

# 生长激素缺乏症与生长激素激发试验

孙胜彬<sup>1,2,3,4,5</sup>, 罗雁红<sup>1,2,3,4,5\*</sup>

<sup>1</sup>重庆医科大学附属儿童医院内分泌科, 重庆

<sup>2</sup>儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 重庆

<sup>3</sup>国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 重庆

<sup>4</sup>儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地, 重庆

<sup>5</sup>儿童代谢与炎症性疾病重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2024年5月28日; 录用日期: 2024年6月23日; 发布日期: 2024年6月30日

## 摘要

生长激素缺乏症可导致儿童身材矮小, 是小儿矮小症重要病因之一, 现已受到越来越多儿科内分泌医生的关注, 及时应用重组生长激素替代治疗可以有效改善患儿终身高。生长激素激发试验是诊断生长激素缺乏症的重要方法, 更多认识生长激素激发试验才能更好地在临床中诊断生长激素缺乏症。生长激素激发试验已有很多临床研究, 不同激发试验生长激素峰值存在不同, 体质指数与生长激素峰值呈负相关。生长激素激发试验判读阈值现国内外无统一标准, 部分国家已经下调诊断阈值, 我国现仍沿用10 ug/L的诊断阈值。

## 关键词

生长激素缺乏症, 生长激素激发试验, 生长激素峰值

# Growth Hormone Deficiency and Growth Hormone Stimulation Test

Shengbin Sun<sup>1,2,3,4,5</sup>, Yanhong Luo<sup>1,2,3,4,5\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Endocrinology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

<sup>2</sup>Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing

<sup>3</sup>National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Chongqing

<sup>4</sup>China International Science and Technology Cooperation Base of Child development and Critical Disorders, Chongqing

<sup>5</sup>Chongqing Key Laboratory of Pediatric Metabolism and Inflammatory Diseases, Chongqing

Received: May 28<sup>th</sup>, 2024; accepted: Jun. 23<sup>rd</sup>, 2024; published: Jun. 30<sup>th</sup>, 2024

\*通讯作者。

## Abstract

Growth hormone deficiency can cause childhood short stature and is one of the major causes of pediatric short stature. It has increasingly attracted the attention of pediatric endocrinologists. Timely application of recombinant human growth hormone replacement therapy can effectively improve the final height of affected children. The growth hormone stimulation test is an important method for diagnosing growth hormone deficiency, and a deeper understanding of this test can better facilitate the clinical diagnosis of growth hormone deficiency. There have been many clinical studies on the growth hormone stimulation test, and different tests have shown varying peak growth hormone levels. Body mass index is negatively correlated with peak growth hormone levels. Currently, there is no unified standard for interpreting the threshold values of the growth hormone stimulation test, and some countries have already lowered the diagnostic threshold. However, in China, the diagnostic threshold of 10 ug/L is still being used.

## Keywords

Growth Hormone Deficiency, Growth Hormone Stimulation Test, Growth Hormone Peak

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

生长激素缺乏症(Growth Hormone Deficiency, GHD)是一种罕见但可治疗的矮身材病因[1]。GHD 的诊断需要仔细评估患儿临床病史、全面仔细的体格检查和分析患儿与同年龄、同性别、同种族儿童的生长曲线[2]。在除外引起可引起身材矮小的器质性及心理因素后,生长激素激发试验(Growth Hormone Stimulation Test, GHST)被认为是确诊 GHD 必要的检查。GHD 患儿除了身材矮小表现外,也可能会累及其他器官系统,如小阴茎,智力发育迟缓,运动发育迟缓、心血管疾病等[3] [4]。早期识别出 GHD 并进行生长激素替代治疗可明显改善患儿终身高[5],促进患儿身心健康成长。因生长激素是一种脉冲式分泌的激素,并且生长激素(Growth Hormone, GH)的半衰期很短,直接测量血清游离 GH 价值有限,对诊断 GHD 没有帮助,故不能通过直接测量游离 GH 水平评估患儿是否存在生长激素缺乏[6] [7]。GHST 被认为是评估儿童生长激素分泌能力和诊断生长激素缺乏症的重要临床检查方法。

