

Применение гормона роста у детей без дефицита гормона роста

Расширенный реферат статьи Loche S., Carta L., Ibba A., Guzzetti C. Growth hormone treatment in non-growth hormone-deficient children // *Ann Pediatr Endocrinol Metab.*, 2014, Mar, 19 (1), 1–7.

Реферат подготовлен А.С. Погореловой

До 1985 г. гормон роста (ГР) получали из экстрактов гипофиза человека, препарат был доступен в ограниченных количествах исключительно для лечения выраженного дефицита ГР. С увеличением доступности препаратов ГР благодаря технологии рекомбинантной ДНК исследователи стали изучать новые тактики лечения детей с дефицитом ГР, а также других состояний, не сопровождающихся дефицитом ГР. Несмотря на некоторые различия между разными странами, лечение ГР назначается детям с синдромом Шерешевского-Тернера, хронической почечной недостаточностью, синдромом Прадера-Вилли, делецией/мутацией в гене SHOX, а также низкорослым детям, рожденным с малым ростом для собственного срока гестации, и детям с идиопатической низкорослостью. Результаты контролируемых исследований свидетельствуют, что лечение ГР увеличивает конечный рост пациентов с синдромом Шерешевского-Тернера, хронической почечной недостаточностью и низкорослых детей, рост которых при рождении был ниже нормы для соответствующего срока гестации. Согласно имеющимся данным пациенты с дефицитом гена SHOX отвечают на лечение так же, как при синдроме Шерешевского-Тернера. Терапия ГР у детей с идиопатической низкорослостью вызывает умеренное увеличение конечного роста, но в каждом индивидуальном случае результат непредсказуем. По данным неконтролируемых исследований, лечение ГР может быть эффективно также у детей с синдромом Нунан. У пациентов с синдромом Прадера-Вилли введение ГР нормализует рост, состав тела, улучшает когнитивные функции. Судя по всему, при любом показании результат лечения ГР зависит от дозы препарата и продолжительности терапии. В целом лечение ГР при любом показании безопасно и не сопровождается серьезными побочными эффектами.

Введение

До 1985 г. гормон роста (ГР) получали из экстрактов гипофиза человека, и из-за небольшого количества его применение ограничивалось выраженным дефицитом ГР у детей. С увеличением доступности препаратов ГР благодаря технологии рекомбинантной ДНК стало возможным оптимизировать лечение пациентов с дефицитом ГР, а также оценить его эффективность при ряде других заболеваний. В настоящее время лечение ГР одобрено у пациентов с синдромом Шерешевского-Тернера (далее — синдром Тернера), хронической почечной недостаточностью, синдромом Прадера-Вилли, синдромом Нунан, недостатком гена SHOX (ген низкорослости, содержащий гомеобокс), низкорослых детей, рожденных с малым ростом для собственного срока гестации, и детей с идиопатической низкорослостью. В данной статье представлен обзор применения ГР при этих состояниях.

Синдром Тернера

Синдром Тернера — наиболее частая хромосомная патология у жен-

щин, встречающаяся с частотой примерно 1:2000–2500 живорожденных и являющаяся основной причиной низкорослости у девочек. Заболевание вызвано отсутствием или наличием структурных аномалий одной из X-хромосом. Для синдрома характерны низкорослость, гипергонадотропный гипогонадизм и мягкая скелетная дисплазия. Задержка роста обычно начинается в пренатальном периоде, и в первые годы жизни наблюдается прогрессирующее снижение коэффициента стандартного отклонения (SDS) роста [1, 2].

Возможно, что причина низкорослости у девочек с синдромом Тернера многофакторна. Недавние исследования свидетельствуют, что потеря функции одного из аллелей гена SHOX, расположенного на псевдоаутосомной области половых хромосом, является одной из ведущих причин [3]. В этой связи было показано, что деформация костей кисти и запястья у девочек с синдромом Тернера и пациентов с гаплонедостаточностью SHOX одинакова [4]. Конечный рост у нелеченых девочек с синдромом Тер-

нера приблизительно на 20 см ниже, чем у здоровых сверстниц [2].

