

Efek Pemberian Terapi GH Terhadap Peningkatan Densitas Tulang Pada Pasien Dengan Defisiensi GH

Jason Arvin^{1*}, Robert Suryajaya Hendarto², Stanley Surya Cahyadi³, Ignatius Adithya Pratama Bambang⁴, Angeline Vincentia⁵

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Tarumanagara, Indonesia; jasonarvinw@gmail.com

²Fakultas Kedokteran, Universitas Tarumanagara, Indonesia; Robertsh.sh97@gmail.com

³Fakultas Kedokteran, Universitas Tarumanagara, Indonesia; cahyadistanley@yahoo.com

⁴Fakultas Kedokteran, Universitas Tarumanagara, Indonesia; Adithyapratama1234@gmail.com

⁵Fakultas Kedokteran, Universitas Tarumanagara, Indonesia; angelinevtia@gmail.com

*(Korespondensi e-mail: jasonarvinw@gmail.com)

ABSTRAK

Osteoporosis merupakan keadaan dimana adanya ketidakseimbangan resorpsi dan remodeling tulang yang menyebabkan penurunan densitas mineral tulang dan meningkatkan resiko patah tulang, dimana hal ini sering dialami pada orang yang memiliki defisiensi growth hormone. Terapi growth hormone diberikan dengan tujuan untuk meningkatkan kepadatan mineral tulang dengan cara mendorong pembentukan, resorpsi dan pergantian tulang pada orang dengan defisiensi growth hormone. Tujuan dari tinjauan ini untuk mengetahui efektifitas dan peran terapi growth hormone dalam meningkatkan kepadatan mineral tulang dalam upaya menurunkan resiko terjadinya osteoporosis yang menjadi salah satu factor resiko terjadinya patah tulang pada pasien dengan defisiensi growth hormone. Pencarian literatur melalui collecting data dari artikel yang berkaitan dengan pemberian terapi growth hormone terhadap peningkatan densitas tulang dengan rentan waktu 2013-2023 dengan menggunakan database berupa Pubmed, Google Scholar, Ebsco, Medline, Cochrane, dan Hindawi. Pemberian terapi GH mampu meningkatkan densitas tulang hingga 3,5% dan menurunkan risiko patah tulang hingga 28%. Defisiensi GH dikaitkan dengan kadar pengantian tulang yang rendah, menyebabkan penurunan kepadatan tulang. GH bekerja dengan mendorong sintesis IGF-1 dalam osteoblas dengan mendorong pergantian tulang, termasuk penambahan penanda pembentukan tulang dan penurunan penanda resorpsi tulang. Sehingga terjadi peningkatan kepadatan mineral tulang dan dapat menurunkan risiko terjadinya patah tulang.

Kata kunci: Bone Mineral Density, Fracture, Growth Hormone Therapy, Growth Hormone Deficiency, Osteoporosis

Abstract

Osteoporosis is a condition in which there is an imbalance in bone resorption and remodeling which causes a decrease in bone mineral density and increases the risk of fractures, which is often experienced in people who have growth hormone deficiency. Growth hormone therapy is given with the aim of increasing bone mineral density by encouraging bone formation, resorption and replacement in people with growth hormone deficiency. The purpose of this review is to determine the effectiveness and role of growth hormone therapy in increasing bone mineral density in an effort to reduce the risk of osteoporosis, which is a risk factor for fractures in patients with growth hormone deficiency. Literature search through collecting data from articles related to giving growth hormone therapy to increasing bone density in the 2013-2023 period using databases in the form of Pubmed, Google Scholar, Ebsco, Medline, Cochrane, and Hindawi. GH therapy can increase bone density by up to 3.5% and reduce the risk of fractures by up to 28%. GD deficiency is associated with low level of bone replacement, leading to reduced bone density. GH acts by promoting IGF-1 synthesis in osteoblasts by promoting bone

turnover, including the additional of makers of bone resorption. So that there is an increase in bone mineral density and can reduce the risk of fractures.