## 2. 激发药物

现在已有多种生长激素刺激药物可用于刺激生长激素的分泌,包括胰岛素、可乐定、胰高血糖素、精氨酸和左旋多巴等。根据激发的原理不同可将激发要去分成两类,一类是抑制生长抑素的释放:如胰岛素低血糖生长激素激发试验和精氨酸生长激素激发试验;另一类是促进生长激素释放激素的释放:如左旋多巴生长激素激发试验和可乐定生长激素激发试验[8] [9]。现阶段对于评估生长激素缺乏和预测重组人生长激素治疗成功的最佳激发试验尚未达成共识[10] [11]。

## 3. GHST 联合激发

生长激素激发试验仍存在很多问题,包括可重复性差、非生理评估、特异性差和敏感度低等[10] [12]。

单种刺激药物进行 GHST 存在较高的假阳性[1], Anastasia Ibba 等人的一项回顾性研究表明可乐定激发试验假阳性率约为 3.3% [13]。多种药物联合激发可降低 GHST 假阳性率[14] [15]。生长激素研究协会提出的诊断儿童 GHD 的共识指南也指出需要用两种不同的药物进行激发试验,在不同的时间或以不同的顺序进行,联合测试有希望进一步降低错误率[1] [16]。Tal Oron 的一项研究表明,精氨酸-可乐定联合刺激试验相比于单一的可乐定激发试验,假阳性率更低[17],并且减少了患儿及其父母因间隔两次测试或延长的连续测试而带来的不便。

#### 4. GHST 峰值及 GHD 诊断临界值

GH 是一种垂体前叶激素,主要在深度睡眠时以脉冲形式分泌。M. Castagno 等人的研究表明,性别、年龄和青春期状态,不会影响 GHST 的达峰时间,也对峰值无明显影响,在青春期前、青春期的儿童和成人中的峰值也相似[18] [19]。20 世纪 80 年代,使用多克隆放射免疫分析分析方法确定的生长激素激发试验诊断 GHD 的切点为 5 ng/ml,即如果使用激发药物刺激后的 GH 浓度峰值 < 5 ng/ml 认为患儿存在 GH 缺乏,反之则认为患儿没有 GH 分泌不足。后来诊断 GHD 的 GH 浓度切点逐渐被提高到 7 ng/ml,再后来调整为 10 ng/ml [20] [21]。而现在应用单克隆抗体结合更高特异性的免疫测定方法测定的 GH 值,较旧的免疫检测方法获得的检测值低约 40% [22]。由于对不同 GH 亚型使用不同特异性的不同抗体,导致测试结果出现差异,这种差异可能会导致患者 GH 水平的错误评估及 GHD 的误诊。GH 水平也受到检测抗体来源的参考物质的影响。根据最新的共识声明和可交换性标准,应根据各个医院具体实验室检测方法相应调整生长激素缺乏症诊断的临界值,以减少假阳性结果[23]。

#### 5. 生长激素激发试验中体质指数(BMI)与生长激素峰值

GHST 中 GH 峰值不仅与 GH 分泌功能相关,也受患儿生理状态的影响。部分研究表明 GHST 中 GH 峰值与体质指数(Body Mass Index, BMI)存在关联[24] [25]。Ozair Abawi 等人的一项纳入 56 名儿童的系统综述表明 BMI 标准差(BMI-SDS)与峰值 GH 值之间的存在负相关关系, BMI SDS 每增加 1 点,生长激素峰值就会下降 11.6% [15]。Aram Yang 的一项研究也表明, GHD 合并肥胖患者的 GH 峰值明显低于单纯性生长激素缺乏症患者,表明 BMI 与 GH 峰值呈负相关关系[26]。Mabel Yau 等人的一项研究指出,生长激素激发试验中的生长激素峰值会随着 BMI 的增加而降低, BMI 与生长激素峰值呈负相关[27] [28]。Alessandro Cattoni 等人也在其研究中发现, BMI-SDS 对 GH 分泌的负面影响有统计学意义, BMI 增加了 1 个 SDS, GH 峰值下降了约 6% [29]。以上研究提示了部分肥胖的儿童可能被过度诊断为 GHD,需调整肥胖患儿 GHD 的诊断临界值。

