



Kandidaatintutkielma

Kasvuhormoni

Teemu Hammarberg

Oulun yliopisto
Biokemian ja molekyyli­lääketieteen tiedekunta
2021

Sisällysluettelo

1. Hormonit	4
2. Kasvuhormoni	4
2.1. Kasvuhormonin synteesi	5
2.2 Kasvuhormonin rakenne	5
2.3 Kasvuhormonin säätely	9
2.3.1 Kasvuhormonia vapauttava hormoni (GHRH)	10
2.3.2 Somatostatiini (SRIF).....	11
2.3.3 Muut säätelytavat.....	12
3. Häiriöt kasvuhormonin säätelyssä	12
3.1 Kasvuhormonin ylimäärä.....	13
3.2 Kasvuhormonin vaje	14
4. Rekombinantti kasvuhormoni.....	15
5. Kasvuhormoni ja urheilu	16
5.1 Dopingkäytön vaikutukset.....	16
5.2 Testausmenetelmät.....	17
Kirjallisuusviitteet.....	19

Käytetyt lyhenteet

17.5K-GH	ihmisen kasvuhormonin 17.5 kDa isoformi
20K-GH	ihmisen kasvuhormonin 20 kDa isoformi
22K-GH	ihmisen kasvuhormonin 22 kDa:n kokoinen yleisin muoto
AC	adelynaattisyklaasi
AGHD	aikuisiän kasvuhormonin vajaus
cAMP	syklinen adenosiinimonofosfaatti
FIPA	familiaalinen isooitu pituitaarinen adenooma
GH-1	aivolisäkkeen kasvuhormonia koodaava geeni
GHD	kasvuhormonin vajaus
GHR	kasvuhormonireseptori
GHRH	kasvuhormonia vapauttava hormoni
GHRH-R	kasvuhormonia vapauttavan hormonin reseptori
GHRP	kasvuhormonia vapauttava peptidi
hCS-A	istukan somatomammotropiini-hormonia koodaava geeni
hCS-B	istukan somatomammotropiini-hormonia koodaava geeni
hCS-L	somatomammotropiinin kaltaista proteiinia koodaava geeni
hGH	ihmisen kasvuhormoni
hGH-N	aivolisäkkeen kasvuhormonia koodaava geeni
hGH-V	istukan kasvuhormonivarianttia koodaava geeni
IGF-1	insuliinin kaltainen kasvutekijä 1
IP	inotisolifosfaatti
LBM	puhdas rasvaton massa
MEN	multippeli endokriininen neuroplasia
Met-hGH	rekombinantti kasvuhormoni, jossa ylimääräinen metioniini
P-III-NP	prokollageeni III:n aminotermiinalinen propeptidi
PKA	proteiinikinaasi A
PLC	fosfolipidi C
rhGH	rekombinantti ihmisen kasvuhormoni
rhGH	rekombinantti kasvuhormoni (identtinen rakenne)

SS/SRIF

somatostatiini

sst

somatostatiinireseptori

X-LAG

X-linked acrogigantism

1. Hormonit

Solujen väliselle viestinnälle on monia erilaisia keinoja, suorasta fyysisestä kontaktista jopa metrien päästä tapahtuvaan viestintään välittäjäaineiden avulla. Hormonit ovat tällaisia välittäjäaineita, jotka kulkeutuvat verenkierron mukana ympäri elimistöä vaikuttaen solujen toimintaan. Tätä kutsutaan endokriiniseksi säätelyksi (Heino & Vuento 2020).

Hormonit voivat myös säädellä läheisten solujen toimintaa paikallisesti (parakriininen säätely), tai jopa omaa toimintaansa (autokriininen säätely). Paikalliseen säätelyyn osallistuvia välittäjäaineita kutsutaan kasvutekijöiksi, mutta ne voivat myös vaikuttaa endokriinisesti (Heino & Vuento 2020).

Hormonit ovat rakenteeltaan erilaisia. Yksinkertaisimmat hormonit ovat aminohappojohdannaisia kuten adrenaliini. Hormoneja on myös erikokoisia polypeptidejä, pienistä tripeptideistä aina monimutkaisiin glykoproteiineihin. Näiden lisäksi myös lipidijohdannaiset, esim. kolesterolista syntetisoidut steroidit ovat hormoneja (Baynes & Dominiczak, 2009).

2. Kasvuhormoni

Ihmisen kasvuhormoni (hGH) eli somatotropiini on pääosin aivolisäkkeen etulohkossa sijaitsevista somatotrofisista soluista erittyvä polypeptidihormoni. Kasvuhormonin erityis tapahtuu sykäyksissä koko elämän ajan, ja näiden sykäysten vahvuuteen ja määrään vaikuttavat mm. sukupuoli, ikä, uni, ruokavalio, rasvan määrä ja liikunta (Velloso, 2008).

Kasvuhormonin vaikutukset välittyvät pääsääntöisesti maksassa muodostuvan insuliinin kaltaisen kasvutekijä-1:n (IGF-1) välityksellä. Kaikki kasvuhormonin vaikutukset eivät ole kytköksissä IGF:ään vaan osa vaikutuksista ovat jopa vastakkaisia kuin IGF:lla. Esimerkiksi kasvuhormoni nostaa verensokeriarvoja, kun taas IGF laskee niitä (Välimäki *et al.*, 2009).

Kasvuhormonilla on useita vaikutuksia kehossa, se on päätekijänä pituuskasvussa, mutta myös mm. aiheuttaa lipolyysia ja proteiinien anaboliaa. Näiden lisäksi kasvuhormoni saa aikaan monien muiden kasvutekijöiden aktivoitumisen ja sillä on suoria vaikutuksia solujen lisääntymiseen sekä erikoistumiseen. Devesa työtovereineen (2016) pyrkivät selittämään kasvuhormonin useat vaikutukset sillä, että kasvuhormoni aktivoi useita proteiineja, jotka osallistuvat solujen väliseen kommunikaatioon. He myös ehdottivat, että kasvuhormoni olisi itseasiassa hormonin esiaste, josta

proteolyttisesti katkaistaan useita lyhyempiä kasvuhormonijohdannaisia, joilla on kudosspesifisiä tehtäviä.

Kasvuhormoni pystyy vaikuttamaan melkein kaikissa kudoksissa, sillä kasvuhormonireseptoria (GHR) esiintyy lähes kaikissa eri kudostyypeissä (Kelly *et al.*, 1991).

2.1. Kasvuhormonin synteesi

Useimmilla lajeilla kasvuhormonia koodaa vain yksi geeni, mutta ihmisillä tämä geeni on laajentunut 48 kb:n kokoiseksi viisi geeniä sisältäväksi klusteriksi kromosomin 17 lokukseen q22-24. Nämä viisi geeniä ovat rakenteeltaan hyvin samankaltaisia, mutta koodaavat eri proteiineja. Vain yksi viidestä, hGH-N (tai GH1), koodaa aivolisäkkeen kasvuhormonia. Muut neljä geeniä ekspressoituvat istukassa, joissa niistä syntyy kasvuhormonin istukkavarianttia (hGH-V), istukan somatomammotropiini-hormoneja (hCS-A ja hCS-B) sekä somatomammotropiinin kaltaista hormonia (hCS-L) (Jones *et al.*, 1995).

Ihmisen kasvuhormonigeeni hGH-N koostuu viidestä eksonista ja neljästä intronista ja se ekspressoituu vain aivolisäkkeessä (Chen, E. Y. *et al.*, 1989). Geenin päätuote on 191 aminohaposta koostuva 22 kD:n proteiini somatotropiini (22K-GH). Somatotropiinin lisäksi geeni koodaa pienempää 20 kD:n proteiinia (20K-GH), josta on vaihtoehdoisen silmukoinnin johdosta poistettu 15 aminohappoa (32–46), tätä varianttia muodostuu n. 55–10 % koodatun 22K-GH:n määrästä. Myös kolmas variantti on mahdollinen, jos geenissä on mutaatio ja koko kolmas eksoni jätetään koodaamatta ja aminohapot 32–71 puuttuvat. Tällöin syntyy 17,5 kDa:n kokoinen 17.5K-GH proteiini. Tätä varianttia ei synny merkittävää määrää normaaleissa olosuhteissa ilman hGH-N geenin mutaatiota (Baumann, Gerhard P., 2009).