Keywords: Bone Mineral Density, Fracture, Growth Hormone Therapy, Growth Hormone Deficiency, Osteoporosis

PENDAHULUAN

Pembentukan mineral tulang dari saat manusia lahir hingga usia remaja berhubungan dengan umur dan jenis kelamin suatu individu. Pada awal masa pubertas, penambahan mineral tulang mencapai puncaknya tidak lama setelah masa remaja yaitu kurang lebih empat tahun setelah titik puncak pertumbuhan tercapai, dan 95% massa tulang individu dewasa biasanya dicapai pada usia 17 untuk perempuan dan 21 untuk laki-laki (Varacallo et al., 2020). Kegagalan untuk mencapai masa tulang puncak sebagai seorang dewasa muda menyebabkan penurunan masa tulang lebih awal yaitu osteopenia atau osteoporosis serta meningkatkan risiko patah tulang pada masa remaja dan dewasa muda (Porter et al., 2022).

Pada osteoporosis, tulang menunjukkan kerusakan secara mikroarsitektur yang disebabkan oleh ketidakseimbangan dari resorpsi dan remodeling tulang yang mengarah ke penurunan atau kehilangan densitas mineral tulang serta meningkatnya risiko patah tulang. Berdasarkan penyebabnya osteoporosis dibagi menjadi primer dan sekunder (Kuřma et al., 2019). Osteoporosis primer berkaitan dengan proses penuaan yang bersamaan dengan penurunan hormon seks. Penyakit-penyakit lain seperti defisiensi hormon pertumbuhan atau pengobatan dari penyakit-penyakit tersebut dapat menyebabkan osteoporosis sekunder (Xiao et al., 2022).

Sekitar 200 juta orang di dunia mengalami osteoporosis, lebih dari 70% dari mereka yang mengalami osteoporosis berusia 80 tahun (Harada et al., 2021). Osteoporosis lebih sering terjadi pada wanita dibandingkan dengan pria. Sekitar 2-8% dari pria dan 9-38% dari wanita terkena osteoporosis. Di seluruh dunia, terdapat sekitar 9 juta kasus patah tulang yang disebabkan oleh osteoporosis (Garcia et al., 2019).

Prevalensi osteoporosis di seluruh dunia mencapai 19,7%, yang dimana presentase terendah terdapat pada negara belanda 4,1% dan tertinggi yaitu negara Turki yang mencapai 52%. Untuk presentasenya juga didapatkan lebih tinggi pada negara berkembang 22,1% dan lebih rendah pada negara maju 14,5% (Yuen et al., 2021). Di Indonesia, berdasarkan data dari kementerian kesehatan prevalensi osteopenia mencapai 41,7% sedangkan untuk osteoporosis mencapai 10,3% , berarti 2 dari 5 penduduk Indonesia memiliki risiko osteoporosis (Gasco et al., 2021).

Growth Hormone (GH) bekerja secara langsung di lapisan perichondrial pada lempeng pertumbuhan tulang yang sedang tumbuh, dan mendorong proliferasi dan diferensiasi pre-kondrosit, serta mendorong sintesis Insulin like Growth Factor-1 (IGF-1) (Jawiarczyk-Przybyłowska et al., 2022). Pre-kondrosit berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi kondrosit di zona proliferasi lempeng pertumbuhan dengan memperoleh kemampuan untuk bereaksi terhadap IGF-1 dan untuk menghasilkan IGF-1. Osteoblas mengekspresikan reseptor GHR dan IGF-1, dan memiliki kemampuan menghasilkan IGF-1 (Isaksson et al., 2020). Oleh karena itu, GH mendorong sintesis IGF-1 dalam osteoblas, dan IGF-1 bekerja pada sel-sel ini melalui sistem autokrin/parakrin (Kontogeorgos et al., 2022). GH mendorong pergantian tulang, termasuk pembentukan tulang dan resorpsi tulang. Sehingga berdampak pada kepadatan mineral tulang suatu individu (Lal & Hoffman, 2020).

Terapi penggantian hormon pertumbuhan pada orang dewasa dengan defisiensi GH masih menjadi tantangan (Kim et al., 2020). Keputusan untuk mengobati orang dewasa dengan

defisiensi GH membutuhkan evaluasi risiko dan manfaatnya terhadap kepadatan massa tulang (Ribeiro de Moura et al., 2022).

Tujuan dari tinjauan ini untuk mengetahui efektifitas dan peran terapi GH untuk meningkatkan kepadatan mineral tulang dalam mencegah terjadinya osteoporosis pada pasien dengan defisiensi GH.

