

# İZOLE İDİOPATİK BÜYÜME HORMONU EKSİKLİĞİ TANISI ALAN OLGULARIN TEDAVİ SIRASINDA YENİDEN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ece BÖBER, Atilla BÜYÜKGEBİZ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı  
Pediyatrik Endokrinoloji Ünitesi

## ÖZET

*İzole idiopatik büyüme hormonu eksikliği (İİBHE) tanı kriterleri ve bunun idiopatik kısa boy (İKB) ile Konstitüsyonel Büyüme Geriliği ve Puberte gecikmesinden (KBGPG) ayrımı konusunda tartışmalar sürmektedir. Biz de İİBHE tanısı alan bir grup hastada tedavi sırasında büyüme hormonu (BH) sekresyonunu ve retest sırasında normalleşme gösterenlerde büyüme hızını yeniden değerlendirdik. İİBHE olan 17 hastada rekombinant insan büyüme Hormonu (riBH) ile tedaviye başlandıktan 2.76±1.78 yıl sonra BH uyarı testleri tekrarlandı ve testlerde normalleşme gösteren olguların tedavisi kesilerek 6-12 ay süreyle izlendi. Retest sırasında 11 olgu (%64.6) normal BH sekresyonu (BH piki >15 mIU/L) ve 6 olgu (%35.4) yetersiz sekresyon gösterdi (BH piki <15 mIU/L). Retest sırasında puberteye giren olguların yalnızca biri yetersiz sekresyon gösterirken diğerleri normal sekresyon gösterdi. Tedavi öncesi oksolojik özellikler ile riBH tedavisine yanıt normal ve yetersiz sekresyon gösteren gruplarda benzer bulundu. Retest sırasında normal sekresyon gösteren 11 olgunun 9'u tedavi kesiminden sonraki izlem periyodunda yetersiz büyüme ve boy standart deviasyon skorunda (SDS) düşme gösterdi. Bu çalışma BH sekresyonunun tekrarlanan testlerde normale dönmesinin geçici sekretuar defektin sonu olmadığını göstermektedir. Nitekim retestte normalleşme gösteren hastaların çoğu BH tedavisi kesildiğinde yetersiz büyüme göstermişlerdir.*

**Anahtar sözcükler:** İzole İdiopatik Büyüme Hormonu Eksikliği, Retest.

Günümüzde organik bir nedene bağlanamayan izole idiopatik büyüme hormonu eksikliği (İİBHE) tanısında oksolojik değerlendirmenin yanısıra en geçerli yöntem büyüme hormonu (BH) uyarı testleridir. Son zamanlarda erişkin yaşta BH

## SUMMARY

*There has been a continuing discussion about criteria of diagnosing isolated idiopathic growth hormone deficiency (IGHD) and differentiating this entity from idiopathic short stature (ISS) and constitutional delay of growth and puberty (CDGP). For further confirmation, we reevaluated GH secretion during replacement therapy on a group of patients with IIGHD and followed height velocity in a smaller group showing normalization at retesting. Seventeen children (five girls and twelve boys) having IIGHD underwent GH stimulation test 2.76 ± 1.78 years after recombinant human growth hormone (rhGH) therapy and those showed normalization were followed for further 6-12 months after cessation of rhGH therapy. During retesting, eleven (%64.6) presented normal secretion (GH peak >15mIU/L) and six (%35.4) insufficient secretion of GH (GH peak <15mIU/L). Six patients entered puberty during retesting, only one showing insufficient secretion while others presented normalization. Pretreatment auxologic characteristics and response to rhGH therapy were similar in both of the groups which showed normal and insufficient secretion. Of the eleven subjects presented normal secretion at retesting, nine showed poor growth and decreased height SDS at the end of the following period after cessation of treatment. This study has indicated that GH secretion normalization at retesting may not necessarily represent the end of a transient secretory defect. Majority of the patients that revealed normalization at retesting, showed poor growth later in default of rhGH therapy.*

**Key words:** Isolated Idiopathic Growth Hormone Deficiency, Retest.

kullanımının gündeme gelmesi erişkinlerde oksolojik değerlendirme yapılamadığından uyarı testlerinin önemini daha da artırmış; çocukluk döneminde BH tedavisi alan olguların uyarı testleri ile yeniden değerlendirilmesi BH eksikliğinin

geçici olup olmadığı, uyarı testlerinin zaman içinde değişim gösterip göstermediği ve testlerin yanlış patolojik sonuçlar verme insidansı gibi birçok tartışılmalı konuyu açığa çıkarmıştır (1-4).

### GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji Ünitesinde İİBHE tanısı ile rekombinant insan büyüme hormonu (riBH) tedavisi alan 17 olgu alındı. Hastaların beşi kız, onikişi erkek ve tümü de tanı konulduğunda puberteye girmemişti. Olguların tümünün doğum ağırlıkları normaldi. Hiçbirinin kronik ya da sistemik bir hastalığı olmayıp boya göre ağırlıkları %85'in üzerindeydi. Hastaların tümünün tiroid fonksiyonları, diğer ön hipofiz hormonları ve kranial manyetik rezonans incelemesi normal idi. Hastalara İİBHE tanısı iki ayrı BH uyarı testine (insülin tolerans testi ve L-Dopa testi) 15 mIU/L'nin altında maksimum pik değeri elde edilmesiyle konmuştur. Hastaların tedavi öncesi oksolojik verileri Tablo I'de verilmiştir.

**Tablo I:** Hastaların tanı sırasındaki oksolojik verileri (\*)

Takvim yaşı (yıl)	9.11 ± 3.06
Kemik yaşı (yıl)	6.40 ± 2.80
Büyüme Hızı (cm/yıl)	3.25 ± 0.78
Büyüme Hızı SDS (**)	-2.73 ± 0.96
Boy-SDS	-2.68 ± 0.43
Takvim Yaşı/Kemik yaşı	1.51 ± 0.32
Tahmini erişkin boy-SDS	-2.50 ± 0.90
Hedef boy SDS	-1.02 ± 0.81
BH maksimum zirve değeri (mIU/L)	11.38 ± 3.24

(\*) Veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edilmiştir.

(\*\*) SDS : Standart Deviasyon Skoru

Hastaların tedaviye başlama yaşı ortalama 9.11±3.06 yıl, tedavi süreleri ortalama 2.76±1.78 yıl idi. Tümü 150m<sup>2</sup>/hafta dozunda riBH'nu subkutan 6-7 bölümlü dozda kullanıyordu. Tedavi ile ilgili veriler Tablo II'de görülmektedir.

**Tablo II :** Hastaların tedavi sırasındaki oksolojik verileri

Tedavi süresi (Yıl):	2.76 ± 1.78 (1-7 yıl)
Birinci yıl	
Boy artışı (cm/yıl) :	8.22 ± 1.55
Boy artışı SDS :	2.98 ± 2.71
İkinci yıl	
Boy artışı (cm/yıl) :	6.50 ± 1.93
Boy artışı SDS :	1.27 ± 3.02
Üçüncü yıl	
Boy artışı (cm/yıl) :	6.46 ± 1.34
Boy artışı SDS :	1.32 ± 1.72
Tedavi sırasında ortalama boy artışı (cm/yıl)	7.18 ± 1.09
Tedavi sırasında ortalama büyüme hızı SDS	2.11 ± 1.87
Tedaviyle kazanılan boy SDS	0.88 ± 0.45
Tedaviyle kazanılan tahmini erişkin boy SDS	1.58 ± 1.12
Tedavi yaşı / Kemik Yaşı (Retest sırasında)	1.35 ± 0.26

Çalışma, hasta ve ailesine bilgi verilerek gönüllüler üzerinde uygulandı. Retest için hastaların almakta olduğu riBH preparatı bir ay süreyle kesildi. Daha sonra hastaların tümüne insülin tolerans testi uygulandı. Eş zamanlı kan örneği alınarak kan şekeri ölçüldü. Kan şekeri 45 mg/dl'nin altına düşürülmemiş olgularda test yinelenildi. Takvim yaşı 10 yaşın üzerinde olup pubertesi başlamamış olgularda hem başlangıçta tanı alırken hem de retest sırasında BH uyarı testleri primingli uygulandı.