2.2 Kasvuhormonin rakenne

Kasvuhormonia on tutkittu jo lähes sata vuotta, ja vuonna 1944 Li työtovereineen saivat eristettyä kasvuhormonia nautojen aivolisäkkeistä. Ensimmäistä kertaa ihmisen aivolisäkkeestä kasvuhormonia eristi Li ja Papkoff vuonna 1956. 1950-luvun lopun ja 1960-luvun alun aikana

kehittyneet menetelmät proteiinien analysointiin osoittivat, että jopa puhtaimmissa kasvuhormonivalmisteissa oli paljon heterogeenisyyttä. Tästä pääteltiin, että aivolisäkkeen erittämä kasvuhormoni ei ole vain yksi spesifi molekyyli, vaan koostuu peptidiperheestä, jonka päätuote on 22 kDa:n kokoinen somatotropiini.

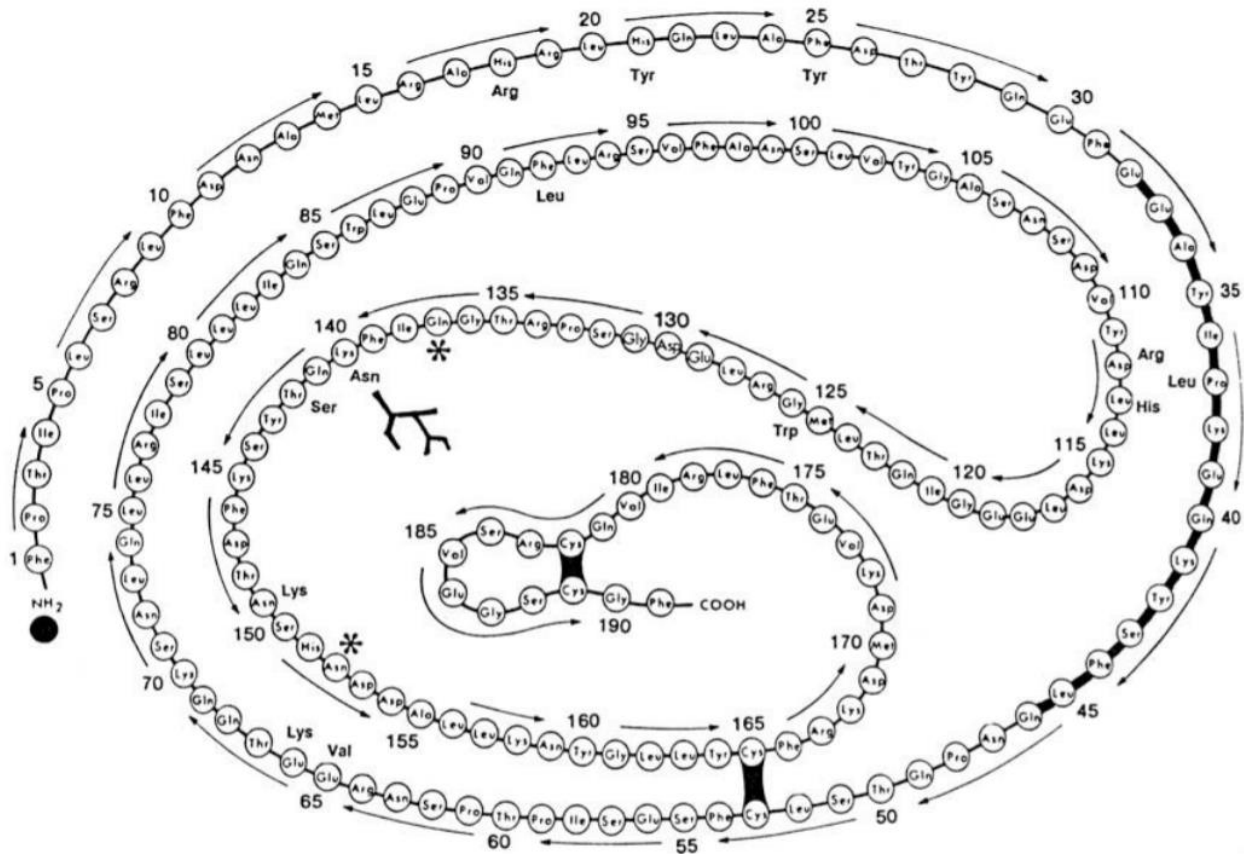
Ihmisen kasvuhormonin heterogeenisyys syntyy geenitasolla, RNA-silmukoinnista, post-translationalisista modifikaatioista ja kasvuhormonimetaboliasta. Kasvuhormonin suuri heterogeenisyys aiheuttaa ongelmia sen kaikkien vaikutusten ymmärtämisessä, veren kasvuhormonitasojen mittaamisessa sekä analyysistandardien luomisessa (Baumann, 2009).

Aivolisäkkeessä ekspressoituvan GH1-geenin koodaaman somatotropiinin yleisin muoto on 191 aminohappoa pitkä yksiketjuinen proteiini, jossa on kaksi disulfidisiltaa. Se on kooltaan 22129 daltonia ja tunnetaan myös nimellä 22K-GH. Tästä proteiinista erilaisin tavoin munnellut variantit muodostavat suuren kasvuhormonipeptidiperheen. GH1-geenistä tuotetaan myös lyhyempää 176 aminohappoa pitkä ja 20274 Da:n kokoista 20K-GH-isoformia, joka syntyy mRNA:n vaihtoehdoisen silmukoinnin seurauksena. Vaihtoehtoinen silmukointi tapahtuu eksonissa 3 ja se aiheuttaa aminohappojen 32–46 poistamisen 22K-HG muodosta, muuten isoformit ovat homogeeniset. 20K-GH on taipuvainen dimerisaatiolle (Baumann, 2009; DeNoto *et al.*, 1981).

Kolmanneksi isoformiksi on ehdotettu 17483 daltonin kokoista 17.5K-GH:ta, josta puuttuu koko eksonin 3 väliin jättämisen seurauksena aminohapot 32–71. Tätä muotoa on tosin vain löydetty patologisissa olosuhteissa, eikä terveiden solujen vallitessa sitä olla havaittu merkittävässä määrin (Lecomte *et al.*, 1987).

22K-GH:lle tehdään myös post-translationalisia muokkauksia, joista syntyy mm. kaksi deaminoitua varianttia, aminoasyloitu muoto sekä glykosyloitu muoto. Kasvuhormoni on myös herkkä proteolyttiselle aktiivisuudelle aminohappojen 134 ja 145 välillä, mutta näistä syntyneitä katkaistuja tai kaksiketjuisia muotoja ei olla löydetty tuoreista näytteistä, tai verenkierrosta (Baumann, G., 1991; Haro *et al.*, 1996; Lewis *et al.*, 1979).

Kuvassa 1 havainnollistetaan kasvuhormonin 191 kDa päämuoto ja sen isoformit.



