

孩童生長激素缺乏症之診斷

The Diagnosis of Growth Hormone Deficiency in Children

蔡文友 謝博生¹

臺大醫學院小兒科及附設醫院小兒部 行政院衛生署全民健康保險爭議審議委員會¹

案情摘要

依所附資料，病患為 11 歲 3 個月男童，身高 131.4cm 體重 33kg，GV 3cm/年，骨齡 7 歲，所載診斷為生長激素缺乏症，申請人為其申請 SAIZEN 24IU(8MG)51vial 藥物之事前審查。

健保局之送核、申復核定意見：「ITT 測驗未達標準(血糖降低不足)」，「15 分未測出 GH，可能漏失頂點」非治療必需，不予同意。

申請人遂以「此 case ITT TEST 中的 GLUCOSE 值 15 分較 0 分時為一半，所以此數值應有意義，另根據文線上記載 15 分時只測 GLUCOSE 值不測 GH 值，所以本項操作應屬標準，且 patient 確診斷為 GROWTH HORMONE DEFICIENCY」為由，並檢送光碟片一張向爭審會提請審議。

註：申請人：骨齡鑑定為 7 歲，爭審會放射科專家：骨齡鑑定為 7 歲，爭審會兒科專家：骨齡鑑定為 7.5 歲。

審定結果

原核定爰予維持。

審定理由

查所附病歷資料，申請書所載診斷為「生長激素缺乏症」，惟查 CLONIDINE TEST 檢驗生長激素之次數不足，僅測兩點值，且未附試驗過程紀錄、檢查時臨床症狀之記錄，無法評估，又查 INSULIN EVOCATION TEST 之 GLUCOSE 最低點，並未測生長激素值，另查未附每隔 2 個月，至少連續 6 個月以上之身高檢查記錄，均與生長激素藥品給付規定不符，健保局原核定爰予維持。

現行健保規範

生長激素(Somatropin)藥品給付規定：

- 一. 限生長激素缺乏症及透納氏症候群患者使用。
- 二. 限由醫學中心或區域醫院具小兒內分泌或新陳代謝專科醫師診斷。(94/6/1)
- 三. 生長激素缺乏症必須符合下列一至三項(全部)或第四項之診斷。
 1. 施行 insulin, clonidine, L-Dopa (with or without propranolol), glucagon, arginine 檢查，有兩項以上之檢查生長激素值皆小於 10 ng/mL 或 20 mU/L。
 2. 生長速率一年小於四公分或身高低於第三百分位，需具醫療機構之身高檢查每隔兩個月一次，至少六個月以上之紀錄。
 3. 骨齡比實際年齡遲緩至少二個標準誤差(請檢附骨齡 X 光檢查報告)。
 4. 生長激素缺乏導致新生兒低血糖或蝶鞍附近顱內腫瘤所致之生長激素缺乏，則不受 2、3 之限制。
 5. 為避免使用過量導致副作用，請參照推薦劑量 0.18mg/kg/wk (0.48 IU/kg/wk)投藥，如病情特殊，治療劑量亦請不得超過 0.3 mg/kg/wk (0.8 IU/kg/wk)或 20IU/m²/wk。
 6. 個案治療前請檢附相關資料包括診斷檢查報告、療程、藥品劑量之治療計畫。並經事前審查核准後使用。每半年須重新於醫學中心或區域醫院進行評估身高一次，年生長速率必須比治療前多二公分以上。每一年評估骨齡一次(請檢附骨齡 X 光片)。女性至骨齡十四歲，男性至骨齡十六歲為治療之最後期限。(94/6/1)

四. 透納氏症候群病人使用生長激素治療的原則：

1. 診斷：X 染色體部分或全部缺乏(請檢附檢查報告)。
2. 病人無嚴重心臟血管、腎臟衰竭等危及生命或重度脊椎彎曲等影響治療效果的狀況。
3. 開始治療條件：I 年齡至少六歲；II 身高低於第三百分位以下且生長速率一年小於四公分，須具醫療機構身高檢查，每隔三個月一次，至少一年以上之記錄；III 骨齡 \leq 14 歲(請檢附骨齡 X 光片)。
4. 治療劑量：不超過 1 IU/kg/wk 或 0.375 mg/kg/wk。
5. 繼續治療條件(每年評估一次)：I 骨齡 \leq 14 歲；II 第一年生長速率比治療前增加至少 2 公分/年；III 第二年開始，生長速率至少 4 公分/年。