METODE

Penulis melakukan pencarian, pemilahan, dan analisis literatur-literatur ilmiah dengan menggunakan kata kunci berupa *Bone mineral density; Fracture; Growth hormone therapy; Growth hormone deficiency; Osteoporosis*.

Sumber dari literatur yang digunakan didapatkan dari Pubmed, Google Scholar, Ebsco, Medline, Cochrane, Hindawi. Setelah dilakukan pencarian literatur dengan kata kunci dari sumber-sumber tersebut, kemudian dari hasil pencarian dilakukan seleksi jurnal dengan kriteria akses terbuka dan yang memenuhi kriteria adalah sebanyak 14 jurnal. Penulisan dilakukan dengan melakukan peninjauan lengkap dari isi jurnal, diskusi kelompok, dan melakukan pemeriksaan silang terkait sumber primer lainnya (Li et al., 2020).

Hasil dan diskusi disusun secara terstruktur meliputi hubungan osteoporosis dengan BMD, peran dan efektifitas terapi GH terhadap BMD, dan implementasi dari terapi GH.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hubungan Osteoporosis dengan BMD

Beberapa sudi menunjukkan efek stimulasi GH dan IGF-1 pada aktivitas osteoblastik dan osteoklastik, menyebabkan peningkatan pembentukan dan pengganti tulang. GH bekerja dengan meningkatkan pembentukan tulang. Pemberian terapi penggantian rhGH dapat meningkatkan BMD dalam konteks penambahan penanda pembentuk tulang dan penurunan penanda resorpsi tulang (Shevroja et al., 2021).

GH dan IGF-1 dapat merangsang pertumbuhan tulang melalui interaksi hormonal dan dapat mengaktifkan prekondrosit epifisis. GH dapat merangsang produksi osteoprotegerin dan akumulasinya dalam matriks tulang melalui aktivator *receptor activator of nuclear factor-kappaB* (RANK), ligannya (RANK-L), dan sistem osteoprotegerin (Dotevall et al., 2022). Dimana jika terjadi kerusakan mekanisme ini, bisa menyebabkan perubahan besar dalam massa dan gangguan pertumbuhan tulang. Namun pengertian hubungan antara GH dan osteopenia dan efek terhadap kualitas atau mikroarsitektur tulang, dan mekanisme tatalaksana GH terhadap BMD dan mikroarsitektur tulang masih belum jelas.

Kekuatan tulang ditentukan oleh *Bone Mineral Density* (BMD) dan kualitas tulang, yang ditentukan oleh berbagai parameter. *Dual-energy X-ray absorptiometry* (DXA), menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) adalah metode standar emas untuk pengukuran BMD. Hasil BMD harus diinterpretasikan menggunakan Skor-T WHO yang diambil dari tiga bagian tubuh yaitu pinggul, tulang belakang bagian lumbal, dan lengan bawah (Rozenberg et al., 2020).

Peran dan Efektivitas Terapi GH terhadap BMD

Pada studi meta analisis yang diambil dari sebanyak 1340 subjek dimana sebanyak 909 subjek dengan defisiensi growth hormon menerima pengobatan Growth hormone selama 12 bulan atau lebih dengan dosis sebesar 0.2 – 0.96 mg per hari (SHarMa et al., 2021). Peningkatan signifikan pada BMD di lumbal dan leher femur terjadi pada penelitian dengan durasi yang lebih lama. GH merangsang pembentukan tulang dan resorpsi tulang (Mazziotti et al., 2022). Efek dari GH sendiri menonjol pada 6 bulan pertama terapi Growth Hormone menyebabkan adanya peningkatan jumlah unit metabolik dari tulang (Priyanshi Hadke et al., 2022).

Insidensi fraktur juga lebih rendah ditemukan pada pasien yang menerima Growth hormone dibandingkan dengan grup kontrol yang tidak menerima pengobatan growth hormone (Liu et al., 2022). Efek protektif dari hormon pertumbuhan signifikan pada pasien tanpa adanya osteoporosis tetapi pada pasien yang sudah mempunyai osteoporosis pemberian growth hormone tidak memberikan efek protektif maupun menjadi faktor risiko fraktur dikarenakan karena osteoporosis yang sudah terjadi mengakibatkan perubahan yang ireversibel dan tidak dapat diperbaiki oleh penggantian hormon pertumbuhan (Rego et al., 2020).