Kuva 1. Ihmisen kasvuhormonin päämuoto ja siitä muodostuvat isoformit. Pääketju kuvastaa 22K-GH:ta (hGH), joka muodostuu 191 aminohaposta. Tummennettu ketju aminohappojen 32 ja 46 välillä on poistettu 20K-GH isoformissa. Musta pallo N-terminuksessa kuvastaa aminoasylaatiassa lisättävää asyyliiryhmää. Tähdellä merkityt aminohapot 137 ja 152 ovat deaminoitu kasvuhormonin deaminoituneissa varianteissa. Lähde: (Baumann, 1991))

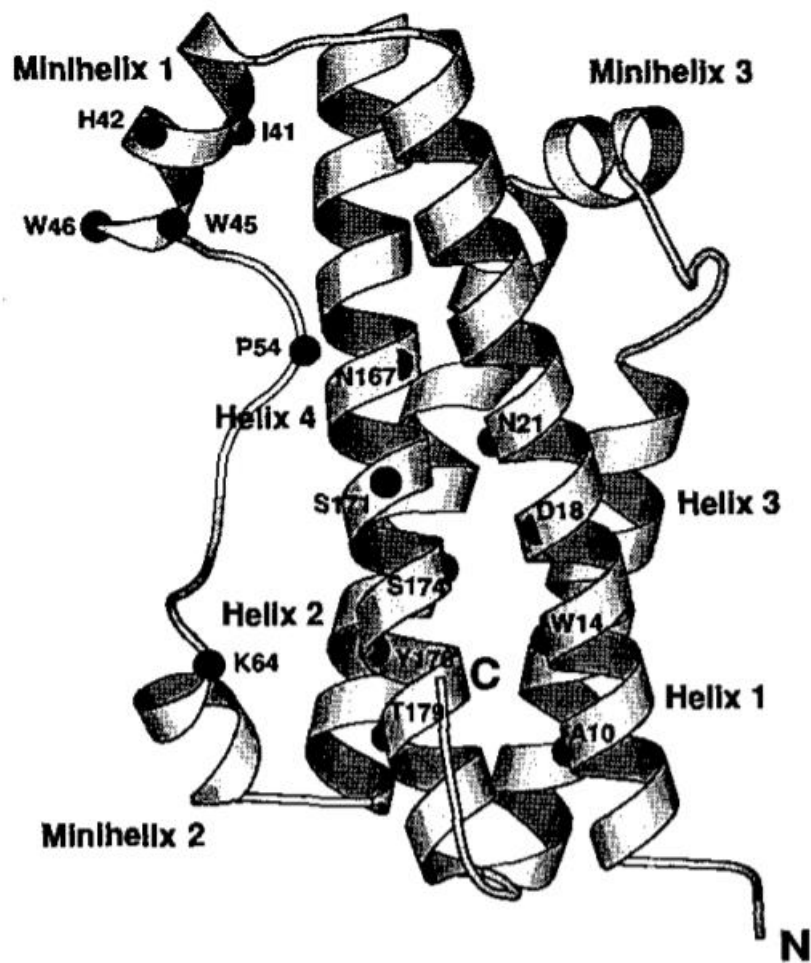
22K-GH muodostuu neljän heliksin kimpusta, jossa NH_2 - ja COOH -terminaalien heliksit (heliksit 1 ja 4) ovat pidemmät kuin keskelle jäävät kaksi muuta heliksiä (heliksit 2 ja 3). Heliksit 1 ja 4 ovat 26 ja 30 aminohappoa pitkät, kun heliksit 2 ja 3 ovat vain 21 ja 23 aminohappoa pitkiä. Heliksit myös yhdistyvät toisiinsa epätavallisesti ja tästä johtuen heliksit etenevät ylös-ylös-alas-alas eikä ylös-alas-ylös-alas, kuten yleensä. Tämän kulkusuunnan mahdollistaa pitkät yhdistysketjut, heliksin 1 heliksiin 2 yhdistää aminohapoista 35–71 muodostuva ketju, ja samankaltainen ketju yhdistää heliksit 3 ja 4 (aminohapoista 129–154 muodostuva ketju). Heliksit 2 ja 3 yhdistää paljon lyhyempi ketju (aminohapot 94–100), sillä heliksien päinvastaiset kulkusuunnat mahdollistavat sen (de Vos *et al.*, 1992).

Neljän pääheliksin lisäksi kasvuhormonin rakenteesta löytyy kolme ns. miniheliksiä. Kaksi näistä sijaitsevat heliksit 1 ja 2 yhdistävässä ketjussa sen alku- ja loppupäässä (aminohapot 38–46 ja 64–69). Kolmas miniheliksi sijaitsee heliksit 2 ja 3 yhdistävässä lyhyessä ketjussa (aminohapot 94–98) (Ultsch *et al.*, 1994).

Ultsch työtovereineen (1994) onnistuivat kiteyttämään 15 kohdasta mutatoitun hGH:n ja saivat sen rakenteen selvitettyä 2Å:n tarkkuudella. Mutatoitua hormonia verratessa 1992 kuvattuun villityyppiin, joka oli kiinnittyneenä reseptoriin, huomattiin rakenteen pysyneen pääosin samana ja voitiin päätellä, että miniheliksit eivät ole syntyneet konformationalisista muutoksista reseptoriin kiinnittymisen seurauksena (Ultsch *et al.*, 1994).

Vapaan ja kiinnittyneen kasvuhormonin välillä löytyi selvä ero N-terminuksesta. Reseptorin kanssa luodussa kompleksissa N-terminus vuorovaikuttaa reseptorin kanssa, kun taas vapaassa muodossa se on levittäytyneenä pois päin molekyylin keskuksesta. Kasvuhormonin N-terminus on siis adaptiivinen ja sen konformaatio vaihtelee ympäristön mukaan (Ultsch *et al.*, 1994).

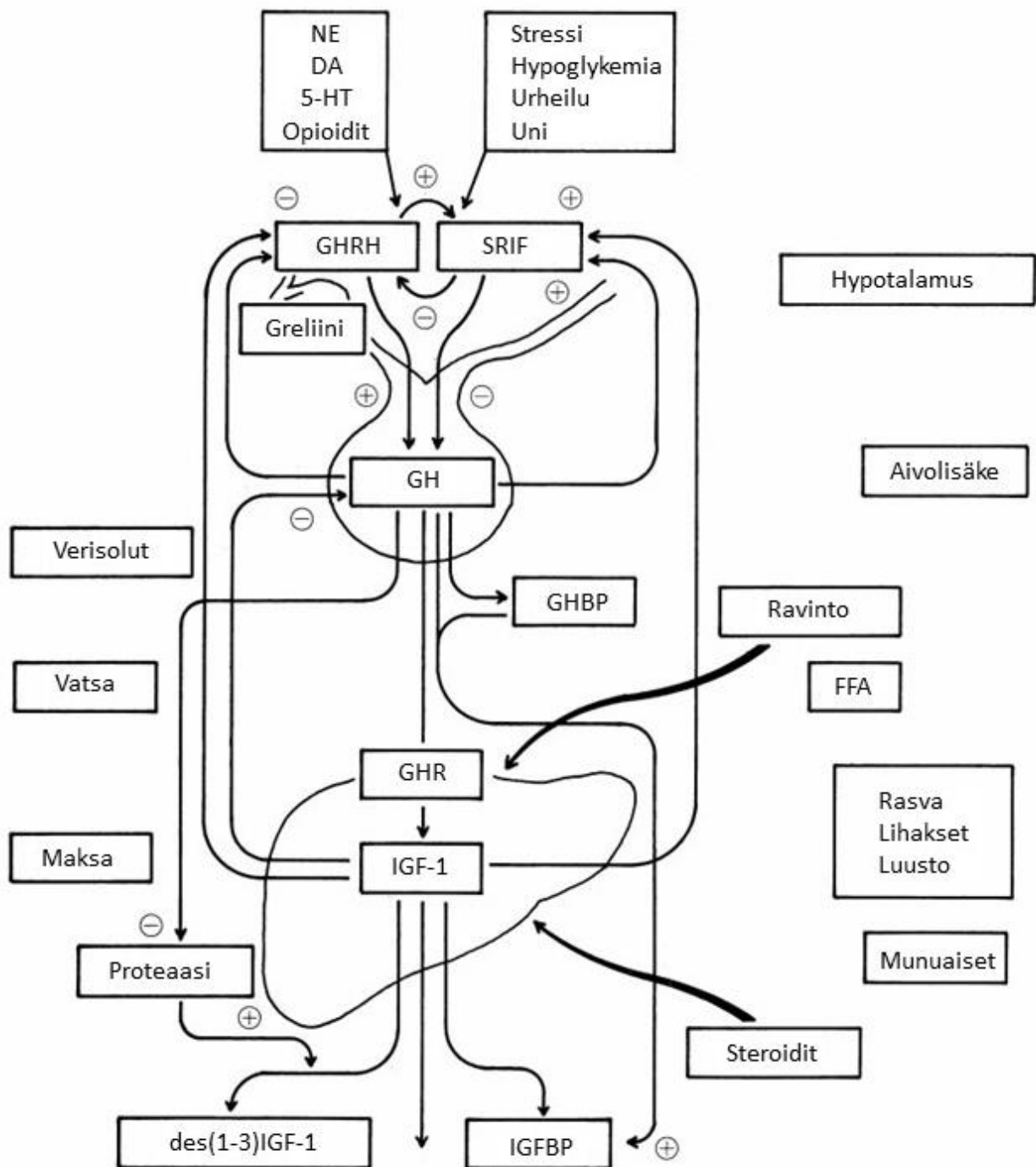
Kuvassa 2 näkyy mutatoitun hGH:n nauhamalli, josta näkee heliksien järjestäytymisen ja erityisen kulkusuunnan.