實證醫學探討

長大成人後，男的能夠長得玉樹臨風，女的能夠長得像名模特兒林志玲般的高挑是許多孩童及家長的希望，因而坊間有許多未經實證的增高方法應運而生，生長激素的使用是最被廣為宣傳的方法之一。但事實上，Guyda 曾對文獻上所發表的 322 名特發性身材矮小(idiopathic short stature)兒童接受生長激素治療後的數據加以回顧分析，發現其最終成人身高僅比生長激素治療前的預估成人身高增加 2.85 公分(+0.49SDS)[1]。而 Finkelstein 等人根據 1985 年至 2000 年間對正常矮小兒童施予生長激素治療的文獻報告，包括 10 個有對照組的研究(434 名孩童)及 28 個無對照組的研究(655 名孩童)作分析(meta-analysis)，發現這些孩童的成人身高比生長激素治療前預估的成人身高平均增加 4 至 6 公分(0.56SD 至 0.63SD)[2]，最近 Leschek 等人，對 68 名特發性身材矮小兒童(身高低於-2.5SDS)進行隨機、雙盲且有對照的生長激素治療研究，其中 33 名已達成人身高，結果顯示經過平均 4.4 年的生長激素治療，接受治療孩童的成人身高比安慰劑治療孩童的成人身高平均多 0.51SDS(3.7 公分)[3]。所以，對於正常身材矮小兒童是否值得以生長激素治療以增加其成人身高，多數學者均持保留的態度

[4-6]。

生長激素是孩童維持正常生長所必需的激素。生長激素缺乏會造成孩童生長遲滯及身材矮小，所以精確測量孩童的身高並追蹤其生長速率便成為診斷孩童生長激素缺乏症的基本要件。另一方面，生長激素缺乏會影響孩童發育的成熟度，骨齡常可反應孩童體內發育成熟的程度[7]，所以臨床上常應用於評估孩童生長問題的鑑別診斷。於家族性身材矮小，體質性生長發育遲延的個案骨齡均在正常範圍內，而生長激素缺乏及甲狀腺低能症均會導致骨齡遲緩[8]，此外嚴重營養不良，全身器官系統的慢性疾病或過度使用類固醇亦會導致骨齡遲緩。所以遲緩的骨齡本身並無特异性，其僅是生長激素缺乏症的一個間接指標。不過除了顱內腫瘤導致的生長激素缺乏症，因為造成生長激素缺乏的時間可能不夠久，骨齡成熟受影響的時間有限，以致於骨齡可能落在正常範圍的情況外，特發性生長激素缺乏症患童，因為就醫往往較晚，受生長激素不足影響的時間較久，所以其骨齡常會有明顯遲緩的現象。

許多研究顯示生長激素除直接作用外，尚藉由第一型似胰島素生長因子(insulin-like growth factor I, IGF-I)的媒介而達到其促成生長的效果，而且血液中第一型似胰島素生長因子的濃度相當程度地反應體內生長激素的分泌狀態[9-11]。有別於生長激素血液濃度的多變，第一型似胰島素生長因子的血液濃度於白天相當恆定[12]，所以血清第一型似胰島素生長因子及其第三型結合蛋白(IGF-binding protein 3, IGFBP-3)的濃度測定廣為應用於身材矮小兒童之評估[13-17]。Rosenfeld 等人曾就 197 名正常身高的兒童、44 名“正常矮小兒童”及 68 名生長激素缺乏兒童的血清第一型及第二型似胰島素生長因子濃度進行研究[18]，其中“正常矮小兒童”乃指身高低於同年齡第五百分位，而生長激素刺激試驗正常者，結果顯示 82% 生長激素缺乏兒童的血清第一型似胰島素生長因子濃度低於正常孩童值的第五百分位，而 32% 正常矮小兒童的血清第一型似胰島素生長因子濃度亦低於正常孩童的第五百分位。Tillmann 等人收集 60 名生長激素缺乏孩童及 110 名非生長激素缺乏孩童，研究生長激素缺乏症的診斷中各種檢查方法之可靠性