Лечение низкорослости при синдроме Тернера было одним из первых одобренных показаний к применению ГР. Множество исследований доказали его эффективность в повышении темпов роста и конечного роста при этом заболевании [5]. По результатам первого контролируемого рандомизированного исследования, продолжающегося до достижения конечного роста, средняя прибавка роста в группе лечения составила 7,2 см [6]. В этом исследовании препараты ГР в дозе 0,3 мг/кг в неделю получали 61 пациент в возрасте 8–12 лет на протяжении в среднем 5,7 лет. В более позднем исследовании применения ГР у 27 девочек среднего возраста 8,4 года в дозе 0,1 мг/кг три раза в неделю в течение в среднем 7,4 года прибавка роста составила около 5 см в группе лечения [7]. В оба исследования были включены девочки среднего и старшего возраста в то время, когда низкий рост для них уже был значимой проблемой. Другие исследования показали, что начало лечения ГР до 4 лет норма-

лизует конечный рост [8]. Однако данных о долгосрочной эффективности и безопасности раннего начала применения ГР у девочек с синдромом Тернера до сих пор недостаточно. Рекомендованная доза ГР у девочек с синдромом Тернера (0,035–0,050 мг/кг в день) выше, чем таковая при дефиците ГР. В целом, профиль безопасности лечения ГР хороший, так как до сих пор не выявлено серьезных побочных эффектов, связанных с лечением [5]. Однако рекомендовано регулярное исследование концентрации инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) и состояния углеводного обмена [2].

Анаболические стероиды также широко применяются для улучшения роста девочек с синдромом Тернера [2]. В двух недавно проведенных в Европе исследованиях было показано, что добавление оксандролон к лечению ГР приводит к большей прибавке роста, чем при монотерапии ГР [9, 10]. В голландском исследовании в результате применения комбинации ГР (0,045 мг/кг в день) и оксандролон (0,03 мг/кг в день) средняя прибавка роста оказалась на 2,3 см больше, чем при применении только ГР [9]. Сообщалось о небольшой задержке развития молочных желез в группе лечения ГР с оксандролоном. По результатам британского исследования добавление оксандролон (0,05 мг/кг в день) привело к увеличению конечного роста в среднем на 4,5 см по сравнению с группой монотерапии ГР (0,05 мг/кг в неделю, ежедневные инъекции) [10]. Ни о каких побочных эффектах лечения не сообщалось в этом исследовании.

Девочки с синдромом Тернера в связи с овариальной недостаточностью почти всегда нуждаются в заместительной терапии эстрогенами. До недавнего времени обычной практикой было начинать лечение эстрогенсодержащими препаратами в среднем подростковом возрасте для предотвращения уменьшения конечного роста в результате опосредованного эстрогенами закрытия эпифизарных зон роста. До сих пор ученые не пришли к единому мнению по этому вопро-

су. Quigley et al. показали, что применение низкодозированных препаратов эстрогенов у девочек с 8 лет не изменяет показатели конечного роста по сравнению с монотерапией ГР [11]. Другие исследования свидетельствуют, что лечение ГР и эстрогенами, инициированное около 12 лет, приводит к нормализации конечного роста [11, 12]. Однако в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном в Великобритании, в группе лечения эстрогенами с 14 лет средняя прибавка роста составила на 3,8 см больше, чем в группе девочек, получавших лечение с 12 лет [10]. По данным недавнего проведенного исследования, минимальные дозы эстрогенов, назначаемые с 5 лет, оказывают положительный эффект не только на рост, но и на другие клинические параметры [7]. В этом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании эстрогены в комбинации с ГР ежедневно вводили в дозе 25 нг/кг девочкам в возрасте от 5 до 8 лет и в дозе 50 нг/кг девочкам в возрасте от 8 до 12 лет. Начиная с пубертата пациентки в этих группах получали заместительную терапию эстрогенами в режиме постепенного увеличения дозы. Третья группа получала только плацебо, а четвертая — только ГР. Средний конечный рост у девочек в группах лечения эстрогенами и ГР был на 0,37 SDS выше, чем в группе монотерапии ГР.