Kuva 2. hGH:n nauharakenne. Kuvasta näkee kuinka heliksit 1 ja 2 molemmat kulkevat alhaalta ylöspäin ja niiden välillä on pitkä yhdistävä ketju, joka sisältää kaksi miniheliksiä (minihelix 1 & 2). Myös heliksien 2 ja 3 välillä näkyy miniheliksi (minihelix 3). Kuvaan on merkitty mustilla palloilla mutaatioiden kohdat. Lähde: (Ultsch *et al.*, 1994).

2.3 Kasvuhormonin säätely

Kasvuhormonin tuotantoa aivolisäkkeessä säätelee monimutkainen neuroendokriininen järjestelmä, jonka kaksi pääkomponenttia ovat hypothalamuksesta vapautuvat hormonit; kasvuhormonia vapauttava hormoni (GHRH) ja somatostatiini (SS tai SRIF). Näistä GHRH stimuloi kasvuhormonin eritystä ja somatostatiini inhiboi sitä somatotrofisissa soluissa. Sääteelyyn osallistuu myös mm. kasvuhormonin eritystä lisäävä peptidi greliini ja IGF-1 (Kato *et al.*, 2002). Kuvassa 3 on esitetty kasvuhormonin säätelyyn osallistuvia molekyylejä.



Kuva 3. Kaaviokuva ihmisen kasvuhormonin eri säätelytavoista. Kuvassa näkyy hormonaalinen säätely ja erilaiset "feedback"-mekanismit. Kuva käännetty lähteestä (Kato *et al.*, 2002)

2.3.1 Kasvuhormonia vapauttava hormoni (GHRH)

GHRH on hypotalamuksessa tuotettu peptidi, joka stimuloi niin kasvuhormonin synteesiä kuin eritystä. GHRH:n erityks porttilaskimojärjestelmään on jaksoittaista, jonka seurauksena syntyy

kasvuhormonin erityksessä havaitut sykäykset. Kun GHRH saapuu aivolisäkkeeseen, se toimii somatotrofisissa soluissa vahvana stimulanttina kasvuhormonin eritykselle. Erityksen stimuloinnin lisäksi GHRH:lla on stimuloiva vaikutus kasvuhormonin synteisiin ja sen uskotaan myös aiheuttavan somatotrofisten solujen lisääntymistä (Barinaga *et al.*, 1983; Billestrup *et al.*, 1986; Frohman *et al.*, 1990).

GHRH lisää kasvuhormonin eritystä GHRH-reseptorin (GHRH-R) kautta. Kun GHRH kiinnittyy GHRH-R:ään se aktivoi monimutkaisia pääosin cAMP- ja Ca^{2+} -välitteisiä signalointireittejä. GHRH nostaa cAMP tasoja stimuloimalla Gs-proteiinin kautta adenyylaattisyklaasia (AC). Kohonneet cAMP tasot johtavat proteiinkininaasi A:n (PKA) aktivaatioon, joka saa aikaan monien proteiinien aktivoinnin fosforylaation kautta. GHRH lisää myös sytosolissa olevan vapaan Ca^{2+} -ionien määrää mekanismin kautta, joka on riippuvainen solun ulkopuolisten Ca^{2+} -ionien sisäänpääsystä. Solun ulkopuolisen Ca^{2+} :n solun sisälle auttaa Na^+ ja K^+ kanavat ja PKA-riippuvaiset fosforylaatiot (Chen, C. *et al.*, 2000; Müller *et al.*, 1999).

GHRH:n indusoima kasvuhormonin erityks on myös osittain riippuvainen fosfolipaasi C (PLC)/inositoli fosfaatti (IP) -reitistä, somatotrofisten solujen Ca^{2+} -ionivarastojen vapautumisesta sekä typpioksidin ja cGMP:n vaikutuksista signaloinnissa (Luque *et al.*, 2005; Ramírez *et al.*, 1999).

2.3.2 Somatostatiini (SRIF)

Somatostatiinia tuottavia soluja esiintyy laaja-alaisesti ihmisissä. Niitä on keskus- ja ääreishermostossa, suolistossa, haimassa sekä pienissä määrin kilpirauhasessa, munuaisissa ja eturauhasessa (Reichlin, 1983).

Somatostatiinin ja somatostatiinireseptorien (sst) signaloinnin yleisin lopputulema on hormonien erityksen inhibointi, erityisesti kasvuhormonin erityksen inhibointi somatotrofisissa soluissa. Somatostatiinin kiinnittyessä reseptoriinsa se inhiboi adenyylaattisyklaasia, joka johtaa kalsiumionien sisäänpääsyn heikentymiseen. Tämä johtaa kasvuhormonin erityksen hidastumiseen, mutta ei vaikuta kasvuhormonin biosynteesiin (Giustina & Veldhuis, 1998).

2.3.3 Muut säätelytavat

GHRH:n ja somatostatiinin lisäksi kasvuhormonin säätelyyn osallistuu muitakin peptidejä, joilla on kasvuhormonin eritystä lisääviä vaikutuksia. Näitä peptidejä kutsutaan kasvuhormonia vapauttaviksi peptideiksi (GHRP). Ensimmäiset GHRP-ryhmään kuuluvat peptidit löydettiin 1970-luvun lopulla, ja siitä lähtien kasvuhormonin eritystä lisääviä peptidejä on tuotettu synteettisesti (Bowers, 2012).

GHRP-ryhmän peptidien lisäksi on muitakin neuropeptideitä esim. galaniini ja kalsitoniini, jotka vaikuttavat kasvuhormonin eritykseen. Neuropeptidit voivat vaikuttaa kasvuhormonin eritykseen joko suoraan aivolisäkkeen kautta tai välillisesti GHRH:n ja somatostatiinin erityksen kautta (Giustina & Veldhuis, 1998).

Kasvuhormonin erityksellä on myös monia niin pitkiä kuin lyhyitä "feedback"-mekanismeja mm. kasvuhormonitasojen nousu lisää IGF-1:n määrää ja IGF-1:llä on inhibitorinen vaikutus kasvuhormonin eritykseen. IGF-1 myös toimii somatostatiinin stimulanttina. Kun kasvuhormonin määrä nousee aiheuttaa se "negative feedback"-mekanismin käynnistymisen, joka hidastaa kasvuhormonin lisäämistä (Müller, 1990; Tannenbaum *et al.*, 1983).