现在人们发现了一些目前认为在很大程度上可以解释肥胖患者对生长激素反应迟钝的机制[15]。第一,脂肪组织的增加可降低 GH 分泌脉冲频率和 GH 分泌量,也能加快 GH 清除代谢速率,继而导致肥胖儿童体内 GH 生物半衰期缩短,影响 GHST 对与其 GH 峰值的评估;第二,肥胖儿童升高的胰岛素水平也在其中发挥了重要作用,具体机制暂未完全阐明,有两种可能的影响方式,一是通过直接抑制垂体 GH 的合成和释放,二是通过外周抑制肝脏产生胰岛素样生长因子结合蛋白,导致胰岛素样生长因子 1 水平的升高,通过负反馈调节使 GH 分泌降低;第三,肥胖患儿体内游离脂肪酸水平增加被认为可刺激生长抑素分泌从而直接或间接抑制垂体生长激素的释放;第四,在肥胖儿童中,生长激素结合蛋白(Growth Hormone Binding Protein, GHBP)分泌增加,血中生长激素测量可能受到血浆中高 GHBP 浓度的影响,导致生长激素峰值的潜在负偏倚,尤其是通过免疫分析法检测 GH [15]。

现在没有肥胖儿童的 GHST 中截止值的指导建议,临床中需警惕肥胖儿童的 GHST 假阳性结果。

## 6. GHST 与性类固醇预处理

GHST 前使用性类固醇进行预处理, 可使激发试验得出的 GH 峰值较安慰剂组升高[30]。激发实验前使用性类固醇预处理可以增加 GHST 的特异性[22] [31], 通过这种处理可以避免不适当的使用 GH 治疗部分 GHST 中出现假阳性的特殊儿童, 如体质性青春期发育延迟(Constitutional Delay of Growth and Puberty, CDGP) [32]。有证据表明, 雌激素可增加 GH 的释放。在垂体功能结构正常的儿童中, 当发育早于 Tanner III 期时, 性类固醇预处理可增加 GH 分泌。因此, 性类固醇预处理可能提高 GHST 的特异性。然而这种预处理尚未标准化, 推荐预处理的理想年龄尚未确定, 也缺乏关于需要调整接受性类固醇预处理的患者诊断 GHD 的界限的数据[33]。因此, 除了那些怀疑有 CDGP 的患者外, 它在提高其他患儿 GHST 的诊断性能方面的效果尚不清楚。性类固醇预实处理的支持者认为, 这将减少被错误诊断为 GHD(假阳性)儿童的数量[30]。反对者虽同意在儿童中有 GHD 的过度诊断, 但不相信有强有力的数据表明增加性类固醇预处理一定会提高诊断的准确性。目前, 对于在 CDGP 的青春期儿童使用性类固醇预处理还没有明确的共识。

## 7. GHST 与生长激素拮抗剂

Giorgio Radetti 等人的一项前瞻性研究提出培维索孟(Pegvisomant)可增加诊断 GHD 的准确性, 研究表明提前使用培维索孟对患儿进行预处理后, 之前两次激发试验诊断的 20 名 GHD 儿童中有 7 名, 再次行激发测试后被重新归类为正常[34]。提示激发试验前运用以培维索孟为代表的生长激素拮抗剂, 可能将减少诊断 GHD 假阳性概率, 但该项研究样本量少, 且未设立对照试验, 需要进一步研究支持。