[19]，結果顯示第一型似胰島素生長因子血中濃度以低於平均值下兩個標準差作為正常與不正常的分野時，其敏感度(seusitivity)為 34% 而特異度(specificity)為 72%。而第三型似胰島素生長因子結合蛋白血中濃度，以低於平均值下兩個標準差作為正常與不正常的分野時，其敏感度為 22% 而特異度為 92%。Mitchell H 等人收集 137 名生長激素缺乏症孩童及 148 名非生長激素缺乏症孩童，測定其血清中第一型似胰島素生長因子及第三型似胰島素生長因子結合蛋白的濃度與 521 名正常身高的孩童所建立的正常值作比較[20]，結果發現當第一型似胰島素生長因子濃度與第三型似胰島素生長因子結合蛋白的濃度均低於正常孩童平均值下兩個標準差時，其特異度高達 99%，但敏感度僅 15%。這些報告不免令人對第一型似胰島素生長因子血清濃度與第三型似胰島素生長因子結合蛋白血清濃度的測定在身材矮小兒童鑑別診斷上的應用價值感到失望；但若深一層思考，這些研究報告均以生長激素刺激試驗的結果作為生長激素缺乏症的診斷依據，誠如下文中所將討論的，生長激素刺激試驗並非生長激素缺乏症診斷的金科玉律(gold standard)，所以這些研究報告的結果可能受到影響。另一方面，第一型似胰島素生長因子的血清濃度亦受到年齡、性別、營養狀態、青春期發育程度等因素的影響，若能將這些干擾因素列入考慮，加上第一型似胰島素生長因子與第三型似胰島素生長因子結合蛋白血清濃度測定的高特異度，可以使不少身材矮小兒童免於接受繁複的生長激素刺激檢查。所以，此兩項檢查在孩童生長問題評估上仍有其臨床應用的價值。

當然生長激素缺乏症最直接的證據就是測定其血清生長激素值。由於人體內生長激素的分泌是脈衝性的(pulsatile)，無一定的規律，且大部分時間正常人血清中生長激素的濃度均很低[21]，很難由單次抽血所測定的生長激素值來判定病人是否有生長激素缺乏症，所以生長激素缺乏症的診斷常需藉助一些刺激檢查來評估人體內生長激素的貯存量(reserve)是否正常。早期常用運動測試(exercise test)作為生長激素缺乏症的篩檢方法。根據 Keenan 等人發現進行運動測試的 25 位健康兒童中有 5 名兒童(20%)的生長激素反應 ≤ 6 ng/mL [22]。由於有

