da idade que

IGF-I e, segundo Blum e cols ⁴⁶, podem ser, até, mais úteis que o IGF-I para o diagnóstico de deficiência de GH (tabela 1).

1.3 - Razão molar IGF-I / IGFBP3

O processo de carcinogênese envolve etapas de iniciação, promoção e progressão. O IGF-I parece participar de uma forma permissiva, em conjunto com oncoproteínas, nas duas últimas fases do processo de tumorigênese. *In vitro*, o IGF-I não promove transformação, mas estimula a proliferação de clones de células transformadas e o crescimento de tecidos tumorais preexistentes. O sistema IGF-I/IGF-IR influencia a progressão de células cancerosas por facilitar a adesão e migração das células e por estimular a angiogênese nos tecidos tumorais e naqueles ao redor dos tumores⁴⁷.

No processo de apoptose, mutações gênicas, que ocorrem constantemente, são reconhecidas por mecanismos de defesa celular que conduzem a célula ao auto-extermínio. Esses sinais apoptóticos podem ser superados pelo estímulo proliferativo mediado pelo IGF-I. A célula danificada acumularia mutações e, assim, evoluiria para uma neoplasia. Nesse sentido, o IGF-I atuaria como um fator anti-apoptótico ^{48,49}. A IGFBP3, ao contrário de IGF-I, promove apoptose e interrompe a proliferação de células tumorais ⁵⁰.

Em relação ao câncer de mama e ao câncer de próstata, outro mecanismo provável da atuação do IGF-I como indutor do crescimento

tumoral seria através da amplificação da atividade das gonadotrofinas, aumentando a produção de esteróides gonadais ^{51,52}.

Recentes estudos epidemiológicos sobre risco de câncer de mama ⁵³, próstata ⁵⁴ e cólon ⁵⁵ têm indicado que concentrações séricas de IGF-I no quartil superior do normal estão associados a aumento do risco dessas neoplasias. A razão entre IGF-I e IGFBP3 pode ser importante na determinação do risco de malignidade. A combinação de baixas concentrações de IGF-I e altas concentrações de IGFBP3 tem sido associada com o perfil de risco mais favorável e altas concentrações de IGF-I e baixas concentrações de IGFBP3, associadas com o perfil de maior risco ⁵⁶. O risco de neoplasias presumivelmente está associado a várias décadas de exposição a essa relação IGF-I/IGFBP3 elevada e sua análise é importante durante a monitoração da terapia com rGH.

1.4 - Exon 3 do gene do receptor de GH

Diversos trabalhos estudaram diferentes variáveis que poderiam influenciar a resposta ao tratamento com rGH em crianças com DGH. Tais variáveis, como duração do tratamento ^{57,58}, escore Z da altura no início do tratamento ^{57,59}, atraso na idade óssea ⁵⁸, altura no início da puberdade ^{57,59,60}, altura média dos pais ⁵⁷ e a velocidade crescimento no primeiro ano de tratamento com rGH ⁵⁷, foram positivamente correlacionados com a altura final em pacientes com DGH tratados com rGH. Por outro lado, idade ao

início do tratamento ⁵⁷ e o pico máximo de GH nos testes de estímulo ⁵⁸ tiveram uma correlação negativa com a resposta ao tratamento.

Estes fatores explicam apenas parcialmente a variabilidade interindividual na resposta ao tratamento com rGH em crianças com DGH, implicando a necessidade de se considerarem outros parâmetros. Fatores genéticos começam a ser explorados por estudos moleculares. O receptor de GH (GHR) é um candidato óbvio para influenciar a resposta ao tratamento com rGH. O GH é importante no crescimento pós-natal e o GHR é responsável por mediar todas as ações do GH ⁶¹. O gene do GHR está localizado no braço curto do cromossomo 5 (p13.1-p12) e inclui nove exons codificadores e vários exons não codificadores. O exon 2 codifica uma sequência de 18 aminoácidos que é clivada da proteína madura. Os exons 3-7 codificam o domínio extracelular do receptor ⁶². O exon 8 codifica o domínio transmembrana e os exons 9 e 10 codificam o domínio de transdução do sinal citoplasmático e a região 3' não transcrita. Duas das isoformas mais comuns do GHR em humanos são geradas pela retenção (*full-length* GHR - GHRfl) e pela exclusão do exon 3 (exon 3 *deleted* GHR - GHRd3)⁶³. Essas isoformas apresentam uma ampla distribuição em seres humanos, variando a frequência de cada alelo de 68-75% e 25-32%, respectivamente, para GHRfl e GHRd3 ^{62,63}. Recentemente, Dos Santos *et al.* ⁶² relataram que, entre crianças com baixa estatura idiopática ou nascidas pequenas para a idade gestacional, aqueles pacientes que tinham pelo menos um alelo GHRd3 apresentavam melhor resposta terapêutica com rGH no primeiro e segundo anos de tratamento que pacientes homozigotos para

GHRfl. A relação entre o genótipo ligado ao exon 3 e concentrações de IGF-I e velocidade de crescimento são outros aspectos relacionados com o tratamento com rGH que merecem ser investigados. Estudo prévio, realizado por nós, mostrou que a resposta ao tratamento com rGH no primeiro ano e a altura final de pacientes portadores de DGH com pelo menos um alelo GHRd3 foi melhor que em homozigotos GHRfl⁶⁴.

1.5 - Sexo x IGF-I

Respostas gênero-específicas ao GH têm sido observadas na população adulta^{65,66}. Sabe-se que mulheres adultas secretam quantidade três vezes maior de GH que homens para manter concentrações de IGF-I semelhantes⁶⁷. A dose de manutenção do rGH para manter concentrações de IGF-I na faixa desejada é maior e o tempo para atingi-la é mais longo em mulheres adultas com hipopituitarismo. O estradiol é um óbvio candidato responsável pelo efeito de atenuação da produção de IGF-I; sabe-se, inclusive, que o uso de estradiol oral reduz a produção de IGF-I em mulheres adultas^{68,69}. Essas respostas gênero-específicas foram pouco estudadas em crianças. A composição corporal também é diferente entre meninos e meninas pré-púberes, um dado que poderia contribuir para diferente resposta ao GH⁷⁰. Tais estudos indicam que fatores como idade, sexo e composição corporal podem afetar a sensibilidade ao GH; nesse contexto, concentrações séricas de IGF-I surgem como um parâmetro a mais na monitoração da terapia com rGH.

1.6- Individualizando a dose de GH

O processo de crescimento é multifatorial e complexo. A baixa estatura é uma queixa comum no ambulatório e a deficiência do hormônio de crescimento, na sua forma clássica, é uma causa importante, mesmo que pouco comum, devido às consequências que traz se não diagnosticada precocemente e não tratada adequadamente.

Desde a década de 1980, mais precisamente após 1985, com o advento do hormônio de crescimento por técnica de DNA recombinante, buscam-se marcadores mais precisos de resposta ao tratamento com rGH. Atualmente, nos baseamos em parâmetros clínicos, como a velocidade de crescimento e os efeitos colaterais, para julgar se a terapia em uso está adequada. A VC pode ser dependente de inúmeras variáveis como, por exemplo, alimentação, co-morbididades e reposição adequada das outras deficiências.

Um marcador preciso e de uso em curto prazo seria útil para a individualização da dose de GH. Tem-se usado uma dose fixa de hormônio de crescimento, calculada por quilo de peso ou área de superfície corporal, para todos os pacientes. É bem aceita na literatura a necessidade de individualização das terapias em geral, com base na resposta à terapia. Como já se descreveu anteriormente, existe uma ampla variação na dose de GH; em parte, devido a tradições nacionais e regimes impostos por autoridades de regulamentação locais e em parte por razões inexplicáveis. A

situação torna-se ainda menos padronizada durante a puberdade, período em que alguns corrigem, e muitos não, a dose de acordo com a maior taxa fisiológica de produção de GH dessa etapa do desenvolvimento. Parece-nos provável que existam pacientes subtratados e outros supertratados. Apóia nossa suspeita o fato de que algumas crianças com DGH, tratadas com as doses atuais, não atingem uma estatura adequada e outras, mesmo alcançando uma estatura normal, não chegam à estatura-alvo prevista pela altura dos pais ⁵⁷. Além disso, algumas crianças com DGH desenvolvem características acromegalóides após o uso a longo prazo da medicação ⁷¹⁻⁷³. Tais características também já foram observadas em crianças portadoras da Síndrome de Turner, em tratamento com GH ⁷⁴, e em portadores da Síndrome de Insensibilidade ao GH, tratados com IGF-I recombinante ⁷⁵.

A concentração sérica de IGF-I aumenta significativamente no primeiro ano de tratamento ^{76,77} e se mantém elevada, em relação ao período pré-tratamento, após o uso prolongado de rGH. As concentrações de IGF-I podem oscilar no decorrer do tratamento e atingir valores inadequados quando considerados em conjunto: idade, sexo e estágio puberal. Quando a terapia com rGH foi iniciada em adultos, as doses eram baseadas no peso ou superfície corpórea; contudo, muitos pacientes experimentaram efeitos colaterais limitantes como edema e artralgias, muitas vezes associados a concentrações séricas suprafisiológicas de IGF-I. Vários estudos demonstraram a utilidade de se usarem doses de rGH ajustadas de acordo com as concentrações de IGF-I em adultos ⁷⁸⁻⁸⁰. Estudos em acromegálicos mostram que a normalização das concentrações

séricas de IGF-I, por meio de cirurgia ou de farmacoterapia, melhora ou previne a progressão da cardiomiopatia⁸¹ e também se correlaciona com a sobrevida desses pacientes⁸². Pergunta-se, pois, porque as crianças não podem ser também monitoradas com esse marcador bioquímico. No passado, o método de dosagem de IGF-I era menos reprodutível que atualmente. Isso gerou bastante desconfiança em relação ao seu uso. Percebe-se uma tendência em resgatar a credibilidade do ensaio e pesquisar seu uso na monitoração do tratamento em crianças. Existe um fator de confusão acerca dessa questão e diz respeito ao modo como é diagnosticada a DGH em diferentes serviços. Crianças diagnosticadas com mais rigor, com uso de pontos de corte menores para o pico de GH nos testes de estímulo, talvez apresentem maior correlação entre IGF-I e dose de rGH; trata-se de uma questão ainda em aberto.

A produção de GH varia consideravelmente entre os indivíduos⁸³. As concentrações séricas de IGF-I e IGFBP3 são, geralmente, paralelas à média de 24h da produção de GH⁸⁴. Existe uma relação entre a quantidade de GH secretada e as concentrações séricas de IGF-I, bem como entre esse hormônio e o crescimento^{43,85}. Ainda há controvérsia sobre qual dos componentes - GH circulante, IGF-I circulante ou IGF-I produzido localmente – constitui o promotor mais importante do crescimento. As evidências apontam para a participação importante de todos na fisiologia do processo de crescimento. A participação fundamental de IGF-I é evidenciada pelo extremo retardo de crescimento de indivíduos portadores de mutação no

receptor de GH (Síndrome de Laron) e pela recuperação, ao menos parcial, que se constata neles após tratamento com IGF-I recombinante ⁸⁶.

O IGF-I apresenta apenas uma discreta variação diurna que ainda é atenuada pela sua ligação às IGFBPs, das quais a IGFBP3 é a mais abundante na circulação ⁸⁷. As concentrações séricas de IGF-I e IGFBP3, como regra, estão reduzidas nos pacientes com *deficit* de GH ou com insensibilidade ao mesmo. Atualmente, seu uso clínico na DGH limita-se à contribuição para o diagnóstico da deficiência de GH, para a monitoração da segurança da terapia e para garantir a adesão ao uso da medicação. Apenas recentemente se tem estudado uma correlação entre os valores desses marcadores bioquímicos e a resposta ao tratamento com rGH.

A dosagem de IGF-I e IGFBP3 em sangue capilar já foi estudada como um método mais prático, seguro e barato, além de menos traumático, em relação ao método convencional ⁸⁸. Isso facilitaria uma possível monitoração terapêutica por meio desses valores, caso a monitoração fosse efetiva.

A resposta ao tratamento com rGH está diretamente relacionada ao conceito de individualização da dose. A resposta individual ao GH varia bastante entre as crianças ⁸⁹. Análises retrospectivas sugerem uma relação linear entre a dose de rGH e o crescimento ⁹⁰, porém, a natureza dessa relação e a dose máxima efetiva permanecem desconhecidas.

Uma abordagem de monitoração que individualize a terapia e inclua parâmetros bioquímicos, além de auxológicos, parece ser necessária no

manejo das crianças tratadas com rGH para se obter a melhor altura final, assegurar adesão e minimizar efeitos colaterais. Assim, é lógico pensar que o IGF-I poderia ser uma ferramenta útil para obter e otimizar a resposta ao tratamento pelo ajuste de dose do rGH.

2 - OBJETIVOS

Em crianças com deficiência de GH e em tratamento com hormônio de crescimento, realizar um esquema de tratamento individualizado através do ajuste da dose de rGH de acordo com as concentrações séricas de IGF-I dosadas durante o tratamento e compará-lo com o tratamento tradicional (dose fixa por quilo de peso) para atingir os objetivos abaixo indicados.

- 1 - Avaliar a possibilidade de obtenção de concentrações de IGF-I, dentro da faixa de 0 e +2DP, pelo ajuste da dose do rGH.
- 2 - Comparar a velocidade de crescimento e ganho de altura em ambos os grupos.
- 3 - Avaliar a influência da mudança de dose do rGH, orientada pela monitoração de IGF-I, sobre a razão molar entre IGF-I e IGFBP3.
- 4 - Relacionar o genótipo referente ao exon 3 do gene do receptor de GH com as concentrações de IGF-I e a resposta ao tratamento.

3 - MÉTODOS

3.1 - Casuística

Foram estudadas trinta crianças, todas portadoras de deficiência grave de hormônio de crescimento (18 do sexo masculino), já em tratamento com GH por $4,3 \pm 3,2$ anos, selecionadas do ambulatório da Unidade de Endocrinologia do Desenvolvimento do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo. As características dessas crianças, no início do estudo, estão resumidas nas tabelas 2 e 3.

Critérios de inclusão: idade até 17 anos, em uso de hormônio de crescimento, com deficiência de GH isolada ou combinada com outras deficiências hipofisárias.

Critérios de exclusão: DGH de etiologia tumoral, doença hepática, hipotireoidismo ou diabetes *mellitus* descompensados, desnutrição, anorexia, obesidade grave, outras doenças graves, falta de adesão ao tratamento (período maior que dois meses, acumulativo, sem uso de rGH) ou irregularidade na reposição das outras deficiências hormonais.

O diagnóstico de DGH foi estabelecido pela presença da baixa estatura (altura <2DP abaixo da média para a idade e o sexo) e pela ausência de resposta em dois testes de estímulo à secreção de GH

(clonidina e ITT). De acordo com a resposta ao teste combinado (ITT + TRH + GnRH), os pacientes foram classificados como DGH isolado (DGHI) ou deficiência hipotálamo-hipofisária múltipla (DHHM) ^{15,91}. Deficiência de cortisol foi diagnosticada se cortisol < 18µg/dl após hipoglicemia. Hipotireoidismo foi estabelecido quando se constataram baixas concentrações de T4 ou T4 livre. Diabetes *insipidus* foi diagnosticado por critério previamente estabelecido ⁹². Pacientes com DHHM estavam em reposição hormonal regular.

O trabalho foi desenhado como um estudo prospectivo experimental, tipo ensaio clínico, controlado, não randomizado, aberto.

As crianças foram divididas em dois grupos de 15 pacientes, previamente pareados de acordo com: sexo, idade, tempo de uso prévio de rGH (<2anos ou > 2anos), DGHI ou DHHM, púbere ou pré-púbere (tabelas 2 e 3).

As crianças do grupo 1 tiveram a dose de rGH corrigida de acordo com as concentrações séricas de IGF-I. As crianças do grupo 2 receberam tratamento habitual com doses fixas de rGH, conforme nossa rotina: 33µg/kg·d (0,1U/kg·d) na pré-puberdade e 50µg/kg·d (0,15U/kg·d) na fase puberal. O rGH foi administrado por via subcutânea pelos pais, tutores ou pelos próprios pacientes.

Todas as crianças foram avaliadas na condição basal e a cada três meses durante o período de 12 meses. As avaliações foram feitas no mesmo período do dia e incluíram medidas da altura (média de três medidas

no estadiômetro), peso (medido em balança digital), o estágio puberal (estabelecido de acordo com a classificação de Marshall e Tanner)^{93,94} e o desenvolvimento genital no sexo masculino (adaptação dos critérios de Root)⁹⁵. O início da puberdade foi indicado levando-se em consideração o aparecimento do broto mamário nas meninas e o maior diâmetro do testículo $\geq 2,5$ cm nos meninos.