Viime vuosina on löydetty myös merkittävä kasvuhormonin eritystä lisäävä hormoni greliini, joka yhdistää ruoansulatuksen ja aivolisäkkeen. Verrattaessa kasvuhormonin erityksen määrää greliinin vaikutuksesta muihin GHRP-ryhmän peptideihin on greliinin vaikutus suurempi. Vatsa-greliini-aivolisäke-kasvuhormoni-akselista voidaan päätellä, että myös ruoansaanti vaikuttaa kasvuhormonin säätelyyn. Greliinin vaikutus kasvuhormonin säätelyyn vaatii toimivan GHRH-systeemin, joten sen käyttö lääkkeenä ei toimi kaikissa tilanteissa (Khatib *et al.*, 2014).

3. Häiriöt kasvuhormonin säätelyssä

Kasvuhormoni indusoi IGF-1:n synteesiä, joka taas indusoi solujen lisääntymistä ja inhiboi apoptoosia. Kasvuhormonin säätelyssä tapahtuvat häiriöt vaikuttavat useimmiten tämän GH/IGF-1-akselin toimintaan ja ne johtuvat joko kasvuhormonin ylimäärästä tai vajeesta.

Kasvuhormonin ylimäärä on huomattavasti harvinaisempaa kuin sen tuotannon vajaatoiminta. Kasvuhormonin ylimäärästä aiheutuvaa akromegaliaa tavataan n. 7:1000000, kun taas

kasvuhormonin vajauden ilmaantuvuus on 1:4000–1:10000 välillä (Ben-Shlomo & Melmed, 2008; Stanley, 2012).

3.1 Kasvuhormonin ylimäärä

Kasvuhormonin ylimäärän yleisin syy on aivolisäkkeeseen kasvanut kasvuhormonia erittävä kasvain, mutta se voi johtua myös GHRH:n epänormaalista erityksestä, jonka saa aikaan kasvaimet joko hypotalamuksessa tai haima- ja karsinoidikasvaimet (Sotos, Juan F. & Argente, 2008).

Kasvuhormonin ylimäärästä voi seurata joko jättikasvua eli gigantismia tai akromegalia, riippuen siitä tapahtuuko kasvuhormonin lisäeritys ennen kasvulevyjen sulkeutumista. Gigantismilla viitataan sairauteen, jonka pääpiirre on ihmisen erittäin suuri koko. Gigantismi on akromegaliaa huomattavasti harvinaisempi ja tapauksia on tähän päivään asti tavattu vain satoja. Gigantismista on kyse, kun kasvuhormonia erittyy liikaa varhaislapsuuden aikana, kun kasvulevyt ovat vielä avoimet ja pituuskasvu on mahdollista (Sotos, J. F., 1996).

Jos kasvuhormonin liiallinen erittyminen käynnistyy vasta aikuisiällä, kutsutaan tilaa akromegaliaksi, ja sen pääpiirre on kasvaneet kärkijäsenet (kämmenet, jalkaterät, leuka, otsa ja nenä). Akromegalia on huomattavasti gigantismia yleisempi, mutta silti yleisesti ottaen harvinainen. Akromegalia on myös huomattavasti vaikeampi diagnosoida, sillä sen aiheuttamien oireiden alusta diagnoosin saantiin kestää keskimäärin n. 8 vuotta, kun taas gigantismissa kasvuhormoni aiheuttaa nopean pituuskasvun lisääntymisen, joka yleensä huomataan helpommin (Holdaway & Rajasoorya, 1999)

Kasvuhormonin ylimäärän aiheuttamien tautien on usein huomattu kulkevan suvussa, ja viime aikoina on löydetty monia geneettisiä vikoja, jotka aiheuttavat gigantismia tai akromegaliaa. Näitä oireyhtymiä on mm. MEN 1- ja MEN 4 -oireyhtymät (multippeli endokriininen neuroplasia), McCune-Albrightin oireyhtymä, Carneyn kompleksi, familiaalinen isoitu pituitaarinen adenooma (FIPA) ja X-LAG (X-linked acrogigantism). Näissä oireyhtymissä esiintyvät geenien muutokset edesauttavat kasvainten syntymistä aivolisäkkeeseen. Alle puolet kaikista kasvuhormonin eritystä lisäävistä kasvaimista voidaan yhdistää tiettyyn geneettiseen muutokseen, mutta suurin osa gigantismitapauksista ja nuorilla aikuisilla havaituista akromegaliatapauksista on seurausta geneettisestä muutoksesta ja niistä johtuvista oireyhtymistä (Hannah-Shmouni *et al.*, 2016).

Kasvuhormonin liikaerityksen hoitokeinoja on monia. Sitä aiheuttava kasvain voidaan leikata pois, mutta voidaan käyttää myös lääkitystä esim. somatostatiinianalogeja tai GHR-antagonisteja, jotka hidastavat kasvuhormonin eritystä ja toimintaa. Akromegalian hoidossa useimmiten leikkaushoito on toimiva menetelmä kasvuhormonitasojen normalisoinniksi, mutta riippuen kasvaimen tyypistä se ei välttämättä ole mahdollista. Jos leikkaushoito ei onnistu, tai kasvain uusiutuu jatkuvasti, voidaan käyttää myös lääkehoitoa (Ben-Shlomo & Melmed, 2008).

Gigantismin hoidossa ei olla vielä saatu yhtä lupaavia tuloksia kuin akromegalian hoidossa. Leikkaushoito on harvoin tehokas ja saattaa johtaa useiden hormonien vajauteen. Sädehoidon vaikutukset näkyvät viiveellä, ja saattaa johtaa vakaviin sivuvaikutuksiin. Lääkehoitoa gigantismiin on tutkittu vasta vähän, mutta senkään ei nähdä vaikuttavan yhtä tehokkaasti gigantismiin kuin akromegaliaan (Eugster & Pescovitz, 1999; Goldenberg *et al.*, 2008; Zampieri *et al.*, 1983).

3.2 Kasvuhormonin vajuus

Kasvuhormonin vajuus (GHD) voi esiintyä pelkkänä kasvuhormonin vajautena tai osana isompaa monen hormonin yhdenaikaista vajausta. Kasvuhormonin vajuus voi johtua perinnöllisistä syistä tai se voi kehittyä elämän aikana (esim. aivolisäkkeen kasvaimet). Geneettisiä syitä useiden hormonien samanaikaiselle vajaudelle tunnetaan monia, mm. Pit-1-geenin mutaatiot johtavat kasvuhormonin, prolaktiinin ja tyreotropiinin vähäiseen eritykseen (Tatsumi *et al.*, 1992).

Pelkän kasvuhormonin erityksen vajauksen aiheuttaa useimmiten GHRH-R- ja GH-1-geeneissä olevat inaktivoivat mutaatiot. GHRH:n epänormaali toiminta aiheuttaa aivolisäkkeen hypoplasiaa, koska GHRH:lla on tärkeä rooli somatotrofisten solujen lisääntymisessä ja kasvuhormonin tuotannossa ja erityksessä. GHRH-R-geenin mutaatiot johtavat useimmiten siis pelkästään kasvuhormonin vajauteen, joko suoraan vähentämällä sen eritystä tai aiheuttamalla hypoplasiaa aivolisäkkeessä. Jos mutaatio on GH-1-geenissä, se vaikuttaa suoraan kasvuhormonin tuotantoon. Riippuen GH-1-geenissä olevan mutaation vakavuudesta se voi johtaa jopa kasvuhormonin tuotannon täydelliseen pysähtymiseen (Maheshwari *et al.*, 1998; Phillips & Cogan, 1994).

Perittyjen kasvuhormonin vajautta aiheuttavien ongelmien yleisin oire on lyhytkasvuisuus. Kasvuhormonin erityksen ongelmat saattavat tulla näkyviin vasta lapsen kasvaessa, kun kasvaneen vartalon tarvittava kasvuhormonin määrä kasvaa, eikä sitä pystytä tuottamaan tarpeeksi. Vähäinen kasvuhormonin määrä lapsuuden aikana voi myös aiheuttaa keskivartalolihavuutta ja huonosti

kehittyntä lihaksistoa. Kasvuhormonin vaje voi myös estää murrosikäisen käynnistymisen, tai johtaa sen viivästymiseen (Brook & Brown, 2008).