## 8. 新型生长激素激发药物

### 8.1. 马瑞西林(Macimorelin)

马西瑞林是一种新型的 GHD 检测药物, 在成人中耐受性良好, 其准确性据成人相关研究可与胰岛素耐受试验和精氨酸联合生长激素释放激素激发试验相当[35]。马西瑞林是一种胃饥饿素激动剂, 可从刺激垂体释放 GH, 在美国和欧洲被批准用于成人 GHD 的诊断性测试。这种激发剂的优点包括口服给药, 检验时间及抽血化验次数较传统 GHST 减少, 副作用小, 高灵敏度和特异性, 以及比其他激发试验更高的重复性。现暂无儿童使用指南。Violetta Csákváry 等人研究了马瑞西林在儿童临床运用安全性, 耐受性及药代动力学, 指出一定剂量下马西瑞林具有良好的安全性和耐受性, PK/PD 谱在预期范围内[32] [35]。这项研究的结果将支持选择 1.0 mg/kg 剂量的马西莫瑞林用于儿童人群的 3 期有效性试验。马西瑞林在儿童中的使用需要更多研究证据。

### 8.2. 地塞米松(Dexamethasone)

地塞米松已被证明可引起成人生长激素分泌, 但很少有研究分析其作为激发药物用于诊断儿童 GHD 的有效性[29]。Alessandro Cattoni 等人的一项 166 名儿童参与的回顾性研究指出: 胰岛素耐受试验和地塞米松刺激试验后获得的平均生长激素峰值完全具有可比性(分别为  $6.59 \pm 3.59$  和  $6.50 \pm 4.09$  ng/ml,  $p 0.97$ ), 地塞米松和胰岛素具有相似的促 GH 分泌能力, 总体上刺激分泌能力大于精氨酸[29]。但该研究是回顾性研究, 纳入的对象也没有依次进行胰岛素耐受试验和地塞米松刺激试验, 存在不足。地塞米松进一步临床应用需要更多临床数据支持。

生长激素缺乏症的诊断目前是基于临床病史、生长发育学、生化检验和放射学研究。需要使用生理/药理学刺激进行生长激素分泌的激发性测试来证实 GHD。目前生长激素激发试验研究可能需要注意的方向在于: 基于新型实验室检验方法的激发试验诊断界值的调整、超重及肥胖儿童 GHST 诊断界值的分析

