

Metabolic effects of growth hormone

Citation for published version (APA):

Hoos, M. B. (2003). *Metabolic effects of growth hormone*. Universiteit Maastricht.

Document status and date:

Published: 01/01/2003

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

SUMMARY

Doctors are frequently confronted with children suspected of having a growth disorder. The following criteria are used to assess whether they are really suffering from such a disorder:

- the child's height is more than 2.5 standard deviations below the average height of the reference population to which the child belongs;
- the child's height is more than 1.3 standard deviations below the expected height based on the parents' height (target height);
- a decrease in height of more than 0.25 standard deviations over one year.

If the child's growth meets one of these criteria, it is examined to detect any underlying pathology. One of the possible causes is growth hormone (GH) deficiency. The main test to establish such a deficiency is a growth hormone stimulation test, which in normal persons shows an increase in serum growth hormone concentrations exceeding 20 mU/l. If two separate tests result in an increase below this value, the child is basically eligible for hormone therapy. However, the diagnostic value of these growth hormone tests has been seriously criticized.

Since growth hormone is excreted in pulses, a serum concentration in one single sample is unable to establish reduced secretion, which is why growth hormone stimulation tests are used. The outcome of such tests, however, is subject to major intra- and inter-individual variations depending on the agent used to stimulate hormone production. In addition, tests implemented at different laboratories should be harmonized to exclude differences at analytical level.

As with all medical interventions, the best proof of an effect is outcome. However, a reliable anthropometric assessment of the effect of growth hormone therapy can only be made after at least 6, but preferably 12 months, of treatment. And since growth hormone treatment involves daily injection and is a costly form of treatment, it would be valuable to be able to assess its effectiveness sooner.

In addition to its effect on growth, growth hormone also affects metabolism, an effect that starts shortly after the treatment is initiated. The present study was undertaken to evaluate whether changes in metabolism, expressed as energy expenditure and body composition, could be used to predict the effects of growth hormone on growth.

The main component of the total daily energy expenditure (TDEE) is the energy needed to maintain all vital body functions, the basal metabolic rate. The amount of energy invested in physical activity is the most variable component of the TDEE. The gold standard to measure TDEE is the doubly labeled water method. When the basal metabolic rate is measured in addition to TDEE, the amount of energy invested in physical activities, expressed as PAL (physical activity level) and AEE (activity related energy expenditure) can be established.

An attempt was made to establish normal values for the relation between activity levels and age by analyzing the results of 17 studies using doubly labeled water. The amount of energy invested in physical activities, expressed as PAL and AEE was found to rise with age. Since no relation was found between age and the ratio of AEE to body weight, the rise in the amount of energy spent on physical activities is probably caused by the rise in body weight.

The children's activity patterns were measured with the help of the Tracmor2. The Tracmor2 is an accelerometer, which records the occurrence and intensity of movements. Activities were categorized as low-intensity (sitting), moderate-intensity (walking) or high-intensity (running). The study showed that children spent a larger percentage of their time on high-intensity activities, as their lower body weight means such activities require less energy expenditure from them than from adults. PAL values were found to be related to the percentage of time spent on low- and high-intensity activities.

Activity patterns of children with normal growth were compared with those of children undergoing a growth hormone therapy. After a year of growth hormone therapy, the patients were subdivided into good responders (change in height > 0.7 standard deviation score (SDS)) and poor responders (change in height < 0.7 SDS). Before the start of the growth hormone therapy, good responders spent a smaller percentage of their active time on high-intensity activities than controls with a normal growth. This difference had disappeared after two weeks of growth hormone therapy. The control group and the group of poor responders showed no such change in activity pattern. In addition to physical activity, we also measured the children's endurance time on a treadmill test. Good responders showed improved endurance time after a year of growth hormone treatment, while poor responders and controls showed no such change in endurance time. These effects on activity patterns could, however, not be used to predict the children's response to growth hormone therapy.