Além do exame clínico, atento aos parâmetros auxológicos, em cada avaliação foram dosados: IGF-I, IGFBP3, T4 livre, LH, FSH, testosterona total ou estradiol,. O IGF-I foi dosado sempre pela manhã, após aplicação noturna de rGH. No grupo 1, os valores da dose de rGH foram modificados em 0,025U/kg·d (8.3 µg/kg·d) para mais ou para menos, de acordo com concentrações séricas de IGF-I reduzidas (<0DP) ou aumentadas (>+2DP), respectivamente; ou seja, consideramos como faixa-alvo para as concentrações de IGF-I valores entre 0 e +2DP. As concentrações de IGF-I e IGFBP3 foram comparados com os valores de uma tabela específica para o sexo e a idade cronológica, fornecida pelo fabricante do *Kit* de dosagem usado no estudo (quadros 1 e 2). Nos casos de atraso ou avanço puberal, a tomada de decisões baseou-se na concentração de IGF-I para a idade óssea. A velocidade de crescimento foi determinada após observação durante o período de um ano.

3.2 - Desenho resumido do estudo

3.3 - Cálculos

A velocidade de crescimento, no ano anterior ao início do estudo, foi calculada a partir dos dados de prontuário, disponíveis em banco de dados informatizado, criado para a realização do estudo.

O escore Z de altura foi calculado através de padrões de referência britânicos^{96,97}.

A altura alvo foi calculada [(altura pai + altura mãe e +13 cm para meninos ou -13 cm para meninas)/2] e expressa em desvio padrão.

A razão molar IGF-I / IGFBP3 dos pacientes foi calculada a cada três meses e foram utilizadas as seguintes massas moleculares: IGF-I = 7.6KDa e IGFBP3 = 29KDa. Esses valores foram fornecidos na bula do *Kit* do *Diagnostic Systems Laboratories* (DSL, Webster, Texas). A razão molar IGF-I / IGFBP3 normal foi calculada por meio da mesma fórmula e foram considerados os valores de IGF-I e IGFBP3 referentes à média para a idade e para o sexo (tabela 4).

3.4 - Ensaios hormonais

O GH foi medido antes e 60, 90 e 120 minutos após estímulo com clonidina (0,1 mg/m²). A glicemia e o GH foram medidos no basal e 15, 30, 45, 60 e 90 minutos após aplicação endovenosa de insulina (0,1 U/kg). O GH foi medido por ensaio imunorradiométrico até 1994 e,

subseqüentemente, foi determinado através de um método imunofluorimétrico com anticorpos *Kit* AutoDELFIA, Perkin Elmer (Wallac, Turku, Finland). Os ensaios foram padronizados pelo padrão 80/505 da Organização Mundial de Saúde e níveis de 0,1 a 38 ng/ml apresentaram um coeficiente de variação interensaio <10%. DGH foi diagnosticada quando o pico de GH após ambos os estímulos, clonidina e hipoglicemia, foi menor que 7 ng/ml, medido pelo ensaio imunorradiométrico (IRMA), ou menor que 3,3 ng/ml, medido pelo método imunofluorimétrico (IFMA) ¹².

O IGF-I e IGFBP3 foram dosados no soro, por ensaio imunorradiométrico (IRMA), usando *Kits* do DSL em nosso laboratório. Não há reação cruzada com IGF-II, insulina ou pró-insulina para o ensaio de IGF-I, assim como não há reação cruzada com outras proteínas ligadoras (IGFBPs) para o ensaio de IGFBP3. O coeficiente de variação intra e interensaio foi < 10% para concentrações de IGF-I e IGFBP3.

A dosagem de todos os outros hormônios (T4 livre, LH, FSH, testosterona total ou estradiol) foi feita pelo método IFMA, *Kit* AutoDELFIA, Perkin Elmer (Wallac, Turku, Finland).

3.5 - Avaliação por imagem

Radiografias de mão e punho esquerdos, para determinação da idade óssea, foram feitas antes e após um ano de tratamento, em ambos os grupos, e foram avaliadas pelo método de Greulich e Pyle ⁹⁸.

RNM da região hipotálamo-hipofisária havia sido realizada em todos os pacientes, ao diagnóstico em um aparelho 1,5 Tesla (Signa, GE, Milwaukee, WI), com cortes sagitais e coronais em T1 com TR:350 msec e TE:20 msec. As imagens coronais foram obtidas por meio de cortes com 3,0 mm de espessura e 10 mm de intervalo entre eles, antes e após a administração de 0,1 mmol/liter de um contraste paramagnético (gadolinium). Pacientes com tumores do sistema nervoso central, meningoencefalocele e irradiação prévia foram excluídos do estudo.

3.6 - Estudo molecular

3.6.1 - Extração de DNA a partir de sangue periférico

Amostras de DNA foram extraídas de leucócitos de sangue periférico pela técnica de proteinase-K-extração com sal (*salting out*)⁹⁹. Quinze mililitros de sangue venoso foram colhidos em tubos com 25mM de ácido etileno diaminotetracético (EDTA). O botão leucocitário foi obtido a partir da lise dos glóbulos vermelhos, utilizando-se, para isso, dois volumes de solução de lise (NH₄Cl 114mM, NaHCO₃ 1mM) com incubação a 4°C por trinta minutos. O material foi centrifugado a 4°C durante 15 minutos, a 3000rpm (Sorvall, RT7, Germany), desprezando-se o sobrenadante. O procedimento da lise de glóbulos vermelhos foi repetido por mais uma vez. O botão de células brancas foi suspenso em 9mL de solução de lise de glóbulos brancos (NaCl 150mM, Tris-HCl 10mM, pH 8; EDTA 10mM, pH 8),

com 180 μ L de dodecilsulfato de sódio a 10% (SDS) (Sigma, St. Louis, MO, USA) e 150 μ L de proteinase K (10mg/mL) (*Invitrogen, Life Technology, Gaithersburg, MD, USA*), sendo o material incubado a 37°C, por 18 horas. Após esse período, 3,6mL de solução saturada de cloreto de sódio (6 M) foram adicionados, agitando-se o conjunto vigorosamente durante 15 segundos. O material foi centrifugado por 15 minutos a 3000rpm (Sorvall, RT7, Germany). O sobrenadante foi transferido para um tubo limpo e o DNA foi precipitado, acrescentando-se dois volumes de etanol absoluto gelado e homogeneizando-se cuidadosamente por inversão. O DNA precipitado foi retirado do tubo e, em seguida, lavado em etanol 70%, repetindo-se a operação por mais três vezes. Por último, o DNA foi lavado em etanol absoluto, sendo secado em centrífuga a vácuo (*Eppendorf, Concentrator 5301, Germany*). Após tal procedimento, o DNA foi ressuspendido em tampão TE (10:0,1) (Tris-HCl 10mM, pH 8; EDTA 0,1mM, pH 8).

A concentração do DNA extraído foi obtida por leitura em um espectrofotômetro (*Amersham, Pharmacia, Upsala, Suécia*) no comprimento de onda de 260nm (1,0 unidade DO 260 = 50 μ g/mL). Estabeleceu-se que a relação de 1,8 entre as leituras de 260 e 280nm seria ideal para a caracterização da pureza do material.

3.6.2 - Pesquisa da presença ou ausência de deleção do exon 3

O gene do GHR possui uma variante na qual o exon 3 encontra-se ausente. Com o objetivo de genotipar os nossos pacientes quanto à

distribuição dos alelos GHRfl e GHRd3, utilizamos a metodologia descrita por Pantel *et al.*⁶³ que consiste em um ensaio de PCR simples multiplex, usando na mesma reação um *primer sense* (G1: 5'-TGTGCTGGTCTGTTGGTCTG-3') e dois *primers antisense* (G2: 5'-AGTCGTTCCCTGGGACAGAGA-3' e G3: 5'-CCTGGATTAACACTTTGCAGACTC-3') que flanqueiam a região do exon 3. Adotou-se o seguinte programa de amplificação: denaturação inicial a 94°C por cinco minutos seguida por 35 ciclos de denaturação a 94°C por trinta segundos, hibridização a 60°C por trinta segundos e extensão a 72°C para extensão final. As amostras amplificadas foram avaliadas em gel de agarose a 1%, contendo brometo de etídio, e observadas em transluminador ultravioleta. Os *primers* G1 e G2 são específicos para amplificação do fragmento que apresenta deleção do exon 3 e geram um produto de PCR com 532pb (GHRd3) e os *primers* G1 e G3 apenas amplificam os alelos que possuem o exon 3 resultando em um produto de PCR com 935pb (GHRfl).

3.7 - Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas pelo programa SigmaStat 2.0, considerando-se significativos os resultados $p < 0,05$. Foram utilizados os testes *t student* para comparar dados contínuos com distribuição normal. Os Testes de *Wilcoxon Signed Ranked* ou *Mann-Whitney Rank Sum* foram usados para comparar dados contínuos com distribuição não normal, emparelhados e não emparelhados, respectivamente. O teste exato de

Fisher foi usado para comparar dados nominais, não emparelhados. Utilizou-se teste de correlação de Pearson para correlacionar variáveis paramétricas.

3.8 - Ética

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; os responsáveis pelas crianças assinaram termo de consentimento após esclarecimento da natureza e objetivo da pesquisa.

4 - RESULTADOS

O resumo geral dos dados colhidos a cada três meses durante o período total de 12 meses, encontram-se nas tabelas 5a-5e.

Os resultados serão descritos abaixo em média $\pm$ DP, exceto quando especificado o contrário.

4.1 - Concentrações de IGF-I e IGFBP3

O grupo que teve a dose de GH ajustada de acordo com as concentrações de IGF-I foi denominado **Grupo 1** e o que seguiu com a dose habitual de GH foi denominado **Grupo 2**.

Os dados de dois pacientes (um de cada grupo) foram excluídos. Um paciente (G1-9) manteve baixas concentrações de IGF-I durante todo o período de acompanhamento devido à alimentação insuficiente e inadequada, o que se manifestou pela ausência de ganho de peso e resposta de crescimento discreta. O outro paciente (G2-1) fez uso irregular de GH.

A dose usada para atingir o IGF-I alvo no Grupo 1 foi $0,13\pm 0,02\text{U/kg}\cdot\text{d}$ (0,075 a $0,2\text{U/kg}\cdot\text{d}$). No Grupo 2, as doses usadas foram 0,1 e $0,15\text{U/Kg}\cdot\text{d}$

para pré-púberes e púberes, respectivamente. A dose média do Grupo 2 foi $0,12 \pm 0,02 \text{ U/kg} \cdot \text{d}$.

As evoluções das concentrações de IGF-I e IGFBP3 individuais, durante o acompanhamento, estão representadas, respectivamente, nos gráficos 3 e 5 (Grupo 1) e 4 e 6 (Grupo 2). Observa-se menor variabilidade das concentrações de IGF-I e IGFBP3 no Grupo 1 em relação ao Grupo 2 a partir dos seis meses, com agrupamento destes valores dentro das concentrações desejadas (0 a +2DP) aos 12 meses.

A evolução dos escores Z de IGF-I e IGFBP3, trimestralmente durante o acompanhamento, está representada, respectivamente, nos gráficos 7 e 9 (Grupo 1) e 8 e 10 (Grupo 2). No Grupo 1, o escore Z de IGF-I, no início, foi $-0,3 \pm 1,7$ e, ao final do estudo, $0,9 \pm 1,3$ ($p < 0,05$). O escore Z de IGF-I, ao final do estudo, foi $0,9 \pm 1,3$ no Grupo 1 e $-0,1 \pm 1,6$ no Grupo 2 ($p < 0,05$).

A comparação do aumento do escore Z de IGF-I entre os grupos encontra-se no gráfico 11. O aumento do escore Z de IGF-I, ao final do estudo, foi $1,2 \pm 1,8$ no Grupo 1 e $-0,1 \pm 1,7$ no Grupo 2 ($p < 0,05$).

A média $\pm$ DP das quatro dosagens de IGF-I, feitas trimestralmente durante o estudo no Grupo 1 ($0,8 \pm 0,5$ DP), foi maior que no Grupo 2 ($-0,1 \pm 1,6$ DP) ($p < 0,05$). No Grupo 2, 29/63 (46%) das dosagens de IGF-I durante o tratamento estavam abaixo de 0 DP. A média $\pm$ DP das quatro dosagens de IGFBP3, feitas trimestralmente durante o estudo no Grupo 1 ($0,4 \pm 0,6$ SDS), foi similar à do Grupo 2 ($0,3 \pm 1,3$ DP) ($p = \text{NS}$) e não teve correlação com as concentrações de IGF-I.

No Grupo 1, eliminando-se as mudanças motivadas pelo início da puberdade, foram feitas 14 mudanças de dose de GH de acordo com as concentrações de IGF-I. Houve uma alteração de $1,17 \pm 0,6$ DP no valor de IGF-I para cada mudança de dose de GH = $0,025 \text{ U/kg} \cdot \text{d}$ ($8,3 \mu\text{g} / \text{kg} \cdot \text{d}$), para mais ou para menos (gráfico 12).

4.2 - Velocidade de crescimento e ganho de altura

A VC no Grupo 1 foi de $6,8 \pm 2,6 \text{ cm/ano}$ e de $6,9 \pm 2,7 \text{ cm/ano}$ no Grupo 2 ($p=\text{NS}$) (gráfico 13). O ganho no escore Z de altura foi de $0,40 \pm 0,44$ no Grupo 1 e de $0,20 \pm 0,63$ no Grupo 2 ($p=\text{NS}$) (gráfico 14).

A VC no ano anterior ao estudo foi de $7,05 \pm 1,8 \text{ cm/ano}$ no Grupo 1 e de $7,08 \pm 3,1 \text{ cm/ano}$ no Grupo 2 ($p=\text{NS}$).

A VC dos pré-púberes no Grupo 1 ($n=8$) foi de $7,6 \pm 2,7 \text{ cm/ano}$ e de $7,7 \pm 2,8 \text{ cm/ano}$ no Grupo 2 ($n=7$) ($p=\text{NS}$). O ganho no Z escore dos pré-púberes foi de $0,48 \pm 0,42$ no Grupo 1 e de $0,34 \pm 0,67$ no Grupo 2 ($p=\text{NS}$).

4.3 - Grupo IGF-I desejado x IGF-I baixo

Ao término do acompanhamento, foi possível observar que 12 pacientes do Grupo 1 e seis do Grupo 2 tinham escore Z de IGF-I dentro do desejado (entre 0 a 2 DP), em 75 a 100% das dosagens, assim como três

pacientes do Grupo 1 e nove do Grupo 2 não mantiveram suas concentrações de IGF-I dentro do desejado, em 50% ou mais das dosagens.

Formamos, então, dois grupos para reanálise dos dados em relação à resposta ao tratamento: **Grupo IGF-I desejado** (75-100% dos valores de IGF-I entre 0 e +2DP) e **Grupo IGF-I baixo** (50% ou mais dos valores de IGF-I < 0 DP).

A caracterização desses dois grupos encontra-se na tabela 6.

A VC foi de $7,1 \pm 2,7$ cm/ano no Grupo IGF-I desejado (n=18) e de $6,3 \pm 2,3$ cm/ano no Grupo IGF-I baixo (n=10) (p=NS), (gráfico 15). O ganho no escore Z de altura foi de $0,4 \pm 0,5$ no Grupo IGF-I desejado e de $0,2 \pm 0,6$ no Grupo IGF-I baixo (p=NS).

A VC dos pré-púberes foi de $8,8 \pm 1,8$ cm/ano no Grupo IGF-I desejado (n=8) e de $6,3 \pm 2,9$ cm/ano no Grupo IGF-I baixo (n=7) (p<0.05), (gráfico 16). O ganho no escore Z de altura dos pré-púberes foi de $0,6 \pm 0,4$ no Grupo IGF-I desejado e de $0,3 \pm 0,6$ no Grupo IGF-I baixo (p=NS), (gráfico 17).

4.4 - Razão molar IGF-I / IGFBP3

A comparação da razão molar do Grupo 1 *versus* a normal (obtida através dos valores de IGF-I e IGFBP3 para a idade e o sexo do *Kit* utilizado) está representada no gráfico 18. A razão molar foi de $0,34 \pm 0,1$ no Grupo 1 vs. normal = $0,31 \pm 0,1$ (p=NS).

A razão molar foi de $0,34 \pm 0,1$ no Grupo 1 e de $0,28 \pm 0,2$ no Grupo 2 ($p=NS$), (gráfico 19).

A razão molar foi de $0,38 \pm 0,1$ no Grupo IGF-I desejado vs. normal = $0,31 \pm 0,1$ ($p=NS$), (gráfico 20).

A razão molar foi de $0,38 \pm 0,1$ no Grupo IGF-I desejado e de $0,19 \pm 0,1$ no Grupo IGF-I baixo ($p<0,05$).

4.5 - Exon 3 do gene do receptor de GH

Quinze pacientes eram homozigotos para GHRfl, 12 eram heterozigotos GHRfl/GHRd3 e três eram homozigotos para GHRd3. Pacientes dos dois últimos grupos, com pelo menos um alelo GHRd3, foram agrupados e referidos como Grupo GHRd3, e comparados com os pacientes homozigotos para GHRfl, denominados Grupo GHRfl. A caracterização desses dois grupos está na tabela 7.

A VC foi de $6,4 \pm 3,1$ cm/ano no GHRfl e de $7,3 \pm 1,9$ cm/ano no GHRd3 ($p=NS$), (gráfico 21).