Хроническая почечная недостаточность

У большинства детей с хронической почечной недостаточностью (ХПН) низкий рост и сниженные темпы роста обычно не нормализуются с помощью диализа. Причиной этого является комбинация нескольких факторов. Среди них наиболее важными являются алиментарная недостаточность, дисфункция оси ГР/ИФР-1 и терапия кортикостероидами [12]. По результатам нескольких исследований доказано, что лечение ГР повышает темпы роста и ожидаемый рост детей с храни-

ческой болезнью почек [13]. В исследовании Haffner et al. 38 детей изначально допубертатного возраста с ХПН (средний возраст $10,4 \pm 2,2$ года; средний рост на $3,1 \pm 1,2$ SD ниже нормального) в течение в среднем 5,3 лет получали ГР в дозе 0,33 мг/кг в неделю [14]. Их данные сравнивались с показателями 55 детей с ХПН, исходно сопоставимых по возрасту и другим критериям. Средний достигнутый к концу исследования рост в группе лечения ГР составил 165 см у мальчиков и 156 см у девочек. Средний конечный рост детей в группе лечения ГР был на $1,6 \pm 1,2$ SD ниже нормального, что было на 1,4 SD выше расчетного в начале ($p < 0,001$). Напротив, рост в конце исследования детей, не получавших ГР, был на $2,1 \pm 1,2$ SD ниже нормального и на 0,6 SD ниже расчетного в начале работы ($p < 0,001$).

В крупном исследовании с участием 240 пациентов с хронической болезнью почек, получавших лечение ГР в средней дозе 0,30 мг/кг в неделю (KIGS (Международная база данных роста, компания Pfizer): 45 % на консервативной терапии, 28 % на диализе, 27 % непосредственно после трансплантации почки), конечный рост был в пределах нормальных показателей в 40 % случаев [15]. По представленным данным у пациентов на диализе или с выраженной задержкой пубертата был наименее благоприятный результат. База данных KIGS также была использована для построения расчетной модели для оценки клинического ответа на лечение в течение первого года [16]. Согласно этой модели факторами, определяющими 37 % вариабельности воздействия лечения на рост, были: возраст начала лечения, SDS веса, заболевание почек, скорость клубочковой фильтрации в начале лечения и доза ГР. Рекомендованная доза ГР для лечения задержки роста у детей с ХПН составляет 0,05 мг/кг в день.

Синдром Прадера-Вилли
Синдром Прадера-Вилли — это редкое генетическое заболевание, характеризующееся мультисистем-

ными аномалиями, включая гипотонус, гиперфагию и избыточную прибавку веса, маленький размер кистей и стоп, гипогонадизм, низкий рост, задержку общего развития и когнитивные расстройства. У детей с синдромом Прадера-Вилли также часто встречается центральное или обструктивное нарушение дыхания во сне [17]. Распространенность синдрома около 1 на 25 тыс. живорожденных. Заболевание возникает в результате делеции участка хромосомы 15, унаследованной от отца, материнской однопородительской дисомии, дефектов импринтинга или хромосомных транслокаций [17].

Многие из характерных при синдроме Прадера-Вилли явлений напоминают таковые при дефиците ГР, включая низкий рост, мышечную силу и изменение состава тела. Приблизительно у 80 % детей с синдромом Прадера-Вилли наблюдается дефицит ГР, нарушение его секреции в ответ на различные стимулы [18] и снижение спонтанной секреции ГР [19]. Сывороточная концентрация ИФР-1 также снижена у большинства детей [20].

Применение ГР у детей с синдромом Прадера-Вилли перспективно в отношении увеличения роста и нормализации состава тела. Контролируемые исследования показали, что препараты ГР у детей с синдромом Прадера-Вилли увеличивают рост, улучшают состав тела, мышечную силу [21, 22] и оказывают положительный эффект на когнитивные функции [23]. Недавно было опубликовано руководство по лечению ГР пациентов с синдромом Прадера-Вилли [24]. Противопоказаниями к началу лечения ГР являются выраженное ожирение, плохо контролируемый диабет, нелеченое апноэ во сне тяжелой степени, рак, активный психоз. Лечение может быть начато с двухлетнего возраста, до развития ожирения, хотя некоторые авторы считают возможным начинать его в период с 4 до 6-месячного возраста [25].

Среди детей с синдромом Прадера-Вилли и выраженным ожире-

нием, получавших препараты ГР, было зафиксировано несколько внезапных смертей [24]. У таких пациентов лечение может быть инициировано только после полисомнографического исследования [24]. Терапию следует начинать с ежедневной дозы 0,5 мг/м² с последующей коррекцией до рекомендованной дозы 1,0 мг/м² (0,035 мг/кг ежедневно). Уровни ИФР-1 должны поддерживаться в пределах нормальных значений. Внимательный контроль за безопасностью и эффективностью лечения ГР детей с синдромом Прадера-Вилли является обязательным [24].