效刺激生長激素分泌的運動量不易界定，所以運動測試並未列入診斷生長激素缺乏症的標準檢查中。常用於刺激生長激素分泌的標準檢查包括 insulin hypoglycemia test，clonidine test，L-Dopa test，glucagon test 及 arginine test 等[23,24]。Raiti 等人對 31 位非生長激素缺乏症的身材矮小孩童進行 insulin hypoglycemia test，發現有 4 位孩童(13%)血清生長激素濃度反應不足[25]。英國衛生機構(the health services)的經驗顯示接受 insulin hypoglycemia test 的 50 名非生長激素缺乏症孩童中有 10 名孩童(20%)生長激素的反應低於正常值[26]。而此 50 名孩童同時接受 clonidine test 則有 12 名孩童(24%)的生長激素反應低於正常值[26]。吾人回顧 1990 與 1996 年間，因生長問題於台大小兒內分泌門診定期追蹤，經臨床表徵及相關檢查排除罹患典型生長激素缺乏症的孩童中，有 200 名孩童曾同時接受 insulin hypoglycemia test 及 clonidine test 兩種刺激檢查，其中有 39 名孩童(20%)血清生長激素濃度對 insulin hypoglycemia test 的反應 ≤ 7 ng/mL，有 35 名孩童(18%)對 clonidine test 的血清生長激素反應 ≤ 7 ng/mL。Chakmakjian 等人收集身材矮小兒童施予 L-dopa test，結果顯示 17 名腦垂體功能正常的孩童中有 4 名(24%)生長激素反應不良[27]。Root 等人則對 22 名未罹患腦垂體疾病的孩童進行 L-Dopa test，結果顯示有 3 名孩童(14%)的最高生長激素反應值低於 5 ng/mL，另有 6 名孩童(27%)的生長激素反應值介於 5 ng/mL 與 7 ng/mL 間[28]。Root 等人另外收集 25 名正常兒童施予 arginine test，結果有 4 名孩童(16%)的生長激素反應不良[29]。綜合這些數據可知，雖然評估人體內生長激素的貯存量所可選用的檢查方法很多，但不管那一種刺激檢查方法，均有 15% 至 20% 的正常孩童會出現反應不足的現象，亦即單依據一種刺激檢查的結果來診斷孩童是否有生長激素缺乏症，誤診率相當高，所以習慣上有兩項以上的刺激檢查均出現低於正常值的反應時才可診斷為典型生長激素缺乏症[30]。Tauber 等人發現 131 名於孩童時期診斷為典型生長激素缺乏症而接受生長激素補充治療達 3.7 ± 2.1 年的病童，於停用生長激素後，再度以生長激素刺激檢查方法評估其生長激素的狀態，結果顯示 121 名原診斷為特發性生長激

素缺乏症的病人中高達 67% 呈現正常的生長激素反應[31]。Loche 等人收集 33 名身材矮小，經生長激素刺激檢查診斷為典型生長激素缺乏症且腦部磁振攝影檢查正常的特發性生長激素缺乏症孩童於 1 至 6 個月後再度施予生長激素刺激檢查，結果發現有 28 名孩童(85%)生長激素反應正常[32]。這類報告顯示生長激素刺激檢查對於生長激素缺乏症，尤其是特發性生長激素缺乏症的診斷，並非如一般所認知的那麼可靠。另一擾人的問題是這些生長激素刺激檢查中，血清生長激素反應濃度超過多少才算是正常反應，並沒有一個放之四海皆準的特定數值可作為確立診斷的依據[33]。如同其他激素的定量，生長激素值的測定，亦藉由免疫測定 (immunoassay) 為之，但用於檢測的抗體有單株抗體 (monoclonal antibody)、多株抗體 (polyclonal antibody) 之別，因而同一檢體使用不同試劑所測出的值可能會有出入[34]，所以，正常反應的生長激素值之判定，實應由各醫療院所的實驗室依據所使用的試劑定出正常值作為判讀的依據。

生長激素缺乏症的診斷一經認定，病人當接受生長激素補充治療，以維持其正常生長。理論上，新診斷的病人於剛開始接受生長激素補充治療後的頭一、兩年會出現追趕生長 (catch-up growth) 的現象。Ranke 等人於德國觀察 41 名生長激素缺乏症孩童對生長激素治療的反應，發現病人治療前的年生長速率為 3.5 公分/年，於生長激素治療後半年生長速率增至 13.3 公分/年[35]。Takano 等人於日本亦發現 21 名生長激素缺乏症孩童經由生長激素治療後，年生長速率由 3.7 公分/年增至 7.4 公分/年，年生長速率增加 4.4 至 10 公分/年[36]。台大小兒部回顧最初十六名生長激素缺乏症孩童接受合成生長激素治療的經驗顯示治療前這些小朋友年生長速率為 0.2 至 5.6 公分/年(平均 2.9 公分/年)，接受生長激素治療後第一年生長速率增至 6.8 至 15.2 公分/年(平均 11.7 公分/年)，即生長激素治療後第一年生長速率比治療前增加 4.3 至 15 公分/年(平均 8.6 公分/年)。顯然生長激素缺乏症孩童於開始生長激素治療後第一年的追趕生長現象，可以作為生長激素對這些病童是否有療效的參考。但困難的是，正常孩童於接受生長激素治療的第一年也會有短暫加速生長的現象，只是其生長速率增加的