调整、新型激发药物的研究及评价及理想 GHST 的指导。评估在儿童和成年之间的过渡时期诊断持续性 GHD 的准确和适当的激发试验。

## 参考文献

- [1] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组,《中华儿科杂志》编辑委员会,梁雁. 基因重组人生长激素儿科临床规范应用的建议[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(6): 426-432.
- [2] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 矮身材儿童诊治指南[J]. 中华儿科杂志, 2008, 46(6): 428-430.
- [3] Hou, L., Liang, Y., Wu, W., Lin, H., Luo, X. and Ying, Y. (2020) Comparison of the Efficacy and Safety of Recombinant Human Growth Hormone in Treating Idiopathic Short Stature and Growth Hormone Deficiency in Children. *Growth Hormone & IGF Research*, **53**, Article ID: 101331. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2020.101331>
- [4] 张艳芳, 韩雪. 生长激素缺乏症对心血管系统病变的影响分析[J]. 数理医药学杂志, 2019, 32(1): 56-57.
- [5] 陈佳佳, 曹冰燕, 巩纯秀, 等. 儿童特发性矮身材诊断与治疗中国专家共识[J]. 中国实用儿科杂志, 2023, 38(11): 801-813.
- [6] Ibba, A. and Loche, S. (2022) Diagnosis of GH Deficiency without GH Stimulation Tests. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article ID: 853290. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.853290>
- [7] Dror, N., Pantanowitz, M., Nemet, D. and Eliakim, A. (2021) High-Intensity Interval Exercise Test Stimulates Growth Hormone Secretion in Children. *Growth Hormone & IGF Research*, **57**, Article ID: 101388. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2021.101388>
- [8] Allen, D.B. (2021) Diagnosis of Growth Hormone Deficiency Remains a Judgment Call—And That Is Good. *Hormone Research in Paediatrics*, **94**, 406-409. <https://doi.org/10.1159/000521628>
- [9] 李蕾, 卢园园, 王倩倩, 等. 溴吡斯的明与可乐定联合激发试验对儿童生长激素缺乏症的诊断价值[J]. 中国医药科学, 2022, 12(12): 139-142.
- [10] Donbaloğlu, Z., Singin, B., Acar, S., Bedel, A., Barsal Çetiner, E., Aydın Behram, B., et al. (2023) Evaluation of the Growth Response of Children with Growth Hormone Deficiency According to the Peak Growth Hormone Levels in Provocation Tests. *Archives de Pédiatrie*, **30**, 573-579. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2023.08.005>
- [11] 陈瑞敏, 艾转转, 蔡彬彬. 生长激素治疗儿童特发性矮身材的研究进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2023, 38(11): 838-842.
- [12] 陈龙. 生长激素缺乏症与特发性矮身材儿童血清 IGF-1 及 25-(OH)D 水平变化的研究[D]: [硕士学位论文]. 石家庄: 河北医科大学, 2016.
- [13] Ibba, A., Guzzetti, C., Casula, L., Salerno, M., Di Iorgi, N., Allegri, A.M.E., et al. (2018) Reliability of Clonidine Testing for the Diagnosis of Growth Hormone Deficiency in Children and Adolescents. *Clinical Endocrinology*, **89**, 765-770. <https://doi.org/10.1111/cen.13845>
- [14] Bhat, N., Dulmovits, E., Lane, A., Messina, C. and Wilson, T. (2018) Combined Simultaneous Arginine Clonidine Stimulation Test: Timing of Peak Growth Hormone (GH) Concentration and Correlation with Clinical Indices of GH Status. *Growth Hormone & IGF Research*, **40**, 28-31. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2018.04.002>
- [15] Abawi, O., Augustijn, D., Hoeks, S.E., de Rijke, Y.B. and van den Akker, E.L.T. (2021) Impact of Body Mass Index on Growth Hormone Stimulation Tests in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, **58**, 576-595. <https://doi.org/10.1080/10408363.2021.1956423>
- [16] Kim, J.H., Chae, H.W., Chin, S.O., Ku, C.R., Park, K.H., Lim, D.J., et al. (2020) Diagnosis and Treatment of Growth Hormone Deficiency: A Position Statement from Korean Endocrine Society and Korean Society of Pediatric Endocrinology. *Endocrinology and Metabolism*, **35**, 272-287. <https://doi.org/10.3803/enm.2020.35.2.272>
- [17] Oron, T., Krieger, A., Yakobovich-Gavan, M., Tenenbaum, A., Diamant, R., Phillip, M., et al. (2022) Diagnosing Growth Hormone Deficiency: Can a Combined Arginine and Clonidine Stimulation Test Replace 2 Separate Tests? *Endocrine Practice*, **28**, 36-43. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2021.08.004>
- [18] Castagno, M., Monzani, A., Zanetta, S., Genoni, G., Giglione, E., Ricotti, R., et al. (2018) Evaluation of Growth Hormone Response to GHRH plus Arginine Test in Children with Idiopathic Short Stature: Role of Peak Time. *Journal of Endocrinological Investigation*, **41**, 977-983. <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0824-6>
- [19] Dori, E.B., Avnon Ziv, C., Auerbach, A., Greenberg, Y., Zaken, H. and Levy-Khademi, F. (2020) The Inter-Test Variability of Growth Hormone Stimulation Tests and Factors Affecting This Variability. *Growth Hormone & IGF Research*, **55**, Article ID: 101361. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2020.101361>
- [20] Penta, L., Cofini, M., Lucchetti, L., Zenzeri, L., Leonardi, A., Lanciotti, L., et al. (2019) Growth Hormone (GH) Therapy during the Transition Period: Should We Think about Early Retesting in Patients with Idiopathic and Isolated GH

Deficiency? *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **16**, Article No. 307.