Aikuisen kasvuhormonin vaje (AGHD) on joko lapsuusiästä aikuiselle jatkuvaa, tai se voi olla aikuisiällä idiopaattisesti esiintyvää. Jos kasvuhormonin vaje esiintyy vasta aikuisiällä se ei ehdi vaikuttamaan pituuskasvuun ja potilaat voivat olla normaalin pituisia. Kasvuhormonin vaje aikuisiällä voi johtaa lihasten ja luuston heikentymiseen, sekä keskivartalolihavuuteen. Myös kardiovaskulaaristen tautien määrässä on huomattu nousua, joka johtaa lyhyempään eliniän odotukseen kasvuhormonin vajeesta kärsivien ihmisten keskuudessa (Jørgensen *et al.*, 1994).

Kasvuhormonin puutosta hoidetaan korvaushoidolla, johon käytetään rekombinanttia ihmisen kasvuhormonia (rhGH). Korvaushoidossa potilas saa pistoksina kasvuhormonia ja hoidon päämääränä on normalisoida pituuskasvu lapsuuden aikana ja aikuisiällä minimoida kasvuhormonin puutoksen aiheuttamat vaivat. Uutena hoitotapana on myös käytetty IGF-1 korvaushoitoa, jossa käytetään rhGH:n sijasta rekombinanttia IGF-1:tä (Díez *et al.*, 2018; Pfäffle & Kiess, 2020; Richmond & Rogol, 2016)

4. Rekombinantti kasvuhormoni

Kasvuhormonin puutosta pyrittiin alun perin hoitamaan vainajilta eristetyllä kasvuhormonilla, mutta sen vähäinen saatavuus ja myöhemmin havaitut terveyshaitat avasivat polun kasvuhormonin tuottamisen tutkimiselle. 1980-luvulla huomattiin, että vainajilta eristetyistä kasvuhormonista oli kontaminaation seurauksena siirtynyt osalle hoidettavista potilaista harvinainen Creutzfeldt-Jakobin tauti. Tästä johtuen mm. Yhdysvalloissa vainajilta eristetyn kasvuhormonin käyttö kiellettiin vuodesta 1985 eteenpäin (Underwood *et al.*, 1985).

Ensimmäiset tulokset kasvuhormonin tuottamisesta yhdistelmä-DNA-tekniikkaa käyttäen saatiin vuonna 1979, kun Goedel työtovereineen käyttivät *E. coli* isäntänä ja siirsivät siihen kasvuhormonia koodaavan DNA-pätkän ja huomasivat sen ekspressoivan ihmisen kasvuhormonia. Ensimmäinen rekombinantti kasvuhormoni sisälsi ylimääräisen metioniini-ryhmän aminohappoketjun N-terminuksessa (Met-hGH), mutta myöhemmin myös täysin identtistä kasvuhormonia (rhGH) on saatu valmistettua yhdistelmä-DNA-tekniikan avulla. Rakenteellisen eron lisäksi Met-hGH:n ja rhGH:n välillä ei ole toiminnallisia eroja, vaan niiden on havaittu olevan yhtä potentteja (Moore *et al.*, 1988).

Nykyään yhdistelmä-DNA-tekniikan mahdollistamana kasvuhormonia voidaan valmistaa enemmän kuin tarpeeksi, ja rekombinanttia kasvuhormonia on alettu käyttämään GHD:n lisäksi muidenkin sairauksien hoitamiseen. GHD:n hoito on edelleen kasvuhormonin tärkein käyttökohde, mutta uusia käyttökohteita on löydetty jatkuvasti lisää ja kasvuhormonia käytetään nykyään mm. Turnerin oireyhtymän, Prader-Willin oireyhtymän ja Noonan oireyhtymän hoitamisessa. Kaikissa näissä oireyhtymissä on yhteistä lyhytkasvuisuus oireena, ja kasvuhormonihoidolla pyritäänkin normalisoimaan pituuskasvua (Richmond & Rogol, 2010).

5. Kasvuhormoni ja urheilu

Kasvuhormonin anaboliset vaikutukset ovat johtaneet sen lisäämiseen dopingaine listalle, ja sen käyttö kiellettiin suurimmalta osin 1990-luvun vaihteessa, kun rhGH yleistyi. Vaikka kasvuhormoni kiellettiin jo 30 vuotta sitten, sen väärinkäytön havaitsemisessa on edelleen vaikeuksia. Ensimmäiset dopingtestit kasvuhormonia varten otettiin käyttöön vasta vuoden 2004 olympialaisissa ja sitä ennen kasvuhormonin käyttöä pidettiin mahdottomana havaita (Saugy *et al.*, 2006).

Kasvuhormonin väärinkäyttö nousi julkisuuteen Ben Johnsonin myöntäessä käyttäneensä mm. kasvuhormonia valmistautuessaan vuoden 1988 olympialaisiin, joissa hän rikkoi 100 metrin juoksun maailmanennätyksen, mutta jäi lopulta kiinni dopingtesteissä steroidien käytöstä.

5.1 Dopingkäytön vaikutukset

Vaikka kasvuhormoni onkin yksi eniten käytetyistä dopingaineista, siitä saatavat hyödyt ovat marginaalisia. Kasvuhormonin käyttö vaikuttaa enimmäkseen kehonkoostumukseen lisäämällä puhdasta rasvatonta massaa (luu-, sisäelin-, iho-, kynsi-, lihas- ja kudossmassa) ja polttamalla rasvaa stimuloimalla lipolyysiä. Puhtaan rasvattoman massan (LBM) mittauksessa ei kuitenkaan oteta huomioon nesteiden massaa, ja on mahdollista, että nesteen kertyminen aiheuttaa osan massan lisääntymisestä. Vaikka kasvuhormoni lisää LBM:ää niin ei ole todistettu, että sillä olisi lihasvoimaa lisääviä vaikutuksia, mutta kun kasvuhormonia käytetään yhdessä testosteronin kanssa, on molempien vaikutusten huomattu tehostuvan. Tästä johtuen kasvuhormonia käytetään yleisesti samanaikaisesti jonkun muun dopingaineen kanssa. Kasvuhormonilla ei ole havaittu olevan vaikutusta aerobiseen kestävyYTEEN, mutta anaerobisen kestävyYDEN parantumista on havaittu kasvuhormonia käyttäneissä urheilijoissa (Hermansen *et al.*, 2017).

Kasvuhormonin suurimmaksi hyödyksi on epäilty sen nopeuttavaa vaikutusta suorituksesta palautumisessa. Kasvuhormoni stimuloi IGF-1:tä, jolla on regeneroiva vaikutus tukielimissä. Nopeamman palautumisen lisäksi kasvuhormoni myös estää loukkaantumisia stimuloimalla kollageenin ja luustolihasen kasvua ja näin vähentäen lihasten ja jänteiden repeytymiä (Hermansen *et al.*, 2017).

5.2 Testausmenetelmät

Kasvuhormonin käytön havaitsemisessa on useita vaikeuksia. Kasvuhormonia ei voida havaita virtsanäytteestä kuten suurinta osaa anabolisista steroideista, vaan sen havaitsemiseen vaaditaan verinäyte. Verinäytteestä havaitsemista vaikeuttaa rhGH:n identtinen rakenne endogeeniseen kasvuhormoniin, ja 22K-GH:n lyhyt puoliintumisaika, joka johtaa kasvuhormonin normaalien tasojen palautumiseen 8–20 tunnin sisällä. Myös kasvuhormonin normaali erityis on sykäyksellistä, joten korkean kasvuhormonitason voi selittää myös testauksen osuminen normaalin erityksen korkeimpaan huippuun. Kasvuhormonin eritykseen vaikuttaa myös liikunta ja ravinto, joten ns. vertailuarvoja on vaikea määrittää (Barroso *et al.*, 2008).