Синдром Нунан

Синдром Нунан — это аутосомно-доминантное заболевание, которое встречается с частотой 1:1000–1:2500 живорожденных [26]. Клиническая картина включает раннее расстройство питания, характерные изменения черт лица, поражение сердца (стеноз клапана легочной артерии или гипертрофическая кардиомиопатия), деформацию грудной клетки и позвоночника и нерезко выраженную умственную отсталость. Приблизительно у 50–70 % пациентов с синдромом Нунан наблюдается низкий рост. Средний рост во взрослом возрасте варьирует от 145 до 162,5 см у мужчин и от 135 до 151 см у женщин [27].

Синдром Нунан возникает в результате мутаций в генах, кодирующих белки пути сигнальной трансдукции RAS-МАРК [28]. Около 30–60 % случаев синдрома Нунан вызвано мутациями гена RTPN11, который кодирует белок тирозин фосфатаза SHP2 [28]. Были описаны также мутации в генах KRAS, RAF1, SOS1, NRAS и SHOC2. Однако не у всех пациентов с синдромом Нунан имеется поддающаяся идентификации мутация.

Низкорослость наиболее часто встречается у пациентов с мутациями в гене RTPN11. Это может быть связано с тем, что рецепторный белок тирозин фосфатаза SHP2 участвует в передаче сигнала от ГР. В некоторых исследова-

ниях сообщалось о слабом клиническом ответе на лечение ГР и снижение сывороточных концентраций ИФР-1 у пациентов с мутациями в гене RTPN11 [29], тогда как в других продемонстрировано увеличение роста после длительного лечения детей с синдромом Нунан как с наличием, так и с отсутствием мутаций в гене RTPN11 [30].

Применение ГР у пациентов с синдромом Нунан недавно было одобрено Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA — Food and Drug Administration) в США. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что краткосрочная терапия ГР повышает темпы роста [31]. В обзоре Dahlgren представлены данные конечного роста пациентов с синдромом Нунан, у которых прибавка роста в ходе лечения составила 0,6–2,0 SDS [32]. Romano et al. опубликовали результаты ретроспективного исследования с участием 65 пациентов с синдромом Нунан из базы данных Национального объединенного исследования роста в США, получавших лечение ГР в средней дозе 0,047 мг/кг в день в среднем в течение 5,6 года [33]. Среднее превышение роста в конце исследования, близкого к конечному, оказалось выше ожидаемого роста на $10,9 \pm 4,9$ и $9,2 \pm 4,0$ см у мужчин и женщин соответственно. В представленных исследованиях доза ГР варьировала от 0,035 до 0,066 мг/кг в день, и результаты зависели от дозы и продолжительности терапии. Ни о каких побочных эффектах, связанных с лечением ГР, не сообщалось. Тем не менее до сих пор недостаточно контролируемых исследований, изучавших лечение ГР при синдроме Нунан. Применение ГР при этом заболевании до сих пор не одобрено в Европе.

Дефицит гена SHOX

Ген SHOX расположен на псевдоаутосомной области половых хромосом. Гаплонедостаточность или полное отсутствие функции гена SHOX приводит к атипичной пролиферации и дифференцировке

хондроцитов, в результате чего возникает задержка роста длинных костей начиная с эмбрионального периода и вплоть до последующих периодов внутриутробной и постнатальной жизни [34]. Дефицит гена SHOX выявлен при ряде заболеваний, включая синдром Лери-Вейля, мезомелическую дисплазию Лангера, синдром Тернера, и у детей с идиопатической низкорослостью [3]. Интересно, что у девочек допубертатного возраста с синдромом Тернера и у детей с изолированным дефицитом гена SHOX обнаружено одинаковое строение лучевой кости [4].

По результатам двухлетнего рандомизированного клинического исследования терапия ГР в дозе 0,05 мг/кг в день привела к повышению роста пациентов с дефицитом гена SHOX [35]. В более позднем исследовании 57 % пациентов с дефицитом гена SHOX ($n = 28$) и 32 % пациентов с синдромом Тернера в результате лечения ГР в течение в среднем 6–7 лет достигли конечного роста выше, чем -2 SD [36]. Лечение не повлияло на половое созревание, и не сообщалось ни о каких ассоциированных с ГР побочных эффектах.

Рожденные с малым ростом для собственного срока гестации

Дети, рожденные с малым ростом к сроку гестации, т. е. с весом/длиной менее 2 SD для собственного гестационного периода, имеют риск низкого роста во взрослом возрасте. Хотя большинство из них наверстывают рост в первые 2–3 года жизни, около 10 % будут постоянно иметь низкий рост [37, 38].