A dose de GH no Grupo GHRfl foi de $0,12 \pm 0,03$ U/kg·d (41 ± 10 µg/kg·d) e no Grupo GHRd3 foi de $0,12 \pm 0,02$ U/kg·d (41 ± 8 µg/kg·d) ($p=NS$). O escore Z médio de IGF-I foi de $-0,3 \pm 1,2$ no grupo GRHfl e de $0,9 \pm 0,9$ no grupo GHRd3 ($p<0.05$), (gráfico 22).

4.6 - Sexo x dose de GH x IGF-I

A média do escore Z de IGF-I do sexo feminino foi de $0,90 \pm 0,8$ vs. $-0,08 \pm 1,5$ do sexo masculino ($p < 0,05$) (gráfico 23), a despeito da dose média de rGH um pouco maior, porém não significativa, no último grupo.

A média do escore Z de IGF-I dos pré-púberes do sexo feminino foi de $0,70 \pm 0,9$ e de $-0,6 \pm 1,3$ daqueles do sexo masculino ($p < 0,05$) (gráfico 24).

4.7 - Outros resultados

A idade óssea estava atrasada em média 2,6 anos no grupo 1 e 2,0 anos no grupo 2 no basal (tabela 3). A idade óssea foi reavaliada $1,2 \pm 0,3$ ano após a avaliação inicial, e aumentou $1,5 \pm 1,0$ anos no grupo 1 e $1,4 \pm 0,6$ anos no grupo 2 ($p = \text{NS}$ – entre os grupos).

Concentrações de T4 livre e cortisol permaneceram normais durante o acompanhamento (dados não mostrados).

Nenhum paciente abandonou o estudo em consequência de efeitos adversos. Não ocorreu cefaléia, hipertensão craniana, malignidade, diabetes *mellitus*, hematoma, dor ou inflamação nos locais das injeções.

5 - DISCUSSÃO

5.1 - IGF-I x velocidade de crescimento

Essencialmente, três estratégias para o tratamento de crianças com DGH estão em uso ou têm sido postuladas para otimizar a terapia com GH¹⁰⁰: 1- doses fixas de GH por peso ou área de superfície corporal; 2- dose individualizada de GH de acordo com a resposta no(s) primeiro(s) ano(s) de tratamento; 3- dose individualizada de GH desde o início, baseada em modelos matemáticos de predição da VC anual. Não existem dados definitivos indicando melhores resultados com qualquer uma dessas estratégias. Mesmo na estratégia de dose fixa por peso, comumente a mais usada, as doses de GH variam de 0,075 a 0,15UI/kg/dia (0,025 a 0,050 mg/kg/dia)^{18, 19}.

Neste estudo, testamos a estratégia de manter as concentrações de IGF-I dentro de uma faixa-alvo predeterminada, em um grupo de crianças com grave deficiência de GH, diagnosticadas e seguidas em um centro único. A faixa-alvo do IGF-I entre 0 e +2 DP foi escolhida e considerada segura e eficiente. Estratégia similar, contudo com duas diferentes faixas-alvo de IGF-I (baixa -0,5 ta +0,5 DP; e alta +1,5 a +2,5 DP), foi conduzida

por Cohen *et al.*¹⁰¹. Park *et al.*¹⁰² defendem uma estratégia de manutenção de concentrações de IGF-I diferentes, de acordo com as diversas etapas do processo de crescimento. Assim, sugerem como concentração-alvo de IGF-I entre 2 e 3DP na fase de *catch-up*; entre -1 e 1DP na fase de manutenção e entre 1 e 2DP na puberdade. Concentrações mais altas poderiam ser atingidas, se o crescimento não fosse satisfatório. Seria feita a correção da dose de rGH para alcançar esses objetivos. Acreditamos ser mais seguro e fisiológico manter concentrações entre 0 e +2DP, como se fez no estudo. Dessa forma, reduziríamos a possibilidade de concentrações inferiores à média causarem crescimento subótimo e de concentrações maiores que +2DP provocarem maior risco de neoplasia no futuro e outros efeitos colaterais indesejáveis como, por exemplo, características acromegalóides.

A discussão sobre a necessidade de individualização da dose de GH em pacientes portadores de DGH é compartilhada por vários autores^{88,103-108}. Das e cols.¹⁰⁹ consideram a possibilidade de indicar ajuste da dose de uma porcentagem significativa de pacientes, baseando-se no valor de IGF-I e IGFBP3 entre outros parâmetros. Nesse estudo, 26% dos pacientes se enquadravam em um dos seguintes grupos: VC baixa com valores de IGF-I normal ou baixa (7,5%); VC normal com IGF-I baixa (10,3%) e VC alta com IGF-I alta (7,8%). Nos dois primeiros grupos, essas dosagens indicariam a possibilidade de um aumento da dose do rGH e, no último grupo, uma redução da dose. Não se encontrou nenhuma criança com concentrações de IGF-I alta e crescimento insatisfatório. Apesar disso, existem autores que não apóiam a utilização desses marcadores bioquímicos para tal fim¹¹⁰.

A existência de uma relação entre dose de GH e concentrações de IGF-I já foi demonstrada em pacientes portadores de DGH ¹¹¹ e pacientes pequenos para idade gestacional ¹⁰⁸.

Nosso estudo mostrou que é possível ajustar a dose de GH e, desse modo, manter concentrações de IGF-I em valores predeterminados, em pacientes portadores de DGH. Houve sucesso em atingir as concentrações desejadas de IGF-I em 12 dos 15 pacientes do grupo 1, ao final do estudo. Um paciente apresentou IGF-I baixo porque usou a medicação irregularmente, à época da dosagem; outro paciente tinha IGF-I baixo, pois sua alimentação foi inadequada durante todo o estudo. A faixa-alvo do escore Z de IGF-I (entre 0 e +2DP) foi atingida após seis meses de acompanhamento para a maioria dos pacientes (12/15). Isso também foi constatado por Cohen *et al.* ¹⁰¹. A dose média utilizada para atingir o IGF-I alvo no Grupo 1 foi discretamente maior (+0,01U/kg/dia) que a dose média usada no Grupo 2. Isso representa um custo adicional pequeno ao tratamento.

Não existe uma padronização sobre como individualizar o plano de tratamento. As doses atuais permanecem arbitrárias. Em nosso estudo, observamos que o aumento de 0,025U/kg/dia da dose de rGH gerou, em média, aumento de 1,17DP na concentração de IGF-I. A relação entre a mudança de dose de rGH e grau de variação do IGF-I já foi estudada por Cohen *et al.* Eles concluíram que uma mudança de 10% na dose de rGH ocasionava alteração de 0,5DP na concentração de IGF-I ¹⁰¹, o que se aproxima dos valores encontrados por nós (mudança de aproximadamente

25% da dose de rGH ocasionou alteração de 1,17DP na concentração de IGF-I).

Não observamos diferença significativa dos níveis de IGFBP3 em resposta ao GH entre os grupos dose individualizada vs. dose convencional. Cohen *et al.*¹⁰¹, mesmo analisando alguns pacientes em uso de doses mais altas de GH que as usadas por nós, também não observaram diferença nos níveis de IGFBP3 entre os grupos estudados. Assim, IGFBP3 parece ser um marcador menos sensível da ação do GH, durante sua reposição, do que IGF-I^{106,112,113}, e não nos parece refletir a ação do GH a curto prazo, sendo menos útil na individualização da terapia com GH em crianças com DGH.

A tabela 8 faz uma comparação entre nosso estudo e o estudo de Cohen *et al.*, diversas vezes citado no texto.

O presente estudo não mostrou diferença, estatisticamente significativa, da VC e do ganho de altura entre o Grupo 1 e o Grupo 2, mesmo quando considerados apenas os pré-púberes de cada grupo. Isso pode ter ocorrido por haver crianças no Grupo 1 que não atingiram a meta estabelecida de IGF-I, assim como por haver pacientes no Grupo 2 que permaneceram com concentrações ideais de IGF-I ao longo da maior parte do estudo.

O presente estudo também não mostrou diferença, estatisticamente significativa, da VC e do ganho de altura de pacientes que mantiveram concentrações de IGF-I em valores entre 0 e +2DP, em pelo menos 75% das dosagens, em relação a pacientes que mantiveram concentrações de IGF-I

abaixo de 0DP em 50% ou mais das dosagens, após um ano de acompanhamento. Porém, quando considerados os pacientes pré-púberes desses grupos, observou-se maior velocidade de crescimento nas crianças que mantiveram concentrações de IGF-I nos valores desejados. A puberdade é um período de grande variabilidade individual da velocidade de crescimento. O estirão puberal de crescimento inclui uma fase de aceleração seguida de desaceleração da VC. A influência dessa variabilidade nos resultados pode ter sido significativa a ponto de causar um viés de amostragem numa amostra pequena, como a desse estudo. Talvez, após maior tempo de acompanhamento, uma diferença significativa na VC seja observada entre os grupos como um todo, ou seja, considerando púberes e pré-púberes.

A existência de relação positiva entre as concentrações de IGF-I, VC e ganho de altura, nos dois primeiros anos de tratamento, de pacientes com ou sem deficiência de GH sob reposição hormonal, já foi demonstrada^{76,104,114}. Outros autores encontraram relação positiva entre o aumento da dose de rGH, aumento de IGF-I e aumento da altura na Síndrome de Turner¹¹⁵ e na Baixa Estatura Idiopática¹¹⁶. Nosso estudo incluiu crianças além dos dois anos de tratamento e mostrou também uma relação entre IGF-I e VC nos pré-púberes. Em desacordo com nosso estudo e os anteriormente citados, outros autores não encontraram correlação entre o aumento de IGF-I e IGFBP3 e velocidade de crescimento^{106, 117}. Apesar disso, Tillmann *et al.*¹⁰⁶ observaram que uma satisfatória resposta de crescimento não ocorria se as concentrações de IGF-I, após tratamento, permanecessem baixas.

É Interessante a observação feita por Cohen *et al.* ¹⁰⁴, de que o crescimento foi ótimo não nos pacientes com IGF-I alta e IGFBP3 baixa, que presumivelmente tinham as mais altas concentrações de IGF-I livre, mas nos pacientes com elevação de ambos os hormônios.

Na prática pediátrica, a dose de rGH geralmente é calculada por peso ou área de superfície corporal e a adequação dessa dose não é monitorada bioquimicamente. Tal dose não considera qualquer variabilidade individual na sensibilidade ao GH ou na secreção residual de GH.

Já existe consenso sobre a necessidade de monitoração anual das concentrações de IGF-I e IGFBP3 ¹¹⁸. A *Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society* recomenda a monitoração de IGF-I e IGFBP3 durante o tratamento com rGH e a manutenção desses hormônios em concentrações normais para idade ¹¹⁹. Acreditamos que essa monitoração pode ser trimestral e associada à correção da dose de rGH de acordo com os valores de IGF-I encontrados, como se faz para a levotiroxina nos pacientes com hipotireoidismo. O conceito de se manterem as concentrações de IGF-I em uma faixa estreita, por ajuste da dose de rGH, também está sendo considerado em outros grupos de pacientes como, por exemplo, pacientes pequenos para a idade gestacional (PIG) ¹²⁰.

Outro suposto benefício do rigoroso controle das concentrações de IGF-I seria a melhora da sensibilidade à insulina, como relatado por Clemmons *et al.* ¹²¹ e evidenciado por outros estudos ^{122,123}. Nesses estudos, demonstrou-se o papel do IGF-I como agente redutor da resistência à insulina.

O IGF-I reduz a apoptose após infarto miocárdico em camundongos ¹²⁴. Descreveu-se uma associação entre a concentração de IGF-I no quartil inferior e IGFBP3 no quartil superior, com maior risco de doença cardíaca isquêmica em seres humanos ¹²⁵. Baixas concentrações de IGF-I estão associadas a aumento dos fatores de risco cardiovascular, como obesidade abdominal, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia; o tratamento com rGH atenua esses fatores de risco ¹²⁶. Recentes estudos epidemiológicos sugerem que baixas concentrações de IGF-I estão associadas a aumento de doença cardíaca isquêmica ^{127,128}. O IGF-I previne ou atrasa o declínio da função miocárdica e morte dos cardiomiócitos ¹²⁹. Pacientes com hipopituitarismo e baixas concentrações de IGF-I têm maior risco de insuficiência cardíaca congestiva ¹³⁰; além disso, em estudos clínicos de pacientes com insuficiência cardíaca, concentrações de IGF-I baixas se correlacionaram com o grau de disfunção ventricular sistólica ¹³¹. O tratamento com rGH melhora a disfunção cardíaca de tais pacientes ¹³².

Diante do exposto acima, acreditamos que a titulação da dose do rGH para manter as concentrações desses fatores de crescimento dentro de limites normais para o sexo e a idade parece-nos bastante razoável e merece investigação. A concentração ótima de IGF-I, para ser alcançada por ajuste de dose em crianças com DGH, ainda está por ser estabelecida. Concentrações de IGF-I acima de 2DP parecem-nos perigosas, tendo em vista a necessidade do melhor entendimento entre IGF-I e risco de câncer; apesar disso, curtos períodos de tempo sob valores altos de IGF-I e o

concomitante aumento de IGFBP3 na maioria dos casos têm, provavelmente, pouca influência quanto ao risco de câncer na vida futura.

Atualmente, não existe uniformidade entre os laboratórios comerciais em relação à padronização do reagente usado na dosagem de IGF-I e isso, certamente, é uma variável que o clínico deve levar em conta ao analisar os resultados de estudos envolvendo dosagens de IGF-I. Com a promissora expectativa de melhora adicional dos ensaios utilizados para a dosagem de IGF-I, aumenta nosso otimismo em utilizar esse marcador bioquímico na monitoração da terapia com rGH, em crianças portadoras de DGH. Além disso, a interpretação dos resultados de IGF-I expressos em desvio-padrão para o sexo e a idade em indivíduos normais, utilizando o mesmo método, minimiza esse problema.

5.2 - Razão molar IGF-I / IGFBP3

Uma preocupação, ao se mudar a dose de GH em crianças e adultos, diz respeito à possibilidade do aumento isolado das concentrações de IGF-I fazer crescer o risco de neoplasia ^{133,134}. Apesar de não haver uma relação de causalidade comprovada, é importante monitorar as concentrações de IGF-I e sua relação com as concentrações de IGFBP3. Uma forma óbvia de se avaliar tal relação é através da razão molar IGF-I / IGFBP.

A razão molar IGF-I / IGFBP3 já foi usada por outros autores ^{135,136} como forma de avaliar o risco de desenvolvimento de neoplasias. Supõe-se

que quanto maior a razão, maior o risco. Em nosso estudo, a razão molar IGF-I / IGFBP3 não ultrapassou os valores normais para o sexo e a idade, dentro da variação da dose de GH usada (0,075 a 0,2 U/Kg/dia) no Grupo 1, no Grupo 2, no Grupo IGF-I desejado ou no Grupo IGF-I baixo. A razão molar foi maior no Grupo IGF-I desejado *versus* IGF-I baixo. A alteração dos valores de IGFBP3 não mostra relação linear com a alteração de IGF-I e, ao selecionar e comparar os pacientes com valores altos *versus* baixos de IGF-I, é razoável prever uma diferença da razão molar entre esses pacientes.

5.3 - Exon 3 do gene do receptor GH

Estudo prévio, realizado por nós, mostrou que a resposta ao tratamento com rGH no primeiro ano e a altura final de pacientes portadores de DGH com pelo menos um alelo GHRd3 foi melhor que em homozigotos GHRfl⁶⁴. No presente estudo, não houve melhor velocidade de crescimento, no ano de acompanhamento, do grupo GHRd3 (genótipo d3/d3 ou fl/d3) em relação ao grupo GHRfl (genótipo fl/fl). Apesar disso, o grupo GHRd3 mostrou concentrações significativamente maiores de IGF-I sob uma mesma dose de rGH e, portanto, maior sensibilidade ao GH em comparação ao grupo GHRfl. Tendência para concentrações mais elevadas de IGF-I nos pacientes GHRd3 também foi encontrada por Blum¹³⁷. Outros autores não

observaram o mesmo fenômeno ao estudarem dosagens isoladas de IGF-I¹³⁸ ou crianças com Síndrome de Turner ou PIG⁶².

Esses achados podem sugerir que o impacto do genótipo com pelo menos um alelo GHRd3 sobre a altura só poderia ser observado a longo prazo (após se atingir a altura final) e no primeiro ano de tratamento (ano em que existe um crescimento significativamente maior que nos outros anos de tratamento, devido à recuperação da altura ou *catch-up* dessa fase do tratamento). Uma correlação entre GHRd3, melhor resposta ao tratamento e maiores concentrações de IGF-I apoiaria o argumento de se modificar a dose de rGH individualmente e de acordo com os valores de IGF-I. Binder *et al.*¹³⁹ também encontraram relação entre o polimorfismo GHRd3 e melhor resposta ao tratamento em crianças com Síndrome de Turner. Outros estudos, que utilizaram critérios diagnósticos de DGH diferentes e menos rigorosos que o nosso, incluindo crianças sem DGH clássica, não mostraram influência do genótipo relacionado com o exon 3 sobre a resposta ao tratamento com rGH^{137,138,140}.