Pemberian terapi GH pada osteoporosis yang disebabkan oleh post menopause memberikan hasil positif dengan ditemukan adanya penurunan jumlah insidensi fraktur sebesar 28% setelah sepuluh tahun pemberian terapi GH. Growth hormone bekerja dengan meresorpsi tulang yang diikuti oleh pembentukan tulang yang membutuhkan waktu lebih dari 18 bulan untuk memicu mineralisasi tulang dan pembentukan tulang baru.

Implementasi Terapi GH

Terapi GH memberikan efek yang cukup signifikan pada BMD dan insidensi fraktur (Alesi et al., 2021). Dari 55 wanita dengan osteoporosis yang menerima recombinant human GH selama 3 tahun, terdapat peningkatan BMD hingga 3,5% lebih tinggi dibandingkan dengan 25 wanita yang hanya diberikan plasebo (Kuba et al., 2023). Peningkatan BMD pada daerah tulang belakang lumbal dapat mencapai 14% dan dapat mencapai 7% pada tulang femur dengan terapi rhGH selama 2 tahun. Sementara 230 pasien yang mendapat terapi rhGH selama 5 tahun, mengalami peningkatan rata-rata BMD pada tulang lumbal setelah 10 tahun pertama terapi rhGH menjadi 4% diatas baseline. Angka Insidens patah tulang menurun dari 56% menjadi 28% di tahun ke-10 setelah terapi rhGH selama 3 tahun.

Manfaat lain dari pemberian terapi hormon pertumbuhan pada Wanita lansia dalam waktu lebih dari 18 bulan adalah memicu mineralisasi tulang, dimana hormon pertumbuhan bekerja dengan meningkatkan penyerapan tulang melalui aktivasi osteoklas yang diikuti dengan pembentukan tulang (Jha et al., 2019).

Dalam upaya mengurangi kecenderungan timbulnya efek samping seperti kaku sendi, athralgia, myalgia, kesemutan dan edema perifer serta retensi cairan, penelitian ini menyarankan untuk memulai terapi dengan dosis rendah dengan total dosis 0,2-0,4mg/hari subkutan dan perlu di titrasi dalam 6-8 minggu (Hung et al., 2022). Dosis terapi pengganti hormon pertumbuhan dalam jumlah lebih tinggi pada wanita yang mengkonsumsi pengganti estrogen oral, dikarenakan estrogen oral menghambat produksi IGF-1 di liver (Labadzhyan & Melmed, 2022).

Masih kurangnya informasi mengenai pemberian dosis dan safety limit dalam pemberian Growth Hormone Replacement Therapy sehingga dibutuhkan penelitian lebih lanjut di bidang tersebut.

KESIMPULAN

Pada literatur review kali ini didapatkan bahwa pemberian GH efektif untuk meningkatkan BMD terutama pada lumbar spine dan femoral neck walaupun ada beberapa jurnal yang mengatakan bahwa tidak ada hasil yang signifikan antara pemberian GH terhadap peningkatan BMD. Namun pemberian GH tidak dapat menyembuhkan osteoporosis karena osteoporosis bersifat irreversibel. Dosis GH yang diberikan untuk peningkatan BMD juga masih belum diketahui.

Saran

Masih kurangnya penelitian mengenai pengaruh Growth Hormone terhadap BMD, dosis terapi dan lama terapi Growth Hormone terhadap BMD, dan efektivitas terapi Growth Hormone terhadap peningkatan BMD sehingga masih butuh penelitian lebih lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