By contrast, changes in body composition were found to have a good predictive value for the effect of growth hormone therapy on the children's growth. Body composition was measured using the deuterium dilution method, and expressed as total body water (TBW). Changes in TBW were divided by the square of the child's height, comparable to what is used in the body mass index ($BMI = \text{weight}/\text{height}^2$), in order to correct for height differences. Among good responders, changes in TBW/height^2 during the first six weeks of growth hormone treatment were more than twice the standard deviation range of the controls. By contrast, poor responders could not be distinguished from controls. We concluded that changes in TBW/height^2 after as little as six weeks predict the effect of growth hormone therapy on the child's growth.

The value of the present study is that six weeks of trial therapy are enough to reliably predict the long-term effect of growth hormone treatment, using a cheap test, which represents no great burden to the patient. The short trial period not only means a greatly reduced burden to the child, but can also have a considerable cost-saving effect.

SAMENVATTING

In de geneeskunde worden dikwijls kinderen gepresenteerd met een vermeende groeistoornis. Om te beoordelen of daarvan ook werkelijk sprake is worden de volgende criteria gehanteerd:

- de lengte van het kind ligt meer dan 2.5 standaard deviaties onder de gemiddelde lengte van de referentiepopulatie waartoe het kind behoort;
- de lengte van het kind ligt meer dan 1.3 standaard deviaties onder de verwachte lengte op basis van de ouderlengte (target height);
- de lengteafbuiging in één jaar is groter dan 0.25 standaard deviaties.

Indien de lengtegroei van een kind aan een van deze criteria voldoet, wordt onderzoek verricht naar onderliggende pathologie. Een van de oorzaken kan groeihormoon(GH)-deficiëntie zijn. De belangrijkste test om een dergelijke deficiëntie aan te tonen is een GH-stimulatietest, waarbij een stijging van de serum GH-concentratie boven 20 mU/l als normaal wordt beschouwd. Bij een geringere stijging, tijdens tenminste twee testen, komt het kind in principe in aanmerking voor een groeihormoon-behandeling. Echter, de diagnostische waarde van groeihormoon testen is aan veel kritiek onderhevig.

Omdat GH pulsatief wordt uitgescheiden kan een enkelvoudige bepaling van de serumconcentratie niet gebruikt worden om een verminderde groeihormoonsecretie vast te stellen. Daarom wordt gebruik gemaakt van groeihormoon-stimulatietesten, waarbij het resultaat echter grote intra- en interindividuele verschillen kan vertonen op basis van het gebruikte agens als stimulator. Daarnaast is harmonisatie van laboratoria noodzakelijk om verschillen in uitslag op analytisch niveau uit te sluiten.

Zoals geldt voor iedere medische interventie is het resultaat het beste bewijs voor een effect. Anthropometrisch is het effect van groeihormoon pas betrouwbaar vast te stellen na een behandeling van tenminste 6 maar bij voorkeur 12 maanden. Omdat een groeihormoonbehandeling dagelijkse injecties met zich meebrengt en een dure behandeling is, is het wenselijk de effectiviteit al op kortere termijn vast te kunnen stellen.

Naast een effect op de groei heeft groeihormoon, al snel na de start van de behandeling, een effect op het metabolisme. De huidige studie is uitgevoerd om te onderzoeken of veranderingen in metabolisme, weerspiegeld in energiegebruik en lichaamssamenstelling, een voorspellingsmaat zijn voor het effect van groeihormoon op de groei.

De grootste component van het totale energiegebruik (TDEE= total daily energy expenditure), is de hoeveelheid energie die in rust wordt gebruikt, ook wel het basaal metabolisme genoemd. De hoeveelheid energie die aan fysieke activiteit wordt besteed is de meest variable component van het TDEE. De gouden standaard om het TDEE te meten is de tweevoudig gemerkt water methode. Wanneer naast het TDEE het basaal metabolisme wordt gemeten, kan de energie die wordt besteed aan fysieke activiteit uitgedrukt als PAL (physical activity level = fysieke activiteiten niveau) en AEE (activity related energy expenditure = activiteit gerelateerde energie) worden bepaald.