Было опубликовано несколько исследований по применению ГР у детей, рожденных с малым ростом. В результате органами государственного регулирования и контроля США в 2001 г. было одобрено назначение ГР в дозе 0,07 мг/кг в день детям, рожденным с малым ростом, которые не наверстали рост к двум годам жизни. Годом позже в Европе было также разрешено лечение ГР в дозе 0,035 мг/кг в день после достиже-

ния четырехлетнего возраста. С того времени было опубликовано более 30 исследований [39], четыре из которых были контролируемыми [40–43]. В рандомизированном исследовании van Pateren et al. проводили лечение ГР в двух группах детей, рожденных с малым ростом, 28 и 26 человек (средний возраст 8 лет) в дозах 0,033 мг/кг в день и 0,067 мг/кг в день соответственно в течение 7,9 и 7,5 лет [40]. Конечный рост был на 1,2 и 1,4 SDS соответственно выше, чем в контрольной группе. Carel et al. применяли ГР у 102 пациентов в возрасте 12,7 лет в дозе 0,067 мг/кг в день в течение в среднем 2,7 года [41]. Конечный рост был на 1,1 SDS выше, чем в контрольной группе. В исследовании Dahlgren et al. представлены результаты 77 пациентов в возрасте 10,7 лет, получавших ГР в дозе 0,033 мг/кг в день в течение 5,5–8,8 года [42]. Средний конечный рост был на 0,6 SDS выше, чем у нелеченых пациентов. Они также сообщили, что конечный рост был значительно выше (на 0,4 SDS) у пациентов, лечение которых было начато на два года позже наступления пубертатного периода. Van Dijk et al. лечили ГР 37 пациентов в возрасте 8,5 лет в дозе 0,033–0,066 мг/кг в день в течение 7,3 года [43]. Конечный рост в группе лечения был на 1,2 SDS выше, чем в контрольной группе. Maiorana и Cianfarani в результате проведенного метаанализа заключили, что среди 391 ребенка, включенного в четыре контролируемых исследования, конечный рост в группе лечения превысил таковой в группе контроля на 0,9 SDS при отсутствии значимых различий между двумя режимами разных доз [39]. Клинический ответ на терапию зависит от дозы, возраста и роста в начале лечения и среднего роста родителей [39]. Лечение ГР также оказывает положительный эффект на состав тела, минеральную плотность костей и мышечную функцию [44]. До сих пор не сообщалось о побочных эффектах лечения ГР детей, рожденных с малым ростом для собственного срока гестации [43].

Учитывая данные об ограниченной эффективности препаратов ГР, назначенных в начале пубертатного периода [42], Lern et al. изучали влияние ГР и аналога гонадотропин-рилизинг гормона в рандомизированном клиническом исследовании [45]. Они сделали вывод, что у детей, рожденных с малым ростом и имеющих низкий рост к моменту наступления пубертатного периода, может быть эффективным комбинированное лечение ГР и гонадолиберином.

Идиопатическая низкорослость

Согласно последнему консенсусу идиопатическая низкорослость определена как состояние, при котором рост индивидуума более чем на 2 SDS ниже соответствующего данному возрасту, полу и популяции среднего роста без признаков системной, эндокринной, алиментарной или хромосомной патологии [46]. Идиопатическая низкорослость представляет собой гетерогенную группу детей с конституциональной задержкой роста, пубертата, семейной низкорослостью и детей, причины низкого роста у которых не определены. Дети с идиопатической низкорослостью рождаются с нормальным весом.

Ряд исследований показал, что краткосрочный курс терапии ГР (6–12 месяцев) увеличивает темпы роста у большинства детей [47]. Прибавка в росте в течение первого года лечения напрямую зависит от дозы ГР, частоты еженедельных инъекций и находится в обратной связи с показателем темпов роста до лечения [47]. На сегодняшний день более 20 исследований свидетельствуют о достижении близкого к конечному или конечного роста у детей с идиопатической низкорослостью в результате лечения ГР [48]. Только три из них — рандомизированные и контролируемые [49–51]. McCaughey et al. представили результаты рандомизированного клинического исследования с участием 10 девочек низкого роста в возрасте $6,2 \pm 0,4$ лет, получавших лечение ГР в течение в среднем 6,2 года в дозе 0,06 мг/кг