- Alesi, V., Dentici, M. L., Genovese, S., Loddo, S., Bellacchio, E., Orlando, V., Di Tommaso, S., Catino, G., Calacci, C., Calvieri, G., Pompili, D., Ubertini, G., Dallapiccola, B., Capolino, R., & Novelli, A. (2021). Homozygous HESX1 and COL1A1 Gene Variants in a Boy with Growth Hormone Deficiency and Early Onset Osteoporosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(2), 750. <https://doi.org/10.3390/ijms22020750>
- Dotevall, A., Krantz, E., Barrenäs, M., & Landin-Wilhelmsen, K. (2022). Hearing and Balance Exceed Initial Bone Mineral Density in Predicting Incident Fractures: A 25-Year Prospective Observational Study in Menopausal Women With Osteoporosis. *JBMR Plus*, 6(1), e10551. <https://doi.org/10.1002/jbm4.10551>
- Garcia, J. M., Merriam, G. R., & Kargi, A. Y. (2019). Growth hormone in aging. *Endotext [Internet]*.
- Gasco, V., Cambria, V., Bioletto, F., Ghigo, E., & Grotoli, S. (2021). Traumatic Brain Injury as Frequent Cause of Hypopituitarism and Growth Hormone Deficiency: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 634415. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.634415>
- Harada, D., Ueyama, K., Oriyama, K., Ishiura, Y., Kashiwagi, H., Yamada, H., & Seino, Y. (2021). Switching from conventional therapy to burosumab injection has the potential to prevent nephrocalcinosis in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 34(6), 791–798. <https://doi.org/10.1515/jpem-2020-0734>
- Hung, C., Muñoz, M., & Shibli-Rahhal, A. (2022). Anorexia Nervosa and Osteoporosis. *Calcified Tissue International*, 110(5), 562–575. <https://doi.org/10.1007/s00223-021-00826-3>
- Isaksson, S., Bogefors, K., Åkesson, K., Øra, I., Egund, L., Bobjer, J., Leijonhufvud, I., & Giwercman, A. (2020). Low bone mineral density is associated with hypogonadism and cranial irradiation in male childhood cancer survivors. *Osteoporosis International*, 31(7), 1261–1272. <https://doi.org/10.1007/s00198-020-05285-4>
- Jawiarczyk-Przybyłowska, A., Halupczok-Żyła, J., Syrycka, J., Zembska, A., Kuliczowska-Płaksej, J., & Bolanowski, M. (2022). Trabecular Bone Score and Osteoprotegerin as Useful Tools in the Assessment of Bone Deterioration in Acromegaly. *Frontiers in Endocrinology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.862845>
- Jha, S., Chapman, M., & Roszko, K. (2019). When Low Bone Mineral Density and Fractures Is Not Osteoporosis. *Current Osteoporosis Reports*, 17(5), 324–332. <https://doi.org/10.1007/s11914-019-00529-7>
- Kim, J. H., Chae, H. W., Chin, S. O., Ku, C. R., Park, K. H., Lim, D. J., Kim, K. J., Lim, J. S., Kim, G., Choi, Y. M., Ahn, S. H., Jeon, M. J., Hwangbo, Y., Lee, J. H., Kim, B. K., Choi, Y. J., Lee, K. A., Moon, S.-S., Ahn, H. Y., ... Lee, E. J. (2020). Diagnosis and Treatment of Growth Hormone Deficiency: A Position Statement from Korean Endocrine Society