5.4 - Sexo x IGF-I

Estudos prévios em crianças indicam que os esteróides sexuais, apesar de muito mais baixos do que em adultos, ainda podem ser importantes nessa fase da vida. De fato, a concentração de estradiol de meninas pré-púberes é oito vezes maior que a de meninos na mesma época

¹⁴¹ e o inverso, maior concentração de testosterona, acontece em meninos
¹⁴² .

Nosso estudo mostrou que as meninas apresentaram concentrações mais altas de IGF-I que o de meninos, a despeito do uso de doses discretamente menores. Assim, a sensibilidade ao GH de meninas foi maior que a sensibilidade de meninos. Isso aconteceu tanto em púberes quanto em pré-púberes. Não foram encontrados achados similares na literatura. Na verdade, existem poucas informações, dentro do conhecimento atual, sobre como se comportam as concentrações de IGF-I e qual a influência dos esteróides sexuais sobre elas, em crianças e adolescentes. Em desacordo com nosso trabalho, Cohen *et al.* mostraram que meninos pré-púberes tinham relação dose-reposta linear, enquanto que meninas apresentavam um platô, tanto em relação ao crescimento quanto em relação às concentrações de IGF-I, a doses médias de rGH (0,05mg/kg/dia) ¹⁰⁴. Estamos de acordo, porém, quanto à idéia de que a eficácia e segurança da terapia com rGH poderia ser modulada de forma gênero-específica, baseada no crescimento e nas concentrações de IGF-I.

Esquemas de tratamento em que a dose de rGH é baseada no peso ou na velocidade de crescimento são amplamente usados em crianças, com as vantagens de serem relativamente fáceis e não invasivos, mas com as desvantagens de não levarem em consideração diferenças individuais de sensibilidade e *clearance*, ignorarem respostas genótipo e gênero-específicas, além da morbidade associada a concentrações baixas ou altas de IGF-I, e poderem resultar em atraso no ajuste da dose de rGH. Dose de

rGH baseada no escore Z de IGF-I tem sentido fisiológico e, apesar de requerer monitoração laboratorial, está associada a melhor segurança e eficácia. Propomos que ela pode ser usada em conjunto com essas outras abordagens para otimizar os resultados. Existe evidência de que o uso da monitoração bioquímica pode otimizar a dose de rGH nas crianças para atingir o máximo benefício e os mínimos efeitos colaterais.

Outros estudos, com maior número de pacientes e período maior de terapia, são necessários para esclarecer o papel desse marcador bioquímico na monitoração e no ajuste da dose do rGH, no tratamento de crianças portadoras de DGH.

6 - CONCLUSÕES

O estudo realizado em crianças com deficiência de GH e em tratamento com hormônio de crescimento permitiu-nos chegar às conclusões abaixo apresentadas.

- 1 - Foi possível manter concentrações de IGF-I dentro de valores predeterminados pelo ajuste da dose de rGH. Para cada alteração de rGH de 0,025 U/kg x d, observou-se uma variação de +1,17DP no escore Z de IGF-I. Ao final de 12 meses de tratamento com rGH, houve um aumento do escore Z de IGF-I em relação ao basal no grupo em que a dose de rGH foi alterada de acordo com a concentração de IGF-I (Grupo 1); e também houve um maior escore Z de IGF-I no Grupo 1 em relação ao grupo em que a dose de rGH seguiu o tratamento habitual (Grupo 2).
- 2 - A velocidade de crescimento e o ganho de altura não foram estatisticamente diferentes entre o Grupo 1 e o Grupo 2. No entanto, analisando as crianças pré-púberes, a VC dos pacientes que atingiram concentrações de IGF-I desejadas (0 a +2DP) foi significativamente maior do que nos pacientes com concentrações de IGF-I abaixo da média.

-
- 3 - A razão molar IGF-I / IGFBP3 não foi diferente da normal no Grupo 1 e no Grupo 2. Isso também foi observado nos grupos IGF-I desejado e IGF-I baixo. Portanto, com base na razão IGF-I / IGFBP3, observamos que o ajuste de dose de acordo com concentrações de IGF-I foi seguro.
- 4 - Apesar de serem tratadas com doses médias de rGH semelhantes, observaram-se maiores concentrações de IGF-I nos pacientes com pelo menos um alelo GHRd3 em relação aos pacientes homozigotos GHRfl. Esses resultados sugerem um papel do exon 3 do receptor de GH na sensibilidade ao tratamento com rGH.

7 - TABELAS E GRÁFICOS

Tabela 1 - Níveis de IGF-I e IGFBP3 ao diagnóstico de 57 crianças com DGH

Marcador Laboratorial		n
IGF-I (DP médio)	-2,67	57
IGF-I < -1,0 DP	93%	53
IGF-I entre 0 e < -1DP	7%	4
IGFBP3 (DP médio)	-2,57	41
IGFBP3 < -2 DP	90,20%	37
IGFBP3 < -1 DP	97,50	40

Fonte: Unidade de Endocrinologia do Desenvolvimento – HC-FMUSP (dados não publicados).

Tabela 2 - Características dos pacientes ao diagnóstico

	Todos os pacientes	Grupo 1	Grupo 2
IC (anos) *	7,2 ± 4,1	7,4 ± 4,0	7,1 ± 4,1
IO (anos) *	3,6 ± 2,6	3,5 ± 2,7	3,7 ± 2,7
Altura (DP) *	-3,7 ± 1,4	-4,1 ± 1,1	-3,3 ± 1,6
Peso (DP) *	-2,0 ± 1,3	-2,1 ± 1,0	-1,9 ± 1,7
Comp. Nascimento (cm)*	47 ± 3,6	48 ± 4,1	47 ± 3,0
Peso nascimento (kg)*	3,0 ± 0,7	3,1 ± 0,8	2,9 ± 0,6
Altura alvo (DP)*	-0,9 ± 0,8	-0,9 ± 0,8	-0,9 ± 1,0
Pico de GH após estímulo*	1,2 ± 1,1	1,2 ± 1,2	1,3 ± 0,9

* resultados expressos em média ± DP

Obs.: p > 0,05 para todas as comparações entre os grupos 1 e 2

Tabela 3 - Características dos pacientes ao início do estudo

	Todos os pacientes	Grupo 1	Grupo 2
Número pacientes	30	15	15
Sexo Masc.	18	8	10
IC (anos) *	11,5 ± 4,0	11,8 ± 3,5	11,2 ± 4,6
IO (anos) *	9,2 ± 4,0	9,2 ± 3,9	9,3 ± 4,2
Altura (DP) *	-1,7 ± 1,4	-1,9 ± 1,3	-1,5 ± 1,5
Peso (DP) *	-0,7 ± 1,2	-0,7 ± 1,3	-0,6 ± 1,1
Dose GH (U/kg/dia)*	0,12 ± 0,02	0,11 ± 0,02	0,12 ± 0,03
Anos de tratamento *	4,3 ± 3,2	4,4 ± 3,1	4,2 ± 3,5
< 2 anos tratamento	10	4	6
Púberes	13	6	7
DGHI	10	5	5

* resultados expressos em média ± DP

Obs.: $p > 0,05$ para todas as comparações entre os grupos 1 e 2

Tabela 4 - Razão molar IGF-I / IGFBP3 normal

Idade (anos)	Razão Molar Normal	
	sexo masculino	sexo feminino
0	0,06	0,06
1	0,07	0,07
2	0,10	0,10
3	0,10	0,10
4	0,11	0,11
5	0,14	0,14
6	0,16	0,16
7	0,20	0,17
8	0,19	0,24
9	0,21	0,26
10	0,16	0,26
11	0,16	0,26
12	0,23	0,34
13	0,29	0,43
14	0,46	0,44
15	0,50	0,42
16	0,41	0,36
17	0,35	0,39
18	0,40	0,39

A razão molar IGF-I / IGFBP3 normal foi calculada pela fórmula: $Razão\ Molar = (IGF-I / 7.6) / (IGFBP3 / 29)$. Os valores de IGF-I e IGFBP3 correspondentes à média para idade e sexo (quadros 1 e 2) foram usados para o cálculo.

Tabela 5a - Características clínicas e exames laboratoriais dos pacientes a cada 3 meses durante os 12 meses de estudo

Basal

G1	S	Gen.	IC anos	IO anos	Altura cm	Z DP	Peso kg	Z DP	Tanner M/Te PP	IGF-I ng/mL	Z DP	IGFBP3 ng/mL	Z DP	T4L ng/dL	LH IU/L	FSH IU/L	T(ng/dl) / E2(pg/ml)	rGHd atual U/Kg/dia	rGHd nova U/Kg/dia	Obs
1*	F	fld3	13,3	13,0	149,0	-1,2	42,7	-0,4	4 4	1005	2,5	5,3	0,5	1,3	4,5	5,4	34,7	0,15	0,125	
2	F	fifi	6,2	2,0	106,4	-1,5	18,0	-1,0	1 1	129	0,5	2,9	0,5	1,1	<0,6	<1,0	<13	0,1	0,1	
3	F	fifi	8,3	7,8	124,0	-0,5	25,7	-0,1	1 1	81	-1,5	1,0	-3	1,3	<0,6	3,6	<13	0,1	0,125	
4	F	fifi	10,1	8,8	127,2	-1,6	37,5	0,8	1 1	600	1,5	7,8	2,5	1,2	<0,6	<1,0	<13	0,1	0,1	
5*	M	fifi	14,4	14,0	157,2	-0,7	46,0	-0,2	4 2	194	-1,5	1,6	-2,5	1,5	2,8	3,3	376	0,15	0,175	
6	M	fld3	11,1	9,0	129,4	-1,9	26,0	-1,0	1 1	80	-0,5	2,5	-0,5	1,2	<0,6	1,2	<14	0,1	0,125	
7*	M	fld3	12,3	7,0	131,9	-2,3	29,4	-0,9	2 1	289	0,5	5,2	1,5	1,2	<0,6	1,8	<14	0,15	0,15	Sob bloqueio puberal-Lupron
8*	M	fifi	16,3	14,0	162,1	-1,6	42,0	-1,9	3 3	357	-2,5	4,6	-0,5	1,9	1,6	3,4	351	0,1	0,15	
9	M	fld3	10,8	9,0	128,2	-1,8	28,6	-0,4	1 1	15	-3	1,6	-2,5	0,9	<0,6	<1,0	<14	0,1	0,125	
10	M	fld3	7,6	5,0	125,1	0,1	30,5	2,0	1 1	503	1,5	4,6	1	1,0	<0,6	<1,0	<14	0,1	0,1	
11	F	fifi	6,9	2,5	111,1	-1,5	20,8	-0,5	1 1	222	1,5	4,4	2	0,7	<0,6	<1,0	<13	0,1	0,1	
12	M	fifi	16,6	10,0	144,7	-4,3	34,4	-3,0	1 1	27	-3	1,4	-3	0,7	<0,6	<1,0	<14	0,1	0,15	
13*	M	fifi	13,9	13,0	139,0	-2,5	47,0	0,3	2 1	179	-0,5	1,8	-2,5	1,2	1,7	4,5	x	0,15	0,175	Sob bloqueio puberal-Lupron
14	F	fld3	15,2	11,0	133,3	-4,7	31,2	-2,8	1 2	512	0,5	x	x	1,8	<0,6	<1,0	<13	0,1	0,1	Atraso puberal
15*	F	fld3	14,6	12,0	144,2	-2,7	35,0	-2,1	1 3	477	-0,5	5,4	1	1,1	<0,6	<1,0	<13	0,1	0,125	

G2	S	Gen.	IC anos	IO anos	Altura cm	Z DP	Peso kg	Z DP	Tanner M/Te PP	IGF-I ng/mL	Z DP	IGFBP3 ng/mL	Z DP	T4L ng/dL	LH IU/L	FSH IU/L	T(ng/dl) / E2(pg/ml)	rGHd atual U/Kg/dia	rGHd nova U/Kg/dia	Obs
1	M	fifi	16,4	11,5	146,6	-4,0	45,0	-1,7	1 1	15	-3,0	2,4	-3,0	0,7	<0,6	<1,0	<14	0,1	0,1	Atraso puberal
2	M	fifi	12,2	8,0	130,5	-2,5	28,0	-1,0	1 1	269	0,50	5,3	1,5	1,1	<0,6	<1,1	<11	0,1	0,1	Sob bloqueio puberal-Lupron
3	F	d3d3	7,7	6,8	112,2	-1,9	21,1	-0,8	1 1	358	1,5	3,6	-0,5	1,2	<0,6	1,5	<13	0,1	0,1	
4*	M	fifi	16,8	13,5	166,2	-1,2	48,6	-1,4	1 2	40	-3	2,2	-3	1,5	<0,6	<1,0	<14	0,15	0,15	Iniciado Durateston
5	M	fifi	15,5	11,0	140,4	-3,9	33,2	-2,5	1 1	72	-3	2,0	-1,5	1,2	<0,6	1,7	<14	0,1	0,1	Atraso puberal
6*	F	d3d3	13,1	12,0	155,5	-0,1	56,3	1,0	2 3	525	0,5	6,5	1,5	1,1	0,7	1,8	<13	0,15	0,15	
7	F	fld3	6,7	5,0	109,6	-1,5	17,5	-1,4	1 1	342	-3	2,0	-1,5	0,7	<0,6	7	13,1	0,1	0,1	
8	M	fld3	4,1	2,0	93,0	-2,1	11,9	-2,0	1 1	34	-1,5	2,1	-0,5	0,8	<0,6	<1,0	<14	0,1	0,1	
9*	M	d3d3	11,0	10,5	142,4	0,1	35,1	0,5	2 1	378	1,5	4,2	0,5	0,9	<0,6	2,5	<14	0,15	0,15	
10*	M	fifi	13,95	13,5	157,3	-0,5	42,3	-0,2	3 4	270	-0,5	3,6	-0,5	1,2	3,7	4,5	288	0,15	0,15	
11*	F	fld3	11,9	13,0	151,7	0,5	47,1	0,7	4 4	788	1,5	4,3	-0,5	1,0	3,2	4,7	44,4	0,15	0,15	
12	M	fifi	7,9	6,0	104,2	-3,7	17,5	-1,5	1 1	12	-3	x	x	1,3	<0,6	<1,0	<14	0,1	0,1	
13*	M	fld3	15,1	12,0	155,9	-0,8	59,0	0,7	1 1	639	0,5	5,5	0,5	0,8	<0,6	<1,0	<14	0,15	0,15	Iniciado Durateston
14	F	fld3	1,7	1,0	85,0	0,5	11,6	-0,1	1 1	x	x	x	x	0,8	6,2	12,7	13,9	0,1	0,1	
15*	M	fifi	14,4	13,0	150,6	-1,5	50,6	0,2	3 3	195	-1,5	2,8	-1,5	0,8	1,5	2	112	0,15	0,15	

*púberes G1 - Grupo 1 G2- Grupo 2 S- sexo Gen.- genótipo IC - Idade Cronológica IO - idade óssea M - mamas Te- Testículos
rGHd - dose de GH recombinante

Tabela 5b - Características clínicas e exames laboratoriais dos pacientes a cada 3 meses durante os 12 meses de estudo

3 meses

G1	IC anos	Altura cm	Z DP	Peso Kg	Tanner M/Te PP	IGF-I ng/mL	Z DP	IGFBP3 ng/mL	Z DP	T4L ng/dL	LH IU/L	FSH IU/L	T(ng/dl) / E2(pg/ml)	rGHd atual U/Kg/dia	rGHd nova U/Kg/dia	Obs
1	13,6	150,2	-1,2	42,2	4 4	962	1,5	5,9	1,5	1,0	1,0	3,4	52,8	0,125	0,125	
2	6,5	108,5	-1,5	19,6	1 1	236	1,5	3,8	1,5	1,0	<0,6	<1,0	<13	0,1	0,1	
3	8,6	126,7	-0,2	26,2	1 1	380	0,5	5,4	1,5	1,2	<0,6	<1,0	<13	0,125	0,125	
4	10,4	130,2	-1,3	40,6	1 1	1004	2,5	5,7	1,5	0,9	<0,6	<1,0	<13	0,1	0,075	
5	14,6	159,6	-0,5	46,5	4 3	583	0,5	4,8	0,5	1,0	1,6	3,6	330	0,175	0,175	
6	11,3	130,9	-2,0	26,4	1 1	136	-0,5	2,8	-0,5	1,2	<0,6	<1,0	<14	0,125	0,15	
7	12,5	134,0	-2,2	30,9	2 1	368	1,5	4,7	1	1,2	<0,6	<1,0	<14	0,15	0,15	Sob bloqueio puberal (Lupron)
8	16,6	164,0	-1,4	43,3	3 3	410	-1,5	4,3	-0,5	1,2	2,4	3,5	314	0,15	0,175	
9	11,1	130,0	-1,9	27,5	1 1	<15	-3	3,4	0	0,8	<0,6	<1,0	<14	0,125	0,125	Nutrição deficiente
10	7,9	129,0	0,6	32,7	1 1	361	1,5	4,5	0,5	1,2	<0,6	<1,0	<14	0,1	0,1	
11	7,2	112,8	-1,6	21,6	1 1	315	0,5	3,3	-0,5	0,8	x	x	x	0,1	0,1	
12	17,0	148,4	-3,8	36,0	1 1	216	0,5	3,2	-0,5	1,1	<0,6	<1,0	<14	0,15	0,15	Atraso puberal
13	14,2	140,4	-2,5	49,5	2 1	387	0,5	2,9	-1	1,1	<0,6	<1,0	<14	0,175	0,175	Sob bloqueio puberal (Lupron)
14	15,5	133,6	-4,7	33,0	1 2	56	-3	2,6	-2,0	0,7	<0,6	<1,0	<13	0,1	0,1	Aplicação incorreta de GH
15	14,8	145,0	-2,7	35,8	1 3	521	0,5	4,6	0,5	1,0	<0,6	<1,0	<13	0,125	0,125	