в день [49]. Средний рост в конце исследования в группе лечения оказался на 7 см выше, чем в контрольной группе, и достиг расчетных на основе генетических данных значений, тогда как в контрольной группе только 38 % девочек выросли до расчетного уровня. По данным Leshek et al., средний конечный рост у 22 детей с идиопатической низкорослостью в возрасте $12,5 \pm 1,6$ года, получавших лечение ГР в дозе 0,22 мг/кг в неделю (разделенную на три инъекции в неделю) в течение $4,4 \pm 1,6$ года, был на 0,5 SDS выше, чем в контрольной группе [50]. В исследовании Albertsson-Wikland et al. средний конечный рост у 49 детей с идиопатической низкорослостью среднего возраста $11,5 \pm 1,3$ года, получавших лечение ГР в дозе 0,033–0,067 мг/кг ежедневно, был на 0,6 SDS выше, чем в контрольной группе [51]. Во всех исследованиях наблюдалась большая вариабельность индивидуального клинического ответа на лечение [48–51]. Обозначен ряд факторов, позволяющих предположить исход лечения. Среди них возраст начала лечения (чем моложе, тем эффективнее), рост в начале лечения (чем выше, тем лучше), выраженность клинического ответа в течение первого года, доза ГР и средний возраст родителей [47, 48–51]. Результаты контролируемых исследований до конечного роста у детей с идиопатической низкорослостью были недавно проанализированы в метаанализе [52]. Продемонстрировано, что рост во взрослом возрасте у детей, получавших лечение ГР, превышает конечный рост детей в контрольной группе со средней разницей 0,65 SDS (около 4 см). В целом ГР у детей с идиопатической низкорослостью имеет благоприятный профиль безопасности, аналогичный таковому у пациентов с дефицитом ГР [53].

Выводы

Лечение ГР показано пациентам с дефицитом ГР и при некоторых состояниях, не сопровождающихся дефицитом ГР, включая синдром Тернера, ХПН, синдром Прадера-Вилли, низкорослым детям,

рожденным с малым ростом и пациентам с дефицитом гена SHOX. FDA также одобрило применение ГР у детей с синдромом Нунан и идиопатической низкорослостью. Имеющиеся данные свидетельствуют, что лечение ГР эффективно при всех вышеперечисленных состояниях, так как повышает конечный рост, улучшает состав тела и костный метаболизм. Однако клинический ответ на лечение отличается высокой вариабельностью и сложно прогнозируем. Таким образом, при решении вопроса о лечении ГР конкретного ребенка необходимо принимать во внимание все возможные клинические, психосоциальные и аксиологические аспекты. Клинический ответ на лечение ГР, по-видимому, в основном зависит от возраста начала лечения и дозы ГР. Опыт применения рекомбинантного ГР в течение около 30 лет показал хороший профиль безопасности с отсутствием заявленных побочных эффектов при каком-либо из вышеперечисленных показаний.