幅度沒有生長激素缺乏者那麼明顯。所以，在青春前期發育前，孩童接受生長激素治療後第一年，對治療的反應亦可作為判斷孩童需要生長激素補充治療的佐證之一。

生長激素缺乏症之患童，如果能及早接受生長激素補充治療且性腺發育未過早出現的話，最後的成人身高多可接近其遺傳至父母的標的身高。由於男童骨齡 16 歲，女童骨齡 14 歲時的身高大約已達到成人身高的 98%[37]，此時即使再繼續接受生長激素治療，所能增加的成人身高亦相當有限，所以就身高而言，病人似無繼續使用生長激素治療之必要。雖然全民健保表面上似乎對生長激素治療之給付有所限制，事實上大多數生長激素缺乏症患童在達到上述骨齡前均已先長到可接受的身高。

由於生長激素缺乏症的診斷，欠缺單一明確的診斷方法，即使是一般疾病賴以作為最後憑藉的實驗室檢查(包括刺激檢查)亦不完全可靠，所以爭議在所難免。個人認為根據先前的生長記錄、就診時所測得的身高及骨齡為基礎，找出極有可能罹患生長激素缺乏症的孩童，才施予生長激素刺激檢查[38]，證實其為典型生長激素缺乏症患者，再給予生長激素補充治療；而非將每一個身材矮小兒童均制式地施予生長激素刺激檢查，視其最高生長激素濃度是否符合健保給付標準作為決定病人是否給予生長激素治療的依據，如此才可能減少爭議的發生，亦可避免正常矮小兒童接受不必要的治療[39]。“全人醫療”(treat the patient as a whole)的觀念在判定身材矮小兒童是否為生長激素缺乏的診斷上，再次證明其重要性。

推薦讀物

1. Guyda HJ: Growth hormone therapy for non-growth hormone-deficient children with short stature. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 1998; 5:27-32.
2. Finkelstein BS, Imperiale TF, Speroff T, et al: Effect of growth hormone therapy on height in children with idiopathic short stature. A meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156:230-40.

3. Leschek EW, Rose SR, Yanovski JA, et al: Effect of growth hormone treatment on adult height in peripubertal children with idiopathic short stature: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3140-8.
4. Wilson TA, Rose SR, Cohen P, et al: Update of guidelines for the use of growth hormone in children: the Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutic Committee. *J Pediatr* 2003; 143:415-21.
5. Cuttler L, Silvers JB: Growth hormone treatment for idiopathic short stature. Implications for practice and policy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158:108-110.
6. Freemark M: Growth hormone treatment of "idiopathic" short stature: Not so fast. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3138-9.
7. Greulich WA, Pyle SI: Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2nd ed. Stanford: Stanford University Press, 1959: 1-256.
8. Parks JS: Hypopituitarism. In Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB eds. *Nelson Textbook of Pediatrics* 17th ed. Philadelphia: Saunders, 2004: 1847-53.
9. Van Wyk JJ, Underwood LE, Hintz RL, et al: The somatomedins: a family of insulin-like hormone under growth hormone control. *Recent Prog Horm Res* 1974; 30:259-318.
10. Philips LS, Vessilopoulou-Sellin R: Somatomedins. *N Engl J Med* 1980; 302:371-81, 438-46.
11. Le Roith D, Bondy C, Yakar S, et al: The Somatomedin hypothesis: 2001. *Endocr Rev* 2001; 22:53-74.
12. Minuto F, Underwood LE, Grimaldi P, et al: Decreased serum somatomedin C concentrations during sleep: temporal relationship to the nocturnal surge of growth hormone and prolactin. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52:399-403.
13. D'Ercole AJ, Underwood LE, Van Wyk JJ: Serum somatomedin-C in hypopituitarism and in other disorders of growth. *J Pediatr* 1977; 90:375-81.
14. Bala RM, Lopatka J, Leung A, et al: Serum immunoreactive somatomedin levels in normal adults, pregnant women at term, children at various ages and children with constitutionally delayed growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52:508-12.
15. Tsai WY, Fang LJ, Lee JS: Concentrations of serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) in normal Chinese children and children with growth hormone deficiency. *J Formos Med Assoc* 1993; 92:614-7.
16. Blum WF, Ranke MB, Kietzmann K, et al: A specific radioimmunoassay for the growth hormone (GH)-dependent somatomedin-binding protein: its use for diagnosis of GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70:1292-8.
17. Blum WF, Albertsson-Wikland K, Rosberg S, et al: Serum levels of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF binding protein 3 reflect spontaneous growth hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:1610-6.
18. Rosenfeld GH, Wilson DM, Lee PDK, et al: Insulin-like growth factors I and II in evaluation of growth retardation. *J Pediatr* 1986; 109:428-33.
19. Tillmann V, Buckler JHH, Kibirige MS, et al: Biochemical tests in the diagnosis of childhood growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:531-5.
20. Mitchell H, Dattani MT, Nanduri V, et al: Failure of IGF-I and IGFBP3 to diagnose growth hormone insufficiency. *Arch Dis Child* 1999; 80:443-7.
21. Spiliotis B, August G, Hung W, et al: Growth hormone neurosecretory dysfunction: a treatable cause of short stature. *JAMA* 1984; 251:2223-30.
22. Keenan BS, Killmer LBJ, Sode J: Growth hormone response to exercise. *Pediatrics* 1972;