G2	IC anos	Altura cm	Z DP	Peso Kg	Tanner M/Te PP	IGF-I ng/mL	Z DP	IGFBP3 ng/mL	Z DP	T4L ng/dL	LH IU/L	FSH IU/L	T(ng/dl) / E2(pg/ml)	rGHd atual U/Kg/dia	rGHd nova U/Kg/dia	Obs
1	16,7	148,9	-3,7	47,0	1 1	<15	-3	1,0	<-3	0,4	<0,6	<1,0	<14	0,1	0,1	1 mês sem GH e levotiroxina
2	12,5	132,5	-2,4	28,8	1 1	360	1,5	1,5	1/2	1,2	<0,6	<1,0	<14	0,1	0,1	Sob bloqueio puberal (Lupron)
3	7,9	116,2	-1,4	23,1	1 1	386	1,5	0,5	0/1	1,1	<0,6	<1,0	<13	0,1	0,1	
4	x	x	x	x	x x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	Faltou à consulta
5	15,8	142,8	-3,9	36,0	1 1	64	-3	-0,5	-1/0	1,0	<0,6	2,0	<14	0,1	0,1	Atraso puberal
6	13,5	157,9	0,0	57,0	2 3	978	2	0,5	0/1	1,1	0,9	1,7	<13	0,15	0,15	
7	7,0	113,0	-1,1	19,7	1 1	38	-2,5	-1,5	-2/-1	0,7	<0,6	5,0	<13	0,1	0,1	
8	4,3	95,7	-1,8	12,5	1 1	24	-2	-1,0	-1	0,9	<0,6	<1,0	<14	0,1	0,1	
9	11,3	144,4	0,2	36,5	2 1	880	2,5	2,5	2/3	0,8	<0,6	2,7	<14	0,15	0,15	
10	14,3	159,5	-0,4	49,8	4 4	596	0,5	0,5	0/1	0,8	3,4	4,5	204	0,15	0,15	
11	12,4	153,3	0,2	47,6	4 4	704	1,5	4,1	0	x	x	x	x	0,15	0,15	6 meses desde última consulta
12	8,1	108,3	-3,2	17,4	1 1	42	-3	-1,0	-1	1,0	<0,6	<1,0	<14	0,1	0,1	
13	15,4	158,6	-0,8	49,4	1 1	1212	3	1,5	1/2	0,7	<0,6	<1,0	174	0,15	0,15	
14	2,2	90,0	1,1	12,2	1 1	121	1,5	3,0	>3	0,8	0,8	7,8	<13	0,1	0,1	
15	14,7	153,0	-1,5	51,3	3 3	195	-1,5	-1,5	-2/-1	0,8	1,5	2,0	112	0,15	0,15	

Tabela 5c - Características clínicas e exames laboratoriais dos pacientes a cada 3 meses durante os 12 meses de estudo

6 meses

G1	IC anos	Altura cm	Z DP	VC cm/ano	Peso Kg	Tanner M/Te	PP	IGF-I ng/mL	Z DP	IGFBP3 ng/mL	Z DP	T4L ng/dL	LH IU/L	FSH IU/L	T(ng/dl) / E2(pg/ml)	rGHd atual U/Kg/dia	rGHd nova U/Kg/dia	Obs
1	13,9	150,7	-0,9	3,1	44,5	4	4	970	2	5,8	1,5	1,2	2,0	5,2	44	0,125	0,125	
2	6,7	109,6	-1,4	6,2	20,0	1	1	188	0,5	3,2	0,5	0,8	<0,6	<1,0	<13	0,1	0,1	
3	8,8	128,8	-0,2	9,3	27,7	1	1	370	0,5	3,6	-0,5	1,3	<0,6	3,2	<13	0,125	0,125	
4	10,6	132,7	-1,2	11,0	43,0	1	1	533	1,5	7,2	2,5	0,8	<0,6	1,1	<13	0,075	0,075	
5	14,9	162,1	-0,5	9,8	48,9	4	3	892	1,5	4,0	-0,5	1,0	2,4	4,3	366	0,175	0,175	
6	11,6	132,2	-1,9	5,4	27,2	1	1	227	0,5	3,2	-0,5	1,6	0,2	1,7	<14	0,15	0,15	
7	12,8	135,5	-2,1	7,2	31,5	2	1	414	1,5	5,0	1,5	1,1	<0,6	<1,0	<14	0,15	0,15	Sob bloqueio puberal (Lupron)
8	16,8	165,2	-1,3	6,2	45,1	4	3	520	0	4,8	0,0	1,0	1,7	4,4	316	0,175	0,175	
9	11,4	131,8	-1,8	6,5	28,9	1	1	30	-3	3,4	0,0	0,7	<0,6	<1,0	<14	0,125	0,125	Nutrição deficiente
10	8,1	130,3	-0,5	9,3	33,7	1	1	369	1,5	3,1	-0,5	1,0	<0,6	<1,0	<14	0,1	0,1	
11	7,4	114,6	-1,3	7,0	24,2	1	1	254	0,5	7,0	2,0	0,7	<0,6	<1,0	<13	0,1	0,1	
12	17,3	150,8	-3,4	9,2	26,7	1	2	240	0,5	3,2	-0,5	1,0	<0,6	<1,0	<14	0,15	0,15	Atraso puberal
13	14,4	141,5	-2,7	4,8	52,2	2	1	359	0,5	2,6	-1,5	1,0	<0,6	<1,0	<14	0,175	0,175	Sob bloqueio puberal (Lupron)
14	15,8	134,8	-4,5	2,9	34,0	1	2	237	-0,5	2,3	-2,5	1,7	<0,6	<1,0	<13	0,1	0,15	Atraso puberal
15	15,1	148,3	-2,2	7,9	38,9	1	3	646	1	4,8	0,5	0,9	<0,6	<1,0	<13	0,125	0,125	

G2	IC anos	Altura cm	Z DP	VC cm/ano	Peso Kg	Tanner M/Te	PP	IGF-I ng/mL	Z DP	IGFBP3 ng/mL	Z DP	T4L ng/dL	LH IU/L	FSH IU/L	T(ng/dl) / E2(pg/ml)	rGHd atual U/Kg/dia	rGHd nova U/Kg/dia	Obs
1	16,9	149,4	-3,7	5,4	50,3	1	1	<15	-3	1,0	-3,0	0,6	<0,6	<1,0	<14	0,1	0,1	uso irregular de GH e Levotiroxina
2	12,7	133,1	-2,5	5,0	29,0	1	1	199	0,5	4,7	1,0	1,1	0,7	<1,0	<11	0,1	0,1	Sob bloqueio puberal (Lupron)
3	8,2	117,5	-1,4	10,2	24,4	1	1	447	0,5	6,7	2,5	1,1	<0,6	1,3	<13	0,1	0,1	
4	17,2	168,6	-0,9	5,7	51,0	1	3	66	-3	2,6	-1,5	1,6	<0,6	<1,0	19	0,15	0,15	
5	16,0	144,0	-3,9	7,2	36,8	1	1	x	x	3,7	-1,5	1,0	<0,6	<1,0	<14	0,1	x	
6	13,7	158,3	-0,1	4,3	58,5	2	3	960	2	5,1	0,5	x	x	x	x	0,15	0,15	
7	7,3	113,0	-1,2	5,5	19,7	1	1	15	-3	1,2	-3,0	0,8	<0,6	<1,0	<13	0,1	0,1	
8	4,6	99,0	-1,3	12,0	15,0	1	1	170	1,5	2,5	0,5	0,8	<0,6	<1,0	<14	0,1	0,1	
9	11,5	145,4	0,1	6,3	36,9	2	2	526	1,5	7,2	3,0	0,9	<0,6	1,9	<14	0,15	0,15	
10	14,5	162,0	-0,2	8,2	53,0	4	4	468	-0,5	6,5	1,0	0,9	3,9	4,8	132	0,15	0,15	
11	12,6	154,4	0,0	3,6	46,4	5	5	563	0,5	6,5	1,0	1,1	8,1	4,2	42	0,15	0,15	
12	8,3	111,0	-2,9	14,2	17,8	1	1	145	-0,5	6,0	3,0	1,1	x	x	<11	0,1	0,1	
13	15,6	160,5	-0,7	9,0	55,6	1	2	999	3	7,8	1,5	0,7	<0,6	<1,0	174	0,15	0,15	
14	2,5	91,0	0,6	7,6	13,6	1	1	x	x	x	x	0,8	0,6	4,1	<13	0,1	0,1	
15	14,9	154,5	-1,5	7,5	53,8	4	3	254	-1,5	4,3	0,0	0,8	2,1	2,2	171	0,15	0,15	

Tabela 5d - Características clínicas e exames laboratoriais dos pacientes a cada 3 meses durante os 12 meses de estudo

9 meses

G1	IC anos	Altura cm	Z DP	Peso Kg	Tanner M/Te	PP	IGF-I ng/mL	Z	IGFBP3 ng/mL	Z	T4L ng/dL	LH IU/L	FSH IU/L	T(ng/dl) / E2(pg/ml)	rGHd atual U/Kg/dia	rGHd nova U/Kg/dia	Obs
1	14,2	151,3	-1,4	44,8	4	4	721	1,5	6,2	1,5	1,2	3,3	4,3	57	0,125	0,125	
2	6,9	110,6	-1,8	20,6	1	1	259	1,5	2,7	0,0	0,8	<0,6	<1,0	<13	0,1	0,1	
3	9,1	131,0	-0,1	28,4	1	1	637	1,5	7,3	0,5	1,2	<0,6	<1,0	<13	0,125	0,125	
4	10,9	135,1	-0,9	44,7	1	1	450	1	7,5	2,5	0,9	<0,6	1,1	<13	0,075	0,075	
5	15,2	165,3	-0,3	51,2	4	3	450	-0,5	6,5	1,0	1,1	4,1	4,8	253	0,175	0,2	
6	11,8	133,1	-1,8	28,0	1	1	129	-0,5	3,6	0,5	1,4	<0,6	<1,0	<11	0,15	0,175	
7	13,0	136,3	-2,1	32,9	2	1	337	1,5	4,5	0,5	1,1	<0,6	<1,0	<14	0,15	0,15	Sob bloqueio puberal (Lupron)
8	17,1	167,5	-1,0	48,3	4	4	774	2,5	6,1	1,5	1,2	1,6	3,7	305	0,175	0,15	
9	11,7	133,7	-1,7	28,6	1	1	24	-3	x	x	0,9	<0,6	<1,0	<11	0,125	0,125	Nutrição deficiente
10	8,4	135,1	0,4	34,7	1	1	258	1,5	4,5	1,5	1,1	<0,6	<1,0	<11	0,1	0,1	
11	7,7	117,1	-1,0	25,6	1	1	298	0,5	3,7	-0,5	0,7	<0,6	<1,0	<13	0,1	0,1	
12	17,5	153,0	-3,2	38,5	1	2	96	-0,5	3,1	-0,5	0,6	x	x	<11	0,15	0,15	Sem medicações à época de dosagem
13	14,7	142,3	-2,8	54,1	2	1	340	0,5	2,5	-1,5	1,0	<0,6	<1,0	<11	0,175	0,175	Sob bloqueio puberal (Lupron)
14	16,0	137,0	-4,2	36,9	1	2	306	-0,5	5,2	0,5	0,7	<0,6	<1,0	<13	0,15	0,175	
15	15,4	149,6	-2,0	39,0	2	3	420	-0,5	5,4	0,5	0,9	<0,6	<1,0	<13	0,125	0,15	Iniciou puberdade

G2	IC anos	Altura cm	Z DP	Peso Kg	Tanner M/Te	PP	IGF-I ng/mL	Z	IGFBP3 ng/mL	Z	T4L ng/dL	LH IU/L	FSH IU/L	T(ng/dl) / E2(pg/ml)	rGHd atual U/Kg/dia	rGHd nova U/Kg/dia	Obs
1	17,2	150,1	-3,6	49,7	1	1	124	-0,5	2,9	-1	0,7	<0,6	<1,0	<14	0,1	0,1	
2	13,0	134,8	-2,3	30,8	1	1	158	-0,5	5,0	1,5	1,1	<0,6	<1,0	<11	0,1	0,1	Sob bloqueio puberal (Lupron)
3	8,5	121,7	-1,0	27,3	1	1	582	1,5	5,5	1,5	1,3	<0,6	1,1	<13	0,1	0,1	
4	17,5	170,4	-0,6	53,6	1	3	56	-3	2,6	-1,5	1,6	<0,6	<1,0	25	0,15	0,15	
5	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	0,1	Faltou à consulta
6	14,0	160,0	0,1	59,0	2	3	1224	3	6,1	1,5	1,1	0,9	1,6	<13	0,15	0,15	
7	7,6	113,0	-1,6	18,0	1	1	77	-1,5	3,0	-1	0,8	<0,6	<1,0	<13	0,1	0,1	
8	4,8	101,2	-1,3	15,2	1	1	40	-1	2,1	-0,5	0,9	<0,6	<1,0	<14	0,1	0,1	
9	11,9	148,3	0,2	39,8	3	2	505	1,5	5,6	2	0,7	1,4	3,8	59	0,15	0,15	
10	14,8	163,1	-0,4	53,0	4	4	434	-0,5	6,6	1	0,9	3,5	5,3	235	0,15	0,15	
11	13,0	155,0	-0,1	47,6	5	5	683	1,5	6,6	1,5	0,7	0,7	1,2	116,1	0,15	0,15	
12	8,6	114,2	-2,6	20,0	1	1	368	1,5	x	x	1,0	<0,6	<1,0	<11	0,1	0,1	
13	15,9	164,0	-0,5	57,0	1	3	633	0,5	8,7	1,5	0,7	<0,6	<1,0	116	0,15	0,15	
14	2,7	93,0	0,4	13,9	1	1	15	-3	2,9	1,0	1,1	<0,6	<1,0	<13	0,1	0,1	
15	15,2	156,8	-1,5	56,7	5	4	352	-1,5	4,3	0	0,9	2,0	2,2	155	0,15	0,15	

Tabela 5e - Características clínicas e exames laboratoriais dos pacientes a cada 3 meses durante os 12 meses de estudo

12 meses

G1	IC anos	IO anos	Altura cm	Z DP	Peso Kg	Z DP	VC cm	Tanner M/Te PP	IGF-I ng/mL	Z	IGFBP3 ng/mL	Z	T4L ng/dL	LH IU/L	FSH IU/L	T(ng/dl) / E2(pg/ml)	rGHd atual U/Kg/dia	Obs
1	14,4	14,5	151,5	-1,5	43,3	-1,0	2,3	4 4	783	1,5	5,0	0,5	1,2	1,3	5,6	64	0,125	
2	7,3	3,0	113,1	-1,4	21,7	-0,5	6,2	1 1	360	1,5	5,0	0,5	1,7	<0,6	<1,0	<13	0,1	
3	9,4	11,0	131,9	-0,1	29,3	0,1	7,4	1 1	339	0,5	4,5	0,5	1,3	<0,6	3,8	<13	0,125	
4	11,1	10,0	136,0	-1,1	45,6	1,1	8,7	1 1	650	1,5	5,6	0,5	0,8	<0,6	<1,0	<13	0,075	
5	15,4	14,0	166,1	-0,4	52,7	-0,2	8,8	4 3	667	1,5	6,6	1	1,1	3,6	5,8	428	0,2	
6	12,1	9,5	133,5	-1,9	29,3	-0,8	3,9	1 1	414	1,5	4,7	1	1,3	<0,6	2,3	<11	0,175	
7	13,3	9,0	137,9	-2,2	33,5	-0,9	5,8	2 1	165	-0,5	4,4	0	1,1	<0,6	1,2	<11	0,15	Sob bloqueio puberal (Lupron)
8	17,4	15,5	168,3	-0,9	48,6	-1,6	6,1	4 4	674	2,5	6,9	1,5	1,1	1,5	4,4	299	0,15	
9	12,0	11,0	134,4	-1,8	28,5	-0,9	5,5	1 1	29	-3	0,8	-3,0	0,8	<0,6	<1,0	<11	0,125	Nutrição deficiente
10	8,7	6,0	132,9	0,5	34,5	2,0	12,1	1 1	71	-1,5	4,2	1,0	1,4	<0,6	<1,0	<11	0,1	Uso irregular GH
11	7,9	5,0	121,3	-0,5	28,1	0,7	10,0	1 1	380	1,5	6,1	1,5	0,8	<0,6	<1,0	<13	0,1	
12	17,8	13,5	153,7	-3,1	38,0	-2,9	7,6	1 2	155	0,5	3,1	-0,5	0,7	<0,6	<1,0	<11	0,15	Atraso puberal
13	15,0	13,5	144,0	-2,7	56,0	0,4	4,7	2 1	447	0,5	5,0	0,5	1,0	<0,6	<1,0	<11	0,175	Sob bloqueio puberal (Lupron)
14	16,3	12,0	138,4	-4,0	36,0	-2,5	4,9	1 2	475	0	3,9	-0,5	1,9	<0,6	<1,0	<13	0,175	
15	15,6	12,5	151,4	-1,8	41,0	-1,8	7,0	2 3	664	1,5	6,0	0,5	0,9	0,9	2,4	<13	0,15	