Teneinde te komen tot normaalwaarden van activiteit in relatie tot leeftijd werden de gegevens van 17 studies, waarin de tweevoudig gemerkt water methode was gebruikt, geanalyseerd. De hoeveelheid energie besteed aan fysieke activiteit, uitgedrukt als PAL en AEE, bleek te stijgen met de leeftijd. Omdat er geen relatie werd gevonden tussen leeftijd en AEE/gewicht wordt de stijging in de hoeveelheid energie die aan activiteit wordt besteed, waarschijnlijk veroorzaakt door een stijging in gewicht.

Activiteitenpatronen van kinderen werden gemeten met de Tracmor2. Tracmor2 is een versnellingsopnemer die het voorkomen en de intensiteit van beweging registreert. Activiteiten werden onderverdeeld in categorieën van lage (zitten), middelmatige (wandelen) en hoge (rennen) intensiteit. Deze studie toonde aan dat kinderen relatief meer tijd besteden aan activiteiten met een hoge intensiteit in vergelijking met volwassenen, waarschijnlijk omdat hun dit minder energie kost vanwege hun lagere lichaamsgewicht. Ook bleken PAL-waarden gerelateerd aan het percentage van de tijd dat werd besteed aan lage- en hoge- intensiteit activiteiten.

Het activiteitenpatroon van normaal groeiende kinderen werd vergeleken met dat van kinderen die een GH-behandeling kregen. Na een jaar GH-behandeling werden de kinderen onderverdeeld in kinderen die goed (verandering in lengte > 0.7 standaarddeviatie score (SDS)) en matig (verandering in lengte < 0.7 SDS) hadden gereageerd op de GH-behandeling. Voor aanvang van de GH-behandeling besteedden de kinderen die goed reageerden, relatief minder van de tijd dat ze actief waren aan hoge-intensiteit activiteiten dan normaal groeiende controles. Na 2 weken behandeling met GH was dit verschil verdwenen. In de controlegroep en de groep met kinderen die matig reageerden, werd geen verandering in activiteit gevonden. Naast de fysieke activiteit werd het uithoudingsvermogen van de kinderen gemeten. De kinderen die goed reageerden, hielden een inspanningstest langer vol na een jaar behandeling. In de groep kinderen die een matige reactie lieten zien op de GH-behandeling en de controlegroep werd geen verandering gevonden in de tijd dat ze een inspanningstest vol konden houden. Ondanks dat deze effecten op activiteit werden gevonden, konden deze effecten niet worden gebruikt om een reactie van GH op de groei te voorspellen.

Veranderingen in lichaamssamenstelling bleken een sterk voorspellende waarde te hebben voor het effect van GH op de groei. De lichaamssamenstelling werd gemeten met behulp van de deuterium-verdunningsmethode en uitgedrukt in totaal lichaamswater (TBW=total body water). De veranderingen in TBW werden gedeeld door lengte², vergelijkbaar met de body mass index (BMI=gewicht/lengte²), om te corrigeren voor verschillen in lengte. Veranderingen in TBW/lengte² tijdens de eerste 6 weken van de GH-behandeling, waren in de groep met kinderen die goed reageerden op de behandeling groter dan 2 keer de standaarddeviatie-grens van de controles. De kinderen die matig reageerden, konden echter niet worden onderscheiden van de controles. Daarom werd geconcludeerd dat al na 6 weken veranderingen in TBW/lengte² een voorspellende waarde hebben op het effect van GH op de groei.

Het belang van deze studie is dat met behulp van een proefbehandeling van 6 weken op betrouwbare wijze, met behulp van een niet-belastende en goedkope methode, een

uitspraak gedaan kan worden over het lange termijn effect van groeihormoon op de groei. Door de korte duur van de proefbehandeling betekent dit niet alleen een enorme lastenverlichting voor het kind, maar is dit ook economisch zeer aantrekkelijk.