Dopingaineena käytetty rhGH on identtinen kasvuhormonin 22K-GH-isoformiin, mutta normaalioloissa verenkierrossa on myös muita isoformeja ja näiden esiintyvyyttä on melko vakio. Tätä on käytetty hyväksi erilaisissa immuunimäärityksissä, joilla on vertailtu eri isoformien suhteita. Jos 22K-GH:n tasot ovat selvästi korkeammat kuin muiden isoformien, voidaan päätellä, että näytteen antanut urheilija on käyttänyt rhGH:ta viimeisen 36 tunnin aikana. RhGH myös vähentää väliaikaisesti endogeenisen kasvuhormonin tuotantoa, joka johtaa 22K-GH-isoformin normaalia suurempaan määrään 4 päivän ajaksi. Maailman antidoping järjestön (WADA) asettamat rajat 22K-GH:n suhteessa muihin isoformeihin on 1,68–1,81 miehillä ja 1,46–1,55 naisilla, kun normaalitasot ovat n. 0,8 (Anderson *et al.*, 2018).

Kasvuhormonin käyttöä on testattu myös mittaamalla erilaisia biomarkkereita joihin kasvuhormoni vaikuttaa suorasti. Näitä ovat mm. IGF-1 ja prokollageeni III:n aminoterminaalinen propeptidi (P-III-NP). IGF-1:n tasot nousevat n. 2 viikon sisällä rhGH:n käytön aloittamisesta ja laskevat normaaliksi noin viikon kuluttua rhGH:n lopettamisesta. P-III-NP:n tasot nousevat rhGH:n käytön aloittamisen jälkeen n. 4–6 viikon aikana ja laskevat normaaliksi 2–8 viikon kuluttua lopettamisesta. Näiden kahden mittauksen tulokset syötetään tiettyyn kaavaan, joka ottaa huomioon testattavan iän ja

sukupuolen. Tulosten perusteella voidaan määrittää, onko testattava käyttänyt rhGH:ta. Näiden epäsuorien mittausmetodien aikaikkuna rhGH:n käytöstä on 7 päivää, joka on huomattavasti isompi kuin suoran mittauksen n. 24 tunnin aikaikkuna (Anderson *et al.*, 2018).

Kirjallisuusviitteet

- Anderson, L. J., Tamayose, J. M., & Garcia, J. M. (2018). Use of Growth Hormone, IGF-I, and Insulin for Anabolic Purpose: Pharmacological Basis, Methods of Detection, and Adverse Effects. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 464, 65-74. 10.1016/j.mce.2017.06.010
- Barinaga, M., Yamonoto, G., Rivier, C., Vale, W., Evans, R., & Rosenfeld, M. G. (1983). Transcriptional regulation of growth hormone gene expression by growth hormone-releasing factor. *Nature*, 306(5938), 84-85. 10.1038/306084a0
- Barroso, O., Mazzoni, I., & Rabin, O. (2008). Hormone abuse in sports: the antidoping perspective. *Asian Journal of Andrology*, 10(3), 391-402. 10.1111/j.1745-7262.2008.00402.x
- Baumann, G. (1991). Growth hormone heterogeneity: genes, isohormones, variants, and binding proteins. *Endocrine Reviews*, 12(4), 424-449. 10.1210/edrv-12-4-424
- Baumann, G. P. (2009). Growth hormone isoforms. *Growth Hormone & IGF Research*, 19(4), 333-340. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2009.04.011>
- Baynes, J. W., & Dominiczak, M. H. (2009). *Medical Biochemistry*. Mosby Ltd.
- Ben-Shlomo, A., & Melmed, S. (2008a). Acromegaly. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 37(1), 101-viii. 10.1016/j.ecl.2007.10.002
- Ben-Shlomo, A., & Melmed, S. (2008b). Acromegaly. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 37(1), 101-viii. 10.1016/j.ecl.2007.10.002
- Billestrup, N., Swanson, L. W., & Vale, W. (1986). Growth hormone-releasing factor stimulates proliferation of somatotrophs in vitro. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 83(18), 6854-6857. 10.1073/pnas.83.18.6854
- Bowers, C. Y. (2012). History to the discovery of ghrelin. *Methods in Enzymology*, 514, 3-32. 10.1016/B978-0-12-381272-8.00001-5
- Brook, C. G. D., & Brown, R. S. (2008). *Handbook of clinical pediatric endocrinology* (1st ed ed.). Blackwell Pub.
- Chen, C., Xu, R., Clarke, I. J., Ruan, M., Loneragan, K., & Roh, S. G. (2000). Diverse intracellular signalling systems used by growth hormone-releasing hormone in regulating voltage-gated Ca²⁺ or K channels in pituitary somatotropes. *Immunology and Cell Biology*, 78(4), 356-368. 10.1046/j.1440-1711.2000.00917.x
- de Vos, A. M., Ultsch, M., & Kossiakoff, A. A. (1992). Human growth hormone and extracellular domain of its receptor: crystal structure of the complex. *Science (New York, N.Y.)*, 255(5042), 306-312. 10.1126/science.1549776
- DeNoto, F. M., Moore, D. D., & Goodman, H. M. (1981). Human growth hormone DNA sequence and mRNA structure: possible alternative splicing. *Nucleic Acids Research*, 9(15), 3719-3730. 10.1093/nar/9.15.3719

- Devesa, J., Almengló, C., & Devesa, P. (2016). Multiple Effects of Growth Hormone in the Body: Is it Really the Hormone for Growth? *Clinical Medicine Insights. Endocrinology and Diabetes*, *9*, 47-71. 10.4137/CMED.S38201
- Díez, J. J., Sangiao-Alvarellos, S., & Cordido, F. (2018). Treatment with Growth Hormone for Adults with Growth Hormone Deficiency Syndrome: Benefits and Risks. *International Journal of Molecular Sciences*, *19*(3)10.3390/ijms19030893
- Frohman, L. A., Downs, T. R., Clarke, I. J., & Thomas, G. B. (1990). Measurement of growth hormone-releasing hormone and somatostatin in hypothalamic-portal plasma of unanesthetized sheep. Spontaneous secretion and response to insulin-induced hypoglycemia. *The Journal of Clinical Investigation*, *86*(1), 17-24. 10.1172/JCI114681
- Goeddel, D. V., Heyneker, H. L., Hozumi, T., Arentzen, R., Itakura, K., Yansura, D. G., Ross, M. J., Miozzari, G., Crea, R., & Seeburg, P. H. (1979). Direct expression in *Escherichia coli* of a DNA sequence coding for human growth hormone. *Nature*, *281*(5732), 544-548. 10.1038/281544a0
- Goldenberg, N., Racine, M. S., Thomas, P., Degnan, B., Chandler, W., & Barkan, A. (2008). Treatment of pituitary gigantism with the growth hormone receptor antagonist pegvisomant. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *93*(8), 2953-2956. 10.1210/jc.2007-2283
- Hannah-Shmouni, F., Trivellin, G., & Stratakis, C. A. (2016). Genetics of gigantism and acromegaly. *Growth Hormone & IGF Research: Official Journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society*, *30-31*, 37-41. 10.1016/j.ghir.2016.08.002
- Haro, L. S., Lewis, U. J., Garcia, M., Bustamante, J., Martinez, A. O., & Ling, N. C. (1996). Glycosylated human growth hormone (hGH): a novel 24 kDa hGH-N variant. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *228*(2), 549-556. 10.1006/bbrc.1996.1697
- Heino, J., & Vuento, M. (2020). *Biokemia ja solubiologia* ([1.-2. p.] ed.). Sanoma Pro Oy.
- Hermansen, K., Bengtsen, M., Kjær, M., Vestergaard, P., & Jørgensen, J. O. L. (2017). Impact of GH administration on athletic performance in healthy young adults: A systematic review and meta-analysis of placebo-controlled trials. *Growth Hormone & IGF Research*, *34*, 38-44. 10.1016/j.ghir.2017.05.005
- Holdaway, I. M., & Rajasoorya, C. (1999). Epidemiology of acromegaly. *Pituitary*, *2*(1), 29-41. 10.1023/a:1009965803750
- Jones, B. K., Monks, B. R., Liebhaber, S. A., & Cooke, N. E. (1995). The human growth hormone gene is regulated by a multicomponent locus control region. *Molecular and Cellular Biology*, *15*(12), 7010-7021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC230956/>
- Kelly, P. A., Djiane, J., Postel-Vinay, M. C., & Edery, M. (1991). The prolactin/growth hormone receptor family. *Endocrine Reviews*, *12*(3), 235-251. 10.1210/edrv-12-3-235
- Khatib, N., Gaidhane, S., Gaidhane, A. M., Khatib, M., Simkhada, P., Gode, D., & Zahiruddin, Q. S. (2014). Ghrelin: Ghrelin as a Regulatory Peptide in Growth Hormone Secretion. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, *8*(8), MC13-MC17. 10.7860/JCDR/2014/9863.4767
- Lecomte, C. M., Renard, A., & Martial, J. A. (1987). A new natural hGH variant--17.5 kd--produced by alternative splicing. An additional consensus sequence which might play a role in branchpoint selection. *Nucleic Acids Research*, *15*(16), 6331-6348. 10.1093/nar/15.16.6331