G2	IC anos	IO anos	Altura cm	Z DP	Peso Kg	Z DP	VC cm	Tanner M/Te PP	IGF-I ng/mL	Z	IGFBP3 ng/mL	Z	T4L ng/dL	LH IU/L	FSH IU/L	T(ng/dl) / E2(pg/ml)	rGHd atual U/Kg/dia	Obs
1	17,7	12,5	152,6	-3,3	51,7	-1,3	4,5	1 1	166	-0,5	1,8	-2,5	0,8	<0,6	<1,0	<11	0,1	
2	13,3	10,0	136,2	-2,4	32,5	-1,0	5,2	1 1	249	-1,5	3,9	-1,0	1,1	<0,6	<1,0	<11	0,1	Sob bloqueio puberal (Lupron)
3	8,7	7,8	122,5	-1,0	28,2	0,2	9,6	1 1	511	1	x	2,5	1,4	<0,6	<1,0	<13	0,1	
4	17,7	14,5	171,9	-0,4	53,3	-1,1	5,9	1 3	170	-2,5	1,8	-2,5	1,1	<0,6	<1,0	12	0,15	
5	16,5	12,5	147,2	-3,9	37,6	-2,6	6,8	2 1	305	-3	3,8	-1,5	1,2	0,7	3,1	<11	0,1	Iniciou Puberdade
6	14,3	12,5	161,2	0,1	60,8	0,9	4,9	2 3	670	1,5	6,1	1,5	1,1	0,7	1,6	<13	0,15	
7	8,0	6,8	114,0	-1,9	18,8	-1,5	3,3	1 1	54	-2,5	1,5	-3,0	0,7	<0,6	2,8	<13	0,1	
8	5,2	3,5	101,7	-0,5	15,3	-1,0	7,9	1 1	102	0,5	3,9	2	0,8	<0,6	<1,0	<11	0,1	
9	12,2	13,0	149,1	0,0	39,9	0,5	5,6	3 2	514	1,5	7,6	2,5	0,9	1,3	4,0	116	0,15	
10	15,0	15,0	163,9	-0,4	54,4	0,3	6,3	4 4	407	-1,5	4,9	0,5	1,3	4,5	5,8	238	0,15	
11	13,3	15,0	155,0	-0,3	48,5	0,1	2,3	5 5	584	0,5	6,4	1,5	1,1	11	4,5	48	0,15	
12	8,9	8,0	115,7	-2,1	21,9	-0,8	11,3	1 1	x	x	x	x	0,9	<0,6	<1,0	<11	0,1	
13	16,2	13,0	167,0	-0,4	59,8	0,2	10,6	1 3	670	1,5	4,4	-0,5	0,8	<0,6	<1,0	60	0,15	
14	3,1	x	95,0	-0,2	14,8	0,1	8,8	1 1	x	x	1,0	-2,0	0,8	0,9	5,7	<13	0,1	
15	15,5	13,5	158,6	-1,5	58,5	0,4	7,6	5 4	476	-0,5	5,9	0,5	0,7	2,2	2,3	208	0,15	

Tabela 6 - Caracterização clínica dos pacientes pré-púberes dos grupos IGF-I desejado e IGF-I baixo ao início do estudo

	IGF-I desejado	IGF-1 baixo
Número pacientes	8	9
Sexo Masc.	2	7
IC (anos) *	8,1 ± 4,2	11,1 ± 4,3
IO (anos) *	5,5 ± 3,4	8,1 ± 3,2
Altura (DP) *	-1,3 ± 1,5 ^a	-2,9 ± 1,2 ^a
Peso (DP) *	-0,2 ± 1,7 ^a	-1,5 ± 0,8 ^a
Dose GH (mcg/kg/dia)*	33,3	33,3
Anos de tratamento *	2,3 ± 2,0	3,2 ± 3,1
< 2 anos tratamento	5	4
DGHI	2	1
Altura Nascimento (cm)*	49 ± 1,6	46 ± 4,2
Peso nascimento (kg)*	3,2 ± 0,3	2,8 ± 1,0
Altura alvo (DP)*	-1,1 ± 0,7	-0,5 ± 0,8
Pico de GH após estímulo	0,8 ± 0,9	1,3 ± 1,3

* resultados expressos em média ± DP

p > 0,05 para todas as comparações exceto marcadas com ^a (p<0,05)

Tabela 7 - Caracterização clínica dos pacientes dos grupos GHRfl x GHRd3 ao início do estudo

	GRHfl	GHRd3
Número pacientes	15	15
Sexo Masc.	11	7
IC (anos) *	12,6 ± 3,7	10,4 ± 4,0
IO (anos) *	9,9 ± 4,0	8,6 ± 3,9
Altura (DP) *	-2,0 ± 1,4	-1,3 ± 1,4
Peso (DP) *	-1,8 ± 0,9	-2,0 ± 1,7
Dose GH (mcg/kg/dia)*	0,1 ± 0,01	0,1 ± 0,02
Anos de tratamento *	3,8 ± 3,0	4,7 ± 3,6
< 2 anos tratamento	6	4
Púberes	7	6
DGHI	4	6
Altura Nascimento (cm)*	50 ± 2,0	45 ± 3,4 ^a
Peso nascimento (kg)*	3,2 ± 1,8	2,7 ± 0,6
Altura alvo (DP)*	-0,8 ± 0,7	-0,9 ± 0,9
Pico de GH após estímulo	1,2 ± 1,0	1,2 ± 1,0

* resultados expressos em média ± DP

p > 0,05 para todas as comparações exceto marcadas com ^a (p<0,05)

Tabela 8 - Características dos estudos comparado o tratamento com dose de rGH baseada no IGF-I versus dose de rGH baseada no peso

	Estudo presente	Cohen et al ¹⁰¹	
Desenho			
Centro	único	multicêntrico	
Acompanhamento	1 ano	2 anos	
Pico de GH nos testes diagnósticos	≤ 3,2 µg/L	~ 50% pacientes > 10 µg/L	
Puberdade	Púberes e Pré-púberes	Pré-púberes	
Intervalo entre as dosagens de IGF-I	3 meses	3 meses	
IGF-I alvo	1 ± 1 DP	0 ± 0,5 DP	+2 ± 0,5 DP
Número de crianças	15	70	68
Resultados			
Níveis de IGF-I *	maiores	NS	maiores
Níveis de IGFBP3 *	NS	NS	NS
Velocidade de crescimento *	NS	NS	maior
Dose de rGH µg/kg d (média; min-max)	43; 25-66	33; 9-114	110; 20-346
Intervalo até atingir IGF-I alvo	6 meses	6 meses	9 meses
Aumento de idade óssea *	NS	NS	NS

* diferença com grupo que usou dose de rGH baseada no peso - dentro do mesmo estudo

NS = não significativo

Fonte: Unidade de Endocrinologia do Desenvolvimento – HC-FMUSP (dados não publicados).

Gráfico 1 - Alterações à RNM de hipotálamo/hipófise de 107 crianças portadoras de DGH

Gráfico 2 - VC anual pré-tratamento e até 10 anos após tratamento de 58 crianças pré-púberes em uso de GH (0,1 U/kg/dia) 7x/semana

Gráfico 3 - Evolução individual do escore Z de IGF-I dos pacientes do Grupo 1 durante 12 meses

Observa-se concentração dos valores do Escore Z de IGF-I na faixa alvo (entre 0 e +2DP) após 6 meses de acompanhamento. Uma criança permaneceu com valores baixos (-3) desde o início devido a alimentação insuficiente.

Gráfico 4 - Evolução individual do escore Z de IGF-I dos pacientes do Grupo 2 durante 12 meses

Ao contrário do Grupo 1, observa-se grande dispersão dos valores do Escore Z de IGF-I durante o período de acompanhamento.

Gráfico 5 - Evolução individual do escore Z de IGFBP3 dos pacientes do Grupo 1 durante 12 meses

Nota-se que os valores do escore Z de IGFBP3 não acompanham os valores do escore Z de IGF-I e apresentam maior dispersão

Gráfico 6 - Evolução individual do escore Z de IGFBP3 dos pacientes do Grupo 2 durante 12 meses

Assim como para os valores do Escore Z de IGF-I, observa-se grande dispersão dos valores do Escore Z de IGFBP3, no Grupo 2, durante o período de acompanhamento.

Gráfico 7 - Evolução do escore Z de IGF-I (média $\pm$ DP) dos pacientes do Grupo 1 durante 12 meses

Gráfico 8 - Evolução do escore Z de IGF-I (média $\pm$ DP) dos pacientes do Grupo 2 durante 12 meses

Gráfico 9 - Evolução do escore Z de IGFBP3 (média ± DP) dos pacientes do Grupo 1 durante 12 meses

Gráfico 10 - Evolução do escore Z de IGFBP3 (média ± DP) dos pacientes do Grupo 2 durante 12 meses

Gráfico 11 - Ganho do escore Z de IGF-I após 1 ano: Grupo 1 x Grupo 2. Linhas expressam a média $\pm$ 1DP, respectivamente

Gráfico 12 - Mudança de dose GH x variação do escore Z de IGF-I

Durante o estudo, foram feitas 14 mudanças de dose de GH orientadas pelas concentrações de IGF-I, nos 15 pacientes do Grupo 1. As variações do escore Z de IGF-I em cada uma das 14 mudanças de dose de GH para + ou -0,025U/Kg/dia estão mostradas no gráfico. Para uma mudança de 0,025U/kg/dia na dose de GH, a média de variação no escore Z de IGF-I foi = 1,17 DP.

Gráfico 13 - VC após 12 meses de estudo: Grupo 1 x Grupo 2. Linhas expressam a média $\pm$ 1 DP, respectivamente

Gráfico 14 - Ganho no escore Z de altura após 12 meses de estudo: Grupo 1 x 2. Barras e linhas expressam a média $\pm$ 1 DP.

Gráfico 15 - VC após 12 meses de estudo: Grupo IGF-I baixo x desejado. Linhas expressam a média $\pm$ 1 DP, respectivamente

Gráfico 16 - VC após 12 meses, em pré-púberes: Grupo IGF-I baixo x desejado. Linhas expressam a média $\pm$ 1 DP, respectivamente

Gráfico 17 - Ganho de altura em pré-púberes após 12 meses de estudo: Grupo IGF-I desejado x baixo. Barras e linhas expressam a média $\pm$ 1 DP

Gráfico 18 - Razão molar IGF-I / IGFBP3 trimestral durante 1 ano: Grupo 1 x Normal. Barras e linhas expressam a média $\pm$ 1 DP.

Gráfico 19 - Razão molar IGF-I / IGFBP3 trimestral durante 1 ano: Grupo 1 x Grupo 2. Barras e linhas expressam a média $\pm$ 1 DP

Gráfico 20 - Razão molar IGF-I / IGFBP3 trimestral durante 1 ano: Grupo IGF-I desejado x Normal. Barras e linhas expressam a média $\pm$ 1 DP

Gráfico 21 - VC após 12 meses de estudo: Grupo GHRfI x Grupo GHRd3. Linhas expressam a média $\pm$ 1 DP

Gráfico 22 - Escore Z de IGF-I durante 12 meses de estudo: Grupo GHRfI x Grupo GHRd3. Linhas expressam a média $\pm$ 1 DP

Gráfico 23 - Todos os pacientes: relação sexo x dose de GH x IGF-I

Gráfico 24 - Todos os pacientes pré-púberes: relação sexo x dose de GH x IGF-I

7 - ANEXOS

IGF-I REFERENCE VALUES**BOYS IGF-I (ng/mL)**

Age	n	-3 SD	-2 SD	-1 SD	Mean	+1 SD	+2 SD	+3 SD
0	50	2	5	12	27	61	135	302
1	33	4	8	17	35	70	141	284
2	23	12	20	34	56	94	158	263
3	12	12	20	34	59	100	170	290
4	18	15	25	42	69	114	188	310
5	18	22	37	60	97	158	257	417
6	19	27	45	73	119	196	321	525
7	33	31	54	96	170	299	529	934
8	22	52	77	115	170	252	374	555
9	24	37	64	111	192	334	580	1007
10	22	20	37	70	131	245	458	855
11	24	14	30	64	137	292	623	1329
12	19	34	63	118	219	409	761	1419
13	28	41	83	165	329	655	1306	2604
14	15	109	183	308	519	874	1471	2476
15	16	269	335	417	518	645	802	998
16	10	353	401	457	519	591	672	765
17	10	158	210	279	372	495	659	878
18	12	132	206	320	499	776	1208	1880
19	11	109	168	258	397	612	942	1450
20	14	209	267	341	434	554	706	901
21	18	91	136	204	305	455	680	1016
22	13	130	180	248	343	474	655	905
23	23	136	181	240	318	422	560	742
24	19	81	118	170	247	357	517	749
25	15	49	78	124	199	317	506	808

GIRLS IGF-I (ng/mL)

Age	n	-3 SD	-2 SD	-1 SD	Mean	+1 SD	+2 SD	+3 SD
0	50	2	5	12	27	61	135	302
1	33	4	8	17	35	70	141	284
2	23	12	20	34	56	94	158	263
3	12	12	20	34	59	100	170	290
4	18	15	25	42	69	114	188	310
5	18	22	37	60	97	158	257	417
6	19	27	45	73	119	196	321	525
7	20	22	44	87	172	341	675	1336
8	12	23	50	109	236	511	1106	2392
9	21	19	44	100	227	515	1167	2646
10	21	56	94	160	270	457	774	1309
11	17	51	93	169	308	562	1025	1871
12	21	72	126	221	387	678	1188	2080
13	26	148	216	315	459	670	977	1424
14	18	203	271	361	481	641	854	1138
15	21	186	254	347	473	646	881	1202
16	8	128	192	288	431	645	965	1444
17	13	198	253	323	412	526	672	858
18	4	165	223	302	408	553	749	1013
19	11	134	182	247	335	454	615	833
20	9	50	86	148	255	439	756	1302
21	18	91	136	204	305	455	680	1016
22	13	130	180	248	343	474	655	905
23	23	136	181	240	318	422	560	742
24	19	81	118	170	247	357	517	749
25	15	49	78	124	199	317	506	808

IGFBP-3 REFERENCE VALUES**BOYS IGFBP-3 (ng/mL)**

Age	n	-3 SD	-2 SD	-1 SD	Mean	+1 SD	+2 SD	+3 SD
0	50	775	1040	1396	1874	2515	3376	4531
1	42	812	1107	1510	2058	2806	3825	5215
2	28	950	1248	1639	2153	2829	3716	4881
3	18	863	1180	1612	2203	3010	4114	5621
4	23	1301	1578	1914	2321	2815	3415	4142
5	19	1476	1789	2168	2628	3185	3860	4679
6	22	1502	1862	2309	2862	3548	4399	5454
7	35	1214	1699	2378	3329	4660	6522	9129
8	22	1958	2371	2872	3478	4213	5103	6180
9	25	1796	2265	2857	3604	4546	5734	7233
10	26	1378	1833	2439	3244	4315	5741	7637
11	26	1582	2041	2633	3396	4381	5651	7289
12	27	1666	2167	2818	3666	4768	6201	8065
13	27	2033	2616	3367	4334	5578	7179	9239
14	20	1301	1946	2911	4354	6512	9741	14570
15	20	911	1495	2454	4028	6610	10848	17803
16	10	2894	3435	4078	4842	5748	6824	8102
17	12	1457	2065	2928	4152	5887	8347	11834
18	11	2653	3235	3945	4810	5865	7151	8719
19	11	1808	2495	3443	4752	6558	9049	12488
20	15	2700	3214	3826	4554	5421	6452	7681
21	20	1782	2415	3272	4433	6007	8138	11026
22	13	2006	2653	3508	4640	6136	8115	10731
23	24	2106	2737	3557	4623	6008	7809	10149
24	20	1943	2449	3088	3893	4908	6188	7802
25	16	1699	2244	2962	3911	5164	6818	9001

GIRLS IGFBP-3 (ng/mL)

Age	n	-3 SD	-2 SD	-1 SD	Mean	+1 SD	+2 SD	+3 SD
0	50	775	1040	1396	1874	2515	3376	4531
1	42	812	1107	1510	2058	2806	3825	5215
2	28	950	1248	1639	2153	2829	3716	4881
3	18	863	1180	1612	2203	3010	4114	5621
4	23	1301	1578	1914	2321	2815	3415	4142
5	19	1476	1789	2168	2628	3185	3860	4679
6	22	1502	1862	2309	2862	3548	4399	5454
7	21	1639	2190	2928	3913	5230	6991	9344
8	17	2013	2497	3096	3840	4762	5905	7323
9	27	236	575	1400	3413	8319	20274	49412
10	24	1829	2371	3073	3982	5162	6690	8671
11	21	1849	2494	3365	4540	6126	8265	11152
12	23	1422	2074	3026	4413	6436	9387	13691
13	32	1672	2260	3057	4134	5590	7559	10222
14	24	2025	2592	3317	4246	5434	6955	8902
15	23	2143	2710	3426	4332	5477	6925	8756
16	8	2709	3225	3839	4570	5441	6477	7711
17	16	1613	2183	2956	4001	5416	7332	9926
18	7	1242	1846	2744	4078	6061	9007	13387
19	14	1428	2049	2940	4218	6052	8683	12457
20	11	1824	2446	3280	4398	5897	7907	10603
21	20	1782	2415	3272	4433	6007	8138	11026
22	13	2006	2653	3508	4640	6136	8115	10731
23	24	2106	2737	3557	4623	6008	7809	10149
24	20	1943	2449	3088	3893	4908	6188	7802
25	16	1699	2244	2962	3911	5164	6818	9001

Diagnostic Systems Laboratories, Inc., 445 Medical Center Blvd., Webster, Texas 77598-4217

Tel: +1 281.332.9678 +1 800.231.7970 Fax: +1 281.338.1895 Email: mslg@dslabs.com

GERMANY: Diagnostische Systeme Laboratorien, Deutschland GmbH, Kleines Feldlein 4, 74889 Sinsheim, Tel: +49 7261 92160, Fax: +49 7261 921699

ITALY: Diagnostische Systeme Laboratorien Italia, Via Garibaldi 25/2, 35020 Padova, Tel: +39 49 760.844, Fax: +39 49 760.855

INDIA: Diagnostic Systems Laboratories India Pvt. Ltd., 44, Udyog Bhawan, Saranade Road, Gurgaon (Gurgaon), Mumbai - 400063, Tel: +91 22 871.7344, Fax: +91 22 871.7300

DSL Diagnostic Systems
Laboratories Inc.