Литература

1. Bondy CA. Turner Syndrome Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group // *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 10–25.
2. Davenport ML. Approach to the patient with Turner syndrome // *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1487–95.
3. Rao E, Weiss B, Fukami M, Rump A, Niesler B, Mertz A, et al. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome // *Nat Genet* 1997; 16: 54–63.
4. Soucek O, Zapletalova J, Zemkova D, Snajderova M, Novotna D, Hirschfeldova K, et al. Prepubertal girls with Turner syndrome and children with isolated SHOX deficiency have similar bone geometry at the radius // *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: E1241–7.
5. Baxter L, Bryant J, Cave CB, Milne R. Recombinant growth hormone for children and adolescents with Turner syndrome // *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1): CD003887.
6. Stephure DK; Canadian Growth Hormone Advisory Committee. Impact of growth hormone supplementation on adult height in turner syndrome: results of the Canadian randomized controlled trial // *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3360–6.
7. Ross JL, Quigley CA, Cao D, Feuillan P, Kowal K, Chipman JJ, et al. Growth hormone plus childhood low-dose estrogen in Turner's syndrome // *N Engl J Med* 2011; 364: 1230–42.
8. Linglart A, Cabrol S, Berlier P, Stuckens C, Wagner K, de Kerdanet M, et al. Growth hormone treatment before the age of 4 years prevents short stature in young girls with Turner syndrome // *Eur J Endocrinol* 2011; 164: 891–7.
9. Menke LA, Sas TC, de Muinck Keizer-Schrama SM, Zandwijken GR, de Ridder MA, Odink RJ, et al. Efficacy and safety of oxandrolone in growth hormone-treated girls with turner syndrome // *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1151–60.
10. Gault EJ, Perry RJ, Cole TJ, Casey S, Paterson WF, Hindmarsh PC, et al. Effect of oxandrolone and timing of pubertal induction on final height in Turner's syndrome: randomised, double blind, placebo controlled trial // *BMJ* 2011; 342: d1980.
11. Quigley CA, Crowe BJ, Anglin DG, Chipman JJ. Growth hormone and low dose estrogen in Turner syndrome: results of a United States multi-center trial to near-final height // *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2033–41.
12. Mehls O, Wuhl E, Tonshoff B, Schaefer F, Nissel R, Haffner D. Growth hormone treatment in short children with chronic kidney disease // *Acta Paediatr* 2008; 97: 1159–64.
13. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Growth hormone for children with chronic kidney disease // *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2: CD003264.
14. Haffner D, Schaefer F, Nissel R, Wuhl E, Tonshoff B, Mehls O. Effect of growth hormone treatment on the adult height of children with chronic renal failure. German Study Group for Growth Hormone Treatment in Chronic Renal Failure // *N Engl J Med* 2000; 343: 923–30.
15. Nissel R, Lindberg A, Mehls O, Haffner D; Pfizer International Growth Database (KIGS) International Board. Factors predicting the near-final height in growth hormone-treated children and adolescents with chronic kidney disease // *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1359–65.
16. Mehls O, Lindberg A, Nissel R, Haffner D, Hokken-Koelega A, Ranke MB. Predicting the response to growth hormone treatment in short children with chronic kidney disease // *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 686–92.
17. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome // *Genet Med* 2012; 14: 10–26.
18. Grugni G, Crino A, Pagani S, Meazza C, Buzi F, De Toni T, et al. Growth hormone secretory pattern in non-obese children and adolescents with Prader-Willi syndrome // *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011; 24: 477–81.
19. Diene G, Mimoun E, Feigerlova E, Caula S, Molinas C, Grandjean H, et al. Endocrine disorders in children with Prader-Willi syndrome: data from 142 children of the French database // *Horm Res Paediatr* 2010; 74: 121–8.
20. Eiholzer U, Stutz K, Weinmann C, Torresani T, Molinari L, Prader A. Low insulin, IGF-I and IGFBP-3