Serum BH düzeyleri immunoradiometrik assay ile "Immunotech Marceille, FRANSA" kitleri ile ya-



pıldı. Kitlerin intra ve interassay varyasyonu sırasıyla %0.66-%1.5 ile %13.1-%14.0 arasındaydı.

Retest sırasında normal BH sekresyonu gösteren hastaların tedavileri kesilerek 6-12 ay tedavisiz izlendi. Boyları sabah saatlerinde ve Harpender stadiometresi ile aynı kişi tarafından ölçüldü. Kemik yaşları "Greulich-Pyle" yöntemiyle ölçüldü (5). Puberte evreleri Marshall Tanner (6,7) sınıflandırmasına göre belirlendi. Tahmini erişkin boyu "Bayley-Pinneau yöntemine göre hesaplandı (8).

İstatistiksel analiz için Mann-Whitney U-Wilcoxon Rank Sum testi kullanıldı. P<0.05 değeri anlamlı olarak kabul edildi.

### BULGULAR

Retest sırasında 17 olgunun 11'i (%64.6) normal sekresyon gösterdi (BHpiki>15 mIU/L)6 olgu ise(%35.4) yetersiz sekresyon gösterdi (BH piki<15 mIU/L).

Tanı sırasında tüm olgular prepubertaldi. Retest sırasında 17 olgunun 11'i puberteye girmemiş ve 6'sı puberteye girmişti. Puberteye giren 6 olgunun yalnızca biri retestte yetersiz sekresyon göstermiş, diğerleri normal sekresyon göstermişlerdi. Test sonuçları pubertal gelişim açısından değerlendirildiğinde retestte normale dönme gösteren 11 olgunun 5'i pubertede iken (%45.4), retesti yetersiz BH sekresyonu gösteren 6 olgunun yalnızca biri pubertede idi (%16.6).

Retest sonuçlarına göre gruplanan olguların tanı ve tedavi sırasındaki oksolojik verileri Tablo III'de karşılaştırılmıştır. Buna göre tanı sırasındaki oksolojik veriler ve riBH tedavisine yanıt açısından retesti normal ve retesti bozuk olan grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0.05).

Tablo III. Hastaların retest yanıtına göre tedavi öncesi, tedavi ve sonrasındaki oksolojik verilerinin karşılaştırılması

Büyüme Parametreleri	Normal Sekresyon Grubu (n=11)	Yetersiz Sekresyon Grubu (n= 6)	P Değeri
<b>TEDAVİ ÖNCESİ</b>			
Takvim Yaşı (yıl)	9.50 ± 2.90	8.50 ± 3.54	>0.05
Boy SDS	-2.66 ± 0.42	-2.97 ± 0.34	>0.05
Büyüme hızı (cm/yıl)	3.34 ± 1.19	3.10 ± 1.02	>0.05
Büyüme hızı SDS	-3.38 ± 0.72	-3.10 ± 0.43	>0.05
Takvim Yaşı / Kemik yaşı	1.49 ± 0.29	1.56 ± 0.41	>0.05
Tahmini Erişkin boyu SDS	-2.24 ± 1.06	-2.97 ± 0.34	>0.05
Hedef boy SDS	1.37 ± 0.44	0.51 ± 1.07	>0.05
BH max. zirve değeri(mIU/L)	11.06 ± 0.44	11.96 ± 1.44	>0.05
<b>TEDAVİ</b>			
Tedavi süresi	2.40 ± 1.72	3.43 ± 1.86	
Birinci yıl büyüme hızı (cm/yıl)	8.21 ± 1.62	8.25 ± 1.50	>0.05
Birinci yıl büyüme hızı SDS	3.26 ± 1.83	2.46 ± 1.28	>0.05
İkinci yıl (cm/yıl)	6.78 ± 1.73	6.02 ± 1.09	>0.05
İkinci yıl büyüme hızı SDS	2.07 ± 3.02	1.29 ± 2.13	>0.05
Üçüncü yıl büyüme hızı (cm/yıl)	6.30 ± 1.65	6.22 ± 1.09	>0.05
Üçüncü yıl büyüme hızı SDS	1.12 ± 1.28	1.19 ± 1.53	>0.05
<b>TEDAVİ SONRASI</b>			
<b>(retest sırasında)</b>			
Boy SDS	-1.87 ± 0.73	-1.65 ± 0.68	>0.05
Tahmini Erişkin boyu SDS	-1.37 ± 0.28	-1.34 ± 0.26	>0.05
Takvim yaşı/Kemik yaşı	1.33 ± 2.21	1.30 ± 2.78	>0.05