©1997 DSL, Inc.

REFERÊNCIAS

- 1 - Reiter E, Rosenfeld R. Normal and aberrant growth. In: Larsen K, Melmed, Polonsky, editores. *Willians Textbook of Endocrinology*. Philadelphia: Saunders; 2003. p.1003-115.
- 2 - Styne D. Growth. In: Francis S. Greenspan, David G. Gardner, editores. *Basic and Clinical Endocrinology*. International Edition: Lange/McGraw-Hill; 2001. p.163-201.
- 3 - Silva MER. Baixa estatura: fisiopatologia e terapêutica. In: Liberman B, Cukiert A, editores. *Neuroendocrinologia Clínica e Cirúrgica*. São Paulo: Lemos; 2002. p.183-231.
- 4 - Longui CA. Crescimento deficiente. In: Monte O, Longui CA, Calliari LE, editores. *Endocrinologia para o pediatra*. São Paulo: Atheneu; 1998. 3-19.
- 5 - Rosebloom A, Vilar L. Investigação da criança com baixa estatura. In: Vilar L, editores. *Endocrinologia Clínica*. Rio de Janeiro: Medsi; 2001. 143-75.
- 6 - Lindsay R, Feldkamp M, Harris D, Robertson J, Rallison M. Utah Growth Study: growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. *J Pediatr*. 1994; 125, (1): 29-35.
- 7 - Parkin JM. Incidence of growth hormone deficiency. *Arch Dis Child*. 1974;49(11):904-5.

-
- 8 - GH Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(11):3990-3.
 - 9 - Tanaka T, Cohen P, Clayton PE, Laron Z, Hintz RL, Sizonenko PC. Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence--part 2: growth hormone treatment in growth hormone deficient children. *Growth Horm IGF Res.* 2002;12(5): 323-41.
 - 10 - Martinez AS, Domene HM, Ropelato MG, Jasper HG, Pennisi PA, Escobar ME, Heinrich JJ. Estrogen priming effect on growth hormone (GH) provocative test: a useful tool for the diagnosis of GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(11):4168-72.
 - 11 - Marin G, Domene HM, Barnes KM, Blackwell BJ, Cassorla FG, Cutler GB, Jr. The effects of estrogen priming and puberty on the growth hormone response to standardized treadmill exercise and arginine-insulin in normal girls and boys. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(2):537-41.
 - 12 - Silva EG, Slhessarenko N, Arnhold IJ, Batista MC, Estefan V, Osorio MG, Marui S, Mendonca BB. GH values after clonidine stimulation measured by immunofluorometric assay in normal prepubertal children and GH-deficient patients. *Horm Res.* 2003;59(5):229-33.
 - 13 - Jorgensen JO, Blum WF, Moller N, Ranke MB, Christiansen JS. Circadian patterns of serum insulin-like growth factor (IGF) II and IGF binding protein 3 in growth hormone-deficient patients and age- and sex-matched normal subjects. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1990;123(3): 257-62.

-
- 14 - Tillmann V, Tang VW, Price DA, Hughes DG, Wright NB, Clayton PE. Magnetic resonance imaging of the hypothalamic-pituitary axis in the diagnosis of growth hormone deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13(9):1577-83.
- 15 - Osorio MG, Marui S, Jorge AA, Latronico AC, Lo LS, Leite CC, Estefan V, Mendonca BB, Arnhold IJ. Pituitary magnetic resonance imaging and function in patients with growth hormone deficiency with and without mutations in GHRH-R, GH-1, or PROP-1 genes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(11):5076-84.
- 16 - Gibbs CJ, Jr., Asher DM, Brown PW, Fradkin JE, Gajdusek DC. Creutzfeldt-Jakob disease infectivity of growth hormone derived from human pituitary glands. *N Engl J Med.* 1993;328(5):358-9.
- 17 - Buchanan CR, Preece MA, Milner RD. Mortality, neoplasia, and Creutzfeldt-Jakob disease in patients treated with human pituitary growth hormone in the United Kingdom. *BMJ.* 1991;302(6780):824-8.
- 18 - Ranke MB, Schweizer R, Wollmann HA, Schwarze P. Dosing of growth hormone in growth hormone deficiency. *Horm Res.* 1999;51 Suppl 3:70-4.
- 19 - Fujieda K, Hanew K, Hirano T, Igarashi Y, Nishi Y, Tachibana K, Takano K, Tanaka T, Yokoya S. Growth response to growth hormone therapy in patients with different degrees of growth hormone deficiency. *Endocr J.* 1996;43 Suppl:S19-25.

-
- 20 - Reiter EO, Attie KM, Moshang T, Jr., Silverman BL, Kemp SF, Neuwirth RB, Ford KM, Saenger P. A multicenter study of the efficacy and safety of sustained release GH in the treatment of naive pediatric patients with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(10):4700-6.
- 21 - MacGillivray MH, Baptista J, Johanson A. Outcome of a four-year randomized study of daily versus three times weekly somatropin treatment in prepubertal naive growth hormone-deficient children. Genentech Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(5):1806-9.
- 22 - Blethen SL, Compton P, Lippe BM, Rosenfeld RG, August GP, Johanson A. Factors predicting the response to growth hormone (GH) therapy in prepubertal children with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76(3):574-9.
- 23 - Ranke MB, Lindberg A, Cowell CT, Wikland KA, Reiter EO, Wilton P, Price DA. Prediction of response to growth hormone treatment in short children born small for gestational age: analysis of data from KIGS (Pharmacia International Growth Database). *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(1):125-31.
- 24 - Ranke MB, Lindberg A, Martin DD, Bakker B, Wilton P, Albertsson-Wikland K, Cowell CT, Price DA, Reiter EO. The mathematical model for total pubertal growth in idiopathic growth hormone (GH) deficiency suggests a moderate role of GH dose. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(10):4748-53.

-
- 25 - Ranke MB, Lindberg A, Chatelain P, Wilton P, Cutfield W, Albertsson-Wikland K, Price DA. Derivation and validation of a mathematical model for predicting the response to exogenous recombinant human growth hormone (GH) in prepubertal children with idiopathic GH deficiency. KIGS International Board. Kabi Pharmacia International Growth Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(4):1174-83.
- 26 - Rose SR, Municchi G, Barnes KM, Kamp GA, Uriarte MM, Ross JL, Cassorla F, Cutler GB, Jr. Spontaneous growth hormone secretion increases during puberty in normal girls and boys. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73(2):428-35.
- 27 - Mauras N, Attie KM, Reiter EO, Saenger P, Baptista J. High dose recombinant human growth hormone (GH) treatment of GH-deficient patients in puberty increases near-final height: a randomized, multicenter trial. Genentech, Inc., Cooperative Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(10):3653-60.
- 28 - Wit JM, Balen HV, Kamp GA, Oostdijk W. Benefit of postponing normal puberty for improving final height. *Eur J Endocrinol.* 2004;151 Suppl 1:S41-5.
- 29 - Mericq MV, Eggers M, Avila A, Cutler GB, Cassorla F. Near final height in pubertal growth hormone (GH)-deficient patients treated with GH alone or in combination with luteinizing hormone-releasing hormone analog: results of a prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(2):569-73.
- 30 - Clayton PE, Cuneo RC, Juul A, Monson JP, Shalet SM, Tauber M. Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. *Eur J Endocrinol.* 2005;152(2):165-70.

-
- 31 - Allen DB, Rundle AC, Graves DA, Blethen SL. Risk of leukemia in children treated with human growth hormone: review and reanalysis. *J Pediatr*. 1997;131(1 Pt 2):S32-6.
- 32 - Watanabe S, Mizuno S, Oshima LH, Tsunematsu Y, Fujimoto J, Komiyama A. Leukemia and other malignancies among GH users. *J Pediatr Endocrinol*. 1993;6(1):99-108.
- 33 - Ogilvy-Stuart AL. Safety of growth hormone after treatment of a childhood malignancy. *Horm Res*. 1995;44 Suppl 3:73-9.
- 34 - 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(9329):273-7.
- 35 - Critical evaluation of the safety of recombinant human growth hormone administration: statement from the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(5):1868-70.
- 36 - Thissen JP, Ketelslegers JM, Underwood LE. Nutritional regulation of the insulin-like growth factors. *Endocr Rev*. 1994; 15(1):80-101.
- 37 - Martha PM, Jr., Rogol AD, Veldhuis JD, Kerrigan JR, Goodman DW, Blizzard RM. Alterations in the pulsatile properties of circulating growth hormone concentrations during puberty in boys. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989;69(3):563-70.
- 38 - Holly JM, Wass JA. Insulin-like growth factors; autocrine, paracrine or endocrine? New perspectives of the somatomedin hypothesis in the light of recent developments. *J Endocrinol*. 1989;122(3):611-8.
- 39 - Underwood LE, D'Ercole AJ, Clemmons DR, Van Wyk JJ. Paracrine functions of somatomedins. *Clin Endocrinol Metab*. 1986; 15(1):59-77.

-
- 40 - Le Roith D, Bondy C, Yakar S, Liu JL, Butler A. The somatomedin hypothesis: 2001. *Endocr Rev.* 2001;22(1):53-74.
- 41 - Jones JI, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev.* 1995;16(1):3-34.
- 42 - Martinelli C, Camacho CH. Sistema IGF (insulin-like growth factor): Aplicabilidade na Prática Clínica da Determinação das Concentrações dos IGFs e de suas Proteínas Transportadoras (IGFBPs). SBEM Bahia. 2002; jan:16-21.
- 43 - Rosenfeld RG. Insulin-like growth factors and the basis of growth. *N Engl J Med.* 2003;349(23):2184-6.
- 44 - Ritvos O, Ranta T, Jalkanen J, Suikkari AM, Voutilainen R, Bohn H, Rutanen EM. Insulin-like growth factor (IGF) binding protein from human decidua inhibits the binding and biological action of IGF-I in cultured choriocarcinoma cells. *Endocrinology.* 1988;122(5):2150-7.
- 45 - Oh Y, Muller HL, Lee DY, Fielder PJ, Rosenfeld RG. Characterization of the affinities of insulin-like growth factor (IGF)-binding proteins 1-4 for IGF-I, IGF-II, IGF-I/insulin hybrid, and IGF-I analogs. *Endocrinology.* 1993;132(3):1337-44.
- 46 - Blum WF, Ranke MB, Kietzmann K, Gauggel E, Zeisel HJ, Bierich JR. A specific radioimmunoassay for the growth hormone (GH)-dependent somatomedin-binding protein: its use for diagnosis of GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70(5):1292-8.
- 47 - Liu X, Lin CS, Spencer EM, Lue TF. Insulin-like growth factor-I promotes proliferation and migration of cavernous smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001;280(5):1307-15.

-
- 48 - Holly JM, Gunnell DJ, Davey Smith G. Growth hormone, IGF-I and cancer. Less intervention to avoid cancer? More intervention to prevent cancer? *J Endocrinol*. 1999;162(3):321-30.
- 49 - Resnicoff M, Burgaud JL, Rotman HL, Abraham D, Baserga R. Correlation between apoptosis, tumorigenesis, and levels of insulin-like growth factor I receptors. *Cancer Res*. 1995;55(17):3739-41.
- 50 - Baxter RC, Butt AJ, Schedlich LJ, Martin JL. Antiproliferative and pro-apoptotic activities of insulin-like growth factor-binding protein-3. *Growth Horm IGF Res*. 2000;10 Suppl A:S10-1.
- 51 - Giudice LC. Insulin-like growth factors and ovarian follicular development. *Endocr Rev*. 1992;13(4):641-69.
- 52 - De Mellow JS, Handelsman DJ, Baxter RC. Short-term exposure to insulin-like growth factors stimulates testosterone production by testicular interstitial cells. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1987;115(4):483-9.
- 53 - Hankinson SE, Willett WC, Colditz GA, Hunter DJ, Michaud DS, Deroo B, Rosner B, Speizer FE, Pollak M. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and risk of breast cancer. *Lancet*. 1998;351(9113):1393-6.
- 54 - Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E, Gann PH, Ma J, Wilkinson P, Hennekens CH, Pollak M. Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: a prospective study. *Science*. 1998;279(5350):563-6.

-
- 55 - Ma J, Pollak MN, Giovannucci E, Chan JM, Tao Y, Hennekens CH, Stampfer MJ. Prospective study of colorectal cancer risk in men and plasma levels of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-3. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(7):620-5.
- 56 - Chan JM, Stampfer MJ, Ma J, Gann P, Gaziano JM, Pollak M, Giovannucci E. Insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF binding protein-3 as predictors of advanced-stage prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(14):1099-106.
- 57 - Blethen SL, Baptista J, Kuntze J, Foley T, LaFranchi S, Johanson A. Adult height in growth hormone (GH)-deficient children treated with biosynthetic GH. The Genentech Growth Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(2):418-20.
- 58 - Carel JC, Ecosse E, Nicolino M, Tauber M, Leger J, Cabrol S, Bastie-Sigeac I, Chaussain JL, Coste J. Adult height after long term treatment with recombinant growth hormone for idiopathic isolated growth hormone deficiency: observational follow up study of the French population based registry. *BMJ.* 2002;325(7355):70.
- 59 - Hibi I, Tanaka T. Final height of patients with idiopathic growth hormone deficiency after long-term growth hormone treatment. Committee for Treatment of Growth Hormone Deficient Children, Growth Science Foundation, Japan. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1989; 120(4):409-15.
- 60 - Bourguignon JP, Vandeweghe M, Vanderschueren-Lodeweyckx M, Malvaux P, Wolter R, Du Caju M, Ernould C. Pubertal growth and final height in hypopituitary boys: a minor role of bone age at onset of puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;63(2):376-82.

-
- 61 - Laron Z. Natural history of the classical form of primary growth hormone (GH) resistance (Laron syndrome). *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1999;12 Suppl 1:231-49.
- 62 - Dos Santos C, Essioux L, Teinturier C, Tauber M, Goffin V, Bougneres P. A common polymorphism of the growth hormone receptor is associated with increased responsiveness to growth hormone. *Nat Genet.* 2004;36(7):720-4.
- 63 - Pantel J, Machinis K, Sobrier ML, Duquesnoy P, Goossens M, Amselem S. Species-specific alternative splice mimicry at the growth hormone receptor locus revealed by the lineage of retroelements during primate evolution. *J Biol Chem.* 2000;275(25):18664-9.
- 64 - Jorge AA, Marchisotti FG, Montenegro LR, Carvalho LR, Mendonca BB, Arnhold IJ. Growth hormone (GH) pharmacogenetics: influence of GH receptor exon 3 retention or deletion on first-year growth response and final height in patients with severe GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(3):1076-80.
- 65 - Burman P, Johansson AG, Siegbahn A, Vessby B, Karlsson FA. Growth hormone (GH)-deficient men are more responsive to GH replacement therapy than women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(2):550-5.
- 66 - Wideman L, Weltman JY, Shah N, Story S, Veldhuis JD, Weltman A. Effects of gender on exercise-induced growth hormone release. *J Appl Physiol.* 1999;87(3):1154-62.