- 50:760-4.
23. Frasier SD: A review of growth hormone stimulation tests in children. *Pediatrics* 1974; 53:929-37.
 24. Reiter EO, Martha PMJ: Pharmacological testing of growth hormone secretion. *Horm Res* 1990; 33:121-7.
 25. Raiti S, Davis WT, Blizzard RM: A comparison of the effect of insulin hypoglycemia and arginine infusion on release of human growth hormone. *Lancet* 1967; 2:1182-3.
 26. The health services human growth hormone committee: Comparison of the intravenous insulin and oral clonidine tolerance test for growth hormone secretion. *Arch Dis Child* 1981; 56:852-4.
 27. Chakmakjian ZH, Marks JF, Fink CW: Effect of levodopa (L-Dopa) on serum growth hormone in children with short stature. *Pediatr Res* 1973; 7:71-4.
 28. Root AW, Russ RD: Effect of L-dihydroxyphenylalanine upon serum growth hormone concentrations in children and adolescents. *J Pediatr* 1972; 81:808-13.
 29. Root AW, Saenz-Rodriguez C, Bongiovanni AM et al: The effect of arginine infusion on plasma growth hormone and insulin in children. *J Pediatr* 1969; 74:187-97.
 30. American Academy of Pediatrics: Considerations related to the use of recombinant human growth hormone in children. *Pediatrics* 1997; 127:857-67.
 31. Tauber M, Moulin P, Pienkowski C, et al: Growth hormone (GH) retesting and auxological data in 131 GH-deficient patients after completion of treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:352-6.
 32. Loche S, Bizzarri C, Maghnie M, et al: Results of early reevaluation of growth hormone secretion in short children with apparent growth hormone deficiency. *J Pediatr* 2002; 140:445-9.
 33. Rosenfeld RG, Albertsson-Wikland K, Cassorla F, et al: Diagnostic controversy: the diagnosis of childhood growth hormone deficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:1532-40.
 34. Granada ML, Sanmarti A, Lucas A, et al: Assay-dependent results of immunoassayable spontaneous 24-hour growth hormone secretion in short children. *Acta Paediatr Scand* 1990; Sppul 370:63-70.
 35. Ranke MB, Bierich J: Clinical experience with authentic recombinant somatotropin-German collaborative study. *Acta Paediatr Scand* 1987; Suppl 331:9-17.
 36. Takano K, Shizume K, Hibi I, et al: Clinical trial with authentic recombinant somatotropin in Japan. *Acta Paediatr Scand* 1987; Suppl 331:18-24.
 37. Bayley N, Pinneau SR: Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich-Pyle hand standards. *J Pediatr* 1952; 14:423-41.
 38. Hindmarsh PC, Brook CGD: Short stature and growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol* 1995; 43:133-42.
 39. 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. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3990-3.