- levels in children with Prader-Labhart-Willi syndrome // *Eur J Pediatr* 1998; 157: 890–3.
21. Bakker NE, Kuppens RJ, Siemensma EP, Tummers-de Lind van Wijngaarden RF, Festen DA, Bindels-de Heus GC, et al. Eight years of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome: maintaining the positive effects // *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4013–22.
 22. Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB. Growth hormone improves body composition, fat utilization, physical strength and agility, and growth in Prader-Willi syndrome: A controlled study // *J Pediatr* 1999; 134: 215–21.
 23. Siemensma EP, Tummers-de Lind van Wijngaarden RF, Festen DA, Troeman ZC, van Alfen-van der Velden AA, Otten BJ, et al. Beneficial effects of growth hormone treatment on cognition in children with Prader-Willi syndrome: a randomized controlled trial and longitudinal study // *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2307–14.
 24. Deal CL, Tony M, Hoybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS, et al. GrowthHormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome // *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: E1072–87.
 25. Carrel AL, Moerchen V, Myers SE, Bekx MT, Whitman BY, Allen DB. Growth hormone improves mobility and body composition in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome // *J Pediatr* 2004; 145: 744–9.
 26. Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, Zampino G, Brunner HG, Kremer H, et al. Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome // *Nat Genet* 2001; 29: 465–8.
 27. Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, Gelb BD, Hall B, Pierpont ME, et al. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines // *Pediatrics* 2010; 126: 746–59.
 28. Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, Gelb BD. Noonan syndrome // *Lancet* 2013; 381: 333–42.
 29. Limal JM, Parfait B, Cabrol S, Bonnet D, Leheup B, Lyonnet S, et al. Noonan syndrome: relationships between genotype, growth, and growth factors // *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 300–6.
 30. Noordam C, Peer PG, Francois I, De Schepper J, van den Burgt I, Otten BJ. Long-term GH treatment improves adult height in children with Noonan syndrome with and without mutations in protein tyrosine phosphatase, nonreceptor-type 11 // *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 203–8.
 31. Chacko EM, Rapaport R. Short stature and its treatment in Turner and Noonan syndromes // *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012; 19: 40–6.
 32. Dahlgren J. GH therapy in Noonan syndrome: Review of final height data // *Horm Res* 2009; 72 Suppl 2: 46–8.
 33. Romano AA, Dana K, Bakker B, Davis DA, Hunold JJ, Jacobs J, et al. Growth response, near-adult height, and patterns of growth and puberty in patients with Noonan syndrome treated with growth hormone // *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2338–44.
 34. Munns CJ, Haase HR, Crowther LM, Hayes MT, Blaschke R, Rappold G, et al. Expression of SHOX in human fetal and childhood growth plate // *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4130–5.
 35. Blum WF, Crowe BJ, Quigley CA, Jung H, Cao D, Ross JL, et al. Growth hormone is effective in treatment of short stature associated with short stature homeobox-containing gene deficiency: two-year results of a randomized, controlled, multicenter trial // *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 219–28.
 36. Blum WF, Ross JL, Zimmermann AG, Quigley CA, Child CJ, Kalifa G, et al. GH treatment to final height produces similar height gains in patients with SHOX deficiency and Turner syndrome: results of a multicenter trial // *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: E1383–92.
 37. Saenger P, Czernichow P, Hughes I, Reiter EO. Small for gestational age: short stature and beyond // *Endocr Rev* 2007; 28: 219–51.
 38. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johansson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society // *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 804–10.
 39. Maiorana A, Cianfarani S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children born small for gestational age // *Pediatrics* 2009; 124: e519–31.
 40. Van Pareren Y, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, Hokken-Koelega A. Adult height after long-term, continuous growth hormone (GH) treatment in short children born small for gestational age: results of a randomized, double-blind, dose-response GH trial // *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3584–90.
 41. Carel JC, Chatelain P, Rochiccioli P, Chaussain JL. Improvement in adult height after growth hormone treatment in adolescents with short stature born small for gestational age: results of a randomized controlled study // *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1587–93.
 42. Dahlgren J, Wikland KA; Swedish Study Group for Growth Hormone Treatment. Final height in short children born small for gestational age treated with growth hormone // *Pediatr Res* 2005; 57: 216–22.
 43. van Dijk M, Bannink EM, van Pareren YK, Mulder PG, Hokken-Koelega AC. Risk factors for diabetes mellitus type 2 and metabolic syndrome are comparable for previously growth hormone-treated young adults born small for gestational age (sga) and untreated short SGA controls // *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 160–5.
 44. Schweizer R, Martin DD, Schonau E, Ranke MB. Muscle function improves during growth hormone therapy in short children born small for gestational age: results of a peripheral quantitative computed tomography study on body composition // *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2978–83.
 45. Lem AJ, van der Kaay DC, de Ridder MA, Bakker-van Waarde WM, van der Hulst FJ, Mulder JC, et al. Adult height in short children born SGA treated with growth hormone and gonadotropin releasing hormone analog: results of a randomized, dose-response GH trial // *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 4096–105.
 46. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, et al. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop // *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4210–7.
 47. Loche S, Casini MR, Ubertini GM, Cappa M. Growth hormone treatment in non-growth hormone-deficient short children // *J Endocrinol Invest* 2005; 28: 193–8.
 48. Ranke MB. Treatment of children and adolescents with idiopathic short stature // *Nat Rev Endocrinol* 2013; 9: 325–34.
 49. McCaughey ES, Mulligan J, Voss LD, Betts PR. Randomised trial of growth hormone in short normal girls // *Lancet* 1998; 351: 940–4.
 50. Leschek EW, Rose SR, Yanovski JA, Troendle JF, Quigley CA, Chipman JJ, 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.
 51. Albertsson-Wikland K, Aronson AS, Gustafsson J, Hagenas L, Ivarsson SA, Jonsson B, et al. Dose-dependent effect of growth hormone on final height in children with short stature without growth hormone deficiency // *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4342–50.
 52. Deodati A, Cianfarani S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children with idiopathic short stature: systematic review // *BMJ* 2011; 342: c7157.
 53. Kemp SF, Kuntze J, Attie KM, Maneatis T, Butler S, Frane J, et al. Efficacy and safety results of long-term growth hormone treatment of idiopathic short stature // *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5247–53.