-
- 67 - van den Berg G, Veldhuis JD, Frolich M, Roelfsema F. An amplitude-specific divergence in the pulsatile mode of growth hormone (GH) secretion underlies the gender difference in mean GH concentrations in men and premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81(7):2460-7.
- 68 - Weissberger AJ, Ho KK, Lazarus L. Contrasting effects of oral and transdermal routes of estrogen replacement therapy on 24-hour growth hormone (GH) secretion, insulin-like growth factor I, and GH-binding protein in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72,(2):374-81.
- 69 - Friend KE, Hartman ML, Pezzoli SS, Clasey JL, Thorner MO. Both oral and transdermal estrogen increase growth hormone release in postmenopausal women--a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(6):2250-6.
- 70 - Abdenur JE, Solans CV, Smith MM, Carman C, Pugliese MT, Lifshitz F. Body composition and spontaneous growth hormone secretion in normal short stature children. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 78(2):277-82.
- 71 - Carvalho LR, de Faria ME, Osorio MG, Estefan V, Jorge AA, Arnhold IJ, Mendonca BB. Acromegalic features in growth hormone (GH)-deficient patients after long-term GH therapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;59(6):788-92.
- 72 - Cantu G, Buschang PH, Gonzalez JL. Differential growth and maturation in idiopathic growth-hormone-deficient children. *Eur J Orthod.* 1997;19(2):131-9.

-
- 73 - Segal DG, Pescovitz OH, Schaefer GB, DiMeglio LA. Craniofacial and acral growth responses in growth hormone-deficient children treated with growth hormone. *J Pediatr*. 2004;144(4):437-43.
- 74 - Sas TC, Gerver WJ, de Bruin R, Stijnen T, de Muinck Keizer-Schrama SM, Cole TJ, van Teunenbroek A, Drop SL. Body proportions during long-term growth hormone treatment in girls with Turner syndrome participating in a randomized dose-response trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(12):4622-8.
- 75 - Underwood LE, Backeljauw P, Duncan V. Effects of insulin-like growth factor I treatment on statural growth, body composition and phenotype of children with growth hormone insensitivity syndrome. GHIS Collaborative Group. *Acta Paediatr Suppl*. 1999;88(428):182-4.
- 76 - Mandel S, Moreland E, Nichols V, Hanna C, Lafranchi S. Changes in insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF-binding protein-3, growth hormone (GH)-binding protein, erythrocyte IGF-I receptors, and growth rate during GH treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995; 80(1):190-4.
- 77 - Ono T, Kanzaki S, Seino Y, Baylink DJ, Mohan S. Growth hormone (GH) treatment of GH-deficient children increases serum levels of insulin-like growth factors (IGFs), IGF-binding protein-3 and -5, and bone alkaline phosphatase isoenzyme. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81(6):2111-6.
- 78 - Bengtsson BA, Johannsson G, Shalet SM, Simpson H, Sonken PH. Treatment of growth hormone deficiency in adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(3):933-42.

-
- 79 - Growth Hormone Research Society. 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(2):379-81.
- 80 - Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Shalet SM, Vance ML, Stephens PA. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(5):1621-34.
- 81 - Colao A, Cuocolo A, Marzullo P, Nicolai E, Ferone D, Della Morte AM, Pivonello R, Salvatore M, Lombardi G. Is the acromegalic cardiomyopathy reversible? Effect of 5-year normalization of growth hormone and insulin-like growth factor I levels on cardiac performance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(4):1551-7.
- 82 - Swearingen B, Barker FG, 2nd, Katznelson L, Biller BM, Grinspoon S, Klibanski A, Moayeri N, Black PM, Zervas NT. Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83, (10): 3419-26.
- 83 - Albertsson-Wikland K, Rosberg S, Libre E, Lundberg LO, Groth T. Growth hormone secretory rates in children as estimated by deconvolution analysis of 24-h plasma concentration profiles. *Am J Physiol.* 1989;257(6 Pt 1):E809-14.
- 84 - Le Roith D. Seminars in medicine of the Beth Israel Deaconess Medical Center. Insulin-like growth factors. *N Engl J Med.* 1997;336 (9):633-40.

-
- 85 - Laron Z. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1): a growth hormone. *Mol Pathol*. 2001;54(5):311-6.
- 86 - Chernausek SD, Backeljauw PF, Frane J, Kuntze J, Underwood LE. Long-term treatment with recombinant insulin-like growth factor (IGF)-I in children with severe IGF-I deficiency due to growth hormone insensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(3):902-10.
- 87 - Ranke MB, Elmlinger M. Functional role of insulin-like growth factor binding proteins. *Horm Res*. 1997;48 Suppl 4:9-15.
- 88 - Diamandi A, Khosravi MJ, Mistry J, Martinez V, Guevara-Aguirre J. Filter paper blood spot assay of human insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-3 and preliminary application in the evaluation of growth hormone status. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(7):2296-301.
- 89 - Lee KW, Cohen P. Individualizing growth hormone dosing in children. *Horm Res*. 2001;56 Suppl 1:29-34.
- 90 - Ranke MB, Guilbaud O. Growth response in prepubertal children with idiopathic growth hormone deficiency during the first two years of treatment with human growth hormone. Analysis of the Kabi Pharmacia International Growth Study. *Acta Paediatr Scand Suppl*. 1991;379:109-15; discussion 16.
- 91 - Milner RD, Herber SM. Response to TRH in suspected hypopituitarism. *Arch Dis Child*. 1983;58(3):195-7.
- 92 - Robertson GL. Diabetes insipidus. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1995;24(3):549-72.

-
- 93 - Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. 1969;44(235):291-303.
- 94 - Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970;45(239):13-23.
- 95 - Root AW, Reiter EO. Evaluation and management of the child with delayed pubertal development. *Fertil Steril*. 1976;27(7):745-55.
- 96 - Tanner JM, Whitehouse RH, Takaishi M. Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity, and weight velocity: British children, 1965. II. *Arch Dis Child*. 1966;41(220):613-35.
- 97 - Tanner JM, Whitehouse RH, Takaishi M. Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity, and weight velocity: British children, 1965. I. *Arch Dis Child*. 1966; 41(219):454-71.
- 98 - Greulich W, Pyle S. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. In: *Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist*. Stanford: Stanford University Press; 1959.
- 99 - Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res*. 1988; 16(3):1215.
- 100 - Wit JM. Optimizing growth hormone therapy in growth hormone deficient children: What to do in the absence of hard evidence?. Commentary on Rachmiel et al.: Final height in children with idiopathic growth hormone deficiency treated with a fixed dose of recombinant growth hormone (Horm Res 2007;68:236-243). *Horm Res*. 2007;68(5):244-47.

-
- 101 - 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. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(7):2480-86.
- 102 - Park P, Cohen P. The role of insulin-like growth factor I monitoring in growth hormone-treated children. *Horm Res.* 2004;62 Suppl 1:59-65.
- 103 - Bercu BB. Titration of growth hormone dose using insulin-like growth factor-1 measurements: is it feasible in children? *J Pediatr.* 2002;141(5):601-5.
- 104 - 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. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(1):90-8.
- 105 - Drake WM, Howell SJ, Monson JP, Shalet SM. Optimizing gh therapy in adults and children. *Endocr Rev.* 2001;22(4):425-50.
- 106 - Tillmann V, Patel L, Gill MS, Whatmore AJ, Price DA, Kibirige MS, Wales JK, Clayton PE. Monitoring serum insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF binding protein-3 (IGFBP-3), IGF-I/IGFBP-3 molar ratio and leptin during growth hormone treatment for disordered growth. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000;53(3):329-36.
- 107 - Papagianni M, Stanhope R. Should serum IGF-I concentrations be monitored routinely during growth hormone therapy? *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004;17(2):141-2.

-
- 108 - van Dijk M, Mulder P, Houdijk M, Mulder J, Noordam K, Odink RJ, Rongen-Westerlaken C, Voorhoeve P, Waelkens J, Stokvis-Brantsma J, Hokken-Koelega A. High serum levels of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor-I (IGF-I) during high-dose GH treatment in short children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(4):1390-6.
- 109 - Das U, Whatmore AJ, Khosravi J, Wales JK, Butler G, Kibirige MS, Diamandi A, Jones J, Patel L, Hall CM, Price DA, Clayton PE. IGF-I and IGF-binding protein-3 measurements on filter paper blood spots in children and adolescents on GH treatment: use in monitoring and as markers of growth performance. *Eur J Endocrinol.* 2003;149(3):179-85.
- 110 - Lanes R, Jakubowicz S. Is insulin-like growth factor-1 monitoring useful in assessing the response to growth hormone of growth hormone-deficient children? *J Pediatr.* 2002;141(5):606-10.
- 111 - Jorgensen JO, Flyvbjerg A, Lauritzen T, Alberti KG, Orskov H, Christiansen JS. Dose-response studies with biosynthetic human growth hormone (GH) in GH-deficient patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67(1):36-40.
- 112 - de Boer H, Blok GJ, Popp-Snijders C, Stuurman L, Baxter RC, van der Veen E. Monitoring of growth hormone replacement therapy in adults, based on measurement of serum markers. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(4):1371-7.
- 113 - Drake WM, Coyte D, Camacho-Hubner C, Jivanji NM, Kaltsas G, Wood DF, Trainer PJ, Grossman AB, Besser GM, Monson JP. Optimizing growth hormone replacement therapy by dose titration in hypopituitary adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(11):3913-9.

-
- 114 - Ranke MB, Schweizer R, Elmlinger MW, Weber K, Binder G, Schwarze CP, Wollmann HA. Relevance of IGF-I, IGFBP-3, and IGFBP-2 measurements during GH treatment of GH-deficient and non-GH-deficient children and adolescents. *Horm Res.* 2001;55(3):115-24.
- 115 - van Teunenbroek A, de Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, Jansen M, Otten BJ, Delemarre-van de Waal HA, Vulsma T, Wit JM, Rouwe CW, Reeser HM, Gosen JJ, Rongen-Westerlaken C, Drop SL. Yearly stepwise increments of the growth hormone dose results in a better growth response after four years in girls with Turner syndrome. Dutch Working Group on Growth Hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(11):4013-21.
- 116 - Kamp GA, Zwinderman AH, Van Doorn J, Hackeng W, Frolich M, Schonau E, Wit JM. Biochemical markers of growth hormone (GH) sensitivity in children with idiopathic short stature: individual capacity of IGF-I generation after high-dose GH treatment determines the growth response to GH. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;57(3):315-25.
- 117 - Dean HJ, Kellett JG, Bala RM, Guyda HJ, Bhaumick B, Posner BI, Friesen HG. The effect of growth hormone treatment on somatomedin levels in growth hormone-deficient children. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;55(6):1167-73.
- 118 - Juul A, Bernasconi S, Chatelain P, Hindmarsh P, Hochberg Z, Hokken-Koelega A, de Muinck Keizer-Schrama SM, Kiess W, Oberfield S, Parks J, Strasburger CJ, Volta C, Westphal O, Skakkebaek NE. Diagnosis of growth hormone (GH) deficiency and the use of GH in children with growth disorders. *Horm Res.* 1999;51(6):284-99.

-
- 119 - Wilson TA, Rose SR, Cohen P, Rogol AD, Backeljauw P, Brown R, Hardin DS, Kemp SF, Lawson M, Radovick S, Rosenthal SM, Silverman L, Speiser P. Update of guidelines for the use of growth hormone in children: the Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. *J Pediatr.* 2003;143(4):415-21.
- 120 - Ali O, Cohen P. Insulin-like growth factors and their binding proteins in children born small for gestational age: implication for growth hormone therapy. *Horm Res.* 2003;60 Suppl 3:115-23.
- 121 - Clemmons DR. The relative roles of growth hormone and IGF-1 in controlling insulin sensitivity. *J Clin Invest.* 2004;113(1):25-7.
- 122 - Morrow LA, O'Brien MB, Moller DE, Flier JS, Moses AC. Recombinant human insulin-like growth factor-I therapy improves glycemic control and insulin action in the type A syndrome of severe insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(1):205-10.
- 123 - Moses AC, Young SC, Morrow LA, O'Brien M, Clemmons DR. Recombinant human insulin-like growth factor I increases insulin sensitivity and improves glycemic control in type II diabetes. *Diabetes.* 1996;45(1):91-100.
- 124 - Li B, Setoguchi M, Wang X, Andreoli AM, Leri A, Malhotra A, Kajstura J, Anversa P. Insulin-like growth factor-1 attenuates the detrimental impact of nonocclusive coronary artery constriction on the heart. *Circ Res.* 1999;84(9):1007-19.

-
- 125 - Juul A, Scheike T, Davidsen M, Gyllenberg J, Jorgensen T. Low serum insulin-like growth factor I is associated with increased risk of ischemic heart disease: a population-based case-control study. *Circulation*. 2002;106(8):939-44.
- 126 - Maison P, Griffin S, Nicoue-Beglah M, Haddad N, Balkau B, Chanson P. Impact of growth hormone (GH) treatment on cardiovascular risk factors in GH-deficient adults: a Metaanalysis of Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(5):2192-9.
- 127 - Janssen JA, Stolk RP, Pols HA, Grobbee DE, Lamberts SW. Serum total IGF-I, free IGF-I, and IGFB-1 levels in an elderly population: relation to cardiovascular risk factors and disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18(2):277-82.
- 128 - Laughlin GA, Barrett-Connor E, Criqui MH, Kritz-Silverstein D. The prospective association of serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-1 levels with all cause and cardiovascular disease mortality in older adults: the Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(1):114-20.
- 129 - Wang PH. Roads to survival: insulin-like growth factor-1 signaling pathways in cardiac muscle. *Circ Res*. 2001;88(6):552-4.
- 130 - Ren J, Samson WK, Sowers JR. Insulin-like growth factor I as a cardiac hormone: physiological and pathophysiological implications in heart disease. *J Mol Cell Cardiol*. 1999; 31(11):2049-61.

-
- 131 - Anker SD, Volterrani M, Pflaum CD, Strasburger CJ, Osterziel KJ, Doehner W, Ranke MB, Poole-Wilson PA, Giustina A, Dietz R, Coats AJ. Acquired growth hormone resistance in patients with chronic heart failure: implications for therapy with growth hormone. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(2):443-52.
- 132 - Cuneo RC. GH and cardiac failure. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(10):4635-7.
- 133 - Jenkins PJ, Bustin SA. Evidence for a link between IGF-I and cancer. *Eur J Endocrinol*. 2004;151 Suppl 1:S17-22.
- 134 - Renehan AG, Egger M, Minder C, O'Dwyer ST, Shalet SM, Zwahlen M. IGF-I, IGF binding protein-3 and breast cancer risk: comparison of 3 meta-analyses. *Int J Cancer*. 2005;115(6):1006-7; author reply 08.
- 135 - Rinaldi S, Kaaks R, Zeleniuch-Jacquotte A, Arslan AA, Shore RE, Koenig KL, Dossus L, Riboli E, Stattin P, Lukanova A, Toniolo P. Insulin-like growth factor-I, IGF binding protein-3, and breast cancer in young women: a comparison of risk estimates using different peptide assays. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(1):48-52.
- 136 - Stolzenberg-Solomon RZ, Limburg P, Pollak M, Taylor PR, Virtamo J, Albanes D. Insulin-like growth factor (IGF)-1, IGF-binding protein-3, and pancreatic cancer in male smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13(3):438-44.
- 137 - Blum WF, Machinis K, Shavrikova EP, Keller A, Stobbe H, Pfaeffle RW, Amselem S. The growth response to growth hormone (GH) treatment in children with isolated GH deficiency is independent of the presence of the exon 3-minus isoform of the GH receptor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(10):4171-4.

-
- 138 - Pilotta A, Mella P, Filisetti M, Felappi B, Prandi E, Parrinello G, Notarangelo LD, Buzi F. Common polymorphisms of the growth hormone (GH) receptor do not correlate with the growth response to exogenous recombinant human GH in GH-deficient children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(3):1178-80.
- 139 - Binder G, Baur F, Schweizer R, Ranke MB. The d3-growth hormone (GH) receptor polymorphism is associated with increased responsiveness to GH in Turner syndrome and short small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(2):659-64.
- 140 - Carrascosa A, Esteban C, Espadero R, Fernandez-Cancio M, Andaluz P, Clemente M, Audi L, Wollmann H, Fryklund L, Parodi L. The d3/fl-growth hormone (GH) receptor polymorphism does not influence the effect of GH treatment (66 microg/kg per day) or the spontaneous growth in short non-GH-deficient small-for-gestational-age children: results from a two-year controlled prospective study in 170 Spanish patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(9):3281-6.
- 141 - Klein KO, Baron J, Colli MJ, McDonnell DP, Cutler GB, Jr. Estrogen levels in childhood determined by an ultrasensitive recombinant cell bioassay. *J Clin Invest.* 1994;94(6):2475-80.
- 142 - Demerath EW, Towne B, Wisemandle W, Blangero J, Chumlea WC, Siervogel RM. Serum leptin concentration, body composition, and gonadal hormones during puberty. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999;23(7):678-85.