**Tablo IV:** Retesti normal olan hastaların tedavisiz izlem periyodu sonrasındaki oksolojik verileri

OLGU	CİNSİYET	PUBERTAL EVRE	TAKVİM YAŞI	KEMİK YAŞI	TEDAVİSİZ İZLEM PERİYODUNDAKİ BOY ARTIŞI	BÜYÜME HIZI SDS	BOY SDS	TEDAVİ KESİMİNDEN ÖNCEKİ BOY SDS
K.G.	M	1	13.50	12.50	1.5 cm / 6 ay	-5.16	-2.55	-2.31
D.M.	F	1	10.25	8.83	0.9 cm / 6 ay	-4.81	-1.81	-1.39
M.V. (*)	F	3	15.33	13.50	4.4 cm / 12 ay	+0.68	-0.95	-1.09
N.A.	F	1	9.91	8.83	2 cm / 7 ay	-2.40	-1.46	-1.33
S.T.	M	3	16.25	14.50	0.9 cm / 6 ay	-2.64	-1.99	-1.89
L.M	M	1	12.33	10	1.2 cm / 6 ay	-4.2	-2.35	-2.25
C.A	M	1	9.33	5.50	3.6 cm / 12 ay	-2.11	-2.06	-1.85
H.S. (*)	M	3	13.66	12.50	4 cm / 6 ay	+1.24	-1.68	-1.94
H.K.	F	2	13.16	10.50	1.2 cm / 6 ay	-3.46	-1.75	-1.44
D.G.	F	2	12.25	11.25	0.7 cm / 6 ay	-5.19	-2.50	-2.40
A.C.	M	1	6.0	4.0	3.1 cm / 9 ay	-1.96	-2.96	-2.78

\*Tedavisiz iyi büyüme gösteren olgular.

Reteste normalleşme gösteren 11 olgunun 9'u (%81.6) tedavisiz izlem sırasında çok düşük, hatta tedavi öncesi değerlerinin de altında büyüme hızı gösterdiler ve boy SDS'leri izlem periyodu sonunda düşme gösterdi. Kalan iki olgu (%18.4) iyi büyüme hızı gösterdi ve izlem periyodu sonunda boy SDS'leri artmıştı. Olguların tedavisiz izlem sonundaki oksolojik verileri Tablo IV'de gösterilmiştir.

### TARTIŞMA

Organik nedenlere bağlı izole ya da kombine (diğer ön hipofiz hormon eksiklikleri ile birlikte) BH eksikliğinin tanı ve tedavisinde bir problem olmamasına rağmen İBHE tanısı ve tedaviye yanıtı konusunda tartışmalar sürmektedir. İBHE'nin İBK, ailevi boy kısalığı (ABK) ve KBGGP'den ayırımı klinik olarak genellikle güç olup tanısı farmakolojik ve/veya fizyolojik BH uyarı testlerine belirlenmiş düzeylerin altında BH yanıtı alınmasıyla konmaktadır. BH eksikliğini tanımlamada kullanılan farmakolojik ve fizyolojik testler konusu da tartışmalıdır (9). Bazı otörler spontan BH sekresyonu ölçümünün daha az duyarlı ve tanıda farmakolojik testlere bir üstünlüğü olmadığını savunurken diğerleri fizyolojik (uyku) testlerinin tekrarlanabilir özelliğinin daha iyi olduğunu savunmaktadır (10-13). Çok farklı BH uyarı testleri kullanılmakta ve bunların tanı koyma potansiyelleri değişmektedir. Çalışmamızda İBHE olan hastaları değerlendirmede potansiyel tehlikesi olmasına rağmen çocuk ve erişkinlerde "Altın Standart" olarak belirlenmiş olan insülin tolerans testi seçilmiştir (4,5).