<https://doi.org/10.3390/ijerph16030307>

- [21] Tidblad, A. (2021) The History, Physiology and Treatment Safety of Growth Hormone. *Acta Paediatrica*, **111**, 215-224. <https://doi.org/10.1111/apa.15948>
- [22] Collett-Solberg, P.F., Ambler, G., Backeljauw, P.F., Bidlingmaier, M., Biller, B.M.K., Boguszewski, M.C.S., *et al.* (2019) Diagnosis, Genetics, and Therapy of Short Stature in Children: A Growth Hormone Research Society International Perspective. *Hormone Research in Paediatrics*, **92**, 1-14. <https://doi.org/10.1159/000502231>
- [23] Boguszewski, M.C.S. (2020) Growth Hormone Deficiency and Replacement in Children. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, **22**, 101-108. <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09604-2>
- [24] 晏文华, 张梅, 李萍, 等. 矮小症患者生长激素激发试验峰值与 BMI 的相关研究[J]. 济宁医学院学报, 2018, 41(2): 97-101.
- [25] 周海群, 王丹, 孙丽芃, 等. 可乐定联合精氨酸激发试验在矮小儿童生长激素缺乏症中的诊断价值及生长激素峰值的影响因素分析[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(13): 2555-2558, 2575.
- [26] Yang, A., Cho, S.Y., Kwak, M.J., Kim, S.J., Park, S.W., Jin, D., *et al.* (2019) Impact of BMI on Peak Growth Hormone Responses to Provocative Tests and Therapeutic Outcome in Children with Growth Hormone Deficiency. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 16181. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52644-1>
- [27] Yau, M., Chacko, E., Regelman, M.O., Annunziato, R., Wallach, E.J., Chia, D., *et al.* (2019) Peak Growth Hormone Response to Combined Stimulation Test in 315 Children and Correlations with Metabolic Parameters. *Hormone Research in Paediatrics*, **92**, 36-44. <https://doi.org/10.1159/000502308>
- [28] Yau, M. and Rapaport, R. (2022) Growth Hormone Stimulation Testing: To Test or Not to Test? That Is One of the Questions. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article ID: 902364. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.902364>
- [29] Cattoni, A., Molinari, S., Medici, F., De Lorenzo, P., Valsecchi, M.G., Masera, N., *et al.* (2020) Dexamethasone Stimulation Test in the Diagnostic Work-Up of Growth Hormone Deficiency in Childhood: Clinical Value and Comparison with Insulin-Induced Hypoglycemia. *Frontiers in Endocrinology*, **11**, Article ID: 599302. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.599302>
- [30] Galazzi, E., Improda, N., Cerbone, M., Soranna, D., Moro, M., Fatti, L.M., *et al.* (2020) Clinical Benefits of Sex Steroids Given as a Priming Prior to GH Provocative Test or as a Growth-Promoting Therapy in Peripubertal Growth Delays: Results of a Retrospective Study among ENDO-ERN Centres. *Clinical Endocrinology*, **94**, 219-228. <https://doi.org/10.1111/cen.14337>
- [31] Grimberg, A., DiVall, S.A., Polychronakos, C., Allen, D.B., Cohen, L.E., Quintos, J.B., *et al.* (2016) Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Hormone Research in Paediatrics*, **86**, 361-397. <https://doi.org/10.1159/000452150>
- [32] Ranke, M.B. (2021) Short and Long-Term Effects of Growth Hormone in Children and Adolescents with GH Deficiency. *Frontiers in Endocrinology*, **12**, Article ID: 720419. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.720419>
- [33] Albrecht, A., Penger, T., Marx, M., Hirsch, K. and Dörr, H.G. (2017) Short-Term Adverse Effects of Testosterone Used for Priming in Prepubertal Boys before Growth Hormone Stimulation Test. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, **31**, 21-24. <https://doi.org/10.1515/jpem-2017-0280>
- [34] Radetti, G., Elsedfy, H.H., Khalaf, R., Meazza, C., Pagani, S., Kholy, M.E., *et al.* (2017) Pegvisomant-Primed Growth Hormone (GH) Stimulation Test Is Useful in Identifying True GH Deficient Children. *Hormones*, **16**, 291-296. <https://doi.org/10.1007/bf03401523>
- [35] Csákváry, V., Ammer, N., Bagci, E.B., Bolshova, O.V., Damholt, B.B., Katanic, D., *et al.* (2021) Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Macimorelin in Children with Suspected Growth Hormone Deficiency: An Open-Label, Group Comparison, Dose-Escalation Trial. *Hormone Research in Paediatrics*, **94**, 239-250. <https://doi.org/10.1159/000519232>