- Lewis, U. J., Singh, R. N., Bonewald, L. F., Lewis, L. J., & Vanderlaan, W. P. (1979). Human growth hormone: additional members of the complex. *Endocrinology*, *104*(5), 1256-1265. 10.1210/endo-104-5-1256
- Li, C. H., & Evans, H. M. (1944). THE ISOLATION OF PITUITARY GROWTH HORMONE. *Science (New York, N.Y.)*, *99*(2566), 183-184. 10.1126/science.99.2566.183
- Li, C. H., & Papkoff, H. (1956). Preparation and properties of growth hormone from human and monkey pituitary glands. *Science (New York, N.Y.)*, *124*(3235), 1293-1294. 10.1126/science.124.3235.1293
- Luque, R. M., Rodríguez-Pacheco, F., Tena-Sempere, M., Gracia-Navarro, F., Malagón, M. M., & Castaño, J. P. (2005). Differential contribution of nitric oxide and cGMP to the stimulatory effects of growth hormone-releasing hormone and low-concentration somatostatin on growth hormone release from somatotrophs. *Journal of Neuroendocrinology*, *17*(9), 577-582. 10.1111/j.1365-2826.2005.01345.x
- Maheshwari, H. G., Silverman, B. L., Dupuis, J., & Baumann, G. (1998). Phenotype and genetic analysis of a syndrome caused by an inactivating mutation in the growth hormone-releasing hormone receptor: Dwarfism of Sindh. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *83*(11), 4065-4074. 10.1210/jcem.83.11.5226 [doi]
- Moore, J. A., Rudman, C. G., MacLachlan, N. J., Fuller, G. B., Burnett, B., & Frane, J. W. (1988). Equivalent potency and pharmacokinetics of recombinant human growth hormones with or without an N-terminal methionine. *Endocrinology*, *122*(6), 2920-2926. 10.1210/endo-122-6-2920
- Müller, E. E. (1990). Clinical implications of growth hormone feedback mechanisms. *Hormone Research*, *33 Suppl 4*, 90-96. 10.1159/000181591
- Müller, E. E., Locatelli, V., & Cocchi, D. (1999). Neuroendocrine control of growth hormone secretion. *Physiological Reviews*, *79*(2), 511-607. 10.1152/physrev.1999.79.2.511
- Pfäffle, R., & Kiess, W. (2020). GH and IGF-1 Replacement in Children. *Handbook of Experimental Pharmacology*, *261*, 67-86. 10.1007/164_2019_337
- Phillips, J. A., 3rd, & Cogan, J. D. (1994). Genetic basis of endocrine disease. 6. Molecular basis of familial human growth hormone deficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *78*(1), 11-16. 10.1210/jcem.78.1.8288694 [doi]
- Ramírez, J. L., Castaño, J. P., Torronteras, R., Martínez-Fuentes, A. J., Frawley, L. S., García-Navarro, S., & Gracia-Navarro, F. (1999). Growth hormone (GH)-releasing factor differentially activates cyclic adenosine 3',5'-monophosphate- and inositol phosphate-dependent pathways to stimulate GH release in two porcine somatotrope subpopulations. *Endocrinology*, *140*(4), 1752-1759. 10.1210/endo.140.4.6613
- Reichlin, S. (1983). Somatostatin. *The New England Journal of Medicine*, *309*(24), 1495-1501. 10.1056/NEJM198312153092406
- Richmond, E., & Rogol, A. D. (2010). Current indications for growth hormone therapy for children and adolescents. *Endocrine Development*, *18*, 92-108. 10.1159/000316130

- Richmond, E., & Rogol, A. D. (2016). Treatment of growth hormone deficiency in children, adolescents and at the transitional age. *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism*, 30(6), 749-755. 10.1016/j.beem.2016.11.005
- Saugy, M., Robinson, N., Saudan, C., Baume, N., Avois, L., & Mangin, P. (2006). Human growth hormone doping in sport. *British Journal of Sports Medicine*, 40(Suppl 1), i35-i39. 10.1136/bjsm.2006.027573
- Sotos, J. F. (1996). Overgrowth. Hormonal Causes. *Clinical Pediatrics*, 35(11), 579-590.
- Sotos, J. F., & Argente, J. (2008). Overgrowth disorders associated with tall stature. *Advances in Pediatrics*, 55, 213-254. 10.1016/j.yapd.2008.07.019
- Stanley, T. (2012). Diagnosis of Growth Hormone Deficiency in Childhood. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity*, 19(1), 47-52. 10.1097/MED.0b013e32834ec952
- Tannenbaum, G. S., Guyda, H. J., & Posner, B. I. (1983). Insulin-like growth factors: a role in growth hormone negative feedback and body weight regulation via brain. *Science (New York, N.Y.)*, 220(4592), 77-79. 10.1126/science.6338593
- Tatsumi, K., Miyai, K., Notomi, T., Kaibe, K., Amino, N., Mizuno, Y., & Kohno, H. (1992). Cretinism with combined hormone deficiency caused by a mutation in the PIT1 gene. *Nature Genetics*, 1(1), 56-58. 10.1038/ng0492-56 [doi]
- Ultsch, M. H., Somers, W., Kossiakoff, A. A., & de Vos, A. M. (1994). The Crystal Structure of Affinity-matured Human Growth Hormone at 2 Å Resolution. *Journal of Molecular Biology*, 236(1), 286-299. 10.1006/jmbi.1994.1135
- Underwood, L. E., Fisher, D. A., Frasier, S. D., Gertner, J. M., Kaplan, S. L., Kirkland, R. T., Lippe, B. M., & Raiti, S. (1985). Degenerative neurologic disease in patients formerly treated with human growth hormone: Report of the Committee on Growth Hormone Use of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, May 1985. *The Journal of Pediatrics*, 107(1), 10-12. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(85\)80604-1](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(85)80604-1)
- Välimäki, M., Sane, T., Dunkel, L., & Duodecim / Oppiportti. (2009). *Endokrinologia*. Duodecim.
- Velloso, C. P. (2008). Regulation of muscle mass by growth hormone and IGF-I. *British Journal of Pharmacology*, 154(3), 557-568. 10.1038/bjp.2008.153
- Zampieri, P., Scanarini, M., Siculo, N., Andrioli, G., & Mingrino, S. (1983). The acromegaly--gigantism syndrome. Report of four cases treated surgically. *Surgical Neurology*, 20(6), 498-503. 0090-3019(83)90034-4 [pii]