Clayton ve arkadaşları (16) BH eksikliği olan

hastaların BH tedavisi tamamlandıktan sonra yapılan testlerinde İBHE olan hastaların %26'sında BH yanıtını normal bulmuşlar (BH pik  $>15$  mIU/L) ve bunların muhtemelen başlangıçta yanlış tanı aldıklarını düşünerek bunu da puberteye yakın çocuklarda BH uyarı testlerinin "priming"siz yapılmasına bağlamışlardır. Cacciari ve arkadaşları (17) pubertedeki hastalarında tekrarlanan uyku testiyle %62.5'inde normale dönme saptamışlar ve onlar da puberteye yakın olan hastalara başlangıçta tanı sırasında uygulanan BH uyarı testlerinin seks steroidleri ile "priming"siz yapılmasının, buna neden olabileceğini tartışmışlardır. Gerçekten de seks steroidi ile "priming" yapılmasının önemi 80'li yılların başında anlaşılmaya başlanmış ve seks steroidi ile test öncesinde "priming" yapılmasının, uyarı testlerine olan BH yanıtını önemli ölçüde artırdığı gösterilmiştir (18). Kliniğimizde çalışmaya alınan hastalardan takvim yaşı 10 yaş üzerinde olan tüm hastalara tanı "priming"li uyarı testleriyle konulduğundan retesti normal çıkan olguların bu nedenle başlangıç tanılarının yanlış olduğu düşünülmemiştir. Çalışmada retest sırasında pubertede olan olguların çoğunda (%83,3) uyarı testlerine BH yanıtı normal bulunmuştur. Normal kişilerde pubertede endojen BH sekresyonunun arttığı bilinmektedir (19,20). Hastalarımızda da endojen BH sekresyonundaki bir miktar artış uyarı testlerinin normal çıkmasından sorumlu olabilir.

Clayton ve arkadaşları (16) retesti normal çıkan olgularda diğerlerine oranla tedavinin ilk yılında daha düşük büyüme hızı ve daha az boy artışı bildirmişler, ancak diğer çalışmacılar normal ve



bozuk retest gösteren olguların tam sırasındaki oksolojik verileri ile ilk yıl tedavi sonuçları arasında farklılık bulunmamıştır (17,21). Çalışmamızda da retesti normal ve bozuk olan gruplar arasında tanı ve 1., 2. ve 3. yılda BH tedavisine yanıtta oksolojik veriler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamış olup bu durum IIBHE olan hastaların tedaviye gösterdikleri yanıt ile IKB ve KBGGP'li hastalardan ayırt edilemeyeceğini göstermektedir.

Literatürde %20 ile %54.6 arasında değişen normal retest sonuçları bildirilmiştir (15-17,21). Çalışmamızda gözlenen yüksek (%64.6) normalleşme seçilmiş hasta grubundan (yalnızca IIBHE olguları çalışmaya alındı) kaynaklanabileceği gibi geçici IIBHE'ne bağlı olabilir. Reteste normalleşmesi olan olguların %81.6'sının tedavisiz düşük boy artışı hızı göstermeleri, BH uyarı testlerinin normal sonuç vermesine rağmen bu hastalardaki BH sek-

resyon defektinin düzelmediğini göstermektedir.