SUPLEMEN

Volume 15, Suplemen, 2023

<https://myjurnal.poltekkes-kdi.ac.id/index.php/hijp>

- and Korean Society of Pediatric Endocrinology. *Endocrinology and Metabolism*, 35(2), 272–287. <https://doi.org/10.3803/EnM.2020.35.2.272>
- Kontogeorgos, G., Krantz, E., Trimpou, P., Laine, C. M., & Landin-Wilhelmsen, K. (2022). Teriparatide treatment in severe osteoporosis – a controlled 10-year follow-up study. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 23(1), 1011. <https://doi.org/10.1186/s12891-022-05987-2>
- Kuba, V. M., Castro, A. B. S., Leone, C., & Damiani, D. (2023). Osteometabolic profile and bone mass in the transition phase: ethnic differences in Brazilians treated with somatropin during childhood. *Jornal de Pediatria*, 99(2), 168–173. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2022.08.001>
- Kužma, M., Killinger, Z., Jackuliak, P., Vaňuga, P., Hans, D., Binkley, N., & Payer, J. (2019). Pathophysiology of growth hormone secretion disorders and their impact on bone microstructure as measured by trabecular bone score. *Physiological Research*, 68, S121–S129.
- Labadzhyan, A., & Melmed, S. (2022). Risks and Benefits of Growth Hormone Replacement in the Elderly. In *Pituitary Disorders throughout the Life Cycle* (pp. 385–394). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-99918-6_31
- Lal, R. A., & Hoffman, A. R. (2020). Perspectives on long-acting growth hormone therapy in children and adults. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 63(6), 601–607. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000190>
- Li, L., Zhong, L., Zheng, X., You, W., Wang, Y., Yu, J., Wu, X., Ren, W., & Yang, G. (2020). Association between Visceral Fat and Bone Mineral Density in Both Male and Female Patients with Adult Growth Hormone Deficiency. *Biochemistry Research International*, 2020, 1–6. <https://doi.org/10.1155/2020/5079625>
- Liu, S., Yang, H., Xu, H., Zhou, Z., Bai, X., Wang, L., Duan, L., Gong, F., Zhu, H., & Pan, H. (2022). Reduced Bone Mineral Density in Middle-Aged Male Patients with Adult Growth Hormone Deficiency. *Hormone and Metabolic Research*, 54(07), 450–457. <https://doi.org/10.1055/a-1850-7461>
- Mazziotti, G., Lania, A. G., & Canalis, E. (2022). Skeletal disorders associated with the growth hormone–insulin-like growth factor 1 axis. *Nature Reviews Endocrinology*, 18(6), 353–365.
- Porter, J. L., Varacallo, M., & Castano, M. (2022). Osteoporosis (Nursing). In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing. <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
- Priyanshi Hadke, Bhawana Dhanvij, Pratiksha Munjewar, & Aniket Pathade. (2022). Case Report On Vitamin D Resistant Rickets, With Hypothyroidism And Growth Hormone Deficiency. *Journal of Pharmaceutical Negative Results*, 1139–1143. <https://doi.org/10.47750/pnr.2022.13.S07.161>
- Rego, A., Tresguerres, J. A. F., & Tallon, J. M. (2020). Application of growth hormone to reduce osseointegration time in dental implants. *J Dent Health Oral Disord Ther*, 11(4), 116–124.
- Ribeiro de Moura, C., Campos Lopes, S., & Monteiro, A. M. (2022). Determinants of skeletal fragility in acromegaly: a systematic review and meta-analysis. *Pituitary*, 25(6), 780–794. <https://doi.org/10.1007/s11102-022-01256-6>
- Rozenberg, S., Bruyère, O., Bergmann, P., Cavalier, E., Gielen, E., Goemaere, S., Kaufman, J.

SUPLEMEN

Volume 15, Suplemen, 2023

<https://myjurnal.poltekkes-kdi.ac.id/index.php/hijp>

- M., Lapauw, B., Laurent, M. R., De Schepper, J., & Body, J. J. (2020). How to manage osteoporosis before the age of 50. *Maturitas*, 138, 14–25. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.05.004>
- SHarMa, Him., Kumar, A., Sharma, B., Purwar, N., Mathur, S. K., & SARAN, S. (2021). Endocrine causes of secondary osteoporosis in adults: mechanisms and evaluation. *J. Clin. Diagn. Res*, 15(1).
- Shevroja, E., Cafarelli, F. P., Guglielmi, G., & Hans, D. (2021). DXA parameters, Trabecular Bone Score (TBS) and Bone Mineral Density (BMD), in fracture risk prediction in endocrine-mediated secondary osteoporosis. *Endocrine*, 74(1), 20–28. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02806-x>
- Varacallo, M., Seaman, T. J., Jandu, J. S., & Pizzutillo, P. (2020). *Osteopenia*. *StatPearls Treasure Island (FL)*. StatPearls Publishing Copyright.
- Xiao, P.-L., Cui, A.-Y., Hsu, C.-J., Peng, R., Jiang, N., Xu, X.-H., Ma, Y.-G., Liu, D., & Lu, H.-D. (2022). Global, regional prevalence, and risk factors of osteoporosis according to the World Health Organization diagnostic criteria: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis International*, 33(10), 2137–2153. <https://doi.org/10.1007/s00198-022-06454-3>
- Yuen, K. C. J., Alter, C. A., Miller, B. S., Gannon, A. W., Tritos, N. A., Samson, S. L., Dobri, G., Kurtz, K., Strobl, F., & Kelepouris, N. (2021). Adult growth hormone deficiency: Optimizing transition of care from pediatric to adult services. *Growth Hormone & IGF Research*, 56, 101375. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2020.101375>