Bu çalışma aynı zamanda BH sekresyonunu düzenleyen mekanizmaların tedaviden olumsuz etkilenmediklerini de göstermektedir. Wu ve arkadaşları (22) eksojen verilen BH tedavisinin vücuttaki endojen BH'nun pulsatil salınımını değiştirmedeğini, tam tersine BH sekretuar sisteminde iyileşmeye yolaştığını göstermişlerdir. Sonuç olarak IIBHE tanısı olan hastalarda özellikle puberte döneminde, hastaların çoğunda tedavi sırasında tekrarlanan BH uyarı testlerinde BH sekresyonu normale dönmüş gibi görünmektedir. Bu hastaların çok az bir kısmı muhtemelen gerçek BH eksikliği olmayabilir yada geçici bir sekretuar defekti olup bu düzelmiş olabilir. Ancak tekrarlanan testlerin normale dönmüş olması, her zaman BH sekresyonunun düzeldiği anlamına gelmez. Tedavisiz izlenen hastalarımızın çoğunda büyüme olmaması da bunu göstermektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Tassoni P, Cacciari E, Cau M, et al. Variability of growth hormone response to pharmacological and sleep tests performed twice in short children. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:230-234.
2. Weill J, Stuckens C, Ponte C. Transient complete somatotropin insufficiency. A retrospective study. *Pédiatrie* 1990; 45: 327-332.
3. Trygstad O. Transitory growth hormone deficiency successfully treated with human growth hormone. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1977; 84: 11-22.
4. Albertsson-Wikland K, Rosberg S. Analysis of 24-hour growth hormone profiles in children: Relation to growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 493-500.
5. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist. California: Stanford University Press; 1993.
6. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969; 44: 291-303.
7. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970; 45:13-23.
8. Bayley N, Pinneau SR. Tables for predicting adult height from skeletal age: Revised for use with the Greulich-Pyle hand standarts. *J Pediatr* 1952; 50:423-441.

9. Rochiccioli P, Enjaume C, Tauber MT, Prenkowski C. Statistical study of 5473 results of nine pharmacological stimulation tests: A proposed weighting index. *Acta Paediatr* 1993; 82: 245-248.
10. Rose SR, Ross JL, Uriarte M, Barnes KM, Cassorla FG, Cutler Jr GB. The advantage of measuring stimulated as compared with spontaneous growth hormone levels in the diagnosis of growth hormone deficiency. *N Engl J Med* 1988; 319: 201-207.
11. Rose SR, Munnichi G, Barnes KM, Cutler Jr GB. Overnight growth hormone concentrations are usually normal in pubertal children with idiopathic short stature. A clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1063-1068.
12. Zadik Z, Chalew SA, Gibula Z, Kowarsky A. Reproducibility of growth hormone testing procedures: A comparison between 24-hour integrated concentration and pharmacological stimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71: 1127-1130.
13. Hindmarsh P, Smith PJ, Brook CGD, Matthews DR. The relationship between height velocity and growth hormone secretion in short prepubertal children. *Clin Endocrinol* 1987;27:581-591.
14. Westphal O. Benefits of Growth Hormone Therapy. In Symposium on use and misuse of Growth Hormone. Florence, 26 September 1998.
15. Longobardi S, Merola B, Pivonello R, et al. Reevaluation of Growth Hormone (GH) secretion in 69 adults diagnosed as GH-deficient patients during childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1244-1247.
16. Clayton PE, Price DA, Shalet SM. Growth hormone state after completion of treatment with growth hormone. *Arch Dis Child* 1987;62:222-226.
17. Cacciari E, Tassoni P, Parisi G, et al. Pitfalls in diagnosing impaired Growth Hormone (GH) secretion: Retesting after replacement therapy of 63 patients defined as GH deficient. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 1284-1289.
18. Marin G, Domene HM, Barnes KM, Blackwell BJ, Cassorla FG, Cutler Jr B. 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;79:537-541.
19. Rose SR, Munnichi G, Barnes KM, et al. Spontaneous growth hormone secretion increases during puberty in normal girls and boys. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 428-435.
20. Martha Jr PM, Gorman KM, Blizzard RM, Rogol AD, Voldhuis JD. Endogenous growth hormone secretion and clearance rates in normal boys, as determined by deconvolution analysis: Relationship to age, pubertal status and body mass. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74:336-344.
21. Cacciari E, Tassoni P, Cicognani A, et al. Value and limits of pharmacological and physiological tests to diagnose growth hormone deficiency and predict therapy response: First and second retesting during replacement therapy of patients defined as growth hormone deficient. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79: 1663-1669.
22. Wu RHK, StLouis Y, Dimartino-Nardi J, Wesoly S, Sobel EH, Sherman B, Saenger P. Preservation of physiological Growth Hormone (GH) secretion in idiopathic short stature after recombinant GH therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:1612-1615.